(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. Dr. *Eduard Pernkopf*]
und dem Pathologischen Institut der Wiener städtischen allgemeinen Poliklinik
[Vorstand: Doz. Dr. med. habil. *Hans Homma*].)

Ein Fall von Situs viscerum inversus partialis, Verdoppelung des Ductus venosus Arantii und Dystopie des linken Herzohres.

Von
Hans Homma.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Februar 1943.)

Wie sehr auch die Pathologie einerseits zur Erklärung der Entstehung von Mißbildungen auf die Ergebnisse der morphologischen Embryologie angewiesen ist, so kann andererseits die Analyse der Mißbildungen Licht auf die gegenseitige Abhängigkeit verschiedener Entwicklungsvorgänge in der Keimlingsgenese werfen, die durch das reine Studium der formalen Genese nicht aufgehellt werden könnten. Derartige Abhängigkeitsverhältnisse der Entwicklungen örtlich benachbarter Organe oder Organteile konnten an frei sich entwickelnden Amphibieneiern für frühe Stadien experimentell aufgeklärt werden. Selbstverständlich fällt das Experiment für intrauterine Keimlinge von vornherein aus. Um so wertvoller sind gleichsam von der Natur angestellte Experimente, wie wir sie in Fällen von Mißbildungen vor uns haben. So konnte an der Hand von einer nun schon größeren Anzahl von Fällen partiell inversen Situs der Bauchorgane, die unter Berücksichtigung der modernen Ergebnisse der Darmentwicklung (*Pernkopf* 1922, 1924, 1925) die weitgehende Unabhängigkeit der zum definitiven Situs führenden Bewegungen der einzelnen Darmabschnitte voneinander dadurch nachgewiesen werden, daß diese Darmabschnitte diese Bewegungen unabhängig voneinander in solitem oder inversem Sinne ausführen können, eine Tatsache, die zeigt, daß diejenigen Faktoren, die für diese Bewegungen bestimmend sind, in dem betreffenden Organgewebe selbst verankert sein müssen und daß mithin den Milieueinflüssen etwa im Sinne einer Platzanweisung (den Ausdruck entnehme ich der Arbeit *Stengel* 1934) des einen Organs durch ein anderes keine oder keine wesentliche Bedeutung zukommt. Es liegt also im Stadium der Durchführung der Darmbewegungen zur Erreichung des definitiven Situs, um ein geläufiges Wort der Entwicklungsmechanik zu gebrauchen, eine mehr oder weniger unbedingte Determination vor. Diese Feststellung hat besondere Bedeutung mit Rücksicht auf die Tatsache, daß die feingewebliche Entwicklung

in frühen Stadien des Amphibienkeims weitgehend von Milieueinflüssen abhängig ist; doch sind auch unter diesen Verhältnissen die dem Gewebe innewohnenden Entwicklungstendenzen je nach der Keimart früher oder später schon dominierend. Unter physiologischen Verhältnissen wirken sich nun endogene und exogene Faktoren harmonisch zum Zwecke der Erreichung physiologischer Form aus; dies wurde durch die Formulierung des Prinzips der doppelten Sicherheit (*H. Braus* 1906) gut charakterisiert. Nach dem oben Gesagten ruht die Realisierung der normalen Topik der Baucheingeweide ausschließlich auf den immanenten Wachstumstendenzen; in diesen relativ späten Entwicklungsstadien scheint also wenigstens für das hier in Rede stehende Spezialgebiet eine doppelte Sicherheit zu fehlen. Die allenfalls vor Erringung dieser Erkenntnis angenommenen Milieueinflüsse hätten ja im Falle der Entwicklungsbewegungen des Darmes schwerlich anderer als mechanischer Natur sein können, während die Experimente von *J. Holtfreter* zeigten, daß die Induktoren auf die feingewebliche Genese in frühen Stadien der Amphibienkeimbildung chemischer Natur sind. Mechanischen Milieueinflüssen kommt bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse überhaupt nur eine sehr geringe kausale Bedeutung für die formale Genese zu. Wenn wir von der Modellierung parenchymatöser plastischer Organe wie etwa Leber oder Niere absehen, zeigte sich immer wieder, daß die den Geweben immanenten Wachstumstendenzen sich auch gegen scheinbar schwere mechanische Hindernisse durchsetzen und die oft voreilige Annahme des entscheidenden Einflusses derartiger mechanischer Ursachen nach gründlicherer Untersuchung aufgegeben werden mußte.

Begreiflicherweise kann invers nur ein asymmetrisches Organ gebildet sein, nicht ein symmetrisches. So kann von einer Inversion der Schilddrüse, der Harnblase, der Prostata usw. nicht gesprochen werden. Auch das Gehirn kann nicht invers sein, solange wir es als makroskopisch symmetrisches Organ betrachten. Das ändert sich allerdings, wenn wir die feingewebliche Architektur des Gehirns berücksichtigen; dann kann auch beim Gehirn von Inversion die Rede sein. Ja, es bedarf nicht einmal einer bereits realisierten Asymmetrie. Auch eine prospektive, noch nicht erkennbare, aber anlagemäßig zwangsläufig zu supponierende genügt als Vorbedingung für ein inverses Verhalten.

Inversion kann, wie *Pernkopf* 1926 erstmalig präzisierte, sowohl die Form des Organs als auch die Lage desselben betreffen. Jedes in sich asymmetrische Organ kann einmal spiegelbildlich zu seiner soliten Form gebildet sein und muß dann als forminvers bezeichnet werden. Nicht so einfach liegen die Verhältnisse bezüglich der Lageinversion. Nicht jede kontralaterale Lage eines Organs mit solit asymmetrischer Lagerung muß auf Inversion zurückzuführen sein, es kann sich z. B. um eine Verschiebung durch Exsudatansammlungen oder Tumoren handeln;

so kann das Herz oder das Sigma nach rechts verlagert werden. Selbstverständlich liegt in solchen Fällen keine Inversion vor. Aber auch nicht jede kontralaterale Lage eines Organs im inversen Milieu muß auf eine Lageinversion im gewöhnlichen Sinne beziehbar sein. Es können auch inverse Entwicklungsbewegungen ein Organ rein mechanisch zwangsläufig verlagern, ohne daß dieses Organ selbst durch seine ihm innewohnenden Wachstumstendenzen zu dieser Verlagerung aktiv beiträgt. Dies trifft bei inverser Wendung des Magens und damit des großen Netzes für die Milz zu. Während die Lageinversion des Magens primären Wachstumsvorgängen dieses Intestinalabschnittes ihre Entstehung verdankt, mithin die Ursachen der Inversion im lageinversen Organ selbst gelegen sind, wird die Milz nur passiv durch das inverse Milieu in die inverse Lage gebracht.

Nur unter Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse und der Tatsachen der normalen Keimlingsgeschichte kann die schwere Aufgabe gelingen, Fälle von partiellem Situs viscerum inversus befriedigend aufzuklären. Diese Fälle bieten eine ganz besondere Fülle von Varianten, weil dabei nicht nur alle möglichen Kombinationen von inversen und soliten Wachstumstendenzen zur Realisierung gelangen, sondern auch diese Realisierung vielfach nur zum Teil durchgeführt wird, mithin auch Hemmungsbilder den Konflikt inverser und soliter Tendenzen komplizieren. Auch wird oft primär zu anomal asymmetrischen Verhältnissen führendes Wachstum sekundär zwangsläufig zu Formanomalien benachbarter, an sich normal veranlagter Organe führen.

Nach all dem Gesagten erscheint die gründliche Analyse aller Fälle von partiell inversem Situs nach modernen Gesichtspunkten geboten und ihre Veröffentlichung gerechtfertigt. In diesem Sinne sei der folgende Fall mitgeteilt:

Es handelt sich um eine 50 cm lange weibliche Totgeburt mit den äußeren Zeichen der Reife, die von der Wiener städtischen Frauenklinik Brigittenau der Wiener städtischen allgemeinen Poliklinik zur Sektion übersandt wurde. Bei der äußeren Besichtigung fällt der kurze Hals sowie ein starker rechtsseitiger Pes equino-varus auf. Im Nacken sitzt eine mandarinengroße Myelomeningocele. Ein Knochenkern in den distalen Femurepiphysen fehlt; die Epiphysengrenzen scharf, regelmäßig. Das Röntgenbild zeigt entsprechend der Meningocele eine ausgedehnte Rhachischisis sowie eine Unterentwicklung des 6. Brustwirbelkörpers, der beträchtlich verschmälert erscheint. Der Situs viscerum der Eltern des Kindes röntgenologisch solit.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle fällt sofort die weitgehend symmetrische Lage und Form der Leber auf, die in ziemlich gleichem Maße beide Hälften der Zwerchfellkuppe ausfüllt (Abb. 1). Diese Symmetrisierung der Leber wird noch dadurch unterstrichen, daß zwei Nabelvenen am Rande je eines Ligamentum falciforme in die Leber symmetrisch zur Mittellinie einmünden. Die Gallenblasenkuppe ist zunächst nicht sichtbar, überragt mithin nicht den im allgemeinen etwas plumpen Leberrand. Der Magen liegt rechts unter der Leber und weist eine gehörige Form auf. Die Incisura cardiaca ist wenig, aber deutlich ausgebildet. Im rechten Hypochondrium findet sich eine 32 : 14 : etwa 8 mm große Milz. Den nach hinten

und etwas seitlich abfallenden Anteilen der rechten Zwerchfellkuppe liegt eine zweite Milz von den Ausmaßen 25 : 15 : etwa 7 mm mit ihrer konvexen Oberfläche eng an. Sie berührt weiter breitflächig die dorsalen seitlichen Partien des rechten Leberlappens, so daß sie zunächst als Ausbuchtung desselben imponiert. Etwas caudal des Hilus dieser Milz eine kaum linsengroße Nebenmilz. Sämtliche drei Milzen liegen völlig intraomental, dementsprechend sieht ihr Hilus lateral- und dorsalwärts.

An den durch eine starke Ringmuskulatur gut gekennzeichneten, knapp links der Medianebene gelegenen Pförtner, schließt nach links zu der Zwölffingerdarm

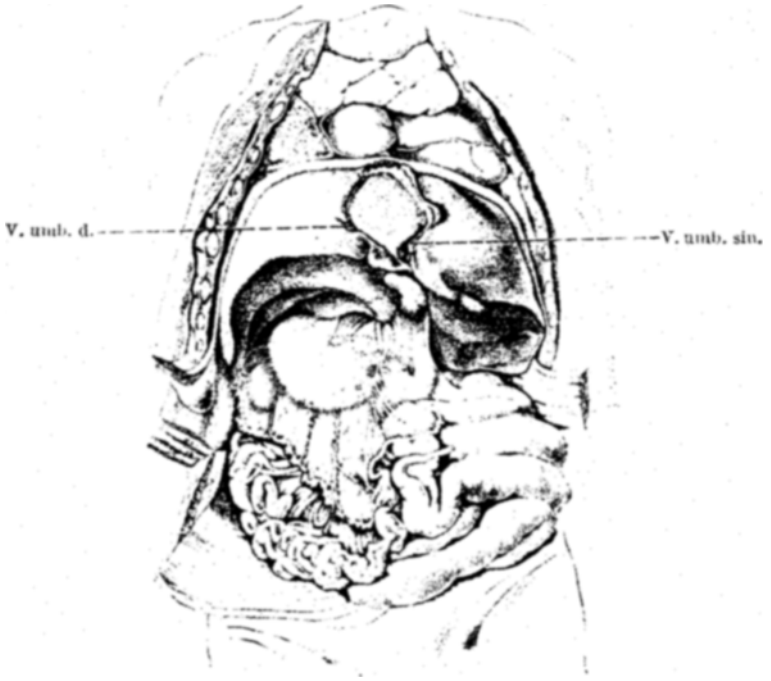


Abb. 1.

an, der in einem fast 270° betragenden, frontal eingestellten Bogen (Abb. 2) zunächst rein quer nach links, dann rein caudalwärts verläuft, um schließlich mittels einer caudalwärts konvexen Schlinge zur Medianlinie zurückzukehren. Die Länge dieses Bogens beträgt vom Pylorus bis zum Kreuzen der Wirbelsäule 6 cm. 6 mm aboral des Pförtners kreuzt den Zwölffingerdarm ventral die Pfortader. Knapp aboral von dieser kreuzt auch ventral eine Arterie, die sich nach Präparation des Leberstieles als Leberarterie erweist; sie geht aus der kranialen Gekröseartерie hervor. Noch weiter aboralwärts kreuzt ebenfalls ventral der Ductus choledochus, um an der Konkavität des Zwölffingerdarmbogens zu münden. Die Bauchspeicheldrüse umgibt als unvollständiger Ring den Zwölffingerdarm und läßt bloß einen schmalen Streifen desselben an der Konvexität frei; sie erstreckt sich bloß 14 mm von der Konkavität des Duodenalbogens nach rechts, wobei sie die Wirbelsäule kreuzt; ein Schwanzteil fehlt mithin. Nach Eröffnung des Zwölffingerdarmes entlang dessen Vorderwand erkennt man etwa in der Mitte der entlang der Konkavität des Duodenalbogens verlaufenden Plica longitudinalis duodeni eine sehr

deutlich ausgeprägte Papilla Vateri (Abb. 3); an ihrer Kuppe ist ein kleiner Krater zu sehen, in dessen Tiefe sich zwei deutliche Öffnungen erkennen lassen, die den Mündungen des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus Wirsungianus entsprechen; dorsal und etwas oral von der Papilla Vateri liegt eine kleine Papille, an deren Spitze eine Öffnung zu sehen ist, die Mündung des Ductus pancreaticus Santorini.

Eine scharfe Grenze des Zwölffingerdarmes gegen den Leerdarm ist nicht erkennbar. Der an den Zwölffingerdarmbogen anschließende, nach rechts zu von der Wirbel-

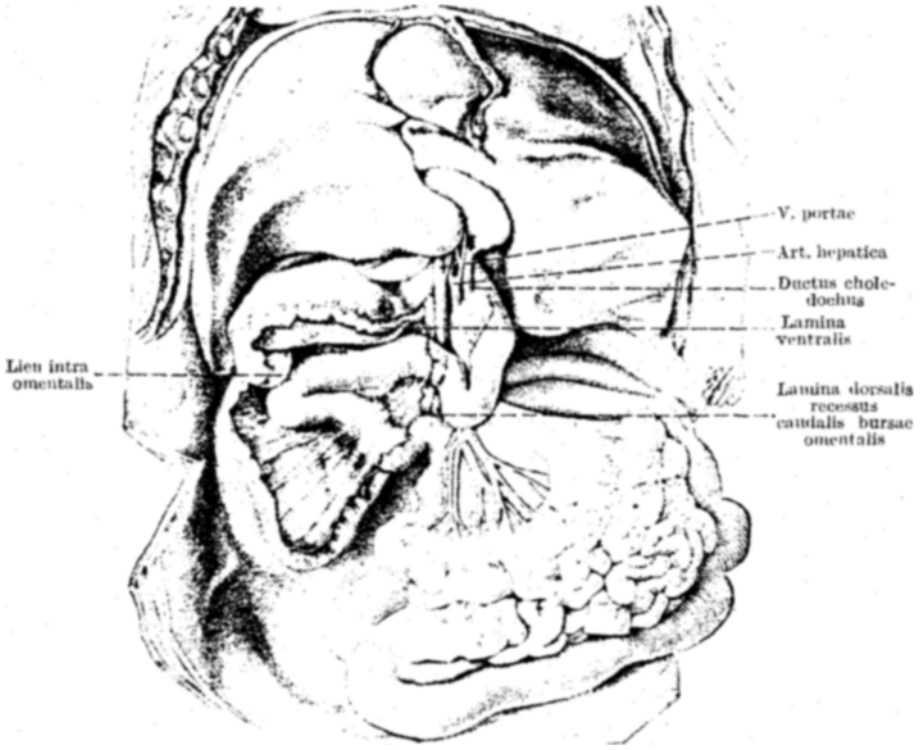


Abb. 2.

säule gelegene Darmteil ist im Gegensatz zu dem völlig beweglichen Duodenum retroperitoneal fixiert. Er verläuft in Form einer horizontal gelegenen, annähernd frontal eingestellten, in ihren beiden Schenkeln je 35 mm langen, doppelflintenlaufartig geformten Schlinge wieder zur Wirbelsäule zurück, um von hier ab in die wieder durch ein rasch länger werdendes Gekröse mit weitgehender Bewegungsfreiheit ausgestatteten Dünndarmschlingen überzugehen. Besonders hervorgehoben sei, daß der Übergang des Zwölffingerdarmbogens in die retroperitoneal gelegene Schlinge vor dem etwas links von der Wirbelsäule gelegenen Gekrösestiel verläuft. Die freien Jejunum- und Ileumschlingen sind in ihrer Gesamtheit in der rechten Hälfte der Bauchhöhle gelegen, während der Dickdarm die linke Hälfte einnimmt. In Nabelhöhe geht das Ileum, von rechts herkommend, in das ziemlich median gelegene Coecum über. Das Mesenteriolum des Wurmfortsatzes liegt nach Zurückdrehen der Ileocöcalpartie in die ursprüngliche Lage der Nabelschleife links,

entspricht mithin einem nach solitem Typus gebildeten Mesenteriolum. Die etwa dem Coecum, Colon ascendens und transversum der Länge von 22 cm nach entsprechenden Colonpartien verlaufen in drei stark abgebogenen Schlingen. Die Schenkel der einen dieser Schlingen sind miteinander fest verwachsen; an dieser Stelle haftet auch ein Teil der linken Hälfte des großen Netzes am Dickdarm, der im übrigen nirgends sonst mit dem großen Netz verwachsen ist. Das Colon erreicht nach der letzten Schlinge die Gegend, wo bei Situs solitus die Milz zu erwarten wäre und biegt hier scharf nach caudal um. Die Kuppe dieser Abbiegung ist an

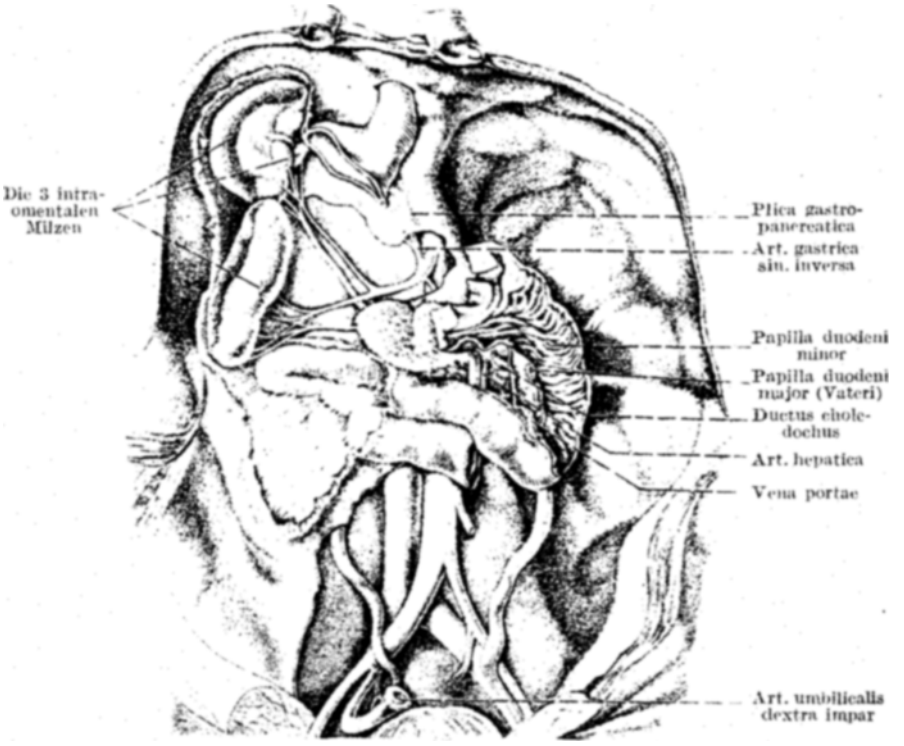


Abb. 3.

eng umschriebener Stelle mit der hinteren Bauchhöhlenwand verlötet. Von dieser Stelle ab verläuft der Enddarm ganz im Sinne des Typus solitus, in Form eines noch freien Colon descendens und einer Flexura sigmoidea bis zum normal gebildeten Rectum.

Der weit offene Recessus caudalis des Netzbeutels liegt mit dem kranialen Anteil seiner dorsalen Lamelle der Hinterwand des Peritonealcavums, und zwar im Bereiche der horizontalen retroperitonealen, an den Duodenalbogen anschließenden Darmschlinge an und ist hier mit ihr verwachsen. In den caudalen Anteilen seines rechten Teiles liegt das große Netz den Dünndarmschlingen auf, ohne mit ihnen verwachsen zu sein; sein linker wesentlich kürzerer Teil ist, wie schon gesagt, teilweise mit einer Colonschlinge verwachsen. Nach Eröffnung des Netzbeutels durch Abtrennen der großen Magenkurvatur und Hinaufklappen des Magens findet sich an der Hinterwand des Vestibulum bursae omentalis wohl eine gut

ausgebildete Plica gastro-pancreatica, doch fehlt eine Plica arteriae hepaticae. Dieses Fehlen ist ohne weiteres verständlich, da, wie schon erwähnt, die Leberarterie aus der kranialen Gekröseartерie und nicht aus dem Tripus coeliacus entspringt und abnormal verläuft. In der Plica gastro-pancreatica zieht, zum Teil in den rechten medialen Zwerchfellschenkel eingebettet, die inverse Arteria gastrica sinistra; sie kommt aus einem kurzen Anfangsstück, das von einem normalen Tripus coeliacus insofern abweicht, als aus ihm nur sie und eine inverse Milzarterie, aber keine Art. hepatica abgeht. Eine untere Hohlvene fehlt und mithin auch eine Nebengekrösefalte. Nach Durchtrennen der vorderen Anteile des Ligamentum coronarium hepatis, nach teilweiser Abtragung der vorderen Zwerchfellpartien und caudaler Abdrängung der Leber erkennt man zwei starke Venen im dorsalen Anteil des Ligamentum coronarium hepatis, die das Zwerchfell annähernd symmetrisch zum Oesophagus und zur Mittellinie durchsetzen und beide in den rechten Vorhof des Herzens einmünden, mithin Venae hepaticae revehentes communes sind. Die linke dieser beiden Venen hat einen Durchmesser von 7 mm und verläuft von links caudal nach rechts kranial; die rechte ist 5—6 mm stark und verläuft rein caudokranial (Abb. 4). Eine extrahepatische Anastomose zwischen den beiden Venen besteht nicht.

Abb. 4. Die beiden Venae omphalo-mesentericae revehentes von vorn.

Auf der Unterfläche der Leber (Abb. 5) zeichnet sich deutlich im Bereich des rechten Leberlappens eine ziemlich tiefe, bogenförmige, lateral konvexe Furche ab, die einer inversen Impressio gastrica entspricht und eine etwa walnußgroße, in den dorsalen Abschnitten des rechten Leberlappens gelegene Prominenz, ein inverses Tuber omentale umgreift. Da der rechte Leberlappen für inverse Verhältnisse sehr groß ist, reicht die Impressio gastrica nicht so nahe an seinen Rand heran wie eine solite Impressio gastrica des linken Leberlappens; es liegt vielmehr eine gegen die Impressio gastrica zu abdachende Randzone zwischen Leberrand und Impressio gastrica. Der Leberrand selbst ist in den rechten seitlichen Partien ziemlich scharf. Nach hinten zu von jener Furche, durch einen Kamm von ihr getrennt, findet sich ein rein dorsal sehender Eindruck, der der kleineren der beiden Milzen entspricht. Im Bereich des linken Leberlappens finden sich ventral Darmabdrücke, dorsal ein Abdruck des linken oberen Nierenpols und der linken Nebenniere. Von den Sagittalfurchen findet sich nur die Fossa ductus venosi Arantii, die von einem links von ihr wurzelnden, nach rechts zu entwickelten, sehr mächtigen Processus papillaris überlagert wird. Das Feld, aus dem er entspringt, ist einem Lobus caudatus Spigeli gleichzusetzen, wenn es auch nach links zu nicht durch eine inverse untere Hohlvene abgegrenzt ist, da eine solche fehlt, doch kann man durch Verlängerung der linken Vena hepatica revehens communis nach caudal und links eine etwa

typisch inverse untere Hohlvene sich konstruieren und so eine solche Abgrenzung künstlich schaffen.

Ein Lobus quadratus fehlt, da keine umbilicale Venenfurche vorhanden ist. Die Gallenblase liegt nirgends von Leberparenchym bedeckt der intestinalen Leberoberfläche auf, und zwar asymmetrisch zwischen den Projektionslinien der Umbilicalvenen auf die intestinale Leberoberfläche, weit näher der linken Projektionslinie als der rechten. Die Umbilicalvenen verlaufen nahe der Zwerchfelloberfläche und setzen ihren vom Nabel divergierenden Verlauf auch innerhalb des Leberparenchyms fort. Die rechte Vena umbilicalis teilt sich in sich rasch verzweigende Äste auf, die für die Leber bestimmt sind. Sie steht durch keinen stärkeren Ast mit dem Pfortadersystem oder dem System der Lebervenen in Verbindung. Die linke Vena umbilicalis gibt nur wenige Äste an das Leberparenchym ab und tritt im Leberpfortenbereich in den linken Pfortaderhauptast ein. Die Pfortader teilt sich an der Leberpforte in einen langen linken und einen kurzen rechten Hauptast; der rechte gibt nur Zweige für die Leber ab, vom linken gehen schräg gegenüber der Einmündungsstelle der linken Umbilicalvenen zwei Ductus venosi Arantii ab, die nicht nur getrennt entspringen, sondern auch in ihrem ganzen weiteren Verlaufe getrennt bleiben, keine Anastomosen bilden und getrennt in die linke Vena hepatica revehens communis einmünden. Sie verlaufen in der Tiefe des gleichnamigen Sulcus, der einzigen Sagittalfurche der intestinalen Leberoberfläche. Der linke der beiden Ductus venosi Arantii ist etwas weiter als der rechte. Die Weite beider ändert sich im ganzen Verlaufe nicht.

Abb. 5. Die intestinale Leberoberfläche nach Abtragung des inversen Processus papillaris zur Sichtbarmachung des doppelten Ductus venosus Arantii.

Das Herz ist an der Basis 35 mm breit, die kürzeste Verbindung von der Basis zur Spitze mißt 37 mm. Die Vorhofsabteilung ist gegenüber der Kammerabteilung relativ groß. Die großen arteriellen Gefäße sind gehörig gebildet und umschlingen einander entsprechend schraubig. Bei der Betrachtung von vorn fällt auf, daß diese nicht in die Furche zwischen den beiden Herzohren eingebettet sind, sondern links vom linken Herzohr kranialwärts verlaufen (Abb. 6). Das linke Herzohr ist ausgesprochen klein, das rechte von entsprechender Größe. Die großen Arterien liegen weiter links als gewöhnlich, desgleichen die Art. interventricularis ventralis, die in ihrem Verlauf etwa dem ventralen Ansatz des gegen die Herzspitze sich auffallend stark verbreiternden Kammerseptums entspricht, so daß das der linken Kammer entsprechende Feld der ventralen Herzoberfläche ungewöhnlich schmal ist. Die rechte Kammer trotzdem eher klein, und zwar wegen der großen Dicke der Kammerscheidewand. Der Margo obtusus ist auffallend breit; die linke Kammer mithin mehr in die Sagittale als in die Frontale entwickelt, tiefer als breit. Nach Eröffnung von Kammern und Vorkammern entlang dem Margo obtusus und acutus erweist sich das Septum ventriculorum als völlig geschlossen, das Kammerinnenrelief gehörig gebildet. In das linke Herzohr gelangt man mit einer Sonde in entsprechender Weise aus der linken Vorkammer. Das Septum atriorum weist eine leicht ovale, knapp über der Verschmelzungsstelle der Ohrkanalkissen gelegene linsengroße Öffnung (Foramen subseptale) auf und darüber eine zweite größere solche (Foramen ovale), die von der ersten durch eine 4 mm breite fleischige Brücke getrennt ist. Die Einmündungsstellen der beiden Venae hepaticae revehentes communes in den rechten Vorhof sind 10 mm voneinander entfernt. Das Areale der Vorhofsinnenwand zwischen ihnen völlig glatt. Eine Faltenbildung im Mündungsbereich der linken fehlt. Noch im Bereich der trichterförmigen Mündung der linken Vena omphalo-mesenterica, 3 mm vom Ansatz des septalen Tricuspidalsegels liegt eine stecknadelkopfgroße Grube, in die eine große Vene einmündet, die an der hinteren Herzwand etwa entlang dem Kammerseptumansatz von der Herzspitze gegen die Herzbasis verläuft und mithin einer Vena cordis interventricularis dorsalis entspricht; weiter mündet in diese Grube eine von links herkommende, in der Kranzfurche verlaufende Vene, in deren Wand im Bereich der letzten 4 mm vor ihrer Mündung Myokardfasern einstrahlen. Knapp kammerwärts neben der erwähnten Grube mündet eine zweite größere, rechts von der Vena interventricularis dorsalis in der Hinterwand der rechten Kammer von der Herzspitze her verlaufende Vene. Weitere kleine Öffnungen entsprechen Venae cordis minimae. Die obere Hohlvene mündet in typischer Weise knapp dorsal einer gut ausgebildeten Crista terminalis in den rechten Vorhof. In den linken Vorhof münden *eine* linke und *zwei* rechte Lungenvenen. Eine Vena obliqua atrii sinistri Marshalli konnte auch bei 5facher Lupenvergrößerung nicht aufgefunden werden. Auch fehlt, soweit an dem herausgenommenen Herzen feststellbar, eine Plica venae cranialis sinistrae. Die Vena cava cranialis nimmt knapp nach ihrer Entstehung aus den beiden Venae brachiocephalicae eine im Vergleiche zu ihr selbst etwa doppelt so weite Vena thoracica longitudinalis dextra auf, wodurch sie ein ungewöhnlich großes Kaliber erhält.

Abb. 6. Rechts von den Truncusderivaten gelegenes linkes Herzohr.

Die rechte Lunge weist eine knapp hinter und rechts der Oberlappenspitze beginnende, steil nach vorn caudal verlaufende, über den Phrenicocostalwinkel auf die Zwerchfellfläche der Lunge sich etwa 1 cm weit fortsetzende, im allgemeinen bis 8 mm tiefe, von Serosa ausgekleidete Furche auf, die nur an der Grenze zwischen mittlerem und caudalem Drittel ihres Verlaufes auf der costalen Lungenoberfläche sehr seicht wird. Eine zweite Furche fehlt, mithin auch ein Mittellappen. Der vordere Lungenrand zeigt allerdings 18 mm kranial seines caudalen Endes eine ganz seichte Kerbe, die an jener Stelle liegt, wo etwa eine Furche zwischen Ober- und Mittellappen den vorderen Lungenrand treffen würde. Ziemlich symmetrisch zu der beschriebenen Furche der rechten Lunge verläuft auch an der linken Lunge eine Furche, doch ist diese in der kranialen Hälfte ihres Verlaufes auf der costalen Lungenfläche seichter, im caudalen tiefer als die Furche der rechten Lunge; in der Mitte ihres Verlaufes an der costalen Lungenoberfläche ist sie im Ausmaße eines Zentimeters völlig unterbrochen. Eine dem rechten vorderen Lungenrand entsprechende Kerbe fehlt hier völlig. Ein eparterieller Bronchus ist weder links noch rechts vorhanden.

Die Nabelarterie ist nur in der Einzahl, und zwar rechts vorhanden.

Da die große Kurvatur des *Magens* nach rechts weist, die kleine nach links, die Lage des Magens den soliten Verhältnissen gegenüber typisch spiegelbildlich ist, der Zwölffingerdarm links liegt, in einem frontal eingestellten Bogen verläuft, die relative Länge des Magens und Zwölffingerdarmes zueinander sowie zu den übrigen Darmabschnitten gehörig ist, ist der Schluß berechtigt, daß die Magenduodenalschleife ihre Wendung *in inversem Sinne vollkommen* durchgeführt hat. Auch die Form des Magens ist voll ausgebildet. Die Nabelschleife hingegen hat ihre Drehung nur um etwa 90°, und zwar in solitem Sinne durchgeführt. Denn der ursprüngliche kranial gelegene Dünndarmschenkel der Nabelschleife wurde ausschließlich in der rechten Bauchhälfte gefunden, während der ursprünglich caudale Colonschenkel der Nabelschleife links gelegen war. Betrachtet man diese Torsionsbewegung der Nabelschleife von ventral her, dann erfolgte die Drehung in entgegengesetztem Sinn des Uhrzeigers, also in solitem Sinn, und zwar um 90° statt um 270°, wie bei einer gewöhnlichen vollkommenen Drehung.

Die Länge des bogenförmig nach links konvex verlaufenden Darmabschnittes vom Pylorus bis zur Kreuzung der Medianebene beträgt 6 cm, entspricht mithin der normalen Zwölffingerdarmlänge eines reifen Neugeborenen. Eine scharfe Grenze zwischen Duodenum und Jejunum läßt sich in diesem Falle mangels Ausbildung einer typischen Flexura duodeno-jejunalis nicht feststellen, doch kann die Länge des Zwölffingerdarms als Behelf dieser Grenzbestimmung gelten, da sämtliche Darmabschnitte ihre gehörige Größe erlangt haben und nicht anzunehmen ist, daß der Zwölffingerdarm hiervon eine Ausnahme machen sollte. Die Präparation der den Zwölffingerdarm und das Jejunum versorgenden Arterien ist nicht erfolgt, da diese nur nach Injektion möglich gewesen wäre. Eine solche konnte aber an dem schon ansezierten Präparat nicht mehr durchgeführt werden; sie hätte auch keine verläßlichen Unterlagen für die Grenzbestimmung der Darmabschnitte

geboten, da die Arterienversorgung schon unter physiologischen Verhältnissen innerhalb weiter Grenzen schwanken kann. Nach diesen Überlegungen ist es klar, daß die rechts von der Wirbelsäule gelegene, 2mal 3,5 cm lange, retroperitoneal gelegene Darmschlinge bereits dem Jejunum angehört. Ihre retroperitoneale Lage kann nicht als Argument für eine Identifizierung dieser Schlinge mit einer physiologischen Flexura duodeno-jejunalis angeführt werden, da der Darm den Gekrösestiel ventral kreuzt. Die retroperitoneale Lage ist vielmehr zweifellos durch längeren Kontakt der Darmschlinge mit der hinteren Leibeshöhlenauskleidung zustande gekommen. Dieser abnormale, länger währende Kontakt steht wahrscheinlich mit der unvollkommenen Drehung der Nabelschleife in Zusammenhang. Es muß vielmehr der aboralste, nach caudal stark konvexe Abschnitt des Duodenalbogens als jener Teil aufgefaßt werden, der normalerweise hinter den Gekrösestiel tritt und zu einer Flexura duodeno-jejunalis wird. Daß diese Wanderung ausgeblieben ist, hängt, soweit die bisher veröffentlichten genau analysierten Fälle von partiell-inversem Situs des Darmes zu schließen gestatten, davon ab, ob die Wendung der Magenduodenalschleife und die Drehung der Nabelschleife beide in gleichem Sinne invers oder solit erfolgen. Ist das nicht der Fall, dann kommt, wie sämtliche Schrifttumsfälle zeigen, die Bildung einer Flexura duodeno-jejunalis nicht zustande. Diese kann aber auch ausbleiben, wenn zwar die beiden in Rede stehenden Bewegungen dem gleichen Typus folgen, aber die Nabelschleifendrehung nicht vollständig durchgeführt wird. Wir möchten diese Tatsache hier nur feststellen und nicht die naheliegende Erklärung hinzufügen, daß bei gleichem Bewegungstypus der Jejunumbeginn gleichsam von der Nabelschleifendrehung mitgenommen wird, bei verschiedenem Bewegungstypus aber die Ausbildung einer retrovasculären Lagerung des Jejunumbeginnes eine unharmonische, zu starken Abbiegungen des Darmes führende Entwicklung darstellen würde. Denn einem solchen Gedankengange läge die Vorstellung einer mechanischen Beeinflussung der Entwicklung der Flexura duodeno-jejunalis durch die Darmschleifendrehung zugrunde; die Erfahrung lehrt aber, daß sich schon wiederholt mechanische Erklärungen von Zusammenhängen von Entwicklungsvorgängen nach Bekanntwerden zusätzlicher Beobachtungen als irrig herausgestellt haben, wie schon eingangs hervorgehoben wurde. Es sei in diesem Zusammenhange an den einzig dastehenden Fall 5, *Pernkopf* 1926, erinnert, bei dem zwei eng benachbarte Darmabschnitte, die ihre Bewegungen sonst stets gleichsinnig ausführen, nämlich Magen und Duodenum, ihre Bewegungen verschieden ausführten, und zwar der Magen invers und das Duodenum solit sich gewendet hatten, so daß der Zwölffingerdarm an den Pylorus mittels einer 180° betragenden scharfen Biegung also höchst unharmonisch anschloß. Es ist hier ein rein raummäßiger Konflikt zwischen Magen und Duodenum zustande gekommen;

doch konnte die gegenseitige mechanische Behinderung die Realisierung gegebener Wachstumsdeterminanten nicht verhindern. Deshalb erscheint uns auch trotz der bisherigen, etwa 10 scheinbar eindeutigen einschlägigen Beobachtungen die naheliegende Vorstellung unverläßlich, daß nämlich das Durchtreten der Flexura duodeno-jejunalis hinter den Gekrösestiel in Harmonie zu der Nabelschleifentorsion wesentlich leichter erfolge als in Dysharmonie, also im entgegengesetzten Sinne. Es ist sicher möglich, daß das Unwahrscheinliche, so wie beim Magenduodenum im erwähnten Falle 5, *Pernkopf* 1926, auch bei der Flexura duodeno-jejunalis und Nabelschleife einmal Ereignis wird, daß also trotz verschiedenem Bewegungstypus dieser beiden Darmabschnitte doch eine retrovasculäre Lage des Jejunumbeginnes, die Ausbildung einer typisch liegenden, retrovasculär ziehenden Flexura duodeno-jejunalis zustande kommt. Dies muß so lange für möglich gehalten werden, als uns ein Einblick in die kausalen Zusammenhänge dieser Teilvorgänge der Entwicklung versagt ist.

Hervorgehoben sei das Fehlen der Ausbildung eines Colon ascendens und transversum trotz normaler Längenentwicklung des Colonschenkels der Nabelschleife. Es legte sich der bis zur Flexura coli prima 22 cm lange Colonschenkel in atypische Schlingen, die längere Zeit in gleicher Lage persistiert haben müssen, da die Schenkel einer dieser Schlingen fest fibrös miteinander verwachsen gefunden wurden. Wir werden kaum fehlgehen, wenn wir annehmen, daß zum Zustandekommen eines Colon ascendens und transversum außer dem gehörigen Längenwachstum auch eine vollkommen durchgeführte Nabelschleifendrehung nötig ist. Die Flexura coli prima gab sich als solche dadurch zu erkennen, daß sie die kranialste scharfe Dickdarmbiegung darstellt und den Übergang zu dem den Derivaten der Nabelschleife entsprechend in solitem Sinne gelagerten Enddarm darstellt.

Das *Mesenteriolum* zeigt in diesem Falle insofern solites Verhalten, als es ursprünglich links gelegen war. Wie schon wiederholt im Schrifttum vermerkt, kommt aber diesem Verhalten des Mesenteriolums keine Bedeutung etwa in dem Sinne des Unterstreichens des soliten Sinnes der Nabelschleifendrehung zu, denn es kommt auch bei durchaus solitem Situs der Eingeweide gar nicht so selten ein ursprünglich rechts gelegenes Mesenteriolum vor. Es handelt sich eben hier um die einseitige Persistenz einer bilateral symmetrisch angelegten Bildung.

Die *Papilla Vateri* liegt im Bereich der Zwölffingerdarmkonkavität. Da die Konvexität der ursprünglich ventralen Seite entspricht, weil hier das Ligamentum hepato-duodenale ansetzt, mithin die Mündung des *Ductus choledochus* ursprünglich an der jetzigen Konvexität des Duodenalbogens gelegen war, weil weiters der Gallengang das Duodenum ventral kreuzt, muß die Gallengangsmündung entlang der jetzigen Vorderwand des Zwölffingerdarms von der jetzigen Konvexität zur

jetzigen Konkavität gewandert sein; diese Bewegung erfolgte vom Pylorus aus betrachtet im Sinne des Uhrzeigers, demnach wie unter normalen soliten Verhältnissen, und zwar in etwa dem gleichen Ausmaße, nämlich um etwa 180°. Der Unterschied gegenüber soliten Verhältnissen besteht bloß darin, daß die Wanderung der Gallengangmündung infolge der inversen Wendung des Duodenums über dessen Vorderwand erfolgte, während sie sonst über die Hinterwand vor sich geht. Diese auf Wachstumsvorgängen in der Duodenalwand beruhende Wanderung der Papilla Vateri stellt ein dynamisches Asymmetriemerkmal des sonst bilateral symmetrisch gebauten Zwölffingerdarmbogens dar, erlaubt also von einer Formasymmetrie und damit von einer soliten und inversen Form desselben zu sprechen. Wir sehen also, daß auch in diesem Falle, wie schon bei mehreren Schrifttumsfällen (*Pernkopf* 4, 5, 1926; *Stengel* 1, 1934; *Homma* 1934) Lage und Form des Duodenums nicht gleichsinnig entwickelt sein müssen.

Zusammen mit der Gallengangsmündung bewegte sich auch die Mündung des Ausführungsganges der dorsalen Pankreasanlage, die ursprünglich an der jetzigen Konkavität des Duodenalbogens gelegen war, wanderte in gleichem Sinne, aber in weit geringerem Ausmaße, nämlich bloß um etwa 45°. Dementsprechend wurde sie etwas dorsal der Papilla Vateri an der Hinterwand gefunden. Es ist von Interesse, festzustellen, daß selbst diese nahe beieinander gelegenen Mündungen ihre Wanderung, wenn auch nicht dem Typus, so doch dem Ausmaße nach, unabhängig voneinander erfolgenden Wachstumsvorgängen verdanken.

Im Gegensatz der Erklärbarkeit der präduodenalen Lage des Ductus choledochus ist die präduodenale Lage der Arteria hepatica, wie so häufig bei Gefäßanomalien, einer entwicklungsgeschichtlichen Analyse verschlossen. Sie kann bloß als Spiel der Natur, als Kuriosität vermerkt werden.

Die präduodenale Lage der *Pfortader* hingegen erklärt sich durch anomales Zugrundegehen der dorsalen Anastomose der Venae omphalo-mesentericae. Das normale Persistieren dieser Anastomose ist der Grund dafür, daß die Pfortader normalerweise das Duodenum dorsal kreuzt. Die ventrale Kreuzung in inversem Falle hat also nichts mit soliten und inversen Entwicklungsvorgängen zu tun, sondern ist auf eine Persistenzhemmung der dorsalen Anastomose der Venae omphalo-mesentericae zurückzuführen. Die Frage, welche der beiden Venae omphalo-mesentericae als Pfortader persistierte, beantwortet sich aus der Länge der Pfortaderhauptäste an der Leberpforte; ist der rechte länger, dann persistierte die linke, ist der linke länger, die rechte. In unserem Falle ist der linke Hauptast länger, es persistierte mithin wie gewöhnlich die rechte Vena omphalo-mesenterica. Eine Koppelung des Persistenztypus

der Venae omphalo-mesentericae mit dem Typus der Duodenal- oder Leberentwicklung besteht nach den Fällen des Schrifttums nicht.

Ähnlich wie der Zwölffingerdarm gestattet auch die *Milz* eine Beurteilung ihrer Form hinsichtlich soliter und inverser Entwicklung. Hier können allerdings die reichlich ausgebildeten asymmetrischen Formmerkmale des normalen Organs wie die 3 Facies nicht verwendet werden, weil sie, wie schon ihre Bezeichnung nahelegt, plastische Abdrücke umgebender Bildungen darstellen und nicht Determinanten ihre Ausbildung verdanken. Daß dem wirklich so ist, beweist die atypische Form in atypischem Milieu, wie es bei partiell inversem Situs vorkommt; so besitzt die kleinere der Milzen des beschriebenen Falles eine Facies hepatica, statt einer Facies renalis. Dagegen liegt in der Lage des Hilus der Milz und der damit verknüpften intra- oder extraomentalen Lage des Organs ein Formmerkmal der Asymmetrie, das durch das Verhältnis zum großen Netz die Aussage gestattet, ob die Milz aus der linken oder rechten, primär bilateral symmetrisch zum dorsalen Magengekröse gelegenen Anlage *(Toldt)* hervorgegangen ist. Soliterweise persistiert nur die linke dieser Anlagen; es muß daher die fertige solite Milz extraomental gelegen sein. Liegt eine rechtsseitige Milz extraomental, dann ist sie aus der rechtsseitigen Milzanlage hervorgegangen und nicht nur ihrer durch die Netzbeutelentwicklung aufgenötigten Lage nach, sondern auch in ihrer Form invers. Liegt eine rechtsseitige Milz wie in diesem Falle intraomental, dann ist sie bloß ihrer aufgenötigten Lage nach invers, aber nicht in ihrer Form. Wenn sämtliches Milzgewebe entweder intra- oder extraomental liegt, gilt das Gesagte ohne Einschränkung. Wenn Milzgewebe zum Teil intra-, zum Teil extraomental liegt, muß erwogen werden, ob nicht auch ein sekundäres Einwachsen von Milzgewebe nach der einen oder anderen Seite in Frage kommt. Die Teilung des Milzgewebes in zwei oder mehrere Milzen kommt bei partiellem Situs inversus besonders häufig vor; auch völliges Fehlen der Milz ist dabei kein seltenes Ereignis wie z. B. bei den Fällen 4, 5, *Pernkopf* 1926. Es scheint, daß der manifeste Konflikt inverser und soliter Determinanten oft mit einem Minus formgebender Potenzen verbunden vorkommt.

So wie die Milz ist auch die *Leber* ein plastisches Organ und weitgehend durch Nachbarorgane modellierbar. Dies zeigt sich nicht bloß durch die verschiedenen in der normalen Anatomie beschriebenen Impressionen, sondern auch unter pathologischen Verhältnissen wie etwa bei der Schnürleber oder den Zwerchfellfurchen. Daneben besitzt die Leber aber auch auf Determinanten beruhende Formeigentümlichkeiten, die sich unabhängig von äußeren Einflüssen ausbilden, wie den Lobus quadratus und caudatus mit dem Processus papillaris. Der Lobus caudatus allein, abgesehen von der asymmetrischen Parenchymverteilung, macht aus der Leber schon ein asymmetrisches Organ, da er nicht durch den median-sagittal angelegten Ductus venosus Arantii geteilt wird,

sondern zur Gänze auf einer Seite desselben liegt. Wir wollen dabei von Einzelfällen wie dem von *Fontan* (zit. nach *Huzly*) absehen, in dem der Ductus venosus Arantii durch den Lobus caudatus hindurchzog. Der Lobus quadratus hingegen kann zunächst nicht ohne weiteres als asymmetrische Bildung gewertet werden, weil die Umbilicalvenen im Gegensatz zum Ductus venosus Arantii bilateral symmetrisch angelegt werden, mithin der gewöhnlich rechts der persistierenden linken Umbilicalvene gelegene Lobus quadratus ein medianes Gebilde darstellen könnte. Ein asymmetrisches Merkmal liegt aber zweifellos darin, daß auf der anderen Seite des Lobus quadratus statt einer rechtsseitigen Umbilicalvene die Gallenblase gelegen ist. Von dieser läßt sich nichts ohne weiteres über ihre primär median-sagittale Lage aussagen, da sie zwar aus einem im ventralen Magengekröse gelegenen, mithin primär median-sagittalen Gebilde, dem Gallengang, aussproßt, aber selbst nicht notwendigerweise median-sagittal gelegen sein muß.

Die Zwerchfelloberfläche der Leber unseres Falles zeigt insofern eine Annäherung an symmetrische Verhältnisse, als die Parenchymmassen mehr symmetrisch zur Medianebene des Körpers verteilt sind, mithin der rechte Leberlappen nicht so stark an Masse überwiegt wie gewöhnlich. Diese Tendenz zur Symmetrisierung der Leber wird durch das Persistieren beider etwa gleich weiten Umbilicalvenen am Rande je eines Lig. falciforme hepatis, die ihrerseits ziemlich symmetrisch zur Medianebene liegen, unterstrichen. Auch die Venae hepaticae revehentes sind in der Zweizahl in etwa gleicher Stärke und annähernd symmetrischer Lage zur primär medianen, in unserem Falle nur wenig sekundär nach rechts abgewichenen Speiseröhre vorhanden. Bloß die Pfortader ist typisch solit asymmetrisch gebildet, doch gehört sie nicht zur Zwerchfelloberfläche der Leber, sondern zur intestinalen Fläche, die auch sonst genuin Asymmetrisches bietet.

In der Beschreibung wurde hervorgehoben, daß die Projektionslinien der *Umbilicalvenen*, die in unserem Falle knapp unter der Zwerchfelloberfläche verliefen, auf der intestinalen Oberfläche derart verlaufen, daß links der Gallenblase nur ein schmaler Streifen zwischen dieser und der Projektionslinie der linken Umbilicalvene vorhanden ist, während das analoge Feld rechts der Gallenblase bedeutend breiter ist. Aus diesem Befund läßt sich aber nicht der Schluß ziehen, daß die Umbilicalvenen, bzw. deren Furchen bei gewöhnlicher Entwicklung an die Stelle der Projektionslinien zu liegen gekommen wären. Wissen wir doch heute nichts über die Gesetzmäßigkeiten der Entwicklung der Lage der Umbilicalvenen. Daß überhaupt solche bestehen, ist anzunehmen, da die Lage der nur in der Einzahl persistierenden Nabelvene typisch ist. Im Zusammenhang damit fehlt uns auch jede Kenntnis über einen allfälligen Zusammenhang zwischen der Ausbildung der Endlage der Umbilicalvenen und ihrer zugehörigen Furchen. Die Verschiebung der

Lage der Umbilicalvenen hängt zweifellos mit Wachstumsvorgängen des Leberparenchyms innig zusammen. Diese Lageverschiebung der einmal gebildeten Umbilicalvenen muß genetisch streng von der soliten oder inversen oder mehr symmetrischen Entwicklung der Umbilicalvenen selbst getrennt werden. Die Entscheidung, ob in soliter Weise eine linke, oder in inverser Weise eine rechte, oder in mehr symmetrischer Weise beide Umbilicalvenen persistieren, wird von den Entwicklungstendenzen in den Umbilicalvenen selbst autonom entschieden, wie schon *Hochstetter* 1886 erkannte. Die oben erwähnte Lageverschiebung im Leberparenchym betrifft daher nur die schon nach irgendeinem Typus gebildeten Umbilicalvenen, daher kann auch eine typisch am Grunde ihrer Furche oder zumindest nahe demselben im Parenchym nach inversem Modus persistierende rechte Umbilicalvene, die einen rechts der Gallenblase gelegenen Lobus quadratus nach rechts zu berenzt, als Erkennungsmittel für die inverse Natur dieses Leberteiles verwendet werden. Bei der völlig atypischen Lage beider Nabelvenen nahe der Zwerchfelloberfläche der Leber in unserem Falle aber fehlt jede Beurteilungsmöglichkeit des soliten oder inversen Charakters des Leberparenchymwachstums links und rechts der Gallenblase. Es bleibt also nur, wie schon ausgeführt, die Erkenntnis der sicher inversen Lage des Lobus caudatus und auch der inversen Form des Processus papillaris, während über die ventrale Hälfte der intestinalen Leberoberfläche in unserem Falle in dieser Hinsicht nichts ausgesagt werden kann.

Ein ganz seltenes Vorkommnis stellt die *Verdoppelung des Ductus venosus Arantii* dar. Unseres Wissens liegt nur *ein* solcher Fall im Schrifttum vor, nämlich der von *Huzly* aus dem Wiener anatomischen Institut, der einen 25 cm langen weiblichen Fetus betrifft. Wie schon erwähnt, gibt sich der Ductus venosus Arantii durch seine Lage im Leberansatz des ventralen Magengekröses als medianes Gebilde zu erkennen. Es ist nun, wie *Huzly* ausführt, zunächst unverständlich, wie ein primär medianes Gefäß doppelt auftreten kann. Die Erklärung fand *Huzly* darin, daß schon bei 3,5—3,7 cm langen Feten Gefäße von der subhepatalen Anastomose der Venae omphalo-mesentericae im Leberansatz des ventralen Magengekröses zum Sinus venosus hinaufziehen. Diese primär in der Mehrzahl vorhandenen Gefäße stehen nun vielfach durch Anastomosen miteinander in Verbindung und bilden so einen Plexus. Nach Ausbildung der subdiaphragmalen Anastomose der Venae omphalo-mesentericae verlieren diese Gefäße ihre Einmündung in den Sinus venosus und münden danach in die subdiaphragmale Anastomose ein, an derem Zustandekommen sie teilweise beteiligt sind. Aus dieser primären Vielheit von Gefäßen bildet sich dann ein einheitliches Gefäß, eben der Ductus venosus Arantii, und zwar ist er meist schon bei 5 mm langen Embryonen gebildet. Diese Entwicklung des Ductus venosus läßt es verständlich erscheinen, daß gelegentlich auch

zwei oder vielleicht einmal auch mehr als zwei derartige Gefäße gefunden werden. Bei etwa 5 mm langen Embryonen sind die Abflußwege des Ductus venosus noch weitgehend symmetrisch, indem dieser als medianes Gebilde in die Mitte der subdiaphragmalen Queranastomose zwischen den herznahen Abschnitten der Venae omphalo-mesentericae einmündet. Wie *Schneider* im Wiener anatomischen Institut endgültig zeigen konnte, verändern sich nun gewöhnlich diese primär symmetrischen Verhältnisse dadurch, daß die linke Vena omphalo-mesenterica rasch an Dicke verliert, im Zusammenhang damit die linke Hälfte der subdiaphragmalen Anastomose rückgebildet wird und der Ductus venosus nunmehr sein Blut vermittelst der rechten persistierenden Anastomosenhälfte allein der rechten Vena omphalo-mesenterica zuführt. Bevor aber die erste völlige Unterbrechung in der Kontinuität der sich rückbildenden linken Vena omphalo-mesenterica als Einleitung ihres völligen Verschwindens sich ausbildet, verschiebt sich die Mündung dieser Vene im rechten Vorhof von links nach rechts. Dadurch wird die Symmetrie der herznahen Abschnitte der Venae omphalo-mesentericae insofern gestört, als nunmehr die linke nicht mehr rein caudokranial, sondern von links caudal nach rechts kranial, also schief das Zwerchfell durchsetzt. Durch diese Wachstumsbewegung der Sinusmündung der linken Vena omphalo-mesenterica wird aber auch die Grenze zwischen Sinusquerstück und Sinushorn, die ja wie bekannt eben durch den rechten Rand des Mündungsloches der linken Vena omphalo-mesenterica, nämlich durch den linken Sinussporn, gebildet wird, nach rechts verschoben und so das Sinusquerstück verkürzt. Das Leberblut wird nach Zugrundegehen der linken Vena omphalo-mesenterica und der linken Hälfte der subdiaphragmalen Queranastomose nach *Schneider* durch eine neue ventral vom Ductus venosus gelegene Vene der rechten Vena omphalo-mesenterica zugeführt. Diese Vene wurde deshalb mit Recht von *Schneider* als Vena hepatica revehens sinistra secundaria bezeichnet. Dieser normale Verlauf des Entwicklungsgeschehens kann nun, wie aus der schematischen Darstellung der ursprünglichen symmetrischen Verhältnisse ohne weiteres klar wird, auf fünf verschiedene Arten gestört werden. Es kann, wie *Schneider* ausführt, bloß die linke Hälfte der Queranastomose zugrunde gehen, die linke Vena omphalo-mesenterica aber erhalten bleiben. Es kann die linke Vena omphalo-mesenterica zugrunde gehen und die linke Hälfte der Queranastomose erhalten bleiben und zur definitiven Vena hepatica revehens sinistra werden, ein Fall, der sich vom Normalen nicht merklich unterscheiden wird, weil es nach Erreichung definitiver Verhältnisse nicht mehr möglich ist, zu entscheiden, ob eine gegebene linke Vena hepatica revehens sinistra aus der linken Hälfte der Queranastomose oder aus einem neugebildeten Gefäß nach Zugrundegehen der linken Queranastomosenhälfte entstanden ist. Es können drittens völlig symmetrische Verhältnisse persistieren. Es kann viertens in inverser

Weise statt der linken die rechte Vena omphalo-mesenterica zugrunde gehen, die Queranastomose erhalten bleiben und das Blut des Ductus venosus Arantii sowie das der rechten Vena hepatica revehens in die persistierende linke Vena omphalo-mesenterica abgeführt werden. Fünftens können beide Venae omphalo-mesentericae persistieren, aber der Ductus venosus Arantii statt in die rechte Vena omphalo-mesenterica nach Zugrundegehen der rechten Hälfte der Queranastomose durch die persistierende linke in die linke Vena omphalo-mesenterica sein Blut abgeben. Dieser Fall wäre das Gegenstück zur zuerst angeführten Variation. Diese zuerst angeführte Variation ist nun in unserem Falle realisiert. Es persistierte die linke Vena omphalo-mesenterica in ihren herznahen Abschnitten und führte das Blut der linken Leberhälfte dem Herzen zu; die linke Hälfte der Queranastomose ist zugrunde gegangen, die rechte Hälfte geblieben. Da der Ductus venosus Arantii in der Zweizahl gegeben erscheint und auch bis an seine Einmündungsstelle in die rechte Vena hepatica revehens einschließlich seiner Einmündung doppelt vorhanden ist, muß angenommen werden, daß auch die rechte Hälfte der subdiaphragmalen Queranastomose, die ja notwendigerweise die Verbindung zwischen Ductus venosus Arantii und rechter Vena omphalo-mesenterica darstellt, in diesem Falle doppellt gebildet wurde. Dieses Verhalten erscheint nicht besonders merkwürdig, da ja die Queranastomose aus einer Vielheit von Verbindungen zwischen den, wie erwähnt, ursprünglich in der Vielheit vorhandenen Venengängen zwischen subhepatischer Queranastomose der Venae omphalo-mesentericae und dem Sinus venosus entsteht. Es mag also wohl die gleiche Ursache, die zur Herausbildung von zwei Ductus venosi geführt hat, auch zur Verdoppelung der rechten Hälfte der subdiaphragmalen Queranastomose geführt haben. Eine Abgrenzung der aus dieser rechten Hälfte hervorgegangenen Abschnitte, also des Verbindungsstückes zwischen eigentlichen Ductus venosi Arantii und rechter Vena hepatica revehens ist an der in Rede stehenden Neugeborenenleiche begreiflicherweise nicht mehr möglich, denn beide Ductus venosi Arantii verlaufen bis zu ihrer Einmündung in die rechte Vena hepatica revehens, in einer Flucht und lassen keinerlei Wandunterschiede erkennen. Die Bildung einer neuen sekundären linken Vena hepatica revehens ist als überflüssig unterblieben. Trotz des völligen Erhaltenbleibens in fast der gleichen Stärke wie die rechte verläuft in unserem Falle die linke Vena omphalo-mesenterica schief von links caudal nach rechts kranial und hat also die oben erwähnte, von *Schneider* als normal festgestellte Bewegung der Sinusmündung der linken Vena omphalo-mesenterica stattgefunden. Diese Beobachtung beweist, daß Rückbildung und Sinusmündungswanderung der linken Vena omphalo-mesenterica zwei unabhängig voneinander vor sich gehende Entwicklungsvorgänge darstellen.

Am *Herzen* drängen sich vor allem 2 Anomalien auf: Die Einbeziehung

des Sinusquerstückes in annähernd seiner ursprünglichen Form in den rechten Vorhof und das Durchschlüpfen des linken Herzohres hinter den großen arteriellen Gefäßen.

Das beschriebene 1 cm lange Feld im rechten Vorhof zwischen den einander zugewendeten Mündungsrändern der Venae omphalo-mesentericae ist durch seine Begrenzung durch die genannten Venen als Abkömmling des Sinusquerstückes eindeutig charakterisiert. Es hat mithin das normale Vorwachsen des linken sinu-atrialen Randes von links nach rechts und damit die Bildung des von dem Sinusquerstück abstammenden Teiles des Sinus coronarius cordis nicht stattgefunden. Der Teil der beschriebenen, im Sinus coronarius von links her verlaufenden und in den rechten Vorhof mündenden Vene, der in die Wand einstrahlende Myokardfasern zeigt, dürfte demnach einem Stück linken Sinushornes entsprechen. Dieser Auffassung entspricht auch die Einmündung der genannten Vene knapp neben der Mündung der Vena omphalo-mesenterica sinistra. Die Größe des rechten Vorhofes ist wenigstens zum Teil wohl auf die Einbeziehung des persistenten Sinusquerstückes in das definitive Atrium zu beziehen. Das Ausbleiben des Vorwachsens des sinu-atrialen Randes und damit das Ausbleiben der Ausbildung eines gewöhnlichen Sinus coronarius ist zweifellos als Folge der Persistenz beider Venae omphalo-mesentericae aufzufassen und wohl nicht auf primär im Herzen gelegene anomale Wachstumstendenzen zu beziehen.

Über die Ursache der abnormalen Lagebeziehung der Truncusderivate zum linken Herzohr kann nichts ausgesagt werden. Desgleichen können wir die ungewöhnliche Breite der Kammerscheidewand nahe der Herzspitze in keine verständliche Beziehung zu anderen Störungen der Entwicklung bringen. Dagegen werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir die infolge der Nichtauffindbarkeit der Vena obliqua atrii sinistri anzunehmende Obliteration derselben auf eine Strömungsbehinderung durch Verziehung der Vena cava cranialis sinistra beziehen; damit im Zusammenhang steht wahrscheinlich auch das Fehlen einer Plica venae cavae cranialis sinistrae. Die durch diese Verziehung bedingte Blutströmungsbehinderung in diesem Gefäß dürfte weiters wohl zumindest mit schuld daran sein, daß in diesem Falle keine Tendenz zur Symmetrisierung der Venae thoracicae longitudinales sich bemerkbar gemacht hat, obwohl solche Tendenzen in Analogie zu dem Verhalten der Venae umbilicales, Venae omphalo-mesentericae, der beiden Lungenflügel wohl auch für die genannten Venen als wahrscheinlich vorhanden anzunehmen sind. Warum allerdings die caudalen Abschnitte der beiderseitigen Kardinalvenen caudal der regelmäßig sich in der Höhe des 8. Brustwirbelkörpers zwischen ihnen entwickelnden Anastomose nicht symmetrisch entwickelt haben, sondern fast ausschließlich nur der rechtsseitige caudale Abschnitt persistierte, dafür können wir keine vermutliche Ursache angeben.

Wenn wir nun rückschauend die Anomalien des vorliegenden Falles betrachten, so können wir diese folgendermaßen einteilen:

1. Das Sichdurchsetzen inverser Wachstumstendenzen.
2. Hemmung normal asymmetrisierender Tendenzen, einschließlich des Erhaltenbleibens von Symmetrieformen.
3. Auswirkungen auf nicht unmittelbar anomal entwickelte Organe.
4. Reine Hemmungsbildungen ohne Beziehung zur Inversion.
5. Arterielle Anomalien, die in keine der vorgenannten Gruppen einzureihen sind.

In die 1. Gruppe gehören die Lageinversion des Magen-Duodenumabschnittes und die Lage- und Forminversion des Processus papillaris sowie die Lageinversion seines als inverser Lobus caudatus erkannten Ursprungsgebietes. In die 2. Gruppe gehört die sehr weitgehende Symmetrie beider Lungen, das beiderseitige Fehlen eines eparteriellen Bronchus, die weitgehende symmetrische Verteilung des Leberparenchyms, die unvollkommene Drehung der Nabelschleife, die Persistenz der primär symmetrisch angelegten Venae omphalo-mesentericae und umbilicales in dieser ihrer Symmetrie. In die 3. Gruppe die weitgehende Persistenz symmetrischer Einmündungsverhältnisse der Venae omphalo-mesentericae in den Sinusteil des rechten Vorhofs und damit im Zusammenhang das Ausbleiben des nach rechts gerichteten Vorwachsens des linken sinu-atrialen Randes und der Entwicklung des Bodens des linken Vorhofs mit folgendem Ausbleiben der Bildung eines Sinus coronarius cordis. In die 4. Gruppe reiner Hemmungsbildungen gehört das weit offene Foramen ovale, das Foramen subseptale, die Nichteinbeziehung der linken Lungenvenenmündung in den linken Vorhof und damit das Fehlen zweier linker Lungenvenenmündungen in den linken Vorhof sowie der unvollkommene Verschluß der Halswirbelbogen, Fehlen der Ausbildung einer unteren Hohlvene und Persistenz einer rechten Kardinalvene und endlich das rudimentär gebildete Pankreas. In die 5. Gruppe endlich ist die anomale Lagebeziehung zwischen linkem Herzohr und Truncusderivaten, der Abgang der Arteria hepatica aus der Arteria mesenterica cranialis und die Ausbildung bloß einer, nämlich der rechtsseitigen Nabelarterie einzureihen.

Diese Zusammenstellung zeigt, daß gleichsam der Schwerpunkt inverser Wachstumstendenzen in dem Abschnitt gleich unter dem Zwerchfell gelegen ist, während nach kranial und caudal zu diese Tendenzen sich nur mehr in Form von Hemmung normal asymmetrisierender Potenzen auswirkten. Sehen wir doch, daß der Magen in Form und Lage völlig invers, während der Enddarm völlig solit ist. Dazwischen liegt ein langes Darmgebiet, das gegen den Enddarm zunehmend immer mehr normalisierende Wachstumstendenzen zeigt. Schon der anscheinend in Übereinstimmung mit dem Magen völlig lage- und forminverse orale Zwölffingerdarmabschnitt beweist durch die im soliten Sinne erfolgte

Verschiebung der Gallengangsmündung, wie ausgeführt wurde, daß jedoch die Forminversion dieses Abschnittes nicht vollkommen ist. Auch die aus dem präsumptiven oralen Duodenumabschnitt ausgesproßte Leber entspricht in ihrer Zwischenform zwischen typisch inverser und typisch soliter Gestaltung dieser nicht vollständigen Forminversion des Zwölffingerdarmes. Im aboralen Zwölffingerdarmanteil scheint dieser Konflikt zwischen normalisierenden und invertierenden Wachstumstendenzen voll auf. Wäre dieser Darmabschnitt völlig invers gebildet, dann wäre er hinter dem Gekrösestiel von links nach rechts durchgewandert und hätte so zur Ausbildung einer typisch inversen Flexura duodeno-jejunalis geführt. Tatsächlich ist aber eine solche nicht durchgeführt worden, sondern, wie die prävasculäre Lage der Duodenum-Jejunumgrenze beweist, ist die Entwicklung des aboralen Duodenumteiles harmonisch mit der des Beginnes der Nabelschleife, mithin bereits in solitem Sinne erfolgt. Im Bereiche der Nabelschleife setzten sich bereits eindeutig normalisierende Wachstumstendenzen, wenn auch nicht vollständig, durch. So wie die zur Inversion drängenden Tendenzen aboralwärts immer mehr normalisierenden Tendenzen weichen, dürfte auch oralwärts vom Magen ein Gefälle zur Norm bestehen. Die bloß als Folge der Magenbewegung von der median-sagittalen Lage nur wenig abweichende Lage der Speiseröhre bietet allerdings keine Unterlagen für diese Vermutung, wohl aber können wir in der weitgehenden Formsymmetrie der Lungen als Derivaten des Darmtraktes einen Ausdruck für das nach kranialwärts zu angenommene Gefälle invertierender Tendenzen sehen. Auch im Bereich des Gefäßsystems zeigen die zur Inversion führenden Tendenzen ein Maximum in demselben metameren Abschnitt wie im Bereich des Darmtraktes. Zwar ist es hier nicht so wie beim Magen zu völliger Inversion gekommen. Das Maximum beschränkt sich im Bereich des Gefäßsystems auf eine weitgehende Persistenz ursprünglich symmetrischer Verhältnisse, doch müssen wir auch in einem solchen Verhalten ein Versagen normal asymmetrisierender Tendenzen erblicken; so sind die Venae umbilicales und die Venae omphalo-mesentericae revehentes in ihrer ursprünglichen Symmetrie fast völlig erhalten geblieben. Die Pfortader zeigt dagegen bereits normale Asymmetrie. Kranialwärts ist das Herz aus sich heraus normal asymmetrisch gebildet. Die Anomalien des rechten Vorhofes erklären sich, wie schon gesagt, als Auswirkungen der in anomaler Weise persistierenden, als Übergangszone zwischen den beiderseitigen anomal persistierenden Venae omphalomesentericae revehentes und dem rechten Vorhof.

So zeigt dieser Fall die Bedeutung von Konfliktzonen zwischen normal und invers sich entwickelnden Organsystemteilen im Zwölffingerdarm-Leberbereich einerseits und im rechten Vorhof andererseits. Oralwärts des Magens fehlt eine Konfliktzone wegen der medianen Lage und der symmetrischen Form der Speiseröhre.

Eine gegenseitige Beeinflussung der Wachstumsvorgänge im Magen-Darmtrakt und im Bereich des Gefäßsystems im Sinne der Entwicklung zur Norm oder zur Inversion ist abzulehnen. Ist doch, wie schon einmal hervorgehoben, nicht einmal im Gebiete der Leber, in dem Organ, wo die Gefäße doch allseits von Parenchym umgeben sind, mithin einem solchen Einfluß die besten Möglichkeiten gegeben zu sein scheinen, ein Anhaltspunkt für eine solche Abhängigkeit zu finden; es sei nochmals auf *Hochstetter* 1886 verwiesen. Es muß daher die Inversion im Bereich des Intestinaltraktes und seiner Derivate mit einem Maximum im Magenabschnitt einerseits und die Persistenz symmetrischer Verhältnisse der genannten Venen andererseits sich aus einem Faktor erklären, der auf die Anlagen beider, somit also sehr frühzeitig, eingewirkt hat.

Die schon eingangs erwähnte Erfahrungstatsache, daß bei Fällen von partiellem Situs viscerum inversus immer teils inverse, teils gewöhnliche Wachstumsbewegungen nebeneinander vor sich gehen, oft trotz klarer gegenseitiger mechanischer Behinderung, hat *Pernkopf* zur Überzeugung gedrängt, daß den einzelnen Organen und Organabschnitten immanente Wachstumstendenzen die Ursache für das solite oder inverse Wachstum abgeben und nicht Umwelteinflüsse. Wenn nun derartige Tendenzen in den Zellen selbst verankert sind, dann fragt es sich, zu welcher Zeit diese Wachstumstendenzen determiniert werden. Hier hilft das Ergebnis von Schnürungsversuchen an Amphibienkeimen weiter. Es zeigte sich nämlich, daß der rechte im oder kurz nach dem Zweizellenstadium gewonnene Schnürzwilling öfters invers wird, während der linke sich regelmäßig gewöhnlich entwickelt. Dieser grundlegende Versuch der *Spemann*schen Schule führte *Pernkopf* zusammen mit den an Mißbildungen gewonnenen Erfahrungen zu folgender Überlegung. Jeder im großen und ganzen bilateral symmetrische Organismus besitzt zwei jede für sich selbst unsymmetrische Hälften, die Antimeren, von denen sich die eine zur anderen spiegelbildlich verhält. Die Asymmetrie jedes Antimers für sich hat *Pernkopf* als antimerale Asymmetrie bezeichnet. Außerdem gibt es eine Asymmetrie des Gesamtorganismus, die sich im definitiven Zustand, z. B. durch die Linkslage des Herzens und andere Asymmetrien kundgibt und die er bilaterale Asymmetrie nennt. Die total inversen Individuen sind nun ebenso spiegelbildlich zu den gewöhnlichen gebaut, wie das rechte Antimer unter Vernachlässigung der bilateralen Asymmetrie zum linken spiegelbildlich gebaut ist. Wenn nun in den erwähnten Schnürungsversuchen die rechtsseitigen Schnürzwillinge invers, die linksseitigen gewöhnlich sich entwickeln, dann ist der Schluß berechtigt, daß dem rechten Antimer, wenn es zum Ganzen reguliert, die Tendenz zu inverser, dem linken Antimer, die zu soliter Entwicklung eigentümlich ist. Da nun ohne Schnürung bei Intaktbleiben des Keimlings regelmäßig ein solit gebautes Individuum zustande kommt, muß wohl das linke Antimer mit seinen Entwicklungstendenzen epistatisch

überwiegen, müssen die Entwicklungstendenzen des rechten zur Inversion schwächer sein und unterdrückt werden. Diese Schnürungsversuche zeigen aber auch gleichzeitig, daß diese Determinierung zur gewöhnlichen und inversen Entwicklung schon im Zweizellenstadium vorliegt. Daß diese Tendenz der Antimeren zu solitem bzw. inversem Wachstum chromosomal und nicht etwa cytoplasmatisch veranlagt sein kann, beweist die Vererbung von Situs inversus vom Vater her (Fall *Pernkopf* 1931).

Nach dem Gesagten ergeben sich nun schon die zwei Modi des Zustandekommens von Inversion, die *Pernkopf* aufgestellt hat. Der erste ist der Modus der Vererbung Inversion veranlassender Faktoren, die bewirken, daß die invertierenden Tendenzen gegenüber den normalisierenden Tendenzen sich durchsetzen. Der zweite Modus hingegen ist epigenetisch und besteht in der Trennung der Antimeren in frühen Entwicklungsstadien. Diese Formulierung „Trennung der Antimeren" setzt voraus, daß die Trennung mehr oder weniger weitgehend entsprechend der präsumptiven Medianebene erfolgt. Diese Bedingung gibt aber auch die Erklärung an die Hand, daß nicht in allen Fällen der eine Schnürzwilling invers wird, sondern nur dann, wenn die Schnürebene mehr oder weniger genau der präsumptiven Medianebene entspricht. Ist das nicht der Fall, dann wird doch noch so viel vom linken Antimer am rechten haften, daß davon genügende zu gewöhnlicher Entwicklung führende Tendenzen ausgehen.

Die Trennung in die beiden Antimeren muß nicht immer artefiziell erfolgen, sondern kann auch spontan bei Zwillingsbildung geschehen. Allerdings muß sie frühzeitig vor sich gehen, bevor noch das rechte Antimer genügend unter dem Einfluß des linken gestanden hat, genügend determiniert worden ist, um auch nach Trennung solit sich zu entwickeln. Nun wissen wir aber vom Menschen, daß dieses frühzeitige Trennen eineiiger Zwillinge selten zur Beobachtung kommt, denn meist haben eineiige Zwillinge ein gemeinsames Chorion als Ausdruck dafür, daß die Trennung der Keimanlagen erst relativ spät nach Ausbildung des Trophoblasten zustande gekommen ist. Nur eineiige Zwillinge mit zwei Chorionanlagen können, müssen aber nicht, genügend frühzeitig sich getrennt haben. Dies erklärt bereits, daß auch von eineiigen Zwillingen mit zwei Chorionhüllen nicht immer einer invers ist. Der Hundertsatz jener Fälle, von denen ein Zwilling invers ist, wird aber noch weiter dadurch verkleinert, daß auch bei genügend frühzeitiger Trennung nicht immer die Trennung genügend genau in der präsumptiven Medianebene erfolgen wird. Es bedarf keiner weiteren Ausführungen, daß auch für den Situs viscerum inversus partialis diese beiden Modi zur Erklärung heranziehbar sind. Beim Modus I, dem durch Vererbung wirksamen, wäre an ein Minus von Penetrationskraft des in Betracht kommenden Genes oder bei polymerem Erbgang an verschiedene Zusammenstellung der Erbfaktoren zu denken. Bei Modus II gibt die verschiedene Annäherung der Teilungsebene an

die präsumptive Medianebene eine Erklärung für das bloß partielle Sichdurchsetzen invertierender Wachstumstendenzen.

Soweit erscheint diese Theorie *Pernkopfs* in sich widerspruchslos, alle bekannten Tatsachen erklärend und mithin restlos befriedigend. In einer Hinsicht ist aber doch noch keine klare Vorstellung möglich, nämlich bezüglich des Verhältnisses zur Keimzelldifferenzierung. Wir hätten hier nach den Vorstellungen *Pernkopfs* den Fall einer Determinierung, die der Determinierung der Keimzellen vorangeht, denn im Zweizellenstadium und auch noch später regulieren beide Schnürhälften zu vollkommenen Individuen mit Geschlechtszellen. Es muß daher noch den Zellen des Zweizellenstadiums volle Spermovumwertigkeit zukommen. Die Sonderung von Somazellen und Geschlechtszellen muß mithin erst nach dem Zweizellenstadium erfolgen und daher auch später als die Determinierung des rechten Antimers zur Inversion. Schon diese Vorstellung setzt sich mit der weit verbreiteten Annahme in Widerspruch, daß das erste Determinierungsereignis im werdenden Keimling die Sonderung von Soma- und Geschlechtszellen sei. Da aber diese Annahme nicht bewiesen ist, so wäre allenfalls die Priorität der Keimzelldeterminierung über Bord zu werfen. Schwerwiegender erscheint jedoch der Einwand, daß durch ein epigenetisches Ereignis, wie es der Schnürungsversuch darstellt, Individuen zustande kommen müßten, die nicht nur selbst invers sind, sondern die auch invers veranlagte Keimzellen produzieren müßten. Denn wenn im Zweizellenstadium das in bezug auf die präsumptive Medianebene rechte Antimer isoliert wird und ihm nun die nur dem linken Antimer eignenden Tendenzen zur soliten Entwicklung mangeln, dann müßten auch die aus diesem einzelligen rechten Antimer hervorgehenden Geschlechtszellen dieses Faktors entbehren und daher bei Paarung zweier derartiger rechtsseitiger Schnürzwillinge wiederum inverse Individuen in der nächsten Generation erwartet werden. Ich habe mich deshalb an *O. Mangold* in Freiburg mit der Frage gewandt, ob Beobachtungen über die Nachkommenschaft von zwei inversen Tritonschnürzwillingen vorliegen, und zur Antwort bekommen, daß einschlägige Experimente von *Spemann* nicht angeregt wurden, und zwar wahrscheinlich deshalb, weil zwar die Aufzucht solcher inversen Tritonschnürzwillinge sich noch in einem halbwegs großen Hundertsatz bewerkstelligen läßt, die Tiere aber in Gefangenschaft nur sehr schwer laichen, mithin eine zweite Generation aller Voraussicht nach nur nach jahrelangem Bemühen und auch dann nicht sehr wahrscheinlicherweise zu gewärtigen wäre. Eine experimentelle Lösung dieser Frage wird damit wohl kaum je zustande kommen.

In unserem Falle ist eine Entscheidung, welcher Modus vorgelegen hat nicht möglich, denn der Umstand, daß beide Eltern des mißbildeten Kindes röntgenologisch keine Anomalien im Sinne von Inversion zeigten, besagt nicht, daß solche nicht doch vorhanden sind. Aber auch wenn

tatsächlich bei beiden Eltern völlig solite Verhältnisse bestehen sollten, so wäre damit nur der Phänotypus, nicht aber der Genotypus der Eltern erfaßt.

Zusammenfassung.

Ein Fall von Situs viscerum inversus partialis wird beschrieben und analysiert. Es ergab sich im Intestinaltrakt ein Inversionsmaximum im Magenbereich mit einem Gefälle invertierender und Zunehmen normal asymmetrierender Wachstumstendenzen aboralwärts und wahrscheinlich auch oralwärts. Das Gefäßsystem zeigte ein Maximum invertierender Wachstumstendenzen im Bereiche der Venae umbilicales und omphalo-mesentericae revehentes, die hier aber nicht zu Inversion, sondern bloß zur Persistenz früher Symmetrieformen führte. Die Bedeutung von Konfliktzonen zwischen inversen und soliten Organsystemteilen wird an der Hand der Befunde hervorgehoben. Neben den Fehlbildungen im Zusammenhang mit partieller Inversion, unter denen als besonders selten die Persistenz beider Venae omphalo-mesenteriae revehentes und umbilicales herausgestellt zu werden verdienen, bietet der Fall zwei weitere ganz seltene Anomalien, die sich nicht im Rahmen partieller Inversion verstehen lassen, nämlich die doppelte Ausbildung des Ductus venosus Arantii und das Durchschlüpfen des linken Herzohres hinter den Truncusderivaten nach rechts. Es wird weiters auf die kausale Entstehung des Situs viscerum inversus im Sinne *Pernkopfs* eingegangen.

Zum Schluß sei Herrn Prof. Dr. *E. Pernkopf*, Herrn Prof. Dr. *A. Pichler* und Herrn Doz. Dr. *Wirtinger* für ihre stets liebenswürdige Hilfsbereitschaft aufrichtig gedankt.

Schrifttum.

Hochstetter, F.: Arch. f. Anat. u. Phys. **1886**, anat. Abt. — *Homma, H.:* Z. Anat. **102**, H. 6 (1934). — *Huzly, A.:* Anat. Anz. **93**, Nr 1/3, 1 (1942). — *Pernkopf, E.:* Z. Anat. **79**, (1926); **97** (1932). — Z. menschl. Vererbgs.lehre **20**, H. 5 (1937). — *Pernkopf, E.* u. *W. Wirtinger:* Z. Anat. **100**, H. 5/6 (1933). — *Pichler, A.:* Anat. Anz. **83**, Nr 9/11, 161 (1936). — *Schneider, H.:* Z. Anat. **107**, H. 3 (1937). — *Spemann, H.:* Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. 1936. — *Stengel, F.:* Z. Anat. **102**, H. 6 (1934). — *Toldt:* Die Darmgekröse. Akademie der Wissenschaft. Wien 1889.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. Dr. *H. Chiari*].)

Zur Kenntnis der metastasierenden Hypophysengeschwülste.

Von
Walter Köhlmeier.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. März 1943.)

Als sicheres Zeichen der Bösartigkeit einer Hypophysengeschwulst gilt in erster Linie das infiltrative Einwuchern in die Umgebung. Doch kann nach *Kraus* ein solches auch durch das passive Eindringen von Gewächszellen in die durch Überdehnung eingerissenen Zellstränge des Nachbargewebes vorgetäuscht werden. Nach *Müller* sollte die Bezeichnung „maligner Hypophysentumor" auf diejenigen Fälle beschränkt bleiben, die „wirklich die Geschwulsthülle und die angrenzenden Gewebe infiltrieren" und nicht nur durch Druckwirkung zerstörend auf Nachbargewebe einwirken, weiterhin auf Geschwülste, die metastasieren. Auch nach *Voßkühler* soll nur dann ein malignes Hypophysenadenom angenommen werden, wenn das „autodestruktive Wachstum" zusammen mit der Polymorphie der Zellen offenbar ist. Er weist darauf hin, daß selbst diese bösartigen Hypophysengeschwülste sich dem Gefäßsystem gegenüber nicht aggressiv verhalten.

Wir möchten uns diesen Meinungen anschließen und nur jene Gewächse der Hypophyse als maligne bezeichnen, welche gegenüber ihrer Umgebung echtes aggressiv-destruierendes Wachstum zeigen. Eine in solchen Fällen allenfalls zu beobachtende Metastasierung fügt sich dann als weiteres Kennzeichen der Bösartigkeit dieser Auffassung zwanglos an. Da jedoch derartige Beobachtungen im Schrifttum außerordentlich selten erwähnt sind, soll der folgende Fall kurz mitgeteilt werden.

Es handelte sich um einen 46jährigen Mann, der seit 2 Jahren über Kopfschmerzen und Sehstörungen geklagt hatte und in Istanbul unter der Diagnose Hypophysentumor röntgenbestrahlt worden war. Am 8. 6. 42 wurde er an die Wiener Privatklinik aufgenommen. Der von Herrn Dozent *Böck*[1] erhobene Augenbefund ergab eine Ablassung der linken Papille, die ganz wenig unscharf begrenzt war. Weiter bestand auch ein Zentralskotom links. Bei der am 11. 6. 42 vorgenommenen ersten Operation (Prof. *Schönbauer*[1]) wurden durch Eröffnung einer suprasellär gelegenen Cyste die Sehnerven entlastet. In den folgenden Monaten klagte Patient über starke Kopfschmerzen und wurde auch weiterhin bestrahlt. Im November 1942 kam er mit stark herabgesetztem Sehvermögen neuerdings an

[1] Für die Überlassung der klinischen Daten sei den genannten Herren bestens gedankt.

die Wiener Privatklinik. Die Augenuntersuchung (Dozent *Böck*) ergab eine Opticusatrophie beiderseits und eine bitemporale Hemianopsie für 10 mm Weißmarken auf 330 mm Abstand.

Neurologischer Befund (Prof. *Gagel*[1]) 2. 11. 42, auszugsweise): Kopf in seiner ganzen Ausdehnung klopfempfindlich, bei starkem Beugen des Kopfes gegen die Brust verstärkter Kopfschmerz. Cornealreflex rechts herabgesetzt. Im Gebiet des rechten Trigeminus Hypästhesie für sämtliche Qualitäten, motorisch Trigeminus o. B. Sonst Hirnnerven o. B., Hirnnervenaustrittspunkte nicht druckempfindlich. Hypodiadochokinese beiderseits. Kniehackenversuch wird beiderseits unsicher ausgeführt. Reflexe: RPR, Tri SR rechts = links schlecht auslösbar. Bauchdeckenreflexe cutan rechts etwas lebhafter als links. Cremasterreflex rechts = links +. PSR rechts = links +. ASR rechts = links +. Keine pathologischen Reflexe. Beim Sitzen mit geschlossenen Augen und vorgestreckten Armen Tremor in beiden Händen. Beim Lid-Fußschluß Schwanken im wesentlichen nach rückwärts, jedoch schwer zu sagen, ob nicht durch Schwäche bedingt. Der Ischiadicus ist an seinen typischen Stellen rechts wie links druckempfindlich. Lasègue +.

Am 9. 11. 42 wurde Patient an die Klinik Prof. *Schönbauer* überwiesen. Die dort am 11. 11. 42 durchgeführte Ventrikulographie ergab einen großen suprasellären Tumor mit Anhebung des Bodens des 3. Ventrikels und einem beträchtlichen Hydrocephalus internus. Bei der am 13. 11. vorgenommenen zweiten Operation (Prof. *Schönbauer*) fand sich ein aus der Sella herauswachsender Tumor, der zum Teil mit dem scharfen Löffel entfernt werden konnte. Am nächsten Tage wurde Patient benommen und starb 2 Tage später.

Bei der 6 Stunden nach dem Tod vorgenommenen *Obduktion* fehlten Zeichen einer Akromegalie. In der Hypophysengegend fand sich ein 6 cm im größten queren Durchmesser haltender Tumor, der sich nach aufwärts gegen die Sehnervenkreuzung und gegen den Boden der III. Hirnkammer vorwölbte. Das Chiasma und der Anfangsteil der Nervi optici waren von dem Geschwulstgewebe weitgehend umwachsen, die letzteren zogen vom Chiasma aus bogenförmig nach vorn und unten zum Foramen opticum. Die beiden Arteriae carotides internae erschienen bei ihrem Eintritt in die Schädelhöhle von dem Tumorgewebe ummauert, nach vorne reichte die Geschwulst bis zum Planum sphenoidale. Gegen die linke mittlere Schädelgrube zu bildete sie eine flache Vorwölbung, wobei die stark gespannte, harte Hirnhaut anscheinend von einem etwa linsengroßen, roten Geschwulstanteil durchbrochen war. Der linke Nervus oculomotorius bis zu seinem Durchtritt durch die Dura frei, der rechte im Tumorgewebe verschwunden. Der linke Nervus trigeminus fast bis auf Bleistiftdicke aufgetrieben und erst knapp vor seinem Austritt aus der Brücke von normalem Kaliber, der rechte bis zu seinem Eintritt in das Cavum Meckeli nicht auffällig verändert. Gegen die rechte mittlere Schädelgrube hatte der Tumor die harte Hirnhaut in Form von zwei überhaselnußgroßen Knoten mit buckeliger Oberfläche bereits durchwachsen. Hier erschien die Geschwulst bei Entnahme des Gehirns mit den medialen Anteilen des rechten Schläfelappens locker verbacken.

Der mittlere Teil der Schädelbasis mit dem Tumor wurde entnommen und nach eintägiger Formolfixation ein paramedianer Sagittalschnitt durch das Präparat angelegt. Auf diesem maß die Geschwulst im größten vertikalen Durchmesser etwa 4, im größten sagittalen Durchmesser etwa 5 cm. Das Tumorgewebe war dunkelrot gefärbt und ziemlich weich. Der Körper des Keilbeins erschien fast zur Gänze zerstört. Das Tumorgewebe reichte bis nahe an die Schleimhaut des Nasopharynx, die Keilbeinhöhlen waren von ihm fast zur Gänze erfüllt. Gegen die Pars basilaris des Hinterhauptbeins grenzte sich das Tumorgewebe scharf ab, doch fand sich zwischen dem Knochen und der harten Hirnhaut eine keilförmig sich nach caudal verjüngende, 25 mm lange, bis 9 mm hohe Geschwulstplatte, in welche der

rechte Nervus abducens eintrat. Beide *Sinus cavernosi von Tumorgewebe erfüllt*, das sich in die anschließenden Zweidrittel der *Sinus petrosi inferiores* in Form von *Geschwulstthromben* verfolgen ließ. An der Basis des Schädels und in der Umgebung der Arteriae carotides internae keine vergrößerten Lymphknoten.

Auf einem median-sagittalen Schnitt durch das formolfixierte Gehirn erschien der Boden der III. Hirnkammer nur wenig nach oben verdrängt, der III. Ventrikel wie auch beide Seitenventrikel waren deutlich ausgeweitet, ebenso die Foramina Monroi und die *Sylvi*sche Wasserleitung. Von einer Sektion des Rückenmarks wurde aus äußeren Gründen abgesehen.

Bei der Obduktion der übrigen inneren Organe wurden, abgesehen von einer schleimig-eitrigen Bronchitis, im rechten *Leberlappen 4 subcapsulär gelegene Knoten*

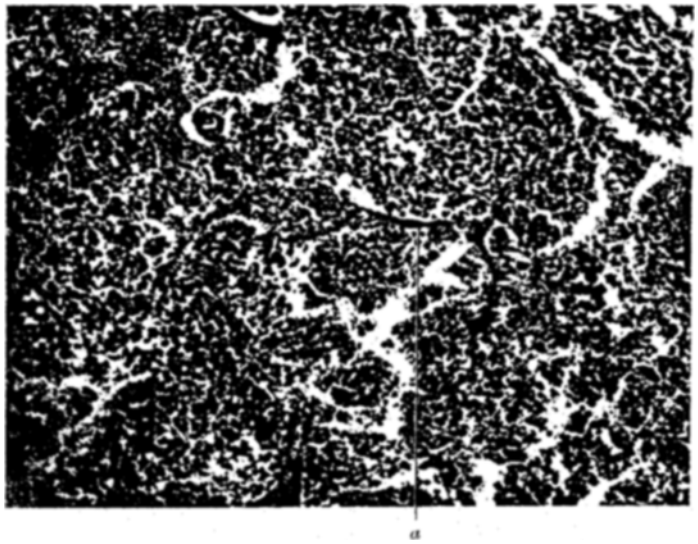


Abb. 1. Vergr. 83. H. E. Primärtumor. *a* spärliches Stroma.

vom typischen Aussehen von Metastasen gefunden. Sie waren etwa kirschgroß, scharf begrenzt und aus einem weißlichen, eher weichen und homogenen fremdartigen Gewebe aufgebaut. Der erste Gedanke bei der Obduktion war natürlich der, daß es sich dabei um Metastasen eines zweiten, noch unbekannten, vielleicht nur kleinen Primärtumors, etwa eines Bronchus- oder Magencarcinoms handle. Nach sorgfältiger Präparation aller darstellbaren Bronchialverzweigungen und genauer Durchmusterung auch aller anderen inneren Organe konnte jedoch ein zweiter Primärtumor in diesen mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei Abkappung der Wirbelkörper waren in diesen Metastasen nicht zu sehen.

Den sicheren Nachweis, daß die in der Leber gesehenen Knoten Metastasen der Hypophysengeschwulst darstellen, erbringt nun die *mikroskopische Untersuchung.*

Der *Primärtumor* (Abb. 1) zeigt ein spärlich entwickeltes Stroma, das von dünnwandigen Gefäßen dargestellt wird. Das Bindegewebe ist auf die Wand derselben beschränkt. Nur vereinzelt sieht man Andeutung eines alveolären Baues, im allgemeinen bildet die Geschwulst eine mehr einheitliche, im epithelialen Verband liegende Zellmasse. Die Tumorzellen zeigen beträchtliche Schwankungen hinsichtlich der Größe und des Chromatingehaltes der Kerne. Ein Teil der Zellen erinnert

durch die ovalen, eher chromatinarmen Kerne und den schwach gefärbten, unscharf begrenzten Zelleib an die Zellen des Hauptzellenadenoms vom jugendlichen plasmareichen Zelltypus. Der andere Teil der Zellen hat keinerlei Ähnlichkeit mehr mit den in der normalen Hypophyse vorkommenden Zelltypen. Mehrfach auch vielkernige Riesenzellen zu sehen. Reichlich Mitosen, auch pathologische. Bei Färbungen nach *Giemsa, Mallory* und *Heidenhain* im Leib der Tumorzellen keinerlei Granula darstellbar. Vom Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse ist in den oberen Anteilen der Geschwulst noch ein Rest erhalten. Dabei geht das Parenchym des Vorderlappens allmählich in die Geschwulst über, während das Gewebe des Hinterlappens auffallenderweise nicht von Tumorgewebe durchsetzt ist. In der Umgebung

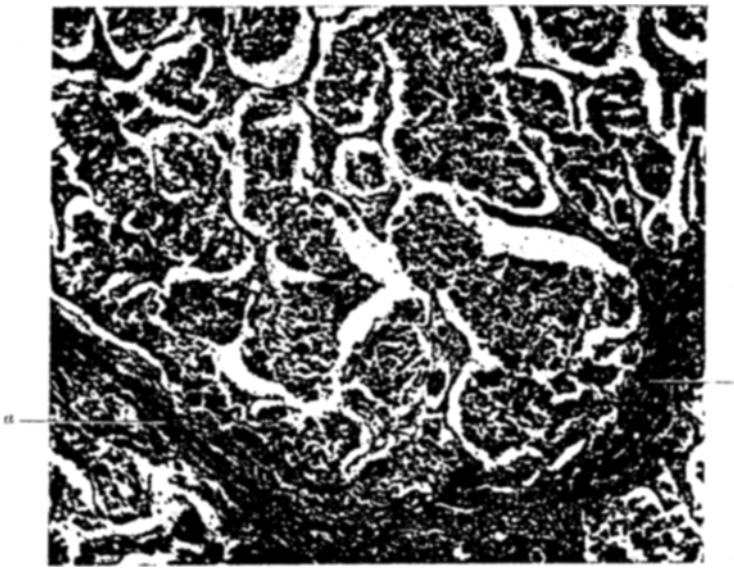


Abb. 2. Vergr. 70. H. E. Lebermetastase. *a* bindegewebige Septen, *b* Streifen von Leberparenchym.

des Hinterlappens das Geschwulstgewebe in der Nachbarschaft einzelner frisch thrombosierter, venöser Gefäße frisch durchblutet und in Nekrose begriffen. Das Tumorgewebe durchwächst die harte Hirnhaut und zerstört dieselbe stellenweise. Im Bereich der Hinterwand der Keilbeinhöhlen sowohl deren knöcherne Begrenzung wie auch die Schleimhaut in dem Geschwulstparenchym verschwunden.

Zwischen den Nervenfaserbündeln des aufgetriebenen linken *Nervus trigeminus* reichlich Geschwulstgewebe zu sehen.

Metastasen (Abb. 2). Rundliche bis nahezu an die Leberoberfläche reichende, etwa kirschgroße, im großen und ganzen scharf abgegrenzte Geschwulstknoten; nur gelegentlich in der unmittelbaren Nachbarschaft derselben die Blutcapillaren von Tumorzellen erfüllt, die Leberzellbalken druckatrophisch, ein Bild, wie es am Rand von hämatogen entstandenen Lebermetastasen öfters gesehen wird. Die Geschwulstknoten selbst sind von zahlreichen gröberen, bindegewebigen Septen (Abb. 2*a*) durchzogen, welche mehrfach Gallengänge und Gefäße enthalten, gelegentlich kleinzellig infiltriert sind und welchen schmale Streifen von Leberparenchym (Abb. 2*b*) anliegen. Es handelt sich also bei diesen Septen sicher um

Reste des präexistenten Lebergewebes, durch welche die Tumoren bei Lupenvergrößerung ein gelapptes Aussehen erhalten. Das eigentliche Geschwulstgewebe weist einen deutlich alveolären Bau auf. Die Wand dieser Alveolen ist von dünnen, bindegewebigen Strängen gebildet, in welchen zahlreiche capillare Gefäße verlaufen. Die Tumorzellen zeigen wechselnd große, ovale bis rundliche Kerne von mittlerem bis starkem Chromatingehalt und ein ziemlich reichliches, rosa gefärbtes, verwaschen begrenztes Protoplasma, so daß stellenweise ein Bild entsteht, welches wiederum an ein Hauptzellenadenom vom jugendlichen, protoplasmareichen Zelltypus erinnert. Mitosen mäßig reichlich. Mehrfach finden sich aber auch Zellgruppen mit etwas oxyphilem, eher scharf begrenztem Zelleib und rundlichen bis ovalen, chromatinreichen Kernen. Bei Färbungen nach *Giemsa*, *Mallory* und *Heidenhain* im Protoplasma der Geschwulstzellen keinerlei Granula zur Darstellung zubringen.

Die histologische Untersuchung der Hypophysengeschwulst und der in der Leber beschriebenen Knoten ergibt also hinsichtlich des Geschwulstparenchyms eine fast vollkommene Übereinstimmung. Zahlreiche Zellen weisen auf eine Beziehung dieser Geschwülste zu den Hauptzellen der Hypophyse hin, andere sind stärker entdifferenziert. Zwischen dem Primärtumor und den Lebermetastasen besteht nur hinsichtlich des Stromas ein Unterschied. Die Hypophysengeschwulst zeigt nur vereinzelt Andeutung eines alveolären Baues und stellt zumeist eine mehr einheitliche Zellmasse dar, während die Lebermetastasen einen deutlichen alveolären Bau aufweisen. Doch kann dieser Unterschied in der Entwicklung des Stromas der Geschwülste keinesfalls einen Beweis gegen die metastatische Natur der in der Leber beschriebenen Knoten bilden.

Es liegt also in unserem Fall ein *malignes, epitheliales Hypohpysengewächs* vom Aussehen eines soliden Krebses vor, welches in beide Sinus cavernosi eingebrochen ist und auf dem Blutweg zum Auftreten von *Lebermetastasen* geführt hat. Dabei macht der Umstand, daß die Lungen frei von Tochtergeschwulstknoten waren, eine *retrograde* Geschwulstembolie in die Lebervenen wahrscheinlich.

In dem uns zugänglichen Schrifttum fanden sich nur wenige Fälle von metastasierenden Hypophysengeschwülsten, die in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind. Maßgebend für die Reihung der Fälle war dabei die wahrscheinliche Art der Metastasierung.

Im Falle 1 kann man wohl von sog. regionären Metastasen sprechen. Nach einer Angabe von *Budde* hat auch *Erdheim* solche gesehen. Im Falle 2 erfolgte die Metastasierung nur auf dem Liquorweg. In den Fällen 3 und 4 fanden sich nur in der Leber Tochtergeschwulstknoten, welche am einfachsten durch eine retrograde Geschwulstembolie in die Lebervenen erklärt werden können. Diese Möglichkeit besteht auch im Falle 5, wobei die Beobachter annehmen, daß die hepatalen Lymphknoten von der Leber her infiltriert wurden. Die ausgedehnte Metastasierung in den Bauchorganen im Falle 6 dürfte in erster Linie wohl auch auf dem Blutwege entstanden sein. Denselben Weg nimmt auch *Vasiliu* in seinem Fall (7) an, der uns allerdings nicht ganz eindeutig erscheint, weshalb er

Tabelle 1.

Fall	Autor	Alter Jahre	Geschlecht	Dauer des Leidens	Sitz der Metastasen	Weg der Metastasierung	Klinische Diagnose	Primärtumor	Granula	
									Primärtumor	Metastasen
1	*Kontchakova*	24	♂	4 Jahre	Pedunculi cer. Tuber cinereum Nucl. supraopt.	regionär	Hypophysentumor, Akromegalie	maligne Hypophysengeschwulst	eos.	?
2	*Cagnetto*	35	♂	11 Jahre	Rückenmark subpial Cauda equina	Liquorweg	Hypophysentumor, Akromegalie	eos. Adenom in krebsiger Umwandlung	eos.	eos.
3	*Cohen* und *Dible*	50	♀	5 Jahre	Leber	hämatogen retrograd?	basophiles Adenom, *Cushing*sches Syndrom	„basophiles Adenocarcinom“	bas.	bas.
4	Eigener Fall	46	♂	2 Jahre	Leber	hämatogen retrograd?	Hypophysentumor	solides Carcinom		
5	*Dott* und *Bailey*	?	?	?	Leber, hepat. Lymphknoten	hämatogen retrograd?	Hypophysentumor	„Adenocarcinóm“		
6	*Gilmour*	55	♀	2 Mon.	Leber, re. Niere, Harnblase, Uterus, Vagina, paraaort. Lymphknoten	hämatogen	Hypophysentumor	„Adenocarcinom“	eos. vereinzelt	
7	*Vasiliu*	27	♂	7 Mon.	Knochen	hämatogen	Myelom	scheinbar gutartiges Adenom		
8	*Fahr*	38	♂	6 Mon.	Halslymphknoten Umgebung der re. Tonsille	lymphogen	Tonsillencarcinom	maligne Hypophysengeschwulst	alle Zellarten der Hypophyse	
9	*Budde*	27	♀	2 Jahre	Halslymphknoten, Lunge, Pleura	lymphogen hämatogen	branchiogenes Carcinom	solides großzelliges Carcinom		

kurz geschildert werden soll. Bei einem 27jährigen Mann mit einer Krankheitsdauer von 7 Monaten waren klinisch multiple Myelome angenommen worden. Bei der Obduktion war die Hypophyse nicht vergrößert, sie zeigte histologisch eine „vage alveoläre Struktur" und enthielt eosinophile und Hauptzellen. Die Knochenmetastasen wiesen einen alveolären Bau und eine Zusammensetzung aus epithelähnlichen Zellen mit reichlichem stark eosinophilem, jedoch nicht gekörntem Protoplasma auf. Der Verfasser meint, daß es sich in der Hypophyse nur um ein Adenom, vielleicht sogar nur um eine Hyperplasie gehandelt habe und erinnert in diesem Zusammenhang an die metastasierenden Schilddrüsenadenome. Im Falle 8 dürfte die Metastasierung auf dem Lymphweg längs der rechten Arteria carotis interna erfolgt sein. Von den Halslymphknoten aus kam es anscheinend retrograd zu einer Geschwulstinfiltration der Umgebung der rechten Tonsille. Im Falle 9 ist eine Metastasierung sowohl auf dem Blut- wie dem Lymphweg wahrscheinlich.

In der nächsten Spalte der Tabelle ist die *klinische Diagnose* angegeben. Dabei ist es bemerkenswert, daß abgesehen von dem schon geschilderten Falle 7 auch in den Fällen 8 und 9 die Metastasen anfänglich im Vordergrund des klinischen Bildes standen. Im Falle 8 *(Fahr)* begann das Leiden mit einer rechtsseitigen Halslymphknotenschwellung, erst 2 Monate später traten Kopfschmerzen und Doppelsehen auf. Im Falle 9 *(Budde)* fand sich zuerst eine Drüsenschwellung an der linken Halsseite, welche unter der Diagnose tuberkulöses Lymphom entfernt, aber nicht histologisch untersucht wurde. 10 Monate später wurde ein faustgroßer Tumor der linken Halsseite exstirpiert, der sich histologisch als großzelliges Carcinom erwies. Erst später traten Hirnnervensymptome, Sehstörungen und Hirndruckerscheinungen auf. Klinisch wurde deshalb der Fall als branchiogenes Carcinom mit einer Metastase im linken Sinus cavernosus aufgefaßt. Erst die Obduktion ergab einen primären Hypophysentumor, der sich längs der ventralen Seite des Hirnstamms bis zum großen Hinterhauptsloch erstreckte, mit zwei haselnußgroßen Knoten in den Hirnstamm selbst eingedrungen war und zu den schon erwähnten Metastasen geführt hatte.

Die *Krankheitsdauer* der angeführten Fälle schwankt von 2 Monaten bis zu 11 Jahren. Dabei ist zu betonen, daß in dem 11 Jahre dauernden Fall 2 *(Cagnetto)* eine Akromegalie bestand und das eosinophile Adenom sich wahrscheinlich erst später krebsig umgewandelt hat. Das gleiche kann auch in dem ebenfalls mit einer Akromegalie einhergehenden Falle 1 *(Kontchakova)* angenommen werden. Auch in dem Falle 3 *(Cohen* und *Dible)*, in dem sich in einem Zeitraum von 5 Jahren ein klassisches *Cushing*sches Syndrom entwickelt hatte, halten es die Beobachter für wahrscheinlich, daß das basophile Adenom erst später krebsig entartet sei. Die Annahme einer *späteren krebsigen Umwandlung* eines

zuerst gutartigen Adenoms erscheint also in allen Fällen mit einer Krankheitsdauer von über 2 Jahren berechtigt.

Das *histologische Aussehen* der primären Hypophysengeschwülste ist aus der obenstehenden Tabelle ersichtlich; es erscheinen vorerst einige Bemerkungen zu dem Falle 8 *(Fahr)* angezeigt. In diesem bestand die Hauptmasse der Geschwulst aus hypophysärem Gewebe, und zwar waren alle drei Zellarten der Hypophyse vertreten. Daneben fand sich ein aus „Plattenepithel" bestehender Anteil. Die Metastasen bestanden durchweg aus „Plattenepithel"-Verbänden. *Fahr* meint, daß man es bei dem Plattenepithelanteil der Geschwulst mit Abkömmlingen von den Plattenepithelnestern des Hypophysenganges zu tun habe. *Budde* hingegen kommt nach Durchsicht der Schnitte *Fahrs* zum Schluß, daß es sich bei diesen plattenepithelähnlichen Zellzügen um Anhäufungen ganz junger Hypophysenzellen handle, und der *Fahrsche* Tumor ein schönes Beispiel für carcinomatöse Anaplasie in einer ursprünglich gutartigen und dem Muttergewebe nicht wesentlich entfremdeten Geschwulst darstelle.

Ferner ist das Vorkommen von *chromophilen Granulis* in den Geschwülsten von Interesse. Solche kommen im Primärtumor in 5 Fällen vor, in den 4 anderen Fällen fehlen sie. In den Metastasen finden sich nur zweimal chromophile Granula, und zwar im Falle 2 *(Cagnetto)* eosinophile und im Falle 3 *(Cohen* und *Dible)* basophile. Dabei waren im Falle 2 die eosinophil gekörnten Zellen in den Metastasen seltener als im Primärtumor und im Falle 3 die basophilen Granula in den Metastasen weniger deutlich ausgeprägt.

Nun einige Bemerkungen zur *Benennung* der malignen Hypophysengewächse im allgemeinen. In den gutartigen Adenomen der Hypophyse sind die Drüsenzellen in Form solider Nester innerhalb des gefäßführenden Stromas angeordnet; obwohl also Tubuli oder Follikel fehlen, nennt man diese Tumoren als reife Geschwülste des Drüsenepithels Adenome *(Borst)*. In Analogie dazu erscheint es bis zu einem gewissen Grade berechtigt, die bösartigen Hypophysengeschwülste als maligne Adenome bzw. Adenocarcinome zu bezeichnen. Doch erscheinen uns diese Benennungen, besonders der Ausdruck Adenocarcinom in diesem Zusammenhang nicht sehr glücklich angewandt. Im allgemeinen verwendet man in der Pathologie Ausdrücke wie solide oder adenomatöse Krebse, um das histologische Aussehen derselben wiederzugeben, gleichgültig, ob diese Tumoren vom Deck- oder Drüsenepithel ausgehen. So gibt es beispielsweise in der Schilddrüse solide und adenomatöse Krebse. Nun fehlen aber bei den malignen Hypophysengewächsen in der Regel Drüsenimitationen, auch in den Fällen 3 *(Cohen* und *Dible)*, 5 *(Dott* und *Bailey)* und 6 *(Gilmour)*, in denen die Beobachter die Geschwülste als Adenocarcinome bezeichnet haben. Die malignen Hypophysengewächse stellen eine mehr einheitliche Zellmasse dar und lassen oft auch nicht mehr den alveolären Bau der

gutartigen Hypophysenadenome erkennen. Man würde also unseres Erachtens mit der Bezeichnung *solide Krebse* das histologische Aussehen dieser Geschwülste am besten wiedergeben und könnte in den Fällen, in denen noch ein alveolärer Bau erkennbar sein sollte, von einem soliden alveolären Carcinom sprechen.

Entgegen der eingangs erwähnten Angabe von *Voßkühler*, daß selbst die bösartigen Hypophysengeschwülste sich dem Gefäßsystem gegenüber nicht aggressiv verhalten, ist zu betonen, daß in allen Fällen von hämatogen entstandenen Metastasen ein Gefäßeinbruch die Voraussetzung für das Zustandekommen derselben bildet. Ein Einbruch der Hypophysengeschwulst in den Sinus cavernosus lag in dem eigenen, wie auch im Falle *Buddes* vor, weiterhin beispielsweise in zwei von *Bergstrand* bzw. *Metzger*, *Hoerner* und *Maurer* beschriebenen Fällen, in denen bei der Obduktion jedoch keine Metastasen gefunden werden konnten.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von solidem Krebs der Hypophyse bei einem 46jährigen Mann berichtet. Die Geschwulst war in beide Sinus cavernosi eingebrochen und hatte zum Auftreten von 4 etwa kirschgroßen Metastasen in der Leber geführt. Dabei wird eine retrograde Geschwulstembolie in die Lebervenen angenommen.

Schrifttum.

Bergstrand: Virchows Arch. **293**, 413 (1934). — *Borst:* In *Aschoffs* Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 684. Jena: Gustav Fischer 1936. — *Budde:* Frankf. Z. Path. **25**, 16 (1921). — *Cagnetto:* Virchows Arch. **176**, 115 (1904). — *Cohen* and *Dible:* Brain **59**, 395 (1936). — *Dott* and *Bailey:* Brit. J. Surg. **13**, 314 (1925/26). — *Erdheim:* Zit. nach *Budde*. — *Fahr:* Dtsch. med. Wschr. **1918 I**, 206. *Gilmour:* J. of Path. **35**, 265 (1932). — *Kontchakova:* Zit. nach Zbl. Neur. **86**, 572 (1937). — *Kraus:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. Berlin: Springer 1926. — *Metzger, Hoerner* u. *Maurer:* Zit. nach Zbl. inn. Med. **89**, 182 (1937). — *Müller:* Virchows Arch. **293**, 253 (1934). — *Vasiliu:* Virchows Arch. **276**, 141 (1930). — *Voßkühler:* Z. Neur. **169**, 444 (1940).

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung der Kgl. Tierärztlichen und Landwirtschaftlichen Hochschule in Kopenhagen [Chef: Professor *A. F. Følger*].)

Primäre maligne Tumoren der Lungen bei Tieren.

Carcinoma et Carcino-Sarcoma pulmonum primum[1].

Von

I. P. Sjolte.

Mit 20 Abbildungen im Text und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 18. März 1943.)

Wenn auch primäre Tumoren in den Lungen bei Tieren, was die Häufigkeit anbetrifft, nicht annähernd die hohe Anzahl erreichen, die man beim Menschen findet, so ist es doch — vergleichend pathologisch — von nicht geringem Interesse die Verhältnisse beim Menschen und bei den Tieren einander gegenüberzustellen. Dieses gilt besonders für die Carcinome. Von besonderem Interesse ist die Frage, ob bei den Tieren eine ähnliche steigende Häufigkeit der Carcinomfälle festzustellen ist, wie von vielen Verfassern beim Menschen beobachtet worden ist, da vielleicht hieraus Schlüsse mit Bezug auf die Ätiologie der Lungenkrebse gezogen werden können.

Wenn es sich um die Lungencarcinome der Tiere handelt, kann man von einem Teil der vermutlichen carcinogenen Stoffe absehen, die ätiologisch bei dem Lungenkrebs des Menschen in Betracht kommen können. Unter anderem kann ja Tabakrauch (Tabakteer), dem einige Verfasser carcinogene Eigenschaften zuschreiben, kaum in Frage kommen, wenn es sich um spontan entstandene Tumoren bei Tieren handelt, ganz abgesehen davon, daß man eine recht intensive Einwirkung des Tabakrauches auf Tiere, besonders auf Hunde, die sich in Heimen, wo viel geraucht wird oder auf Hunde, die sich in Restaurationslokalen oder ähnlichen Lokalitäten aufhalten, nachweisen kann. Eine so starke Einwirkung des Tabakrauches auf die Lungen der Tiere, wie man sie beim Menschen findet (Inhalation), läßt sich jedoch kaum denken.

Die carcinogenen Eigenschaften des Tabakrauches sind von *O. H. Roffo*, der mit 3 verschiedenen Fraktionen von Tabakteerdestillat Versuche anstellte, untersucht worden. Nach einer vorbereitenden Pinselung mit einer 5%igen wässerigen Auflösung von Cholesterin auf die Ohren von Kaninchen, pinselte er mit verschiedenen Fraktionen eines Tabakdestillates. Eine Fraktion, die bei 100° destillierte, eine andere, die bei 350° destillierte und eine dritte, die bei über 350° destillierte. Die dritte Fraktion war die wirksamste. *Roffo* konnte mit ihrer Hilfe Carcinome und Papillome erzeugen und er meint, daß die zunehmende Häufigkeit des Lungenkrebses auf das Rauchen zurückzuführen ist. Daß das Rauchen für das Entstehen des Lungenkrebses Bedeutung haben könnte, ist auch von *F. H. Müller* hervorgehoben, der unter 86 männlichen Lungenkrebspatienten fand, daß 56 stark bis extrem rauchten, während 27 mit Maß rauchten und 3 nicht Raucher waren.

[1] Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung von Rask-Ørsted-Fonden durchgeführt.

Näher liegt die Annahme, daß andere Stoffe, denen man carcinogene Eigenschaften beimißt, unter anderem der teerhaltige Wegstaub und die Ausstoßungsluft bei Explosionsmotoren (Automobilmotoren) sowie der Schornsteinrauch, in ebenso hohem Grade bei den Tieren wie bei dem Menschen in Frage kommen können, wenn man über die Ätiologie der Lungencarcinome Untersuchungen anstellt.

Sowohl von human-medizinischer als auch von veterinär-medizinischer Seite liegen im Schrifttum in den letzten Jahren Angaben über eine steigende Häufigkeit der Fälle von primären malignen Tumoren in den Lungen vor. Diese Steigerung in der Häufigkeit beim Menschen wird jedoch von anderen Verfassern bestritten. So spät als 1925/26 konnte man sogar innerhalb derselben Stadt — von einem großen Hospitalsmaterial ausgehend — zu ganz widersprechenden Schlüssen kommen. Dieselben widersprechenden Schlüsse kann man auch in der medizinischen Literatur der verschiedenen Länder sehen. In dem veterinärmedizinischen Schrifttum trifft man in den letzten Jahren gewöhnlich die Anschauung vertreten, daß unter den Tieren eine steigende Häufigkeit des primären Carcinoms der Lungen spürbar ist. In den letzteren Jahren liegt eine steigende Häufigkeit von Mitteilungen über den Befund von primärem Carcinom in den Lungen von Tieren vor. Inwiefern dieses dann in Wirklichkeit eine steigende Häufigkeit oder nur ein steigendes Interesse oder eine schärfere Beobachtung bedeutet, kann aus den in der Literatur vorliegenden Unterlagen nicht ersehen werden.

Die Häufigkeit der primären malignen Tumoren in den Lungen im Verhältnis zur Häufigkeit von primären Tumoren in anderen Organen scheint bei den Tieren kleiner als bei dem Menschen zu sein.

Sticker fand (veröffentlicht 1901), daß von 1217 Fällen von Carcinom bei Tieren 30 Fälle ihren primären Sitz in den Lungen hatten (2,5% [Ref.]). Von diesen 1217 Fällen fanden sich 332 Fälle beim Pferd und davon 13 primär in den Lungen (3,9% der Pferdecarcinomatose), 78 beim Rind und davon 3 primär in den Lungen (3,8% der Rindercarcinomatose), 8 beim Schaf und der Ziege und davon 1 primär in den Lungen, 766 beim Hund und davon 10 primär in den Lungen (1,3% der Hundecarcinomatose), 21 bei der Katze und davon 3 primär in den Lungen (14% der Katzencarcinomatose), 12 beim Schwein, aber bei diesem Tiere wurden keine Fälle von primärem Lungencarcinom gefunden. *Trotter* fand (veröffentlicht 1911) von 300 Fällen von malignen Tumoren beim Rind 279 Carcinome und 26 Sarkome — einzelne Tiere waren mit 2—3 Formen von Geschwülsten behaftet. In 8 Fällen wurden die Carcinome primär in den Lungen gefunden (2,8% [Ref.]). *Dobberstein* fand (1937) bei kritischer Betrachtung der ihm zugänglichen Fälle primäres Carcinom in den Lungen in 4,16% der Carcinomfälle beim Pferd, in 5,99% der Carcinomfälle beim Rind und in 4,11% der Carcinomfälle beim Hund.

Beim Menschen wird die Häufigkeit des primären Lungencarcinoms sehr verschieden angegeben. Von *Ewing* (1919) wird der Hundertsatz zu 1 von allen Fällen von Carcinomen gesetzt, während andere 10% oder noch mehr angeben. Von *W. Peters* wird angegeben, daß 1925/26 in seinem Material das primäre Lungencarcinom als nächsthäufigste Form des Carcinoms beim Menschen vorkommt.

Ebenso beobachtete *Peters* eine besonders starke Steigerung in der Häufigkeit bei Männern im Verhältnis zur Steigerung in der Häufigkeit bei Frauen. Dieses Verhältnis, das früher 3 : 1 gewesen war, war nun 1925/26 zu 6 : 1 geändert.

Material und Technik.

Mein Material, 23 Fälle von primärem Lungencarcinom, stammt teils von Sektionen, die in der pathologisch-anatomischen Abteilung der Kgl. Tierärztlichen und Landwirtschaftlichen Hochschule in Kopenhagen ausgeführt sind (A-Nr.), teils handelt es sich um Präparate, Organe oder Organstücke, die zwecks Untersuchung an die Abteilung von Tierärzten verschiedener Gegenden des Landes eingesandt worden sind (B-Nr.). Einige der Präparate (1—6) sind früher gesammeltes Material, im Museum aufbewahrt oder aufbewahrt, um später untersucht zu werden, so daß ich nicht Gelegenheit hatte, das Material in frischem, unfixiertem Zustand zu sehen, und was die Fälle 4 und 5 anbelangt, waren davon nur kleinere Stücke für die histologische Untersuchung aufbewahrt. In den übrigen Fällen (7—22) war ich selbst mit bei der Einsammlung des Materials und hatte selber Gelegenheit dieses im frischen Zustand zu untersuchen.

Eigene Fälle.

Tabelle 1. Carcinoma pulmonum primum.

Fall	J.-Nr.	Tierart	Geschlecht	Alter	Art und Weise des Auftretens	Diagnose
1	A 172/1916	Hund	♀	alt	1 primär	Adenocarcinoma
2	A 161/1916	Hund	♂	12 J.	?	Adenocarcinoma
4	A 186/1920	Hund	♂	alt	1 primär	Adenocarcinoma
5	A 187/1920	Hund	♂	14 J.	1 primär	Adenocarcinoma
6	A 392/1922	Hund	♂	älter	1 primär	Carcinoma solidum
11	A 611/1937	Hund	♂	13 J.	1 primär	Adenocarcinosarcoma
14	A 271/1938	Hund	♂♀	9 J.	1 primär	Adenocarcinoma
18	A 184/1940	Hund	♀	älter	1 primär	Adenocarcinoma
19	A 28/1941	Hund	♂	$7^3/_4$ J.	1 primär	Adenocarcinoma
23	A 205/1942	Hund	♀	7—8 J.	1 primär	Carcinoma solidum
3	B 195/1919	Pferd	Wallach	7 J.	multiple primäre	Adenocarcinosarcoma fusicellulare
17	A 939/1939	Pferd	Wallach	13—14 J.	1 primär	Carcinoma planocellulare
20	B 47/1941	Pferd	Stute	etwa 18 J.	multiple primäre	Carcinoma solidum
22	B 165/1941	Pferd	Stute	etwa 20 J.	1 primär	Adenocarcinoma muciparum
7	B 75/1932	Rind	Kuh	jung	multiple primäre	Adenocarcinosarcoma peritheliosum
8	B 95/1932	Rind	Kuh	?	multiple primäre	Carcinoma planocellulare
9	B 141/1933	Rind	Kuh	7 J.	multiple primäre	Adenocarcinoma
10	B 478/1937	Rind	Kuh	?	multiple primäre	Carcinoma solidum
12	B 59/1938	Rind	Kuh	?	multiple primäre	Carcinoma planocellulare
13	B 216/1938	Rind	Kuh	älter	multiple primäre	Carcinoma solidum
15	B 37/1939	Rind	Kuh	?	multiple primäre	Carcinoma solidum
16	A 926/1939	Jaguar	♂	3 J.	multiple primäre	Adenocarcinoma
21	A 542/1941	Kaninchen	♀	4 Mon.	1 primär	Adenocarcinoma

Zur Fixierung für histologische Untersuchung wurde teils Formol angewandt, teils *Kaiserlings* Flüssigkeit, indem ein Teil der Präparate in dieser Flüssigkeit aufbewahrt war. Zur Färbung sind Eisenhämatoxylin-Pikrinsäure-Säurefuchsin oder Hämalaun-Eosin gebraucht worden; außerdem Spezialfärbungen für Schleim mittels Thionin und für elastische Fasern in Alveolensepta mittels *Weigerts* Fuchselin.

Die Steigerung in der Häufigkeit der primären Lungencarcinome, die von verschiedenen Veterinären vermutet wird, meine ich, vom hier vorliegenden Material ausgehend, bestätigen zu können. Das Material ist zwar sehr klein für eine statistische Berechnung; während aber früher große Zeitintervalle zwischen dem Auftreten dieser Carcinome bestanden, sind diese Intervalle nun kleiner und kleiner geworden, und es liegt eine Steigerung der Anzahl von primären Lungencarcinomen vor nicht nur innerhalb der A-Reihe der Sektionen, sondern auch innerhalb der B-Reihe. Hiergegen kann eingewendet werden, daß dieses B-Material ein unsicheres Material ist, wenn man eine Statistik aufbauen will, da es sich ja um besonders ausgewähltes Material handelt, und man sich denken könnte, daß besonders in den letzteren Jahren unter den Tierärzten eine Tendenz vorhanden gewesen sei, gerade Lungencarcinomatosen einzusenden. Es liegt jedoch, soweit mir bekannt, kein Grund vor anzunehmen, daß in den letzteren Jahren mehr als in früheren ein besonderes Interesse für gerade dieses Material vorgelegen hat. Die Abteilung hat fortwährend ein großes und wertvolles Material verschiedener Art von einer großen Zahl der Tierärzte des Landes zugesandt bekommen. Ebenso ist den Tierärzten des Landes keine Aufforderung zugestellt worden, gerade dieses Material einzusenden, sondern die Einsendungen haben aus eigener Initiative der Tierärzte stattgefunden. Man ist demnach, wie mir scheint berechtigt, daraus zu schließen, daß diese Steigerung der Einsendung von primärer Lungencarcinomatose ein Ausdruck für eine reelle Steigerung in der Häufigkeit der Fälle von primärer Lungencarcinomatose bei Tieren hier im Lande ist.

In meinem Material ist das primäre Lungencarcinom am häufigsten beim Hunde, nämlich in 10 Fällen, während es im Literaturmaterial ungefähr gleich häufig bei Hund und Pferd, nämlich in 28 Fällen beim Pferd und in 30 Fällen beim Hund gefunden wird. Ich selbst habe es nur in 4 Fällen beim Pferd gefunden, und davon sind die 3 Fälle eingesandtes Material. Der eine von diesen Fällen — Fall 22 — ist doch nur durch eine Zufälligkeit nicht in mein Material als eine A-Nr. eingegangen, da das Pferd, das als Patient in der Klinik stand, aus ökonomischen Gründen dem Besitzer gegenüber nicht getötet und der Abteilung zur Sektion zugeführt wurde, sondern nach dem öffentlichen Schlachthaus Kopenhagens zum Schlachten gebracht wurde. In meinem Material liegen also verhältnismäßig wenige Fälle beim Pferd vor, verglichen mit der Anzahl der Literaturfälle. Die Anzahl der Sektionen von Hunden

bei der Abteilung hier ist doch gut doppelt so groß wie die Anzahl von Pferdesektionen, aber trotzdem liegt die Zahl der Fälle beim Pferd verhältnismäßig niedrig. Die Anzahl meiner Fälle beim Rind — 7 im ganzen und alle B-Nr. — ist, verglichen mit der Verhältniszahl der Literaturfälle — es liegen hier 55 Fälle beim Rind vor — ja recht groß, aber man hätte vielleicht erwarten müssen, eine noch größere Anzahl Fälle bei diesem Tier zu finden, wenn man in Betracht zieht, wieviel mehr Rinder als Pferde man im Lande findet und wieviel größer die Zahl der bei der Fleischbeschau untersuchten Rinder ist als die Zahl der untersuchten Pferde. Hier muß man jedoch berücksichtigen, daß eine verhältnismäßig große Zahl der geschlachteten Pferde alte Tiere oder jedenfalls ältere Tiere sind, während eine verhältnismäßig große Anzahl der geschlachteten Rinder junge oder jüngere Tiere sind. Und wie man aus meinem Material für das Pferd und aus dem Literaturmaterial für das Rind ersieht, findet man die Fälle bei älteren und alten Tieren. Es scheint demnach nichts dafür zu sprechen, daß die eine dieser beiden Tierarten vorzugsweise angegriffen wird im Vergleich zu der anderen. Dagegen könnte es, nach meinem Material zu urteilen, so aussehen, als ob *der Hund häufiger angegriffen wird als Pferd und Rind.* Erstens ist die Zahl der Hunde im Lande weit geringer als die der Rinder, und zweitens wird eine weit größere Anzahl Rinder als Hunde seziert. Aber auch für den Hund gilt, wie man sowohl aus meinem Material als aus dem Material der Literatur ersieht, daß es die älteren bis alten Tiere sind, die befallen werden.

Wie aus meinem Material ersichtlich, kommen doppelt so viele Fälle bei männlichen als bei weiblichen Hunden vor; aber zählt man die durch eine Reihe von Jahren hier bei der Abteilung sezierten Hunde zusammen, sieht man, daß die Zahl der männlichen sich zur Anzahl der weiblichen Hunde wie 2 : 1 verhält, so daß es, nach diesem zu urteilen, *nicht scheint, daß die Geneigtheit, von Lungencarcinomen ergriffen zu werden, beim männlichen Hund größer ist als beim weiblichen.* Leider liegen im Literaturmaterial so wenige Angaben über das Geschlecht der angegriffenen Tiere vor, daß man nicht daraus schließen kann, wie die Verhältnisse sonst liegen. Beim Pferd ist die Anzahl jeder der beiden Geschlechter in meinem Material dieselbe, aber es handelt sich ja um so wenige Fälle, und aus den Fällen in der Literatur kann man keine Auskunft erhalten, da Geschlechtsangaben auch für dieses Tier so selten vorgelegen haben. Es wäre ja sonst von großem Interesse gewesen, die Verteilung hinsichtlich des Geschlechtes zu sehen, da hier — mit Hinblick auf etwaige Hormonwirkung oder etwaigen Hormonmangel — eine Möglichkeit vorgelegen hätte, die Verhältnisse bei einer größeren Anzahl kastrierter Tiere (Wallache) zu sehen. Bezüglich der Rinder bekommt man ja — wenngleich das Material klein ist — den Eindruck, daß die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Tieren derart ist, daß man besonders

beim weiblichen Tier das primäre Lungencarcinom hat, indem weder in meinem Material noch in demjenigen der Literatur Fälle beim männlichen Tier vorkommen. Hier muß doch die geringe Anzahl Stiere, die man in den Altersklassen, die hier Interesse haben, im Vergleich mit der Anzahl der Kühe hat, in Betracht genommen werden. Man kann nicht, scheint mir, von diesem Material heraus den Schluß ziehen, daß Kühe vorzugsweise im Verhältnisse zu Stieren ergriffen werden.

Es sieht also nach meinem Material zu urteilen so aus, als ob *das Geschlecht des Tieres keine Rolle beim Entstehen des primären Lungencarcinoms bei Tieren spielt.* Zum selben Ergebnis kam auch *Clara J. Lynch* bei ihren Untersuchungen über spotane primäre Lungentumoren bei Mäusen. Und hier ist ja bei Tieren eine große Abweichung vom Verhältnis beim Menschen, wo *W. Fischer* fand, daß die Häufigkeit des primären Lungencarcinoms beim Manne sich zur Häufigkeit bei der Frau wie 3,5 : 1 verhielt. *Kaj Lindberg* fand in seinem Material 92% bei Männern und 8% bei Frauen, und zu genau demselben Ergebnis kamen *D'Aunoy, Pearson* und *Halpert,* die unter 74 Fällen 68 Fälle bei Männern und 6 bei Frauen fanden. Beim Schwein scheint das primäre Lungencarcinom nicht vorzukommen, aber vielleicht hängt dieses damit zusammen, daß eine verhältnismäßig geringe Zahl Säue und Eber das Alter erreichen, wo die Möglichkeit für ein primäres Lungencarcinom vorhanden ist — sie werden aus ökonomischen Gründen vor der Zeit ausgesetzt. Aber man kann ja auch nicht unterlassen, an die Umstände zu denken, unter welchen diese Tiere leben, wenn man die Theorien berücksichtigt, die in den letzteren Jahren sich geltend machen mit Bezug auf die

Ätiologie der Lungenkrebse.

Die vermuteten carcinogenen Stoffe wie Wegteer, Rauch von Fabrikschornsteinen, Abgase von Explosionsmotoren, Tabakrauch usw. haben ja kaum einen Einfluß auf das Tier. Hier könnte es also so aussehen, als ob die äußeren Faktoren bei dem Entstehen der Lungencarcinomatose nicht vorhanden wären und daß deshalb beim Tier Lungencarcinom nicht auftritt. Daß Stoffe in teerhaltigem Staub von Wegen primäre Lungentumoren hervorrufen können, ist unter anderem von *J. A. Campbell* nachgewiesen, der bei Mäusen folgende Stoffe auf ihre carcinogenen Eigenschaften hin untersuchte, und zwar teils mittels Inhalationsversuchen, teils mit Bepinselung mit Extrakten: Staub von geteerten Wegen, Zigarettenrauchteer, Schornsteinssod und Sod von der Ausstoßungsluft von Explosionsmotoren; er fand, daß die wirksamsten carcinogenen Stoffe im Staub von geteerten Wegen zu finden waren. Nach *Husted* und *Billmanns* Untersuchungen scheint jedoch die vermehrte Anwendung von Wegteer keinen Einfluß auf die zunehmende Häufigkeit der Lungencarcinomatose beim Menschen zu haben. Daß gewisse äußere Faktoren sich jedoch bei den Tieren geltend machen, dafür spricht das

verhältnismäßig häufige Auftreten beim Hund, indem angenommen werden muß, daß dieses Tier mehr als jedes der anderen der Inhalation von carcinogenen Stoffen ausgesetzt ist, indem es, z. B. in einer Großstadt, einer ganz anderen Konzentration von Staub in der Respirationsluft ausgesetzt ist als z. B. das Pferd. Die Geneigtheit des Hundes zu spüren und mit der Nase gegen den Boden gesenkt zu laufen, bewirkt ohne Zweifel eine stärkere Konzentration von Staub in der Inspirationsluft.

In keinem meiner Fälle habe ich etwas gefunden, was als Ursache des Entstehens des vorliegenden Tumors gedeutet werden kann, und eine besondere anamnestische Aufklärung ließ sich in den meisten Fällen nicht zuwege bringen. In der veterinär-medizinischen Literatur liegen Berichte über eine vermutete Verbindung zwischen äußeren Ursachen und dem Entstehen der Lungencarcinome vor. So berichtet *Berthol* von seinem Fall, daß der Hund sich in einem staub- und rauchgefüllten Bergwerksdistrikt aufgehalten habe.

Cohrs fand den Paragonismus Westermanni in Bronchiektasien eines Tigers mit primärem Plattenzellencarcinom in den Lungen. Den Parasiten gegenüber fand er Metaplasie des Bronchienepithels, aber nachweisbare Carcinombildung wurde doch nicht in diesen Zellen gefunden, sondern nur ein Einwachsen von zapfenförmigen Epithelsträngen, und an einigen Stellen fand er eine unscharfe Grenze zwischen dem Epithel und dem entzündlich infiltrierten Bindegewebe. *Cohrs* bemerkt, daß man sich wohl vorstellen kann, daß eine Änderung des Charakters der einwachsenden Epithelzellen als Folge der chronischen Irritation durch die Parasiten stattgefunden haben kann, so daß sie Eigenschaften von echten Geschwulstzellen erworben haben. Ein bindender Beweis für diese Annahme kann jedoch nicht zuwege gebracht werden. *Aynaud* fand in seinen Fällen beim Lamm zahlreiche Nematodenlarven in den Bronchien zweier Lämmer und eine verminöse Bronchitis bei einem dritten Lamm und meinte, daß eine Verbindung zwischen der Wurminvasion und der Carcinombildung vorliege.

Die pathologisch-anatomischen Verhältnisse bei der primären Lungencarcinomatose.

Das pathologisch-anatomische Bild ist folgendes: entweder tritt ein größerer primärer Tumor mit mehreren kleineren, die deutlich als Metastasen der großen Geschwulst zu erkennen sind, oder es treten mehrere oder sogar zahlreiche kleinere — mehr oder weniger dichtliegende, bis konglomerierende — Tumoren in beiden Lungen auf. Sowohl im Material der Literatur als in meinem Material trifft man beide Formen.

Die Verhältnisse beim Hund sind in meinen Fällen so, daß man einen einzelnen größeren oder kleineren primären Tumor mit oder ohne Metastasen zum Lungengewebe trifft, die entweder in der Nähe des größeren Primärtumors oder in anderen Lappen derselben Seite oder in Lappen der anderen Lunge liegen. In einem Fall — Fall 6 — läßt sich die Geschwulst nicht klar genug als ein Primärtumor mit Metastasen deuten. Es kann hier vielleicht in Frage kommen, ob nicht multiple Tumoren

mit Metastasen vorgelegen haben; aber man findet doch einen beonders großen Tumor im Zwerchfellslappen der linken Lunge, und da, wie man es in den meisten meiner Fälle sieht, eine ausgeprägte Neigung zur frühzeitigen Metastasierung vorhanden ist, jedenfalls was das übrige Lungengewebe anbetrifft, ist es wohl am wahrscheinlichsten, daß ein primärer Tumor mit jetzt großen Metastasen vorliegt, die durch Metastasierung zu einem frühen Zeitpunkt entstanden sind. Im Literaturmaterial findet man beim Hund in den meisten Fällen ebenfalls einen einzelnen primären Tumor mit oder ohne Metastasen. In mehreren Fällen *(Lienaux, Tabusso, Chierici* und *Lombard)* sieht es aus, als ob primär multiple Tumoren vorgelegen haben. *Chierici* hebt auch selbst hervor, daß es sich um primär multiple Tumoren handelt.

In *Rievels* Fall fand man einen kindskopfgroßen Tumor, der durch Konglomerierung kleinerer Tumoren entstanden war. Daß dieses als ein primärer Tumor mit lokalen Metastasen aufzufassen ist, ist wohl am wahrscheinlichsten. *Es scheint demnach, daß man in den meisten Fällen einen einzelnen Primärtumor beim primären Lungencarcinom des Hundes findet.* In meinen Fällen liegt dieser Tumor am häufigsten im Zwerchfellslappen und gleich häufig in der rechten und der linken Lunge. — Nur in 2 Fällen fand man den Tumor in dem Mittellappen der linken Lunge. — In fast allen in der Literatur beschriebenen Fällen, in welchen über diese Verhältnisse Angaben vorliegen, findet man dasselbe. *Sowohl in meinen als in den Fällen der Literatur tritt der Primärtumor mit gleich großer Häufigkeit in der linken und in der rechten Lunge auf.*

In einem meiner Fälle — Fall 4 — konnte ich die Beobachtung anderer Verfasser, wie *Charles Lombard* und *V. Ball,* bestätigen, daß die Tumorbildung zu einem gewissen Grad an einen Entzündungsprozeß erinnern kann. In meinem Fall fand ich eine weißgraue, halbflüssige Masse, so daß man an eine purulente Entzündung denken könnte, und *Charles Lombard* fand ein Bild, daß auffallend an eine akute Bronchopneumonie mit multiplen Herden erinnerte, während *V. Ball* eine hinfließende Masse fand, die an weichen Käse erinnerte.

Die Metastasierung beim Hund tritt augenscheinlich früh im Verlauf der Krankheit auf, also dem Befund beim Menschen entsprechend. Diese frühzeitige Metastasierung beim Menschen ist unter anderem von *Jörgen Hoffmeyer* u. a. hervorgehoben worden. Doch kommen augenscheinlich beim Hunde die fernen Metastasen nicht so oft zu Gesicht, da die Tiere aus humanen Gründen oft zu einem recht frühen Zeitpunkt im Verlauf der Krankheit getötet werden. Die Metastasierung findet teils auf lymphogenem Wege zu den regionären Lymphknoten statt, teils lympho-hämatogen zu den Lungen zurück — Fälle 14 und 19 — und endlich wie im Falle 11 hämatogen in die Organe des großen Kreislaufes hinaus. Im Falle 23 liegt gleichzeitig augenscheinlich eine retrograde Metastasierung von den Portallymphknoten zur Leber vor.

Fall 11 ist übrigens von besonderem Interesse dadurch, daß sich hier hämatogene Carcinommetastasen durch den großen Kreislauf zur Milz finden, also zu einem Organ, das erfahrungsgemäß verhältnismäßig selten von Carcinommetastasen befallen wird. *W. Fischer* gibt beispielsweise an, daß die Milz nur in 1—5% der Fälle Sitz von Metastasen ist. *Kaj Lindberg* fand 1 Fall unter 42 Fällen von primärem Lungencarcinom. *D'Aunoy, Pearson* und *Halpert* fanden 1 Fall von Metastasierung zur Milz unter 74 Fällen von primärem Lungencarcinom und

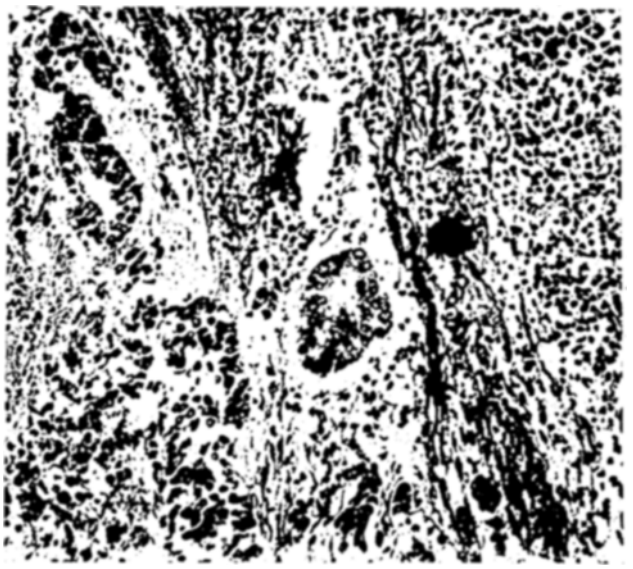


Abb. 1. Fall 11. Reine Carcinommetastase in der Milz (Trabekel und Marksinus) von primärem Carcinosarkom in der Lunge. 150 : 1.

Ask-Upmark fand 3 Fälle von Metastasierung zur Milz unter 44 Fällen von primären malignen Tumoren in den Lungen. In der veterinärmedizinischen Literatur findet man keine Angabe über Metastasierung zur Milz von primärem Lungencarcinom beim Hund. Dagegen fand *Maassen* Metastasen zur Milz bei einem Fall von primärer Lungencarcinomatose mit Metastasen beim Rind. Weiter ist mein Fall 11 von Interesse dadurch, daß *hier von einem primären Carcinosarkom in den Lungen mit reinen Carcinommetastasen zu den Lymphknoten der Lunge und zur Milz* (Abb. 1) *und mit reinen Sarkommetastasen zu den Nieren, der Nierenkapsel und der Mundhöhlenschleimhaut die Rede ist.* Beim Menschen hat *F. Weber* ein Carcinosarkom primär in der Lunge gefunden mit Metastasen, aber ohne eine entsprechende Scheidung in reine Carcinometastasen und reine Sarkommetastasen, wie ich sie beobachten

konnte. *F. Weber* fand bei einem 77jährigen Mann einen Tumor im Spitzenlappen der linken Lunge mit Metastasen zu parabronchialen und einem mesenterialen Lymphknoten sowie zum Gehirn, den Nebennieren und der rechten Niere samt solitären Schleimhautmetastasen zum Magen und Duodenum. Histologisch fand er ein Carcinosarkom in der Lunge, während sämtliche Metastasen Sarkommetastasen waren, so daß also nur das Sarkom metastasiert hatte. Eine entsprechende Differenzierung bei der Metastasierung eines Carcinosarkoms, wie ich es gefunden habe, kann doch auch in anderen Fällen vorkommen, wie es auch von *Mason* und *Wells* gefunden worden ist, die ein Carcino-Chondrosarkom primär in der Schilddrüse bei einem Hund mit Metastasen zu den Lungen fanden. Diese Metastasen waren bald rein carcinomatös, bald chondrosarkomatös, bald waren sie Mischungen von beiden Gewebsarten.

In den Literaturfällen vom Hund sind verhältnismäßig wenige Fälle von Metastasierung beschrieben, indem *Rievel, Vespra, V. Ball, Chierici* und *Joest* keine Metastasen fanden. *Siegert* und *Berthol* fanden Metastasen in der Umgebung des Tumors in der Lunge und *Cella* fand Metastasen zu der Lunge und deren Lymphknoten. *Lienaux* fand Metastasen zu den Lymphknoten der Lunge und retrograde lymphogene Metastasen zu den Portallymphknoten und dem Peritoneum diaphragmatica. Nur *Tabusso* und *Baumann* fanden hämatogene Metastasen durch den großen Kreislauf, *Tabusso* zu unter anderem der Leber, dem Pankreas und den Nieren, *Baumann* zum Myokardium und beiden Nieren.

Die Verhältnisse beim Pferd sind in den wenigen Fällen, die ich gesehen habe, so, daß gleich häufig ein primärer Tumor und primär multiple Tumoren vorkommen. In der Literatur findet man sowohl einen einzelnen primären Tumor als auch multiple Tumoren in den Lungen. Ob diese dann als primär multiple Tumoren oder als Metastasen von einem primären Tumor in der Lunge aufgefaßt werden müssen, läßt sich nach dem vorliegenden schwer feststellen. In nur 2 von meinen Fällen beim Pferd, wo ich Gelegenheit hatte den Fund näher zu untersuchen, ist von einem unzweifelhaft einzigen primären Tumor die Rede, von welchem im einen Fall Metastasen zu an deren Teilen der Lunge — Fall 22 — und im anderen Fall Metastasen zu einigen der Lymphknoten der Lunge samt retrograde lymphogene Metastasen zur Pleura — Fall 17 — vorlagen. Dagegen habe ich beim Pferd keine Metastasen außerhalb der Organe in der Brusthöhle gesehen.

In der Literatur kommt nur ein einzelner Fall beim Pferd vor, in dem Metastasierung über die Brusthöhlenorgane hinaus festgestellt ist, nämlich in dem von *N. Ball* 1911 beschriebenen Fall — ein Adenocarcinom in der Lunge mit Metastasen zur Herzmuskulatur, der Rippenmuskulatur, der Leber und den Nieren und in dem von *Matthias* und *Schützler* beschriebenen Fall; sie fand Metastasen zu Milz und Leber. In den anderen in der Literatur beschriebenen Fällen beim Pferd sind Metastasen entweder nicht vorhanden *(Nocard* und *H. E. Følger)* oder man fand kleine Metastasen in der Umgebung des Primärtumors *(Roloff* und *Schütz)* oder Metastasen zu den Lymphknoten der Lunge *(Dieckerhoff, Michailov, Baranov* und *Schlegel).*

Die Verhältnisse beim Rind sind in allen meinen Fällen so, daß man primär multiple Tumoren sieht; in einigen Fällen sind die größten von ihnen nur bis nußkerngroß — Fall 7 —, in anderen Fällen bis taubeneigroß — Fall 8 — und in einzelnen Fällen bis hühnereigroß — Fall 10 —; aber in keinem Fall findet man eine einzelne besonders große Geschwulst, die mit Sicherheit als ein primärer Tumor erkennbar ist. Für alle Fälle gemeinsam ist, daß man eine sehr große Anzahl von Geschwülsten findet, die augenscheinlich zentral in kleinen Lappen beginnen und demnächst nach der Peripherie hin sich vergrößern um zuletzt den ganzen Lappen bis zum Interstitium zu infiltrieren, das eine Barriere gegen das Geschwulstwachstum bildet und nur schwierig infiltriert wird (siehe Abb. 14), indem man, selbst wo zahlreiche Nachbarlappen ganz vom Tumor durchwachsen sind, doch immer noch die ursprüngliche Interstitiumzeichnung erkennen kann, welches unter anderem auch von *L. Lund* in der Beschreibung seines Falles hervorgehoben worden ist. Bei diesem primär multiplen Auftreten der Geschwülste in der Lunge kann man sich ja auch denken, daß vom ersten Anfang an ein kleiner primärer Tumor vorhanden gewesen ist, von dem aus sehr früh lymphogene Metastasierung zu den Lymphknoten der Lunge und von hier aus eine frühzeitige lymphohämatogene Verstreuung durch das Herz und nach den Lungen zurück mit multiplem Auftreten stattgefunden hat. Und gerade bei primären Tumoren in den Lungen werden die anatomischen Verhältnisse ja bedingen, daß man zu einem frühen Zeitpunkt Metastasen zum primär angegriffenen Organ zurück bekommen kann, da ja hier eine weit stärkere Konzentration von Geschwulstzellen als in den Organen des großen Kreislaufes vorkommen wird. *Ostenfeld* ist der Anschauung, die er auf Beobachtung bei seinen Mäuseversuchen begründet, daß eine konstante Abgabe von Tumorzellen von einem Tumor, vielleicht zu einem recht frühen Zeitpunkt im Wachstum der Geschwulst, vor sich geht. Ist dieses auch bei Spontantumoren der Fall, welches zu bezweifeln wohl kein Grund vorliegt, kann man ja in den Lungen sehr frühe Metastasen vom Primärtumor in den Lungen zu finden erwarten, und diese werden dann, wenn sie auswachsen, schwer von dem ursprünglichen Primärtumor zu unterscheiden sein. Um die Verhältnisse hinsichtlich des primär multiplen Auftretens beim Rinde klarlegen zu können, müßte man eine größere Zahl von Fällen in den frühesten Stadien sehen, und hierfür liegt eine Möglichkeit auf unseren Schlachthöfen vor, wo man eine große Anzahl in verschiedenen Altern im sezierten Stand sieht.

Daß an verschiedenen Stellen derselben Lunge gleichzeitig atypisches Epithelwachstum vorkommen kann, ist 1904 von *Kretschmers* besprochen, der in beiden Lungen zahlreiche lobuläre, konfluierende, grauweiße Knoten fand, in denen man histologisch Alveolenstruktur fand, wo aber die Alveolen mit einem hochzylindrischen, sogar mehrschichtigen Epithel

ausgekleidet waren. Die Alveolensepta waren sehr verdickt, und er fand Einbruch in die Interstitien und kleinen Venen, welches für malignen Charakter sprach. *F. Feurter* konnte in einem Fall von Bronchialcarcinom an zahlreichen Stellen beginnendes agressives, atypisches Epithelwachstum nachweisen und *Oberndorfer* fand akut auftretende Mutation des Alveolenepithels mit blastomatöser Tendenz an zahlreichen Stellen beider Lungen.

In der Literatur vermißt man eine Auskunft über solche frühen Stadien von Carcinomatose in den Lungen bei Tieren, aber bei der sog. *Jaagsiekte,* ein beim Schaf in Südafrika in den Lungen vorkommendes Leiden, findet man in den meisten Fällen, daß die Proliferationen, die vorkommen, vom Alveolenepithel vieler verschiedener Stellen der Lungen ausgehen. Diese Proliferationen wachsen zu papilliferen Bildungen aus, welche die Alveolenlichtung ausfüllen, und es bilden sich scharf begrenzte, multipel auftretende Knoten in den Lungen. Von *G. de Kock* werden sie als von unzweifelhaft tumorartiger Natur angesehen. Es ist ein totaler Mangel an Metastasen bei der *Jaagsiekte* und *G. de Kock* betrachtet denn auch die Neubildungen als *multiple papillifere Cystadenome.* Ein ähnliches pathologisch-anatomisches Bild findet man bei der von *N. Dungal, G. Gislason* und *E. L. Taylor* beschriebenen und im Island auftretenden epizootischen Adenomatose in den Lungen des Schafes, die von diesen Verfassern als mit der Jaagsiekte identisch aufgefaßt wird.

In allen meinen Fällen beim Rind — mit Ausnahme von Fall 7 — findet man in den Knoten zahlreiche ockergelbe bis brandgelbe Punkte und Streifen (kleine Nekrosen), die in mancher Hinsicht an eine tuberkulöse Verkäsung erinnern können, und die sicher bei einer weniger kritischen Betrachtung der Fälle dazu Anlaß geben können, daß Tuberkulose diagnostiziert wird.

Diese — wenn auch nur in einigem Grade geltende — Ähnlichkeit der Carcinomatose mit der Tuberkulose des Rindes wird nach und nach, wo mehr und mehr Bestände von der Tuberkulose saniert werden, sicher bewirken, daß noch mehr Fälle von Lungencarcinomatose als das erkannt werden, was sie sind, als ein Tumor. Dieses ist ein Umstand, der bei einer Klarlegung einer etwa fortgesetzten Steigerung in der Häufigkeit der Lungencarcinomatose bei diesem Tier zu berücksichtigen ist.

Ganz entsprechende Nekrosen sieht man auch in den Metastasen und sind besonders hervortretend in den Lymphknoten der Lungen.

Betrachtet man die Literaturfälle, trifft man hier sowohl einen primären Tumor mit Metastasen *(Trotter, Gilruth)* als auch primär multiple Tumoren *(Lund, Garnich, Keller, Maassen).* In den von Professor *Harbitz* mitgeteilten Fällen beim Rind wurde gleichfalls ein primär multiples Auftreten gefunden.

Metastasierung beim Rind. In einem meiner Fälle wurden keine Metastasen gefunden — Fall 7 —, auch in den Lymphknoten der Lunge nicht. In 2 Fällen — Fälle 8 und 12 — wurden Metastasen nur in den

Lymphknoten der Lunge und nicht darüber hinaus gefunden, während in 2 Fällen — Fälle 9 und 15 — retrograde Metastasen zu dem Peritoneum und den Portallymphknoten gefunden wurden, und in 2 Fällen — Fälle 10 und 13 — lag Metastasierung durch den großen Kreislauf vor. Diese Variation in der Neigung zum Metastasieren stimmt schön mit dem Grade der Differenzierung der Geschwülste überein, so daß wenig ausdifferenzierte Geschwülste — Carcinoma solidum — die stärkste Neigung zum Metastasieren haben, und zwar teils retrograd, teils durch den großen Kreislauf. Von amerikanischer Seite wird von *Samson* hervorgehoben, daß beim Menschen die entdifferenzierten Carcinome — kleinzellige Carcinome — besonders geneigt sind nach den Lymphknoten im Thorax und Abdomen zu metastasieren, während sie zur hämatogenen Metastasierung ungeneigt sind.

In den Literaturfällen beim Rind sieht man in einem Fall keine Metastasen (*Trotter* 1911), in 3 Fällen Metastasen nur zu den Lymphknoten der Lunge (*Trotter* 1911, *Lund, Baranov*), in 3 Fällen Metastasen nur zu den Lungen (*Trotter* 1911), in 1 Fall retrograde lymphogene Metastasen zu den Lymphknoten der Bauchhöhle (*Trotter* 1911, *Keller*) und in 3 Fällen Metastasierung durch die Blutbahnen — den großen Kreislauf — (*Trotter* 1903, *Trotter* 1911, *Maassen*).

Die Histologie der primären Lungencarcinome bei Tieren.

Histologisch treten die primären Lungencarcinome in meinen Fällen in verschiedener Form und verschiedenem Ausdifferenzierungsgrade als Carcinoma solidum, Adenocarcinome, Plattenzellencarcinome und Carcinosarkome auf.

Die Ausdifferenzierung kann in derselben Geschwulst sehr stark wechseln, welches man in fast allen meinen Fällen bei Tieren sieht. Man kann in einer Geschwulst stellenweise z. B. Differenzierung in deutlich erkennbares Plattenepithel mit oder ohne Verhornung finden oder z. B. in anderen Geschwülsten das Drüsenepithel zu mehr oder weniger regelmäßigen Drüsenröhren ausgeformt finden, während man dann in derselben Geschwulst anderwärts eine sehr geringe Differenzierung des Epithels, das hier solide Epithelstränge bilden kann, die von kleinen atypischen Epithelzellen mit stärkerer oder geringer Zellenatypie aufgebaut sind, finden kann.

In einigen Geschwülsten geht die Differenzierung nicht weiter als zu diesen kleinen, recht geprägelosen, atypischen Zellen — Fälle 6 — 10, 13, 15, 20 und 23 — (Abb. 2—4). Für alle diese Fälle ist es charakteristisch, daß die alveoläre Struktur mit Alveolensepta in so hohem Grade bewahrt ist, *daß man den Eindruck bekommt, daß diese Geschwülste vom Alveolenepithel mit Wachstum in zentraler Richtung nach der Mitte des Lumens der Alveole zu ausgegangen sind.* Zum selben Schluß kam *Chierici* bezüglich der Histogenese seines Falles. In einem Fall — Fall 10 — wurde eine Andeutung von Kanalisierung und gleichzeitig eine Andeutung von Bildung einer Alveolenlichtung gefunden, ein Gepräge, das auch in

Abb. 2. Fall 6. Carcinoma solidum (kleinzelliges Carcinom) primär in der Lunge. 1170 : 1.

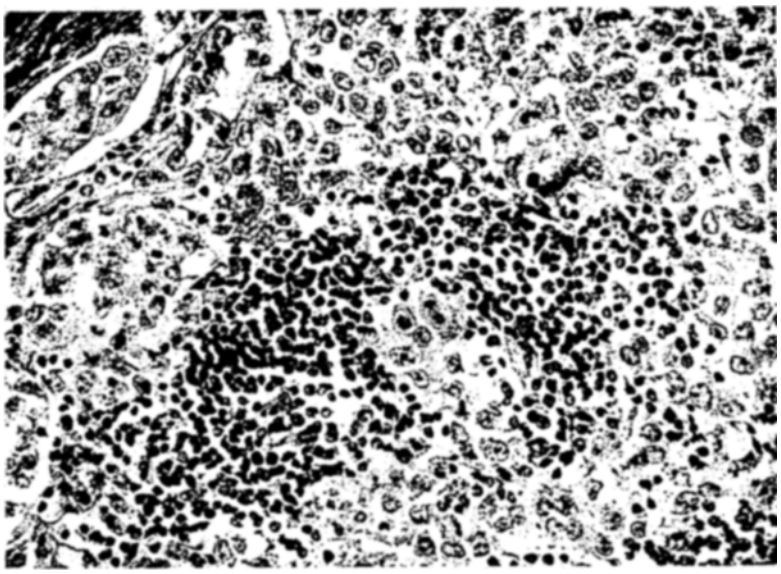


Abb. 3. Fall 13. Schnitt von einem Lymphknoten (Mediastinallymphknoten) mit Tumorinfiltration im Sinus. Ein kleiner Rest eines Markstranges mitten im Bilde. Etwa 360 : 1.

den Metastasen wiedergefunden werden konnte, so daß deutlicherweise eine Struktur nicht vorliegt, die dadurch bedingt ist, daß das Geschwulst-

gewebe in Lungengewebe wächst, sondern eine Struktur, die an Eigenschaften in den Geschwulstzellen geknüpft ist.

Für die meisten dieser Geschwülste liegt eine ausgeprägte Neigung zum Wachstum in die Lymphgefäße und zur Metastasierung in die perivasculären Lymphräume hinein vor (Abb. 5). Diese Geschwülste zeigen denn auch eine ausgeprägte Neigung zur lymphogenen Metastasierung und stimmen hierin mit dem Befunde beim Menschen *(Samson)*

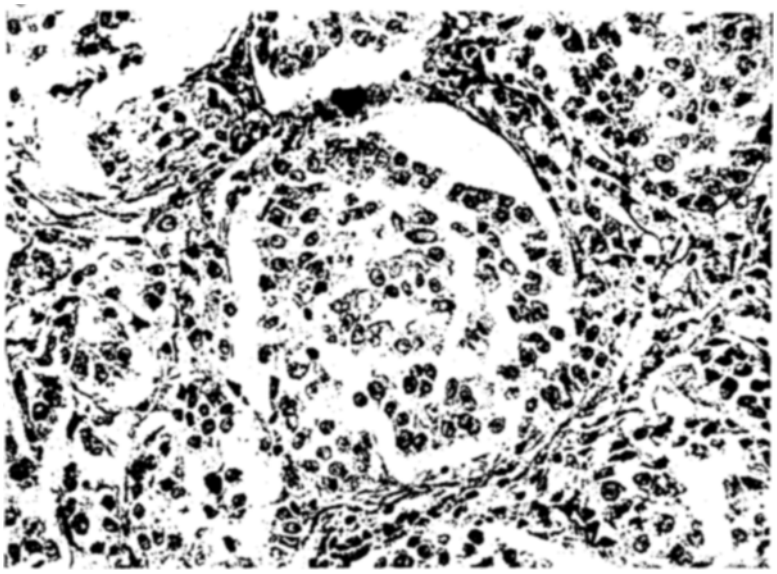


Abb. 4. Fall 20. Schnitt von der Randpartie eines großen Knotens mit Infiltration in den Alveolen; wahrscheinlich Tumorgewebe, das vom Alveolenepithel ausgegangen ist. 360 : 1.

überein, aber in mehreren meiner Fälle liegt doch auch hämatogene Metastasierung vor.

Beim Hund fand ich nur 2 Fälle von Carcinoma solidum, während der Rest Adenocarcinome und 1 Fall ein Adenocarcinosarkom war. Außerdem wurde 1 Fall von Carcinoma solidum beim Pferd und der Rest — 3 Fälle — beim Rinde gefunden. In der Literatur sind 8 Fälle von Carcinoma solidum bei Tieren *(V. Ball, Trotter, Chierici)* beschrieben, von denen die 2 beim Hund, während 6 beim Rind gefunden wurden, indem man bei *Trotters* „Rundzellencarcinom" wahrscheinlich Carcinoma solidum verstehen muß. Adenocarcinoma sind in meinen Fällen die häufigst vorkommende Form, und in den Literaturfällen ist dasselbe der Fall. Beim Hunde fand ich 7 Fälle von Adenocarcinom — Fälle 1, 2, 4, 5, 14, 18 (Abb. 6 u. 7) und 19 — und 1 Fall — Fall 11 — von Adenocarcinosarkom.

Die Ausdifferenzierung war weit verschieden teils innerhalb derselben Geschwulst, teils in verschiedenen Geschwülsten. Man fand von ganz geringer Ausdifferenzierung mit Bildung von Drüsenröhren mit eben erkennbarer Lichtung bis Drüsenröhren mit ganz unregelmäßiger Lichtung, die durch stark papillipheres Wachstum des Geschwulstepithels in die Lichtungen hinein entstanden ist. Oftmals scheinen jedoch eher

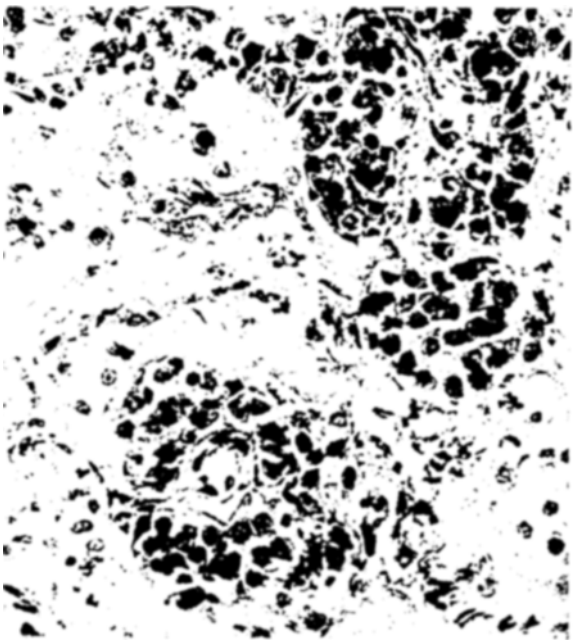


Abb. 5. Fall 23. Schnitt vom Lungengewebe außerhalb der größeren Tumormassen, die starke perivasculäre Infiltration mit Tumorzellen zeigend (unten links im Bild). 360 : 1.

leistenförmige Einwüchse mit sekundären Leisten als eigentliche papilliphere Bildungen vorzuliegen. In mehreren Fällen war außerdem eine außerordentlich hervortretende Zellatypie vorhanden (Abb. 8).

Der Fall 4 war besonders interessant, weil *die Geschwulst hier augenscheinlich vom Epithel der Bronchiendrüsen ausgegangen ist*, indem in einigen größeren Bronchien außerhalb der zusammenhängenden Geschwulstmasse kleine Geschwulstmassen am Platze der Bronchialdrüsen in den Wänden der Bronchien vorkamen, die infiltrativ zwischen und in die umgebenden Alveolen hineinwuchsen (Abb. 9). Man könnte sich ja denken, daß es sich um Metastasen zu peribronchialen Lymphgefäßen handelte, aber normale Bronchialdrüsen fehlten an diesen Stellen, so daß man zu dem Schluß berechtigt ist, daß die Tumormassen am Platze der Bronchiendrüsen entstanden sind. *Schlegel* nahm auch an, daß sein Fall

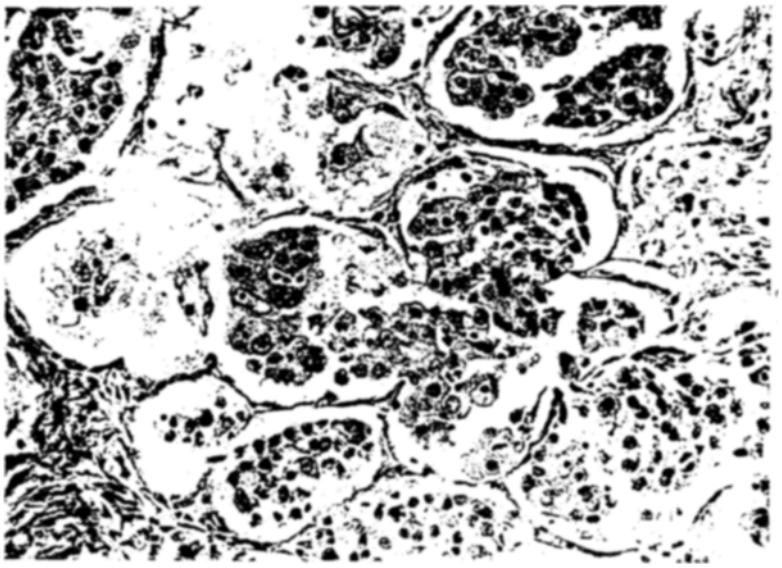


Abb. 6. Fall 14. Schnitt von der Randpartie der Primärgeschwulst mit Infiltrationen in den Lungenalveolen. Weiter sind die große Zellenatypie samt die zahlreichen Mitosen zu bemerken. 270 : 1.

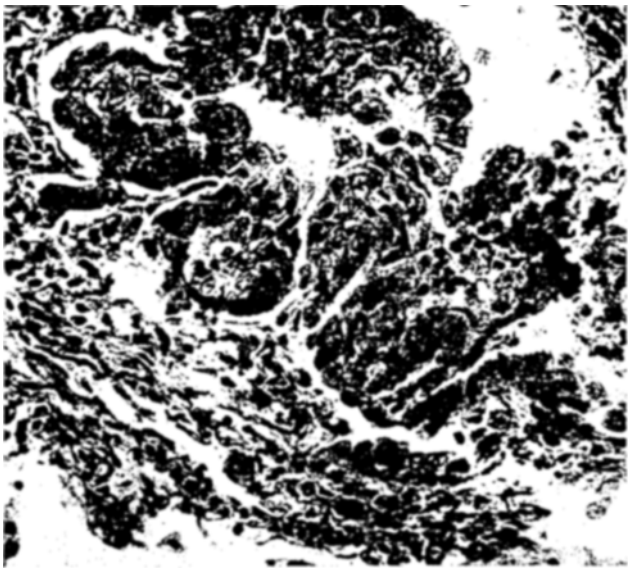


Abb. 7. Fall 18. Schnitt von der Randpartie des kaum erbsengroßen Primärtumors, das infiltrative Wachstum und die sehr atypischen Zellen zeigend. 360 : 1.

beim Pferd von den Bronchialdrüsen ausgegangen war. Im Falle 14 fand man überwiegende Ausdifferenzierung zu einem leicht erkennbaren

Drüsenepithel mit Bildung von deutlichen Tubuli, aber an ganz einzelnen Stellen fand man zentral in der Geschwulst eine Ausdifferenzierung zu einem deutlich erkennbaren Plattenepithel, das sogar zentral in den Strängen verhornt sein kann. Eine solche verschiedene Ausdifferenzierung der primären Lungencarcinome mahnt dazu, daß man bei ihrer histologischen Untersuchung mehrere Schnitte von verschiedenen Stellen untersuchen muß, um das genaue Bild von der Histologie der Geschwulst zu erhalten. Im Fall 19 sieht man eine typische Carcinombildung vom

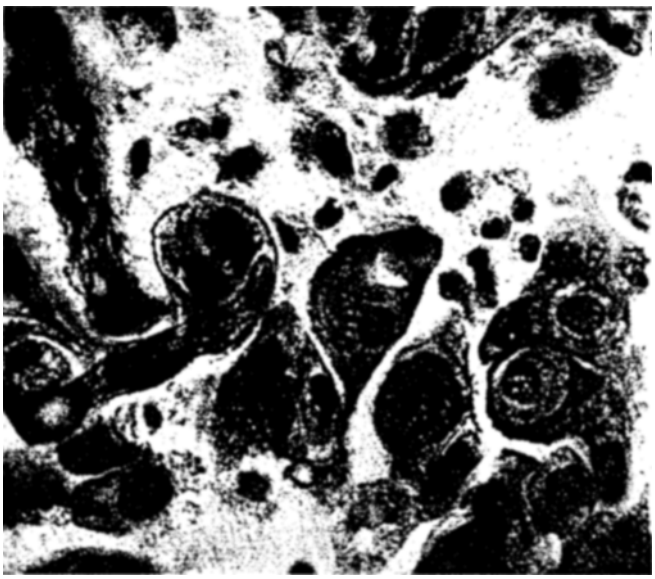


Abb. 8. Fall 14. Das Bild zeigt eine sehr stark hervortretende Zellenatypie mit ganz bizarren Zellformen. 1170 : 1.

Epithel der Bronchiolen ausgehend. Außerhalb der zusammenhängenden Geschwulstmasse findet man hier Bronchienzweige mit normalem kubischem Epithel an der einen Seite der Wand, während man an der entgegengesetzten Seite ein zylinderförmiges Carcinomepithel mit infiltrativem Wachstum in die Tiefe in die Muscularis und Adventitia der Bronchiolen und in die umgebenden Alveolen hinein findet (siehe Abb. 10). *Feurter* konnte in einem Falle von Bronchialcarcinom an zahlreichen Stellen beginnendes agressives atypisches Epithelwachstum nachweisen. Histologisch fand man im Falle 11 ein sehr wechselndes Bild vom Carcinomgewebe, indem man stellenweise ein Epithel fand, das solide Stränge ohne Andeutung einer Lichtung bildete, während man anderswo schwache Andeutung von Kanalisierung fand, und zentral in der Geschwulst war diese Kanalisierung so hervortretend, daß große Gangverzweigungen

gebildet wurden, deren Lichtungen sehr unregelmäßig waren, weil stark unregelmäßiger papillipherer Einwuchs in die Lichtungen hinein stattgefunden hatte (Abb. 11). Alle Zellen, selbst in den großen Gangverzweigungen, sind sehr atypisch und man findet auch hier eine hervortretende Zellen- und Kernpolymorphie. Das Stroma des Carcinomgewebes

Abb. 9. Fall 4. Schnitt von einem größeren Bronchienzweig, der außerhalb der zusammenhängenden Geschwulstmasse liegt und von dessen Bronchialdrüsen augenscheinlich das Carcinom ausgeht (mitten im Bilde). Links oben im Bilde sieht man etwas von der Bronchienmuscularis. 495 : 1.

wird in großem Ausmaße von einem Sarkomgewebe gebildet, das aus einem zellenreichen Gewebe mit einem sehr bunten Zellbild mit Zellen, die von Sternform durch ovale Form zur Spindelform wechseln, besteht (Abb. 12). Die letztgenannten sind fibrillenbildend (Abb. 13). In dem Teil des Stromas, der nicht sarkomartigen Charakter hat, findet man zahlreiche osteoide Klumpen und Balken. Ähnliche Verknöcherungen sind auch von *Siegert* in seinem Falle beim Hund und von *H. E. Følger* in seinem Falle beim Pferd gefunden worden.

In der Metastase zur linken Lunge in meinem Falle 11 fand man ganz überwiegend Sarkomgewebe, jedoch fand man auch vereinzelte

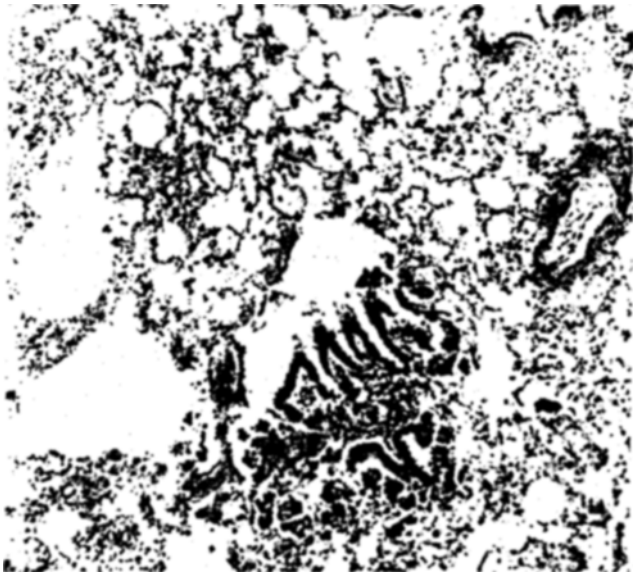


Abb. 10. Fall 19. Bronchiolenzweig mit primärer Carcinombildung in der einen Seite der Wand. 90 : 1.

Abb. 11. Fall 11. Carcinosarkom primär in der Lunge (reines Carcinomgewebe). In der obersten Ecke links osteoides Gewebe im Stroma. 90 : 1.

Abb. 12. Fall 11. Carcinosarkom primär in der Lunge. Sarkomatöses Stroma. 90 : 1.

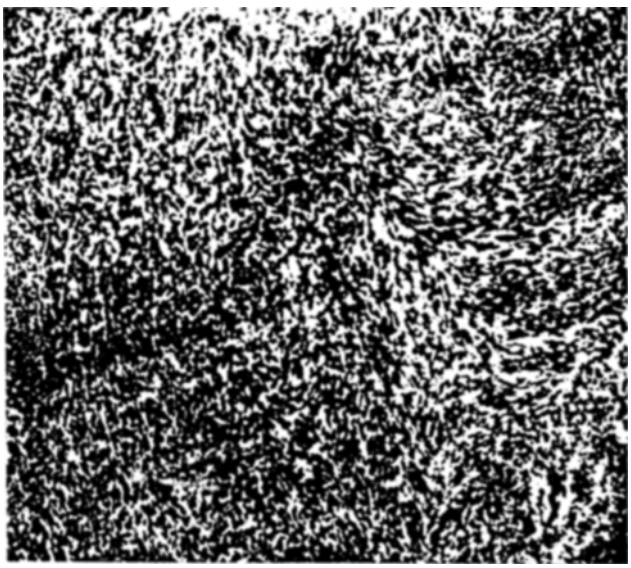


Abb. 13. Fall 11. Reine Sarkommetastase in den Nieren von primärem Carcinosarkom der Lunge. 90: 1.

Nester von dem deutlich tubulär gebauten Carcinomgewebe in dieser Metastase. Histologisch fand man außerdem ganz kleine Geschwülste im Lungengewebe in der Umgebung der kleinen Geschwulst. Diese kleinen Geschwülste konnten nicht makroskopisch erkannt werden.

Beim Pferd wurden 2 Fälle von Adenocarcinom — Fall 3 und Fall 22 — gefunden. Der eine war ein reines Adenocarcinom, während der andere ein Adenocarcinosarkom war. Im Falle 3 fand man nur verhältnismäßig

Abb. 14. Fall 22. Schnitt von einer kleinen Geschwulst durch einen kleinen ektatischen Bronchus. Das Geschwulstepithel ist stark gefaltet und weist recht deutliche Mucinbildung auf (Pferd). 270 : 1.

wenige und vereinzelnd liegende tubuläre Bildungen, die aus einem atypischen Epithel ohne Faltenbildung aber mit Kolloidbildung aufgebaut waren, während der weit überwiegende Teil des Geschwulstgewebes aus einem sarkomatösen Gewebe bestand. Im Falle 22 fand man dagegen eine ausgeprägte Faltung des Epithels und papilliphere Einwüchse in die Lichtungen hinein samt einer starken Mucinbildung im Epithel (Abb. 14). Im Stroma fand man Knochengewebe, das hier in verkalkter Form vorkam.

Die Adenocarcinome beim Rind, von denen ich nur einen Fall von reinem Adenocarcinom habe — Fall 9 —, während ein anderer Fall — Fall 7 — ein Adenocarcinosarcoma peritheliosum war (Abb. 16), weisen eine sehr starke variierende Ausformung des Geschwulstparenchyms an verschiedenen Stellen der Geschwulst sowie eine sehr starke Zellenatypie auf. Im Falle 9 — das reine Adenocarcinom (Abb. 15) —

Abb. 15. Fall 9. Adenocarcinom primär in der Lunge mit Wachstum von Tumorgewebe gegen das Interstitium rechts im Bilde (Rind). 90 : 1.

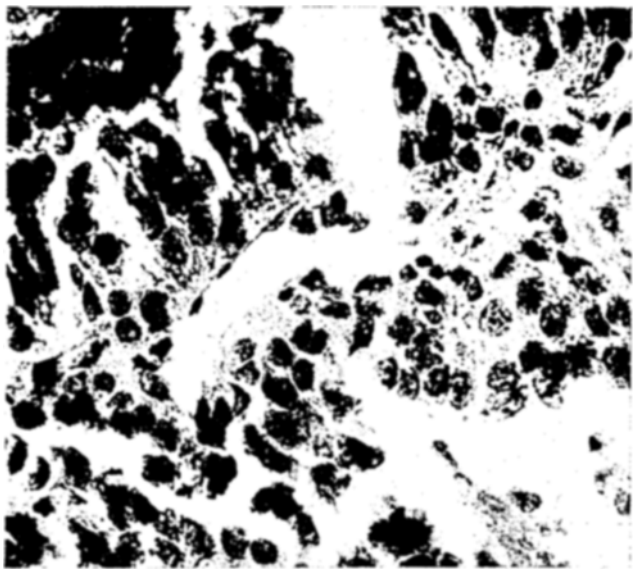


Abb. 16. Fall 7. Längsschnitt von einem endothelbekleideten blutführenden Hohlraum im Stroma — mitten im Bilde — mit Kappen von Geschwulstzellen (Perithelzellen) draußen auf den Endothelzellen (Rind). 495 : 1.

fand man eine gewisse Kolloidbildung in Form kolloider Tropfen, eine solche wurde auch in einem anderen Fall — Fall 7 — gefunden, hier aber mehr in Form zusammenfließender pikrophiler kolloidaler Massen.

Fall 9 ist augenscheinlich vom Bronchienepithel ausgegangen, in dem man im umgebenden Lungengewebe Querschnitte von Bronchienzweigen sieht, in deren einen Seite man Carcinomgewebe statt normalem Bronchienepithel findet, während man in der anderen Seite ein normal aussehendes Bronchienepithel hat. Diese Neubildungen könnten vielleicht

Abb. 17. Fall 9. Schnitt von einem großen Bronchus mit etwas vom Flimmerepithel rechts im Bilde (in der Einsenkung), von diesem geht ein agressives Wachstum in die Submucosa hinein nach der Muscularis links im Bilde hinunter. Etwa 360 : 1.

als Implantationsmetastasen in der Bronchienschleimhaut durch intracanaliculäre Verbreitung aufgefaßt werden, man findet aber einen ganz allmählichen Übergang vom umgebenden normalen Epithel zum typischen Tumorepithel, so daß man sie als eine Tumorbildung auffassen muß, die von dieser Stelle der Bronchien ausgegangen ist. Wäre es eine Metastase gewesen, müßte man einen plötzlichen Übergang vom Tumorepithel zum umgebenden Epithel durch Substitution von Epithel, das durch Wachstum von Nachkommenzellen von den metastatischen Geschwulstzellen gebildet war, erwartet haben. Es kann weiter auch ein beginnendes agressives Wachstum des Bronchienepithels in die Submucosa nachgewiesen werden (siehe Abb. 17).

Von den in der Literatur besprochenen Adenocarcinomen beim Rind muß besonders *Lunds* Fall genannt werden. *Lund* fand, daß der

Tumor vom respiratorischen Epithel der Alveolenwand ausgegangen war.

Von den Plattenzellencarcinomen, die ich unter meinen Fällen bei Tieren gefunden habe, kommt der eine Fall beim Pferd — Fall 17 — vor (Abb. 18), während 2 Fälle beim Rinde vorkommen — Fall 8 und 12. Beim Pferd fand man stellenweise eine hervortretende Verhornung des

Abb. 18. Fall 17. Schnitt vom Primärtumor, einen tubulären Krebsstrang mit Plattenzellenbildung in der einen Seite und Zylinderzellenbildung in der anderen Seite zeigend (Pferd). 90 : 1.

Epithels, während man an anderen Stellen Abstoßung von nicht verhornten plattenförmigen Zellmassen fand. Auch in den Metastasen zu den Lymphknoten fand man eine hervortretende Verhornung der Plattenepithelzellen. Im einen Fall beim Rinde — Fall 8 — wurde eine noch mehr hervortretende Verhornung mit Hornperlenbildung gefunden, und ähnliches konnte in den Metastasen wiedergefunden werden. Im anderen Fall beim Rind — Fall 12 — wurde eine weit geringere Verhornung gefunden. Hier fand man wohl an einigen Stellen deutliche Plattenepithelbildung, aber nur andeutungsweise Verhornung, und dasselbe wurde in den Metastasen gefunden (Abb. 19). In 2 von meinen Fällen — Fälle 14 und 19 — fand man an einzelnen Stellen Plattenzellenbildung sogar mit Verhornung, während das Tumorparenchym größtenteils zu kubischen und zylindrischen Zellen mit Bildung von

Tubuli ausgeformt war. Aus der Literatur liegen nur Berichte über 4 Fälle von Plattenzellencarcinomen bei Tieren vor *(Tabusso, Trotter* 1903, *Rievel* und *Cohrs)*. 2 davon betrafen Hunde, der 3. ein Rind und der 4. einen Tiger. In meinem Fall bei Jaguar lag ein Adenocarcinom vor (Abb. 20).

Abb. 19. Fall 12. Schnitt aus Metastase zu einem Bronchiallymphknoten. Oben links Plattenzellenbildung mit Verhornung. 495 : 1.

Das *Geschwulststroma* in den primären Lungencarcinomen bei Tieren ist ebenfalls stark wechselnd. In meinen Fällen sieht man ein sehr verschiedenes Stroma, in den meisten Fällen ein Stroma, das aus fibrillärem Bindegewebe in stark wechselnder Menge an verschiedenen Stellen der Geschwulst besteht; in einigen Geschwülsten ist das Bindegewebe hyalinisiert. In mehreren Fällen findet man im Stroma Bildung von Knochengewebe (Fälle 4, 11 und 22) und im einen dieser Fälle — Fall 4 — gleichzeitig Knorpelbildung. Solche Knochengewebsbildungen sind auch aus den Literaturfällen bekannt *(Siegert, Angelo, N. Ball* und *H. E. Fölger)*. In einzelnen meiner Fälle fand ich außerdem im Stroma eine

größere oder kleinere Anzahl Corpora amylacea (Fälle 4, 5 und 19). Auch solche sind aus der Literatur bekannt *(Siegert)*. Von humanmedizinischer Seite sind sie zum ersten Male von *Langhans* (1867) gefunden und beschrieben worden, der meinte, daß sie durch Umbildung und Konfluenz runder Krebszellen gebildet würden.

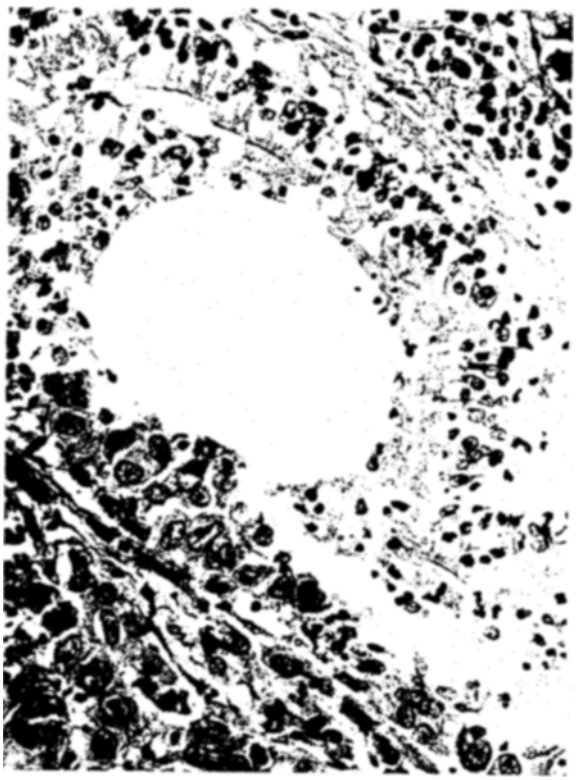


Abb. 20. Fall 16. Jaguar. Schnitt vom Primärtumor in der Lunge, eine Infiltration in die Bronchienwand (Schleimhaut) hinein links unten im Bild zeigend. 360 : 1.

Im Stroma sowohl als in dem umgebenden angrenzenden Lungengewebe und nicht zum mindesten in persistierenden Gefäßwänden und Bronchienwänden im Geschwulstgewebe findet man in so gut wie allen Fällen eine sehr hervortretende Infiltration mit Plasmazellen und Lymphocyten, die im umgebenden Lungengewebe einen stark markierten Wall um das Geschwulstgewebe herum bilden.

Zusammenfassung.

Die Steigerung in der Häufigkeit der primären Lungenkrebse, die von vielen human-medizinischen Verfassern hervorgehoben wird, scheint

von einer Steigerung in der Häufigkeit der primären Lungencarcinome bei Tieren begleitet zu werden. Bisher hat von veterinär-medizinischer Seite keine gesammelte Arbeit über diese Krankheit bei Tieren vorgelegen. In der vorliegenden Arbeit wird auf 23 Fälle von primären Lungencarcinomen bei Tieren näher eingegangen, die alle bei derselben Abteilung im Zeitraum von 1916—1942 gefunden worden sind. Diese Fälle verteilen sich mit 10 Fällen auf den Hund, mit 4 Fällen auf das Pferd, 7 Fällen auf das Rind, 1 Fall bei einem Jaguar und 1 bei einem Kaninchen.

Das Geschlecht scheint nach der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu dem, was für den Menschen gefunden ist, keine Rolle zu spielen; dagegen das Alter, indem es besonders ältere und alte Tiere sind, die ergriffen werden. Die Art und Weise, wie die Tumoren auftreten, ist verschieden, indem es sich entweder um einen primären Tumor oder um multiple primäre Tumoren handelt. Die erstgenannte Form kommt in allen meinen Fällen beim Hund (1 Fall doch unbestimmt) vor, während die letztgenannte Form in allen meinen Fällen beim Rind vorkommt. Beim Pferd kommen beide Formen vor. Die *Metastasierung* scheint denselben Wegen zu folgen, die man beim Menschen findet. Bezüglich der Histologie der primären Lungencarcinome scheinen im wesentlichen ähnliche Bilder wie beim Menschen vorzuliegen. Man trifft Adenocarcinome, Plattenzellencarcinome und Carcinoma solidum, letztgenanntes in verschiedenem Ausdifferenzierungsgrad, so daß man ausgeprägt sarkomähnliche, nicht differenzierte Carcinome — kleinzellige Rundzellencarcinome — findet.

Literaturverzeichnis.

Almeyew, H. Schw.: Dtsch. tierärztl. Wschr. **1936 I**, 614. — *Andersen, Johs. V.:* Über Carcinome, Sarkome und Lymphomatosis infiltrans bei weißen Mäusen. København 1934. — *Angelo, F.:* Moderno zooiatro **9** (1898). — *Ask-Upmark, E.:* Acta path. scand (Kobenh.) **19**, 159 (1932). — *Aynaud, M.:* C. r. Soc. Biol. Paris **95**, No 38 (1926). Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1926. — *Ball, N.:* Bote allg. Veterinarwiss. **1911**. Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1911. — *Ball, V.:* J. Méd. vét. **62** (1911). — *Baranov, I.:* Trudy Leningrdsh. gos Vet. Inst., Bd. 1. 1927. Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1927. — *Barile:* Rev. Path. comp. et Hyg. gén. **20**, 180 (1920). Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1919/20. — *Bashford* and *Murray:* Sci. Rep. invest. Cancer Res. Fund **1**, 35 (1904). — *Baumann, R.:* Wien. tierärztl. Mschr. **20** (1933). — *Berthol, G.:* Berl. tierärztl. Wschr. **1930**. — *Besnoit, Ch.:* Rev. vét. **1895**, 177. — *Billmann, G.* u. *E. Husted:* Zit. nach *Husted*. — *Bürgi, Oskar:* Festschrift *Theodor Schmidt*, 1938. Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1939, S. 31. — *Campbell*, J. A.: Brit. J. exper. Path. **20** (1939). — *Casper, Max:* Pathologie der Geschwülste bei Tieren. Wiesbaden 1899. — *Cella, Filippo:* Nuova vet. **1937**. Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1937. — *Chierici, G.:* Nuovo Ercolani **1911**. — *Cohrs, P.:* Beitr. path. Anat. **81**. 101 (1928/29). — *D'Aunoy, Person* and *Halpert:* Amer. J. Path. **15**, 567 (1939). — *Davis, C. L.:* J. amer. vet. med. Assoc. **1939**, 237. — *Davies, G. O.:* Vet. Rec. **1936**. — *De Kock, G.:* Amual Rep.

Veterinary Service, Ouderstepoort, Pretoria **1929** (15. Rep.). — *Dieckerhoff, W.:* Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie für Tierärzte, S. 574. 1888. — *Dobberstein, J.:* Berl. tierärztl. Wschr. **1937 I**, 100. — *Dungal, N., G. Gislason* and *E. L. Taylor:* J. comp. Path. a. Ther. **51**, Part. 1 (1938). — *Ewing:* Neoplastic Diseases, 1919, p. 785. Ref. nach *Husted* u. *Billmann.* — *Feurter, F.:* Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 20. — *Fischer, W.: Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III/3. Berlin 1931. — *Folger, A. F.:* Erg. Path. **18**, Abt. II (1917). — *Folger, H. E.:* Maanedsskr. Dyrlaeger **1913/14**, Nr 25. — *Frohner, E.:* Mh. prakt. Tierärzte **1911**. — *Fuchs, F.:* Diss. München 1888. Ref. nach *Kitt.* — *Garnich, E.:* Z. Fleisch- u. Milchhyg. **42**, 78 (1932). — *Gilruth, J. A.:* Vet. J. **17**, 540 (1910). — *Grammlich:* Z. Vet.kde **2**, 443 (1891). — *Grumbach, A.:* Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **15**, 213 (1926). Ref. nach Jber. Veterinärmed. **1926**. — *Harbitz, F.:* Norsk Veterinaertidskr. **1942**. — *Hoffmeyer, J.:* Hosp.tid. (dän.) **81**, 352 (1938). — *Husted, E.* u. *G. Billmann:* Acta path. scand. (København.) **1937**, 141. — *Joest, E.:* Ber. tierärztl. Hochschule Dresden **1917**. — Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 3. 1924. — *Johne: Birch-Hischfeld:* Allgemeine Pathologie, S. 45. 1880. Ref. nach *Max Casper:* Pathologie der Geschwülste bei Tieren. — *Keller, H.:* Z. Fleisch- u. Milchhyg. **47** (1937). — *Kitt, Th.:* Pathologisch-anatomische Diagnostik, Bd. 2. 1895. — Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere, S. 304. 1911. — *Kretschmers:* Diss. Leipzig 1904. — *Langhans, Th.:* Virchows Arch., III. F. **38**, 497 (1867). — *Liénaux:* Ann. Méd. vét. **44** (1895). — *Lindberg, Kaj.:* Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1935**; **9**, H. 1/3 (1935). — *Lombard, Charles:* Rev. vét. **85**, 201 (1933). — *Lund, L.:* Berl. tierärztl. Wschr. **1924 I**, 234. — *Lynch, Clara J.:* J. of exper. Med. **43** (1926). — *Maassen, Heinrich:* Z. Fleisch- u. Milchhyg. **50**, 141 (1940). — *Mason, R.* and *Gideon Wells:* J. Canc. Res. **13**, 207 (1929). — *Matthias, D.* u. *Günther Schützler:* Virchows Arch. **308**, 243 (1941). — *Michailov, E.:* Ucenye Zapiské Kasanskogo veterinarnoge Inst. **37** (1926). Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1927. — *Müller, F. H.:* Z. Krebsforsch. **49**, 57 (1939). — *Nieberle, K.:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 1931. — *Nocard, Edv.:* Archives vétérinaire **2**, 844 (1877). — *Oberndorfer:* Virchows Arch. **275** (1929). — *Ostenfeld, J.:* Om Svulsternes Spredning i Organismen. København: Nyt nordisk Forlag 1941. — *Parascondolo, C.:* Arch. Tierheilk. **28**, 138 (1902). — *Peters, Wilh.:* Z. Krebsforsch. **37**, 587 (1932). — *Rievel:* Dtsch. tierärztl. Wschr. **1906 I**, 121. — *Roffo, O. H.:* Mschr. Krebsbekämpfg **8** (1940). Ref. nach Jber. Veterinärmed. **1941**, 179. — *Roloff, F.* u. *W. Schütz:* Mitt. tierärztl. Praxis im preußischen Staate, Berichtsjahre 1878/79. Berlin 1880. — *Samson, P. C.:* Amer. J. Canc. **23**, 741 (1935). — *Sarrazin, Poul:* Diss. Lyon 1933. Ref. nach Jber. Veterinärmed. **54** (1934). — *Savage, A.:* J. amer. vet. med. Assoc. **69** (1926). — *Schlegel, M.:* Berl. tierärztl. Wschr. **1933**. — *Schmorl, G.:* Diskussionsbemerkung nach einem Vortrag von *C. Sternberg*-Wien bei dtsch. path. Ges., 6. Tagg Kassel 1903. — *Siegert:* Virchows Arch. **134**, 293 (1893). — *Stazzi, P.:* Moderno zooiatro **1903**, 242. Ref. nach *Baumann.* — *Sticker, A.:* Dtsch. tierärztl. Wschr. **1901 I**, 434. — *Tabusso:* Arch. sci. Soc. Accad. **1903**. Ref. nach *Ellenberger* u. *Schütz*, Jber. 1903, S. 107. — *Trotter, A. M.:* J. comp. Path. a. Ther. **14**, 244 (1903); **26**, 1 (1911). — *Weber, F.:* Zbl. Path. **72**, 113 (1939). — *Wells, G.* u. *Mason:* Zit. nach *Mason.*

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
[Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. *Max Borst*].)

Experimentell-morphologische und systematische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber, nebst Beiträgen experimenteller Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe[1].

Von
Dr. med. **Werner Gloggengießer,**
Stabsarzt d. R. der Luftwaffe, Assistent am Institut.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. April 1943.)

Einleitung.

Der Formenkreis der in der Leber vorkommenden *akuten* Entzündungen ist im Vergleich zu der Häufigkeit und Mannigfaltigkeit akuter Entzündungen in anderen parenchymatösen Organen, wie in Niere und Herzmuskel, beschränkt. Die Ursache für dieses andersartige und abweichende Verhalten der Leber ist nicht leicht verständlich, um so weniger als die Leber auf Grund ihrer topographischen Lage, ihrer Verbindung mit dem Darm durch die großen Gallengänge und ihrer doppelten Blutversorgung durch die Leberarterie und die Pfortader für das Eindringen und Haftenbleiben von Entzündungserregern geradezu disponiert erscheint. Sehr einleuchtend ist die Erklärung *Rössles*, der in der fibroplastisch-lymphoiden Struktur des groben *Glisson*schen Bindegewebes, das zwar reich an großen Blutgefäßen, den Verzweigungen der Pfortader und der Leberarterie, aber *arm an Capillaren* ist, einen Grund dafür sieht, weshalb diffuse einfache eitrige Entzündungen im groben Leberbindegewebe *nicht* vorkommen. Dieses Argument der Armut oder des Fehlens von Capillaren kann aber für das zweite in der Leber vorkommende interstitielle Gewebe, dem an Capillaren reichen, mit zarten argyrophilen Fasern ausgestatteten mesenchymalen Gewebe, das mit seinen Endothelien und den hochdifferenzierten *Kupffer*schen Sternzellen eine Sonderstellung im Rahmen des retikuloendothelialen Systems im engeren Sinne einnimmt, nicht in Erwägung gezogen werden und demnach auch nicht für das Fehlen entsprechender Entzündungsformen verantwortlich gemacht werden. Allgemein bekannt ist das häufige Verschontbleiben der Leber von metastatisch-eitrigen Herden bei pyogenen metastasierenden

[1] Die Arbeit wurde als Habilitationsschrift bei der medizinischen Fakultät der Universität München eingereicht und angenommen (19. 3. 43).

Allgemeininfektionen und das relativ seltene Vorkommen von metastatischen Leberabscessen bei thrombophlebitischen Prozessen im Pfortaderwurzelgebiet. Eine befriedigende Erklärung für dieses scheinbar abnorme Verhalten der Leber ist zweifellos in der hohen Leistungs- und Abwehrfähigkeit des Sternzellenapparates zu erblicken, welcher im Gegensatz zu anderen Organen erhebliche Mengen virulenter Bakterien durch Phagocytose und Verdauung unschädlich zu machen imstande ist, wie dies auch *Rössle* in seiner Handbuchabhandlung über die Leberentzündungen dargelegt hat.

In einem gewissen Gegensatz zu den nur in bestimmten Formen auftretenden akuten Entzündungen, stehen die sehr häufigen und in großer Mannigfaltigkeit in Erscheinung tretenden *chronischen* Entzündungen der Leber, zu welchen das gesamte Heer der Lebercirrhosen zu rechnen ist. Über die Anfänge der chronisch-entzündlichen Prozesse der Leber, also über ihr akutes Anfangsstadium, hatte man bis vor kurzem scheinbar falsche oder nur sehr lückenhafte Vorstellungen, während über die gleichen cirrhotischen Prozesse in der Niere durch die genaue Kenntnis ihrer Anfangsstadien, der verschiedenen Formen der akuten Nephritiden die Lücken unseres Wissens über die Pathogenese der sekundären Nephrocirrhose weitgehend geschlossen sind und auch eine Einigung der verschiedenen Anschauungen erzielt ist.

Es bedeutete daher einen Fortschritt und eine Bereicherung unserer Kenntnisse über die Pathologie der Leber, als *Rössle* vor wenigen Jahren (1933) über *sklerosierende* Prozesse in der Basedowleber an Hand von 30 genau untersuchten Fällen berichtete, die er als narbige Ausheilungsstadien akut entzündlicher Vorgänge im Leberläppchen erklärte. Während das eigentliche Narbengewebe, die „Cirrhose", das Endstadium eines *zellreichen* Granulationsgewebes, also einer Vollentzündung darstellt, soll die „Sklerose" ein Narbengewebe sein, dessen Fasern aus plasmatischer Grundsubstanz eines aus den Gefäßen ausgetretenen eiweißreichen Exsudats (ohne Mitwirkung von Fibroplasten), gebildet werden. Diese Auffassung *Rössles* findet eine große Stütze in Untersuchungen von *Doljanski* und *Roulet* aus *Rössles* Institut, welchen es gelungen ist, „in einem in vitro-Versuch ohne unmittelbare Gegenwart von Zellen in ursprünglich kaum organisierten Hühnerplasma-Koagulum" Strukturen zu erzeugen, die die Charakteristika des Kollagens annehmen; „diese zunehmende Ausbildung der Eigenschaften, die fertigen Kollagenfasern zukommen, ist ein auch für die Entstehung der Bindegewebsfaser in vitro charakteristischer Vorgang" (*Doljanski* und *Roulet*).

Der Werdegang und die Entwicklung dieser Sklerosen, die *Rössle* als modifizierte Narben bezeichnet, konnten in den Basedowlebern, welche neben alten auch frische Veränderungen aufwiesen, genau verfolgt werden. Das anatomische Substrat der jungen, ohne Mitbeteiligung von Zellen entstandenen Bindegewebsfasern bildet eine eiweißreiche Flüssigkeit in

den erweiterten *Disse*schen Räumen des Leberläppchens; in diesen so veränderten Leberläppchen sind die Capillaren teils erweitert, teils verengert, und die Capillarlichtung führt meist nur flüssige Blutbestandteile, während die Erythrocyten an Zahl zurücktreten und die Leukocyten häufig vollkommen fehlen; das wichtigste Kriterium dieser akuten Veränderung im Leberläppchen ist die Abhebung der Capillarwand von den Leberzellbalken, und der Austritt von eiweißreicher plasmatischer Flüssigkeit in den nun sichtbar gewordenen sog. pericapillären Lymphräumen; in diesem Stadium des akut ablaufenden Prozesses sind die Capillarwände anatomisch noch nicht verändert und die Leberzellbalken zeigen noch keinerlei Abweichungen ihres normalen Feinbaus. Diese als „toxisches Ödem" aufzufassende Veränderung des Leberläppchens wird von *Rössle* als sog. „seröse Entzündung" bezeichnet, wobei er bewußt auf die hier fehlenden Kriterien einer Vollentzündung, nämlich die Hyperämie und die Exsudation corpusculärer Blutbestandteile, verzichtet.

Das Problem der serösen Entzündung der Leber wurde von *Eppinger* aufgegriffen und weiter ausgebaut. Klinische Beobachtungen bei Nahrungsmittelvergiftungen, die mit Kollaps und Erythrocytenvermehrung bei fehlender Eindickung des Plasmaeiweißes einhergingen, erinnerten an die akute Histaminvergiftung und ließen daran denken, daß ungesättigte Substanzen als Gewebsgifte ursächlich für die Vergiftungserscheinungen durch verdorbene Nahrung in Betracht kommen könnten. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen hat *Eppinger* auf experimentellem Wege in zahlreichen und umfangreichen Versuchen die seröse Entzündung bei Kaltblütern und Hunden durch Histamin und die Allylverbindungen (insbesondere Allylformiat) erzeugt und seine Ergebnisse und Erfahrungen in mehreren Abhandlungen niedergelegt. Die Lehre von der serösen Entzündung ist heute zu einem festen Begriff für Pathologen und Kliniker geworden, und die Anzahl der Leberveränderungen, deren anatomisches Substrat in einer serösen Entzündung der Leber gesehen wird, ist ständig im Steigen begriffen. Über den Befund einer serösen Entzündung der Leber bei infektiös-toxischen Allgemeininfektionen wie Diphtherie, Scharlach, Endokarditis usw. hat schon *Rössle* berichtet. Unter den primären Lebererkrankungen sind es neben den schon erwähnten Cirrhosen *(Rössle)*, ferner den Eiweißzerfallstoxikosen, wie die Verbrennung *(Zinck)*, vor allem die verschiedensten Ikterusformen *(Eppinger)*, die als morphologisches Merkmal das Bild der serösen Entzündung darbieten. Die Veröffentlichungen der neuesten Zeit über den sog. Icterus catarrhalis und die Hepatitis epidemica (*Roholm* und *Iversen*, *Siegmund*, *Mancke* und *Siede*, und der soeben erschienenen von *Axenfeld* und *Brass*) greifen in ihren pathogenetischen Betrachtungen durchweg auf *Eppinger* zurück und sehen in einer serösen Entzündung der Leber die Ursache und den verantwortlichen Faktor für die pathologisch-anatomischen, oft auch anders deutbaren, Veränderungen des

Leberparenchyms. *Borst* konnte bei 3 Fällen von epidemischem Ikterus außer degenerativen Prozessen am Leberparenchym keine Leberveränderungen feststellen, die das Bild der typischen Hepatitis serosa zeigten.

Bei näherer Beschäftigung mit dem Problem der serösen Entzündung ist es eine immer wieder festzustellende Tatsache, daß die *degenerativen Veränderungen* des Leberparenchyms, wie die trübe Schwellung, die fettige Degeneration und die Glykogenspeicherung, sowie die mannigfaltigen Zelldegenerationen (wie die blasige Entartung der Leberzellen, *B. Fischer*) und die Leberläppchennekrosen nicht die ihnen gebührende Beachtung und Berücksichtigung erfahren, die diesen häufigen Leberschädigungen zukommen. Da diese degenerativen Leberschädigungen aber zweifellos auch einen häufigen Befund neben den serös-entzündlichen Veränderungen im Leberläppchen darstellen, so sind sie auch den Forschern nicht entgangen; sie wurden nur anfangs weniger berücksichtigt, da der Versuch, sie mit den entzündlichen Prozessen in einen gewissen Einklang zu bringen, offenbar zu einem Mißlingen verurteilt war. Auf die Schwierigkeiten in der Abgrenzung degenerativer und entzündlicher Prozesse in der Leber hat *Rössle* bereits in seinem Referat über die Hepatose und Hepatitis aufmerksam gemacht. Dem Versuch, degenerative und entzündliche Prozesse im Leberläppchen in Übereinstimmung und gegenseitige Abhängigkeit voneinander zu bringen, haftet zweifellos auf den ersten Blick etwas künstlich-konstruiertes an. *Eppinger* hat diese Schwierigkeiten auch erkannt und in seinem allbekannten Schema vier verschiedene Phasen des Ablaufs der serösen Entzündung entworfen; darnach werden die degenerativen Parenchymschädigungen, wie die Dissoziation der Leberzellbalken, die Histolyse und die Nekrosen, ebenso die Blutungen, lediglich als Folgen der serösen Entzündung gedeutet und in vollkommene Abhängigkeit von dieser gebracht, während ihr selbständiges Vorkommen kaum in Erwägung gezogen wird. Die eigenen, noch zu schildernden Untersuchungen haben gezeigt, daß es oft mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, bei den verschiedensten „degenerativen" Parenchymschädigungen die Zeichen der serösen Entzündung als der Urheberin der Zellschädigungen nachzuweisen; insbesondere ist es oft eine vergebliche Mühe gewesen, das Kardinalsymptom der sog. serösen Entzündung, den *Disse*schen Raum und die Exsudation von Plasma in diesen, zu finden. Es erschien daher notwendig, zunächst zur Frage des *Disse*schen Raums selbst Stellung zu nehmen und eigene Untersuchungen über die pericapillären Lymphspalten vorzunehmen. Auf der anderen Seite aber regten gerade diese „scheinbaren Mißerfolge" zu neuen Gedanken an und führten zu Untersuchungen experimentell gesetzter Leberschädigungen mittels anderer als der bereits bekannten Mittel. Daneben wurden an einem ausgewählten Sektionsmaterial Untersuchungen zu der uns beschäftigenden Frage vorgenommen. Demnach gliedert sich die vorliegende Abhandlung in die folgenden 5 Teile:

I. Histologische und experimentell-morphologische Untersuchungen zur Frage der pericapillären Lymphscheiden, der sog. „*Disse*schen Scheiden" der Leber.

II. Experimentell-morphologische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen.

III. Systematische Untersuchungen an 50 ausgewählten Fällen (Sektionsmaterial) zur Frage der serösen Entzündung.

IV. Experimentelle Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe, ihre Ergebnisse und ihre Beziehungen zur serösen Entzündung.

V. Gesamtüberblick und Zusammenfassung.

I. Histologische und experimentell-morphologische Untersuchungen zur Frage der pericapillären Lymphscheiden, der sog. „Disseschen Scheiden" der Leber.

Zur Geschichte der sog. „Disseschen Scheide": Seitdem *MacGillavry* im Jahre 1864 zum ersten Male im Schrifttum über feine, *im* Leberläppchen verlaufende Lymphgefäße berichtet hatte, haben sich in der Folgezeit zahlreiche Forscher mit der Frage der Existenz eines sog. pericapillären Lymphraumes beschäftigt. Es ist im Rahmen dieser Abhandlung nicht möglich, auf die einzelnen Arbeiten und die angewandten Experimente mit ihren zum Teil widersprechenden Ergebnissen näher einzugehen; es wird daher auf das frühere Schrifttum verwiesen [*MacGillavry* (1864), *Oppel* (1866), *v. Wittich* (1874), *Peszke* (1874), *Budge* (1875), *J. Disse* (1890), *Oppel* (1900), *Herring* und *Simpson* (1906), *Lee* (1923), *Baum* (1925, 1929).]

Die neuesten Anschauungen über den Begriff der Disseschen Scheide.

In seiner Abhandlung über das Mesenchym schreibt *Hueck* (1920) wörtlich: „Ich kann also nicht anerkennen, daß es z. B. zwischen der Wand der Lebercapillaren und den Leberzellbalken noch eine ‚pericapilläre Lymphspalte' als *präformierten* Hohlraum gibt. Für gewöhnlich sehe ich das Sternzellennetz fest auf dem Gitterfaserwerk liegen so wie dieses wiederum fest die Leberzellen umschließt. Sehr wohl können aber, z. B. durch ein Ödem, die Leberzellen von den Gitterfasern abgehoben, und dadurch ein mit Ödemflüssigkeit gefüllter Spaltraum zwischen beiden sichtbar werden. Nach Ablauf des Ödems wird das Gitterfasernetz wieder wie vorher eng den Leberzellen anliegen." Aus diesen wörtlich wiedergegebenen Sätzen *Hueck*s geht mit aller Deutlichkeit hervor, ein wie schwieriges Unternehmen es ist, die Frage nach einem pericapillären Spaltraum des Leberläppchens eindeutig im positiven oder negativen Sinne zu beantworten; sie zeigen aber auch die Gründe dafür auf, daß in dieser Frage auch heute noch die gegensätzlichsten Meinungen herrschen, nämlich deshalb, weil je nach dem Untersucher, ob normaler

Anatom oder Pathologe, das zur Untersuchung benützte Material zu mindestens zwei verschiedenen Ergebnissen führen muß. Neben der mikroskopischen, hat auch die experimentell-morphologische Forschungsmethode bis heute noch nicht zu einer Einigung in der Frage der sog. *Disse*schen Scheide geführt. Diese Tatsache beweist die Ansicht zweier Forscher, die sich mit der Leber und unter anderem auch mit der vorliegenden Frage eingehend beschäftigt haben. Ihre ganz entgegengesetzten Meinungen seien hier wörtlich wiedergegeben: *Rössle* schreibt im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von *Henke-Lubarsch* (Bd. V/1, S. 251, 1930): „Bekanntlich gehen die Meinungen über die Natur der *Disse*schen Spalträume auseinander; über ihre Präexistenz, d. h. darüber, daß sie nicht technisches Kunstprodukt oder Krankheitsprodukt sind, kann für den Pathologen kein Zweifel sein, ob sie wandungslose Lymphspalten oder Lymphgefäße sind und wohin sie ihren Inhalt abführen (vermutlich in die Zentralvenen und in die Lymphgefäße der *Glisson*schen Scheide) steht dahin." Und *Pfuhl* faßt seine Ansicht im Handbuch der mikroskopischen Anatomie von *v. Möllendorff* (Bd. V/2, S. 398, 1932) dahingehend zusammen: „Unter ‚normalen' Bedingungen sind niemals irgendwelche Spalträume zwischen Leberzellen und Capillarwand zu bemerken." Und er schließt dieses Kapitel wie folgt: „Wenn die moderne experimentelle Medizin mit diesen Lymphscheiden als etwas Selbstverständlichem rechnet und annimmt, daß diese ein ‚Abpressen der Lymphe' gestatten und so zur Regelung des Wasserhaushaltes wesentlich beitragen, so müßten sie zunächst einmal den histologischen Nachweis führen, daß die Spalträume auch unter normalen Bedingungen auftreten können."

Da die Frage der *Disse*schen Scheide, die „Abhebung der Capillarwand von den Leberzellbalken", in dem Problem der serösen Entzündung der Leber *(Rössle-Eppingers)* eine hervorragende Stellung einnimmt, habe ich, angeregt durch eigene Experimente über die seröse Entzündung der Leber, selbst histologische und experimentell-morphologische Untersuchungen zur Frage des *Disse*schen Raumes vorgenommen, um zu einer eigenen Stellungnahme zu gelangen und um nach Möglichkeit einen weiteren Beitrag zur Klärung der schwierigen Frage liefern zu können.

Eigene Untersuchungen.

Material. Leber vom Menschen (41jährige Hingerichtete, Fixierung 1 Stunde p.m.); Leber von der Katze, vom Kaninchen, Meerschweinchen. Sämtliche Tierlebern wurden sofort nach dem Tode fixiert. Ferner wurden Lebern von Neugeborenen und Erwachsenen (Sektionsmaterial) zur Untersuchung herangezogen und an letzteren auch, ebenso wie vor allem an weiteren Tierlebern, Injektionsversuche vorgenommen. Durchspülungsversuche (s.sp.) nur an Tierlebern.

Technik. Von sämtlichen zur Untersuchung verwandten Lebern wurden aus den verschiedensten Stellen kleine Stückchen in folgende 4 Fixierungsflüssigkeiten eingelegt: 1. Formol 10%; 2. *Bouins* Fixierungsgemisch (Pikrinsäure-Formol-

Eisessig; 3. Susa *(Heidenhain)*; 4. Stieve (Sublimat-Formol-Eisessig). Anfertigung von Gefrier- und Paraffinschnitten. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Gitterfasern nach *Bielschowsky-Maresch*, Azanfärbung nach *Heidenhain*, Tannin-Silber-Methode von *Achúcarro* (Modifikation nach *del Rio-Hortega*), *Fischlers* Gallencapillarfärbung (alkalische Hämatoxylinlösung nach *Fischler*[1]); ferner Glykogen- und Sudanfärbung.

Die vergleichende morphologische Betrachtung von zahlreichen Leberschnitten, die unter den allerverschiedensten Bedingungen, wie verschiedene Fixierungen, verschiedene Färbungen, Gefrier- und Paraffinschnitte und nur in normalem, *frischen* Zustande zur Verarbeitung kamen, gestatten einen kurzen Überblick über den Aufbau des Leberläppchens, über seine einzelnen Gewebsbestandteile, insonderheit über das Verhältnis und die Beziehungen der Capillarwand zu den Leberzellbalken, zu geben.

Die Capillaren eines Leberläppchens, die in ungefähr radiärer Richtung auf die Zentralvene zulaufen, sind im allgemeinen von verschiedener Weite; es überwiegen bei weitem die engen Capillaren, die leer sind oder nur homogene Massen enthalten. Häufig haben die Capillaren die Weite eines roten Blutkörperchens, und nur selten sieht man Capillaren, in deren Lichtung 3—4 Erythrocyten der Breite nach Platz haben. Die Leberepithelien stellen große polygonale Gebilde mit vorgebuckelten Kanten dar, deren Protoplasma meist hell, feinkörnig (glykogenreich!) ist und deren Kerne rund, von mittlerer Größe, chromatinreich sind und auch untereinander weder in Form oder Größe voneinander abweichen. Zweikernige Leberzellen sind in vielen Präparaten anzutreffen. *Dunkle* Leberzellen wurden ebenfalls beobachtet. Die Capillarendothelien springen schon in Übersichtsbildern in die Augen, sie sind häufig schmal, von länglich-ovaler Gestalt, bei Kaninchen nicht selten sehr schlank, mit spitz auslaufenden Enden. Vorherrschend an Teilungsstellen der Capillaren sitzen große, vollsaftige *Kupffer*sche Sternzellen, die mit ihren Fortsätzen in die Capillarlichtung hineinragen. Im allgemeinen liegen die Sternzellen der Capillarwand fest an, häufig sieht man aber auch die Sternzellen in der Mitte der Capillarlichtung gelegen, sie sind dann mit Fortsätzen mit der Wand der Capillaren verbunden. Die Leberzellen, die in Strängen oder Balken fest miteinander verbunden sind, haben insbesondere bei der *Fischler*schen Gallencapillarfärbung sehr scharfe Zellgrenzen, die durch intensivere Färbung (bei *Fischlers* Färbung schwarz) hervortreten. Auch nach der Seite der Capillaren hin, sind diese aus soliden Strängen bestehenden und sich scharf abzeichnenden Zellkonturen dargestellt. Schon bei den gewöhnlichen Färbemethoden liegen die Capillarwände den Leberzellreihen eng und fest an. Ein sich über mehrere Leberzellreihen oder gar über den Bereich eines Leberläppchens erstreckender Spaltraum zwischen Capillarwand und dem Leberzellbalkensystem ist *nirgends* festzustellen. Bei Gebrauch der Ölimmersion kann man hin und wieder feine, ovale Spalten an umschriebener Stelle zwischen der Capillarwand und *einer* Leberzelle sehen. Diese Spalte ist länglich oval und erstreckt sich nie über die Ausdehnung einer einzigen Leberzelle hinaus; man kann dann sehr deutlich sehen, daß die Capillarwand an den beiden benachbarten Leberzellen wieder vollkommen festsitzt. Bei genauer Untersuchung läßt sich feststellen, daß dieser scheinbare Spaltraum durch Verkleinerung oder Schrumpfung der betreffenden Leberzelle zustande gekommen ist. Es handelt sich also um eine Lücke, die dem

[1] Herr Prof. *Fischler* (Institut für Pharmazeutische und Lebensmittelchemie München) hat mir die noch unveröffentlichte neue Färbemethode freundlicherweise zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle ihm meinen herzlichen Dank sagen möchte.

Schwund von Parenchym ihre Entstehung verdankt. Bei geeigneten und guten Bindegewebsfärbungen stellt sich das Bindegewebsgerüst des Leberläppchens ausgezeichnet dar; man sieht die dickeren radiären Fasern, die an der Längsseite der Capillaren entlang von der Läppchenperipherie nach der Zentralvene ziehen und die zarten umspinnenden Fasern, die als ein feines System nach allen Richtungen des Raumes verlaufen und das eigentliche Gitterrohr der Capillaren darstellen. Diese umspinnenden Fasern umgeben die Capillarlichtung wie einen zarten Schleier, sie ziehen aber auch über die Leberzellreihen hinweg zu benachbarten Capillaren. Auf diese Weise entsteht ein ausgedehntes feinstes Bindegewebssystem, das die Leberzellbalken fest in sich birgt. An Azan- und Achucarro-Präparaten, bei welchen außer dem Bindegewebsgerüst auch das Leberparenchym sich als gut erhalten darstellt, sieht man das Leberparenchym fest von den Bindegewebsfasern umschlossen, und es werden jegliche Spalten zwischen Capillarwand und Leberparenchym vermißt.

Diese durch rein morphologische Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse über den Bau des Leberläppchens machten weitere Überlegungen und Gedanken notwendig, um in der Frage eines sog. pericapillären Lymphraumes des Leberläppchens eine weitere Klärung herbeiführen zu können. Es erschien naheliegend, auf experimentellem Wege zu versuchen, ob ein Spaltraum zwischen Leberzellbalken und Capillarwand *künstlich* sichtbar dargestellt werden kann oder sich *künstlich* erzeugen läßt. Dazu diente eine größere Reihe von neuen Experimenten; daneben wurden aber auch die Experimente früherer Forscher nachgeprüft und deren Ergebnisse mit den eigenen verglichen.

Die erste Versuchsreihe betrifft die Einwirkung von höheren, hohen und tiefen Temperaturen auf *frische* gesunde Tierleberstückchen. Der Kürze halber sind die einzelnen Versuchsbedingungen in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt, aus der alle Einzelheiten zu entnehmen sind.

Tabelle 1.

Tierart (Leber)	Dauer der Temperatur-Einwirkung Std.	Brutschrank bei ° C	Brutschrank bei ° C	Kühlschrank bei ° C
Me 6	3	37	60	—5
Me 7	5	37	60	—5
Ka 11	17	37	60	—5

Ergebnisse. Leberstückchen von Me 6 bei 37° C: Diffuse, zum Teil sehr starke Capillarektasie mit Blutfülle der Capillaren; *vereinzelte pericapilläre Spalten* (im Paraffinschnitt!).

Bei 60° C: Capillarektasie; Schwellung der Capillarendothelien; *an vereinzelten Stellen pericapilläre Spalträume.*

Bei —5° C: Capillarektasie, Leberparenchym gut erhalten, keine pericapillären Spalten.

Leberstückchen von Me 7 bei 37° C: Schlechte Kern- und Protoplasmafärbung. Starke unregelmäßig verteilte Capillarerweiterung mit Bevorzugung des Bereichs der zentralen Läppchenabschnitte; *vereinzelte pericapilläre Spalten,* immer in der Nachbarschaft von Stellen mit schlechter Kernfärbung der Leberzellen.

Bei 60° C: Unregelmäßig verteilte Capillarerweiterung; histiocytäre Zellinfiltrate in den Läppchen.

Bei —5° C: Umschriebene Capillarektasien, zum Teil sehr stark. *Sehr deutliche pericapilläre Spaltbildungen* bei stark erweiterten Capillaren und schmalen Leberzellbalken, jedoch gute Kernfärbung der Leberzellen. Basophilie der Leberzellen. Leberstückchen von Ka 11: bei 37° C Erweiterung der Capillaren in der Umgebung der Zentralvenen; schwache Färbbarkeit des Leberzellprotoplasmas; viele zweikernige Leberzellen; lymphoidzellige Infiltrate im *Glisson*schen Bindegewebe. *Keine* pericapillären Spalten.

Bei 60° C: Lymphoidzellige Infiltrate im *Glisson*schen Bindegewebe, Leukocytenansammlungen in den Capillaren. Capillaren nur stellenweise mäßig erweitert. Leberstruktur gut gefärbt und erhalten. *Keine* pericapillären Spalten.

Bei —5° C: Sehr viele zweikernige Leberzellen; keine Capillarerweiterung; Leberparenchym gut erhalten; *kein* pericapillärer Lymphraum. Mäßige lymphoidzellige Infiltrate im *Glisson*schen Bindegewebe.

Somit ist es gelungen, bei den verschiedensten *Temperatureinwirkungen* auf frische Tierleberstückchen, *künstlich* sog. *pericapilläre Spalträume* zu erzeugen; die genaue Betrachtung der den Spalträumen benachbarten Parenchymanteile ergibt jedoch teilweise eine Verschmälerung der anliegenden Leberzellbalken, und in anderen Schnitten eine mangelhafte Kernfärbung der stellenweise geschrumpften Leberzellen. Betont sei, daß alle Spalträume nur in *Paraffinschnitten* zu sehen sind.

Die *folgende Versuchsreihe*, die ebenso wie die erste von dem Gedanken ausging, den *Leichenverhältnissen* angepaßte Bedingungen nachzuahmen und zu schaffen, befaßt sich mit der *Durchspülung überlebender Lebern mit anisotonischen Kochsalzlösungen*. Auch hier soll die folgende Tabelle 2 wieder über die Einzelheiten der Methodik der Versuche Auskunft geben: Art der Tierleber, Prozentgehalt der Kochsalzlösung und das zur Injektion gewählte Gefäß. Hervorgehoben sei, daß alle Injektionen langsam und unter nur ganz geringem Druck vorgenommen wurden.

Tabelle 2.

Leber von	NaCl-Lösung	Injektion in die	
		V. portae	V. hepatica
Ka 1	hyperton.		2,0 %
Ka 2	hypoton.	0,2% (40 ccm)	
Ka 3	hyperton.	2,0% (20 ccm)	
Me 1	isoton.	0,9%	
Me 2	hypoton.		0,4%
Me 3	hyperton.	1,5%	

Ergebnisse. Ka 1: Starke Capillarerweiterung mit „Degenerationen" der benachbarten Leberzellbalken; keine pericapilläre Spaltbildung.

Ka 2: Keine Veränderungen.

Ka 3: Starke Capillarerweiterung und Blutfülle der Capillaren; keine pericapilläre Spaltbildung.

Me 1: Capillarerweiterung und homogene Massen in den Capillaren; keine pericapillären Spalten.

Me 2: Capillarerweiterung mit „Degenerationen" der benachbarten Leberzellreihen, zum Teil Auflösung der Leberzellen, Zerstörung der Capillarwände (zahlreiche Einrisse, *Bielschowsky*-Präparat) und Austritt von klarer Flüssigkeit in das Parenchym. Keine pericapillären Spalten.

Me 3: Capillarerweiterung, homogene Massen in den erweiterten Capillaren, Struktur des Leberparenchyms sehr gut erhalten. Keine pericapilläre Spaltbildung.

Wie aus den Ergebnissen zu entnehmen ist, ist es nicht gelungen, mittels Durchspülung überlebender Lebern mit anisotonischen Kochsalzlösungen einen pericapillären Spaltraum künstlich zu erzeugen. Daß ein Austritt der durchspülten Kochsalzlösungen in das Parenchym stattgefunden hat, ist nicht nur an den „Degenerationen" des benachbarten Leberparenchyms zu erkennen, sondern auch eindeutig daran zu sehen, daß die Capillarwände eingerissen sind. Trotz des Übertritts von anisotonischen Kochsalzlösungen in das Parenchym und dessen nachfolgender Schädigung (Auflösung, Zerfall) ist im Experiment die Abhebung der Capillarwand von den Leberzellen nicht geglückt.

Die *dritte Versuchsreihe* hat die Nachprüfung von Experimenten früherer Untersucher (*Budge*, *Disse* u. a.) zum Gegenstand, auf denen sich zum großen Teil die Lehre von der sog. „*Disse*schen Lymphscheide" im wesentlichen stützt. Es handelt sich um die Injektionen wässeriger Farblösungen in die großen Lebergefäße (V. portae, V. hepatica), in die Außen- und Innenwand der Lebervenen und um Stichinjektionen in und unter die Leberkapsel. Es wurden zahlreiche Sektionslebern, die makroskopisch unverändert waren, und einige Tierlebern injiziert. Wegen der häufigen Mißerfolge dieser Versuchsverfahren wurden nur 8 Lebern genauer mikroskopisch untersucht (7 menschliche Lebern, 1 Kaninchenleber), auf welche sich die folgenden Ergebnisse stützen. Sämtliche Injektionen wurden mit einer wässerigen Trypanblaulösung (Verdünnung 1:200 und 1:100) und sehr dünnen Kanülen vorsichtig unter gelindestem Druck ausgeführt.

Ergebnisse. Durch Trypanblauinjektionen in die Lebergefäße (V. portae, V. hepatica) und in die Außen- und Innenwände der Lebervenenäste sind keine pericapillären Lymphspalten darzustellen.

Dagegen lassen sich durch *Stichinjektionen* von Trypanblau in die Leberkapsel, wobei sich das darunter gelegene Leberparenchym intensiv blau färbt, *sehr deutliche pericapilläre Spalten darstellen* (s. Abb. 1). Dabei muß hervorgehoben werden, daß sich die Farblösung nur in die unmittelbare Umgebung der Injektionsstelle ausbreitet und diesen Bezirk blau färbt. Die an Leichenlebern erzielten Ergebnisse sind nur auf diese blau gefärbten Leberparenchymteile beschränkt, die weitere Umgebung der zur Untersuchung verwandten Lebern zeigt keinerlei pericapilläre Spaltbildung. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Spaltbildung durch die Injektion hervorgebracht ist. Die genaue Untersuchung der histologischen Schnitte zeigt nun, daß Wände und Inhalt der Capillaren, sowie das Leberparenchym, durch die Farblösung blau tingiert sind, während sich die pericapillären Spalten als inhaltlose, nicht gefärbte Lücken darstellen. Wenn tatsächlich durch die vorgenommenen Stichinjektionen sich die „Lymphgefäße" und „Lymphcapillaren" mit der Farblösung füllen würden, wie dies die früheren Untersucher behaupten, dann müßten sich die pericapillären Spalten als blau gefüllte Bildungen darstellen. Das ist aber nicht der Fall. Die Erklärung für das oben geschilderte andersartige Verhalten der Verteilung der Farblösung ist unschwer zu geben. Die Farblösung dringt in die Blutcapillaren und durch Zerreißung deren zarter Wände in das Leberparenchym; schon rein *mechanisch* bedeutet die Farbstoffimbibition eine

Schädigung der Leberzellen und der Capillarwände, welche als weitere Folge die Loslösung der Leberzellen von den Capillarwänden nach sich zieht. Bei genauer Betrachtung sind auch im Bilde Veränderungen am Leberparenchym zu sehen; die Leberzellen liegen häufig einzeln, die Balkenstruktur ist aufgehoben „dissoziiert".

Als *vierten und letzten Versuch* zur Frage des sog. *Disse*schen Raumes habe ich in Anlehnung an *Lee* (1923) die *Unterbindung des Ductus thoracicus* am *Hunde* vorgenommen mit dem Ziel und der Absicht, zentral von der Unterbindungsstelle eine hochgradige Lymphstauung hervorzurufen,

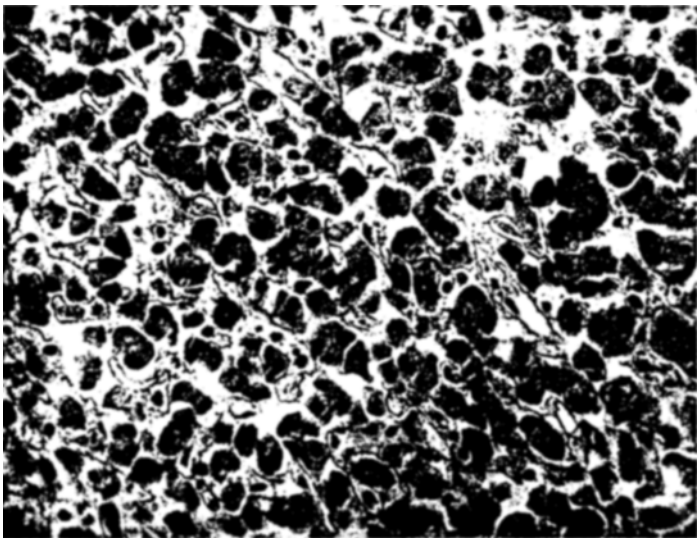


Abb. 1. Künstlich erzeugte pericapilläre Spaltbildungen mittels Einstichinjektion von Trypanblau unter die Leberkapsel. Eosin-Par. Vergr. 400fach.

die sich vor allem im Bauchraum und hier auch in der *Leber* auswirken sollte. Dabei habe ich bewußt auf die von *Lee* ausgeführte nachfolgende retrograde Injektion der Lymphgefäße verzichtet, um ein durch einen *künstlichen* Eingriff möglicherweise sich ergebendes oder erklärbares Versuchsergebnis sicher auszuschalten und um damit ein physiologischen und normal-anatomischen Bedingungen weitgehend gerecht werdendes Bild zu erhalten.

Versuchsprotokoll. Hund 11 kg, 24 Stunden vor dem Eingriff ohne Nahrung. Vor der Operation 0,08 Morphium subcutan, was einen tiefen Schlaf hervorruft und kein weiteres Narkoticum notwendig macht.

Zum Prinzip des Eingriffes. In zweckentsprechender Abänderung des von *Haberland*[1] für die Fistelbildung am Ductus thoracicus angegebenen Verfahrens habe ich nicht den Ductus thoracicus selbst, sondern an seiner Einmündungsstelle

[1] *Haberland:* In Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von *E. Abderhalden*, Abt. V, Teil 3 C. Heft 1, S. 221. 1934.

sämtliche Venen unterbunden, so daß die Lymphe gewissermaßen in einen verschlossenen Blindsack floß und nach Thrombosierung desselben die weitere Lymphzufuhr überhaupt versperrt war, was einem totalen Verschluß des Ductus thoracicus entspricht.

Zur Technik des Eingriffes. 6—7 cm langer Längsschnitt an der linken Halsseite bis zur linken Supraclaviculargrube. Durchtrennung des Platysma und der Fascie. Freilegung des äußeren Randes des M. sternocleidomastoideus, der mit einem Haken nach rechts gehalten wird. Ligatur der V. jugularis externa. Präparation des Gefäßes bis zur Einmündungsstelle in die V. subclavia. Doppelte Ligatur und Durchschneidung der Seitenäste der Jugularis ext. Vorsichtige Präparation der V. subclavia (Nähe der Pleura! Pneumothoraxgefahr!) zunächst *zentralwärts.* Unterbindung der V. jugularis *interna* (im Gegensatz zu *Haberland*) und zentral von deren Einmündungsstelle Ligatur der V. subclavia (etwa 2 cm von der Einmündungsstelle der V. jug. *ext.* entfernt). Ferner Unterbindung der V. subclavia etwa 1,5 cm links von der Einmündungsstelle der Jug. ext. Muskel-Hautnaht. Verband.

Verlauf. Am 2. Tag noch benommen, frißt mäßig.

Am 3. Tag gutes Befinden, frißt gut. Leukocyten 17600.

An 4. Tag unverändert.

Am 5. Tag 10 Uhr 0,1 Pilocarpin i.p. Speichelfluß. 13 Uhr Laparatomie (Morph. 0,1, Äther).

Die *Biopsie der Bauchhöhle* ergibt folgenden Befund: Hochgradige Erweiterung und Lymphstauung aller Lymphgefäße der Serosa des Magens und Darmes, sowie des gesamten Mesenteriums. Magen- und Dünndarmwände ödematös verdickt. Hochgradige Blutfülle. Erweiterung der Venen des Bauchraumes. Leber tief dunkelrot, blutreich, Lymphgefäßzeichnung der Kapsel ist nicht mit Sicherheit zu erkennen. Dagegen besteht deutliches Gallenblasenbettödem.

Tötung des Tieres durch Chloroformnarkose. Sofortige *Sektion:* Besichtigung der Operationsstelle am Halse. Sämtliche Ligaturen sind fest. Vollkommene obturierende Thrombose des Venenblindsackes. Einmündungsstelle des Ductus thoracicus vollkommen verlegt. Der Ductus thoracicus ist leicht aufzufinden, er ist hochgradig erweitert und wird durch den Brustraum hindurch verfolgt. *Magen:* Hochgradige ödematöse Schwellung der Wand. *Dünndarm:* Hochgradige ödematöse Schwellung aller Wandschichten und hämorrhagische Duodenitis und Jejunitis. *Leber:* Stark vergrößert, blut- und saftreich. Schnittfläche sehr blutreich, ödematös.

Die histologische Untersuchung zeigt in Magen und Darm hochgradiges Ödem der Wandschichten und pralle Lymphfüllung und Erweiterung der Lymphgefäße. *Leber:* Sämtliche Lymphgefäße im *Glisson*schen Bindegewebe erweitert und mit Lymphe gefüllt. Pfortaderäste ebenfalls erweitert und blutgefüllt. Die Blutcapillaren der Läppchen stark erweitert und gefüllt mit roten und vereinzelten weißen Blutkörperchen. Leberzellbalken breit, Leberzellen groß, Kerne rundlich und groß. *Keine pericapilläre Spaltbildung zwischen Leberzellbalken und Capillarwand* (trotz hochgradiger Stauung), kein Anhalt für intralobuläre Lymphräume.

Beurteilung der Untersuchungsergebnisse und Schlußfolgerungen.

Die Resultate meiner rein *morphologischen* Untersuchungen an frischen „normalen" menschlichen und tierischen Lebern unter den verschiedensten Bedingungen, wie verschiedene Fixierungslösungen, verschiedene Färbungen, Gefrier- und Paraffinschnitte, lassen an der Tatsache keinen Zweifel, daß die Blutcapillaren der Leberläppchen mit den Leberzellbalken durch ein bei Mensch, Hund und Katze reichliches, bei Kaninchen und Meerschweinchen zarter entwickeltes Gitterfaserwerk fest verbunden

sind und daß jegliche Spaltbildungen zwischen Capillarwand und Leberzellbalken vermißt werden. Ich befinde mich damit mit meinen Untersuchungsergebnissen in voller Übereinstimmung mit *Pfuhl* und auch *Hueck*; und wenn *Rössle* schreibt, daß über die „Präexistenz" der *Disse*schen Spalträume für den Pathologen keine Zweifel bestehen können, so ist diese Meinung zumindest einmal dahingehend zu ändern, daß rein morphologisch in einer „normalen" und gesunden Leber keinerlei *Disse*sche Spalträume zu sehen sind und *ohne* künstlichen Eingriff auch nicht sichtbar gemacht werden können. Demnach erhebt sich jetzt die weitere Frage nach der Bedeutung und Beurteilung der *künstlich* sichtbar zu machenden pericapillären Spaltbildungen, beruht doch die ganze Lehre vom *Disse*schen Raum auf der jeweils und immer nur experimentell, also künstlich dargestellten und sichtbar gemachten pericapillären Spaltbildung (*MacGillavry*, *Budge*, *Disse* u. a.). Den dabei verwandten und durch die Autoren ausführlich beschriebenen *Injektionsverfahren* haften zweifelsohne schwere Mängel an; ich erinnere nur an die Injektion des großen Gallengangs mit Farblösung und die daraufhin erfolgte Füllung und Darstellung eines pericapillären Spaltraumes. Auf welchem Wege soll die Farblösung in den pericapillären Spalt gelangen, ohne durch Berstung und Zerreißung von Gallenkanälchen? Sicherlich nicht durch Vermittlung der kleinsten intralobulären Gallencapillaren! Daß auch *Zerreißungen* von Gefäßen, seien es Blut- oder Lymphgefäße, mit dafür verantwortlich sind, wenn die pericapillären Spalten sich mit der betreffenden in die großen Venen oder deren Wände injizierten Farbflüssigkeit füllen, dafür sprechen die häufig *unter großem Druck* (bis 160 mm Hg) vorgenommenen Einspritzungen. Eigene Nachprüfungen dieser Experimente mit Anwendung der verschiedensten Drucke haben dies immer wieder bestätigt. Was nun die Nachprüfung einiger dieser Experimente und vor allem die durch Stichinjektionen erzielte Darstellung eines pericapillären Spaltraumes betrifft, so sind auch hier die Zerreißungen der Capillarwände für die Darstellbarkeit des Spaltraumes verantwortlich, wie ich dies bei Besprechung der betreffenden Versuche bereits erwähnt habe. Die einzige Bedeutung dieses Versuches liegt lediglich darin, daß es *künstlich* zu *Zusammenhangstrennungen* zwischen Leberparenchym und Mesenchym kommen kann und daß daraus mit einiger Vorsicht der Schluß gezogen werden kann, daß unter *krankhaften (pathologischen) Bedingungen* ebenfalls die Lösung des Parenchyms vom Mesenchym die Ursache für eine pericapilläre Spaltbildung abgeben könnte. Es besteht aber auch darüber kein Zweifel, daß die pericapillären Spaltbildungen auch *häufig* nichts anderes als eine *Leichenerscheinung* sind; in laufendem Sektionsmaterial kann man immer und immer wieder in Lebern der an verschiedensten Erkrankungen Verstorbenen diese pericapillären Spalten sehen; die postmortale Autolyse spielt hier sicherlich in der Lockerung des Zell- und Gewebsgefüges eine große Rolle.

Hierher gehören auch meine Experimente über die Darstellung eines pericapillären Spaltes durch Temperatureinwirkungen, insbesondere höhere Temperaturen, auf lebensfrische Leberstückchen. Daß endlich aber auch der sog. *Disse*sche Raum als ein *krankhaftes „Symptom"* in Erscheinung treten kann, das zeigen die im folgenden Abschnitte zu besprechenden Versuche über die seröse Entzündung in der Leber und die später zu schildernden systematischen Untersuchungen eines ausgewählten Sektionsmaterials. Eine Hauptursache für die pericapilläre Spaltbildung unter *krankhaften Bedingungen* liegt sicherlich darin, daß die zart gebauten Capillarwände, die normalerweise niemals einem stärkeren Innendruck ausgesetzt sind *(Pfuhl)*, bei Druckerhöhungen z. B. aktiven Hyperämien, leicht einreißen und dadurch sich der Capillarinhalt zwischen Capillarwand und Leberparenchym ergießt; *Herring* und *Simpson* (1906) fassen die Lebercapillaren im Sinne *Minots* als „sinusoids" auf, die eine unvollständige endotheliale Begrenzung besitzen, wodurch mit Leichtigkeit Gefäßinhalt in die Umgebung austreten kann. So ist es auch in meinem Versuch der Unterbindung des Ductus thoracicus, bei welchem keine Injektionen vorgenommen und auch kein größerer Druck auf die Lymphgefäße, außer des durch die Lymphstauung ausgeübten Druckes ausgeübt wurde, nicht geglückt, einen Austritt von flüssigen oder festen Blutbestandteilen aus den Capillaren zu bewirken, somit ein pericapillärer Spaltraum unter annähernd physiologischen Bedingungen nicht dargestellt werden konnte.

Zusammenfassend ergibt sich demnach als Ergebnis der Nachprüfungen der Experimente früherer Untersucher (*MacGillavry, Budge, Disse* u. a.) und eigener morphologischer und experimenteller Untersuchungen, die Schlußfolgerung, daß der sog. *Disse*sche Raum niemals rein morphologisch weder zu sehen noch darzustellen ist, ferner daß er aber eine häufige Leichenerscheinung am pathologischen Material darstellt und endlich, daß er als ein *krankhaftes Produkt* in die Erscheinung treten kann. Man kann den *Disse*schen Spaltraum meines Erachtens am besten als ein „krankhaftes Symptom" oder als eine krankhafte Störung im histologischen Gewebsgefüge der Leber bezeichnen.

II. Experimentell-morphologische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen.

Die Nachprüfung der *Eppinger*schen Versuche über die seröse Entzündung der Leber an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen hat Ergebnisse gezeitigt, die nicht in allen Punkten mit den *Eppinger*schen Befunden übereinstimmen. Die Experimente *Eppingers* über die seröse Entzündung sind in zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre durch ihn selbst und seine *Mitarbeiter* veröffentlicht worden, sie können daher als bekannt vorausgesetzt werden; bezüglich aller Einzelheiten sei besonders auf die *Monographie über die seröse Entzündung von Eppinger, Kaunitz*

und Popper hingewiesen. Indessen ist in unserer *Einleitung* das Wesentliche über das Problem der serösen Entzündung bereits gesagt worden. Hier sollen nur noch einmal diejenigen Gesichtspunkte hervorgehoben werden, die zum Verständnis der folgenden eigenen Versuche notwendig erscheinen.

Eppinger hat *kurz dauernde* und *länger dauernde* Versuche mittels *Allylformiat* und *Histamin* angestellt; bei den ersteren hat er im allgemeinen eine einmalige *hohe Dosis* der genannten Mittel verabreicht, bei den letzteren mit häufigen kleinen Dosen gearbeitet. Im ersten Fall (akuter Versuch) erhielt er gewöhnlich eine sog. seröse Entzündung, bei chronischer Darreichung der Gifte „degenerative" Veränderungen oder cirrhoseähnliche Bilder. Seine Versuche stützen sich vorwiegend auf Hunde, daneben benützte er Kaltblüter. Die besten Ergebnisse erzielte er mit der *Carnoyschen Fixierungsflüssigkeit.*

Die seröse Entzündung der Leber ist nach den Forschungen *Eppingers* und seiner *Schüler* durch eine charakteristische *Trias* gekennzeichnet, die gleichermaßen einer *Definition* des Krankheitsbildes entspricht: *Erweiterung der Disseschen Räume zwischen Leberzellbalken und Capillaren mit Füllung durch ein eiweißreiches Exsudat, ödematöse Verbreiterung und strotzende Lymphgefäßfüllung in den periportalen Feldern und endlich Ödem des Gallenblasenbettes.* Alle anderen Befunde, wie Degenerationen, Nekrosen, Blutungen und Bindegewebsneubildungen, sind Folgen der serösen Entzündung, werden daher als *sekundäre* Veränderungen aufgefaßt und stehen in unmittelbarer Abhängigkeit von der serösen Entzündung.

Der Übergang der serösen Entzündung in die genannten Endstadien wird durch weitere Veränderungen an der Capillarwand und am Leberparenchym eingeleitet; dem ersten Stadium (Erweiterung der *Disse*schen Räume sowie deren Füllung mit Eiweißgerinnseln) folgt die Dissoziation der Leberzellbalken (zweites Stadium), und als charakteristisches Kennzeichen des dritten Stadiums wird die histologisch nachweisbare Zerstörung der Capillarwand angesehen; als Folge der Capillarwandzerstörung kommt es zur Bildung sog. „Blutseen" und der Endeffekt des hier ablaufenden Prozesses stellt einen umschriebenen Nekrosebezirk dar, in welchem zerstörte Leberzellen, rote Blutkörperchen, eiweißreiches Exsudat und *Kupffer*sche Sternzellen, sowie abgerissene Gitterfasern in wirren Haufen durcheinander liegen. *Eppinger* hat diesen Werdegang der serösen Entzündung in seinem bekannten *Schema* dargestellt, welches in mehreren seiner und seiner Schüler Arbeiten seine Ansichten klar vor Augen führt.

Wenn man sich auf den althergebrachten Begriff der „*Entzündung*" stützt, welche *Borst* als eine *eigentümliche Reaktion des Gefäßbindegewebsapparates* definiert und dessen Reaktion auf einen Reiz hin durch *Hyperämie* und *Exsudation* (Leukocyten!) gekennzeichnet ist, so werden diese Kriterien bei der serösen Entzündung nicht selten vermißt; die Capillaren sind nicht immer erweitert und hyperämisch, sondern nicht selten eng

und nur von Plasma durchströmt, und die Exsudation zelliger (insbesondere Leukocyten) Bestandteile aus den Capillaren fehlt in der Regel. Dennoch sprechen *Rössle* und *Eppinger* von einer Entzündung, wobei sie bewußt auf die klassischen Entzündungszeichen verzichten; *Eppinger* enthält sich jeglicher Erklärung, indem er den Begriff der „serösen Entzündung" vorbehaltlos von *Rössle* übernimmt, und *Rössle* definiert die Entzündung als eine *gesteigerte Verdauungstätigkeit des Mesenchyms, d. h. des „Bindegewebs-Blutgefäßorgans"*; je nach der Art und Beschaffenheit desselben werden die jeweiligen Reaktionen in den einzelnen Organen verschieden sein. Im Falle der Leber mit ihrem hochentwickelten Parenchym und dem zu einem zweiten „Parenchym" differenzierten Capillarsystem mit den *Kupffer*schen Sternzellen, welche innig mit den Leberzellen durch Ausläufer in Berührung stehen, spielen sich die mannigfaltigsten Reaktionen nicht nur am Bindegewebe, sondern auch an den Leberzellen ab, so daß man hier nach *Rössle* geradezu von einer *„parenchymatösen Entzündung"* sprechen könnte. Wenn überhaupt dieser Begriff der *parenchymatösen Entzündung* noch Geltung haben kann, sagt *Rössle*, dann vor allem in diesem Organ.

Nach diesen einleitenden Vorbemerkungen wollen wir über die Ergebnisse unserer

Eigenen Untersuchungen

berichten. Diese stützen sich auf Experimente an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen. Die Versuche wurden teils genauestens nach den *Eppinger*schen Angaben durchgeführt, teils wurden dort, wo es notwendig erschien, Änderungen der Versuchsanordnungen vorgenommen, wodurch sich eine größere Variationsbreite der Experimente ergab, die nicht ohne Einfluß auf das Gesamtergebnis war.

Verwendet wurde Allylformiat (Schering-Kahlbaum) und Histamin (Präparat „Imido", Hoffmann-La Roche). Die Sektion der Tiere wurde in den allermeisten Fällen unmittelbar nach dem Tode der Tiere vorgenommen; kleine Stückchen aus den verschiedensten Stellen der Leber wurden sofort jeweils in 5 verschiedene Fixierungslösungen eingelegt: 10% Formol, *Carnoy*sche Flüssigkeit, Suda *(Heidenhain)*, Stieve (Sublimat-Formol-Eisessig) und *Bouin*sche Lösung. Anfertigung von Gefrier- und Paraffinschnitten. Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Azan *(Heidenhain)*, Bielschowsky-Maresch (Gitterfasern), *Fischler*s Gallencapillarfärbung, Fett- (Sudan) und Glykogenfärbung (*Best*sche Methode). Es wurden immer vollständige Körpersektionen durchgeführt; ebenso wurden genaueste Protokolle geführt, sowohl über das Sektionsergebnis, als auch über den klinischen Verlauf des Versuches. Auf die Wiedergabe jedes einzelnen Versuchsprotokolls muß im Hinblick auf den sonst ungewöhnlich sich vergrößernden Umfang der Arbeit verzichtet werden. Allylformiat- und Histaminversuche werden getrennt in je einer Tabelle zusammengefaßt, aus der die wichtigsten Einzelheiten zu entnehmen sind. Die Versuchsergebnisse werden ausführlich mitgeteilt.

1. Allylformiatversuche.

Insgesamt wurden hierfür 10 Tiere (2 Hunde, 4 Kaninchen, 4 Meerschweinchen) in Versuch genommen; vgl. auch Tabelle 3.

Tabelle 3.

	Datum	Gewicht	Allylformiat		Versuchsdauer	Todesart	Histologischer Leberbefund in Kürze
			Einzeldosen	Gesamtdosis			
Hund Jakob	28. 10. 42	15 kg	750 mg (= 0,75 ccm) subcutan	—	$7^1/_2$ Std.	Chloroform	Akute diffuse sog. seröse Entzündung und beginnende zentrale Läppchendegenerationen
Hund Zamperl	12. 12. bis 20. 12. 42	20 kg	0,15; 0,2; 0,15; 0,2; 0,4; 0,5; 0,7; 0,15 subcutan	2,95 ccm (2950 mg)	9 Tage	spontan	Hämorrhagische Destruktion der Leberläppchen; akute sog. seröse Entzündung mit totalen Nekrosen
Ka 282	12. 11. bis 13. 11. 42	2000 g	0,3 ccm i.m.	—	$7^1/_2$ Std.	Luftembolie	Sog. blasige Entartung der Leberzellen
Ka 285	11. 11. bis 12. 11. 42	1950 g	0,3 ccm subcutan	—	12 Std.	spontan	Umschriebene Leberzelldegenerationen ähnlich der blasigen Entartung; geringe sog. seröse Entzündung
Ka 178	12. 12. bis 15. 12. 42	2450 g	0,1 / 0,15 / 0,2 ccm i.p.	0,45 ccm	$2^1/_2$ Tage	spontan	Hämorrhagische Destruktion der Leberläppchen nach fortgeschrittener sog. seröser Entzündung; sektorartige Degenerationen
Ka 286	6. 11. bis 11. 11. 42	2250 g	0,1 / 0,2 / 0,2 / 0,2 / 0,2 ccm subcutan	0,9 ccm	5 Tage	spontan	Hämorrhagische Destruktion der Leberläppchen mit sog. seröser Entzündung; streifige Degenerationen; Gallengangwucherungen
Me 284	12. 11. 42	380 g	0,1 ccm subcutan	—	2 Std.	spontan	Sog. blasige Entartung der Leberzellen
Me 283	12. 11. 42	340 g	0,1 ccm subcutan	—	6 Std.	spontan	Capillarektasie mit Hyperämie und inhaltlose Spaltbildungen
Me 287	6. 11. bis 8. 11. 42	350 g	2mal 0,05 subcutan (1 ccm einer Verdünnung 0,5 : 10,0)	0,1	$2^1/_2$ Tage	spontan	„Gewöhnliche" Leberzelldegenerationen und Nekrosen mit entzündlichen Zellansammlungen
Me 288	6. 11. bis 11. 11. 42	350 g	5mal 0,05 (Verdünnung 0,5 : 10,0) subcutan	0,25	5 Tage	Äther	Periphere Leberläppchendegenerationen und Nekrosen ohne Entzündung

Hund J. erhält entsprechend seinem Körpergewicht von 15 kg als einmalige Dosis 750 mg Allylformiat subcutan injiziert. Nach Verlauf 1 Stunde liegt der vorher lebendige Hund ruhig im Stalle, auf Anruf scheint er beim Gehen leicht zu wanken. Nach einer weiteren Stunde trüber Blick, Erbrechen von weißlichen Massen, Abgang von dünnem Stuhl. 3 Stunden nach Versuchsbeginn auf Anruf nur mehr kriechende Fortbewegung. Atmung tief; träge und müde. 2 Stunden vor Abbruch des Versuches ist das Tier benommen, kaum ansprechbar, hat Blutspucken und entleert blutige Stühle. Nach einer Versuchsdauer von $7^1/_2$ Stunden wird das Tier durch Chloroform getötet. *Sofortige Sektion:* Nach Eröffnung der

Abb. 2. Hund J. Toxische flächenhafte Blutungen des Magens mit Ödem aller Wandschichten bei akuter Allylformiatvergiftung.

Bauchhöhle starker Geruch nach Allylformiat. Flächenhafte Blutungen der Magenserosa. Der gesamte Darm verdickt, seine Wände hochgradig ödematös, vorwiegend bedingt durch ein Ödem der Submucosa und der Schleimhaut, die sich polsterartig vorwölbt, deutliche Rötung zeigt und mit schaumigen rötlichen Massen bedeckt ist. Der Magen starr und steif; ausgedehnte flächenhafte Blutungen der gesamten Magenschleimhaut mit Verdickung der gesamten Magenwand durch ein mächtiges Ödem, vorwiegend der Submucosa (s. Abb. 2). *Gallenblasenbettödem* deutlich vorhanden. *Leber:* Groß, blutreich, tief dunkelrot; auf der Schnittfläche flüssigkeitsreich, gekochtes Aussehen mit grau-gelblichen, deutlich vorspringenden Herdchen, die den Läppchenzentren zu entsprechen scheinen.

Die *histologische Untersuchung der Leber* zeigt eine in allen untersuchten Leberstückchen nachzuweisende *diffus* verbreitete, streng auf die *peripheren* Läppchenanteile begrenzte starke Erweiterung der Capillaren, die strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt sind; häufig sind die Capillaren geschlängelt und sinusartig erweitert; die Capillarwände sind an vielen Stellen von den Leberzellbalken abgehoben; in den entstandenen pericapillären Spalträumen liegen neben roten Blutkörperchen schaumige und feinkörnige, rosarote Massen. Die Leberzellbalken der

peripheren Läppchenanteile zeigen eine deutliche Basophilie; es besteht eine deutliche Dissoziation der Leberzellen, häufig liegen nur vereinzelte Zellen zwischen roten Blutkörperchen und den blaß-rosaroten homogenen Massen (s. Abb. 3). Die *zentralen* Läppchenpartien zeigen eine vollkommen verwaschene Struktur; die Leberzellen sind vergrößert, ihr Protoplasma trüb, blaß-rötlich und von feinkörniger Beschaffenheit; die Kerne sind erhalten, nur selten Zeichen von Pyknose; die Capillaren der zentralen Läppchenpartien teils hochgradig eingeengt, oft ohne nachweisbare Lichtung, teils mittelweit, aber inhaltlos, oder nur von wenigen roten und weißen Blutzellen erfüllt. Die Capillarendothelien und die *Kupffer*schen Sternzellen häufig geschwollen und von den Wänden losgelöst, insbesondere in der Nähe

Abb. 3. H und J (Allylformiatvergiftung). Akute sog. seröse Entzündung: Capillarhyperämie, pericapilläre Spaltbildungen mit Füllung durch ein eiweißreiches Exsudat. Basophilie der Leberzellen. *Carnoy*-H.E.-Par. Vergr. etwa 300fach.

und unmittelbaren Umgebung der Zentralvenen; diese sind stark erweitert, stark mit Blut gefüllt, ihre Endothelien geschwollen; in der Umgebung der Zentralvenenwände histio- und lymphocytäre Zellansammlungen. Auch die Lebervenen erweitert und blutgefüllt. Die Pforaderäste stark erweitert, strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt; das periportale Bindegewebe verbreitert, ödematös, die Lymphgefäße im *Glisson*schen Bindegewebe stark erweitert mit praller Lymphgefäßfüllung (s. Abb. 4). *Diagnose:* Akute, diffuse, sog. seröse Entzündung der peripheren Läppchenanteile; diffus ausgebreitete beginnende zentrale Läppchendegenerationen; Capillarendothelmobilisation (Capillaritis, *Rössle*).

Hund Z. wird mit anfangs kleinen, allmählich aber ansteigend größeren Dosen Allylformiat vergiftet. Erst am 3. Versuchstag erfolgt 2maliges Erbrechen, jedoch wie auch an den folgenden Tagen ohne irgendeine stärkere Beeinträchtigung der Freßlust. Erst am 8. Krankheitstag Zittern am Rumpf und den Extremitäten, Schaum vor dem Maule, Würgen, Erbrechen, Diarrhöen, Nahrungsverweigerung; das Tier macht einen schwerkranken Eindruck. Am 9. Krankheitstag moribund, am Abend des gleichen Tages gegen 18 Uhr tritt der Tod des Tieres spontan ein.

Die Versuchsdauer beträgt demnach 9 Tage. Die *Sektion* ergibt toxische flächenhafte Blutungen des Magens und Darms mit Ödem der Darmwandschichten. Kein Ascites. Starker Geruch der Organe nach Allylformiat. Die *Leber* ist vergrößert, an der Oberfläche von dunkelrot und gelbbräunlich fleckiger marmorierter Beschaffenheit, von vermehrter Konsistenz und von kleinsten Nekrosen unter der Kapsel durchsetzt; auf der Schnittfläche flüssigkeitsreiche und brüchige Konsistenz des Lebergewebes; zahlreiche kleine, stecknadelkopfgroße gelbbraune Herdchen, umgeben von erweiterten blutgefüllten Gefäßen und von umschriebenen Blutungsherden.

Die histologische Untersuchung der Leber ergibt in allen untersuchten Schnitten zahllose umschriebene Blutungen, für welche sich nur schwer eine bestimmte

Abb. 4. Hund J. (Allylformiatvergiftung). Ödematöse Verbreiterung der periportalen Felder mit strotzender Lymphgefäßfüllung. *Stieve*-H.E.-Gefr. Vergr. 80fach.

Gesetzmäßigkeit in bezug auf die Lokalisation in den einzelnen Läppchenanteilen feststellen läßt; diese Blutungsbezirke finden sich in allen Läppchenanteilen, oft nehmen sie den Umfang eines Drittels oder einer Hälfte eines Leberläppchens ein, nicht selten erstrecken sich die Blutungsherde von einem Leberläppchen auf das benachbarte, oder von einem *Glisson*schen Dreieck zu dem nächst benachbarten (s. Abb. 5). Eine genauere Untersuchung der Blutungsbezirke zeigt, daß in diesen kein Gewebsaufbau mehr nachzuweisen ist, nur selten sind noch in schattenhaften Umrissen nekrotische Leberzellen zu erkennen. Es handelt sich also um totale Nekrosen des Leberparenchyms mit Hämorrhagien, in welchen vereinzelte eingewanderte Leukocyten zu sehen sind. Die relativ gut erhaltenen Lebergewebsinseln, die zwischen den durchbluteten Nekrosen zu finden sind, bieten alle Zeichen der sog. serösen Entzündung (s. Abb. 6); die Capillaren sind im allgemeinen eng und führen nur Plasma und vereinzelte Leukocyten; die Endothelien und Sternzellen sind häufig geschwollen und liegen oft frei in der Capillarlichtung; die Capillarwände sind weit von den Leberzellbalken abgehoben; in den *Disse*schen Räumen liegen krümelige und homogene rosarote Massen, daneben rote Blutkörperchen. Die Leberzellbalken sind verschmälert und zeigen das Bild der Dissoziation; Übergänge in schwerere Veränderungen sind hier und dort nachzuweisen: ein auch nur

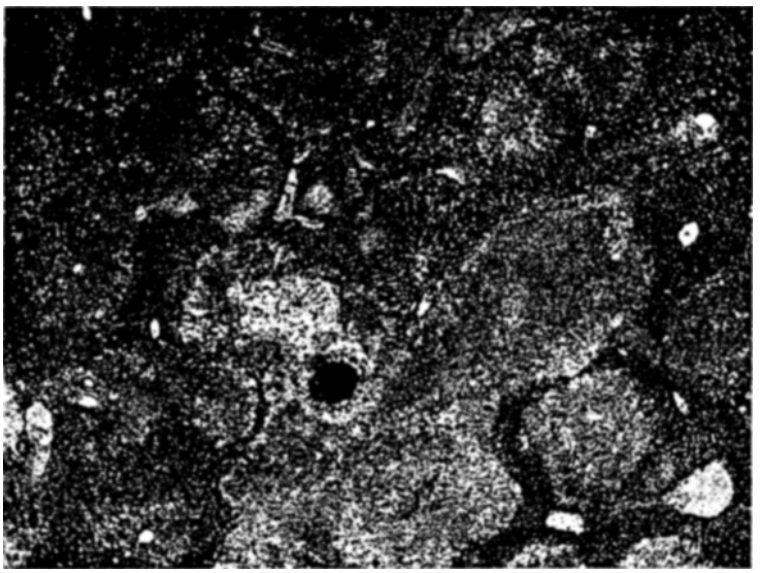


Abb. 5. Hund Z. (wiederholte Allylformiatvergiftung). Hämorrhagische Destruktion der Leberläppchen. Susa-H.E.-Par. Schwache Vergrößerung.

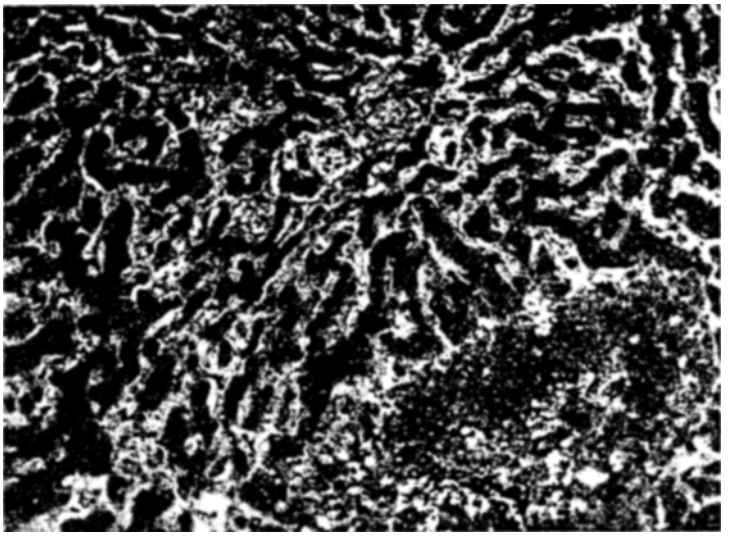


Abb. 6. Hund Z. (wiederholte Allylformiatvergiftung). Sog. seröse Entzündung mit Übergang in totale Nekrose (im Bilde rechts unten). *Carnoy*-H.E.Par. Vergr. 400fach.

annähernd normaler Läppchenbau ist nicht mehr zu erkennen. Die Capillaren sind nicht zu finden; in einem wirren Durcheinander liegen einzelne in Nekrose

befindliche Leberzellen oder auch Teile von nekrotischen Leberzellbalken, daneben rote Blutkörperchen, krümelige und homogene rosarote Massen (Exsudat), vereinzelte Leukocyten, Endothelien und Sternzellen, sowie Zelldetritus; demnach das Bild des Übergangs der serösen Entzündung in totale Nekrose (4. Stadium des *Eppinger*schen Schemas) (s. Abb. 6).

Diagnose. Ausgedehnte hämorrhagische Destruktion der Leberläppchen in den peripheren, intermediären und zentralen Teilen; hochgradige seröse Entzündung der benachbarten Läppchenpartien mit Übergang in totale Nekrose.

Ka 282 bekommt bei einem Gewicht von 2000 g 0,3 ccm (300 mg) Allylformiat intramuskulär injiziert. Die Versuchsdauer wird auf $7^1/_2$ Stunden festgesetzt; das

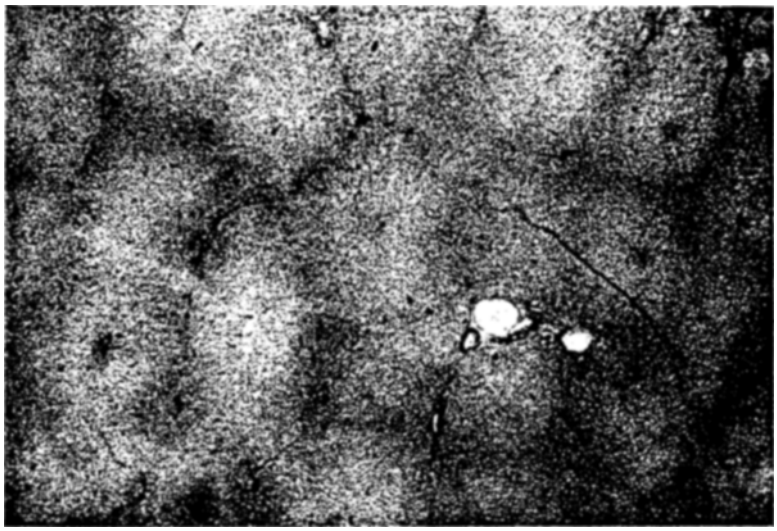


Abb. 7. Ka 282 (Allylformiatvergiftung). Sog. blasige Entartung der Leberzellen. *Carnoy*-H.E.-Par. Schwache Vergrößerung.

Tier wird durch Luftembolie getötet. *Sofortige Sektion:* Nach Eröffnung der Bauchhöhle macht sich ein starker Geruch nach Allylformiat bemerkbar. Kein Ikterus. Vermehrte Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Beträchtliches Ödem der Magenwand und der Wandschichten des oberen Dünndarms. *Leber:* Vergrößert, aufgequollen, von rosarot-hellbräunlicher Farbe; da und dort Blutungen der Leberkapsel; Leberschnittfläche sehr blut- und flüssigkeitsreich, Leberläppchenzeichnung verwaschen.

Die histologische Untersuchung der Leber ergibt eine schwere Veränderung der zentralen und intermediären Läppchenpartien; die einzelnen Leberzellen sind stark vergrößert, ihr Zelleib hell und durchsichtig und von feinsten Körnchen durchsetzt; die Leberzellkerne sind pyknotisch, oft in Auflösung begriffen oder aus der Zelle ausgestoßen; es werden die verschiedensten bizarren Kerndegenerationen angetroffen; am Rande dieser veränderten Partien oft zwei- und mehrkernige Zellen. Diese der blasigen Entartung der Leberzellen vollkommen gleichenden Veränderunden sind diffus über die Leber verbreitet und nehmen in unregelmäßiger Weise die zentralen und intermediären Läppchenpartien ein; die Capillaren sind in diesen Bezirken hochgradig eingeengt, ihre Lichtung nur selten nachweisbar; an anderen Stellen mäßige Erweiterung der Capillaren, die aber entweder leer sind, oder nur

Plasma und vereinzelte Leukocyten enthalten (s. Abb. 7). Diese Läppchendegenerationen werden von einem nur schmalen Saum erhaltenen Lebergewebes, das der Peripherie der Läppchen entspricht, umgeben. Nichts von sog. seröser Entzündung. Ergänzend wäre noch nachzutragen, daß in den veränderten Läppchenteilen weder Glykogen noch Fett nachzuweisen ist. *Diagnose:* Sog. blasige Entartung der Leberzellen; kein Anhalt für seröse Entzündung.

Ka 285 erhält bei einem Körpergewicht von 1950 g ebenfalls 0,3 ccm Allylformiat subcutan injiziert und geht nach 12stündiger Versuchsdauer spontan zugrunde. Die *Sektion* ergibt neben starkem Geruch nach Allylformiat, eine leicht ikterische Verfärbung des Unterhautzellgewebes und ein Transsudat in der Bauchhöhle. *Leber:* Stark vergrößert, flüssigkeitsreich, Farbe gelb-bräunlich-rötlich; an der Oberfläche weißliche Nekrosen (?) mit hämorrhagischem Hof (hist.: Tbc!). An den Läppchenrändern anämische Bezirke, an der Rückfläche der Leber ist die Kapsel blaß-weißlich-grau; Schnittfläche verquollen, undeutliche Läppchenzeichnung. Ödematöse Verdickung der Wand des Magenausgangs und der oberen Dünndarmwände. *Mikroskopische Diagnose:* Umschriebene Leberzelldegenerationen und geringfügige seröse Entzündung der Leber. Tuberkulose! Mittelgradige tropfige Glykogenablagerung.

Ka 178 erhält bei einem Körpergewicht von 2450 g in 3maligen Gaben im ganzen 0,45 ccm Allylformiat *intraperitoneal* einverleibt; nach einer Versuchsdauer von $2^1/_2$ Tagen wird das Tier tot im Stalle aufgefunden. *Sektion:* Keinerlei Fäulniserscheinungen. Starker Geruch der Organe nach Allylformiat. Ascites; petechiale Blutungen der Serosa des Dick- und Dünndarms; Magenwandödem. *Leber:* Schwerste Schädigung, vergrößert, derb, knirscht beim Einschneiden; Oberfläche: fleckig-marmoriert, mit sehr deutlicher Zeichnung; Farbe: gelbbräunlich und braunrötlich; Blutungen der Kapsel. Schnittfläche: deutlich eingesunkene graue Herde, die sich von der gelbbräunlichen Umgebung deutlich abheben; beträchtliche Blutfülle der Leberschnittfläche.

Die histologische Untersuchung der Leber zeigt diffus auftretende, vorwiegend an der *Läppchenperipherie* lokalisierte Blutungen, in welchen die Leberzellbalken manchmal nur noch in schattenhaften Umrissen zu erkennen sind, manchmal auch nur das Bild der Dissoziation zeigen; die Capillaren sind eng, leer und deutlich von den Leberzellbalken abgehoben; in den entstandenen Spalträumen findet sich ein wolkiges rosarotes Exsudat, dem Erythrocyten beigemengt sind; also das Bild der serösen Entzündung in einem fortgeschrittenen Stadium. Ferner finden sich unabhängig von diesen beschriebenen Veränderungen in den zentralen und intermediären Läppchenpartien gelegene, streifige, scharf begrenzte, „sektorartig" ausgestanzte Leberzellbalkendegenerationen und -nekrosen, in welchen die Leberzellen zum Teil noch erkennbar sind, zum anderen Teil aber nurmehr kernlose rosarote homogene Gebilde darstellen; hier finden sich keine Zeichen einer serösen Entzündung; die Capillaren weit, inhaltlos, keine pericapilläre Spaltbildung; keine Leukocytenansammlung. Glykogen- und Fettfärbung negativ. *Diagnose:* Hämorrhagische Destruktion der peripheren Leberläppchenteile nach fortgeschrittener seröser Entzündung. Streifige sektorartige zentrale und intermediäre aleukocytäre Leberzelldegenerationen und -nekrosen ohne Zeichen einer serösen Entzündung. Gallengangswucherungen.

Ka 286 mit einem Gewicht von 2250 g wird mit mittleren Einzeldosen bei 5maliger subcutaner Darreichung mit einer Gesamtmenge von 0,9 ccm Allylformiat vergiftet; es entwickelt sich ein sehr schweres Krankheitsbild, dem das Tier nach einer Versuchsdauer von 5 Tagen spontan erliegt. *Sektion* (etwa 2 Stunden p.m.): Ikterische Verfärbung des Unterhautzellgewebes; ikterisches sulziges Ödem des Halsbindegewebes. Geruch nach Allylformiat. *Leber:* Groß, derb, gesprenkelt, teils gelblich, teils braunrötlich; Schnittfläche gequollen, ödematös. Pylorus: Wandödem. Übriger Magen und Darm o. B. *Diagnose:* Hämorrhagische Destruktion

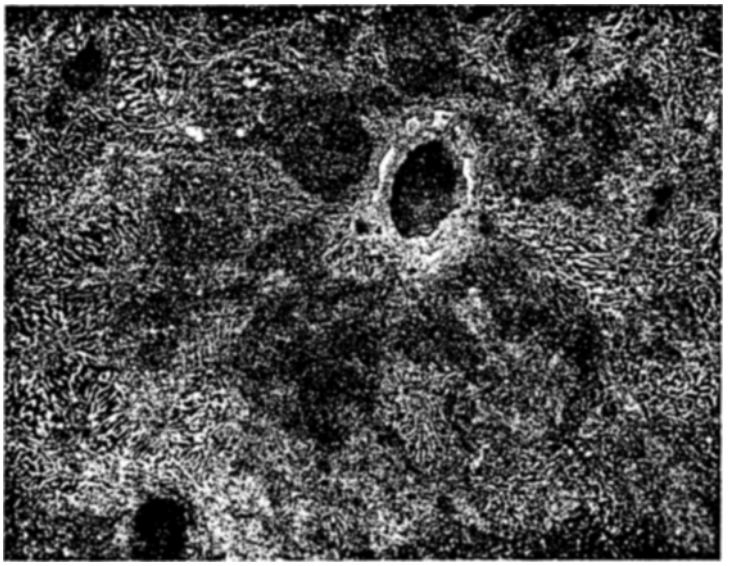


Abb. 8. Ka 286 (Allylformiatvergiftung). Hämorrhagische Destruktion der Leberläppchen. *Carnoy*-H.E.-Par. Schwache Vergrößerung.

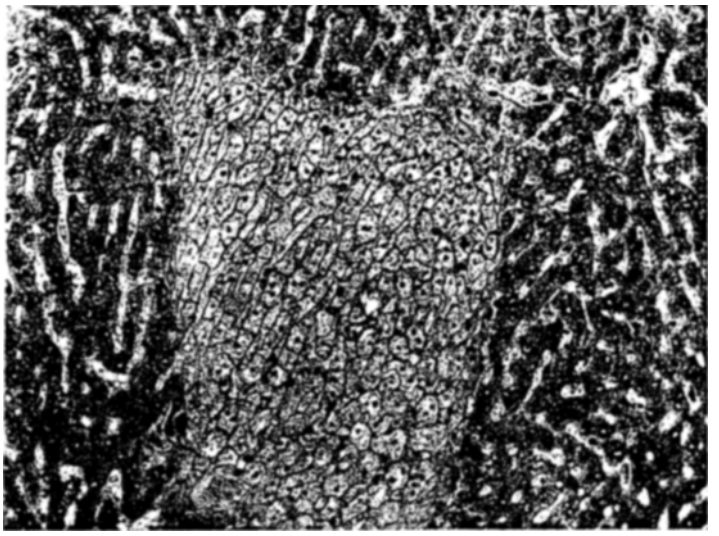


Abb. 9. Ka 286 (Allylformiatvergiftung). Sektorartig ausgestanzte, schlagartige Leberzelldegenerationen. *Carnoy*-H.E.-Par. Vergr. 400fach.

der peripheren Leberläppchenpartien mit den Zeichen fortgeschrittener seröser Entzündung (s. Abb. 8). Umschriebene zentrale und intermediäre streifige Leberzelldegenerationen, ähnlich der blasigen Entartung der Leberzellen (s. Abb. 9). Gallengangswucherungen.

Me 284 erhält subcutan 0,1 ccm Allylformiat. Der Tod tritt nach 2 Stunden spontan ein. *Sofortige Sektion:* Gallenblase prall gefüllt. Magen-Darm o. B. Leber makroskopisch o. B. *Mikroskopische Diagnose:* Sog. blasige Entartung der Leberzellen.

Me 283 erhält subcutan 0,1 ccm Allylformiat. Nach 5 Stunden schwerkranker Eindruck: Schaum vor dem Maule, hörbares Rasseln (Lungenödem !), starke Dyspnoe; kriechend im Stalle umhergehend. Der Tod tritt nach einer Versuchsdauer von 6 Stunden spontan ein. *Sofortige Sektion:* Geringes Bauchhöhlentranssudat. Starker Geruch nach Allylformiat. *Leber:* Blutreich, ödematös, im übrigen makroskopisch unverändert. *Mikroskopische Diagnose:* Capillarerweiterung mit Blutfülle der peripheren Leberläppchenzonen und nur stellenweise ausgeprägte pericapilläre Spaltbildung; Basophilie der Leberzellen.

Me 287 erhält an zwei hintereinanderfolgenden Tagen jeweils täglich nur 50 mg Allylformiat subcutan einverleibt; am 3. Tage nachts verstorben. Versuchsdauer etwa $2^1/_2$ Tage. *Sektion:* Totenstarre noch nicht eingetreten. *Leber:* Gelbliche Farbe, von teigiger Konsistenz, vergrößert. Kapselblutungen; auf der Schnittfläche kleinste weißliche Herde. *Diagnose:* Umschriebene landkartenartig über alle Läppchenzonen sich ausbreitende Leberzellendegenerationen und -nekrosen mit entzündlichen Zellansammlungen. Kein Anhalt für seröse Entzündung.

Me 288 wird mit täglichen kleineren Einzeldosen vergiftet; es erhält 5 Tage lang täglich 50 mg Allylformiat. Am 6. Krankheitstag Tötung des Tieres durch Äther. Versuchsdauer 5 Tage. *Sofortige Sektion: Leber* schwer verändert, von derber Konsistenz und gelblich-rötlich gesprenkelter Farbe; weißliche Herde auf der Kapsel; Schnittfläche ödematös, an mehreren Stellen von weißlichen Stippchen durchsetzt. Magenwand ödematös verdickt. *Mikroskopische Diagnose:* Periphere Leberläppchendegenerationen und Nekrosen ohne Anhalt für seröse Entzündung.

2. *Histaminversuche.*

Diese Versuchsreihe umfaßt 11 Tiere (1 Hund, 4 Kaninchen, 6 Meerschweinchen); vgl. auch Tabelle 4.

Hund St. erhält bei einem Körpergewicht von 17 kg als einmalige Dosis 50 mg Histamin, von welchem 40 mg i.v. und nach Kollaps der Venen die restliche Dosis von 10 mg i.m. verabreicht wird. Schon während der Injektion Stuhl- und Harnabgang; Kollaps; schwer atmend; nach 1 Stunde auf Anruf Knurren. Nach einer Versuchsdauer von $2^1/_2$ Stunden wird das Tier durch Äthernarkose getötet. *Sofortige Sektion:* Ödematöse Verdickung des Pylorusabschnittes des Magens; ödematöse Verdickung der Wände des oberen und mittleren Dünndarms; Schleimhaut des Magens und der oberen Dünndarmabschnitte geschwollen und mit glasigem Schleim bedeckt; keine stärkeren entzündlichen Veränderungen; kein Gallenblasenbettödem. *Leber:* Sehr blutreich, vergrößert und geschwollen; von der Schnittfläche fließt reichlich Flüssigkeit ab; Läppchenzeichnung verwaschen.

Die histologische Untersuchung der Leber ergibt herdförmig auftretende, in den zentralen und peripheren Läppchenteilen gelegene Capillarerweiterungen mit beträchtlicher Blutfülle; oft sind die Capillaren sinusartig erweitert und zeigen dann einen geschlängelten Verlauf; die Capillarwände liegen den Leberzellbalken fest an; pericapilläre Spalträume fehlen; die Leberzellen sind gut erhalten; keine Dissoziation der Leberzellbalken. An manchen Stellen deutliche Basophilie der Leberzellen. Unabhängig von den Capillarektasien treten fleckförmige, unregelmäßig begrenzte Lichtungsbezirke auf, in welchen die Leberzellen vergrößert und blasig aufgetrieben sind; ihr Protoplasma ist hell, durchsichtig und von einem zarten feinkörnigen oder fädigen Inhalt durchsetzt; die Kerne befinden sich in Pyknose oder sind in feine Bröckel zerfallen; nicht selten fehlen die Kerne in mehreren

Tabelle 4.

	Datum	Gewicht	Histamin		Versuchsdauer	Todesart	Histologischer Leberbefund in Kürze
			Einzeldosen	Gesamtdosis			
Hund Struppi	27. 11. 42	17 kg	40 mg i.v. 10 mg i.m.	50 mg	$2^1/_2$ Std.	Äther	Capillarektasie mit Hyperämie, Basophilie der Leberzellen, blasige Entartung
Ka 200	30. 11. 42	2400 g	4 ccm i.v. (= 4 mg)	—	5 Min.	spontan	Capillarektasie mit Hyperämie
Ka 199	30. 11. bis 1. 12. 42	2300 g	1 ccm 2,5 ccm i.v.	3,5 ccm (3,5 mg)	1 Tag	spontan	Capillarektasie mit Hyperämie
Ka 179	12. 12. bis 16. 12. 42	2500 g	1,5 1,5 1,7 1,6 1,8 ccm i.v.	8,1 ccm (8,1 mg)	4 Tage	spontan im Schock	Capillarektasie mit Hyperämie, Basophile der Leberzellen
Ka 196	2. 12. bis 11. 12. 42	2950 g	6mal 1,0 ccm 1mal 0,5 ccm	6,5 ccm (6,5 mg)	9 Tage	Nackenschlag	Sog. blasige Entartung der Leberzellen
Me 198	2. 12. 42	325 g	2 ccm subcutan	—	$^1/_2$ Std.	Schocktod	Capillarektasie mit Hyperämie
Me 197	2. 12. bis 3. 12. 42	400 g	2 ccm und 1 ccm subcutan	3 ccm	1 Tag	spontan	Umschriebene Läppchendegenerationen mit Nekrose, ähnlich der blasigen Entartung
Me 281	30. 11. bis 15. 12. 42	370 g	2,0; 2,5; 1,0 ccm usw. i.p.	23,5 ccm	15 Tage	spontan	Capillarerweiterung mit Hyperämie, Basophilie der Leberzellen
Me 193	4. 12. bis 20. 12. 42	400 g	0,25; 0,3; 0,5 ccm usw. tägl. subcutan	11 ccm	16 Tage	spontan	Fleckige Einzelnekrosen; Leberzellregenerationen
Me 195	4. 12. bis 20. 12. 42	350 g	0,25; 0,3; 0,5 ccm usw. tägl. subcutan	10,5 ccm	17 Tage	spontan	Fleckige Einzelnekrosen; Leberzellregenerationen
Me 295	30. 11. bis 28. 12. 42	350 g	1,0; 2,0; 3,0; bis 4,0 ccm tägl. Gaben i.p.	40,5 ccm	18 Tage	spontan	Capillarektasie mit Hyperämie und inhaltlose Spalten

Leberzellen; die entsprechenden Capillaren sind hochgradig verengt, nicht selten ohne nachweisbare Lichtung. Keine *Disse*schen Spalträume, keine Dissoziation der Leberzellbalken; diese Veränderungen entsprechen dem Bilde der blasigen Entartung der Leberzellen und finden sich bevorzugt in den intermediären Läppchenbezirken. Das periportale Bindegewebe ist durch Ödem verbreitert, die Pfortaderäste sind erweitert und blutgefüllt; die großen Lymphgefäße ebenfalls erweitert und gefüllt.

Diagnose. Herdförmig verteilte Capillarerweiterungen mit Blutfülle ohne Anzeichen für seröse Entzündung; Basophilie der Leberzellen. Umschriebene Bezirke blasiger Entartung der Leberzellen.

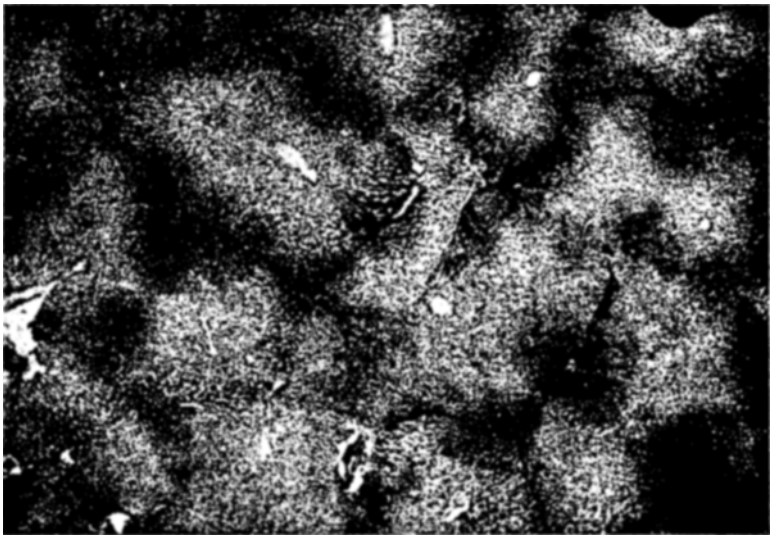


Abb. 10. Ka 196 (wiederholte Histaminvergiftung). Sog. blasige Entartung der Leberzellen. *Carnoy*-H.E.-Glykogen. Vergr. etwa 200fach.

Ka 200 geht unter einer einmaligen i.v. verabreichten Dosis von 4 mg Histamin innerhalb 5 Min. mit Streckkrämpfen zugrunde. Die *sofort vorgenommene Sektion* ergibt weder an der *Leber*, noch an den übrigen Organen einen von der Norm abweichenden Befund. *Mikroskopische Diagnose:* Herdförmige Capillarektasien mit Hyperämie in den zentralen Läppchenpartien. Keine seröse Entzündung.

Ka 199 erhält in 2 Einzeldosen insgesamt 3,5 mg Histamin i.v. zugeführt. Versuchsdauer: 1 Tag. *Sofortige Sektion: Leber* blaß-bräunlich; Schnittfläche flüssigkeitsreich, verwaschene Läppchenzeichnung. *Mikroskopische Diagnose:* Capillarektasien mit Hyperämie in den zentralen Läppchenteilen.

Ka 179 wird mit Einzeldosen, die jedesmal einen leichten oder schwereren Schock hervorrufen, vergiftet; im ganzen wurden 8,1 mg Histamin i.v. injiziert; nach einer Versuchsdauer von 4 Tagen geht das Tier nach der letzten Injektion an einem schweren Schock zugrunde. Die *sofortige Sektion* ergibt eine tief blaurote, geschwollene und blutreiche Leber; die Schnittfläche ist flüssigkeitsreich, die Läppchenzeichnung undeutlich. *Mikroskopische Diagnose:* Herdförmig auftretende Capillarektasien mit Hyperämie in den zentralen Läppchenpartien. Basophilie der Leberzellen.

Ka 196 erhält tägliche Einzeldosen von 0,5 mg und 1 mg Histamin i.v., die keinerlei Reaktionen hervorrufen; Versuchsdauer 9 Tage. Tötung durch Nackenschlag. *Sofortige Sektion: Leber* schlaff, blaßbräunlich; Schnittfläche von brüchiger Beschaffenheit. Allgemeine Kachexie! *Mikroskopische Diagnose:* Blasige Entartung der Leberzellen (Abb. 10).

Me 198 geht nach einer einmaligen Injektion von 2 mg Histamin im Verlauf $^1/_2$ Stunde durch Schock zugrunde. *Sofortige Sektion: Leber* makroskopisch o. B. *Mikroskopische Diagnose:* Capillarektasie mit Hyperämie in den zentrale Läppchenpartien.

Me 197 erhält an 2 hintereinanderfolgenden Tagen eine Gesamtmenge von 3 mg Histamin subcutan zugeführt; nach jeder Injektion tritt ein Schock auf, der sich am 1. Tag nach 2 Stunden bessert, am 2. Tag zum Tod führt. Versuchsdauer 1 Tag. *Sofortige Sektion. Leber:* An der Oberfläche und auf den Schnittflächen kleinste Nekrosen. Ödem der Leber. *Mikroskopische Diagnose:* Umschriebene Läppchendegenerationen mit beginnenden Nekrosen; keine Zeichen einer serösen Entzündung; starke Ähnlichkeit der Veränderungen mit der blasigen Entartung der Leberzellen.

Me 281 erhält tägliche Einzeldosen von 1—2 mg Histamin intraperitoneal injiziert; fast keine Reaktionen. Spontantod nach einer Versuchsdauer von 15 Tagen. *Sofortige Sektion: Leber* makroskopisch o. B. *Histologisch* findet sich in der *Leber* lediglich eine Capillarerweiterung und Blutfülle der zentralen Läppchenabschnitte, sowie deutliche Basophilie der Leberzellen.

Me 193 erhält tägliche Einzeldosen von 0,25—0,5, später bis 1,5 mg Histamin subcutan; es treten öfter leichte und schwerere Schockzustände nach den Injektionen auf. Spontantod nach einer Versuchsdauer von 16 Tagen. *Sofortige Sektion: Leber* makroskopisch o. B. *Mikroskopische Diagnose:* Fleckig verteilte Einzelnekrosen der Leberzellen.

Me 195 erhält die gleichen Einzeldosen wie Me 193, im ganzen 10,5 mg Histamin subcutan injiziert; leichte und schwerere Schockzustände nach den Injektionen. Spontantod nach einer Versuchsdauer von 17 Tagen. *Sofortige Sektion: Leber* makroskopisch o. B. *Mikroskopische Diagnose:* Fleckig verteilte Einzelnekrosen der Leberzellen.

Me 295 erhält tägliche Dosen von 1—2, später bis 4 mg Histamin intraperitoneal zugeführt; das Tier wird nach einer Versuchsdauer von 18 Tagen tot im Stall gefunden. *Sektion: Leber* makroskopisch o. B. *Mikroskopische Diagnose:* Capillarektasie mit Hyperämie und pericapillären Spalten.

Besprechung der Versuchsergebnisse und Schlußfolgerungen.

Schon ein kurzer orientierender Überblick über unsere Versuchsergebnisse läßt erkennen, daß wir mit unseren Experimenten ein buntes und mannigfaltiges Bild der verschiedensten Leberveränderungen erzielt haben. Es wird nun unsere Aufgabe sein, die auf den ersten Blick untereinander so stark differierenden teils entzündlichen, teils degenerativen Läsionen der Leber zunächst einzeln genauer zu untersuchen und dann die Frage zu prüfen, ob irgendwelche inneren Beziehungen zwischen diesen Leberschäden und der serösen Entzündung bestehen, d. h. also, ob die von *Eppinger* vertretene Ansicht, daß alle degenerativen Schädigungen der Leber nur sekundäre Folgeerscheinungen einer vorangegangenen serösen Entzündung seien, zu Recht besteht. Und fernerhin wird zu untersuchen sein, welche Faktoren dafür verantwortlich zu

machen sind, daß gleiche Agenzien zu den scheinbar verschiedensten Reaktionen am gleichen Erfolgsorgan führen können, ebenso wie die Tatsache der unterschiedlichen Beeinflußbarkeit des Parenchyms und des Mesenchyms eine möglichst befriedigende Erklärung wünschenswert macht. Und endlich werden die Unterschiede in den Ergebnissen der eigenen und den *Eppinger*schen Versuchen aufzuzeigen sein, mit dem Ziel, die Gründe und die Ursachen für die abweichenden Befunde zu finden und aufzuklären.

Das morphologische Bild der akuten sog. serösen Entzündung der Leber stellt in seiner vollen Ausprägung einen krankhaften Symptomenkomplex dar, der sich durch charakteristische Veränderungen am Mesenchym und Parenchym auszeichnet, und der seinem Wesen nach als ein entzündlicher Vorgang aufgefaßt werden kann. Als das weitaus wichtigste Kennzeichen des Prozesses ist die *Bildung* eines weiten Spaltraumes zwischen Leberzellbalken und Capillarwand und dessen gleichzeitige Füllung durch ein eiweißhaltiges flüssiges Exsudat zu betrachten; dieses im Mittelpunkt stehende Symptom des pathologischen Vorgangs ist die Folge einer abnormen Durchlässigkeit der Capillarwände; auf der Höhe des Entzündungsprozesses sind die Capillaren stark erweitert, nicht selten „sinusartig" ausgeweitet und geschlängelt; irgendwelche morphologisch erkennbare Veränderungen der Capillarwände fehlen in der Regel, mit Ausnahme einer gelegentlich festzustellenden deutlichen Verquellung und Verdickung der Gitterfasern. Mitunter sind die Capillarendothelien und die *Kupffer*schen Sternzellen geschwollen und nicht selten von der Capillarwand losgelöst, so daß sie in der Capillarlichtung frei schwimmend zu finden sind (sog. *Capillarendothelmobilisation*, *Capillaritis*, *Rössle*). Die benachbarten Leberzellbalken lassen in diesem Stadium des Entzündungsablaufes bereits eine beginnende Lösung ihres Zusammenhanges erkennen und die „Dissoziation" ist oft schon so weit fortgeschritten, daß einzelne Leberzellen in den pericapillären Spalten neben dem flüssigen Exsudat zu sehen sind; mit dem fortschreitenden Entzündungsablauf tritt der Zerfall der Leberzellbalken immer mehr in den Vordergrund und im *Disse*schen Spaltraum gesellen sich zu dem vorhandenen Exsudat zunächst vereinzelte, dann massenhaft Erythrocyten. In der Folge machen sich deutliche morphologisch faßbare Zeichen der Capillarwandschädigung bemerkbar; es kommt zu einer beträchtlichen Verdickung und Quellung der Gitterfasern und nicht selten sind da und dort deutliche Einrisse an den Capillarwänden zu erkennen; als Folgen dieser schweren Capillarwandschädigungen kommt es zur Bildung der sog. „Blutseen", die im weiteren Krankheitsablauf so sehr im Vordergrund stehen können, daß sie dem unbeeinflußten Beobachter als schwere toxische Blutungen imponieren und es dem Kundigen sogar einige Mühe macht, ihren Entwicklungsgang als Endstadium einer serösen Entzündung zu erkennen. Dies sind die beschriebenen Bilder der hämorrhagischen Destruktion der

peripheren Läppchenpartien, wie wir sie durch chronische Darreichung der Gifte experimentell erzeugt haben. Nicht immer sind die Blutseenbildungen bei schwerer sog. seröser Entzündung im Endstadium so sehr im Vordergrund stehend, daß der Ablauf der serösen Entzündung so schwer nachzuweisen ist; immer wieder finden sich Bezirke mit nur geringen oder fast fehlenden Blutseen, insbesondere an den Randpartien der befallenen Läppchenbezirke, oder auch als selbständige Leberläppchenzerfallsherde. In diesen Fällen ist das Endstadium des abgelaufenen Porzesses klarer vor Augen zu führen; in einem wirren Durcheinander liegen massenhaft losgelöste in Nekrose befindliche Leberzellen, Capillarendothelien, *Kupffer*sche Sternzellen, Gitterfaserreste, rote Blutkörperchen, eiweißreiches Exsudat und reichlich Zell- und Kerndetritus. Dieses wilde Chaos eines oft rasch erfolgenden Zell- und Gewebsunterganges bildet das Ende der sog. serösen Entzündung.

Wesentlich schwieriger als das Fortschreiten des Entzündungsablaufs sind die allerersten Anfangsstadien der sog. serösen Entzündung in der Leber morphologisch zu erfassen. Einen ziemlich häufigen Befund in unseren Experimenten bilden die zentral im Leberläppchen gelegenen Capillarerweiterungen mit Hyperämie. Die ihnen benachbarten Leberzellen zeigen oft das Bild der Basophilie. Die Basophilie der Leberzellen soll ja nach *Eppinger* das erste Anzeichen einer Schädigung der Zellen bedeuten; aber das am meisten charakteristische Kennzeichen der serösen Entzündung in der Leber, die Bildung eines pericapillären Spaltraumes mit Exsudation flüssiger Blutbestandteile fehlt in der Regel in diesen Fällen; und in den Lebern, in welchen ein pericapillärer Spaltraum zu finden ist, sind die Lücken zwischen Leberzellbalken und Capillarwand optisch leer, inhaltlos; nach unserer Auffassung vom Wesen der Entzündung genügt aber die bloße Spaltraumbildung nicht, um hier von einer „Entzündung" zu sprechen; vielmehr glauben wir, daß in diesem Falle der Spaltraum künstlich entstanden sein kann, in dem die nachgewiesene Schädigung der Parenchymzellen zu ihrer Verkleinerung oder Schrumpfung führt (durch Wasserabgabe?) und dadurch die Abhebung der Zelle von der Wand der Capillaren zustande kommt. Ich erinnere an meine vorgetragene Auffassung zur Frage des *Disse*schen Raumes, wo es mir gelungen ist, durch die verschiedensten experimentellen Eingriffe derartige Spalten hervorzurufen; und ich kann auch hier *Eppinger* nicht beipflichten, wenn er in der Erweiterung des *Disse*schen Raumes allein, ohne die Füllung desselben mit Exsudat, bereits eine seröse Entzündung sieht, eine Anschauung, die der Autor mehrfach geäußert hat und für welche er auch in seiner Monographie über die seröse Entzündung eine entsprechende Abbildung bringt (Abb. 86, S. 204), in der die „hochgradige Erweiterung der *Disse*schen Räume bei Beriberi" dargestellt ist, aber im Gegensatz zu den Angaben im Text, nichts von Exsudatmassen *innerhalb* der pericapillären Spalten zu sehen ist. Die Frage

nach den allerersten Anfangsstadien der serösen Entzündung ist meines Erachtens noch nicht entschieden; einen gewichtigen Grund gegen einen inneren Zusammenhang der vollausgebildeten serösen Entzündung und der reinen Capillarerweiterungen mit Hyperämie bildet auch die verschiedene Lokalisation der beiden Krankheitszustände; während die vollentwickelte seröse Entzündung mit Vorliebe ihren Sitz an der Peripherie der Leberläppchen hat, sind die reinen Capillarektasien mit Hyperämie mit großer Regelmäßigkeit in den zentralen Läppchenabschnitten zu finden. Trotz häufiger auf diese Frage gerichteter Untersuchungen habe ich keine einwandfreien „Übergangsstadien" von der Capillarerweiterung mit Hyperämie zu der serösen Entzündung finden können.

Einen relativ häufigen Befund in unseren Versuchsergebnissen stellt das Bild der sog. *blasigen Entartung* der Leberzellen dar, welcher entweder als alleiniger Hauptbefund oder als Teilbefund bei serös-entzündlichen Prozessen anzutreffen ist. Die blasige Entartung der Leberzellen, auch die Wasservergiftung der Leberzellen genannt, ist eine durch verschiedenste Giftwirkungen (z. B. Phosphor, Cocain, Granugenol usw.) *experimentell* erzeugte Degenerationsform der Leberzellen *(B. Fischer-Wasels)*, die streng von den gerade bei den gebräuchlichsten Laboratoriumstieren häufig zu beobachtenden verschiedensten Funktionszustandsbildern der Leberzellen zu trennen ist. Bei 5 unserer 21 Versuchstiere haben wir das Bild der blasigen Entartung der Leberzellen als alleinigen Hauptbefund festgestellt. Wenn man auf das Bild der blasigen Entartung einmal aufmerksam geworden ist, dann ist es eine nicht zu übersehende charakteristische Veränderung der Leberzellen. In ausgeprägten Fällen sind in regelmäßiger Weise die zentralen und intermediären Läppchenteile betroffen. Sämtliche Leberzellen dieser genannten Läppchenabschnitte sind enorm vergrößert, die Zellkonturen konvex vorgewölbt, das Protoplasma hell, wasserklar und durchsichtig, oder nur von feinsten Fäden oder feinsten Körnchen durchsetzt, die *Zellkerne* sind durchweg *schwer verändert*; neben dem Bilde der Pyknose der Kerne und den einzelnen Stadien der Kernauflösung, werden sehr häufig zahlreiche Bilder der verschiedensten bizarren Kerndegenerations. formen gesehen und nicht selten sind die Zellen bereits kernlos geworden. Die Capillaren sind inmitten dieser stark geschwellten Leberzellen hochgradig eingeengt, ihre Lichtung häufig nicht mehr nachweisbar. Hervorzuheben ist, daß in diesen entarteten Leberzellen weder Glykogen, noch Fett, noch irgendwelche Pigmente nachzuweisen sind. Die blasige Entartung der Leberzellen ist diffus über die Leber verteilt und befällt mit exakter Regelmäßigkeit die inneren Läppchenabschnitte, während an der Peripherie der Leberläppchen der Bau und die Beschaffenheit der Leberzellen keinerlei Abweichungen aufweisen; nur in den Fällen, in denen die blasige Entartung als Nebenbefund erhoben worden ist, bestehen in den übrigen Läppchenpartien Zeichen serös-entzündlicher

Vorgänge (Hund J., Ka 285), oder Capillarerweiterung mit Hyperämie (Hund St.) Nach den Untersuchungen von *B. Fischer-Wasels* handelt es sich bei dieser degenerativen Leberschädigung um eine abnorme Wasserbindung und Wasseraufnahme der Parenchymzellen, die durch lipoidlösliche Gifte, welche die Zellmembran und das Zellprotoplasma schädigen, hervorgerufen wird. Über eine wahrscheinliche Affinität der Eiweißzerfallsgifte zu den Lipoiden berichtet *Zinck*, der die blasige Entartung bei seröser Hepatitis nach Verbrennung beschrieben hat. In meinen Beobachtungen bestehen zwischen blasiger Entartung und seröser Entzündung keine Beziehungen; auch in den beiden Fällen, in denen die blasige Entartung neben serös-entzündlichen Veränderungen und neben zentralen Capillarektasien zu finden ist, scheint mir ein innerer Zusammenhang nicht sehr wahrscheinlich; es besteht eher die Möglichkeit, daß beide Veränderungen (blasige Entartung und seröse Entzündung) durch denselben schädigenden Faktor, aber bei verschiedenen Reizstärken hervorgerufen worden sind, worüber weiter unten noch zu berichten sein wird. Jedenfalls sind bei der blasigen Entartung der Leberzellen keinerlei pericapilläre Spalträume mit flüssigem Inhalt nachzuweisen, aus welchen das Wasser an die Zelle herangetragen werden könnte. Die Wasserbindung der Leberzellen erfolgt durch direkten und unmittelbaren Übertritt von Blutwasser aus den Capillaren in die Parenchymzelle; die Capillarschädigung erfolgt offenbar schlagartig und führt sofort zu der schweren Schädigung der Leberzellen, die durch die Wasserbindung an Volumen erheblich zunehmen und die Capillaren durch allseitigen Druck komprimieren. Es besteht damit bei dem schlagartig sich abspielenden Vorgang keine Möglichkeit zu einem Austritt von Wasser in das interstitielle Gewebe und zur Bildung eines pericapillären Raumes. Die Capillarwandschädigung ist bei der blasigen Entartung morphologisch nicht faßbar, die Veränderung der Leberzellen, also die Wasseraufnahme und -bindung bedeutet eine rein degenerative Schädigung, weshalb die sog. blasige Entartung der Leberzellen mit einer Entzündung, insbesondere auch der serösen Entzündung keinerlei innere Zusammenhänge aufweist und deshalb als rein degenerativer Vorgang aufzufassen ist. Ich kann mich deshalb auch der Meinung *Zinck*s nicht anschließen, welcher dieses „parenchymatöse Ödem" der Leberzellen ebenfalls als „seröse Hepatitis" bezeichnet.

Eine der blasigen Entartung der Leberzellen verwandte Parenchymschädigung bilden die umschriebenen, meist an den peripheren Läppchenpartien und um kleine Gallengänge herum gruppierten und scharf gegen die gesunde Umgebung abgegrenzten „hellen" Bezirke, in welchen verschiedene Degenerationsformen der Leberzellen, peripher beginnend, bis zur blasigen Entartung im Zentrum der Herde nachzuweisen sind (Me 197). Auch hier sind für entzündliche Veränderungen keinerlei Anhaltspunkte zu gewinnen; ein Zusammenhang mit einer serösen Entzündung ist dem-

nach abzulehnen. In diese Reihe der degenerativen Leberschädigungen gehören auch die von uns als streifige oder wie „sektorartig" ausgestanzt bezeichneten Leberzellbalkendegenerationen und -nekrosen in den intermediären Läppchenbezirken, welche in 2 Fällen (Ka 178, Ka 286) von hämorrhagischer Destruktion der peripheren Läppchenpartien sich finden, aber offenbar unabhängig von diesen in die Erscheinung treten. Hier zeigen die Leberzellen die verschiedensten Formen des Zelluntergangs, von einer Abblassung des Zellprotoplasmas und der Kerne bis zum vollkommenen Schwund der Zellen, die dann nur noch in schattenhaften Umrissen zu erkennen sind, finden sich alle Übergänge. Die Capillaren sind eng, leer und pericapilläre Spalten werden vermißt. Die Deutung dieser Nekrosen läßt keine andere Erklärung zu, als daß es sich hier um eine schlagartige Wirkung eines Giftes auf das Zellprotoplasma handeln muß; für entzündliche Vorgänge lassen sich auch hier keine Beweisgründe erbringen.

Ergänzend sei erwähnt, daß wir in mehreren Fällen von mehrfacher Darreichung hoher Giftdosen (z. B. Ka 286, Ka 178) in der unmittelbaren Umgebung der Nekrosen deutliche Zeichen beginnender bindegewebiger Neubildungen mit ausgesprochenen Gallengangswucherungen gesehen haben; also Veränderungen, die in das Bild der Cirrhose überleiten, wie es *Eppinger* bei seinen chronischen Versuchen experimentell erzeugt hat.

Als letztes Bild in der Reihe der in unseren Experimenten gefundenen Leberveränderungen sind die fleckig verteilten, oft massenhaft auftretenden *Einzelnekrosen* der Leberzellen zu nennen, in deren unmittelbaren Umgebung das Auftreten von zahlreichen zwei- und mehrkernigen Leberzellen die starke Regenerationsfähigkeit der Leber verrät, auf der anderen Seite aber auch daran denken läßt, ob die kleinen Zellnekrosen nicht noch in den Bereich des physiologischen Zellverschleißes zu rechnen sind, eine Entscheidung, die sehr schwer zu erbringen ist. Die Massenhaftigkeit der Zellnekrosen spricht meines Erachtens doch mehr für degenerative Zellschädigungen mit Nekrosen und ist damit die Folge der Giftwirkung. Auch in diesen Fällen (Me 193, Me 195) fehlen jegliche Zeichen einer serösen Entzündung, so daß auch hier eine Abhängigkeit von dieser zu verneinen ist.

Was die beiden übrigen Symptome der für die sog. seröse Entzündung charakteristischen Trias betrifft, so ist ganz allgemein zu sagen, daß sie in unseren Experimenten mit wenigen Ausnahmen inkonstante Zeichen sind; am ausgeprägtesten sind die ödematöse Verbreitung mit Lymphgefäßfüllung in den periportalen Feldern und das Gallenblasenbettödem an den Hundeversuchen zu sehen, auch bei den Kaninchen ist das erstere ein recht häufiger Befund, während das Gallenblasenbettödem nicht selten vermißt wird. Ganz unzuverlässig sind diese beiden Symptome der Trias bei den Meerschweinchenversuchen, bei welchen sie in der Regel fehlen. Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten der verschiedenen

Tiergattungen dürfte in der Beschaffenheit und im Bau der Capillarwände und des Zwischengewebes liegen; das bei höheren Tieren lockerer gebaute Mesenchym ist für den Durchtritt flüssiger Blutbestandteile geeigneter, als das straffe mesenchymale Bindegewebe der niederen Tiere. Das bei Hunden sehr ausgesprochene Bild der ödematösen Verdickung der Magenwand und der Wände des Dünn- und manchmal des Dickdarms, ist auch bei Kaninchen ein nicht selten zu erhebender Sektionsbefund, allerdings in wesentlich geringerem Grade, während ein Magen- und Darmwandödem beim Meerschweinchen nur gelegentlich einmal andeutungsweise zu verzeichnen ist. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir dieses unterschiedliche Verhalten der Tierarten ebenfalls mit dem Bau und der Beschaffenheit ihres Mesenchyms in einen ursächlichen Zusammenhang bringen. Petechiale und flächenhafte Blutungen der serösen Häute und der Schleimhäute des Magens und Darms sind ein gewöhnlich bei allen Tieren anzutreffender Befund; auch hier bestehen jedoch gradmäßige Unterschiede, wobei beim Hund die ausgeprägtesten Schleimhautblutungen als Folge der Capillarschädigungen zustande kommen; das geeignetste Beispiel hierfür sind die schwere hämorrhagische Gastritis und Duodenitis bei der akuten Allylformiatvergiftung. Die übrige Körpersektion verzeichnet häufig eine ödematöse Beschaffenheit der übrigen parenchymatösen Organe, wie des Herzens und der Nieren. Nicht selten zeigen die Nieren auch eine ausgesprochene Stauungsblutfülle. Das Bild des Kollapses, die Versackung des Blutes in die peripheren Gefäßgebiete, ist in der Leber regelmäßig an der Erweiterung und Blutfülle der Pfortaderäste, der Lebervenenstämme und der Zentralvenen bei allen Tierarten zu konstatieren. Bei der Allylformiatvergiftung ist ein mehr oder weniger stark ausgebildeter Ascites die Regel. Als Zeichen der Schädigung der Leber finden wir nicht selten eine ikterische Verfärbung des Unterhautzellgewebes, gelegentlich einmal vergesellschaftet mit einem sulzigen Ödem desselben.

Für eine erfolgversprechende Durchführung der Versuche scheinen mir *zwei wichtige Faktoren* von ausschlaggebender Bedeutung zu sein, nämlich *die Dosierung der Gifte* und *die Zeit oder Dauer des Versuches*; auch ist es für das Ergebnis des Versuches von nicht zu unterschätzender Bedeutung, ob die Gifte in einmaligen oder mehrfachen Gaben in den Körper gebracht werden. Was die Unterschiede des Histamins und des Allylformiats in ihrer Wirkung auf den Organismus betrifft, so gehen meine Erfahrungen dahin, daß das Allylformiat ein weit stärkeres Gift für die Leber, wie für den gesamten Organismus darstellt als das Histamin. Bei wiederholter Darreichung des Allylformiats läßt sich immer wieder die *kumulative Wirkung* desselben verfolgen, welche schwere Organschäden zur Folge hat, während das Histamin ein Gift von mehr *flüchtiger Wirkung* zu sein scheint. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, daß ich das Histamin in der Regel intravenös (bei Hund und Kaninchen) verabreicht

habe, während ich das Allylformiat vorwiegend subcutan gegeben habe. Die Setzung eines Depots liegt bei der subcutanen Zufuhr im Bereich des Möglichen, während bei der Einbringung des Giftes in die Blutbahn dessen sofortiger Abbau und die Unschädlichmachung erfolgen kann. Zu der *Dosierung* der Gifte ist zu sagen, daß ich nach vergeblichen Versuchen mit minimalen Dosen, durchweg mit hohen arbeitete, wie dies ja im allgemeinen auch *Eppinger* angibt. Die teilweisen Mißerfolge der beiden ersten Nachprüfer der *Eppinger*schen Experimente *Heinlein* (1935, 1937 Histaminversuche an Kaninchen) und *Heinemann* (1936/37, Histamin- und Allylformiatversuche an Ratten, Kaninchen und Katzen) führe ich auf die zu geringe Konzentration der Gifte zurück. Trotzdem habe ich aber, wie meine Tabellen 3 und 4 zeigen, nicht nur hohe Dosen angewandt, sondern auch mittlere Dosen gegeben und im allgemeinen die Versuche in bezug auf die Dosierung weitgehend variiert. Die Höhe der Dosierung der angewandten Gifte, sowie ein- oder mehrmalige Zufuhr der Gifte, hat für den Charakter der Veränderungen — ob entzündliche oder degenerative Schäden — sicherlich eine wesentliche Rolle gespielt. Mit kleineren Dosen, wie ich sie bei den beiden Fällen Me 287 und Me 288 angewandt habe, habe ich lediglich „gewöhnliche" Läppchendegenerationen und -nekrosen mit sekundärer entzündlicher Gegenreaktion durch Leukocyten erhalten, wie wir sie von anderen Krankheitszuständen der Leber her seit langem kennen.

Aus diesen beiden Faktoren, der jeweiligen *Stärke der Dosis* und der *Zeit oder Dauer des Versuches* lassen sich weitgehende Schlüsse auf den Ablauf der Leberveränderungen ziehen. Im akuten Versuch bei Zufuhr einer einmaligen großen Giftdosis entstehen im allgemeinen in der Leber Leberzellen- und Leberläppchendegenerationen mit beginnender Nekrose; hierher gehören auch die Bilder der blasigen Entartung der Leberzellen.

Dem Einwand, der gegen den Hundeversuch (Hund J.) mit einer einmaligen großen Allylformiatdosis gemacht werden könnte, bei welchem das Bild der serösen Entzündung im Vordergrund steht, kann leicht entgegengetreten werden; denn das Allylformiat hat die Eigenschaft, erst nach einer sich über zwei und mehr Stunden erstreckenden Dauer zu klinischen Symptomen, nämlich zu einer Eindickung des Blutes und zu Störungen in der Leberzirkulation, damit also erst nach und nach zu schweren Folgen zu führen; zweitens aber sehen wir in unserer Beobachtung neben den entzündlichen Veränderungen in den zentralen Läppchenabschnitten daneben auch schlagartig entstandene degenerative Veränderungen in ausgedehntem Maße; schon hier ist also ein *zweiphasiger* Angriffspunkt des Giftes ersichtlich.

Wir haben in unseren Experimenten verfolgen können, daß die einmalige Giftzufuhr in großer Dosis und bei spontan oder künstlich innerhalb weniger Stunden beendetem Versuch häufig neben den schon

genannten Degenerationsformen, nur zu einer enormen Capillarektasie mit Hyperämie führt und am Parenchym nur der Befund einer leichten Schädigung, nämlich der Basophilie der Leberzellen zu erheben ist. Wir haben in unseren Darlegungen über die Anfangsstadien der serösen Entzündung die Frage des inneren Zusammenhanges der Capillarektasie mit Hyperämie und Basophilie einerseits und der serösen Entzündung andererseits erörtert und sind zu keiner Einigung über den Beginn und die Entwicklung der serösen Entzündung gekommen, weil uns keinerlei morphologische Kriterien für eine derartige Schlußfolgerung zur Verfügung gestanden haben. In dieser Frage werden wir unter Zuhilfenahme der schon erörterten degenerativen Leberläppchendegenerationen einen Schritt in unseren Erkenntnissen weiter kommen.

Wenn, wie wir in unseren Experimenten gesehen haben, bei einmaliger hoher Giftzufuhr bei einer Versuchsdauer von nur wenigen Stunden, die verschiedenen Bilder der degenerativen Schädigungen der Leberzellen oder Leberläppchen entstehen und wir die Zeichen der serösen Entzündung, also vor allem die Bildung eines *Disse*schen Raumes mit Füllung durch ein eiweißreiches Exsudat vermissen, dann können die Parenchymdegenerationen nur dadurch zustande kommen, daß das betreffende Gift die Endothelschranke passiert und auf diesem Wege über die Capillarwand direkt in die Parenchymzellen eindringt und diese schädigt. Wenn es bei der Capillarektasie mit Hyperämie, bei welcher die Kriterien der serösen Entzündung ebenfalls fehlen, zu einer Schädigung der Leberzellen, nämlich in der Form der Basophilie kommt, dann hat das schädigende Gift die Parenchymzelle auch nur auf dem einzig möglichen Weg, nämlich dem der gestörten Endothelschranke erreicht.

Die Gründe, weswegen es in dem einen Falle eines akuten Versuches mit hoher Giftdosis zu einer ausgedehnten degenerativen Leberzellenschädigung, im anderen Falle nur zu einer Capillarektasie mit Hyperämie und Basophilie der Leberzellen kommt, sind aus den morphologischen Befunden nicht zu ersehen und zu deuten; ich glaube aber nicht fehl zu gehen in der Annahme, daß es sich hier um ein Problem der Giftstärke handelt; denn wir sehen die Capillarektasien vorwiegend in den Histaminversuchen, nur ein einziges Mal in einem Allylformiatversuch; betrachten wir aber auf der Tabelle 3 den letztgenannten Versuch Me 283 und vergleichen wir ihn mit dem Versuch Me 284, so ersehen wir, daß die gleiche Dosis Allylformiat bei dem Tier Me 284 innerhalb 2 Stunden tödlich endete und das Bild der blasigen Entartung zeigt, während das Tier Me 283 6 Stunden am Leben blieb und dann den Befund der Capillarektasie bietet; daraus kann geschlossen werden, daß die gleiche Dosis Allylformiat bei den beiden Tieren verschieden gewirkt hat, wie 1. aus der unterschiedlichen Lebensdauer und 2. aus dem verschiedenen Leberbefund zu ersehen ist. Über die schwächere Giftwirkung des Histamins und seine Flüchtigkeit gegenüber den kumulativen Eigenschaften des

Allylformiats und dessen starker Giftwirkung haben wir uns oben bereits ausführlich geäußert.

Aus diesen Darlegungen ersehen wir, daß wir im akuten Versuch bei einer einmaligen hohen Giftzufuhr zwei verschiedene morphologische Bilder, nämlich 1. die Leberzelldegenerationen (wie die blasige Entartung) und 2. die Capillarektasien mit Hyperämie und Basophilie der Leberzellen erhalten können; für die Entstehung der einen oder anderen Form dieser Veränderungen scheint die Stärke der Giftzufuhr maßgebend und verantwortlich zu sein; gemeinsam ist beiden Veränderungen, daß sie ohne Anzeichen einer serösen Entzündung auftreten und ihre Entstehung der gestörten Endothelfunktion verdanken. Damit sehen wir das Wesen dieser Veränderungen ursächlich verknüpft mit einer Störung der Blutgewebsschranke, der sog. Dysorie *(Schürmann)*, der Grenzverletzung zwischen Blut und Gewebe (Accessoria der Gefäße und Parenchym i. E.S.) durch Insuffizienz des Endothels. Morphologisch ist am Endothel keine Veränderung festzustellen; die Dysorie und deren Folgen sind an den Veränderungen festzustellen und zu prüfen, die sich jenseits der Endothelschranke ausgeprägt finden. Ob das Gift die Endothelschranke direkt schädigt und zur Insuffizienz bringt, oder ob es nach den *Ricker*schen Vorstellungen zu einer Schädigung des terminalen Gefäßnervensystems und damit mittelbar über eine Kreislaufstörung zu einer Dysorie kommt, ist für unsere Frage von untergeordneter Bedeutung. Wesentlich ist hier etwas anderes! Mit der Feststellung der Bedeutung der Dysorie, der gestörten Endothelfunktion, erscheint mit einem Male die sog. seröse Entzündung in einem ganz anderen Lichte! Erscheint es nicht geradezu folgerichtig, anzunehmen, daß die seröse Entzündung nichts anderes darstellt, als die Folge der weiter fortschreitenden Funktionsminderung des Endothels, also eines stärkeren Grades der Dysorie? Und könnte man sich nicht vorstellen, daß die Endstadien der serösen Entzündung nur die Folgen der stärksten Verletzung der Blutgewebsschranke, der Anorie darstellen? Mit diesen Gedankengängen sind auch die sog. Anfangsstadien der serösen Entzündung, die wir rein morphologisch zu fassen nicht imstande sind, als Ausdruck der geringsten Funktionsabweichung des Endothels, dem geringsten Grad der Dysorie scheinbar erkannt! Somit erscheint uns die seröse Entzündung nicht mehr im Mittelpunkt und in einer so überragenden Bedeutung, die wir ihr beigemessen haben, zu stehen, sondern sie bildet hier unter diesen Gesichtspunkten nur ein Glied in einer fortlaufenden Reihe von Kreislaufstörungen, die durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufen sein können; in dieser Reihe steht das Bild der ausgeprägten sog. serösen Entzündung etwa in der Mitte; zu erörtern wäre nun aber die Frage, welche Faktoren es sind, die für das *Entstehen der serösen Entzündung* verantwortlich zu machen sind. Und damit kommen wir wieder auf unsere anfänglich gestellte Frage nach der Bedeutung der Höhe der Giftdosen und der Dauer des Versuches zurück.

In unseren Experimenten haben wir das vollentwickelte Bild der serösen Entzündung nur in einem einzigen Falle in einem ganz akuten Versuch erzielt; in allen anderen Fällen von vollentwickelter seröser Entzündung handelt es sich um Versuche, bei welchen das Gift durch mehrmalige Darreichung mittelgroßer Dosen zugeführt worden ist; unsere Anschauung, daß eine *einmalige* Giftzufuhr zu einer schwachen Endothelschädigung mit nachfolgender und *schlagartiger* Parenchymschädigung führt, eine *mehrmalige* Darreichung des Giftes aber zu einer schwereren Störung der Blutgewebsschranke mit Austritt von Blutflüssigkeit, also eine seröse Entzündung, zur Folge haben muß, findet eine einleuchtende Stütze in unseren Präparaten von schwerer seröser Entzündung, in denen wir neben den Bildern der serösen Entzündung, als die Folgen mehrfacher Injektionen, rein degenerative sektorartige Nekrosen wie die Zeichen der blasigen Entartung der Leberzellen finden, welche die Folgen der jedesmal durch die einzelnen Injektionen neu gesetzten Anfangsschädigungen darstellen! Nach diesen unseren Beobachtungen scheint das Bild der serösen Entzündung, im Gegensatz zu den schlagartigen Degenerationen und Nekrosen, sich allmählich zu entwickeln; die seröse Entzündung neigt zu schleichendem Verlaufe.

Diese Gedanken und Erörterungen über einen möglichen inneren Zusammenhang der schlagartigen Leberparenchymdegenerationen und -nekrosen mit der sog. serösen Entzündung sind vorläufig noch Hypothesen, deren Beweise wir mit Hilfe unserer morphologischen Zustandsbilder noch nicht zu erbringen imstande sind.

Wie wir eingangs und im Verlaufe der Besprechung der Versuchsergebnisse mehrfach besprochen haben, ist es im Experiment möglich, mit den Eiweißzerfallsgiften, Allylformiat und Histamin, sowohl serösentzündliche, als auch „degenerative" Prozesse zu erzeugen. Für die seröse Entzündung mit ihrem Ablauf bis zur totalen Nekrose, dem Zell- und Gewebschaos, haben wir die Ergebnisse der *Eppinger*schen Versuche vollauf bestätigen können. Wenn *Heinemann* zu anderen Resultaten gelangt ist, so ist die Ursache dafür in einer offenbar fehlerhaften Dosierung der Gifte zu sehen, und wenn sie das Allylformiat als reines Zellgift erklärt, so ist diese Auffassung zweifellos zu einseitig. *Heinlein*, welcher mit kleinen Histamindosen an Kaninchen experimentiert hat und niemals so schwere Veränderungen wie *Eppinger* feststellen konnte, und welcher der Ansicht Ausdruck gibt, daß der serösen Entzündung eine zu große Bedeutung beigemessen wird, so kann ich dem Autor zunächst darin beipflichten, daß es mit Histamin, zumal mit kleinen Dosen, ungleich schwerer ist, eine seröse Entzündung zu erzeugen als z. B. mit Allylformiat; dann aber bin ich mit *Heinlein* auch zu der Ansicht gekommen, daß die seröse Entzündung nicht die alleinige Reaktionsform auf die Darreichung der Eiweißzerfallsgifte darstellt, sondern daß, je nach Tiergattung, nach Dosierung der Gifte und nach Dauer der Versuche neben entzündlichen Veränderungen auch rein

degenerative Schädigungen oder aber auch nur geringfügige und uncharakteristische Veränderungen als Antwort auf die auslösenden Reize hin morphologisch in Erscheinung treten. Abschließend komme ich daher auf Grund ausgedehnter Experimente, die die Nachprüfung der *Eppinger*schen Versuche zum Ziele hatten, zu der Schlußfolgerung, daß mittels der Eiweißabbauprodukte Allylformiat und Histamin mindestens 3 Reaktionsarten der Leber zu erzeugen sind:

1. Die sog. seröse Entzündung mit Übergang in totale Nekrose.

2. Rein degenerative Schädigungen am Parenchym: a) schlagartige streifige Nekrosen, b) die blasige Entartung der Leberzellen, c) „gewöhnliche" Nekrosen mit sekundärer entzündlicher Gegenreaktion.

3. Uncharakteristische Veränderungen am Blutgefäßapparat (Capillarektasie mit Hyperämie) und am Parenchym (Basophilie der Leberzellen).

In ausgedehnten experimentellen Untersuchungen über den Höhentod haben *Büchner* und sein Mitarbeiter *Pichotka* Veränderungen an den zentralen Leberläppchenpartien gefunden, wie die vakuolige Degeneration der Leberzellen und Leberzellnekrosen, ohne daß es zum Austritt von Serum aus den Lebercapillaren gekommen war. *Büchner* betont gegenüber *Eppinger*, daß die sichtbare Schädigung der Leberzelle nicht erst dann eintritt, wenn Blutserum die Capillaren verlassen hat und die Sauerstoffdiffusion zu den Leberzellen erst dadurch erschwert würde, sondern er stellt als übergeordneten Begriff und ursächlichen Faktor die *Hypoxämie* in den Vordergrund, welche in gleicher Weise Capillarwand und Parenchymzelle schädigt. „Der Serumaustritt greift unterstützend, aber nicht entscheidend in die Vorgänge am Parenchym ein" *(Büchner)*. Nach den *Eppinger*schen Vorstellungen wird die Gefäßwand und das Parenchym zu wenig als eine Einheit in ihrem Stoffwechsel und in ihren oxydativen Umsetzungen gesehen, während *Büchner* hervorhebt, daß ein die Capillarmembran schädigender Sauerstoffmangel zugleich auch schon eine hypoxydotische Schädigung der Parenchymzellen bedeuten muß. Der Serumaustritt aus den Lebercapillaren wird nach *Büchner* durch die verschiedensten Zustände von Durchblutungsstörungen der Leber verursacht, sowohl durch Insuffizienz des rechten Ventrikels, wie durch Kollaps; sowohl bei der Histamin- wie bei der Allylformiatvergiftung liegen solche Kollapszustände vor *(Büchner)*. Aus den *Büchner*schen Untersuchungen geht demnach hervor, daß nicht nur das Histamin und ähnliche Verbindungen eine permeabilitätssteigernde Wirkung auf die Capillarwände *(Eppinger)* haben können, sondern daß auch hochgradiger Sauerstoffmangel Ursache einer Permeabilitätssteigerung sein kann. Ferner zeigen die *Büchner*schen Untersuchungen mit unseren Ergebnissen insofern eine gewisse Übereinstimmung, als auch in experimentellen Höhentodesfällen nicht nur sog. „serös-entzündliche", sondern auch rein degenerative Leberveränderungen ohne vorausgegangenen Serumaustritt aus den Capillaren im Experiment erzeugt worden sind. Dazu ist allerdings zu sagen, daß eine durch Sauerstoffmangel hervorgerufene Permeabilitätssteigerung mit Austritt von Serum nur als eine Störung der „Blut-Gewebsschranke" (Dysorie), also als reine Membranstörung aufzufassen ist und nicht als ein „entzündlicher Vorgang" gedeutet werden kann.

Eine weitere entscheidende Bedeutung für den Ausfall unserer experimentellen Versuchsergebnisse kommt in unserer morphologisch-histologischen Forschungsmethode der angewandten *Technik* zu. Es sollen daher in Kürze unsere in dieser Frage gemachten Erfahrungen Berücksichtigung finden. Im Mittelpunkt des Interesses steht für unsere Forschungsrichtung das Verhalten der pericapillären Spalten und ihre Füllung mit flüssigem Exsudat einerseits, und der Zustand der

Capillarwände und des Leberparenchyms andererseits. Die morphologisch sichtbar zu machende Darstellung einer, sei es eiweißarmen, sei es eiweißreichen Flüssigkeit, stößt mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden nicht selten auf größere Schwierigkeiten. Das Verhalten der Gitterfasern, insbesondere deren leichtere Schädigungen, im mikroskopischen Bild zu erkennen, stößt nicht weniger auf Widerstände, als die Beurteilung der pathologischen Zustände der Leberzellen mit ihren überaus verschiedenen, im Bereiche des Normalen sich bewegenden Funktionszuständen. Um weitgehendste Fehlerquellen in der Beurteilung der Befunde auszuschalten, ist es daher dringend erforderlich, alle zur Verfügung stehenden Hilfsmittel in Anwendung zu bringen.

Mit der Anwendung der *Carnoy*schen Fixierungsflüssigkeit haben wir in der Tat die besten Resultate erzielt und stimmen hierin *Eppinger* voll und ganz bei. Auch die Fixierung mit dem *Stieve*schen Gemisch und mit der „Susa"-Fixierung nach *Heidenhain* ergibt gute Resultate. Weniger geeignet scheint die Formolfixierung und vor allem das *Bouin*sche Gemisch zu sein. Die sog. Kochschnitte liefern unseres Erachtens zu unsichere Ergebnisse, als daß wir uns auf diese hätten stützen wollen. Gefrierschnitte sind schwer zu beurteilen; mit der Paraffineinbettung haben wir gute Resultate erzielt; Celloidineinbettungen konnten wir aus äußeren Gründen nur gelegentlich anwenden. Die verschiedenen Färbungen sind fast alle brauchbar, sie liefern durchweg gut zu beurteilende Bilder. In den meisten Fällen genügen die H.E.-Färbung, die v.G.-Färbung und eine gute Färbungsmethode der Gitterfasern (z. B. *Bielschowsky-Maresch*). Daneben sind Fett-, Fibrin- und Glykogenfärbungen dringend erforderlich. Zusammenfassend ist zu sagen, daß die *vergleichende Anwendung* verschiedener Fixierungen, verschiedener Einbettungsverfahren nud verschiedener Färbungen die beste Methode darstellt, um einwandfreie Ergebnisse zu erzielen und um vor Irrtümern am besten geschützt zu sein.

III. Systematische Untersuchungen an 50 ausgewählten Fällen (Sektionsmaterial) zur Frage der sog. serösen Entzündung.

Das Vorkommen einer serösen Entzündung der Leber beim Menschen wird bei den verschiedensten Krankheitszuständen als das morphologische Substrat und als auslösende Ursache für viele Krankheitserscheinungen angesehen; bereits in unserer Einleitung haben wir einige Krankheitsbilder genannt, bei welchen das Wesen dieses Prozesses als charakteristisch und als die Reaktion auf die verschiedensten Noxen befunden wird. Neben den dort aufgezählten Krankheitsprozessen, wie die *Basedow*sche Krankheit, den sog. Icterus catarrhalis und den epidemischen Ikterus, sowie den Allgemeininfektionen und -intoxikationen (Diphtherie, Scharlach, Endokarditis u. a.), ferner der Verbrennung, sind von *Eppinger* eine große Anzahl weiterer Erkrankungen und Krankheitszustände mitgeteilt worden, denen die entsprechenden Veränderungen in der Leber zugrunde liegen sollen; er nennt unter anderem die Serumkrankheit, Belichtungskrankheiten, Beriberi, Gravidität, Rheumatismus infectiosus, dann aber auch das Stauungsödem und die Herzinsuffizienz. Noch weiter als *Eppinger* geht dessen Schüler *Popper*, welcher die Meinung vertritt, daß außerordentlich häufig unter den mannigfaltigsten Umständen irgendwelche Zeichen von seröser Entzündung in der Leber des Menschen

festgestellt werden, und daß es schwierig sei, vollkommen normale Lebern ohne Zeichen der serösen Hepatitis zu finden, da anscheinend schon der Todeskampf derartige Veränderungen auslösen könne. Daß eine derartige Verallgemeinerung des Entzündungsbegriffes nicht nur falsch und unstatthaft ist, sondern auch zu Verwirrungen und Verwechslungen Anlaß gibt, das zeigt allein die Tatsache, agonale Kreislaufstörungen als entzündliche Vorgänge zu betrachten.

Zweck und Ziel der folgenden Untersuchungen ist es, an einem ausgewählten Sektionsmaterial von 50 Fällen 1. die Häufigkeit des pericapillären Ödems der Leber festzustellen und seine Beziehungen zur sog. serösen Entzündung aufzuzeigen, 2. Häufigkeit und Bedeutung der „leeren" pericapillären Spaltbildungen hervorzuheben und 3. die beiden streng voneinander zu trennenden Veränderungen in ihrer Bedeutung zu den jeweiligen Krankheitsprozessen in Beziehung zu setzen.

Das Untersuchungsgut setzt sich aus folgenden Krankheitsgruppen zusammen:

Allgemeininfektionen und -intoxikationen	25
Lebererkrankungen	10
Allgemeine Kreislaufstörungen	8
Geschwülste	4
Schwangerschaft	3

In 12 von 50 untersuchten Fällen findet sich ein *pericapilläres Ödem* der Leber; dieser Befund verteilt sich auf 3 Fälle toxischer Diphtherie, je 2 Fälle von schwerer Endokarditis und Glomerulonephritis mit Urämie, und je einen Fall von Puerperalsepsis, toxischer Allgemeininfektion, eitriger Hepatitis, Lues mit Extremitätengangrän und primärem Lebercarcinom. Die *histologische Diagnose* eines pericapillären Ödems der Leber stützt sich auf charakteristische Veränderungen des Mesenchyms und Parenchyms; die Leberzellbalken sind stark auseinandergedrängt und nicht selten beträchtlich verschmälert, in fortgeschrittenen Fällen sind Zeichen der Auflösung nachweisbar; die Capillaren sind im allgemeinen eng oder nur mittelweit, sie enthalten Plasma und vereinzelte Blutzellen; die Capillarwände stellen sich sehr deutlich dar und sind von den Leberzellbalken weit abgehoben; in dem zwischen Capillarwand und Leberzellbalken bestehenden weiten Raum liegen krümelige, schwach eosinrot färbbare Massen, neben vereinzelten weißen Blutkörperchen; die Capillarendothelien und die *Kupffer*schen Sternzellen sind häufig abgestoßen und liegen frei schwimmend in der Capillarlichtung; nicht selten sind die Capillaren aber auch sehr eng, inhaltlos, wobei sich ihre Wände in der Mitte fast berühren können (Abb. 11).

Eine *Abgrenzung* des pericapillären Ödems gegen die sog. seröse Entzündung ist schwer durchführbar, da das beschriebene histologische Bild vollkommen mit den für die sog. seröse Entzündung charakteristischen Veränderungen identisch ist. Da die wichtigsten Entzündungszeichen,

die Hyperämie und die Exsudation zelliger Blutbestandteile, in der Regel fehlen und das pericapilläre Ödem nicht selten als agonale Erscheinung bei Erlahmen des Kreislaufs und dadurch bedingte Ernährungsstörung der Capillarwände mit Erhöhung ihrer Durchlässigkeit auftritt, halten wir die Benennung dieses Vorgangs als sog. seröse Entzündung für nicht richtig; das Fehlen des pericapillären Ödems bei Stauungszuständen der Leber und sein vorwiegendes Vorkommen bei infektiösen und toxischen

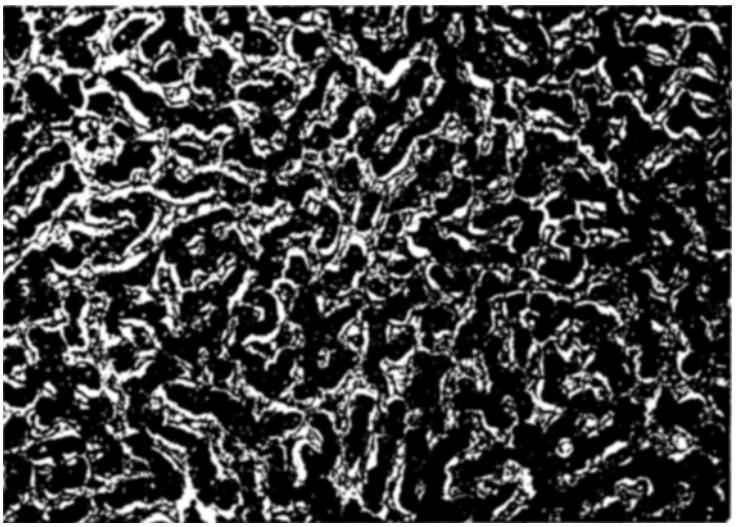


Abb. 11. Fall von menschlicher toxischer Diphtherie: pericapilläres Ödem der Leber. *Susa-Bielschowsky*-Par. Vergr. 400fach.

Prozessen spricht dafür, daß für die erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwände toxische Substanzen mit verantwortlich zu machen sind, weshalb wir die alte Bezeichnung *toxisches Leberödem* für dieses eng umgrenzte Krankheitsbild beibehalten möchten.

Die gewöhnlichen pericapillären Spaltbildungen ohne Inhalt, mit dem Fehlen jeglicher Reaktionen am Mesenchym und Parenchym sind ein häufiger Befund; wir haben sie in 40 Fällen gefunden und nur in 10 Fällen vermißt; in vielen Fällen handelt es sich nicht um echte Spaltbildungen, also um die Abhebung der gesamten Capillarwand von den Leberzellbalken, sondern, wie die Gitterfaserfärbung lehrt, lediglich um eine Abhebung des Capillarschlauches von dem Retikulumgerüst, während die Gitterfasern den Leberzellbalken fest anliegen. Es handelt sich somit um eine Lösung der Capillarwand von dem sie umspinnenden Netzwerk; es ist naheliegend hier an eine agonale oder postmortale Erscheinung zu denken, zumal die in den Capillarlichtungen und gelegentlich auch in den Spalträumen liegenden amorphen, krümeligen Massen, die

gelegentlich eine positive Fibrinreaktion geben, auch nur agonale oder postmortale Gerinnungsprodukte darstellen.

Das Vorkommen dieser gewöhnlichen Spaltbildungen verteilt sich auf alle Krankheitsgruppen, und es ist anzunehmen, daß bei Untersuchung eines größeren als hier vorliegenden Materials dieser Befund die Regel bildet. Offenbar sind diese „gewöhnlichen" Spalten mit dem Bilde des pericapillären Ödems identifiziert worden, worauf die irrige Ansicht von der Häufigkeit der sog. serösen Entzündung in der menschlichen Leichenleber begründet ist.

IV. Experimentelle Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe, ihre Ergebnisse und ihre Beziehungen zur sog. serösen Entzündung.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen über die sog. seröse Entzündung, welche mit den *Eppinger*schen Befunden nicht in allen Punkten übereinstimmen, führten auf den Gedanken, *auf experimentellem Wege* zu versuchen, *Leberschädigungen* mit anderen als den von *Eppinger* und Mitarbeitern bisher angewandten Mitteln zu setzen. Es war naheliegend, anzunehmen, daß auch mit *Bakterien* und *Bakterientoxinen* die Veränderungen der sog. serösen Entzündung in der Leber hervorzurufen sind, zumal in der menschlichen Leichenleber bei Allgemeininfektionen und Intoxikationen das Bild der sog. serösen Entzündung zu finden sein soll *(Rössle, Eppinger)*. *Popper* berichtet, daß es gelungen ist, mittels experimenteller Anaerobierinfektion beim Schaf das Bild der sog. serösen Entzündung in der Leber zu erhalten. *Eppinger* hat durch kombinierte Darreichung von *Allylformiat* und *Bakterien* in der Leber cirrhoseähnliche Bilder erzeugt. Den folgenden eigenen Experimenten liegt der Gedanke zugrunde, sowohl mit *Bakterien* und *Bakterientoxinen*, als auch durch *mechanisch-operative Eingriffe* Leberschädigungen zu setzen, und einerseits deren Ergebnisse unter dem Gesichtspunkte nach etwaigen Beziehungen zur sog. serösen Entzündung zu untersuchen, andererseits aber nach Gesetzmäßigkeiten im Ablauf der Reaktionsarten der Leber auf die verschiedensten Noxen hin zu fahnden.

Zur Prüfung vorstehender Fragen wurden folgende Versuchsreihen angestellt:

1. Di-Toxin-Versuche. Es werden 10 Tiere (6 Kaninchen, 4 Meerschweinchen) mit Diphtherietoxin[1] vergiftet; das Diphtherietoxin (D.l.m. = etwa 0,005 ccm) wird in entsprechenden Verdünnungen Kaninchen in Dosen von 0,01, 0,005 und 0,0025 i.v., Meerschweinchen in denselben Dosen subcutan verabreicht. Die Versuchsdauer beträgt bei Kaninchen $1^1/_2$, 2, 3, 7 und 8 Tage, bei Meerschweinchen 8 bis 25 Tage; der Tod erfolgt teils spontan, teils wurden die Tiere durch Luftembolie oder Äthernarkose getötet. Die *Sektionen* ergeben bei *Kaninchen* in allen Fällen

[1] Herrn Prof. *Hans Schmidt*, Emil v. Behring-Werke Marburg/Lahn, bin ich für die Überlassung von Diphtherietoxin zu großem Dank verpflichtet.

mit höherer Giftdosis schwere Leberveränderungen; die Leber ist intensiv blaßgelb-rosarot gefleckt; Konsistenz teigig; Schnittfläche brüchig mit verwaschener Läppchenzeichnung. Die übrigen Organveränderungen sind makroskopsich uncharakteristisch; betont sei, daß die Nebennierenblutungen bei Kaninchen inkonstant sind. Die *Sektionen* der *Meerschweinchen* ergaben ein sulzig-hämorrhagisches Ödem an der Injektionsstelle, Nebennierenblutungen und wechselnde Veränderungen an der Leber; die Leber ist geschwollen, blut- und flüssigkeitsreich, auf der Schnittfläche verwaschene Zeichnung und gekochtes Aussehen.

Die *histologischen Veränderungen* der Leber sind bei Kaninchen weit schwerer als bei Meerschweinchen, aber nur graduell verschieden untereinander, weshalb sich eine getrennte Besprechung erübrigt.

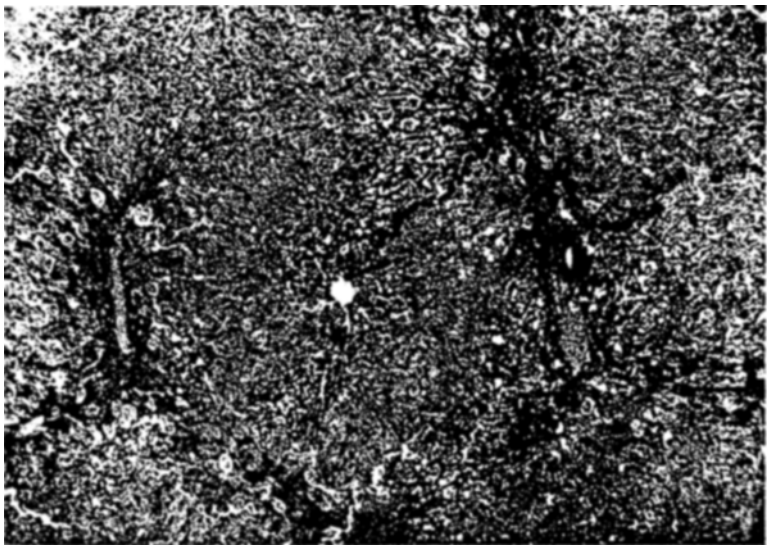


Abb. 12. Ka 176. Di-Toxin-Vergiftung. Zentrale Leberläppchendegenerationen mit Nekrosen. *Stieve*-H.E.-Par. Mittelstarke Vergrößerung.

Die *histologische Untersuchung* der Lebern ergibt diffus verbreitete zentrale Leberläppchendegenerationen und zentrale Leberläppchennekrosen (s. Abb. 12); in manchen Fällen überwiegen die Degenerationen mit beginnenden Nekrosen, in anderen die ausgedehnten häufig landkartenartig sich ausbreitenden und dann sich über mehrere Läppchen erstreckenden Läppchennekrosen; hochgradige Blut- und Lymphgefäßfüllung in den periportalen Feldern; Erweiterung und Blutfülle der Zentralvenen und Lebervenenstämme; gelegentlich finden sich Einzelnekrosen von Leberzellen und zentroacinäre Capillarektasie mit Hyperämie mit pericapillären „inhaltlosen" Spaltbildungen. Fibrin- und Fettfärbung negativ. Kein Anhalt für sog. seröse Entzündung (s. Abb. 13).

Diagnose. Zentrale Leberläppchendegenerationen und zentrale Leberläppchennekrosen, zum Teil mit landkartenartiger Ausbreitung.

2. Streptokokken-Versuche. Es werden 6 Tiere (4 Kaninchen, 2 Meerschweinchen) mit hämolytischen Streptokokken[1] infiziert.

[1] Herrn Prof. *Rimpau*, Direktor der Staatl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt München, möchte ich auch an dieser Stelle für die Überlassung von Streptokokkenkulturen meinen besten Dank aussprechen.

Diese schon öfter (s. später) vorgenommenen Streptokokkenversuche wurden von mir wiederholt und auf etwaige Beziehungen zur sog. serösen Entzündung nachgeprüft, jedoch mit einem negativen Ergebnis. Histologisch fanden sich in den Lebern zentrale Leberzelldegenerationen und beginnende Nekrosen; daneben Einzelnekrosen und histio-lymphocytäre Granulome in der Wand der Zentralvenen.

3. Rotlaufbacillen-Versuche[1]. Von Rotlaufbacillenaufschwemmungen in Agarschrägröhrchen werden einem Kaninchen 1 ccm i.v. und zwei Mäusen je 0,5 ccm intraperitoneal injiziert; Versuchsdauer 1—3 Tage.

Mikroskopische Diagnose. Streifige Leberzellnekrosen mit Wucherung und Mobilisation der Capillarendothelien und *Kupffer*schen Sternzellen; proliferierende

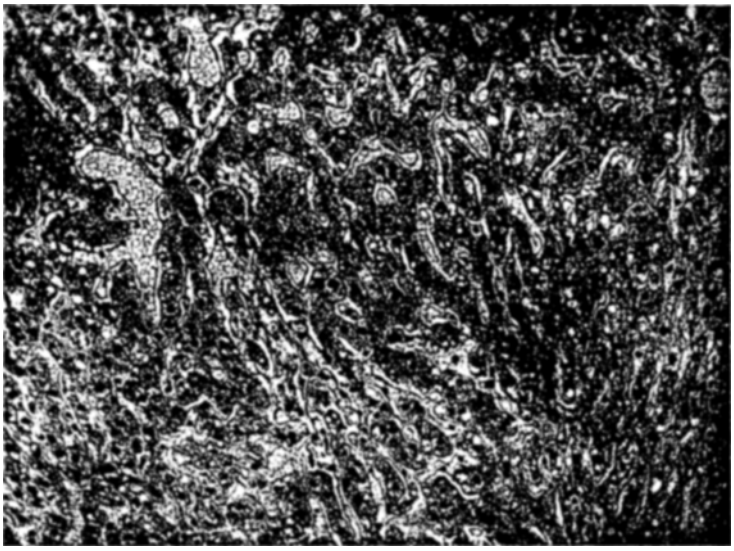


Abb. 13. Me 184. Di-Toxin-Vergiftung. Pericapilläre „inhaltlose" Spaltbildungen. H.E.-Par. Schwache Vergrößerung.

Arteritis kleiner Arterienäste; histio- und leukocytäre Granulome in den Leberläppchen.

4. Lebervenenunterbindungen. Bei 4 Kaninchen wird jeweils ein Lebervenenast kurz vor seiner Einmündung in die V. cava inf. unterbunden.

Bei Ka 10 und 12 ist die Operation gelungen; Ka 10 wird nach 20 Stunden, Ka 12 nach 2 Tagen durch Luftembolie getötet.

Das erwartete Ergebnis einer Stauungshyperämie des betreffenden, seines Blutabflusses durch Ligatur der Lebervene beraubten Leberlappens ist nicht eingetreten; der betreffende Leberlappen ist im Vergleich zu den übrigen geschwollenen und hyperämischen Leberlappen verkleinert, dunkelbraun-rot, an der Oberfläche matt und an Ober- und Schnittfläche von kleinen weißlichen, stecknadelkopfgroßen Nekrosen durchsetzt.

Mikroskopische Diagnose. In allen Läppchenzonen auftretende Leberläppchennekrosen mit sekundärer Leukocyteneinwanderung (Abb. 14).

5. Versuche zur Frage einer sog. aseptischen Entzündung. An 9 Tieren (3 Kanin-

[1] Für die Übersendung der Rotlaufkulturen danke ich auch an dieser Stelle der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt der Landwirtschaftskammer Halle a. d. S.

chen, 6 Meerschweinchen) wird nach Laparatomie mittels einer glühenden Präparier-nadel die Leber an mehreren Stellen rasch durchstochen; durch den sich sofort bildenden weißlichen Schorf bleibt jegliche Blutung aus. Versuchsdauer 1—15 Tage. Bei der *Sektion* der Tiere finden sich die entsprechenden Kauterisationsstellen, in deren Umgebung das Lebergewebe blaß, gequollen und wie gekocht aussieht; die Leberlappen sind im ganzen vergrößert, von feuchter, ödematöser Beschaffenheit und von tief braunroter Farbe.

Mikroskopische Diagnose. Zentrale Leberläppchennekrosen und -degenerationen; ausgedehnte totale Läppchennekrosen.

6. Unterbindung des großen Gallengangs bei einem Kaninchen und Tötung des Tieres nach 43 Stunden ergibt in der Leber histologisch umschriebene Degenerationsbezirke mit beginnenden Nekrosen, die eine entfernte Ähnlichkeit mit der sog. blasigen Entartung der Leberzellen zeigen. Keine Zeichen einer sog. serösen Entzündung.

Experimentelle Leberstudien, wie die vorliegenden, sind unter dem Gesichtspunkt der Reaktionsarten der Leber auf die verschiedensten bakteriellen und operativen Schädigungen hin noch nicht vorgenommen worden. Dagegen ist einiges über die Wirkungen belebter Keime auf die Leber bereits bekannt und es sind auch experimentelle Untersuchungen der Leber mit Keimen, wenn auch mit anderen Fragestellungen gemacht worden; die operativen Eingriffe sind zum Teil ebenfalls unter anderen Gesichtspunkten vorgenommen worden. Es sei daher das wichtigste Schrifttum zu diesen Fragen in der folgenden Besprechung berücksichtigt.

Über die Wirkung des *Diphtheriegiftes* auf die Leber liegen bisher keine experimentellen Untersuchungen vor; nur *Dieckhoff* und *Laurentius*, haben bei der Behandlung experimenteller Diphtherieintixokationen und bei Prüfungen der Leberfunktion bei experimenteller Diphtherieintoxikation, wie wir nachträglich ersehen haben, bei der histologischen Untersuchung der Leber trübe Schwellung und fettige Degeneration der Zellen neben kleineren Blutungen und hyalinen Gefäßwandveränderungen festgestellt. Unsere experimentell hervorgerufenen zentralen Leberläppchendegenerationen und -nekrosen entsprechen weitgehend den Veränderungen, welche *Zinck* an menschlichen Lebern von an Diphtherie Verstorbenen gesehen und beschrieben hat. *Zinck* setzt die Läppchennekrosen mit der sog. serösen Entzündung in Beziehung, während in den vorliegenden Lebern nichts von sog. seröser Entzündung zu finden ist.

Über die Wirkung der *Streptokokken* auf die Leber liegen einige Arbeiten vor; *Landé* hat bei 2 Fällen „kryptogenetischer Sepsis" herdförmige Lebernekrosen gesehen (Blutaussaat: Streptococcus haemolyticus); *Babes* durch Streptokokken bedingte akute Leberentartung; *Schwarz* hat bei Säuglingen miliare Nekrosen der Leber beschrieben und aus den Organen einen Bakterienstamm gezüchtet, der allerdings der Gruppe der Diphtherie und Pseudodiphtherie nahestehen soll; *MacMahon* und *Mallory* haben in Lebern von an Streptokokken Verstorbenen und durch experimentelle Streptokokkeninfektionen an Meerschweinchen und Kaninchen nekrobiotische Veränderungen und Nekrosen der Leberzellen mit entzündlichen Infiltrationen gesehen; die Autoren kommen auf Grund ihrer Ergebnisse zu dem Schluß, daß die Degenerationen und entzündlichen Leberveränderungen, die eine Streptokokkeninfektion begleiten, beträchtlich variieren und keine charakteristische histologische Veränderung zeigen, die als spezifisch für dieses Organ betrachtet werden könnte. Unsere experimentellen Befunde von Leberzelldegenerationen und beginnenden Nekrosen stimmen im wesentlichen mit den aus dem Schrifttum zitierten Ergebnissen überein; hervorzuheben sind noch die histiolymphocytären Granulome in den Zentralvenenwänden.

Experimentelle Untersuchungen über die Reaktionsarten der Leber verschiedener Tiere auf die Infektion mit dem *Schweinerotlaufbacillus* liegen nicht vor; nach *v. Preisz* sind Kaninchen und Mäuse empfänglich und erliegen in 3—6 Tagen der Infektion. Bestimmend für die Experimente mit dem Rotlaufbacillus sind die Angaben *Dobbersteins* gewesen, wonach bei akuten Septikämien der Schweine (Schweinepest, Rotlauf uws.) in der Leber das Bild der Hepatitis serosa gefunden werden soll. Die Wucherung und Mobilisation der Capillarendothelien und *Kupffer*schen Sternzellen in unseren Fällen lassen im Sinne *Rössles* an eine sog. seröse Entzündung denken, zumal zu gleicher Zeit streifige Leberzelldegenerationen in Erscheinung treten; die histio- und lymphocytären Granulome in den Leberläppchen lassen jedoch jede Ähnlichkeit mit einer sog. serösen Entzündung vermissen.

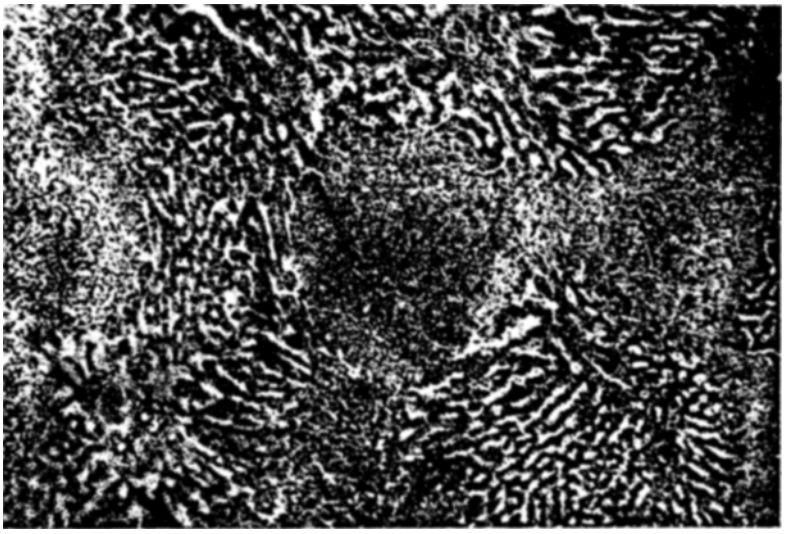


Abb. 14. Ka 4. Lebervenenunterbindung: Leberläppchennekrosen mit sekundären Leukocytenansammlungen. H.E.-Par. Schwache Vergrößerung.

Die Unterbindung der V. hepatica in toto ist von *Pratt* an Kaninchen experimentell vorgenommen worden, um Stauungserscheinungen hervorzurufen und um über die Capillarwände der Leber und ihre Beziehungen zu den *Kupffer*schen Sternzellen Aufschluß zu erhalten. Bei totaler Unterbindung aller Lebervenenäste bleiben die Tiere nur noch 3 Stunden nach dem Eingriff am Leben.

Die Unterbindung eines einzelnen Lebervenenastes hat in allen Läppchenzonen auftretende Leberläppchennekrosen zur Folge, in deren Verlauf es zu einer sekundären Leukocyteneinwanderung kommt (s. Abb. 14).

Bei experimentell hervorgerufener aseptischer Entzündung der Leber, wie sie von *Malyschew* zum Studium der *Kupffer*schen Sternzellen zum ersten Male gesetzt wurde, reagiert die Leber ebenfalls mit zentralen Leberläppchennekrosen und -degenerationen. Und endlich führt die Unterbindung des großen Gallengangs bei Kaninchen zu umschriebenen Degenerationsbezirken mit beginnenden Nekrosen, die mit der blasigen Entartung der Leberzellen eine entfernte Ähnlichkeit aufweisen.

Ein Überblick über die geschilderten Experimente läßt erkennen, daß die Leber bei den verschiedensten experimentell erzeugten Infektionen und Intoxikationen, sowie nach operativ gesetzten mechanischen Schädigungen in einer überwiegenden

Mehrheit mit dem Bilde der *zentralen Leberläppchennekrose* reagiert; die Bedeutung der zentralen Läppchennekrosen als Reaktionsform der Leber wurde von *Fischler* seit vielen Jahren hervorgehoben und durch zahlreiche Experimente immer wieder belegt. Nach *Fischler* wird die zentrale Läppchennekrose durch tryptische und autolytische Fermente hervorgerufen, deren Wirkung eine normale Leber zu überwinden vermag, eine durch verschiedene Schädlichkeiten geschwächte Leber aber nicht mehr beseitigen kann und dadurch dem Angriff der Fermente selbst unterliegt und so degeneriert *(Fischler)*.

Die Ergebnisse der eigenen Experimente haben die Bedeutung der zentralen Läppchennekrosen der Leber von neuem hervorgehoben und gezeigt, daß diese unter den reaktiven Prozessen der Leber eine dominierende Stellung einnehmen und daß die Tendenz, den Begriff der sog. serösen Entzündung als eine häufige Reaktionsform der Leber als Antwort auf die verschiedenartigsten Reize hin, zu erklären, offenbar nicht zu Recht besteht.

Gesamtüberblick und Zusammenfassung.

Die sog. seröse Entzündung der Leber *(Rössle-Eppinger)* hat in den vergangenen 10 Jahren eine immer mehr zunehmende Bedeutung als ein selbständiges, teils primäres, teils sekundäres Krankheitsbild erlangt und ist für Pathologen und Kliniker zu einem festen Begriff geworden. Ausgehend von der Basedowleber hat *Rössle* (1933), die in dieser vorkommenden sklerosierenden Prozesse ursächlich auf eine vorangehende sog. seröse Entzündung zurückgeführt; in weiteren Untersuchungen werden von *Rössle* nicht nur die „Sklerosen", sondern auch die „hypertrophischen Cirrhosen" der Leber als Endstadien einer vorangegangenen sog. serösen Entzündung der Leber aufgefaßt. Als Stütze dieser Auffassung dienen *Rössle* Untersuchungen von *Doljanski* und *Roulet*, welchen es gelungen ist, in in vitro-Versuchen ohne Gegenwart von Zellen Strukturen zu erzeugen, die fertigen Bindegewebsfasern entsprechen.

Das Problem der sog. serösen Entzündung der Leber ist durch *Eppinger* (1935) aufgegriffen worden, welcher auf experimentellem Wege in umfangreichen Versuchen an Hunden und Kaltblütern durch Histamin und die Allylverbindungen das Bild der sog. serösen Hepatitis erzeugt hat. Das Wesen der sog. serösen Entzündung besteht nach *Eppinger* in einer Permeabilitätssteigerung der Capillarwände, hervorgerufen durch permeabilitätssteigernde Stoffe, zu welchen er unter anderem das Histamin und die Allylverbindungen rechnet.

In den folgenden Jahren ist in Leichenlebern der Befund einer sog. serösen Entzündung bei infektiös-toxischen Allgemeininfektionen wie Diphtherie, Scharlach, Endokarditis u. a. *(Rössle)*, ferner bei den Eiweißzerfallstoxikosen wie der Verbrennung *(Zinck)* und vor allem bei den verschiedensten Ikterusformen *(Eppinger)* erhoben worden. In sämtlichen Veröffentlichungen der neuesten Zeit über den sog. Icterus catarrhalis und die Hepatitis epidemica (*Roholm* und *Iversen*, *Siegmund*,

Mancke und *Siede*, *Axenfeld* und *Brass*) werden die pathologisch-anatomischen Leberveränderungen als serös-entzündliche Vorgänge gedeutet und ursächlich die sog. seröse Entzündung für alle degenerativen und nekrobiotischen Prozesse verantwortlich gemacht. *Borst* konnte in Fällen von epidemischen Ikterus außer degenerativen Prozessen am Leberparenchym keine Leberveränderungen feststellen, die das Bild der typischen Hepatitis serosa zeigten.

Büchner hat serös-entzündliche Veränderungen in der Leber bei der Höhenkrankheit beobachtet und sieht in dem allgemeinen Sauerstoffmangel die Ursache für die Permeabilitätsstörungen der Capillarwände. Und *Henschen* nennt unter seinen akuten Schwellungskrisen der Leber, dem „akuten Leberglaukom", an erster Stelle das akut entzündliche Leberödem, das er im Sinne *Rössles* als sog. seröse Hepatitis deutet.

Bei eingehenderer Beschäftigung mit der Frage der sog. serösen Entzündung ist es eine immer wieder festzustellende Tatsache, daß die *degenerativen Veränderungen* des Leberparenchyms (trübe Schwellung, fettige Degeneration, Glykogenspeicherung), sowie die mannigfaltigen Zelldegenerationen (wie die blasige Entartung der Leberzellen, *B. Fischer)* und die Leberläppchennekrosen nicht die ihnen gebührende Beachtung und Berücksichtigung verdienen, die diesen häufigen Leberschädigungen zukommen. Fernerhin ist auffallend, daß ausgedehntere Nachprüfungen der *Eppinger*schen Experimente nicht vorliegen, mit Ausnahme der Histaminversuche von *Heinlein* an Kaninchen, und die Histamin- und Allylformiatversuche von *Heinemann* an Kaninchen, Katzen und Ratten.

Nur *Rössle* hat kürzlich (1942) in einem Referat über die „akuten Krankheiten des Leberparenchyms" die regressiven Metamorphosen des epithelialen Parenchyms der Leber unter besonderer Hervorhebung der zentralen Leberläppchennekrose zum Gegenstand einer eingehenden Schilderung gemacht; er hat dabei die Unterschiede der hepatotischen und hepatitischen Leberveränderungen, ihre gegenseitigen Beziehungen und ihre Abhängigkeit voneinander aufgezeigt. Bedeutung, Ursachen und Folgen der verschiedensten Entartungen der Leberzellen (wie Glkyogengehalt, Eiweißvorkommen und die pathologische Verfettung mit Übergang zur Nekrose der Leberzellen usw.) werden einer ausführlichen kritischen Untersuchung unterzogen. Ihr Vorkommen bei Stoffwechselkrankheiten, bei akuten Infektionen, sowie beim katarrhalischen Ikterus wird ausführlich besprochen. Auch *Rössle* hebt hervor, daß es eine Eigenart der höchst differenzierten Gewebe (hier der Leber) ist, auf die verschiedensten schädlichen Reize in der gleichen Weise, nämlich mit degenerativen Parenchymveränderungen in ihrer Steigerung bis zu den Nekrobiosen zu reagieren.

Die vorliegenden eigenen experimentellen Untersuchungen über die sog. seröse Entzündung der Leber mit Allylformiat und Histamin an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen machten als *Vorfrage* die

Klärung des Begriffes der sog. *Disse*schen Scheide notwendig, da die Meinungen über einen pericapillären Lymphraum der Leber im Schrifttum stark auseinandergehen; eigene morphologische und experimentelle Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß der sog. *Disse*sche Raum in normalen *frischen* Lebern nicht zu sehen und nachzuweisen ist; der sog. *Disse*sche Raum wird in der Hauptsache als ein *krankhaftes Produkt*, hervorgerufen durch eine krankhafte Störung im Gewebsgefüge des Leberläppchens aufgefaßt.

Die Nachprüfung der *Eppinger*schen Experimente über die sog. seröse Entzündung der Leber führten zu dem Ergebnis, daß mittels der Eiweißabbauprodukte Allylformiat und Histamin mindestens drei Reaktionsarten der Leber zu erzeugen sind:

1. Die sog. seröse Entzündung mit Übergang in totale Nekrose.

2. Rein degenerative Schädigungen am Parenchym: a) schlagartige streifige Nekrosen, b) die blasige Entartung der Leberzellen, c) „gewöhnliche" Nekrosen mit sekundärer entzündlicher Gegenreaktion.

3. Uncharakteristische Veränderungen am Blutgefäßapparat (Capillarektasie mit Hyperämie) und am Parenchym (Basophilie der Leberzellen).

Für den Ausfall und eine erfolgversprechende Durchführung der Versuche werden *zwei wichtige Faktoren* als von ausschlaggebender Bedeutung erachtet, nämlich die *Dosierung der Gifte* und die *Zeit oder Dauer des Versuches*; von gleicher Bedeutung für das Ergebnis des Versuches ist es, ob die Gifte in einmaligen oder mehrfachen Gaben in den Körper gebracht werden. Das *Allylformiat* besitzt *kumulative Eigenschaften*, während das *Histamin* von mehr *flüchtiger Wirkung* zu sein scheint. Im akuten Versuch bei einmaliger hoher Giftdosis entstehen im allgemeinen in der Leber Leberzellen- und Leberläppchendegenerationen mit beginnenden Nekrosen; daneben aber auch Capillarektasie mit Hyperämie und Basophilie der Leberzellen; die Ursache für dieses Verhalten wird in einem geringen Grade der Störung der Endothelfunktion gesehen; durch die gestörte Endothelschranke wird das Gift von der Capillare unmittelbar an die Leberzelle getragen. In länger dauernden Versuchen mit mehrmaligen Giftzufuhren werden die Bilder der sog. serösen Entzündung mit Übergang in Nekrose erzeugt. Unter Zugrundelegung der Lehre *Schürmanns* von der *Dysorie*, der Grenzverletzung zwischen Blut und Gewebe, wird die Frage erörtert, inwieweit sämtliche Leberveränderungen nur als der Ausdruck eines verschiedenen Grades der Dysorie, angefangen vom leichtesten Grade über eine mittelschwere Störung, zu welcher der Austritt seröser Flüssigkeit aus der Capillarwand, also die sog. seröse Entzündung gehört, bis zu dem stärksten Grade der gestörten Endothelfunktion, der Anorie, anzusehen sind. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, wäre die sog. seröse Entzündung lediglich ein *Stadium* eines Prozesses, der seinem Wesen nach als eine *Membranstörung* aufzufassen ist. Die degenerativen Leberschädigungen entstehen *schlagartig*,

während die sog. seröse Entzündung zu *schleichendem* Verlaufe neigt. In länger dauernden Versuchen mit mehrfachen Giftzufuhren werden degenerative *und* sog. serös-entzündliche Prozesse angetroffen; die ersteren stellen die Folgen der durch die einzelnen Injektionen neu gesetzten Anfangsschädigungen dar.

Es wird zu dem Begriff der sog. serösen Entzündung Stellung genommen; unter Zugrundelegung des klassischen Begriffes der Entzündung als einer eigenartigen Reaktion des Blutgefäßbindegewebsapparates *(Borst)*, die durch *Hyperämie* und *Exsudation* (Leukocyten!) gekennzeichnet ist, wird festgestellt, daß diese Kriterien (Hyperämie und Exsudation zelliger Blutbestandteile) im Bilde der sog. serösen Entzündung in der Regel fehlen; danach wäre es richtiger, für die sog. seröse Entzündung der Leber, die treffendere alte Bezeichnung „toxisches Leberödem" beizubehalten.

In einem Untersuchungsgut von 50 ausgewählten Sektionsfällen (infektiös-toxische Allgemeininfektionen, Lebererkrankungen, allgemeine Kreislaufstörungen, Geschwülste, Schwangerschaft) wird in 12 Fällen ein *pericapilläres Ödem* gefunden; das Vorkommen bei infektiös-toxischen Prozessen und oft als agonale Erscheinung bei Erlahmung des Kreislaufes mit dadurch bedingter Ernährungsstörung der Capillarwände und Erhöhung ihrer Durchlässigkeit rechtfertigt nicht die Bezeichnung sog. seröse Entzündung, weshalb für Beibehaltung des alten Begriffes „toxisches Leberödem" eingetreten wird.

Die in 40 Fällen gefundenen gewöhnlichen pericapillären Spaltbildungen „ohne Inhalt", mit dem Fehlen jeglicher Reaktion am Mesenchym und Parenchym, sind häufig keine echten Spaltbildungen; es handelt sich lediglich um eine Abhebung des Capillarschlauches vom Retikulumgerüst, während die Gitterfasern den Leberzellbalken fest anliegen; diese als agonale oder postmortale Erscheinung zu deutenden Bilder verteilen sich auf alle Krankheitsgruppen und sind offenbar mit dem Bilde des echten pericapillären Ödems identifiziert worden und darauf beruht wohl die irrige Ansicht von der Häufigkeit der sog. serösen Entzündung in der menschlichen Leichenleber.

Experimentelle Leberschädigungen durch Bakterien (Streptokokken, Rotlaufbacillen), Bakterientoxine (Diphtherietoxin) und mechanisch-operative Eingriffe (Lebervenenunterbindung, aseptische Entzündung, Gallengangsunterbindung) an Kaninchen und Meerschweinchen unter Berücksichtigung der sog. serösen Entzündung und zur Prüfung der Frage nach Gesetzmäßigkeiten im Ablauf der Leberreaktionen auf die verschiedensten Reize hin, führen zu dem Ergebnis, daß die Leber in einer überwiegenden Mehrheit mit dem Bilde der *zentralen Leberläppchennekrose* reagiert; die Bedeutung der zentralen Leberläppchennekrose als Reaktionsform der Leber, welche schon *Fischler* betont hat, wird erneut hervorgehoben und gezeigt, daß diese unter den reaktiven Prozessen der

Leber eine beherrschende Stellung einnimmt; danach besteht der Versuch, den Begriff der sog. serösen Entzündung in der Leberpathologie als eine besonders häufige Reaktionsform in den Vordergrund zu stellen, offenbar nicht zu Recht.

Schrifttum.

Axenfeld, H. u. *K. Brass:* Frankf. Z. Path. **57**, 147 (1942). — *Babes, V.:* Virchows Arch. **136**, 1 (1894). — *Baum, H.:* Z. Anat. **76**, 645 (1925). — Anat. Anz. **67**, 88 (1929). — *Borst, M.:* Münch. med. Wschr. **1932 I**, 253, 298; **1942 I**, 275. — *Budge, A.:* Ber. sächs. Ges. Wiss. Leipzig, Math.-physik. Kl. **27**, 161 (1875). — *Büchner, F.:* Klin. Wschr. **1942 II**, 721. — Luftfahrtmed. **6**, 281 (1942). — *Dieckhoff, J.:* Z. exper. Med. **100**, 654 (1937). — *Dieckhoff, J.* u. *P. Laurentius:* Z. exper. Med. **99**, 597 (1936). — *Disse, J.:* Arch. mikrosk. Anat. **36**, 203 (1890). — *Dobberstein, J.:* Leber und Gallenwege usw. In *Ernst Joests* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, Bd. 2, S. 1. Berlin 1937. — *Doljanski, L.* u. *Fr. Roulet:* Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — *Eppinger, H.:* Die Leberkrankheiten. Wien 1937. — *Eppinger, H., H. Kaunitz* u. *H. Popper:* Die seröse Entzündung. Wien 1935. — *Fischer, B.:* Frankf. Z. Path. **28**, 201 (1922). — *Fischler, F.* u. *A. Hjärre:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, 663 (1928). — *Gerlach, W.:* Die Kreislaufstörungen der Leber. In *Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1, 71. 1930. — *Haberland, H. F. O.:* Die operative Technik des Tierexperiments. In Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, herausgeg. von *E. Abderhalden*, Abt. V, Teil 3 C, H. 1. 1934. — *Heinemann, K.:* Beitr. path. Anat. **98**, 545 (1936/37); **99**, 1 (1937). — *Heinlein, H.:* Virchows Arch. **296**, 448 (1935). — Z. exper. Med. **100**, 661 (1937). — *Henschen, C.:* Arch. klin. Chir. **167**, 825 (1931). — *Herring, P. T.* and *S. Simpson:* Proc. Soc. Lond. **78**, 455 (1906). — *Hueck, W.:* Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — *Jaffé, R.:* Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Springer 1931. — *Landé, K.:* Frankf. Z. Path. **34**, 221 (1926). — *Lee, F. C.:* Contrib. to Embryol. **15**, 63 (1923). — *MacGillavry, Th. H.:* Sitzgsber. Akad. Wiss. Math.-naturwiss. Kl. **50**, II. Abt., 207 (1865). — *MacMahon, H. E.* and *F. B. Mallory:* Amer. J. Path. **7**, 299 (1931). — *Malyschew, B.:* Beitr. path. Anat. **78**, 1 (1927). — *Mancke, R.* u. *W. Siede:* Münch. med. Wschr. **1942 II**, 923, 947. — *Oppel, A.:* Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere, 3. Teil. Jena 1900. — *Peszke, J.:* Inaug.-Diss. Dorpat 1874. — *Pfuhl, W.:* Die Leber. Im Handbuch der mikroskopischen Anatomie, herausgeg. von *W. v. Möllendorff*, Bd. V/2, S. 235. 1932. — *Pichotka, J.:* Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — *Popper, H.:* Virchows Arch. **298**, 574 (1937). —*Pratt, D. W.:* Beitr. path. Anat. **78**, 544 (1927). — *Preisz, H. v.:* Rotlauf der Schweine. Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von *W. Kolle* und *A. v. Wassermann*, Bd. VI/1, S. 449. 1929. — *Ricker, G.:* Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin: Springer 1924. — *Rössle, R.:* Verh. dtsch. path. Ges., 19. Tagg **1923**, 18. — Entzündungen der Leber. In *Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1, S. 243. 1930. — Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — Jkurse ärztl. Fortbildg **33**, H. 1 (1942). — *Roholm, K.* u. *P. Iversen:* Acta path. skand. (Københ.) **16**, 427 (1939). — *Romeis, B.:* Taschenbuch der mikroskopischen Technik, 13. Aufl. 1932. — *Schürmann, P.* u. *H. E. MacMahon:* Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Schwarz, L.:* Virchows Arch. **254**, 203 (1925). — *Siegmund, H.:* Münch. med. Wschr. **1942 I**, 463. — *Wittich, V.:* Zbl. med. Wiss. **12**, 914 (1894). — *Zinck, K. H.:* Veröff. Konstit. u. Wehrpath. **1940**. — Z. Kinderheilk. **62**, 782 (1941).

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien [Prof. Dr. *Hans Eppinger*].)

Über ein neues Fluorochromierungsverfahren und seine Anwendung.

Fluorescenzmikroskopischer Beitrag zur Eiweiß- und Permeabilitätspathologie.

Von

Max Haitinger, Wien und **Paul Geiser**, Basel.

Mit 4 Textabbildungen, darunter 3 farbigen.

(Eingegangen am 12. April 1943.)

I. Allgemeine und spezielle Fluorochromierungstechnik.

Von

M. Haitinger.

1. Die Fluorescenzmikroskopie und das Fluorochromierungsverfahren.

Die Fluorescenzmikroskopie hat durch Schaffung eines lichtstarken Fluorescenzmikroskopes (1931) und durch die Einführung des Fluorochromierungsverfahrens (1933) schon zu beachtlichen Erfolgen geführt, auch auf dem Gebiete der Biologie und Medizin. Zu pathologischen Untersuchungen ist sie noch wenig herangezogen worden. Lediglich der Nachweis des Eiweißes bei serösen Entzündungen (*Haitinger*[15]) und die Untersuchung einer multiplen Sklerose (*Exner*[10]) sind bekannt.

Es sei daher einleitend auf die Grundlagen dieser neuen Methode verwiesen. Sie beruht auf der Beobachtung der Fluorescenzerscheinungen, die durch Einwirkung des u.v. Lichtes* auf das zu beobachtende Objekt entstehen. Dieses muß von einer Lichtquelle beleuchtet werden, die reich an u.v. Strahlen ist; dabei kommt es nicht auf die Gesamthelligkeit dieser Lichtquelle an, sondern auf ihre Flächenhelligkeit und Leuchtdichte. Denn nur jenes U.v., das das Präparat trifft, erregt in diesem Fluorescenz. Dabei muß alles sichtbare Licht, das jede derartige Lichtquelle ausstrahlt, vom Präparat abgehalten werden, weil dieses die Fluorescenzlichter überstrahlen würde. Dies wird durch eine Filterkombination von einem Schwarzglasfilter und einer mit einer 20%igen wässerigen Kupfersulfatlösung gefüllten Küvette erreicht. Dieses *filtrierte* u.v. *Licht* oder *Woodlicht* geht über den Spiegel durch den Kondensor des Mikroskops zum Präparat, in welchem es die fluorescenzfähigen Teilchen zum leuchten bringt. Alles übrige U.v. muß vom Auge abgehalten werden, da es die Augenmedien irritiert, indem es Linse und Retina zum Fluorescieren bringen würde. Dies geschieht durch ein Sperrfilter aus gelbem Glas, das auf das Okular aufgesetzt wird. Sonst ist am

* u.v. = ultraviolett.

Mikroskop nichts zu ändern, jedes bessere Instrument kann auch für die Fluorescenzmikroskopie verwendet werden. Die prinzipielle Einrichtung eines Fluorescenzmikroskopes zeigt Abb. 1.

Was man beobachtet, sind nicht Schattenrisse des Präparates, die durch eine fremde Lichtquelle entstehen, wie bei der Tageslichtmikroskopie, sondern *Selbstleuchter*, die im Präparat selbst liegen. Sie sind außerordentlich klein (man denke nur an Zellkerne, Nucleoli, Bakterien

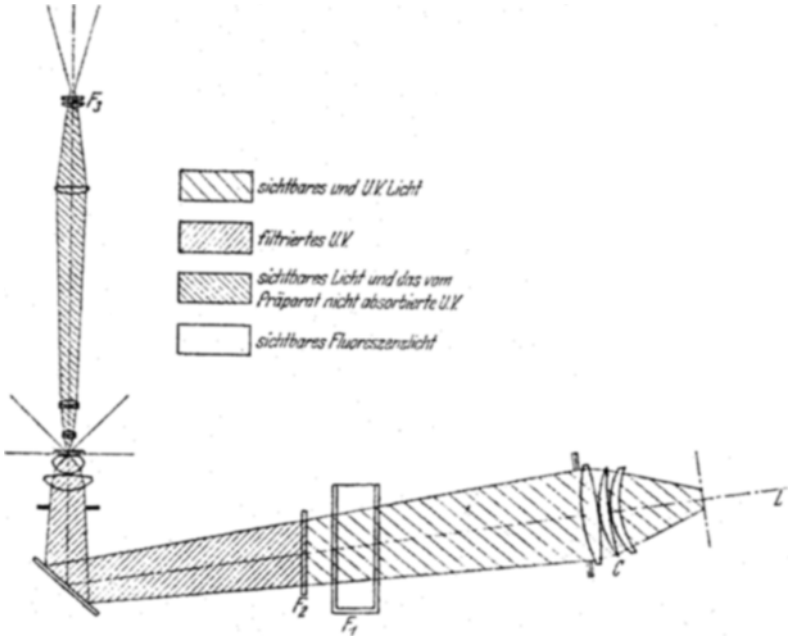


Abb. 1. Prinzip des Fluoreszenzmikroskopes. *L* Lichtquelle, *C* Kollektor, F_1 Kupfervitriolküvette, F_2 Schwarzglasfilter, F_3 Sperrfilter am Okular.

usw.) und daher, so leuchtend sie sich dem Auge darbieten, sehr lichtschwach. Deshalb erfordern mikrophotographische Aufnahmen viel längere Expositionszeiten als bei der Tageslichtmikroskopie. Diese betragen je nach der Vergrößerung 1—30 Min. Dabei ist zu beachten, daß das u.v. Licht viel stärker bleichend wirkt als das Tageslicht, was sich namentlich bei Farbaufnahmen sehr unangenehm auswirkt. Die Expositionszeit kann nur durch Versuche ermittelt werden, doch gelingt es bei einiger Übung bald, daß man unter 3 Aufnahmen mit verschiedenen Belichtungszeiten ein brauchbares Bild erhält. Für die Aufnahme selbst wähle man möglichst kleine Formate, am besten eine Kleinbildkamera und vergrößere das erhaltene Bild. Als Aufnahmematerial kann jede orthochromatische Platte verwendet werden, nur wenn Objekte aufgenommen werden sollen, die rot oder orange fluoreszieren, ist pan-

chromatisches Material notwendig. Für Farbaufnahmen sind, weil man es mit sichtbarem Licht zu tun hat, Tageslichtfilme zu verwenden.

Der energiereichste U.v.-Strahler ist ein Lichtbogen, der zwischen Elektroden aus metallischem Eisen übergeht (*Haitinger*[12]). Er versagt aber bei Wechselstrom und bedarf einer sorgsamen Wartung. Er ist daher heute durch die Quecksilberhochdrucklampe ersetzt, welche diese Nachteile nicht hat. Diese ist zwar im U.v. etwas lichtschwächer als die Eisenbogenlampe, ein Mangel, der durch die außerordentlich lichtstarke Färbung nach dem hier beschriebenen Fluorochromierungsverfahren, vollkommen ausgeglichen ist*.

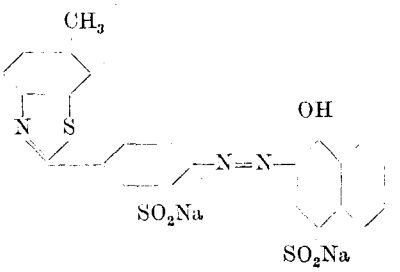
Schon an nativen, also vollkommen unbehandelten Objekten, kann man Fluorescenzerscheinungen beobachten, die wir als *primäre* oder *Eigenfluorescenz* bezeichnen. Während man an pflanzlichen Objekten sehr intensiv leuchtende Eigenfluorescenzen beobachten kann, erscheinen die meisten Gewebselemente des tierischen Organismus immer in verschiedenen Nüancen von Blau, Blaugrau oder Weißlichtblau, also sehr wenig differenziert. Nur die Lipofuscine fluorescieren gelb und das Porphyrin leuchtend rot (vgl. die grundlegende Arbeit von *Hamperl*[17], der alle menschlichen Organe mit Ausnahme des Auges untersuchte, das von *Böck*[4] studiert wurde). Man kann aber durch Behandlung solcher Präparate mit Lösungen fluorescierender Substanzen eine *sekundäre Fluorescenz* hervorrufen, durch welche die einzelnen Gewebselemente in verschiedenen distinkten Farben aufleuchten (*Haitinger* und *Hamperl*[16]). Solche Stoffe heißen *Fluorochrome* und das ganze Verfahren *Fluorochromierungsverfahren*. Durch entsprechende Wahl der Fluorochrome kann man dann gerade jene Gewebselemente farbig darstellen, die man untersuchen will. Diese Methode hat den Vorteil, daß nur sehr verdünnte Lösungen zur Verwendung kommen, die Einwirkungszeiten sehr kurz sind und daß man stets polychrome Bilder erhält, auch wenn man nur ein Fluorochrom verwendet. Die Ursache dieser Vielfarbigkeit hat verschiedene Gründe: Einmal ist es der Umstand, daß einzelne Gewebselemente die Farbe des Fluorochroms annehmen, andere wieder nicht und ihre Eigenfluorescenz beibehalten. Daneben spielt natürlich auch die chemische Affinität der Fluorochrome zu den einzelnen Geweben eine Rolle, ebenso wie der Verdünnungsgrad der verwendeten Stoffe und die Wasserstoffionenkonzentration der einzelnen Gewebeslemente. Viele fluorescierende Substanzen zeigen nämlich gerade in den p_H-Bereichen die für die Zelle in Frage kommen, im u.v. Licht so auffällige Farbumschläge, daß sie als fluorescierende Indikatoren verwendet werden können. Man kann also unter Umständen mit entsprechend gepufferten Lösungen zu neuen Farbunterschieden kommen.

* Wir verwendeten für unsere Untersuchungen die unter der Bezeichnung Lux UV von den optischen Werken C. Reichert in den Handel gebrachte Fluorescenzeinrichtung.

Andererseits ändert sich die Fluorescenzfarbe mit zunehmender Verdünnung oft in einem sehr weiten Spektralgebiet und zwar in der Regel gegen kürzere Wellenlängen. Besonders auffallend ist diese Farbtonänderung bei den Acridinfarbstoffen, die in Lösungen von der Konzentration 1:1000 orangerot bis gelb, aber schon bei 1:5000 bis 1:10000 leuchtend gelbgrün bis grün fluorescieren, was an 20 Farbstoffen dieser Gruppe beobachtet werden konnte. Eine Ausnahme bilden die rein blau und rein gelb fluorescierenden Stoffe, die ihren Farbton beibehalten und nur den Sättigungsgrad ändern. Dies hat seinen Grund darin, daß die letztgenannten nur eine Absorptionsbande besitzen, die übrigen aber mindestens deren zwei, die sich bei der Verdünnung quantitativ verändern (*Haitinger*[13, 14])*.

2. Das neue Eiweißfluorochrom Thiazinrot R.

Auf der Suche nach einem Fluorescenzfarbstoff, der es uns ermöglichen sollte, ins Gewebe ausgetretenes Plasmaeiweiß histologisch zur Darstellung zu bringen, sind wir auf das Thiazinrot gestoßen. Dieser Thiazolfarbstoff von der Formel



hat bisher als Fluorochrom in der Histologie noch keine Verwendung gefunden. Erst nachdem wir unsere histologischen Untersuchungen über diesen Fluorescenzfarbstoff schon weitgehend abgeschlossen hatten, haben wir zufällig gesehen, daß das Thiazinrot schon in der Tageslichthistologie zur Verwendung gelangt ist. Bei *Romeis*[38] fanden wir die Angabe, daß Thiazinrot in Verbindung mit Pikrinsäure zur Bindegewebsdarstellung, in Kombination mit Thionin zur Färbung von Z, M, T und h der quergestreiften Muskulatur sowie der Schaltstücke des Herzmuskels gebraucht werden kann. Das dürften die beiden einzigen bisherigen Verwendungsarten dieses Farbstoffes in der Histologie sein.

Das Thiazinrot — wir verwendeten ein unter der Bezeichnung Thiazinrot R in den Handel gebrachtes Präparat der I.G. Farben A.G. — ist ein feinpulverisierter Farbstoff, der in Wasser gelöst bei Tageslicht eine rubinrote Farbe zeigt. Bestäubt man einen Objektträger ganz fein mit dem Fluorochrom und betrachtet die Farbstoffprobe unter dem Fluores-

* Weitere Aufschlüsse über die hier kurz angedeutete Methodik finden sich in der Monographie über Fluorescenzmikroskopie von *M. Haitinger*[15].

cenzmikroskop, so kann man erkennen, daß er aus zwei verschieden fluorescierenden Komponenten besteht. Man findet Partikelchen von heller vergißmeinnichtblauer Fluorescenz, welche an Zahl nicht stark vertreten sind, aber durch ihre Leuchtkraft auffallen. Weitaus stärker beteiligt sind carminrotfluorescierende Bestandteile, deren Lichtstärke jedoch wesentlich geringer ist. Die einpromillige Thiazinrotlösung zeigt unter der Analysenquarzlampe eine schwach blauviolette Fluorescenz. Bei dieser Farbkonzentration dringt das ultraviolette Licht nur in die äußerste Schicht der Farblösung ein. Bei 10facher Verdünnung tritt eine veilchenblaue bis violette Fluorescenz von ziemlicher Intensität auf. In der Konzentration von 1:100000 ist die Farbe rein blau, die Farbintensität ist gegenüber der Lösung 1:10000 eher etwas geringer. Sowohl im Auf- als auch im Durchlicht erhalten wir dieselben Resultate. Wie also der Verdünnungsversuch lehrt, wechselt die Farbe mit Abnahme der Konzentration von violett gegen blau. In 70% Alkohol gelöst (1:10000) erhalten wir eine intensive Lilafluorescenz. Das Thiazinrot zeigt weiter eine ausgesprochene „p_H-Unempfindlichkeit". Wir haben das Verhalten im p_H-Bereich von 3,5—8 geprüft und keine Änderung der Fluorescenz gegen jene der wässerigen Lösung wahrnehmen können. Es scheint einzig im stark sauren Gebiet die Fluorescenz eine Spur schwächer zu werden. Wir erwähnen nur nebenbei, daß schon die Lösung 1:1000 molekulardispers ist (im Gegensatz z. B. zu Kongorot). Bei Zusatz zu Serum haben wir nun ein ganz auffälliges Verhalten feststellen können, welches unseres Wissens bis jetzt noch bei keinem Fluorochrom bekannt geworden ist. Wenn wir uns eine Serumverdünnung von 1:100 herstellen, so fluoresciert diese blaßbläulich, setzt man dem verdünnten Serum so viel Thiazinrot zu, daß dieses darin in einer Konzentration von 1:100000 gelöst ist, so tritt im ultravioletten Licht ein Farbumschlag auf: Die Lösung fluoresciert jetzt intensiv hellrot. Ein Vergleich der Serum- und Thiazinrotfluorescenz ergibt, daß dieser Farbumschlag niemals auf einer Mischung von zwei Fluorescenzfarbtönen allein beruhen kann. Da enteiweißtes Serum nach Thiazinrotzusatz diesen Umschlag vermissen läßt, so dürfen wir daraus folgern, daß diese *metachromatische Fluorochromierung in vitro* für die Serumeiweißkörper spezifisch ist. Die Entscheidung, an welchen Eiweißkörper das Thiazinrot gebunden wird, ist dagegen schon sehr schwer zu treffen. Versuche an reinen Albumin-, Euglobulin- und Pseudoglobulinlösungen* ergaben keine vollständig eindeutigen Resultate. Immerhin kann so viel gesagt werden, daß die Albuminlösung die schönste Metachromasie gibt, die Euglobulinlösung die schwächste. Man darf dabei aber nicht vergessen, daß die Prüfung an denaturiertem Eiweiß vorgenommen wurde, ein bindender Schluß ist deshalb nicht gestattet. Möglicherweise wird diese Frage mit der von

* Für die Herstellung dieser Lösungen sind wir Herrn Dr. *Schmidt* zu Dank verpflichtet.

Bennhold[3] ausgearbeiteten Entmischung durch Kataphorese zu klären sein. Diesbezügliche Versuche haben wir nicht unternommen.

Wenn wir versuchen wollen, den Farbumschlag des Thiazinrots nach Serumzusatz zu erklären, so können wir uns dazu eines von *Bennhold*[3] angegebenen Modellversuchs bedienen: Wasser, dem man 0,75 mg-% grünfluorescierendes Laktoflavin und 1 mg-% rotfluorescierendes Photodyn zusetzt, zeigt eine Grünfluorescenz, gibt man die gleichen Konzentrationen beider Substanzen nicht zu Wasser, sondern zu Serum, so resultiert eine reine Rotfluorescenz. Eine Erklärung findet dieses Phänomen nach *Bennhold*[3] darin, daß Lactoflavin durch das Euglobulin, Photodyn durch das Albumin gebunden wird. Folgt man der Annahme, daß die Albuminteilchen einen Globulinkern umschließen, so kann nur die Fluorescenz der ans Albumin adsorbierten Fluorochrome in Erscheinung treten. Möglicherweise gilt diese Erklärung auch für das Thiazinrot, dem ja eine Blau- und Rotkomponente zukommt. Wir müßten also annehmen, daß die in wässeriger Lösung vollständig zurücktretende Rotkomponente, im Serum durch Adsorption ans Albumin gebunden, die an den Globulinkern adsorbierte Blaukomponente — um einen Ausdruck von *Bennhold*[3] zu gebrauchen — völlig abschirmt. Dies ist um so wahrscheinlicher, als eine Euglobulinlösung mit Thiazinrot versetzt, nur eine ganz geringe Metachromasie erkennen läßt (fehlende Abschirmung durch die Albuminteilchen?). Immerhin kann dieser Erklärungsversuch nicht voll befriedigen, da auch eine reine Albuminlösung nach Thiazinrotzusatz eine sehr schöne Rotfluorescenz zeigt. Wir sehen uns deshalb zur Annahme gezwungen, daß die Rotkomponente des Thiazinrots durch den Vorgang der Adsorption an das Albumin bezüglich ihrer Fluorescenz eine Intensitätssteigerung erfährt, so daß die in wässeriger Lösung sonst stärkere Blaukomponente vollständig zurückgedrängt wird.

Es sind jetzt schon zahlreiche Eiweißfluorochrome bei der intravitalen Fluorescenzmikroskopie zur Untersuchung gelangt. Nach *Pfaff* und *Herold*[37] werden folgende Fluorescenzfarbstoffe an die Albumine gebunden: Le 71, Fluorescin, Fluorescein, Photodyn, Fluoresceinsulfosäure, Umbelliferronsäure, Primulin und Tetrajodfluorescin. Wenn also auch dem Thiazinrot eine Albuminbindung zukommt, so stellt das wohl nichts Besonderes dar. Erst dadurch, daß sich dieses Haftvermögen auch am histologischen Schnitt von fixiertem und eingebettetem Gewebe nachweisen läßt, wie wir noch weiter unten sehen werden, kommt dem Thiazinrot eine Sonderstellung zu. Ob es sich auch für Zwecke der Intravitalmikroskopie als geeignet erweist, muß erst die Zukunft lehren. Wir konnten feststellen, daß es sowohl beim Kaninchen als auch beim Menschen vollständig ungiftig ist. 20 ccm der 1%igen Lösung können beim Menschen ohne Bedenken intravenös verabreicht werden. In vivo scheint die Bindung an die Serumeiweißkörper eine sehr lockere zu sein, schon nach 3 Stunden ist der Farbstoff aus dem Serum verschwunden.

Wie aus einem Versuch am Kaninchen hervorgeht, erfolgt die Ausscheidung sehr rasch durch Leber und Nieren: 45 Min. nach intravenöser Injektion von 20 ccm einer 1%igen Thiazinrotlösung ist der ganze Dünndarminhalt vom Farbstoff vollständig durchtränkt, das Gallen- und Harnblasenpunktat läßt ebenfalls reichlich Thiazinrot nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das Thiazinrot, ein Azofarbstoff aus Thiazolbasen, aus einer Blau- und Rotkomponente besteht. In wässeriger Lösung überwiegt die Blaufluorescenz, bei Zusatz von Albumin oder Serum tritt ein Umschlag in Rot auf. Dieser beruht auf einer Adsorption der Rotkomponente wohl vorwiegend an das Albumin, was eine Intensitätssteigerung ihrer Fluorescenz zur Folge hat. Diese in vitro nachweisbare Adsorption ist in vivo ziemlich locker, 0,2 g beim Menschen intravenös gespritzt, sind schon nach 3 Stunden vollständig aus dem Plasma verschwunden. Die Ausscheidung erfolgt durch Leber und Nieren.

3. Die Euchrysin-Thiazinrotfluorescenzfärbung zur Darstellung von Eiweiß im Gewebe.

Es seien einige allgemeine Bemerkungen zur Fluorochromierungstechnik von Paraffinschnitten vorausgeschickt. Die Entparaffinierung erfolgt in der üblichen Art und Weise. Nebenbei sei hier erwähnt, daß man schon den nichtentparaffinierten Schnitt für eine orientierende Beobachtung im Fluorescenzlicht verwenden kann, welche durch die Eigenfluorescenz der Gewebe zur Organdiagnose meistens genügt. Die schwach blaue Fluorescenz des Paraffins stört dabei nur wenig. Auf jeden Fall ist es zu empfehlen, vor der Färbung das entparaffinierte Präparat nach kurzer Wässerung unters Fluorescenzmikroskop zu legen zur Beurteilung der Eigenfluorescenz, um sich so vor späteren Täuschungen zu schützen (z. B. die gelbbraune Fluorescenz des Lipofuscins) und auch bei Verwendung mehrerer Fluorochrome, um die einzelnen Phasen der Färbung einwandfrei verfolgen zu können. Die Fluorochromierung selbst bietet gegenüber den Färbungen der Tageslichtmikroskopie keine Besonderheiten. Soll ein Fluorochrom zur Verwendung gelangen, welches bisher für histologische Zwecke noch nicht angewendet wurde, so empfehlen wir folgendes Vorgehen:

1. Es wird der Farbstoff auf seine Reinheit geprüft, indem ein Objektträger mit einer Probe des zu untersuchenden Fluorochroms leicht bestäubt und unter dem Fluorescenzmikroskop betrachtet wird. Dies ist um so notwendiger, als die meisten Fluorescenzfarbstoffe Gemische darstellen.

2. Man stellt im Verdünnungsversuch der wässerigen Lösung die Abhängigkeit der Fluorescenzfarbe von der Konzentration fest.

3. Man prüft die Fluorescenz bei Anwendung verschiedener Lösungsmittel (Alkohol, Chloroform, Toluol usw.).

4. Es ist notwendig, auch die Fluorescenz bei verschiedenem p_H zu untersuchen zur Feststellung, ob eine p_H-Empfindlichkeit besteht und wenn ja welches p_H als optimal zu verwenden ist. Erst nach Beantwortung dieser Fragen gehen wir zu Fluorochromierungsversuchen an Schnitten über. Dabei hat sich uns außer dem von *Haitinger* und *Hamperl*[16] für diese Zwecke verwendeten Gaumensegel als Testpräparat auch die Niere als ein sehr geeignetes Objekt erwiesen, welches bei Verwendung anderer Fluorochrome bisher keine brauchbare Differenzierung ergeben hat. Zur Ermittlung der Färbedauer verwendet man am besten eine stark verdünnte Lösung und entsprechend lange Färbezeiten. Für die definitive Färbung kann man dann wieder unter Abkürzung des Fluorochromierungsverfahrens zu etwas konzentrierteren Lösungen übergehen. Für die Wässerungsdauer des gefärbten Präparates kann man als Regel geben, daß nur so lange in fließendem Leitungswasser gewässert werden soll, bis der Objektträger in der Umgebung des Präparates vollständig fluorescenzfrei ist. Um Dauerpräparate zu erhalten, trocknet man den Objektträger vorsichtig mit einem harten Filtrierpapier* (zur Vermeidung von fluorescierenden Cellulosefasern) und schließt das Präparat in fluorescenzfreies Immersionsöl ein. Zuletzt ist das Deckglas noch zu umranden, um die Austrocknung des Einschließungsmittels zu verhindern. Wir haben dazu versuchsweise eine dünne Celloidinlösung verwendet, der Abschluß war jedoch nicht immer ein vollständiger, auch ist es bei einzelnen Präparaten zu einer Vermischung des Celloidins mit dem Immersionsöl gekommen, wodurch die Färbung unbrauchbar wird. Zur Umrandung dürfte die unter dem Namen „Gal" von den Optischen Werken *C. Reichert*, Wien, gelieferte Flüssigkeit am geeignetsten sein.

Unter Berücksichtigung dieser allgemeinen Arbeitsregeln haben wir es unternommen, eine Färbung auszuarbeiten, welche es ermöglichen soll, aus den Gefäßen ausgetretenes Eiweiß darzustellen oder den Bluteiweißgehalt der Gewebe zu schätzen. Wie wir im vorherigen Abschnitt gesehen haben, ist das Thiazinrot ein Fluorochrom, welches zu den Eiweißkörpern des Blutplasmas eine Affinität besitzt und an diese gebunden im Ultraviolettlicht eine Metachromasie aufweist. Es ist deshalb ein ähnliches Verhalten auch am histologischen Schnitt zu erwarten. Um aber Präparate zu erhalten, welche eine Beurteilung gestatten, ist eine orientierende Kernfärbung unumgänglich. Dafür hat sich uns das als Kernfarbstoff bisher noch wenig verwendete Euchrysin 2 GNX (ein Dimethyldiaminoakridinfarbstoff) als sehr brauchbar erwiesen, besonders auch deshalb, weil das Euchrysin in jenem Bereich, der für uns in Frage kommt, p_H-unempfindlich ist, auf eine Pufferung also verzichtet werden kann. Dieses Fluorochrom besteht ebenfalls aus zwei Komponenten: Die Objektträgerprobe ergibt leuchtend gelbgrüne Partikelchen und weit zahlreichere, dafür aber schwächer fluorescierende braunrote Teilchen.

* *Schleicher* und *Schüll* B 575 hart.

Der Verdünnungsversuch zeigt sowohl im Auf- als im Durchlicht bei 1:1000 eine schmutzig gelbe Fluorescenz, die Lösung 1:10000 fluoresciert (wie alle untersuchten Akridinfarbstoffe) intensiv gelbgrün, eine weitere 10fache Verdünnung weist eine etwas schwächere rein grüne Farbe auf. Wir haben die Färbung als Succedanfärbung ausgearbeitet, weil ein Euchrysin-Thiazinrotfarbgemisch nur wenige Stunden haltbar ist. Prinzipiell ist aber auch die Simultanfärbung möglich, dabei ist allerdings zu beachten, daß die konzentrierten Farblösungen sich nicht mischen lassen.

Die Succedanfärbung gestaltet sich wie folgt:

1. Abspülen des entparaffinierten Schnittes in Leitungswasser
2. Euchrysin 2 GNX 1:10000 . . . . . $2^1/_2$ Min.
3. Leitungswasser . . . . . 2 Min.
4. Thiazinrot R 1:10000 . . . . . 30 Sek.
5. Leitungswasser . . . . . 2 Min.
6. Gesättigte, wässerige Aluminiumsulfatlösung . . . 2 Min.
7. Leitungswasser . . . . . 2 Min.

Um einwandfreie Resultate mit dieser Färbung zu erhalten, sind folgende Punkte zu berücksichtigen. Die Fixation der Gewebsstücke ist nicht gleichgültig. Die übliche Formolfixation erweist sich als ungeeignet. Deshalb liefert die Färbung an Gefrierschnitten keine brauchbaren Resultate. Die *Carnoy*sche Fixierungsflüssigkeit hat sich uns am besten bewährt. Bei der Einbettung kann die Methylbenzoatcelloidinmethode Verwendung finden. Die bläuliche Fluorescenz des Celloidins wirkt sich dabei am Schnitt nicht mehr aus. Gegen das Aufkleben der Schnitte mit Eiweißglycerin hatten wir anfänglich Bedenken. Wir haben uns aber davon überzeugen können, daß in der geringen Schichtdicke, welche dabei Verwendung findet, die Färbung des Schnittes in keiner Weise beeinträchtigt wird. Die Farblösungen stellen wir uns jeweils aus einer einpromilligen Stammlösung her, die in dunkler Flasche lange haltbar ist. Die fertigen Farblösungen 1:10000 sind bei täglichem Gebrauch mindestens 14 Tage in der Färbeschale verwendbar. Die unter 6. aufgeführte gesättigte Aluminiumsulfatlösung ist sehr wichtig. Wir haben anfänglich darauf verzichtet, mußten aber bald sehen, daß ohne diese Behandlung die Präparate schon nach wenigen Tagen durch Abblassen unbrauchbar geworden waren. Die Behandlung mit Aluminiumsulfat bewirkt eine Farblackbildung, so daß auf diese Weise die Farbtöne fixiert werden und in ihren ursprünglichen Farben monatelang haltbar bleiben. Dies ist aber nicht der einzige Vorteil der abschließenden Beizung in Aluminiumsulfat. Wir haben verschiedentlich beobachten können, daß nach der Beizung Farbtöne auftraten, welche vorher fehlten. Die wässerige gesättigte Aluminiumsulfatlösung bildet also auch einen integrierenden Bestandteil der Färbung. Es ist notwendig, die Beize jeweils frisch herzustellen, da sich schon nach wenigen Tagen Schimmelpilze

darin ansetzen können, besonders wenn die Lösung nicht luftdicht abgeschlossen wird.

Bei Einhaltung dieser technischen Vorschriften erhalten wir an 3—5 μ dicken Paraffinschnitten folgendes Färberesultat: Die Kerne, insbesondere Kernmembran und Nucleolus, färben sich gelbgrün, das Protoplasma blaßgrünlich. Das Bindegewebe weist eine verschiedene Differenzierung auf. Während sich das lockere interstitielle Bindegewebe, ebenso wie die Capillarwände und die Erythrocytenmembranen, blaßbraun färbt, läßt das geflechtartige sowie das fibröse Bindegewebe eine hellblaue, hie und da auch ins Violette spielende Farbe erkennen (z. B. bei Markfibrose der Niere). Die Muskelfasern färben sich lichtblau bis blaugrün. Eine Querstreifung ist weder am Skelet- noch am Herzmuskel nachweisbar. In normalen Organen zeigt das Thiazinrot in der angegebenen Färbedauer nur eine ganz unbedeutende Affinität zur Muskelfaser. Unter pathologischen Bedingungen kann sich das jedoch, wie wir noch weiter unten sehen werden, grundlegend ändern. Die elastischen Fasern, besonders die Elastica interna und externa der Gefäße, welche sich ja schon durch die Eigenfluorescenz von den übrigen Gewebsbestandteilen abheben, sind auch im fluorochromierten Präparat leuchtend blauweiß dargestellt, hie und da, besonders in der Aorta, haben wir auch einen leicht rötlichen Farbton gesehen, eine starke Rotbraunfärbung der Elastica ist jedoch nicht mehr als normal anzusprechen. Das in den Gefäßlichtungen liegende Plasmaeiweiß weist eine intensiv braune Farbe auf. Weshalb sich auch die Erythrocytenmembranen in einer ähnlich braunen Farbe färben, vermögen wir nicht mit Sicherheit anzugeben. Wir haben nicht den Eindruck, daß es sich dabei einfach um die Darstellung des Plasmanetzes handelt, in dessen Lücken die wegen ihres Eisengehaltes nichtfluorescierenden Erythrocyten liegen. Vielleicht ermöglicht die den Erythrocyten sicher anhaftende zarte Eiweißhülle die Fluorochromierung. Dieses Verhalten beeinträchtigt jedoch den Wert der Färbung als Eiweißfärbung keineswegs. Wir bemerken hier gleich, daß sich unsere Hoffnung, eine spezifische Albuminfärbung zu erhalten, nicht erfüllt hat. Auch wenn wir eine gewaschene Fibrinflocke einbetten und nach unserer Methode färben, erhalten wir eine Braunfärbung. Die Euchrysin-Thiazinrotfärbung gibt uns eine Differenzierungsmöglichkeit zwischen zelleigenem Protoplasmaeiweiß und den Plasmaeiweißkörpern des Blutes in die Hand. Auf das sehr auffällige färberisch differente Verhalten von lockerem interstitiellem und dem fibrösen und geflechtartigen Bindegewebe werden wir weiter unten noch zurückkommen.

Was die Beurteilung von fluorochromierten Präparaten anbelangt, so sind es verschiedene Dinge, die dem nicht geübten Beobachter Schwierigkeiten bereiten. Schon die vollständig anderen, oft sehr leuchtkräftigen Farben, verändern das Bild so grundlegend, daß es für den Anfänger notwendig erscheint, die Tageslichtmikroskopie vergleichend zu Hilfe

zu ziehen. Vor allem ist es auch der dunkle Untergrund, der einem die Fluorescenzbilder fremdartig erscheinen läßt. Dem Neuling fallen deshalb gewöhnlich beim ersten Blick ins Fluorescenzmikroskop die Gewebslücken durch ihre schwarze Farbe am meisten auf. Es ist außerdem der Nüancenreichtum der Fluorescenzfärbung ein völlig ungewohnter, wobei die zahlreich vertretenen Farben häufig noch fließende Übergänge erkennen lassen, die von der Tageslichtmikroskopie her bekannte scharfe Kontrastierung fehlt oft. Auch die strukturelle Differenzierung des Gewebes läßt nicht selten letzte Feinheiten vermissen, so haben wir in der Muskulatur *nie* eine Querstreifung erkennen können. Dies alles ist jedoch kein Nachteil der Fluorescenzmikroskopie, die ja nicht einen komplizierten und außerdem unnötigen Ersatz der gebräuchlichen Methoden darstellen, sondern Probleme lösen soll, die uns das Tageslichtmikroskop bisher nur unvollkommen zu enträtseln vermochte. Wir sehen deshalb die Zukunft der Fluorochrommethoden weniger in der Erschließung feinster struktureller Einzelheiten als vielmehr in der Möglichkeit, diese Methode zu *mikrochemischen* Untersuchungen heranzuziehen.

Ist schon die Beurteilung von Fluorochrompräparaten mit einigen Schwierigkeiten verbunden, die aber mit wenig Übung leicht zu überwinden sind, so ist das für die Reproduktion des Gesehenen noch in bedeutend vermehrtem Maße der Fall, besonders dann, wenn wie bei der Euchrysin-Thiazinrotmethode die Färbung gegen die Belichtung mit ultravioletten Strahlen nicht unempfindlich ist. Man mache es sich deshalb zur Regel, die Präparate nicht unnötig lange unter dem eingeschalteten Fluorescenzmikroskop liegen zu lassen. Bei unserer Färbung bleicht ein Gesichtsfeld schon nach halbstündiger Belichtung deutlich aus, was wohl für die visuelle Beobachtung gleichgültig ist, da solche Beobachtungszeiten kaum in Frage kommen, dagegen wirkt sich dieser Umstand für die Reproduktion, sei es durch Farbphoto oder Farbzeichnung, sehr unangenehm aus, so daß die farbige Reproduktion niemals imstande ist, die Leuchtkraft der Farben und ihre feinsten Nüancen wiederzugeben. Man möge sich deshalb bei der Betrachtung der Abbildungen darüber klar sein, daß sie nur einen sehr unvollkommenen Eindruck dessen vermitteln, was in Wirklichkeit zu sehen ist.

II. Die Anwendungsmöglichkeiten des neuen Fluorochromierungsverfahrens in der Pathologie.

Von

P. Geiser.

In Histologie und Pathologie sind die bisher gebräuchlichen und tausendfach bewährten Färbemethoden mit ihren vielen Modifikationen derart zahlreich, daß die Befürwortung einer völlig neuen Färbung wohl auf allergrößte Skepsis stoßen muß und nur dann Berechtigung hat, wenn

es mit dieser Methode gelingt, Dinge zur Darstellung zu bringen, die geeignet sind, unsere Erkenntnisse über das krankhafte Geschehen im Organismus, sei es in rein morphologischer oder auch in physiologisch-chemischer Hinsicht zu vertiefen. Es ist deshalb der Zweck der folgenden Darstellung, in einem kurzen Streifzug durch verschiedene Gebiete der Pathologie, die aber alle einen inneren Zusammenhang aufweisen, die praktische Brauchbarkeit der neuen Fluorescenzfärbung zu erhärten. Es kann sich dabei natürlich nicht darum handeln, das ganze riesige Gebiet der Eiweißpathologie zu bearbeiten, sondern es soll an Beispielen, die wir ihm Rahmen des uns zur Verfügung stehenden Materials herausgreifen, versucht werden, unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet mittels des Fluorescenzmikroskopes zu fördern.

Wenn wir zu diesem Zwecke mit einem der klassischen Beispiele der Eiweißpathologie beginnen, der *Amyloidose*, so nur deshalb, weil wir hier den Eiweißkörper in konzentrierter, morphologisch leicht faßbarer Form vor uns haben, also ein Schulbeispiel, um unsere Färbung zu prüfen. Es möge zunächst eine kurze Übersicht über die Histochemie des Amyloids in ihrer historischen Entwicklung Platz finden, nicht aus geschichtlichem Interesse, sondern weil wir daraus wichtige Konsequenzen ableiten können, welche im Zusammenhang mit unseren Resultaten von Bedeutung sind.

Nachdem *Virchow*[44] im Jahre 1853 an den Corpora amylacea die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion entdeckt und diese Gebilde deshalb als Cellulosekörperchen angesprochen hatte, konnten *Friedreich* und *Kékulé*[11] schon wenige Jahre später die Eiweißnatur des Amyloids durch chemische Analyse sicherstellen. Für die Eiweißnatur führten sie außerdem die positive Jodreaktion von altem Fibrin ins Feld. Die chemische Analyse ergab zudem beträchtliche Mengen von Cholesterin. Von *Modrzejewski*[34] stammt die erste brauchbare Methode zur Isolierung des Amyloids durch Verdauung mit salzsaurer Pepsinlösung. Das Amyloid wurde, wenn auch nicht nativ, so doch in einem von Gewebsbestandteilen freien Zustand erhalten. In den Abbauprodukten des so gereinigten Amyloids ließen sich Tyrosin und Leucin nachweisen. Die Chondroitinschwefelsäure spielt seit den Untersuchungen von *Oddi*[36] und später von *Krawkow*[22] in der Histochemie und Genese des Amyloids eine große Rolle. *Krawkow* führt in seinen Untersuchungen an, daß die Jodreaktion von der physikalischen Beschaffenheit abhängt, während die Metachromasie mit Methylviolett chemischer Natur sein soll. Seit *Krawkow* wird das Amyloid als ein Eiweißchondroitinschwefelsäureester angesehen. *Neuberg*[35] rechnet auf Grund seiner chemischen Analysen das Amyloid zu den basischen Eiweißkörpern. Er bezeichnet das Amyloid als einen in Metamorphose befindlichen Eiweißkörper. Ein „Protaminkern" nimmt nach seinen Untersuchungen einen überwiegenden Anteil im Amyloidmolekül. Durch *Hanssen*[18] ist die Untersuchungsmethodik des Amyloids einen wesentlichen Schritt weiter gebracht worden. Er isolierte aus Sagomilzen die Sagokörnchen mechanisch durch Schütteln und Auswaschen. Dieses Amyloid enthielt keine Chondroitinschwefelsäure. Die Methylviolettreaktion soll nach *Hanssen* dem Eiweißsubstrat zukommen, die Jodreaktion dagegen einer unbekannten veränderlich beigemengten Substanz. Die Untersuchungen von *Mayeda*[33] stehen in krassem Gegensatz zu denen von *Neuberg:* Das Amyloid enthält Histidin, die Menge des Arginins und Lysins ist bedeutend geringer als beim Histon, das Amyloid ist frei von Chondroitsäure, der Hexonbasengehalt ist gegenüber

normalen Organen nicht vermehrt. Die ausgedehntesten Untersuchungen über die Mikrochemie des Amyloids an Hand des färberischen Verhaltens verdanken wir wohl *Leupold*[30]. Das Amyloid wird hier bereits als ein Komplex von Eiweißkörpern bezeichnet. Die typischen Amyloidreaktionen sind nicht an die Eiweißgrundsubstanz gebunden. *Schmiedeberg*[40] spricht wenige Jahre später bereits von 8 verschiedenen Amyloidarten, je nachdem die Farbreaktionen ausfallen. *Eppinger*[8] konnte in einem besonders günstigen Fall eine chemische Analyse durchführen: Es handelte sich dabei um ein tumorförmiges Amyloid des linken Leberlappens, das keinem mechanischen oder chemischen Reinigungsprozeß unterzogen werden mußte. So gelangte erstmalig natives unverändertes Amyloid zur Analyse. Dieses erwies sich als phosphor- und schwefelfrei, enthielt reichlich Tyrosin, es fehlten Cystin und Histidin. Das Verhältnis von C:N war dasselbe wie in anderen Proteinen. *Karczag, Paunz* und *Németh*[21] befaßten sich mit einer rein physikalischen Eigenschaft des Amyloids, nämlich der elektrostatischen Ladung. Diese besitzt eine stärkere Negativität als die des Bindegewebes. Die chemischen Untersuchungen von *Arndt*[2] und *Doerken*[6] stelltn lediglich die Übereinstimmung des Leberamyloids von Serumpferden mit dem menschlichen Amyloid fest. In einem von *Bürümcekci*[5] mitgeteilten Fall von Paraamyloidose konnte *Hinsberg* den Gehalt der einzelnen Organe an Chondroitinschwefelsäure bestimmen (435—2172 mg-%). Auch *Johanssen* und *Wahlgren*[20] halten an dem Chondroitinschwefelsäuregehalt des Amyloids fest auf Grund der Metachromasie mit Toluidinblau, welche für Schwefelsäureester mit hohem Molekulargewicht charakteristisch sein soll. Sehr interessant sind die Untersuchungen von *Hass* und *Schulz*[19], welche eine neue Methode zur Isolierung des Amyloids von anderen Gewebselementen ausgearbeitet haben. Das Amyloid wurde aus Gefrierschnitten von Amyloidlebern in einer Phosphatpufferlösung von $p_H = 11$ isoliert. Es ließen sich je 3 verschiedene Amyloidarten trennen: Gewöhnliches Amyloid, doppeltbrechendes und ein in alkalischer Flüssigkeit schwer lösliches, das sich mit Kongorot färbt. Es werden ferner zwei Proteinfraktionen unterschieden: Die erste bleibt bei Neutralisierung des Lösungsmittels in Lösung, fällt bei Halbsättigung mit Ammonsulfat, bei Säurezusatz oder bei Dialyse gegen Wasser aus. Die zweite ist löslich in verdünnter Säure und destilliertem Wasser. Sie fällt bei Halbsättigung mit Ammonsulfat ebenfalls aus.

Aus dieser Zusammenstellung mit ihren zahlreichen unlösbaren Gegensätzen kann nur eine Schlußfolgerung gezogen werden. *Leupold*[31] hat es wohl als einer der ersten schon lange klar ausgesprochen: „Es sind die Widersprüche, welche die chemischen Untersuchungen gezeitigt haben, nicht anders zu erklären, als daß das Amyloid verschiedener Herkunft nicht immer gleich gebaut ist, daß also das „Amyloidprotein" kein unabänderlicher Körper von immer gleicher Zusammensetzung ist." Dieser im Jahre 1924 geprägte Satz hat zwar durch die zuletzt erwähnten Untersuchungen von *Hass* und *Schulz* seine klare Bestätigung gefunden, dagegen fehlte in der histologischen Färbetechnik bis jetzt noch ein richtiges Analogon dazu. Wohl kennt man schon lange den atypischen Ausfall der „typischen" Amyloidreaktionen, man hat auch etwas vage von der „Launenhaftigkeit" der Amyloidfärbungen gesprochen (*Lengh*[26]). Immerhin war es möglich, durch Ausführung verschiedener Färbungen Unterschiede feststellen zu können. So sind nach *Apitz*[1] die Paraproteine alle durch Kongorot färbbar, unterscheiden sich aber untereinander noch im Ausfall der *Masson*- und *Weigert*-Färbung. Solche Unterscheidungen

können wir nun auch mit einer einzigen technisch sehr einfachen Methode, der Euchrysin-Thiazinrotfärbung, am Amyloid durchführen.

Unseren Untersuchungen liegt folgendes Material zugrunde: 3 Amyloidosen verschiedenen Grades der Milz, 3 der Niere, 1 der Leber, 1 Paraamyloidose des Herzmuskels, 1 *Bence-Jones*-Nephrose, ferner 1 Leberamyloid eines Serumpferdes und 6 experimentelle Mäuseamyloidosen, die wir uns nach dem Verfahren von *Kuczinsky*[23, 24, 25]) hergestellt haben. Das Resultat soll an Hand einiger Beispiele besprochen und teilweise mit Abbildungen belegt werden.

Wir sind mit unserer Fluorochromierung in einer Niere erstmalig auf Amyloid gestoßen und haben gesehen, daß die in den Glomerulis abgelagerte amyloide Substanz durch das Euchrysin stark grün gefärbt wird. Es fiel uns jedoch schon bei diesem Präparat auf, daß man nicht selten das grüne Amyloid von einem braunen Saum umgeben sieht. Wir glaubten zunächst das so erklären zu können, daß man am Rande des grünen Amyloids noch Reste von braungefärbtem noch nicht in Amyloid umgewandelten Serumeiweiß findet. Beim zweiten Präparat, einem Leberamyloid vom Serumpferd stellten wir enttäuscht fest, daß hier die amyloiden die Capillaren erdrückenden Stränge sich in ihrer Färbung vom Serumeiweiß kaum unterscheiden lassen, erst das dritte Präparat, eine ausgedehnte Paraamyloidose des Herzmuskels, brachte Klärung. Bei schwacher Vergrößerung fallen hier sofort leuchtend grün gefärbte Knötchen und Areale auf, welche in ein Maschen- und Netzwerk brauner Stränge eingelassen sind, die wiederum die blau bis blauviolett hervortretenden Muskelfasern umschließen. Dies ist besonders dort deutlich zu erkennen, wo die Muskelfasern quer getroffen sind. Der Eindruck der Ummauerung der Muskelfasern durch dieses Netzwerk amyloider Substanz wird durch die zahlreichen schwarzen Gewebslücken etwas verwischt, ist jedoch an den Stellen, an welchen die fixierungsbedingte Schrumpfung nicht so stark in Erscheinung tritt, klar zu erkennen. Zahlreiche kleinere und größere Gefäße treten durch Ablagerung leuchtend grünen Amyloids sehr auffällig hervor. Bei mittlerer Vergrößerung erkennt man die teils völlige teils herd- oder auch sektorenförmige amyloide Umwandlung ihrer Wandung. Eine Kernfärbung fehlt in diesem Präparat offenbar deshalb, weil der Kernfarbstoff zu einem Teil des abgelagerten Amyloids eine besondere Affinität aufweist. Es lassen sich nicht selten fließende Übergänge des braunen in das grüne Amyloid erkennen. Hier tritt klar zu Tage, daß dieser Herzmuskel zwei Amyloide von verschiedenem färberischen Verhalten enthält.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß es prinzipiell möglich ist, mit dem Thiazinrot auch eine brauchbare Tageslichtamyloidfärbung zu erhalten (etwa 15 Min. Färbedauer mit der 1%igen Lösung). Das erhaltene Bild ähnelt dem der Kongorotfärbung. Außerdem ist es aber noch möglich, dasselbe Präparat unters Fluorescenzmikroskop zu legen und ebenfalls wieder als Amyloidfärbung zu verwenden, allerdings ist dann alles Amyloid gleichmäßig rot gefärbt. Eine Differenzierung

verschiedener Amyloide findet natürlich nicht statt, da die verwendete Lösung für das Thiazinrot als Fluorochrom zu konzentriert und die Färbedauer viel zu lange ist. Wir glauben aber, daß dieser Möglichkeit, *Tageslicht- und Fluorescenzfärbung* im gleichen Präparat zu vereinigen, große Bedeutung zukommt.

Die Abb. 2 läßt eine weitere Nüancierung der Amyloidfärbung erkennen. Es handelt sich um eine größere interstitielle Amyloidablagerung in der Niere. Die Tubuli sind teilweise noch erhalten und erkennbar.

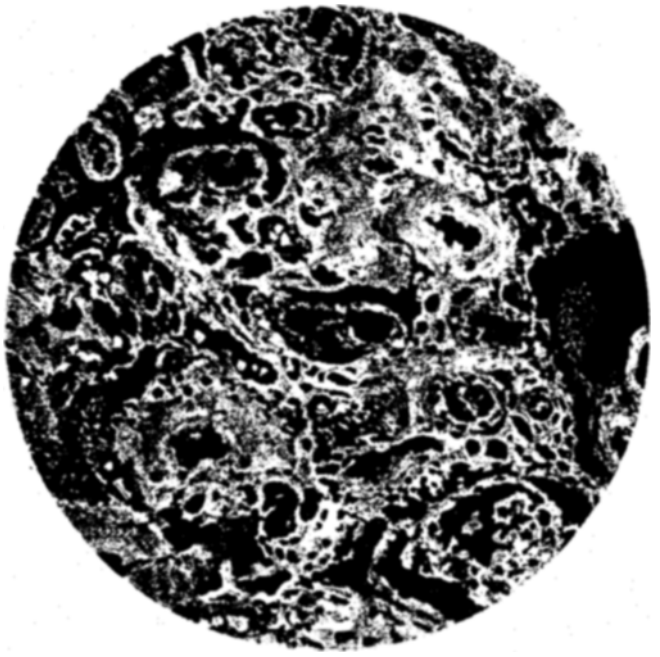


Abb. 2. Amyloidose der Niere. Optik: Fluorescenzmikroskop Lux UV. der Firma Reichert. Obj. 30×; Ok. 5×.

Das Amyloid zeigt hier eine Differenzierung vom zarten Gelbgrün im Zentrum des Gesichtsfeldes bis zum tiefsten Rotbraun, das sich wesentlich vom dumpfen Rotbraun des Herzmuskels unterscheidet. Es dürfte aber dieser Farbunterschied nicht von prinzipieller Bedeutung sein. Wir möchten uns mit der Feststellung begnügen, daß es ein serumähnliches Amyloid gibt und eines, das in seinem färberischen Verhalten scharf vom Serum zu trennen ist. Ob sich beim serumähnlichen Amyloid noch weitere Differenzierungen treffen lassen, wie wir es auf Grund einiger anderer Beobachtungen vermuten möchten, wird erst noch die Untersuchung an einem großen Material zeigen müssen*.

* Wir hatten ursprünglich die Absicht, auch unsere weiteren Ausführungen durch farbige Bilder zu belegen. Denn nur solche geben einen halbwegs richtigen Eindruck von der Vielfarbigkeit und dem Kontrastreichtum der fluorochromierten

In der Milz (Abb. 3) haben wir in 3 Fällen alle bisher beschriebenen Nüancen der Farbtöne angetroffen und glauben darüber hinaus derart fließende Übergänge von einwandfrei grünem Amyloid zu blauem „Hyalin" gesehen zu haben, daß wir die in der Pathologie übliche scharfe Trennung zwischen Amyloid und Hyalin für nicht ganz berechtigt halten. In den zwei untersuchten Amyloidlebern haben wir nur das braune serumähnliche Amyloid gefunden.

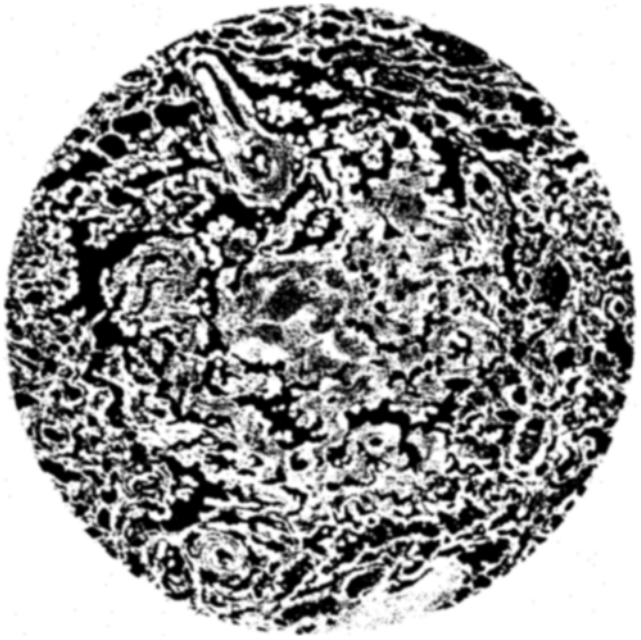


Abb. 3. Amyloidose der Milz. Optik wie Abb. 2.

Auch der einzige Fall von *Bence-Jones*-Nephrose, den wir mit unserer Färbung zu untersuchen Gelegenheit hatten, führt uns die verschiedenen Eiweißkörper sehr instruktiv vor Augen. Die zahlreichen Zylinder spielen hier in allen Farben, vom typischen Blauweiß des hyalinen Zylinders ins Grüne und auch ins Braune und Braunrote. Krystallinische Eiweißkörper, wie sie bei den Paraproteinosen hier und da vorkommen, waren in unserem Präparate leider keine vorhanden.

Wenn wir unsere Ergebnisse der Färbung bei der Amyloidose zusammenfassen, so kommen wir etwa zu Folgendem: Es lassen sich mit der Euchrysin-Thiazinrotfärbung zwei Gruppen von Amyloideiweiß

Präparate; aber auch ihnen fehlt der Glanz, den man bei visueller Betrachtung derselben wahrnimmt. Aus technischen Gründen mußten wir die Zahl derselben auf drei reduzieren.

trennen, von denen die eine durch ihre Färbung noch eine weitgehende Verwandtschaft mit den Serumeiweißkörpern anzeigt, während die andere schon bedeutende Veränderungen physikalisch-chemischer Natur erfahren hat. Dies stellt nur eine rein histologische Bestätigung der neuesten chemischen Untersuchungen von *Hass* und *Schulz*[19] dar, die ja zwei verschiedene Eiweißfraktionen isolieren konnten. Wir glauben weiter sagen zu dürfen, daß das braune Amyloid das jüngere ist, das grüne durch Metamorphose aus dem braunen entsteht. Dafür können wir auch unsere experimentellen Resultate bei Mäusen anführen: in 4 Fällen von mittelstarker Amyloidose der Milz und in 2 Fällen von beginnender haben wir immer nur das braune Amyloid angetroffen; da dieses Amyloid wohl höchstens 14 Tage alt sein konnte, so bildet das für unsere obige Annahme eine wesentliche Stütze. Wir halten deshalb auch die *Neuberg*sche Formulierung für die beste, welche das Amyloid als einen in Metamorphose befindlichen Eiweißkörper bezeichnet. Auch für die Genese des Amyloids können wir aus diesen durch die Fluorochromierung gewonnenen Tatsachen einigen Nutzen ziehen. Schon die verschiedensten Möglichkeiten sind für die Amyloidentstehung erwogen worden: *M. B. Schmidt*[39] sieht das Wesen in einem fermentativen Gerinnungsprozeß; ein im Blut kreisender Eiweißkörper, gepaarte Schwefelsäuren und eine Insuffizienz des Gewebes diese Schwefelsäuren zu eliminieren, ist nach *Leupold*[30] das Wesentliche. Erste Bedingung ist, so glaubt *Domagk*[7], das Vorhandensein von eiweißabbauenden Zellen und Fermenten, er mißt deshalb dem Retikuloendothel eine große Bedeutung bei. *Letterer*[27, 28] spricht als primäre Grundlage eine vermehrte Abgabe von Globulinen aus der Zelle nach dem Gewebssaft und dem Blute an. Von *Loeschke*[32] ist erstmalig sowohl für Hyalin, als auch für Amyloid die bekannte Theorie der Amyloidbildung als Antigen-Antikörperreaktion ausgesprochen worden. Auch *Letterer*[29] hat sich in diesem Sinne geäußert: Die Amyloidose soll bei großem Antigengehalt des Blutes und kleinem Präzipitinogengehalt der Gewebssäfte auftreten. *Volland*[42] weist auf die Beziehungen zwischen Amyloid- und Fibrinoidbildung hin. Das Unvermögen des Bindegewebes zur völligen Vernarbung wird für die Amyloidbildung als typisch angesehen. Wir glauben, daß gerade das Kernproblem der ganzen Amyloidose darin liegt, was der Organismus mit den aus den Capillaren ausgetretenen Plasmaeiweißkörpern anfängt. Wird das Eiweiß restlos aufgesaugt oder bleibt es liegen? Im zweiten Fall bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten der *Metamorphosierung:* Entweder es kommt zur Fibrillenbildung, das ist wohl das Gewöhnliche, oder diese bleibt aus und der Eiweißkörper verfällt den Gesetzen des Alterns und entfernt sich damit über verschiedene Zwischenstufen von seiner ursprünglichen chemischen und färberischen Plasmaverwandtschaft. Die Amyloidose ist also gekennzeichnet durch eine Insuffizienz des mesenchymalen Apparates oder, wie *Volland*[42] es ausdrückt, der reparatorischen Kräfte.

Aus all diesen Erwägungen mag hervorgehen, daß wir den Wert der Euchrysin-Thiazinrotfärbung weniger in einer Verbesserung der histologischen Amyloiddiagnose erblicken, wir halten im Gegenteil die altbewährten Methoden für diesen Zweck geeigneter, dagegen scheint sie uns Einblicke in die Chemie des Amyloids zu ermöglichen.

Wenden wir uns nun mit unserer Färbung dem großen Gebiet der serösen Entzündung zu, wie es vor allem durch *Eppinger*[9] und seine Schule geschaffen worden ist. Es liegt uns dabei vollständig ferne, über alle die klassischen Beispiele der serösen Entzündung zu berichten, welche wir mit der Fluorochrommethode untersucht haben und die ja einer Bestätigung mit dieser Methode gar nicht bedürfen. Wir wollen vielmehr zwei weniger bekannte Beispiele herausgreifen, an denen mit der gewöhnlichen histologischen Technik der Eiweißnachweis im Gewebe ziemlich schwer fällt.

So konnten wir an einem Herzmuskel eines 17jährigen Patienten, der an einer schweren Diphtherie starb, folgendes beobachten. Der histologische Schnitt zeigt ein Bild, wie es für die akute diphtherische Myokarditis typisch ist: Zahlreiche in scholligem Zerfall begriffene Muskelfasern (toxische Myolyse), daneben nicht selten auch hyaline und wachsartige Veränderungen der Fasern. Das Interstitium ist ödematös und an vielen Stellen zellig durchsetzt. Die Wandungen der Capillaren und Präcapillaren erscheinen nicht selten durch Quellung verdickt. Dieser Schnitt läßt nun in der Fluorochromfärbung einen ungeheuer großen Plasmaeiweißgehalt erkennen, der sich nicht nur auf das lockere stark ödematös durchtränkte, zum Teil schon in Neubildung begriffene Bindegewebe beschränkt, die Muskelfasern selbst weisen als Ausdruck stärkster seröser Entzündung (früher als trübe Schwellung bezeichnet) eine intensiv braune Farbe auf, auch an zahlreichen Arteriolen und Präcapillaren tritt die verquollene braunrot gefärbte Wandung sehr deutlich hervor. Man hat den Eindruck, als sei der Muskel in der serösen Exsudation geradezu ertrunken. Diesen färberischen Ausdruck der trüben Schwellung haben wir auch in zahlreichen anderen Fällen gesehen, so z. B. in einem Herzmuskel bei Icterus infectiosus *Weil* oder in den parenchymatösen Organen bei Sepsis. Wir glauben deshalb, daß es möglich ist, mit unserer Färbung den Grad der trüben Schwellung zu schätzen und damit gleichzeitig einen Maßstab der Permeabilitätsstörung nicht nur der Capillaren, sondern auch der Zellmembranen zu finden. Wohl die intensivste Eiweißdurchtränkung des Gewebes haben wir bei der akuten Leberatrophie gesehen.

Als zweites Beispiel haben wir die Aorta eines Hundes gewählt, der im anaphylaktischen Schock getötet wurde. Daß es hier in der Intima und Media zu einer serösen Entzündung kommt, ist mit den gewöhnlichen histologischen Methoden nur schwer zu erkennen, wohl kann man Lücken mit feinfädig geronnenen Massen finden, die Entscheidung, ob es sich hier um ausgefälltes Serumeiweiß handelt oder

nicht, ist jedoch schwer. Ganz überraschend wird das Bild mit der Fluorochrombehandlung. Nicht nur, daß sich hier in den Lücken geradezu Seen von Serumeiweiß erkennen lassen, es scheint sich das Albumin auch an die elastischen Fasern anzulagern und diese zu durchdringen. In der normalen Aorta ist das elastische Gewebe blauweiß gefärbt, hier und da mit einem ganz leicht bräunlichen Unterton. In unserem Falle ist dagegen die Elastica kaum mehr zu erkennen. Dieses Verhalten haben wir, wenn auch nicht ganz so schön wie gerade hier, in der Aorta bei Verbrennung oder beim Histaminschock gesehen. Die Beteiligung der Gefäße an der serösen Entzündung ließ sich ferner sehr schön zeigen am Schnitt durch eine Art. brachialis bei einem an Pneumonie gestorbenen Patienten. Hier hat man den Eindruck, daß es nicht so sehr die Permeabilitätsstörung der Intima als vielmehr die der Vasa vasorum ist, welche zu einer serösen Entzündung vor allem der Gefäßmedia und Adventitia führt. Die vorwiegende Beteiligung der Intima war am schönsten in Nierenarteriolen bei Sepsis feststellbar.

Weiter haben wir nun unsere Färbung dazu benutzt, die Frage aufzuklären, ob ins Gewebe ausgetretenes Eiweiß in die Bindegewebsfasern einzudringen vermag oder nicht. Ist dies tatsächlich der Fall, so muß z. B. das derbfaserige geflechtartige Bindegewebe der Cutis, das normalerweise bei unserer Färbung blau fluoresciert, nicht nur am Rande der Fasern, sondern auch im Innern eine Braunfärbung aufweisen. Sowohl beim Arthusphänomen wie bei der durch Schlangengift erzeugten Verquellung der kollagenen Fasern haben wir diesen Farbumschlag einwandfrei feststellen können. Auch die Injektion von Serum in die nicht sensibilisierte Kaninchenhaut mit nachfolgender Excision in verschiedenen Zeitabständen zeigte uns, daß das Eindringen der Eiweißkörper in die kollagenen Bündel in der Zeit zwischen 8 und 24 Stunden nach der Injektion erfolgt. An einem Schnitt durch ein Hautstückchen eines Allergikers, welcher eine stark positive Cutanprobe auf Hühnereiweiß aufwies, konnten wir Ähnliches beobachten. 15 Min. nach der intracutanen Injektion von 0,1 ccm des Antigens in der Verdünnung 1:1000 wurde die Quaddel gestanzt. Die durch das entzündliche Ödem auseinandergedrängten kollagenen Bündel erscheinen größtenteils blauweiß bis blaugrün, sie werden aber häufig von braunroten Streifen umsäumt oder auch das etwas aufgetriebene Ende färbt sich intensiv rot. Die Deutung dieses Befundes ist nicht leicht und kaum mit Sicherheit zu geben. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen färberischen Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion.

Wie wir schon weiter oben erwähnt haben, zeigt das lockere interstitielle Bindegewebe nicht dieselbe Farbe wie das derbfaserige, geflechtartige. Wir glauben, dieses Verhalten so deuten zu können, daß die junge Bindegewebsfibrille ihre ursprüngliche Verwandtschaft mit den

Plasmaeiweißkörpern aus denen sie ja entsteht, auch färberisch dokumentiert, das derbe kollagene Faserbündel dagegen läßt diese Verwandtschaft bereits vermissen. Ein ähnliches Verhalten sahen wir auch beim Vergleich der Achillessehne eines wenige Wochen alten Embryos mit derjenigen eines 15jährigen Menschen. Während beim letzteren eine hellblaue Fluorochromierung zustande kommt, ist die Achillessehne beim Embryo noch fast durchwegs braun gefärbt, also auch hier ein Hinweis auf das Altern der Eiweißkörper!

Abb. 4. Nekrose in der Leber nach Allylformiat. Optik wie Abb. 2.

Durch eine geringfügige Modifikation unseres Färbeverfahrens ist es uns gelungen, die Euchrysin-Thiazinrotfluorochromierung noch für einen weiteren Zweck brauchbar zu machen, nämlich zur Darstellung von Hyalin und vor allem von hyalinen Nekrosen. Wir möchten darüber nur ganz kurz berichten. Durch Kombination mit dem von *Haitinger* angegebenen Verfahren der Aufhellung gelingt es, hyaline Nekrosen elektiv metachromatisch zur Darstellung zu bringen. Wir verfahren dabei nach folgendem Färberezept:

1. Abspülen in Leitungswasser
2. Thioflavin S* 1:10000 . . . . . 1 Min.
3. Leitungswasser . . . . . 2 Min.

* Thioflavin S ist ein saurer Thiazolfarbstoff.

4. Euchrysin 2 GNX 1:10000	8—9 Min.
5. Leitungswasser	2 Min.
6. Thiazinrot R 1:10000	$1^3/_4$ Min.
7. Leitungswasser	2 Min.
8. Gesättigte wässerige Aluminiumsulfatlösung	2 Min.
9. Leitungswasser	2 Min.

Die Abb. 4 zeigt einen nach diesem Verfahren gefärbten Schnitt, welcher eine Rattenleber mit schweren, meist acinusperipherisch gelegenen hyalinen Nekrosen darstellt. Das nekrotische Parenchym ist leuchtend blau gefärbt, während die normale Leberzelle gelbgrün erscheint. Die Färbung ist äußerst präzise und kontrastreich und dadurch sicher auch für didaktische Zwecke geeignet. Wir haben z. B. eine einzige nekrotische Leberzelle, welche allseits von normalem Gewebe umgeben war, schon bei schwacher Vergrößerung mit Leichtigkeit erkennen können. Die Brauchbarkeit dieser modifizierten Methode haben wir erhärtet an diphtherischen, eklamptischen und Stauungsnekrosen der Leber, ferner an der nekrotisierenden Sublimatnephrose und an den hyalinen Herzmuskelnekrosen bei Diphtherie. In einzelnen Fällen haben wir diese Färbung auch beim Amyloid angewandt, wenn es sich darum handelte, für photographische Zwecke die Leuchtkraft der Farben zu erhöhen.

Wir hoffen, mit dieser Darstellung über die Anwendungsmöglichkeiten der Euchrysin-Thiazinrotfluorochrommethode in der Pathologie ihre Brauchbarkeit erwiesen zu haben und glauben, daß damit auch die Fluorochromierungsmethoden in die tägliche histologische Technik Eingang finden sollten.

Zusammenfassung.

Es wird über ein neues Eiweißfluorochrom Thiazinrot berichtet, welches, dem Serum zugesetzt, diesem eine metachromatische Rotfluorescenz verleiht. In Verbindung mit Euchrysin läßt es sich zur Fluorochromierung von Paraffinschnitten verwenden. Die neue Euchrysin-Thiazinrotfluorescenzfärbung ermöglicht die Darstellung der Amyloide in verschiedenen Farben, bringt den Bluteiweißgehalt der Gewebe zum Ausdruck und gibt uns die Möglichkeit in die Hand, das Schicksal des aus den Gefäßen ausgetretenen Eiweißes zu verfolgen. In einem modifizierten Verfahren kann sie zur elektiven metachromatischen Färbung hyaliner Nekrosen Verwendung finden.

Schrifttum.

[1] *Apitz:* Virchows Arch. **306**, 631 (1940). — [2] *Arndt:* Zbl. Path. **52**, 243 (1931). — [3] *Bennhold-Kylin-Rusznyak:* Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopf 1938. — [4] *Böck:* Z. Augenheilk. **82**, 269 (1934). — [5] *Bürümcekci:* Virchows Arch. **302**, 607 (1938). — [6] *Doerken:* Virchows Arch. **286**, 487 (1932). — [7] *Domagk:* Erg. inn. Med. **28**, 47 (1925). — [8] *Eppinger:* Biochem. Z.

127, 107 (1922). — [9] *Eppinger, Kaunitz* u. *Popper:* Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — [10] *Exner*: Psychiatr.-neur. Wschr. **1937 I**, 284. — [11] *Friedreich* u. *Kékulé:* Virchows Arch. **16**, 50 (1859). — [12] *Haitinger:* Mikrochem. **9**, 220, 430 (1931). — [13] *Haitinger:* Scient. pharmaz. **1936**, Nr 6. — [14] *Haitinger:* Die Fluorescenzanalyse in der Mikrochemie. Wien: Springer 1937. — [15] *Haitinger:* Fluorescenzmikroskopie, ihre Anwendung in der Histologie und Chemie. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft 1938. — [16] *Haitinger* u. *Hamperl:* Z. mikrosk. Forsch. **33**, 193 (1933). — [17] *Hamperl:* Virchows Arch. **292**, 1 (1934). — [18] *Hanssen:* Biochem. Z. **13**, 185 (1908). — [19] *Hass* and *Schulz:* Arch. of Path. **30**, 240 (1940). — [20] *Johanssen* u. *Wahlgren:* Acta path. scand. (Køhenh.) **15**, 358 (1938). — [21] *Karczag, Paunz* u. *Németh:* Z. exper. Med. **41**, 71 (1924). — [22] *Krawkow:* Arch. f. exper. Path. **40**, 195 (1898). — [23] *Kuczinsky:* Virchows Arch. **239**, 185 (1922). — [24] *Kuczinsky:* Klin. Wschr. **1923 I**, 727. — [25] *Kuczinsky:* Klin. Wschr. **1923 II**, 2193. — [26] *Lengh:* Zbl. Path. **69**, 1 (1938). — [27] *Letterer:* Beitr. path. Anat. **75**, 486 (1926). — [28] *Letterer:* Zbl. inn. Med. **47**, 417 (1926 I). — [29] *Letterer:* Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — [30] *Leupold:* Beitr. path. Anat. **64**, 347 (1918). — [31] *Leupold:* Erg. Path. **21**, 120 (1925). — [32] *Loeschke:* Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — [33] *Mayeda:* Hoppe-Seylers Z. **58**, 469 (1908/09). — [34] *Modrzejewski:* Arch. f. exper. Path. **1**, 426 (1873). — [35] *Neuberg:* Zbl. Path. **15**, 19 (1904). — [36] *Oddi:* Arch. f. exper. Path. **33**, 376 (1894). — [37] *Pfaff* u. *Herold:* Zit. nach *Bennhold.* — [38] *Romeis:* Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München u. Berlin 1932. — [39] *Schmidt, M. B.:* Zbl. Path. **15**, 2 (1904). — [40] *Schmiedeberg:* Arch. f. exper. Path. **87**, 1 (1920). — [41] *Virchow:* Virchows Arch. **6**, 135 (1854). — [42] *Volland:* Virchows Arch. **298**, 660 (1937).

(Aus dem Laboratorium an der Chirurgischen Universitätsklinik Berlin [Geheimrat *Sauerbruch*].)

Über die Wirkung verschiedener Gaben von Androgen auf den Rattenhoden.

Von

H. Zahler.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. April 1943.)

Seitdem die Schäden am Keimepithel, welche die erwachsene männliche Keimdrüse durch die Zufuhr von Hodenwirkstoffen erleiden kann, von *Rössle* und *Zahler* beschrieben worden sind, haben diese experimentellen Ergebnisse auf das klinische Handeln Einfluß genommen, nicht immer zum Nutzen des Behandlungserfolges. Noch in letzter Zeit sind Arbeiten erschienen, deren aus ähnlichen Ergebnissen gewonnene Folgerungen geeignet sind, neuerdings Unsicherheit bei der Anwendung männlicher Sexualhormone zu schaffen. Der ausgesprochene Gegensatz zwischen den vorliegenden klinischen Erfolgsberichten und den experimentellen Ergebnissen war der Anlaß, die aus dieser Unstimmigkeit sich ergebenden Fragestellungen an einem großen Tiergut nochmals zu überprüfen und in ihren Zusammenhängen aufzuklären.

Wenn heute die Ergebnisse der Therapie mit Hodenwirkstoffen in weiten Grenzen schwanken, so ist dies im wesentlichen die Folge der Zurückhaltung hinsichtlich der *Höhe der Gaben* und der *Dauer der Anwendung*, zwei Gesichtspunkte, von deren richtiger Gestaltung der in der Hand des Erfahrenen erreichbare Erfolg abhängt. Dies ist um so bedauerlicher, als der unter Kriegsverhältnissen notwendige Einsatz älterer und alter Menschen bei gesteigerter Belastung häufig zu Störungen führt, die neben den übrigen Anzeigen den Einsatz von Hodenwirkstoffen besonders lohnend erscheinen lassen. Das bei manchen Konstitutionstypen bereits im Übergangsalter einsetzende Nachlassen der Keimdrüsentätigkeit und die damit im Zusammenhang stehende veränderte Ansprechbarkeit zentraler Regulationsmechanismen sind die Ursachen eines Symptomenkomplexes, der neben vielgestaltigen Gefäßstörungen durch das Bild einer reizbaren Schwäche mit den Zeichen gesteigerter körperlicher und geistiger Erschöpfbarkeit, Nachlassen der Konzentrations- und Entschlußfähigkeit und nicht selten durch bezeichnende Verstimmungszustände gekennzeichnet ist. Die in den folgenden Lebensaltern auftretende Präsklerose und schließlich die ausgebildete periphere und zentrale Arteriosklerose alter Menschen bieten ein noch nicht voll ausgeschöpftes Anwendungsgebiet für den Einsatz von Hodenwirkstoffen. Über die Beseitigung der von der Gefäßerkrankung herrührenden Störung hinaus läßt sich bei alten Patienten unter zielbewußter Behandlung nicht selten das Ergebnis einer komplexen Regeneration (Wiederauffrischung) erreichen.

Der klinische Erfolg ist nicht nur das Ergebnis der unmittelbaren Wirkung des zusätzlich zugeführten Hormons, vielmehr kann er auch die indirekte Folge

einer durch dieses herbeigeführten Veränderung in den Korrelationsmechanismen sein. Letztere Tatsache allein kann die therapeutischen Erfolge erklären, die sich durch die Anwendung einfacher Organzubereitungen aus Hoden, trotz ihres geringfügigen Gehaltes an Hodenwirkstoffen, erzielen lassen. Die klinische Beobachtung läßt hier in der Regel eine therapeutische Anfangswirkung unterscheiden, deren in etwa 3 Wochen erreichter Höhepunkt bei weiterer Fortsetzung der Behandlung einem Stillstand oder Rückläufigwerden des Behandlungserfolges Platz macht. Die Erklärung für diesen Vorgang wird allgemein in einer durch die längere Zufuhr auch kleiner Wirkstoffmengen verursachten Hemmung der Inkretion der Hypophyse und davon abhängig des Hodens gesucht. Schwerer dem Verständnis zugänglich ist die Tatsache, daß bei ähnlicher, über Monate ausgedehnter Behandlung sich schließlich ein ausgezeichneter und langanhaltender Kurerfolg verzeichnen läßt. Diese Abschnitte der Behandlungswirkung sind *Zahler* (1939) auch bei seinen Versuchen an alten Hunden aufgefallen. Sie lassen sich auch durch die Anwendung kleinster Mengen des heute vorwiegend gebrauchten, chemisch reinen Sexualhormons (Testosteron) zur Darstellung bringen, wenn auch nicht mit derselben Deutlichkeit wie mit Organzubereitungen (*Morell* 1939), eine Beobachtung, die auf die stärkere Wirkung der in diesen enthaltenen Stoffe auf die Korrelation zurückgeführt wird. Die meist geübte Anwendung des Testosterons in Form mittlerer Dosen in mehrtägigen Zwischenräumen gestattet durch die zunächst zutage tretende, zu der Eigensekretion des Hodens sich addierende Wirkung einen deutlichen Anfangserfolg. Die auffallende Tatsache des Absinkens der Wirkung bei längerer Behandlungsdauer hat zu der Annahme von Potentialwirkungen (*Lipproß* 1940) oder einer Gewöhnung (*Isaji* 1941) geführt. Näher liegt die Erklärung, daß die durch die Zufuhr von außen verursachte Vermehrung der dem Körper zur Verfügung stehenden Wirkstoffmengen in dem Augenblick von einem Fehlbetrag abgelöst wird, in dem die Eigensekretion des Hodens absinkt oder eingestellt wird. Daß dieser Gedankengang richtig ist, beweist, daß bei der Verwendung sehr großer, die physiologischen übersteigenden Mengen von Testosteronpropionat (T.p.) in kurzen Zwischenräumen sich der Wirkungsabfall vermeiden und ein gleichmäßiger Erfolg verzeichnen läßt. Die Behandlungsmethoden der Wahl sind also die kurzdauernde, unter Umständen nach einer Pause wiederholte Zufuhr kleiner Gaben („Ankurbelung"), ferner die Verwendung ähnlicher Dosen kurmäßig über sehr lange Zeit, endlich aber die Zufuhr sehr großer, in kurzen Zwischenräumen gegebener Mengen.

Allgemeinstörungen von Belang sind bei der Anwendung der reinen männlichen Sexualhormone nie beobachtet worden. Es kann aber kein Zweifel bestehen, daß es bei bestimmten Dosierungen und längerer Dauer der Behandlung zu einem deutlichen Kleiner- und Weicherwerden der Hoden kommen kann. Ebenso ist ein Rückgang von Libido und Potenz nicht selten zu beobachten. Die bei der Zufuhr von Organextrakten beschriebenen Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes (*Zahler* 1938) sind auf die Gegenwart von Östrogen in dem verwandten Testesextrakt zurückzuführen.

Die klassische Arbeit von *Moore* und *Price* (1932) hat uns zuerst einen Einblick in den Mechanismus vermittelt, durch den die nach Zufuhr von Sexualhormon an der Keimdrüse auftretenden Veränderungen zustande kommen. Die nach der Zufuhr des paradoxen Sexualhormons an den Keimdrüsen und Anhangsorganen männlicher Tiere auftretenden Veränderungen sind nicht die Folge eines biologischen oder chemischen Antagonismus („antimaskuline" Wirkung), sondern das Ergebnis einer Hemmung der Tätigkeit der Hypophyse, die die Atrophie des Hodens mit all ihren Folgen bewirkt. Der Nachweis für diese Auffassung wurde durch die

Beobachtung erbracht, daß sich durch die gleichzeitige Zufuhr gonadotroper Hypophysenwirkstoffe die hemmende Wirkung der Sexualhormone aufheben läßt.

Im Gegensatz zu der intensiven Wirkung östrogener Stoffe auf die männliche Keimdrüse konnten die genannten Untersucher eine Schädigung der Hoden ihrer Versuchstiere durch *androgene Wirkstoffe* nur bei infantilen, nicht aber bei erwachsenen Tieren nachweisen. Eigene frühere Versuche haben uns gezeigt, daß es offenbar nicht leicht ist, bei der erwachsenen Ratte zu eindeutigen Ergebnissen zu gelangen; dieser Umstand macht auch die geringe Anzahl von Veröffentlichungen über diese Fragestellung verständlich. Umgekehrt hat die Tatsache der leicht nachzuweisenden Empfindlichkeit des Hodens der infantilen Ratte ihren Niederschlag in einer ganzen Reihe von Arbeiten gefunden.

Schöller und *Gehrke* (1933), *Ito* und *Kon* (1935), *Bühler* (1936), *Korenchevsky* c. s. (1937), *Moore* und *Price* (1938), *Bottomley* und *Folley* (1938), *Biddulph* (1939), *Dischreit* (1939), *Isaji* (1941) haben sich mit dieser Frage befaßt. Das Ergebnis läßt sich dahin zusammenfassen, daß die Zufuhr von Androgenen bei infantilen Tieren ein Zurückbleiben der Hodengewichte und eine Reifungshemmung des Keimepithels bewirkt, die mit Vorliebe zu einem Verharren des Epithels an der Spermidengrenze führt. Jedoch wird schließlich eine spärliche Spermienbildung in den noch deutlich verkleinerten Kanälchen der weiter untergewichtig bleibenden Keimdrüsen erreicht. Dabei sind die Wirkungen kleiner Dosen ausgesprochener als die großer Mengen (*Moore* und *Price* 1938). *Bauer* und *Koch* (1937) konnten keine Veränderungen nachweisen. Diesen Befunden stehen die Berichte von *Goldschmidt* und *Streber* (1937), sowie von *Wells* und *Moore* (1938) gegenüber, die bei infantilen Ratten bzw. Eichhörnchen eine Förderung der Spermiogenese beobachten konnten, ein Ergebnis, das von *Moore* und *Price*, *Zuckermann* (1938) und *Dischreit* (1939) bei ihren Versuchen diskutiert und ausdrücklich abgelehnt worden ist.

Die durch die eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen nahegelegte Prüfung dieser Fragen an erwachsenen Tieren, führte erst zu Ergebnissen, als es *Rössle* und *Zahler* (1938) gelang, am Hund ein Versuchstier zu finden, dessen korrelativer Mechanismus entsprechend den geringen relativen Organgewichten wesentlich labiler ist als der der Ratte. Dabei zeigte es sich, daß die Zufuhr von östrogenfreien Hodenwirkstoffen zu wechselnd starken atrophischen Veränderungen des Keimepithels unter den aus den klassischen Beschreibungen bekannten Erscheinungen führen kann, die sich in ihren stärksten Graden zum Abbau des Keimepithels bis auf eine Schicht indifferenter Zellen steigern.

Die Feststellung, daß es sich bei Versuchen dieser Art um östrogenfreie Präparate gehandelt hat, ist von Belang, da bei der Herstellung von Extrakten aus Testessubstanz oder Urin neben dem Androgen Follikelhormon in wechselnder Menge in die Zubereitungen übergehen kann und sich deshalb nicht selten auch in Handelspräparaten findet. Die Gegenwart von Östrogen im Hoden wurde zuerst von *Fellner* (1913) erkannt, später von *Laqueur* (1926), *Courrier* (1927) und *Zondek* (1934) bestätigt und von *Dorfman*, *Gallagher* und *Koch* (1935) biologisch als Östron angesprochen. Es kann kein Zweifel bestehen, daß die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchern, die mit Testesextrakten gearbeitet haben, in erster Linie auf das in ihnen enthaltene Östrogen zurückzuführen sind; dies läßt sich aus dem Verhalten der Anhangsorgane, sowie der Hypophyse und der Nebenniere rückblickend nachweisen. Deshalb müssen die Arbeiten von *Kauders* (1925), *Myers*,

Vidgoff und *Hunter* (1933), sowie die öfter angeführte Arbeit von *Vidgoff* und *Hill* (1939) außer Betracht bleiben. Noch mehr gilt dies von den „androgenfreien" Testesextrakten, mit denen *McCullagh* (1932), *McCullagh* und *Walsh* (1935) und *Vidgoff* c. s. (1938—1940) gearbeitet haben, deren hypothetischer Wirkstoff „Inhibin" zweifellos mit Follikelhormon identisch ist.

Doch gelang es *Rössle* und *Zahler* nicht, für die auffallenden Unstimmigkeiten zwischen klinischen Ergebnissen und den histologischen Befunden ihrer Versuche Gründe anzuführen. Auch die Arbeiten von *Korenchevsky* und *Hall* (1939) und *Isaji* (1941) haben nur die Ergebnisse der erstgenannten an der Ratte bestätigt.

Daß jedoch die Wirkung der Zufuhr von Androgen auf den Hoden mit dem Begriff der Schädigung nicht erschöpft ist, beweist eine Veröffentlichung von *Zahler* (1939), dem es gelang, schwer altersatrophische Hoden von Hunden durch die monatelange Zufuhr von Testesextrakten völlig zu regenerieren. Die Kleinheit der angewandten Wirkstoffmengen schließt in diesem Fall eine direkte *plasmotrophe* Wirkung auf die Kanälchenepithelien aus, die heute allgemein als Ursache der Erhaltung des Keimepithels und damit des Gewichtes der Hoden hypophysektomierter Tiere bei Zufuhr großer Mengen von Androgen angenommen wird. Diese letztere wichtige Beobachtung muß bei Würdigung aller Umstände zu der Annahme führen, daß das Androgen unter dem Einfluß der Hypophyse von den Zwischenzellen produziert und dem Keimepithel als plasmotropher Faktor zugeführt wird, als welcher es den Aufbau des Keimepithels bewirkt und den laufenden Fortgang der in ihm stattfindenden Reifungsvorgänge sichert.

Das Keimepithel der Hoden hypophysektomierter Tiere läßt sich durch die Zufuhr großer Androgenmengen nicht nur erhalten; vielmehr setzen sich alle Reifungsvorgänge bis zur Ausbildung neuer Spermien laufend fort. Die Zeugungsfähigkeit der Tiere bleibt unverändert. Bezeichnenderweise verfallen die Zwischenzellen der Atrophie. Diese wichtigen Befunde wurden zuerst von *Walsh*, *Cuyler* und *McCullagh* (1933/34) erhoben, später von *Nelson* und *Gallagher* (1936), *Cutuly* c. s. (1936—1938), sowie von *Hamilton* und *Leonhard* (1938) und *Gaarenstroom* und *Freud* (1938) bestätigt. Ebenso lassen sich andere Schädigungen des Keimepithels, beispielsweise die durch Follikelhormon hervorgerufenen, durch die gleichzeitige Zufuhr großer Androgenmengen hintanhalten (*Gaarenstroom* 1939, *Gaarenstroom* und *de Jongh* 1941). Die Tatsache, daß zur Erhaltung des Keimepithels die 5 bis 6fache Menge von Testosteron notwendig ist wie zur Erhaltung der Anhangsorgane (*Nelson* 1937), ferner die Beobachtung, daß die Spermiogenese beim reifenden Tier bereits eintritt, bevor genug Androgen abgesondert wird um die Anhangsorgane auf normales Gewicht zu bringen, stellen keinen Einwand gegen die oben gezogenen Schlüsse dar, wenn man bedenkt, daß das männliche Hormon im Hoden in nächster Nachbarschaft des Erfolgsorgans produziert wird und in der funktionellen Einheit eines Organs auf das Keimepithel wirken kann. Es sei daran erinnert, daß das männliche Sexualhormon bei direkter Einbringung am Wirkungsort die 25fache Wirkung als bei ortsferner intramuskulärer Injektion entfaltet (*Fußgänger* 1934). Auch die Möglichkeit der Isolierung zweier gonadotroper Hormone aus der Hypophyse (*Greep*, *Fevold* und *Hisaw* 1936) spricht bei richtiger Deutung der Befunde keineswegs gegen die Auffassung des Androgens als plasmotrophen Faktor, um so mehr

als *Greep* (1940) neuerdings mit jedem der beiden Inkrete beide Zellarten des Hodens intakt halten konnte.

Nehmen wir ein Ergebnis der hier vorliegenden Versuche vorweg, nämlich daß bereits sehr kleine, weit unter der physiologischen, zur Erhaltung der Anhangsorgane notwendigen Wirkstoffmenge liegende Gaben die Inkretion der Hypophyse zu hemmen vermögen, und vergegenwärtigen wir uns andererseits die Tatsache, daß das von außen zugeführte Androgen erst in weit über dieser Grenze liegenden Gaben durch seine direkte plasmotrophe Wirkung die Erhaltung des Keimepithels gewährleistet, so läßt sich voraus vermuten: es muß bei der Anwendung steigender Dosen von männlichen Sexualhormonen eine ziemlich breite Spanne entstehen, in der der zugeführte Wirkstoff durch die Minderung der zur Verfügung stehenden gonadotropen Hormone und damit der Eigenproduktion des Hodens an Androgen ein Defizit in der eigenen Versorgung des Keimepithels mit plasmotrophen Faktoren hervorruft, ohne daß die von außen zugeführte Menge von Sexualhormon die Höhe erreicht, die ihrerseits zur Erhaltung der Trophik des Keimepithels ausreicht. Innerhalb des Bereiches dieser Spanne müßten also Schädigungen des Keimepithels zu erwarten sein. Inwieweit diese Meinung richtig ist, insbesondere wie sich die Verhältnisse im einzelnen gestalten und welche korrelativen Verhältnisse dabei im Spiele sind, soll in der vorliegenden Arbeit nachgeprüft werden. Zu diesem Zweck wurden die Organgewichte der Keimdrüsen und der Anhangsorgane statistisch ausgewertet. Auf eine genaue histologische Untersuchung der anfallenden Keimdrüsen wurde besonderer Wert gelegt. Die Gewichte der Hypophysen ergaben keinerlei besondere Aufschlüsse. Ihr Gehalt an gonadotropen Wirkstoffen wurde durch Einpflanzung der Organe in infantile Mäuse nachgeprüft. Die aufschlußreichen Ergebnisse ihrer histologischen Auswertung sind einer eigenen Arbeit vorbehalten.

Beschreibung der Versuchsergebnisse.

Zu der vorliegenden Arbeit wurde ein Tiergut (Ratte) von 317 Versuchstieren 282 unbehandelten Vergleichstieren gegenübergestellt. Die Tiere stammen aus Versuchen aus den Jahren 1939—1941, die an sich mit einem anderen Versuchsziel angesetzt waren. Hierdurch ergibt sich eine Vielfalt hinsichtlich der angewandten Wirkstoffgaben und der Dauer der einzelnen Versuche und damit eine gewisse Schwierigkeit, alle Ergebnisse unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu ordnen. Andererseits bietet sich dadurch die Möglichkeit, unsere Fragestellung an Hand eines Tiergutes zu beantworten, das verschiedenartige Versuchsanordnungen enthält und über einen langen Zeitraum in den verschiedenen Jahreszeiten mit stets den einzelnen Versuchen gleichlaufenden Kontrollen geprüft wurde. Als androgener Wirkstoff wurde das Testosteron in Form seines Propionats (T.p.) gewählt, mit Ausnahme eines mit unverestertem

Testosteron behandelten Versuches. Der Wirkstoff wurde den Tieren teils durch Injektion, teils durch Implantation zugeführt.

Da als Lösungsmittel für das T.p. Sesamöl verwandt wurde, so wäre noch in Rechnung zu stellen, daß nach der Zufuhr dieses Stoffes allein Herabsetzung der Hodengewichte und histologische Veränderungen des Keimepithels beobachtet worden sind. Unsere Nachprüfung ergab, daß tägliche Mengen bis zu 0,2 ccm Sesamöl zu keinen Veränderungen der Hoden führten; offenbar ist die Qualität des Öls in hohem Grade ausschlaggebend. Wo diese Menge von 0,2 ccm Sesamöl überschritten werden mußte, um die sehr hohen Mengen von T.p. in Lösung zu bringen, hat das Lösungsmittel offenbar auf die Versuchsergebnisse keinerlei Einfluß gehabt. Zudem werden die Versuche zeigen, daß die Ergebnisse bei der Implantation sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die durch Zufuhr von in Öl gelöstem T.p. hervorzurufen waren. Natürlich läßt sich nicht ausschließen, daß das Zusammenwirken von Öl und Androgen zu einer stärkeren Beeinflussung der Hoden führt als jeder dieser Wirkstoffe allein.

Bei der Bewertung der wirklichen zugeführten Androgenmengen muß in Rechnung gezogen werden, daß bei der üblichen subcutanen Zufuhr der öligen Lösung die vollständige Resorption nicht zuverlässig stattfindet; nicht selten bleibt ein Teil des Öls an Ort und Stelle liegen. Deshalb kann diese Form der Zufuhr nicht ohne weiteres mit der beim Menschen quantitativ verglichen werden.

Versuchstiere und Kontrollen wurden selbstverständlich unter stets gleichen Umwelt- und Ernährungsbedingungen und abgesondert von weiblichen Tieren gehalten.

Statistische Ergebnisse.

Da die Versuchstiere durchweg im Gewicht von 170—190 g ausgewählt wurden, konnte darauf verzichtet werden, die Organgewichte zum Tiergewicht in bezug zu setzen. Um den bei dem zahlenmäßigen und zeitlichen Umfang der Versuche unvermeidlichen Verschiedenheiten des Tiergutes, sowie etwaigen jahreszeitlichen Unterschieden Rechnung zu tragen, wurden Versuchstiere und Kontrollen stets gleichzeitig aus derselben Zucht genommen, die Organgewichte beider Gruppen jedes Versuches miteinander verglichen und auf den Schaubildern die Organgewichte der Versuchstiere in Prozenten der Organgewichte der jedesmal zugehörigen Vergleichstiere ausgedrückt. Nur bei Versuch 22 wurden die Ergebnisse auf den Jahresdurchschnitt bezogen.

Hodengewichte. Es ergibt sich folgende Einteilung der Versuche:

Abteilung I. Sie umfaßt die Tiere, die mit niedrigen, unter oder eben über der physiologischen Menge liegenden Gaben von T.p. in Zwischenräumen (5×10 bis $200\,\gamma$) in einem Zeitraum von unter 22 Tagen behandelt wurden. Die Hodengewichte der Versuchstiere liegen innerhalb der Schwankungsbreite geringfügig über den Vergleichstieren.

Abteilung II. Sie enthält die Tiere, die mit unter der physiologischen Menge liegenden Gaben von T.p. täglich oder in Zwischenräumen behandelt wurden (10—80 γ T.p. täglich oder 6malig in Zwischenräumen innerhalb 22—40 Tagen). Das Ergebnis ist in der Regel eine *Herabsetzung der Hodengewichte* der Versuchstiere (Abb. 1).

Dabei ergeben sich sowohl zwischen den einzelnen Versuchen als zwischen den Tieren innerhalb der einzelnen Versuche recht erhebliche Schwankungen. Diese Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit sind bereits *Rössle* und *Zahler* am Hund aufgefallen.

Abteilung III. Sie enthält die Tiere, die mit sehr großen Wirkstoffmengen behandelt wurden, jedoch im Gegensatz zu Abteilung IV mit Zwischenräumen von mehreren Tagen (5—7mal 5 mg jeden 5. Tag,

Tabelle der Hodengewichte.
Versuch 4—22.

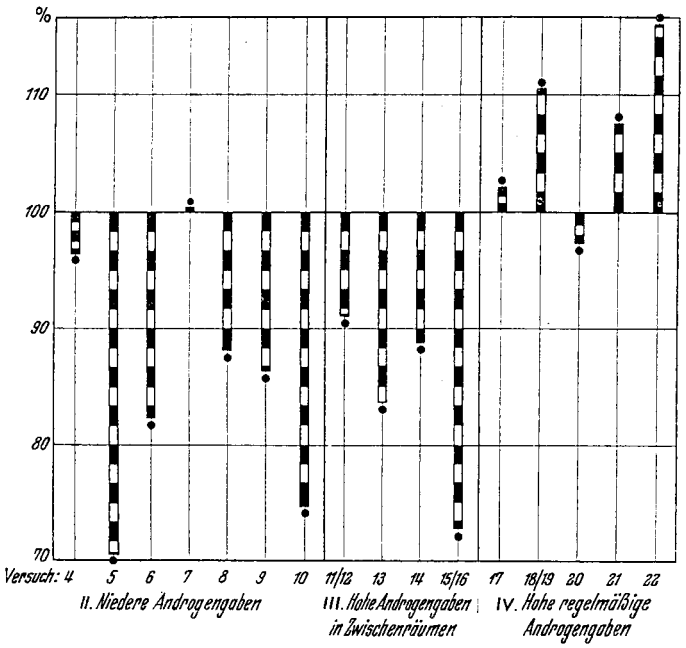


Abb. 1.

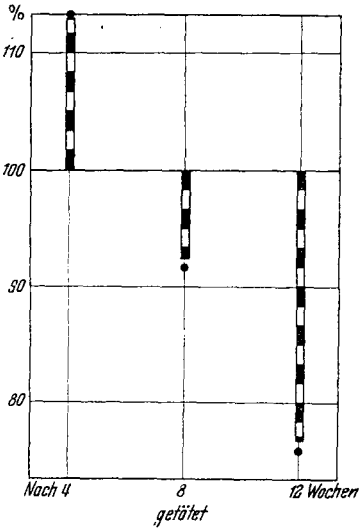
innerhalb von 21—31 Tagen). Das Ergebnis ist eine *Herabsetzung der Hodengewichte* (Abb. 1).

Abteilung IV. Sie enthält die Tiere, die sehr große, also weit über der physiologischen Wirkstoffmenge liegende Gaben laufend erhalten hatten (500 γ bis 5 mg bei täglicher Zufuhr über 28—40 Tage oder 4malige Einpflanzung von Tabletten von 50 mg T. p. innerhalb von 31—41 Tagen). Das Ergebnis ist eine *Erhaltung* oder *Steigerung der Hodengewichte* der Versuchstiere (Abb. 1).

Abteilung V. Hier wurden 50 mg T.p. einmalig als Tablette implantiert und die Tiere nach 4, 8 und 12 Wochen aus dem Versuch genommen. Dabei lagen die *Hodengewichte* der Versuchstiere nach 4 Wochen *über*, nach 8 und 12 Wochen fortschreitend *unter* den Organgewichten der Vergleichstiere (Abb. 2).

Berücksichtigt man die Tatsache, daß die Aufnahme aus dem Implantat durchschnittlich im ersten Monat 30%, im zweiten 23%, im dritten 15% der eingepflanzten Menge beträgt (*Eidelsberg* und *Ornstein* 1941), so ergibt sich, daß im ersten Monat noch ein Vielfaches, am Ende des Versuches jedoch nur wenig über der physiologischen Wirkstoffmenge aufgenommen wurde. Diese rechnerische Annahme wird durch das Gewicht der Samenblasen der Versuchstiere bestätigt. Die Verminderung der Hodengewichte ist um so bezeichnender, als nach 3monatlicher Versuchsdauer die Hodengewichte entsprechend den steigenden Tiergewichten hätten ansteigen müssen.

Tabelle der Hodengewichte.
Versuch 23.



Versuch 23: Einmalige Einpflanzung von 50 mg T. p.

Abb. 2.

Samenblasengewichte. Es ergibt sich die auffallende Tatsache, daß bei einem Teil der niedrigdosierten, insbesondere der in Zwischenräumen behandelten Versuchstiere der Abteilung II, trotz der zusätzlichen Wirkstoffzufuhr, die Samenblasengewichte unterhalb der Kontrollen liegen. Dieses Verhalten läßt den Rückschluß zu, daß bereits sehr kleine, weit unter der physiologischen Menge liegende Wirkstoffdosen die Inkretion der Hypophyse und damit des Hodens herabzusetzen vermögen.

Die Samenblasengewichte bei den übrigen Abteilungen des Versuches sind gemäß den zugeführten hohen Dosen von T.p. selbstverständlich durchgehend stark erhöht.

Wirkstoffgehalt der Hypophysen. Die Hypophysen der Versuchstiere wurden infantilen Mäusen in der üblichen Weise eingepflanzt und ihr Hormongehalt nach dem Verhalten der Uterusgewichte der Empfängertiere beurteilt. Das Ergebnis war bei den Versuchstieren der *Abteilung II* von der Norm bis zu starker Verminderung *wechselnd*, offenbar entsprechend dem unterschiedlichen Verhalten der Hodengewichte. Bei den Tieren der *Abteilung III* war in der überwiegenden Zahl eine starke Herabsetzung, bei den Tieren der *Abteilung IV* eine starke, meist bis zum völligen Verschwinden gehende Minderung des Wirkstoffgehalts der Hypophyse zu beobachten.

Zusammenfassung. Das Ergebnis läßt sich in folgendem Satz zusammenfassen: *Kleine Dosen von Testosteronpropionat führen nach einem gewissen Zeitraum zu einer Verminderung, große Dosen zu einer Erhaltung oder Erhöhung der Hodengewichte der Versuchstiere.*

Die Beurteilung der drei hier ausgewerteten Teilergebnisse, nämlich des Hodengewichts, des Gewichts der Anhangsorgane und des Wirkstoffgehalts der Hypophyse gestattet den Rückschluß, daß die bereits bei kleinsten Gaben eintretende Hemmung der gonadotropen Inkretion der Hypophyse, wie die Samenblasengewichte zeigen, wesentlich weitergehen kann, als der Wiederherstellung harmonischer Verhältnisse hinsichtlich der Gesamtmenge des im Körper kreisenden Sexualhormons unter Einberechnung der zusätzlichen Zufuhr von außen entsprechen würde.

Dabei ist der Zustand der Hoden bei den kleinen Gaben offenbar von der mehr oder weniger verminderten Inkretion der Hypophyse abhängig, da hier die erhaltende Wirkung des zugeführten T.p. auf das Keimepithel praktisch keine Rolle spielt. Bei den großen Gaben wird die Trophik der Hoden nach völliger Ausschaltung der Hypophyse lediglich durch das zugeführte Androgen bestimmt.

Histologischer Teil.

Die histologischen Befunde am Keimepithel und den Zwischenzellen entsprechen durchaus dem, was an Hand der statistischen Zusammenstellung der Hodengewichte zu erwarten war.

Bei der Zufuhr geringer Gaben von T.p. findet man nach 3 Wochen in der Regel eine typische, im folgenden noch zu beschreibende Hypobiose des Keimepithels, welche in einer Minderzahl von Fällen in fortschreitende Atrophie übergeht. Die Zwischenzellen sind dabei stets mehr oder weniger atrophisch. Ähnlich ist das Ergebnis bei der Zufuhr hoher Dosen in Zwischenräumen.

Bei der täglichen Zufuhr großer Gaben bleibt das Keimepithel unverändert erhalten, während die Zwischenzellen der Atrophie verfallen.

Bei einem Teil der mit niedrigen Gaben über lange Zeit behandelten Versuche kommt es nach fortschreitender Atrophie und Erreichung des Ruhezustandes der regressiven Metamorphose zur Vermehrung der Zwischenzellen und daran anschließend zur Wiederherstellung des Keimepithels.

Über die Befunde, die am unveränderten Hoden zu erheben sind, bedarf es keiner Erläuterungen. Alle Einzelheiten sind dem Handbuch *Stieve* (1930) zu entnehmen; es sei auch in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von *Schinz* und *Slotopolsky* hingewiesen.

Die Atrophie des Keimepithels ist kein grundsätzlich pathologischer Vorgang, sondern läßt sich bei Tieren mit periodischer Brunst als Ausdruck der physiologischen regressiven Metamorphose beobachten. Zum Verständnis aller sich am Keimepithel abwickelnden Vorgänge muß man sich vor Augen halten, daß sein Zustand von der Gegenwart und den allfälligen Schwankungen eines von den Zwischenzellen unter dem Einfluß der gonadotropen Wirkstoffe abgesonderten, mit den androgenen Wirkstoffen offenbar identischen plasmotrophen Hormons abhängt, das

seinen Aufbau und seine laufende Erneuerung aus der mütterlichen Keimschicht der unentwickelten Hodenzellen sicherstellt. Diese Tatsache erklärt das gleichartige Endergebnis, welches bei Abbauvorgängen am Keimepithel zu beobachten ist, gleichgültig aus welcher Ursache sie erfolgen (*Goette* 1921). Diese kann in einer direkten Schädigung des Keimepithels zu suchen sein, das dadurch unfähig wird, auf die noch vorhandenen plasmotrophen Reize anzusprechen oder sie ist in einem Ausbleiben der gonadotropen Impulse der Hypophyse begründet.

Die klassischen Schilderungen der Atrophie des Keimepithels (*Maximow* 1899, *Tiedje* 1921, *Goette* 1921, *Schinz* und *Slotopolsky* 1924/25) beschreiben einen stufenweise erfolgenden Vorgang, bei dem es infolge des an den Spermiden beginnenden Erlöschens der Lebensfähigkeit der Zellen unter der Bildung von riesenzellenähnlichen Symplasmen zur *schichtweisen Abstoßung* der verschiedenen Zellagen des Kanälchenepithels kommt. Nach längerem Verweilen auf dem Stadium eines einschichtigen Randbelags von Spermiogonien, indifferenten und *Sertoli*-Zellen tritt schließlich der Übergang in den Ruhezustand der regressiven Metamorphose ein, bei dem die Kanälchen nur noch unentwickelte Hodenzellen aufweisen. Die schweren Formen endgültiger Atrophie, bei denen nur noch *Sertoli*-Zellen übrigbleiben und endlich die völlige Verödung der Kanälchen erfolgt, kommen bei den vorliegenden Versuchen nicht vor.

Die zweite Möglichkeit des Ablaufs atrophischer Vorgänge beruht in dem Aufhören des Nachschubs von differenziertem Zellmaterial infolge Einstellung der Reifeteilungen. Hierdurch kommt kein neuer Nachschub an Spermiden zustande, während die vorhandenen Schichten dieser Zellform ihre Entwicklung zu Spermien noch fortsetzen. Endlich bleiben in den stark verkleinerten deformierten Kanälchen nur noch Spermiocyten zurück, die eine längliche Form annehmen, so daß das Plasma den Kernen schopfförmig aufsitzt. Dieser Vorgang soll als „*Erschöpfung*" des Keimepithels bezeichnet werden. Seine Endzustände gleichen durchaus den oben beschriebenen.

Aus dem Zusammenwirken dieser beiden Vorgänge, der durch das Erlöschen ihrer Lebensfähigkeit bedingten Abstoßung von Zellen und zunächst der Verlangsamung, später der Verminderung und schließlich des Aufhörens neuen Zellnachschubs, lassen sich alle degenerativen Vorgänge am Keimepithel verstehen. Die Fähigkeit des Hodens, während offenbarer Degenerationsvorgänge gleichzeitig neue Zellen zu produzieren und zur Reife zu bringen, erklärt das Zustandekommen jener nur mäßige Grade erreichenden und auf diesen stationär verharrenden oder nur geringfügig fortschreitenden „*Hypobiose*" des Keimepithels, die für das Ergebnis der vorliegenden Versuche bezeichnend ist. Diese von *Schinz* und *Slotopolsky* geprägte Benennung scheint, in einem engeren Sinne angewandt, für den sich ergebenden Zustand einer chronischen Unterernährung des Keimepithels besonders passend. Das Wesentliche dieser

Hypobiose ist eine in den Kanälchen gemäß dem Reifungsrhythmus ablaufende Verminderung der Ergebnisse der Zellreifung. Es kommt zunächst zu einer Herabsetzung der Zahl der Spermiden, die sich in Spermien umwandeln und in die Fortsätze der *Sertoli*-Zellen nach innen abwandern und dadurch in der Folge zu einer Verdünnung des Spermienbesatzes. Ebenso tritt eine Verminderung der Reifeteilungen bei den Spermiocyten ein, die nur noch in kleinen Wellen stattfinden und dadurch zu einer Verminderung der durch sie bereitgestellten Spermiden führen. Gleichzeitig kommt es, ebenfalls mit jedem Schub des Reifungsrhythmus und deshalb stets nur an einigen Kanälchen des Schnittes zu beobachten, bei dem Eintritt in die Spermiohistogenese und bei den Reifeteilungen zu Fehlschlägen in der Form, daß eine in der Regel nicht sehr erhebliche Anzahl einzelner Spermiden bzw. Spermiocyten ins Lumen abgestoßen wird (*„Zellverlust"*). Schwerer sind diese kleinen Gruppen einzelner Zellen bei ihrem schubweisen Abschwimmen durch die Kanälchen nachzuweisen; mit Leichtigkeit sind sie im Nebenhoden aufzufinden. Das Fortschreiten dieses Vorgangs längs der Kanälchen bewirkt das wechselvolle Bild innerhalb desselben Schnittes, das erst mit dem Erreichen eines Gleichgewichtszustandes einem ausgeglicheneren Befund Platz macht. Neben diesem an die Reifungsvorgänge gebundenen rhythmischen Verlust von Zellen findet man auch mehr oder weniger häufig das davon unabhängige Ausfallen von Zellen aus dem Epithelverband (*„Zellausfall"*). *Das Entscheidende ist also, daß das Keimepithel eine verminderte Anzahl von Zellen zur völligen Reifung bringt, während eine gewisse Menge diese Fähigkeit verliert und zu Verlust geht.* Diese Vorgänge führen zum Auftreten von Defekten und zur Erniedrigung des Zellbelags der Kanälchen mit dem Endergebnis einer diffusen, im wesentlichen radial von außen nach innen in den Kanälchen zunehmenden zahlenmäßigen Verminderung der Zellen des Keimepithels, für die im Hinblick auf sein bezeichnendes Aussehen der Ausdruck *„Verdünnung"* des Keimepithels gebraucht werden soll. Weiterhin ist die Größe der *Kanälchendurchmesser*, die offenbar dem Vorhandensein an Androgen gleichläuft, sowie der Zustand der einzelnen Zellen (*„Zelltrophik"*) von Belang.

Je nachdem das Absinken der plasmotrophen Wirkung langsam oder schnell verläuft, kommt es bei aller grundsätzlichen Gleichartigkeit doch zu etwas verschiedenen Ergebnissen. Eine langsame Abnahme führt zunächst zu einer *Verzögerung* der Reifungsvorgänge, die sich gelegentlich in einer relativen Anhäufung der Spermiden, häufiger in der Vermehrung der Kanälchen im Stadium der niederen spermidenlosen Schichtung (d. h. der in jedem normalen Rattenhoden vorkommenden Kanälchen, in denen alle Spermiden bereits in unreife Spermien umgewandelt, aber noch nicht durch neue Reifeteilungen ersetzt sind), offenbart. Ihr folgt die Verkleinerung und Verdichtung der Zellen und damit die Auflockerung des Epithels. Die zahlenmäßige Verminderung der Zellreifung wird

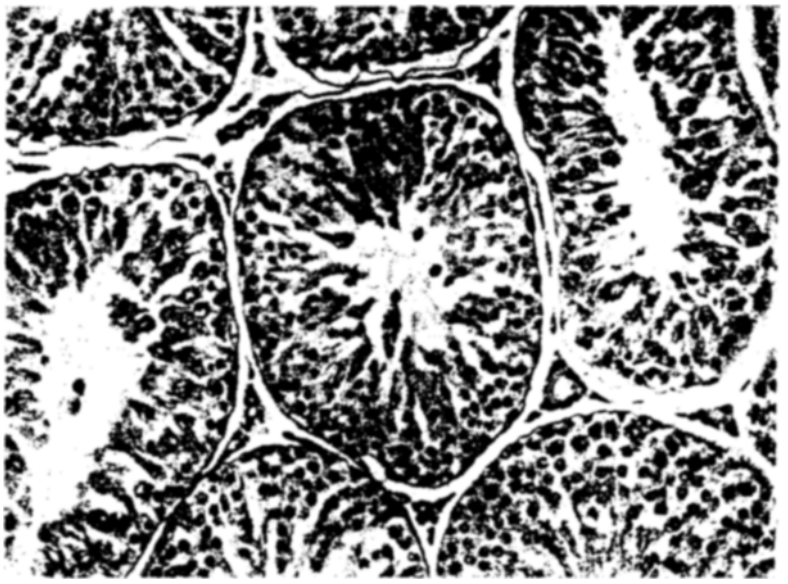


Abb. 3. Beginn der Hypobiose. Zellverlust bei der Spermiohistogenese. Präp. *R 750*. 50 mg T. p. implant. Vergr. 1 : 225.

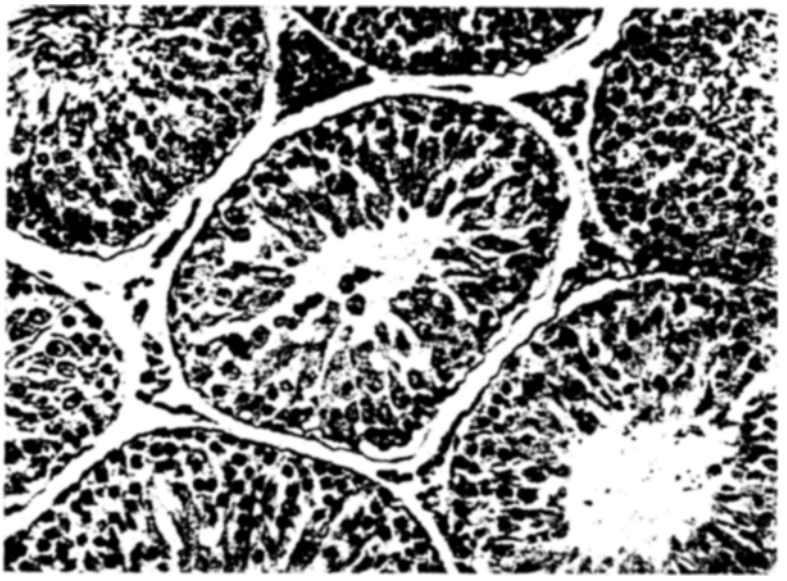


Abb. 4. Beginn der Hypobiose. Zellverlust bei den Reifeteilungen. Präp. *R 750*. 50 mg T. p. implant. Vergr. 1 : 225.

hier durch die Verlangsamung aller Reifungsvorgänge des Keimepithels und erst in zweiter Linie durch den dem Reifungsrhythmus

gleichlaufenden Zellverlust verursacht, der hier stets nur geringe Grade annimmt. Die Kanälchen behalten zunächst die regelrechte Größe oder sind nur wenig verkleinert. Erreicht die Hypobiose erheblichere Grade, so nimmt der Ausfall von Zellen aus dem Epithelverband laufend zu und die Verminderung der Ergebnisse aller Reifungsvorgänge wird immer deutlicher. Aus einem aufgelockerten, leicht defekten und zunächst nur im Spermienbesatz stärker beeinträchtigten Kanälchenbelag wird schließlich ein im Zusammenhang sich auflösendes, zunehmend löcherig defektes

Abb. 5. Hypobiose des Keimepithels. Verminderung der Zellausstattung. Verkleinerung der Kanälchen. Verlust einzelner Zellen. Zellatrophie. Präp. *0890*. 40mal 80 γ T. p. Vergr. 1 : 225.

Epithel, in dem die bereits beschriebene, radial verlaufende Zellverarmung auch zur Verminderung der Spermiden in den nunmehr deutlich verkleinerten Kanälchen geführt hat. Dabei ist es beachtenswert, wie erheblich die Veränderung der einzelnen Zellen sein kann, ohne daß ihre Fähigkeit zur mitotischen Teilung oder zur Spermiohistogenese erlischt.

Ein schnelles Absinken des plasmotrophen Hormons macht sich zuerst in einer Verkleinerung der Kanälchen geltend, so daß bei dem noch hoch aufgebauten Epithel das Kanälchenlumen sehr klein wird. Während die Zellen noch keine feingeweblichen Veränderungen aufweisen, tritt in einer schnell zunehmenden Zahl von Kanälchen der mit dem Reifungsrhythmus vor sich gehende schubweise Zellverlust von Spermiden und Spermiocyten in den Vordergrund; dementsprechend setzt die Verminderung der Nachreifung neuer Zellen ein. Der Ausfall von Zellen aus dem Epithelverband spielt nur eine untergeordnete Rolle. Die radial

zur Kanälchenmembran angeordnete Verminderung und Erniedrigung des Epithels ist dabei das hauptsächlichste Ergebnis. Auch dieser Vorgang gelangt an einem bestimmten Punkt in der Regel ins Gleichgewicht, indem sich Zellverlust und Nachreifung in den erheblich verkleinerten Kanälchen die Waage halten. Die erste langsam zustande kommende Form der Hypobiose findet sich vorwiegend bei den Versuchen mit niedrigen Gaben, die zweite, schneller ablaufende findet sich häufiger bei den mit hohen Gaben in Zwischenräumen behandelten Tieren. Jedoch

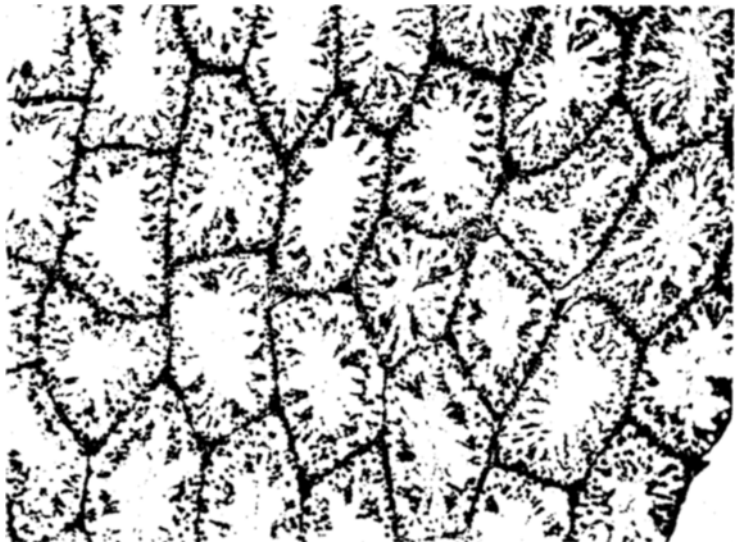


Abb. 6. Fortschreitende starke Verdünnung des Epithels. Präp. *0496*. 28mal 75 γ T. p. Vergr. 1 : 100.

bedarf es kaum der Erwähnung, daß alle möglichen Übergänge häufig sind und daß in beiden Fällen die Ergebnisse nach Erreichung des Gleichgewichts recht ähnliche sind.

In einer Minderzahl der Fälle macht die chronische Hypobiose einem Fortschreiten der Atrophie Platz. Bei der letztbeschriebenen schnell verlaufenden Form kommt es unter fortschreitender Verkleinerung der Kanälchen zur Erschöpfung des Keimepithels und in einigen wenigen Fällen zur typischen schichtweisen Abstoßung, wobei die Zellen zu Riesenzellen und Symplasmen zusammenfließen. Bei der ersten langsam verlaufenden Form finden wir dann die *fortschreitende Verdünnung*, bei der der zunehmende Zellausfall am Bestande des niedrigen und schließlich völlig defekten aufgelösten Epithels zehrt; der Nachschub wird immer geringer und die seltenen Mitosen führen häufig zu Fehlschlägen und bleiben dann spätestens in der Telophase stecken. Schwere degenerative

Veränderungen der einzelnen Zellen (Kernveränderungen, Vakuolisierung und völlige Schrumpfung der Zellen) sind jetzt die Regel. Trotzdem sind noch Spermien vorhanden. Die Verkleinerung der Kanälchen erreicht höchste Grade. In anderen Fällen geht der Prozeß der Verdünnung in Erschöpfung oder durch das gleichzeitige Erlöschen der Lebensfähigkeit einer ganzen Zellgattung in schichtweise Abstoßung über. Diese beginnt zunächst nur in einzelnen Kanälchen und erstreckt sich meist nur auf Spermien und Spermiden, in wenigen Fällen schreitet sie bis zum alleinigen

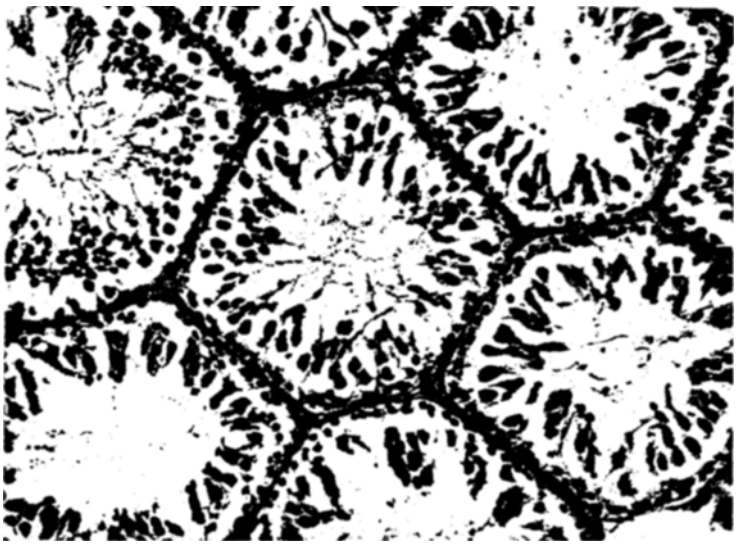


Abb. 7. Starke Verdünnung des Keimepithels. Schlechte Zelltrophik. Präp. *1553*. 6mal 10 γ T. p. Vergr. 1 : 225.

Verbleib einer einzigen randständigen Zellschicht fort. Dabei kommt es nie zur Bildung von Riesenzellen und Symplasmen, offenbar weil die bereits pyknotischen Zellen nicht mehr imstande sind, durch ihr Zusammenfließen diese Gebilde zustande zu bringen. Die Verkleinerung der Kanälchen erreicht nicht die hohen Grade wie bei der fortschreitenden Verdünnung.

In einigen Fällen der fortschreitenden Verdünnung findet sich die von *Tiedje* zuerst erwähnte und von *Schinz* und *Slotopolsky* so benannte *Anaplasie* der *Sertoli*-Zellen, offenbar als Übergang in den Ruhezustand der regressiven Metamorphose, der als letzter Grad der Veränderung von einigen Versuchstieren erreicht wird. In diesen letzteren Fällen war bei den vorliegenden Versuchen stets eine Vermehrung der Zwischenzellen offenbar als Einleitung einer Regeneration nachzuweisen.

Zunächst verlieren die unentwickelten Hodenzellen die Fähigkeit zur Differenzierung in Spermiogonien, nicht aber in *Sertoli*-Zellen, so daß es

vorübergehend zu einer Vermehrung der letzteren kommt. Schließlich kommt es zur Ausbildung eigenartiger Zwischenformen zwischen indifferenten und *Sertoli*-Zellen, und endlich zum typischen Ruhezustand der regressiven Metamorphose, bei der die Kanälchen von einer syncytial angeordneten, etwas von der Kanälchenmembran abgerückten unregelmäßigen Doppelreihe unentwickelter Hodenzellen ausgestattet sind.

Diese Vermehrung der Zwischenzellen findet sich auch bei einem außerordentlich auffallenden Befund, den zu erwähnen am Schluß noch

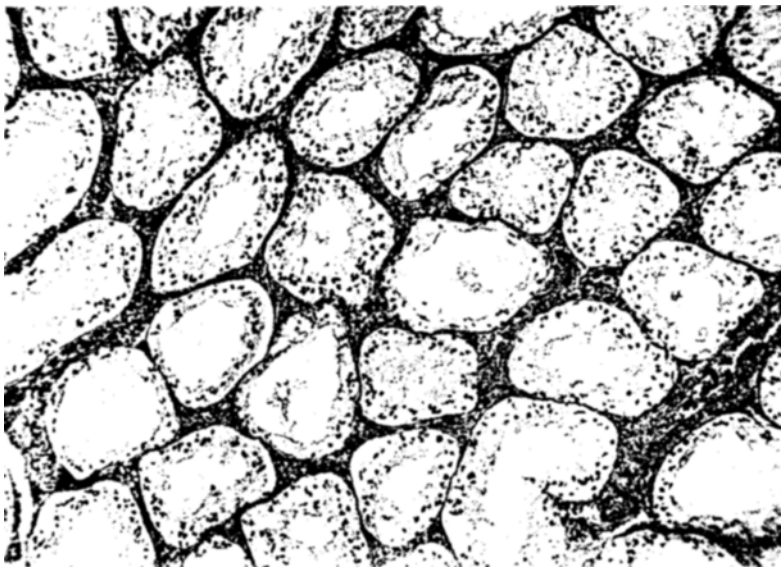


Abb. 8. Ruhezustand. Auskleidung der Kanälchen mit unentwickelten Hodenzellen. Zwischenzellvermehrung als Einleitung der Regeneration. Präp. *R 579*. 6mal 10 γ T. p. Vergr. 1 : 100.

übrigbleibt. Bei einigen Versuchstieren ist es *trotz* der fortlaufenden Zufuhr von Androgen zu einer Regeneration des vorher geschädigten Keimepithels gekommen, während die Hoden noch auf kleinsten Gewichten zurückbleiben.

Diese Wiederherstellung steht in einem Fall mit dem Auftreten von Vermehrungs- und Differenzierungsvorgängen in den unentwickelten Hodenzellen im ersten Beginn. Ein zweites Präparat steckt im Stadium der Hypoplasie; der Aufbau des Epithels ist bis zu den Präspermiden bzw. den Spermiden einschließlich erfolgt. Bei den beiden übrigen wird die Spermiogenese und endlich die massenhafte Ausbildung reifer Spermien in Kanälchen von regelrechter Größe und normalem Epithelaufbau erreicht. Die Trophik der Zellen und der Zusammenhang des Epithels ist überall einwandfrei. Das schnelle Fortschreiten der Wiederherstellung

läßt sich an Hand der wechselnden Befunde an den Kanälchen eines Schnittes nachweisen. Es fällt leicht, den reihenweisen Eintritt indifferenter Zellen in Vermehrungs- und Differenzierungsvorgänge und schließlich den schichtweisen Aufbau des Epithels und die dagegen etwas verspätet eintretende Zunahme der Kanälchendurchmesser und endlich die Spermiogenese zu verfolgen. Die Trophik der Zellen und der Zusammenhang des Epithels ist ausgezeichnet. Die Zwischenzellen sind

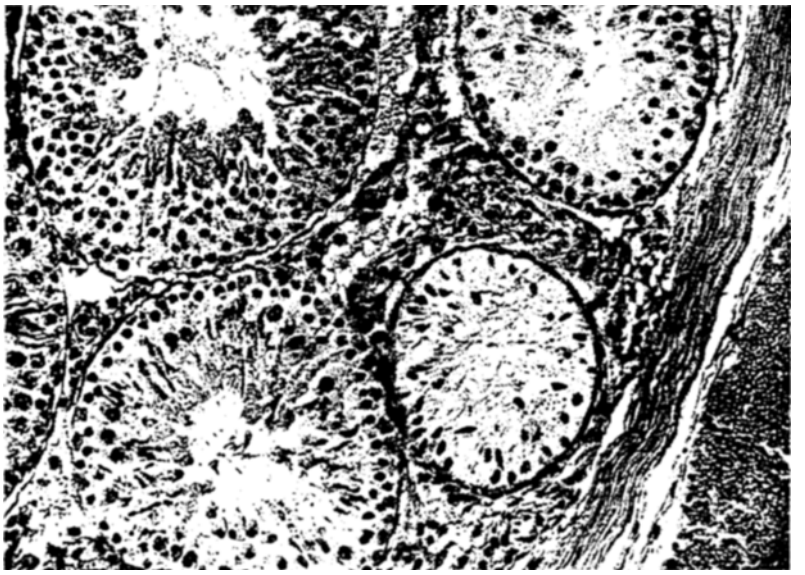


Abb. 9. Schnell zunehmender Wiederaufbau des Epithels trotz weitergehender Androgenzufuhr. Kanälchen im Ruhezustand und in verschiedenen Stadien des Wiederaufbaues der Kanälchenepithelien bis zur blühenden Spermiogenese. Tadellose Zelltrophik. Zwischenzellvermehrung. Präp. *R 99*. 40mal 80 γ T. p. Vergr. 1 : 225.

stark vermehrt, nehmen aber mit zunehmender Wiederherstellung des Keimepithels ab.

Sieht man von den eben erwähnten Fällen von Vermehrung der *Zwischenzellen* ab, so hat die Zufuhr von T.p. nach entsprechender Zeit stets deutliche Veränderungen an diesen Zellen im Sinne der Atrophie hervorgebracht.

Die bei Zufuhr großer Dosen von Androgen einsetzende Atrophie der Zwischenzellen beginnt mit einer Hyperchromatose, die in völlige Schrumpfung übergeht. Bei der Anwendung kleiner Mengen erleidet zunächst nur ein Teil der Zwischenzellen geringere Veränderungen. Die Kerne verlieren ihre pralle Form und deutliche Gliederung; weiter kommt es zur Kernrandhyperchromatose oder Chromatolyse und schließlich zur völligen Schrumpfung aller Kerne. Gelegentlich treten bereits 5 Tage

nach der letzten Injektion von T.p. Erholungserscheinungen an den Zwischenzellen auf, die von einer schaumigen Veränderung des Plasmas begleitet sind. Bei der Zwischenzellvermehrung überwiegt die auch normalerweise vorkommende Form mit kleinem Kern und gleichmäßig verteilten Chromatinbrocken, um mit beginnender Regeneration in die hochaktive Form überzugehen, in deren großblasigen Kernen das Chromatin an den Kreuzungen des Liningerüstes in der äußeren Hälfte des Kernraumes verteilt ist.

Liste der Versuche.

Abteilung I. Bei der 5maligen Zufuhr kleiner Dosen von T.p. in einem Zeitraum von unter 22 Tagen ergeben sich weder am Keimepithel noch an den Zwischenzellen irgendwelche Veränderungen. Wenn überhaupt eine Beurteilung der Spermiogenese im Sinne einer Verbesserung möglich ist, so ist der besonders blühende Zustand des Keimepithels bei den beiden ersten Versuchen hervorzuheben.

Versuch 1. $5 \times 10\,\gamma$ T.p. jeden 5. Tag (5 Tiere) nach 21 Tagen getötet. 151 (2,48 g), 0225 (2,27 g), 0227 (2,31 g), 0228 (1,66 g), 0229 (2,06 g). Sämtlich unverändert.

Versuch 2. $5 \times 75\,\gamma$ T.p. jeden 5. Tag (6 Tiere) nach 21 Tagen getötet. 127 (2,26 g), 0230 (1,86 g), 0231 (2,01 g), 0232 (2,68 g), 0233 (2,25 g), 0234 (2,31 g). Unverändert.

Versuch 3. $5 \times 200\,\gamma$ T.p. jeden 5. Tag (6 Tiere) nach 21 Tagen getötet. 128 (2,15 g), 0235 (2,39 g), 0236 (1,67 g), 0237 (2,04 g), 0238 (1,73 g), 0239 (2,08 g). Unverändert.

Abteilung II. Bei der Zufuhr von kleinen und kleinsten Gaben von T.p. im Zeitraum von 22 Tagen und darüber, hängt der Zustand von Zwischenzellen und Keimepithel von der langsam absinkenden Produktion von gonadotropem Hormon durch die Hypophyse ab; das zugeführte Androgen spielt für die Erhaltung des Keimepithels keine Rolle. Das Ergebnis ist eine teilweise oder vollständige Atrophie der Zwischenzellen und die in der Regel im Gleichgewicht befindliche geschilderte Hypobiose des Keimepithels. In einer Minderzahl der Fälle kommt es zu fortschreitender Verdünnung oder schichtweiser Abstoßung des Keimepithels. Die Möglichkeit des Eintritts einer Regeneration des Keimepithels unter Vermehrung der Zwischenzellen bei lang fortgesetzter Behandlung wurde bereits erwähnt. Die großen Unterschiede in den Versuchsergebnissen sind hervorzuheben.

Von den 92 Tieren dieser Abteilung zeigten 6,5% keine Veränderung. 22% wiesen leichte Veränderungen der Zelltrophik und Vermehrung niedriggeschichteter Kanälchen auf. Bei 62% findet sich die typische als Verdünnung bezeichnete Hypobiose des Keimepithels, bei 13% der Tiere ging diese in schichtweise Abstoßung über. Die Keimdrüsen von 2 Tieren wiesen lediglich noch indifferente Zellen, von 4 Tieren Regene-

rationsvorgänge am Keimepithel, in beiden Fällen unter Vermehrung der Zwischenzellen auf.

Versuch 4. $21 \times 10\,\gamma$ T.p. in täglichen Dosen (3 Tiere) nach 22 Tagen getötet.

595 (2,33 g), 596 (2,27 g). Leichte Verdünnung und Zellatrophie. 597 (1,72 g). Vermehrung niedriggeschichteter Kanälchen.

Versuch 5. $6 \times 10\,\gamma$ T.p. jeden 5. Tag (21 Tiere).

Gruppe a. 7 Tiere nach 27 Tagen getötet.

574 (2,57 g). Unverändert. 1521 (1,78 g). Verkleinerung der Kanälchen, Erniedrigung und beginnende Verdünnung des Epithels. Zwischenzellen geringer wechselnder Befund. 1517 (1,23 g), 1518 (1,41 g), 1520 (1,39 g). Typische Epithelverdünnung mittleren Grades bei wechselndem Zwischenzellenbefund. 1519 (1,22 g). Epithelverdünnung starken Grades mit erheblicher Verkleinerung der Kanälchen und Zellatrophie. Übergang in schichtweise Abstoßung der Spermien und Spermiden. Zwischenzellen geschrumpft. 575 (0,67 g). Stärkste fortschreitende Epithelverdünnung mit Übergang in Abstoßung.

Gruppe b. 7 Tiere nach 29 Tagen getötet.

576 (1,25 g), 1522 (1,4 g), 1524 (1,53 g). Verdünnung mittleren Grades, Zwischenzellen wechselnd. 577 (1,04 g), 1526 (0,96 g). Starke bis sehr starke, in Erschöpfung übergehende Verdünnung, schichtweise Abstoßung der Spermien und zum Teil der Spermiden. Zwischenzellen atrophisch. 1523 (0,78 g), 1525 (0,97 g). Starke fortschreitende und in Erschöpfung übergehende Verdünnung. Zwischenzellen atrophisch.

Gruppe c. 7 Tiere nach 31 Tagen getötet.

578 (2,25 g), 1555 (2,2 g), leichte Zellatrophie, Vermehrung niedriggeschichteter Kanälchen. 1556 (1,54 g). Leichte Verdünnung, wechselnde meist leichte Zwischenzellveränderung. 1553 (1,37 g). Starke Verdünnung. 1552 (1,53 g). Mittelstarke Verdünnung mit Übergang in schichtweise Abstoßung von Spermien und Spermiden, atrophische zum Teil schaumige Zwischenzellen. 1554 (0,92 g). Verdünnung stärksten Grades mit Übergang in schichtweise Abstoßung. Zwischenzellen atrophisch. 579 (0,41 g). Ruhezustand der regressiven Metamorphose mit starker Zwischenzellvermehrung.

Versuch 6. $6 \times 75\,\gamma$ T.p. jeden 5. Tag (20 Tiere).

Gruppe a. 7 Tiere nach 27 Tagen getötet.

568 (2,38 g). Leichte Veränderungen. 569 (1,49 g), 1527 (1,58 g), 1528 (2,21 g), 1529 (1,63 g). Leichte bis mittlere Grade der typischen Hypobiose bei nur teilweise veränderten Zwischenzellen. 1530 (1,18 g). Starke Epithelverdünnung, atrophische Zwischenzellen. 1531 (1,19 g). Aus mäßiger Verdünnung teilweise bis auf eine Zellschicht in Abstoßung übergegangenes Epithel. Geschrumpfte Zwischenzellen.

Gruppe b. 7 Tiere nach 29 Tagen getötet.

1534 (2,33 g). Leichte Veränderung. 571 (2,01 g), 1532 (1,71 g), 1533 (2,3 g), 1535 (1,61 g). Leichte bis mittelstarke Hypobiose bei leicht veränderten Zwischenzellen. 1536 (—). Völlig abgebautes Epithel, beginnende Regenerationserscheinungen.

Gruppe c. 6 Tiere nach 31 Tagen getötet.

1548 (2,77 g). Geringgradige Zellatrophie. 573 (1,39 g). Mittelstarke Verdünnungserscheinungen, nur teilweise veränderte Zwischenzellen. 572 (0,95 g), 1547 (0,92 g), 1549 (1,2 g), 1550 (0,86 g). Sehr starke Verdünnungserscheinungen mit teilweisem Übergang in Abstoßung. Zwischenzellen meist atrophisch, zum Teil mit schaumigem Plasma.

Versuch 7. $6 \times 75\,\gamma$ T.p. jeden 5. Tag (18 Tiere).

Gruppe a. 6 Tiere nach 26 Tagen getötet.

1086 (2,71 g). Unverändert. 1087 (2,43 g), 1089 (2,37 g), 1090 (2,05 g). Leichte Zellatrophie. 301 (1,4 g), 1088 (2,62 g). Leichte Verdünnung. Zwischenzellen nur bei den letzten beiden teilweise geringgradig verändert.

Gruppe b. 6 Tiere nach 29 Tagen getötet.

302 (2,94 g). Unverändert. 1094 (2,27 g). Leichte Veränderungen. 1091 (2,76 g), 1092 (2,95 g), 1093 (1,91 g). Geringe Verdünnungserscheinungen. Wechselnder geringfügiger Zwischenzellenbefund. 1095 (0,83 g). Ruhezustand der regressiven Metamorphose. Zwischenzellvermehrung.

Gruppe c. 6 Tiere nach 31 Tagen getötet.

303 (2,27 g). Leichte Zellatrophie. 1132 (2,38 g), 1133 (2,41 g), 1134 (2,27 g), 1135 (2,18 g), 1136 (2,37 g). Völlig unverändert (Erholung).

Versuch 8. $28 \times 10\,\gamma$ T.p. nach 29 Tagen getötet (3 Tiere).

609 (2,29 g). Unverändert. 610 (1,96 g). Mittlere Epithelverdünnung. 608 (1,52 g). Mittlere Epithelverdünnung, Übergang in schichtweisen Abbau.

Versuch 9. $28 \times 75\,\gamma$ T.p. nach 28 Tagen getötet (8 Tiere).

179 (2,2 g), 180 (2,38 g), 493 (2,48 g). Starke Vermehrung niedriggeschichteter Kanälchen und leichte Zellatrophie. Zwischenzellen unverändert. 497 (2,07 g), 498 (1,93 g), geringe typische Hypobiose. 494 (1,16 g). Starke fortschreitende Epithelverdünnung. 496 (0,91 g). Massenhaft abgeschwemmte Spermiden im Lumen. Zwischenzellen in all diesen Präparaten atrophisch.

Versuch 10. $40 \times 80\,\gamma$ T.p. nach 41 Tagen getötet (19 Tiere).

891 (2,27 g), 893 (2,36 g), 1141 (2,25 g), 1143 (2,02 g), 1146 (2,34 g), 1147 (2,61 g), 114 (2,32 g). Geringfügige Veränderung der Zelltrophik und Vermehrung niedriger Kanälchen. 253 (2,21 g), 1142 (2,18 g), 1145 (2,23 g), typische Hypobiose des Keimepithels in zahlreichen verkleinerten Kanälchen. Leichte Zwischenzellenveränderungen. 344 (1,8 g), 345 (1,03 g), 347 (2,04 g), 890 (1,49 g), 892 (1,66 g). Ausgesprochene Hypobiose mit erheblichem Zellverlust. Zwischenzellen meist erheblich verändert. 346 (1,04 g). Stark verdünntes defektes Epithel. Zwischenzellen geschrumpft. 98 (0,49 g). Regeneration eines trophisch einwandfreien Epithels in allen Stufen bis zu den Präspermiden bzw. Spermiden einschließlich aufgebaut. Relativ kleine Kanälchen. Zwischenzellen stark vermehrt, zum Teil von der großblasigen Kernform. 99 (0,63 g). Schnell fortschreitende Regeneration; die Masse der Kanälchen zeigt regelrechte Größe und normalen Epithelaufbau bei blühender Spermiogenese; beste Zelltrophik. Zwischenzellen mäßig vermehrt und durchweg von der großblasigen Kernform. 100 (0,64 g). Wie das vorige Präparat, jedoch ist der Aufbau des Epithels erst bis zur Bildung unreifer Spermien gediehen.

Abteilung III. Bei der Zufuhr von großen Gaben von T.p. in Zwischenräumen ist bei der starken Hemmung oder völligen Ausschaltung der Hypophyse der Zustand des Keimepithels vorwiegend oder völlig von der plasmotrophen Wirkung des zugeführten Androgens abhängig. Bei der steilen Wirkungskurve des T.p. hält sich offenbar der Wirkstoffspiegel in den Intervallen nicht auf der für die Erhaltung des Keimepithels notwendigen Höhe. Das Ergebnis ist wiederum eine Atrophie der Zwischenzellen und eine in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im Gleichgewicht befindliche Hypobiose des Keimepithels, deren Kennzeichen Verkleinerung der Kanälchen, schubweiser Zellverlust und meist verhältnismäßig gute Zelltrophik sind.

Von den 141 Versuchstieren gelangten 127 zur histologischen Untersuchung. 19% der Tiere wiesen keine Veränderung des Keimepithels, 12% nur leichte Abweichungen in Form verschlechterter Zelltrophik

und der Vermehrung niedriggeschichteter Kanälchen auf. 64% zeigten die typische chronische Hypobiose des Keimepithels, bei 51% in leichten und mittleren, bei 13% in schweren zu Erschöpfung fortschreitenden Graden. 5% der Tiere zeigten schichtweise Zellabstoßung unter typischer Riesenzellen- und Symplasmenbildung.

Versuch 11. 5×5 mg T.p. jeden 5. Tag (21 Tiere).

Gruppe a. 7 Tiere nach 21 Tagen getötet.

117 (1,43 g), 118 (2,02 g), 142 (1,92 g), 146 (2,49 g), 143 (1,25 g), 144 (2,27 g), 145 (2,36 g). Epithel und Zwischenzellen völlig unverändert. Bei den letzten dreien beginnende Verkleinerung der Kanälchen.

Gruppe b. 7 Tiere nach 24 Tagen getötet.

119 (2,17 g), 122 (2,69 g), 147 (1,90 g), 148 (2,12 g), 149 (2,20 g), 150 (2,21 g), 151 (2,33 g). Unverändert.

Gruppe c. 7 Tiere nach 26 Tagen getötet.

125 (2,03 g), 126 (1,35 g), 240 (2,02 g), 241 (1,18 g), 242 (2,01 g), 243 (1,85 g), 244 (1,79 g), Zwischenzellen hyperchromatisch, Keimepithel unverändert.

Versuch 12. 5×5 mg T.p. jeden 5. Tag (24 Tiere).

Gruppe a. 6 Tiere nach 21 Tagen getötet.

1078 (2,17 g) —. 1077 (2,87 g). Unverändert. 304 (1,92 g), 1076 (1,86 g), 1079 (1,96 g), 1080 (2,32 g). Zellatrophie und leichte Verdünnungserscheinungen, in den beiden letztgenannten mit stärkerem Zellverlust. Zwischenzellen wechselnder Befund.

Gruppe b. 6 Tiere nach 24 Tagen getötet.

1084 (2,06 g), 1085 (2,36 g). Atrophie der Zwischenzellen bei unverändertem Epithel. 305 (2,14 g), 1081 (2,2 g), 1082 (1,98 g), 1083 (2,08 g). Typische Hypobiose mit geringer Zellatrophie und schubweisem Verlust einzelner Zellen. Zwischenzellen wechselnder Befund.

Gruppe c. 6 Tiere nach 26 Tagen getötet.

1112 (1,71 g). Unverändert bei verkleinertem Kanälchendurchmesser. 306 (2,47 g), 1113 (2,1 g). Zellatrophie, leichte Verdünnung. 1114 (1,44 g), 1115 (2,15 g), 1116 (2,03 g). Verkleinerung der Kanälchen, geringe Verdünnung, schubweiser Zellverlust. Zwischenzellen bei allen Präparaten mehr oder weniger verändert.

Gruppe d. 6 Tiere nach 27 Tagen getötet.

1118 (1,85 g) —. 1117 (2,25 g). Geringe Zellverdichtung. 307 (2,34 g), 1121 (1,84 g). Geringe Verdünnung. 1119 (1,41 g), 1120 (2,28 g). Geringe Verdünnung bei deutlicher Verkleinerung der Kanälchen. Zwischenzellenbefund wechselnd.

Versuch 13. 5×5 mg T.p. jeden 5. Tag (34 Tiere).

Gruppe a. 7 Tiere nach 21 Tagen getötet.

1129 (1,51 g) —, 1130 (—) —, 1132 (2,35 g). Geringe Zellverdichtung. 481 (1,45 g), 482 (1,87 g), 1128 (2,12 g). Zellatrophie und leichte, 1131 (1,92 g) ausgesprochene Verdünnung des Keimepithels. Zwischenzellenbefund wechselnd.

Gruppe b. 7 Tiere nach 24 Tagen getötet.

483 (1,84 g) —, 484 (1,94 g) —, 1134 (2,36 g), 1136 (1,76 g). Leichte Veränderungen. 1137 (1,87 g). Geringfügige Verdünnung. 1133 (1,36 g), 1135 (2,36 g). Typische Hypobiose, mit verkleinerten Kanälchen, stark verdünntem Epithel und Zellatrophie. Zwischenzellen zum Teil, bei den beiden letzten Präparaten sämtlich atrophisch.

Gruppe c. 14 Tiere nach 26 Tagen getötet.

488 (1,47 g) —, 1146 (2,04 g), 1147 (2,11 g), 1150 (2,05 g). Geringe Zellverdichtung bei sonst intaktem Epithel. Zwischenzellen atrophisch. 486 (1,78 g), 487 (2,1 g), 1144 (1,66 g), 1148 (1,94 g), 1149 (2,22 g), 1152 (1,86 g), 1153 (1,93 g). Typische leichte Hypobiose bei relativ guter Zelltrophik und mäßiger Verkleinerung

der Kanälchen. Zwischenzellen atrophisch. 485 (1,16 g), 1145 (1,06 g). Schwere Verdünnung des Keimepithels, Atrophie der Zwischenzellen.

Gruppe d. 6 Tiere nach 27 Tagen getötet.

490 (2,2 g) —, 1157 (1,93 g). Vermehrung niederer Kanälchen. 489 (1,59 g), 1155 (2,0 g), 1154 (1,59 g). Mittlere, 1158 (1,17 g) starke Verdünnung des Keimepithels bei ausgesprochener Veränderung der Zelltrophik. Wechselnder Zwischenzellenbefund.

Versuch 14. 6×5 mg T.p. jeden 5. Tag (12 Tiere).

Gruppe a. 6 Tiere nach 26 Tagen getötet.

1122 (2,23 g) —, 01124 (2,53 g). Unverändert. 01123 (2,11 g). Vermehrung niederer Kanälchen. 308 (1,85 g), 01125 (1,87 g), 01126 (2,18 g). Mäßige Epithelverdünnung und verschlechterte Zelltrophik. Zwischenzellen nicht oder nur unwesentlich verändert.

Gruppe b. 6 Tiere nach 27 Tagen getötet.

01128 (2,54 g) —, 01129 (1,83 g) —, 01131 (2,5 g), 01127 (2,01 g). Unverändert. 309 (1,76 g), 01130 (1,99 g). Geringe Epithelverdünnung. Zwischenzellen nur ausnahmsweise geringfügig verändert.

Versuch 15. 6×5 mg T.p. jeden 5. Tag (14 Tiere).

Gruppe a. 7 Tiere nach 26 Tagen getötet.

491 (1,77 g), 492 (2,14 g). Geringe Veränderungen. 1159 (1,71 g), 1160 (1,78 g), 1161 (1,93 g). Typische Hypobiose mit Kanälchenverkleinerung und deutlichem Zellverlust. Zwischenzellen teilweise atrophisch. 1162 (1,36 g), 1163 (0,82 g). Fortschreitende Hypobiose mit starker Verkleinerung der Kanälchen. Zellverlust, Übergang in Erschöpfung. Zwischenzellen durchweg atrophisch.

Gruppe b. 7 Tiere nach 27 Tagen getötet.

493 (1,71 g), 1167 (2,18 g). Leichteste Veränderung. 494 (1,59 g), 1165 (1,86 g). Typische Hypobiose mit schubweisem Zellverlust bei guter Zelltrophik und leichte Verdünnung. 1166 (1,36 g), 1168 (1,38 g). Fortschreitende Hypobiose mit starker Verkleinerung der Kanälchen und schnellem Übergang in Erschöpfung. 1164 (0,7 g). Schichtweiser Abbau der Kanälchen unter Symplasmenbildung bis auf eine randständige Zellschicht. Zwischenzellen hier völlig, sonst nur teilweise atrophisch.

Versuch 16. 6×5 mg T.p. jeden 5. Tag (36 Tiere).

Gruppe a. 7 Tiere nach 26 Tagen getötet.

1020 (1,94 g). Geringe Veränderungen. 1021 (1,87 g), 1023 (1,87 g), 1024 (1,42 g). Mittlere typische Hypobiose. 415 (1,17 g). Starke typische Hypobiose, Kanälchenverkleinerung, Zellverlust und Verdünnung starken Grades. 1022 (1,48 g). Starke Verdünnung des Keimepithels mit Übergang in Erschöpfung. 414 (1,1 g). Schichtweiser Abbau unter Bildung von Riesenzellen. Zwischenzellen mehr oder weniger stark atrophisch.

Gruppe b. 6 Tiere nach 27 Tagen getötet.

419 (1,9 g). Vermehrung niederer Kanälchen. 1030 (1,5 g), 1031 (1,64 g), 1032 (1,33 g), 1033 (1,67 g), 1034 (1,94 g). Schubweiser Zellverlust bei geringer Verdünnung. Keine verkleinerten Kanälchen. Zwischenzellen atrophisch.

Gruppe c. 5 Tiere nach 28 Tagen getötet.

1025 (2,15 g) angedeutete 1026 (1,3 g), 1027 (1,53 g), mäßige typische Hypobiose mit verhältnismäßig starker Verkleinerung der Kanälchen. 1029 (1,72 g). Fortschreitende Hypobiose mit Übergang in Erschöpfung. 1028 (0,87 g). Schichtweiser Abbau des Epithels, teilweise bis auf eine randständige Zellschicht. Zwischenzellen durchweg atrophisch.

Gruppe d. 6 Tiere nach 29 Tagen getötet.

1040 (1,85 g), 1044 (1,67 g) mäßige, 416 (1,47 g) stärkere typische Hypobiose. 1041 (1,9 g), 1043 (1,24 g). Typische Hypobiose mit starkem Zellverlust, ver-

kleinertem Kanälchendurchmesser. 1042 (1,36 g). Typische Hypobiose mit Übergang in schichtweise Abstoßung. Zwischenzellen durchweg atrophisch.

Gruppe e. 6 Tiere nach 30 Tagen getötet.

417 (2,13 g), 1045 (1,9 g). Unverändert. 1046 (1,66 g), 1047 (1,62 g), 1048 (2,06 g), 1049 (1,89 g). Leichte bis mäßige Epithelverdünnung. Wechselnder Zwischenzellenbefund.

Gruppe f. 6 Tiere nach 32 Tagen getötet.

1037 (1,47 g). Schichtweise Zellabstoßung. 1035 (2,17 g), 1038 (2,06 g), 1039 (2,06 g). Leichte bis mittlere Verdünnung ohne Verkleinerung der Kanälchen. Zellausfall. Zwischenzellen unverändert. 420 (1,91 g), mittlere 1036 (1,26 g) starke Verdünnung mit Übergang in Erschöpfung. Zellausfall. Zwischenzellen durchweg atrophisch.

Abteilung IV. Bei der täglichen Zufuhr großer Gaben von T.p. oder der wiederholten Implantation großer Mengen von Testosteron wird bei völliger Ausschaltung der Hypophyse das Keimepithel durch die plasmotrophe Wirkung des von außen zugeführten Androgens völlig unverändert erhalten. Die Zwischenzellen verfallen dabei durchweg der Atrophie.

Von den 47 Versuchstieren dieser Abteilung weisen nur vier eine leichte Veränderung im Sinne einer Verdünnung des Keimepithels auf. Zu beachten ist, daß bei Versuch 22 die höchsten absoluten Hodengewichte von allen Versuchen erreicht wurden.

Versuch 17. $28 \times 500\,\gamma$ T.p. täglich, nach 28 Tagen getötet.

490 (1,72 g), 491 (2,28 g). Unverändert. 489 (1,99 g), 492 (2,26 g). Vermehrung niederer Kanälchen. 181 (2,01 g), 488 (2,25 g). Gering verkleinerte Kanälchen und etwas Zellverlust.

Versuch 18. 28×5 mg T.p. täglich, in 28—33 Tagen getötet (22 Tiere).

189 (2,64 g), 190 (2,29 g), 191 (2,37 g), 193 (2,49 g), 194 (2,44 g), 522 (2,33 g), 523 (2,04 g), 524 (2,71 g), 525 (2,05 g), 527 (2,23 g), 528 (2,62 g), 531 (2,20 g), 532 (2,48 g), 533 (2,13 g), 534 (2,23 g), 535 (1,97 g), 536 (1,73 g), 537 (1,88 g). Unverändert. 192 (1,91 g), gering verkleinerte Kanälchen, leichte Zellatrophie. 529 (2,53 g), 530 (1,91 g), 526 (2,58 g). Leichte Verdünnungserscheinungen und Zellatrophie, bei letzterem Zellverlust.

Versuch 19. 28×5 mg T.p. täglich, nach 29 Tagen getötet (4 Tage).

580 (2,19 g), 581 (2,28 g), 617 (2,37 g), 618 (2,04 g). Unverändert.

Versuch 20. 40×2 mg T.p. täglich (5 Tiere).

898 (2,35 g), 899 (1,77 g), 901 (2,61 g), 254 (2,2 g). Unverändert. 900 (2,49 g). Leichte Verdünnungserscheinungen, Kanälchenverkleinerung, Zellatrophie.

Versuch 21. 40×5 mg T.p. täglich (5 Tiere).

81 (2,51 g), 82 (2,2 g), 83 (1,73 g), 586 (2,27 g), 587 (2,04 g). Keimepithel unverändert.

Versuch 22. 4×50 mg T.p. in 8tägigen Zwischenräumen implantiert nach 30 (41) Tagen getötet (5 Tiere).

169 (2,54 g), 775 (2,06 g), 776 (2,86 g), 777 (2.28 g). Unverändert. 166 (2,91 g). Zum Teil gering verkleinerte Kanälchen, sonst unverändert.

Abteilung V. Eine hohe Dosis T.p. einmalig eingepflanzt, führt entsprechend der fallenden und schließlich auf geringe Werte absinkenden Resorption aus dem Implantat mit zunehmender Zeit zu einer typischen Hypobiose des Keimepithels.

Versuch 23. 50 mg T.p. einmalig implantiert (20 Tiere).

Gruppe a. 9 Tiere nach 4 Wochen getötet.

628 (2,48 g), 730 (2,14 g), 731 (2,42 g), 732 (2,72 g). Unverändert. 627 (2,36 g), 728 (2,48 g), 729 (2,4 g). Beginnende Verkleinerung einzelner Kanälchen, sonst unverändert. 629 (2,09 g), 626 (2,43 g). Beginnende Hypobiose mit Zellverlust. Zwischenzellen bei 2 Präparaten atrophisch.

Gruppe b. 3 Tiere nach 8 Wochen getötet.

630 (1,95 g), 631 (1,87 g), 632 (2,18 g). Verkleinerung der Kanälchen, beginnender Zellverlust bei wenig veränderter Zelltrophik. Zwischenzellen atrophisch.

Gruppe c. 8 Tiere nach 12 Wochen getötet.

593 (1,85 g), 671 (1,78 g). Mittelstarke diffuse Verdünnungserscheinungen, Zellausfall, stark veränderte Zelltrophik, atrophische Zwischenzellen. 591 (1,52 g), 750 (1,57 g), 751 (1,4 g), 752 (2,11 g), 753 (1,63 g), 754 (1,39 g). Typische Hypobiose mit fortschreitender Kanälchenverkleinerung, schubweiser Zellverlust, Zwischenzellen unverändert.

Besprechung.

Die verschiedenen Fragestellungen, die im Zusammenhang mit den vorliegenden Versuchen auftauchen, wurden in der Einleitung oder im Verlauf der Arbeit erörtert und bedürfen keiner weiteren Besprechung. Dagegen harrt die Frage der Beantwortung, wie es möglich ist, daß lange Zeit zugeführte Androgenmengen zuerst eine Atrophie von Zwischenzellen und Keimepithel bewirken und bei weiterer Fortsetzung der Behandlung zunächst zu einer Vermehrung und Erholung der Zwischenzellen und schließlich zur völligen Regeneration des Keimepithels führen können.

Die von *Ancel* und *Bouin* (1923) zuerst behauptete und auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit erneut wahrscheinlich gemachte Rolle der Zwischenzellen als Produzenten des männlichen Sexualhormons erhält ihre wesentliche Stütze aus der Tatsache, daß ein Hoden, der nach Verlust seines Keimepithels nur noch unversehrte Zwischenzellen enthält, nach wie vor die Menge von Androgen absondert, die zur Erhaltung der männlichen Anhangsorgane genügt (*Martins* 1929/30, *Martins* und *Rocha* 1931, *Mellow* 1933). Andererseits wurde aus der Beobachtung, daß der isolierte Ausfall des Keimepithels bei erhaltenen Zwischenzellen, deren inkretorische Leistungsfähigkeit sich aus den mindestens regelrechten Befunden der Anhangsorgane schließen ließ, zur Entstehung einer sog. Kastrationshypophyse und damit zur vermehrten Ausschüttung von gonadotropem Hormon führt, der naheliegende Schluß gezogen, daß auch das Keimepithel einen Wirkstoff absondert, der mit der Steuerung der Hypophyse im Sinne einer Hemmung zu tun hat (*Mottram* und *Cramer* 1923, *Evans* und *Simpson* 1929, *Martins* 1930, *Martins* und *Rocha* 1931, *Desclin* 1934). Dieser neben dem Androgen aus Hoden gewonnene und dem Keimepithel zugeschriebene zweite Wirkstoff („Inhibin", *McCullagh* 1932) wurde von *Nelson* (1934—1937) als Follikelhormon erkannt und seine hauptsächliche Rolle bei der Steuerung der Hypophyse neben den androgenen Wirkstoffen betont (*Nelson* 1934—1937, *Nelson* und *Gallagher* 1935). Die Rolle der beiden im Hoden vorhandenen Wirkstoffe, des Androgens der Zwischenzellen und des Östrogens des Keimepithels bei den korrelativen Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse wurde neuerdings von *Törnblom* (1942) in einer umfangreichen Veröffentlichung erörtert und klargestellt. In diesem Zusammenhang muß auch an die durch *de Jongh* (1935) und *Gaarenstroom, de Jongh* und *Kok* (1940) bekannte

ergänzende und teilweise synergistische Wirkung dieser beiden Stoffe auf die männlichen Anhangsorgane gedacht werden.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit steht fest, daß kleine Dosen von Androgen zunächst eine Hemmung der Hypophyse und damit eine Atrophie der Zwischenzellen und in deren Folge eine solche des Keimepithels bewirken können. Die durch das Fehlen des Keimepithels und damit des von ihm produzierten Follikelhormons hervorgerufene Kastrationshypophyse führt zu einer vermehrten Ausschüttung gonadotropen Hormons und damit zu einer Vermehrung und Wiederherstellung der Trophik der Zwischenzellen. Die weitere Folge dieses Vorgangs ist eine erneute und erhöhte Produktion von männlichem Sexualhormon durch die Zwischenzellen und ein durch das Wiederauftreten dieses plasmotrophen Wirkstoffs zustande kommender Wiederaufbau des Keimepithels.

Es kann kein Zweifel bestehen, daß die von *Zahler* (1939) beschriebene Wiederauffrischung alter Hunde durch langdauernde Zufuhr von Hodenwirkstoffen und die dabei zu beobachtende Regeneration altersatrophischer Hoden durch eine Aktivierung desselben hypophysären Mechanismus zustande gekommen ist.

Zusammenfassung.

1. Kleine Gaben von T.p. führen nach einem gewissen Zeitraum zu einer Verminderung, große regelmäßig zugeführte Gaben zu einer Erhaltung oder Erhöhung der Hodengewichte der Versuchstiere. Bei der Darreichung großer Gaben in Zwischenräumen tritt eine Herabsetzung der Hodengewichte ein.

2. Der Verminderung der Hodengewichte entspricht eine in der Regel stationäre oder wenig fortschreitende Hypobiose des Keimepithels, die durch ein im Gleichgewicht befindliches Nebeneinander von sich fortsetzenden Reifungsvorgängen und schubweisem, mit dem Reifungsrhythmus ablaufenden Verlust von unreifen Samenzellen gekennzeichnet ist. Dabei weisen die Einzelheiten je nach den Umständen geringfügige Verschiedenheiten auf. In einer Minderzahl der Fälle geht die Hypobiose in fortschreitende Defektzustände oder schichtweise Abstoßung des Epithels über.

Der Erhaltung oder der Erhöhung der Hodengewichte entspricht ein unverändertes, in voller Blüte befindliches Keimepithel.

Die Zwischenzellen sind in beiden Fällen weniger oder mehr atrophisch.

3. Bereits sehr niedrige, weit unter der physiologischen liegende Wirkstoffmengen, können eine Verminderung der gonadotropen Funktion der Hypophyse und damit der des Hodens hervorrufen. Wie das erniedrigte Gewicht der Samenblasen nachweisen läßt, kann diese wesentlich weitergehen, als der Wiederherstellung harmonischer Verhältnisse hinsichtlich der Gesamtmenge des im Körper kreisenden Sexualhormons

entsprechen würde. Hohe Wirkstoffmengen führen zur völligen Einstellung der gonadotropen Inkretion der Hypophyse.

4. Der Zustand des Hodens wird bei der Zufuhr kleiner Wirkstoffmengen allein durch die verminderte Tätigkeit der Hypophyse bestimmt, die die Rückbildungserscheinungen an Zwischenzellen und Keimepithel verursacht. Bei der Zufuhr großer Wirkstoffmengen führt die völlige Stillegung der Hypophyse zur Atrophie der Zwischenzellen und zur Einstellung ihrer Inkretion. Die mehr oder weniger vollständige Erhaltung des Keimepithels wird hier durch die plasmotrophe Wirkung der großen, von außen zugeführten Androgenmenge hervorgerufen, die den Ausfall des von den Zwischenzellen physiologischerweise abgesonderten Wirkstoffs ersetzt.

5. Bei langer Zufuhr kleiner Gaben kann es trotz Fortsetzung der Behandlung nach dem Abbau des Keimepithels zur Vermehrung der Zwischenzellen und daran anschließend zur Regeneration des Keimepithels bei noch kleinsten Hodengewichten kommen. Dieses Ereignis ist auf die nach dem Verlust des Keimepithels und dem dadurch bedingten Ausfall seiner Inkretion einsetzende vermehrte Ausschüttung von gonadotropen Wirkstoffen aus der Hypophyse zurückzuführen.

6. Die Fortpflanzungsfähigkeit der Tiere bleibt bei der täglichen Zufuhr großer Gaben erhalten. Sie kann bei der Zufuhr kleiner Wirkstoffmengen erlöschen.

7. Die Versuche bestätigen die in der Einleitung niedergelegten klinischen Erfahrungen. Insbesondere ermutigen sie zur Anwendung sehr großer Wirkstoffmengen in geringen Zwischenräumen. Ferner läßt sich für die guten Ergebnisse der lange fortgesetzten Kuren mit kleinsten Wirkstoffmengen eine Erklärung geben.

Literatur.

Ancel et *Bouin:* C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 175 (1923). — *Bauer* u. *Koch:* Wien. med. Wschr. **1937 I**, 87. — *Biddulph:* Anat. Rec. **73** (1939). — *Bottomley* and *Folley:* J. of Physiol. **92** (1938); **94** (1938). — *Bühler:* Z. exper. Med. **98** (1936). — *Courrier:* Archives de Biol. **37**, 42 (1927). — *McCullagh:* Science (N. Y.) **76** (1932). — *McCullagh* and *Walsh:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31** (1934). — *Cutuly* u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **119** (1936). — *Cutuly* and *McCullagh:* Amer. J. Physiol. **121** (1938). — *Cutuly, McCullagh* and *Cutuly:* Amer. J. Physiol. **121** (1938). — *Desclin:* Archives de Biol. **45**, 503 (1934). — *Dischreit:* Klin. Wschr. **1939 I**, 47. — *Dorfman, Gallagher* and *Koch:* Endocrinology **19**, 33 (1935). — *Eidelsberg* and *Ornstein:* J. amer. med. Assoc. **117**, 1068 (1941). — *Evans* and *Simpson:* Amer. J. Physiol. **89**, 371 (1929). — *Fellner:* Arch. Gynäk. **100** (1913). — *Fußgänger:* Medizin und Chemie, Bd. II. 1934. — *Gaarenstroom:* Acta brevia neerl. Physiol. **9** (1939). — *Gaarenstroom* en *Freud:* Acta brevia neerl. Physiol. 8 (1938). — *Gaarenstroom* en *de Jongh:* Arch. Pharmacodynamie **65** (1941). — *Gaarenstroom, de Jongh* en *Kok:* Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **43**, 1113 (1940). — *Goette:* Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. **2**, 9 (1921). — *Goldschmidt* u. *Streber:* Klin. Wschr. **1937 II**, 16, 28. —

Greep: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **44** (1940). — *Greep, Fevold* and *Hisaw:* Anat. Rec. **65**, 261 (1936). — *Hamilton* and *Leonhard:* Anat. Rec. **71** (1938). — *Isaji:* Endokrinol. **24** (1941). — *Ito* et *Kon:* C. r. Soc. Biol. Paris **120** (1935). — Jap. J. of Dermat. **38** (1935). — *de Jongh:* Acta brevia neerl. Physiol. **5**, 28 (1935). — *Kauders:* Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 32, 33. — *Korenchevsky* u. Mitarb.: Biochemic. J. **31** (1937). — *Korenchevsky* and *Hall:* Brit. med. J. **1939**, 4070. — *Laqueur:* Verh. dtsch. pharmak. Ges. **1926**, 82. — *Lippro*ß*:* Stoffwechselerkrankungen. Dresden: Theodor Steinkopff 1940. — *Martins:* Suppl. Memor, Tome 10, p. 242. 1929. — C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 789 (1930). — *Martins* u. *Rocha:* Ber. Biol. **18** (1931). — *Maximow:* Beitr. path. Anat. **26** (1899). — *Mellow:* C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 964 (1933). — *Moore* and *Price:* Amer. J. Anat. **50** (1932). — Anat. Rec. **71** (1938). — *Morell:* Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 551. — *Mottram* and *Cramer:* Quart. J. exper. Physiol. **13** (1923). — *Myers, Vidgoff* and *Hunter:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30** (1933). — *Nelson:* Zit. nach *Nelson*, 1937. — Anat. Rec. **67** (1937). — Cold Spring Harbour Symp. on quantit. Biol. **5** (1937). — *Nelson* and *Gallagher:* Science (N. Y.) **84** (1936). — Anat. Rec. **64** (1935). — *Nelson* and *Merkel:* Anat. Rec. **67** (1937). — *Ribbert:* Arch. Entw.mechan. **7**, 688 (1898). — *Rössle* u. *Zahler:* Virchows Arch. **302** (1938). — *Schinz* u. *Slotopolsky:* — Denkschr. Schweiz. naturforsch. Ges. **1924**. — Z. Chir. **188**, 1/2 (1924). — Z. mikrosk. anat. Forsch. **1925**. — *Schöller* u. *Gehrke:* Biochem. Z. **264** (1933). — *Stieve:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VII/2. 1930. — *Tiedje:* Kriegs- und Konstitutionspathologie. Jena: Gustav Fischer 1921. — *Törnblom:* Uppsala Läk.för. Förh. Ny, Följd **48**, 1/2 (1942). — *Vidgoff* and *Hill:* Endocrinology **25** (1939). — *Vidgoff* and *Vehrs:* Endocrinology **26** (1940). — *Vidgoff, Vehrs* and *Hill:* West. J. Surg. etc. **46**, 648 (1938). — *Vidgoff, Vehrs, Hill* and *Kubin:* Endocrinology **25** (1939). — *Walsh, Cuyler* and *McCullagh:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30** (1933). — Amer. J. Physiol. **107** (1934). — *Wells* and *Moore:* Anat. Rec. **66** (1936); **71** (1938). — *Zahler:* Virchows Arch. **305** (1939). — *Zondek:* Nature (Lond.) **133**, 209 (1934). — *Zuckermann:* Lancet **1938 I**, 1162.

Die mikroskopischen Befunde in den Lymphknoten bei der Tularämie mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose zwischen Tularämie und Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. **E. Randerath,**

z. Z. Oberstabsarzt und Beratender Pathologe einer Pz.-Armee.

Mit 19 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. April 1943.)

Die Beobachtung einer Endemie von Erkrankungen an Tularämie in einem umschriebenen Abschnitt der Ostfront gab Veranlassung zu besonderer Beschäftigung mit der pathologischen Anatomie der Tularämie. Dabei drängten sich zunächst in enger Zusammenarbeit mit dem beratenden Internisten *(Schulten)* und dem beratenden Hygieniker *(Schad)* Fragen der Einteilung der verschiedenen Erscheinungsformen und der Pathogenese der Tularämie auf, zu denen ich unter Berücksichtigung des verhältnismäßig spärlichen Schrifttums an anderer Stelle Stellung genommen habe.

Während früher die *Nomenklatur der verschiedenen Krankheitsbilder,* die durch das Bacterium tularense beim Menschen erzeugt werden, ziemlich willkürlich und von den einzelnen Untersuchern auch nicht in übereinstimmender Weise gebraucht wurde, hat *Lauche* auf Grund des Studiums des Schrifttumes erstmals versucht, die verschiedenen Erscheinungsformen der Tularämie des Menschen vom anatomischen Standpunkte aus zu ordnen und in ein System zu bringen.

Lauche hat folgende Einteilung vorgeschlagen:

I. *die Drüsenform (glanduläre oder Bubonenform)* und

II. *die innere (Eingeweide- oder enterale) Form.*

Bei der ersten Hauptgruppe, der sog. Drüsenform der Tularämie unterscheidet *Lauche* folgende Untergruppen:

1. Die *cutano-glanduläre Form* mit Eintrittspforte der Erreger in der Haut und mit Erkrankung der regionären Lymphknoten.

2. Die *oculo-glanduläre Form* mit Eintrittspforte der Erreger in der Bindehaut und Erkrankung der Lymphknoten vor dem Ohre und der Halslymphknoten.

3. Die *tonsillo-glanduläre Form (anginöse Form)* mit Eintrittspforte im Bereiche der Tonsillen oder der Rachenschleimhaut und Beteiligung der regionären Lymphknoten am Kieferwinkel und am Halse.

4. Die sog. *rein glanduläre Form,* bei der es an der Eintrittspforte nicht zu einem bemerkbaren Primäraffekt gekommen ist.

Bei allen diesen Erscheinungsformen der Tularämie kann es durch sekundäre eitrige Einschmelzung und Perforation der erkrankten Lymphknoten zu einer sog. *ulcero-glandulären Form* der Tularämie kommen *(Lauche).* Die Bezeichnung ulcero-glanduläre Form wird jedoch im Schrifttum nicht in übereinstimmendem Sinne gebraucht. Manche sprechen bei der meist als cutano-glanduläre Form der Tularämie bezeichneten Erkrankung mit Hinblick auf das im Bereiche der Eintrittspforte der Erreger in der Haut sich entwickelnde Geschwür von einer ulcero-glandulären Erkrankung. In dieser Hinsicht ist die Bezeichnung ulcero-glanduläre Form der Tularämie schon deshalb nicht folgerichtig, weil es auch bei den übrigen Erscheinungsformen im Bereiche der Infektionspforte, d. h. bei der oculo-gandulären Form, im Bereiche der Conjunctiva, bei der tonsillo-glandulären Form im Bereiche des Rachens zu einer Geschwürsbildung kommt. Die Bezeichnung ulcero-glanduläre Form sollte daher mit *Lauche* nur für die sekundären Ulcerationen, richtiger Perforationen der erkrankten Lymphknoten gebraucht werden. Damit stellt die im Schrifttum häufig genannte sog. ulcero-glanduläre Form der Tularämie nicht eine besondere Erscheinungsform der Tularämie dar, sondern ein *Entwicklungsstadium,* das sich bei allen mit Erkrankung der regionären Lymphknoten einhergehenden Krankheitsfällen ausbilden *kann.*

Auch über die sog. rein glanduläre Form der Tularämie herrscht im Schrifttum keine Einigkeit. Manche geben an, daß sich dabei mehr oder weniger generalisierte Lymphknotenerkrankungen an den verschiedensten Stellen des Körpers vorfinden sollen. Andere betonen, daß es sich bei der rein glandulären Form um regionär begrenzte Lymphknotenerkrankungen handele. Im eigenen Beobachtungsbereich wurden auch von klinischer Seite *(Schulten)* glanduläre Tularämieerkrankungen mit generalisierter Lymphknotenbeteiligung *nicht* beobachtet. Ich habe darüber hinaus auch im Schrifttum, soweit es mir erreichbar war, keine Fälle rein glandulärer, generalisierter Tularämie beschrieben gefunden. Es liegt die Annahme nahe, daß die sog. rein glandulären Formen der Tularämie Fälle darstellen, bei denen die Eintrittspforte der Erreger aus irgendwelchen Gründen unbekannt geblieben ist, daß sich somit die rein glandulären Formen in ihrem Wesen nicht von den übrigen Erscheinungsformen der Tularämie unterscheiden, bei denen die Erkrankung sich aus zwei Komponenten, nämlich dem Primärinfekt und der regionären Lymphknotenerkrankung zusammensetzt.

Die *innere (Eingeweide- oder enterale) Form* unterteilt *Lauche* wie folgt:

1. Die *intestinale, abdominale oder typhöse Form,* bei der vorzugsweise der lymphatische Apparat des Darmes und die mesenterialen Lymphknoten erkrankt sind.

2. Die *pulmonale Form,* bei der es nach den hiesigen röntgenologischen und klinischen Befunden *(Schulten* und *Scheppach)* zu einer eindeutig nachweisbaren Erkrankung der Lungenhiluslymphknoten kommt.

3. Die *tularämische Septicopyämie,* die mit spezifischen Herdbildungen in fast allen inneren Organen einhergeht und bei der nicht selten eine starke Beteiligung der Hirnhäute nachweisbar ist *(Kimmelstiel* und *Caldwell).*

Die hiesigen Beobachtungen drängten, wie an anderer Stelle begründet wurde, zu der Überzeugung, daß die vorstehende Einteilung den rein anatomischen Gesichtspunkten der Erscheinungsformen der Tularämie gerecht wird, daß aber diese Einteilung die *pathogenetischen Vorgänge* bei der Entstehung der verschiedenen Spielarten der Erkrankung nicht erkennen läßt.

Sie haben in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums ergeben, daß eine große Zahl der Erkrankungsfälle, das ist am augenfälligsten bei den äußeren oder glandulären Formen der Tularämie, sich anatomisch aus einem in der Regel mit einer lokalen Geschwürsbildung einhergehenden Primärinfekt und einer regionären Lymphknotenerkrankung zusammensetzt. Dieser Befund legt den Vergleich mit der Entwicklung eines tuberkulösen Primärkomplexes und dessen grobanatomischem Befund so nahe, daß wir vorgeschlagen haben, von einem „tularämischen Primärkomplex" zu sprechen. Es ist dann möglich, die äußeren, glandulären oder Bubonenformen der Tularämie unter der Bezeichnung *„äußerer tularämischer Primärkomplex"* zusammenzufassen. Das gleiche gilt, wie nach den klinischen Feststellungen von *Schulten* und *Scheppach* und den anatomischen Mitteilungen des Schrifttumes zu entnehmen ist, offenbar auch für die beiden ersten Erscheinungsformen der Tularämie aus der Hauptgruppe der inneren, enteralen oder Eingeweideform der Einteilung von *Lauche.* Auch bei diesen beiden Formen dürfte es sich anatomisch um Bilder handeln, die man als *tularämische Primärkomplexe im Darm bzw. in den Atmungsorganen* auffassen und somit unter der Bezeichnung *„innerer tularämischer Primärkomplex"* zusammenfassen kann.

Der Vergleich mit dem tuberkulösen Primärkomplex soll dabei, wie ausdrücklich betont und an anderer Stelle begründet worden ist, ein *anatomischer Vergleich* sein. Das ist schon deshalb hervorzuheben, weil im Gegensatz zur Tuberkulose, bei der die Primärkomplexentstehung häufig ohne, zumindest ohne schwere Krankheitserscheinungen verläuft, die Entwicklung des tularämischen Primärkomplexes in der Regel zu einem deutlichen, mehr oder weniger schweren Krankheitsbild Anlaß gibt. Darüber hinaus ist zu betonen, daß in der übergroßen Mehrzahl der Fälle die Krankheit Tularämie mit der Entwicklung des Primärkomplexes und der Ausheilung desselben ihren endgültigen Abschluß findet.

Die bisherigen Beobachtungen und die verhältnismäßig spärlichen Erfahrungen, die im Schrifttum über Sektionsfälle von an Tularämie Verstorbenen vorliegen, zeigen jedoch, daß es in einem Teil der Fälle zu einer *Generalisierung der Erkrankung* kommen kann. Diese Fälle, bei denen sich bei der Sektion spezifische tularämische Gewebsveränderungen in den inneren Organen (Milz, Leber, Lungen, Nebennieren, innere Lymphknoten, Hirnhäute) vorfinden *(Verbrycke, Bruecken, Francis, Paul, Kimmelstiel* und *Caldwell, Terry und Reichle)*, stellen somit anatomisch eine *besondere Erscheinungsform der Tularämie* dar, die sich in ihrer Entstehungs- und Ausbreitungsweise mit der Frühgeneralisation der Tuberkulose vergleichen läßt. Klinisch sind in unserem Beobachtungsbereich derartige Fälle, die von *Schulten* und *Scheppach* beschrieben worden sind und bei denen die hämatogene Generalisierung mit Sicherheit aus cerebralen bzw. meningealen Symptomen in Übereinstimmung mit den anatomischen Befunden von *Kimmelstiel* und *Caldwell* erschlossen werden kann, mehrfach beobachtet worden. Anatomisch sind die 3 von *Terry* und *Reichle* beschriebenen Fälle mit äußerem (cutanoglandulärem) Primärkomplex besonders eindrucksvoll, da sich bei den Sektionen spezifische Gewebsveränderungen in den Lungen, der Leber und der Milz fanden! Außerdem waren die zu den erkrankten inneren Organen gehörigen Lymphknoten beteiligt, während von den äußeren Lymphknoten nur die zum Primärinfekt regionären erkrankt waren. Die Generalisationsformen der Tularämie unterscheiden sich jedoch von der Frühgeneralisation der Tuberkulose klinisch durch ihre relativ gutartige Prognose. Wir haben auch bei diesen Fällen hier keinen Todesfall beobachtet. Auch die cerebralen Symptome können verhältnismäßig schnell und völlig wieder zurückgehen. Da es aber derartige Generalisationsformen bei der Tularämie mit Sicherheit gibt, ist die oben angeführte Möglichkeit, von einem tularämischen Primärkomplex zu sprechen, auch von dieser Seite her begründet. Die von uns als *tularämische Generalisationsformen* bezeichneten Krankheitsfälle entsprechen den in der Literatur bisher als tularämische Septicopyämie benannten Fällen, eine Nomenklatur, die schon aus dem Grunde als unzweckmäßig anzusehen ist, weil in diesen Fällen von einer „Pyämie" mit Sicherheit keine Rede sein kann.

Hinsichtlich der Einzelheiten der Begründung des Vorschlages, von einem tularämischen Primärkomplex und von tularämischen Generalisationsformen zu sprechen, verweise ich auf meine Mitteilung an anderer Stelle. Dort sind auch die Grenzen des anatomischen Vergleiches insofern gezogen, als es offenbar nach unseren bisherigen Kenntnissen bei der Tularämie außer der mit der Frühgeneralisation bei der Tuberkulose vergleichbaren lympho-hämatogenen tularämischen Generalisation keine weiteren Erkrankungsformen gibt, die einen Vergleich mit der Tuberkulose zulassen könnten. So sind bisher bei der Tularämie keine Er-

krankungen bekannt, die hinsichtlich der Pathogenese, des anatomischen und klinischen Befundes der echten akuten allgemeinen Miliartuberkulose, d. h. der sog. Spätgeneralisation oder solche, die der chronischen isolierten Organsystemtuberkulose im Sinne *Huebschmanns* entsprechen würden. Ich habe daher folgende Einteilung der bekannten Erkrankungsformen der Tularämie vorgeschlagen und zur Diskussion gestellt:

A. Der tularämische Primärkomplex.
- I. *Die äußeren tularämischen Primärkomplexe.*
  1. Die cutano-glanduläre Form der Tularämie.
  2. Die oculo-glanduläre Form der Tularämie.
  3. Die tonsillo-glanduläre Form der Tularämie.
- II. *Die inneren tularämischen Primärkomplexe.*
  1. Die thorakale (pulmonale) Form der Tularämie.
  2. Die abdominale (intestinale) Form der Tularämie.

B. Die lympho-hämatogene Generalisationsform der Tularämie.

In dieser Mitteilung sollen die *mikroskopischen Befunde bei der Tularämie* auf Grund von Untersuchungen von exstirpierten Lymphknoten von *fünf Fällen* äußerer tularämischer Primärkomplexe beschrieben werden. Die Darstellung dieser Befunde erfolgt ausführlich und wegen des Fehlens ausreichender mikrophotographischer Abbildungen im deutschen Schrifttum an Hand von zahlreicheren Mikrophotogrammen, weil bisher in der Literatur keine genügend charakteristischen Befunde bei der Tularämie beschrieben worden sind, die eine sichere mikroskopische Diagnose der Tularämie erlauben würden *(Lauche)*. Unterschiede der histologischen Bilder der Lymphknotentularämie und der Lymphknotentuberkulose sind trotz der von allen Untersuchern betonten *Ähnlichkeit* zu erkennen und zum Teil auch im Schrifttum schon erwähnt worden *(Chiari)*.

Ich stelle den mikroskopischen Befunden eine kurze Darstellung des Krankheitsverlaufes der 5 Fälle voran, von denen die untersuchten Lymphknoten stammen.

Fall 1. Patient P. D. *Klinische Diagnose:* Tularämie? 22 Jahre alter Mann, erkrankt am 24. 12. 42 mit Schmerzen in den Augenhöhlen, großer Mattigkeit und Leibschmerzen. Temperatur um 40°. Am 25. 12. 42 bemerkt er nach Beendigung eines größeren Marsches eine starke schmerzhafte Schwellung in der Gegend des rechten Unterkiefers. Er wird am 27. 12. 42 in ein Kriegslazarett eingeliefert, wo bei Fehlen krankhafter Veränderungen an den inneren Organen die vorläufige Diagnose „Drüseninfiltrat am rechten Unterkiefer" gestellt wird. Die Schwellung der rechten Unterkiefergegend wird zunächst auf eine Osteomyelitis des rechten Unterkieferastes, möglicherweise ausgehend von einem cariösen Zahn, bezogen. Die Röntgenuntersuchung des Unterkiefers und der Zähne ergibt jedoch keine Unterlage für diese Annahme. Am 4. 1. 43 ist es im Bereiche der Schwellung an der rechten Halsseite in einem etwa markstückgroßen Bezirk zur Fluktuation gekommen. Deshalb wird am 4. 1. 43, d. h. am 11. Krankheitstag, in Evipannarkose ein Querfinger unterhalb des horizontalen Unterkieferastes incidiert.

Dabei entleert sich aus der Tiefe dickrahmiger Eiter, der mit Gewebsbröckeln durchsetzt ist. In der Tiefe wird Drüsengewebe entfernt, das bei der Operation für Speicheldrüsengewebe gehalten wird. Das Drüsengewebe wird zur histologischen Untersuchung auf Tuberkulose eingeschickt. Da die mikroskopische Untersuchung den starken Verdacht auf Tularämie erweckt, wird Blut zur serologischen Untersuchung eingeschickt. Dabei erweist sich die Agglutination am 6., 8. und 17. 1. 43, d. h. 13, 15 und 24 Tage nach Beginn der Erkrankung als negativ, während der Hauttest am 20. 1. 34 mit Tularin positiv ist.

Die Diagnose Tularämie ist aus dem klinischen Verlauf, dem mikroskopischen Befund des exstirpierten Lymphknotens und dem positiven Hauttest trotz der negativen Agglutination als gesichert anzusehen. Sichere Fälle von Tularämie mit negativer Agglutination sind im hiesigen Beobachtungsbereich auch sonst vorgekommen *(Schulten* und *Scheppach)*. Sie sind auch in der Literatur, in einem Falle, der auch durch die Sektion gesichert ist, beschrieben *(Francis)*.

Fall 2. Patient L. P. *Klinische Diagnose:* Oculo-glanduläre Form der Tularämie. 23jähriger Mann, der am 11. 12. 42 mit Frostgefühl, Stichen zwischen den Schultern und Schlappheitsgefühl erkrankt. Patient legte sich selbst ins Bett, da er annahm, eine Lungenentzündung zu bekommen. 4 Tage später, am 15. 12. 42, bemerkte der Kranke eine Schwellung des linken Auges und des linken Kieferwinkels, die in den folgenden Tagen zunahm. Am 18. 12. 42 wurde er mit einer starken linksseitigen Conjunctivitis und einer Lymphknotenschwellung am linken Kieferwinkel auf einen Hauptverbandplatz eingeliefert. Hier entwickelte sich in den folgenden Tagen neben der Conjunctivitis eine entzündliche Schwellung der Haut im Bereiche des medialen Teiles des linken Unterlides, die bis dreimarkstückgroß wurde und später eine fünfpfennigstückgroße Ulceration aufwies (vgl. Abbildung des Kranken in meiner früheren Mitteilung, Abb. 1). Am 27. 12. 42, d. h. 16 Tage nach Beginn der Erkrankung ergibt die serologische Blutuntersuchung einen positiven Titer auf Tularämie von 1 : 200. Am 31. 12. 42 wird er in ein rückwärtiges Lazarett verlegt. Bei der Aufnahme hier ist die primäre Conjunctivitis bereits abgeheilt, das Geschwür im Bereiche des linken Unterlides jedoch noch vorhanden. Daneben finden sich vor dem linken Ohr ein stark vergrößerter präaurikulärer Lymphknoten, der leicht druckschmerzhaft ist, sowie eine ziemlich flächige, etwa handtellergroße geschwulstartige Anschwellung in der Gegend des linken Kieferwinkels. Die darüber liegende Haut ist äußerlich nicht verändert, jedoch über der Geschwulst nicht verschieblich. Am 7. 1. 43, d. h. 27 Tage nach Beginn der Erkrankung, wird der präaurikuläre Lymphknoten zur mikroskopischen Untersuchung exstirpiert. Am gleichen Tage ergibt die Agglutination auf Tularämie einen Titer von 1 : 800. Bei nachträglicher Befragung gibt der Kranke an, daß er in einer Stellung erkrankt sei, in der in den Bunkern massenhaft Mäuse vorhanden gewesen seien.

Fall 3. Patient J. G. *Klinische Diagnose:* Tonsillo-glanduläre Form der Tularämie. 20 Jahre alter Mann. Am 8. 12. 42 Erkrankung mit Schluckschmerzen und mit einer Anschwellung an der rechten Halsseite unterhalb des Ohres. Er meldete sich krank und lag zunächst mit Temperaturen bis zu 40° 5 Tage in einem Truppenrevier. Am 13. 12. 42 erfolgte Verlegung auf einen Hauptverbandplatz, wo der Kranke mit Halswickeln, Pyramidon, Jodanstrich und Ohrentropfen behandelt wurde. Am 16. 12. 42 Weiterverlegung auf einen anderen Hauptverbandplatz, wo er mit einer über taubeneigroßen, nichtfluktuierenden, weichen Anschwellung zwischen dem rechten Kieferwinkel und dem Kopfnickermuskel aufgenommen wird. Die vorläufige Diagnose lautet hier Lymphadenitis der rechten Halsseite. Behandlung mit Wärme, Prontosiltabletten und Bettruhe. Am 21. 12. 42 Verlegung zur Klärung der Diagnose und Weiterbehandlung in ein rückwärtiges Lazarett. Hier wird er mit einer Rötung der rechten Tonsille, die stark zerklüftet ist und in den Krypten Pfröpfe sowie kleine Beläge auf der Oberfläche aufweist,

aufgenommen. Die Lymphknoten am rechten Kieferwinkel sind zu einem über hühnereigroßen Paket vergrößert (vgl Aufnahme des Patienten in meiner früheren Mitteilung, Abb. 2). Die Lymphknoten sind nicht derb, nicht fluktuierend, wenig druckschmerzhaft, schmelzen aber teilweise in den folgenden Tagen ein. Am 4. 1. 43 werden bei einer Punktion der rechtsseitigen Kieferlymphknoten 5 ccm Eiter entleert. Am 8. 1. 43, d. h. am 31. Krankheitstag, ist die Agglutination auf Tularämie 1 : 1600 positiv. Am gleichen Tage wird das gesamte, gut faustgroße Lymphknotenpaket an der rechten Halsseite zur mikroskopischen Untersuchung exstirpiert. Dabei finden sich zahlreiche untereinander verbackene, bis in die Halsmuskulatur und zur Gefäßnervenscheide und sowohl mit der letzteren als auch mit der Muskulatur verwachsene Lymphknoten, die bei der Herausnahme zum Teil einen etwas dickflüssigen, gelben, von nekrotischen Gewebsbröckeln durchsetzten Eiter entleeren. Die Heilung der Operationswunde erfolgt in diesem, ebenso wie in allen anderen Fällen, per primam.

Fall 4. Patient Th. E. *Klinische Diagnose:* Tularämie. 29 Jahre alter Mann, der angibt, am 14. 12. 42 plötzlich mit Kopfschmerzen und Fieber erkrankt zu sein. Am gleichen Tage Krankmeldung. Am 17. 12. 42 Aufnahme auf einem Hauptverbandplatz. Dabei findet sich auf der linken Halsseite eine umschriebene erhebliche Schwellung der Lymphknoten. Am 20. 12. 42, d. h. 6 Tage nach Beginn der Erkrankung, erfolgt Überweisung in ein Feldlazarett, in dem der Kranke außerdem über Schluckbeschwerden und Kreuzschmerzen klagt. Der Rachenring ist gerötet, die Tonsillen frei von Belägen. Ein Geschwür im Bereiche des Rachens ist in der Krankengeschichte nicht vermerkt. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt, abgesehen von bronchitischen Geräuschen über den Lungen, keinen krankhaften Befund. Die Agglutination auf Tularämie ist am 6. 1. 43 und am 10. 1. 43 1 : 400 positiv. Am 14. 1. 43, d. h. 31 Tage nach Beginn der Erkrankung, erfolgt die Exstirpation des Paketes der linksseitigen Halslymphknoten zur mikroskopischen Untersuchung.

Fall 5. Patient H. Sch. *Klinische Diagnose:* Tularämie. 28jähriger Mann, der Ende Oktober 1942 und Anfang November 1942 an einer linksseitigen Bindehautentzündung erkrankt war. Das Auge war sehr stark gerötet und geschwollen. 2—3 Tage später traten erhebliche Lymphknotenschwellungen vor dem linken Ohr und in der Gegend des linken Unterkieferwinkels auf. Am 8. 12. 42 wird der Patient wegen „Drüsenschwellung vor dem linken Ohr und unterhalb des Kieferwinkels" auf einen Hauptverbandplatz eingeliefert. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt keinen krankhaften Befund. Unter lokaler Wärmebehandlung geht die Lymphknotenschwellung soweit zurück, daß der Patient am 24. 12. 42 beschwerdefrei und dienstfähig zur Truppe entlassen wird. Am 1. 1. 42 erfolgt jedoch erneute Aufnahme in ein Feldlazarett. Hier gibt der Kranke auf Befragen an, daß in dem Quartier, in dem er Ende Oktober bzw. Anfang November 1942 an Bindehautentzündung erkrankte, sehr viele Mäuse vorhanden gewesen seien, die einen kranken Eindruck gemacht hätten, da sie sich sehr leicht fangen ließen. Bei der jetzigen Aufnahme in das Feldlazarett finden sich noch ein über bohnengroßer, ziemlich harter Lymphknoten vor dem linken Ohr und ein festes, über taubeneigroßes Lymphknotenpaket am linken Kieferwinkel. Der Befund der inneren Organe ist im übrigen regelrecht. Die Agglutination auf Tularämie ist am 1. 1. 43 1 : 400 positiv. Auch die Hautreaktion mit Tularin ist eindeutig positiv. Am 11. 1. 43, also etwa $2^1/_2$ Monate nach Beginn der Erkrankung mit linksseitiger Conjunctivitis (das genaue Datum des Krankheitsbeginnes konnte der Mann nicht mehr angeben), werden die Lymphknoten am linken Unterkieferwinkel zur histologischen Untersuchung exstirpiert.

Die zu den folgenden mikroskopischen Befunden untersuchten Lymphknoten der 5 Fälle stammen somit vom 11. Krankheitstag (Fall 1),

vom 27. (Fall 2), vom 31. (Fall 3 und 4) Krankheitstage, während der Krankheitsbeginn im Falle 5 sich nicht mehr genau bestimmen ließ, aber etwa $2^1/_2$ Monate zurücklag.

Die mikroskopischen Befunde an den exstirpierten Lymphknoten und Lymphknotenpakete sollen aus Gründen der Übersichtlichkeit in folgender Reihenfolge beschrieben werden:

I. Die spezifischen tularämischen tuberkuloseähnlichen Herde.
a) Innerhalb der Lymphknoten. b) Außerhalb der Lymphknoten.
II. Die unspezifischen perifokalen entzündlichen Veränderungen.
a) Innerhalb der Lymphknoten. b) Außerhalb der Lymphknoten.

I. a) Die spezifischen tularämischen tuberkuloseähnlichen Herde innerhalb der Lymphknoten.

Die *spezifischen tularämischen Veränderungen in den Lymphknoten* (Abb. 1 und 2) bestehen in der Regel aus einem mehr oder weniger um-

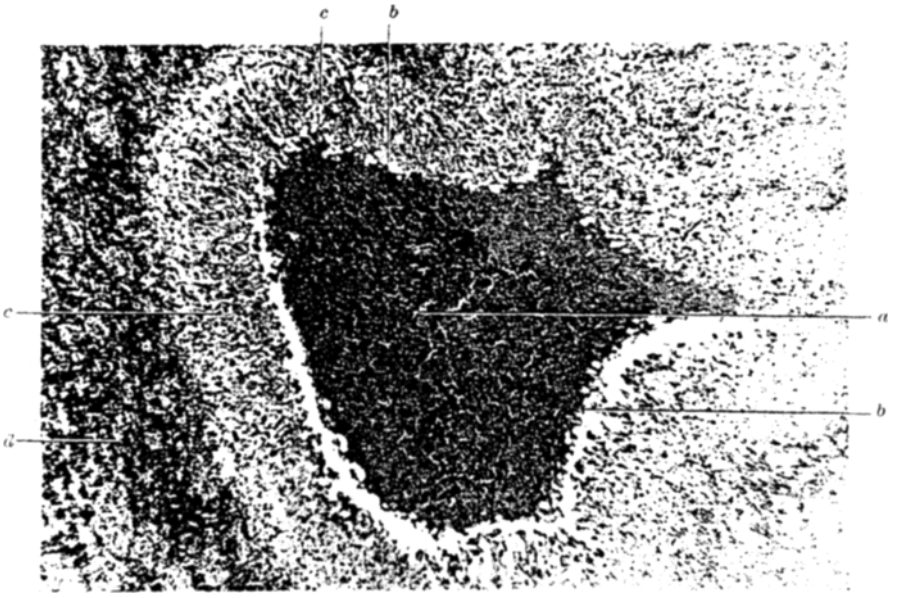


Abb. 1. Fall 2. Spezifisches tularämisches Granulom im Lymphknoten. Zentrale Nekrose (*a*) mit Blutungen, Leukocyten, Lymphocyten, Makrophagen und zerfallenden Zellen. Wabige Strukturen an der Grenze zwischen Nekrose und Epitheloidzellwall (*b*). Breiter Wall palisadenförmig angeordneter Epitheloidzellen (*c*). Hyperämisches Lymphknotengewebe (*d*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 80fach.

fangreichen *nekrotischen Zentrum* und einem *breiten, hellen Epitheloidzellsaum*.

Das *nekrotische Zentrum* der Herde wird im Schrifttum häufig mit dem käsigen Zentrum tuberkulöser Herde verglichen. In unseren Fällen

finden sich jedoch in allen Herden deutliche *Unterschiede* im Vergleich zur tuberkulösen Verkäsung. Wir haben nirgendwo die dem tuberkulösen Käse eigene Homogenität im nekrotischen Zentrum tularämischer Herde gefunden. Es finden sich vielmehr von Anfang an innerhalb der Nekrosen zahlreiche Zellen, die zum Teil aus gelapptkernigen Leukocyten (Oxydasereaktion), zum Teil aber auch aus Lymphocyten und Makrophagen bestehen. Plasmazellen haben wir darin nicht gefunden. Daneben

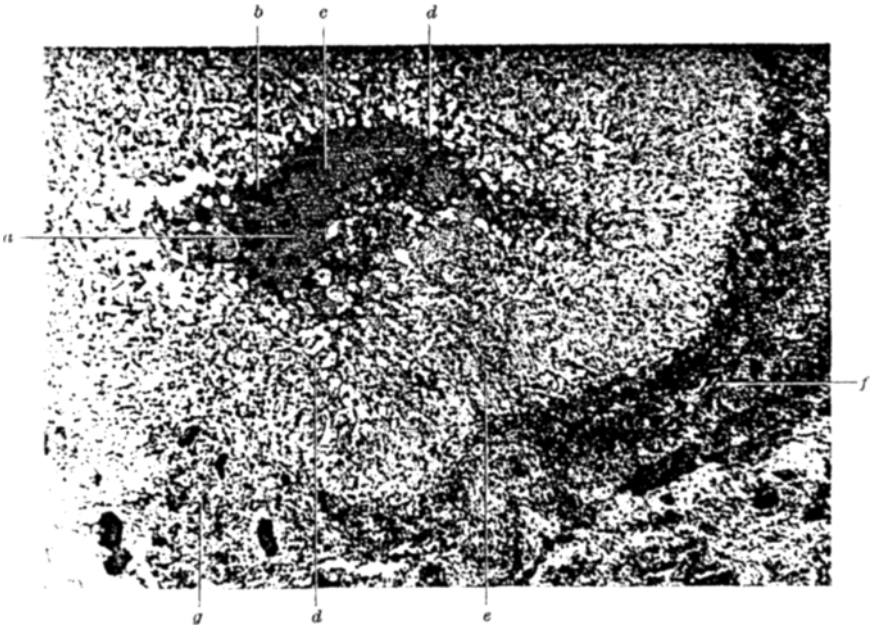


Abb. 2. Fall 2. Spezifisches tularämisches Granulom im Lymphknoten. Zentrale Nekrose (*a*) mit Blutungen (*b*). Homogene lymphähnliche Massen im Bereiche der Nekrose (*c*). Wabige Strukturen an der Grenze zwischen Nekrose und Epitheloidzellwall (*d*). Epitheloide Zellzone (*e*). Hyperämisches Lymphknotengewebe außerhalb des Granuloms (*f*). Unspezifisches Granulationsgewebe mit beginnender Einwucherung in die Epitheloidzellzone (*g*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

finden sich in den Nekrosen alle Arten des Zellzerfalles, die den aus der allgemeinen Pathologie bekannten Befunden entsprechen und die hier im einzelnen nicht geschildert zu werden brauchen. Sehr häufig fallen bei genügender Untersuchung derartiger Herde teilweise kleine, aus wenigen erhaltenen Erythrocyten bestehende, teilweise aber auch umfangreichere *Blutungen* auf. Diese Blutungen können in manchen Nekrosen fehlen, sind aber doch ein sehr häufiger Befund, der neben der Inhomogenität der Nekrose differentialdiagnostisch gegenüber der tuberkulösen Verkäsung bedeutsam ist. Darüber hinaus finden wir ebenso wie *Kimmelstiel* und *Caldwell* sowie *Hellwig* nicht selten innerhalb der Nekrosen bei Abblendung des Mikroskopes Gefäßschatten, vor allem schattenhaft

erkennbare Capillaren, deren Lumen prall mit Erythrocyten angefüllt ist und die offenbar als die Quelle der Blutungen innerhalb der Nekrosen aufzufassen sind.

Gelegentlich finden sich in den nekrotischen Zentren homogene Massen, die aber ebenfalls einen Vergleich mit tuberkulösem Käse nicht zulassen (Abb. 2). Dabei handelt es sich offenbar um eine eiweißreiche homogene Flüssigkeit, die manchmal den Eindruck von Lymphstauungen um so mehr erweckt, als auch außerhalb der spezifischen Herdbildungen die Lymphsinus häufig stark erweitert und gefüllt erscheinen.

Abb. 3. Fall 5. Spezifisches tularämisches Granulom im Lymphknoten mit großer zentraler Einschmelzung und Höhlenbildung. Palisadenförmig angeordnete Epitheloidzellen am Rande. Mikrophotogramm. Vergrößerung 80fach.

Die geschilderten Eigentümlichkeiten der zentralen Nekrose tularämischer Herde unterscheiden die letzteren deutlich von der tuberkulösen Verkäsung. Sie gleichen eher, wie mit *Lauche* zu betonen ist, den Veränderungen beim Lymphogranuloma inguinale. *Es besteht aus diesen Gründen nicht die Berechtigung, von einer tularämischen Verkäsung zu sprechen.*

Das nekrotische Zentrum verfällt häufig einer schnellen, offenbar unter Mitwirkung proteolytischer Fermente stattfindenden *Verflüssigung,* die zur Bildung mehr oder weniger umfangreicher *Höhlenbildungen* (Abb. 3) im Zentrum der spezifischen Herde Anlaß gibt.

In der großen Mehrzahl der Herdbildungen finden sich an der Grenze der nekrotischen Zone und der auf sie folgenden Epitheloidzellzone eigentümliche Strukturen, die in den Randzonen tuberkulöser

Käseherde sehr viel seltener vorkommen. Zwischen den nekrotischen Zentren und dem Epitheloidzellsaum findet sich zumeist ein mehr oder weniger breiter Spaltraum, innerhalb dessen *die Nekrose und der Epitheloidzellwall durch feine homogene, manchmal faserähnliche Brücken* verbunden sind. Dabei entstehen *eigentümliche wabige Strukturen mit Vakuolenbildungen* in der Grenzzone. Die sehr deutlichen Vakuolen liegen extracellulär und werden von den beschriebenen Brücken zwischen nekrotischem Zentrum und Epitheloidzellwall gebildet. Es handelt sich dabei offenbar um Bildungen, die auf Grund der physikalischen Beschaffenheit des nekrotischen Materials infolge von Schrumpfungsvorgängen bei der technischen Verarbeitung entstehen und somit als Kunstprodukte aufzufassen sind. Sie haben aber wegen ihrer eindrucksvollen Häufigkeit in den tularämischen Herden und wegen der Seltenheit entsprechender Strukturen in mikroskopischen Präparaten an den Grenzzonen tuberkulöser Käseherde wiederum eine *differentialdiagnostische Bedeutung,* so daß auf diese Strukturen besonders hingewiesen werden soll. Ich muß dabei die sichere Entscheidung der Frage, ob die die Vakuolen umschließenden brückenartigen Verbindungen zwischen Nekrose und epitheloiden Zellen aus dem nekrotischen Material oder aus Fortsätzen der Epitheloidzellen gebildet werden, offen lassen. Nach den erhobenen Befunden möchte ich jedoch beide Möglichkeiten der Entstehung der Brückenbildungen als gegeben und vorkommend ansehen.

Der *Epitheloidzellsaum,* der das nekrotische Zentrum umgibt, bildet eine *auffallend breite helle Zone.* Die einzelnen epitheloiden Zellen lassen dabei keine besonders charakteristischen Eigenschaften erkennen. Die Form der hellen, bläschenförmigen Kerne wechselt. Neben schmalen, lang ausgezogenen spindeligen Zellen finden sich ovoide, ovale sowie gelegentlich ausgesprochen runde Zellformen. In Übereinstimmung mit *Chiari, Köberle, Hellwig, Bsteh* u. a. finden wir die Epitheloidzellen deutlich *palisadenartig* angeordnet. In dieser Hinsicht besteht zweifellos kein Unterschied gegenüber den Befunden bei der Tuberkulose. Im Vergleich zur Tuberkulose fällt jedoch auf, daß die Begrenzung der Epitheloidzellzone sowohl zum nekrotischen Zentrum hin als auch nach außen hin auffällig scharf ist (Abb. 1 und 2). Bei vielen Herden verläuft die innere und äußere Grenze des breiten, hellen Epitheloidzellwalles beinahe in parallelen Linien (Abb. 1). Auch darin liegt eine zwar nicht absolut konstante, aber doch sehr typische Charakteristik.

In manchen Herden finden sich zwischen den epitheloiden Zellen locker und unregelmäßig verstreut gelapptkernige Leukocyten, Lymphocyten, hin und wieder Makrophagen und auch Plasmazellen. Diese Zellen sind aber kein konstanter Bestandteil des Epitheloidzellwalles. Dagegen finden sich nicht selten *Riesenzellen,* die dem Typus der *Langhans*schen Riesenzellen entsprechen (Abb. 4 und 5). Sie sind häufig

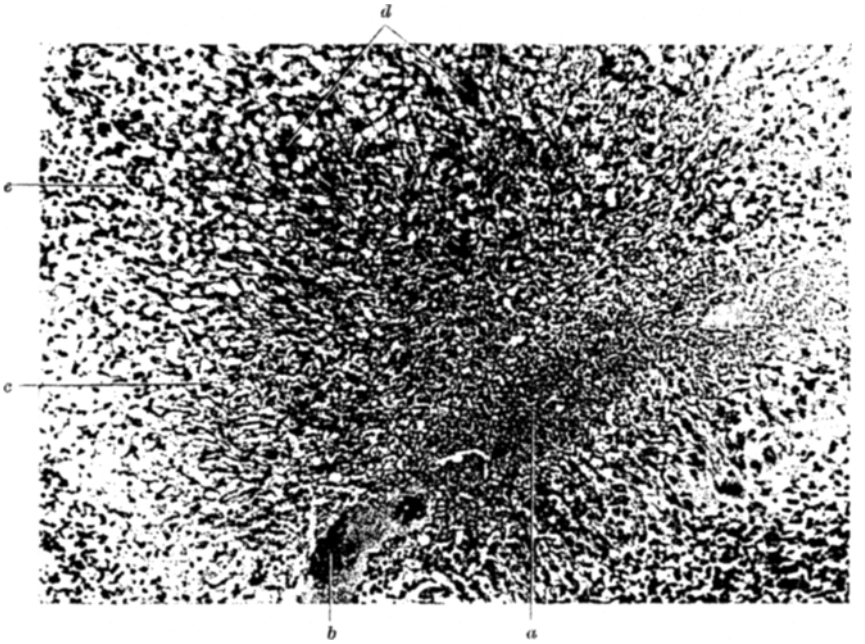


Abb. 4. Fall 3. Spezifisches tularämisches Granulom mit zentraler Nekrose (*a*), zentraler Pseudoriesenzelle (*b*), palisadenförmig angeordneten, epitheloiden Zellen (*c*), mit multiplen *Langhans*schen Riesenzellen (*d*) und unspezifischen lymphocytären Zellinfiltraten in der Epitheloidzellzone (*e*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

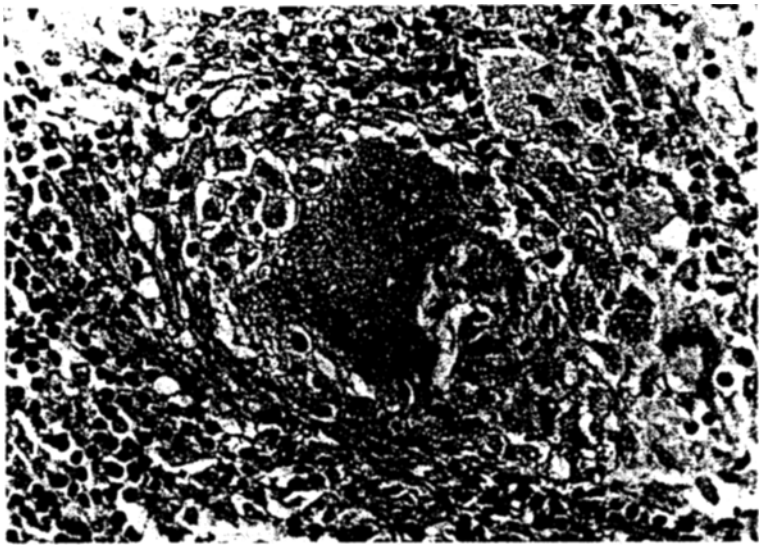


Abb. 5. Fall 2. *Langhans*sche Riesenzelle im Epitheloidzellwall eines tularämischen Granuloms. Mikrophotogramm. Vergrößerung 400fach.

in sehr großer Zahl vorhanden (Abb. 6). An einer Stelle (Abb. 4) fanden wir an der Grenze zwischen Epitheloidzellsaum und Nekrose eine eigentümliche riesenzellähnliche Bildung, die aus einer umschriebenen Ansammlung einer lymphähnlichen Flüssigkeit bestand und in der an zwei Stellen dicht zusammengelagert zahlreiche Epitheloidzellen lagen, die auf den ersten Blick eine atypische Riesenzellbildung vortäuschten.

Im späteren Verlauf der Erkrankung macht der Epitheloidzellwall eine deutlich in Erscheinung tretende Umwandlung durch. In den beiden Fällen, deren Lymphknoten vom 31. Krankheitstage stammten, fanden

Abb. 6. Fall 5. Vorgeschrittene Vernarbung. Zahlreiche erhaltene *Langhans*sche Riesenzellen. Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

wir in einem Teil der spezifischen Herde *zwischen den Epitheloidzellen zahlreiche, maximal mit Erythrocyten angefüllte, im wesentlichen parallel verlaufende und auf das nekrotische Zentrum bzw. die zentrale Höhle zu wachsende Capillarsprossen* (Abb. 7). Zugleich erkennt man, daß der epitheloide Zellwall mehr und mehr *von einem locker gefügten typischen, unspezifischen Granulationsgewebe durchwachsen und allmählich ersetzt wird.* In diesem Granulationsgewebe sind die Epitheloidzellen schließlich kaum noch zu erkennen, während die *Langhans*schen Riesenzellen noch deutlich erhalten sein können (Abb. 7). Innerhalb dieses unspezifischen Granulationsgewebes treten mehr und mehr faserbildende mesenchymale Zellen auf, die langsam eine *bindegewebige Umwandlung der Epitheloidzellzone* herbeiführen (Abb. 6), in der in dem von uns untersuchten Fall $2^1/_2$ Monate nach Beginn der Erkrankung die *Langhans*schen

Riesenzellen immer noch vorhanden sind. Der Ersatz der Epitheloidzellzone bzw. die Durchwachsung derselben durch ein unspezifisches Granulationsgewebe ist somit geeignet, eine *narbige Ausheilung der spezifischen Herde* herbeizuführen. Das ist auch bei sehr großen spezifischen tularämischen Herden der Fall und bildet einen weiteren Unterschied der Befunde gegenüber der Tuberkulose. *Die spezifischen Herde selbst werden somit,* auch wenn sie eine größere Ausdehnung haben,

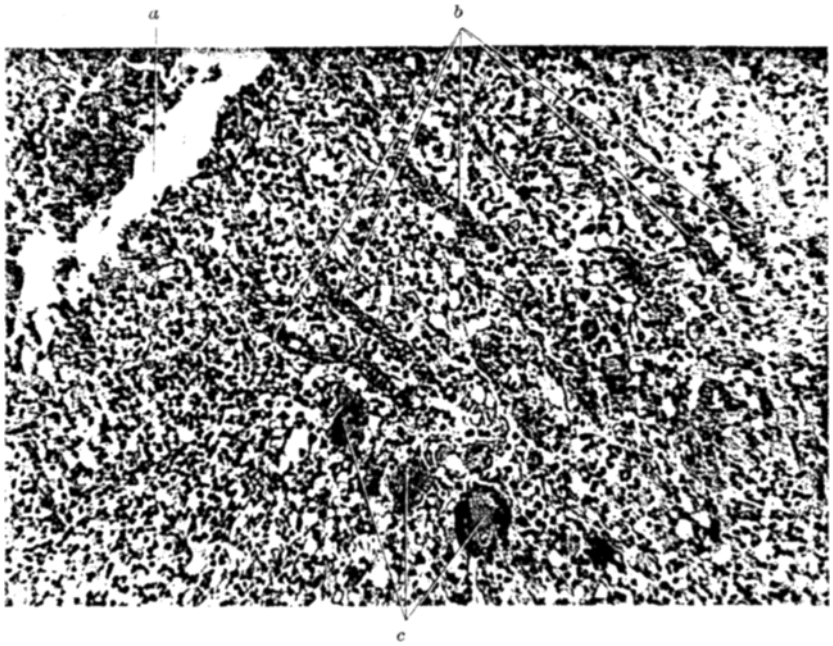


Abb. 7. Fall 3. Spezifisches tularämisches Granulom mit zentraler Nekrose und Höhlenbildung (*a*), mit völliger Durchwachsung des Epitheloidzellwalles durch junges, unspezifisches Granulationsgewebe mit zahlreichen Capillarsprossen (*b*). Erhaltene *Langhans*sche Riesenzellen (*c*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

narbig umgewandelt. Dagegen haben wir eine narbige Abkapselung der einzelnen Herde, wiederum im Gegensatz zur Tuberkulose, *nicht* gesehen.

Nach außen folgt auf den Epitheloidzellsaum Lymphknotengewebe, das in frischen Fällen (Fall 1 und 2) auf den ersten Blick durch eine *maximale Hyperämie* sämtlicher Blutgefäße, die sich in der Umgebung der spezifischen Herde befinden, in die Augen fällt. Die Hyperämie betrifft sowohl alle Capillaren als auch die kleinen Arterien und Venen (Abb. 2 und 8). *Die* außerordentlich *eindrucksvolle Hyperämie der Lymphknoten* kennzeichnet den tularämischen Krankheitsprozeß besonders in den frischen Fällen als akut entzündlichen Zustand und *bildet ein weiteres eindeutiges und besonders leicht auffallendes Unterscheidungsmerkmal der mikroskopischen Befunde der Lymphknotentularämie*

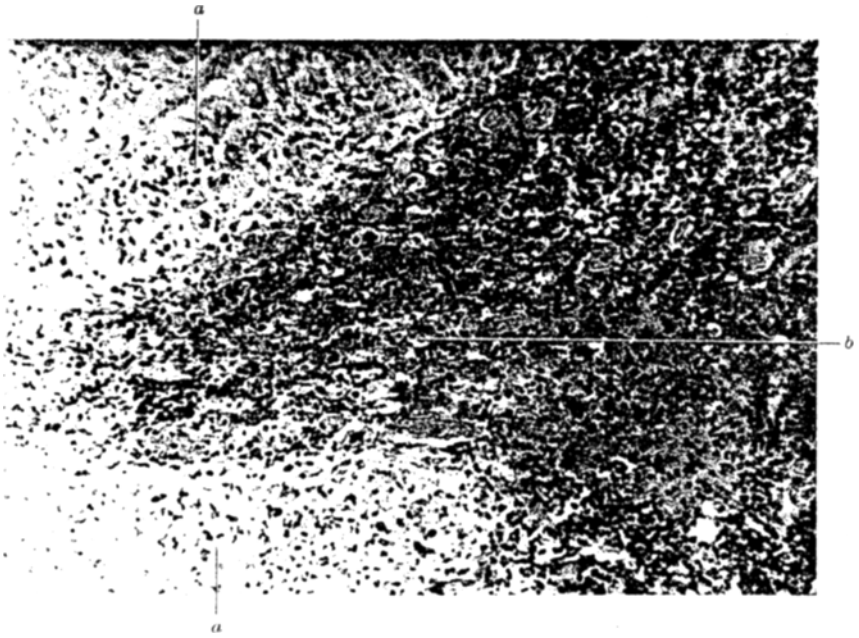


Abb. 8. Fall 4. Außenzone des Epitheloidzellwalles (*a*) eines spezifischen Tularämiegranuloms. Maximale Hyperämie des angrenzenden Lymphknotengewebes (*b*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 250fach.

Abb. 9. Fall 2. Maximale Hyperämie mit perivasculären entzündlichen Infiltraten am Lymphknotenhilus. Mikrophotogramm. Vergrößerung 80fach.

im Vergleich zur Lymphknotentuberkulose. Sie fehlt in keinem der von uns untersuchten 5 Fälle, ist jedoch um so stärker vorhanden, je frischer der Krankheitsprozeß ist. Sie überschreitet weit die Grenzen der unmittelbaren Nachbarschaft der spezifischen Herdbildungen und findet sich in der Regel, wenn auch in wechselnder Intensität, *in den ganzen Lymphknoten* einschließlich der Lymphknotenkapseln sowie besonders im Bereiche der Blutgefäße am *Lymphknotenhilus* (Abb. 9), die unspezifische perivasculäre entzündliche Zellinfiltrate aufweisen.

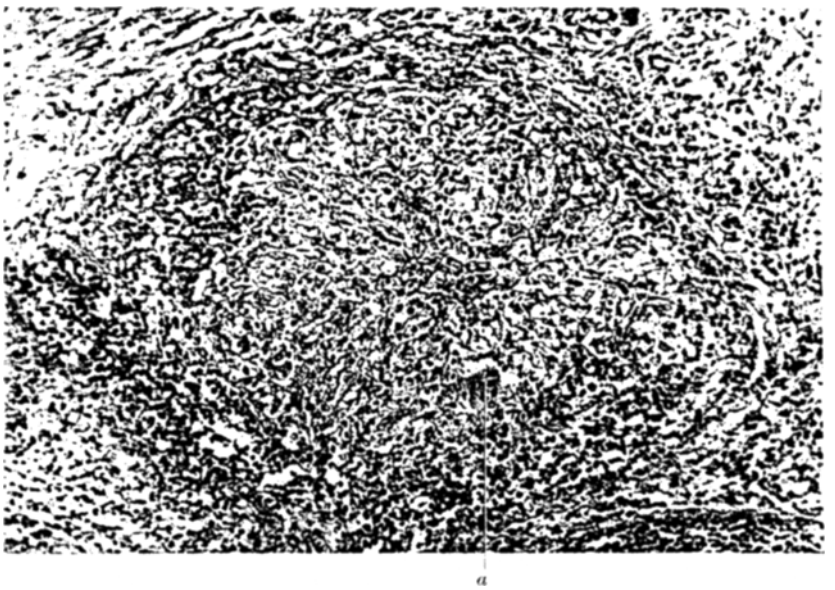


Abb. 10. Fall 4. Spezifisches tularämisches Granulom im Randfollikel eines Lymphknotens. Keine zentrale Nekrose. Palisadenförmig angeordnete epitheloide Zellen, *Langhans*sche Riesenzellen (*a*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

Der *Nachweis des Erregers* in Gewebsschnitten ist uns in den Lymphknoten unserer Fälle nicht gelungen. Sowohl Gramfärbungen als auch Färbungen mit Methylenblau, *Giemsa*-Lösung sowie Tuberkelbacillenfärbungen waren vollkommen negativ.

Die *Größe der spezifischen Herde* wechselt sehr stark. Herde, die etwa der Größe von Miliartuberkeln entsprechen, haben wir nur im Bereiche von *Randfollikeln* der Lymphknoten gesehen. In diesen Herden findet man häufig kein nekrotisches Zentrum, während *Langhans*sche Riesenzellen und palisadenförmig angeordnete Epitheloidzellen die Spezifität der Herde erkennen lassen (Abb. 10). Gelegentlich findet man aber auch in solchen Herden zentrale oder exzentrisch gelegene Nekrosen (Abb. 11).

Abgesehen von diesen Follikelherden sind die in den Lymphknoten gefundenen spezifischen Herde wesentlich größer. Im ganzen setzen sich die tularämischen Gewebsveränderungen der Lymphknoten stets aus *mehr oder weniger zahlreichen Einzelherden* des oben geschilderten Aufbaues zusammen. *In keinem unserer Fälle haben wir eine totale Nekrose von einzelnen Lymphknoten gefunden,* wenn es auch sekundär zur Einschmelzung ganzer Lymphknoten kommen kann. Das muß hier wegen des von mir gezogenen Vergleiches des tularämischen Primärinfektes

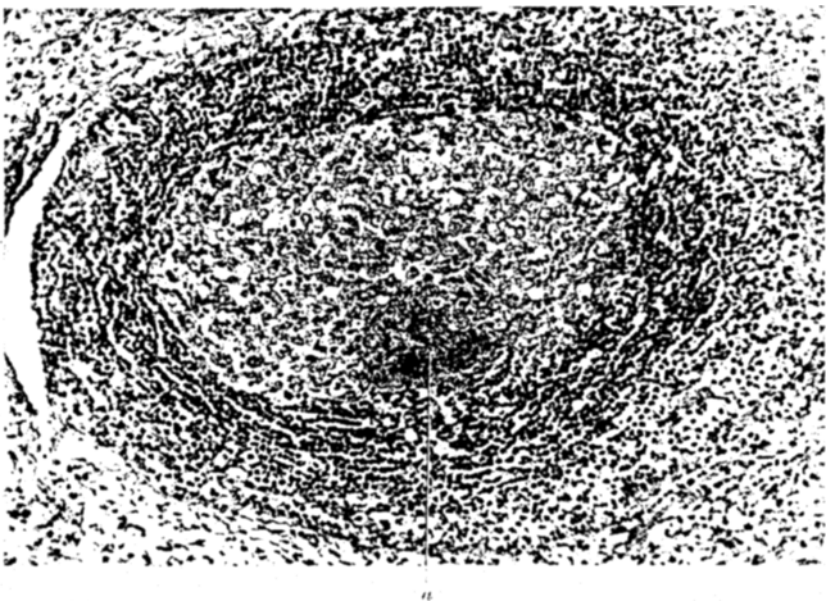


Abb. 11. Fall 4. Randfollikel eines Lymphknotens mit beginnender tularämischer Granulombildung. Kleine umschriebene exzentrische Nekrose (*a*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

und der regionären Lymphknotenerkrankung mit dem Primärkomplex bei der Tuberkulose besonders unterstrichen werden. Die die Lymphknotenkomponente des tuberkulösen Primärkomplexes charakterisierende mehr oder weniger totale Verkäsung findet sich in der Form einer primären totalen Nekrose einzelner Lymphknoten oder Lymphknotengruppen bei dem tularämischen Primärkomplex nicht. Bei der Tularämie handelt es sich immer um multiple spezifische Einzelherdbildungen in den zur Eintrittspforte der Erreger gehörenden regionären Lymphknoten.

Ebenso wie die Größe wechselt auch die *Form der Einzelherde* sehr stark. Gesetzmäßigkeiten lassen sich in dieser Hinsicht nicht erkennen. Neben runden Herden, die manchmal eine zentrale Nekrose vermissen

lassen, finden sich alle Übergänge zu vielfach schmalen, langgestreckten, streifigen oder besonders häufig *girlandenförmigen* Herden mit einer ebenso geformten Nekrose im Zentrum.

I. b) Die spezifischen tularämischen tuberkuloseähnlichen Herde außerhalb der Lymphknoten.

Chiari hat bereits *das Auftreten spezifischer tularämischer Gewebsveränderungen im periglandulären Fettgewebe* beschrieben. Wir können diesen Befund für 2 der von uns untersuchten Fälle bestätigen. Im übrigen unterscheiden sich die spezifischen Gewebsreaktionen im Fettgewebe außerhalb der Lymphknoten nicht von den geschilderten Befunden der tularämischen Granulome innerhalb der Lymphknoten. Sie zeigen auch die gleichen, bei einiger Erfahrung deutlichen Unterschiede zu spezifisch tuberkulösen Veränderungen. Eine ausführliche Beschreibung der im periglandulären Fettgewebe gelegenen tularämischen Granulome erübrigt sich demnach. Hinsichtlich ihrer Ausbreitung sei lediglich erwähnt, daß sie in manchen Präparaten bis an die Grenze zur quergestreiften Muskulatur heranreichen. Die Muskulatur selbst und die Muskelfascien wurden jedoch, soweit sie in dem Operationsmaterial enthalten waren, von spezifischen Gewebsreaktionen frei gefunden.

II. a) Die unspezifischen perifokalen entzündlichen Veränderungen innerhalb der Lymphknoten.

Sieht man von den spezifischen Gewebsherden in den Lymphknoten ab, so zeigen die letzteren zum Teil einen völlig normalen Aufbau, zum Teil finden sich mehr oder weniger ausgebreitet Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit als eine *perifokale unspezifische entzündliche Reaktion* aufzufassen sind. Dazu gehört neben der schon oben erwähnten sehr eindrucksvollen Hyperämie das Vorhandensein einer *ödematösen Auflockerung der Lymphknotenstruktur mit einer lockeren Durchsetzung des Gewebes mit gelapptkernigen Leukocyten, Lymphocyten, zahlreichen Makrophagen und gelegentlich auch Plasmazellen* (Abb. 12). Das Vorhandensein eines unspezifischen Granulationsgewebes außerhalb der Granulome mit Lymphocyten und reichlich Plasmazellen hat schon *Koeberle* erwähnt. Wir finden diese unspezifischen perifokalen Reaktionen häufig in diffuser Ausbreitung, in unseren Präparaten besonders in den subcapsulären Anteilen der Lymphknoten. Diese perifokalen unspezifischen Veränderungen finden sich bei der Tuberkulose ebenfalls nicht. Sie durchsetzen häufig die *Kapsel der Lymphknoten,* deren bindegewebige Fasern durch Ödem und Zellinfiltrate auseinander gedrängt sind. Dabei finden sich in der Regel dichtere perivasculäre Zellinfiltrate in der unmittelbaren Umgebung stark hyperämischer Blutgefäße. Nicht selten sind sowohl in den Lymphknoten als auch in der Kapsel und im periglandulären Fettgewebe flächige *Blutungen.*

II. b) Die unspezifischen perifokalen entzündlichen Veränderungen außerhalb der Lymphknoten.

Das *periglanduläre Fettgewebe* zeigt zumeist eine fast diffuse, die Fettzellen auseinanderdrängende und zum Teil ersetzende *unspezifische Entzündung* mit oder ohne spezifische tularämische Granulome. Die Entzündung besteht aus den üblichen Zellen und weist in unseren Präparaten neben gelapptkernigen Leukocyten vorwiegend Lymphocyten und Makrophagen, daneben aber auch echte Plasmazellen auf.

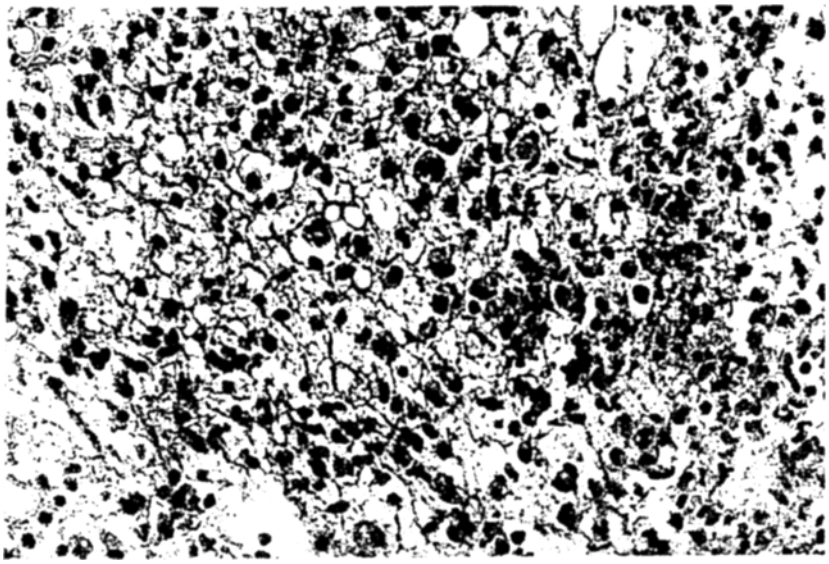


Abb. 12. Fall 3. Unspezifische perifokale Entzündung im Lymphknoten mit Auflockerung der Lymphknotenstruktur, Ödem, leukocytären, lymphocytären und makrophagocytären Infiltraten. Mikrophotogramm. Vergrößerung 400fach.

Vielfach sieht man an anderen Stellen unter Zurücktreten der Exsudatzellen das Fettgewebe von einem entzündlichen Ödem durchsetzt, das stellenweise völlig zellfrei sein kann. Arterielle und venöse Gefäße des periglandulären Fettgewebes zeigen die gleiche starke Hyperämie, wie sie sich auch innerhalb der Lymphknoten vorgefunden hat. Blutungen sind nicht selten. In dem $2^1/_2$ Monate nach Beginn der Erkrankung exstirpierten Lymphknotenpaket ist besonders in der Nähe der Lymphknotenkapseln ein typisches unspezifisches Granulationsgewebe vorhanden, das zu einer schwieligen Verdickung und Vernarbung, sowie zur Verwachsung der Lymphknoten untereinander sowie mit der quergestreiften Halsmuskulatur Anlaß gibt.

Die *Intensität der perifokalen unspezifischen Entzündung* wechselt nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch in den einzelnen Fällen von

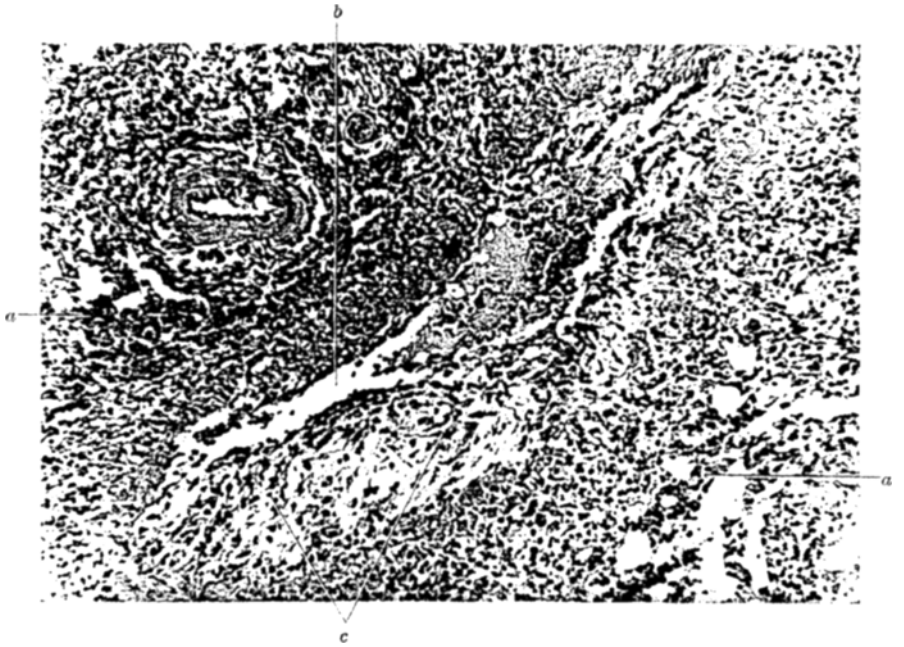


Abb. 13. Fall 3. Periglanduläres Fettgewebe mit diffuser unspezifischer perifokaler Entzündung (*a*). Größere Vene (*b*) mit umschriebenem Intimagranulom (*c*). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

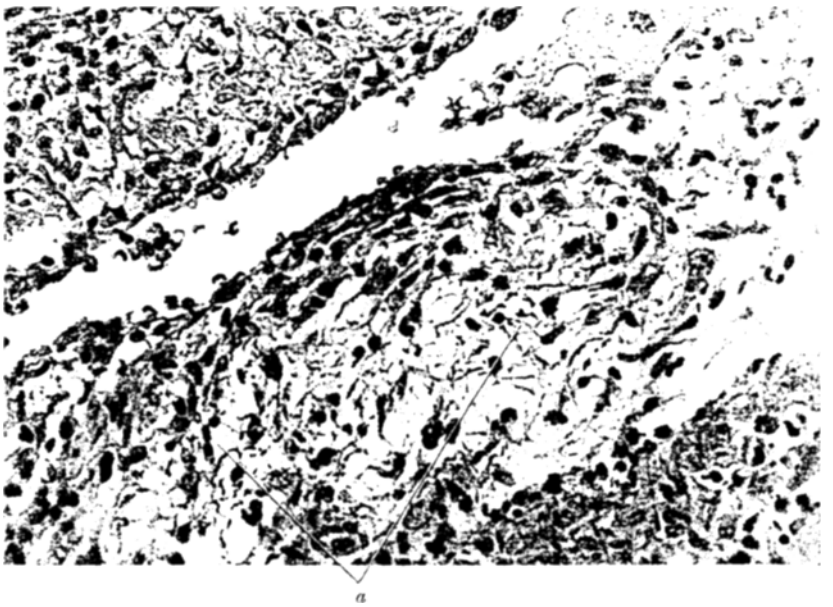


Abb. 14. Fall 3. Ausschnitt aus Abb. 15. Intimagranulom (*a*) der Vene bei starker Vergrößerung. Mikrophotogramm. Vergrößerung 400fach.

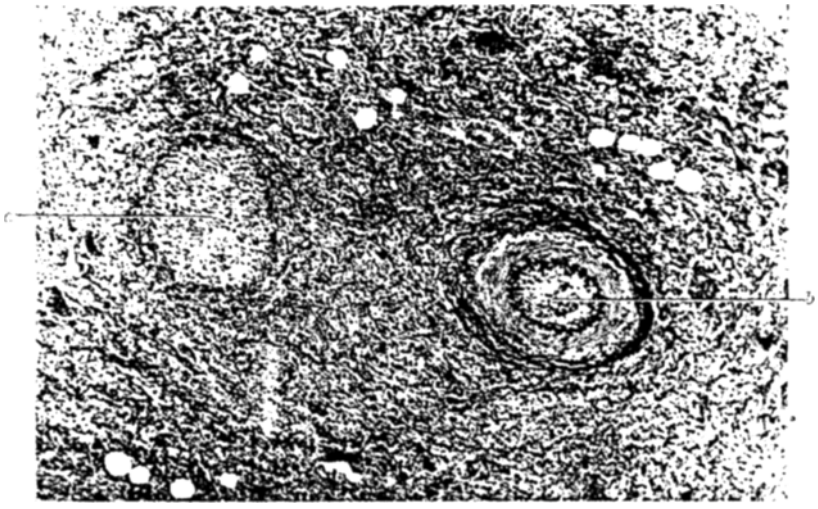


Abb. 15. Fall 4. Periglanduläres Fettgewebe mit diffuser perifokaler Entzündung. Endophlebitis obliterans (*a*). Endarteriitis obliterans und Periarteriitis (b). Mikrophotogramm. Vergrößerung 80fach.

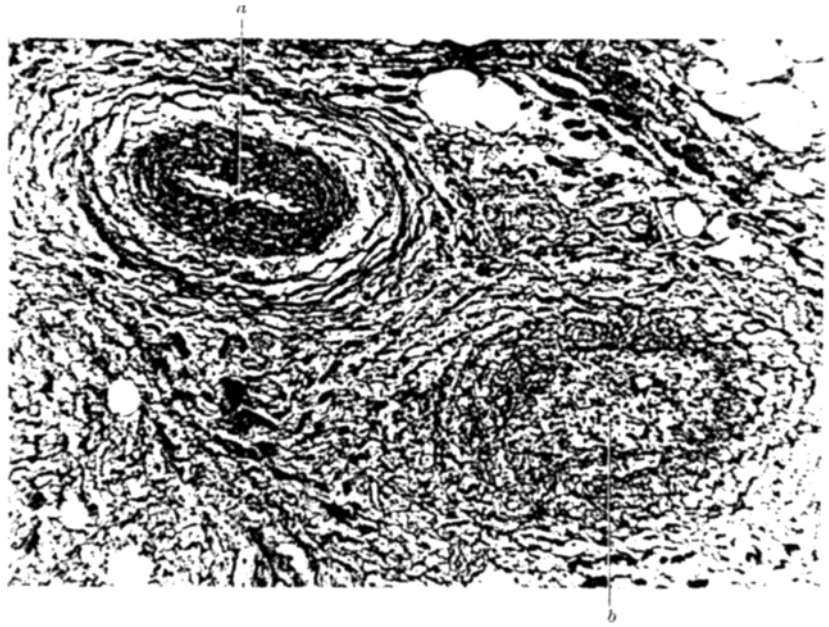


Abb. 16. Fall 4. Periglanduläres Fettgewebe mit perifokaler Entzündung. Periarteriitis (*a*) und Endophlebitis obliterans (*b*). Silberimprägnation. Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

Lymphknoten zu Lymphknoten. Die spezifischen tularämischen Veränderungen im periglandulären Fettgewebe treten hinsichtlich der Ausbreitung der unspezifischen Entzündung gegenüber deutlich in den Hintergrund.

Obwohl Art und Ausbreitung dieser unspezifischen perifokalen Entzündung wiederum ein *differentialdiagnostisches Merkmal der Tuberkulose gegenüber* darstellen, finden sich darüber hinaus gerade im periglandulären Fettgewebe weitere Veränderungen, die in eindrucksvoller

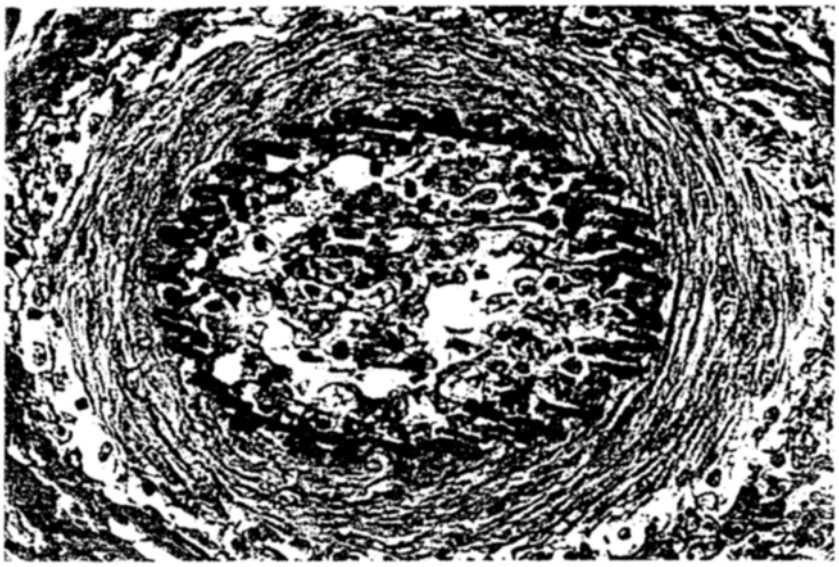


Abb. 17. Fall 4. Endarteriitis obliterans im periglandulären Fettgewebe. Mikrophotogramm. Vergrößerung 400fach.

Weise histologische Unterschiede gegenüber der Lymphknotentuberkulose darbieten. Dabei handelt es sich um *entzündliche Gefäßveränderungen.*

Chiari hat bereits auf das Vorkommen einer „zur Obliteration führenden proliferierenden Phlebitis" hingewiesen, während „die Arterien nur in geringem Maße betroffen" seien. *In unseren Fällen sind die Arterien in ebenso starkem Maße an den entzündlichen Gefäßveränderungen beteiligt.*

Wir finden *an den Venen zwei* morphologisch verschiedene *Typen* der Gefäßwandreaktion. Dabei handelt es sich einmal um vorwiegend an größeren Venen vorkommende *umschriebene Intimagranulome,* die polsterartig in das Lumen der Venen vorspringen und das letztere verengen (Abb. 13 und 14). Daneben finden wir, zumeist an kleineren Venen,

eine den *Chiari*schen Befunden offenbar entsprechende *obliterierende Endophlebitis* (Abb. 15 und 16).

Auch *an den Arterien* lassen sich morphologisch hinsichtlich der Intimareaktion *zwei Typen* unterscheiden, die den Befunden an den Venen entsprechen. Sie bestehen einmal in umschriebenen *granulomartigen Intimapolstern*, mit mehr oder weniger starker Einengung des Lumens und andererseits in *endarteriitischen Wucherungen*, die zu einer

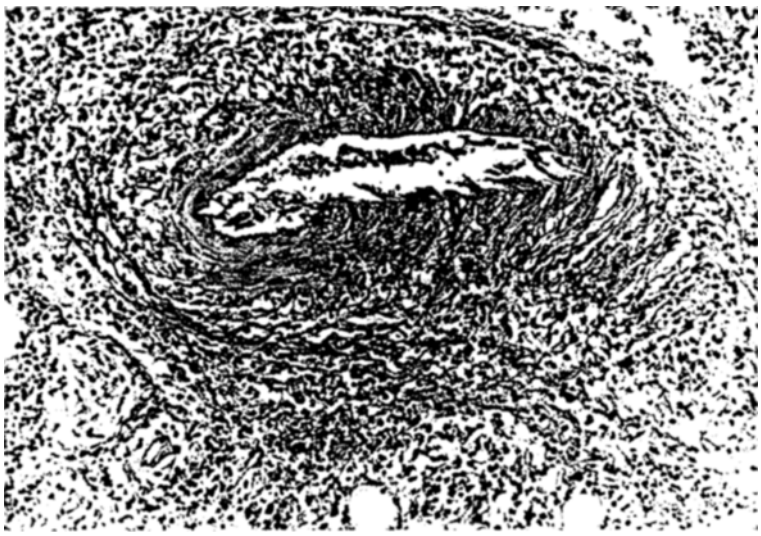


Abb. 18. Fall 1. Schwere Periarteriitis im periglandulären Fettgewebe. Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

völligen Obliteration der Arterien führen (Abb. 17). Endothelproliferationen geringen Grades, die zuerst von *Verbrycke* gesehen wurden, finden sich sehr häufig.

Mehr als an den Venen zeigen die Arterien über die beschriebenen Intimareaktionen hinaus ausgesprochene *perivasculäre entzündliche Reaktionen*. Sie führen an den Arterien zu mantelartigen leukocytären und lymphocytären Infiltraten, die gelegentlich, in unseren Präparaten selten, die Media mitbetreffen, sich im wesentlichen jedoch außerhalb der Media entwickeln und die Bindegewebsfasern der Adventitia von der Media abheben (Abb. 18). Die verschiedenen Typen der Veränderungen an den Venen und an den Arterien können sich kombinieren. *Mit Chiari sehen wir in diesen entzündlichen Gefäßveränderungen ein weiteres und ganz besonders eindrucksvolles differentialdiagnostisches Merkmal zwischen der Tularämie der Lymphknoten und der Lymphknotentuberkulose.* Es sollte daher das periglanduläre Fettgewebe bei diagnostischen Unter-

suchungen auf Tularämie, soweit es vorhanden ist, stets besonders eingehend untersucht werden.

Die oben erwähnte diffuse perifokale unspezifische Entzündung überschreitet häufig die Grenzen des periglandulären Fettgewebes. Wir fanden in dieser Hinsicht eine schrankenlose Durchsetzung der *Halsmuskelfascien,* deren Bindegewebsfasern durch Ödem und dichte entzündliche Infiltrate auseinandergedrängt sind. Die Ausbreitung greift weiter über auf die *quergestreifte Muskulatur,* die stellenweise

Abb. 19. Fall 5. Perifokale Entzündung in der quergestreiften Halsmuskulatur. Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach.

Zeichen der Atrophie mit Bildung von Muskelknospen aufweist und deren Muskelfasern wiederum durch entzündliche Zellinfiltrate auseinandergedrängt sind (Abb. 19). Die entzündlichen Zellwucherungen setzen sich dabei aus den gleichen Zellen zusammen wie sie im periglandulären Fettgewebe beschrieben wurden.

In ihrer Gesamtheit geben die perifokalen entzündlichen Veränderungen im Fettgewebe, in den Muskelfascien und in der Muskulatur die anatomische Unterlage für die klinisch besonders in frischen Fällen häufig die Grenzen der Lymphknotenpakete selbst weit überschreitenden diffusen Anschwellungen.

Fasse ich das Gesagte zusammen, so finden sich in den von uns untersuchten Lymphknoten tularämischer Primärkomplexe differentialdiagnostische Merkmale, die unseres Erachtens die mikroskopische Diagnose der Tularämie und die Abgrenzung der Lymphknotentuberkulose gestatten.

Damit soll nicht bestritten werden, daß die Ähnlichkeit einzelner, isoliert betrachteter tularämischer Granulome zu tuberkulösen Gewebsreaktionen so groß sein kann, daß die mikroskopische Differentialdiagnose unmöglich werden kann. Die Untersuchung zahlreicher Granulome und die Beurteilung der unspezifischen perifokalen entzündlichen Veränderungen innerhalb und außerhalb der Lymphknoten dürften jedoch bei einiger Erfahrung, besonders bei Kenntnis des klinischen Verlaufes der Erkrankung und des Ergebnisses der serologischen Untersuchung eine sichere Diagnose möglich machen.

Schrifttum.

Bruecken: Zit. nach *Francis.* — *Bsteh:* Zbl. Chir. **1940**, 1248. — *Chiari, H.:* Wien. med. Wschr. **1937**, Nr 40. — *Francis, E.:* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 4, S. 207. 1929. — *Hellwig:* Beitr. path. Anat. **83**, 544 (1929). — *Huebschmann, P.:* Die pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Springer 1928. — *Kimmelstiel* and *Caldwell:* Amer. J. Path. **15**, 1 (1939). — *Koeberle, F.:* Zbl. Path. **69**, 189 (1938). — *Lauche:* Bericht über die 1. Arbeitstagung Ost der beratenden Fachärzte, 18. u. 19. Mai 1942. — *Paul, F.:* Zbl. Path. **69**, 189 (1938). — *Randerath, E.:* Münch. med. Wschr. **1943**, 461. — *Schulten* u. *Scheppach:* Münch. med. Wschr. **1943**, Nr 32/33. — *Terry* and *Reichle:* Arch. of Path. **29**, 473, 1940. *Verbrycke:* Zit. nach *Francis.*

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock [Direktor: Prof. Dr. *W. Fischer*] und dem Landestierseuchenamt Rostock [Direktor: Prof. Dr. *K. Poppe*].)

Zur Pathologie der Rinderleukose. Ihre Stellung als Geschwulstkrankheit des retikuloendothelialen Gewebes.

Von

Dr. **A. Lübke**,

z. Z. im Felde.

Mit 20 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. April 1943.)

Übersicht.

I. Einleitung. — II. Eigene Untersuchungen. a) Untersuchungsmaterial und Technik. b) Eigene Befunde. 1. Typeneinteilung. 2. Blutbefunde. 3. Organe. a) Allgemeines. b) Spezielles: Labmagen, Herz, Nieren und Harnleiter, Milz, Uterus und Vagina, Leber, Darm, Lunge, Muskulatur, Harnblase, Vormägen, Nebenniere, Milchdrüse. 4. Lymphknoten. — III. Besprechung. Zusammenfassung. Schrifttum.

I. Einleitung.

Dobberstein, der als erster die bis dahin unter den verschiedensten Begriffen (Lymphadenose, Lymphoidocytomatose, Lymphosarkomatose, lymphoide, lymphatische, lienale Leukämie usw.) bekannte Rinderkrankheit als Rinderleukose bezeichnet, weist darauf hin, daß man nach dem Charakter der vom indifferenten oder wenig differenzierten Mesenchymgewebe ausgehenden Blutzellbildungen die Rinderleukose in eine lymphoide Form (Hämatoblastenleukämie, Stammzelleukämie), in eine myeloische, lymphatische und sarkomatöse Form (Lymphosarkomatose) zerlegen könne. Hier, wie fast überall bei der Einreihung tierischer Leukosen unter die Hämoblastosen wird die Herausstellung der sich vom retothelialen Muttergewebe ableitenden Geschwulstformen, also der Retikulosen, Retothelsarkome usw., nicht berücksichtigt. Nur von *Hjärre* und *Berthelsen* liegen unseres Wissens einzelne diesbezügliche Beobachtungen bei Pferden und Nerzen vor. Das ist verständlich, wenn man berücksichtigt, daß das Retothelsarkom auch in der menschlichen Pathologie erst spät in seiner Sonderart erkannt und vom typischen, altbekannten Lymphosarkom abgesondert wurde *(Rössle)*.

Es muß aus Gründen der Raumersparnis darauf verzichtet werden, auf die Einteilung und Begriffsbestimmung der Hämoblastosen im allgemeinen, sowie der Retikuloendotheliosen, insbesondere der Retothelsarkome einzugehen. Es sei auf die Arbeiten von *Engelbreth-Holm*, *Wienbeck*, *Apitz*, *Ahlström*, *Lübbers*, *Neumann*, *Robb-Smith*, *Callender*, *J. C. Ehrlich*, *J. A. Garber*, *Gery* und *Bablet*, insbesondere auf die Arbeit *Rössles* „Über das Retothelsarkom der Lymphdrüsen" verwiesen.

Die meisten Untersucher sind darin einig, daß die sich von den Retikuloendothelien, zumindest den Retikulumzellen als Muttergewebe ableitenden Geschwulstformen von den in lymphatischer oder myeloischer Richtung differenzierten Hämoblastosen zu unterscheiden sind. Sie treten ähnlich wie die Lymphadenosen als generalisierte Retotheliosen (Retikulosen) oder in sarkomartiger Ausbildung als Retothelsarkome in Erscheinung (entsprechend den Lymphosarkomen). Nach *Rössle* würde die generalisierte bzw. multiple Ausbreitung der Retothelsarkome, nämlich die Retikulosarkomatose in Analogie zur Lymphosarkomatose stehen. Weiterhin betonen die meisten Untersucher, daß zwischen den Retikulosen und den ausgebreiteten Retothelsarkomen oftmals Kombinationen und Mischungen vorkommen, so daß eine strenge Trennung, wie es dem Schema nach möglich und auch wohl zweckmäßig erscheint, nicht immer durchführbar ist. Wie bei den Lymphadenosen und Myelosen können leukämische und aleukämische Blutbilder zur Beobachtung kommen, wobei die aleukämischen Formen anscheinend häufiger sind. Die Frage, ob die Monocytenleukämien stets zu den leukämischen Retikuloendotheliosen zu rechnen sind *(Bock* und *Wiede)* oder (z. B. *Nägeli)* zur Gruppe der myeloiden Leukosen, ist noch nicht entschieden.

Die morphologische Vielseitigkeit der Retothelsarkome hat die verschiedenen Untersucher (*Ewing, Oberling, Roulet, Rössle, Ahlström, de Oliveira* u. a.) veranlaßt, nach zweckmäßigen und möglichst umfassenden Einteilungen zu suchen, ohne daß jeweils eine restlos zufriedenstellende Lösung möglich war. Zellverband- -größe und -form, sowie die fibrillenbildende Eigenschaft sind dabei die wesentlichsten Gesichtspunkte und wegen ihrer häufigen Unterschiedlichkeit der Grund für die Schwierigkeiten bei der Abgrenzung der einzelnen Gewebstypen. Hinzu kommt noch, daß das isolierte Retothelsarkom nicht Regel, sondern Ausnahme ist, weil die Neigung zur außerordentlich formenreichen Generalisation in der Natur dieser Geschwulst liegt.

Bereits in einer früheren Arbeit (1939) des Verfassers wurde im Rahmen von Untersuchungen an Unterhautlymphknoten leukosekranker Rinder erstmalig festgestellt, daß die Rinderleukose als eine vom RES. ausgehende Geschwulsterkrankung aufzufassen und also in die Reihe der Retikuloendotheliosen bzw. zu den Retothelsarkomen zu stellen sei. Seither liegen unseres Wissens nur von *Egehoy* pathologisch histologische Befunde über Leukose bei dänischen Rindern vor, die er ebenfalls im Sinne von Retothelsarkomen deutet. In der erwähnten eigenen Arbeit wurde an einigen Beispielen gezeigt, daß das Leukosegewebe der verschiedenen Fälle von Rinderleukose gewisse morphologische Unterschiede zeigen kann, die zur Grundlage einer systematischen Darstellung genommen werden könnten.

Ein solcher Versuch zu einer Gruppierung der Leukosefälle auf Grund histologischer Unterschiede des Tumorgewebes soll an Hand des vorliegenden Materials gemacht werden. Dabei wird der Rinderleukose unter den Hämoblastosen die Stellung einer Geschwulstkrankheit des retikuloendothelialen Gewebes zugewiesen.

II. Eigene Untersuchungen.

a) Untersuchungsmaterial und Technik. Das Untersuchungsmaterial stammt von 57, meist wegen Leukose geschlachteten Rindern weiblichen Geschlechts.

Die altersmäßige Zusammensetzung ist folgende:

5	2	4	5	6	7	8	9	10	11
Wochen					Jahre				
2	3,9	15,7	33,3	9,8	9,8	9,8	7,8	5,9	2%

Demnach stehen 78,4% im Alter von 4—8 Jahren, also in der Zeit der größten Leistungsfähigkeit.

Da es sich durchweg um Schlachttiere handelt, sind darunter auch einige Fälle mit beginnendem oder weniger fortgeschrittenem Krankheitszustand. Ein weiterer Vorteil gegenüber einem Sektionsmaterial ist die Frische des Schlachthofmaterials, nachteilig dagegen, daß aus technischen und wirtschaftlichen Gründen nicht bei allen Tieren eine vollständige Untersuchung sämtlicher Organe und Lymphknoten vorgenommen werden kann. Fast regelmäßig gelangten folgende Organe zur Untersuchung: Leber, Milz, Niere, Labmagen, Herz, Lunge, Nebenniere, Darm, Euter, Uterus. Nur in einem verschieden großen Teil der Fälle wurden zur histologischen Untersuchung auch andere Organe, nämlich Harnblase, Vormägen, Ureteren, Leukoseknoten der Serosen und aus dem Augenhintergrund, Vagina, Muskulatur (Zwerchfell, Körpermuskulatur) herangezogen, weiterhin das Pankreas, die Tonsillen, die Schilddrüse, die allerdings stets leukosefrei befunden wurden. Regelmäßig wurde eine verschieden große Zahl von Lymphknoten der verschiedenen Wurzelgebiete unter besonderer Berücksichtigung auch der makroskopisch unverändert erscheinenden Lymphknoten histologisch untersucht. Nicht berücksichtigt sind das Knochenmark, Gehirn und Rückenmark. Die für ihre Untersuchung erforderlichen Voraussetzungen (Sammlung weiteren Materials, Spezialfärbungen) waren dem Verfasser infolge seiner bereits vor dem Kriege erfolgten Einberufung zur Wehrmacht nicht gegeben.

Technik. Fixation in 8%igem Formalin, vereinzelt auch in Alkohol und *Müller*-Formol, Gefrier- und Paraffinschnitte. Regelmäßig Färbung mit H.E. und Silberimprägnation nach *Foot.* Zur Ergänzung andere Färbungen (Sudan III, Eisenreaktion nach *Turnbull, van Gieson, Giemsa, Mallory,* Oxydasereaktion).

Blutuntersuchung. Bei 9 aus einem unter langjähriger Kontrolle stehendem Versuchsbestande stammenden Tieren wurde eine mehrmalige Differenzierung des weißen Blutbildes, bei 7 weiteren außerdem die Zählung der roten und weißen Blutkörperchen und die Hämoglobinbestimmung ausgeführt.

b) Eigene Befunde. 1. Typeneinteilung. Der Versuch einer Typenabgrenzung konnte unternommen werden dank der Vorbedingung, daß in den weitaus meisten Fällen das Leukosegewebe des Einzelfalles auch in verschiedenen Körperregionen vom gleichen Typ ist. In 12% der Fälle allerdings, die als Mischformen zu einer besonderen Gruppe zu sammengefaßt sind, sind zwei oder mehrere Typen teils im gleichen

Organ, teils innerhalb verschiedener Organe oder Lymphknoten vertreten. Die noch umstrittene Frage, ob den Leukosezellen die Fähigkeit zur Differenzierung in hämatopoetischer Hinsicht eigen ist, wird im eigenen Schema nicht berücksichtigt. Es stellt lediglich die wesentlichsten morphologischen Unterschiede in der Zellgestalt, Zellgröße und Faserbildung heraus.

Schema.

Gruppe 1: Monomorph, mittelgroßzellig, fibrillär.
Gruppe 2: Monomorph, großzellig, fibrillär.
Gruppe 2a: Monomorph, großzellig, vorwiegend afibrillär.
Gruppe 3: Polymorph, fibrillär.
Gruppe 3a: Polymorph, vorwiegend afibrillär.
Gruppe 4: Mischformen.

Der Vorzug des Schemas wird darin gesehen, daß es sich auf morphologische, somit beweisbare Eigenschaften des Tumorgewebes stützt und daß es ohne weiteres auf derselben Basis erweitert werden kann. Die Typen 2a und 3a werden nur als Untergruppen eingereiht, weil auch hier die Retikulumfaserbildung nicht überall völlig fehlt. Bei ihnen, die wohl am ehesten mit den unreifen, zellulären Retothelsarkomformen *Ahlström*s und *Rössle*s verglichen werden können, muß man vielleicht mit einer Weiterentwicklung bzw. Differenzierung in Richtung auf die Gewebstypen 1—3 rechnen. Mit der Bezeichnung monomorph werden nicht nur die Fälle mit einem ausgesprochen monotonen, sondern auch jene mit einem überwiegend gleichmäßigen Zellbild belegt. Wie alle derartigen Schemata stellt auch dieses kein umfassendes Gefäß, sondern nur ein Gerüst dar, und kann möglicherweise eine Hilfe bei der Klärung anderer Fragen in der Rinderleukoseforschung sein.

Gruppe 1: Monomorph, mittelgroßzellig, fibrillär (Abb. 1 und 2). Die Leukosezellen dieses Gewebes sind im Durchschnitt etwa lymphoblastengroß mit geringen Schwankungen nach unten und oben. In einigen Fällen (13%) kommen auch, meist in geringer Zahl, Riesenzellen vor. Die Zellen besitzen gewöhnlich einen schmalen, oft unvollständigen, seltener einen relativ breiten, dann manchmal feinvakuolisierten, basophilen oder schwach basophilen Plasmasaum mit feinen, anastomosierenden Fortsätzen. Oft bilden diese den einzigen Plasmabestandteil, so daß die Kerne nackt erscheinen. Die vorwiegende Mehrzahl der Kerne ist rund oder rundlich, ein kleinerer Teil oval, eiförmig, etwas knollig oder leicht eingezogen. Des öfteren erhalten sied urch verschieden starke, vakuolenartige Aufhellungen und scharfe Konturen ein perlartiges Aussehen (Ähnlichkeit mit Glykogenkernen). Die Kerne sind meist ziemlich hell, zum kleineren Teil dunkler und dann häufig lymphoiden Zellen ähnlich, deutlich konturiert und haben ein staub- bis feinkörniges Chromatin. Ein meist nur kleinerer Teil der Kerne besitzt einen unscheinbaren, schwach basophilen Nucleolus. Relativ groß und deutlich ist er vorwiegend in den größeren Zellkernen. Mitosen sind meist zahlreich und gewöhnlich hyperchromatisch. Ziemlich regelmäßig findet man in wechselnder Menge untergehende Zellen (Kernschrumpfung, -pyknose, -lysis, -sprossung, -rhexis, -abblassung, Plasmazerfall und -brocken).

Regelmäßig kommt es zur Bildung eines meist ziemlich dichten, grazilen Faserwerks aus feinen und feinsten Retikulumfasern. Durch ihre Plasmafortsätze stehen

die Zellen teils untereinander, teils mit den Fasern, zuweilen wechselständig oder fiederartig, in Verbindung. Häufig finden sich auch faserfreie Zellhäufchen von syncytialer Dichte etwa bis zur Größe eines Nierenglomerulus. Bisweilen führt die Loslösung der Zellen aus ihrem Verbande bei gleichzeitiger Chromatinverdichtung der Kerne gehäuft zur Bildung kleiner rundlicher Zellen, die sich von Lymphocyten nicht unterscheiden lassen. Es entstehen dann Bilder, die man im Sinne einer Tendenz zur Differenzierung nach der lymphatischen Seite deuten könnte. Ziemlich

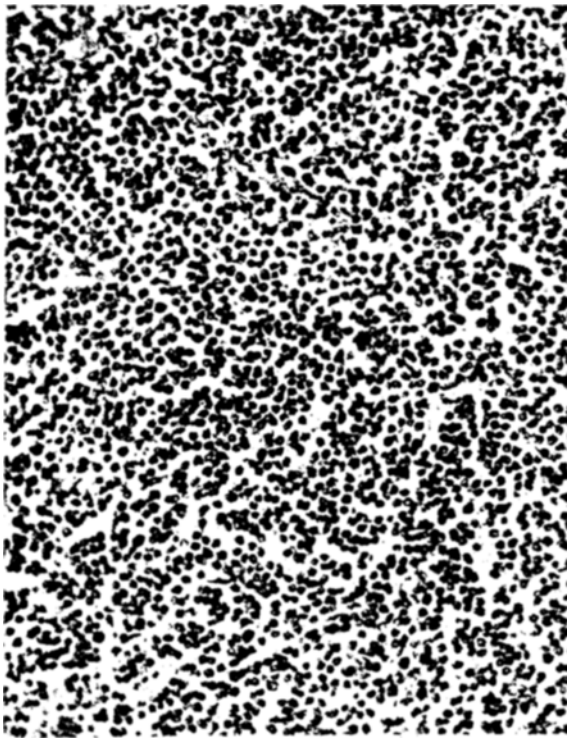


Abb. 1. Typ 1: Monomorph, mittelgroßzellig, fibrillär.

häufig ist das Leukosegewebe von einem weiten, fibrillär-retikulären Stroma durchzogen. Dieses verdichtet sich in einigen Fällen stellenweise zu engen Maschen oder verwandelt sich in ein fibrilläres Bindegewebe. Mit Zunahme der bindegewebigen Verdichtung nimmt die Zahl der Leukosezellen ab. Sie werden kleiner und fehlen im unmittelbaren Bereich des Bindegewebes völlig. Zuweilen trifft man in faserreichen und zellärmeren Partien des Leukosegewebes vereinzelte größere, hyperchromatische und etwas polymorphe Leukosezellen. Das Leukosegewebe besitzt in der Regel ziemlich zahlreiche Capillaren mit mehr oder weniger stark geschwollenen Endothelien. Des öfteren findet man verstreut Haufen von Fettzellen. In einzelnen Fällen werden schließlich fibrinoide Nekrosen mit einzelnen Zellen und Zellresten beobachtet.

Gruppe 2: Monomorph, großzellig, fibrillär (Abb. 3). Regelmäßig besitzt dieses Tumorgewebe ein meist ziemlich starkes, grob- bis dichtmaschiges, capillarreiches, feinfibrilläres Stroma, oft von drüsig-alveolär anmutendem bzw. gekammertem

Bau, in dessen Maschen die Leukosezellen häufig dichte, faserfreie Haufen bilden. Des öfteren finden sich Stellen, wo das Stroma sich schwielig oder in Septenform zu einem gewöhnlich fibroblasten- und histiocytenreichen Bindegewebe verdichtet. Durch die Septen wird das Leukosegewebe manchmal knotenförmig unterteilt. Das Bindegewebe ist häufig mit Lymphocyten, bisweilen in Form lymphomartiger Haufen infiltriert, während die Leukosezellen in seinem unmittelbaren Bereich fehlen. Die Capillaren zeigen meist deutliche Endothelvermehrung und -schwellung,

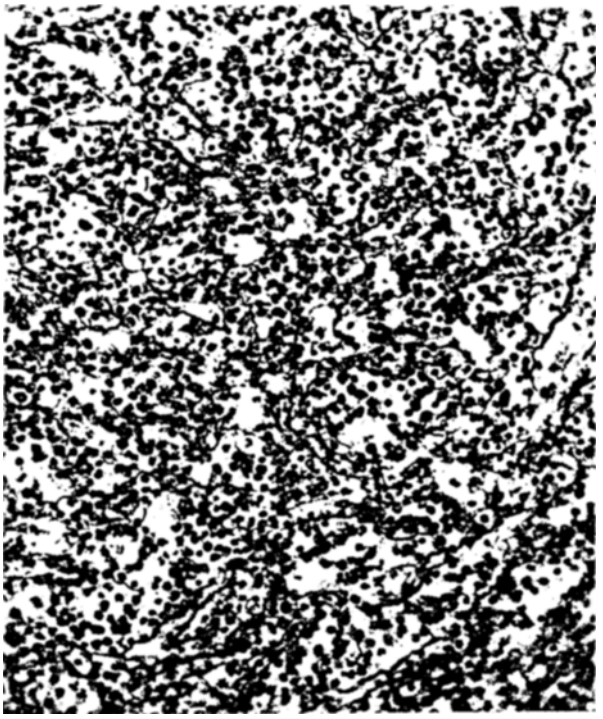


Abb. 2. Typ 1: Faserbildung.

manchmal bis zur Verlegung des Capillarlumens. Oft häufen sich die Leukosezellen in der Umgebung von Capillaren und kleineren Gefäßen zu wallartigen, halsband- oder staketartigen Ansammlungen. Des öfteren treten stark erweiterte und mit Leukosezellthromben gefüllte Lymphgefäße in Erscheinung. Ziemlich regelmäßig kommen kleinste bis größere, herdförmige fibrinoide Nekrosen mit wenigen Kernen und Kernresten vor, zuweilen nekrobiotische, unscharf abgegrenzte Leukosegewebspartien mit Kernpyknose und beginnender Rhexis und kleinere Diapedesisblutungen. Häufiger findet man ferner zahlreiche, einzeln liegende Fettzellen, seltener kommt es zur Ausbildung eines ausgedehnteren leukotischen Fettgewebes. In mehreren Fällen treten verschieden häufig, manchmal bis zur Hälfte der Leukosezellen, chromatinreiche Leukosezellen von lymphocytenähnlichen Aussehen hervor („Paralymphocyten").

Sonst treten im allgemeinen nur mäßig zahlreiche Lymphocyten, selten verstreut einzelne eosinophile Leukocyten in Erscheinung. Die Größe der Geschwulstzellen in gewissem Umfange schwankend übertrifft meist die von Lymphoblasten.

In 14% der Fälle treten wenige Riesenzellen auf. Die Zellen besitzen in der Regel einen schmalen, häufig unvollständigen, schwach oder deutlich basophilen, zuweilen feinstvakuolisierten Plasmasaum, der bei den größeren Exemplaren gewöhnlich etwas breiter ist, bei den kleineren oft nur in feinen, mit den Retikulumfasern oder untereinander in Verbindung stehenden Fortsätzen besteht. Die Kernform ist hauptsächlich rundlich oder unregelmäßig rundlich, besonders bei dichter Lage wie z. B. in den Stromamaschen, zum kleineren Teil etwas polymorph (eingekerbt, gelappt, eingeschnürt, tropfen-, keulen-, oder zungenförmig). Die polymorphen Kerne

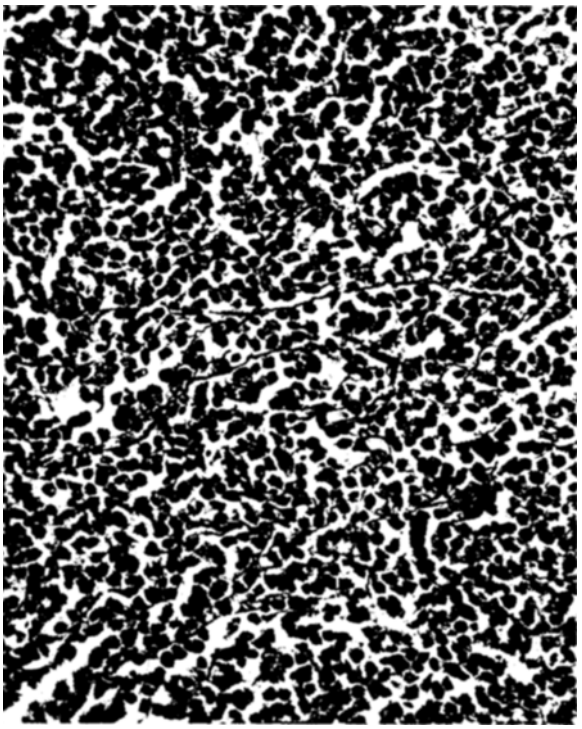


Abb. 3. Typ 2: Monomorph, großzellig, fibrillär. Faserbildung.

pflegen in den aufgelockerten Teilen zahlenmäßig zuzunehmen. Die Kerne sind deutlich konturiert, haben staubförmiges oder körniges Chromatin. Ein verschieden großer Teil von ihnen ist diffus basophil, oft hyperchromatisch mit verklumpten Chromatinbrocken. Mittelgroße, basophile Nucleoli finden sich in der Regel nur bei einem Teil der Kerne. Die Mitosen sind meist zahlreich, hyperchromatisch verklumpt, mit schwach verwaschen-basophilem Plasma, also von pathologischem Aussehen. Des öfteren kommen zweikernige Zellen vor. Zelluntergang (Kernschrumpfung, -pyknose, -sprossung, Chromatinauflösung, Rhexis, Schattenbildung, Plasmabrocken) ist ziemlich regelmäßig zu beobachten. Meist besteht eine unauffällige feine oder auch gröbere Kernvakuolisierung. Die Riesenkerne haben ein unvollständig gelapptes Aussehen und sind oft hyperchromatisch.

Der Zellverband ist retikulär-plasmatisch, öfter auch von syncytialer Dichte in Form von Zellgruppen oder in größerer Ausdehnung. Diese Bezirke sind dann

gewöhnlich völlig oder weitestgehend afibrillär. Sonst besteht durchweg eine der Dichte nach wechselnde Bildung meist feiner bis feinster Retikulumfasern. Neben Partien mit einem grazilen Faserwerk gibt es solche mit stellenweise strauchartiger oder verfilzender Dichte. Die Leukosezellhaufen innerhalb der Maschen bleiben oft faserfrei.

Gruppe 2a: Monomorph, großzellig, vorwiegend afibrillär. Es handelt sich um ein dichtzelliges Leukosegewebe, das stellenweise ein kräftiges, bindegewebiges Stroma, aber abgesehen von ganz wenigen Retikulumzellen an einzelnen Stellen einen afibrillären Charakter besitzt. Die Leukosezellen haben in der Regel einen

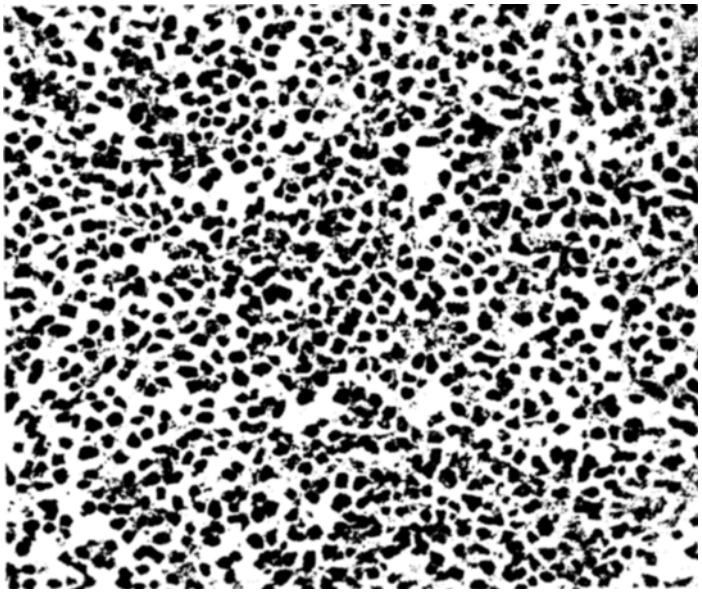


Abb. 4. Typ 3: Polymorph, fibrillär.

schmalen, hell- oder deutlich basophilen Plasmasaum mit feinen oder auch spitzen Fortsätzen, die untereinander anastomosieren. Sie bilden bei einem Teil der Zellen den einzigen Plasmabestandteil. Die Kerngestalt ist im großen und ganzen einheitlich rundlich oder leicht knollig. Doch finden sich auch Kerne mit Einziehungen usw. Bei einem Teil der Kerne kommt ein relativ kleiner basophiler Nucleolus vor. Die Kernkonturen sind deutlich, das Chromatin körnig bis schollig. Ein verschieden großer Teil zeigt eine starke Basophilie. Mitosen sind sehr zahlreich, hyperchromatisch und oft verklumpt. In der Regel zeigen die Kerne eine deutliche, sehr feine Vakuolisierung. In diffuser Verteilung findet man einen gehäuften Untergang der Leukosezellen mit Auflösung der Kernmembran, Kernschrumpfung und -pyknose, -schattenbildung, Plasmabrocken. Ferner kommen wenige bis zahlreiche Riesenzellen mit polymorphen, monocytenartig gelappten, meist hyperchromatischen Kernen vor.

Gruppe 3: Polymorph, fibrillär (Abb. 4 und 5). Die Zellgröße wechselt ziemlich stark und schwankt zwischen derjenigen eines Lymphoblasten und der mehrfachen Größe einer Retikulumzelle. Des öfteren findet man Riesenzellen. Die Zellen haben in der Mehrzahl der Fälle einen mäßig breiten oder nur schmalen und mehr

einseitigen, gewöhnlich schwach basophilen Plasmasaum. Seltener sind sie ausgesprochen plasmareich, wobei das Plasma oft kleinvakuoläre, manchmal sogar schaumige Beschaffenheit oder gröbere zum Teil juxtranukleäre Vakuolenbildung zeigt. Regelmäßig besitzt es feinfädige Fortsätze oder Brücken, die sich mit denen der Nachbarzellen oder mit den Fasern verbinden. Unter Umständen kann sich so ein engmaschiges Netz anastomosierender Plasmafortsätze bilden. Die Kerne sind abgesehen von rundlichen, ovalen und leicht knolligen Formen ausgesprochen polymorph. Kerne mit Einziehungen, Einschnürungen, Lappung und unvollständiger oder vollständiger Segmentierung pflegen vorzuherrschen (Abb. 6). Manchmal trifft man Kerne mit großen, rundlichen Kernsegmenten, die wie große

Abb. 5. Typ 3: Faserbildung.

pathologische Leukocyten anmuten. Oft tritt die Unregelmäßigkeit in der Kernform deutlich erst bei Immersionsbetrachtung in Erscheinung. Ein verschieden großer Teil der Kerne ist dunkel, verwaschen basophil mit undeutlich verklumptem Chromatin (hyperchromatisch). Die übrigen, gewöhnlich die meisten, sind fein, oft scharf konturiert, das Chromatin staubförmig bis feinkörnig, fein- bis grobkörnig oder sogar schollig. Nicht alle Kerne besitzen mäßig große, basophile oder schwach basophile, selten acidophile Nucleoli, die oft erst bei Immersionsbetrachtung erkennbar werden. Seltener kommen 2 oder 3 Nucleoli vor. In einzelnen Fällen haben fast aller Kerne große Nucleoli. Fast immer sind Mitosen sehr zahlreich, hyperchromatisch oder stark hyperchromatisch, verklumpt (Abb. 7). Häufig findet man zweikernige Zellen (Amitose). Ziemlich regelmäßig ist ein starker diffuser Zelluntergang zu beobachten mit Schrumpfung, Pyknose, Membranauflösung, Rhexis der Kerne, Kernschatten und -resten, Plasmafetzen, -brocken und -körnern, die oft das Gewebe geradezu übersäen. Manchmal finden sich Mikronekrosen mit Karyorhexis. In den allermeisten Fällen besteht eine feine, oft erst bei Immersionsbetrachtung

erkennbare Vakuolisierung der meisten Kerne. Oft ist sie gröber oder feinwabig (Maulbeerform) oder es treten verstreut oder häufiger Kerne mit großen, milchglasähnlichen Vakuolen (Glykogen?) auf. Die oft zahlreichen Retikulumriesenzellen haben ein homogenes oder ganz schwach feinvakuolisiertes, basophiles Plasma. in dem zuweilen phagocytierte Elemente (Kokken, Erythrocyten) enthalten sind, Ihre Kerne sind ausgesprochen Riesenkerne von knolliger Gestalt oder mit knospenartigen Anlagerungen bzw. Auswüchsen an der Kernperipherie. Sie sind deutlich konturiert, fein oder gröber vakuolisiert und scheinen durch feine Chromatinstränge von gleicher Stärke wie die Kernmembran mehrfach ungleich unterteilt bzw. gekammert, wodurch deutlich das Bild überstürzter Kernteilung veranschaulicht wird.

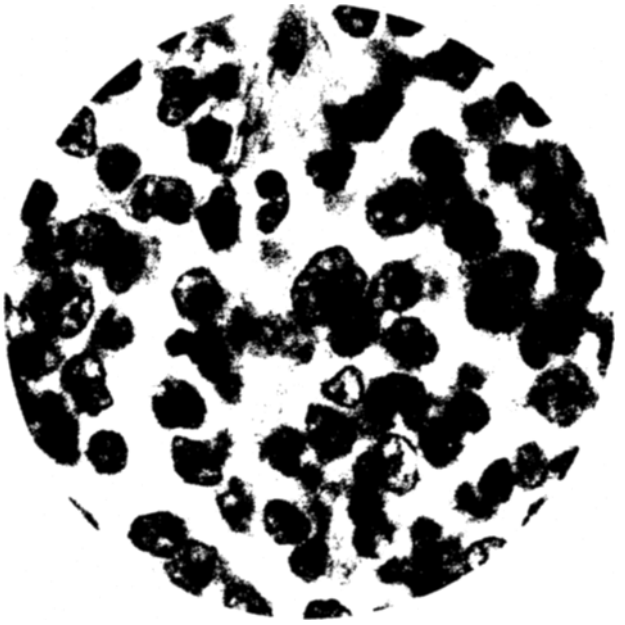


Abb. 6. Typ 3: Gewisse Ähnlichkeit mancher Zellen mit myeloischen Elementen.

Ihr Chromatin ist feinkörnig bis staubförmig. Kernkörperchen fehlen. Vereinzelte Riesenzellen sind hyperchromatisch. Die Stärke der Faserbildung wechselt, doch ist die Bildung eines dichten, oft engmaschigen retikulären Fasernetzes mit kräftigen, feinen und feinsten Fasern die Regel, oft der Art, daß sich die von dem fibrillärmaschigen Stromabzweigenden, feinen Fasern zu einem retikulärem Maschenwerk auflösen. Die Zellen sind durch ihre Plasmafortsätze untereinander oder mit den Fasern, dann oft weidenkätzchenartig aufgereiht oder fiederförmig angeordnet, verbunden. Je nach Faserdichte überwiegt die rein plasmatische oder retikuläre Verbindung. Selten kommen daneben Partien mit syncytialer Zelldichte vor. Vielmehr sind in der Regel alle Zellen, auch wenn sie in pflasterartiger Dichte liegen, deutlich isoliert. Allgemein pflegt in stromadichten Gewebspartien eine Auflockerung der Zelldichte verbunden mit stärkeren Unterschieden in Zellform und -größe einherzugehen. Außer den Leukosezellen findet man ziemlich regelmäßig einzelne verstreut liegende neutrophile, zuweilen auch eosinophile Leukocyten, seltener in geringer Zahl Lymphocyten.

Das Leukosegewebe dieses Typus besitzt ein verschieden dichtes, capillarreiches (Schwellung und Vermehrung der Capillarendothelien) Stroma, das stellenweise einen undeutlich alveolären Bau zeigt. Es verdichtet sich häufig an einzelnen Stellen zu breiten bindegewebigen Strängen, die das Tumorgewebe dann septenartig aufteilen oder zu größeren Partien eines fibroblasten- und histiocytenreichen Bindegewebes. Oft zeigt es deutliche Neigung in Form pinselartiger Ausläufer

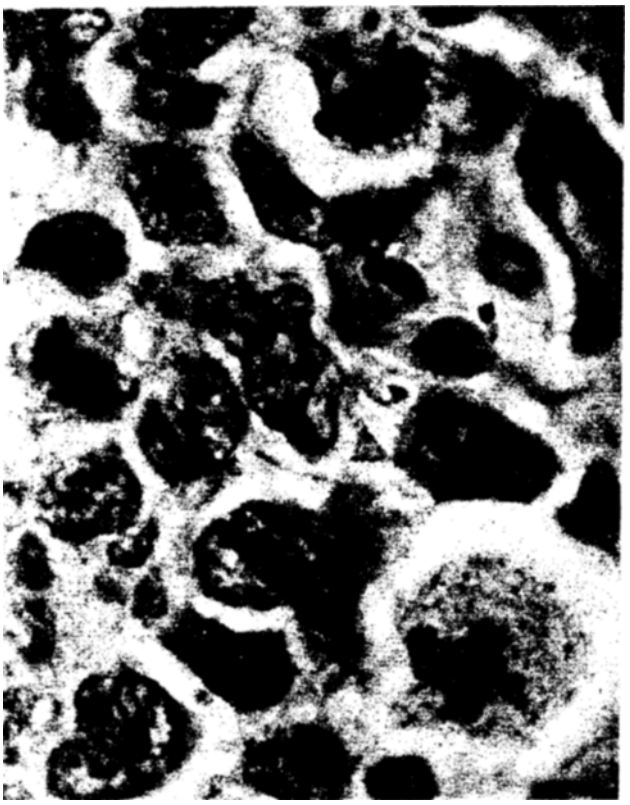


Abb. 7. Pathologische Mitosen, links oben multipolare Mitose.

oder in unregelmäßiger Verflechtung auszustrahlen. Im engeren Bereich des Bindegewebes fehlen Leukosezellen völlig. In den ausstrahlenden Teilen nehmen sie peripheriewärts zu und zeigen hier meist eine stärkere Polymorphie. In diesen Bezirken finden sich in wechselnder Menge untergehende Leukosezellen und Kerntrümmer. Allem Anschein nach geht die Bindegewebsbildung mit einer Vertreibung bzw. einem Untergang der Tumorzellen und des Tumorgewebes einher. Außerdem beobachtet man unter den hier liegenden stark polymorphen Leukosezellen zuweilen Formen, die als pathologische, hyperchromatische Fibroblasten gedeutet werden können. Neben bisweilen zahlreichen Mikronekrosen mit rhektischem Kernzerfall kommen öfter einzelne oder zahlreiche fibrinoide Nekrosen verschiedener Form und Ausdehnung vor. Die von größeren Nekrosen ausstrahlenden Ausläufer scheinen hauptsächlich im Bereich des fibrillären Stromas zu entstehen (Capillaren). Die

makroskopisch als gelbe, gummiartige trockene Herde imponierenden Nekrosen gleichen mikroskopisch dem zelldichten Leukosegewebe mit dem Unterschied, daß alle Zellen pyknotisch geschrumpft oder rhektisch zerfallen sind. Vereinzelt findet man neben diesen Herden helle und zellarme Partien eines ödematösen, lockeren Gewebes mit zahlreichen Lymphspalten und Lymphgefäßen ähnlichen, mit frischen Erythrocyten, Erythrocytenschatten und Kerntrümmern gefüllten Räumen. Sie enthalten nur wenige Kerntrümmer und pyknotische Fibrocyten und sind wohl als „gereinigte" Nekrosen zu deuten. Manchmal sind im Leukosegewebe größere Lymphgefäße vorhanden, die häufig mit zum Teil in nekrotischem Zerfall begriffenen

Abb. 8. Intimapolster einer Lungenarterie innerhalb des Leukosegewebes.

Leukosezellthromben gefüllt sind. Die im Tumorgewebe anzutreffenden Blutgefäße zeigen keine Veränderungen. Nur in einem Fall wurde ein subendotheliales Leukosegewebspolster in einer mittelgroßen Arterie festgestellt (Abb. 8).

Gruppe 3a: Polymorph, großzellig, vorwiegend afibrillär. Es handelt sich um ein ausgesprochen großzelliges, vorwiegend afibrilläres Leukosegewebe mit zahlreichen Riesenzellen. Die Zellen sind mäßig plasmareich. Das Plasma ist schmutzig basophil. Die Kerne sind vielgestaltig, rundlich, oval, kleeblatt-rosettenförmig usw., vorwiegend gelappt und segmentiert, manchmal vom Aussehen großer pathologischer basophiler Makroleukocyten und Metamyelocyten oder monocytenähnlich (Abb. 9). Man hat dann den Eindruck einer Differenzierungstendenz nach der myeloischen oder monocytären Richtung. Die Riesenzellkerne sind meist stark hyperchromatisch, aus mehreren bis vielen, unvollständig abgeschnürten Kernen zusammengesetzt (Brombeerform). Sie haben ebenfalls ein basophiles Plasma. Die meisten Leukosezellen haben einen großen basophilen Nucleolus, ihr Chromatin ist staubförmig oder auch feinkörnig, zu einem großen Teil sind sie stark diffus basophil verfärbt. Die Mitosen sind sehr zahlreich, hyperchromatisch. Geringer Zelluntergang.

Gruppe 4: Mischformen. Gleichzeitiges Auftreten verschiedener Gewebstypen innerhalb desselben Falles wurde bei 7 Tieren festgestellt, und zwar sind in je 2 Fällen die Typen 1 und 3 und die Typen 2 und 3, in je einem Fall die Typen 2a und 3, die Typen 1, 2, 3 und die Typen 1, 2, 2a und 3 kombiniert. Die abweichenden Gewebstypen finden sich teils in Organen, teils in Lymphknoten, wobei in der Regel das Leukosegewebe des betreffenden Organs oder Lymphknotens eine einheitliche Beschaffenheit aufweist. Nur in 2 Fällen zeigt ein Geschwulstherd der Lunge zwei verschiedene, ohne Grenze ineinander übergehende Leukosegewebstypen, und zwar sind einmal die Typen 1 und 3, einmal 2a und 3 kombiniert. Hervorzuheben ist,

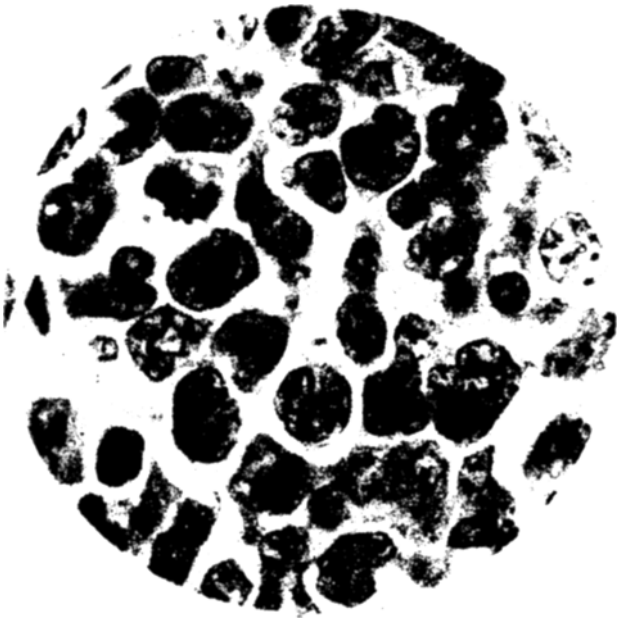


Abb. 9. Typ 3a: Monocytenartige Lappung der Leukosezellkerne.

daß im ganzen die Lunge 3mal, das ist in 27% aller Fälle mit leukotischen Lungenveränderungen, also recht häufig verglichen mit den übrigen Organen und den Lymphknoten, an diesen Mischformen beteiligt ist.

Ta-

	Fall		
	L 240	L 267	L 156
Zahl der Untersuchungen	5	1	2
Typus	I	I	II
Erythrocyten	4,3—5	4,1	6,2
Hämoglobin	45—51	47	50
Färbeindex	0,51—0,56	0,58	0,40
Leukocyten (absolute Zahl)	29000—48100	96655	78800—81000
N. Leukocyten (Prozentzahl)	3—9	6	4—7,5
Eosinophile Leukocyten (Prozentzahl)	0,75—3.25	—	0,25—0,5
Basophile Leukocyten (Prozentzahl)	0—0,25	—	—
Zellen der lymph. Reihe (Prozentzahl)	14—32,5	18	71,5—72,5
Monocyten (Prozentzahl)	0—1	—	0—0,5
Pathologische Zellen (Prozentzahl)	54—82	76	20,5—23,5

Zahlenmäßig verteilen sich die Fälle auf die einzelnen Gruppen, wie folgt: Gruppe 1 mit 24 Fällen = 42%, Gruppe 2 mit 14 Fällen = 24%, Gruppe 2a mit 1 Fall = 2%, Gruppe 3 mit 9 Fällen = 16%, Gruppe 3a mir 2 Fällen = 4%, Gruppe 4 mit 7 Fällen = 12%. Das heißt, daß etwa $^2/_3$ aller Fälle vorwiegend monomorphe Zellformen besitzen, daß diese etwa $3^1/_2$mal so häufig wie die polymorphzelligen Fälle und daß die vorwiegend afibrillären Typen mit zusammen 6% zahlenmäßig ziemlich bedeutungslos sind.

2. Blutbefunde. Von den 7 Fällen mit mehrmaliger Bestimmung des Blutstatus (Tabelle 1) gehören je zwei dem Typ 1, 2 und 3, ein Fall dem Typ 3a an. Die Tiere des Typus 1 und 2 haben ein leukämisches, die des 3. Typ und der Fall der Gruppe 3a ein aleukämisches Blutbild. Der Vergleich des roten Blutbildes zeigt, daß lediglich die beiden Tiere des 2. Typ normale Erythrocytenwerte von etwa 6 Millionen besitzen, die übrigen dagegen nur solche von etwa 4—$4^1/_2$ Millionen. Der Hämoglobingehalt zeigt Schwankungen zwischen 45 und 55%, der Färbeindex liegt durchweg unter der Norm, am tiefsten derjenige der beiden Tiere der Gruppe 2 mit etwa 0,40—0,44, am relativ höchsten in der Gruppe 3a mit 0,60—0,66. Bei den Tieren der Gruppe 2 liegt demnach eine deutliche Hypochromasie der roten Blutkörperchen vor. Über die Granulocyten ist zu sagen, daß die absoluten Zahlen mengenmäßige Schwankungen zeigen, ohne daß allzu häufig die Grenze der Norm nach unten oder oben geringgradig überschritten wird. Jugendliche Leukocyten lassen sich nicht feststellen. Für die absoluten Monocytenzahlen gilt dasselbe. Die höchsten prozentualen Monocytenzahlen mit 3,75—7% weisen ein Fall der Gruppe 3 (L 201) und mit 4—6,75% der Fall der Gruppe 3a auf. Die Spalte pathologische Zellen" umfaßt die Reizformen, sog. *Rieder*-Zellen und andere pathogische Zellen, kurz diejenigen, die als in die Blutbahn übergetretene Geschwulstzellen angesehen werden. Die Spalte „Zellen der lymphatischen Reihe" enthält die Zellen vom Aussehen jugendlicher und ausgereifter Lymphocyten.

Von den 9 Tieren des Versuchsbestandes mit häufigerer Ausdifferenzierung des weißen Blutbildes gehören je drei zu den Gruppen 1, 2 und 3. Ein schon auf Grund der Blutausstriche sicher leukämisches Blutbild besaß ein Tier der Gruppe 1. Bei den anderen Tieren dieser Gruppe sowie zweien der Gruppe 2 liegen nur Leukoseveränderungen geringeren Ausmaßes vor. Dementsprechend sind auch ihre Blutbilder bis auf einen Fall mit gering erhöhter prozentualer Lymphocytenzahl (77,5%) nicht verdächtig. Von den 3 Tieren der Gruppe 3 zeigen zwei eine geringe prozentuale Erhöhung der Lymphocytenwerte.

belle 1.

Fall			
L 157	L 140	L 201	L 173
3	5	4	3
II	III	III	IIIa
6	4,1—4,7	4—4,5	4,2—4,6
49—53	49—58	50—53	55
0,41—0,44	0,54—0,62	0,62—0,63	0,6—0,66
30700—36100	9000—13100	12900—14600	9300—11300
1,25—18,5	24,5—32	21—33	16—17
0,75—0,5	0,5—1,75	1—4,75	0,25—1,5
0,25—0,75	—	0,5—1,25	0—0,75
52—63	52	45—52	71,5—74
0,5—1,75	0—1,75	3,75—7	4—6,75
27—34	14—21,5	12—18,5	3,5—5,75

Abb. 10. Typ 1: Blut-Leukosezellen, vorwiegend monomorph.

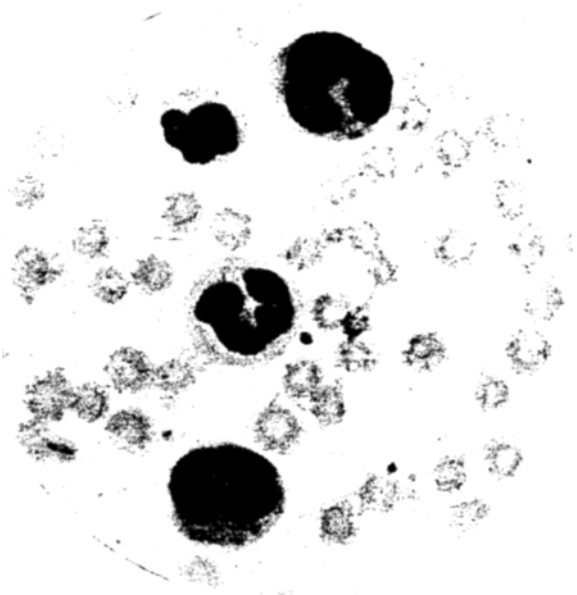


Abb. 11. Typ 3: Drei Blut-Leukosezellen, ein normaler Leukocyt.

Zusammenfassend. Von 12 Fällen — 4 Fälle mit einer Leukose im Anfangsstadium scheiden aus — gehören je 3 zum Typus 1 und 2, 5 zum Typus 3 und einer zum Typus 3a (Abb. 10, 11 und 12). Als sicher leukämisch sind die 3 Fälle der 1. Gruppe und 2 der 2. Gruppe, als sicher aleukämisch 2 Fälle der 3. und der eine Fall der 3a-Gruppe anzusehen. In den übrigen Fällen fehlen für eine Beurteilung die absoluten Zahlen. Trotz der für einen Rückschluß auf Zusammenhänge zwischen dem

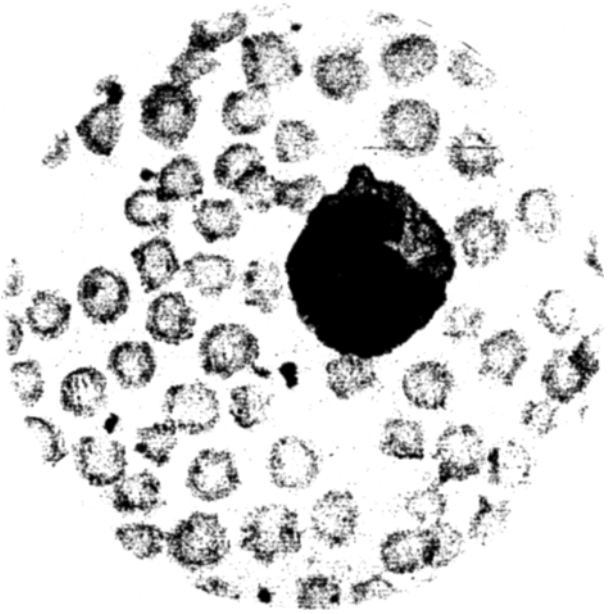


Abb. 12. Typ 3a: Große polymorphe Blutleukosezelle (vgl. Abb. 9).

Gewebstyp und dem Blutbild ungenügenden Zahl erscheint der Hinweis berechtigt, daß von 8 Fällen, die eine diesbezügliche Beurteilung ermöglichen, 5 leukämische Fälle den Typen 1 und 2, 3 aleukämische dagegen den Typen 3 und 3a anzugehören.

3. Organe. a) Allgemeines.

Häufigkeit der Organerkrankung. An erster Stelle, auch in bezug auf die Ausdehnung der Erkrankung steht der Labmagen mit 90%, an zweiter Stelle das Herz mit 76%. Es folgen die Nieren mit 53%, die Milz mit 48% und der Uterus mit 45%. In der Leber werden in 38%, dem Darm in 31% Leukoseveränderungen nachgewiesen. Die Lunge, bei der es nur zur Entwicklung relativ unbedeutender Veränderungen kommt, ist in 21% positiv, während nur mikroskopische Leukosegewebsherde bei 8% der Milchdrüsen und 5% der Nebennieren ermittelt werden können. Über die Häufigkeit innerhalb der einzelnen Gruppen ist bei vorsichtiger

Auswertung zu bemerken, daß Labmagen und Herz stets die beiden ersten Stellen einnehmen, Milz und Leber in der ersten Gruppe mit 60 bzw. 50% gegenüber dem Gesamtdurchschnitt häufiger, in der zweiten Gruppe die Nieren mit 25% auffällig selten erkrankt sind. Soweit die geringen Zahlen in den Gruppen 3 und 4 einen Rückschluß gestatten, sind die Milz gegenüber dem Gesamtdurchschnitt seltener, die Nieren in keinem Fall leukosekrank. In der 4. Gruppe sind Herz und vor allem Leber am seltensten betroffen, während die Lunge auffällig häufig Leukoseveränderungen aufweist.

Schon in einer früheren Arbeit (1942) wurde darauf hingewiesen, daß zwischen einzelnen Organen bzw. Organgruppen Beziehungen in der Häufigkeit, ihrer Erkrankung zu bestehen scheinen. Soweit die Größe des Materials eine vorsichtige Auswertung zuläßt, kann auf folgendes hingewiesen werden: Stellt man die Fälle, in denen ein bestimmtes Organ an Leukose erkrankt ist, den Fällen gegenüber, in denen dieses frei von Leukoseveränderungen ist, lassen sich zahlenmäßige Unterschiede in der Leukosehäufigkeit der übrigen Organe berechnen. Anscheinend besteht eine Zusammengehörigkeit zwischen Leber, Milz, Niere und Herz insofern, als bei Erkrankung eines dieser Organe auch die anderen wesentlich häufiger Leukoseveränderungen zeigen als in jenen Fällen, in denen das Organ unverändert ist. Andererseits scheinen der Magen-Darm einerseits, die Milz andererseits insofern miteinander in Beziehung zu stehen, als in den Fällen ohne Magendarmerkrankung — die Erkrankung des regionären Lymphknoten ist natürlich nicht berücksichtigt — die Milz prozentual wesentlich häufiger verändert ist als in den magen-darmpositiven Fällen. Ergänzend hierzu zeigt die gleiche Gegenüberstellung der Milzfälle, daß der Magen-Darmtractus häufiger erkrankt ist, wenn die Milz leukosefrei ist.

Neben der Leukose wurde bei 31% der Fälle, was etwa den Befunden der Schlachthofstatistik entspricht, hochgradige Lungentuberkulose festgestellt, und zwar bei Tieren aller Altersklassen, vorwiegend jedoch bei älteren Jahrgängen, nämlich bei 18% der ersten, 36% der zweiten und je 57% der dritten und vierten Gruppe. Die Unterschiede in der Tuberkulosehäufigkeit der einzelnen Gruppen entsprechen mit Ausnahme der vierten Gruppe etwa der Altersverteilung: die älteren Tiere über 8 Jahre sind in der ersten Gruppe mit 5%, in der zweiten mit 17%, in der dritten mit 57%, in der vierten mit 0% vertreten. Kausale Beziehungen zwischen der Tuberkulose und der Rinderleukose bzw. ihren einzelnen Typen dürften also nicht bestehen.

Bei 9 aus einem Versuchsbestand stammenden Fällen konnten die *Abstammungsverhältnisse* geklärt werden. 4 von ihnen gehörten verschiedenen Familien an, bei einem Tier war angeblich ein entfernt verwandtes Rind leukosekrank gewesen. Erwähnenswert ist ein Fall (L 249), dessen Mutter und Tochter ebenfalls wegen Leukose geschlachtet werden mußten und mit dem ein anderer eigener Leukosefall (L 240) entfernt war. Diese beiden, aus der gleichen Familie stammenden Kühe mit verschiedenen Elterntieren gehören dem gleichen Typus 2 an. Bemerkenswerter sind 2 andere Fälle (L 141 und 19), die als Mutter und Tochter mit verschiedenen Vatertieren ebenfalls den gleichen Leukosegewebstyp 3 aufweisen. Diese vereinzelten Fälle dürften immerhin dazu berechtigen, der Frage besonderes Interesse zuzuwenden, ob unter der Voraussetzung gleicher ätiologischer Krankheitsfaktoren die morphologische

Beschaffenheit des Leukosegewebes als Ausdrucksform einer individuellen, vielleicht durch Vererbungseinflüsse entscheidend bedingten Reaktion des Organismus aufzufassen, also von der Konstitution des einzelnen Tieres abhängig ist.

b) Spezielles. Labmagen.

α) Makroskopisch. In einem Teil der Fälle finden sich epi- und subseröse, derbe Tumormassen in Form knotenförmiger Konglomerate oder in platten- oder schwartenförmiger Ausdehnung. In einem Fall erstreckt sich eine bis zu 15 cm dicke Leukoseschwarte bis über Psalter und Haube und zeigt auf der Schnittfläche ein sulziges Ödem und ausgedehnte käsignekrotische Zerfallsmassen.

Der Hauptsitz der Leukoseveränderungen ist die Schleimhaut und Magenwand, die bis zu 6 cm dick werden kann. Das Tumorgewebe hat eine diffuse, leistenförmige oder knotig-knollige Beschaffenheit, meist beide Formen nebeneinander. Die Plicae spirales nehmen verschieden nach Zahl und Ausdehnung eine wulstige, starre Beschaffenheit an. Meist ist daneben, seltener für sich allein, eine gewöhnlich beträchtliche, diffus-höckerige Wandverdickung des Präpylorus und Pylorus vorhanden. Hier kann die Wand noch dicker werden, im Einzelfall bis zu 15 cm. In hochgradigen Fällen wird der Labmagen zu einem starren Gebilde. In etwa 20% beschränkt sich die Leukose auf bestimmte Magenabschnitte, wobei das Pylorusgebiet für sich allein am seltensten alleiniger Sitz leukotischer Veränderungen ist.

In etwa 65% zeigt die Schleimhaut leukosekranker Labmägen Geschwürsbildung (gegenüber etwa 37% der leukosefreien Mägen). Das Vorkommen der Ulcera ist nicht von dem Grade der Leukoseveränderungen abhängig. Doch steigt die Zahl der Geschwüre im allgemeinen mit der Schwere der Leukoseerkrankung an. Ebenso finden sich große Ulcera (Größe eines alten 5-Markstückes oder noch größer) häufiger bei den Mägen mit ausgedehnter Leukose. Die Größe der Geschwüre variiert zwischen der eines Hanfkornes und eines 5-Markstückes. Neben den rundlichen gibt es unregelmäßig längliche und besonders auf den Schleimhautfaltenkämmen linienförmige, blitzfigurenähnliche Ulcera in großer Ausbreitung. Neben flachen Erosionen reichen die Geschwüre oft tief in das submuköse Leukosegewebe und bilden besonders in der Pylorusgegend rundliche oder unregelmäßige längliche Krater oder sie führen zur vollständigen Perforation der starren Schleimhautfalten. Neben frischen Geschwüren finden sich, und zwar meist unter den größten chronische Ulcera mit wallartig verdickten Rändern (kallöse Ulcera). Die Geschwüre kommen etwa gleich häufig in allen Magengegenden vor. Meist finden sie sich im Bereich der Leukoseknoten oder -polster. Oft zeigt ein Teil einen durch Blutpigment schwarzbraun verfärbten Geschwürsgrund. In wenigen Fällen zeigt die Magenschleimhaut einzelne, sternförmige Narben. Vereinzelt kommen auch frische petechiale, ramiforme und ältere Schleimhautblutungen zur Beobachtung.

β) Mikroskopisch. Das Leukosegewebe breitet sich regelmäßig in der Submucosa aus, während die Muscularis mucosae und die Propria nur bei einem Teil der Fälle infiltrierend durchwachsen wird. Das gleiche gilt für die Tunica muscularis. Innerhalb der Propria entwickelt sich das Leukosegewebe in den basalen Partien, kriecht aber oft auch zwischen den Ausführungsgängen der Drüsen empor. Bei stärkeren Graden kann es zu einer Kompression und zum Untergang der Schleimhautdrüsen kommen (Abb. 13). Die Propria zeigt in den Fällen fehlender Durchwachsung mit Leukosegewebe gewöhnlich eine gegenüber der Norm verstärkte Infiltration mit Lymphocyten, eosinophilen Leukocyten, Plasmazellen und erweiterte, mit Leukosezellen gefüllte Lymphgefäße, des öfteren auch eine ödematöse Auflockerung. Die Muscularis mucosae ist in der Regel in ihrem Verlauf erkennbar, zeigt aber meist Auflockerung, Lückenbildung und Erscheinungen der Auffaserung, mit der ein Abblassen der Fibrillen und weiterhin Zerfall des Sarkolemms bis zum

Schwund desselben und schließlich Kernveränderungen (Fragmentation) einhergehen. Erhalten bleiben nur die Retikulinfasern der Fibrillen, in deren Maschen das Leukosegewebe infiltrierend einwächst. In einzelnen Fällen, in denen das Leukosegewebe stärkere Bindegewebsbildung zeigt, kann die Muscularis mucosae nach der Submucosaseite durch eine bindegewebige Schicht, die faserige Septen in das Leukosegewebe schickt, verstärkt werden. Das Leukosegewebe der Submucosa führt letzten Endes zur diffusen Verdickung der betreffenden Schleimhautfalte. Bei Beginn tritt es häufig in Form von Herden oder Polstern auf, die öfter

Abb. 13. Labmagen: untergehende Fundusdrüsen.

durch bindegewebige Septen oder Kapseln mehr oder weniger deutlich abgegrenzt sind. Das umgebende Bindegewebe läßt oft eine starke Rundzellinfiltration erkennen. Sonst erfolgt die Ausbreitung des Leukosegewebes innerhalb der retikulären Submucosa in den zahlreichen Lymphspalten oder auch Lymphgefäßen, deren Wand dann bald vom Leukosegewebe durchwuchert wird. In der Regel findet man eine verschieden dichte vorzugsweise in der Umgebung von Lymphgefäßen und Venen, sich häufende Infiltration des leukosefreien submukösen Gewebes mit Lymphocyten, großen Plasmazellen, seltener auch eosinophilen Granulocyten und Leukocyten. Zuweilen scheint die Dichte der Infiltration mit der Nähe des Leukosegewebes zuzunehmen, so daß der Anschein erweckt wird, als ob dem Vordringen des Leukosegewebes eine Rundzelleninfiltration des submukösen Bindegewebes vorausgeht. Die Labmagengeschwüre zerstören die Propria mehr oder weniger

vollständig, reichen bis auf die Muscularis mucosae oder tiefer bis in das submuköse Leukosegewebe hinein und sind dann zuweilen im Bereich des Ulcusgrundes durch fibrilläres Bindegewebe abgegrenzt. Eine leukocytäre Reaktion ist nur selten vorhanden.

Herz. a) Makroskopisch. Die Gewichtszahlen schwanken zwischen 1,5 und 5,4 kg. 76% der Herzen mit Leukoseveränderungen sind schwerer als das normale Durchschnittsgewicht von 2,2 kg. Bemerkenswerte Veränderungen des *Herzbeutels* und des *Epikards*: 1. Plattenförmige und knollige Leukoseknoten, die bis doppelfaustgroß werden können und in der Regel ein Konglomerat von Einzelknoten darstellen, kommen in etwa 26% der Leukoseherzen vor. Sie liegen an der Außenfläche des Perikards, zwischen den Perikardblättern, im Bereich der Abgangsstellen der großen Gefäße, im epikardialen Fettgewebe und entlang den Kranzfurchen. In vereinzelten Fällen ist das Perikard zu einem, in einem Fall armdicken Leukosepanzer umgewandelt und fest mit dem Herzen verwachsen. 2. Eine sich in bestimmten Zonen (Bereich der Herzbasis, der Außenwand der großen Gefäßstämme, des Perikards, entlang der Kranzfurchen und an den Rändern der Herzohren) ausbreitende, alte fibrinöse Peri- und Epikarditis. Es handelt sich um raupenförmige oder mehr flächenartige, braun- oder gelblich-braunrote, fest mit dem serösen Überzug verwachsene, schwammig-zottige Polster von sammetartiger Beschaffenheit. Das *Endokard* vorwiegend der Vorhöfe ist in einigen Fällen stellenweise verdickt, in der Hauptsache über Leukoseknoten, die sich in die Herzhöhlen vorwölben. Erwähnenswert ist ein Fall (11 Jahre alte Kuh) mit einer diffusen, unterhalb der Tricuspidalis besonders starken, grobhöckerigen, schwieligen bis schwartenartigen Verdickung des rechten Kammerendokards. Als Nebenbefund sei erwähnt, daß bei 17% sämtlicher Fälle, etwas häufiger bei den Leukoseherzen als bei den nicht leukotisch veränderten Herzen, eine meist chronische Endokarditis, vorzugsweise der Mitralis, vorhanden war. Die Leukoseveränderungen des *Myokards* sind mit 92% am häufigsten im Bereich der Herzohren gegenüber 78% in den Vorhöfen und etwa 65% innerhalb der Kammermuskulatur. Das rechte Herzohr ist in etwa $^2/_3$ der Fälle für sich allein, sonst zusammen mit dem linken leukotisch erkrankt, während eine Leukose nur des linken Ohres nicht vorkam. Auch die Leukoseveränderungen der Vorhöfe sind rechts häufiger als links. Bei den Kammerveränderungen ist diese rechtsseitige Orientierung nicht feststellbar. Die Herzohren sind um das Doppelte oder Mehrfache vergrößert und verdickt. In einem besonders hochgradigen Fall wiegt das rechte Herzohr 2500 g (Gesamtgewicht des sonst leukosefreien Herzens 5200 g) und zeigt folgende Maße: $26 \times 14 \times 11$ cm. Es stellt in diesem Fall ein schwach gebogenes, sackartiges Gebilde mit glattem Epikardüberzug dar, durch den das etwas glasig erscheinende, faserige, blaßgraugelbe, von zahlreichen Nekrosen durchsetzte Tumorgewebe durchscheint. Der Sack ist in seinem Inneren von zahllosen, meist pendelnd gestielten, von glattem Endokard überzogenen, erbsen- bis gewürzgurkengroßen Leukoseknoten fast völlig ausgefüllt. Auch in den übrigen Fällen sind die Trabekel diffus oder knotig verdickt, die intertrabekuläre Muskulatur entsprechend papierdünn gedehnt. In einem Fall liegen in den intertrabekulären Nischen kleine, schon in Organisation begriffene Thromben. Die Veränderungen der Vorkammern zeigen ebenfalls diffusen, plattenförmigen oder knollig-knotigen Charakter. Die erbsen- bis kartoffelgroßen Leukoseknoten wölben das manchmal etwas verdickte, in der Regel aber intakte Endokard hervor, während sie nur selten gestielt ins Vorhoflumen hineinragen.

Die Veränderungen des Kammermyokards richten sich nach Zahl, Größe und Verteilung der Leukoseknoten, -schwielen oder mehr unscharf abgegrenzten bzw. fleckigen Leukoseinfiltrate. In hochgradigen Fällen zeigt das ganze Myokard eine ausgesprochen lehmgelbe Färbung und getiegertes oder gefleckte Aussehen. Ober- und Schnittfläche des graugelben Leukosegewebes erhalten durch frische und ältere

Blutungen und Nekrosen ein buntes, marmoriertes Aussehen. Die Konsistenz des Leukosegewebes ist durchweg fest, die Schnittfläche von speckigem oder transparentem, glasigen bis schwielenartigem Aussehen.

b) Mikroskopisch. Das Leukosegewebe bildet unter und auch auf den serösen Überzügen unter infiltrierender Durchwachsung derselben verschieden dicke, polsterartige Beläge. Da, wo Fettgewebe vorhanden ist, bildet sich ein fettzellenhaltiges Leukosegewebe. Häufig beschränken sich die beginnenden subendokardialen

Abb. 14. Herz, Myokard: atrophische degenerierte *Purkinje*sche Fasern.

Leukosegewebsbildungen auf die tieferen, der Muskulatur benachbarten Teile des lockeren Bindegewebes. Die Ausbreitung des Leukosegewebes im Myokard erfolgt im gröberen und feineren Interstitium unter Auseinanderdrängung der Muskelbündel und einzelnen Fibrillen. Neben gitter- und maschenförmiger Leukosezellinfiltration einzelner Muskelbündel kommt es zur Bildung breiter Leukosegewebsstraßen und -flächen. Die eingeschlossenen Muskelfibrillen gehen erst allmählich durch Druckatrophie zugrunde. Währenddessen lassen sich an ihnen allerdings meist nicht sehr auffällig degenerative Veränderungen feststellen. Ihr Sarkoplasma zeigt infolge feinkörnigen, manchmal auch scholligen Zerfalls bei Erhaltenbleiben der feinen Querstreifung ein abgeblaßtes, wie ausgelaugtes Aussehen. Daneben findet man auch einzelne hyalinisierte Fasern und zuweilen feinkörnige Verfettung. Die Kerne weisen oft Schrumpfung, Pyknose, Deformierungen und Abschnürungen auf. Regelmäßig bleiben die Retikulinfasern der Fibrillen

auch nach Zerfall des Sarkoplasmas erhalten und werden zu einem Gerüst- und Maschenwerk, in dessen Spalten die Ausbreitung der Leukosezellen vor sich geht. Auch bei den von Leukosegewebsmassen eingeschlossenen *Purkinje*schen Fasern kommt es zur Atrophie, durch Einwachsen von Leukosegewebszapfen zur Abschnürung und Untergang einzelner Zellen (vakuoläre Entartung usw. Abb. 14). In einigen Fällen werden histiocyten- und fibroblatenreiche bindegewebige Myokardschwielen mit Hyalinisierung, einmal Verkalkung eingeschlossener Fibrillen festgestellt. In einem Fall liegt eine sarkomatöse Entartung der Schwielen vor (Abb. 15).

Abb. 15. Herz: Sarkombildung neben leukotischer Durchwachsung.

Die fibrinöse *Peri- und Epikarditis* zeigt histologisch ein spezifisches Aussehen. Man findet ein pilzartig aus der Serosa herauswachsendes, polypös geformtes Leukosegewebe, das anscheinend durch allmähliche Umwandlung aus jungem, zellreichem Granulationsgewebe entstanden sein dürfte. Die Serosaepithelien sind in diesem Bereich stellenweise geschwollen und hyperchromatisch. Von dem bindegewebigen Stroma der Serosa aus dringen schmale, gefäßhaltige Septen in das Leukosegewebe ein, das zahlreiche, weite, dicht mit Tumorzellthromben gefüllte Lymphgefäße enthält. Das fibrilläre Serosagewebe zeigt mäßig starke Infiltration mit Leukosezellen.

Nieren und Harnleiter. a) Makroskopisch. Die Gewichte beider Nieren zusammen schwanken zwischen 850 und 4600 g; etwa 70% der Leukosenieren sind schwerer als normal. Das Durchschnittsgewicht der linken Niere beträgt 980, das der rechten Niere 1100 g. Die Nieren haben eine blasse Eigenfarbe bis schmutzig graubraune, zuweilen graugrünliche Farbe. Die Leukoseveränderungen bestehen

in der Bildung rundlicher oder auch infarktähnlicher, gut von dem umgebenden Nierengewebe abgesetzter Knoten von Stecknadelkopf- bis Walnußgröße. Sind nur einzelne oder wenige Knoten vorhanden, erreichen sie manchmal Kastaniengröße. Die Nierenoberfläche ist nach Zahl und Größe der Leukoseknoten in verschiedener Ausdehnung und Verteilung granuliert, reibeisenartig oder grobhöckerig. Die Herde sind gewöhnlich unregelmäßig diffus verteilt, zuweilen gehäuft in einzelnen Renculi gruppiert und fließen oft zu größeren Knoten zusammen. Sie liegen stets in der Rinde, zum Teil außerdem im Mark und in der Submucosa der Beckenschleimhaut. Auf der Schnittfläche zeigen sie neben rundlicher häufig infarktähnliche oder streifenartige Form, grauweiße oder graugelbe Farbe und meist das speckig-glänzende, zuweilen ein durch Blutungen gesprenkeltes, marmoriertes Aussehen. Die Konsistenz ist in der Regel derb, zuweilen markig weich. Gewöhnlich sind beide Nieren, seltener nur eine oder lediglich die Beckenschleimhaut verändert. In vereinzelten Fällen kommen neben den Leukoseknoten oder für sich allein weizenkorn- bis dattelgroße anämische Infarkte von schmutzig grau- oder bräunlichgrüner Farbe vor. Häufig besteht eine submuköse Verdickung der *Ureterenschleimhaut*, die meist eine Hydronephrose zur Folge hat. In einem Fall fanden sich Nierensteine (Uratsteine) mit hydronephrotischer Umwandlung einzelner Renculi.

b) Mikroskopisch. Herd- und streifenförmige Leukosegewebsansammlungen verschiedener Ausdehnung kommen in allen Schichten der Niere vor, am häufigsten in der Rinden- und Grenzschicht. Vereinzelt sind sie bindegewebig abgekapselt und dann zuweilen durch trabekelartige Abzweigungen unterteilt. Manchmal konfluieren die Leukoseherde zu größeren Knoten. Das durch die Infiltrate auseinandergedrängte Nierengewebe geht erst allmählich durch Druckatrophie zugrunde. In den Kapselräumen der Glomeruli kommt es dann häufig zur Ausscheidung von roten Blutkörperchen und Serummassen in Halbmondform, zur teilweisen Verklebung der Schlingen mit der Kapselwand, schließlich zum Untergang des ganzen Knäuels mit Kernpyknose, -schatten und Ansammlung von Leukocyten. Die Endothelien des äußeren Kapselblattes können demgegenüber Schwellung und geringe Vermehrung zeigen. Die auseinandergedrängten, nach den zentralen Knotenabschnitten in zunehmendem Maße komprimierten Harnkanälchen (Tubuli contorti, Schleifenteile und Schaltstücke) gehen unter Abstoßung der Epithelien, starker endothelartiger Abplattung mit Schrumpfung und Pyknose der Kerne zugrunde, bis schließlich nur noch das retikuläre Fasergerüst übrigbleibt, das von dem Leukosegewebe aufgenommen wird. Das Nierengewebe in der Umgebung der Leukoseknoten zeigt mehr oder weniger deutliche Kompressionserscheinungen. Zuweilen trifft man in seinen Capillaren zahlreiche, eingeschwemmte Leukosezellen und in erweiterten Venen frische Leukosezellthromben. Als Nebenbefunde sind zu erwähnen Infarktnarben und frische Infarkte, Hydronephrose, chronische interstitielle und Glomerulonephritis. Diese Nebenbefunde kommen auch ziemlich häufig für sich allein in den leukosefreien Nieren vor.

Bei Ummauerung des *Ureters* durch Leukosegewebe findet man eine teilweise Infiltration seiner Propria mucosae. Die Tunica muscularis ist erhalten. Doch werden durch das infiltrierende Wachstum des peripheren Leukosegewebes die äußersten Muskelbündel abgespalten.

Milz. a) Makroskopisch. Das Gewicht der leukotisch veränderten Milzen liegt zwischen 0,4 und 10 kg und überschreitet in etwa 78% das normale Durchschnittsgewicht von 1 kg. Die Kapsel ist bei starker Milzschwellung — die Maße des extremsten Falles sind $80 \times 25 \times 8$ cm — stark überdehnt und leicht zerreißbar. Die Pulpa quillt weit über die grobgefelderte Schnittfläche hervor, die Aussehen und Farbe eines dunklen Himbeergelees zeigt und hat eine weiche bis zundrige Konsistenz. Sie bietet also das Bild einer verschieden hochgradigen Hyperplasie. Die Follikel sind in etwas über der Hälfte der Milzen nicht oder nur in geringer Menge

und kaum sichtbar (sandkorngroß) erkennbar, in den übrigen Milzen von normaler Größe oder sogar vergrößert. Bei etwa 13% treten wie bei einer Bauernwurstmilz hanfkorn- bis kirschgroße, knopfartig über die Schnittfläche hervorspringende, homogen glasige oder als vereinzelte metastasenähnliche Leukoseknoten bis zu Walnußgröße in Erscheinung.

b) Mikroskopisch. Die Leukoseveränderungen in der Milz treten in zwei Formen auf: 1. als diffuse, leukotische Pulpahyperplasie, 2. als von den Follikeln ausgehende Leukoseherde, zuweilen vergesellschaftet mit einer leukotischen Pulpahyperplasie.

Zu 1: Kapsel und Trabekel sind meist unverändert. In den Fällen einer starken Milzschwellung ist die Kapsel ödematös aufgequollen und aufgelockert, die Bindegewebsfasern abgeblaßt (undeutlich körniger Zerfall des Sarkoplasmas), manchmal auch stellenweise gering zellig infiltriert. Durch diese Kapselveränderung dürfte die leichte Zerreißbarkeit der Milzkapsel in solchen Fällen zu erklären sein. Die Follikel sind fast immer, oft bis zum völligen Schwund, hochgradig atrophisch. Die Pulpahyperplasie besteht in einer meist dichtzelligen Ansammlung von Leukosezellen, die einen mehr oder weniger deutlichen Zusammenhang mit dem retikulären Fasernetz erkennen lassen. Neben den Leukosezellen finden sich stets normale Retikulumzellen, in geringer Zahl auch Lymphocyten, zuweilen vereinzelte Plasmazellhäufchen, manchmal auch eosinophile Granulocyten. In einzelnen Fällen ist eine beginnende Fibrose erkennbar, wobei zuweilen das Auftreten pathologischer Fibroblasten beobachtet werden kann. Der Hämosideringehalt der Pulpe ist verschieden. Die Pigmentablagerungen sind stark, gering oder fehlen völlig. Die oft erweiterten Sinus enthalten Zellthromben mit vorherrschend Leukosezellen. Vereinzelt konnte in einem Präparat der Einbruch des umgebenden leukotischen Pulpagewebes in einen Sinus beobachtet werden. Erwähnt seien noch die in der leukotischen Kälbermilz beobachteten zahlreichen kleineren und größeren Blutbildungsherde.

Zu 2: Hier ist die Ansammlung von Leukosezellen, abgesehen von einigen Fällen, in denen auch in der Pulpe verstreut liegende Leukosezellen oder eine diffuse Leukosezellhyperplasie besteht, auf den engeren und weiteren Bereich der Follikel beschränkt. Die Follikel selbst sind schwach oder deutlich atrophisch. Die Leukosezellen liegen in der oft hyperämischen und mit Leukocyten infiltrierten Randzone entweder verstreut oder bilden dichtzellige, mantelartige oder den ganzen ursprünglichen Follikel ausfüllende Zellansammlungen. In einzelnen Fällen kommt es durch Größerwerden der zunächst auf die Follikel beschränkten Leukoseherde, zum Teil wohl auch durch Konfluieren mehrerer Knoten zur Entstehung größerer, schon makroskopisch hervorstechender, metastasenähnlicher Leukoseknoten. Diese bewirken eine deutliche Kompression des umgebenden Pulpagewebes, das im übrigen meist eine deutliche Retikulumzellhyperplasie, oft zahlreiche kleine Plasmazellansammlungen, zuweilen auch Anzeichen einer beginnenden Fibrose aufweist. Die Hämosiderose ist in der Regel stark.

Uterus und Vagina. a) Makroskopisch. 35% der Uteri enthalten Feten im Alter von etwa 6 Wochen bis zu 10 Monaten. Zwei von diesen Uteris sind leukotisch verändert. Der eine mit einem etwa 28 Wochen alten Fetus (60 cm Sch.St.Länge) zeigt eine hochgradige diffuse Leukose des ganzen Uterus, der zweite mit einem etwa 24 Wochen alten Fetus (41 cm Sch.St.Länge) nur histologisch feststellbare Leukoseveränderungen. Während das Verhältnis von leukosekranken zu leukosefreien Uteris bei den tragenden Kühen wie 2:5 ist, ist es bei den nicht tragenden Tieren wie 7:6. Auch wenn das Material für endgültige Schlüsse zu klein ist, dürfte zu folgern sein, daß eine Trächtigkeit auch bei fortgeschrittener Uterusleukose möglich ist, daß aber Sterilität bei Kühen mit Uterusleukose relativ häufiger zu sein scheint. Da es sich in beiden Fällen um ältere Feten von $5^1/_2$ bzw. $6^1/_2$ Monaten handelt, dürfte die Annahme berechtigt sein, daß die Befruchtung vor oder bei Beginn der Uteruserkrankung erfolgte.

Die Uteruswand ist in verschieden großer Ausdehnung durch derbe, diffuse oder knollig-diffuse Leukosemassen mit Bildung glatter, wulstartiger Schleimhautfalten verdickt. Auch die Uterushörner sind manchmal ungleich verdickt oder enthalten verschieden große, plattenförmige Leukoseknoten. In einzelnen Fällen liegt eine ausgesprochen grobknotige Wandverdickung, manchmal unter starker Verengerung des Uteruslumens vor. In einem Fall sind die zahlreichen bis zu mannskopfgroßen Leukoseknoten, wahrscheinlich infolge Sekundärinfektion zentral erweicht und entleeren beim Einschneiden eine gelbliche, rahmartige, übelriechende Flüssigkeit. In einigen Fällen ist auch das Parametrium von zahlreichen, derben bis zu apfelgroßen Leukoseknoten durchsetzt. Zahlreiche walnußgroße oder größere Leukoseknoten — in den eigenen Fällen bei gleichzeitiger Uterusleukose — treten auch in der *Vaginalschleimhaut* auf, die außerdem ausgedehnte frische Blutungen aufweist.

b) Mikroskopisch. Die Propria der Uterusschleimhaut ist bei gleichzeitiger starker Verdickung diffus mit Leukosegewebe infiltriert, wobei das Tumorgewebe bis dicht unter den Epithelbelag dringt oder eine schmale subepitheliale mit Rundzellen infiltrierte Zone freiläßt. Die Uterindrüsen sind auseinandergedrängt und manchmal erweitert oder etwas komprimiert. Zuweilen zeigen sie vakuolige Epithelentartung. Die Uterusmuskulatur ist in der Regel, zumindest in ihren inneren Schichten, mit Leukosegewebe in verschieden fortgeschrittenem Maße durchwachsen.

Die Veränderungen der *Vagina* entsprechen denen der Harnblase und des Ureters. Der Epithelbelag bleibt erhalten. Propria und Submucosa gehen ohne Abgrenzung ineinander über. Die Muskulatur ist unter teilweiser vollständiger Zerstörung der Fibrillen (scholliger Zerfall, Verfettung oder sogar Nekrose) diffus mit Leukosegewebe infiltriert.

Leber. a) Makroskopisch. Das Gewicht der Leukoselebern liegt zwischen 7,5 und 16 kg. Meist wiegt die Leber 10—11 kg, also doppelt so viel wie normal. Abgesehen von einigen Fällen mit einer unspezifischen chronischen Perihepatitis in Form von Zotten oder Sehnenfleckenspitzen der im übrigen glatten Leberkapsel weisen sie zuweilen knopfförmige, verschieden große Leukoseknoten oder -kappen hauptsächlich im Bereich der Leberränder auf. Die Farbe der manchmal ödematösen Leberschnittfläche ist graubraun oder infolge Verfettung gelbbraun bis sogar ockergelb, die Konsistenz verschieden (weich, brüchig, oder auch fest). Das typische Aussehen der Leukoseleber ist gekennzeichnet durch muskatnußartige Zeichnung. In den Fällen mit vorwiegender Umwandlung des Interstitiums in Leukosegewebe tritt die Läppchenzeichnung besonders deutlich in Erscheinung.

b) Mikroskopisch. In einem großen Teil aller Leukosefälle fällt ein allgemein stärkerer Glykogengehalt der Leberzellen auf, in anderen Fällen, die zahlenmäßig geringer sind, findet sich eine Leber- und Sternzellverfettung verschiedenen Ausmaßes. Bei 6% der Leukoselebern liegt eine akute Leberatrophie vor, in weiteren 8% eine hochgradige degenerative Leberverfettung. Degenerative Erscheinungen an den Leberzellkernen, oft ganzer Leberzellbalken sind ziemlich häufig, seltener vereinzelte herdförmige Leberzell- oder Leberläppchennekrosen. Entsprechend den nekrobiotischen Veränderungen findet man häufig Erscheinungen der Leberzellregeneration, wie ungleiche Kerngröße, Doppelkernigkeit, Basophilie des Plasmas. Als unspezifisch, wohl als Folge einer bakteriellen Infektion zu deuten sind die einmal beobachteten granulomartigen, herdförmigen Nekrosen mit Sternzellvermehrung.

Die Leukoseveränderungen der Leber treten in zwei Formen auf: in einer verschieden hochgradigen, diffusen Infiltration der Capillaren mit Leukosezellen (Abb. 16) oder in einer vorzugsweise auf das portobiliäre Gewebe und seine Umgebung beschränkten Leukosegewebsbildung (Abb. 17). Die *erste* Form ist etwa

9mal so häufig wie die zweite. Die Stärke der capillären Infiltration wechselt in den verschiedenen Fällen, führt manchmal zur Bildung kleiner Knötchen und nimmt oft nach der Läppchenmitte an Stärke zu. Selten kommt es zur Ausbildung einzelner intralobulärer Leukosegewebsherde mit völligem Schwund der Leberzellen. Wieweit es sich bei den Leukosezellen um eingeschwemmte oder an Ort und Stelle gebildete Tumorzellen handelt, ist in der Regel nicht immer mit Sicherheit zu entscheiden. Möglicherweise findet häufig ein kurzer Weitertransport innerhalb der Lebercapillaren selbst statt. Ihre lokale Bildung kann mit ziemlicher Sicherheit in einzelnen Fällen angenommen werden, z. B. dann, wenn bei zahlreichen Leukosezellen eine feste Verbindung mit der Capillarwand durch Plasmafortsätze und

Abb. 16. Leber: diffuse leukotische Capillarinfiltration.

-brücken oder Verklebung und enge Verbindung mit den Retikulumfasern besteht. Die in solchen Fällen häufig auftretenden stark geschwollenen Sternzellen mit etwas hyperchromatischer Kernmembran und größerem Chromatinreichtum, die ohne weiteres weder als geschwollene Sternzellen noch als Leukosezellen anzusprechen sind, können vielleicht als „Übergangsformen" zwischen beiden Zellarten gedeutet werden. Sie berechtigen zu der Annahme, daß bei weiterer Teilung aus ihnen Leukosezellen entstehen. Weiterhin spricht das Auftreten verschieden zahlreicher hyperchromatischer Mitosen innerhalb der Capillaren ebenfalls für die Leukosezellbildung innerhalb der Leber selbst.

Die *interstitielle* Form der Leberleukose wurde nur in 2 Fällen, bei dem 5 Wochen alten Kalb und bei einer 7jährigen Kuh beobachtet. Im letzten Falle war sie mit einer diffusen geringgradigen Capillarinfiltration verbunden (vgl. Abb. 17). Sie besteht in einer straßen- und auch herdförmigen Verbreiterung und Umwandlung des *Glisson*schen Gewebes im Leukosegewebe, das jeweils dem Gewebstypus des betreffenden Falles entspricht. Die Gefäße und Gallengänge sind dabei nicht wesentlich komprimiert. Die Ausbreitung führt zum Schwund der peripheren Leberzellbalken, wobei das retikuläre Fasergerüst erhalten bleibt. Daneben entwickeln sich kleinere und größere Herde auch innerhalb der Leberläppchen, öfter

in Form ringförmiger Gebilde unter dem Endothel der Zentralvenen. Rein mengenmäßig kann das Leukosegewebe größere Ausdehnung erlangen als das erhaltene Leberparenchym.

Darm. a) Makroskopisch. Im Bereich des Darmgekröses entwickeln sich subseröse Leukosegeschwülste von größerer Ausdehnung. Platten-, walzen- und knotenförmige Tumoren reichen bis dicht an das Darmrohr oder umscheiden es ganz oder teilweise in bestimmten Abständen. In der Regel führt die Einmauerung aber nicht zur Verengerung des Darmrohres.

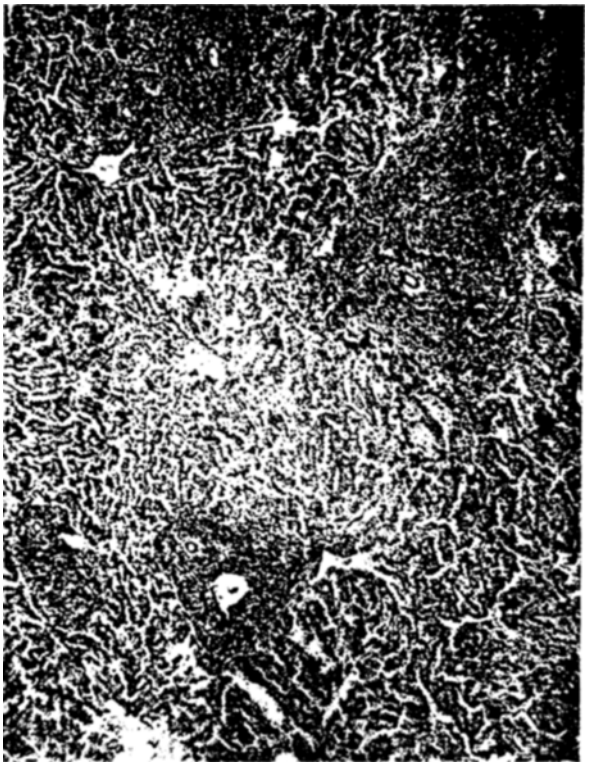


Abb. 17. Leber: interstitielle Ausbreitung des Leukosegewebes (7jährige Kuh).

Doch pflegt an diesen Stellen das Schleimhautrelief verstrichen zu sein. Auch in der Submucosa des gesamten Darmes treten knopfförmige oder größere Leukoseknoten, seltener mehr diffuse Wucherungen auf.

b) Mikroskopisch (Dünndarm). Alle Schichten der Dünndarmwand, in den einzelnen Fällen jedoch wechselnd nach Häufigkeit und Ausdehnung, zeigen infiltrierendes Wachstum des Leukosegewebes. In etwa der Hälfte der Fälle sind die Propria und Muscularis mucosae, in gut $^2/_3$ der Fälle die Submucosa, in etwa 85% die Tunica muscularis ergriffen. Dazu kommen ziemlich häufig außen der Muskulatur aufsitzende subseröse Leukosegewebspolster. Die Durchsetzung der Propria mit Leukosegewebe führt neben geringgradigem Ödem zur Auseinanderdrängung, Kompression, manchmal Atrophie und Nekrose der Drüsen, häufig auch zu einer kolbigen Verdickung der Darmzotten. Auch dann, wenn die Propria, gegenüber

der Norm allerdings in verstärktem Maße, nur mit Lymphocyten, eosinophilen Leukocyten und Plasmazellen infiltriert ist, enthalten ihre stark erweiterten Lymphgefäße zahlreiche Leukosezellen. Im allgemeinen ist die Muscularis mucosae durch das Geschwulstgewebe nicht völlig unterbrochen; sie pflegt jedoch stellenweise eine starke Auffaserung und fast völlige Durchwachsung zu zeigen (Abb. 18). Dabei tritt unter Abblassung. Zerfall und Schwund des Sarkoplasmas bei Erhaltenbleiben des Sarkolemms, in dessen Maschen das Eindringen des Leukosegewebes vor sich

Abb. 18. Dünndarm: Auflockerung und Durchwachsung der Muscularis mucosa.

geht, eine weitgehende Auffaserung ein, so daß eine völlige Funktionsstörung der Muscularis mucosae bestehen dürfte. Innerhalb des Duodenums führt die leukotische Verdickung der Submucosa zu einer Auseinanderdrängung, Kompression, Atrophie und einem teilweisen Schwund der *Brunner*schen Drüsen. Die Infiltration der Tunica muscularis, durch die es zur Auseinanderdrängung der Muskelbündel, weiterhin auch der einzelnen Musklefasern kommt, betrifft entweder mehr die innere Kreis-, die äußere Längsfaserschicht oder beide gleichmäßig. Schließlich kann es zur völligen, fischgrätenähnlichen Aufsplitterung der Muskulatur kommen. Die degenerativen Veränderungen der Muskelfibrillen entsprechen denjenigen der Muscularis mucosae.

Lunge. a) Makroskopisch. Die Leukoseveränderungen der Lunge bestehen im Auftreten von erbsen- bis höchstens haselnußgroßen Knoten oder federkiel- bis

bleistiftdickem, speckigen Leukosegewebssträngen. Die Knoten liegen mit Vorliebe subpleural, oft pilzartig in die Tiefe reichend, und finden sich zuweilen auch im peribronchialen Gewebe. Das strangförmige Leukosegewebe folgt, sich manchmal fingerartig aufspaltend, dem Verlauf des Interstitiums. Die Leukoseherde sind meist ziemlich zahlreich. Im allgemeinen unregelmäßig verteilt, scheinen sie in der Hilusgegend bevorzugt lokalisiert zu sein. In einigen Fällen zeigt auch das Lungenfell dem Interstitium folgende, strangförmige, organisierte Fibrinauflagerungen, wie sie bei den serösen Herzüberzügen beschrieben wurden.

b) Mikroskopisch. Des öfteren sind die Lungencapillaren mehr oder weniger dicht mit eingeschwemmten Leukosezellen angefüllt. In atelektatischen Bezirken kann durch die hochgradige Füllung der erweiterten Capillaren mit Leukosezellen manchmal geradezu das Bild einer leukotischen Pneumonie vorgetäuscht werden. Auch die Lungengefäße sind zuweilen mit Leukosezellthromben vollgestopft. Das Leukosegewebe entwickelt sich aus kleinen Herden, Polstern oder schmalen (bis zur Dicke von Lungenalveolen), spitz auslaufenden Streifen in den Randpartien des interlobulären Bindegewebes zu breiten Straßen. Da, wo das Leukosegewebe an die Lungenoberfläche stößt, kommt es häufig zu einer seitlichen, pilz- oder regenschirmartigen Ausbreitung unter der Pleura, wobei diese gleichzeitig durch Leukosegewebe polsterartig nach außen überwuchert wird (Abb. 19). Die äußere Abgrenzung des epipleuralen Tumors bildet manchmal eine schmale Schicht dichtmaschigen, faserigen Bindegewebes, das frei von Leukosezellen ist. Kleinere Abzweigungen solcher größeren Leukosegewebsherde strahlen in die angrenzenden interlobulären Septen aus oder finden sich isoliert in der Nachbarschaft. Teile von Lungenläppchen, die zwischen den Leukoseherden liegen, zeigen ein zellreiches Ödem. Die Abgrenzung des Leukosegewebes vom Lungengewebe ist meist völlig reaktionslos und ausgesprochen scharf. Manchmal bildet sich als Grenze eine sehr schmale, lamellenartige Leiste, die wohl durch Hyalinisierung von Alveolarwänden zustande kommt. Das intralobuläre Weiterwachsen des Leukosegewebes geht so vor sich, daß nach Infiltration des interalveolären Interstitiums eine Zusammendrängung der Alveolen mit anschließendem Einwachsen in die nunmehr spaltartigen Hohlräume erfolgt. Zu bemerken ist noch, daß in den sub- und epipelralen Tumormassen eine nach der Peripherie zunehmende Verdichtung bei gleichzeitiger Pyknose der Leukosezellkerne erfolgt.

Muskulatur. a) Makroskopisch. Leukoseveränderungen der Muskulatur einschließlich des Zwerchfells wurden in 22% der Fälle festgestellt, eine Zahl, die bei systematischer Untersuchung höher liegen dürfte. Sie finden sich in der Bauch-, Brust-, Hals- und Oberschenkelmuskulatur. Betroffen sind ferner die Kaumuskeln und besonders häufig (etwa $^2/_3$ dieser Fälle) das Zwerchfell. Die Veränderungen sind teils mehr diffus fleckig. teils beet- und plattenartig (im Bereich des Brustkorbes einmal von panzerartiger Ausdehnung), teils knotenförmig, wobei die Knoten meist bis walnuß-, hühnerei- und kartoffelgroß werden.

b) Mikroskopisch. In einem Fall ist die makroskopisch blasse Farbe einzelner Muskelabschnitte lediglich durch wachsartige Degeneration der Muskelfibrillen bedingt. In den übrigen Fällen liegt eine infiltrative Durchwachsung des gröberen und feineren Interstitiums durch Leukosegewebe in gleicher Form vor, wie sie beim Herzen und der glatten Organmuskulatur näher beschrieben ist. Auch die degenerativen Veränderungen der Muskelfibrillen sind die gleichen.

Harnblase. a) Makroskopisch. 4 positive Fälle: einmal besteht eine starke leukotische Verdickung der ganzen Harnblasenwand, in 2 Fällen liegen einzelne kleinerbsen- bis kirschgroße, zum Teil knopfartig hervorspringende Knoten unter der Schleimhaut. Im 4. Fall befindet sich im Blasenfundus ein etwa walnußgroßer gestielter submuköser Leukoseknoten. In 3 Fällen weist die Schleimhaut verschieden zahlreiche frische punktförmige oder flächenhafte Blutungen auf.

b) Mikroskopisch. Je nach Lage und Ausdehnung des diffusen oder knotenförmigen Leukosegewebes zeigen alle oder nur einige Wandschichten infiltrative Veränderungen. Das Epithel wird bei starker Infiltration der Propria mehr oder weniger weitestgehend abgestoßen. Die Muskulatur bleibt bei Lage der Knoten innerhalb der Schleimhaut unverändert. Bei subperitonealer Lage der Geschwülste findet von außen her ein Einwachsen in die Muskulatur statt. Bei diffuser Ausbreitung erfolgt neben der hochgradigen Infiltration der gesamten Schleimhaut

Abb. 19. Lunge: interstitielle Ausbreitung des Leukosegewebes. Flaches epipleurales Leukosegewebspolster.

eine starke Auseinanderdrängung der Muskelbündel und -fasern mit Atrophie und vakuolärer Entartung der eingeschlossenen Fibrillen.

Mikroskopische Befunde einzelner Organe. Vormägen. Propria mucosae o. B. Submucosa in verschiedener Ausdehnung und Stärke durch Leukosegewebe verdickt. In der Tunica muscularis Auseinanderdrängung aller Muskelbündel und häufig lakunenartiges Vordringen des Leukosegewebes.

Nebenniere. Lediglich in einem Fall beginnende Entwicklung von Leukosegewebe in der Nebennierenrinde, das sich an mehreren Stellen beginnend von der Kapselinnenseite aus zungenartig durch die Zona fascicularis zieht und herdförmige Ausläufer bis dicht an das Nebennierenmark sendet. Dieses enthält nur intra-

capilläre und intravenöse Leukosezellansammlungen. Das lakunenartig im Interstitium sich ausbreitende Leukosegewebe verursacht Druckatrophie der Rindenzellen. Reste von Rindenzellbalken bleiben zwischen dem vordringenden Leukosegewebe bestehen.

Milchdrüse. Lediglich mikroskopisch nachgewiesenes Leukosegewebe innerhalb des Drüsenparenchyms. Ziemlich gleichmäßige Ausbreitung im intralobulären Interstitium aller Läppchen, ohne daß es zur Bildung gröberer Leukosegewebspartien kommt. Gelegentlich geringe Kompression der durchweg sekretionslosen Alveolen. Bildung eines dünnen Leukosegewebspolsters in der Propria mucosae eines größeren Ausführungsganges.

4. Lymphknoten. a) Makroskopisch. Die leukotischen Lymphknotenveränderungen entsprechen dem von *Dobberstein* beschriebenen Bild, so daß auf ihre ausführliche Wiedergabe verzichtet werden kann. Die Beteiligung der verschiedenen Lymphknotengruppen und zueinander gehörender Lymphknoten ist ohne erkennbare Regel. Als Beispiele für Spitzengrößen seien angeführt: Bronchiale Lymphknoten = kindskopfgroß, mediastinale L. = kinderarmdick bzw. Größe einer übermittelgroßen Gurke, Pansenln. = doppeltmannskopfgroß oder armdicke Pakete, Mesenterialplatte = kleinwaschschüsselgroß, Leberln. eines $1^3/_4$jährigen Jungrindes = aus mehreren Knoten zusammengesetzte zusammen 1 kg schwere Pakete, Euterln. = Größe eines Euterhinterviertels, Nierenln. = kinderarmdick, Kniefaltenln. = kleinkürbisgroß, Darmbeinln. = Größe eines Kuheuters. Die Konsistenz wechselt zwischen derb, sarkomartig, speckig-markig und weich bis mürbe. Beziehungen zwischen den einzelnen Gewebstypen und der Festigkeit des Leukosegewebes lassen sich nicht nachweisen. Wenn auch die weichere Konsistenz häufiger ist, so findet man bei den größten Tumoren, besonders häufig bei den von den Pansenlymphknoten ausgehenden, ziemlich oft auch bei den aus der Mesenterialplatte sich entwickelnden Geschwulstmassen eine feste bis derbe oder schwielige Konsistenz, während die übrigen Leukosegeschwülste innerhalb der Brust- und Bauchhöhle weicher, also bindegewebsarmer beschaffen sind. Die Schnittfläche zeigt das bekannte markig-speckige, manchmal lackartig glänzende, glasige oder feinkörnige Aussehen und eine graugelbliche oder graugelblichbraune, auch schmutzig graurosa Farbe. Durch frische Blutungen und die bekannten, gelben, trockenen, gummiartigen Nekrosen, die häufig in einer Totalnekrose kleiner oder mittelgroßer Lymphknoten in Erscheinung treten, kann sie ausgesprochen bunt werden.

b) Mikroskopisch. Das erste Auftreten der Leukosezellen läßt sich fast immer zuerst in den Sinus, und zwar hauptsächlich den intermediären, selten in Form herdförmiger, metastasenähnlicher Leukoseknoten nachweisen. Die Sinus sind mehr oder weniger stark erweitert, oft hochgradig ausgebuchtet und meist deutlich von den zwischen ihnen liegenden Marksträngen abgegrenzt. Die Randsinus sind in etwa $^2/_3$ dieser Fälle ebenfalls, wenn auch geringgradiger erweitert und enthalten Leukosezellen in verschiedener Zahl. In den übrigen Fällen bilden sie nur einen, oft kaum sichtbaren Spalt. Außerhalb der Sinus entwickeln sich die Leukosezellen zunächst einzeln, weiterhin in Form eines zusammenhängenden Leukosegewebes im lymphatischen Gewebe der Rinde, sowie in den Marksträngen, so daß schließlich ein völliger Ersatz des lymphatischen Gewebes durch Leukosegewebe zustandekommt. Auch dann pflegt die Lymphknotenstruktur noch andeutungsweise oft längere Zeit erkennbar zu bleiben. Die Follikel sind entweder atrophisch oder fallen durch ein großes, aus hyperplastischen Retikulumzellen bestehendes Zentrum mit nur schmaler, saumartiger lymphocytärer Randzone auf, ohne daß sich in ihnen Leukosezellen nachweisen lassen. Nur in einem kleinen Teil der Fälle treten einzelne oder zahlreiche Leukosezellen innerhalb der großen, hyperplastischen Follikelzentren auf, die dann weiterhin eine völlige Durchwachsung der Follikel mit Leukosegewebe herbeiführen.

Die Kapsel ist oft etwas verdickt, häufig reich an Spalten, in denen, und zwar vorwiegend in den Unterhautlymphknoten, manchmal verschieden zahlreiche Leukosezellen liegen. Selten erfolgt eine infiltrative Durchwachsung der Kapsel oder eine Entwicklung von Leukosegewebe im perinodulären Gewebe. Auch das Trabekelgerüst wird meist im Verlauf der Erkrankung ödematös aufgelockert, aufgefasert und schließlich von dem infiltrierenden Leukosegewebe durchwachsen.

Bei Vorhandensein weniger Leukosezellen in den Sinus läßt sich nicht immer sicher entscheiden, ob sie eingeschwemmt oder an Ort und Stelle gebildet sind.

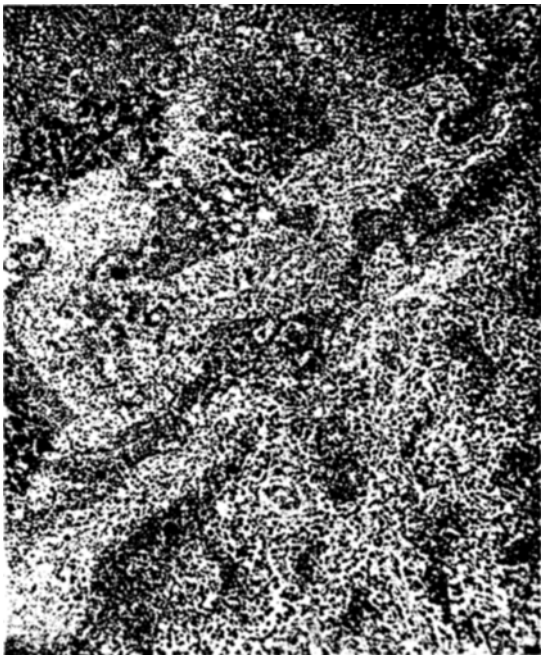


Abb. 20. Lymphknoten: Eindringen von Leukosezellen innerhalb hyperplastischer Sinus.

Bei stärkerer Ansammlung dürfte die Umwandlung von Retikulumzellen der Sinus zu Leukosezellen nicht zweifelhaft sein (retikulärer Verband, Mitosen). Doch findet man immer auch dann daneben zumindest wenige Exemplare normaler, häufig geschrumpfter und untergehender Retikulumzellen erhalten. Auch die Umwandlung von Sinusendothelien zu Leukosezellen ist manchmal deutlich zu erkennen, womit nicht gesagt sein soll, daß sich aus ihnen regelmäßig Geschwulstzellen entwickeln können.

Die weitere Entwicklung des Leukoseprozesses führt dahin, daß die von den überfüllten und sich immer weiter ausdehnenden Sinus eingeengten, häufig plasmazellreichen Markstränge atrophieren und von Leukosegewebe durchwachsen werden. Die Umwandlung des lymphatischen Gewebes der Lymphknotenrinde geht in der Richtung von innen nach außen vor sich. Man hat allerdings den Eindruck, daß von einem gewissen Stadium der Entwicklung ab die Bildung des Leukosegewebes im Lymphknoten vielenorts gleichzeitig erfolgt. Schließlich wird der Lymphknoten von einem gleichmäßigen, nur Trabekelreste enthaltenden Leukosegewebe ausgefüllt.

In etwa $^1/_3$ des untersuchten, makroskopisch zweifelhaften oder unverändert erscheinenden Lymphknotenmaterials wird das Auftreten von Leukosezellen vermißt, häufig dagegen ein mehr oder weniger hochgradiger produktiver Sinuskatarrh festgestellt, der gewöhnlich nach der Markschicht zunimmt, und oft mit Eosinophilie, zuweilen auch Leukocytose und Plasmacellulose der Markstränge verbunden ist. Dieser an sich unspezifische Prozeß scheint bei Leukosetieren häufiger aufzutreten. Er dürfte im Sinne einer allergischen Reaktion als Folge verstärkten Eiweißzerfalls im Organismus (Tumorgewebe) zu deuten sein, wofür das Auftreten der eosinophilen Leukocyten und wohl auch der Plasmazellen spricht. Auch diese produktiven Prozesse, die in Lymphknoten verschiedenster Körperregionen feststellbar sind, dürften zumindest bei einem Teil der Fälle bei Ausschluß anderer Ursachen wie Tuberkulose usw. zu unspezifischen Prozessen bei Rinderleukose gezählt werden können. In einzelnen Fällen läßt sich das Nebeneinander spezifischer und unspezifischer Sinusveränderungen beobachten, wobei neben Partien mit starker Leukosezellinfiltration intermediärer Sinus und Stellen mit rein produktivem Sinuskatarrh an anderen Stellen ein verschieden weites Eindringen der Leukosezellen in produktive Sinusabschnitte mit Untergang der produktiven Zellelemente zur Beobachtung kommt (Abb. 20). Schließlich sei noch auf eine ebenfalls unspezifische Veränderung des lymphatischen Rindengewebes hingewiesen, bei der es neben einer geringen Vermehrung der Retikulumzellen zu einer deutlichen Lymphocytenverarmung und damit einer Aufhellung des Lymphgewebes im mikroskopischen Schnitt kommt.

III. Besprechung.

Die eigenen Befunde zeigen in Übereinstimmung mit denen anderer Untersucher, daß die Ausbreitung des Leukosegewebes im Organismus derjenigen des retikuloendothelialen Gewebes im weiteren Sinne entspricht. Bevorzugt ist das retikuläre Gewebe der Lymphknoten, vieler Schleimhäute, in erster Linie des Labmagens und das feinere Interstitium der Organe. Wodurch die verschiedengradige und häufige Erkrankung der einzelnen Organe bedingt wird, läßt sich anatomisch nicht erklären. Möglicherweise liegen an diesen Orten bestimmte Störungen im Stoffwechsel vor, welche die Entstehung des Geschwulstgewebes ermöglichen oder begünstigen. Hervorzuheben ist, daß eine *Beteiligung des retikuloendothelialen Gewebes in seiner Gesamtheit an der Leukosegewebsbildung im Körper nie als feststellbar* ist. Nicht bloß, daß auch bei fortgeschrittener Erkrankung einzelne der disponierten Organe, einzelne Lymphknoten oder auch Lymphknotengruppen ohne spezifische Veränderungen bleiben, sondern auch im Tumorgewebe lassen sich regelmäßig, gewöhnlich geschrumpfte, degenerierte, manchmal auch geschwollene, aber nicht zu Leukosezellen entartete Retikulumzellen nachweisen. Auch *Rössle* betont, daß Unvollständigkeit der systematischen Ausbreitung gerade die meisten Fälle von Retikulose auszeichnet, was Ausdruck für die örtliche Differenziertheit des RES. sei. Man wird hierbei an das Verhalten des RES. bei Versuchen zu seiner Blockade, die ebenfalls nicht zu seiner völligen Ausschaltung führen, erinnert. Es ist also anzunehmen, daß jeweils die Retikulumzellen einzelner Organe und

darüber hinaus ein Teil der Retikulumzellen überhaupt zu einer Umwandlung in Tumorzellen nicht befähigt sind. Vielleicht muß man an eine Selbsthilfe des Organismus denken, für dessen Existenzfähigkeit die Ausschaltung der Retikulumzellen in ihrer Gesamtheit nicht tragbar zu sein scheint.

Die Auffassung der Rinderleukose als einer Geschwulstkrankheit des retikuloendothelialen Gewebes stützt sich 1. darauf, daß die Leukosezellen Abkömmlinge des RES., hauptsächlich der Retikulumzellen mit den Kriterien von Geschwulstzellen vorstellen, 2. auf die Bildung von oft riesigen Tumormassen, ihre mehr oder weniger systemartige Ausdehnung, die manchmal mehr der Ausbreitung einer Lymphadenose, gewöhnlich der einer Sarkomatose entspricht. Die morphologischen Kennzeichen als Geschwulstzellen lassen sich bei den Leukosezellen in verschieden deutlichem Ausmaß nachweisen an der gestaltlichen Atypie, des oft zugunsten des Kernes verschobenen Kernplasmaverhältnisses, der Basophilie des Plasmas, der Kernbeschaffenheit (Nucleoli, Vakuolenbildung, Hyperchromasie), der meist großen Zahl pathologischer Mitosen. Die Unterschiede in Qualität, Dichte und Anordnung der Faserbildung (also lockeres, undichtes Faserwerk, Maschenwerk, Geflecht oder dichter Filz) dürften zum Teil durch die Lokalisation des Tumors und in erster Linie durch Spannungs- und Druckverhältnisse bedingt sein. Daß neben den sessilen Zellen ein jeweils verschieden großer Teil einzeln oder in Haufen aus dem retikulär-plasmatischem Verbande losgelöst, mobilisiert ist, gehört zum Begriff der Retikulumzelle und den Zellbildern, wie sie auch bei den Retothelsarkomen des Menschen bekannt sind. Die Speicherungsfähigkeit scheint den Leukosezellen nicht eigen zu sein (*Dobberstein:* Keine Vitalfärbung der Leukosezellen mit Carmin in einem Fall; *eigener* Versuch mit i.v. Infusion von Trypanblau: ebenfalls nur Farbstoffaufnahme durch die normalen Retikulumzellen, nicht durch die Tumorzellen). Bestätigung durch weitere Versuche vorausgesetzt, scheint also diese Eigenschaft normaler Retikulumzellen bei ihrer Entartung zu Leukosezellen verlorengegangen zu sein. Eine Beantwortung der Frage nach der primären Entstehung und Ausbreitung des Leukosegewebes im Körper ist bei fortgeschrittener Ausdehnung überhaupt nicht möglich, auch in den übrigen Fällen in der Regel nicht befriedigend, und begegnet den gleichen Schwierigkeiten der Deutung wie bei zahlreichen Fällen von menschlichen Retikulumzellgeschwülsten. Für die Beleuchtung der Frage, ob die Ausbreitung metastatisch, möglicherweise multizentrisch oder von vornherein durch eine fortschreitende, örtliche Umwandlung der Retikulumzellen zu Geschwulstzellen in systemartiger Ausbreitung vor sich geht, können nur beginnende oder wenig fortgeschrittene Fälle herangezogen werden. Unter dem eigenen Material befinden sich 7 solcher Fälle mit folgenden leukotischen Befunden: Fall 1: Einzelne, etwa kastaniengroße Leukoseknoten im Labmagen und der Pansenserosa;

Fall 2: Beginnende Leukose des Labmagens (etwa handtellergroße, diffus-knotige Verdickung der präpylorischen Schleimhaut), nur histologisch nachweisbare Leukose im Bereich der Milzknötchen und eine beginnende Leukose der Sinus eines Unterhautlymphknotens; Fall 3: Beginnende, auf einzelne Schleimhautfalten beschränkte, knotige Leukose des Labmagens, ein den Nervus opticus einschließender, retrobulbärer Leukosetumor des linken Auges und nur histologisch nachweisbare Leukoseveränderungen der bronchialen und Leberlymphknoten; Fall 4 und 5: Zwei wegen einer beginnenden Lähmung der Hinterbeine infolge leukotischer Wucherungen im Epiduralraum des Lendenmarkes geschlachtete Rinder, bei denen außerdem eine hochgradige, diffus-knotige oder rein knotenförmige Leukose des Labmagens und eine beginnende bzw. fortgeschrittene Leukose des rechten Herzvorhofes vorliegen, ferner eine beginnende, im wesentlichen auf die Sinus beschränkte Leukose der bronchialen, mediastinalen, Unterhaut-, Darmbeinlymphknoten in einem, der paravertebralen Lymphknoten im anderen Fall. Fälle 6 und 7: In diesen beiden Fällen sind die Leukosegeschwülste auf den Labmagen und die Vormägen (Bereich ihres Berührungswinkels) neben größeren Leukoseknoten im Bereich des visceralen und parietalen Bauchfells beschränkt und wird nur in einem Fall ein metastasenähnlicher Leukoseknoten eines mesenterialen Lymphknotens nachgewiesen. Sowohl die übrigen Organe sowie zahlreiche Lymphknoten (bronchiale, mediastinale, Darm-, Leber-, Nieren-, Euter-, paraaortale und Kniefaltenlymphknoten, sind auch histologisch unverändert.

In Übereinstimmung mit den Feststellungen bei den Organen zeigen diese Frühfälle, daß der *Labmagen als ein Primärsitz* bei der Entstehung der Rinderleukose eine bevorzugte Rolle spielt. Sie vermitteln weiterhin den Eindruck einer primär oligo- oder multizentrischen, regellosen Entstehung der Geschwülste. Ob z. B. bei den Lymphknoten anfänglich eine metastatische Einschwemmung mobilisierter Leukosezellen in die Sinus mit Anknüpfung an das präexistente Retikulum oder von vornherein eine örtliche Umwandlung der Sinusretikulumzellen in Leukosezellen erfolgt, kann aber auch an diesem Material nicht mit Sicherheit entschieden werden. Daß eine Umwandlung ortsständiger Zellen des RES. in Leukosezellen, und zwar nicht nur der Retikulumzellen, sondern auch von Sinusendothelien und Sternzellen der Leber erfolgen kann, konnte mehrfach wahrscheinlich gemacht werden. Demgegenüber lassen sich auch Bilder einer metastasenähnlichen Ausbreitung anführen. Häufig hat man den Eindruck, daß, wenn der Leukoseprozeß bis zu einem gewissen Grade fortgeschritten ist, das Auftreten von Tumorzellen vermehrt an vielen Orten gleichzeitig erfolgt, so, als ob eine Umstimmung der bis dahin nicht leukotisch veränderten Gewebsteile im Sinne einer Verminderung ihrer Widerstandskraft (veränderte Stoffwechsellage?) erfolgt sei, die sowohl die Einnistung und Vermehrung eingeschwemmter

Leukosezellen als auch die Entartung ortsständiger Retikulumzellen zu Leukosezellen begünstigen könnte.

Die eigene Ansicht über die Ausbreitung des Geschwulstprozesses bei der Rinderleukose kann dahin zusammengefaßt werden, daß primär in der Regel eine oligo- oder multizentrische Entstehung der Wucherungen vorliegt, die früher oder später in eine multiple oder systemartige Ausbreitung übergeht, ohne daß es zu einer die retothelialen Zellen in ihrer Gesamtheit betreffenden Ausbreitung kommt. Es wird angenommen, daß die Entstehung des Leukoseprozesses an bestimmten Körperstellen, worin bei sonstiger Regellosigkeit der Labmagen eine primäre Rolle spielt, und seine weitere Verbreitung durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit des retothelialen Gewebes in diesen Bezirken begünstigt wird. Die menschlichen Retothelsarkome sind häufig durch die Fähigkeit schonenden, infiltrativen Wachstums bis zur diffusen Organdurchsetzung und durch eine deutliche Tendenz zu leukosenartiger Ausbreitung *(Ahlström)* gekennzeichnet. Auch *Rössle* hebt hervor, daß wegen systematischer Ausbreitung oft die Unterscheidung zwischen Retothelsarkom und Retikulose ausgeschlossen sei. Auch das Gewebe der Rinderleukose zeigt neben dem deutlich in Erscheinung tretenden Geschwulstcharakter gewöhnlich leukosenartige Züge wie Schonung und langes Erkennenbleiben des Gewebsbaues, Benutzung des präformierten Retikulums usw.

Daß sich das eigentliche lymphatische Gewebe an den Wucherungen nicht beteiligt, ist bekannt. Vielmehr findet in der Regel eine Atrophie und deutliche Lymphocytenverarmung desselben statt. Abgesehen von der durch Kompression verursachten druckatrophischen Wirkung des wuchernden Leukosegewebes scheint die Lymphocytenverarmung lymphatischen Gewebes z. B. in der Lymphknotenrinde häufig dem Leukoseprozeß vorauszugehen (infolge Änderung der Gewebslymphe?).

Als weiteren unspezifischen Prozeß findet man häufig eine auf die Sinus beschränkte Retikulumzellhyperplasie der nicht vergrößerten Lymphknoten. Sie nimmt nicht das Ausmaß einer Retikulose an und wird in den Fällen, in denen fremde, infektiöse Prozesse ausgeschlossen werden können, im Sinne einer allergischen Reaktion des Organismus auf Eiweißzerfallsprodukte gedeutet, wofür auch das vermehrte Auftreten eosinophiler Leukocyten und Plasmazellen, ebenso ferner die oft großen Reaktionszentren in den Follikeln mancher Lymphknoten in einem Teil der Fälle sprechen würde. Regel ist, daß diese rein proliferativen Prozesse in den Lymphknoten in keinem örtlichen Zusammenhang mit dem Leukosegewebe stehen, da beide Prozesse nur selten unmittelbar miteinander kombiniert sind. Auch dann scheint nicht eine Umwandlung der hyperplastischen Retikulumzellen, sondern ihr Ersatz durch Leukosezellen zu erfolgen. Es wird daraus geschlossen, daß Retikulumzellen, die sich nach einer bestimmten Richtung hin entwickelt haben, also eine bestimmte Funktion erfüllen, zur Umwandlung in

Leukosezellen nicht mehr befähigt sind. Das gleiche gilt für die Zellen, die sich nach der bindegewebigen Seite ausdifferenziert haben. Wie oben gezeigt werden konnte, zeigt das Leukosegewebe aller Typen in allerdings ziemlich wechselndem Ausmaß Neigung zur Bindegewebsbildung. Sie tritt in Form des fibrillär-retikulären Stromas, septen- oder kapselartiger, das Leukosegewebe oft knotenförmig unterteilender Züge oder auch mehr flächenhaft als Schwielen in Erscheinung. Im unmittelbaren Bereich des Bindegewebes, dessen Bildung wohl als Abwehrreaktion des Organismus gegenüber dem Tumorprozeß gedeutet werden kann, fehlen die Leukosezellen. In den Grenzpartien findet man in der Regel gehäuften Untergang von Leukosezellen zwischen dem sich auffasernden und durch das infiltrierend wachsende Leukosegewebe seinerseits zum Schwinden gebrachten Bindegewebe. So gewinnt man den Eindruck von zwei trotz ihrer mesenchymalen Verwandtschaft, möglicherweise infolge einer verschiedenen Stoffwechsellage sich gegensätzlich auswirkenden Gewebsformen, dem hyperplastischen Bindegewebe und dem neoplastischen Leukosegewebe. Auch die jugendlichen Zellen des Bindegewebes sind bereits so weit differenziert, daß bei ihrer allerdings seltenen geschwulstigen Entartung wie im Falle der Sarkombildung im Herzen (Abb. 15) und der als pathologische Fibroblasten gedeuteten Zellen in der Milz keine Umwandlung in Leukosezellen erfolgt.

Einen bevorzugten Raum in der Diskussion über die menschlichen Retikulumzellgeschwülste nimmt die Frage nach der Differenzierungsfähigkeit der pathologischen Retikulumzellen in hämatopoetischer Hinsicht ein. Besonders die verschiedenen Kombinationsformen von Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates werden dazu benutzt, Rückschlüsse auf die Abstammung der Blutzellen überhaupt zu ziehen. So wird über ein Zusammentreffen von Lymphadenosen mit entweder systematischer oder tumorartiger Wucherung retikuloendothelialer Zellen (Lymphoretikulose), von myeloischen und retikuloendothelialen Prozessen (Myeloretikulose) berichtet. *Benecke* verneint die Frage, ob man überhaupt aus autoptischen Befunden irgendwelche bindenden Schlüsse auf die Genese der Blutzellen unter krankhaften Umständen ziehen könne und will das Hauptgewicht nicht auf die Frage gelegt wissen, ob es eine indifferente Stammzelle als Matrix der Blutzellen gäbe, sondern wann eine solche einen derartigen Determinationsgrad erreicht habe, daß sie zur Bildung von Blutzellen nicht mehr befähigt ist. Es ist nicht beabsichtigt, näher auf diese Fragen einzugehen, zumal eigene Blutbefunde nur in einem kleinen Teil der Fälle andeutungsweise wiedergegeben und die Knochenmarksbefunde überhaupt nicht berücksichtigt werden konnten. *Egehoy*, auf dessen Beschreibung verwiesen wird, hält die in seinen Fällen in der Blutbahn auftretenden „pathologischen Blutzellen" für retikuloendothelialen Ursprungs. Die gleiche Ansicht von der Natur dieser Zellen als entartete Retikulumzellen, also

in die Blutbahn ausgeschwemmter Blastomzellen wird hier ebenfalls vertreten (vgl. Abb. 10, 11 und 12). Auch im histologischen Bild des Leukosegewebes mancher Leukosefälle treten Zellformen in Erscheinung, die auf eine Differenzierung der Leukosezellen in hämatopoetischer Richtung hinzudeuten scheinen, und zwar sind es bei den monomorphen Typen ungleich große, lymphocytenähnliche, als „Paralymphocyten" bezeichnete Elemente, bei den polymorphen Typen teils Zellen, die Myeloblasten bzw. Paramyeloblasten oder mehr ausgereiften Zellen der myeloischen Reihe ähneln oder monocytäres Aussehen vortäuschen. Hier scheint die Veranlagung der Retikulumzellen als Mutterform aller Blutelemente in Erscheinung treten zu wollen. Selbst entartet hat aber anscheinend ihre Differenzierungsfähigkeit gelitten und zeigt eine pathologische Ausdrucksweise durch Bildung von Formen, die atypischen Blutzellen ähnlich sind. Eine Abgrenzung solcher Fälle etwa als Lympho-, Myeloleukose usw. erscheint nicht angebracht, da nicht nur das Gros der Geschwulstzellen durch die bei den verschiedenen Gewebstypen beschriebenen Leukosezellen gestellt wird, sondern auch die „differenzierten" Elemente auf Grund der Zellgröße, des Aussehens, des negativen Ausfalls der Oxydasereaktion, ihres häufig plasmatisch retikulären Verbandes usw. ebenfalls als entartete Retikulumzellen erkennbar bleiben.

Eine grobsinnliche Unterscheidung der retikuloendothelialen Geschwülste von anderen Hämoblastosen, etwa einer Lymphosarkomatose, ist nicht möglich. Histologisch könnten vielleicht nur Fälle unseres Typus 1 mit dem Bilde eines Lymphosarkoms verglichen werden, vorausgesetzt, daß man seinen älteren, weiteren Begriff zugrunde legt. Der Begriff des Lymphosarkoms wird aber gerade durch die Herausstellung des Retothelsarkoms, das nach *Rössle* weit häufiger und damit weit wichtiger als die klassischen sog. Lymphosarkome aus kleinen und großen Lymphocyten ist, immer mehr eingeengt. Es wird abzuwarten sein, welche weitere Entwicklung die Begriffsbestimmung des Lymphosarkoms, die aufs engste mit der Frage nach der Bildungsweise der Lymphocyten überhaupt verknüpft ist, durchmachen wird. *Wienbeck* sieht die entscheidenden Merkmale des Lymphosarkoms gegenüber dem Stützgewebstumor, dem Retothelsarkom, in dem monotonen, uniformen Zellbild und dem Fehlen der Faserbildung durch die Tumorzellen. Er weist darauf hin, daß auf Grund der Kerndurchmesserbestimmungen von *Heiberg* nur eine Ähnlichkeit, keine Gleichheit zwischen den orthologisch mittelgroßen Lymphocyten und den Lymphosarkomzellen bestände, was ebenso für die Lymphadenoselymphocyten zutreffe. *Rössle* betont, daß Lymphocytensarkom und Retothelsarkom zwei verschiedene Geschwulstformen ohne Übergänge sind, da man weder im Lymphocytensarkom eine entsprechende Vermehrung von retothelialen Elementen, die ihre Mutterzellen sein könnten, noch im Retothelsarkom Hinweise dafür

findet, daß die wuchernden Retikuloendothelien sich in Lymphoblasten und Lymphocyten weiterbilden.

Daß eine Übereinstimmung zwischen den Leukosezellen unseres ersten Typus und Lymphoblasten oder Lymphocyten nicht besteht, geht aus der Zellstruktur, dem retikulär-plasmatischen Zellverband eines immerhin bedeutenden Teils der Zellen und der Faserbildung hervor. Auch das Vorkommen von Riesenzellen bei einigen Fällen dieser Gruppe widerspricht dem Gewebsbild bei Lymphadenosen, Lymphosarkomen, mit dem es sonst allerdings die Monotonie gemeinsam hat.

Es dürfte nach dem bisher Gesagten berechtigt sein, die anatomischen Veränderungen bei der Rinderleukose den menschlichen Retothelsarkomen bzw. der menschlichen Retikulosarkomatose gleichzustellen. Daß die Rinderleukose weitaus häufiger ist, dürfte mit der Spezies und ihrer herdenmäßigen Züchtung und Haltung zusammenhängen. Daß beim Rinde auch Fälle anderer Hämoblastosen vorkommen, wäre möglich. Zahlenmäßig dürften sie aber wohl bedeutungslos sein. Trotz dieser anatomischen Unterschiede aber wird die Rinderleukose als eine Rinderkrankheit mit einheitlicher Ursache angesehen, bei der eine anlagebedingte Leukosebereitschaft, als „präleukotisches Stadium" bezeichnet, mit auslösenden, exogen bedingten Faktoren zusammentreffen dürfte *(Lübke)*. Unter diesem Gesichtspunkt würden Verlauf und Ausdrucksform des pathologischen Geschehens von der individuellen Reaktionsweise und -fähigkeit abhängen, also konstitutionsbedingt sein. In dieser Richtung erscheinen weitere Untersuchungen erforderlich: An Hand von Probeexcisionen wäre die Entwicklungsfähigkeit des Tumorgewebes im Einzelfall festzustellen und, wie andeutungsweise gezeigt werden konnte, durch Sammlung von Befunden verwandter Leukosefälle die Bedeutung der vererbten Anlage für die Ausdrucksform und den Verlauf des Tumorprozesses zu beurteilen. Die Bedeutung derartiger, verständlicherweise dem Humanpathologen nicht möglicher Untersuchungen für die vergleichende Pathologie ergibt sich aus der Wesensgleichheit dieser Geschwulsterkrankungen bei Mensch und Rind.

Zusammenfassung.

Es wird die bereits früher erstmalig vertretene Ansicht, daß die Rinderleukose als eine Geschwulstkrankheit des retikuloendothelialen Gewebes aufzufassen sei, an Hand von 57 meist wegen Leukose geschlachteter Fälle von Rinderleukose bekräftigt. Die geweblichen Veränderungen entsprechen den menschlichen Retothelsarkomen bzw. der menschlichen Retikulosarkomatose. Auf Grund morphologischer Unterschiede, welche die Faserbildung, die Zellgestalt und Zellgröße betreffen, werden die Fälle in 4 Gruppen und 2 Untergruppen aufgeteilt. Die in der Regel anfänglich oligo- oder multizentrische Entstehung der Geschwülste führt früher oder später zur multiplen oder systemartigen Ausbreitung, ohne

daß es zu einer das retotheliale Gewebe in seiner Gesamtheit betreffenden Ausbreitung kommt. Zur Frage, ob die Entwicklung des Prozesses durch metastatische Ausbreitung oder örtliche Umwandlung der bestehenden Retothelien vor sich geht, wird dahin Stellung genommen, daß wenigstens von einem gewissen Entwicklungsstadium ab beide Formen möglich zu sein scheinen. Trotz histologischer Unterschiede des Geschwulstgewebes wird die Rinderleukose als einheitliches Krankheitsbild aufgefaßt und auf die notwendige Gemeinsamkeit pathologischer Untersuchungen mit solchen konstitutioneller Art hingewiesen.

Schrifttum.

Ahlström, C. G.: Acta path. scand. (Kobenh.) **10**, 241 (1932). — Acta path. scand. (Kobenh.) Suppl. **11**, 171 (1932). — Virchows Arch. **301**, 49 (1938). — Beitr. path. Anat. **106**, 54 (1942). — *Apitz, K.:* Erg. Path. **35**, 1 (1940), ausführliches Schrifttum. — *Benecke, E.:* Virchows Arch. **306**, 491 (1940). — *Bock, H. E.* u. *K. Wiese:* Virchows Arch. **276**, 553 (1930). — *Callender, G. R.:* Amer. J. Path. **10**, 443 (1934). — *Dobberstein, J.:* Med. Welt **1940 I**, 189. — *Dobberstein, J.* u. *Paarmann:* Z. Inf.krkh. Haustiere **46**, 65 (1934). — *Dobberstein* u., u. *O. Seifried:* 13. internat. Kongr. Zürich, I, 1938, S. 571. — *Egehoy, S.:* Acta path. scand. (Kobenh.) **19**, 327 (1942). — Dtsch. tierärztl. Wschr. **1942 I**, 462. — *Ehrlich, J. C.* and *Gerber:* Amer. J. Canc. **24** (1935). — *Engelbreth-Holm:* Klin. Wschr. **1938 I**, 994. — *Ewing:* Proc. N. Y. path. Soc. **21** (1921). — *Gery, L.* et *Bablet:* Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **24**, 615 (1935). — *Ghon* u. *Roman:* Frankf. Z. Path. **19** (1916). — *Hjärre* u. *Berthelsen:* Acta path. scand. (Kobenh.) Suppl. **1936**, 126. — *Jarmai:* Erg. Path. **28**, 227 (1934). — *Köhlmeier:* Virchows Arch. **308**, 383 (1942). — *Lübbers:* Virchows Arch. **303**, 21 (1939). — *Lübke, A.:* Arch. Tierheilk. **74**, 325 (1939). — **76**, 193 (1941). — Tierärztl. Rdsch. **1942**, Nr 37/38 u. 39/40. — *Nägeli:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Springer 1931. — *Oberling:* Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **18** (1928). — *de Oliveira:* Virchows Arch. **298**, 464 (1937). — *Parks, E.:* Beitr. path. Anat. **94**, 245 (1934/35). — *Robb-Smith:* J. of Path. **47**, 457 (1938). — *Rössle, R.:* Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — *Roulet, Fr.:* Virchows Arch. **277**, 15 (1930). — *Schilling, V.:* Med. Klin. **1926 I**, 563. — *Uehlinger:* Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930). — *Wienbeck:* Veröff. Konstit.- u. Wehrpath. **1942**, H. 48; ausführliches Schrifttum. — *Wirth:* Grundlage einer klinischen Hämatologie der Haustiere. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.

(Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Militärärztlichen Akademie Berlin [Leiter: Generalarzt Prof. Dr. *Rodenwaldt*].)

Die Tuberkulose der Neger und Nordafrikaner.
Eine patho-morphologische Studie.

Von

Prof. Dr. **Erich Rix** und Dr. **Lothar Ehrhardt**,
Stabsarzt d. R. Oberarzt d. R.

Mit 1 Abbildung und 6 Tabellen.

(Eingegangen am 15. April 1943.)

Mit der fortschreitenden Entwicklung der kriegerischen Ereignisse nimmt das Interesse an tropenmedizinischen Fragen immer mehr an Umfang zu. Die Anteilnahme an diesen Dingen ist nicht neu. Nur scheiterte die Durchführung mannigfacher brennender Fragestellungen für uns in den letzten 2 Jahrzehnten an der Unmöglichkeit wirklich umfassender eigener Untersuchungsreihen.

Ein Problem, das die Gemüter seit langem bewegt hat, ist die Eigenart der Negertuberkulose und die Frage nach ihren Ursachen. Seine Klärung ist um so dringlicher, als schon recht frühzeitig darauf hingewiesen wurde, daß die Tuberkulose die drohendste Gefahr für die Kolonien sei. Durch den Krieg bedingt, war es uns wie verschiedenen Heerespathologen im Laufe der letzten Jahre möglich, eine größere Anzahl von mittel- und westafrikanischen Negern zu sezieren, die sich als Kriegsgefangene in Europa befanden. Als Vergleichsmaterial stand uns fernerhin das Obduktionsgut einer größeren Anzahl von nordafrikanischen Eingeborenen (Marokkaner, Algerier und Tunesier) zur Verfügung. Genaue Zahlen können wir im Augenblick aus verständlichen Gründen nicht mitteilen. Wir betonen aber, daß das zur Verfügung stehende Material groß genug ist, um einen weitgehenden Einblick in das Krankheitsgeschehen selbst wie in die Epidemiologie der Farbigentuberkulose zu gestatten. Das gesamte anfallende Material wurde in der Pathologischen Abteilung des Tropenmedizinischen Instituts der Militärärztlichen Akademie gesammelt.

Wenn zwar auch von deutscher Seite in den vergangenen Jahren mehrere Zusammenstellungen des bisherigen Schrifttums erschienen *(Nauck, Wurm)*, so ist doch eine erneute Bearbeitung notwendig, weil nach den letzten einschlägigen Untersuchungen von *G. B. Gruber* an den Besatzungstruppen in Mainz aus dem Jahre 1920/21 nach so langer Zeit erstmalig wieder entsprechendes Sektionsgut in größerem Umfange in deutscher Hand vereinigt werden konnte.

Bei der literarischen Zusammenstellung des Schrifttums wurde bisher im übrigen fast ausschließlich auf den Untersuchungen amerikanischer und französischer Beobachter gefußt, wobei ihre Ergebnisse verbunden und miteinander in Einklang gebracht wurden. Dabei handelt es sich bei den zur Untersuchung kommenden afrikanischen und amerikanischen Negern um ein zwar rassisch einigermaßen einheitliches Material, wohingegen der Durchseuchungsgrad und die äußeren Lebensbedingungen weitgehend voneinander differieren. Wollen wir den Grundlagen des Krankheitsgeschehens aber näherkommen, so wird das nur gelingen, wenn wir ein Material verwerten, das unter weitgehend einheitlichen Bedingungen zusammengekommen ist. Daß wir hierbei nicht allein beim Leichenbefund stehen bleiben dürfen, sondern weitgehend alle Faktoren berücksichtigen müssen, die letztlich einen Einfluß auf das patho-morphologische Geschehen haben können (Klima, Ernährung, wirtschaftliche Verhältnisse usw.), liegt klar auf der Hand.

Was die ausgezeichneten Untersuchungen an den Negern während des Weltkrieges *(Borrel)* und während der Besatzungszeit am Rhein *(G. B. Gruber)*, wie die mannigfachen Angaben des Schrifttums angeht, so wollen wir im folgenden zunächst versuchen, das Ergebnis aller zusammenfassend kurz zu skizzieren. Dabei ergeben sich allerdings mancherlei Schwierigkeiten, so aus der uneinheitlichen Nomenklatur, dann aber auch daraus, daß manche nur ungenaue Beschreibungen geben. Alles in allem ergibt sich folgendes Bild: Beim afrikanischen Neger wird der Krankheitsablauf beherrscht durch die direkt aus der Erstinfektion entstehende Allgemeintuberkulose, dem „type de Borrel" der französischen, der „natural form" oder dem „child type" der angelsächsischen Autoren, d. h. wir finden eine vom Primärherd ausgehende massive, exsudative, größtenteils verkäsende Erkrankung. Von hier aus kommt es lymphogen zu einer häufig noch ausgedehnteren Verkäsung der regionären Lymphknoten und darüber hinaus zu weitgehender Erkrankung des lymphatischen Systems ganz allgemein. Hämatogen entwickelt sich in diesem Verlauf sehr häufig eine generalisierte grobknotige verkäsende Tuberkulose nahezu aller Organe *(Boinet, Borrel, Dumas, Gros, Gruber, Löhlein, Mouchet, Roubier, Wilkocks)*. Es ist dies jene Form der Tuberkulose, wie wir sie in unseren Breiten in ähnlicher, wenn auch nicht gleicher Form vorzugsweise bei Säuglingen zu sehen gewohnt sind, jene Form, die die Indianer Nordamerikas zu 100000en dahinraffte, die 1911 von *Metschnikoff* bei den Kalmücken und 1912 von *Cleland* bei den Ureinwohnern Australiens beschrieben wurde, und die schließlich *Stefko* 1932 bei Mongolenstämmen wiederfand. Wohl unter dem Eindruck der vorherrschenden Lymphknotenerkrankung hat man dabei vielfach die Besonderheiten des Verlaufs auf die fehlende frühzeitige Erstinfektion zurückgeführt. Diesem Standpunkt können wir uns, wie unsere weiteren Ausführungen zeigen werden, im übrigen nur sehr bedingt anschließen.

Wir selbst haben uns zunächst einmal bemüht, die gefundenen Veränderungen über das Deskriptive hinaus hinsichtlich ihres Entstehungs- und Ausbreitungsweges zu deuten, und die Fälle dann zu Gruppen gleicher oder entsprechender Genese zu ordnen. Gegenstand weiterer Untersuchungen war es fernerhin, festzustellen, welche Schlüsse hieraus auf die Reaktionsweise des Organismus möglich sind. Zu diesem Zweck legten wir unseren Untersuchungen zunächst ein Schema mit zahlreichen Unterabteilungen zugrunde, in das die einzelnen Fälle eingeordnet wurden. Bei dieser Betrachtungsweise krystallisierten sich aber sehr bald mehrere große Gruppen heraus, so daß wir die Zahl unserer Einzelrubriken nach der Gesamtdurchsicht wieder weitgehend reduzieren konnten. Wie jede Schematisierung etwas Gezwungenes an sich hat, so war natürlich auch hier die Eingruppierung mancher Grenzfälle nicht ganz einfach; erst die weitgehende Berücksichtigung verschiedener Faktoren, wie Krankheitsdauer und klinischer Verlauf, sowie der Vergleich mit anatomisch klaren Bildern analoger Fälle wies hier den Weg. Wir haben uns bei dieser Einteilung weitgehend den *Hübschmann*schen Auffassungen angeschlossen, besonders hinsichtlich jener Fälle, die zunächst als Organphthisen imponierten, bei denen sich dann aber sehr häufig ausgedehnte Veränderungen im Sinne der allgemeinen Generalisation fanden, also Fälle, bei denen man häufig nicht sagen konnte, gehören sie noch zur Sekundärperiode der *Ranke*schen Einteilung, oder sind sie schon dem tertiären Stadium zuzurechnen.

Die Einteilung setzt sich im einzelnen folgendermaßen zusammen:

I. Reiner Primärkomplex.

II. Generalisation vom Primärkomplex aus:

1. Frühgeneralisation *(Hübschmann)*. a) Hämatogen. b) Lymphogen. c) Intracanaliculär. d) Per continuitatum. α) Ohne allgemeine Generalisation. β) Mit allgemeiner Generalisation.

2. Organphthisen bei frischerem Primärkomplex und allgemeiner Generalisation.

III. Reine Organphthisen bei frischerem Primärkomplex (sog. Pubertätsphthisen).

IV. Organphthisen bei altem Primärkomplex.

V. Spätgeneralisation = allgemeine Miliartuberkulose.

Anschließend erfolgt zunächst unter Schilderung eines jeweilig einschlägigen Falles eine genaue Definition der einzelnen Gruppen.

Gruppe I. *Reiner Primärkomplex.*

Es handelt sich um jene Fälle, in denen lediglich der Primärherd nebst gleichsinniger Erkrankung der regionären Lymphknoten anzutreffen war, ohne daß es jedoch auf irgendeinem Wege zur Ansiedlung von Bacillen an einer anderen Stelle der Lungen oder des übrigen Körpers gekommen war. Im allgemeinen ist hier der Tod durch irgendwelche

interkurrenten Erkrankungen herbeigeführt worden, so daß die tuberkulösen Veränderungen lediglich einen Zufallsbefund darstellen. Wir erfaßten an dieser Stelle alle reinen primären Lungenveränderungen, ohne sie im übrigen nach dem Alter (Käse, Kreide, Kalk) zu sondern, da die Zahl dieser Fälle nur sehr klein ist. Natürlich zählten wir hierhin auch die Fälle, in denen sich nur ein Pol des Primärkomplexes fand, zumal besonders alte, schon verkalkte Herde oft der Aufmerksamkeit, trotz gründlichster Durchuntersuchung, entgehen. Um in möglichst weitem Rahmen latente Primärkomplexe aufzudecken, bliesen wir bei einer fortlaufenden Serie von 45 Fällen die herausgenommenen Leichenlungen auf und führten sie der röntgenologischen Untersuchung zu. Wie sich schon bei dieser einfachen Technik der Prozentsatz der gefundenen Kalkherde erhöht, möge die nachfolgende Tabelle veranschaulichen, die in Gegenüberstellung röntgenologisch und nur bei der Obduktion gefundene Verkalkungen wiedergibt.

Tabelle 1. Zahl der gefundenen Kalkherde.

	a) bei 45 röntgenologisch untersuchten Fällen %	b) bei der Gesamtzahl der Obduktion abzüglich der 45 röntgenologisch untersuchten Fälle %
Nur in den Lymphknoten	13,3	7,0
Nur in den Lungen	9,0	2,3
Lymphknoten und Lungen	4,3	0,8
Gesamtzahl der gefundenen Kalkherde.	26,6	10,1

Es ist zu diesen Tabellen noch zu bemerken, daß sich in sämtlichen post mortem radiologisch untersuchten Lungen beim Durchschneiden und bei genauer Inspektion auch die Kalkherde wirklich nachweisen ließen.

Daß häufig sowohl bei uns wie den übrigen Obduzenten ohne Röntgenuntersuchung nur *ein* Pol des Primärkomplexes festgestellt wurde, und zwar nicht nur dann, wenn es bereits zur Verkalkung gekommen war, sondern auch bei einer Reihe von Fällen mit frischerem Primärkomplex, ist zu einem geringen Teil wohl so zu erklären, daß besonders bei den kavernösen Phthisen die Primärveränderungen in den fortschreitenden Zerfall einbezogen waren. In der weitaus größeren Zahl ist diese Tatsache aber wohl darauf zurückzuführen, daß die Untersuchungen unter den einfachen Verhältnissen der Feldprosektur und somit nicht gründlich genug durchgeführt werden konnten.

Für diese Gruppe I unserer Tuberkuloseeinteilung (reiner Primärkomplex) Beispiele anzuführen, halten wir nicht für erforderlich, da es sich in allen Fällen um Zufallsbefunde bei Todesfällen anderer Ätiologie

handelt, wenigstens bei den frischen Primärherden, die sich lediglich dadurch von analogen Fällen bei Europäern unterscheiden, daß die so Erkrankten wesentlich älter waren. Wir werden auf diesen Punkt später noch ausführlich zu sprechen kommen.

Der Prozentsatz dieser Fälle, berechnet auf die Gesamtzahl der Erkrankungsfälle, betrug bei Negern 2,8%, bei Nordafrikanern 11,6%. Während wir jedoch bei unserem Negermaterial dieser Gruppe Kalk in nur $^1/_3$ der Fälle nachweisen konnten, fand sich solcher bei den zur Kontrolle untersuchten Nordafrikanern in 75% aller Fälle der Gruppe I.

Gruppe II. *Allgemeine Generalisation vom Primärkomplex aus.*

Das charakteristische Kennzeichen ist die vom Primärkomplex ausgehende schrankenlose Ausbreitung der Infektion über den Gesamtorganismus unter Ausnutzung aller zur Verfügung stehenden Wege. Diese Gruppe entspricht dem 2. Stadium der Einteilung von *Ranke* und der negativ-allergischen Phase von *Hübschmann*.

Auf welchem Wege die einzelnen Organveränderungen zustande gekommen sind, hängt im wesentlichen von der Lokalisation des Primärherdes ab. Häufig lassen sich, besonders bei pulmonaler Erstansiedlung von Keimen, die einzelnen Ausbreitungsbahnen nicht mehr genau festlegen, da sie sich in den meisten Fällen überlagern. Immerhin gibt es eine Reihe von Fällen, bei denen die Dominanz des einen oder des anderen Verbreitungsmodus deutlich abzulesen ist. Derartige Fälle haben wir als Musterbeispiel ausgewählt und bei der Besprechung der einzelnen Untergruppen jeweils aufgeführt.

Von den 4 verschiedenen Ausbreitungsmöglichkeiten der krankhaften Veränderungen: der hämatogenen (II 1a) und lymphogenen (II 1b) Metastasierung, dem intracanaliculären Ausbreitungswege (II 1c) und endlich dem direkten Fortschreiten des Primärkomplexes (II 1d) steht die hämo-lymphatische Metastasierung (II 1a und II 1b) bei unserem Material weit im Vordergrund gegenüber den beiden letztgenannten Formen (II 1c und II 1d).

II 1a. Die erste Weiterverbreitung vom Primärherd geht naturgemäß auch bei der hämatogenen Form (II 1a) im allgemeinen zunächst über dem Lymphweg; wir finden nahezu konstant eine ausgedehnte Verkäsung der regionären Lymphknoten. Diese erste Schranke hält aber dem Ansturm der Erreger nicht lange stand, sondern wird sehr bald überflutet, und die Keime gelangen dann über die Lymphabflußbahnen direkt in den großen Kreislauf, mit dem sie nun durch den Gesamtorganismus verschleppt werden, um Metastasen zu setzen. Daß dabei im Rahmen der Generalisation die Lungen besonders stark ergriffen werden, braucht nicht wunderzunehmen, da sie ja als Filter zwischen venösen und arteriellen Abschnitt des großen Kreislaufes eingeschaltet sind. Der zweiten, direkten Möglichkeit des Eindringens von infektiösem

Material in die Blutbahn kommt bei dieser Frühgeneralisation eine nur untergeordnete Bedeutung zu; dieser Modus der hämatogenen Streuung ist vor allem bedeutsam bei der Entstehung der allgemeinen Miliartuberkulose.

Fall 1. Rein hämatogene Frühgeneralisation. Marokkaner. Alter 25 Jahre.
Vorgeschichte. Wird am Tage des Todes mit einer tuberkulösen Meningitis ins Lazarett eingeliefert.
Pathologisch-anatomische Diagnose. Subpleuraler, im Zentrum verflüssigter Käseherd im rechten Lungenunterlappen. Käsige Lymphadenitis der rechtsseitigen Hiluslymphknoten. Meningitis basalis tuberculosa. Hämatogene Konglomerattuberkel in beiden Nieren, kleine Käseherde in der Milz, multiple miliare Tuberkel in der Leber. Käsige Prostatitis und Spermatocystitis.

II 1b. Bei dem eben beschriebenen Ausbreitungswege spielten die Lymphbahnen, wie ersichtlich, im Rahmen der hämatogenen Generalisation mehr oder weniger eine Vermittlerrolle. Ebenso wichtig ist bei unserem Material das *direkte* lymphogene Fortschreiten der Erkrankung. Darauf weisen unter anderem die ausgedehnten, häufig nahezu totalen Lymphknotenverkäsungen, z. B. längs der Aorta und im Bereich des Abdomens oder des Halses, hin, die oft so intensiv sind, daß die Veränderungen in anderen Organen völlig in den Hintergrund treten. Welch bedeutsame Stellung die lymphogene Metastasierung bei der Farbigentuberkulose einnimmt, zeigt uns auch der sehr hohe Prozentsatz von Erkrankungen der serösen Häute, als deren Grundlage wir in den allermeisten Fällen eine lymphatische Ausbreitung annehmen können, ausgenommen natürlich jene Fälle, in denen es zu einem direkten Durchbruch käsiger Herde (der Lymphknoten, Lungen- oder anderen Organherde) in die entsprechenden serösen Höhlen gekommen war.

Fall 2. Vorwiegend lymphogene Ausbreitung. Guinea-Neger. Alter 23 Jahre.
Pathologisch-anatomische Diagnose. Verkäster tuberkulöser Primärherd im Mittellappen der rechten Lunge, mit ausgedehnter perifokaler Entzündung. Ausgedehnte verkäsende Tuberkulose der Hiluslymphknoten, der paratrachealen, paraaortalen und peripankreatischen Lymphknoten. Obliterierende tuberkulöse Perikarditis, exsudative Pleuritis. Grobknotige verkäsende Tuberkulose in Milz und Leber.

II 1c. Entsprechend der starken Betonung *pulmonaler* Primärherde ist die 3. Ausbreitungsmöglichkeit, das intracanaliculäre Fortschreiten der tuberkulösen Veränderungen, beim Neger in den Lungen oder von den Lungen aus bei weitem am häufigsten zu beobachten. Ein nicht geringer Teil der tuberkulösen Darmveränderungen ist auch hier so zu erklären, daß es durch Verschlucken bacillenhaltigen Sputums zur direkten, gebahnten Metastasierung in den Intestinaltractus gekommen ist. Das intracanaliculäre Fortschreiten geht naturgemäß um so leichter vonstatten und ist um so ausgebreiteter, je größer der Herd im primär geschädigten Organ ist. So finden wir in den Lungen die intensivste bronchogene Streuung in den Fällen, in denen es zu einem kavernösen Zerfall des Primärherdes gekommen ist.

Fall 3. Vorwiegend endobronchiale Streuung. Araber. Alter 27 Jahre.

Vorgeschichte. Litt schon seit langem an Darmbeschwerden. In den letzten Wochen traten Lungenbeschwerden hinzu, die als Herdpneumonie gedeutet wurden.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Kleinapfelgroßer, zentral zerfallender, käsig-pneumonischer Primärinfekt mit umschriebener fibrinöser Pleuritis. Multiple, teilweise verkäsende, stellenweise konfluierte tuberkulöse Herdpneumonien. Verkäsende Tuberkulose der paratrachealen und Hiluslymphknoten mit teilweiser hochgradiger Schwellung.

II 1d. Bei der letzten Form der Generalisation vom Primärherd aus, bei der Verbreitung per continuitatem oder dem direkten Fortschreiten des Primärherdes in die Umgebung, kommt es zu einem konzentrischen Wachstum desselben, häufig mit ausgedehntem käsigen Zerfall. Da dieser Modus zunächst organbeschränkt ist und weiterhin innerhalb der allgemeinen Generalisation eine Frühform darstellt, kommt er in reinem Zustande (II 1d) weit weniger häufig zu Gesicht, als die 3 erstgenannten Formen (II 1a—c). Man findet ihn häufig erst dann, wenn es durch Kombination mit einem der 3 ersten Wege zur allgemeinen Streuung über den Organismus gekommen ist (II 1d).

Fall 4. Fortschreiten per continuitatem mit terminaler hämatogener Streuung. Senegal-Neger. Alter 23 Jahre.

Vorgeschichte. Wird wegen Tuberkulose der Mediastinallymphknoten in das Lazarett eingeliefert. Dortselbst an Varicellen erkrankt. Rapide Verschlechterung. Mehrfache Hämoptoen. Tod am Ende einer starken Hämoptoe. Dauer des Lazarettaufenthalts 50 Tage.

Pathologisch-anatomischer Befund. Verkäster tuberkulöser knotenförmiger Herd im rechten Lungenunterlappen. Käsige Pneumonie mit frischer Kavernenbildung des rechten Unter- und Mittellappens. Verkäsende Tuberkulose der regionären Hiluslymphknoten, der paratrachealen, paraaortalen und mesenterialen Lymphknoten. Kompensatorisches Emphysem der linken Lunge sowie des rechten Oberappens, miliare tuberkulöse Knötchen hierselbst. Miliare tuberkulöse Knötchen in Milz und Leber.

Abschließend sei die prozentuale Beteiligung in dieser Gruppe II 1 = *Frühgeneralisation* am Gesamtgeschehen mitgeteilt. Sie betrug bei den Negern 70,2 und bei den Nordafrikanern 40,3%. Auf eine noch weiter ins einzelne gehende zahlenmäßige Wiedergabe, entsprechend den verschiedenen, skizzierten Erscheinungsformen der Tuberkulose im Stadium der Frühgeneralisation, haben wir verzichtet, da sich, wie schon eingangs erwähnt, nur in wenigen Fällen reine Krankheitsbilder finden, sondern weitaus häufiger die einzelnen Formen miteinander kombiniert sind, die dann nur das Vorherrschen des einen oder anderen Ausbreitungsmodus erkennen lassen.

II 2. Organphthisen bei bestehendem frischen P. K. und allgemeiner Generalisation.

In dieser Gruppe der Erkrankung fassen wir alle die Fälle zusammen, bei denen sich neben einem frischeren Primärkomplex bzw. Teilen desselben typische Organphthisen entwickelten, bei denen sich aber

zusätzlich Veränderungen im Sinne einer hämatogenen oder lymphogenen Streuung zeigten. Es handelt sich zweifellos um Fälle, die dem Stadium der allgemeinen Generalisation zuzurechnen sind, bei denen aber die positive Allergie doch schon so hoch ist, daß sich chronischere Abläufe einstellen. Zum Generalisationsstadium gehörig erwiesen sich diese Fälle vor allem durch das schubweise Neuentstehen größerer Blut-Lymphwegmetastasen, die man schon makroskopisch altersmäßig differenzieren kann. Von den entsprechenden Fällen bei Weißen unterscheiden sie sich dadurch, daß ihnen die starke Tendenz zur Bindegewebsneubildung fehlt, wie man sie bei der Europäertuberkulose in diesem Stadium oft in ganz ausgesprochenem Maße beobachten kann.

Fall 5. Guinea-Neger. Alter 29 Jahre.

Vorgeschichte. Patient, der seit mehreren Monaten mit Husten und Auswurf erkrankt war, wurde am 29. 12. 40 mit der Diagnose „Linksseitige Lungentuberkulose mit besonderem Befall der Spitze" in das Lazarett aufgenommen. Später konnte auch der Befall der rechten Lunge festgestellt werden. Der Allgemeinzustand wurde immer schlechter. Es trat Ascites auf. Tod am 13. 4. 41 unter den Zeichen der Kreislaufinsuffizienz.

Pathologisch-anatomischer Befund. Kirschgroßer, käsig-pneumonischer, subpleuraler Primärinfekt an der Basis des linken Oberlappens mit ausgedehnter verkäsender Tuberkulose der epibronchialen, paratrachealen, hilären und rechtsseitigen Kieferwinkellymphknoten. Vernarbend indurative Phthise im linken Spitzenbereich mit gut walnußgroßer, ungereinigter Kaverne. Frische endobronchiale, exsudative Streuung im linken Oberlappen. Miliartuberkulose der Lungen. Strangförmige Verwachsungen über der linken Spitze. 500 ccm Erguß in der linken, 200 ccm in der rechten Pleurahöhle. Ältere, hämatogene, verkäste tuberkulöse Knoten in Milz, Leber und Nieren. Miliare Aussaat über Perikard und Peritoneum mit 300 ccm Ascites. Vereinzelte tuberkulöse Geschwüre im mittleren Dünndarm. Verkäsende Tuberkulose der mesenterialen und Leberhiluslymphknoten.

Die prozentuale Beteiligung der Gruppe II 2 am Gesamtmaterial beträgt bei Negern 11,0%, bei Nordafrikanern 20,0%.

III. Reine Organphthisen bei bestehendem frischerem Primärkomplex.

Diese Gruppe weist einen noch höheren Grad von positiver Allergie auf. Wir konnten sie nur selten, und zwar nur bei *Nord*afrikanern beobachten. Die in Frage kommenden Fälle zeigen eine typische Reinfektionstuberkulose, dabei aber noch deutliche Spuren des nicht völlig abgeheilten Primärkomplexes in Form von Verkäsungen und Verkreidungen in Lungen und Lymphknoten. Es handelt sich somit um jene seltenen Fälle, in denen sich im Anschluß an einen Primärkomplex unmittelbar eine organisolierte Phthise entwickelt. Von der *Pubertätsphthise* im *Aschoff*schen Sinne unterscheiden sie sich insofern, als die beobachteten Lymphknotenverkäsungen lediglich dem Alter des Primärherdes entsprechen, ohne eine stärkere fortschreitende Tendenz zu zeigen. Trotzdem sind sie ihr zuzurechnen, da sie auf der einen Seite Züge der chronischen Lungenphthise aufweisen (Fehlen der Metastasierungen auf dem Blut-

oder Lymphwege in andere Organsysteme, apico-caudales Fortschreiten), andererseits aber die produktiven und vernarbenden Veränderungen spärlich sind und gegenüber exsudativen Prozessen wie mehr oder weniger ausgedehnten Verkäsungen in den Hintergrund treten.

Fall 6. Algerier. Alter 24 Jahre.

Vorgeschichte. Wird unter den Zeichen einer mäßig fortschreitenden Lungentuberkulose am 20. 6. 41 in das Lazarett eingeliefert. Später starke Beteiligung der Pleura. Am 3. 7. Entwicklung eines Spontanpneumothorax. Ständige Verschlechterung. Tod am 4. 8. 41 unter dem Zeichen der Kreislaufinsuffizienz.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Zentral eingeschmolzener, käsiger tuberkulöser Knoten im linken Unterlappen, subpleural gelegen. Geringe Verkäsung der regionären Lymphknoten. Acinös-nodöse, produktive, zum Teil verkäsende Tuberkulose im linken Unterlappen. Käsige Pleuritis links, Pyopneumothorax. Kompressionsatelektase der linken Lunge. Käsige Pneumonie mit zentraler Einschmelzung der rechten Spitze.

Wegen der relativen Seltenheit derartiger Verlaufsformen — *Pagel* beschreibt einen analogen Fall; von *Beitzke* wird das Verhältnis chronischer Phthisen mit verkalktem, bzw. verknöchertem Primärkomplex zu den sog. Pubertätsphthisen mit 9:1 angegeben — sollen hier auch noch andere, von uns beobachtete Fälle kurz besprochen werden. — In einem 2. Falle handelt es sich um einen 28jährigen Tunesier, der nach 69tägigem Krankenlager (Lazarettaufenthalt; frühere Krankheitsäußerungen nicht bekannt) an einer ausgedehnten, kavernösen Lungentuberkulose, sowie einer serofibrinösen Begleitpleuritis zugrunde ging. *Pathologisch-anatomisch* fand sich neben einem kleinapfelgroßen, schwielignarbigen, stark schrumpfenden, subpleural gelegenen, tuberkulösen Primärherd im linken Lungenoberlappen eine käsig-bronchopneumonische, größtenteils konfluierte Aussaat, die im rechten Oberlappen bereits in ausgedehntem Maße kavernös zerfallen war, von hier also offenbar ihren Ausgang genommen hatte. Im Gegensatz zu den beiden anderen mitgeteilten Fällen fand sich dann noch eine progressive, verkäsende Erkrankung der Hilus- und unteren Halslymphknoten, während sonstige Blut- oder Lymphwegmetastasen im Organismus fehlten. Typische Kartoffeldrüsen waren auch hier nicht zu beobachten. — Ein 3. Fall endlich betraf einen Marokkaner, der nach 98tägigem Lazarettaufenthalt unter der Diagnose Lungentuberkulose starb. Die Obduktion deckte auch hier einen älteren käsigen, zum Teil fibrösen tuberkulösen Primärkomplex im rechten Lungenoberlappen auf. In der linken Spitze, sowie über die ganze rechte Lunge verstreut eine grobknotige, verkäsende Tuberkulose. Terminal kam es dann zu einer frischen miliaren Aussaat über die Pleura und in die Milz. Größere hämato- oder lymphogene Metastasen waren auch in diesen Fällen nicht zu finden.

In allen 3 Fällen also das gleiche Bild: Noch florider, pulmonaler tuberkulöser Primärkomplex mit chronischer Organphthise der Lungen ohne Metastasierung in den übrigen Organismus. Es weist bei dieser Reaktionsweise des Körpers alles darauf hin, daß die Organphthise begann, als die Allergie noch nicht genügend hoch war, der Primärkomplex infolgedessen nicht zur endgültigen Abheilung kommen konnte. Die Abwehrkräfte waren andererseits aber zu groß, um eine ausgedehnte Metastasierung im Sinne der *Hübschmann*schen Frühgeneralisation zu gestatten.

Die Gesamtbeteiligung dieser G uppe betrug 4,4%. Im übrigen waren nur Nordafrikaner betroffen.

IV. Organphthisen bei wirklich altem Primärkomplex.

Es handelt sich hier um die typische Reinfektionstuberkulose des europäischen Erwachsenen, bei der der morphologisch abgeheilte Primärkomplex in seiner Gesamtheit oder aber wenigstens mit dem einen oder anderen Gliede vertreten ist. In diesem Stadium treten die Metastasierungen auf dem Blut- und Lymphwege mehr und mehr in den Hintergrund und die Ausbreitung der Veränderungen erfolgt per continuitatem oder intracanaliculär. Es ist das Stadium der isolierten Organphthise, das tertiäre Stadium *Rankes*, in welchem der Organismus so stark positiv allergisch ist, daß trotz Anwesenheit von Bacillen im Blute keine Ansiedlung in entfernter liegenden Organen erfolgen kann.

Zu dieser Gruppe rechnen wir auch jene Fälle chronischer Organphthisen, in denen trotz genauester Inspektion (in 88% dieser Fälle wurden die herausgenommenen Leichenlungen aufgeblasen und radiologisch untersucht) Zeichen eines alten Primärkomplexes nicht gefunden werden konnten. Da es sich in fast allen diesen Fällen um ausgedehnte kavernöse Lungentuberkulosen handelt, ist es möglich, daß ein Teil der alten Veränderungen mit in den kavernösen Zerfall einbezogen war.

Fall 7. Sudan-Neger. Alter 26 Jahre.

Vorgeschichte. Wird am 20. 12. 41 mit der Diagnose kavernöse Lungentuberkulose ins Lazarett eingeliefert; trotz Behandlung ständige Verschlechterung, Vergrößerung der Kaverne; Tod am 23. 2. 42.

Pathologisch-anatomische Diagnose. 2 Kalkherde und ältere Narben in den Hiluslymphknoten der rechten Lunge. Ausgedehnte kavernöse Tuberkulose des rechten Lungenoberlappens. Acino-nodöse verkäsende Tuberkulose der linken Lunge und des rechten Mittel- und Unterlappens. Alte Pleuraverwachsungen beiderseits und frische tuberkulöse Pleuritis rechts.

Diese *chronischen Organphthisen,* die beim Europäer die üblichen Verlaufsformen darstellen, fanden wir an unserem Material nur vereinzelt, und zwar bei Negern in 7,5%, bei Nordafrikanern in 14,5% aller untersuchten Fälle.

V. Spätgeneralisation = allgemeine Miliartuberkulose.

Daß diese Gruppe am Schluß unserer Betrachtung steht, beruht nicht auf irgendwelcher grundsätzlichen Erwägung. Da die Entstehung der Miliartuberkulose von vielen Faktoren abhängig ist, faßten wir lediglich die rein anatomisch hierhin gehörenden Fälle zusammen, ohne im einzelnen auf die jeweiligen ursächlichen Momente des besonderen Verlaufes einzugehen.

Unter der Bezeichnung „akute Miliartuberkulose" verstehen wir nun allein jenes wohl charakterisierte Krankheitsbild, das sich klinisch unter den Zeichen einer akuten Infektionskrankheit entwickelt und dann meist in wenigen Wochen zum Tode führt, das andererseits pathologisch-anatomisch gekennzeichnet ist durch das Auftreten von miliaren und submiliaren, je nach der Resistenz mehr produktiven oder mehr verkäsenden

tuberkulösen Knötchen im ganzen Organismus, auch in Organen, die im allgemeinen frei von Tuberkulose zu sein pflegen (z. B. Herz und Schilddrüse).

Wir sind uns der Tatsache wohl bewußt, daß es eine Unzahl von Übergängen zu den übrigen Tuberkuloseformen gibt, die häufig von anderen dem Krankheitsbild der Miliartuberkulosen zugerechnet werden, angefangen von ganz spärlichen, disseminierten Knötchen bis zu ausgebreiteten Überschwemmungen des Organismus. Gerade deshalb war eine vorherige genaue Definition notwendig, zumal vor allem im ausländischen Schrifttum unter der Bezeichnung akute Miliartuberkulose nicht allein jenes eben wohl charakterisierte Krankheitsbild, sondern häufig auch die *terminale* Aussaat, vor allem in den großen parenchymatösen Organen Leber, Niere und Milz verstanden wird. Nur so ist es zu erklären, daß bis zu 57% aller Tuberkulosen bei Farbigen den Miliartuberkulosen zugerechnet werden, so von *Roubier*.

Wir können dabei unsere Überlegungen am besten mit den Worten *Hübschmanns* zum Ausdruck bringen: „Es bleibt gewissermaßen dem einzelnen überlassen, was er noch als allgemeine Miliartuberkulose bezeichnen will und was nicht. Am besten wäre es wohl, sich hier möglichst nahe an die Klinik anzuschließen und besonders jene Fälle vor Augen zu haben, die auch klinisch das Bild der allgemeinen hämatogenen Erkrankung darboten."

Es wurden im übrigen an dieser Stelle jene Fälle *nicht* berücksichtigt, bei denen sich noch Veränderungen im Sinne der allgemeinen Frühgeneralisation fanden (Gruppe II 1) und in denen es dann nach einer längeren Zeitdauer der Erkrankung zu einer *partiellen*, miliaren Aussaat in das eine oder andere Organsystem (vorzugsweise handelt es sich um die Lungen) gekommen war.

Fall 8. Sudan-Neger. Alter 25 Jahre.

Vorgeschichte. Seit 1939 in Europa. Am 24. 5. 41 mit Fieber in das Lazarett eingeliefert. Anfangs nur Symptome einer Bronchitis. Am 7. 6. Zeichen einer Lungenkongestion mit Cyanose und Dyspnoe. In der Folgezeit Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Wegen der Temperatursteigerung und der Erfolglosigkeit der Behandlung wurde an Tuberkulose gedacht; starb am 12. 6. 41.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Erbsengroßer, subpleuraler Käseherd an der Basis des rechten Oberlappens. Verkäsende Tuberkulose der rechtsseitigen parabronchialen Lymphknoten. Miliare Aussaat in beiden Lungen, Pleuren, Milz, Leber, Nieren und Schilddrüse. Stauungsorgane.

Die Beteiligung in dieser Gruppe betrug bei Negern 8,5%, bei Nordafrikanern 9,2% aller untersuchten Fälle.

Obwohl weiterhin bei unserer sehr einengenden Definition der allgemeinen Miliartuberkulose die absolute Zahl der Fälle relativ gering ist, können wir doch deutlich die Feststellung *Hübschmanns* bestätigen, nach welcher der Krankheitsverlauf der Miliartuberkulose um so stürmischer ist, je älter und abgelaufener die *primären* tuberkulösen

Veränderungen sind, daß aber andererseits ein um so protrahierterer Krankheitsverlauf eintritt, je florider der Primärkomplex ist.

Miliartuberkulosen bei Organphthisen, die allerdings bei unserem Sektionsgut ohnehin im Hintergrund stehen, konnten wir nie beobachten. Auch dies entspricht der Auffassung, daß sich die allgemeine Miliartuberkulose und die Organphthise weitgehend ausschließen.

Nach dieser genauen Schilderung der einzelnen, gruppenmäßig zusammengefaßten Verlaufsformen sei zunächst die entsprechende prozentuale Verteilung unseres Materials nochmals tabellarisch festgelegt unter Trennung der Neger und Nordafrikaner.

Tabelle 2. Prozentuale Beteiligung an den einzelnen Gruppen.

	Neger %	Nordafrikaner %
I. Reiner Primärkomplex	2,8	11,6
II. Allgemeine Generalisation vom Primärkomplex aus	81,2	60,3
1. Frühgeneralisation	(70,2)	(40,3)
2. Organphthisen bei frischerem Primärkomplex und allgemeiner Generalisation	(11,0)	(20,0)
III. Organphthisen bei frischem Primärkomplex, sog. Pubertätsphthisen	—	4,4
IV. Organphthisen bei altem Primärkomplex	7,5	14,5
V. Spätgeneralisation — allgemeine Miliartuberkulose	8,5	9,2

Bei kritischer Betrachtung fällt bei beiden Rassen (Negern und Nordafrikanern) auf, daß die Gruppe II, d. h. die allgemeine Generalisation vom Primärkomplex aus, unverhältnismäßig stark überwiegt. Diese Formen finden wir in ähnlicher Form am europäischen Material in erster Linie nur bei Säuglingen bzw. Kleinkindern, weiterhin im großen Rahmen dann bei allen schwach durchseuchten Völkern. Noch einmal kurz charakterisiert ist das anatomische Bild dieser Gruppe folgendes:

1. Massive, exsudative, größtenteils verkäsende Tuberkulose im Anschluß an den Primärkomplex.

2. Ausgedehnte, grobknotige, verkäsende Metastasierung unter Inanspruchnahme aller zur Verfügung stehenden Wege.

Im Vordergrund steht in den weitaus meisten Fällen dabei eine nahezu komplette verkäsende Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Lymphknoten sind dann nur von ihrer mehr oder weniger verdickten Kapsel umgeben und häufig zu großen Paketen verbacken, die in einem großen Teil der Fälle eine zentrale Einschmelzung aufweisen. Die Metastasen in anderen Organen stellen sich als große Knoten dar, die in ausgeprägten Fällen diffus über den Gesamtorganismus verteilt sein können. Die histologische Untersuchung ergibt stets stark und früh verkäsende Herde mit nur ganz schmalen Randzonen, bestehend aus einem spezifischen Granulationsgewebe oder nur aus Lymphocyten.

Auch in den Lungen steht im Vordergrunde das Bild der groben Knotenmetastasen, die auf den verschiedensten Wegen gesetzt werden können, weiterhin ausgedehnte perifokale Entzündungsprozesse zeigen und gewöhnlich stark konfluieren. Zwar findet man nicht selten auch lobäre käsige Pneumonien, doch stehen sie an Zahl hinter den eben genannten Formen zurück.

Nicht selten sind in dieser Gruppe jene Fälle, an denen am Lungenparenchym nur Zeichen des frischen Primärkomplexes, aber keine weiteren Veränderungen festzustellen sind, wohingegen der übrige Organismus die beschriebene typische, grobknotige verkäsende Tuberkulose aufweist.

Die Häufigkeit der bei dieser Generalisationsgruppe II angetroffenen Primärkomplexe in den Lungen möge die folgende tabellarische Zusammenstellung demonstrieren.

Tabelle 3. Pulmonale Primärkomplexe bei allgemeiner Generalisation.

	Neger %	Nordafrikaner %
Veränderungen in Lungen und Lymphknoten		
a) käsig	58,1	57,5
b) käsig-kalkig	1,1	5,0
c) kalkig	—	—
Veränderungen nur in den Lymphknoten		
a) käsig	31,8	20,0
b) käsig-kalkig	3,4	5,0
c) kalkig	—	—
Veränderungen weder in Lungen noch Lymphknoten	5,6	7,5

Wie aus dieser Tabelle auch ersichtlich ist, wurden in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz nur Veränderungen in den Lymphknoten gefunden. Das mag zum Teil so zu erklären sein, daß der pulmonale Primärherd in postprimär entstandene tuberkulöse Veränderungen einbezogen war; im weitaus größeren Teil aber ist das Fehlen des Lungenherdes wohl auf eine, unter den schwierigen äußeren Verhältnissen ja verständliche, ungenügende Nachsuche zurückzuführen, wie wir schon an früherer Stelle erwähnten. In den wenigen Restfällen nun, wo wir keinen pulmonalen Primärkomplex — auch nicht teilweise — nachweisen konnten, handelt es sich mit Wahrscheinlichkeit um intestinale Erstinfektionen, wenn sich das auch mit Gewißheit niemals feststellen ließ.

Sehr aufschlußreich ist eine weitere Gegenüberstellung: Während wir in der Gruppe II (Generalisation vom Primärkomplex aus) bei unserem Material *alte* Primärkomplexe (verkäste und verkalkte, aber auch rein verkalkte) in nur sehr geringer Zahl fanden, wie aus Tabelle 3 abzulesen ist, fand *Pagel* unter Generalisationsfällen bei Europäern 41mal = 82% verkalkte und versteinerte Primärherde, während nur 5 Fälle des Kleinkindalters = 10% nichtversteinerte Primärkomplexe aufwiesen. In

4 Fällen wurde bei ihm nicht genau danach geforscht. Ähnliche Verhältnisse erwähnt *Schürmann*, unter dessen 55 Generalisationsfällen 9 = 16,4% käsige, 12 = 21,8% käsig-kalkige, 31 = 56,4% steinige und schließlich 3 = 5,4% steinige und außerdem käsige Primärkomplexe aufwiesen. Die 9 Fälle mit nur käsigem Primärkomplex betrafen wiederum sämtlich Kinder bis zum 10. Lebensjahr. Es zeigt uns auch diese Gegenüberstellung, daß wir es bei unserem Material mit Individuen zu tun haben, die so wenig allergisch sind, daß nicht nur die Ausbreitung nicht verhindert wird, sondern in einem hohen Prozentsatz nicht einmal der Primärkomplex zur Abheilung gebracht werden kann. Im gleichen Sinne spricht im übrigen die relativ hohe Zahl der schrankenlos fortschreitenden Primärherde, die, bei häufig schon sehr frühzeitigem kavernösem Zerfall und ohne die geringste Heilungstendenz, zur allgemeinen Generalisation führen. Ein direktes Fortschreiten des Primärkomplexes fanden wir bei Negern in 19,5% und bei Nordafrikanern in 14,6% der Fälle dieser Gruppe II.

Tabelle 4. Organmetastasen bei allgemeiner Generalisation in Prozent.

Beteiligte Organe	Afrikan. Neger	Nordafrikaner	Beteiligte Organe	Afrikan. Neger	Nordafrikaner
Lymphknoten:			Peritoneum:		
intrathorakal:			alt	14,7	12,2
Kalk	2,6	17,1	frisch:		
Käse	94,2	85,3	trocken . . .	12,2	34,1
intraperitoneal:			exsudativ . .	27,3	9,7
Kalk	—	—	Darm	13,6	26,8
Käse	55,7	29,3	Magen	—	2,4
Milz	62,5	39,0	Obere Luftwege .	13,6	12,2
Leber	56,8	39,0	Genitalorgane . .	4,5	7,3
Nieren	38,6	31,7	Knochen	12,5	2,4
Pleura:			Myokard	1,1	—
alt	66,0	58,5	Leptomeningen . .	18,2	19,5
frisch:			Dura mater . . .	2,3	2,4
trocken . . .	21,6	17,0	Gehirn	2,3	2,4
exsudativ . .	30,7	52,2	Schilddrüse . . .	2,3	2,4
Perikard:					
alt	1,1	4,9			
frisch:					
trocken . . .	11,0	14,6			
exsudativ . .	2,6	—			

In der Tabelle 4, die ebenfalls aus der Gruppe II zusammengestellt ist, ergibt sich eine Übersicht über die Häufigkeit der tuberkulösen Affektionen in den einzelnen Organen im Rahmen der Generalisation. Entsprechende Angaben finden sich nämlich im Schrifttum nur sehr spärlich, so von *Gros* wie *Gruber*. Unsere Beurteilung über die Beteiligung der einzelnen Organe ist lediglich von makroskopischen Gesichtspunkten aus erfolgt, da man so einmal zweifellos ein einwandfreieres Bild erhält. Im

übrigen war es längst nicht bei allen Obduktionen möglich, eine genaue histologische Untersuchung durchzuführen.

Wie zunächst einmal aus dieser Tabelle ersichtlich ist und schon mehrfach erwähnt wurde, stehen an erster Stelle die tuberkulösen Veränderungen des lymphatischen Systems. Eine Trennung der Veränderungen, die zum eigentlichen Primärkomplex gehörten, von denen, die als spätere Metastasierung aufgefaßt werden mußten, war oft nicht möglich. Wir haben uns daher auf die rein zahlenmäßige Erfassung der gefundenen Veränderungen beschränkt. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Beurteilung der Affektionen an den serösen Häuten. Auf alle Fälle geht aus den entsprechenden Zahlenangaben deutlich hervor, daß sowohl die Lymphknoten- wie auch die Serosabeteiligung bei der Farbigentuberkulose erheblich stärker ist, als wir es in unseren Breiten zu finden gewohnt sind, ein Punkt, auf den auch von früheren Untersuchern immer wieder hingewiesen worden ist (*Boinet*, *Borrel*, *Broquet* und *Morenas*, *Gros*, *Gruber*, *Mouchet*, *Dumas*).

Ebenso können wir die dahingehenden Angaben des Schrifttums bestätigen, daß bei einer größeren Zahl von Fällen der Lungenbefund trotz ausgedehnter Pleurabeteiligung äußerst gering ist. Es handelt sich dann meist um ganz rapide Abläufe.

Aus alten fibrösen Serosaveränderungen etwa Rückschlüsse auf schon früher stattgehabte tuberkulöse Infekte ziehen zu wollen, halten wir für verfehlt, da wir häufig ganz isolierte alte, strang- oder auch flächenhafte Pleuraverwachsungen fanden in Fällen, bei denen sich mit Bestimmtheit keinerlei Zeichen einer alten spezifischen Erkrankung fanden.

Die prozentuale Häufigkeit des Befalls von Milz, Leber und Nieren deckt sich nach unseren Beobachtungen etwa mit den Schrifttumsangaben (*Gros:* Milz 70,2%; *Gruber:* Milz 80,7%, Leber 65,4%). Im ganzen sind auch diese Organe bedeutend häufiger mitbeteiligt, als es beim Europäer der Fall ist.

Was die Beteiligung der übrigen Organe angeht, so standen uns entsprechende Vergleichszahlen nicht zur Verfügung oder sie stammten von einem ziffernmäßig so geringen Material, daß ein Vergleich höchstens Unklarheiten geschaffen hätte. Wir beschränken uns daher lediglich auf die Mitteilung unserer Zahlen.

Zu den Gruppen I = reiner Primärkomplex, III = Organphthisen bei frischem Primärkomplex = sog. Pubertätsphthisen und V = Miliartuberkulose ist hier nichts hinzuzufügen, da diese Gruppen bereits an anderer Stelle ausführlich besprochen sind. Dagegen mögen noch einige Ausführungen über die Gruppe IV = die reinen Organphthisen bei wirklich altem Primärkomplex folgen. Diese Verlaufsart steht bei unserem Material weit im Hintergrund gegenüber der allgemeinen Generalisation (Neger 7,5%, Nordafrikaner 14,5%). In ihrem anatomischen Bild unter-

scheidet sie sich in nichts von analogen Erscheinungsformen beim Europäer. Ob auch diese Organphthisen beim Farbigen schneller verlaufen als beim Weißen, wie vor allem von amerikanischer Seite behauptet wird, können wir an Hand unseres Materials nicht feststellen, da uns in der Mehrzahl der Fälle nur die Dauer des Lazarettaufenthaltes bekannt ist, während über vorübergehende Krankheitsschübe keine genauen Angaben zu erhalten waren. Es ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, daß sich das Gesamtbild verschieben würde, wenn unser Obduktionsgut noch durch die lediglich klinischen Fälle ergänzt würde, da es sich bei den zur Sektion gekommenen Fällen ja um ein rein negativ ausgewähltes Material handelt, indem nur die schwersten und akutesten Verläufe in die Hand des Pathologen gelangten, während alle Initialfälle und alle Transportfähigen in ihre Heimat verschickt wurden, wo sie naturgemäß dem Zugriff der deutschen Ärzte entzogen waren.

Einer besonderen Betrachtung bedarf die Frage, ob sich das tuberkulöse Geschehen beim Neger *grundsätzlich* von dem beim Nordafrikaner unterscheidet. So wird von klinischer Seite *(Roloff)* mit Eindeutigkeit darauf hingewiesen, daß schon röntgenologisch und ohne Kenntnis der Rassenzugehörigkeit zu entscheiden ist, ob es sich um eine Lungentuberkulose der Neger oder Nordafrikaner handelt. Unser eigenes Material weist ebenfalls in dieser Richtung Unterschiede auf, wenn diese auch längst nicht so prägnant und nicht so grundsätzlicher Natur sind, daß man von einer „*Neger*tuberkulose" schlechthin sprechen kann. Näheren Aufschluß gibt uns die Tabelle 2. In ihr fällt zunächst einmal auf, daß der *reine* Primärkomplex wesentlich häufiger, und zwar in 11,6 gegenüber 2,8%, beim Neger anzutreffen war. Dieses unterschiedliche Verhalten ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß es beim Neger im Anschluß an den Primärkomplex häufiger und schneller zu einer Generalisation mit starker allgemeiner Lymphknotenbeteiligung (vor allem der mediastinalen) kommt. In unserer Tabelle dokumentiert sich das darin, daß die allgemeine Generalisation vom Primärkomplex aus beim Neger in 81,2, beim Nordafrikaner in 60,3% anzutreffen war, wobei vor allem die sog. Frühgeneralisation der Neger mit 70,2 gegenüber 40,3% beim Nordafrikaner prävaliert, während beim Nordafrikaner die Organphthisen bei gleichzeitigem frischerem Primärkomplex mit 20:11% im Vordergrund stehen. Im gleichen Sinn spricht das Verhältnis der chronischen Organphthisen (im engeren Sinne), das ebenfalls mit 14,5% ein Überwiegen der Nordafrikaner gegenüber den Negern (7,5%) zum Ausdruck bringt. Dieser Unterschied wird noch deutlicher, wenn man die Organphthisen bei frischem Primärkomplex (sog. Pubertätsphthisen) mit 4,4% hinzurechnet. Die Beteiligung an sog. Spätgeneralisation = echter Miliartuberkulose ist praktisch bei beiden Rassen gleich.

Zusammenfassend kann man also an Hand unserer anatomischen Untersuchungen ein Überwiegen der Frühgeneralisation beim *Neger* mit

starker allgemeiner Lymphknotenbeteiligung und andererseits eine gewisse Bevorzugung der *Nordafrikaner* durch Organphthisen — sei der Primärkomplex noch frisch oder bereits älter — feststellen. Immerhin kommt dieser Unterschied, das sei nochmals betont, längst nicht so prägnant zum Ausdruck wie offenbar im röntgenologischen Bild. Zum großen Teil liegt das sicher an der schon an anderer Stelle erwähnten negativen Auslese, auf der sich rein zwangsläufig unser Obduktionsgut aufbaut. Wie dem auch sei, eine *grundsätzliche* Differenzierung zwischen der Tuberkulose der Neger und Nordafrikaner läßt das Sektionsmaterial jedenfalls nicht zu. Das Erscheinungsbild ist beim Nordafrikaner lediglich mehr oder minder stark von der unter starker Lymphknotenbeteiligung einhergehenden Frühgeneralisation beim Neger zu den Organphthisen hin verschoben. Man trifft aber in einem durchaus nicht unbeträchtlichen Prozentsatz auch beim Nordafrikaner jene Formen an, die der Tuberkulose der Neger ihr besonderes Gepräge geben und beim *erwachsenen* Europäer kaum, in ähnlicher Form hier nur beim Säugling, in weitgehender Übereinstimmung dagegen bei den Affen in Erscheinung treten. Über die Charakteristika haben wir bereits an anderer Stelle (S. 231 und 241) Näheres ausgeführt, so daß wir uns hier eine Wiederholung ersparen können.

Ein viel erörterter, aber bis heute nur ungenügend geklärter Fragenkomplex beschäftigt sich mit der Ursache dieses besonderen Krankheitsverlaufes. Von den zahlreichen Theorien kann jedoch keine restlos befriedigen. Das am meisten angeführte Argument ist die Lehre vom „virgin soil", d. h. der Neger erwirbt seine Erstinfektion nicht wie der Angehörige alter Kulturländer schon in der Kindheit, sondern erst in späteren Jahren, die Krankheit trifft also auch in späteren Jahren auf einen jungfräulichen Boden und ruft eine ganz rapide verlaufende Tuberkulose vom Kindheitstyp hervor. Auf wie schwachen Füßen diese Theorie steht, möge ein Blick in das Schrifttum beweisen. Wir müssen hierbei vor allem die Untersuchungen heranziehen, die ihre Feststellung beim amerikanischen Neger trafen. Obwohl diese Menschen seit Jahrhunderten in engstem Kontakt mit der weißen Bevölkerung leben, entspricht der Tuberkuloseablauf doch nahezu dem, was wir soeben beim westafrikanischen Neger gesehen haben (*Everett*, *Pinner* und *Kasper*). Dabei handelt es sich hier sicherlich nicht um „jungfräulichen Boden", denn der amerikanische Neger weist in fast gleich hohem Prozentsatz alte verkalkte Veränderungen im Sinne eines abgeheilten Primärkomplexes auf wie der Weiße. *Everett* findet bei einem Material von 150 Negerleichen in 84,7% Veränderungen, die eine früher durchgemachte Infektion anzeigen; die gleichen Verhältnisse beschreibt *Opie*, der sogar in 92% seiner Negerobduktionen Kalkherde nachweisen konnte. Die Vergleichszahlen bei Weißen betrugen 94,7 bzw. 98,3%.

Eine vom South African Institut for medical Research (zit. bei *Wurm*) durchgeführte Untersuchungsreihe an 87 südafrikanischen Negern ergibt

ebenfalls in 51,7% alte verkalkte Herde; und doch unterschied sich der Krankheitsablauf nicht von dem, was wir oben beschrieben haben.

Unsere eigenen Untersuchungen über diese Frage können wir nicht als Gegenbeweis anführen, da die Zahl der von uns gefundenen Kalkherde sicher bei weitem unter der wirklich vorhandenen liegt, wie die Tabelle 1 mit nur einer kleinen Zahl von Röntgenkontrolluntersuchungen zeigt. Man könnte ferner bei unserem Material, wie auch bei den Untersuchungen anderer an Negern Südafrikas, die als Minenarbeiter beschäftigt waren, einwenden, es handelt sich ja, wie wir oben anführten, um ein negativ ausgesuchtes Untersuchungsgut. Das ist ohne weiteres zuzugeben, da ja hier wie dort nur die Schwerkranken in die Krankenhäuser wie Lazarette kamen, während die leicht wie chronisch Erkrankten in die Heimat, bzw. in das unbesetzte Gebiet abgegeben wurden. Beweisender ist aber schon der Befund der amerikanischen Forscher, deren Material ortsgebunden war und deren Ergebnisse sich aus einer fortlaufenden Reihe von Obduktionen rekrutiert.

Noch eine zweite Tatsache spricht gegen die Theorie, daß die besondere Verlaufsform beim Neger auf die fehlende Erstinfektion zurückzuführen ist. Eine ganze Reihe von Untersuchungen an amerikanischen Negern hat nämlich ergeben, daß diese zum großen Teil stärker durchseucht sind als die unter gleichen Bedingungen lebenden Weißen. Das erhellt am besten aus einer von uns nach den Angaben des Schrifttums zusammengestellten Tabelle.

Tabelle 5. Tuberkuloseindex bei Weißen und Negern Afrikas.

	Weiße %	Neger %	Autor
Philadelphia 1938	64,4	83,8	*Hetherington, Isrral* und *Kreitz*
Florida 1939	29,5	41,6	*Logie*
Chikago 1933—1937 . . .	50,83	69,69	*Nowak* und *Kruglik*
Nord-Carolina 1933 . . .	31,02	48,02	*Corneley-Allen*
Kuba 1939	67,0	74,5	*Mencia, Meyer und Morton*

Bei südafrikanischen Minenarbeitern wurde ferner beim Arbeitsantritt ein Tuberkuloseindex von 70% gefunden *(Wurm)*.

Außerdem hat *Nauck* für den westafrikanischen Neger folgende Tuberkulinwerte zusammengestellt, die unverkennbar und erheblich innerhalb von 2 Dezennien zugenommen haben.

Tubelle 6. Tuberkulinindex in Französisch-Westafrika. (Nach *Nauck*.)

	1910 %	1912 %	1925 %	1929 %	
Senegal	1,2	15,0	15	41	
Haute-Volta (Sudan) . . .	—	—	6	27	
Guinea, Kandia	—	1,8	—	63	51
Guinea, Manau	—	5,0	—	40	
Elfenbeinküste	—	8,4	—	46	

Wir wollen andererseits nicht versäumen, auf die grundsätzlich gegen eine solche Aufstellung bestehenden Bedenken hinzuweisen. So sind einmal die einzelnen Ziffern von verschiedenen Gewährsmännern gewonnen worden. Weiter dürfte auch die Technik der Tuberkulinreaktion im Verlauf der zwei Dezennien allmählich verbessert sein.

Daß das Fehlen der Kindheitsinfektion in dem einen oder anderen Falle den speziellen Krankheitsablauf alles in allem richtunggebend beeinflussen kann, soll nicht bestritten werden, *generell* kommt ihm jedoch bei weitem nicht die Bedeutung zu, die ihm bisher zugeschrieben wurde.

Weiterhin wurden dann wirtschaftliche und Umgebungseinflüsse für die differenten Krankheitsabläufe verantwortlich gemacht. Diese Frage ist für die Bearbeitung unseres Materials von besonderer Bedeutung, da es sich ja ausschließlich aus Eingeborenen Nord- und Westafrikas rekrutiert, die vor Beginn des Krieges ihre Heimat nur in sehr beschränkter Zahl verlassen hatten, die aber zum großen Teil plötzlich in ein völlig anderes Klima und in sozial gänzlich veränderte Verhältnisse versetzt wurden. Natürlich kann auch für diese Theorie mancherlei ins Feld geführt werden. Ist doch einmal jede interkurrente unspezifische Erkältungskrankheit, die den Eingeborenen Afrikas natürlich leichter befällt als den klimagewohnten Europäer, geeignet, entweder eine latente Tuberkulose zu aktivieren oder aber die Widerstandskraft soweit herabzusetzen, daß sonst unterschwellige Infekte nun Fuß fassen können. Dazu kommt noch, daß jedes Zusammenbringen größerer Menschenmengen, wie es eine Kasernierung mit sich bringt, auch die Infektionsgefahr erhöht. Hätte aber der Klimawechsel einen bedeutenden Einfluß, dann müßte man bei Todesfällen der Neger in Afrika selbst doch z. B. einen höheren Prozentsatz chronischer Organphthisen und weniger Frühgeneralisationen erwarten als bei den in Europa verstorbenen Farbigen. Das ist aber nicht der Fall; vielmehr ist der Krankheitsablauf in heimatlicher Umgebung und im fremden Lande völlig gleich (*Vint*, *Wilkocks*, *Cummins*, *Malard* und *Ballan*).

Auch soziale Verhältnisse bewirken keine Änderung des pathologischen Geschehens, wie uns wieder vor allem die Untersuchungen amerikanischer Untersucher am Farbigenmaterial der USA. zeigen. *Walch* und *Mason* finden bei 200 tuberkulösen Negern, die als Eisenbahnarbeiter unter den denkbar besten hygienischen und sozialen Bedingungen lebten, von dem Zeitpunkt an, da sie sich in ärztliche Behandlung begeben mußten, keinen unterschiedlichen Verlauf mehr gegenüber dem bei Negern aus den Elendsvierteln. In der amerikanischen Armee untersuchte ferner *Russel* vergleichsweise Weiße und Negersoldaten, also Menschen, die unter weitgehend gleichen sozialen Bedingungen zusammengefaßt waren. Während nun aber die Tuberkulosemorbiditätsquote von Weißen : Negern 210:256/100000 betrug, fand er einen Mortalitätsunterschied von 24:99/100000. Hätten aber soziale Faktoren einen

ausschlaggebenden Einfluß, so müßte eine größere Gleichheit der Morbiditäts- und Mortalitätsquote zu erwarten sein. Als letztes Argument gegen die Theorie der Umwelteinflüsse seien noch die Juden aus den Ghettos in Warschau erwähnt, die dort unter den denkbar schlechtesten hgyienischen Verhältnissen lebten, die aber noch immer weniger stark von der Tuberkulose befallen wurden, als der Pole in besseren sozialen Verhältnissen. Während unter den genannten Bedingungen auf 10000 Juden 13 Tuberkuloseerkrankungsfälle entfielen, betrug die Zahl für die Polen 30 auf 10000 *(Arnould)*.

Noch ein dritter Punkt ist als Erklärungsmöglichkeit für den rascheren Verlauf der Tuberkulose beim Neger herangezogen worden. Man versucht die raschen lympho-hämatogenen Ansiedlungen mit einer rasseeigentümlichen Beschaffenheit des lymphatischen Systems zu erklären. Die Lymphknoten des Negers nähmen eine Mittelstellung ein zwischen den gewöhnlichen Lymphknoten und den sog. Hämolymphknoten, bzw. roten Lymphknoten; sie seien stärker vascularisiert und hätten somit ein schlechteres Filtrierungsvermögen. Diese Tatsache erschwere eine Abgrenzung des tuberkulösen Primärkomplexes und erleichtere die lympho-hämatogene Ausbreitung der Tuberkulose. Als Beweis führt man an, daß die Silicose die Filtriereigenschaften der Lymphknoten verbessere, und daß dadurch die höhere Zahl der organbeschränkten Lungentuberkulosen zu erklären sei, die sich auch beim Neger dann finde, wenn zur Tuberkulose silicotische Veränderungen getreten seien. Etwa denselben Gedankengängen folgen die Überlegungen *Grubers*, der in einem Fehlen der Anthrakose ein förderndes Moment für den Transport der Bacillen sieht.

Von *Stefko* wurde bei Mongolen schließlich für das mehrfache Auftreten schlecht heilender Primärherde ein besonderer Bau des Bronchialsystems verantwortlich gemacht.

Es ist an sich nicht abzustreiten, daß anatomische Besonderheiten an Lungen und Lymphgefäßsystem das Erscheinungsbild der Tuberkulose beeinflussen können; zur Sicherung dieser Fragestellung fehlen bislang aber noch umfangreiche, vergleichende Untersuchungen.

Noch einen vierten Punkt möchten wir erwähnen, der uns für das Problem der Farbigentuberkulose von hoher Bedeutung zu sein scheint. Die Neigung zur Frühgeneralisation beim Neger einerseits, die Tendenz zur chronischen Organphthise beim Europäer andererseits kann nämlich auch aus einer beim Europäer bereits stattgefundenen jahrhundertelangen Auslese erklärt werden, indem nämlich nur noch tuberkulosewiderstandsfähigere Individuen vorhanden sind, während die übrigen bereits zu Beginn dieser Zeitspanne den Frühgeneralisationen zum Opfer fielen und somit ausgestorben sind. Tatsächlich zeigen alte Kulturvölker, wie die Chinesen, absolut chronische, gutartig verlaufende Phthisen *(Arnould,*

Bume). Die Farbigen Afrikas würden bei dieser Betrachtung eben erst am Anfang einer langen Entwicklungsperiode stehen.

Den endgültigen Beweis für die Bedeutung dieses Gesichtspunktes werden erst spätere, über einen längeren Zeitraum ausgedehnte Untersuchungen erbringen müssen. Ob allerdings diese Auslese jemals in der

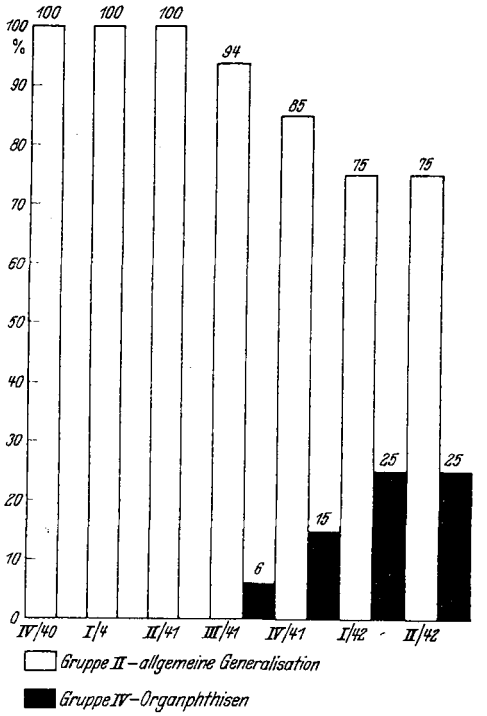


Abb. 1. Zeitliche Verteilung der einzelnen Verlaufsformen der Negertuberkulose vom 1. 9. 40 bis 30. 6. 42. (Gruppe I = Primärkomplex und Gruppe V = Miliartuberkulose ist nicht berücksichtigt.)

Lage sein wird, die Negerrasse ebenso widerstandsfähig gegen die Tuberkulose zu machen, wie es die Weißen bereits sind, scheint nach den Befunden an amerikanischen Negern doch sehr fraglich, die nach einem jahrhundertelangen Auslesungsprozeß noch heute in etwa dem dritten Teil der Zeit ihrer Erkrankung erliegen, als die unter gleichen Verhältnissen lebenden Weißen (*Opie*, *Pinner* und *Kasper*, *Everett*).

Im Verlauf unseres Beobachtungszeitraumes von April 1940 bis Februar 1942 tritt, wie aus der Abb. 1 ersichtlich ist, bei den Negern eine merkliche Verschiebung in der zeitlichen Beteiligung der chronischen Organphthisen gegenüber der Frühgeneralisation auf. So nahm die Zahl der Frühgeneralisationen allmählich etwas ab, während die Organphthisen überhaupt erst im März 1941 in Erscheinung traten, um dann

von 6 auf 25% des Beobachtungsgutes anzusteigen. Diese Besonderheit hat nichts mit der oben erwähnten Auslese zu tun. Sie ist vielmehr darauf zurückzuführen, daß naturgemäß bei der Einstellungsuntersuchung bereits an Tuberkulose Erkrankte ausgeschieden wurden. Die Todesfälle rekrutieren sich also nur aus später erfolgenden Neu- bzw. Reinfektionen. Bei diesen benötigt der Todesanfall an Organphthisen eine längere Verlaufszeit als bei den Frühgeneralisationen. Die Tabelle 7 sei daher lediglich des Interesses halber in diesem Zusammenhang mitgeteilt.

Wie weit rassische und konstitutionelle Momente dem Krankheitsbild der Negertuberkulose einen besonderen Stempel aufzudrücken vermögen, das zu klären, wird eine der Aufgaben späterer tropenmedizinischer Forschung sein. Jedenfalls können wir an Hand unseres Materials dazu noch keine Stellung nehmen.

Schrifttum.

Arnould: Rev. Physiol. Ther. a. Soc. **15**, 466 (1934). Ref. Z. Tbk.forsch. **45**, 299 u. **47**, 718. — *Beitzke:* Beitr. Klin. Tbk. **56** (1923). — *Boinet:* Marseille méd. **1919**, Oct. — *Borrel:* Ann. Inst. Pasteur **34**, 105 (1920). — *Broquet* et *Morenas:* Rev. de la Tbc. (3. Serie), **1**, 143 (1920). — *Büngeler:* Dtsch. med. Wschr. **1942**. — *Bume:* Beitr. Klin. Tbk. **89** (1937). — *Cleland:* Zit. nach *Cochrane:* Trop. Dis. Bull. **34**, 743 (1937). — *Cummins:* Intern. Publ. Health **1920**, 137. — Publ. S. Africa Inst. med. Res. **30** (1932). Zit. nach *Wurm.* — *Dumas:* Lyon méd. **4** (1919). — *Everett:* Amer. Rev. Tbc. **27**, 5 (1933). — *Gros:* Paris méd. **14**, 132 (1920). — *Gruber, Gg. B.:* Z. kinderheilk. **28**, 243 (1921). — *Hübschmann:* Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Springer 1928. — *Kermogan:* Ann. Hyg. et Méd. Colon **1906**. Zit. nach *Peiper.* — *Löhlein:* Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, Beih. 9 (1912). — *Malari* et *Ballan:* Rev. Serv. Santé mil. **104**, 595 (1936). — *Metschnikoff, Burnet* et *Tarassevitsch:* Ann. Inst. Pasteur **25**, 785 (1911). — *Monelset:* Bull. Soc. Path. exot. Paris **6**, 55 (1913). — *Nauck:* Z. Tbk.forsch. **38** (1933). — *Opie:* Amer. Rev. Tbc. **22**, 603, 613 (1930). — *Pagel:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, *Henke-Lubarsch*, Bd. III/2. — *Peiper:* Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**, Beih. 2 (1911). — *Pinner* and *Kasper:* Amer. Rev. Tbc. **26**, 490 (1932). — *Rix:* Virchows Arch. **309** (1942). — *Roloff:* Z. Tbk. (im Druck). — *Roubier:* Gaz. Hôp. **93**, 133 (1920). — *Russel* and *B. Roth:* Amer. Rev. Tbc. **38**, 197 (1938). — *Schürmann:* Beitr. path. Anat. **81** (1928/29). — *Stefko:* Virchows Arch. **283** (1932). — *Vint:* Kenya a. East Africa med. J. **1929**. Zit. nach *Cochrane.* — *Walch* and *Mason:* Amer. Rev. Tbc. **31**, 423 (1935). — *Wilcocks:* Tubercle (Suppl.), Jan. **1935**. — Trop. Dis. Bull **35**, 629 (1938). — *Wurm:* Z. Tbk.forsch. **40**, 561 (1934).

(Aus der Landesanstalt für Geisteskranke in Kosmanos.
[Direktor: O. S. R. Dr. *Klem. Bergl*].)

Eine chondrohypoplastische Kümmerform.

Von

Prof. Dr. **Franz Lucksch.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. April 1943.)

Im Sommer 1942 kam mit einem größeren Transport auch der Kranke Willy G. aus Neuruppin nach Kosmanos. Er fiel durch seine Kleinheit auf. Die von mir vorgenommene Messung ergab 104 cm im Stehen. Auf meine Veranlassung nahm der Mediziner *Masyk* einige Bilder von ihm auf (s. die Abb. 1—3). Sie zeigen, daß an seiner Gestalt außer der Kleinheit noch anderes, auffiel. In erster Linie der stark vorgetriebene und prall gespannte Unterleib und die starke Einknickung an der Grenze zwischen Lendenwirbelsäule und Kreuzbein. Oberarm und Oberschenkel waren im Verhältnis zu kurz. Es bestand ein deutliches Genu valgum, die Kniescheiben saßen nicht vorne an den Beinen, sondern seitlich außen. Veränderungen im Sinne von Rachitis waren weder am Schädel noch sonst am Körper wahrnehmbar. Die Nasenwurzel erschien normal. Die oberen Extremitäten reichten bis über das Knie hinab.

Als Ursache für die Verkümmerung kam demnach nicht Rachitis in Betracht, sondern die mit dem Namen *Chondrodystrophie* bezeichnete Krankheit. Geringere Grade derselben werden nach *Ravenna* als Chondroaplasie oder Chondrohypoplasie bezeichnet. *Chondrohypoplasie* scheint uns für unseren Fall der richtige Ausdruck und *Kümmerform* nicht Zwergwuchs, da die Körperlänge über 100 cm betrug.

Der Kranke bekam im Januar 1943 eine Influenza und starb an einer Lungenaffektion. Sein letztes Lebensgewicht betrug 26 kg. 3 Tage nach dem Tode nahm ich die Sektion der inzwischen mit Formalinlösung injizierten Leiche vor.

Die *klinische Diagnose* lautete: Willy G., geboren 27. 9. 83, gestorben 18. 1. 43. *Kümmerform. Idiotie. Bronchopneumonie* der beiden unteren Lungenlappen.

Sektionsprotokoll. Der *Körper* 107 cm lang, von mittlerem Knochenbau, schwacher Muskulatur, mager. Die allgemeine Decke blaßgelblich, mit blassen Totenflecken rückwärts. Totenstarre gelöst. Haupthaar dunkel, kurz. Pupillen etwas weiter, gleich. Schnurr- und Kinnbart bräunlich, grau meliert. Sichtbare Schleimhäute blaß. Die Ohren ziemlich groß, Läppchen leicht angewachsen. Hals sehr kurz, Brustkorb nach unten zu stark erweitert. Abdomen hochgradig aufgetrieben. Genitale verhältnismäßig groß. Die Haut der unteren Extremitäten,

besonders an den Füßen stark ödematös, an den Fußsohlen bis 3 cm dick. Die Extremitäten zeigen die bereits oben geschilderten Verhältnisse.

Weiche Schädeldecken blaß, sonst o. B. *Schädel* 48 cm im Horizontalumfang, 15,5 zu 13,5 cm bis 4 mm dick. Harte Hirnhaut mäßig gespannt, o. B. Die Sinus frei. Weiche Hirnhäute von mittlerem Blutgehalt. Das *Gehirn* blaß, normal konfiguriert, 1120 g schwer. Die Gefäße der Basis leicht fleckig verdickt. Der Hori-

Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

zontalschnitt durch die Großhirnhemisphären ergibt normale Verhältnisse. *Hypophyse* 5:5 cm, besonders in der Mitte sehr niedrig (2—3 mm). *Epiphyse* linsengroß.

Zwerchfellstand rechts an der 7., links an der 6. Rippe. Die *Schilddrüse* klein braunrot, homogen, fest. Zunge blaß, Zungengrundfollikel klein. *Tonsillen* kleinbohnengroß, schwarz, mit kleinen Eiterpfröpfen. An der linken Kehlkopfseite die Stimmbänder nekrotisch.

Die rechte *Lunge* an der Hinterseite leicht fixiert, daselbst mit einer $^1/_2$ cm dicken weißlichen Fibrinschicht überzogen. Die linke Lunge frei. An der Vorderfläche derselben im Unterlappen knapp unter der Pleura eine nußgroße *Höhle mit eitrig-jauchigem Inhalt,* ihre Wände mit den gleichen Massen bedeckt. Der untere Teil des linken Unterlappens pneumonisch infiltriert. Die vorderen Ränder der linken

Lunge gebläht. Die rechte Lunge lufthältig. Im Mittellappen vorne eine nußgroße *mit gelben Eiter gefüllte Höhle*. Im Herzbeutel ein halber Eßlöffel klarer Flüssigkeit. Das *Herz* mittelgroß, an der Vorderfläche mit ödematösem Gewebe bedeckt. Muskel braunrot, mäßig fest. Die Klappen zart, die der Pulmonalis gefenstert. Die Aorta im aufsteigenden Teil etwas nach rechts verschoben. Intima leicht gefleckt. Unterhalb der Bifurkation 3—4 linsengroße schwarze *Lymphknoten*, an der Trachea hie und da ein ebenso beschaffener. *Trachea* leicht gerötet, *Speiseröhre* blaß.

Im *Abdomen* die rechte Hälfte von einer geblähten Dickdarmschlinge eingenommen, die linke vom Dünndarm. Über der Symphyse liegt die kindskopfgroße gespannte Blase, die nur mit dem unteren Teil in das kleine Becken hineinreicht. Nach Abhebung der großen Dickdarmschlinge erweist sich die Situation dann so, daß quer über das Abdomen in der Mitte zwischen Zwerchfell und Promontorium das unterste Ileum verläuft, das Coecum ist in derselben Höhe rechts an die hintere Bauchwand fixiert. Von da verläuft der Dickdarm in gewöhnlicher Weise, links vom Dünndarm überlagert, bis zum Promontorium. Dort zieht die Sigmaschlinge quer über dieses nach rechts und steigt dann hinter der Blase hochgradig gebläht bis zum rechten Rippenbogen hinauf und an der Außenseite des Adomens wieder herunter, um dann in das kleine Becken einzutreten (s. Abb. 4). Der Processus ist an der Unterseite des untersten Ileums retroperitoneal angeheftet, 12 cm lang; nur eine $1^1/_2$ cm lange Spitze ragt unter dem Ileum hervor frei in das Abdomen hinein.

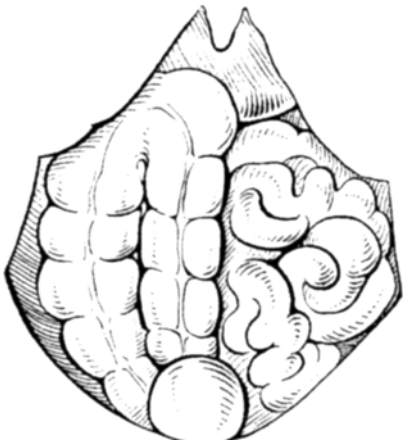


Abb. 4.

Die *Leber* 820 g schwer, an den Rändern leicht zugeschärft, glatt, braun, ohne besondere Zeichnung. Gallenblase mittelgroß mit etwas gelblicher Galle. Die *Milz* klein, 60 g schwer, mäßig blutreich, fest, am Durchschnitt mit Follikelzeichnung. Der *Magen* kontrahiert, leer, die Schleimhaut gerunzelt, blaß. Im *Dünndarm* graugelbe Chymusmassen, die Schleimhaut gefaltet, blaßgrau; es fehlt jede Andeutung von Follikeln oder *Peyer*schen Plaques. Im *Dickdarm* eingedickte Faeces, Schleimhaut blaß, auch hier keine Follikel.

Die *Nieren* mittelgroß, oberflächlich glatt, von weißgrauer Farbe, am Durchschnitt o. B. Die *Harnblase* enthält reichlich trüben gelben Harn, weist deutliche Balkenzeichnung auf. *Prostata* entsprechend groß, *Harnröhre* ohne Veränderung. *Hoden* dem Körper entsprechend groß, am Durchschnitt gelb.

Pankreas etwas derber. *Nebennieren* makroskopisch o. B.

Der herausgenommene rechte *Oberschenkel* zeigt eine Drehung seines untersten Drittels nach außen. Der Kopf erscheint klein, der Hals kurz. Der Knorpelüberzug der Gelenkflächen ist mit Grübchen und Erhöhungen versehen, wie zerfressen. Die Gelenkkapseln erscheinen verdickt und mit Knorpeleinlagerungen durchsetzt. Die *Wirbelsäule* ist im Brustanteil leicht nach rechts konvex gebogen.

Nach der Maceration zeigt das *Skelet* einen hohen Grad von Osteoporose; die verschiedenen Gelenkflächen zeigen ungleichmäßige Ränder; auch sonst erweisen sich die Ränder der Knochen ungleichmäßig verdickt oder verdünnt. Besonders auffällig war die Kleinheit des *Beckens*, wie aus den Maßen ersichtlich ist:

Distantia cristarum . . .	16,8 cm	Diamet. obliqu. dext. . .	7,3 cm
Distantia spinarum . . .	14 cm	Diamet. obliqu. sin. . .	7 cm
Beckeneingang:		Conjugata diagonal . . .	4,6 cm
Diameter mediana . . .	3,5 cm	Beckenausgang:	
(Conjugata vera)		Diameter mediana . . .	5,4 cm
Diameter transvers. . . .	8,3 cm	Diameter transversa . .	7,7 cm

Arcus subpubiens 53°, 6 Kreuzbeinwirbel, 3 Steißbeinwirbel.

Histologische Untersuchung.

Die *Leber* zeigt im Zentrum der Läppchen braune Pigmentierung, sonst o. B. Die *Milz* enthält ziemlich reichliches lymphatisches Gewebe, zum Teil in Form von Follikeln angeordnet. Der Blutgehalt ist ein mittlerer. Die *Nieren* zeigen im Lumen der Kanälchen mit Eosin sich rötlich färbende Massen. Die dem Lumen zugekehrten Flächen der Epithelien sind unscharf, abschilfernd. In den *Hoden* fällt die deutliche Verdickung der Membrana propria der Kanälchen auf, die Räume zwischen denselben sind erweitert, enthalten aber wenig *Leydig*sche Zellen.

Die *Hypophyse* enthält der Hauptsache nach eosinophile Zellen, basophile nur sehr wenige um den Stiel herum. Die Blutgefäße erscheinen etwas erweitert. Zwischen den Zellen finden sich mit blaßrötlicher Substanz erfüllte Räume. Die *Zirbeldrüse* weist deutlich vermehrte Kalkkonkremente auf, die Zellen erscheinen nicht verändert. Die *Epithelkörperchen* sind von entsprechender Größe. Ihre Zellen sind von normalem Typus, eosinophile sind kaum zu sehen. An einzelnen Stellen finden sich kleine mit Kolloid gefüllte Hohlräume. Die *Schilddrüse* zeigt reichliches Kolloid, das überall rote Farbe aufweist. Das Epithel erscheint leicht abgeplattet und das Zwischengewebe etwas vermehrt. Im *Pankreas* ist das Zwischengewebe gleichfalls etwas vermehrt, das Parenchym erscheint unverändert, die Zahl der Inseln dürfte der Norm entsprechen. Die *Nebennieren* sind bezüglich des Markes unverändert. Dagegen sind in der Zona fasciculata der Rinde stark erweiterte Blutgefäße zu sehen und einzelne Rundzellinfiltrate. Auch ist das Gewebe der Rinde aufgelockert und weist zwischen den Zellen rötliche homogene Massen auf. Endlich finden sich daselbst Zellen mit Riesenkernen.

Sektionsdiagnose. Chondroplastische Kümmerform. Rechtskonvexe Skoliose der Brustwirbelsäule. Lordotische Knickung der Wirbelsäule an der Grenze zwischen Lendenanteil und Kreuzbein. Geringe Verlagerung der Aorta nach rechts. *Zwergbecken* mit Verlagerung des Darmes, Megasigmoideum und hochgradigem Meteorismus. Balkenblase.

Kleinheit der Schilddrüse, der Hypophyse und Epiphyse.

Hypoplasie des Gehirns (Idiotie).

Hypoplasie des lymphatischen Apparates.

Beiderseitiger Lungenabsceß bei lobulärer Pneumonie links, und fibrinöser Pleuritis rechts. Degeneration der Nieren. Hyperämie und Ödem der Nebennieren und der Hypophyse.

Atrophie des subepikardialen Fettgewebes, der Leber und der Hoden.

Besprechung.

An dem beschriebenen Falle sind *drei Abweichungen* von der Norm *besonders auffällig.*

Die *erste* ist *die des Skelets.* Sie besteht in einem Zurückbleiben des Wachstums hinter der Norm (104 cm). Die Kürze der Oberarme und

Oberschenkel und die Beschaffenheit des Knorpelüberzuges der Gelenkenden läßt dieselbe in das Gebiet der *Chondrodystrophie* einreihen. Das Fehlen der Sattelnase und des wulstartigen Überhängens der Weichteile an den Gelenken der Extremitäten veranlaßt uns sie mit dem für die geringeren Grade dieser Krankheit üblichen Ausdruck *Chondrohyperplasie* zu bezeichnen.

Die *Kleinheit des Beckens*, besonders aber die unverhältnismäßig starke Verkürzung der Conjugata vera führt zu *der zweiten auffallenden Veränderung* bei dem Falle, nämlich zu der *Verlagerung des Darmes* nach oben, Ausbildung eines *Megasigmoids* und hochgradigem *Meteorismus* sowie zur *Balkenblase*. Die Verkürzung der Conjugata vera geht insoferne über die Körperverhältnisse des Falles hinaus als die Körperlänge ja nicht einmal auf die Hälfte reduziert war (durchschnittliche Länge des Mannes etwa 165 cm), die Conjugata vera dagegen auf ein Drittel der Norm (beim Manne 11—11,5 cm).

Die *dritte auffallende Abweichung* von der Norm bildet *das Verhalten des lymphatischen Apparates*. Waren schon die Follikel des Zungengrundes und die Tonsillen sehr klein, so fiel die Kleinheit der den Lungen zugehörigen Lymphknoten bei der schweren Veränderung der ersteren besonders auf. Den Höhepunkt dieses Komplexes bildete dann das Fehlen jeglichen lymphatischen Gewebes im Darm. Auch ein Milztumor, der bei der schweren Lungenaffektion zu erwarten gewesen wäre, fehlte, dabei war aber dieses Organ dadurch merkwürdig, daß es trotz des hohen Alters des Individuums (im 60. Lebensjahre) mit freiem Auge Lymphfollikel erkennen ließ, und zwar in reichlicher Anzahl.

Ich habe auf das Versagen des lymphatischen Apparates der Geisteskranken gegenüber der Tuberkulose in einem Artikel[1] vor kurzem hingewiesen und möchte jetzt besonders hervorheben, daß sich ein gleiches Verhalten dieses Apparates bei dem beschriebenen Falle gegenüber einer banalen Infektion (der Influenza) aufzeigen läßt. Es war mir von besonderem Werte diese Verhältnisse ebenso wie die Beckenenge und ihre Folgen unserem Anatomen Herrn Prof. *Grosser* vorweisen zu können, in dessen Institut die Leiche zwecks Maceration überführt worden war.

Nun möchte ich noch darauf hinweisen, daß der beschriebene Körper trotz des vorgeschrittenen Alters verhältnismäßig gut erhalten erschien. An dem dunklen Haupthaar war kaum ein weißer Faden bemerkbar und die Organe und Gewebe wiesen nur ganz geringe Veränderungen auf (Atrophie der Hoden, geringe solche der Leber, geringgradige Atherosklerose). Die Kleinheit der Schilddrüse, der Hypo- und Epiphyse findet sich bei Geisteskranken viel geringeren Alters, hat also mit diesem nichts zu tun.

Die Kleinheit dieser Organe muß eher als eine Unterentwicklung bei diesen Kranken angesehen werden, worauf schon seinerzeit *Frank* aus

[1] Z. Neur. **175**, H. 1/2 (1942).

unserem Institute hingewiesen hat. Eben finde ich aber eine Mitteilung[1] von *Gisela Ramme*, in welcher sie mitteilt, daß zu den Veränderungen der innersekretorischen Organe und der Geisteskrankheit auch noch Störungen im Wachstum des Knochensystem hinzukommen können. Sie nimmt für alle drei eine gemeinsame Noxe an und verweist auf die Arbeit von *van der Scheer*, welcher die Osteomalacie häufig im Gefolge von Geisteskrankheiten auftreten sieht. Auch für unseren Fall hätte die Annahme einer solchen gemeinsamen Noxe viel für sich, um so mehr als die Hypoplasie des Gehirns keine so hochgradige war, daß sie die Idiotie im Gefolge hätte haben müssen.

Die akuten Veränderungen an den Nebennieren und an der Hypophyse können wohl als die Folgen der in unserem Falle bestehenden Infektion angesehen werden.

Unser Fall ist auch vom erbpathologischen Gesichtspunkte aus bemerkenswert und darüber wird Herr Prof. *Thums* demnächst im „Erbarzt" berichten. Außerdem erfolgt eine ausführliche klinische und genealogische Darstellung in einer Dissertation der deutschen Karlsuniversität Prag durch *W. Weber*.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von *Chondrohypoplasie* beschrieben, bei welchem wegen der Kleinheit des Beckens Darmverlagerung, Megasigmoideum und hochgradiger Meteorismus bei gleichzeitiger Balkenblase eingetreten war. Außerdem fand sich eine *Unterentwicklung von Drüsen mit innerer Sekretion und des lymphatischen Apparates*, dessen Reaktionslosigkeit gegenüber einer schweren Infektion besonders hervorgehoben wird. Endlich bestand noch Idiotie, möglicherweise durch dieselbe Noxe hervorgerufen wie die Veränderung der innersekretorischen Drüsen und des Skelets.

Zum Schluß bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. *Grosser* für die Überführung der Leiche und die Maceration derselben, sowie Herrn Prof. *Hamperl* für die Ermöglichung der histologischen Untersuchung bestens zu danken.

[1] Beitr. path. Anat. **107**, H. 3 (1942).

(Aus der medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Lübeck [Prof. Dr. *Karl Hansen*].)

Die pathologische Anatomie eines Diabetes mellitus mit sekundärer Thesaurismosis glykogenica.

Von
Dr. med. **Max Werner**,
Oberarzt.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. Mai 1943.)

Die Glykogenarmut der Leber beim pankreaslosen Hund ist von Klinikern und Pathologen ursprünglich auch auf den menschlichen Diabetes mellitus übertragen worden, doch haben ausgedehnte Untersuchungen von *Popper* und *Wozasek* ergeben, daß der Glykogengehalt der Leber beim Diabetes mellitus verhältnismäßig hoch ist, und daß eine Beeinflussung durch Insulinbehandlung nicht nachweisbar ist. *Dick* hat wechselnde Glykogenmengen in der Leber insulinbehandelter Diabetiker gefunden. Über Glykogenspeicherung der Leber bei mit Insulin behandelten jugendlichen Diabetikern ist in letzter Zeit im Schrifttum vereinzelt berichtet worden. *Friedman* hat kürzlich zwei entsprechende Fälle bei einem $3^1/_2$jährigen und einem 22jährigen Zuckerkranken beobachtet. Hepatomegalie bei jugendlichen Diabetikern, doch ohne Nachweis der Thesaurismosis glykogenica als Ursache der Lebervergrößerung, ist weiterhin von *Mauriac* sowie von *Grayzel* und *Radwin* beschrieben worden. Wir haben 1941 in einer eingehenden klinischen Arbeit bei einer seit 10 Jahren mit Insulin behandelten 20jährigen Diabetikerin eine exzessive Glykogenspeicherung in der Leber neben endokrinen und Wachstumsstörungen feststellen können. Auf Grund dieser Symptomenkombination wurde dieser Fall wegen des gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus als sekundäre Glykogenspeicherungskrankheit bezeichnet und dadurch eindeutig der Unterschied zur primären oder echten Glykogenspeicherungskrankheit zum Ausdruck gebracht, die nach *Beumer* als eine „*angeborene*, öfters familiäre, mit charakteristischen Wachstumsstörungen verbundene Stoffwechselanomalie" des Kohlehydratstoffwechsels anzusehen ist. Der damals von uns beschriebene Fall ist der erste seiner Art, der in der Literatur bekannt geworden ist. 2 Jahre später kam die Patientin erneut in das Krankenhaus. Sie litt an einer ascendierenden Cystopyelitis mit ausgesprochen septischem Krankheitsbild, der sie sehr bald erlag. Der Diabetes konnte ohne weiteres beherrscht und behandelt werden. Das äußere Erscheinungsbild der Patientin und das sonstige klinische Verhalten entsprachen völlig

dem 1941 erhobenen Befund. Die Leber überragte handbreit den Rippenbogen, die Milz war nicht vergrößert. Für das Verständnis der pathologisch-anatomischen Befunde seien kurz die *endokrinen* Abwegigkeiten im klinischen Krankheitsbild dargestellt: Als Störungen des Hypophysen-zwischenhirnsystems waren die Verzögerung des Wachstums mit kindlichen Körperproportionen und Hypogenitalismus, die Osteoporose der Knochen, die chloasmaartigen Pigmentierungen, die Störungen des Wasser- und Salzhaushalts, die Akrocyanose und der niedrige Ausfall der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vorhanden. Durch ausführliche Belastungsprüfungen des Blutzuckerspiegels und des Blutdrucks konnte eine Änderung der Korrelationen zwischen Insulin und Adrenalin als Herabsetzung des Tonus des sympathischen Nervensystems oder als verminderte Reizbarkeit des Sympathicus nachgewiesen werden.

Die *Sektion* ergab folgendes: 156 cm große weibliche Leiche mit den Zeichen des Todes. Spärliche Totenflecke. Totenstarre eingetreten. Auffallende Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Dünnes, schütteres Haupthaar. Spärliche Geschlechtsbehaarung. Im Bereich der Stirnhaut landkartenartig begrenzte gelblich-braune Pigmentflecken. Im rechten Oberbauch senkrechte, 2 cm lange, alte Operationsnarbe.

Situs: Unterhautfettgewebe braun-gelblich, weniger als $^1/_2$ cm dick. Muskulatur dünn, Farbe hellrot. Das große Netz deckt schürzenförmig die Dünndarmschlingen. Strangförmige Adhäsion zwischen unterem Rand des rechten Leberlappens und der vorderen Bauchwand im Bereich der oben angegebenen Operationsnarbe. Der rechte Leberlappen überragt den Rippenbogen in der Mamillarlinie handbreit. Milz regelrecht gelagert. Magen und Darm ebenso wie die retroperitonealen Organe und die Beckenorgane an gehöriger Stelle. Bauchfell überall glatt und spiegelnd. Zwerchfellstand rechts in Höhe der 4. Rippe, links in Höhe der 5. Rippe. Rippenknorpel schneidbar. Rippen und Brustkorb elastisch. In der rechten Pleurahöhle 50 ccm einer eitrig-schmierigen Flüssigkeit. An der Vorderseite des Unterlappens am Interlobärspalt in etwa Fünfmarkstückgröße eitrig-fibrinöse Auflagerungen und Verklebungen. In der linken Pleurahöhle strängige Adhäsionen. Sonst sind die Pleurablätter glatt und spiegelnd. Im Herzbeutel wenig klare gelbbraune Flüssigkeit. Epi- und Perikard glatt und spiegelnd.

Schädel: Kalotte fest. Dura leicht abzulösen. Innenfläche der Kalotte von ausgesprochen gelbem Farbton. Längsblutleiter enthält Speckhautgerinnsel. Weiche Hirnhäute durchsichtig. Gehirngewicht 1150 g. Normale Windungen und Furchen. Auf der Schnittfläche Mark und Rinde deutlich gegeneinander abgesetzt. Wenige Blutpunkte zerfließen auf der Schnittfläche. Kleinhirn, Hirnstamm und Stammganglien makroskopisch ohne krankhaften Befund. Hypophyse an gehöriger Stelle, von normaler Größe. Mittelohren o. B.

Halsorgane: Kleine, flache, zerklüftete Tonsillen ohne Pfröpfe. Zunge nicht belegt. Keine Papillenatrophie. Oesophagus ohne Inhalt. Normale Schleimhaut von hochgradiger Blässe. Schilddrüse auffallend klein. Gewicht 8 g. Fahl-bräunliche Färbung. Schnittfläche wenig glasig, zart granuliert. Kehlkopfknorpel schneidbar. Im Kehlkopf und in der Luftröhre kein Inhalt; blasse, feuchte Schleimhaut.

Brustorgane: In den großen Bronchien findet sich etwas schaumige, helle, farblose Flüssigkeit. Die Lungen sind gebläht, ihr Vorderteil ist hell, die hinteren Teile sind bläulich-rot. Im rechten Unterlappen am Interlobärspalt ein haselnußgroßer, mit Eiter gefüllter Herd. Lungen sonst, ebenso wie die Verzweigungen der Luftröhre, ohne Befund. Thymusdrüse nicht auffindbar.

Herz: Gewicht 200 g. Größe der Leichenfaust entsprechend. Subepikardiales Fettgewebe spärlich. Muskulatur schlaff. Herzfleisch fahl, hellbraun-rötlich, glänzend. Keine Schwielen; Klappen und Innenhaut glatt, ohne Auflagerungen. Keine Blutungen. In den Herzhöhlen Cruor und Speckhautgerinnsel. Herzkranzgefäße durchgängig. Wandungen zart. Blasse, gelbliche Innenhaut der Aorta, frei von Ein- oder Auflagerungen. Brust- und Bauchaorta elastisch.

Bauchorgane: Milz: Gewicht 250 g. Glatte, gespannte Kapsel. Feste Konsistenz. Schnittfläche wenig abstreichbar. Deutliches Trabekulargerüst. Leber: Gewicht 2550 g. Glatte, gespannte Kapsel. Auf dem Einschnitt fließt dünnflüssiges Blut aus den Venen. Die Schnittfläche ist von opakem Glanz, rötlich-grau. Normale Lappung der Leber. Läppchenstruktur nicht deutlich ausgeprägt. Die Gallenblase enthält dunkle fadenziehende Galle, Wandung und Gallengänge ohne pathologischen Befund. Sehr spärliches Fettgewebe um das Pankreas, das auffallend schmal ist. Gewicht 30 g. Harte, feste Konsistenz. Schnittfläche grau-gelblich, gekörnt. Im Magen wenig grau-brauner Inhalt. Mageninnenwand blaß; deutliche Faltenbildung. Dünndarm enthält wenig Inhalt. Schlingen ebenso wie die des Dickdarms stark kontrahiert. Im Colon etwas harter Stuhl. Darmwandung und Schleimhaut ohne weiteren pathologischen Befund.

Nebennieren: An gehöriger Stelle, sehr flach. Gewicht: rechts 7 g, links 5 g. Rinde und Mark auf dem Schnitt schmal, aber deutlich gegeneinander abgesetzt.

Nieren: Gewicht 500 g. Umgebendes Fettgewebe geringgradig. Kapsel gespannt, abstreifbar. Auf der Oberfläche finden sich zahlreiche, zum Teil in Herden zusammenstehende stecknadelkopfgroße gelbe Stippchen, die beim Einschnitt schmierigen Eiter entleeren. Auf der Schnittfläche sind Rinde und Mark nur an vereinzelten Stellen gut voneinander zu trennen. Der größere Teil der Nieren ist von stecknadelkopfgroßen Eiterherdchen durchsetzt. Eiterstraßen durchziehen fächerförmig die Nierenpapillen und die Marksubstanz. Mehrere Papillen sind schmutzig-grau-grün, weich und zerfließlich. Eine Papillenspitze der rechten Niere ist als Sequester gelöst und liegt im Nierenbecken. Die Nierenbecken sind nicht erweitert; ihre Schleimhaut ist mißfarben, grau-grünlich, geschwollen; ebenso fleckförmig die der Ureteren. Die Blase enthält wenig trüben Urin. Das Trigonum der Blase zeigt eine grau-bläuliche Schleimhaut, die verdickt erscheint und einzelne kleine Blutungen trägt. Die übrige Blasenschleimhaut erscheint etwas verdickt und blaß.

Beckenorgane: Kleine infantile Geschlechtsorgane. Vagina eng. Schleimhaut blaß, gefältelt. Muttermund grübchenförmig. Kleiner Uterus mit blasser Muskulatur und blasser Schleimhaut. Tuben im Verlauf und im Aufbau regelrecht. Kleine, schmale Ovarien. Gewicht des rechten 4 g, des linken 3,5 g. Nicht gerunzelte, sondern glatte pergamentene Oberfläche. Auf dem Einschnitt fahl-graue, homogene Schnittfläche.

Makroskopische pathologisch-anatomische Diagnose: Diabetes mellitus mit Lebervergrößerung. Ascendierende Cystopyelitis und Pyonephrose mit Papillennekrose. Pyämie mit Absceß im rechten Lungenunterlappen und mit eitrigem Pleuraerguß. Atrophie des Pankreas, der Schilddrüse und der Ovarien. Mangelnde Geschlechtsbehaarung. Chloasmaartige Pigmentierung des Gesichtes. Anämie.

Die *histologische Untersuchung* erstreckte sich auf die Glykogendarstellung in den verschiedenen Organen, weiterhin auf alle endokrinen Organe.

1. *Leber.* a) H.-E.-Färbung: Struktur des Lebergewebes im großen und ganzen erhalten. Die Leberzellbalken erscheinen verbreitert. Große, helle Leberzellen von pflanzenzellähnlichem Aussehen („Schaumzellen") (Abb. 1). Sehr viele Zellkerne

stellen sich als scharfbegrenzte, helle, zum Teil leere Bläschen dar. Pfortader- und Lebervenenäste leer. In einigen Leberbezirken enthalten die Leberarterien neben einzelnen Leukocyten Erythrocyten. *Glisson*sche Dreiecke o. B. Keine pathologische Zellulation.

b) Fettfärbung: Leberzellen völlig fettfrei. In einigen *Kupffer*schen Sternzellen findet sich feintropfiges Fett.

c) Carminfärbung nach *Best:* Leberzellen strotzend mit leuchtend rotgefärbten, zum Teil scholligen, zum Teil feinkörnig-konglomerierenden Massen angefüllt. Viele Zellkerne enthalten rote Schollen, doch gibt es auch solche ohne diese Veränderung.

2. Niere. Schnitte aus den nichtentzündeten Gebieten.

a) Fettfärbung: Feintropfige Fettablagerung in den basalen Abschnitten einzelner weniger Epithelien der Hauptstücke. Sonst keine Fettablagerung.

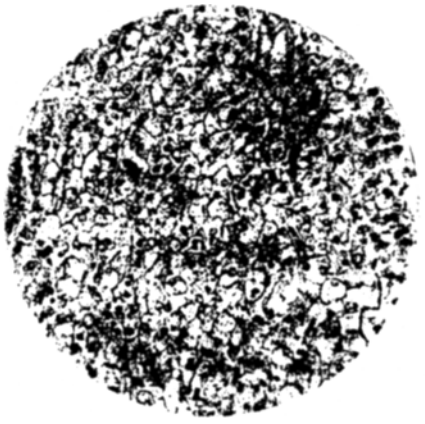


Abb. 1. Pflanzenzellähnliches Aussehen der Leberzellen. (H.-E.-Färbung.)

Abb. 2. Wenig differenzierte protoplasmaarme chromophobe Hauptzellen des Hypophysenvorderlappens. (Panoptische Färbung.)

b) H.-E.-Färbung: Aufbau von Rinde und Mark ohne Besonderheiten.

c) Carminfärbung nach *Best:* Kleine rote Tropfen in den Epithelien der Endabschnitte der Hauptstücke. Sonst keine weitere Glykogenanfärbung.

3. Herzmuskel. In den mit H.-E., mit Sudan und mit Carmin gefärbten Schnitten keine pathologischen Veränderungen.

4. Milz. Von regelrechtem Aufbau und ohne pathologische Veränderungen.

5. Periphere Muskulatur. Ohne pathologischen Befund. Keine vermehrte Glykogenanhäufung.

Endokrine Organe:

1. Hypophyse. a) Panoptische Färbung nach Fixierung in *Müller*scher Flüssigkeit und b) H.-E.-Färbung: Die Schnitte sind in sagittaler Richtung durch das Organ gelegt. Getroffen sind Vorder- und Hinterlappen mit Hypophysenstiel. Der Vorderlappen besteht überwiegend aus wenig differenzierten protoplasmaarmen chromophoben Zellen, die zu Balken und Alveolen angeordnet sind (Abb. 2). Diese Zellen haben gekörntes Protoplasma und einen verhältnismäßig großen Kern. Die Kerngröße wechselt aber sehr. Gegenüber diesen chromophoben Zellen treten die chromophilen an Menge weit zurück. Basophile Zellen fehlen fast völlig; in jedem Schnitt sind höchstens zwei auffindbar. Die eosinophilen Zellen liegen, zu Gruppen vereint, besonders gehäuft im hinteren Abschnitt des Vorderlappens. Auffallend ist bei den meisten von ihnen das Vorkommen eines oder mehrerer.

etwa der Kerngröße entsprechender granulafreier Bezirke, die als Vakuolen imponieren. Sie sind bei beiden Färbungen deutlich sichtbar (Abb. 3). Im Zwischenteil der Hypophyse einige wenige mit hellrotem Kolloid gefüllte Cysten. Lockeres

Abb. 3. Vakuoläre Degeneration der eosinophilen Zellen. (Panoptische Färbung.)

Abb. 4. Gliöses Restknötchen im Tuber cinereum. (H.-E.-Färbung.)

Bindegewebe, das Alveolen von Eosinophilen und wenigen undifferenzierten chromophoben Zellhaufen umgibt, nimmt diesen Teil ein. Der Hinterlappen zeigt normalen

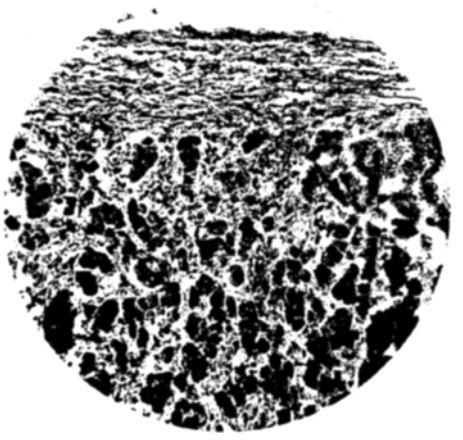


Abb. 5. Hypotrophie und Sklerose der Zona glomerulosa. (Fettfärbung.)

Abb. 6. Schlecht entfaltete Schilddrüsenfollikel. (H.-E.-Färbung.)

Aufbau. Neben den protoplasmareichen Pituicyten erkennt man das netzartig angeordnete Gliagerüst.

2. Zwischenhirn. Serienschnitte sind in sagittaler Richtung durch das rechte, in frontaler Richtung durch das linke Zwischenhirn gelegt. Jeder zehnte Schnitt ist gefärbt. Im Nucleus paraventricularis finden sich um einzelne unscharf begrenzte Nervenzellen mit scholligem Protoplasma und pyknotischem Kern vermehrt Gliazellen. Auch im Tuber cinereum sind einige hyalinverquollen erscheinende Nerven-

zellen von gliösen Zellen, vereinzelten Leukocyten und spindelzelligen Elementen umgeben. Daneben vereinzelt knötchenförmige Anhäufung von Gliazellen (Abb. 4). In den übrigen Teilen keine pathologischen Veränderungen.

3. Nebennieren. a) Fettfärbung: Auffallend breite Rinde bei schmalem Nebennierenmark. Während die Zona reticularis und die Zona fasciculata gut ausgebildet sind und dichte Fettfärbung zeigen, ist die Zona glomerulosa in beiden Nebennieren fettfrei und besteht aus kleinen, vereinzelt liegenden Rundherden kleiner Zellen. Zwischen diesen Rundherden breite Züge lockeren Bindegewebes (Abb. 5). Bei den mit H.-E. gefärbten Schnitten erscheint die Markhypotrophie deutlich.

4. Schilddrüse. Sie läßt zwei verschiedene Anteile erkennen. Neben gut entfalteten Bläschen, die mit Eosin stark angefärbtes Kolloid enthalten und deren Wandung aus niedrigem kubischen Epithel besteht, sind schlecht entfaltete Follikel, die kubisches Epithel besitzen, vorhanden. Ihre Wandung erscheint stark gebuchtet und gefältelt. Die Cysten enthalten kein Kolloid. Dem Bau nach ähneln diese Organveränderungen kleinfollikulären Adenomen. Sie sind aber gegen die entfalteten Bläschen nicht abgesetzt, sondern gehen ohne Grenze ineinander über (Abb. 6).

Abb. 7. Lymphocytenähnliche Epithelien der *Langerhans*schen Inseln des Pankreas. (H.-E.-Färbung.)

5. Pankreas. Die Schnitte stammen aus den drei Teilen der Drüse. Die Zahl der *Langerhans*schen Inseln ist auch in den Schnitten aus dem Schwanzteil relativ gering. Sie sind gut gegen das exkretorische Parenchym abgesetzt. Das Protoplasma der Inselzellen ist meist nur als schmaler rosa Saum um die verschieden großen, an sich ausgesprochen kleinen Zellkerne sichtbar. Die Inseln erscheinen klein und haben kleine lymphocytenartige Epithelien (Abb. 7). Hydropische oder hyaline Degenerationen bestehen nicht. Der exkretorische Drüsenanteil ist normal gebildet.

6. Ovarium. In dem zellreichen dichten Stroma der Rinde finden sich Primordialfollikel mit zum Teil schlecht anfärbbaren Eizellen. Reife oder wachsende Follikel fehlen völlig. In den oberen Rindenschichten zahlreiche atretische Follikel, während in den tiefen Rindenschichten einzelne Corpora fibrosa anzutreffen sind.

Die *mikroskopischen Befunde* lassen sich zu folgender Diagnose zusammenfassen: Hochgradige Glykogenspeicherung der Leberzellen. Spärliche Verfettung der *Kupffer*schen Sternzellen. Ausgedehnte Glykogenschwellung der Leberzellkerne *(Askanazy* und *Hübschmann)*. Mäßige Fett- und Glykogenablagerung in den Epithelien der Hauptstücke der Nieren. Vereinzelte neuronophagieähnliche Veränderungen im Nucleus paraventricularis neben „gliösen Restknötchen" auch in der Gegend des Tuber cinereum des Zwischenhirns. Mangelhafte Differenzierung des Vorderlappens der Hypophyse mit Schwund der basophilen Zellen. Vakuolisierung der eosinophilen Vorderlappenzellen. Markhypotrophie

der Nebennieren mit Hypotrophie und Sklerose der Keimschicht der Nebennierenrinde. „Lymphocytenähnliche" Epithelveränderung der Inselzellen des Pankreas. Teilweise geringe Entfaltung der Schilddrüsenfollikel, teilweise Eindickung des Kolloids in normal erscheinenden Bläschen. Fehlende Reifung und fehlendes Wachstum der Primordialfollikel des Eierstockes.

Die Glykogenbestimmung (nach *Pflüger*) ergab in der Leber einen Glykogengehalt von 11,8%, berechnet auf die Feuchtsubstanz.

Unser Fall erhält durch die Glykogenspeicherung in den Leberzellen sein besonderes Gepräge; er unterscheidet sich dadurch eindeutig von den üblichen Befunden bei jugendlichen Diabetikern. Die weiteren Veränderungen der Leber und die pathologischen Befunde der Niere gehören zu den bekannten pathologisch-anatomischen Begleit- oder Folgeerscheinungen des Diabetes mellitus. Von besonderem Interesse sind in unserem Fall die pathologisch-anatomischen Verhältnisse der endokrinen Organe und der Kerne des Zwischenhirns. Die Neuronophagie im Nucleus paraventricularis neben einzelnen gliösen Restknötchen in diesem Kern und im Tuber cinereum ist von besonderer Bedeutung. *Siegmund* hat auf Grund seiner pathogenetischen Betrachtungen über die Glykogenspeicherungskrankheit Veränderungen in den Zentren des Zwischenhirns vermutet; leider sind aber die bisher veröffentlichten Fälle von Glykogenspeicherungskrankheit noch nicht daraufhin untersucht worden. Wenn auch die pathologisch-anatomischen Befunde an den Zwischenhirnzentren nicht sehr ausgedehnt sind, so sind sie doch für die Ätiologie und Pathogenese des gesamten Krankheitsbildes von richtunggebender Wichtigkeit. Die pathologisch-physiologische Bedeutung dieser Veränderung ist in ihrem vollen Umfang nicht zu übersehen, denn neben der Kontrolle des sympathischen Anteiles der vegetativen Funktionen wie Regelung der Körperwärme, der Schlaf-Wachfunktion, des Fett- und Zuckerstoffwechsels und des Wassergleichgewichtes ist der Hypothalamus, vor allem das Tuber cinereum, für das Wachstum und die Geschlechtsentwicklung von wichtigem Einfluß. Besonders wird dem Tuber cinereum „ein Einfluß auf die Stabilität des Glykogens in der Leber" *(Siegmund)* zugeschrieben. Beim Diabetes mellitus konnte *E. J. Kraus* in ausgedehnten Untersuchungen regressive Veränderungen der eosinophilen neben Verminderung und Degeneration der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens feststellen. Schwund der Basophilen liegt auch in unserem Fall vor. Die Eosinophilen zeigen Protoplasmavakuolen. Es kann sich bei diesen Vakuolen nicht um den „juxtanukleären Fleck" von *Kraus* handeln, da dieser sich nur mittels der *Kraus*schen Kolloidfärbung darstellen läßt, und da die Vakuolen in einigen Zellen in der Mehrzahl vorhanden sind. Sie sind vielmehr als echte Vakuolen im Protoplasma der eosinophilen Zellen anzusehen. Diese Protoplasmabildungen der Eosinophilen sind beim Diabetes mellitus von *Kraus* nicht beschrieben worden.

Ob in unserem Fall gleichzeitig eine Verminderung der eosinophilen Zellen vorliegt, wagen wir nicht zu entscheiden; wir können es jedenfalls nicht annehmen, wenn wir die starke Anhäufung dieser Zellen im hinteren Abschnitt des Vorderlappens feststellen. *Siegmund* hat bei zwei von ihm untersuchten Hypophysen bei Glykogenspeicherungskrankheit in der „wenig differenzierten, dürftigen" Hirnanhangsdrüse als Hauptanteil der Zellen „kleine protoplasmaarme Gebilde" gefunden. Unser Hypophysenbefund entspricht diesem Ergebnis *Siegmunds* völlig. Außer der starken Verminderung der basophilen Zellen fehlen die beim Diabetes mellitus jugendlicher Personen sonst nachgewiesenen Befunde. Die Hypophyse weist also Veränderungen auf, die sowohl bei der Glykogenspeicherungskrankheit als auch beim menschlichen Diabetes mellitus beschrieben wurden, daneben degenerative Protoplasmaveränderungen der eosinophilen Zellen, die bei beiden Kohlehydratstoffwechselstörungen nicht bekannt sind. Die Erscheinungen am Inselapparat des Pankreas, bei denen die Inseln bis zu kleinen, oft an Lymphocytenhaufen erinnernde Gebilde zusammensintern, stellen den Restzustand atrophischer und degenerativer Vorgänge dar, wie er beim Diabetes häufiger ist.

Die Hypotrophie des Nebennierenmarkes ist ein Befund, den *Siegmund* bei der Thesaurismosis glykogenica besonders eindrucksvoll fand, der aber beim jugendlichen Diabetes mellitus nicht anzutreffen ist, wenn auch experimentelle Untersuchungen gerade bei chronischer Insulinzufuhr eine „Atrophie der Nebennieren" ergaben. Die Deutung der Hypotrophie und Sklerose der Zona glomerulosa kann nur in Analogie zu den gleichen Rindenveränderungen bei Kachexia thyreopriva, Thyreoaplasie und Kretinismus, die *C. Wegelin* beschrieben hat, erfolgen. Sowohl die klinische Untersuchung und die Funktionsprüfungen als auch die pathologisch-anatomischen Befunde der Schilddrüse ergeben eine Unterfunktion der Thyreoidea, die in ihrem klinischen Ausmaß jedoch nicht mit den oben erwähnten „thyreoaplastischen" Zuständen vergleichbar ist. Auffallend ist die Disharmonie in der Ausbildung der Rindenzonen: bei Hypotrophie der Keimschicht die gute Entwicklung der Zona reticularis und der Zona fasciculata. Bestimmte oder typische morphologische Veränderungen der Schilddrüse finden sich beim Diabetes mellitus nicht. *E. J. Kraus* erwähnt, daß oft „strumöse Veränderungen meist diffuser Art bei jugendlichen Diabetikern" vorliegen, daß aber auch Atrophie der Bläschen zu finden ist. In unserem Fall war die Schilddrüse eindeutig in anderer Art verändert. Wir haben, ähnlich wie *Siegmund* in den Fällen von *Hertz* und *Jeckeln*, von *Wolff* und in einem eigenen Fall bei der Glykogenspeicherungskrankheit feststellen konnte, bei unserer sekundären Thesaurismosis glykogenica gering entfaltete Teile des Organs neben besser entwickelten Teilen mit Eindickung des Kolloids gefunden, Kennzeichen, die für eine Unterfunktion der Schilddrüse sprechen sollen.

Abschließend sei noch der pathologisch-anatomische Befund der Ovarien gedeutet. In den Eierstöcken fehlen die reifen und reifenden Follikel und die Corpora lutea völlig. Wir haben nur schlecht entwickelte Primordialfollikel und Corpora fibrosa feststellen können. Es handelt sich also um eine partielle Verödung des Follikelapparates mit den klinischen Folgen des Sistierens der Menses und einer sekundären Sterilität. Ähnliche Befunde hat *Kraus* auch beim jugendlichen Diabetes gefunden.

Die Menge des Leberglykogens von 11,8% ist im Vergleich zu dem Glykogengehalt der Lebern der Fälle von echter Glykogenspeicherungskrankheit als hoch zu bezeichnen. Die Höhe der Glykogenstapelung unseres Falles entspricht der der Fälle von *Wolff*, von *v. Gierke* (Fall 1) und von *Siegmund* (Fall 2). Der Glykogengehalt der Leber schwankt bei den darauf untersuchten Fällen zwischen 4,12% *(Hertz* und *Jeckeln)* und 16,5% *(Kimmelstiel)*. In dem von *Wenig* mitgeteilten Fall sind 2,67% als auffallend niedrig anzusehen.

Die pathologisch-anatomischen, besonders aber die histologischen Untersuchungen unseres Falles ließen neben Veränderungen, die dem pankreatogenen Diabetes mellitus eigen sind, auch solche erkennen, die keine Beziehungen zum Diabetes haben, die vielmehr mit der Thesaurismosis glykogenica und den für diese typischen endokrinen Störungen in Verbindung stehen. Es handelt sich dabei um die Neuronophagie im Bereich der Kerne des Zwischenhirns, besonders im Nucleus paraventricularis, ferner um den Aufbau des Hypophysenvorderlappens mit der vakuolären Degeneration der Eosinophilen, um die Hypotrophie des Nebennierenmarkes und der Keimschicht der Nebennierenrinde, weiterhin um die morphologischen Zeichen der Unterfunktion der Schilddrüse. Als Veränderungen, die mit dem Diabetes in Zusammenhang stehen, sei es als seine Ursache oder Folge, sind die degenerativen Bildungen an den Inselepithelien des Pankreas, die Verminderung der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, die Glykogenschwellung der Leberzellkerne, die geringen Fettablagerungen in den Tubulusepithelien der Niere und in den *Kupffer*schen Sternzellen der Leber sowie die partielle Verödung des Eierstockparenchyms anzusehen. Diese morphologischen Befunde des Diabetes geben den klinischen Ausfällen, wie sie bei jugendlichen Diabetikern bekannt sind, die anatomische Grundlage. Die klinischen Symptome, die unserem Fall das besondere Gepräge der sekundären Thesaurismosis glykogenica geben, finden aber auch in den anatomischen Befunden ihr morphologisches Substrat.

Wenn wir nun versuchen, die anatomischen Befunde für diese klinischen Störungen aufzuzeigen, so sind wir uns der notwendigen Einschränkung bewußt, daß morphologische Abwegigkeiten nichts über den Funktionszustand gerade der endokrinen Organe auszusagen brauchen. Die Störungen im Wasser- und Salzhaushalt mit flüchtigen Ödemen und den

niedrigen Ausfall der Eiweißbelastungsprüfung sieht *Marx* als hypophysärdiencephal bedingt an. Der Einfluß der eosinophilen Zellen des Vorderlappens auf das Wachstum gibt Veranlassung, die Wachstumsstörung unseres Falles mit den degenerativen Protoplasmaveränderungen dieser Zellen unseres Falles in Zusammenhang zu bringen. Dabei übersehen wir nicht, daß die hypophysäre Wachstumsstörung eher eine Komplexwirkung verschiedener Hormone als die Wirkung eines einzigen spezifischen Hormons ist *(Jores)*. Die chloasmaartige Pigmentierung und die peripheren Durchblutungsstörungen, besonders die Akrocyanose, unterstehen ebenfalls der zentralen Regulation des Hypophysenzwischenhirnsystems, ohne daß sie einem bestimmten pathologisch-anatomischen Prozeß zugeordnet werden können (*Marx* für die Akrocyanose beim Morbus Cushing). Neuere Untersuchungen haben aber auch die Rolle des Hypothalamus, besonders des Tuber cinereum, für das Wachstum und die Geschlechtsentwicklung betont. So ist bekannt, daß Schädigungen des Tuber cinereum mit Verminderung der Nervenzellen das Symptom des Hypogenitalismus *(Wittermann, Gagel)*, hyperplastische Fehlbildungen *(Driggs* und *Spatz)* ebenso wie Tumoren und entzündliche Prozesse des Tuber cinereum das Krankheitsbild der Pubertas praecox oder Hypergenitalismus mit beschleunigtem Wachstum hervorrufen. Darüber hinaus spielen der Nucleus paraventricularis und das Tuber cinereum für den Kohlehydratstoffwechsel und für die Fixation des Leberglykogens eine nachweisbare Rolle *(Siegmund)*. Die anatomischen Befunde an diesen Zentren müssen für die auffälligen Abweichungen des Kohlehydratstoffwechsels unseres pankreatogenen Diabetes mellitus und für seine Wachstumsstörung und mangelnde Geschlechtsentwicklung berücksichtigt werden. Wie weit diese Störungen durch die pathologisch-anatomischen Prozesse im Hypothalamus oder aber durch die der Hypophyse und der anderen endokrinen Organe bedingt sind, ist nicht zu entscheiden. Die Korrelationsstörungen zwischen dem Adrenalin und dem Insulin finden ihr morphologisches Substrat in den Veränderungen des Nebennierenmarkes. Die morphologischen Zeichen für die Unterfunktion der Schilddrüse deuten in die gleiche Richtung einer „Herabsetzung der Oxydationsintensität im Stoffwechsel" *(Grafe)*. Auch die Hypotrophie und Sklerose der Zona glomerulosa und die Disharmonie der Ausbildung der drei Nebennierenrindenzonen ergeben sich daraus. Somit ist es durch die klinische und pathologisch-anatomische Analyse unseres Falles gelungen, den klinischen Befunden die morphologischen Korrelate zuzuordnen. Manche Fragestellungen müssen heute noch unbeantwortet bleiben. So läßt sich z. B. bisher keine Erklärung für die Ätiologie der pathologischen Veränderungen in den übergeordneten Regulationszentren des Zwischenhirns geben. Auch über die gegenseitige Bedingtheit oder Abhängigkeit der einzelnen pathologischen Befunde der endokrinen Drüsen läßt sich nichts aussagen. Solange wir an dem

pankreatogenen Ursprung des echten menschlichen Diabetes mellitus festhalten, sind die pathologischen Befunde an den endokrinen Organen als Folge- oder Sekundärerscheinungen aufzufassen *(Kraus)*. Ob und wie sich dieses Abhängigkeitsverhältnis in unserem Fall der Kombination eines pankreatogenen Diabetes mellitus mit einer Thesaurismosis glykogenica ändert, läßt sich durch die klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen nicht klären. Um den gesicherten Boden der vorliegenden Kenntnisse nicht zu verlassen, muß sich unser Versuch einer eingehenden klinischen und pathologisch-anatomischen Analyse mit der Beschreibung der Befunde und der Zuordnung der klinischen Symptome zu den morphologischen Veränderungen begnügen.

Zusammenfassung.

Der pathologisch-anatomische Befund einer 22jährigen Patientin, bei der der seit 12 Jahren bestehende Diabetes mellitus mit einer sekundären Glykogenspeicherungskrankheit kombiniert war, wird beschrieben. Die klinischen Befunde und Untersuchungsergebnisse sind bereits vor 2 Jahren in einer ausführlichen klinischen Arbeit veröffentlicht worden. Neben dem Diabetes war die Glykogenspeicherungskrankheit durch eine exzessive Glykogenspeicherung in der Leber, durch Wachstumsstörung, durch Veränderungen des Wasser- und Salzhaushaltes und des Eiweißumsatzes, weiterhin durch Akrocyanose, durch chloasmaartige Pigmentierung und durch Korrelationsstörungen im Adrenalin-Insulingleichgewicht in Form eines funktionellen Übergewichtes des Insulins oder einer Herabsetzung des Tonus im sympathischen Nervensystem gekennzeichnet. Für diese klinischen Befunde konnten die dazugehörigen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber, der endokrinen Organe sowie pathologische Prozesse in den Zwischenhirnzentren nachgewiesen werden: exzessive Glykogenstapelung in den Leberzellen, „Schaumzellen", Änderung im Aufbau des Hypophysenvorderlappens, Neuronophagie im Nucleus paraventricularis und im Tuber cinereum, Hypotrophie des Nebennierenmarks und der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, Zeichen der Unterfunktion der Schilddrüse und Atrophie der Ovarien. Kombiniert sind diese pathologischen Veränderungen mit den morphologischen Befunden des Diabetes mellitus.

Schrifttum.

Askanazy u. *Hübschmann:* Zit. nach *E. J. Kraus.* — *Beumer, H.:* 14. Tagg Verh. Ges. Verdgskrkh. Stuttgart **1939**. — Zbl. Path. **71** (1939). — *Dick, A.:* Schweiz. med. Wschr. **1927 II**, 755. — *Driggs, M.*, u. *H. Spatz*, Virchows Archiv **305**, 567

(1939). — *Friedman, N. B.:* Arch. of Path. **29**, 415 (1940). Zit. Kongreßzbl. inn. Med. **105**, 169 (1940). — *Gagel:* Bumke-Foersters Handbuch d. Neurologie, Bd. V, 482 (1936). — *Gierke, E. v.:* Beitr. path. Anat. **82**, 497 (1929). — *Grafe:* Zit. nach *Jores.* — *Grayzel, H. G. and L. S. Radwin:* Amer. J. Dis. Childr. **56**, 22 (1938). — *Hertz, W.* u. *E. Jeckeln:* Z. Kinderheilk. **58**, 247 (1936). — *Jores, A.:* Klinische Endokrinologie. Berlin 1939. — *Kimmelstiel, P.:* Beitr. path. Anat. **91**, 1 (1933). — *Kraus, E. J.: Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929; Bd. VIII, 1926. — *Marx, H.:* 26. Sitzgsber. nordwestdtsch. Ges. inn. Med., Zbl. inn. Med. **1938**, Nr 26. — Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/1. 1941. — *Mauriac, P.:* Paris méd. **1934 II**, 525. — *Popper, H.* u. *O. Wozasek:* Z. exper. Med. **77** (1931). — Virchows Arch. **279**, 819 (1931). — *Siegmund, H.:* 14. Tagg Verh. Ges. Verdgskrkh. Stuttgart **1939**. — Zbl. Path. **71** (1939). — *Wegelin, C.: Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. 1926. — *Wenig, K.:* Frankf. Z. Path. **55**, 188 (1941). — *Werner, M.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 173 (1941). — *Wittermann:* Nervenarzt **9**, 441 (1936). — *Wolff, K.:* Beitr. path. Anat. **97**, 289 (1936).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. *M. Staemmler*].)

Über Trockensubstanz und Fettgehalt menschlicher Lebern.

Von

Dozent Dr. **W. Eger**,
Assistent am Institut.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. Mai 1943.)

In einer laufenden Untersuchung über Lebern, die sich zunächst ganz allgemein mit Fragen ihrer quantitativen und qualitativen stofflichen Zusammensetzung und dem dazugehörigen histologischen Bild befaßt, wurde als erstes eine exakte Trockensubstanzbestimmung durchgeführt. Da von vornherein anzunehmen war, daß der Fettgehalt das Gewicht der Trockensubstanz wesentlich beeinflußt, wurde auch die Trockensubstanz nach Fettextraktion bestimmt und auf die Weise die Beziehungen der Trockensubstanz vor und nach Extraktion zum Fettgehalt festgestellt. Diese Untersuchungsreihe an 197 Lebern zusammen mit dem histologischen Bild liegt nun als erstes Ergebnis vor. Es soll darüber im folgenden kurz berichtet werden.

Material und Methodik.

Die Lebern wurden dem laufenden Sektionsmaterial entnommen. Dabei wurde sofort nach Öffnung der Leiche aus dem rechten Leberlappen ein etwa 2 g schweres Stück herausgeschnitten, in ein Wägegläschen mit Schliffdeckel gebracht und bis auf 4 Dezimalen genau gewogen. Nach der Frischgewichtsbestimmung Trocknen der Leber im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd 24 Stunden; Nachtrocknen im Wärmeofen bei 110° 1 Stunde lang. Weitere Trocknung im Vakuumexsiccator über konzentrierter Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz. *Erste Trockengewichtsbestimmung.* Die getrocknete Leber wurde 24 Stunden mit wasserfreiem Chloroform und 2×24 Stunden mit wasserfreiem Äther unter Wechseln der Flüssigkeit im Wägegläschen extrahiert, danach wieder im Vakuumexsiccator über Calcium chloratum sicc. 24 Stunden getrocknet. *Zweite Trockengewichtsbestimmung.* Die parallel gehende histologische Aufarbeitung des Materials wurde in der üblichen Weise vorgenommen. Fettfärbung am Gefrierschnitt mit Sudan III.

Es würde zu weit führen alle gewonnenen Einzelwerte in Tabellen wiederzugeben. Die Werte wurden deshalb in solche von Erwachsenen und Kindern getrennt (Altersgrenze das 14. Lebensjahr, das mit zu den Erwachsenen gezählt wurde), in bestimmte Gruppen geordnet, die Durchschnittswerte errechnet und in folgenden Tabellen zusammengestellt. Die 1. Tabelle bringt in der ersten Spalte die Werte geordnet nach *Prozentgruppen des Gesamttrockengewichtes.* So wurden z. B. die Fälle von 20—21% zusammengefaßt, entsprechend die von 21—22% usw. Die Grenze zur nächsthöheren Gruppe bildete jeweils der Wert 20,99, 21,99 usw. In den weiteren Spalten wurden die *dazugehörigen* Durchschnittswerte des Fettgehaltes

— berechnet aufs Feuchtgewicht und aufs Trockengewicht — und das Trockengewicht nach Extraktion eingetragen. Die Tabelle 2 enthält die Zahlen der Kinderlebern nach demselben Gesichtspunkt geordnet[1]. Der mittlere Fehler der zu vergleichende Prozentwerte errechnete sich nach der Formel $s = \pm \sqrt{\frac{\Sigma_n (m-a)^2}{n^2}}$, der Korrelationskoeffizient der Prozentwerte einer Untersuchungsgruppe nach der Formel $r = \frac{\Sigma_n (x_n - a) \cdot (y_n - b)}{\sqrt{\Sigma_n (x_n - a)^2 \cdot (\Sigma_n y_n - b)^2}}$.

Besprechung.

Wenn man zunächst das Gesamttrockengewicht und die zugehörige Zahl der Fälle geordnet nach Prozentgruppen betrachtet, so ergibt sich in Abb. 1 eine normale Häufigkeitskurve mit ziemlich gleichmäßigem

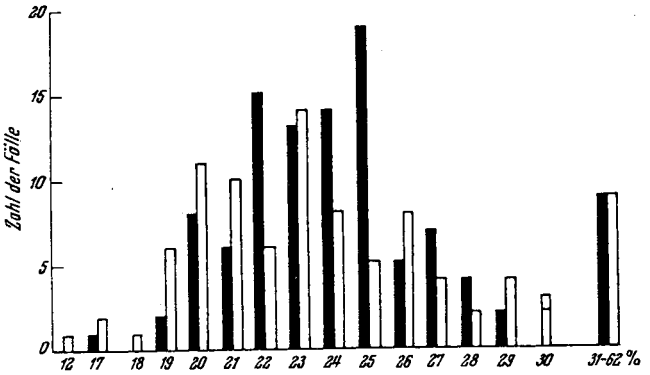


Abb. 1. Gesamttrockensubstanz zum Feuchtgewicht. Anzahl der Fälle in Prozentgruppen. ■ Erwachsene, ▭ Kinder.

Anstieg und Abfall und mit einer besonderen Häufung der Fälle für Erwachsene zwischen 22 und 25% und einer Spitze bei 25%, für Kinder mit einer Häufung zwischen 20 und 23% und einer Spitze bei 23%. Der niedrigste Wert wurde mit 12,57% in einem Falle bei Kindern gefunden und war bei Erwachsenen 17,26%, der höchste Wert bei Kindern 1mal 40,38%, bei Erwachsenen 1mal 61,75%. Die kindlichen Zahlen bleiben also gegenüber denen der Erwachsenen nach dieser Betrachtung etwas zurück. Das Ergebnis würde insofern den Erwartungen entsprechen, als man bei Kindern einen höheren Wassergehalt und demgemäß einen geringeren Trockensubstanzgehalt annehmen kann. Daß dieser Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern in der Verteilung der Fälle zunächst als ein rein zufälliger anzusehen ist, ergibt der Vergleich der Durchschnittswerte. Er beträgt für Erwachsene 25,53% ± 0,568, für Kinder 26,81% ± 0,6, ist also für letztere noch höher. Die Differenz

[1] Auf die Wiedergabe weiterer Wertgruppen mußte wegen Raummangel verzichtet werden. Zahlenunterlagen sind beim Verfasser anzufordern.

Tabelle 1. Durchschnittswerte des Trockengewichtes und Fettgehaltes der Lebern von Erwachsenen geordnet nach Prozentgruppen des Gesamttrockengewichtes.

Zahl der Fälle	Gesamttrockengewicht/Feuchtgewicht		Fettgehalt/Feuchtgewicht		Fettgehalt/Trockensubstanz		Trockengewicht nach Extraktion		Alter in Jahren
1	17,26		1,34		7,37		15,92		15
2	19,67	±0,15	2,33	±0,07	11,78		17,34		65
8	20,50	±0,31	2,50	±0,05	12,61		18,00		38
6	21,54	±0,29	3,30	±0,06	14,61		18,40		56
15	22,51	±0,07	3,07	±0,18	13,66		19,43		52
13	23,53	±0,05	3,32	±0,26	14,04		20,22		56
14	24,35	±0,09	3,36	±0,23	14,03		20,91		48,7
19	25,38	±0,06	3,54	±0,24	14,13		21,76		49
5	26,56	±0,12	4,4	±0,84	16,72		22,10		53
7	27,45	±0,13	6,95	±0,63	25,30		20,48		45
4	28,65	±0,12	7,19	±1,11	24,92		21,46		52
2	29,31	±0,13	8,0	±1,64	27,16		21,31		34
1	31,51		15,02		47,2		16,49		
1	32,31		10,60		32,9		21,71		
1	33,95		18,85		55,51		15,11		
1	34,22		13,22		38,79		21,00		
1	39,75	40,71	24,30	25,35	60,8	59,24	15,45	15,28	
1	41,8	±2,99	28,5	±2,44	68,2	±5,34	13,3	±1,24	
1	44,45		31,2		70,4		13,12		
1	46,78		35,7		76,4		11,03		
1	61,75		51.3		83,0		10,42		
Gesamtdurchschnitt	25,53	±0,568	5,65	±0,76	19,00	±2,0	19,8	±0,248	

Tabelle 2. Durchschnittswerte des Trockengewichtes und Fettgehaltes der Lebern von Kindern geordnet nach Prozentgruppen des Gesamttrockengewichtes.

Zahl der Fälle	Gesamttrockengewicht/Feuchtgewicht		Fettgehalt/Feuchtgewicht		Fettgehalt/Trockensubstanz		Trockengewicht nach Extraktion		Alter in Wochen
1	12,57		2,34		18,55		10,23		0
2	17,85		1,69	±0,24	8,92		16,10		1,5
1	18,95		0,77		4,77		18,18		2
6	19,47	±0,12	1,67	±0,13	8,54		17,79		47
11	20,49	±0,06	2,32	±0,34	11,40		18,18		38,8
10	21,50	±0,08	2,58	±0,17	11,95		19,37		71,1
6	22,51	±0,03	2,58	±0,26	11,42		20,10		147,7
13	23,50	±0,05	3,49	±0,47	15,03		20,00		16,0
8	24,46	±0,07	2,60	±0,21	10,86		22,35		51
5	25,62	±0,15	6,46	±0,76	25,35		19,36		143,4
8	26,37	±0,07	5,70	±0,51	21,52		20,52		57,4
4	27,54	±0,13	6,85	±1,05	25,12		20,72		71,0
2	28,16	±0,002	9,49	±0,49	33,34		18,66		60,0
3	29,53	±0,17	8,70	±2,56	29,35		20,80		170
3	30,82		7,23		23,51		23,58		
1	31,32		3,34		10,72		27,98		
1	32,55		13,00		39,7		19,66		
2	35,55	34,93	18,88	15,30	53,08	42,00	16,67	19,64	
2	36,26	±0,99	17,13	±1,98	46,9	±4,99	19,19	±1,23	
1	37,92		18,90		60,5		18,52		
2	40,38		26,76		65,7		13,60		
Gesamtdurchschnitt	26,81	±0,6	5,40	±0,57	17,30	±1,37	19,58	±0,25	

der Werte ist 1,28, die Streuung der Differenz (berechnet nach der Formel $s_d = \pm \sqrt{s_1^2 + s_2^2}$) $s\,d = 0{,}82$ also kleiner als das Dreifache der Streuung und deshalb nicht echt. *Es besteht danach zwischen dem Trockensubstanzgehalt der Lebern von Erwachsenen und Kindern im Durchschnitt kein Unterschied.* Dieses Ergebnis scheint um so bemerkenswerter, als im vorliegenden Material unter den Kinderlebern ziemlich zahlreich solche von Neugeborenen vertreten sind.

Ein ähnliches Bild ergibt die Gruppe der hohen Werte der Gesamttrockensubstanz. Hierbei macht sich in der Häufigkeitskurve um 30% insofern ein Einschnitt bemerkbar, als Werte über 30% nur noch vereinzelt ansteigend auftreten. Diese Fälle über 30% zeigen bei Kindern (12) einen Durchschnitt von 34,93% ± 0,99, bei Erwachsenen (9) einen solchen von 40,71% ± 2,99, mit einer Differenz von 5,78 ($s_d = 3{,}14$). Also auch in der Gruppe der hohen Trockengewichte besteht kein echter Unterschied zwischen dem Verhalten der Lebern Erwachsener und Kinder.

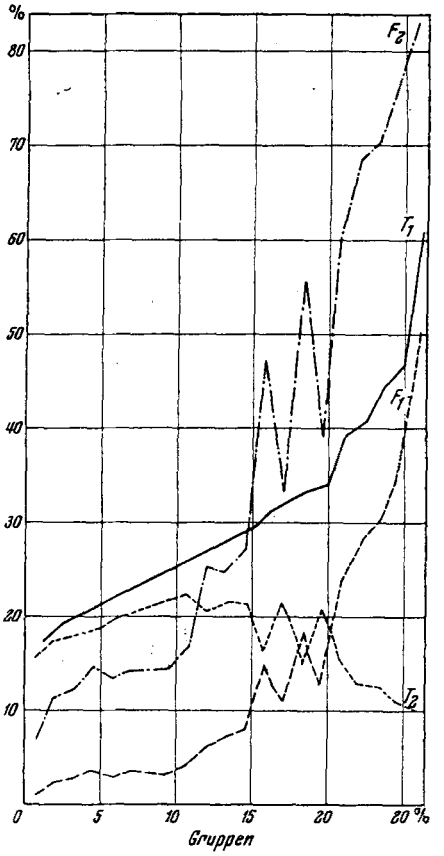


Abb. 2. Verhalten des Fettgehaltes (*F 1*) zum Gesamttrockengewicht (*T 1*) und zum Trockengewicht nach Extraktion (*T 2*) bezogen auf das Feuchtgewicht bei Lebern von Erwachsenen. *F 2* Fettgehalt zum Gesamttrockengewicht.

Aus Tabelle 1 und 2 ist weiter zu entnehmen, daß der entsprechende Fettgehalt der Lebern *berechnet aufs Feuchtgewicht* in seinen Durchschnittswerten parallel mit dem Trockengewicht ebenfalls zunimmt. Dies tritt noch deutlicher bei der Berechnung des Fettgehaltes auf das Trockengewicht hervor und wird durch die kurvenmäßige Darstellung der Werte in Abb. 2 für Erwachsene deutlich vor Augen geführt. Man sieht wie mit der Zunahme des Gesamttrockengewichtes auch die Kurven des Fettgehaltes ansteigen. Diese Beziehung ist mathematisch gesichert durch den Korrelationskoeffizient zwischen Gesamttrockengewicht und Fettgehalt/Feuchtgewicht bei Erwachsenen von $r = +0{,}945$ mit einer Streuung $s = 0{,}009$, bei Kinderlebern von $r = +0{,}763$ mit einer Streuung

$s = 0{,}052$. (Die Streuung des Koeffizienten wurde nach der Formel $s = \frac{1 - r^2}{\sqrt{n}}$ berechnet. Ihr dreifacher Wert darf die Höhe des Korrelationskoeffizienten nicht überschreiten.) Der Wert für Erwachsene weist sogar auf eine sehr innige Beziehung zwischen Trockengewicht und Fettgehalt. Für die Kinderlebern ist diese Beziehung nicht so eng, aber gesichert. Es ergibt sich daraus die wichtige Erkenntnis, daß *die gesamte Trockensubstanz der Lebern bei Kindern wie Erwachsenen von dem Fettgehalt des Organs wesentlich beeinflußt wird und andere Faktoren* eigentlich *nur eine untergeordnete Rolle spielen.*

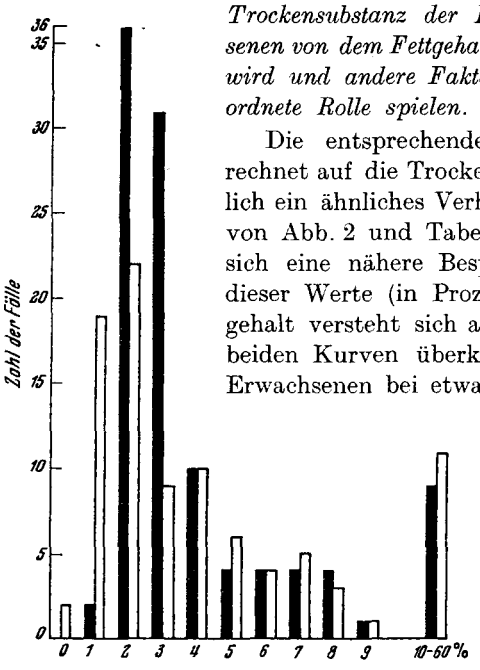


Abb. 3. Fettgehalt zum Feuchtgewicht. Anzahl der Fälle in Prozentgruppen. ■ Erwachsene, ▭ Kinder.

Die entsprechenden Werte des Fettgehaltes berechnet auf die Trockensubstanz zeigen selbstverständlich ein ähnliches Verhalten, wie auch aus den Kurven von Abb. 2 und Tabelle 1 und 2 hervorgeht, so daß sich eine nähere Besprechung erübrigt. Der Anstieg dieser Werte (in Prozenten) über den Gesamttrockengehalt versteht sich aus der Art der Berechnung. Die beiden Kurven überkreuzen sich in der Gruppe der Erwachsenen bei etwa 30%. Für die kindlichen Werte ist der Verlauf der Kurve etwas unregelmäßig. Eine Überschneidung mit dem Gesamttrockengewicht findet aber auch im wesentlichen bei 30% statt.

Wenn man die Werte des Fettgehaltes nun im einzelnen betrachtet, so ergibt sich für die Lebern der Erwachsenen ein Durchschnitt an Fettgehalt/Feuchtgewicht von 5,65% ± 0,76, für die der Kinder von 5,40% ± 0,572, also mit der nur geringen Differenz von 0,25 ($s_d = 0{,}36$). Es verhalten sich danach auch in dieser Beziehung Kinder und Erwachsene gleich. Der Durchschnittswert von 5,5% ist aber nicht mit dem am häufigsten gefundenen Wert identisch. Darüber belehrt Abb. 3. Es kommt zu einer enormen Häufung der Fälle bei Erwachsenen zwischen 2 und 3%, bei Kindern zwischen 1 und 2%. Diese Zahl der Fälle macht allein bei Erwachsenen 63% der Gesamtzahl, bei Kindern etwa 44% aus. Wenn man die Fälle bis 4% einbezieht, die nach der Häufigkeitskurve noch in beträchtlicher Anzahl auftreten, während die Werte darüber hinaus nur in kleinen Gruppen vorhanden sind, so enthalten die Prozentgruppen von 2—4% bei Erwachsenen $^3/_4$ aller Fälle, von 1 bis 4% bei Kindern mehr als die Hälfte. Danach wäre man geneigt, *einen*

Fettgehalt von 2—4% bei Erwachsenen, von 1—4% bei Kindern als physiologisch (normal) anzusehen. Dies würde mit einer Angabe von *Kaufmann* übereinstimmen, der einen Fettgehalt von 2—3% (wohl bezogen aufs Feuchtgewicht) noch als normal ansieht. Dieser Schluß aus dem vorliegenden Material, der sich auf Grund der Häufigkeitskurve direkt aufdrängt, ist aber nicht berechtigt. Denn es handelt sich dabei nicht um Lebern gesunder, sondern kranker Menschen. Man muß bei dem größten Teil mit einem Einfluß der Erkrankung auf die Leber und auf die Weise mit einer entsprechenden Einwirkung auf die Verfettung rechnen. Zudem liegen systematische Untersuchungen über den Fettgehalt der Lebern gesunder Menschen und seinen Schwankungen nicht vor, um einen Vergleich zu ermöglichen. *Ist es überhaupt angängig die Frage des normalen Fettgehaltes (Verfettung) der Leber lediglich von ihrem Prozentgehalt an Fettstoffen aus zu beantworten?* Diese Frage ist noch schwieriger bei der Entscheidung der pathologischen Verfettung. *Wie weit ist dafür das histologische Bild entscheidend?* Dazu sagt *Dietrich*, daß der Begriff der pathologischen Verfettung ein morphologischer ist und bleiben muß.

Wenn man das histologische Bild mit zu Rate zieht, so erhebt sich zunächst auch hier die Frage, was als physiologisch (normal) anzusehen ist. Die Frage ist bisher sehr verschieden beantwortet worden. Man betont die starke Schwankung des Fettgehaltes schon unter normalen Verhältnissen *(Pfuhl, Schiller)*. Es wird darauf hingewiesen, daß das Leberfett von der Art der Ernährung, dem Ernährungszustand, der Jahreszeit und den Lebensbedingungen abhängig sei *(Sysak)*. Diese Momente wären selbstverständlich bei dem oben diskutierten prozentualen Fettgehalt ebenfalls zu bedenken. Wie weit sie tatsächlich einen Einfluß haben, ist jedenfalls für den Menschen nicht sicher bekannt. Experimentell gibt es dazu eine Reihe von Untersuchungen (s. u. a. *Terbrüggen*, *Hindemith*). Im einzelnen berichtet *Sysak* bei plötzlich verstorbenen Kindern über eine geringe gleichmäßige diffuse Verfettung mit einer geringen gleichmäßigen Durchsetzung jeder Zelle, ohne sich dazu zu äußern, ob er diesen Zustand als physiologisch ansieht. *Pfuhl* beschreibt in seinem Beitrag zur normalen Histologie der Leber, im allgemeinen sei das Läppchenzentrum oder die Peripherie von der Fettablagerung bevorzugt. An zwei Hingerichteten fand er feine sudanophile Tröpfchen in fast allen Leberzellen mit einer merkbaren Anhäufung um die Zentralvene. Die Fetttröpfchen lagen am Gallenpol der Zelle und waren häufig pigmentiert. Bei Säuglingen, jüngeren Kindern und bei allgemeiner Fettleibigkeit sonst gesunder Personen fände man eine Fettinfiltration in der Läppchenperipherie. *Schiller* untersuchte an einem größeren Material plötzlich zu Tode Gekommener den Fettgehalt und die Ablagerung in der Leber. Er kommt im wesentlichen zu demselben Ergebnis wie *Pfuhl* und beschreibt eine feintropfige Verfettung mit besonderer Betonung des Läppchenzentrums. Die Peripherie bis auf eine Randzone und die inter-

mediären Bezirke des Läppchens wären meist frei. Bei stärkerer Fettablagerung würde das Bild verwischt und mehr diffus. Innerhalb der Zelle lägen die feinen Tröpfchen am Gallenpol. Er betont, daß ziemlich häufig auch bei jungen Menschen schon Pigment (Lipofuscin) zu finden sei. Demgegenüber kommt *Sachs* auf Grund einer Untersuchung am Sektionsgut nach den plötzlich zu Tode gekommenen Fällen zu der Ansicht, daß im histologischen Bild die physiologische (normale) Verfettung der Leber in einer ganz unregelmäßigen Ablagerung einzelner großer Fetttropfen bestünde.

Ehe ich dazu auf Grund meines Materials Stellung nehme, will ich kurz auf die histologischen Bilder der Leberverfettung eingehen, die als pathologisch angesehen werden. Es würde zu weit führen, die ganze ältere Literatur, ihre differierenden Ansichten und Ergebnisse auseinanderzusetzen. Ich verweise dazu auf die Zusammenfassung von *Hanser* und auf das Lehrbuch von *Kaufmann* und in neuester Zeit auf die Arbeit von *Sachs*, in der er zu diesen Fragen kritisch Stellung nimmt. Es ist bekannt, daß man mit der Einteilung der Verfettungstypen durch *Helly* abgesehen von der zentralen Verfettung bei Anämie *(Rössle)* in der Erkenntnis einheitlicher Ursachen der bestimmten morphologischen Bilder nicht weit gekommen ist. *W. Fischer* hebt in seiner sehr kritischen Arbeit hervor, die Verhältnisse wären äußerst verwickelt und erforderten noch systematische Untersuchungen, um zu einem klaren Bild zu kommen. *Sachs* nahm auf Grund seines Materials eine neue Aufstellung der Verfettungstypen mit Berücksichtigung der Leberläppchen und der Leberzelle vor. Er unterscheidet unter Außerachtlassung einer großtropfigen und feintropfigen Form a) die oben schon erwähnten einzelnen verstreuten großen Tropfen (physiologische Verfettung); b) die zentrale peribiliäre Verfettung (mit dem Alter und der Bildung des braunen Pigmentes zusammenhängend); c) die zentrale perivasculäre Verfettung (hyoxämische), d) die periphere perivasculäre Verfettung (toxische); e) die herdförmige perivasculäre Verfettung (entweder hypoxämisch oder toxisch unter besonderen Voraussetzungen). Die diffuse stellt dann nur eine Unterform von c und d dar. Die großtropfige soll aus der kleintropfigen hervorgehen. Diese Einteilung hat gegenüber anderen unbedingt den Vorzug einer klaren Übersichtlichkeit. Man kann sie anscheinend auch nach den Ergebnissen von *Sachs* auf klare, einheitliche, in der Ätiologie gut erkennbare Umstände zurückführen.

Ich wertete nun mein Material nach dem von *Sachs* angegebenen Modus aus und bestimmte tabellarisch die Verfettungstypen vor allem unter Berücksichtigung des oben gefundenen prozentualen Fettgehaltes nach reinen und kombinierten Formen mit Grundkrankheit und Todesursache. (Zu den Einzelheiten der Technik verweise ich auf *Sachs*.) Im allgemeinen war dabei festzustellen, daß die von *Sachs* festgelegten Verfettungstypen sich bei Kindern ziemlich durchgehend eindeutig, bei Erwachsenen im laufenden Material ziemlich häufig nicht sicher bestimmen lassen. Es ergeben sich dabei für die Einordnung mitunter erhebliche Schwierigkeiten. So fand ich z. B. gelegentlich eine periphere rein großtropfige Verfettung, die natürlich eine perivasculäre Lagerung der Tropfen nicht erkennen ließ. Auf Einzelheiten will ich nicht eingehen. Auch die tabellarische Wiedergabe der Auswertung erübrigt sich, da kein einheitliches Ergebnis erzielt wurde, wie ich von vornherein bemerken will.

Wenn ich zunächst die Frage der physiologischen Form der Verfettung der Leber erörtere, so fand sich die von *Sachs* als physiologisch angesehene Verfettung bei Erwachsenen in 20 Fällen, ausschließlich kombiniert mit anderen Typen, zumeist mit der zentralen peribiliären Verfettung. Diese

Fälle lagen alle im Prozentbereich von 2—4%, also in dem von mir oben angenommenen Gebiet des normalen (?) Fettgehaltes. Reine derartige Typen fanden sich bei Erwachsenen nicht, bei Kindern 12mal von 0—4,99% mit nur einem kombinierten Fall. (Bei Kindern war außerdem von 0—1,99% in 9 Fällen histologisch nichts nachzuweisen.)

Damit scheint die Ansicht von *Sachs* bis zu seinem gewissen Grad bestätigt und mit der rein quantitativen Fettbestimmung übereinzustimmen. Wenn ich allerdings die Grundkrankheiten und Todesursachen betrachte, so findet sich bei Erwachsenen und bei Kindern nur in je zwei Fällen ein plötzlicher Tod aus annähernd gesunden Verhältnissen, also ein Zustand, aus dem heraus *Sachs* zur Bestimmung seines physiologischen Verfettungstyps kam. Sonst lag bei Kindern vorwiegend eine Ernährungsstörung und ein septischer Prozeß, bei Erwachsenen in der Hauptsache ein Carcinom oder ein septischer Prozeß vor. Das sind Krankheiten, bei denen man keineswegs einen plötzlichen Tod aus physiologischen (normalen) Verhältnissen erwarten kann. Es läßt sich also das Ergebnis und die Ansicht von *Sachs* in dieser Richtung nicht bestätigen. Ich möchte dazu einen Befund von *Fischer* anführen. Er erwähnt eine ganz irreguläre Lokalisation einzelner großer Fetttropfen (unzweifelhaft die in Rede stehende Form der Verfettung). Diesen Verfettungstyp fand er einmal bei Kindern nach Mehlnährschäden, sonst bei septischen Prozessen. *Fischer* hielt es danach für wahrscheinlich, daß es sich dabei um eine degenerative Verfettung handele. Ich könnte nach meinen Ergebnissen eher diesem von *Fischer* erhobenen Befund beistimmen.

Wie ich oben erwähnte, wurde von anatomischer Seite *(Pfuhl, Schiller)* unter normalen Bedingungen eine vorwiegend zentrale feintropfige Verfettung mit Ablagerung der Tropfen am Gallenpol der Zelle festgestellt. Diese Verfettung würde der zentralen peribilären von *Sachs* entsprechen. Sie zählt nach diesem Untersucher wiederum unter die pathologischen Formen und hat mit dem Alter und der Bildung des Lipofuscin etwas zu tun. Die Beziehung zum braunen Pigment wurde auch von *Pfuhl* und *Schiller* in gleicher Weise herausgestellt. Ich kann diese Beobachtungen am vorliegenden Material bestätigen und muß hervorheben, daß es meist unmöglich ist, eine scharfe Grenze zwischen dem reinen Verfettungstyp und der Ablagerung zu ziehen.

Diese Form der Verfettung trat bei Erwachsenen in 53 Fällen auf, davon in 19 reinen Typen von 1—4% und in 34 kombinierten Typen mit 30 Fällen von 2—4%, meist mit der physiologischen Verfettungsform nach *Sachs* kombiniert. Bei Kindern konnte ich diesen Typ nur einmal rein feststellen (9jähriges Kind). Gemessen an seinem ausschließlichen Vorkommen in den „normalen" Grenzen des quantitativen Fettgehaltes wäre dieser Verfettungstyp in Übereinstimmung mit den histologischen Befunden von *Pfuhl* und *Schiller* als physiologisch zu bezeichnen. So

einfach liegen aber die Verhältnisse auch hier nicht. Nach der tabellarischen Zusammenstellung der Grundkrankheiten handelt es sich meist um Fälle mit lang dauernden konsumierenden Erkrankungen, Carcinomen (in etwa 50%), Prostatahypertrophien, lang dauernden Eiterungen, Magenulcera und Tuberkulosen, wobei die jüngeren Lebensalter von 20—35 Jahren (ein 9jähriges Kind) die Veränderungen meist noch ausgeprägter zeigen als die älteren. Diese jüngeren Fälle kommen allerdings in kleiner Anzahl vor, was aber nicht auf die geringere Häufigkeit dieser Verfettung in dieser Altersklasse zurückzuführen ist, sondern auf die bestimmte altersmäßige Auslese, die das Sektionsgut darstellt. Wenn ich auch nicht abstreiten will, daß die peribiliäre Verfettung mit dem braunen Leberpigment im Alter häufiger und stärker gefunden wird und damit etwas zu tun hat *(Sachs)*, so scheint sie mir nicht so sehr Ausdruck eines Alterungs-, vielmehr eines Aufbrauchprozesses zu sein, der durch konsumierende Erkrankungen beschleunigt und gewissermaßen auf eine kurze Zeit zusammengedrängt werden kann. Im übrigen verzichte ich bewußt auf eine zahlenmäßige Auswertung des Lebensalters *nicht nur für diesen Verfettungstyp*, da das Material zu klein ist und bisher keine eindeutigen Ergebnisse brachte. Nach diesen Erörterungen wird man auch die zentrale peribiliäre Verfettung nicht von vornherein als physiologisch (normal) ansprechen können, wenn sie auch nach ihrem quantitativen Fettgehalt und dem histologischen Bild, das wohl am meisten den Befunden an gesunden Lebern entspricht *(Pfuhl, Schiller)*, weit eher als normal zu bezeichnen wäre.

Schon diese Auseinandersetzungen zeigen, daß es mir nicht gelang, die histologische Auswertung meines Materials auf so einfache und klare Verhältnisse zu reduzieren, wie es *Sachs* konnte. Das gleiche gilt für die anderen Verfettungstypen. Es erübrigt sich deshalb, darauf näher einzugehen. Die Art der Grundkrankheit oder Todesursache in Beziehung zum Verfettungstyp ergibt ein so wechselndes Bild, daß ich daraus keine einheitliche Linie ablesen kann. Für eine zahlenmäßig statistische Auswertung ist das vorliegende Material noch zu klein. Es bedarf einer erheblichen Erweiterung, die im Gange ist. Jede andere Auswertung scheint mir gerade auf diesem Gebiet zu sehr der subjektiven Ansicht und dem Eindruck des Untersuchers unterworfen zu sein. Dazu will ich noch ein Beispiel hervorheben. Die drei kindlichen Scharlachfälle des vorliegenden Sektionsgutes sind in der rein peripheren perivasculären Gruppe zu finden. Der Befund würde mit der Ansicht von *Sachs* übereinstimmen, der diese Verfettung als die toxische bezeichnet. Meines Erachtens kann das auch reiner Zufall sein. So schreibt *Fischer* in seiner Untersuchung, daß er die *zentrale* Verfettung des Leberläppchens besonders häufig bei Kindern nach Infektionskrankheiten gesehen habe, was ihm später *Sysak* bestätigte. Doch *Fischer* ist in seinen Schlüssen sehr vorsichtig und zurückhaltend, da er auch periphere Verfettung fand.

Der Schluß, daß diese (zentrale) Lokalisation auf eine Infektionskrankheit zurückgehe, sei keineswegs gerechtfertigt, wenn auch immerhin möglich. Und schließlich soll als Beispiel der wechselnden Verhältnisse erwähnt werden, daß der einzige Fall von perniziöser Anämie in meinem Material eine periphere perivasculäre Verfettung aufweist.

Wenn ich auch damit *die Befunde von Sachs nach der ätiologischen Seite hin in keiner Weise bestätigen kann*, so halte ich doch die Art seines methodischen Vorgehens für außerordentlich wertvoll und zunächst für den einzig gangbaren Weg, in der histologischen Auswertung weiterzukommen. Das vorliegende Ergebnis scheint mir fernerhin die Bearbeitung eines weit größeren Materials und eine qualitative Auswertung des Fettgehaltes zu fordern, um vielleicht ein einheitliches Bild zu finden. Denn der Fettgehalt von z. B. 4% in verschiedenen Fällen dürfte nicht immer dasselbe bedeuten. Es wird sich erweisen müssen, ob die Ansicht *Dietrichs* zu Recht besteht, daß der Begriff der pathologischen Verfettung ein morphologischer ist und bleiben muß.

Bei der weiteren quantitativen Auswertung des Materials und dem Vergleich zum histologischen Bild machen die peripheren, zentralen und diffusen perivasculären Typen einen großen Teil der Gruppen mit hohem Prozentgehalt des Fettes aus. Das ist aus dem histologischen Bild ohne weiteres verständlich und bedarf keiner näheren Erläuterung. Man muß sich dann nur fragen, ob die Form der Fettablagerung lediglich eine Folge der Quantität des abgelagerten Fettes oder die Form der Verfettung Ausdruck einer bestimmten Störung und damit gewissermaßen verantwortlich für die Fettmenge ist. Die vorliegende Untersuchung kann zunächst nur die erste Möglichkeit bestätigen.

Von den Einzelwerten des Fettgehaltes sind die außerordentlich hohen Zahlen über 30 bis zu 50% berechnet aufs Feuchtgewicht für Erwachsene, und über 18 bis zu 26% für Kinder hervorzuheben. Das macht bei Erwachsenen über $^3/_4$, bei Kindern über die Hälfte der Gesamttrockensubstanz aus (Tabelle 2 und 3). Erwachsene erreichen danach höhere Verfettungsgrade. Wenn man den Durchschnittswert der Leberverfettung der Fälle über 30% Gesamttrockensubstanz nimmt, so ergibt sich für Erwachsene ein solcher von 25,35% $\pm$ 2,44, für Kinder von 15,30% $\pm$ 1,98. Das bedeutet eine Differenz von 10,05 mit einer Streuung der Differenz $s_d = 3{,}14$. Die Differenz ist größer als das 3fache der Streuung, der tatsächliche Unterschied damit mathematisch gesichert. Wenn der Gesamtdurchschnitt der Verfettung bei Kindern und bei Erwachsenen trotzdem gleich ist, so erklärt sich das aus der Tatsache, daß die höheren Verfettungsgrade bei Kindern im vorliegenden Material häufiger vertreten sind als bei Erwachsenen (Abb. 3).

Die Berechnung des Fettgehaltes auf die Trockensubstanz ergibt bei Erwachsenen einen Durchschnitt von 19,00% $\pm$ 2,008, bei Kindern von 17,30% $\pm$ 1,37. Die Differenz von 1,70 zwischen beiden Werten ist ohne

Bedeutung ($s_d = 2{,}42$). Der Durchschnitt der Werte in der Gruppe über 30% Gesamttrockensubstanz beträgt bei Erwachsenen 59,42% ± 5,34, bei Kindern 42,0% ± 4,99, die Differenz beider Werte 17,24 mit einer Streuung $s_d = 7{,}32$. Die Differenz ist kleiner als das 3fache der Streuung, bei nicht so strenger Forderung aber noch größer als das 2fache der Streuung. Es liegt nahe anzunehmen, daß bei einem größeren Untersuchungsmaterial dieser Wert noch eindeutig wird. Die Häufigkeit der Fälle geordnet nach Prozentgruppen zeigt für Erwachsene einen gleichmäßigen Anstieg und Abfall mit einem Gipfel bei 12%, für Kinder eine gewisse Unregelmäßigkeit mit einer breiten, ziemlich ungleichmäßigen Verteilung der Fälle und mit einem kleinen Gipfel bei 10%. Das etwas abweichende Verhalten der kindlichen Zahlen in dieser Gruppe gegenüber den Erwachsenen ist aus dem Verhalten der Trockensubstanz nach Extraktion zu erklären, wie im folgenden gezeigt wird.

Die Trockensubstanz nach Extraktion beträgt im Durchschnitt übereinstimmend für Kinder und Erwachsene 19,58% ± 0,25 bzw. 19,8% ± 0,24. Die Häufigkeitskurve verläuft gleichmäßig symmetrisch steil ansteigend und wieder abfallend mit einem Gipfel für Kinder um 19%, für Erwachsene um 20%. Wenn man nun die Durchschnittswerte der *einzelnen* Prozentgruppen in Tabelle 1 und 2 und den entsprechenden Verlauf der Kurve in Abb. 2 betrachtet, so ergibt sich für die kindlichen Werte nach einem leichten Anstieg am Anfang ein ziemlich gleichmäßiger Verlauf, der sich, abgesehen von kleineren Schwankungen um 20% bewegt und nur im letzten Wert stärker abfällt. Bei Erwachsenen ist der Verlauf der Kurve so, daß auf einen leichten allmählichen Anstieg bis zu 22% ein allmählicher deutlicher Abfall folgt. Das kommt eindrucksvoll in den Durchschnittswerten der Gruppe über 30% Gesamttrockensubstanz (Tabelle 1 und 2) heraus. Hier beträgt der Wert bei Kindern 19,64% ± 1,23 und zeigt gegenüber dem Gesamtdurchschnitt von 19,58% keinen Unterschied. Der Wert bei Erwachsenen beträgt 15,28% ± 1,24, was gegenüber dem Gesamtdurchschnitt eine Differenz von 4,52 ($s_d = 1{,}26$), also einen tatsächlichen Unterschied bedeutet. Beim Vergleich der kindlichen Werte mit denen der Erwachsenen erhält man eine Differenz von 4,36, die allerdings kleiner als das 3fache der Streuung ($s_d = 1{,}75$), aber noch größer als das Doppelte ist. Auch hier dürfte eine größere Untersuchungsreihe einen eindeutigen Wert beibringen. Mit dieser Einschränkung wird man aber sagen können, daß *die hochgradige Verfettung bei Erwachsenen mit einem Substanzverlust im wesentlichen wohl von Eiweißstoffen einhergeht, bei Kindern ein solcher Substanzverlust nicht* oder nur in geringem Maße *eintritt*. Diese Feststellung wird für die theoretischen und praktischen Schlußfolgerungen der weiteren Untersuchung von Bedeutung sein.

Über die weitere histologische Auswertung im besonderen mit Hinblick auf das Trockengewicht soll nicht berichtet werden, ehe nicht ein

größeres Material Befunde bestätigt und erweitert und andere methodische Untersuchungen ihre Erklärung ermöglichen.

Zusammenfassung.

1. Der Trockensubstanzgehalt von menschlichen Lebern macht im Durchschnitt ziemlich genau $^1/_4$ des Feuchtgewichtes aus. Die Leber von Kindern hat im Durchschnitt den gleichen Trockensubstanzgehalt wie die von Erwachsenen.

2. Die Höhe des Trockensubstanzgehaltes der Lebern von Erwachsenen und Kindern wird im wesentlichen vom Fettgehalt bestimmt, und zwar in der Weise, daß höherer Fettgehalt Vermehrung der Trockensubstanz bedeutet.

3. Der Fettgehalt der Lebern von Erwachsenen und Kindern erreicht in beiden Altersgruppen denselben Durchschnittswert. Der Durchschnittswert des Fettgehaltes ist nicht gleichbedeutend mit den am häufigsten vorkommenden Verfettungsgraden. Diese liegen bei Erwachsenen zwischen 2—4% ($^3/_4$ der Fälle), bei Kindern zwischen 1—4% (über die Hälfte der Fälle). Vorbehaltlich weiterer Untersuchungen wird in diesem Verfettungsgrad ein physiologischer Fettgehalt der menschlichen Leber vermutet.

4. Die histologische Form der Leberverfettung, die von pathologisch-anatomischer und von anatomischer Seite als physiologisch bezeichnet wurde, läßt sich in morphologischer Hinsicht mit diesem Verfettungsgrad (2—4%) in gute Übereinstimmung bringen. Ebenso zeigen die pathologisch-histologischen Verfettungstypen in großer Anzahl einen höheren Fettgehalt (über 4%). Die Auswertung der Fälle nach der ätiologischen Seite ergibt aber kein einheitliches Bild und bringt in keiner Weise eine Bestätigung der Ergebnisse anderer Untersucher.

5. Die Verfettung führt bei Erwachsenen zu höheren Graden als bei Kindern und kann $^3/_4$ der Gesamttrockensubstanz ausmachen.

6. Die hohen Grade der Verfettung gehen bei Erwachsenen mit einem erheblichen Substanzverlust (wohl vorwiegend an Eiweiß) einher, während die kindlichen Lebern einen solchen Verlust nicht aufweisen.

Schrifttum.

Dietrich, A.: Erg. Path. **13**, 283 (1910). — *Fischer, W.:* Virchows Arch. **208**, 1 (1912). — *Hanser, R.:* Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1, S. 132. 1930. — *Helly, K.:* Beitr. path. Anat. **51**, 462 (1911). — *Hindemith, H.:* Arch. f. exper. Path. **199**, 167 (1942). — *Kaufmann, E.:* Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 843. Berlin-Leipzig: de Gruyter & Co. 1931. — *Pfuhl, W.: v. Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. V/2, S. 235. 1932. — *Rössle, R.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 11. — *Sachs, H. W.:* Virchows Arch. **307**, 253 (1940). — *Schiller, E.:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **51**, 309 (1942). — *Sysak, N.:* Virchows Arch. **252**, 353 (1924). — *Terbrüggen, A.:* Verh. Ges. Verdgskrkh. Stuttgart **1939**, 114.

Die klinische Beurteilung der Höhe des Hirnschädels, besonders des Turmschädels.

Von

Prof. **Hans Günther**, Leipzig.

Mit 4 Tabellen.

(Eingegangen am 8. Mai 1943.)

Intuition — eine wunderbare, hohe geistige Fähigkeit — darf in der Wissenschaft nicht ohne Gefahr gewisse Grenzen ihres Einflusses überschreiten. Intuitive Gestaltwahrnehmung hat eine unermeßlich große praktische Bedeutung. Man darf aber nicht vergessen, daß die unkontrollierbare Möglichkeit des Irrtums nur zu leicht auf falsche Bahnen führen kann. Ein starker Wille, vielleicht gepaart mit einer leicht psychopathischen Komponente, beeinflußt mitunter die intuitive Gestalterkenntnis in der Richtung einer bestimmten Erwartung. Nicht selten kommt es vor, daß ein leicht beeindruckbarer Beobachter eine bestimmte Gestaltdiagnose (z. B. eines Turmschädels) irrtümlich stellt und vielleicht auch anderen suggeriert, während ein nüchterner Tatsachenmensch dieser (Auto-)Suggestion nicht verfällt. Es ist selbstverständlich, daß die Behauptung eines wissenschaftlich bedeutungsvollen Gestaltmerkmales dann, wenn die Gestaltqualität einer Maßanalyse zugänglich ist, durch diesen objektiven Nachweis begründet werden muß. Die intuitive Merkmalsfeststellung gewinnt in neuester Zeit immer größere Ausdehnung. Daher ist eine kritische Stellungnahme gerechtfertigt. Mancher von der Unfehlbarkeit seiner intuitiven Gestaltwahrnehmung überzeugte Autor sollte wenigstens beachten, daß der Verzicht auf mögliche objektive Unterlagen mit dem Vorwurf der Fahrlässigkeit und des Mangels an exakter wissenschaftlicher Einstellung verbunden sein kann.

Ob ein Schädel intuitiv hoch, mittelmäßig oder flach erscheint, hängt von mehrfachen Gestaltwahrnehmungen ab. Außergewöhnlich hohe Schädel erwecken den Eindruck des Turmschädels (Akrocranium), der bei steilen Seitenwänden als Turricranium und bei schräg aufsteigender gipfelnder Formung als Oxycranium bezeichnet wird. Ein leichtfertiges Urteil begnügt sich schon mit einer im Frontalbild etwas hoch erscheinenden Stirn oder einem im Profil etwas steilen Hinterhaupt zur Stellung der Turmschädeldiagnose. Ich habe geradezu verblüffend falsche Turmschädeldiagnosen erlebt. Wenn man bei sorgfältigem Urteil zuweilen mit der Entscheidung zögert, ob ein bestimmter Schädel schon oder noch nicht die Gestaltqualität des Turmschädels erreicht hat, erkennt man die Notwendigkeit, metrische Indizien zur Sicherung der Diagnose zu finden.

Wer die konstitutionelle und klinische Besonderheit des Turmschädels erfassen will, kann nur durch Bearbeitung einer größeren Zahl *wirklicher* Turmschädel zum Ziele kommen. Dagegen haben Arbeiten, die zwar ein größeres Material bringen, das aber nicht genau abgegrenzt und metrisch kontrolliert ist und vielleicht zu einem beträchtlichen Teile gar nicht aus Turmschädelfällen besteht, keinen wissenschaftlichen Wert.

Schon vor langer Zeit habe ich (1) bestimmte Maßangaben zur Kontrolle der Beurteilung der Höhengestaltung des Schädels gefordert. Das wichtigste Maß ist die Ohrhöhe oder der vertikale Abstand des Scheitels (Vertex) vom Ohrloch (Porion, Tragion), welcher der Höhe der Schädelhöhle parallel geht. Ein brauchbares Maß ist auch die Kalottenhöhe *Schwalbes*, welche aber wegen der Variabilität der Lage des Inion weniger genau ist. Ich habe auf die Bedeutung der Differenz Ohrhöhe minus Kalottenhöhe hingewiesen, welche bei hohen Werten eine Depression der Schädelbasis anzeigt. Bei starker Depression wird eine anormal große Ohrhöhe intuitiv nicht als solche, sondern als Tiefstand des Ohres beurteilt.

Mit dem damals eingeführten metrischen Rüstzeug (2) war zwar eine Kontrolle der intuitiven Diagnose möglich. Aber erst jetzt ist es gelungen, die ganze Methode auf eine sichere, einwandfreie Basis zu stellen. Schon vor langer Zeit kam ich zu der Erkenntnis, daß eine anormal starke Höhenentwicklung des Schädels eine Kompensationserscheinung bei Hypoplasie der Schädelbasis darstellt, so daß man eine negative Korrelation zwischen Ohrhöhe und Kopfumfang annehmen kann. Biologisch betrachtet ist diese Erklärung selbstverständlich. Man kann auch beweisen, daß es sich um keine andererseits behauptete „Hypothese" handelt, sondern daß diese negative Korrelation wirklich besteht.

Die Korrelation Schädelhöhe/Schädelumfang habe ich an einer größeren Zahl von *Blind* genau gemessener lothringer Schädel bestimmt. Zwar wurde nicht die Ohrhöhe, sondern die Basion-Bregmadistanz gemessen. Durch diese Dimension wird aber die Schädelhöhe ebenfalls einwandfrei dargestellt. Zwecks einschränkender Erfassung mittelgroßer Schädel Erwachsener habe ich nur solche mit einer „Hirnkapselgröße" 1700—1900 ccm verwendet. Die von *Blind* berechnete „Hirnkapselgröße" ist erheblich größer als die Schädelkapazität. Den genannten Grenzen der „Hirnkapselgröße" entsprechen etwa die Grenzen 1230 bis 1370 ccm der Schädelkapazität.

Wegen der Wichtigkeit dieser Korrelationsfrage habe ich die entstandene Korrelationstabelle Schädelhöhe/Schädelumfang in Tabelle 1 dargestellt. Die Zahlen der oberen horizontalen Reihe geben die Klassenmitten des Schädelumfangs an, diejenigen der ersten senkrechten Spalte die Klassenmitten der Schädelhöhe. Das Verteilungsbild der Tabelle läßt schon eine negative Korrelation erwarten. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ergibt $r = -0{,}27 \pm 0{,}065$, also eine statistisch

gesicherte negative Korrelation. (Eine Abweichung des Korrelationsverhältnis $\eta = 0{,}35$ vom Koeffizienten r kann unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers nicht mit Sicherheit festgestellt werden, so daß eine lineare Regression möglich ist.)

Tabelle 1.

h \ u	489,5	497,5	505,5	513,5	521,5	529,5	537,5	545,5	553,5	561,5	569,5	Summe
122,5			2	9	6	1					1	19
126,5		2	8	20	10	7	2		1			50
130,5	2	5	24	22	23							76
134,5		6	12	18	11	1						48
138,5	1		7	1	4							13
Summe	3	13	53	70	54	9	2		1		1	206

Diesen Befund einer negativen Korrelation kann man so deuten, daß die biologische Tendenz besteht, eine unzureichende Entwicklung des Schädelgrundes durch größere Schädelhöhe zu kompensieren. Der Entwicklungsgrad der Schädelbasis ist also bei der Höhenbeurteilung stets zu berücksichtigen.

Die Höhenbeurteilung des Schädels ist eine reine Gestaltungsfrage und keine biologische oder pathologische Diagnose. Es gibt Hochbildungen des Kopfes im Sinne des Turmschädels ohne irgendwelche pathologischen Erscheinungen. Der Vorschlag kann nicht gebilligt werden, nur Hochbildungen mit pathologischen Symptomen (wie Opticusatrophie) als Turmschädel zu bezeichnen. Aber auch die horizontale Umrißform der Schädelbasis ist hierbei nicht ohne Bedeutung. Die Längenbreitenrelation oder der Kopfindex ist zu beachten. Turmschädel sind meist mit Hyperbrachykephalie verbunden. Wie ein Kahn kein Turm ist, so kann auch die öfters im Schrifttum vorkommende Bezeichnung eines hochgetriebenen Kahnschädels (Hypsiskaphokephalie) als „Turmschädel" nicht gebilligt werden. Dagegen wird als pathologischer Terminus rechtmäßig das Wort „Kraniostenose" verwendet, sowohl bei manchen (nicht allen!) Turmschädeln und Kahnschädeln als auch bei Schädeln ohne übermäßige Hochtreibung der Kalotte und dafür mit stärkerer Depression des mittleren Schädelgrundes. Letztere Fälle (z. B. bei Dysostosis cranio-facialis) können manchen Turmschädelfällen im pathologischen Sinne völlig gleichen und haben doch eine ganz andere äußere Gestaltung.

Vor langer Zeit habe ich das aus dem Längenohrhöhenindex $\times$ Kopfindex $\times 10^{-4}$ gebildete „Indexprodukt" ($= h \cdot b/l^2$) eingeführt, dessen Berechnung aus den Mittelwerten bei brachykephalen und dolichokephalen Populationen nur wenig um den Richtwert 0,55 schwankende Werte ergibt, so daß man auch hier eine gewisse gegenseitige Kompensation erwarten kann (2). Inzwischen ist es gelungen, die Variabilität dieses

Indexproduktes unter Benutzung von *Blinds* Urtabellen zu berechnen, die allerdings die Basion-Bregmahöhe anstatt der Ohrhöhe enthalten. Der gefundene Variationskoeffizient $v = 7{,}8$ gilt aber auch für das auf die Ohrhöhe bezogene Produkt, da hierdurch nur die ganze Variationskurve auf der Abszisse um etwa 1,7 cm nach links verschoben wird. Solange nicht durch Berechnung mehrerer Kollektive ein abweichendes Verhalten festgestellt ist, kann der gewonnene Wert $v = 7{,}8$ als maßgeblich angesehen werden. Nach Kenntnis der Variabilität dieses Indexproduktes kann eine Normierung von Einzelfällen durchgeführt werden.

Unter *Normierungswert* (Zeichen δ) versteht man die in Einheiten der Streuung σ ausgedrückte Abweichung des Personalwertes P vom Richtwert R, also $(P—R) : \sigma$. Da aber σ sich im Laufe des Wachstums oft ändert, während der Variationskoeffizient v meist konstant bleibt, erfolgt die Berechnung des Normierungswertes nach der Formel $\delta = 100\,(P—R) : (v \cdot R)$. Indem wir beim Indexprodukt als Richtwert $R = 0{,}55$ und als Variationskoeffizient $v = 7{,}8$ setzen, finden wir $\delta = 100\,(P—0{,}55) : (7{,}8 \cdot 0{,}55) = 23{,}2 \cdot (P—0{,}55)$. Die Gleichung lehrt, daß ein Personalwert $P > 0{,}635$ eine Plusanomalie anzeigt. Turmschädelfälle haben nach meinen Untersuchungen (2) meist P-Werte über 0,67.

Als eigentliches metrisches Merkmal der relativen Schädelhöhe wurde bisher der Längenohrhöhenindex $(100\,h/l)$ der zünftigen Anthropologie verwendet. Ich habe schon früher an seiner Brauchbarkeit gezweifelt (2) und einen Fortschritt in der Einführung des *Höhenumfangsindex* gesehen, indem aus der Ohrhöhe h und dem Horizontalumfang des Kopfes (u) der Wert $455\,h/u$ gebildet wird. Inzwischen ist es auch möglich geworden, eine Normierung dieses Index, welcher der Permutation nicht unterliegt und daher als Formkonstante (4) anzusehen ist, durchzuführen. Als Richtwert gilt $R = 100$ und als Variationskoeffizient $v = 5{,}0$. Für den Normierungswert ergibt sich die sehr einfache Formel $\delta = 0{,}2 \cdot (P—100)$. Dieser Index hat sich zwar in der klinischen Anthropometrie bewährt. Inzwischen ist aber eine weitere Verbesserung möglich geworden.

Der Horizontalumfang des Kopfes weicht mehr oder weniger von der Idealform der Ellipse ab. Durch diese „Deviation" wird der Wert des Kopfumfangs und daher auch der des Höhenumfangsindex (bei gleicher Kopfhöhe) verändert. Die Deviation bedingt also eine fehlerhafte zahlenmäßige Darstellung der Höhengestaltung des Kopfes. Diesen allerdings geringen Fehler kann man ausgleichen, indem man anstatt der durch den horizontalen Kopfumriß gegebenen Fläche die ideale Ellipsenfläche setzt, deren Größe ihrem Durchmesserprodukt proportional ist. Wir bilden nun nicht die Beziehung der Ohrhöhe h zu diesem Produkt aus Kopflänge l und Kopfbreite b, sondern — da nur gleiche Dimensionen in Beziehung gesetzt werden dürfen — den Index $100\,h : \sqrt{l \cdot b}$. Diese auf das geometrische Mittel der Kopfdurchmesser bezogene Proportion wird als „*Höhenindex*" bezeichnet.

Die Variabilität dieses Index wurde untersucht und das Ergebnis in einer früheren Arbeit (3) mitgeteilt. Die Arbeit enthält auch eine allgemeine *anthropologische Skala* dieses Index, welche sich auf die Erfahrung seiner Rassenvariabilität gründet. An die Mittelklasse der Mesohypsie (71—76,9) grenzen die Oberklassen der Hyperhypsie (77 bis 82,9), der Makrohypsie (83—88,9) und Ultramakrohypsie (über 89), sowie die Unterklassen der Hypohypsie (65—70,9), der Mikrohypsie (59—64,9) und der Ultramikrohypsie (unter 59). Diese Skala ermöglicht eine Beurteilung der Kopfhöhe unabhängig von der Rassenvariabilität. Übrigens entsprechen den Grenzen der Skala 59—65—71— 77— 83— 89 etwa die Werte des Höhenumfangsindex 75—85—95—105—115—125.

Während die Klinik bisher keinen Anlaß hatte, sich mit den Minusvarianten der Kopfhöhe eingehender zu befassen, hat sie den Plusvarianten, besonders der Turmschädelbildung, um so mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Der Turmschädel kann in mehrfacher Hinsicht als klinisches Merkmal Beachtung beanspruchen. Die Hauptmerkmale der anormalen Unterentwicklung der Schädelgrundfläche und der kompensatorischen Höherentwicklung des Schädelgewölbes wurden bereits erwähnt. Beide Faktoren wirken im Sinne der Erhöhung des Höhenindex. Man darf wohl sagen, daß Makrohypsie (Höhenindex 83—88,9) bei Europäern den Eindruck eines Turmschädels erweckt. Die klinische Beurteilung kann aber nicht nach dieser allgemeinen Formskala erfolgen, sondern muß sich auf die Berechnung von Normierungswerten gründen. Der Turmschädel ist eine *ungewöhnliche* Hochbildung des Hirnschädels; der Begriff des Ungewöhnlichen ist aber in mehreren Populationen mit verschiedenen Mittelwerten des Höhenindex nicht der gleiche. Es gibt Rassen mit hohem durchschnittlichen Höhenindex, bei denen Makrohypsie noch kein anormales Verhalten darstellt und daher auch nicht mit pathologischen Folgezuständen verbunden ist. Sie unterliegen einer anderen konstitutionellen Bewertung, als etwa Angehörige der deutschen Bevölkerung, bei der man einen allgemeinen Richtwert des Höhenindex $R = 73$ mit dem Variationskoeffizient $v = 4{,}4$ setzen kann. Die Kenntnis des Richtwertes und der Streuung ermöglicht die Berechnung des Normierungswertes nach der Formel $\delta = 0{,}312 \cdot (P—73)$. In einer solchen Population mit dem Richtwert $R = 73$ gilt die in Tabelle 2 gegebene Einteilung.

Tabelle 2.

Normbereich	Höhengestaltung des Kopfes	Grenzen des Höhenindex
Minusanomalie	anormal niedrig	
Unterbereich	untermittelmäßig	67
Mittelbereich	mittelmäßig	71
Oberbereich	übermittelmäßig	75
Plusanomalie	anormal hoch	79

Nebenbei sei erwähnt, daß in Analogie des Höhenindex auch aus der *Kalottenhöhe* h' ein Index $J' = 100 \cdot h' : \sqrt{l \cdot b}$ gebildet werden kann, der vor dem bisherigen

„Kalottenhöhenindex" $100\,h'/l$ den Vorzug verdient. In einer deutschen Population setzen wir als Richtwert $R = 60$ und als Variationskoeffizient $v = 4{,}2$. Der Normierungswert hat die Formel $\delta = 0{,}40 \cdot (P - 60)$.

Die Notwendigkeit der Gestaltkontrolle hatte mich unter anderem beim Turmschädel schon vor vielen Jahren zur Aufstellung von gewissen Regeln veranlaßt, die bei berechtigter Diagnose eines Turmschädels erfüllt sein mußten (2). Ein typischer Turmschädel zeigt außer der Unterentwicklung der Grundfläche des Hirnschädels (Umfang bei erwachsenen Männern kleiner als 53 cm) eine Hyperbrachycephalie (Kopfindex über 86) und übermäßige Ohrhöhe (Längenohrhöhenindex über 77, Kalottenhöhenindex über 58, Indexprodukt über 0,67 und Höhenumfangsindex über 120). Diese damals gewählten Grenzen mögen etwas hoch erscheinen. Im Interesse der klinischen Forschung ist es aber besser, daß die Grenzen eher etwas zu hoch liegen, als daß sie zu niedrig sind, so daß die Sammlung eines gut abgegrenzten Beobachtungsgutes nicht gewährleistet ist.

Die Grenzsetzung erfolgte auf Grund der damaligen klinischen Erfahrung und bedurfte eigentlich einer konventionellen Festlegung. Es wurden aber von anderer Seite keine Verbesserungsvorschläge gemacht; ohne spezielle Einarbeitung in dieses neue Arbeitsgebiet ist dies auch nicht möglich. Erst viel später ist es mir auf Grund besonderer Studien gelungen, das ganze klinische Gestaltproblem auf eine sichere Basis zu stellen. Seitdem es möglich ist, die individuelle Gestaltung des Körpers und speziell des Kopfes durch *Normierungswerte* (4) klar und eindeutig auszudrücken, ist eine einwandfreie wissenschaftliche Bearbeitung dieser Gestaltprobleme möglich. An den hier aufgestellten Formeln der Normierungswerte einiger Proportionen mögen vielleicht im Laufe der Jahrzehnte durch Erweiterung der statistischen Erfahrungen noch geringe Verbesserungen möglich sein; für den praktischen klinischen Gebrauch sind aber die hier gegebenen Formeln völlig ausreichend.

Eine einwandfreie Bestimmung der Höhengestaltung des Kopfes kann durch Berechnung der Normierungswerte des Höhenindex, ferner des modifizierten Kalottenhöhenindex und zusätzlich auch des Höhenumfangsindex und Indexproduktes gegeben werden.

Tabelle 3.

Proportion	Formel	Richtwert R	v	Normierungswert δ	Wert P bei $\delta = +3.0$
Höhenindex	$100\,h : \sqrt{l \cdot b}$	73	4,4	$0{,}312 \cdot (P - 73)$	83
Höhenumfangsindex .	$455\,h : u$	100	5,0	$0{,}2 \cdot (P - 100)$	115
Indexprodukt . . .	$h \cdot b : l^2$	0,55	7,8	$23{,}2 \cdot (P - 0{,}55)$	0,68
Kalottenhöhenindex	$h' : \sqrt{l \cdot b}$	60	4,2	$0{,}40 \cdot (P - 60)$	67,5

Die Richtwerte R dieser Proportionen, ihre Variationskoeffizienten v, die Berechnung der Normierungswerte δ bei gegebenem Personalwert P

und die anormalen Personalwerte P bei der Grenze $\delta = + 3{,}0$ sind nochmals in Tabelle 3 zusammengestellt. Diese für Angehörige deutscher Stämme geltenden Formeln können allenfalls auch bei anderen europäischen Populationen angewendet werden. Die aus den Durchschnittswerten der einzelnen Dimensionen oder Proportionen gewonnenen Werte werden nur wenig von Null abweichen. Es seien einige Beispiele der Berechnung von Normierungswerten aus gegebenen Mittelwerten angeführt. Nach Messungen *Arnolds* an 1556 Leipziger ♂ Studenten ergibt die Normierung des Höhenindex den Wert $\delta = + 0{,}4$ und beim Indexprodukt $+ 0{,}6$; nach Messungen *Rotts* an 310 Münchener Studentinnen betragen die Werte des Höhenindex $- 0{,}2$, des Höhenumfangsindex Null, des Indexproduktes Null; bei 100 Schweizer Männern nach *Plattners* Messungen Höhenindex $+ 0{,}3$, Höhenumfangsindex $+ 0{,}4$, Indexprodukt $+ 0{,}16$. Wenn man bedenkt, daß die mittleren Fehler dieser Werte vermutlich der gleichen Größenordnung angehören, kann man sagen, daß alle berechneten Werte sicher in den Mittelbereich der Norm fallen und von Null wohl nicht wesentlich abweichen, d. h. mit den Richtwerten ziemlich übereinstimmen. Diese Beispiele sollen nur zeigen, daß die *allgemeinen* Richtwerte der Tabelle 3 für den praktischen Gebrauch ausreichen. Besser ist es natürlich, die Normierung einer Einzelperson nach den für die zugehörige Population geltenden Richtwerten durchzuführen, wenn eine ausreichende Statistik zur Verfügung steht.

Bei Untersuchung der individuellen Variabilität wird der größte Teil der Fälle nach der anthropologischen Skala in die Mittelklasse der Mesohypsie fallen. Eine gewisse Zahl wird auch der Hypo- oder Hyperhypsie angehören. Man wird aber kaum und jedenfalls sehr selten Vertreter der äußeren Klassen der Skala finden. Abweichungen höheren Grades sind als ernstere Konstitutionsanomalien oder pathologische Formen zu bewerten. Zu diesen gehört bei europäischen Populationen der Turmschädel. Dabei muß hervorgehoben werden, daß anormale Höhenentwicklungen des Schädels mit etwa einem Normierungswert $+ 2{,}0$ des Höhenindex noch keineswegs die Formqualität des Turmschädels haben. Die Gestaltanomalie eines Turmschädels bedeutet immer eine hochgradige und seltene Gestaltanomalie. Die klinische Untersuchung zeigt dann, ob nur eine hochgradige Gestaltanomalie oder außerdem ein pathologischer Zustand vorliegt. Die pathologischen Erscheinungen ergeben sich erst bei Raumnot und unvollkommenen oder fehlerhaften Ausgleichsvorgängen.

Die naheliegende Frage, welche Normierungswerte etwa bei typischen Turmschädeln gefunden werden, wird am besten durch einige Beipiele in Tabelle 4 beantwortet. Man findet hier die Mittelwerte aus einigen ausgewählten typischen Fällen eigener Beobachtung. Es ist zu beachten, daß hier die durchschnittlichen Normierungswerte des Höhenindex J_h mit denjenigen des Höhenumfangsindex J_u übereinstimmen. Hinzu-

gefügt sei, daß der modifizierte Kalottenhöhenindex bei beiden Kollektiven (♂ und ♀) durchschnittlich $\delta = + 5{,}9$ ergibt.

Tabelle 4.

Konstitutionsanomalie	Beobachtung	Autor	Personalwerte				Normierungswerte		
			u	*Jh*	*Ju*	*ξ*	*Jh*	*Ju*	*ξ*
Turmschädel	6 ♂	*Günther* (2)	512	89	125	0,76	+ 5,0	+ 5,0	+ 4,9
	8 ♀		500	87,8	123	0,73	+ 4,6	+ 4,6	+ 4,2
Famil. Turmschädel I. .	♂	*A. Fuss*	527	81,8	114,8	0,62	+ 2,8	+ 2,9	+ 1,6
„ „ II. .	♂		525	86,1	121,3	0,67	+ 4,1	+ 4,2	+ 2,8
„ „ Nr. 3	♂		528	80	114,6	0,59	+ 2,2	+ 2,9	+ 0,9
„ „ Nr. 5	♂		513	78	114,4	0,66	+ 1,6	+ 2,9	+ 2,5
„ „ Nr. 4	♀		550	77,8	106,7	0,53	+ 1,5	+ 1,3	+ 0,5
Dysostosis cran. fac. . .	♂	*Chotzen*	500	87	123	0,79	+ 4,4	+ 4,6	+ 5,5
	♂	*Günther* (6)	512	87,5	124	0,73	+ 4,5	+ 4,8	+ 4,2
	♂		520	82,5	113	0,655	+ 3,0	+ 2,6	+ 2,4
Myodystrophie	♂	*Günther* (5)	531	82	117	0,71	+ 2,8	+ 3,4	+ 3,7
„ (Bruder) .	♂		545	80	114	0,67	+ 2,2	+ 2,8	+ 2,8

Wir sehen also, daß diese Schädeldeformation sehr hohe Normierungswerte des Höhenindex (durchschnittlich + 4,8) aufweist; die Variationsbreite dieser Werte beträgt etwa + 3 bis + 8. Während bisher als metrische Kriterien des Turmschädels nur konventionelle Grenzwerte zur Verfügung standen, ist jetzt die Berechnung von Normierungswerten möglich, welche zahlenmäßig die Größe der Abweichung vom Richtwert oder den Grad der Anomalie zum Ausdruck bringen. Der mit dieser Methode erreichte Fortschritt ist leicht erkennbar.

Ein Normierungswert + 4,0 bedeutet eine ganz außergewöhnliche Plusanomalie der Höhengestaltung des Schädels mit dem unbestreitbaren intuitiven Eindruck und der außer jedem Zweifel stehenden Diagnose des Turmschädels. Bei anormalen Werten zwischen + 2,0 und + 3,0 kann man nur von Hochkopf sprechen. Die Diagnose des Turmschädels ist bei europäischen Populationen erst von einem Normierungswert des Höhenindex $\delta = + 3{,}0$ an erlaubt. Nach den in Tabelle 3 angegebenen Werten ist aber dieser Grenze ein Höhenindex $P = 83$ zugeordnet. Demnach ergibt sich für unsere klinische Beurteilung die einfache Regel, daß *Makrohypsie* der anthropologischen Skala des Höhenindex der Gestaltqualität des Turmschädels entspricht. Die Untersuchung steht noch aus, ob erwartungsgemäß der Anteil *pathologischer* Formen des Turmschädels bei Normierungswerten über 5,0 oder 6,0 größer ist, als bei solchen mit Normierungswerten + 3,0 bis + 5,0.

Die *Erblichkeitsfrage* des Turmschädels wurde von mehreren Autoren erörtert. Dabei ist aber meist nicht berücksichtigt worden, daß dieses Gestaltmerkmal eine sehr komplizierte Anomalie darstellt, bei der ein einfacher Erbgang gar nicht zu erwarten ist. Meine Untersuchungen haben auch ergeben, daß die Mehrzahl der Beobachtungen aus solitären

Fällen ohne Nachweis der Erblichkeit besteht. Ich habe ferner auf die sichere Tatsache hingewiesen, daß die durch einfachen dominanten Erbgang ausgezeichnete *Crouzon*sche Schädeldeformation zwar bestimmte Gestaltanomalien des Schädels, aber nur in einer Minorität Turmschädelformen aufweist. Hier wird also eine Gestaltanomalie des Hirn- und Gesichtsschädels („Dysostosis cranio-facialis") vererbt, aber nicht der Turmschädel als solcher. In einigen Fällen von einfachem Turmschädel kann man von Vererbung sprechen; größer ist aber die Zahl der negativen Fälle.

Besonders lehrreich ist eine in Tabelle 4 angeführte Familienbeobachtung von *A. Fuß*. Der Beobachter gehört zu den wenigen, die einen dem damaligen Stande der Forschung entsprechenden sorgfältigen Status geliefert haben. Die Beobachtung betrifft zunächst 63jährige Zwillingsbrüder mit beginnendem senilen Katarakt. Beide haben eine anormale Hypoplasie der Schädelbasis gleichen Grades; aber nur bei dem einen (II) sind die Kriterien des Turmschädels erfüllt. Der andere Zwilling hat zwar anormalen Hochkopf, aber noch nicht Turmschädel, da offenbar infolge geringerer Schädelkapazität eine derartige hochgradige Kompensation nicht erforderlich war. Bei EZ. findet man öfters derartige Diskordanz (2). Beide Zwillinge haben aber die gleiche Konstitutionsanomalie. Diese Anomalie wurde auch auf die Kinder des Zwillings I übertragen. Von den 5 erwachsenen Kindern werden vom Beobachter drei (Nr. 3—5) als anormale Schädelbildung angeführt. Wie Tabelle 4 zeigt, hat Nr. 4 normalen Kopfumfang und auch die Normierungswerte fallen durchaus in den Normbereich. Dagegen ist bei den beiden anderen Kindern (Nr. 3 und 5) das offenbar erbliche Merkmal der Hypoplasie des Schädelgrundes nachweisbar. Bei Nr. 3 ist dieses Merkmal mit Hochkopf (nach der Skala „Hyperhypsie") verbunden. Im Falle Nr. 5 mit dem stärksten Grad der Basishypoplasie besteht zwar ein anormales Indexprodukt ξ; es ist aber wohl wegen verminderter Schädelkapazität keine hochgradige Höhenkompensation eingetreten. Die Normierung des Höhenumfangsindex J_u ergibt zwar einen anormalen Wert. Doch zeigt gerade dieser Fall einen auffallenden Unterschied gegenüber dem Normierungswert des Höhenindex. Ein lehrreiches Beispiel dafür, daß der Höhenumfangsindex (auch bei Voraussetzung richtiger Maßangaben) nicht immer die Höhendeformation richtig wiedergibt. Der Höhenindex verdient den Vorzug.

Dysostosis cranio-facialis ist an ihrer typischen Gesichtsgestaltung sofort intuitiv erkennbar; Turmschädel ist ein häufiges, aber nicht obligates Symptom (2). Tabelle 4 enthält 3 erwachsene Fälle, von denen auf Grund der Normierungswerte zwei als Turmschädel und einer als Grenzfall angesprochen werden können.

Die letzten Fälle der Tabelle 4 betreffen 2 erwachsene Brüder mit *Myodystrophie*. Bei einer früheren Beschreibung (5) hatte ich den einen

als Turmschädel und den anderen als Grenzfall diagnostiziert. Nach der jetzt möglichen Normierung kann der 1. Fall nur als Grenzfall und der 2. als anormaler Hochkopf angesprochen werden.

Bei *Mongolismus* sind die Grundbedingungen der Hypoplasie des Schädelgrundes und der Hyperbrachycephalie für einen Turmschädel erfüllt; eine Turmschädelbildung tritt aber nicht auf, weil wegen Mikroencephalie eine übermäßige Höhenkompensation nicht erforderlich ist.

Zusammenfassung.

Jede Wissenschaft, die nicht zu einer Pseudowissenschaft herabsinken will, muß danach streben, den objektiven Sachverhalt mit größtmöglicher Klarheit herauszuarbeiten. Zur Kontrolle der nicht untrüglichen intuitiven Gestaltwahrnehmung sind metrische Kriterien unentbehrlich. Während früher zur Beurteilung der Höhengestaltung des Kopfes gewisse konventionelle Grenzwerte gesetzt wurden, ist jetzt durch die Möglichkeit der Berechnung von Normierungswerten eine einwandfreie Grundlage für diese Beurteilung geschaffen worden. An Stelle des bisher gebräuchlichen, aber zur Höhenbeurteilung ungeeigneten Längenohrhöhenindex wird ein neuer „Höhenindex" in die klinische Anthropometrie eingeführt, welcher die Ohrhöhe in Prozenten des geometrischen Mittels der Kopfdurchmesser ausdrückt. Die Brauchbarkeit dieses Index und besonders seiner Normierungswerte in der klinischen Konstitutionsforschung wird an einigen Konstitutionsanomalien (Turmschädel, Dysostosis craniofacialis, Myodystrophie) erläutert.

Schrifttum.

Arnold, A.: Z. Konstit.lehre **15**, 43 (1929). — *Blind, E.:* Beitr. Anthrop. Els.-Lothr. Straßburg 1888. — *Fuß, A.:* Med. Klin. **1936 II**, 1184, 1219. — *Günther, H.:* (1) Virchows Arch. **278**, 309 (1930). — (2) Erg. inn. Med. **40**, 40 (1931). — (3) Z. Rassenkunde **14**, 72 (1943). — (4) Klin. Wschr. **1941 I**, 1. — (5) Z. Kinderheilk. **58**, 757 (1937). — (6) Endokrinol. **13**, 255 (1933.) — *Flattner, W.:* Arch. Klaus-Stiftg **7** (1932).

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, Ludolf Krehl-Klinik [Direktor: Prof. Dr. *R. Siebeck*] und dem Laboratorium für Übermikroskopie der Siemens & Halske AG., Berlin-Siemensstadt.)

Die Querstreifung der kollagenen Bindegewebsfibrille *.

Von

C. Wolpers.

Mit 5 Abbildungen im Text**.

(Eingegangen am 11. Mai 1943.)

Das wesentlichste Bauelement des Bindegewebes, seiner Differenzierungen (z. B. Haut, Sehne, Knorpel, Knochen) und seiner technischen Verarbeitungen (z. B. Leder, Catgut, Leim, Gelatine) ist die kollagene Faser. Diese liegt in der zwischenzelligen Substanz, eingebettet in wechselnde Mengen einer gallertigen oder festeren Grundsubstanz und wird von Gewebsflüssigkeit umspült.

Der intercellulare Bindegewebsraum mit kollagenen Fasern, Grundsubstanz und Gewebsflüssigkeit besitzt besonders in dem lockeren, ungeformten Bindegewebe für normale und krankhafte Vorgänge eine große Bedeutung. Unter Beteiligung des Gefäßsystems, der Lymphbahnen und der Zellen spielen sich hier auch die feineren Veränderungen des normalen und krankhaften Wasserhaushaltes und ebenso die als seröse Entzündung gekennzeichneten Störungen ab. Das rheumatisch-allergische Geschehen mit seinen vielgestaltigen Krankheitsbildern wird gleichfalls in diesen zwischenzelligen Bindegewebsraum, dort speziell in die Grundsubstanz *(Klinge*[9]*)*, lokalisiert.

Wir wollen uns hier vorwiegend auf eine morphologische Analyse des festen Bestandteils der zwischenzelligen Bindegewebsmasse, auf die Analyse der kollagenen Faser beschränken. Im Gegensatz zu den elastischen Fasern lassen sich die kollagegen Fasern in feinste Fäserchen, sog. Fibrillen aufspalten, deren Länge ein Vielfaches ihrer Breite beträgt, Man hat versucht, den Querdurchmesser der lichtoptisch eben noch erkennbaren Fibrillen zu messen. *Schaffer*[18] schätzt ihn auf 500—300 mμ, während *Petersen*[15] ihn als unter 200 mμ liegend angibt. Auf Grund lichtoptischer Dunkelfelduntersuchungen vermuten *Ettisch* und *Szegvari*[5] eine Querdimension unter 50 mμ. Die meisten Untersucher lassen sich von der Vorstellung leiten, daß die Breite der feinsten, nicht mehr aufspaltbaren Fibrille

* Herrn Prof. Dr. *R. Siebeck* zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Leider wurden bei der Drucklegung die Abbildungen 1—4 versehentlich um $^1/_{10}$ verkleinert, so daß der eingezeichnete Maßstab nur noch *relativen* Wert besitzt.

des kollagenen Gewebes untereinander verglichen einheitlich sei. Unsere elektronenoptischen Untersuchungen kollagener Fibrillen aus verschiedensten Geweben haben ergeben, daß Gewebearten mit einheitlicher Breite der Elementarfibrille von solchen mit uneinheitlichem Querdurchmesser zu unterscheiden sind. In der Hornhaut findet man nahezu gleiche Fibrillen, die durchschnittlich 20 mμ breit sind, in dem begleitenden Bindegewebe der quergestreiften Skeletmuskulatur ebensolche von 30 mμ Durchmesser, während die Hauptmasse des Gallertgewebes der Nabelschnur von nahezu gleichen 40 mμ breiten Elementarfibrillen gebildet wird. Knorpel und Sehnen dagegen setzen sich aus Fibrillen von wechselnder Breite zusammen. Die in Richtung der Faserachse nicht mehr aufspaltbaren Elementarfibrillen des Knorpels und der Sehnen haben Querdurchmesser von 20—250 mμ. Die am häufigsten vorkommenden Elementarfibrillen der Sehnen und des Knorpels sind 50 bis 70 mμ breit. Alle im Elektronenmikroskop bisher untersuchten kollagenen Bindegewebsbestandteile zeigen quer zur Fibrillenachse einen rhythmisch geordneten Feinbau.

Bevor wir auf diesen Befund näher eingehen, sei hervorgehoben, daß wir wenig Grundsubstanz zwischen den Fibrillen fanden. Das Gallertgewebe der Nabelschnur, die *Whartons*che Sulze, der Prototyp des reifen Gallertgewebes ist auf Grund lichtoptischer Untersuchungen durch seinen Reichtum an gallertiger Grundsubstanz gekennzeichnet *(Hueck*[8]*)*. Elektronenoptisch findet man auch nach verschiedener Präparation [Vermeidung von OsO_4 (Maceration der Kittsubstanz *Maximow*[12]) und Ultraschall, Untersuchung von getrockneten Präparaten] relativ wenig von einer fädigen oder scholligen Grundsubstanz, stets dagegen ein dichtes Filzwerk aus Elementarfibrillen, die als 40 mμ breite Einzelfäden lichtoptisch nicht mehr zu erkennen sind. Ebenso wie in der Gallertmasse des Überbeins (Ganglion), ist aber die Menge der Grundsubstanz deutlich größer als etwa in der Hornhaut, den Sehnen oder dem Knorpel. Die Ansicht *Nageottes*[13], daß es generell keine Grundsubstanz gibt, besteht nicht zu Recht. Andererseits darf man vermuten, daß die kollagenen Fibrillen einen größeren Raum einnehmen, als ihnen meist zugeschrieben wird und daß normale oder krankhafte Vorgänge, die heute noch rein in die Grundsubstanz des kollagenen Gewebes verlegt werden, sich auch an solchen feinsten kollagenen Fibrillen abspielen. Entsprechende Untersuchungen sind im Gange.

Untersuchungsmethode.

Elektronenmikroskopisch wurde bisher die Untersuchung von *Sehnen* (Mensch, Rattenschwanz), *Knorpel* (Trachea vom Kalb), *Nabelschnur* (Mensch) und *Hornhaut* (Rind) genauer durchgeführt. Angesehen wurde außerdem das begleitende Bindegewebe in der glatten und quergestreiften Muskulatur (Mensch), in dem Stimmband (Kalb), dem Rindernackenband,

in der Leber und Lunge (Kalb), in dem Fettgewebe (Mensch), sowie die Gallertmasse des Überbeins (Ganglion) und gegerbtes Leder.

Den Herren Professoren *Krauß*, *Wagner* und *P. Gohrbandt*, Berlin bin ich für die Überlassung von lebensfrischem Untersuchungsmaterial zu Dank verpflichtet.

Für die histologische Untersuchung im Elektronenmikroskop hat sich bisher folgende *Präparation* des kollagenen Gewebes als einfachste und beste Methode erwiesen: Lebensfrisch oder nach kurzem Aufenthalt in physiologischer (0,9%) Kochsalzlösung wurden die Objekte mit 1% Osmiumtetroxydlösungen fixiert (bis 24 Stunden). Nach Wässerung in Aqua dest. wurde das Material bei 1 μ Einstellung auf einem Gefriermikrotom parallel zur Hauptrichtung der Fasern geschnitten. Die so erhaltenen Schabsel wurden durch kurze Einwirkung von hochfrequenten Schallwellen (7,5 kHz) feiner zerteilt und anschließend durch Zentrifugation zur Sedimentation gebracht. Sodann erfolgte nach üblicher Methode die Untersuchung im Übermikroskop (Einzelheiten darüber bei *H. Ruska*[16], *B. v. Borries* und *E. Ruska*[3]).

Unsere Objekte wurden verschiedenen Einwirkungen während der Präparation und Untersuchung ausgesetzt. Wesentlich ist die Osmiumfixation, das Frieren, die mechanische Zerreißung mit dem Mikrotom, die mechanische Zerkleinerung durch den Ultraschall, die Austrocknung im Hochvakuum und die Bestrahlung mit schnellen Elektronen. Durch Anwendung und Umgehung verschiedenster präparativer Verfahren haben wir den Einfluß der erwähnten Maßnahmen auf die Feinstruktur der kollagenen Bindegewebsfibrillen von Nabelschnur und Sehnengewebe festzustellen versucht. *Frieren*, *Mikrotomschneiden* und besonders *Ultraschallbehandlung* zerstören den Aufbau des Gesamtgefüges. Faserbündel wurden in ihre Fibrillen aufgespalten, Zellen aus ihrem Zusammenhang gelöst — trotzdem ist man erstaunt feststellen zu müssen, daß diese starke mechanische Beanspruchung von den normalen kollagenen Fibrillen im fixierten, aber auch unfixierten Zustand ohne erkennbare Veränderung des Feinbaues vertragen zu werden scheint. Einfache Zupfpräparate als Vergleich haben uns dies bewiesen. Auch in der elektronenoptischen Präparationstechnik ist die *Osmiumfixation* die beste Fixationsmethode. Da Formalin bekanntlich das kollagene Bindegewebe in seiner Feinstruktur verändert (*Ewald*sche Reaktion[6], näheres siehe *Küntzel*[10]), haben wir nur vereinzelt formalinfixierte Präparate angesehen. Diese Untersuchungen ergaben, daß die Formalinfixation für die elektronenoptische Darstellung der Querstreifung der kollagenen Fibrillen weniger geeignet ist. Jedoch ist auch an der formalinfixierten Fibrille die Querstreifung zu erkennen. Die elektronenoptische Untersuchung „unfixierter" Präparate — alle Präparate wurden getrocknet untersucht — bestätigte, daß durch die Osmiumfixation im elektronenoptischen Bild der Kontrast erhöht und eine saubere Abbildung durch Auswaschen der eiweißhaltigen Gewebsflüssigkeit und wohl auch Teile der eiweißhaltigen

Grundsubstanz ermöglicht wird. Auf das Sichtbarwerden bestimmter Einzelheiten der Querstreifung durch die Osmiumwirkung soll später eingegangen werden.

Versuche, unfixierte Gewebsbestandteile durch Waschen mit destilliertem Wasser von der eiweißhaltigen Gewebsflüssigkeit zu befreien und so sauber darstellen zu können, mußten abgebrochen werden. Die kollagene Fibrille quillt und verliert durch die Wassereinlagerung teilweise die charakteristische Querstreifung.

Eindeutig ist die *Schrumpfung* aller unserer Präparate. Sowohl die Trocknung an der Luft, wie auch die Nachtrocknung im Hochvakuum des Elektronenmikroskops bedingt diese Formänderung. Da hierdurch chemisch nicht gebundenes Wasser aus dem Objekt verdampft, muß man bei allen elektronenoptischen Messungsangaben bedenken, daß diese nur für völlig trockene Objekte Gültigkeit haben. Feinbauveränderungen der kollagenen Fibrille durch die Trocknung sind lichtoptisch nicht zu sehen, elektronenoptisch nicht zu umgehen. Die Tatsache, daß Bakteriensporen nach schonendster Untersuchung im Elektronenmikroskop noch lebensfähig sein können *(v. Ardenne* und *Friedrich-Freksa*[1]*)* sei als biologischer Beweis für die relativ geringe Veränderung der Objekte durch die Elektronenbestrahlung und Vakuumwirkung herangezogen.

Die *Wirkung der Elektronenstrahlen* auf die kollagene Fibrille versuchten wir durch systematische Brennversuche, wie sie von *Mahl*[11] an Cellulosefasern durchgeführt wurden, kennenzulernen. Praktisch bedeutungsvoll ist die Objektschädigung durch Ionisierung, Erwärmung, Umkristallisation und Sublimation *(H. Ruska*[16]*)*, aber auch Oxydationen *(Schmidt*[19]*)* sind dabei möglich. Durch unsere Versuche wurden wir davon überzeugt, daß die Querstreifung der normalen kollagenen Fibrille generell nicht erst durch die Elektronenstrahlwirkung entsteht, daß es sich hierbei sicher um eine von der Natur vorgebildete Struktur handelt. Nur vereinzelt konnten wir eine Veränderung an unfixierten oder vorher thermisch geschädigten kollagenen Fibrillen durch lange und intensive Elektronenbestrahlung beobachten. Da diese Befunde jedoch zu spärlich sind, sollen sie hier noch nicht berücksichtigt werden.

Die Querstreifung der kollagenen Fibrille.

Im Gegensatz zu den Myofibrillen der glatten Muskulatur oder zu den elastischen Fasern zeigen die kollagenen Fibrillen elektronenoptisch gesetzmäßig eine Streifung senkrecht zur Faserachse. Diese Querglie derung unterscheidet sich grundlegend von der aus der Lichtmikroskopie bekannten Querstreifung der Skelet- und Herzmuskulatur, ähnelt aber der Querstreifung des Liquorfibrins, wie sie von *Ruska* und *Wolpers*[17] festgestellt wurde.

Bei oberflächlicher Betrachtung oder niedriger elektronenoptischer Vergrößerung (10000fach) sieht die einzelne kollagene Fibrille etwa wie ein „Körnerfaden" der alten Histologen aus. In Richtung der

Faserachse folgt einem breiten, schattendichten dunklen Teil stets ein schmälerer, strahlendurchlässiger, heller Teil. Um die weitere Beschreibung zu vereinfachen, sind wir genötigt, diese einzelnen Abschnitte der Querstreifung zu benennen. Solche Kennzeichnung wurde notwendig, da wir bei höheren elektronenoptischen Vergrößerungen in dem dunklen Teil weitere Struktureigentümlichkeiten und damit einen recht komplizierten Feinbau feststellen mußten. Wenn es auch verlockend scheint,

Abb. 1. 1351/43. Kollagene Fibrillen aus menschlicher Sehne. Osmiumfixation. El. opt.: 28000 : 1; Abbildung 50000 : 1.

mit solchen Bezeichnungen gewisse teleologisch-funktionellen Vorstellungen zu verknüpfen, so halten wir ein solches Vorgehen für verfrüht. Indem wir das elektronenoptische Erscheinungsbild als Grundlage nehmen, möchten wir für den schattendichten, dunklen Abschnitt der kollagenen Fibrille die Bezeichnung *D-Teil* = dunkler Teil und für den strahlendurchlässigen, helleren Abschnitt die Bezeichnung *H-Teil* = heller Teil vorschlagen.

Abb. 1 zeigt das elektronenoptische Bild einer größeren Zahl kollagener Bindegewebsfibrillen aus einer Fußsehne eines jungen, gesunden Menschen (Unfallamputationspräparat). Die normalerweise parallel gelagerten Fibrillen liegen hier als Folge der Beschallung und Auftrocknung netzartig durcheinander. Deutlich ist die wechselnde Breite der einzelnen

Fibrille (25—140 mμ), deutlich der dunkle D-Teil und hellere H-Teil. Vergleicht man die D-Teile der gleichen Fibrille untereinander, so haben sie nahezu gleiche Größe, lediglich bei den schmalsten Fibrillen muß man Schwankungen feststellen. Das gleiche gilt für die H-Teile. Senkrecht und parallel zur Fibrillenachse gemessen, erweisen sich die D-Teile meist größer als die H-Teile. Durch diese Unterschiede der D- und H-Teile, sowie durch ihre rhythmische Folge in Richtung der Fibrillenachse wird die Außenkontur der breiten Fibrille bandwurmartig gegliedert. Bei schmäleren Fibrillen erinnert das Bild mehr an den Bau einer Wirbel-

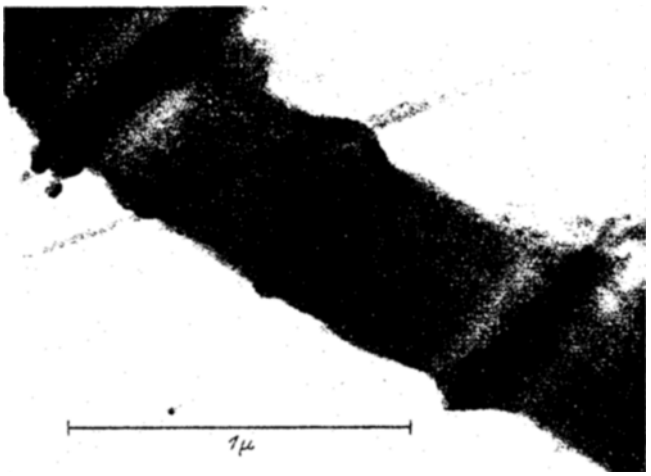


Abb. 2. 1171/43. Muskelfaser aus quergestreifter, menschlicher Skeletmuskulatur. Osmiumfixation. Querliegend eine kollagene Fibrille. El. opt.: 27000 : 1; Abbildung 50000 : 1.

säule oder eines Schachtelhalmes und bei den schmalsten kann man tropfenkettenartige oder spindelreihenähnliche Bilder sehen.

Um nun dem Arzt, der von lichtmikroskopischen Untersuchungen her die Querstreifung der Skeletmuskulatur kennt, eine Vergleichsmöglichkeit zu bieten, sei in Abb. 2 das elektronenoptische Bild eines Muskelsegments vom gleichen Menschen, nach gleicher Präparation und bei gleicher Vergrößerung gezeigt. Wir hoffen, dadurch das Verständnis für den elektronenoptisch faßbaren Größenbereich zu erleichtern. Die lichtoptisch bereits festgestellten Einzelheiten *einer* Muskelfaserperiode (*Z* und *M* Scheiben, *I* und *Q* Streifen, *I*-Körner) sind im Original genau zu erkennen. Eine Längsstreifung durch die gebündelten Myofibrillen ist hier nur angedeutet sichtbar. Verglichen mit Abb. 1 ist die Querstreifung der kollagenen Fibrille sehr viel feiner als die plump wirkende Muskelquerstreifung. Rechnet man bei der kollagenen Fibrille eine Streifungsperiode als die Summe eines D- und H-Teils, dann ist die Muskelstreifungsperiode (gerechnet von Mitte Z-Scheibe bis Mitte Z-Scheibe) etwa 20mal größer.

Der D-Teil kollagener Fibrillen, die nicht mit einem besonderen Fixationsmittel behandelt wurden, ist — soweit unsere bisherigen Erfahrungen reichen — elektronenmikroskopisch gleichmäßig schattendicht. Das gleiche Bild zeigt der D-Teil aus formalinfixierten Fibrillen*. Betrachten wir aber in Abb. 1, 3 und 4 die osmiumfixierte Fibrille genauer, so muß man feststellen, daß hier der D-Teil kein einheitlich schattendichtes Durchstrahlungsbild gibt. Regelmäßig sind hier drei Abschnitte zu unterscheiden. In der Mitte des osmiumfixierten D-Teils findet man stets einen helleren Abschnitt, der in seiner Strahlendurchlässigkeit meist etwas dunkler, grauer als der H-Teil bleibt. Diesem benachbart sind zwei, untereinander gleichmäßig schattendichte Abschnitte. Zur leichteren Verständigung ist auch hier die Einführung kurzer Bezeichnungen ratsam. Wir schlagen vor, den strahlendurchlässigeren Mittelabschnitt des D-Teils osmiumfixierter Fibrillen, der zwischen den schattendichten Abschnitten liegt, als graues Zwischenstück oder *γ-Stück* zu kennzeichnen. Da die dunklen, schattenintensiven Abschnitte des D-Teils nach Osmiumfixation recht scharf gegen das hellere γ-Stück und die benachbarten H-Teile begrenzt sind, wirken sie scheibenartig. Wir empfehlen daher, sie *δ-Scheiben* zu nennen. Die beiden δ-Scheiben des gleichen D-Teils scheinen keinen grundsätzlichen Unterschied in ihrem Feinbau zu besitzen, wenn auch unter bestimmten Bedingungen ein verschiedenes morphologisches Verhalten festzustellen ist. Eine weitere Kennzeichnung mit δ_1 und δ_2 erübrigt sich vorläufig. Der D-Teil der osmiumfixierten kollagenen Fibrille besteht also aus zwei gleichartigen δ-Scheiben, die durch das γ-Stück verbunden sind.

Abb. 3. 1414/43. Kollagene Fibrillen aus Trachealknorpel (Kalb). Osmiumfixation. El. opt.: 23000 : 1; Abbildung 70000 : 1.

Erwähnt sei, daß man gelegentlich im Bereich des H-Teils elektronenoptisch nach Osmiumfixation einen weiteren, der δ-Scheibe parallel laufenden, sehr feinen, schattendichten Abschnitt erkennen kann. Da dieser Befund aber nicht regelmäßig ist, vernachlässigen wir ihn vorläufig.

* *Anmerkung bei der Korrektur:* Inzwischen fanden wir auch bei unfixierten und formalinfixierten Fibrillen die gleiche Gliederung des D-Teils, wie sie hier nur für die osmiumfixierte Fibrille beschrieben wird. Völlig scharfe Bilder sind erforderlich. Bei geringer Unschärfe erscheint der D-Teil gleichmäßig schattendicht. Kontrastreiche, osmiumfixierte Objekte sind leichter scharf einzustellen als unfixierte oder formalinfixierte Objekte.

Bevor wir auf Probleme des Feinbaues der kollagenen Fibrille eingehen, wollen wir das Verhalten der Querstreifung bei verschiedenen *Spannungszuständen* erörtern. Unsere Dehnungsversuche sind primitiv. Ohne mit einer Spannungsvorrichtung genau bekannte Zugkräfte auf die einzelnen Fibrillen wirken lassen zu können, mußten wir uns mit der Beobachtung von Formveränderungen der Fibrillen durch Veränderung des Trägerfilms begnügen. Dennoch glauben wir das Wesentlichste festgestellt zu haben.

Unsere Objekte waren auf dem als Trägerfilm dienenden Kollodiumfilm angetrocknet. Bei sehr dünnen Folien (Präparation s. *H. Ruska*[16]) entstehen während der Elektronenbestrahlung besonders an objektfreien Folienstellen, je nach der Strahlenintensität langsamer oder schneller größer werdende Löcher und schließlich Risse. Die hierdurch in der Folie auftretenden Spannungen übertragen sich auch auf die Objekte, welche trotz der Osmiumfixation diesen Zugkräften teilweise nachgeben. Während die breiten Fibrillen kaum verändert werden, können die schmalsten so stark gedehnt werden, daß sie durchreißen. Hierbei kommt es zu charakteristischen Veränderungen der einzelnen Teile der Querstreifung, die auch auf dem Leuchtschirm zu beobachten sind.

Abb. 4. 1353/43. Kollagene Fibrillen aus menschlicher Sehne in verschiedenen Spannungszuständen. Osmiumfixation. El. opt.: 28000 : 1; Abbildung: 50000 : 1.

Die Formveränderung der kollagenen Fibrille durch Zugkräfte in Richtung der Fibrillenachse wird bei vergleichender Betrachtung der Abb. 4 und 1 deutlich (gleiches Ausgangsmaterial, gleiche Präparation, gleiche Vergrößerung). In Abb. 4 sind die feinsten und mittelbreiten Fibrillen deutlich schmäler als in Abb. 1. Der H-Teil ist sehr dünn und lang geworden, während der D-Teil an Breite wenig verloren, an Länge jedoch deutlich zugenommen hat. Abb. 5 soll schematisch die durch Ausmessung einer größeren Zahl elektronenoptischer Aufnahmen erhobenen Befunde von osmiumfixierten menschlichen Sehnen erläutern.

In der entspannten, breiten Fibrille ist der D-Teil in Richtung der Achse stets länger als der H-Teil (Abb. 5a), bei mäßiger Spannung gibt zunächst der H-Teil, gleichzeitig aber auch das γ-Stück des D-Teils dem Zug nach und verlängert sich (Abb. 5b). Während aber der H-Teil

hierbei deutlich schmäler wird, ist eine meßbare Abnahme des Querdurchmessers im Bereich des γ-Stückes nicht festzustellen. Die δ-Scheiben sind noch unverändert. Die stärkste Umwandlung erfahren die schmalsten Fibrillen. Der H-Teil wird länger und schmäler, schließlich reißt die Fibrille — stets im Bereich des H-Teils — durch (Abb. 4 linker Bildrand). Charakteristisch sind die Veränderungen des D-Teils. Unter Wirkung steigender Zugkräfte wird aus dem zunächst quaderförmigen,

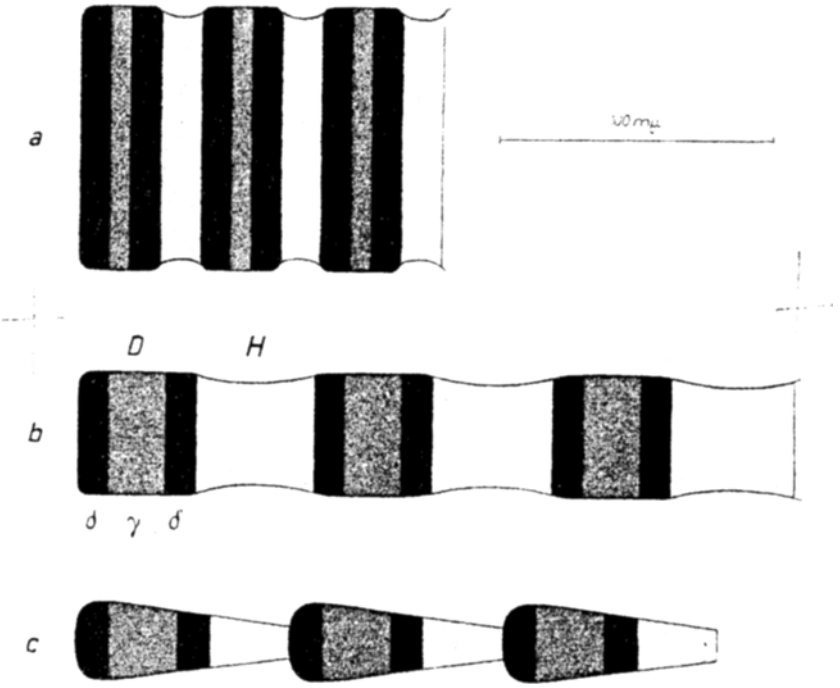


Abb. 5 a—c. Das Verhalten der Querstreifung bei verschiedener Spannung. Schema nach Ausmessung an verschiedenen, osmiumfixierten Präparaten aus menschlicher Sehne. a entspannte breite Fibrille; b gespannte schmale Fibrille; c stark gedehnte schmalste Fibrille. D = D-Teil; H = H-Teil; δ = δ-Scheibe und γ = γ-Stück des D-Teils.

ein tropfenförmiger und schließlich ein spindelförmiger D-Teil. Die δ-Scheiben leisten dieser Zugwirkung gegenüber den stärksten Widerstand. Die zwischen den beiden δ-Scheiben eines D-Teils ausgespannte Substanz des γ-Stückes gibt in gewissen Grenzen dem Zug nach, zerreißt aber nie und verschmälert sich nur wenig. Selbst nach Zerreißung der Fibrille haben sich die δ-Scheiben nur gering verändert, sie sind parallel zur Achse gemessen etwas breiter geworden. Eindrucksvoll ist ihre abgestufte Verschmälerung — senkrecht zur Achse. Es entsteht das Bild einer Tropfenkette (Abb. 5c) oder der beiderseits zugespitzte D-Teil (Abb. 4, linker Bildrand).

Die Querstreifung und der molekulare Feinbau.

Durch Anwendung indirekter Strukturuntersuchungsmethoden, besonders der Röntgenspektrographie ist man zu bestimmten Vorstellungen von dem molekularen Feinbau der kollagenen Fibrille gekommen (Näheres s. *Küntzel*[10]). Aminosäuren sind die wesentlichen Elementarbausteine. Sie lagern sich kettenartig aneinander und bilden die sog. Polypeptidketten. Die kollagene Fibrille wird dann durch parallele Nebeneinanderlagerung und durch longitutinales Hintereinanderreihen dieser fadenförmigen Polypeptidketten aufgebaut. Dabei bilden sich offenbar neben weniger geordneten Bezirken, solche mit einer höheren, krystallähnlichen Ordnung aus.

Röntgenographisch haben *Clark, Parker, Schaad* und *Warren*[4], *Wyckoff, Corey* und *Biscoe*[20] sowie *Bear*[2] bei Untersuchung kollagener Fasern eine große (330—640 Å*) Strukturperiodizität in Richtung der Faserachse gefunden**. Es ist aber nach diesen Autoren röntgenographisch nicht zu entscheiden, ob diese große Kollagenperiode durch regelmäßige Anordnung sehr großer krystallähnlicher Moleküle oder durch regelmäßige Wiederholung bestimmter Aminosäuren von ungewöhnlich großer Streuwirkung hervorgerufen wird.

Wie wir erst nach Abschluß unserer hier vorgelegten Untersuchungen feststellen konnten, wurde das elektronenmikroskopische Bild der groben Querstreifung *unfixierter*, kollagener Fibrillen von *Hall, Jakus* und *Schmitt*[7] bereits gezeigt. In ihrer kurzen Veröffentlichung teilen sie mit, daß die große röntgenographische Kollagenperiode in den Ausmessungen von *Bear*[2] (640 Å), der von ihnen mit 522—902 Å vermessenen elektronenmikroskopischen Periode entspricht. Die Größendifferenz erklären sie mit der Objektveränderung durch die, von ihnen benutzte präparative Technik, bei der nach der bekannten Methode von *Nageotte* die kollagenen Fibrillen zunächst gelöst und dann wieder gefällt werden.

Wir wollen zur Beantwortung dieser wichtigen Frage noch die Ergebnisse bestimmter röntgenographischer, chemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen abwarten.

Die Ergebnisse unserer Ausmessungen elektronenoptischer Abbildung von *osmiumfixiertem* menschlichen Sehnenmaterial unter Beachtung der verschiedenen Spannungszustände, jedoch ohne Berücksichtigung aller hochgradigen Dehnungsbilder ergaben folgende Werte: In Richtung der Fibrillenachse ist der D-Teil 30—60 mμ breit (häufigster Wert: 45 mμ), während der H-Teil 15—50 mμ (häufigster Wert: 30 mμ) mißt. Die Ausdehnung einer Fibrillenperiode schwankt zwischen 45 und 110 mμ

* 10 Å = 1 mμ = $^1/_{1000000}$ mm.

** *Kratky, O.* u. *A. Sekora* [J. makromolekulare Chem. **1**, 113 (1943)] fanden gleichfalls einen Netzebenenabstand um 640 Å.

(häufigster Wert: 75 mμ). In Richtung der Fibrillenachse gemessen, setzt sich der osmiumimprägnierte D-Teil aus zwei δ-Scheiben von je 11—13 mμ Breite und einem γ-Stück von 8—34 mμ Ausdehnung zusammen.

Das Sichtbarwerden der γ-Stücke ist nicht als Kunstprodukt der Osmiumfixation im üblichen Sinne zu werten. Mindestens handelt es sich um ein Äquivalentbild im Sinne *Nissls*[14]. Für diese Auffassung spricht besonders die Regelmäßigkeit des Befundes.

Zusammenfassung.

Alle kollagenen Bindegewebsfibrillen zeigen elektronenmikroskopisch bei hohen Vergrößerungen eine Querstreifung. Der Rhythmus dieser Querstreifung ist etwa 20mal kleiner als derjenige der bekannten Muskelquerstreifung. In den kollagenen Elementarfibrillen, deren Breite je nach Gewebeart zwischen 20 und 250 mμ schwankt, wechseln in Richtung der Fibrillenachse schattendichte, formstabile, 30—60 mμ breite Abschnitte (sog. D-Teile) mit strahlendurchlässigen, dehnbaren 15—50 mμ breiten Abschnitten (sog. H-Teilen) ab. Nach Osmiumfixation läßt der D-Teil elektronenoptisch eine komplizierte Zusammensetzung aus zwei schattendichten, formstabilen 11—13 mμ breiten δ-Scheiben erkennen, die durch ein strahlendurchlässigeres, wiederum dehnbares 8—34 mμ breites γ-Stück verbunden sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für ihre Unterstützung.

Literatur.

[1] *Ardenne, M. v.* u. *H. Friedrich-Freksa:* Naturwiss. **29**, 523 (1941). — [2] *Bear, R. S.:* J. amer. chem. Soc. **64**, 727 (1942). — [3] *Borries, B. v.* u. *E. Ruska:* Erg. exakt. Naturwiss. **19**, 237 (1940). — [4] *Clark, G. L., E. A. Parker, I. A. Schaad* und *W. I. Warren:* J. amer. chem. Soc. **57**, 1509 (1935). — [5] *Ettisch, G.* u. *A. Szegvari:* Protoplasma (Berl.) **1**, 214 (1926). — [6] *Ewald, A.:* Hoppe-Seylers Z. **105**, 135 (1919). — [7] *Hall, C. E., M. A. Jakus* and *F. O. Schmitt:* J. amer. chem. Soc. **64**, 1234 (1942). — [8] *Hueck, W.:* Morphologische Pathologie. Leipzig 1937. — Beitr. path. Anat. **103**, 308 (1939). — [9] *Klinge, F.:* Erg. Path. **27**, 32 (1933). — [10] *Küntzel, A.:* Kolloid-Z. **96**, 273 (1941). — [11] *Mahl, H.:* Kolloid-Z. **96**, 7 (1941). — [12] *Maximow, A.:* In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/1, S. 232. 1927. — [13] *Nageotte, J.:* C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 147, 439 (1922). — [14] *Nissl, F.:* Enzyklopädie der mikroskopischen Technik, 2. Aufl., Bd. 2, S. 268. 1910. — [15] *Petersen, H.:* Histologie und Mikroskopische Anatomie, S. 155. München 1935. — [16] *Ruska, H.:* Naturwiss. **27**, 287 (1939). — Das Übermikroskop als Forschungsmittel, S. 88. Berlin 1941. — [17] *Ruska, H.* u. *C. Wolpers:* Klin. Wschr. **1940 II**, 695. — [18] *Schaffer, J.:* Lehrbuch der Histologie und Histogenese, 2. Aufl., S. 101. Leipzig 1922. — [19] *Schmidt, R. W.:* Kolloid-Z. **102**, 15 (1943). — [20] *Wyckoff, R. W. G.:* *R. B. Corey* und *I. Biscoe:* Science (N. Y.) **82**, 175 (1935).

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Greifswald
[Direktor: Prof. Dr. *W. Pfuhl*].)

Über das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen.

Von
Olga Biermann-Dörr.

Mit 37 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Mai 1943.)

Das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen ist in der Literatur noch niemals ausführlich beschrieben worden. Es gibt nur einige kurze Notizen darüber.

So schreibt *Rössle* 1907: „... daß auch weiße Blutkörperchen ebenfalls von Leberzellen aufgenommen sind, ist zuweilen, aber selten festzustellen."

Schiller bringt 1930 in seiner Arbeit über „Die Gewebsfixierung unter Erhaltung der basischen Kernfärbung" in seiner Abb. 11 einen Granulocyten in einer Leberzelle zur Darstellung. Die Grenzen der Zelle sind nicht sichtbar, aber der Leukocyt liegt ganz eindeutig in einer Vakuole. Sein Kern und Plasma sowie der Kern und das Plasma der Leberzelle zeigen keine Veränderungen.

Pfuhl[1] erwähnt 1933 in einer Arbeit über die Läppchencapillaren der Leber: „Auch Granulocyten durchwandern gelegentlich die Wand. Sie gelangen, da ein anderer Weg ja nicht vorhanden ist, in die Leberzelle hinein und werden dort anscheinend zerstört oder resorbiert. Ich habe wiederholt in ganz normalen Lebern solche Granulocyten gesehen, die unzweideutig innerhalb von Leberzellen lagen." Und 1934 machte er nochmals (Verh. anat. Ges. in Würzburg) auf das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen aufmerksam.

Somit entstand die Aufgabe, durch eingehende histologische Untersuchungen der Frage über das Vorkommen von Leukocyten in der Leberzelle nachzugehen.

Zunächst seien einige bekannte Tatsachen aus der Histologie der Leberzelle erwähnt, auf die ich im folgenden oft Bezug nehmen muß.

Das Plasma der Leberzelle hat eine zähflüssige Konsistenz. Durch Zusammenlagerung kommt die polyedrische Form der Zellen zustande. Lösen sie sich aus dem Zellverband, so nehmen sie Kugelgestalt an. Die einzelnen Zellen besitzen keine eigene Zellmembran, sondern nur eine homogene verdichtete Schicht von Plasma die bei der Fixation als Membran erscheint.

[1] Herrn Prof. *Pfuhl* danke ich für die Anregung zu diesem Thema und seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Er stellte mir eine große Anzahl seiner Präparate und die Zeichnungen für die Abb. 1, 2 und 21 zur Verfügung.

Das Grundplasma hat infolge von Einlagerung zahlreicher Vakuolen eine schwammgerüstartige Struktur. Dort, wo der *Golgi*-Apparat liegt, und in der Umgebung der Gallencapillaren ist es dichter, in den übrigen Teilen der Zelle sind die Maschen des Grundplasmanetzes weiter, je nach der Form und Größe der Einschlüsse von Speichersubstanz, die sie beherbergt.

In Leichen, bei denen zwischen dem Augenblick des Todes und dem Zeitpunkt der Entnahme zur Fixierung zu lange Zeit verstrichen ist, hat das Grundplasma seine schwammartige Struktur verloren und sieht feingekörnt aus, oder es bilden sich durch Entmischungsvorgänge neue Vakuolen.

Im Grundplasma eingelagert sind Glykogen, Eiweiß und Fett, die dort teils gespeichert werden, teils der Zelle zur Ernährung dienen. Sie liegen größtenteils in den oben erwähnten Vakuolen.

Der Kern der Leberzelle ist groß und rund und zeigt eine feine gekörnte Verteilung des Chromatins. Die kleinen Chromatinkörnchen liegen zum großen Teil der zarten Kernmembran an und gruppieren sich rund um das Kernkörperchen, das sehr gut sichtbar ist. Oft finden sich zwei Kernkörperchen in einem Kern.

Geht der Leberzellkern zugrunde, dann verliert er seine runde Form und schrumpft. Das Chromatin liegt in groben Schollen im Kern verteilt, der Kern erscheint viel dunkler gefärbt.

Die Zahl der Kerne in den Leberzellen ist bei den verschiedenen Tierarten verschieden. Normalerweise finden sich häufig zweikernige Leberzellen beim Meerschweinchen und Kaninchen im Gegensatz zum Menschen.

In den Präparaten von Hingerichteten sah das Kernbild sehr bunt aus. Die Leberzellkerne, die beim Kaninchen und Meerschweinchen sehr regelmäßig in ihrer Größe waren, zeigten in den obengenannten Präparaten sehr verschiedene Formen. Neben kleinen Zellen mit einem Kern fand ich oft große, zwei- oder mehrkernige Zellen und Kerne, die wie eingeschnürt aussahen. In den Präparaten von Kaninchen, die vorher mit Elektrokollargol behandelt waren, fand ich häufig Mitosen in den Leberzellen.

Über die Lagerung des Kernes in der Leberzelle machte ich auch verschiedene Beobachtungen. Nicht immer lag der Kern in der Mitte der Zelle, oftmals lag er ganz exzentrisch. Leukocyten in den Capillaren schienen eine ganz besondere Anziehung auf den Kern auszuüben.

In einer anderen Serie von Kaninchenpräparaten fiel mir auf, daß die Kernkörperchen häufig aus den Leberzellkernen ausgetreten waren. Aus der Lagerung der Kernkörperchen zu den Kernen schloß ich auf eine artifizielle Erscheinung. Die Kernkörperchen schienen beim Schneiden der Präparate vom Mikrotommesser herausgerissen zu sein. Oftmals waren statt der Kernkörperchen Vakuolen vorhanden.

Das Capillarnetz zwischen den Leberzellen ist sehr ausgedehnt. Es gibt keine Leberzelle, die nicht mindestens mit einer Seite an eine Capillare grenzt.

Nach *Pfuhl* (1933) besitzen die Lebercapillaren kein eigentliches Endothel im gewöhnlichen Sinne. Die Capillarwand besteht aus einem Grundhäutchen mit eingelagerten Gitterfasern und Pericyten. Im Innern sind dem Grundhäutchen die *Kupffer*schen Sternzellen angelagert. Zwischen Leberzellen und Capillaren findet sich kein pericapillärer Lymphspalt. Ein Spaltraum („*Disse*sche Scheide") entsteht aber leicht, intravital durch Ödembildung, postmortal durch Ablösung des Capillarrohres von den schrumpfenden Leberzellen.

Eigene Untersuchungen.

Die Untersuchungen an „normalem Material" stehen im Vordergrund der Arbeit. Nur zum Vergleich werden in Gruppe VII Befunde an schwer pathologisch veränderten Lebern beschrieben werden.

Die benutzten Versuchstiere waren mit kleinen Mengen von Speichersubstanzen (Kollargol, Trypanblau) gespritzt worden. Diese waren reichlich in den *Kupffer*schen Sternzellen, in geringerer Menge in den Leberzellen gespeichert, bei letzteren im Internum der *Golgi*-Körper, während das ungefärbte Externum die gelben, braunen oder blauen Einschlüsse als helle Hülle umgibt (vgl. *Pfuhl* und *Dienstbach* 1938). Die sonstige Beschaffenheit der Leberzellen war vollkommen normal, der Stoffwechsel wird durch derartig kleine Speicherstoffmengen nicht behindert, es finden sich keine pathologischen Degenerationen. Höchstens wirkt die Speicherung als *Reiz* innerhalb der physiologischen Grenzen, und es soll nicht bestritten werden, daß dieser Reiz die Aufnahme von Leukocyten in die Leberzellen begünstigen könnte. — An den Sternzellen sind oft stärkere Veränderungen vorhanden, es gelten obige Feststellungen also nur für die Leberzellen.

Die zum Vergleich untersuchten Lebern von Hingerichteten stammen von an sich gesunden Menschen. Es ist aber bekannt, daß der Angstzustand vor dem Tode gewisse Veränderungen an den Leberzellen hervorruft, namentlich an den Kernen, während das Plasma anscheinend wenig beeinflußt wird. Wenn dies Material auch nicht ganz normal ist, so kann es andererseits auch nicht als pathologisch bezeichnet werden.

Am häufigsten fand ich Leukocyten in Leberzellen bei Tieren, die mit Elektrokollargol behandelt waren. Ich nehme an, daß dieser Stoff auf Leberzellen und Leukocyten einen besonderen Reiz ausübt.

Im allgemeinen ist das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen nicht gerade häufig, in vielen Präparaten von Tier und Mensch habe ich keine sicheren Befunde erheben können. Man sieht nicht selten zweifelhafte Bilder. Dieselben müssen aber grundsätzlich als solche bezeichnet oder ganz beiseite gelassen werden. Auf die zweifelhaften Fälle wird im folgenden besonders hingewiesen werden. Im übrigen beschreibe ich nur ganz sichere Einschlüsse von Leukocyten in Leberzellen, die auch der strengsten Kritik standhalten. Kern und Zellkontur der Leberzelle müssen bei Ölimmersionsuntersuchung gleichzeitig mit den eingeschlossenen Leukocyten sichtbar sein. Ein noch besserer Beweis liegt vor, wenn sich Leberzelle und eingedrungener Leukocyt gegenseitig in ihrer Beschaffenheit beeinflussen, wenn eine Schädigung der Leberzelle oder eine Verdauung der Leukocyten feststellbar ist.

Zu den *weißen Blutzellen* im weiteren Sinne gehören die *Granulocyten*, *Lymphocyten* und *Monocyten*. Stets werden die granulierten Leukocyten im folgenden als Granulocyten bezeichnet, um Verwechslungen zu vermeiden.

Am häufigsten fanden sich Granulocyten eingeschlossen in Leberzellen, bei einigen Versuchstieren herrschten aber die Lymphocyten vor. Letztere kann man mit Sicherheit nur erkennen, solange sie als Zellen einigermaßen vollständig sind, d. h. noch einen deutlichen Plasmaleib

besitzen. Wenn nur noch ein geschrumpfter, ungelappter Kern zu sehen ist, ist die Verwechslungsmöglichkeit mit zugrundegehenden Leberzellkernen groß, ich habe solche Befunde, die bisweilen recht häufig sind, nicht benutzt.

Die folgende Schilderung wurde nicht nach Versuchstieren und menschlichen Befunden gegliedert, sondern nach dem Zustand, in dem sich Leberzelle und der eingeschlossene Leukocyt befinden. Wir bekommen so mehrere Gruppen, die fortschreitende Veränderungen und gegenseitige Beeinflussung erkennen lassen. Im Anschluß daran werden in Gruppe VI noch einige zweifelhafte Fälle gezeigt werden.

Gruppe I. Leberzellen und eingeschlossene Granulocyten wenig verändert.

Abb. 1. Zweikernige Leberzelle von einem mit einmaliger Trypanblauinjektion behandelten *Meerschweinchen*. Plasma und Kerne völlig normal, Plasma reichlich mit paraplasmatischen Vakuolen erfüllt, die auf lebhaften normalen Stoffwechsel hinweisen. Kein Unterschied gegen die Nachbarzellen. Einige grobe Trypanblaueinschlüsse in *Golgi*-Körpern.

Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

Den Kernen dicht anliegend sehen wir einen typischen *Granulocyten*, in dem Kernsegmente, Plasma, Abgrenzung und zum Teil sogar die Granula vollkommen erhalten sind. Die Nachbarschaft zu zwei besonders großen Vakuolen könnte zufällig sein, könnte aber auch eine beginnende Reaktion des Plasmas auf den „Fremdkörper" anzeigen. Der Granulocyt hat ungefähr die Größe der Leberzellkerne. Beiden Gebilden kommt in der Regel ein Durchmesser von 9—10 μ zu. Größe und Beschaffenheit des Granulocyten entspricht den gleichartigen Zellen, die in der Blutbahn liegen.

Die Lage des Granulocyten ist so, daß eine irrtümliche „Hineinprojektion" in die Leberzelle unmöglich ist. Er läßt sich gleichzeitig mit einem der beiden Leberzellkerne scharf einstellen, der Schnitt ist 7 μ dick, also dünner als ein Granulocytendurchmesser.

Links in der Capillare liegen einige Erythrocyten, welche, wie zu erwarten, etwas kleiner sind als der Granulocyt. Wir werden noch sehen, daß die Größenvergleiche für die richtige Deutung der Befunde von Wichtigkeit sind.

Abb. 2. Die dargestellte Leberzelle, gleichfalls von einem Meerschweinchen, bietet ein ganz anderes Bild als in Abb. 1: Sie ist kleiner, das Plasma hat eine dichtere Struktur, es erscheint schollig; nur rechts sind einige größere Vakuolen vorhanden. Offenbar befindet sich diese Zelle im Stadium der Gallensekretion, während die Zelle in Abb. 1 sich im Stadium der Glykogenspeicherung befand. Auf den außerordentlich großen Wechsel im Aussehen der Leberzellen, im Zusammenhang mit dem rhythmischen, meist an die Tageszeit gebundenen Funktionswechsel, haben *Forsgren* und seine Schüler in vielen Schriften hingewiesen. Die abgebildete Zelle sieht ganz ähnlich aus wie ihre Nachbarzellen, die Leber macht auch sonst einen ganz normalen Eindruck. Reste einer Trypanblauspeicherung waren nach 69 Tagen Versuchsdauer in den Leberzellen nicht mehr vorhanden.

Abb. 4.

Der eingedrungene *Granulocyt* liegt links vom Kern im dichten Teil des Plasmas. Sein Durchmesser entspricht dem des Leberzellkernes; seine Kernsegmente und Plasmaabgrenzung sind gut erhalten. Das Plasma erscheint eher leicht schollig als granuliert, was als Beginn einer degenerativen Veränderung zu deuten sein mag.

Abb. 3 stammt von einem 22jährigen Mann. Die beiden dargestellten Zellen haben normale Plasmabeschaffenheit. Leichte Deformierung der Kerne ist bei Hingerichteten ein häufiger Befund. Der Kern der rechten Zelle ist größer, räumlich geschätzt wahrscheinlich doppeltgroß (tetraploid, vgl. *Pfuhl* 1938), was ebenfalls häufig vorkommt. Rechts neben diesem großen Kern liegt in der Leberzelle ein eingeschlossener Granulocyt, welcher größenmäßig mit dem kleineren Kern der linken Leberzelle übereinstimmt. Er sieht, verglichen mit entsprechenden Zellen in den Blutgefäßen, etwas verändert aus, doch kann man noch nicht von deutlichen Vorgängen der Verdauung sprechen.

Abb. 4 (bei stärkerer Vergrößerung gezeichnet als Abb. 1—3). Stammt von dem gleichen Meerschweinchen wie Abb. 2. Leberzelle völlig normal, von den Nachbarzellen nicht verschieden. Neben dem Kern ein gelapptkerniger Granulocyt, an dem besondere Veränderungen nicht erkennbar sind. Das Fehlen typischer Granula beruht auf unspezifischer Färbung.

Abb. 5 und 6 stammen von einem mit Elektrokollargol (3 Injektionen) behandelten Kaninchen. Die Sternzellen haben reichlich Silber gespeichert, sie sind stark vergrößert und mehrkernig. Dagegen ist an den Leberzellen keine sichere Schädigung zu erkennen. Das Plasma erscheint mehr schollig als vakuolig, doch ist das nur die Folge der Fixierung mit starker Sublimatlösung. In Abb. 5 liegt der kaum veränderte Granulocyt

in einer Vakuole: Dies ist ein häufiger Befund und ein sicheres Zeichen dafür, daß der Leukocyt wirklich im Plasma der Leberzelle liegt und eine beginnende Reaktion ausgelöst hat. In Abb. 6 kann aus der Lage des Granulocyten nur geschlossen werden, daß er gerade aus der Blutbahn in die Leberzelle eingedrungen ist. Er ist anscheinend noch ganz unverändert; bei der einfachen Hämatoxylinfärbung sind Granula nicht erkennbar.

Die Leber dieses Tieres war überaus reich an ähnlichen Befunden, fast in jedem Gesichtsfeld waren bei mittlerer Vergrößerung Leberzellen mit eingedrungenen Granulocyten aufzufinden. Ich hatte oben schon darauf hingewiesen, daß wahrscheinlich das Elektrokollargol einen begünstigenden Reizzustand schafft.

Abb. 7 stammt von dem gleichen 22jährigen Mann wie Abb. 3, ist aber bei etwas schwächerer Vergrößerung gezeichnet. In die obere Zelle

Abb. 5.

Abb. 6.

Abb. 7.

ist von rechts her ein typischer Granulocyt eingedrungen. Weiter rechts ein Sternzellenkern; die eigentliche Capillarwand (Gitterrohr) ist trotz guter Hämatoxylin-Eosinfärbung nicht erkennbar, muß aber zwischen Leberzelle und Sternzelle hindurchgehen.

Gruppe II. Lymphocytäre Zellen (Lymphocyten oder Monocyten) in Leberzellen, keine Zellveränderungen.

Abb. 8 stammt von einem anderen, gleichfalls 22jährigen Mann. Der Fixierungszustand dieser Leber war besonders gut, der Schnitt dünn (5 μ), die Färbung mit Eisenhämatoxylin sehr scharf und klar. In der untersten der dargestellten 5 Leberzellen liegt eine große Fremdzelle mit auffallend großen Kernsegmenten. Sie ist größer als die Leberzellkerne und sehr viel größer als die darüber in der Capillare liegenden Erythrocyten. Es kann sich hier nur um einen *Monocyten* mit einem entrundeten, gebogenen Kern handeln, dessen Enden angeschnitten sind und zwei Segmente vortäuschen, während das Mittelstück im Nachbarschnitt liegt. Derartige Monocyten sind, wie *Maximow*, *Pfuhl* (1937) und *Jasswoin* (1930) gezeigt haben, in lymphatischen Organen und in Entzündungsherden sehr häufig, sie kommen aber auch im Blut vor. Die Monocyten werden nach den genannten Forschern von den Lymphocyten abgeleitet,

auch *Aschoff* (1938) hat dieser Ansicht zugestimmt. Die Monocyten sind bei weitem die größten weißen Blutzellen, wesentlich größer als Granulocyten. — Veränderungen sind weder an der Leberzelle noch an dem Monocyten zu erkennen.

Abb. 9 ist typisch für die Leber eines mit Kollargol behandelten Kaninchens. In auffallender Weise wurden hier „rundkernige", d. h. lymphocytäre Zellen ziemlich häufig in Leberzellen angetroffen. Das Plasma der abgebildeten Fremdzelle ist verhältnismäßig reichlich, es muß sich also um eine größere Lymphocytenform handeln. Es hat sich um die eingedrungene Zelle eine Vakuole gebildet, sonst sind die Veränderungen gering.

In dieser Leber und auch in anderen Präparaten werden häufig kleine, geschrumpfte Kerne gefunden, die ohne besondere Plasmahülle unmittelbar im Leberzellplasma liegen. Man kann dann nicht entscheiden, ob

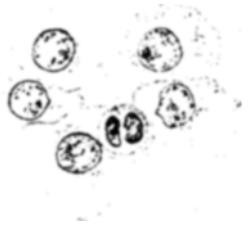


Abb. 8.

Abb. 9.

es sich um Reste eines teilweise verdauten Lymphocyten oder um einen zugrunde gehenden zweiten Leberzellkern handelt. — Die Frage des Zugrundegehens eines Kernes in vorher zweikernigen Leberzellen ist mehrfach behandelt worden, so von *Pfuhl* (1932) und *Clara* (1931).

Gruppe III. Abbau von Granulocyten in intakten Leberzellen.

Die nachfolgend beschriebenen Befunde sind *Beispiele* für zahlreiche ähnliche Beobachtungen. Es scheint, daß Leberzellen leukocytäre Zellen, ebenso wie Erythrocyten und sonstige celluläre Fremdkörper, leicht verdauen können. Damit ist eigentlich noch nicht ein „phagocytärer Vorgang" bewiesen, denn die Fremdzellen können durch Eigenbewegung in die Leberzelle hineinwandern oder durch höheren Druck innerhalb der Blutcapillaren in die Leberzellen hineingepreßt werden.

Abb. 10, von einem mit Elektrokollargol gespritzten Kaninchen stammend, zeigt eine gut vakuolisierte Leberzelle, die sich von den Nachbarzellen kaum unterscheidet. In einer Anhäufung von *Golgi*-Plasma neben dem Kern und in einem einzeln liegenden *Golgi*-Körper ist Kollargol gespeichert. Links unter dem Kern liegt ein eingedrungener Granulocyt,

der den sonst intakten Kern deformiert und auch die darüberliegende *Golgi*-Substanz etwas verdrängt hat. Nach unten trennt ein Vakuolenspalt den Granulocyten vom Leberzellplasma. So vollständig und unzweideutig der Granulocyt auf den ersten Blick erscheint, erkennt man doch bei genauer Prüfung, daß keine scharfe Zellkontur mehr vorhanden ist; sein Oberflächenplasma ist ringsum schon verdaut.

Ähnlich liegen die Verhältnisse in Abb. 11 (Kaninchen, Kollargolversuch). Nach den Leberzellkernen hin ist die Kontur der Fremdzelle verschwunden, während sie nach der Zellperipherie hin noch leidlich

Abb. 10.

Abb. 11.

Abb. 12.

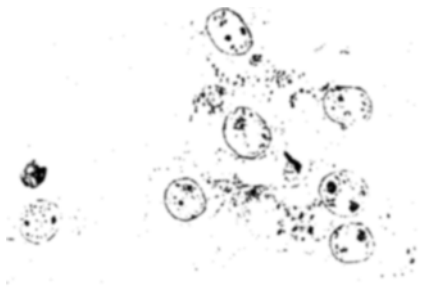


Abb. 13.

Abb. 14.

Abb. 15.

deutlich erscheint. — Die scheinbare Ungleichheit der beiden Leberzellkerne erklärt sich sehr einfach dadurch, daß der obere Kern nur angeschnitten ist.

In Abb. 12 (gleiches Tier wie Abb. 10) hat die Verdauung des Plasmas bereits große Fortschritte gemacht. Nur der gelappte Leukocytenkern ist kaum verändert. Die Entrundung des Leberzellkernes kann auch auf technischen Fehlern beruhen.

Abb. 13, von einer 28jährigen Frau. Die völlig normale Leberzelle enthält einen anscheinend gelappten Kernrest. Je weiter die Verdauung fortschreitet, um so schwerer ist es, die Herkunft des Kernes mit Sicherheit anzugeben.

Dies gilt erst recht für Abb. 14 (22jährigen Mann, wie bei Abb. 3 und 7) und Abb. 15 (Kaninchen, Elektrokollargolversuch). Die recht

zweifelhaften Kernreste der Fremdzellen liegen in Verdauungsvakuolen, vom Plasma ist nichts mehr vorhanden. Wir können nur noch *vermuten*, daß die Einschlüsse Reste von zerstörten Granulocyten sind.

Gruppe IV. Verdauung von Lymphocyten in intakten Leberzellen.

In Abb. 16 (Kaninchen, Elektrokollargolversuch) enthält die tadellos ausgebildete Leberzelle einen noch ziemlich vollständigen, aber größenmäßig schon geminderten Lymphocyten in einer großen Verdauungsvakuole. Im Plasma der Leberzelle einige Kollargoleinschlüsse in *Golgi*-Körpern.

Abb. 17 und 18 (vom gleichen 22jährigen Mann wie Abb. 3, 7 und 14). Die in den völlig ungeschädigten zweikernigen Leberzellen liegenden pyknotischen Kernreste stammen wahrscheinlich von Lymphocyten her, mit Sicherheit läßt sich das aber nicht behaupten. In Abb. 18 ist eine

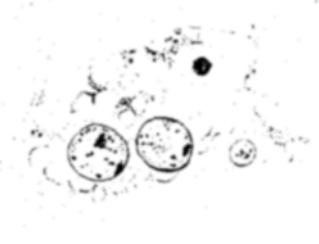


Abb. 16.

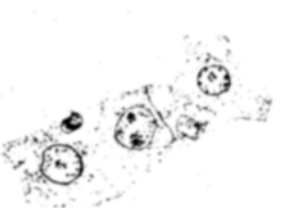


Abb. 17.

Abb. 18.

scharf abgegrenzte Verdauungsvakuole vorhanden. Es muß immer an die Möglichkeit gedacht werden, daß ein zugrunde gehender überzähliger Leberzellkern vorliegt. Andererseits kann auch die Diagnose eines „zugrunde gehenden Leberzellkernes" durch Kernreste eines Granulocyten oder Lymphocyten vorgetäuscht werden.

Gruppe V. Sowohl die Leberzelle als auch der eingedrungene Granulocyt oder Lymphocyt verändert.

Abb. 19—21 stammen von Meerschweinchen (verschiedene Trypanblauversuche), Abb. 22 und 23 von Kaninchen (Kollargolversuche). In allen Fällen sind die betroffenen Leberzellen kleiner als ihre Nachbarzellen, die paraplasmatischen Vakuolen sind teils gering entwickelt, teils verschwunden. Das Plasma erscheint entweder grobschollig oder feiner granuliert. Der Turgor der Leberzellen kann so stark abgenommen haben, daß die Seitenwände stark eingebuchtet sind, so besonders in Abb. 20, im geringeren Maße in Abb. 23. Der Kern kann ziemlich normal aussehen (Abb. 22), oder er hat sich dunkler gefärbt, ohne direkt pyknotisch zu sein (Abb. 19 und 21), oder er ist durch Turgorverlust auch deformiert (Abb. 20). Der mindestens doppeltgroße

(tetraploide) Kern in Abb. 23 sieht normal aus. Mehrfachgröße der Leberzellkerne ist so häufig, daß dieselbe hier nicht auf die Einwirkung der Fremdzelle bezogen zu werden braucht.

Die in den Leberzellen eingeschlossenen *Granulocyten* haben keine scharfe Abgrenzung mehr, ihre Verdauung hat bereits begonnen. Die

Abb. 19.

Abb. 20.

Abb. 21.

Abb. 22.

Kernform ist noch gut erhalten, über die Natur der Fremdzellen herrscht daher kein Zweifel. Schwieriger ist die Beurteilung der Abb. 22 und 23, doch scheint auch hier der kleine dunkle Kern neben dem viel größeren Leberzellkern auf einen eingedrungenen kleinen *Lymphocyten* zu beziehen zu sein. In Abb. 22 liegt der Kern in einer Verdauungsvakuole, in Abb. 23 ist das Plasma des Lymphocyten, wenn auch unscharf begrenzt, noch zu erkennen.

Abb. 23.

Aus den Schilderungen der verschiedenen Zustandsformen der Leukocyten in der Leberzelle kommt man zu dem Schluß, daß der Abbau der Leukocyten in den Leberzellen ebenso vor sich geht, wie in den Sternzellen. Darüber ist bereits einiges bekannt. *Pfuhl* sagt (in der Aussprache der Verh. anat. Ges. Würzburg 1934): „In den Lebersternzellen werden die Granulocyten nicht wieder frei gelassen, sondern stets zerstört und verdaut. Man kann leicht verfolgen, wie zuerst die Kontur des Granulocyten verschwindet, dann wird der Kern unscharf und verschwommen, die Granula verschmelzen zu einem Klumpen, und schließlich ist von den Granula und der ganzen Zelle nur noch eine acidophile Vakuole übrig, die leicht für ein phagocytiertes rotes Blutkörperchen gehalten werden kann." Weitere Angaben finden sich in Arbeiten von *Hett* (1934).

Gruppe VI. Andersartige Einschlüsse, die mit Leukocyten einige Ähnlichkeit haben.

Einen Granulocyten, Monocyten oder Lymphocyten kann man als Einschlußzelle innerhalb einer Leberzelle nur dann mit Sicherheit

diagnostizieren, wenn mindestens der Kern, möglichst aber auch das Plasma noch einigermaßen erhalten sind. *Größen- und Formverhältnisse* müssen stimmen; bei der Beurteilung sind die gleichartigen Zellen innerhalb der Gefäße des gleichen Präparates zum Vergleich heranzuziehen, oder es ist die Größe der Einschlüsse abzuschätzen nach dem Leberzellkern oder nach Erythrocyten in nahen Capillaren.

Abb. 24.

Wenn daher Leberzelleinschlüsse zwar auf den ersten Blick „leukocytenähnlich" aussehen, aber viel kleiner sind als Leukocyten, so werden wir mit unserer Diagnose vorsichtig sein.

Bei den mit Kollargol behandelten Kaninchen, bei denen ich unzweifelhafte Granulocyten und Lymphocyten im Innern von Leberzellen in erheblicher Anzahl feststellen konnte, fand ich außerdem die merkwürdigen Einschlußkörperchen, welche in Abb. 24—26 wiedergegeben sind. Kleine gekrümmte Körperchen, die stabförmigen oder gelappten Granulocytenkernen auffallend ähnlich sehen und sich mit Kernfarbe

Abb. 25.

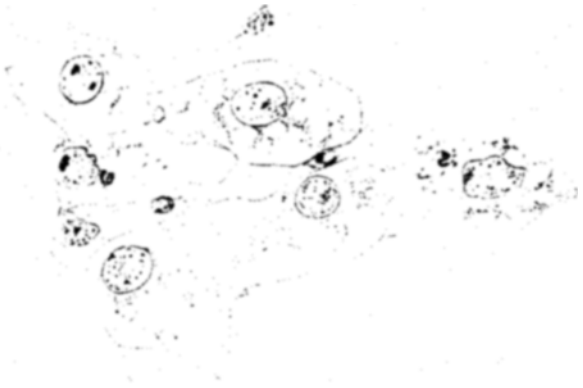


Abb. 26.

stark gefärbt haben, liegen im Leberzellplasma. Bisweilen haftet ihnen anscheinend eigenes Plasma an. Eine Verdauungsvakuole kann gut entwickelt sein (Abb. 25) oder fehlen. Diese Einschlußgebilde sind *viel kleiner* als daneben abgebildete normale Granulocyten (Abb. 24, etwas stärker vergrößert, und Abb. 25). Da solche Krüppelformen von Granulocyten nicht vorkommen — es ist wenigstens nichts davon bekannt — so muß ich die Diagnose „eingeschlossene Granulocyten" ablehnen. In

Abb. 26 möchte es so scheinen, als ob rechts in der Capillare, welche durch die gezeichnete Zellgruppe zieht, eine ähnliche freie Zelle läge. Diese Präparatstelle ist aber sehr ungünstig zur Beurteilung, denn die fragliche Zelle ist eingequetscht zwischen den sich nähernden Wänden, anscheinend ist sie auch nicht voll im Schnitt getroffen, so daß ich über ihre wirkliche Größe nichts aussagen kann. Da die Einschlußkörperchen viel kleiner sind als die diploiden Leberzellkerne, so kann man sie nicht als Granulocytenreste ansehen.

Bei diesen Beobachtungen handelt es sich keineswegs um einen einzeln dastehenden Zufallsbefund. Abb. 27, nach einem Präparat von einem Menschen unbekannten Alters gezeichnet, läßt ganz entsprechende Gebilde erkennen, die in gut ausgebildeten Vakuolen liegen. Auch hier kann es sich nicht, der

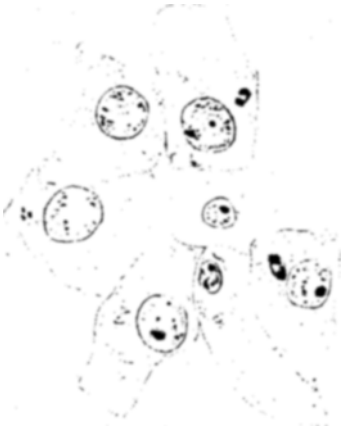


Abb. 27.

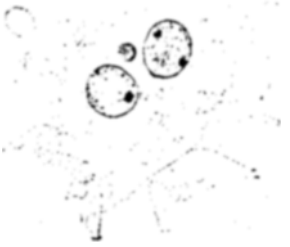


Abb. 28.

geringen Größe wegen, um Granulocytenkerne handeln. Ich habe bei den echten, normalgroßen Einschlußgranulocyten auch niemals derartige gekrümmthantelförmige Kerne gesehen, die den hier geschilderten kleineren Einschlüssen entsprechen könnten.

Durch diese Präparate komme ich auf die sicher sehr wichtige Frage, der nichtcellulären „Einschlußkörper", die für die Krankheitsforschung offenbar recht wichtig und schon vielfach behandelt sind. Ich kann auf diese Frage hier aber nicht eingehen und verweise auf die Arbeiten von *Pappenheimer* und *Hawton* (1936), sowie *Terbrüggen* (1937).

Wieder von ganz anderer Art sind Einschlußkörper, wie sie in Abb. 28 (von einem Kaninchen, Elektrokollargolversuch) dargestellt sind. Sie sind acidophil und haben sich genau so gefärbt wie Erythrocyten in benachbarten Blutcapillaren. Ein rotes Blutkörperchen ist links oben in Abb. 28 daneben gezeichnet. Es liegt die Vermutung nahe, daß wir es hier wirklich mit Erythrocyten zu tun haben, die auf irgendeine Weise in die Leberzelle gelangt sind und jetzt von der völlig ungeschädigten Leberzelle verdaut werden. Es gibt für den Befund in Abb. 28

sicher auch andere Deutungsmöglichkeiten; zu ihrer Besprechung müßte ich aber den ganzen Fragenkomplex der Einschlußkörper aufrollen, und das liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Es gibt keine sichere Methode, das Hämoglobin der Erythrocyten histochemisch darzustellen *(Ries)*. Die Färbungen mit Eosin, Orange G, die Eisennachweise mit Turnbullblau, Berlinerblau, Rhodaneisen, die Benzidinreaktion zum Nachweis der Peroxydase sind alle nicht sicher.

Daß *Erythrocyten* in Leberzellen eindringen, ist verschiedentlich beschrieben worden.

Stricker (1860) fand unter physiologischen Bedingungen in der Leber das Eindringen von Erythrocyten in das umgebende Gewebe.

Browicz (1897, 1899, 1903) hat in Leberzellen und -kernen Erythrocyten gefunden. Oft waren es kugelige Einschlüsse, die er als rote Blutkörperchen deutete. In einer seiner Arbeiten schreibt er, daß die Leberzellen zuweilen Haufen von Erythrocyten aufnehmen, die sie dann weiter zu Gallenfarbstoff umbauen. Die Haufen von Erythrocyten liegen meistenteils in scharf begrenzten Vakuolen. Aus den zusammengeballten Erythrocyten können homogene kugelförmige Gebilde entstehen, die „das Aussehen intracellulärer Einschlüsse darbieten". Diese Hämoglobinkugeln lassen sich mit Eosin, Pikrinsäure und Fuchsin färben. *Herring* und *Simpson* (1906) fanden gelegentlich in den Leberzellen vom Hund rote Blutkörperchen. *Rössle* (1906, 1907, 1930) beobachtete in der Leber, im Pankreas und in der Niere besonders dort, wo die Endothelien fehlten oder starke Defekte aufwiesen, eine massenhafte Aufnahme von Erythrocyten (bis zu 30 Stück) in die Parenchymzellen. Oft hatten die Erythrocyten noch die normale Größe, oder sie waren zu größeren Kugeln zusammengeflossen, hatten den Parenchymzelleib aufgetrieben, den Zellkern ganz an die Wand gedrückt oder ihn von allen Seiten napfförmig eingedrückt. Bei dieser massenhaften Aufnahme von Erythrocyten geht die Parenchymzelle oft zugrunde. Bleibt die Parenchymzelle Sieger, so wird das Hb in ihr zu Pigment umgebaut. *Weatherford* (1935) verursachte durch Anaphylaxie bei Hunden einen Schock und fand dann in den Parenchymzellen der Leber einzelne Erythrocyten.

Gruppe VII. Befunde in patholcgisch schwer veränderten Lebern.

Nachdem ich eine große Anzahl von tierischen und menschlichen Lebern durchgesehen hatte, die annähernd normal waren und kurz nach dem Tode fixiert wurden, wollte ich mich auch überzeugen, wie sich die Befunde in mehr oder weniger stark veränderten *patholcgischen Sektionslebern* verhalten. Das Material erhielt ich aus dem hiesigen Pathologischen Institut; ich bin Herrn Prof. *Loeschcke* für sein Entgegenkommen sehr zu Dank verpflichtet.

Benutzt wurden vor allen Dingen *stark veränderte* Lebern. Wenn ich geglaubt hatte, hier einen besonders reichlichen Befund von Leukocyten in Leberzellen zu erheben, so war ich entschieden enttäuscht. In einer Leber fand ich überhaupt keine Leukocyteneinschlüsse, in anderen waren sie spärlich und nur nach langem Suchen zu entdecken, nur in wenigen Fällen waren die Befunde ausgiebiger.

Bei der Beurteilung der Abb. 29—37 sind die schweren Zellveränderungen zu berücksichtigen, die zunächst durch die Krankheit, dann durch die agonalen und postmortalen Vorgänge (Turgorverlust, Fäulnis) eintreten. Das Plasma hat seine Vakuolen verloren, ausgenommen die Fetteinschlüsse, es erscheint grob granuliert oder schollig; die Zellgrenzen sind undeutlich oder ganz verschwunden. Die Kerne sind oft entrundet, viele mehrfachgroß. Auffallend sind vielfach die vergrößerten und bisweilen bläschenförmige Kernkörperchen. In anderen Fällen sehen die Kerne aber auch ziemlich normal aus.

Es wurden sechs schwer veränderte Lebern untersucht, von denen eine keine Leukocyteneinschlüsse in Leberzellen enthielt. Beispielsbefunde aus den übrigen fünf Lebern wurden in der Reihenfolge beschrieben, wie das Material zufällig in meine Hände gelangt war. Bei der geringen Zahl von Fällen war eine systematische Anordnung nicht möglich. Es handelt sich hier nur um eine Ergänzung meiner Befunde an normalen Lebern, nicht um einespeziell pathologische Untersuchung. Vom pathologischen Institut waren mir auch Auszüge aus den Sektionsprotokollen überlassen worden, so daß ich über die pathologische Diagnose zuverlässige Angaben machen konnte.

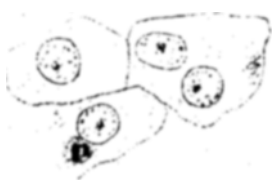


Abb. 29.

Abb. 29, 66jähriger Mann. Diagnose: „Hochgradig subchronische Blutstauung der Baucheingeweide. Dilatation beider Herzkammern, Zustand bei klinisch sicherem Diabetes mellitus."

In dieser Präparatserie fand ich sehr selten sichere Leukocyteneinschlüsse in den Leberzellen. Als Beispiel ist in der Zeichnung Abb. 30 ein solcher Leukocyt in einer Leberzelle dargestellt. Diese und ihr Kern sind unverändert, verglichen mit den umliegenden Leberzellen. Das Plasma ist fein gekörnt. Der Granulocytenkern ist deutlich sichtbar, sein Plasma dagegen nur unscharf von dem Plasma der Leberzellen abgegrenzt.

In den stark erweiterten mit Blut gefüllten Capillaren fand ich sehr viele Granulocyten. Häufig kamen größere, stark chromatinhaltige Leberzellkerne vor. In den Leberzellen liegen vielfach kleine, runde Chromatineinschlüsse, die übrigens auch in den Capillaren vorkommen. Das zugehörige Plasma war nicht mehr erhalten, daher konnte ich nicht feststellen, ob es sich um Lymphocyten handelt oder um Reste pyknotischer Kerne.

An verschiedenen Stellen fand ich in den Leberzellkernen die Kernkörperchen vakuolig verändert.

Abb. 30 und 31, 38jährige Frau. Diagnose: „Morbus Basedow, kombiniertes Mitral-Aortenvitium, allgemeine Dekompensation, hochgradige Stauungsatrophie der Leber."

Das Leberparenchym ist hochgradig zerstört. Die Leberzellen sind stark vakuolisiert, ihre Kerne häufig geschrumpft (Leichenerscheinung?), die Zellgrenzen sind nicht sichtbar. Capillaren sehr stark erweitert, strotzend mit Blut gefüllt. Oftmals ist die Capillarwand vollkommen zerstört, so daß Blutzellen leicht in das Gewebe eindringen konnten.

An Hand der Zeichnungen Abb. 30 und 31 möchte ich einen Befund beschreiben, den ich in dieser Leber antraf. In Abb. 30 liegt ein typischer Leukocytenkern unter einem übergroßen Leberzellkern. Man muß ihn mit den andern normalgroßen Leberzellkernen vergleichen, um ihn größenmäßig richtig einzuschätzen. Das zugehörige Plasma ist schon verschwunden.

Abb. 30.

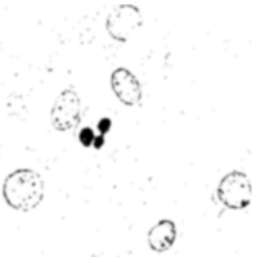


Abb. 31.

Deutlicher und unzweifelhafter ist Abb. 31, in der ein leidlich erhaltener Granulocyt in einer Vakuole der syncytial erscheinenden Leberzellmasse liegt.

Abb. 32—34, 36jährige Frau. Pathologische Diagnose: „Schwere diffuse eitrige Peritonitis, Blutstauung und Verfettung der Leber, allgemeine Anämie."

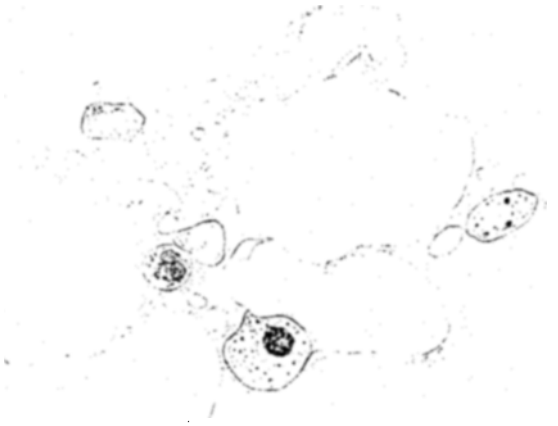


Abb. 32.

Das Leberparenchym zeigt auch in diesem Lebermaterial eine starke Veränderung. An verschiedenen Stellen ist es vollkommen zerstört und durch Bindegewebe ersetzt, außerdem ist es stark verfettet. Die Kerne sind meistenteils sehr groß, oft enthalten sie Vakuolen oder sie sind sehr chromatinreich. Vereinzelt fand ich eingeschnürte Leberzellkerne, von denen beide Teile ein Kernkörperchen hatten. Das Plasma ist durch die riesigen Fettvakuolen bis auf kleine Reste, in denen die Riesenkerne liegen, zerstört. In den stark erweiterten Capillaren finden sich im Blutstrom einzelne losgerissene Leberzellen. Sehr oft ist die Capillarwand zerstört und das Blut ins Gewebe ausgetreten.

In dem zwischen Fettvakuolen eingeschlossenen Leberzellplasma finden sich sehr häufig Granulocyteneinschlüsse und vereinzelte Erythrocyten. Als Beispiel sind drei Zeichnungen (Abb. 32—34) angefertigt. Abb. 32 stellt einen sehr gut erhaltenen Granulocyten in einer Leberzelle dar. Sein Kern sowie das eosinophil gekörnte Plasma sind deutlich zu erkennen. Der benachbarte Riesenkern ist nur angeschnitten und erscheint daher ohne Kernkörperchen. Die großen Hohlräume in der Umgebung sind Fettvakuolen. In der Abb. 33 sind zur Vereinfachung der Zeichnung die großen Fettvakuolen nur angedeutet. Neben einem Leberzellkern, der keine Veränderung zeigt, liegen in einer Vakuole zwei stark chromatinhaltige Körperchen, die wegen ihrer Größe wahrscheinlich als Kernsegmente eines polymorphkernigen Monocyten zu deuten sind. Die Chromatinbrücke zwischen den beiden Kernteilen ist im Schnitt nicht getroffen. Ober- und unterhalb des Monocyten liegen in Vakuolen vier größere und kleinere homogene Einschlüsse, die sehr stark acidophil sind und aus zusammengeballten und halb verdauten Erythrocyten entstanden sein könnten. In Abb. 34 der gleichen Präparatenserie liegt ein Granulocyt, dessen Plasma nicht mehr

Abb. 33.

Abb. 34.

vorhanden ist, dessen Kern aber deutliche Konturen aufweist, in einer Vakuole. Links sind zwei normalgroße Leberzellkerne, rechts ein übergroßer Kern. Links ist eine Capillare mit vier Erythrocyten getroffen.

Abb. 35 und 36, 45jähriger Mann. Pathologische Diagnose: „Akute gelbe Leberatrophie, hochgradiger Ikterus, akute Blutstauung der Baucheingeweide."

Das Lebergewebe ist hochgradig zerstört. Starke Einwucherungen von Bindegewebe und kleinzellige Infiltration. Die Gefäße sind stark erweitert, die Capillarwände sind größtenteils zerstört und das Blut in das Gewebe ausgetreten. Im Blutstrom finden sich viele Galletropfen und viele Granulocyten. In den Gebieten der großen Blutextravasate liegen häufig Granulocyten in den Leberzellen. Ich möchte diese Einschlüsse aber nicht zu den sicheren Fällen zählen, da es in diesen Gebieten ganz besonders schwer ist, zu entscheiden, ob sie in oder über der Zelle liegen.

Auch die Leberzellen sind stark mit Gallenpigmenten vollgestopft. Ebenfalls findet man häufig in den Leberzellen kleine runde Kerne, die teilweise in Vakuolen liegen. Es ist nicht zu entscheiden, ob es sich um Lymphocyten oder um andersartige Kernreste handelt. Die für akute gelbe Leberatrophie typischen sog. „Gallengangswucherungen" sind spärlich, an vielen Stellen sind Inseln von erhaltenen Leberzellen vorhanden. Gezeichnet wurden nur möglichst gut erhaltene Leberzellbalken, die von weiten Capillaren begrenzt sind.

Die Zeichnung Abb. 35 stellt einen Granulocyten in einer zweikernigen Leberzelle dar. Der benachbarte Kern wird vom Granulocyten teilweise überdeckt. Die Leberzellen enthalten viel Gallenfarbstoff, der teilweise in Vakuolen liegt. Abb. 36 bietet ungefähr das gleiche Bild. Es finden sich im Leberzellplasma zwei Granulocyten, die keine Zeichen der Zerstörung zeigen; der rechte ist deutlich eosinophil. Zwischen beiden Leukocyten liegen in einer Vakuole drei geschrumpfte rote Blutkörperchen. Daß abgestorbene rote Blutkörperchen sich sehr schnell in dieser Weise in kleine Kugeln verwandeln, hat kürzlich *Pfuhl* (1940) gezeigt.

Abb. 37, 25jährige Frau. Pathologische Diagnose: „Akute gelbe Leberatrophie, allgemeiner hochgradiger Ikterus, akute Blutstauung der Baucheingeweide, chylöser Ascites." Klinische Diagnose: „Hepatitis epidemica, Verschlußikterus."

Die Präparate dieser akuten gelben Leberatrophie unterscheiden sich von der oben beschriebenen darin, daß man nur noch stellenweise geringe Mengen vom ursprünglichen Leberparenchym findet. Die Leberzellkerne liegen dicht gedrängt, man findet oft vielkernige Leberzellen. Das Vorkommen der sog. „Gallengangswucherungen" ist sehr häufig.

In den Leberzellen finden sich häufig kleine Einschlußkörperchen, die sich gut mit Methylenblau färben. Das Plasma ist mit Galleneinlagerungen vollgestopft. In den alten Leberzellen, die teils vereinzelt im Gewebe liegen, teils im Blutstrom treiben, finden sich einzelne Erythrocyten. Die Capillaren sind stark erweitert und enthalten viele Granulocyten. Aber auch im Innern der „Gallengangswucherungen" fand ich häufig Granulocyten, in einem Fall auch einmal neben einem Granulocyten drei Erythrocyten.

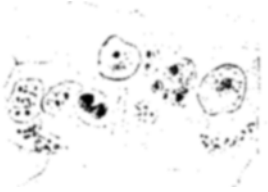


Abb. 35.

Abb. 36.

Zeichnung Abb. 37 ist ein Beispiel für diese oft gemachte Beobachtung. Es ist nicht eindeutig zu beantworten, ob es sich hier um eine polynukleäre Leberzellinsel handelt, die in der Mitte in einer Vakuole einen Granulocyten enthält, dessen Kern und Plasma gut erhalten sind, oder ob es sich um eine sog. „Gallengangswucherung" handelt mit einem Granulocyten in dem kleinen Lumen. Diese ihrem Wesen und ihrer Entstehung nach sehr umstrittenen „Gallengangswucherungen" gehören bekanntlich zum typischen Bild der akuten gelben Leberatrophie. Vgl. dazu *Hanser* (1930), *Heß* (1913), *Herxheimer* und *Gerlach* (1921), *Herxheimer* (1922), *Kimura* und andere Autoren.

Erörterung der Befunde.

Nach diesen Darstellungen erhebt sich die Frage, wie die Granulocyten, Lymphocyten, Erythrocyten und die übrigen Einschlußkörper in die Leberzelle gelangen.

In der Literatur finden sich die mannigfaltigsten Theorien. *Stricker* (1860) schreibt: „Für den Vorgang des Eindringens von Erythrocyten in die Leberzelle ist keine Zirkulationsalteration nötig. Bei venöser Hyperämie und Entzündung ist das Auftreten von Erythrocyten nur quantitativ verschieden."

Browicz (1897) schildert in seiner Arbeit über den Bau der Leberzelle ein System von kleinen Räumen oder Kanälchen innerhalb des Zellprotoplasmas. Diese Kanälchen stehen wieder mit den intracellulären Gallengängen unmittelbar in Zusammenhang. Außerhalb der Zellen sollen diese Kanälchen in die Blutcapillaren einmünden. Durch diese angeblich offenen, ständigen Verbindungswege sollen Erythrocyten in das Innere der Leberzelle gelangen, selbst bei normalem Blutdruck, da die Erythrocyten stark elastische Körperchen sind. Derartige Kommunikationswege können natürlich nicht als „intracelluläre Blutgefäße strictu sensu angesehen werden". Sie dienen auch nicht einem wahren Blutkreislauf, sondern sie sind

Transportwege für das zuzuführende Nähr- und Funktionsmaterial der Leberzelle. Man findet Erythrocyten in Vakuolen liegend. Diese Vakuolen sind normal unsichtbar und werden durch Erythrocyten ausgedehnt.

In einer anderen Arbeit beschreibt er den Bau der Leberzelle, wo er unter anderem ausführt: „Den Leberzellen kann nur eine beschränkte Kontraktilität zugemutet werden, welche auf das Offen- und Geschlossenwerden dieser Kommunikationswege einen Einfluß ausüben könnte."

Diese Kommunikationswege wurden auch von *Schäfer* (1902) dargestellt. Er injizierte die Leber von Ratten mit Carmingelatine von der Vena portae aus. Er fand ein Netzwerk von feinen varikösen Kanälchen innerhalb des Zellprotoplasmas. An verschiedenen Stellen kommunizieren diese Kanälchen mit den Läppchencapillaren. Nach seiner Ansicht hängen die Gallengänge und Lymphspalten nicht mit diesem Kanälchensystem zusammen.

Holmgren (1899, 1902, 1903) schildert intracelluläre Saftkanälchen, die er in Leberzellen, Epithelzellen der Nebenniere, in den Nervenzellen der Spinalganglien, in den Pankreasdrüsenzellen und im Duodenum bei den verschiedensten Tierarten fand. Diese Kanälchen zeigen teilweise korkzieherförmig gewundenen oder parallelen Verlauf. Nach seiner Meinung stehen sie nicht mit den Gallencapillaren in Zusammenhang. Sie gehören einem Trophospongium an, einer für die Ernährung sorgenden Zelle, die ihre Fortsätze in die Leberzelle hineinsendet. Diese Trophospongien reichen bis an den Kern, dringen aber nicht in ihn ein. Die Trophospongien können kanalisiert werden und münden seiner Ansicht nach in die perivasculären Lymphspalten. Mit den Blutcapillaren stehen sie nicht in Zusammenhang. Zu den Injektionsergebnissen von *Schäfer* meint *Holmgren*, daß die Injektionen mit zu großer Gewalt vorgenommen wurden, so daß die Capillaren zerrissen wurden und die Injektionsmassen in die perivasculären Räume und in vielleicht künstlich geschaffene Kanäle der Leberzellen eingedrungen sind. Ebenfalls meint er, daß seine Trophospongien dem durch die *Golgi*sche Methode dargestellten binnenzelligen Netzwerk entsprechen.

Abb. 37.

Hertwig (1932) spricht in seiner Handbucharbeit von den Trophospongien *Holmgrens*. Er meint, daß es sich dabei um Kunstprodukte handelt, die durch seine Konvervierungsflüssigkeit erzeugt werde. Es handelt sich dabei vielleicht um die aufgelösten Eiweißstoffe, die unter anderen Konservierungsbedingungen das *Golgi*sche Binnennetz liefern.

Herring und *Simpson* (1906) hatten bei ihren Injektionsversuchen in der Leber vom Hund ähnliche Ergebnisse, wie ich sie schon oben bei *Schäfer* beschrieben habe.

Rössle (1906, 1907) meint in seinen beiden Arbeiten, daß die Erythrocyten unter physiologischen Verhältnissen ohne Zerstörung der Gefäßwand durch Diapedese durch abnorm weite Stigmata in das umliegende Gewebe gelangen können. Außerdem besitzen die Leberzellen phagocytäre Eigenschaften. Im pathologischen Lebermaterial fand er eine massenhafte Aufnahme von Erythrocyten in die Leberzelle an den Stellen, wo das Endothelrohr verletzt oder stellenweise vollkommen zerstört war. An diesen Stellen kommen die Erythrocyten und Leukocyten mit der Leberzelle, die keine Membran besitzt, in Berührung und werden aufgenommen. Kleine Defekte der Capillarwand werden seiner Meinung nach durch die verdauende Kraft der Leukocyten erzeugt.

Pfuhl (1933) schreibt: „Die Lebercapillaren haben eine besonders durchlässige Wand. Die Durchlässigkeit ist durch das Gitterrohr und Grundhäutchen nicht behindert. Es können also Erythrocyten und Leukocyten die Capillarwand durchwandern."

Weatherford (1935) meint, daß zum Eindringen von Erythrocyten eine Zerstörung des syncytialen Endotheliums erforderlich sei.

Zu diesen Ergebnissen aus dem Schrifttum möchte ich folgendes hinzufügen. In einem Präparat vom Menschen fand ich ein an die Oberfläche der Zelle mündendes verzweigtes Kanälchen, welches an die *Browicz*schen Kanälchen erinnert. Es mündet aber *nicht* in eine Capillare. Ganz ähnliche Kanälchen fand ich wiederholt in diesem Präparat, das in Formol fixiert und mit Eisenhämatoxylin-Eosin gefärbt war. Sie lagen immer in der Leberzelle an der Stelle, wo das Plasma verdichtet war und wo man bei besonderer Darstellungsmethode den *Golgi*-Apparat erwartet und stehen anscheinend mit den Gallenkanälchen in Verbindung. Entweder handelt es sich, wie *Hertwig* meint, um ein Kunstprodukt, oder diese Kanälchen werden ganz nach Bedarf in der Zelle, im Gebiet der *Golgi*-Substanz und im Zusammenhang mit den Gallenkanälchen gebildet und verschwinden wieder. Ich glaube nicht, daß von den Blutcapillaren intracelluläre Kanälchen ausgehen und daß sie zur Aufnahme von Erythrocyten bzw. Leukocyten notwendig sind. Daß man nicht nur in pathologischen Fällen, sondern auch unter normalen Umständen Erythrocyten und Leukocyten in der Leberzelle findet, spricht für die Durchlässigkeit der Capillarwand und die leichte Durchdringbarkeit der Oberfläche der Leberzelle, in dem Sinne, wie *Pfuhl* und *Rössle* es beschrieben haben. Der Vorgang des Eindringens von Leukocyten durch die Maschen des Gitterrohres in das weiche Leberzellplasma spielt sich wahrscheinlich sehr einfach ab, und man soll keine Schwierigkeiten dort suchen, wo keine vorhanden sind.

Zusammenfassung.

1. An Hand eines großen Materials von normalen und pathologischen Lebern wird gezeigt, daß der Befund von Granulocyten und Lymphocyten innerhalb des Plasmas von Leberzellen keineswegs selten ist. Ich konnte die Zelleinschlüsse zwar nicht in jedem Präparat auffinden, dafür war in einigen Fällen, besonders bei Tieren, die mit Elektrokollargol behandelt waren, das Vorkommen von Leukocyten jeder Art in Leberzellen besonders reichlich. Die Anwesenheit von Reizstoffen (z. B. Elektrokollargol) scheint das Eindringen der Leukocyten in die Leberzelle zu begünstigen, auch in einigen pathologischen Fällen waren die Befunde vermehrt.

2. Von den sicheren Befunden von Leukocyten im Leberzellplasma muß man scharf abgrenzen die zahlreichen Formen von „Einschlußkörpern," welche gerade in Leberzellen häufig vorkommen. Die Möglichkeit der Verwechslung wird an Hand einiger Abbildungen gezeigt.

3. Der eingedrungene Leukocyt wird in der Leberzelle meist verdaut. In selteneren Fällen kommt es auch zu einer Schädigung der Leberzellen.

4. Das bereits bekannte Vorkommen von Erythrocyten in Leberzellen wird nebenbei mit erörtert.

5. Schließlich wird die Frage erörtert, auf welche Weise die Granulocyten und Erythrocyten in die Leberzelle gelangen. Es wird auf die im Schrifttum angegebenen mannigfaltigen Theorien eingegangen. Daß man nicht nur in pathologischen Fällen, sondern auch unter normalen Umständen Leukocyten in der Leberzelle findet, spricht für die Durchlässigkeit der Capillarwand und die verdauende Fähigkeit der Leberzelle.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, L.: Verh. anat. Ges. Leipzig **1938** [Erg.-H. Anat. Anz. 87 (1939)]. — *Browicz, M. T.:* Anz. Akad. Wiss. Krakau **1897**; **1899**; **1903**. — *Clara, M.:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **26** (1931). — *Forsgren, E.:* Anat. Anz. **51** (1918). — *Hanser, R.: Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1. 1930. — *Herring* and *Simpson:* Proc. roy. Soc. Lond, B. Biol. Sci. **78** (1906). — *Hertwig: W. v. Moellendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. I/1. 1932. — *Herxheimer:* Klin. Wschr. **1922 II**, 1441. — *Herxheimer* u. *Gerlach:* Beitr. path. Anat. **68** (1921). — *Heß, O.:* Beitr. path. Anat. **56**, 22 (1913). — *Hett:* Verh. anat. Ges. Würzburg, Anat. Anz. 78 (1934). — *Holmgren, E.:* Anat. Anz. **16** (1899); **20** u. **21** (1902); **22** (1903). — *Jaswoin:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **19** (1930). — *Kimura:* Beitr. path. Anat. 58. — *Pappenheimer* and *Hawton:* Amer. J. Path. **12** (1936). — *Pfuhl, W.:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **22** (1930); **41** (1937). — *W. v. Moellendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. V/2. 1932. — Z. Zellforsch. **20**, H. 3 (1933). — Verh. anat. Ges. Würzburg **1934**. — Z. Anat. **110** (1940). — *Pfuhl, W.* u. *O. Dienstbach:* Z. Anat. **108** (1938). — *Ries, E.:* Grundriß der Histiophysiologie, 1938. — *Rössle, R.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1906**. — Beitr. path. Anat. **41** (1907). — *Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1. 1930. — *Schäfer, E. A.:* Anat. Anz. **21** (1902). — *Schiller, W.:* Z. Zellforsch. **11**, H. 1 (1930). — *Terbrüggen, A.:* Virchows Arch. **299** (1937). — *Weatherford, H. L.:* Amer. J. Path. **11** (1935).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. *v. Meyenburg*]).

Schilddrüse und Allergie*.

Von
Paul Vonow.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Mai 1943.)

1. Einleitung und Fragestellung.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W. ist 1939 eine Arbeit von *Wilh. Eickhoff*[1] erschienen, betitelt: „Schilddrüse und Allergie, Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der allergischen Reaktion vom Funktionszustand der Schilddrüse."

Das Hauptergebnis dieser Abhandlung besteht in einer höchst bemerkenswerten Feststellung, die *Eickhoff* in seiner Zusammenfassung im ersten Hauptsatz folgendermaßen niederlegt: „Die Sensibilisierung von Kaninchen und Meerschweinchen hat eine Aktivierung ihrer Schilddrüsen zur Folge"; und an anderer Stelle schreibt er: „Ganz abgesehen von anderen theoretischen Folgerungen ist dieses Ergebnis noch insofern wichtig, als hierdurch endlich auch ein histologisches Merkmal für eine ausreichende Sensibilisierung eines Tieres mit artfremdem Serum gegeben ist . . . . . Als zusätzliches histologisches Hilfsmittel zur Feststellung des Sensibilisierungsgrades eines Tieres ist das Schilddrüsenbild natürlich willkommen."

Unter der Voraussetzung, daß diese Angaben von *Eickhoff* in vollem Maße zutreffen, wäre also hier zum ersten Mal ein histologisches Kriterium für den *Zustand* der Sensibilisierung aufgefunden worden; denn bisher konnte bekanntlich dieser Zustand nur aus der besonderen Reaktionsart des betreffenden Tieres erschlossen werden, wobei diese Reaktionsart sich allerdings häufig auch in besonderen histologischen Bildern zu erkennen gibt.

Diese Feststellung ist vollkommen neu. *W. Eickhoff* steht damit in der bisherigen Literatur einzig da, wenn wir von Untersuchern absehen, die mit ihm in engster Verbindung stehen. So bildet z. B. eine Veröffentlichung aus dem gleichen Institut von *H. Eickhoff*[2] eine Ausnahme, in der die Untersuchungen von *W. Eickhoff* insofern weiter entwickelt wurden, als gezeigt wurde, daß die in gleicher Weise sensibilisierten Tiere, bei denen die Aktivierung der Schilddrüse ebenfalls deutlich hervortrat, am Ende der Versuche einen erhöhten Stoffwechsel aufwiesen.

* Dissertation der Med. Fakultät der Universität Zürich.

H. Eickhoff ging dabei von folgender Überlegung aus: „Es ist bekannt, daß ein Morbus Basedowii, der mit einer hochgradigen Aktivierung der Schilddrüse einhergeht, von einer Steigerung des Stoffwechsels begleitet ist. Die Grundumsatzsteigerung bedeutet geradezu ein wesentliches objektives Diagnosticum des Basedow und liefert den Maßstab für den jeweiligen Funktionszustand der Schilddrüse... Es ergibt sich aus diesem Vergleich die Fragestellung, ob etwa entsprechend der Schilddrüsenaktivierung bei *Basedow*scher Krankheit auch die (von *W. Eickhoff* nachgewiesene) morphologisch faßbare Aktivierung der Schilddrüse im Serum-Allergieversuch tatsächlich mit einer Funktionssteigerung, d. h. mit einer entsprechenden Steigerung des Grundumsatzes einhergeht".

Diese Erhöhung des Grundumsatzes wurde durch Versuche von *H. Eickhoff* auch tatsächlich nachgewiesen, und überdies soll der Stoffwechselsteigerung eine sogar in gradueller Hinsicht angeglichene Aktivierung der Schilddrüse entsprechen. Auch *Sunder-Plassmann*[3] stützt sich auf die Versuchsergebnisse von *W. Eickhoff* als feststehende Tatsache und spricht davon, daß durch Sensibilisierung eine reaktive Umstellung der Schilddrüse im Sinne einer Basedowisierung eintritt.

Daß Zusammenhänge zwischen Schilddrüse und Anaphylaxie bestehen, darf wohl als erwiesen gelten. So finden wir z. B. bei *Wegelin*[4] folgenden Satz: „Es soll nach *Langenberg, Képinow* und *Pistocchi* die normale Funktion der Schilddrüse für das Zustandekommen der Anaphylaxie unerläßlich sein", und *Rössle*[5] schreibt: „Die Schilddrüse ist zwar zur Ausbildung einer allergischen hyperergischen Reaktionslage nicht allein ausschlaggebend, da auch das Zellplasma an sich zur Antikörperbildung fähig ist."

Übrigens könnte die Formulierung des Untertitels der Arbeit von *W. Eickhoff* falsch verstanden werden; denn aus den von ihm mitgeteilten Versuchsergebnissen geht ja nicht die Abhängigkeit der allergischen Reaktion vom Funktionszustand der Schilddrüse hervor, wie dies *Eickhoff* in seinem Untertitel bezeichnet, und welche Abhängigkeit schon von früheren Untersuchern wenigstens vermutet wird, sondern sie stellen mit aller Deutlichkeit eine Abhängigkeit des morphologisch-histologischen Schilddrüsenbildes (in Form einer intensiven Aktivierung) vom Zustand der Sensibilisierung eines Tieres fest, d. h. Schilddrüsenaktivierung ist eine Folge der Sensibilisierung.

Jedenfalls aber sind diese Ergebnisse derartig neu und in ihren Auswirkungen wohl auch von großem theoretischem und praktischem Interesse, daß ihnen eine gewisse Aktualität nicht abgesprochen werden kann. Allgemeine Anerkennung haben sie aber keineswegs erlangt, was auch aus dem Fehlen weiterer Arbeiten in dieser Frage hervorgeht.

Aus diesem Grunde erschien es als sehr wünschenswert, eine Nachprüfung der Versuche von *W. Eickhoff* vorzunehmen. Dies um so mehr, als in Anbetracht der Abhängigkeit der Schilddrüse von geographisch bedingten Einflüssen von vornherein mit der Möglichkeit zu rechnen war,

daß an weit auseinander liegenden Orten auch bei genau gleicher Versuchsanordnung das Resultat nicht gleich ausfallen könnte. Diese Nachprüfung hat Herr Prof. *v. Meyenburg* mir übertragen und so ergab sich für mich nach Durchsicht der mir zugänglichen Literatur, wobei ich, wie schon erwähnt, in dieser speziellen Frage nichts weiteres fand, die Aufgabe, vorerst einen Teil der Versuche von *W. Eickhoff* möglichst genau zu wiederholen.

2. Eigene Tierversuche.

Meine erste Versuchsreihe, die in den Spätherbst 1941 (10. November bis etwa Néujahr 1942) fiel, umfaßt 20 Kaninchen und 10 Meerschweinchen. Selbstverständlich verwendete man möglichst Tiere gleichen Alters und gleicher Rasse, um nicht dadurch schon Unregelmäßigkeiten in den Resultaten zu erhalten.

a) Erste Versuchsreihe mit 20 Kaninchen.

Es ist uns trotz erheblicher Schwierigkeiten auf dem Kaninchenmarkt bis zu einem gewissen Grade gelungen, gleichartige Tiere zu erhalten, indem die Tiere alle gleich alt waren (7 Monate zu Beginn der Versuche), ich aber mit 3 verschiedenen Rassen Vorlieb nehmen mußte. Es waren dies 7 Weißwiener, 6 Champagne-Silber und 7 Bastarden zwischen Holländer und Hasenkaninchen. In Anbetracht der Schwierigkeiten der Futterbeschaffung mußten wir die Fütterung insofern einfach gestalten, als den Tieren nur Heu und große weiße Rüben zur Verfügung standen, dies aber in genügender Menge. Dies konnte nicht geändert werden, trotzdem *Blum*[6] neben einer aktivierenden Wirkung von Kohl auf die Schilddrüse auch eine solche von Heu annimmt.

Nachdem die Tiere 10 Tage am Futter standen, haben wir am 20. 11. 41 mit der Sensibilisierung begonnen. *Eickhoff* sensibilisierte seine Tiere durchwegs mit Schweineserum durch 5malige subcutane Injektion von je 2 ccm in Abständen von 5 Tagen. Da Herr Prof. *Grumbach* vom Züricher Hygieneinstitut mir gegenüber seiner Vermutung Ausdruck gab, daß die aktivierende Wirkung auf die Schilddrüsen in den Versuchen *Eickhoffs* eventuell auf eine spezifisch toxische Einwirkung des Schweineserums zurückzuführen sei, entschloß ich mich, betreffend Serumart und Dosis meine Versuche etwas zu erweitern. So verwendete ich für die Hälfte der Tiere wie *Eickhoff* das Schweineserum, für die andere Hälfte aber Rinderserum. Für den Allergieversuch an und für sich spielt ja die Art des artfremden Serums keine Rolle.

Was die Injektions*dosis* anbetrifft, so gab ich $^2/_3$ der zu sensibilisierenden Tieren wie *Eickhoff* 2 ccm Serum pro Injektion, $^1/_3$ hingegen die von Herrn Prof. *Grumbach* als mehr als genügend betrachtete Menge von 0,5 ccm. Ich werde in den Ergebnissen meiner Untersuchungen noch zeigen, daß weder Serumart, noch Dosis einen deutlich erkennbaren Einfluß auf das Schilddrüsenbild ausüben konnten. Sämtliche Tiere der ersten Versuchsreihe wurden, gleich wie bei *Eickhoff*, 5mal in Abständen von 5 Tagen, subcutan injiziert, meist am linken Hinterschenkel (Kaninchen Nr. 60—79).

b) Erste Versuchsreihe mit 10 Meerschweinchen.

Zu Beginn der Versuche waren alle Meerschweinchen etwa 3 Monate alt, das Futter bestand, wie bei den Kaninchen, aus Heu und weißen Rüben. Die Seruminjektionen bestanden analog den Kaninchenversuchen zur Hälfte aus Schweine-, zur anderen Hälfte aus Rinderserum. Auch wurde, wie bei den Kaninchen nach dem Vorbild von *Eickhoff* 5mal in Abständen von 5 Tagen gespritzt mit 1 ccm pro dosi mit Ausnahme von 3 Tieren, die aus der gleichen Überlegung, wie bei den Kaninchen, nur 0,2 ccm bekamen. Daß dies zu einer ausgiebigen Sensibilisierung durchaus

genügte, zeigte der Umstand, daß einem dieser Tierchen am Ende der Versuche durch Verabfolgung von 1,0 ccm Rinderserum i. v. ein akuter anaphylaktischer Schock beigebracht werden konnte, der innerhalb 3 Min. tödlich verlief. Die anderen Meerschweinchen wurden ohne i. v. Injektion durch Nackenschlag getötet (Meerschweinchen Nr. 80—89). Die Stalltemperatur in der Zeit der ersten Versuchsreihe betrug 12—14° C.

c) Allgemeines über die erste Versuchsreihe.

Nachdem die Tiere sensibilisiert worden waren, wurden sie in der Zeit von 11—30 Tagen nach der letzten Injektion getötet und zwar die Kaninchen durch Luftembolie und die Meerschweinchen durch Nackenschlag. Zur Prüfung des Sensibilisierungszustandes (der zwar schon aus dem fast durchwegs positiven und makroskopisch gut sichtbaren *Arthus*schen Phänomen hervorging) wurden einige Kaninchen und ein Meerschweinchen zur Erzeugung eines anaphylaktischen Schocks i. v. gespritzt. Wie ich schon oben erwähnte, ist das Meerschweinchen dem akuten Schock sofort erlegen. Dies muß neben dem positiven *Arthus*schen Phänomen als sicheres Kriterium für eine ausreichende Sensibilisierung gewertet werden. Hingegen ist es mir nicht gelungen, einem Kaninchen durch i. v. Injektion von 1—12 ccm Serum einen akuten anaphylaktischen Schock beizubringen. Von diesen Tieren starben mir einige, wahrscheinlich im sog. protrahierten Schock, 12 bis 24 Stunden nach der i. v. Reinjektion, andere wurden in sehr benommenem Zustand wenige Stunden nachher durch Luftembolie getötet. Das Ausbleiben des akuten anaphylaktischen Schocks soll nun gerade bei Kaninchen eher die Regel sein (mündliche Mitteilung von Prof. *Grumbach*). Inwieweit es *Eickhoff* gelungen ist, bei seinen sensibilisierten Kaninchen einen akuten anaphylaktischen Schock zu erzeugen, geht aus seinen Ausführungen leider nicht hervor. So müssen wir uns, abgesehen von den Erscheinungen des protrahierten Schocks, mit dem mit einer Ausnahme überall positiv ausgefallenen *Arthus*schen Phänomen als Zeichen der erreichten Sensibilisierung begnügen.

Die Schilddrüsen der Tiere wurden sofort nach der Tötung herauspräpariert und lebenswarm in Formol fixiert. Davon wurden mit H.-E. gefärbte Paraffinschnitte hergestellt.

d) Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe.

Eickhoff fand bei seinen sämtlichen Kontrolltieren typische Ruheschilddrüsen, d. h. ungefähr gleich große, reichlich kolloidgefüllte, mit flachem Epithel ausgekleidete Follikel. Dies gilt ja als das Normalbild, im Vergleich mit dem erst die Aktivierung der Schilddrüse ersichtlich ist. Im Unterschied hierzu fand ich bei allen meinen nicht sensibilisierten Kontrolltieren die *aktivsten Drüsen* vor, die sensibilisierten Tiere hingegen zeigten teils aktivierte, teils nur schwach aktive, teils sogar Ruheschilddrüsen*. Im Hinblick auf das ausgesprochen aktive Aussehen meiner Kontrollschilddrüsen ist dies nun im Rahmen einer Nachprüfung von *Eickhoffs* Arbeit, der durch Sensibilisierung eine Aktivierung nachwies, das unerwünschteste Ergebnis, das ich erreichen konnte, mit dem ich vorerst die Resultate *Eickhoffs* weder bestätigen noch widerlegen kann.

Um aber zuerst eindeutig festzulegen, was wir unter einer Ruheschilddrüse und einem aktiven Schilddrüsenbild verstehen, seien hier zwei dieser typischen Schilddrüsenbilder von Kaninchen beschrieben.

* Eine tabellarische Zusammenstellung dieser und der folgenden Versuche kann vom Verfasser zur Einsichtnahme erbeten werden.

Abb. 1 zeigt die Ruheschilddrüse des mit Schweineserum (2,0 ccm 5mal) sensibilisierten Kaninchens Nr. 74, das ein stark positives *Arthus*sches Phänomen aufwies. Die ganze Schilddrüse ist mittelgroß und besteht durchwegs aus mittelgroßen bis großen, eng aneinanderliegenden Follikeln, denen gegenüber das Stroma stark zurücktritt. Die Form der Follikel wechselt von wenigen runden über ovale bis zu den am meisten vertretenen, durch die starke Kolloidfüllung bedingten großen polygonalen Follikeln. Das kräftig gefärbte, meist alte, etwas geschichtete Kolloid

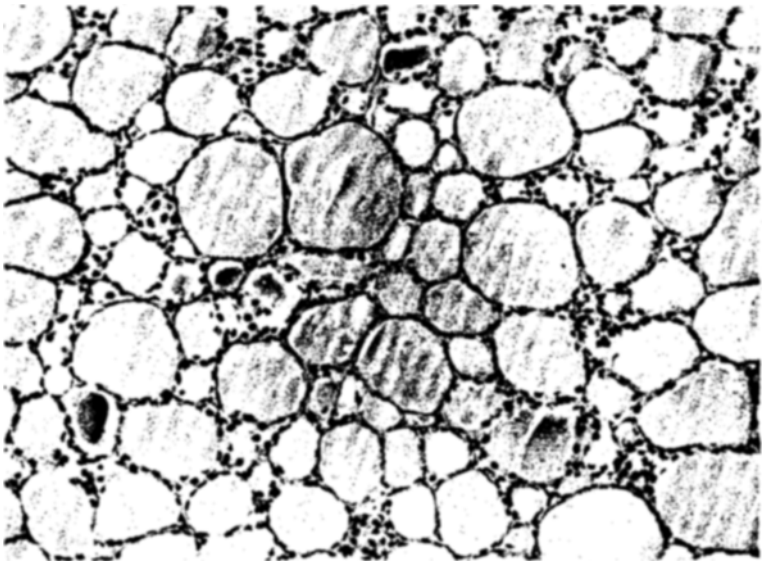


Abb. 1. Typische Ruheschilddrüse des mit Schweineserum (2,0 ccm) 5mal sensibilisierten Kaninchens Nr. 74 (Wintertier getötet 20. 12. 41). Vergr. 180mal.

füllt die ganzen Follikel vollständig aus. Das Follikelepithel, auf dessen Aussehen ich bei der Beurteilung des Aktivitätsgrades am meisten Gewicht gelegt habe, ist wie bei allen Schilddrüsen, einschichtig, in dieser Ruheschilddrüse aber besonders niedrig, die Zellgrenzen sind meist nicht sichtbar, die Kerne sind flach, länglich-oval und stark gefärbt. Man sieht nur wenig parafollikuläre Zellen mit runden, bläschenförmigen Kernen.

Abb. 2 zeigt das stark aktivierte Schilddrüsenbild des Kontrolltieres Nr. 73, ähnlich der Struma diffusa parenchymatosa. Es ist ein vollständig anderes Bild und der Unterschied zum vorher beschriebenen ist auf den ersten Blick in die Augen springend.

Die ganze Drüse ist (makroskopisch) stark vergrößert. Das Bild dieser hochgradigen Aktivierung geht durch die ganze Drüse hindurch, mit dem Unterschied, daß die Randpartien unzählige sehr kleine Follikellumina mit keinem oder nur sehr schwach gefärbten Kolloid aufweisen, wo hingegen im Zentrum die Follikellumina zugunsten von soliden Epithel-

zellhaufen und von lumenlosen Follikeln fast vollständig verschwunden sind. Abb. 2 stammt aus dem Übergang von Randzone zum Zentrum und weist für diese Drüse relativ viele Follikellumina auf. Die Follikelzahl ist außerordentlich groß, die einzelnen Follikel selber somit sehr klein und meist kreisrund. Kolloid ist nur sehr spärlich vorhanden und schwach gefärbt, also frisch und dünnflüssig. Das Epithel ist sehr hoch, die Zellen hochkubisch bis zylindrisch, die Zellgrenzen meist gut sichtbar, die Kerne groß, rund und bläschenförmig. Das Epithel zeigt vielerorts

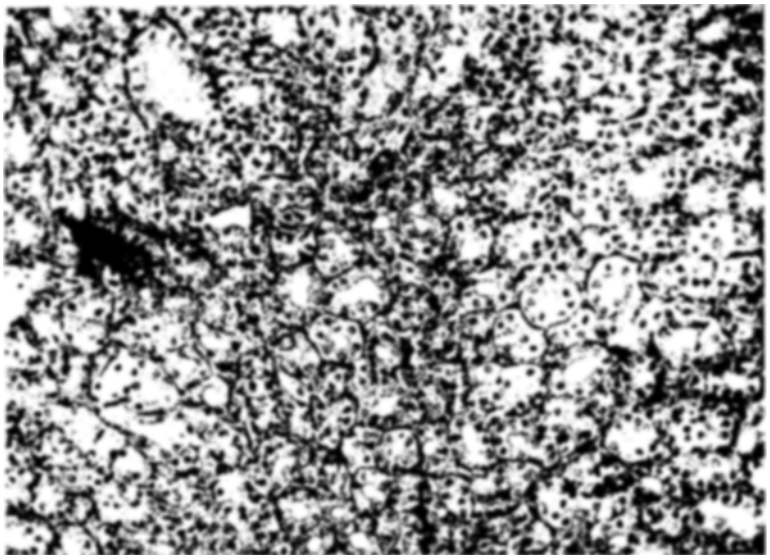


Abb. 2. Die stark aktivierte Schilddrüse des Kontrollkaninchens Nr. 73 (nicht sensibilisiert) Struma diffusa parenchymatosa. Vergr. 180mal.

deutliche Desquamation ins Innere der Follikellumina (Basedow-Bild). Einige Mitosen sind zu erkennen.

Über die ersten Versuchsergebnisse geben die wegen der gebotenen Kürze hier nicht wiederzugebenden Tabellen ein Bild, das nun allerdings reichlich verworren und regellos aussieht. Tatsächlich läßt sich keinerlei Regel aus den Versuchsergebnissen ablesen, weder bei Berücksichtigung der beiden verwendeten Serum*arten* noch bei Berücksichtigung der Serum*dosen*. Das einzige, das in die Augen springt (sowohl bei den Kaninchen wie bei den Meerschweinchen), ist die deutliche Aktivierung sämtlicher Kontrolltiere im Vergleich mit den im Durchschnitt wesentlich weniger oder gar nicht aktivierten Schilddrüsen der sensibilisierten Tiere. Auch waren die Schilddrüsen der Kontrolltiere größer als diejenigen der anderen.

Unsere, von den Ergebnissen von *Eickhoff* abweichenden Befunde finden, wenigstens für die Kaninchen, eine gewisse Erklärung in den

Angaben von *Krogh* und *Okkels*[7], sowie von *Loeb*[8] die übereinstimmend bemerken, daß für Untersuchungen an Schilddrüsen (z. B. mit thyreotropem Hormon), das Meerschweinchen das Tier der Wahl sei, während das Kaninchen weniger geeignet sei. Denn beim Kaninchen finde man nur relativ wenig Kolloid, kleine Follikel und die interfollikulären soliden Zellmassen seien oft recht reichlich. (Das gleiche wäre von meinen Kontrolltieren in erhöhtem Maße zu sagen!). Weiter stellen sie gerade bei Kontrolltieren einen höchst wechselnden Befund fest und kommen zum Schluß, Kaninchen seien ungeeignete Versuchstiere für Untersuchungen, die sich mit der Histophysiologie der Schilddrüsen befassen, denn die Thyreoidea unbehandelter, normal (?) lebender Kaninchen, seien großen morphologischen Variationen unterworfen.

Die letzteren Angaben können wir nun insofern bestätigen, als wir nochmals 4 Kontrollkaninchen untersuchten, die zu unserer Überraschung nun alle 4 eine Ruheschilddrüse zeigten. Dieser Befund stellt einen frappanten Unterschied gegenüber den früheren dar und wird auch dadurch nicht ganz erklärt, daß diese Untersuchungen in einer etwas wärmeren Jahreszeit stattfanden. Wir müssen uns also bezüglich der Kaninchen der oben zitierten Ansicht von *Krogh* und *Okkels* anschließen und kommen später nochmals darauf zurück. Die von den Feststellungen *Eickhoffs* gleichfalls abweichenden Befunde am Meerschweinchen finden dadurch allerdings noch keine Erklärung.

Als normal müssen wir aber trotz aller Verschiedenheiten bei Kaninchen und Meerschweinchen die Ruheschilddrüse betrachten und diese Ruheform der Schilddrüse muß bei allen Untersuchungen über deren Funktionszustand als Grundlage betrachtet werden. Dies ist das übereinstimmende Urteil der Schilddrüsenforschung.

Trotz der Zweifel, ob man überhaupt unter den gegebenen Umständen mit normalen Kaninchenschilddrüsen (d. h. der Jahreszeit entsprechende Ruheschilddrüsen) rechnen kann, habe ich versucht, auf einem Weg eine Erklärung dafür zu finden, daß in meiner ersten Versuchsreihe ausgerechnet die Kontrolltiere die aktivsten Drüsen zeigten, und ich hoffte, durch entsprechende Maßnahmen Ruheschilddrüsen zu erhalten.

Ich ging von der Überlegung aus, die die Jodmangeltheorie[9–13] über die Kropfentstehung vorbringt. Der junge Jodmangelkropf zeigt das (aktivierte) Bild der Struma diffusa parenchymatosa (wie meine Kontrolltiere). Zugleich ist die Schilddrüse wesentlich vergrößert, was bei meinen Kontrolltieren auch der Fall war. Daß sie nun bei unserem Futter (nur Heu und Rüben) einem ortsbedingten Jodmangel ausgesetzt waren, wäre durchaus denkbar. Dafür sprach auch noch folgender Umstand, der mich auf diesen Gedanken brachte: Allen Tieren der ersten Versuchsreihe, die ich sensibilisiert habe, hatte ich vor den beiden ersten Injektionen die betreffenden Hautstellen ausgiebig mit Jodtinktur desinfiziert. Somit konnte ich eventuell unbewußt eine Jodtherapie des endemischen Kropfes angewendet haben, wohingegen die Kontrolltiere selbstverständ-

lich von jeglichem Jodanstrich verschont blieben. Somit wäre bei den sensibilisierten Tieren der geringere Grad der Aktivierung zu erklären, indem die Jodgaben eine Beruhigung und Verkleinerung der von vorneherein kropfig veränderten Drüsen bewirkten, was die Sensibilisierung ihrerseits nicht mehr in vollem Umfange rückgängig zu machen vermochte.

Aus diesen Überlegungen heraus sind meine folgenden beiden Versuchsreihen entstanden.

e) Zweiter Versuch mit 4 Kaninchen.

4 gleichartige Kaninchen wurden unter gleichen Bedingungen gehalten und zwar vom 25. 2. bis 3. 3. 42, also im frühen Frühling. 3 von diesen

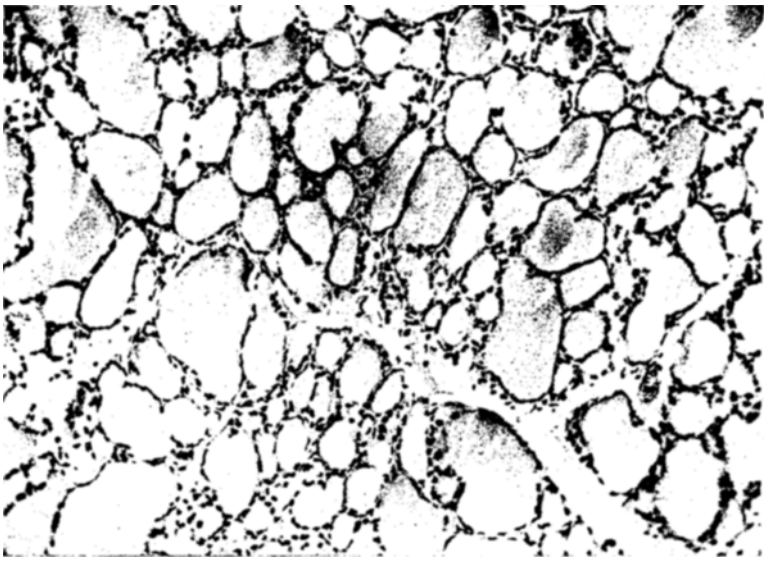


Abb. 3. Ruheschilddrüse des nur mit Jodanstrich versehenen Kaninchens Nr. 91. Vergr. 180mal.

wurden, entsprechend den sensibilisierten Tieren der ersten Versuchsreihe, mit 2maligem Jodanstrich auf eine Hautstelle versehen und ohne jeden weiteren Eingriff (keine Seruminjektionen) nach 5 Wochen durch Luftembolie getötet. Das 4. (aus Mangel an weiteren Kaninchen leider nur dieses einzige) wurde als Kontrolltier ohne Jodanstrich belassen. Diese 4 Tiere sollten nun über die vermutete ruhigstellende Wirkung des Jodanstriches auf die Schilddrüse Aufschluß geben. Das Kontrolltier bereitete mir dabei wieder eine Enttäuschung, indem es in unerklärlichem Gegensatz zu den früheren Kontrolltieren, eine eindeutige Ruheschilddrüse aufwies. Bei freilebenden Tieren ist ja ein ausgesprochen jahreszyklisches Verhalten der Schilddrüse bekannt[14, 15], was mit der Beanspruchung des Stoffwechsels für die Wärmeregulation in Verbindung

steht. Solche Tiere zeigen im Winter eine aktivierte, im Sommer dagegen eine Ruheschilddrüse. Die Haustiere dagegen sollen dieses Verhalten durch die Domestikation weitgehend verlieren[15], so daß der Zustand der Schilddrüse, abgesehen von geringen Schwankungen, meist gleich bleibt. (Bei Menschen sollen diese Schwankungen ganz fehlen). Somit kann also der Unterschied zwischen meinen Kontrolltieren vom Dezember und dem letztgenannten von Anfang April nicht genügend damit erklärt werden.

Die anderen 3 mit je 2 Jodanstrichen behandelten Kaninchen zeigen dieselben klassischen Ruheschilddrüsen, sie können aber dadurch, daß das Kontrolltier ohne Jod dasselbe Drüsenbild aufweist, keinen genügenden Beweis dafür liefern, daß ihre Drüsen aus einem hyperthyreotischen Zustand durch das Jod in diese Ruheform umgewandelt worden wären (s. Abb. 3).

Damit fällt dieser Versuch, die teilweise mangelhafte Schilddrüsenaktivität der sensibilisierten und zugleich jodbehandelten Tiere, sowie die ausgesprochen aktiven Schilddrüsen der Kontrolltiere des 1. Versuches zu erklären, resultatlos dahin, vielleicht aus Mangel an genügender Anzahl von Tieren. Somit können wir höchstens mit *Krogh* und *Okkels*[7] resigniert erklären, unsere Kaninchenschilddrüsen seien offenbar so großen morphologischen Variationen unterworfen, daß sie für unsere Untersuchungen nicht geeignet erscheinen. Sicher würde es sich aber lohnen, in diesem Sinne weitere und ausgedehntere Untersuchungen über den Grund der Variabilität dieser Schilddrüsen anzustellen. Trotzdem dies ja nicht in den Aufgabenkreis meiner Arbeit gehört, habe ich, was die Jodfrage betrifft, noch einen weiteren Versuch mit Meerschweinchen unternommen.

f) Dritte Versuchsreihe mit 16 Meerschweinchen.

Bei meinem gleichzeitig durchgeführten letzten Versuch mit 16 Meerschweinchen zur Nachprüfung der *Eickhoff*schen Resultate, hatte ich die Absicht, durch perorale Jodgaben normale Ruheschilddrüsen als Grundlage zu erhalten. Die Tiere erhielten die als physiologische Dosis aufzufassende Menge von etwa 50 γ JK, was etwa 40 γ Jod pro Tag entspricht. Dies wurde ihnen in Form von $1^0/_{00}$iger JK-Lösung, 1 Tropfen pro Tag 26 Tage lang verabreicht, mit einer Tropfpipette direkt ins Maul gegeben, was die Tiere mit sichtlichem Vergnügen zu sich nahmen. Leider blieben auch diese Bemühungen ohne deutlichen Erfolg. Der Vergleich zwischen den 4 Kontrolltieren mit Jodgaben und den beiden ohne Jod fällt zu wenig überzeugend aus. Die letzteren, also unbehandelten Kontrolltiere zeigen wieder deutlich aktivierte Schilddrüsen, genau wie die Winterkontrolltiere meiner ersten Versuche, zugleich weisen sie im Vergleich zu den anderen Tieren eine etwas vergrößerte Schilddrüse auf. Sie zeigen wieder das Bild der Struma diffusa parenchymatosa, das ja dem Bild der Basedow-Struma ähnlich ist (Abb. 4).

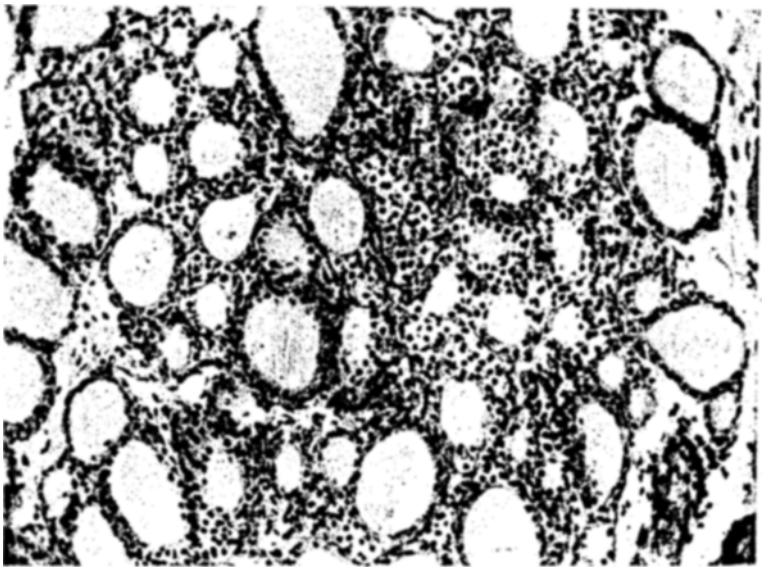


Abb. 4. Aktivierte Meerschweinchenschilddrüse des Kontrolltieres (ohne Jod) Nr. 109 Vergr. 180mal.

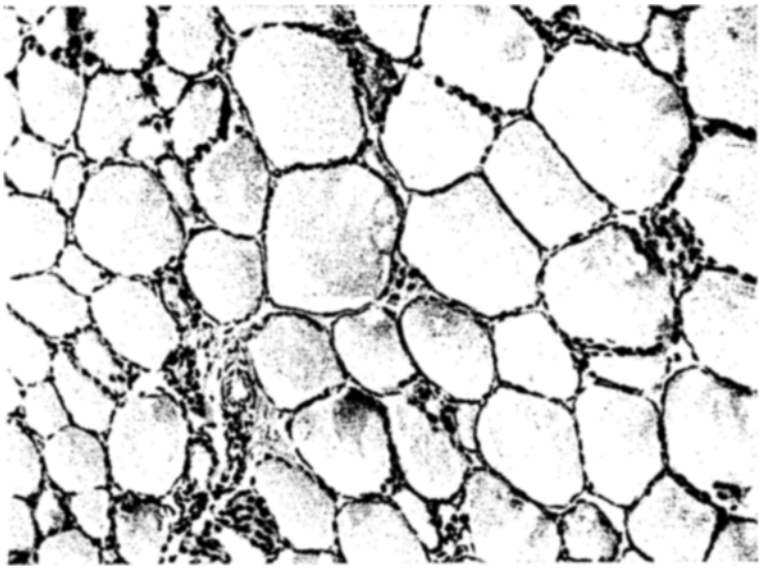


Abb. 5. Ruheschilddrüse des mit Schweineserum sensibilisierten Meerschweinchens Nr. 97. Vergr. 180mal.

Die Frage nach dem Grund dieser Veränderungen bei den „normalen" Kontrolltieren muß ich leider offen lassen. Die verschiedenen Erklärungsversuche anderer Autoren werde ich am Schluß noch kurz streifen.

Diesen Kontrolltieren ohne Jodgaben gegenüber zeigen die 4 Kontrolltiere mit Jodverabreichung zwei deutlich aktivierte, eine mäßig aktivierte und eine schwach aktivierte Schilddrüse und wenn wir die sensibilisierten Tiere der gleichen Reihe, die nun von einem Jodanstrich zur Desinfektion verschont blieben, mit diesen vergleichen, so erkennen wir ein buntes Bild mit allen Übergängen von der Ruheschilddrüse bis zur deutlich aktivierten.

Auffallend ist höchstens der durchwegs sehr geringe Aktivitätsgrad der mit Schweineserum (nach *Eickhoff*) sensibilisierten Tiere (Abb. 5).

Schlußbetrachtungen und Ergebnisse meiner Arbeit.

Die vorliegende Nachprüfung der Arbeit von *W. Eickhoff* ist ohne positives Ergebnis verlaufen; hingegen muß ich mit aller Deutlichkeit hervorheben, daß ich die Untersuchungsergebnisse von *W. Eickhoff* unter den hiesigen örtlichen Bedingungen nicht bestätigen kann. Ich konnte eine durch Sensibilisierung hervorgerufene Aktivierung der Schilddrüse nicht feststellen. Meine sensibilisierten Kaninchen und Meerschweinchen zeigen die verschiedensten histologischen Schilddrüsenbilder, erscheinen aber durchwegs weniger aktiviert als die Schilddrüsen der nicht sensibilisierten Kontrolltiere, die merkwürdigerweise fast durchwegs stark aktivierte Schilddrüsen aufweisen. Aus diesem Grunde kann ich aber die Arbeit von *Eickhoff* auch nicht kurzweg widerlegen, da ich offenbar nicht mit Tieren gearbeitet habe, die eine normale Schilddrüse besaßen.

Aus welchem Grunde ich aber bei den Kontrolltieren keine „normalen" Ruheschilddrüsen vorfand, ist mir nicht klar. Meine Erklärungsversuche nach der Jodmangeltheorie sind nicht überzeugend genug ausgefallen, was allerdings keineswegs als Widerlegung der Jodmangeltheorie gewertet werden darf. Dafür waren meine diesbezüglichen Untersuchungen zu wenig umfangreich. Es ist meines Erachtens nicht ausgeschlossen, daß durch ausgedehntere Untersuchungen in dieser Richtung doch weitere Erkenntnisse über den Grund der Schilddrüsenvariabilität gewonnen werden könnten. Wie kompliziert und unabgeklärt aber gerade diese Frage ist, zeigen die vielen und verschiedenartigsten Erklärungsversuche zur Aktivierung der normalen Schilddrüse, von denen hier nur noch einige aufgezählt seien: Einflüsse der Jahreszeit (Witterung, Temperatur[15]), der Ernährung (einseitige Kohlehydrat- oder Eiweißnahrung[16], Kohl[6] usw., Jodmangel in der Nahrung) und andere Kropfentstehungstheorien (z. B. Einfluß der radioaktiven Bodenstrahlen usw.).

Sicher zeigt gerade der Vergleich meiner Untersuchungen mit denen von *W. Eickhoff*, daß die Schilddrüse in größtem Ausmaße „ortsbedingten" Unterschieden unterworfen ist. Daß ich die Ergebnisse von *W. Eickhoff* nicht bestätigen kann, muß wohl auf diese ortsbedingten Unterschiede zurückzuführen sein.

Somit muß also von einer vorurteillosen Übernahme der so einfach erscheinenden *Eickhoff*schen Thesen und aller darauf beruhenden Schluß-

folgerungen gewarnt werden. Die Behauptung, daß Sensibilisierung eine Aktivierung der Schilddrüse bedingt, ist nach meinen Versuchen (zum mindesten in unserer Gegend, Zürich) keineswegs generell richtig und noch viel weniger darf dieser Satz nach logischen Gesetzen umgekehrt werden: Schilddrüsenaktivierung sei ein histologisches Kriterium der Sensibilisierung (was *Eickhoff* auch behauptet hat). Dies erscheint durch meine Versuche klar widerlegt. Vorerst müßten alle die anderen zum Teil noch unabgeklärten Gründe der Schilddrüsenaktivierung gefunden sein.

Zusammenfassung.

Es wurden in dieser Arbeit die experimentellen Untersuchungen von *W. Eickhoff* über „Schilddrüse und Allergie"* wiederholt und nachgeprüft und zwar mit 24 Kaninchen und 25 Meerschweinchen. Die Behauptung von *W. Eickhoff*, daß mit artfremdem Eiweiß sensibilisierte Tiere eine aktivierte Schilddrüse aufweisen, *kann ich nicht bestätigen.* Noch viel weniger darf mit *Eickhoff* behauptet werden, das aktivierte Schilddrüsenbild sei ein histo-morphologisches Kriterium der Sensibilisierung (allergisch-hyperergischer Zustand), da gerade meine nicht sensibilisierten Kontrolltiere, die die aktivsten Drüsen aufweisen, zeigen, daß eine Aktivierung der Schilddrüse mannigfache andere, zum Teil noch unabgeklärte und sicher ortsbedingte Ursachen hat. Der Versuch, diese aktivierten Schilddrüsen der Kontrolltiere als endemischer Kropf (Struma diffusa parenchymatosa) mit der Jodmangeltheorie zu erklären, ist zu wenig überzeugend ausgefallen.

Schrifttum.

[1] *Eickhoff, W.:* Virchows Arch. **303**, 481ff. (1939). — [2] *Eickhoff, H.:* Virchows Arch. **306**, 25ff. (1940). — [3] *Sunder-Plassmann:* Klin. Wschr. **1940 II**, 1073. — [4] *Wegelin, K.: Henke-Lubarsch'* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer 1926. — [5] *Rössle, R.:* Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 609. — Klin. Wschr. **1933 I**, 574. — [6] *Blum, E.:* Schweiz. med. Wschr. **1941 II**, 1612 und mündliche Mitteilung über eine noch nicht erschienene Arbeit. — [7] *Krogh, M.* u. *H. Okkels:* Klin. Wschr. **1936 I**, 203. — [8] *Loeb:* Klin. Wschr. **1932**. — [9] *Aschoff:* Münch. med. Wschr. **1940 I**, 2. — [10] *Saegesser:* Helvet. med. Acta **6**, Suppl. IV (1939). — [11] *Hunziker, Heinrich:* Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern 1915. — [12] *Eggenberger:* Kropf und Kretinismus. In Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig 1929. — [13] *Wespi-Eggenberger:* Die Kropfprophylaxe. In Handbuch der Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 61. 1942. — [14] *Abelin, J.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1. — Klin. Wschr. **1931 II**, 2201; **1935 II**, 1777. — [15] *Eggert, B.:* Morphologie und Histophysiologie der normalen Schilddrüse. Innere Sekretion, Bd. 3, S. 68. Leipzig 1938. [16] *Paal, H.* u. *O. Kleine:* Beitr. path. Anat. **91**, 322 (1933).

* Virchows Arch. **303** (1939).

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses der Stadt der Reichsparteitage Nürnberg und dem Institut für allgemeine und Wehrpathologie der Militärärztlichen Akademie Berlin [Leiter: Oberfeldarzt Professor Dr. *Lauche*].)

Sind die sog. „Myoblastenmyome" Speicherzellgeschwülste?[1]

Von

A. Lauche.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Juni 1943.)

Die Natur der sog. Myoblastenmyome kann noch keineswegs als geklärt angesehen werden. Gerade in letzter Zeit mehren sich die Stimmen, die darauf hinweisen, daß die Ableitung dieser Gebilde von der Muskulatur sehr unwahrscheinlich ist. *Holle* glaubt, daß es sich um eine Speicherung von Schleim in mesenchymalen Zellen handelt. *Ringertz*, der 1942 die gesamte einschlägige Literatur zusammenstellte, hält diese Bildungen für „Speicherungstumoren", die durch eine örtliche Störung des Proteinstoffwechsels entstehen sollen.

Bei der Unklarheit dieser Frage ist es angebracht, weiteres Material zusammenzutragen, zumal erst etwa 100 einschlägige Fälle im Schrifttum mitgeteilt wurden.

Ich glaube, daß man kaum darauf verfallen wäre, diese Bildungen von der Muskulatur abzuleiten, wenn nicht die Mehrzahl der ersten Beobachtungen an Material aus der Zunge gemacht worden wäre. Ich kann wirklich nicht die geringste Ähnlichkeit der für diese Bildungen typischen granulierten Zellen mit Myoblasten feststellen, eine Ansicht, die bereits von mehreren anderen geäußert wurde (*R. Meyer* u. a.). Je mehr Fälle bekannt werden, um so mehr muß man feststellen, daß sie an den verschiedensten Körperstellen vorkommen, auch an solchen, an denen normalerweise keine Muskulatur vorhanden ist, so daß man gezwungen wäre, alle möglichen Hilfshypothesen heranzuziehen, um die Ableitung von der Muskulatur einigermaßen verständlich zu machen.

Ich habe bis jetzt 11 hierhergehörige Fälle gesehen, von denen nur 3 in der Zunge lagen, 6 aus dem Unterhautzellgewebe, einer vom Oberkiefer (sog. kongenitale Epulis) und einer aus der Lippe stammte. Von diesen 11 Fällen sind 4 bereits von *Ceelen* veröffentlicht worden. Die übrigen 7 möchte ich nunmehr kurz bekanntgeben und daran einige Erörterungen über die Natur dieser Bildungen knüpfen.

1. Chir. 211/35, Nürnberg. Sitz *Zungenrand*. 40jähr. Mann. Nach 7 Jahren kein Rezidiv. Knoten von 6 mm Durchmesser mit starker atypischer Epithel-

[1] Herrn Professor Dr. *Ceelen* zum 60. Geburtstag.

wucherung im ganzen Bereich der halbkugelig über die Zungenoberfläche vorspringenden Wucherung (Abb. 1). Die Grenze des Knotens gegen die Umgebung ist ganz unscharf. Die einzelnen bei H.-E.-Färbung grau-violett gefärbten feinkörnigen Zellstränge dringen zwischen die Muskelfasern vor und haben die Muskulatur vielfach zur Atrophie gebracht. Der Hauptteil der „Wucherung" liegt zwischen Muskulatur und Epithel, dort, wo normalerweise keine Muskelfasern vorhanden sind. Übergänge der granulierten Zellen in Muskelfasern sind nirgends festzustellen. Man hat vielmehr überall den Eindruck, daß es sich bei den granulierten Zellen um zwischen den Muskelfasern liegende Elemente handelt. In den Epithelzapfen finden sich vielfach Hornperlen, so daß die Epithelwucherung durchaus das Bild

Abb. 1. Sitz: Zungenrand. Sehr starke atypische Epithelwucherung.

eines bereits ziemlich tief vorgedrungenen verhornenden Plattenepithelcarcinoms darbietet. Es finden sich allerdings nirgends chronisch entzündliche Infiltrate in der Umgebung der Epithelzapfen im Bereich des „Myoblastenmyoms". Nur in den seitlichen Abschnitten neben dieser Wucherung erkennt man geringe lymphocytäre Infiltrate in der Umgebung der Epithelzapfen.

2. 6067/38, Nürnberg. *Lippentumor* von 1 cm Durchmesser. 30jähr. Mann. $4^1/_2$ Jahre rezidivfrei geblieben (Abb. 2). Keine atypische Epithelwucherung über der verdickten Lippenpartie. Das Epithel ist in diesem Bereiche nur im ganzen etwas dicker als seitlich davon. Wie aus der Abbildung hervorgeht, ist die „Geschwulst" ganz unscharf begrenzt. Man hat den Eindruck, als sei etwa von der Oberfläche aus eine Durchtränkung des Gewebes mit einem allmählich in die Tiefe vordringenden Stoff erfolgt. Der Hauptteil der Verdickung liegt auch hier wieder außerhalb der Lippenmuskulatur. Die Muskelbündel werden aber an einigen Stellen von den granulierten Zellen durchsetzt. Auch hier finden sich keine Übergänge zwischen Muskelfasern und granulierten Zellen. Man hat vielmehr den Eindruck, als ob die Muskelzellen durch die granulierten Zellen erdrückt würden. In mancher Beziehung ähnelt das Bild dem Einwachsen eines malignen Tumors in die Umgebung.

Es fehlen aber Kernteilungsfiguren vollständig. Außerdem macht das „Tumorgewebe" keineswegs den Eindruck von malignem Geschwulstgewebe, sondern viel eher von einem Speichergewebe. Die granulierten Zellen gehen am Grunde der

Abb. 2. Sitz: Lippe. Epithel leicht verdickt. Ganz unscharfe Infiltration der Submucosa.

Abb. 3. Sitz: Rückenhaut. Starke atypische Epithelwucherung.

„Wucherung" ganz allmählich in die bindegewebigen Septen zwischen den Muskelbündeln über.

3. 95/38, Nürnberg. *Rückenhaut.* 49jähr. Mann. Linsenförmige Verdickung der Cutis von 2 cm Durchmesser mit starker atypischer Epithelwucherung im ganzen Bereich der Verdickung (Abb. 3). Verlauf nach der Exstirpation nicht bekannt.

Wie aus der Abb. 3 hervorgeht, hat man auch hier den Eindruck, als sei eine Substanz von der Oberfläche her in die Haut eingedrungen. Die Grenze gegen das

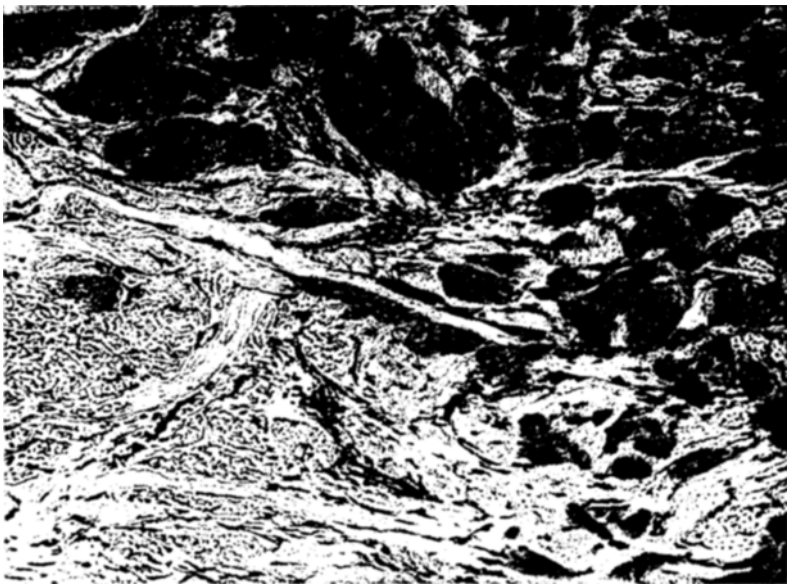


Abb. 4. Randpartie des gleichen Falles.

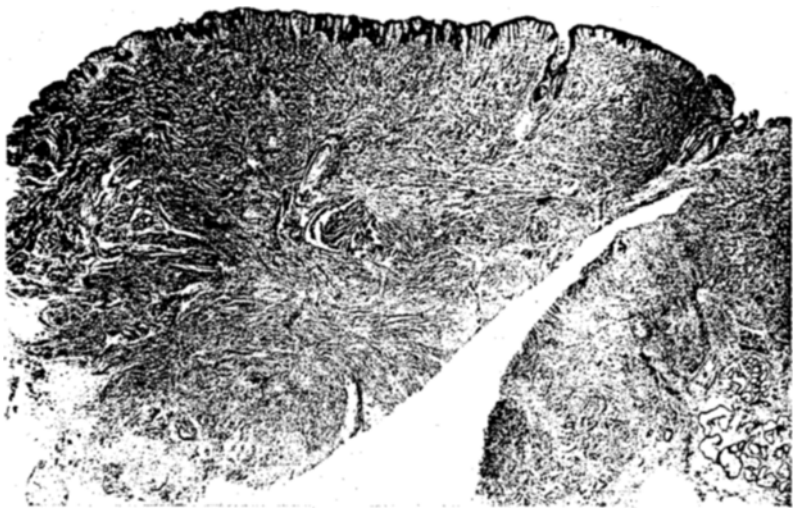


Abb. 5. Sitz: Achselhöhle. Epithel nur leicht verdickt.

subcutane Gewebe ist zwar im großen gesehen ziemlich gleichmäßig, bei näherer Betrachtung jedoch unscharf und ohne Kapselbildung. Muskulatur befindet sich

im Bereich der ganzen Verdickung nirgends. An der Grenzschicht gegen das unveränderte Bindegewebe finden sich zahlreiche granulierte Zellen von länglicher Form, die durchaus den Eindruck erwecken, als ob sie noch nicht so stark gespeichert wären, wie die Zellen in der Mitte der Verdickung (Abb. 4). Die Epithelwucherung macht wiederum durchaus den Eindruck eines verhornenden Plattenepithelcarcinoms. Auch hier finden sich entzündliche Infiltrate nur an wenigen Stellen, vorwiegend an den Randpartien der ganzen Verdickung.

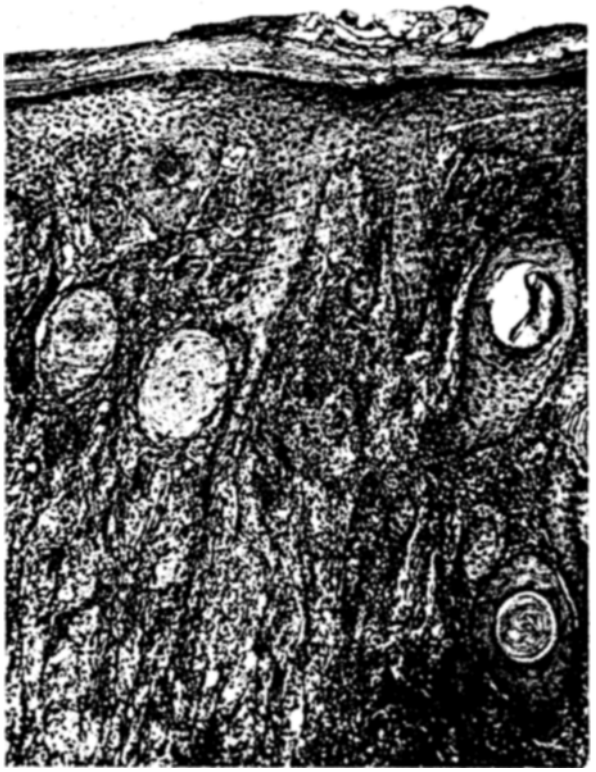


Abb. 6. Sitz: Oberarm. Starke atypische Epithelwucherung.

4. 7112/39 Nürnberg. *Rückenhaut.* 52jähr. Mann. Linsenförmige Verdickung in der Haut von 2 cm Durchmesser mit flacher Ulceration an der Oberfläche. Der nur an den Rändern noch erhaltene Epithelüberzug zeigt keine atypische Wucherung. Im übrigen verhält sich die Verdickung genau wie die vorigen Fälle: an den Randpartien finden sich granulierte Zellen in dünneren und dickeren Strängen zwischen den Fasern des subcutanen Bindegewebes. Eine schärfere Begrenzung ist nur dort vorhanden, wo die Verdickung an ein dickeres Bindegewebsseptum angrenzt.

5. 910/42, Berlin. *Achselhöhle.* 49jähr. Mann. Walnußgroße Einlagerung in die Haut bzw. in das Unterhautzellgewebe (Abb. 5). Das Epithel ist über der Verdickung mit etwas stärker ausgeprägten Papillen versehen, im übrigen unverändert. Im Vergleich zu den vorigen Fällen sind die granulierten Zellen in diesem Falle

weniger zahlreich und von derberen Bindegewebszügen durchsetzt. Bei der Fettfärbung geben die Granula eine ganz leichte Gelbfärbung, was bei den übrigen Wucherungen nicht der Fall war. Man hat den Eindruck, als ob es sich hier um einen schon länger bestehenden Prozeß handelt, der bereits in Rückbildung begriffen ist. Möglicherweise hängt die ganz beginnende feine Verfettung hiermit zusammen. Die Grenze gegen die Umgebung ist ebenso unscharf wie bei den übrigen Fällen.

6. 615/41, Berlin. Haut des *Oberarms*. 21jähr. Mann. Linsenförmige Verdickung der Haut von 2 cm Durchmesser. Das Epithel zeigt wiederum eine starke atypische Wucherung mit Hornperlenbildung (Abb. 6). Diesmal sind die entzündlichen

Abb. 7. Sitz: Leistengegend. Starke Durchsetzung mit Bindegewebe. Beginnende Rückbildung?

Lymphocyteninfiltrate in der Umgebung der Epithelzapfen reichlicher vorhanden. Sonst keine Abweichungen gegenüber den vorigen Fällen.

7. Sektion 43/42. Berlin, St. Hedwigs-Krankenhaus. 65jähr. Mann. Haselnußgroßes Infiltrat in der *Leistengegend*. Epithelwucherung geringen Grades, die zu einer warzenartigen Höckerung der Oberfläche mit Hyperkeratose, aber nur geringem Eindringen der Epithelzapfen in die Tiefe geführt hat. Keinerlei Beziehungen zur Muskulatur nachzuweisen. Auch hier, wie in Fall 5 starke Durchsetzung der verdickten Partie mit derben Bindegewebszügen (Vernarbung bzw. Rückbildung?) (s. Abb. 7). Die granulierten Zellen sind in der Umgebung der Gefäße und dicht unter der Oberfläche noch am besten erhalten. In den mittleren Abschnitten sind sie am stärksten von dem narbigen Bindegewebe durchzogen. Die Grenze gegen die unveränderte Umgebung ist ebenso unscharf wie in allen übrigen Fällen.

Mit diesen 7 neuen Beobachtungen und 14 weiteren, die in der Arbeit von *Ringertz* nicht enthalten waren, ergibt sich nunmehr folgendes Bild über den Sitz der sog. Myoblastenmyome.

Sitz	Anzahl	Davon mit atypischem Epithel	Ferner ungenügend beschrieben oder unsicher
Zunge	45	18	3
Lippe	4	1	1
Oberkiefer (sog. kongen. Epulis)	11	—	8
Mundhöhle zus.	60	19	12
Stimmbänder	7	6	—
Trachea	2	—	—
Luftwege zus.	9	6	—
Haut einschl. Mamma und Vulva	23	4	6
	23	4	6
Mundboden	—	—	3
Oesophagus	—	—	1
Skeletmuskulatur	—	—	7
	—	—	11
insgesamt	92	29	29

Die Zunge steht also mit fast genau der Hälfte der sicheren Fälle noch immer weitaus an der Spitze der Fundorte. Zu den 40 von *Ringertz* verzeichneten Fällen kommen noch die Beobachtungen von *Albertini*, *Hegemann*, *Martinetz*, *Becker* und mein Fall Nr. 1.

Als zweithäufigste Lokalisation folgt die Haut mit etwa ein Viertel der Gesamtzahl der Beobachtungen. Hierbei rechne ich die als „Myoblastenmyome" der Mamma und der Vulva veröffentlichten Fälle mit unter die Hautlokalisationen, weil sie weder mit den Mammadrüsen noch mit einem anderen spezifischen Gewebe etwas zu tun haben. Sie gehen vielmehr auch an diesen Stellen von der Haut bzw. dem subcutanen Bindegewebe aus, so daß kein Grund besteht, sie von den übrigen Lokalisationen in der Haut zu trennen. Zu den von *Ringertz* angeführten Fällen kommen noch hinzu: die Beobachtungen von *v. Szathmàry*, *Hegemann* (Haut), *Hegemann* (Vulva) und 5 eigene Fälle. Ich glaube allerdings, daß manche derartige Bildungen in der Haut nicht als zu den sog. Myoblastenmyomen gehörig erkannt, sondern als Xanthome oder Xantelasmen diagnostiziert werden (s. unten). Ich glaube sicher, daß mir selbst früher auch solche Irrtümer unterlaufen sind, die um so leichter vorkommen können, je weniger man sich der Fettfärbung bei der täglichen Diagnostik bedient.

Als drittgrößte Gruppe folgen die sog. kongenitalen Epuliden. Zu den 4 von *Ringertz* verzeichneten Fällen rechne ich noch die weiteren Beobachtungen von *Kratochvil*, *Kleine* (2 Fälle), *Massin*, *Olivier*, *Füth* und *Schorr*. Diese Bildungen gleichen in ihrem histologischen Bau durchaus den anderen Lokalisationen. Es ist aber auffällig, daß sie bisher nur bei Neugeborenen beobachtet worden sind und daß dieses Vorkommen bei Neugeborenen ausnahmslos auf den Alveolarfortsatz der Kiefer

beschränkt war. Warum dies der Fall ist, läßt sich nicht sagen. Auch *Abrikossow* hat sich in seiner zweiten Arbeit der von mir auf der Pathologentagung in Wiesbaden geäußerten Ansicht angeschlossen, daß die kongenitalen Epuliden wesensgleich mit den von ihm als Myoblastenmyomen bezeichneten Bildungen sind.

Auch die von den Stimmbändern und der Lippe beschriebenen Fälle gehören meines Erachtens ohne Zweifel zu den hier behandelten „Myoblastenmyomen". Bei den beiden aus der Trachea beschriebenen Bildungen bin ich mir nicht ganz sicher; ich glaube aber doch, daß man sie hierher rechnen muß. Die vom Oesophagus, vom Mundboden und vor allem die aus der Skeletmuskulatur als hierher gehörig angesehenen Fälle, gehören meines Erachtens nicht hierher. Soweit von ihnen Abbildungen gegeben wurden, bestehen doch erhebliche Unterschiede im Bau und eine Reihe von Fällen ist so unzureichend beschrieben worden, daß man sich kein Urteil bilden kann.

Daß die Mitteilung von *Vosskühler* keine „Myoblastenmyome" des Uterus, sondern deciduale Umwandlungen des Uterusbindegewebes betrifft, hat schon *Froböse* richtig gestellt. Auch der von *Seelig* als Myoblastenmyom des Magens beschriebene Fall gehört sicher nicht hierher. Es handelt sich vielmehr um ein Rhabdomyom. Diese Diagnose ist seinerzeit auch von *Ostertag* der Klinik mitgeteilt worden. Warum der Fall trotzdem von klinischer Seite als „Myoblastenmyom" veröffentlicht wurde, ist mir nicht verständlich. Ich habe die Schnitte von diesem Fall gesehen und muß die Diagnose von *Ostertag* durchaus bestätigen.

Daß der Fall von *Ucke* aus der Nebenniere kein „Myoblastenmyom" ist, sondern ein Sarkom, sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Von den Lokalisationen in der Haut sind bisher bekanntgeworden: Sitz am Oberschenkel, Dammgegend, Vulva, Leistengegend, Beckengegend, Bauchhaut, Brusthaut, Rückenhaut, Achselhöhle, Ober- und Unterarm. Also praktisch alle Körpergegenden. Es läßt sich keine Bevorzugung solcher Körperstellen erkennen, an denen die Ableitung von der Muskulatur leichter verständlich wäre.

Wenn man von den kongenitalen Epuliden absieht, so ist auch kein Lebensalter und kein Geschlecht bevorzugt. Die kongenitalen Epuliden betrafen unter 11 bisher sichergestellten Fällen 9mal Mädchen. In zwei Fällen ist das Geschlecht nicht angegeben.

Als etwas Besonderes und weiterer Untersuchung bedürftig ist die so oft beschriebene atypische Epithelwucherung über den „Myoblastenmyomen" hervorzuheben. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurden derartige atypische Epithelwucherungen fast in einem Drittel sämtlicher Fälle beobachtet. Es kann sich dabei also nicht um ein zufälliges Zusammentreffen handeln, zumal die Epithelwucherung streng auf den Bezirk des „Myoblastenmyoms" beschränkt ist. Diese Wucherungen gleichen so sehr einem carcinomatösen Tiefenwachstum, daß es sehr

verständlich ist, daß man sie als Kombination von „Myoblastenmyomen" mit Cancroiden *(Schirmer)* oder doch als carcinomverdächtige Wucherung bezeichnet hat. Auffallend ist, daß bisher noch niemals nach Entfernung der „Myoblastenmyome" Rezidive solcher Epithelwucherungen oder gar carcinomatöse Metastasen beobachtet worden sind, obwohl manche Fälle bis zu 7 Jahren nachbeobachtet wurden. Es scheint mir daher doch noch zweifelhaft, ob es sich wirklich um Carcinome handelt (s. auch *Ringertz*).

Wie diese Epithelwucherungen zu deuten sind, ist noch ganz unklar. Man muß wohl annehmen, daß es sich hierbei um eine Reaktion des Epithels auf den gleichen Stoff handelt, der in den mesenchymalen Zellen gespeichert wurde. So lange wir nicht wissen, welcher Art dieser Stoff ist, können wir uns auch keine nähere Vorstellung über die Ursache der Epithelwucherung machen.

Die bisher geäußerten Vermutungen über die Natur der tumorartigen Bildungen, die wir hier besprochen haben, gehen noch weit auseinander. Soweit sich aus der älteren Literatur noch feststellen läßt, wurden sie früher wohl zu den Xanthelasmen gerechnet *(Moschcowitz)*, von den Franzosen wurden sie als granuläre Eiweißdegeneration der Muskelfasern *(Heurtaux)*, als granulocelluläres Rhabdomyom oder als Myolysis granularis der Zunge *(Roffo)* angesprochen, soweit sie sich im Bereich der Muskulatur vorfanden. Später haben sich viele Untersucher der Ansicht von *Abrikossow* angeschlossen, manche allerdings mit Vorbehalt, indem sie von „sog. Myoblastenmyomen" sprechen und damit die Ableitung dieser Bildungen von der Muskulatur nur mit Vorbehalt annehmen. Die kongenitalen Epuliden wurden von *Kleine* als Basalzelltumoren aufgefaßt und von Schleimdrüsen abgeleitet. *Massin* bringt sie in Zusammenhang mit der Zahnentwicklung und hält die granulierten Zellen für identisch mit den Schmelzpulpazellen, *Schorr* mit den Odontoblasten. Allen diesen Ableitungsversuchen kann ich mich nicht anschließen, wenn ich auch der Meinung von *Kleine* zustimmen muß, daß die von mir und *Sternberg* betonte Zugehörigkeit der „kongenitalen Epuliden" zu den „sog. Myoblastenmyomen" nicht bedeutet, daß diese Bildungen in genetischem Zusammenhang mit der quergestreiften Muskulatur ständen.

In letzter Zeit mehren sich vielmehr die Stimmen, die wieder zu der ältesten Ansicht zurückkehren und Speicherungsvorgänge zur Deutung heranziehen. Auch mir scheint diese Deutung die wahrscheinlichste zu sein. Ich habe die aus der Haut stammenden Bildungen vielfach verglichen mit den in unserem Untersuchungsmaterial so häufigen Xanthomen, Xanthelasmen und „Fibromen" und „Fibromyomen" der Haut. Alle diese Bildungen weisen sehr viel Ähnlichkeit mit „Myoblastenmyomen" auf. Ohne Heranziehung der Fettfärbung scheint es mir in

vielen Fällen nicht mit Sicherheit möglich zu sein, ein „Myoblastenmyom" von einem „Fibroma xanthomatosum" zu unterscheiden. Ich glaube daher auch, daß ein großer Teil der Fälle nicht richtig diagnostiziert wird und daß in Wirklichkeit die Lokalisation dieser Bildung in der Haut weit häufiger ist als in der Zunge, daß also etwa ein Häufigkeitsverhältnis von 1:6, wie es in meinem Material der letzten Jahre gefunden wurde, der Wirklichkeit weit näher kommt, als das Verhältnis von 60:23, wie es aus der obenstehenden Tabelle hervorzugehen scheint.

Heute ist es allerdings noch unklar, welcher Art der in den granulierten Zellen gespeicherte Stoff ist. Alle Färbemethoden zur näheren Identifizierung haben versagt. Zweifellos handelt es sich nicht um eine fettartige Substanz und auch nicht um ein Kohlehydrat. Es wird sich daher um eine Eiweißsubstanz handeln, wie auch *Ringertz* und *Holle* annehmen. Ich glaube aber nicht, daß es sich um Schleim handelt *(Holle, Kleine)*, denn die Schleimfärbung war in meinen Fällen negativ. Eine nähere Identifizierung dieses Eiweißstoffes ist bisher nicht gelungen, es muß in Zukunft besonderes Augenmerk auf eine weitere, vielleicht histochemische Klärung dieser Frage gerichtet werden.

Unter welchen Bedingungen der Stoff gebildet und gespeichert wird, ist noch ganz unklar. Weder der Sitz der Verdickungen noch irgendwelche anderen Momente geben hierfür irgendeinen Anhalt. In dieser Hinsicht bestehen also noch die gleichen Unklarheiten, wie bei den Xanthelasmen bzw. xanthomatösen „Fibromen" der Haut. Auch bei ihnen wissen wir nicht, warum es zur Lipoidspeicherung gerade an diesen Stellen der Haut kommt. Wir wissen auch noch nicht mit Sicherheit, ob die Zellvermehrung oder die Speicherung das Primäre ist. Das gleiche gilt auch für die „Myoblastenmyome". Solange wir nicht die Anfangsstadien dieser Bildungen zu untersuchen Gelegenheit haben, läßt sich nicht entscheiden, ob es sich hier um eine reaktive Wucherung des Mesenchyms auf den gespeicherten Stoff oder um eine sekundäre Speicherung in einem aus anderer Ursache gewucherten Mesenchymbezirk handelt. Ich möchte es für wahrscheinlicher halten, daß die Speicherung das Primäre ist. Die so selten gefundenen Kernteilungsfiguren scheinen mir dafür zu sprechen, daß überhaupt keine nennenswerte Wucherung der Zellen stattfindet, sondern daß die Knotenbildung überwiegend durch die Zellvergrößerung infolge der Speicherung zustande kommt.

Ob eine Speicherung auch in Muskelzellen stattfinden kann, scheint mir höchst fraglich zu sein. Ich habe nie Bilder gesehen, die in dieser Weise gedeutet werden müßten. Übergänge von Speicherzellen in Muskelfasern habe ich nie feststellen können. In den Fällen, in denen bei schwacher Vergrößerung ein solcher Übergang vorzuliegen schien, hat sich bei stärkerer Vergrößerung stets gezeigt, daß eine Täuschung durch Überlagerung vorlag, so wie es bereits schon andere geschildert haben *(Kleine, Ringertz, Schirmer)*.

Bei der Unklarheit der Natur der hier besprochenen Bildungen ist es noch nicht möglich, eine geeignete Bezeichnung für sie vorzuschlagen. Ich halte es für sicher, daß sie nichts mit der Muskulatur zu tun haben und daß daher die Bezeichnung „Myoblastenmyome" sicher falsch ist. Ich halte es nicht einmal für sicher, daß es sich überhaupt primär um tumorartige Bildungen handelt, sondern um Reaktionen auf eine primäre Speicherung eines Eiweißkörpers. Es wäre daher eine Bezeichnung analog den „Xanthelasmen" wohl das Richtige, denn es handelt sich auch hier um plattenförmige Verdickungen der Haut bzw. der Submucosa durch Einlagerung eines allerdings bisher noch nicht näher bekannten Stoffes.

Beobachtungen, wie sie in Fall 5 und 7 geschildert und auf Abb. 7 dargestellt sind, legen den Gedanken nahe, daß diese Bildungen der Rückbildung fähig sind und unter Schwund des gespeicherten Stoffes und Neubildung von kollagenen Fasern sozusagen vernarben können.

Bei dieser Sachlage scheint es mir vorerst aus Zweckmäßigkeitsgründen das Richtigste zu sein, diese Bildungen als „sog. Myoblastenmyome" zu bezeichnen, weil die Bezeichnung „Myoblastenmyom" sich so eingebürgert hat, daß jeder Pathologe weiß, welche Bildungen hierunter verstanden werden sollen. Durch den Zusatz „sog." kommt das Unklare und Problematische dieser Bildungen zum Ausdruck, das uns stets den Anreiz geben soll, der Natur dieser Bildungen weiter nachzugehen. Eine Aufklärung ist nur durch Sammlung weiteren Materials zu erwarten. Ich halte es daher für notwendig, möglichst viele einschlägige Fälle zu veröffentlichen, um über die Gesetzmäßigkeiten des Auftretens dieser Bildungen ein besseres Urteil zu bekommen. Besonderer Beachtung bedarf hierbei die Abgrenzung gegen die xanthomatösen Bildungen in der Haut.

Schrifttum.

Es werden nur solche Arbeiten angegeben, die im Text zitiert wurden oder bei *Ringertz* nicht angeführt sind.

v. Albertini: Schweiz. Z. allg. Path. **1**, 431 (1938). — *Becker:* Diss. Kiel 1929. — *Ceelen:* Virchows Arch. **280**, 741 (1931). — *Froeböse:* Zbl. Path. **71**, 388 (1939). — *Füth:* Beitr. Geburtsh. **6** (1902). — *Hegemann:* Diss. Münster 1937. — *Heurtaux:* Bull. Soc. Anat. Nantes **4**, 98 (1881). — *Holle:* Zbl. Path. **76**, 244 (1941). — *Joachimowitz:* Arch. Gynäk. **135** (1928). — *Kleine:* Arch. Gynäk. **138**, 297 (1929). — *Kraneis:* Diss. Bonn 1928. — *Kratochvill:* Arch. klin. Chir. **201**, 83 (1940). — *Kyrle:* Vorles. über die histologische Haut. Berlin u. Wien: Springer 1925. — *Leeser:* Diss. Münster 1938. — *Martinez:* Arch. Med. intern. **1**, 281 (1935). — *Massin:* Zit. nach *Kleine.* — *Meyer, R.:* Virchows Arch. **287**, 55 (1933). — *Moscowitz:* Proc. N. Y. path. Soc. **22**, 135 (1922). — *Olivier:* Beitr. path. Anat. **17** (1895). — *Ringertz:* Acta path. scand. (København.) **19**, 112 (1922). — *Roffo:* Bol. Inst. Med. exper. Canc. (Buenos Aires) **9**, 489 (1932). — *Schirmer:* Beitr. path. Anat. **89**, 613 (1932). — *Schorr:* Beitr. path. Anat. **39** (1909). — *Seelig:* Diss. Berlin 1938. — *v. Szathmàry:* Zbl. Gynäk. **114**, 371 (1937). — *Ucke:* Beitr. path. Anat. **95**, 647 (1935). — *Vosskühler:* Zbl. Path. **68**, 116 (1937).

(Aus dem Laboratorium für Strukturuntersuchungen der Gewerkschaft Mathias Stinnes und dem Forschungsinstitut der AEG.)

Die Erzielung übermikroskopischer Elektronenbilder von Gewebeschnitten.

Das Dachschnittverfahren, das Ultraschallmikrotom und das Gewebeoberflächenabdruckverfahren*.

Von

Friedrich Krause, Berlin-Lichterfelde-West.

Mit 26 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. Juni 1943.)

Einleitung.

Das magnetische und das elektrostatische Elektronenmikroskop haben an Auflösungsvermögen das Lichtmikroskop um mehr als das 50fache übertroffen und damit auch der Medizin die Möglichkeit gegeben, die seit den Tagen *Abbes* durch das gegebene Erkenntnisvermögen des mit dem Lichtmikroskop geschärften Auges in der „Ebene" sich entwickelnden Forschung nunmehr in die bisher unsichtbare „Tiefe" des „invisiblen" Virus [1 u. 2] des Kolloids[3] und der großen Moleküle[4] auszudehnen.

Nachdem *Marton*[5] und danach *Driest* und *Müller*[6] sich mit der elektronenoptischen Aufnahme von organischen Objekten befaßt hatten, gelang mir nach erstmaliger Erreichung[7] und danach Überschreitung der lichtmikroskopischen Auflösungsgrenze durch Verbesserung des Elektronenmikroskopes[8] der Nachweis, daß das neue Gerät auch für die Forschungsaufgaben der Biologie[9] und insbesondere für die Medizin Anwendung finden kann! Die nachfolgenden Entwicklungsarbeiten, die durch das Forschungslabor der AEG und das Labor für Übermikroskopie der Siemens & Halske AG. inzwischen ausgeführt wurden, haben der Medizin bereits neue wertvolle Erkenntnisse vermittelt! Bei diesen Arbeiten handelt es sich um die elektronenoptische Aufnahme freiliegender Einzelstrukturen[10] von Mikroorganismen, und allerdings nur bei sehr dünnen Bakterienleibern und ähnlichen Objekten konnten auch Innenstrukturen[11] zur Darstellung gebracht werden.

So eindrucksvoll und so wichtig diese morphologischen Erkenntnisse für die Bakteriologie auch zweifelsohne sind, so geben sie uns doch keinen Aufschluß über deren Wirken im Organismus, in der kranken Zelle. Erst die elektronenübermikroskopische Aufnahme von Gewebeschnitten wird uns Einblick in den kolloiden Feinbau der gesunden und

* D 11.

der kranken Zelle oder z. B. Kenntnis über den Angriffsort eines bestimmten bisher invisiblen Erregers im Zelleib geben können. — Ich denke hierbei insbesondere auch an den morphologischen Aufbau der Krebszelle, den man bis heute noch nicht kennt, so daß man in der Diagnostik einer Geschwulst auf gröbere Zeichen, wie Zellvermehrung, infiltrierendes Wachstum usw. angewiesen ist. Die Kenntnis der Krebszellenfeinstruktur wird uns ferner morphologische Beziehungen zum Chemismus der entarteten Geschwulstzelle geben können, dessen Unterschiede gegenüber der normalen Zelle uns im pathologisch-anatomischen Sinn bisher wegen der Unzulänglichkeit der Leistungsfähigkeit des Lichtmikroskopes verborgen blieb.

Aber nicht nur die Zellforschung wird Vorteile aus dieser Methode ziehen. Auch die Klinik wird hinsichtlich der Diagnosestellung und der folgenden Therapie unschätzbaren Gewinn haben. Durch Verfeinerung der pathologischen Anatomie, wie sie die elektronenübermikroskopische Methode möglich macht, wird es gelingen, Gewebeveränderungen schon vor Ausbruch der groben Krankheitserscheinungen zu erkennen und zu behandeln, ehe es zu schweren irreversiblen Erscheinungen kommt. Ich denke z. B. an die präskorbutische Phase bei Vitamin C-Avitaminose.

Wenn es bisher nur wenigen [9 d u. 11 a, b] gelungen ist, Gewebe mit dem Elektronenmikroskop aufzunehmen, so liegt es daran, daß das zur Bildentstehung führende Zusammenwirken von Strahlung, Objekt und Abbildungsmechanismus weit schwieriger zu erfüllende Bedingungen an die Beschaffenheit des Objekts stellt, als das beim Lichtmikroskop der Fall ist.

Während in der Lichtmikroskopie die Dicke des Schnittes keine ausschlaggebende Rolle spielt und wir in der Regel mit Schnittdicken von $2 \cdot 10^{-3}$ bis $5 \cdot 10^{-3}$ mm optimale Bedingungen haben, sind diese Schnittdicken für die elektronenoptische Untersuchung gänzlich ungeeignet. In der elektronenübermikroskopischen Forschung müssen wir die selbst für die besten Mikrotome nicht unterschreitbare Schnittdicke von $1 \cdot 10^{-3}$ mm schon als zu dick bezeichnen, und es gilt hier allgemein der Satz, daß die dünnste Folie das beste Elektronenbild erreichen läßt.

Im Rahmen der noch nicht veröffentlichten Entwicklungsarbeiten des von mir geleiteten Labors für Strukturuntersuchungen, Berlin W 35, die zum Bau eines neuen magnetischen Elektronenübermikroskops führten, befaßte ich mich unter anderem eingehend mit der Lösung dieses Problems.

Die vorliegende Arbeit macht es sich zur Aufgabe, die Vorgänge bei der Elektronendurchstrahlung von organischen Gewebeschichten zu untersuchen, um ein klares Bild über die aus den theoretischen Überlegungen zu erwartenden Möglichkeiten zu gewinnen. Ferner werden neue Methoden erörtert und entwickelt, die zur Gewinnung für die elektronenmikroskopische Untersuchung geeigneter Schnitte führen. Das

nach der Methode des Keilschnittverfahrens von *M. v. Ardenne* vorgeschlagene Dachschnittverfahren, das Ultraschallmikrotom des Verfassers und das Abdruckverfahren von Gewebeoberflächen nach *Mahl* in Verbindung mit dem Ultraschallmikrotom werden besprochen.

Der Einfluß des Objektes auf den Strahlengang.

Vergegenwärtigen wir uns den Weg von Elektronenstrahlen bei Abbildung eines in einer homogenen Plasmaschicht Z befindlichen Zellkerns K nach der Abb. 1, so können wir folgende auf den Elektronenstrahl wirkende Einflüsse erkennen:

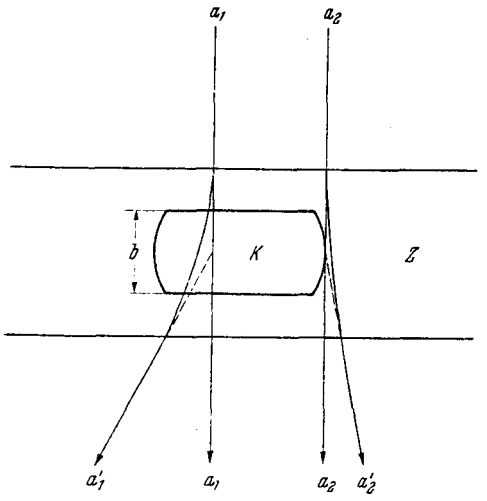


Abb. 1.

1. Die Absorption.
2. Die chromatische Streuung.
3. Die räumliche Streuung.
4. Die elektrostatischen Kräfte.

Um die Größe der genannten Kräfte in Beziehung zur Auflösung zu setzen, muß man sich vergegenwärtigen, daß die Herabsetzung der Bildgüte, der Auflösung zwei Ursachen haben kann. Es ist einmal die Intensitätsmodulation und das andere Mal die Veruntreuung des geometrischen Laufes der abbildenden Elektronen. Für die Intensitätsmodulation gilt, daß nur dann ein Kontrast als Schwärzungsunterschied auf der photographischen Platte erzielt werden kann, wenn die Änderung des durch die genannten Kräfte hervorgerufenen Stromanteils im Bilde etwa 10% beträgt.

Zu den nachstehenden Überlegungen, Formeln und Kurvendarstellungen sei gesagt, daß sie sich an die schon 1925 von *Lenard*[12] festgelegten Werte halten. In den nachfolgenden Jahren bis heute sind über das zur Debatte stehende Thema keine richtungsgebenden Versuche gemacht worden, die man mit gleicher Berechtigung zu Überlegungen heranziehen könnte wie die exakten Arbeiten *Lenards*! — Trotzdem sind die Anschauungen *Lenards* ergänzt und erweitert worden und die Auffassungen haben z. B. gewisse Änderungen erfahren.

So stellt man sich heute den Vorgang der Absorption nicht mehr allein dadurch vor, daß die Absorption eines Elektrons sich im wesentlichen in einem Atomkern abspielt, sondern läßt ebenso die Auffassung gelten, daß ein langsames Bremsen der Elektronengeschwindigkeit bis zum Werte Null eintritt.

Es war jedoch nicht die Aufgabe dieser Arbeit, diese durch Versuche noch wenig erhärteten Auffassungen zu besprechen, sondern es soll eine ungefähre Vorstellung über die bei der Aufnahme von organischen Schichten auftretenden Möglichkeiten und Bedingungen erörtert werden. Die äußerst genauen Arbeiten *Lenards* sind hierfür die einzigen und besten Grundlagen.

Die Absorption.

Wenn die Absorption also für die Abbildung eines Zellkerns eine Rolle spielen soll, muß die Stromminderung der Elektronenstrahlen a_1 im Zellkern K um 10% höher oder niedriger sein als in der gleich dicken Schicht b der homogen gedachten übrigen Zelle! Für die Absorption gilt nun folgende Beziehung:

$$\frac{\alpha}{\varrho} = \frac{\alpha_{Al}}{\varrho_{Al}} = \text{konst}$$

und für die durchgehende Stromstärke:

$$J_{\text{Durchg}} = J_o \cdot e^{-\alpha \Delta x} \quad (^{12a}),$$

wobei e die Grundzahl der natürlichen Logarithmen[2, 7, 18], α der Absorptionskoeffizient *(Lenard)* in mm^{-1}, Δx die Schichtdicke in mm, ϱ die Dichte des verwandten Stoffes, ϱ_{Al} die Dichte für Aluminium und Δx_{Al} die Schichtdicke für Al bedeutet. Nehmen wir für die Dichte des Kernes die oberste Grenze körpereigener organischer Verbindungen mit 1,3 und für die homogen gedachte Plasmaschicht die unterste Grenze mit 1,0 an, so ergibt sich für eine Spannung von $6 \cdot 10^4$ Volt eine Schichtdicke des Zellkernes K von $1 \cdot 10^{-3}$ mm und einen Strahlstrom $J_0 = 1$ ein Durchgangsstrom für den Zellkern von

$$J_{\text{Durchg}_K} = 0{,}95$$

für die homogene Zellschicht von

$$J_{\text{Durchg}} = 0{,}96.$$

Das Intensitätsverhältnis

$$\frac{J_{\text{Durchg}_K}}{J_{\text{Durchg}_Z}}$$

hat den Wert 0,99.

Die Stromabsorption für den Zellkern K und für die homogene Zellschicht sind also nicht um 10% different, sondern etwa um 1,18%, so daß ein merklicher Schwärzungsunterschied nicht auftritt.

Das in Abb. 2 gezeigte Diagramm gibt uns einen Überblick über die Intensitätsmodulation durch Absorption in Abhängigkeit von der Schichtdicke. Zur besseren Übersicht ist die Modulation der Intensität in Prozenten des Unterschieds der Absorption des dichteren Mediums (z. B. des Zellkerns) gegenüber der Schicht aus leichterem Material (z. B. der homogenen Zellschicht) aufgezeichnet. Die Formel der Ordinatenwerte ist:

$$y = 100 - \frac{J_{\text{Durchg}_K} \cdot 100}{J_{\text{Durchg}_Z}},$$

wobei J_{Durchg_K} der Strom ist, der durch den Zellkern durchgeht und J_{Durchg_Z} den Durchgangsstrom nach Passieren der Plasmaschicht darstellt. Als Beispiel wurde für die Zellschicht aus leichterem Material die homogene Zellschicht nach Abb. 1 mit einer Dichte von 1,0 gewählt, für das Objektelement aus dem spezifisch schwereren Material der Zellkern K nach Abb. 1, der einmal die Dichte von 1,3 haben soll, das andere Mal entsprechend der gestrichelten Kurve mit Silber der Dichte $\varrho = 10{,}5$ gefärbt sein soll. Selbstverständlich nimmt nach der Färbung die Dichte des Kernes nicht den Wert von 10,5 an, sondern bleibt darunter. Da dieses resultierende spezifische Gewicht sich nicht ermitteln läßt und es überdies nicht auf die Aufnahme des gesamten Kernes, sondern nur auf Strukturen desselben ankommt, die sich maximal mit dem Färbemetall Silber anreichern, wurde auf eine Korrektur des Wertes $\varrho = 10{,}5$ verzichtet und dieser zur Berechnung der Kurve verwandt. — Als Strahlspannung wurde der Wert 61,2 KV herangezogen, für den der Absorptionskoeffizient vorlag[12]. Auch läßt sich sowohl mit dem magnetischen als auch mit dem elektrostatischen Elektronenmikroskop mit der genannten Spannung arbeiten, während das elektrostatische EM für höhere Spannungen von 70 bis 100 KV beim augenblicklichen Entwicklungsstande ausfällt. Für den primären Strahlstrom wurde der Wert 1 gewählt.

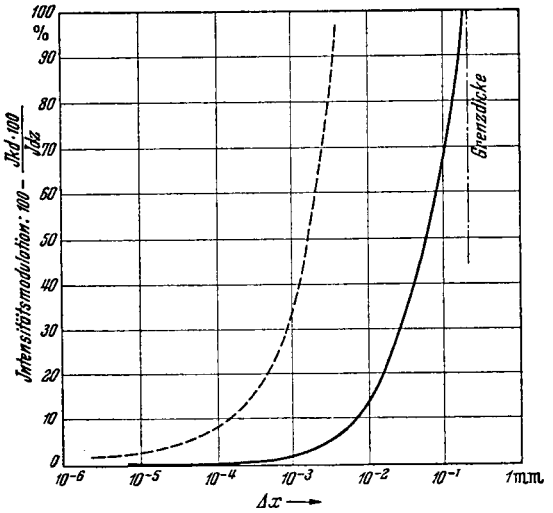


Abb. 2. Intensitätsmodulation durch Absorption als Funktion der Dicke des abzubildenden Objektes für zwei verschiedene Dichten. Spannung 61,2 eKV. ——— Zellkern ungefärbt $\varrho = 1{,}3$, – – – Zellkern mit Silber gefärbt $\varrho = 10{,}5$. $J_{\text{Durchg}} = J \cdot e^{-\alpha \Delta x}$. Bemerkung: Die Formel für die Absorption $J_{\text{Durchg}} = J_0 \cdot e^{-\alpha \Delta x}$ gilt wie die danach berechnete Kurve für den Normallauf und verliert gegen Schichtdicken von 10^{-4} bis 10^{-5} mm und darunter für den Bereich der Vielfachstreuung ihre Genauigkeit!

Man kann also mit wachsender Schichtdicke bei beiden Kurven ein Steigen der Absorptionsdifferenz beobachten. Bei dem ungefärbten Zellkern sinkt die Absorptionsdifferenz bei Schnittdicken von 6—7 μ schon unter den Wert von 10% und hat z. B. bei einer für die elektronenmikroskopische Methode anzustrebenden Schichtdicke von 10^{-4} mm den Wert von 0,0012%. Man erkennt, daß die Absorption bei natürlichen

Verhältnissen auf das elektronenoptische Bild keinen Einfluß ausübt. Anders ist es bei Färbung eines Objektelementes. Hier, bei Färbung des Zellkerns z. B. mit Silber, kann die Absorption bei der Untersuchung von Schichten einer Dicke zwischen 10^{-3} und 10^{-4} mm eine Rolle bei der elektronenoptischen Bildentstehung spielen. Die Absorptionsdifferenz zwischen gefärbtem Zellkern und Zellplasma beträgt z. B. bei 10^{-4} mm Schichtdicke noch 3,62% und bei $5 \cdot 10^{-4}$ mm Schichtdicke 17,3%.

Bei wachsender Schichtdicke nimmt die Absorptionsdifferenz zu; doch ist dies mit einer schnellen Abnahme der Bildhelligkeit verbunden. Die durchgelassenen Ströme J_{Durchg_K} und J_{Durchg_Z} betragen z. B. bei ungefärbtem Kern und einer Schichtdicke von 10^{-1} mm nur 0,0055 bzw. 0,018 des Ausgangsstrahlstromes J_0. Für übermikroskopische Vergrößerungen sind also solche Schichtdicken nicht zu verwenden.

Die Streuung.

Ebenso wie die Lichtstrahlen im Objekt eine Streuung erfahren, so erfahren die Elektronenstrahlen eine Beeinflussung im Objekt, die für die Bildentstehung im Elektronenmikroskop eine grundsätzlich andere Bedeutung als für das Lichtmikroskop haben. Da wir im Lichtmikroskop durch die Berücksichtigung der von *Helmholtz* und *Abbe* gefundenen Beziehung für das Auflösungsvermögen

$$d_n = \frac{\lambda}{A},$$

wobei λ die Wellenlänge der Strahlen und A die numerische Apertur ist, bestrebt sind, angesichts der gegebenen großen Wellenlänge des Lichtes alle das Objekt verlassenden abgebeugten Strahlen durch eine möglichst hohe Apertur für die Bildentstehung nutzbar zu machen, fällt die Beugung für die Bildentstehung als Mittel zur Hebung des Kontrastes bei voller Öffnung der Blende des lichtmikroskopischen Objektivs weg, da auch die extrem gebeugten Strahlen durch die korrigierten Glaslinsen großer Öffnung eingefangen werden. Der Lichtmikroskopiker ist überdies bestrebt, im Objekt vorhandene Unterschiede der Brechungsindices der Objektstrukturen durch Einbettung und Tränkung der Objekte mit hochbrechenden Medien wie Kanada-Balsam und Zedernöl zu beseitigen. Absorptionsunterschiede und damit Kontraste erreicht er allein durch die Färbung der Präparate. — Das Phasenkontrastverfahren von *F. Zernicke* ist eine Ausnahme. Es wird jedoch noch wenig angewandt.

Während also die Absorption für die Entstehung des Elektronenbildes eine sehr untergeordnete Rolle spielt und auch aus nachstehend geschilderten Gründen der Bildgüte spielen muß, gibt sie für die lichtmikroskopische Abbildung den Hauptausschlag. Da nun sowohl die magnetische als auch die elektrostatische Linse nicht korrigiert sind und daher mit sehr kleinen Aperturen von 0,02 und darunter gearbeitet wird,

spielt die Streuung für die Entstehung des Elektronenbildes und seiner Kontraste eine ausschlaggebende Rolle.

Wir müssen zwischen einer elastischen und einer unelastischen Streuung der Elektronenstrahlen an den Atomkernen unterscheiden. Die elastische Streuung bedeutet den Abprall der Elektronenstrahlen an dem Atomkernen ohne Geschwindigkeitsverlust und die unelastische Streuung die Ablenkung aus der Bahn mit zusätzlichem Geschwindigkeitsverlust. Beide Erscheinungen überlagern sich; sollen zur Klärung aber als getrennte Erscheinungen besprochen werden.

Die chromatische Streuung.

Die chromatische Streuung ist ein unelastischer Vorgang im Atomkern, mit dem gleichzeitig eine Ablenkung aus der Bahn verbunden ist. Zum besseren Verständnis dieses Vorganges soll hier vorerst die Ablenkung aus der Bahn vernachlässigt werden. Man kann daher in erster Annäherung annehmen, daß alle das Objekt mit verschiedener Geschwindigkeit verlassenden Strahlen in das Objektiv gelangen können. Im Objekt selbst findet demnach keine Intensitätsmodulation und keine Veruntreuung des Verlaufes der Elektronenstrahlen statt. Die Veruntreuung des Verlaufs der Elektronenstrahlen geschieht in den chromatischen Feldern der Elektronenlinsen, wodurch im Bilde eine Intensitätsmodulation das sekundäre Erzeugnis ist. Die langsameren Strahlen erfahren nämlich durch die chromatischen Felder der Linsen des EM eine stärkere Ablenkung als die unbeeinflußten Elektronenstrahlen, die die Geschwindigkeit der homogenen Strahlen vor Durchlaufen der Objektschicht beibehalten haben. Die Folge ist die Verwischung der Konturen der Elektronenbilder. Es entstehen breite Säume und Schattenhöfe um das Bild eines Gegenstandes; oder anders formuliert, fällt die Intensitätskurve zwischen Schwärzungsmaximum und -minimum auf dem Bild nicht steil, sondern flach aus. Solche Säume zweier nebeneinanderliegender, die chromatische Streuung hervorrufender Objektstrukturen in der Zelle können nun im Bilde ineinander überfließen und führen zur vollständigen Auslöschung des Kontrastes, wenn sich die Lücke zwischen den Objekten nicht als Schwärzungsmaximum auf der Platte manifestiert, welches die beiden Minima um 10% an Elektronenstromdichte überragt.

Die chromatische Streuung verursacht also eine Verminderung des Kontrastes und damit eine Herabsetzung des Auflösungsvermögens im Elektronenbild. In unserem Beispiel der Abb. 1 haben die Elektronen strahlen a_1 nach Durchlaufen der homogenen Plasmaschicht ihren Weg durch den Kern K der Zelle und wieder durch die Plasmaschicht zu nehmen. Gegenüber den Strahlen a_2 erleiden sie im Kern K mit der höheren Dichte einen größeren Geschwindigkeitsverlust. Das führt dazu, daß die Ränder des Kernes unscharf werden, da die Konturen durch die

oben geschilderte Geschwindigkeitsstreuung verwischt wiedergegeben werden und ineinander überlaufen. Je dicker der Schnitt ist, um so größer wird die Geschwindigkeitsänderung und um so geringer die Bildschärfe, das Auflösungsvermögen.

Eine Darstellung des Geschwindigkeitsverlustes in organischen Schichten ist in Abb. 3 wiedergegeben. Hierbei stellt die nicht gestrichelte Linie den Geschwindigkeitsverlust in der homogenen Plasmaschicht der Dichte $\varrho = 1$ dar, die punktiert gestrichelte Linie den Geschwindigkeitsverlust im Zellkern der Dichte $\varrho = 1{,}3$ dar. Für die gestrichelte Gerade ist die Annahme der Färbung des Zellkernes mit Silber gemacht worden, wobei $\varrho = 10{,}5$ ist. — Ferner ist bei der Berechnung der Kurve der Geschwindigkeitsverlust ΔU_0 gleich der Halbwertsbreite der Geschwindigkeitsverteilung gesetzt worden. Dies konnte auf Grund vieler Verteilungskurven ermittelt werden [13a]. Da der Umwegfaktor organischer Substanzen noch nicht genau untersucht wurde, aber mit steigendem Atomgewicht und auch Molekulargewicht [12c] anwächst, wurde den hohen Molekulargewichten der organischen Verbindungen in der Zelle Rechnung getragen und derselbe auch zur Vereinfachung der Aufgabe gleich dem des Silbers $B = 4{,}0$ gesetzt. Über die mögliche Bedeutung des Umwegfaktors B bei organischen Verbindungen wird weiter unten noch berichtet werden.

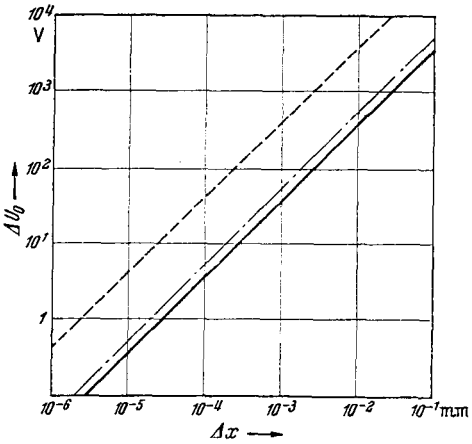


Abb. 3. Geschwindigkeitsverlust ΔU_0 als Funktion der durchstrahlten Dicke für Schichten organischer Präparate verschiedener Dichte (12b). Spannung = 61,2 e KV. U Spannung in KV, v als Faktor der Lichtgeschwindigkeit zu rechnende Geschwindigkeit, $\frac{d_v}{d_x}$ Maß des Verlustes, Δx geometrische Schichtdicke, B Umwegfaktor ($= 4$), ϱ Dichte.

$$U_0 = \frac{2\,U}{V} \cdot \left(\frac{d_v}{d_x}\right) \cdot \Delta x \cdot \frac{\varrho}{B \cdot 2.7}.$$

——— Zellschicht $\varrho = 1$, —·— Zellkern mit Silber gefärbt $\varrho = 10{,}5$. ——— Zellkern ungefärbt $\varrho = 1{,}3$.

Bemerkung: Die Formel gilt für Vielfachstreuung. Die Werte oberhalb 10^{-4} bis 10^{-1} mm verlieren für den Normallauf daher an Genauigkeit!

Aus der Kurve Abb. 3, deren Werte logarithmisch abzulesen sind, erkennt man, daß bei einer Schichtdicke von 10^{-3} mm eines ungefärbten Gewebes die Geschwindigkeitsstreuung bei 61,2 KV-Elektronenstrahlen für den Zellkern der Dichte $\varrho = 1{,}3$ 59 eVolt, für die Zellschicht der Dichte $\varrho = 1{,}0$ 45 eVolt beträgt. Das Auflösungsvermögen d ist nach der Gleichung

$$d = \frac{D}{2} \cdot \frac{\Delta U_0}{U} \quad ([13b].)$$

bestimmbar, wobei D die Öffnung der kleinsten Linsenblende der Elektronenlinse darstellt. Bei der Beschleunigungsspannung $U = 60$ KV und einer Blendenbohrung $D = 0{,}1$ mm wird die Auflösung auf einen Wert von $d = 2{,}4 \cdot 10^{-4}$ mm begrenzt; liegt also noch etwas unter der Auflösung des Lichtmikroskops. Bei 10^{-4} mm dünnen Schichten wird die Geschwindigkeitsstreuung ΔU_0 auf 4,53 eVolt in unserem Falle herabgesetzt, und die Auflösung erreicht mit einem Betrage von $d = 2{,}4 \cdot 10^{-5}$ mm nahezu den 10fachen Wert des Leistungsvermögens des Lichtmikroskopes.

Die Färbung des Zellkernes mit Silber erhöht die Geschwindigkeitsstreuung im Zellkern um das 10fache, so daß selbst bei 10^{-4} mm dünnen Schnitten noch Spannungsdifferenzen ΔU_0 von 47,6 eVolt zu erwarten sind. Das Auflösungsvermögen des EM für solche extrem dünne mit Metallen gefärbte Kerne wird also nicht höher als das des Lichtmikroskops sein.

Die Färbung organischer Objekte mit Metallsalzen, wie sie von *Marton*[5] erstmals für die elektronenmikroskopische Untersuchung ausgeführt wurde, wird man allein aus diesem Grunde mit gewisser Skepsis entgegentreten müssen. Es wird zudem nie gelingen, eine Färbung mit Metallsalzen bei organischen Objekten für elektronenoptische Zwecke so durchzuführen, daß eine 100%ige Absorption in den angefärbten Objektteilen erreicht werden kann. Da die Absorption direkt proportional der Massendicke des durchstrahlten Objektes ist, so werden besonders die Ränder der gefärbten Strukturen mit dem Abfall der Dicke bis zum Werte Null ein Fallen der Absorption und ein quantitatives Ansteigen der chromatischen Streuung aufzeigen, was sich stets als Herabsetzung der Bildschärfe, des Auflösungsvermögens, auswirkt. Ist dagegen die Dichte der angefärbten Strukturen nur wenig different, so beträgt die Differenz zwischen den an sich sehr geringen Geschwindigkeitsverlusten, wie Abb. 3 zeigt, bei kleinen Schichtdicken nur wenige eVolt oder Bruchteile davon, so daß auch die Grenzflächen der Strukturen scharf abgebildet werden.

Überdies ist jede Färbung im übermikroskopischen Sinne eine Verunstaltung des kolloiden Feinbaues der Zelle, dessen Studium ja gerade die Aufgabe des EM sein soll. Besonders gilt das für die Färbung mit Metallen, die doch nur eine Überdeckung der Feinstrukturen der Zelle durch Auflagerung von Metallstäubchen nach sich zieht. Diese Ausführungen sollen jedoch keine grundsätzliche Ablehnung jeglicher Färbung für elektronenmikroskopische Zwecke sein, sondern lediglich eine Warnung für den, der die physikalischen Grundlagen der Bildentstehung im EM zugunsten histologischer Belange und Ziele vernachlässigt.

Bei den vorstehenden Betrachtungen der Abb. 3 ist nicht beachtet worden, daß auch eine Abhängigkeit des Geschwindigkeitsverlustes von

der Austrittsrichtung der gebeugten Elektronenstrahlen aus der Objektschicht vorhanden ist. Wenn man sich vergegenwärtigt, daß die gebeugten Strahlen a_1' und a_2' der Abb. 1 einen längeren Weg durch die Objektschicht zurückzulegen haben als die unabgelenkten Elektronen, so wird klar, da die gebeugten Strahlen einen merkbar stärkeren Geschwindigkeitsverlust erleiden als die ungebeugten Strahlen. Je dicker allerdings die Folien werden, um so mehr tritt durch wiederholte Streuungen eine Verwischung dieser Verhältnisse zutage, so daß alle das Objekt verlassenden Strahlen eine gleich hohe chromatische Streuung erfahren. — Da nun die kleinen Aperturen der elektronenoptischen Objektive nur die Strahlen kleinster Winkelstreuung eintreten lassen, so wird der chromatische Fehler bei Aufnahme dünnster Folien günstiger. Eine zahlen- bzw. formelmäßige Erfassung dieser Beziehung ist augenblicklich noch nicht möglich, da die Unterlagen sich teilweise widersprechen[14, 15, 16].

Allgemein läßt sich sagen, daß bei Betrachtung des chromatischen Fehlers die Schärfe des Elektronenbildes von organischen Schichten von Geweben um so größer wird, je dünner der Schnitt ist, wobei als oberste noch zulässige Schnittdicke der Wert von 10^{-3} mm zu gelten hat.

Die räumliche Elektronenstreuung.

Auch die räumliche Elektronenstreuung an den Atomkernen im Objekt setzt das Auflösungsvermögen herab. Diese Herabsetzung der Auflösung kann nun einmal durch die Intensitätsmodulation allein, das andere Mal mit dieser durch Veruntreuung des Weges der Elektronenstrahlen in der organischen Gewebeschicht zustande kommen.

Die Abb. 4 zeigt uns Werte der Intensitätsmodulation in der Ordinate als Verhältnis von durchgelassener Stromstärke J_{Durchg} zur Anfangsstromdichte J_0, für die der Wert 1 angesetzt wurde. Zur Vereinfachung der Rechnung ist die Annahme eines scharf begrenzten Streukegels zugrunde gelegt[13 c].

Es läßt sich aus der Kurve ablesen, daß die Intensitätsmodulation durch Streuung im Gegensatz zu den kleinen Absorptionswerten sehr große Werte zeitigt und damit den Hauptausschlag für die Entstehung des Kontrastes im Elektronenbilde gibt.

Das Verhältnis zwischen den durchgelassenen Strahlströmen der ungefärbten Kernschicht und der Plasmaschicht (vgl. Abb. 1) ist 0,771 und damit der in Prozent ausgedrückte Intensitätsunterschied 22,9%, wobei die Intensität des die homogene Zellschicht der Dichte $\varrho = 1$ verlassenden Strahls = 100% gesetzt wurde. Für das Verhältnis der mit Silber gefärbten Kernschicht zu der homogenen Plasmaschicht ($\varrho = 1$) ergibt sich der Wert 0,014 und für den in Prozenten der durch die homogene Zellschicht durchgelassenen Strahlintensität ausgedrückten Intensitätsverlust der Wert von 98,6%. Man erkennt also, daß auch ohne

Färbung mit Metallen die Wiedergabe mit ausreichenden Kontrasten von organischen Strukturen mit geringen Dichteunterschieden im Elektronenbild von Gewebeschnitten möglich ist.

Die Anfärbung der Strukturen mit Metallsalzen führt zu übergroßer Streuung in den gefärbten Punkten, und in unserem Beispiel tritt bei einer Schichtdicke von 10^{-3} mm nur der $1{,}15 \cdot 10^{-5}$te Teil der Anfangsstromstärke nach Passieren der so gefärbten Kernschicht durch die Blende des Objektivs, während bei der Zellschicht der Dichte $\varrho = 1$ $8{,}42 \cdot 10^{-4}$ Stromanteile zur Bildentstehung beitragen. Die Kontraste in solchen Elektronenbildern werden zu kraß, die erhaltenen Photoplatten zu hart graduiert und ohne die nötige Bildnuancierung.

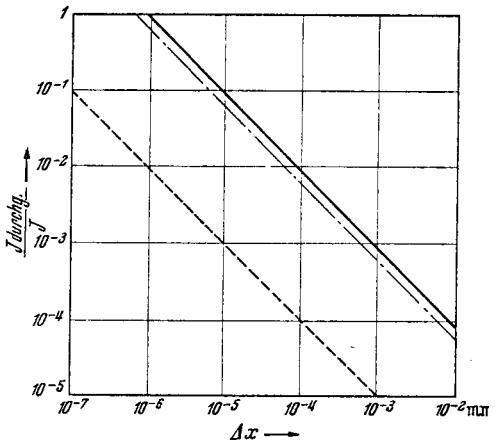


Abb. 4. Intensitätsmodulation durch räumliche Elektronenstreuung bei verschieden dichten Medien als Funktion der Schichtdicke.

$\frac{J_{\text{Durchg}}}{J} \approx \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{D}{2\,f\,\vartheta}\right)^2$; $\vartheta = \frac{8}{U} \cdot \frac{U + 511}{U + 1022} \cdot Z \sqrt{\frac{\Delta x \cdot \varrho}{A}}$

Δx Schichtdicke in 10^{-3} mm. $\frac{D}{f}$ Öffnungsverhältnis des Objektivs $= 10^{-2}$, Z Ordnungszahl, ϱ Dichte, U Spannung in KV (60 eKV), A Atomgewicht. ——— Zellschicht $\varrho = 1{,}0$, —·— Zellkern ungefärbt $\varrho = 1{,}3$, ——— Zellkern mit Silber gefärbt $\varrho = 10{,}5$.

Bemerkung: Die Formel für die Intensitätsmodulation gilt wie die danach berechnete Kurve Abb. 3 für den Fall der Vielfachstreuung. Oberhalb des Wertes 10^{-4} mm für den Normallauf und unterhalb von 10^{-4} mm für Einzelstreuung verlieren die Werte ihre Genauigkeit!

Weiter erkennt man aus der Kurve, daß mit sinkender Schichtdicke die Bildhelligkeit steigt. Durch das Verhältnis von durchgelassenem Strom J_{Durchg} zum Anfangsstrom J_0 in der Kurve ist dies wiedergegeben. Es sinkt also die Belichtungszeit und damit die Belastung des zu untersuchenden Materials. Für die Aufnahme besonders empfindlicher organischer Objekte, bei der man zur Vermeidung jeglicher Elektronenstrahlenzerstörungen der Feinstrukturen, z. B. die Scharfeinstellung an einem unempfindlichen Testobjekt vornimmt, ist die Herabsetzung der Belichtungszeiten von entscheidendem Wert. Dabei bleibt die Intensitätsverteilung, der in Prozent ausgedrückte Intensitätsunterschied zwischen den Strukturen nahezu gleich, und erst bei extrem dünnen Schichten von 10^{-5} bis 10^{-7} mm und darunter im Falle der Einzelstreuung müssen wir ein stetes Einmünden der Kurven der Abb. 4 in den gemeinsamen Wert 1 annehmen. Die Notwendigkeit, möglichst dünne Schnitte zu erzielen, wird für die elektronenoptische Untersuchung von Geweben auch hier eindeutig herausgestellt.

Was die Veruntreuung des Weges der Elektronenstrahlen durch räumliche Elektronenstreuung im organischen Objekt anbetrifft, so kann man sich an Untersuchungen *M. von Ardennes*[17] halten.

Danach erfährt z. B. ein 50 eKV-Elektronenstrahlenbündel in einer homogenen Plasmaschicht eine derartige Verbreiterung, daß man mit einem Auflösungsvermögen von 10^{-5} mm nur 10^{-4} mm tief in organische Präparate hineinsehen kann. Denkt man daran, daß man jedes Präparat von zwei Seiten anschauen kann, so könnte man nur $2 \cdot 10^{-4}$ mm dicke organische Präparate untersuchen, wenn man ein Auflösungsvermögen von 10^{-5} mm des EM erwartet. Je dicker die Schnitte werden, um so breiter wird der Streukegel der Elektronen, die von einer sichtbar zu machenden Struktur ausgehen. Anders gesagt, wird aus der einen Punkt abbildenden Elektronensonde ein breites Strahlenbündel beim weiteren Verlauf durch die homogene Schicht. Sollen z. B. zwei in einer Folie in der dem Auflösungsvermögen gleichen Entfernung von 10^{-5} mm befindliche Punkte abgebildet werden, so werden die abbildenden feinen Elektronensonden in ihrem weiteren Lauf durch die Schicht verbreitert und laufen schließlich ineinander, ohne daß die Objektivlinse eine Trennung dieses verschmolzenen Streukegels noch vornehmen kann. Für Schnitte von 1 μ wird man bestenfalls ein Auflösungsvermögen von $0{,}5 \cdot 10^{-3}$ mm erwarten können, so daß die maximale Leistung des Lichtmikroskops mit $0{,}16 \cdot 10^{-3}$ mm für violettes Licht bei schräger Beleuchtung noch nicht einmal erreicht ist. Während sich also der chromatische Fehler durch die magnetische bzw. elektrostatische Linse dadurch verringern läßt, daß man nur kleinste Aperturen wählt, um die stärker chromatisch gestreuten Randstrahlen auszuschalten und in der Zukunft auch sicher achromatische Elektronenlinsen entwickelt werden, so ist die Herabsetzung der räumlichen Streuung zur Erzielung übermikroskopischer Auflösung allein durch Verringerung der Schichtdicke, durch Gewinnung dünnster Mikrotomschnitte der Größenordnung von 10^{-4} mm und darunter zu erreichen.

Die Aufladung.

Als letzter Faktor der Beeinflussung der abbildenden Elektronenstrahlen durch das Objekt haben wir die elektrostatischen Kräfte zu nennen. Diese kommen in der Objektschicht durch die negative Aufladung durch absorbierte Elektronen zustande. Die negative Aufladung ist direkt proportional der Absorption von Elektronen im organischen Objekt und umgekehrt proportional dem Leitvermögen der Substanz. Für Gewebeschnitte aus organischem Material sinkt im Hochvakuum von 10^{-3} bis 10^{-4} mm Hg bei nahezu völligem Entzug auch des kolloidal gebundenen Wassers die an sich schon geringe Leitfähigkeit des organischen Materials sehr schnell, da jeder Ladungsabfluß durch die Ionisierung der Salze bzw. Kolloide ausfällt.

Die Aufladung kann deshalb beachtliche, die Bildgüte verschlechternde Werte erreichen. Die Aufladung haben wir an den Grenzen der Objektstrukturen und an den Oberflächen der Gewebeschnitte zu erwarten. Im Beispiel der Abb. 5 haben wir Aufladungserscheinungen einmal an der Oberfläche des Schnittes, das andere Mal im Innern desselben an dem Zellkern K angenommen. Da die Absorption und damit die Aufladung proportional der Schichtdicke ist, ist bei dickeren Schnitten die Aufladung größer als bei dünnen Schnitten. Ist die Oberfläche des Schnittes eben und sind die Schnittflächen wie in Abb. 1 parallel, so bewirkt die Aufladung der Schnittoberfläche keine Streuung der Elektronen, und damit keine Bildverschlechterung. Ist die Oberfläche dagegen aufgerissen, uneben, so wächst mit der Aufladung die Bilduntreue, da die an den Erhebungen der Schnittflächen entstehenden Potentialgebirge eine Ablenkung der abbildenden Elektronenstrahlen hervorrufen. Die abstoßende Kraft solcher Potentialgebirge gegeneinander kann so groß sein, daß es zum Zerreißen, ja zur vollständigen Auflösung der spröden, trockenen Schnitte während der Beobachtung im EM kommen kann.

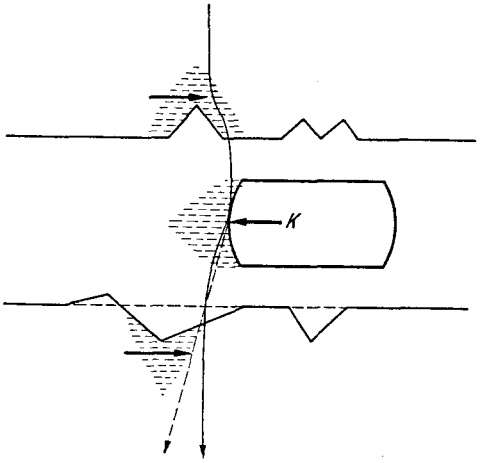


Abb. 5.

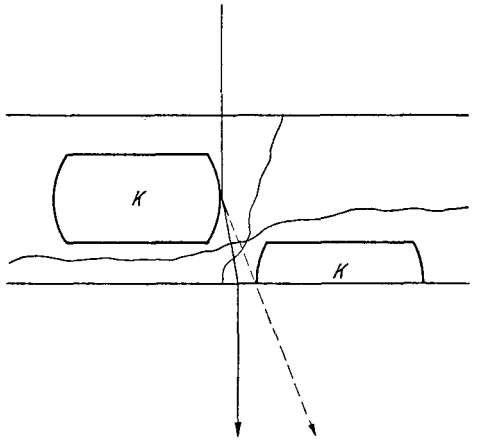


Abb. 6.

Zu der Forderung nach Herstellung dünnster Gewebeschnitte für die elektronenübermikroskopische Untersuchung tritt hier noch die, möglichst planparallele Schnitte zu erzielen. Ferner tritt im Innern des Schnittes zwischen Zellkern K und Zelleib Z eine Potentialdifferenz auf, die durch die verschieden hohe Absorption der beiden Medien hervorgerufen wird. Dieses Potentialgefälle bewirkt ebenfalls eine zusätzliche Winkelstreuung der Elektronenstrahlen. Da diese Potentialgebirge

parallel zu den Grenzen der jeweiligen Objektstruktur verlaufen, ist die zusätzliche Ablenkung der Elektronenstrahlen in dünnen Folien winkeltreu und die Verzerrung und Auflösungsminderung im Elektronenbild zu vernachlässigen.

Liegen jedoch mehrere Objektstrukturen mit Potentialgefällen übereinander, so tritt, wie in Abb. 6 gezeigt, eine Mehrfachstreuung ein, die nun eine merkbare Verzerrung und Schärfeminderung zur Folge haben kann. Liegen also, wie in Abb. 6, mehrere Kerne übereinander, so wird der Elektronenstrahl mehrfach gebeugt. Die Güte des elektronenübermikroskopischen Bildes bei der Auflösung innerer Objektstrukturen im Hinblick auf die Aufladung ist also auch hier um so besser, je dünner der Gewebeschnitt ist.

Parallel zur Ladungsaufnahme geht die Erwärmung des organischen Objektes durch die Elektronenstrahlen. Sie ist proportional dem Energieverlust der Strahlung in der Schicht und setzt sich zusammen aus der Absorption und dem Geschwindigkeitsverlust der Elektronen im Objekt. Sie ist damit direkt proportional der Dicke des Gewebeschnittes.

Aufladung und Erwärmung der Objekte lassen sich außer durch Herstellung dünnster Gewebeschnitte auch durch andere von mir zum Teil erstmalig beschriebene oder erstmals angewendete Verfahren[9a] herabsetzen. Solche Methoden sind z. B. die intermittierende Bestrahlung der organischen Objekte durch pendelnde Elektronenstrahlen[18], die Kühlung der Objekte mit flüssiger Luft[5b], die Anwendung einer Objektkammer mit ionisierender Luft[9a], und ferner die Aufbringung des Objektes auf Metallfolien oder die Kathodenbestäubung der Gewebeschnitte mit gut leitenden Metallen[18].

Die genannten Verfahren beschränken sich in ihrer Wirkung jedoch lediglich auf die Herabsetzung der Erwärmung und Aufladungsstörung im Objekt, während die Minderung der Schnittdicke alle Faktoren gleichmäßig herabsetzt, so daß auf die genannten Methoden hier nicht eingegangen werden soll.

Die elektronenoptische Bildentstehung.

Wie wir aus den vorhergehenden Erörterungen sahen, ist die Größe der jeweiligen Beeinflussung der Elektronenstrahlen in der organischen Objektschicht abhängig von der Dicke und von der Dichte des Materials; nach *Lenard* kurz von der Massendicke des Objektes. Zwei nebeneinanderliegende Objekte gleicher Dichte und gleicher Dicke zeigen demnach die gleiche elektronenoptische Beugung und sind im Bilde des EM demnach nicht sichtbar. Vergegenwärtigen wir uns, daß das spezifische Gewicht der in Frage kommenden organischen Verbindungen nur wenig in den Zellen schwankt und selten die in den Beispielen angegebene maximale Differenz von 1,0—1,3 hat, so müßten die Elektronenbilder von Gewebeschnitten ziemlich kontrast- und strukturlos ausfallen. Das

Gegenteil ist der Fall! Wie ich bereits an mehreren Beispielen beobachten konnte, zeigen die Aufnahmen von Zellen im EM ohne Färbung erstaunlich gute Kontraste, so daß wir auf eine Anfärbung der gewünschten Objektstrukturen durch Hebung des spezifischen Gewichts mittels Metallsalzen und dgl. bisher gänzlich verzichten konnten. Den Grund zu diesem Kontrastreichtum haben wir nicht allein in der überaus kleinen Öffnung der elektronenmikroskopischen Objektive in Verbindung mit der räumlichen Streuung der Elektronenstrahlung zu suchen. Meiner Meinung nach hängt der Kontrastreichtum von anderen Faktoren mit ab. Die elektronenoptische Abb. 7 von in Gelatine eingebetteten Bakterien ist ein gutes Beispiel für diese Erscheinung. Die Aufnahme ist mit einem relativ großen Öffnungsverhältnis $D/F = 0{,}1$ der magnetischen Linse gemacht worden, so daß die in Abb. 4 berechnete Intensitätsmodulation zwischen Zellschicht und ungefärbtem Zellkern um das 100fache sinkt.

Es ist nun bekannt, daß Wasser- und Wasserstoffverbindungen erhöhte Absorptionsfähigkeit für Elektronenstrahlen haben; höher als ihrer Dichte zukommt[12c].

Bei der Feststellung des Umwegfaktors B für organische Stoffe bei Berechnung der chromatischen Streuung haben wir bereits nach den Angaben *Lenards*[12c] die Abhängigkeit vom Molekulargewicht bei organischen Verbindungen kennengelernt. Da nun der Umwegfaktor B das Verhältnis der Länge des wirklichen Elektronenweges im Material zum Elektronenweg in Strahlrichtung bedeutet, ist die Beziehung des Umwegfaktors zur räumlichen Elektronenstreuung und zur Intensitätsmodulation gegeben. Berechnungen, Versuche und dgl. für den Umwegfaktor B für organische Verbindungen und seine Einbeziehung in die Formeln für die räumliche Elektronenstreuung usw. liegen meines Wissens noch nicht vor. Dagegen gibt es verschiedene Beobachtungen. So konnte ich z. B. feststellen, daß organische Häutchen (z. B. Gelatinemembranen) um so dunkler im elektronenoptischen Bilde erscheinen, je kürzer sie im Vakuum dem Wasserentzug ausgesetzt waren. Die gleiche Beobachtung wurde auch nach Mitteilung im Forschungsinstitut der AEG bei elektronenoptischer Betrachtung von Fliegenflügeln gemacht, wie mir kürzlich mitgeteilt wurde. — Auch für die Haltbarkeit der Gewebe gegenüber der Elektronenstrahlung ist der Wassergehalt der Substanz von entscheidender Bedeutung. Es stehen Wassergehalt und Haltbarkeit nach meinen Beobachtungen nicht in einfacher Proportion, sondern die Haltbarkeit der Gewebeschnitte und Folien wächst zunehmend mit dem Entzug auch des letzten schon kolloidal gebundenen Wassers. Tagelang evakuierte organische Folien zeigen z. B. eine ausgesprochen große Resistenz gegenüber allen Einflüssen der Elektronenstrahlung. Da diese Beobachtungen einer theoretischen und versuchsmäßigen Untermauerung noch entbehren, soll diese Beeinflussung der Elektronenstrahlen durch Wasser oder wasserstoffhaltige organische Verbindungen nur deshalb erwähnt

werden, weil sie die Perspektive einer überaus großen Variationsmöglichkeit der Methoden der elektronenübermikroskopischen Untersuchung eröffnet. Bestätigt es sich nämlich, daß die Beeinflussung der Elektronenstrahlen nicht nur von den Kräften der Atome abhängt, sondern ebenso von den Eigenarten des Molekülbaues, so bietet sich die Möglichkeit für die elektronenmikroskopische Forschung, gewünschte Objektstrukturen, die nicht im Elektronenbild sichtbar sind, mit organischen Stoffen zu färben. Dies gibt uns eine ungleich höhere Auswahl von Färbemitteln für die Elektronenmikroskopie in die Hand als die Dichtefärbung mit Metallsalzen, wobei man auf die Vermeidung von Artefakten im Objekt ungleich besser achten kann.

Die Tiefenschärfe der elektronenoptischen Objektive.

Hat nun die voranstehende Erörterung der Absorption, der chromatischen Streuung, der räumlichen Streuung und der elektrostatischen Kräfte im Objekt die Notwendigkeit der Erzielung besonders dünner Gewebeschnitte aufgezeigt, so fordert ferner die große Tiefenschärfe der elektronenübermikroskopischen Objektive gebieterisch die Herstellung dünnster Schnitte. Während die Tiefenschärfe des Lichtmikroskops äußerst gering ist und ein Zerlegen, ein Durchsuchen der Gewebeschnitte in der Tiefe mit kleinsten Abständen zuläßt, ist die Tiefenschärfe des EM wegen der Kleinheit der wirksamen Apertur außerordentlich hoch.

Versteht man unter Tiefenschärfe diejenige Strecke in Millimeter, um die das Objekt in Richtung der optischen Achse verschoben werden kann, bis die Unschärfe des Bildes gleich dem Auflösungsvermögen wird, so findet man z. B. für eine Apertur von 0,005 des Objektivs und ein Auflösungsvermögen von 10^{-5} mm eine Tiefenschärfe des Elektronenobjektivs von $4 \cdot 10^{-3}$ mm oder, anders gesagt, daß alle Strukturen eines 4 μ-starken Gewebeschnittes z. B. im Elektronenbild abgebildet werden, während z. B. das Lichtmikroskop in der Lage ist, Ebenen von 0,2 μ getrennt zu beobachten. Das laterale Auflösungsvermögen der Sichtbarmachung kleinster Objektteilchen in der Ebene und das vertikale Auflösungsvermögen zur Trennung der Strukturen in der Tiefe hat also beim Lichtmikroskop das günstige Verhältnis von 1:1, während es für das Elektronenmikroskop im genannten Beispiel das sehr ungünstige Verhältnis von 1:400 annimmt.

Selbst wenn die vorher geschilderte Beeinflussung der Elektronenstrahlen im Objekt wegfiele, müßte man zur Vermeidung der Überdeckung der Strukturen im Elektronenbilde darauf bedacht sein, möglichst dünne Schnitte weit unter 1 μ Dicke herzustellen.

Die elektronenoptische Abb. 7 von in Gelatine eingebetteten Bakterien gibt uns einen anschaulichen Einblick über die Größe der geschilderten Beeinflussung der Elektronenstrahlen durch das Objekt bzw. auch über die Tiefenschärfe des Objektivs. Wie die zugehörige schematische

Zeichnung zeigt, spannt sich das Gelatinehäutchen zwischen den Drähtchen eines engmaschigen Drahtnetzes. Das Häutchen wird in der Weise hergestellt, daß man ein äußerst engmaschiges Drahtnetz in eine 1%ige Gelatinelösung eintaucht, diese leicht abtupft und dann abtrocknen läßt. In der Mitte der Netzmaschen ist die Membran so dünn, daß sie Interferenzfarben zeigt, während sie zum Rande des Netzes hin an Dicke zunimmt und die Bakterien inmitten der Gelatineschicht liegen. Während

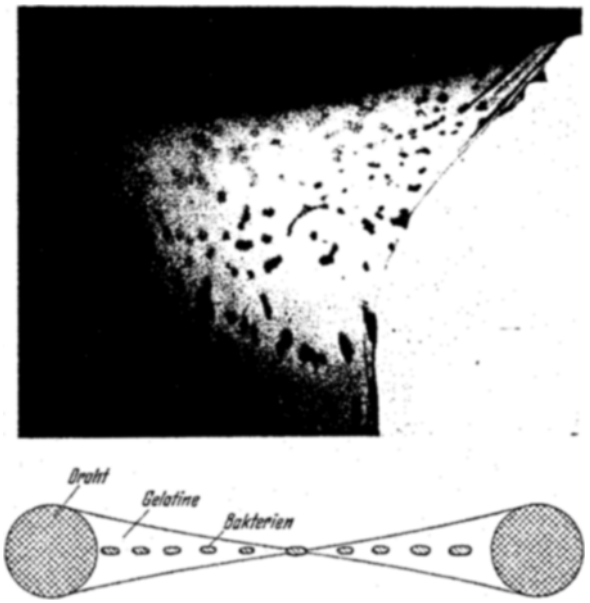


Abb. 7. Bakterien in Gelatine eingebettet. Abbildungsmaßstab 2500 : 1. Abnahme der Auflösung an den Rändern des Netzes. Entnommen aus: *Krause:* Das magnetische EM und seine Anwendung in der Biologie, Kolloidchemie und Medizin. Radiologica 3, H. 3—4, 132 (1938).

nun die in der Mitte liegenden Bakterien scharf abgebildet sind, sind die am Rande in der dicken Schicht liegenden unscharf, verschwommen abgebildet, eben weil die Absorption, die chromatische und die räumliche Streuung, die elektrostatischen Kräfte an den Grenzflächen die Elektronenstrahlen in der Gelatinefolie beeinflussen und überdies die große Tiefenschärfe des Objektivs alle übereinanderliegenden Strukturen zur Abbildung kommen läßt und es zur Überdeckung verschiedener Objektteile im Elektronenbilde kommt.

Die theoretischen Grundlagen der Herstellung dünner Schnitte.

Nach den vorstehenden Ausführungen haben wir gesehen, daß für die elektronenübermikroskopische Untersuchung von Geweben die Schnitte zwei Eigenschaften besitzen müssen:

1. Die Schnitte müssen weniger als 10^{-3} mm dick sein.

2. Die Schichten müssen ebene, planparallele Oberflächen aufweisen.

In gewissem Maße besteht für die lichtmikroskopische Forschung diese Forderung nach Erreichung ebenmäßiger, dünner Schnitte auch. Die mit Erfolg angewendeten Verfahren sind aus der Praxis entwickelt, worden, und man kam mit verschiedenen Einbettungsmethoden und den zur Verfügung stehenden Mikrotomen zum Ziel, ohne sich über die theoretischen Grundlagen des Schneidevorganges allzu viele Kopfschmerzen zu machen. Anders muß man vorgehen für die Schnittgewinnung bei der Untersuchung von Geweben mit dem Elektronenmikroskop, bei der es gilt, das Allerletzte herauszuholen. Hier muß man alle Faktoren, die beim Schneiden von organischen Geweben in Betracht kommen, in ihrer Größenordnung bestimmen und in Beziehung setzen.

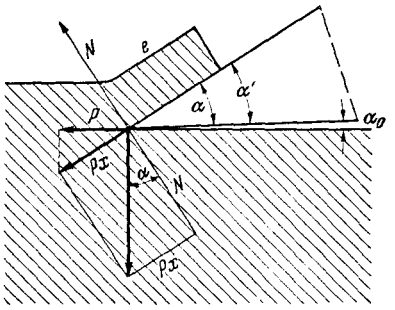


Abb. 8.

Vergegenwärtigen wir uns die beim Schneiden auftretenden Kräfte nach der Abb. 8, so ergibt sich für die Schubkraft P_t, die in Richtung der Messeroberfläche wirkt, die Beziehung

$$P_t = N \operatorname{tg} \alpha,$$

wobei N die Kraft ist, die senkrecht zur Messeroberfläche wirkt und die nötig ist, um den Schnitt S von der Block B abzuheben und α der Winkel zwischen oberer Messerfläche und der Oberfläche des Blockes B ist! Der Winkel α setzt sich zusammen aus dem Facettenwinkel des Messers α' und dem Winkel α_0, der Neigung des Messers gegen die Blockoberfläche. Obige Gleichung zeigt, daß wir zur Gewinnung der Schnitte um so geringere Kraft aufwenden müssen, je kleiner der Winkel α ist. Je kleiner also der Facettenwinkel des Messers α' und der Krümmungsradius an der Schneide bei kleinster noch möglicher Neigung α_0 gegen die Blockoberfläche ist, um so geringer wird der Druck $P = P_t \cdot \cos \alpha$ in der Schnittrichtung gegen die organische Substanz. Dieser Druck bewirkt erstens ein Zusammenpressen, Stauchen der organischen Substanz vor dem Messer her und zweitens eine Knickung des schon abgehobenen Schnittes S. Im ersten Falle wird der Schnitt dicker als eingestellt wurde, und im zweiten Falle wird eine Verformung und Aufsplittern des gesamten Schnittes verursacht. Der Schnitt wird in parallel zur Messerschneide liegende Bälkchen aufgefasert, so daß eine Verwendung für die Untersuchung unmöglich wird. Sowohl der Facettenwinkel als auch der Krümmungsradius der Messerschneide können nun nicht beliebig herabgesetzt werden, da durch das Messermaterial und dessen Abnutzung Grenzen gesetzt sind. So entstehen um so mehr Scharten im Messer,

je kleiner die beiden Werte gehalten werden. Die Scharten entstehen dadurch, daß beim Schleifprozeß Metallkrystalle aus der Schneide gerissen werden. Je dünner die Schneide, je kleiner der Facettenwinkel ist, um so tiefer werden die Scharten. Die Oberfläche der Schnitte wird also nicht mehr eben, sondern ist schrundig und zerfurcht. Solche Schnitte sind für die elektronenoptische Abbildung wegen der oben beschriebenen elektrostatischen Aufladungserscheinungen aber unbrauchbar. Das Elektronenbild der Schneide einer Rasierklinge (Abb. 9), eines Messers mit denkbar kleinsten Facettenwinkel und kleinstem Krümmungsradius der Schneide zeigt uns eindringlich diese für die Schnittgewinnung so nachteilige Schartenbildung.

Versuche, die *M. v. Ardenne* zur Herstellung dünnster Messer, z. B. Edelsteinmesser, mit kleinstem Facettenwinkel unter Benutzung besonderer Schleifverfahren ausführte, hatten keine befriedigenden Ergebnisse.

Abb. 9. Elektronenbild einer ungebrauchten Rasierklingenschneide. Abbildungsmaßstab 1000 : 1. Mittlere Schartenbreite 0,04 mm. Aufgenommen mit dem von *F.* und *K. Krause* gebauten magnetischen EM.

Diese Folgerung aus diesen theoretischen Überlegungen ist die, daß zur Gewinnung dünnster ebener Schnitte für die elektronenoptische Untersuchung nicht Mikrotommesser allerkleinsten Facettenwinkels verwendet werden können, sondern stabilere Messer größeren Facettenwinkels, die an der Schneide allerkleinste Schartenbildung aufweisen. Der große Facettenwinkel solcher Messer ebener Schnittkante führt jedoch zum Anwachsen des Anpreßdruckes und damit zur Stauchung und Knickung der Schnitte, wie sie oben beschrieben wurde.

Als weiteren Faktor, der die Verunstaltung der Gewebeschnitte bewirkt, müssen wir die Reibungskraft T pro Zentimeter Schnittlänge ansehen, für die die Beziehung

$$T = \mu \cdot N \cdot \cos \alpha$$

gilt, wobei μ die Reibungsziffer und N der senkrecht zur Blockoberfläche an der Schneide ansetzende Druck ist, der sich aus dem Gewicht des Schnittes und dem Widerstand des Schnittes gegen Formveränderung zusammensetzt. Die Reibung nimmt mit zunehmender Flächengröße des Schnittes zu. Die Reibung muß zum Anpreßdruck addiert werden und erhöht so die stauchende Wirkung.

Wie schon erwähnt, wird der Gewebeschnitt im wesentlichen auch auf Knickung beansprucht. Da der Schnitt an dem einen Ende mit dem Gewebeblock zusammenhängt und mit dem anderen Ende auf der Messeroberfläche aufliegt, wird man zur Erfassung der Größe der Knikkung die *Euler*sche Formel verwenden können. Die Knickkraft[19a] ist:

$$K = \frac{\pi^2}{4} \cdot E \cdot \frac{J}{l^2} \cdot C,$$

wobei E der Elastizitätsmodul, J das Trägheitsmoment und l die Länge des freischwebenden Schnittes zwischen seinem Ursprung am Gewebeblock und dem Schubpunkt der Messeroberfläche. C ist eine von der Befestigung der Stabenden abhängige Konstante. Für das Trägheitsmoment[20] des rechteckigen Querschnittes gilt

$$I = \frac{b.h^3}{12},$$

wobei b die Länge des Schnittes in Schnittrichtung und h die Dicke des Schnittes ist! Während also der Druck auf den Block und damit auch die Stauchung des Schnittes unvermindert bleibt, sinkt die Knickfestigkeit des Schnittes mit der dritten Potenz der Schnittdicke h. Eine Senkung der Schnittdicke von 10^{-3} auf 10^{-4} mm würde also eine 1000fache Senkung der Knickfestigkeit mit sich bringen. Da die Knickfestigkeit eines 10^{-3} mm dicken Schnittes an sich schon ungeheuer gering ist und es nur sehr selten gelingt, solche Schnitte mit den bisherigen Mikrotomen zu erzielen, wird es ganz klar, daß die bisherigen Schneideverfahren für die Gewinnung dünnerer Schnitte für elektronenübermikroskopische Zwecke unbrauchbar sind.

Das Dachschnittverfahren[27].

M. v. Ardenne, der sich auch mit der Theorie und Praxis des Schneidens für elektronenoptische Zwecke befaßte, umgeht diese Schwierigkeiten durch seine Keilschnittmethode[21]. Er gewinnt Mikrotomschnitte dünnster Schichtdicke dadurch, daß er nicht planparallele Schnitte, sondern keilförmige Schnitte schneidet und die dünnsten Stellen des Keils für die elektronenmikroskopische Untersuchung verwendet. Praktisch geht er so vor, daß er zuerst das Objekt plan vorschneidet, dann eine Deckschicht gleicher Härte (z. B. Paraffin auf den in Paraffin eingebetteten Gewebeteil) aufpinselt und zuletzt das Objekt um einen kleinen Winkel schwenkt und somit Keilschnitte erzeugt, die nach Auflösen der Deckschicht schon erstaunliche dünne Gewebsschichten an der Keilspitze als Resultat zeitigten. Dennoch sind keine elektronenmikroskopischen Bilder von solchen Keilschnitten bekanntgeworden[22].

Das von mir vorgeschlagene Dachschnittverfahren lehnt sich an diese Methode an und hat ebenfalls keilförmige Schnitte als Ergebnis. Es unterscheidet sich von dem Prinzip der Keilschnittmethode darin grundsätzlich, daß man zuerst nach der Abb. 10 den prismatischen Block a aus Paraffin oder dgl. wie ein Dach zurechtschneidet. Das geschieht in der Weise, daß man entweder den Block a einmal in der Richtung der Kante EF, das andere Mal in Richtung der Kante FD neigt und die Lage des Messers unverändert läßt oder aber, indem man das Messer schwenkt und den Block fest läßt. Beide Arbeitsweisen sind von gleicher Wirkung und sind abhängig vom Bau des jeweils benutzten Mikrotoms.

Die Keilstücke b und b_1 werden hierdurch abgeschnitten und es bleibt ein dachartiges Gebilde $FDE = c$, an dem der endgültige Schnitt derart

angesetzt wird, daß das Messer in Richtung der Grundfläche parallel zum Dachfirst geschnitten wird. Die in der Nähe der Punkte *D* und *E* liegenden Teile des Schnittes werden für die Untersuchungen im Mikroskop verwendet, da hier besonders dünne Materialschichten entstehen. In der Zeichnung ist ein solcher Ausschnitt des Objektes durch das Dreieck *DHG* dargestellt.

Das Dachschnittverfahren, bei dem auch die Aufbringung einer Deckschicht nach *M. v. Ardenne* angewandt werden kann, hat einen Vorteil insofern, als durch das dachartige Zuschneiden ein versteifendes Profil entsteht, wodurch die Stauchung und Knickung der zu schneidenden Substanz herabgesetzt wird.

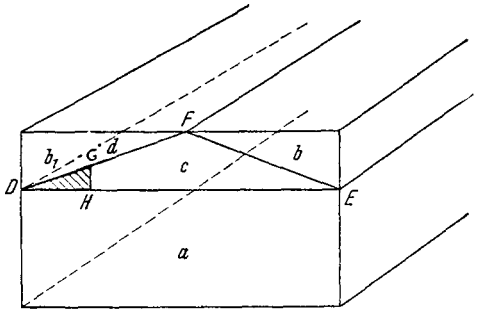


Abb. 10.

Inwieweit nun die praktische Arbeit mit dem Dachschnittverfahren Vorteile gegenüber der Keilschnittmethode zeitigt, kann noch nicht gesagt werden, da mir Versuche aus Kriegsgründen versagt waren.

Beide Verfahren haben nun den großen Nachteil, daß nur sehr kleine Schnittflächen, nämlich die Keilspitzen, der elektronenmikroskopischen Untersuchung zur Verfügung stehen. Trotzdem Schnittformate von 0,1 · 0,1 mm bereits für die elektronenmikroskopischen Arbeitsmethoden ausreichen, wird der Gewebeforscher und besonders der Pathologe den Mangel an Objektübersicht vermissen. Es ist immer wünschenswert, ein größeres Objektgebiet erst bei kleinerer Vergrößerung zu betrachten, ehe man die übermikroskopische Vergrößerung einstellt.

Ein zweiter Nachteil ist der, daß in der Praxis der Schnitt nicht im idealen Sinne, wie in der Abb. 8 dargestellt, durch den Schnitt der Messerschneide von der Unterlage getrennt wird, sondern es läuft immer und besonders bei sprödem Material wie Paraffin der Messerschneide ein Spalt voraus (Abb. 15). Die Länge dieses Spaltes l ist identisch mit der in der *Euler*schen Formel für die Knickfestigkeit des einseitig gespannten Stabes genannte Länge l des freischwebenden Schnittes zwischen seinem Ursprung am Gewebeblock und dem Punkt des Schnittes, wo die Schubkraft P_t des Messers ansetzt. Der Schnitt wird also durch die Keilkraft *N* von seiner Unterlage abgesprengt, und somit wird die Unterfläche des Schnittes im übermikroskopischen Sinne ebenso uneben, wie wir es im makroskopischen von der Spaltfläche eines mit dem Beil gespaltenen Holzklotzes oder von dem zerfransten Rand eines zerrissenen Tuches oder Papiers kennen. Die Länge des Spaltes l ist abhängig von der Härte

und der Elastizität des Materials. Bei in hartem und sprödem Material eingebetteten Gewebe werden wir stets einen Spalt erwarten müssen (Abb. 15).

Wird das Einbettungsmittel dagegen weich und elastisch, z. B. Celloidin, so werden wir mehr an ein plastisches Fließen beim Schneiden denken müssen, wie es die Abb. 16 darstellt.

Bei der Entstehung der Schnitte können wir uns ähnliche Vorgänge vorstellen, wie sie der Ingenieur bei der spanabhebenden Bearbeitung von metallischen Werkstücken in der Drehbank z. B. genau untersucht hat[23]. Man unterscheidet hier den Scher- oder den Fließspan. Beide sind von den Schervorgängen und Knickvorgängen beim Schneiden abhängig und entstehen bei Überwindung der im Material auftretenden Spannungen. Beim Scherspan treten bei gelegentlicher erheblicher Scherung Scherbrüche auf, die wir auch von Mikrotomschnitten kennen, wenn wir besonders spröde Einbettungsmittel (z. B. hartes Paraffin) wählen. Der Mikrotomschnitt wird dann in feine Bälkchen parallel zur Messerschneide aufgespalten. Der ideale Schnitt ist auch für uns der Fließspan, der entsteht, wenn in jedem Zeitpunkt kleinste Kräfte kontinuierlich einwirken.

Der Reißspan, eine völlige Deformierung des Schnittes, hat ein explosionsartiges Vorreißen des Materials zur Voraussetzung und kann nur bei sprödestem Werkstoff bzw. bei ruckartigem Anschnitt beobachtet werden.

Der entstehende Spalt l der Länge füllt sich in Wirklichkeit beim Schneidevorgang mit Spänchen und Schürfteilchen des Gewebeblockes. Es bildet sich ein „Schneidenansatz“[23]. Die Größe und Länge des Spaltes ist nicht allein von der Sprödigkeit des Materials, sondern auch von der Härte und anderen Eigenschaften und von der Schnittgeschwindigkeit abhängig. Bei Zunahme der Schnittgeschwindigkeit nimmt der Schneidenansatz und damit die Spaltlänge l ab.

Die besprochenen elektrostatischen Ablenkkräfte an den unebenen Begrenzungsflächen dieser selbst für die Elektronenmikroskopie dünnen Schnitte nach der Keilschnittmethode und dem Dachschnittverfahren werden die Bildgüte ganz wesentlich beeinflussen. Wir müssen also andere Wege gehen und andere Möglichkeiten suchen.

Das Ultraschallmikrotom[28].

Solche Wege zur Vermeidung der geschilderten Schwierigkeiten sind gegeben in der Erfahrungstatsache, daß man beim Schneiden mit dem Mikrotom durch die Schrägstellung des Messers die Schärfe erhöht. Man setzt dadurch den Winkel zwischen Schnittrichtung und Messerschneide, den man die Deklination beim Mikrotom nennt, von 90° auf kleinere Werte bis z. B. 30° herab. Außer vom Schneiden- oder Facettenwinkel ist die Schärfe des Messers von der Länge des Weges abhängig, auf dem

die Steigung des gegebenen Schneidenwinkels überwunden werden muß. Ist die Deklination bei Querstellung 90^0, so ist der Steigungswinkel gleich dem Facettenwinkel. Je schräger man das Messer einstellt, um so länger ist der Steigungsweg, und um so besser schneidet es. Das Hin- und Herbewegen des Messers, wie es z. B. jeder beim Schneiden von Wurst übt, kann man sich als die Verlängerung des Steigungsweges bzw. die Verkleinerung des Steigungswinkels veranschaulichen, und zwar um wesentlich größere Faktoren, als es die bloße Neigung des Messers gegen die Schnittrichtung vermag.

Die Bewegung des Mikrotommessers müßte demnach die Lösung des Problems bringen, da mit dem Sinken des Winkels die Knickfestigkeit

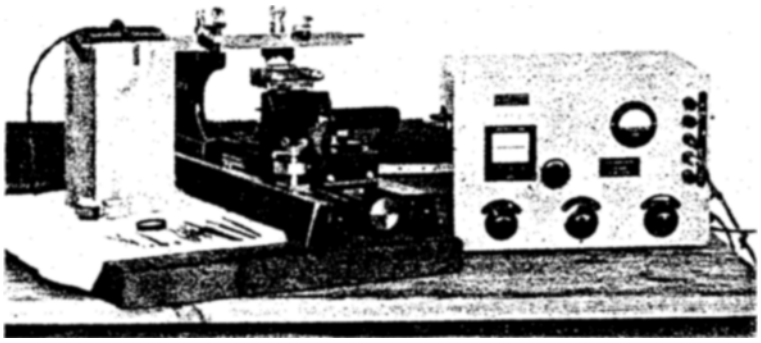


Abb. 11. Ultraschallmikrotom bei schwingendem Messer.

steigt und mit dem Wert $\alpha = 0$ den theoretischen Wert $K = 0$ annimmt! Desgleichen sinkt der Anpreßdruck, die aufzuwendende Schubkraft des Messers und damit die Stauchung des Objektes vor dem Messer her. Dies bewirkt wiederum, daß der vor der Messerschneide herlaufende Spalt und seine Länge l immer kleiner, im Grenzfall $l = 0$ wird und das Spleißen und Spalten des Gewebeblockes durch ein ideelles Schneiden ersetzt wird!

Die Ausführung dieser theoretischen Überlegung scheitert aber bereits im ersten Anlauf an der mechanischen Präzision. Es ist unmöglich, ein Messer mechanische Schneidebewegungen ausführen zu lassen, die in der Horizontalen geringere Differenzen als 10^{-4} mm, die für die elektronenmikroskopische Untersuchung erwünschte Schnittdicke, aufweisen. Sowohl was den planen Schliff als auch die Lagerung des bewegten Messers anbetrifft, müssen wir Toleranzen von mindestens 10^{-2} bis 10^{-3} mm bei präzisester Feinmechanikerarbeit einkalkulieren. Hinzu kommt die Reibung der auf der Messeroberfläche aufliegenden Schnittunterfläche, die zum Reißen, zum Aufsplittern des hauchdünnen Schnittes durch den Zug des bewegten Messers führt.

Die Lösung dieser mechanischen Schwierigkeiten bringt nun das *Ultraschallmikrotom*, das ich auf Grund der vorangestellten Gedanken-

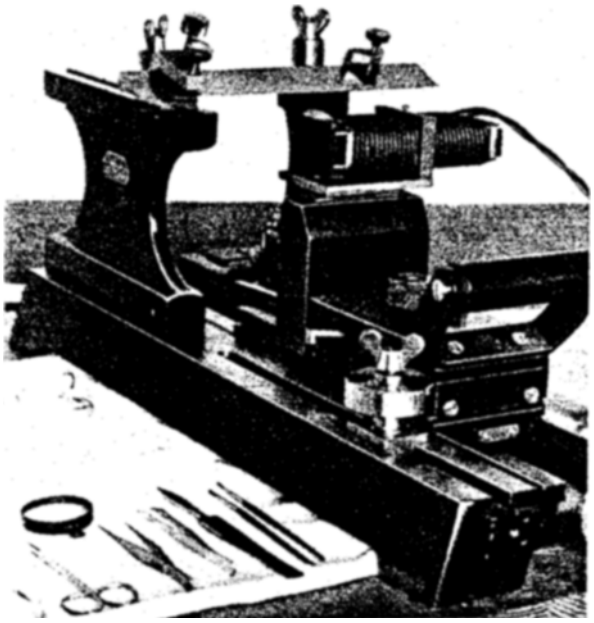


Abb. 12. Ultraschallmikrotom bei schwingendem Objekt und arretiertem Messer.

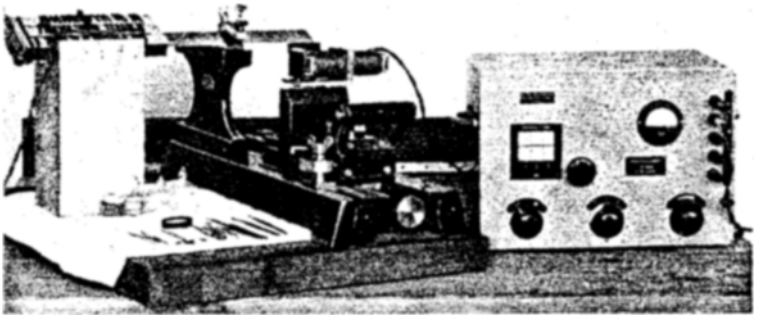


Abb. 13. Ultraschallmikrotom bei schwingendem Messer und schwingendem Objekt.

gänge über den Schneidevorgang entwickelte und bei dem das Mikrotommesser durch Ultraschall in Schwingungen parallel der Messerschneide versetzt wird.

Die Abb. 11, 12 und 13 zeigen verschiedene Ausführungsformen des Ultraschallmikrotoms, die nach meinen Angaben in den Atlaswerken,

Bremen, gebaut wurden. Auf einem 5 cm dicken Brett aus Kiefernholz ist ein Leitz-Grundschlittenmikrotom aufgeschraubt. Auf einem massiven Holzsockel, der fest mit dem Brett verbunden ist, ruht in einem ausgearbeiteten Bett ein aus Nickelblechen hergestellter Magnetostriktionsschwinger, der auf dem Holzsockel festgeklemmt ist. Das eine freie Ende des Schwingers ist plangeschliffen und wird fest an die ebenfalls plangeschliffene rechtwinklig zur Schneide stehende Fläche des Mikrotommessers gedrückt, so daß kein Luftspalt zwischen Schwinger und Messer besteht. Der in Abb. 11 in einer halben Wellenlänge schwingende Schallsender und das in einer Wellenlänge schwingende Mikrotommesser bilden ein gekoppeltes Schwingungsgebilde. Die größte Amplitude der senkrecht zur Schnittrichtung verlaufenden Schwingbewegung des Messers tritt in dessen Mitte auf. Die Befestigungsstellen des Messers sind so gewählt, daß sie mit den Knotenpunkten der stehenden Schwingung des Messers übereinstimmen. — An der Schnittstelle führt das Messer also sehr schnelle hin- und hergehende Bewegungen aus, deren Amplituden sich zwischen 10^{-2} und 10^{-4} mm variieren lassen. Die Bewegungen des Mikrotommessers laufen streng parallel zur Messerschneide, und die vertikale Abweichung liegt bei fester Einspannung des schwingenden Messers in den Knotenpunkten für die Messerschneide weit unter 10^{-5} mm, so daß bei entsprechender Dimensionierung des Querschnitts des Messers die Gewinnung ebener Gewebsschnitte einer Dicke von 10^{-4} mm hinreichender Flächengröße gesichert ist. Die Größe der Herabsetzung der Knickung und Stauchung durch die schwingende Bewegung ergibt sich aus den folgenden Ableitungen. In der Abb. 14 ist die parallel der Messerschneide laufende Bewegung mit c_p, die schneidende Bewegung mit c_s bezeichnet. Im rechtwinkeligen Vektorendreieck gilt für die Diagonale

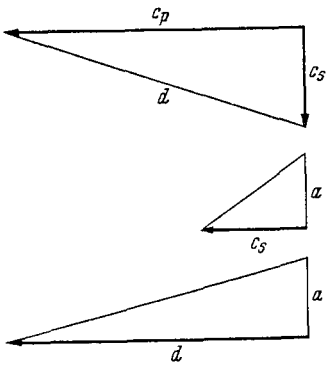


Abb. 14.

$$d^2 = c_p^2 + c_s^2 \text{ oder } d = \sqrt{c_p^2 + c_s^2},$$

für die Steigung der Funktion der Bewegung ergibt sich für

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{a}{c_s};$$

für

$$\operatorname{tg} \gamma = \frac{a}{\alpha} = \frac{a}{\sqrt{c_p^2 + c_s^2}},$$

wobei a die Messerdicke ist. Ein Einsetzen von $a = c_s \cdot \operatorname{tg} \alpha$ ergibt sich für den resultierenden Steigungswinkel

$$\operatorname{tg} \gamma = \frac{c_s \cdot \operatorname{tg} \alpha}{\sqrt{c_p^2 + c_s^2}} \approx \frac{c_s}{c_p} \cdot \operatorname{tg} \alpha \text{ für } c_p \gg c_s.$$

Aus der Gleichung erkennt man, daß mit wachsender Geschwindigkeit c_p parallel zur Messerschneide der Steigungswinkel γ kleiner wird, wie er ebenso mit dem Schwinden der Schubgeschwindigkeit c_s gegen 0 sehr kleine Werte annimmt.

Für das Ultraschallmikrotom soll folgendes Beispiel gewählt werden:

Die Geschwindigkeitsamplitude eines Punktes der schwingenden Messerschneide am Schwingungsbauch ergibt sich aus der Amplitude d_1 und der Schwingungszahl N, als $c_p = d_1 \cdot N$. — Die Amplitude bei magnetostriktiver Erregung in der Grundschwingung liegt in der Größenordnung $d_1 = 1 \cdot 10^{-4}$ mm und die Schwingungszahl $N = \frac{1}{2l}\sqrt{\frac{E}{\varrho}}$, wobei E der Elastizitätsmodul und ϱ die Dichte des Messermaterials ist. Für ein Mikrotommesser von $l = 20$ cm Länge ergibt sich eine Grundschwingungszahl von etwa 12,75 KHZ. Die Amplitude d_1 bei maximaler Erregung ergibt sich zu $2 \cdot 10^{-2}$ mm, so daß die Geschwindigkeit eines bewegten Punktes in der Mitte der Schneide $c_p = 250$ mm/Sek. ist.

Bei der Dimensionierung des Facettenwinkels des im Ultraschall schwingenden Messers müssen wir die Dispersion von Metallen im Ultraschallfeld berücksichtigen, die sich in einer Schartenbildung der Messerschneide auswirkt. Wie vorstehend erläutert wurde, steht die Schartenbildung beim Schleifen in enger Beziehung zum Facettenwinkel, da bei kleinstem Winkel α' leichter Metallkrystalle aus der dünnen Schneide herausgerissen werden können, als aus der kompakten Masse einer Schneide größeren Facettenwinkels. Analog gilt das für die dispergierende Wirkung des Ultraschalls an der Schneide[24], so daß wir zweckmäßigerweise zur Vermeidung allzu häufigen Nachschleifens Facettenwinkel von z. B. 10—20° benutzen werden.

Wir nehmen an, daß der Facettenwinkel α' des Mikrotommessers 10° beträgt. Die Messerbewegung in der Schnittrichtung, die Schnittgeschwindigkeit, soll die Geschwindigkeit von 1 mm/Sek. haben.

Wir haben bereits vorher gesehen, daß die Bildung eines Fließspans das Ziel des Schneidens ist, und daß mit zunehmender Schnittgeschwindigkeit das Auftreten von Scherbrüchen vermieden wird, so daß ein idealer Fließspan gewonnen wird. Diese Untersuchungen von *E. Schwerd*[23] beziehen sich jedoch auf den Fall des stillstehenden Messers! In unserem Falle, bei schwingendem Messer, wird diese Forderung nahezu aufgehoben, wenn die langsame Bewegung in der Schnittrichtung kontinuierlich vonstatten geht. Eine nahezu ideale, stetige Vorwärtsbewegung des Mikrotomschlittens mit der Geschwindigkeit 1 mm/Sek. ist technisch ausführbar.

In unserem Beispiel ist $\operatorname{tg}\gamma = 0{,}000693$. Da die Geschwindigkeit c_s gegenüber der großen Geschwindigkeit des im Ultraschallfeld schwingenden Punktes der Schneidenmitte in der Rechnung vernachlässigt werden

kann, ergibt sich das Verhältnis des nötigen Anpreßdruckes P_{t0} ohne Schallschwingung zum Anpreßdruck P_{ts} mit Schallschwingung zu

$$P_{t0} : P_{ts} \approx c_s : c_p.$$

Die resultierende Komponente des Anpreßdruckes erfährt in unserem Beispiel die Verkleinerung um das 250fache. Bei Senkung der Schnittdicke um das 10fache sahen wir aber, daß die Knickfestigkeit um das 1000fache abnimmt. Die durch Ultraschall erreichte Verkleinerung des Anpreßdruckes P_{ts} wäre demnach um den Faktor 4 noch zu klein.

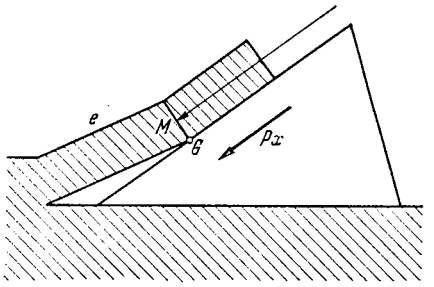


Abb. 15. Schematische Darstellung beim Schneiden von hartem Material. Bildung eines Spaltes vor der Schneide.

Hier bringt die Senkung der Reibung durch Ultraschall die Lösung. Bei Verwendung der *Euler*schen Formel für den auf Knickung beanspruchten Stab haben wir vorausgesetzt, daß die die Knickung des Schnittes bewirkende Kraft in der Mitte, in der Ebene der neutralen Faser des Schnittes angreift. Wie Abb. 15 zeigt, ist dies nicht der Fall, da die Schnittunterfläche über die Messeroberfläche wegrutscht und die knickende Kraft nicht im Punkte M, sondern im Punkte G ansetzt und ferner von der Reibung abhängig ist.

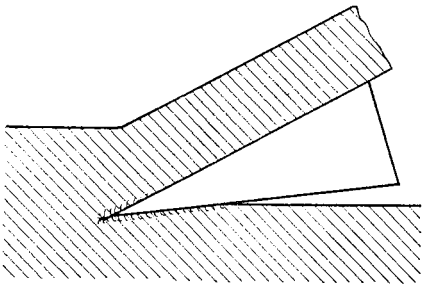


Abb. 16. Schematische Darstellung des Schneidens von weichem elastischem Material. Fließen des Materials vor der Schneide her.

Wir wissen, daß bei Anregung mit Ultraschall die Reibung eines schwingenden Stabes abnimmt und sich dieser wie geölt anfaßt. Die Herabsetzung der Reibung erklärt sich im wesentlichen dadurch, daß die Oberfläche des schwingenden Stabes geglättet wird, weil jeder Punkt der Oberfläche eine schwingende Bewegung ausführt und mikroskopische Rillen, scharfe Ränder und Erhebungen durch die Schwingungen hohe Frequenz verebnet werden.

Die Größe der Reibungsminderung* durch Ultraschall, über die es bisher keine Literatur gibt, können wir formelmäßig wie die Verkleinerung des Steigungswinkels des Messers in unserem Falle von der Bewegung ableiten, die das Messer senkrecht zur Schnittfläche ausführt[19]. Die Abb. 17 zeigt in der Aufsicht einen auf waagerechter Unterlage in gleich-

* Herrn Dr. *Kallmeyer*, Atlas-Werke, Bremen, danke ich für wertvolle Anregungen.

mäßiger Bewegung mit der Geschwindigkeit $v_x = \text{const.}$ gehaltenen Körper C, der durch Befestigung an einem sehr langen Faden der x-Richtung parallel geführt sei. Bewegt sich nun gleichzeitig die Unterlage in y-Richtung mit der Geschwindigkeit v_y, so entsteht eine resultierende Relativbewegung mit der Geschwindigkeit v. Diese bestimmt die Richtung der auf C wirkenden Reibungskraft R, deren Größe stets gleich dem Produkt aus dem Gewicht des Körpers C und dem Reibungsindex ist. Der in y-Richtung fallende Anteil dieser Reibungskraft ist:

$$R_y = R \cdot \frac{v_y}{v_x} \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{v_y}{v_x}\right)^2}$$

$$R_y \approx R \cdot \frac{v_y}{v_x}, \text{ für } \frac{v_y}{v_x} \ll 1,$$

so lange v_y klein gegen v_x ist, ist also auch die Komponente der Reibungskraft in der y-Richtung klein. Setzen wir für v_y die Geschwindigkeit in Schnittrichtung c_s und für v_x die Geschwindigkeit des mit größter Amplitude parallel zur Messerschneide schwingenden Punktes der Messermitte c_p ein und ist der Körper C die Messerschneide S, so haben wir für die in Schnittrichtung resultierende Reibung

$$R_S = R \cdot \frac{c_s}{c_p};$$

für unser Beispiel würde die Reibung R_S und damit die knickende Kraft um das 250fache verkleinert werden.

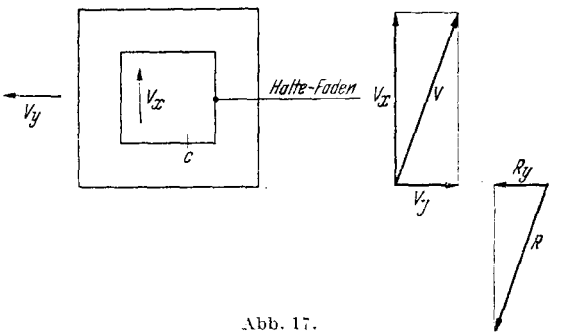


Abb. 17.

Der Gesamtwert der Verkleinerung der Knickkraft ergibt sich aus dem Produkt der resultierenden Schubkraft und der Reibung und ist

$$P_{ts} = \frac{P_t}{c_p^2} \cdot R.$$

In unserem Beispiel würde die Knickkraft um das etwa 65000fache sinken.

Gehen wir davon aus, daß Schnitte von 10^{-3} mm die untere Grenze für das übliche Mikrotom darstellen, so müßte es nach dieser Rechnung gelingen, noch Schnitte von etwa 40mal dünnerer Schnittdicke herzustellen, von $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ mm. Diese Schnitte wären nun für die elektronenübermikroskopische Untersuchung als weitgehend ideal zu bezeichnen, und die eingangs erörterten Fehler der Absorption, der chromatischen und der räumlichen Streuung nebst der Aufladung würden nahezu zu vernachlässigen sein.

Da nun bisher Untersuchungen über die Herabsetzung der Reibung durch Ultraschall fehlen, kann auch die Größe der Herabsetzung des Anpreßdruckes P_{ts} nicht exakt festgelegt werden. Um die Größe der Reibung festzulegen, müßte man Versuche z. B. nach Abb. 18 ausführen, wobei zwei Paraffinklötzchen durch eine Feder gegen die Oberfläche eines Mikrotommessers gepreßt werden. Schwingt die Stahlschneide in senkrechter Richtung zur Papierebene, so müssen bei wesentlicher Herabsetzung der Flächenreibung die Paraffinklötzchen herabfallen. Man könnte die genaue Größe der Herabsetzung der Reibung exakt untersuchen, indem man die Klötzchen fest einspannt und die Schneide nun senkrecht nach unten drückt und die Druckminderung beim Schneiden mißt. Da noch andere Faktoren die Größe der Reibung beeinflussen, erhält man so erst die wahre Größe der Reibungsminderung.

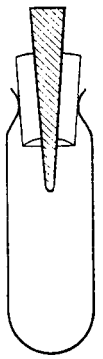


Abb. 18.

Solche Faktoren, die die Reibung beeinflussen, sind z. B. der Schallwiderstand des Schnittmaterials (z. B. des Paraffins) und die Adhäsion des Schnittes an die Messeroberfläche.

Bei dem geringen Schallwiderstand des Paraffins wäre es z. B. im Grenzfall möglich, daß die angedrückte Schneide das Paraffinhäutchen bei ihren Schwingungen mitnimmt, so daß in der Schneidlinie selbst keine gegenseitige Bewegung zustande kommt. In diesem Falle wäre es also nötig, für die Schnittgeschwindigkeit mit dem Ultraschallmikrotom von dem bisher üblichen Einbettungsverfahren abzugehen und neue Einbettungssubstanzen zu suchen, die einen höheren Schallwiderstand aufweisen, bzw. muß unter den bekannten Stoffen das geeignetste Material ausgesucht werden. Hierzu sind lange Versuchsreihen nötig, die mir aus Gründen des Krieges verwehrt waren.

Als weitere Größe, die die Reibung beeinflußt, ist die Adhäsion zu nennen, die den Schnitt an der Messeroberfläche haften läßt. Sie ist direkt proportional zur Reibung und wie diese indirekt proportional zur Spaltstärke δ, und man kann die *Newton*sche Gleichung für den Reibungswiderstand T einsetzen[19a]):

$$T = \eta \cdot f \cdot \frac{v}{\delta},$$

wobei η die Zähigkeit in kg/m², f die Fläche in m², v die Geschwindigkeit in m/Sek. und δ die Spaltstärke in m bedeutet. Es handelt sich hier um den Spalt, der zwischen Messeroberfläche und Schnittunterfläche entsteht. Mit dem Spalt der Länge l, der vor der Messerschneide herläuft, hat der hier besprochene Spalt nichts zu tun. Wie die Abb. 19 veranschaulicht, wird bei einem Schwingen des Messers mit hoher Frequenz, wie sie beim Ultraschall auftritt, die rauhe Oberfläche geglättet und damit die Spaltstärke δ auf die resultierende Spaltstärke δ_s verkleinert,

wodurch der Reibungswiderstand T vergrößert wird. Man erkennt aus der *Newton*schen Formel weiter, daß man die Zähigkeit des Schmiermittels η möglichst klein zu halten hat. Da Luft die kleinste Zähigkeit hat, muß man mit dem Ultraschallmikrotom stets trocken schneiden. Die Benetzung der Messeroberfläche mit Wasser, Alkohol usw., wie sie in der Technik des Schneidens mit den üblichen Mikrotomen oft geübt wird, um das Verhaken der Schnitte an der rauhen Messeroberfläche zu vermeiden, ist beim Schneiden mit dem Ultraschallmikrotom wegen der starken Erhöhung der Reibung also fehl am Paltze. Die Glättung der Messeroberfläche erfolgt hier durch die Schwingung des Messers, wodurch der Schnitt auch gewis ermaßen auf der Messeroberfläche „schwimmt", ohne sich an Rauhigkeiten des Materials zu verhaken. Die Abhängigkeit der Reibung bzw. der Adhäsion von der Spaltstärke bietet uns die Handhabe zur Herabsetzung der Reibung durch Vergrößerung der Spaltstärke.

Die Vergrößerung der Spaltstärke kann man in der Praxis durch die Aufladung des Messers erreichen. Isoliert man den Ultraschallschwinger und das Messer, was sich technisch äußerst einfach erreichen läßt und lädt beide mit einer gewissen Spannung auf, so werden die hauchdünnen Gewebehäutchen aus isolierenden organischen Stoffen von der Messeroberfläche abgestoßen und schweben über der Messeroberfläche. Der entstehende Spalt wird dadurch erheblich verbreitert und die Reibung proportional der Spaltvergößerung herabgesetzt.

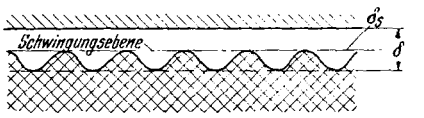


Abb. 19.

Die vorstehenden Überlegungen gründen sich auf die Annahme, daß das Messer in einer Wellenlänge schwingt.

Nehmen wir an, daß es in höheren Oberwellen schwingt, so haben wir die Messerlänge in mehrere Schwingungsbäuche und Knoten unterteilt. Die Amplitude eines auf dem Schwingungsbauch befindlichen Punktes sinkt, während die Frequenz der Schwingung steigt. Die Geschwindigkeit c_p bleibt als Produkt beider Faktoren konstant, so daß die Herabsetzung des Anpreßdruckes durch Minderung des Steigungswinkels und der Reibung die gleiche bleibt. Für die dicht neben dem Schwingungsbauche liegenden Punkte der Schneide sinkt die Geschwindigkeit c_p und wird im Schwingungsknoten = Null. Die Strecke G des Geschwindigkeitsabfalls vom Maximum bis Null beträgt ein Viertel der Wellenlänge = $\lambda/4$. Je kleiner also die Wellenlänge ist, um so steiler ist der Abfall der maximalen Punktgeschwindigkeit der Schneide zu Null. Da man aber mit großen Geschwindigkeiten schneiden muß und die Schnittbreite in Richtung der Messerschneide auch eine gewisse Größe haben muß, wird man die besten Resultate in erster Näherung dann erzielen, wenn Bauch und Knoten weit auseinanderliegen, was beim Schwingen des Messers

von der Länge l in seiner Grundschwingung auftritt, wobei $G = \frac{\lambda}{4} = \frac{l}{4}$ ist. Wird die Strecke G gleich der Schnittbreite, so tritt die Wirkung des in Ultraschall schwingenden Messers nur in der Mitte des Schnittes auf, während die Ränder an den Knoten der Schwingung liegen und die Ultraschallschneidewirkung = Null wird. Der Schnitt wird unregelmäßig, zerfasert, gestaucht und geknickt in Länge und Breite.

Diese erste Überlegung, die besagt, daß die längste Wellenlänge λ bzw. das längste im Ultraschall schwingende Messer die besten und gleichmäßigsten Schnitte liefern wird, gilt nicht uneingeschränkt, wenn man sich folgendes vergegenwärtigt.

Die Bewegung der Massenpunkte der schwingenden Schneide ist eine longitudinale Schwingung. Ein Massenpunkt des Schwingungsbauches macht also eine gegenläufige Bewegung durch, deren einfache Strecke gleich der Amplitude der Schwingung ist. Je öfter dieser Ausschlag bei der Hin- und Herbewegung durchlaufen wird, je größer also die Schwingungszahl ω ist, um so größer ist die Beschleunigung des Massenpunktes in der Zeiteinheit. Nach dem Gesetz der Sinusschwingung ist die Beschleunigung

$$b = \omega^2 \cdot A \quad \text{oder} \quad b = v \cdot w,$$

wobei ω die Kreisfrequenz und A der Ausschlag, die Amplitude der Schwingung, und v die Geschwindigkeitsamplitude ist. Bei konstanter Geschwindigkeit v, wie in unserem Falle, wächst die Beschleunigung mit dem Produkte aus Frequenz und Geschwindigkeit v. Für den auf der Messeroberfläche liegenden Schnitt S bedeutet die Zunahme der Beschleunigung der unter ihm und mit der Schnittunterfläche in Reibung befindlichen Messerpunkte die Zunahme der gegen die Verformung längs der Messerschneide wirkenden Kraft, die nach dem Energiegesetz gleich dem Produkt aus Masse des Schnittes und der Beschleunigung der schwingenden Massenpunkte angesetzt werden kann. Diese Überlegung kann man sich veranschaulichen, wenn man sich die schwingende Bewegung der Schneide durch eine gerichtete Bewegung ersetzt denkt: z. B. durch eine rotierende Messerscheibe, bei der die Beschleunigung = Null ist. Hier erfährt der hauchdünne Schnitt sofort eine Zerstörung in Schnittrichtung, da die gegen die Verformung gerichtete Kraft wie das Produkt aus Beschleunigung und Masse = Null wird.

Mit höherer Frequenz haben wir also eine geringere Verformung des Schnittes zu erwarten. Auch das Ankleben des Schnittes an die Messeroberfläche, das Mitschwingen desselben, welches wir auch als von dem Schallwiderstand des zu schneidenden Mediums abhängig sahen, sinkt mit zunehmender Frequenz der Ultraschallschwingung. Berücksichtigt man das Verhältnis der Strecke G zum Schnittformat und die Beschleunigung, so wird man eine optimale Frequenz wählen, bei der $\lambda/4$ noch hinreichend groß gegen die Schnittbreite ist und eine Verformung des

Schnittes durch die genügend hohe Beschleunigung der schwingenden Massenpunkte der Messerschneide ausgeschaltet wird.

Sägewirkung des schwingenden Messers.

Das Elektronenbild Abb. 9 einer Rasierklinge zeigt, daß die Schnittkante des Messers wie eine Säge aussieht und das Ultraschallmikrotom daher auch wie eine Säge wirken kann.

Diese Sägewirkung ist unerwünscht, da die scharfen Spitzen Materieteilchen losreißen, die sich dann vor der Schneide ansammeln und einen Schneidenansatz[23] bilden, d. h. die Länge des vor dem Messer herlaufenden Spaltes 1 vergrößern.

Die Sägewirkung wird herabgesetzt, wenn das Messer „verebnet" wird. Bei gegebenem Messer ist daher die Forderung zu erheben, daß die Schwingungsamplitude größer als die Schartenbreite sein muß und die Geschwindigkeit eines schwingenden Massenpunktes ein Mehrfaches der Schnittgeschwindigkeit betragen muß. Als Schartenbreite ist der mittlere Abstand der höchsten Zacken der Metallteilchen der Messerschneide (der Sägezähne) einzusetzen. Er beträgt bei der elektronenoptisch aufgenommenen Rasierklinge erd Abb. 9 $= 4 \cdot 10^{-3}$ mm. Die Schartentiefe spielt beim Ultraschallschneiden keine Rolle. Ist die Amplitude der Ultraschallschwingungen kleiner als die Schartenbreite, dann werden die nicht durch die Schwingung eingeebneten Spitzen breite Furchen und Vertiefungen in die Oberfläche des Gewebeblockes eingraben und dadurch die Oberfläche der Schnitte uneben gestalten.

Ergänzend zu den vorstehenden theoretischen Ausführungen möchte ich darauf hinweisen, daß diese keineswegs erschöpfend die Vorgänge und Vorteile des ziehenden Schnittes des schwingenden Messers behandeln. Es bleiben noch eine Menge von Fragen und Problemen offen, die einer gründlichen theoretischen und versuchlichen Untermauerung bedürfen. Solche Fragen wären u. a.: Wie hängt der Fortschritt des Schnittes mit dem angewandten Druck und dem Weg bzw. der Geschwindigkeit des Messers parallel zur Schneide zusammen? Wie groß ist der Einfluß des Messermaterials, der Schneide? Wie verhalten sich verschiedene Stoffe hinsichtlich der Vorteile der Ziehbewegung? Wann wird ein Fließspan gebildet? Die hier in einer Rechnung der Anschaulichkeit zuliebe erläuterte optimalste Schnittdicke des Ultraschallmikrotoms wird also mehrere Faktoren noch beeinflußt werden. Unberücksichtigt blieb ferner der Krümmungsradius der Schneide, der die kleinstmögliche Spandicke auch beim ziehenden Schnitt beeinflußt und dessen Maße durch die Bearbeitung und das verwendete Material begrenzt werden.

Erst die Kenntnis und Einbeziehung aller dieser Faktoren wird dem Ultraschallmikrotom zu seinem vollen Erfolg bei seiner Verwendung in der Übermikroskopie verhelfen.

Ausführungsformen des Ultraschallmikrotoms.

Die bisherigen Überlegungen galten für die Ausführungsform des Ultraschallmikrotoms, bei der der Magnetostriktionsschwinger und das Messer ein gekoppeltes Schwingungsgebilde darstellen. Es läßt sich nun technisch leicht verwirklichen, das Messer selbst zum Schwinger auszubilden, indem man durch den Messerrücken Löcher zur Aufnahme der Drahtwindungen bohrt und damit das ganze Messer zur Schwingung bringt. Als Nachteil muß man die starke Erwärmung des Messers in Kauf nehmen, die durch die Wirbelströme im Messer auftritt, weil man das Messer nicht aus einzelnen Blechen herstellen kann, wie man es bei den Magnetostriktionsschwingern im allgemeinen tut. Eine Kühlung des Messers wäre unerläßlich. Die im ersten Falle erörterten Größen und Faktoren der Herabsetzung des Anpreßdruckes und der Reibung bleiben die gleichen.

Wesentlich andere Verhältnisse ergeben sich, wenn man nicht das Messer, sondern das Objekt schwingen läßt.

Technisch läßt sich das so durchführen, daß man z. B. am Ort der größten Amplitude, am Schwingungsbauch eines in Ultraschallfrequenz schwingenden Stabes oder Schwingers, den Objekttisch mit dem Gewebeblock anbringt, wobei die Schwingungsrichtung parallel zur Schneide liegt. Das Messer selbst ist fest eingespannt.

Die Abb. 12 zeigt eine Möglichkeit, diesen Gedanken technisch zu verwirklichen.

Derselbe Schwinger wie in Abb. 12 wurde dabei verwandt und auf dem Schlitten des Mikrotoms derart befestigt, daß eine Stirnfläche in der Mitte des Schlittens liegt. Diese Endfläche wurde mit einer Kappe aus Isolierstoff (Trolitul) versehen, auf die das in Paraffin eingebettete Objekt geklebt wird. Die Erwärmung des Objektes durch den nach kurzem Gebrauch bereits heiß werdenden Schwinger wird so vermieden. Der Versuch ergab, daß der Paraffinblock bei Erregung des Schwingers stark mitschwingt. — Bei der gezeigten Anordnung wird der in halber Wellenlänge erregte Schwinger in seiner Mitte befestigt, so daß das Ende frei schwebt. Besonders bei starker Erregung läßt sich hierbei das Auftreten unerwünschter Vertikalschwingung der Schwingerenden und damit des Objektes nicht vermeiden. Ein feines Piepsen zeigt beim Betrieb an, daß solche sekundären Schwingungen auftreten. Diese Vertikalschwingungen lassen sich dadurch beseitigen, daß man den Schwinger in einer Wellenlänge schwingen läßt, und dann ähnlich dem Messer der Abb. 11 in den Knotenpunkten befestigt. Das Objekt müßte dann in der Mitte des Schwingers auf einem Tisch aus Isolierstoff befestigt werden. Es ist leicht einzusehen, daß bei Arretierung des stabilen Schwingers an zwei Punkten jede Vertikalschwingung ausgeschaltet wird und daher der Schwinger zur Erreichung der größten Amplituden maximal belastet werden kann.

In erster Näherung ist die Herabsetzung von Anpreßdruck und Reibung durch das schwingende Objekt der Herabsetzung beim schwingenden Messer gleich. Es ergeben sich jedoch wesentliche Vorteile daraus, daß erstens die Dispergierung des schwingenden Messers an einer Schneide und die damit verbundene Schartenbildung wesentlich herabgesetzt wird[25].

Zum zweiten braucht man den Gewebeblock nicht direkt auf den schwingenden Stab oder Schwinger zu kitten, sondern kann diesen auf dem Objekttisch befestigen, der mit einem Fuß oder mit einer Platte aus Isolierstoff ähnlich der Abb. 12 am Orte des Schwingungsbauches befestigt ist, so daß das gesamte Objekt mit der größten Amplitude schwingt. Im Gegensatz zum schwingenden Messer haben wir also mit kleinster Frequenz die optimalsten Bedingungen. Man wird hier statt der Magnetostriktionsschwinger auch piezoelektrische Schwinger aus Quarz mit wesentlich höherer Frequenz wählen können. Diese Steigerung der Frequenz ist durch die Forderung, daß die Amplitude größer als die Schartenbreite zur Vermeidung der Sägewirkung sein muß, begrenzt und steht in Beziehung zum benutzten Messer und dessen Facettenwinkel.

Zum dritten ist uns hier der geringe Schallwiderstand der Einbettungssubstanz (z. B. Paraffin) im Gegensatz zum primär schwingenden Messer erwünscht, da ja der gesamte Gewebeblock, der möglichst geringe Mächtigkeit haben soll, mitschwingen muß.

Die dritte Möglichkeit einer Ausführungsform des Ultraschallmikrotoms ist die Verbindung der beiden vorstehend erörterten Möglichkeiten, indem man sowohl das Messer als auch das Objekt in Ultraschallschwingungen versetzt.

Dabei kann man so vorgehen, daß man beide schwingende Teile in der gleichen Frequenz mit einer Phasendifferenz von $\lambda/2$ schwingen läßt, so daß die resultierende Amplitude die doppelte Länge hat. Auch die Beschleunigung verdoppelt sich hierbei. — Oder man geht so vor, daß man das Objekt in einer sehr hohen Frequenz schwingen läßt, um eine hohe Punktbeschleunigung und die damit verbundenen Vorteile zu erzielen und das Messer z. B. in seiner Grundschwingung erregt, um die Sägewirkung der Messerscharten zu verebnen und auszugleichen.

Die Abb. 13 zeigt eine Ausführungsform des Ultraschallmikrotoms, bei der Messer und Objekt schwingen. Das Messer ist in seiner Mitte befestigt und schwingt in halber Wellenlänge. Das Messer schneidet an seinem Ende. Für das schwingende Objekt wurde die Anordnung der Abb. 12 genommen. — Wie aus dem Vergleich der Größen der Schwinger hervorgeht, sind die Frequenzen der erzeugten Schwingungen verschieden. Der große, am Messer sitzende Schwinger schwingt mit einer Frequenz von 10,9 KHz und der kleine Schwinger mit 16,9 KHz. Eine stets gegenläufige Schwingung der schwingenden Punkte der Messerschneide und des Objektes ist dadurch gewährleistet. Allerdings benötigt

man dazu zwei Schallgeneratoren, wodurch die Anlage recht umfangreich und teuer wird.

Die Erfahrung muß lehren, ob das Ultraschallmikrotom später mit schwingendem Objekt bei fest eingespanntem Messer zu bauen ist oder ob sowohl Messer wie Objekt in Schwingungen zu versetzen sind.

Das Keilschnittverfahren und das Dachschnittverfahren in Verbindung mit dem Schneideverfahren des Ultraschallmikrotoms.

Es wird ohne weiteres klar, daß die beschriebenen Schnittverfahren nach *M. v. Ardenne* und nach der Dachschnittmethode des Verfassers in Verbindung mit dem Ultraschallmikrotom ebenso anwendbar sind und in ihrem Wert steigen. Das Schneiden mit dem Ultraschallmikrotom wird sich in der Erzielung ebenerer Schnittoberflächen auswirken, während die Herabsetzung des Anpreßdruckes und der Reibung durch die von *M. v. Ardenne* eingeführte Deckschicht geringeren Wert hat. Die Stabilität der keilförmigen Schnitte beim Präparieren derselben zur Untersuchung im EM werden wir dann besonders begrüßen, wenn wir auf größere Schnittformate keinen Wert zu legen brauchen.

Das Abdruckverfahren von Oberflächen nach Mahl in Verbindung mit dem Schneideverfahren des Ultraschallmikrotoms.

Mahl[26] hat zur übermikroskopischen Darstellung von Oberflächen ein Verfahren entwickelt und in der Metallurgie ganz erstaunliche Erfolge erzielt, indem er von der Oberfläche von Metallen z. B. einen dünnen Abdruckfilm herstellte, den er dann mit dem Durchstrahlungsverfahren im Elektronenmikroskop abbildete. Die Technik ist die, daß auf die Oberfläche des Objektes eine dünnflüssige Lackschicht (z. B. Zaponlack) oder durch Kathodenzerstäubung eine homogene Metallschicht aufgetragen wird, die in die vorhandenen Vertiefungen der Krystallite eindringt. Dann wird die dünne Haut aus homogenem Lack oder Metall abgelöst und auf einen Objektträger ins Übermikroskop gebracht.

Diese Methode kann man nun direkt zur Abbildung von Geweben benützen, wie in Zusammenarbeit mit *Mahl* von mir in den Versuchen nachstehend gezeigt wird. Die elektronenübermikroskopische Sichtbarmachung der Feinstruktur der Knochensubstanz, der Oberfläche von Haut und Schleimhaut, von Blut oder Zellausstrichen und sonstiger einzeln liegender Zellen hat hier ein großes und vordem noch nicht betretenes Anwendungsgebiet.

Die Anwendung dieses Verfahrens auf beliebige Gewebe, wie es durch die Anwendung des Abdruckverfahrens auf angeschnittene, eingebettete Gewebeblöcke denkbar wäre und für die übermikroskopische Sichtbarmachung innerer Zellplasma- oder Kernstrukturen unschätzbaren Wert hätte, läßt sich mit dem bisherigen Schneideverfahren deshalb nicht verwirklichen, weil das im übermikroskopischen Sinne schartige Messer

Schrunten und Rillen in das Gewebe reißt und ferner die Stauchung durch den relativ hohen Anpreßdruck eine weitere Verformung der Oberfläche des Gewebeblockes zur Folge hat. Die so hergestellten Oberflächenfilme würden also nicht ein getreues Bild der Gewebestruktur im übermikroskopischen Sinne liefern.

Das Schneiden mit dem Ultraschallmikrotom versetzt uns nun in die Lage, die Oberfläche des Blockes ganz ebenmäßig herzustellen, da die schwingende Bewegung des Messers längs der Schneide die vorhandenen Scharten des Messers glättet und der Anpreßdruck um ein Vielfaches gesenkt wird, so daß die Stauchung des eingebetteten Gewebes vor dem Messer her nahezu Null wird und weiter ein Herausreißen von Partikelchen hinter der Schneide nicht in Frage kommt. Abdruckfilme solcher Oberflächen von Gewebeblöcken würden ein weitgehend getreues Abbild der Zellstruktur liefern.

Das Abdruckverfahren nach *Mahl* in Verbindung mit dem Ultraschallmikrotom hat vor der direkten Untersuchung der mit dem Ultraschallmikrotom hergestellten dünnen Schnitte mehrere Vorzüge. Sie werden klar, wenn man sich an die vorstehenden theoretischen Erörterungen der elektronenoptischen Abbildung und des Schneidevorganges erinnert. Im Hinblick auf erstere gibt uns das Abdruckverfahren nur ein Bild der Oberfläche des angeschnittenen Gewebes, und der kolloide Feinbau der Zellen, die Zellgrenzen, deren Zellzwischenräume (Vakuolen) werden sich als feinste Erhebungen auf dem Film markieren. Eine Überlagerung der Strukturen, die bei 10^{-4} mm dicken Schnitten und einem lateralen Auflösungsvermögen von 10^{-5} mm bei der großen Tiefenschärfe der Elektronenobjektive schon den Faktor 10 annimmt, kommt bei dem Abdruckverfahren also gänzlich in Wegfall, so daß die Deutung der Bilder wesentlich einfacher wird.

Außerdem ist eine homogene Kollodiumhaut von etwa $3 \cdot 10^{-9}$ mm, wie sie sich mit dem Abdruckverfahren bequem herstellen läßt, bedeutend reißfester als eine gleichdicke Gewebeschicht. Ja, nach den Versuchen halte ich es für möglich, daß die Präparation der allerfeinsten Schnitte des Ultraschallmikrotoms aus lockeren Geweben, die Auftragung auf die Objektträgerblenden, die Einbringung in das Gerät, das Auspumpen und schließlich die Belastung mit der Elektronenstrahlung noch erhebliche Schwierigkeiten bereiten werden, die unter Umständen unüberwindbar sein können, während die Untersuchung der Abdruckfilme praktisch leicht durchführbar ist.

Ferner sahen wir hinsichtlich des Schneidevorganges in der Abb. 15, daß vor der Schneide ein schmaler Spalt herläuft, ein Spalten und Spleißen des Gewebes auftritt, wodurch die Oberfläche des Schnittes und des Blockes uneben wird. — Wenn wir beim Ultraschallmikrotom auch sahen, daß durch die starke Herabsetzung des Anpreßdruckes der Spalt sich verkleinert, so verschwindet er sowohl theoretisch wie praktisch

nicht ganz. Eine Ausnahme macht das in Abb. 16 gezeigte Fließen weichen, elastischen Materials vor der Schneide her. Die Unebenheit beschränkt sich allerdings nur auf die Unterfläche des abgehobenen Schnittes, da die Oberfläche des Blockes durch die dem Spaltvorgang folgende schwingende Messerschneide sekundär durch die Hin- und Herbewegung in Ultraschallfrequenz geglättet wird. Das Abdruckverfahren nach *Mahl* von mit dem Ultraschallmikrotom hergestellten Anschnitten von Gewebeoberflächen wird uns also auch aus diesem Grunde ein getreueres Bild der Gewebe geben als die direkte Abbildung der Ultraschallmikrotomschnitte selbst.

Das letzte Wort in dieser Frage können natürlich nur umfassende vergleichende Versuche und Aufnahmen sprechen.

Versuche.

Das in den Abb. 11, 12 und 13 gezeigte Ultraschallmikrotom wurde 1940—1941 in dem Labor für Strukturuntersuchungen nach meinen Angaben entwickelt und in den Atlas-Werken, Bremen, unter freundlicher Mitwirkung der Herren Dr. *Kunze*, Dr. *Thiede* und Dr. *Grandjot*, Bremen, besonders im Hinblick auf dessen schalltechnische Funktionen gebaut.

Bereits 1941 zeigten die Vorversuche, daß sich wesentlich dünnere und gleichmäßigere Schnitte mit dem Ultraschallmikrotom als mit dem üblichen Schneideverfahren erzielen lassen. — Wegen meiner Einberufung konnte die Arbeit seinerzeit nicht fortgesetzt werden. Meine jetzige militärische Kommandierung zum Studium gestattete mir nun die auf einige Wochen beschränkte Fortsetzung der Versuche. Da das Labor für Strukturuntersuchungen 1941 wegen meiner Einberufung vorübergehend geschlossen wurde, konnte ich die elektronenoptischen Gewebeuntersuchungen nicht mit dem von meinem Bruder und mir entwickeltem und gebauten magnetischen EM durchführen. Ich danke es der freundlichen Unterstützung und Genehmigung Herrn Professor Dr. *Brüches*, daß die elektronenoptischen Aufnahmen an den Geräten des Forschungsinstitutes der AEG gemacht werden konnten. Die Versuche über das Abzugsverfahren von Geweben wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. *Mahl* ausgeführt. Ein Teil der Ultraschallschnitte wurde freundlicherweise durch Herrn Dr. *Kinder* an dessen magnetischen EM aufgenommen. Die ultraschalltechnischen Versuche und das Schneiden mit dem Ultraschallmikrotom wurden mit freundlicher Genehmigung Herrn Dr. *Kunzes* in den Atlas-Werken in Bremen ausgeführt.

Die Versuche zielten nicht auf den Erhalt spezieller histologischer Forschungsergebnisse hin, sondern sollten lediglich den Nachweis führen, daß es mit dem Ultraschallmikrotom gelingt, für die elektronenübermikroskopische Untersuchungsmethode brauchbare dünnste Schnitte zu erzielen. Es wurde deshalb nur ein gerade greifbares Gewebe, nämlich

ein in Paraffin eingebettetes Rectum-Carcinom zum Schneiden genommen.

I. Als erste Versuchsanordnung wurde der Aufbau nach Abb. 11 gewählt, wobei nur das Messer schwingt.

Mit unbewaffnetem Auge lassen sich die einzelnen Schnittvorgänge bei nicht schwingendem und bei schwingendem Messer kaum voneinander unterscheiden. Bei geringster Hebung des Objektes um Teile eines μ werden in beiden Fällen nur Gewebeschnitzel von wenigen Quadratmillimetern abgehoben, die sich grob visuell nicht unterscheiden lassen. Erst beim Serienschneiden fällt auf, daß bei schwingendem Messer jedesmal das Messer greift und einen Schnitt von wechselnder Flächengröße abhebt, während bei ruhendem Messer etwa nur jeder zweite und dritte Schnitt bei geringster Dickeneinstellung abgehoben wird. In den dazwischenliegenden Schneidevorgängen streift das Messer nur die Oberfläche des Paraffinblockes bzw. hobelt nur feinste Gewebespäne und Splitter herunter, die für die Untersuchung unbrauchbar sind. Betrachtet man den Schneidevorgang mit der Lupe, so fällt weiter ins Auge, daß die mit Ultraschall erzeugten Schnitte weniger gestaucht werden. Sie rutschen förmlich über die schwingende Messeroberfläche weg, was ja seine Erklärung in der eingangs ausführlich besprochenen Herabsetzung des Anpreßdruckes und der Reibung der vibrierenden Messeroberfläche findet. Die Paraffinschnitte sind beim Ultraschallschneiden durchsichtige, zusammenhängende Filme.

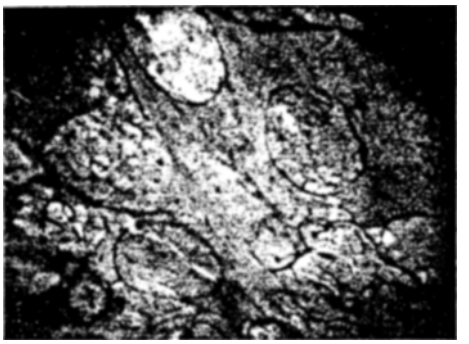


Abb. 20. Elektronenbild von Zellen eines Mammacarcinoms. Gewöhnlicher Mikrotomschnitt. Zufallsergebnis (29, s. Abb. 6). V = 4000 : 1; aufgenommen mit dem magnetischen EM des Hochspannungsinstituts der Technischen Hochschule Berlin vom Verf. bei 70 eKV.

II. Als zweiter Versuch wurde die Anordnung der Abb. 12 benutzt und das Objekt in Schwingungen versetzt. Ein grundsätzlicher Unterschied konnte beim Schneiden gegenüber Versuch I nicht festgestellt werden. Wegen der Anbringung des Paraffinblockes am Ende des Schwingers und dessen Halterung in seiner Mitte traten bei voller Belastung horizontale Nebenschwingungen auf, die nur durch wesentliche Herabsetzung der Intensität der Erregung zu beseitigen waren. Der Schall tritt durch die Isolierstoffkappe aus Kunstharz gut auf den Paraffinblock über. Eine gute Isolation gegen Wärme ließ sich damit einwandfrei erzielen.

III. Die dritte, sich aus der Abb. 13 ergebende Versuchsanordnung konnte wegen Mangel von einem zusätzlichen, zweiten Schallgenerator nicht durchgeführt werden.

IV. Zur Überwindung der Adhäsionserscheinungen der Gewebeschnitte an das Messer wurde als weiterer Versuch das Messer nach Anordnung I isoliert eingespannt und mit einem Kurbelinduktor auf eine konstante Gleichspannung gebracht. Es zeigte sich, daß erst von Spannungen von 2000—2500 Volt ab ein Effekt derart zu sehen ist, daß die Schnitte noch regelmäßiger ausfallen. Sie schieben sich an der Schneide nicht so stark

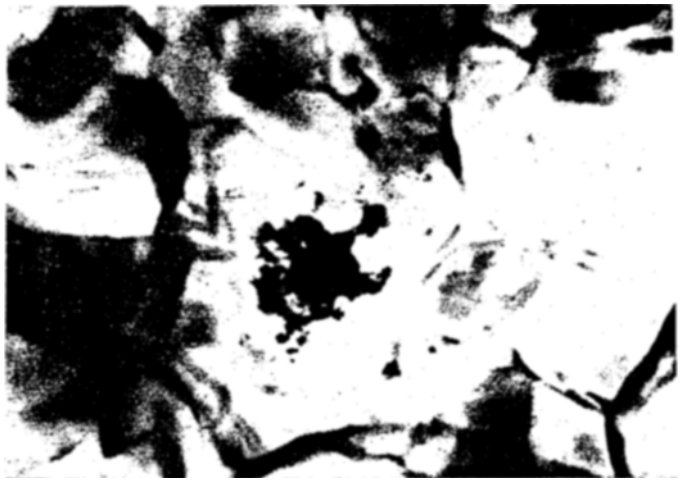


Abb. 21. Elektronenbild von nekrotischen Zellen eines Rectumcarcinoms. Ultraschallschnitt. Die Zellränder sind zum Teil unscharf und überdecken sich. In der Mitte ein zerfallener Kern. Die gleichmäßige Helligkeit des Bildes gibt den Beweis für die außerordentliche Dünne des Ultraschallschnittes. V = 4400 : 1; aufgenommen mit dem magnetischen E.M. des AEG-Forschungsinstitutes (Dr. *Kinder*) mit 96 eKV.

zusammen und schweben danach über der Messeroberfläche, wodurch ein nachträgliches Zusammenstauchen vermieden wird. Leider standen höhere Spannungen nicht zur Verfügung. Ich vermute aber, daß bei Anwendung von höheren Spannungen noch bessere Erfolge augenscheinlich werden.

V. Ein letzter Versuch wurde unter Verwendung einer Rasierklinge gemacht, die an die untere Facette des nach Abb. 11 schwingenden Messers mit Siegellack aufgeklebt wurde. Der Versuch zeigte als Beispiel eines Messers mit extrem kleinem Facettenwinkel, daß hier ein Fließen des Materials ähnlich der Abb. 16 eintritt. Der Krümmungsradius der Schneide ist so gering, daß kein Spalt vor dem Messer herläuft, sondern die Schneide förmlich umflossen wird. Die Folge ist, daß die Adhäsion an der Schneide sich vergrößert, was trotz den Ultraschallschwingungen zum teilweise Verbacken und zum Zusammenschieben des Paraffins mit

der Rasierklingenschneide führte. Es ließen sich daher nur wenig brauchbare Schnitte gewinnen; zumal auch die Schneide selbst zu elastisch war und mehrfach den Schnitt nicht greifen konnte, weil sie nach oben weggedrückt wurde.

Ein Nachteil der Versuchseinrichtungen (Abb. 11a, b und c) war, daß der Vorschub des Objektschlittens mit der Hand vorgenommen werden mußte. Dadurch wurde die Schubgeschwindigkeit c_s zu schnell und zu unregelmäßig. Weiterhin ließ sich die Dickeneinstellung der Schnitte genau nur um 1 μ variieren. Die Zwischenwerte mußten durch Interpolation der gegebenen Strichmarken abgeschätzt und eingestellt werden. Zur umfassenden Klärung der gestellten Aufgabe hätte ferner eine Reihe von Versuchen ausgeführt werden müssen, die die Verwendung verschiedener Messermaterialien und unterschiedlicher Facettenwinkel im Zusammenhang mit verschiedenen Messerlängen und damit gekoppelt mit entsprechenden Schallfrequenzen einerseits und andererseits die Verwendung von Einbettungsmaterialien verschiedener Härte, Elastizität usw. einer genauen Prüfung unterzogen hätten. Die Beseitigung jener Mängel und die Ausführung von umfassenden Versuchen, zu denen mir keine Zeit blieb, wird der Anwendung des Ultraschallmikrotoms erst die breite Unterlage schaffen, die es im Hinblick auf seine Anwendung und Bedeutung für die Elektronenübermikroskopie verdient. Doch sind die Anfangserfolge eindeutig und zeigen, daß die Möglichkeit der Aufnahme von Gewebe-

Abb. 22. Elektronenbild eines Zellfetzchens eines Rectumcarcinoms. Ultraschallschnitt. Die gesamte Zelle hat man sich etwa 2—4mal so groß zu denken. Der Kern ist nicht getroffen. Man beachte die reiche übermikroskopische Gliederung der Struktur des Plasmas. V = 7400 : 1, aufgenommen mit dem magnetischen EM des AEG-Forschungsinstitutes (Dr. *Kinder*) mit 96 eKV.

schnitten mit dem EM prinzipiell gelöst ist und überlichtmikroskopische Auflösungen erzielt werden können, wie die nachstehend gebrachten Aufnahmen es beweisen.

Wie bereits gesagt, stammen die nachstehend gezeigten Aufnahmen alle nur von einem Objekt, einem in Paraffin eingebetteten Rectum-Carcinom. Das Gewebe war erst mehrere Tage nach dem Tode des Patienten fixiert und eingebettet worden und war leider auch ziemlich nekrotisch zerfallen. Bei der Präparation der hauchdünnen Paraffinschnitte hatte das besonders nach Herauslösung des Paraffins mit Xylol den großen Nachteil, daß die Häutchen äußerst geringe Reißfestigkeit hatten und ferner die Kerne aus dem lockeren Plasmaschaum der Zellschicht ausgeschwemmt wurden und so im Elektronenbild nur teilweise zu sehen waren.

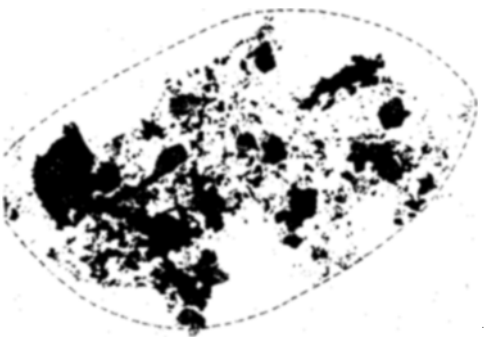


Abb. 23. Elektronenbild eines freiliegenden Zellkernes vom Rectumcarcinom. Ultraschallschnitt. Die ursprüngliche Grenze des zerfallenen Kernes ist durch Umrandung nachgezeichnet. Man beachte die übermikroskopische Gliederung des Plasmas. V = 6000 : 1; aufgenommen mit dem elektrostatischen EM *(Mahl)* des AEG-Forschungsinstituts bei 50 eKV.

Das vollständige Zusammenschnurren und das teilweise Übereinanderschieben der Häutchen wurde so vermieden, daß die kleinen Schnittchen mit Hilfe einer dünnen Pipette nach Lösung des Paraffins in Xylol mit Alkohol-Äther aufgesogen wurden. Hernach wurden diese auf ein dünnstes Zaponlackhäutchen, das auf Wasser schwamm, aufgetropft. Die Alkohol-Ätherlösung breitet sich nun rasch über dem Zaponlackfilm aus, spannt und glättet den Gewebeschnitt und diffundiert durch das Häutchen in das Wasser hinein. Auf dem Wege durch die Zaponlackschicht erweicht der Äther diese etwas, wodurch die Unterfläche des Schnittes anhaftet und dieser selbst angeklebt wird. Ein entsprechender Ausschnitt des Lackfilmes wird mit dem Schnitt dann in das EM eingebracht und untersucht. Ein Zusammenschnurren des Schnittes im Vakuum wird so vermieden. Man kann auch so vorgehen, daß man vor dem Schneiden die Oberfläche des Gewebeblockes mit dünnem Zaponlack bestreicht. Nach dem Trocknen desselben schneidet man und löst alsdann das Paraffin heraus. Das Zaponlackhäutchen haftet an dem Gewebeschnitt und dient ihm als Halt.

Die Abb. 20 ist eine Elektronenaufnahme von Carcinomzellen eines Mammacarcinoms. Sie stammt von einem Schnitt, der mit einem gewöhnlichen Mikrotom schon früher erzielt wurde. Die Gewinnung solcher

für das EM brauchbarer Schnitte ist mit dem bisherigen Mikrotom nahezu unmöglich. Die meisten Schnitte erscheinen wegen ihrer Dicke daher dunkel und undurchstrahlbar bei der Betrachtung im EM. Nur unter Dutzenden bis Hunderten mühsam erzeugter Schnitte findet man einen Schnitt, der den zelligen Aufbau so wiedergibt, wie der in Abb. 20 gezeigte. Die Qualität des Bildes reicht in seiner Auflösung etwa an ein lichtoptisches Mikrogramm heran. Die Überstrahlung der Konturen, die bis zur Verwaschung der Einzelheiten geht, deutet an, daß der Schnitt zu dick für elektronenoptische Zwecke war und daher die in der vorliegenden Arbeit ausführlich besprochenen vom Objekt erzeugten Abbildungsfehler in Erscheinung traten.

Elektronenmikroskopisch gesehen bringen die Aufnahmen 21, 22 und 23 von Ultraschnitten einen wesentlichen Fortschritt, obgleich sie für den Histologen noch wenig auszusagen haben.

Die Abb. 21 ist die 4400fache Wiedergabe von nekrotisch sehr zerfallenen Rectum-Ca-Zellen, deren Grenzen als unregelmäßige dunkle Ränder mit Doppelkonturen zu sehen sind. Im elektronenoptischen Sinne beachtlich ist der in der Mitte liegende Kern, der eine übermikroskopische Gliederung aufweist, die man wahrscheinlich als Zerfallsstrukturen zu deuten hat.

Wesentlich besser ist die Aufnahme eines Zellfetzchens Abb. 22. Dieses keilförmige Stück einer Krebszelle, die man sich bei der 7400fachen Vergrößerung etwa 2mal so groß wie den gezeigten Teil vorzustellen hat, liegt auf einer Zaponlackfolie, deren Rand man an der breiten Seite des Keils sehen kann, wie man an der Spitze des Zellstückes eine Faltung der Lackfolie beobachten kann. — An der Breitseite des Fragmentes ist dieses wesentlich heller, also auch dünner, als an seiner Spitze, und man kann eine überaus vielfältige, weit über die lichtmikroskopische Auflösung reichende Feinstruktur des Plasma beobachten, welches eine regelrechte Unterteilung und Gliederung erfahren hat. Es ist in feinste, zellartige Gebilde meist spindelförmiger Gestalt aufgeteilt, in deren Mitte sich ein dichteres, kompaktes Zentrum von oft vieleckiger Gestalt befindet. Da das ganze Zellfetzchen gegen seine breite Seite hin gestaucht erscheint, ist die genaue Gestalt jener Zellfiguren nur ungenau zu beschreiben.

Besonders scharf und reich gegliedert ist das Elektronenbild Abb. 23, das mutmaßlich das Bild eines Kernbruchstückes ist. Die ursprünglich ovale Form wurde durch Umrandung des Bildes nachgezeichnet. Man sieht beim Verlgeich mit der Helligkeit des tragenden Zaponlackfilmes, der einen quer über das Bild verlaufenden Riß zeigt, daß die Strukturen des Kerneiweißes zum Teil ebenso hell und scharf zu sehen sind wie auch die kompakteren Gebilde noch durchstrahlbar sind und Innenstrukturen aufweisen. Gerade die Abb. 23 ist geeignet, die außerordentliche Dünne der Ultraschallschnitte aufzuzeigen.

Wie schon eingangs gesagt, sollen die wenigen hier gezeigten Elektronenbilder keineswegs histologische Ergebnisse und Schlüsse hervorkehren. Die Kürze der Verfügung stehenden Versuchszeit und die unglückliche Wahl des Objektes verbieten das gänzlich. Ich glaube jedoch mit diesen Aufnahmen den Beweis erbracht zu haben, daß es grundsätzlich möglich ist, mit dem Ultraschallmikrotom genügend dünne, durchstrahlbare Schnitte für das Elektronenübermikroskop herzustellen. Das war Sinn und Aufgabe der vorliegenden Arbeit. Bei intensiver

Abb. 24. Elektronenbild der Oberfläche der Bauchhaut eines Menschen. Gewonnen nach der Abzugsmethode. V = 2000 : 1,50 eKV. (Aufnahme elektrostatisch von Dr. *Mahl*.)

Weiterarbeit kann der Erfolg auch in histologischer Hinsicht nicht ausbleiben.

Die letzten beiden Elektronenbilder Abb. 25 und 26 sind nach dem Abdruckverfahren von *Mahl* in Zusammenarbeit mit diesem entstanden. Sie erbringen den Beweis, daß auch dieses Verfahren sich erfolgversprechend für die Gewebeuntersuchung einsetzen läßt.

Eine weitgehende Bedeutung des Abzugsverfahrens für die Diagnostik könnte ich mir sowohl für die übermikroskopische Betrachtung der Oberfläche der Haut als auch für diejenige der Blutkörperchen denken. Es ist bekannt und liegt beinahe bewußt oder unbewußt jeder Diagnose am Krankenbett zugrunde, daß die Haut Veränderungen bei der Erkrankung des Körpers unterliegt, die ihr schon visuell bestimmte Eigenschaften im makroskopischen Sinn verleihen. Es wäre denkbar und scheint gewiß, daß auch übermikroskopisch das Elektronenbild der Hautoberfläche für die betreffende Krankheit charakteristische Veränderungen aufweist, die zur Differentialdiagnose heranzuziehen wären. Noch direkter gilt das wahrscheinlich für die Oberfläche der Blutkörperchen,

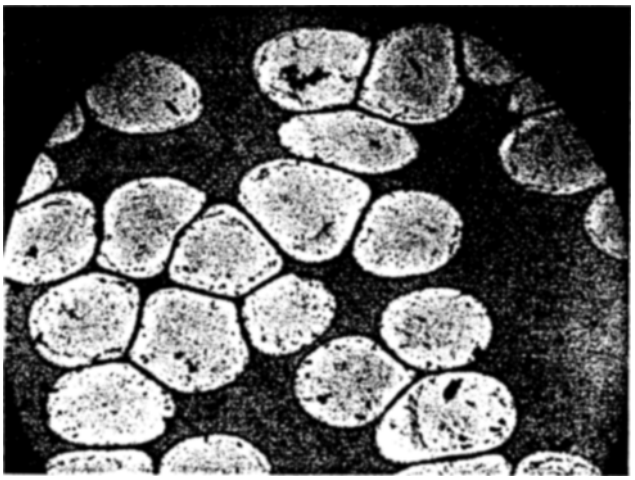


Abb. 25. Elektronenabzugsbild der Oberfläche von *unfixierten* Erythrocyten. Blutausstrich. V = 2000 : 1; aufgenommen mit dem elektrostatischen EM *(Mahl)* des AEG-Forschungsinstituts bei 50 eKV.

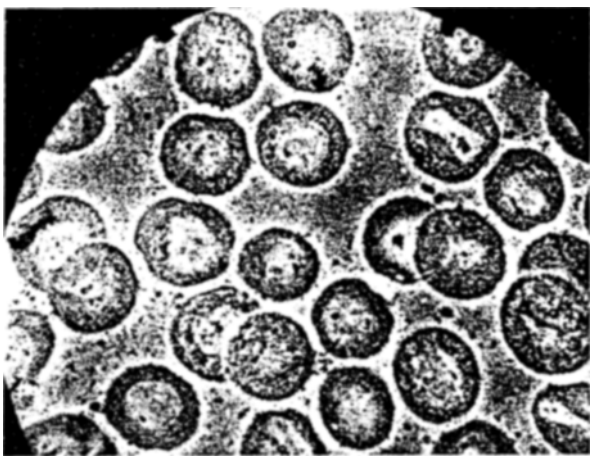


Abb. 26. Elektronenabzugsbild der Oberfläche von *fixierten* Erythrocyten. Blutausstrich. Fixation mit Alkohol-Essigsäure. Dauer 1 Minute. Daten wie bei 25. Man beachte die starke Veränderung der Oberfläche der roten Blutkörperchen durch die nur kurz dauernde Fixation. Diese Veränderung der Struktur der Oberfläche läßt sich im Lichtmikroskop naturgemäß nicht darstellen.

die im Strom der pathologisch veränderten Säfte sicherlich auch Veränderungen erfährt, die sich durch die Technik des Abdruckverfahrens von *Mahl* übermikroskopisch sichtbar machen lassen*.

* Herrn Prof. *Hinsberg* danke ich für besonders wertvolle Ratschläge bei der Gewinnung der Abzugsbilder.

Versuche zur Kombination des Abdruckverfahrens nach *Mahl* und des Ultraschallmikrotoms, wie sie im theoretischen Teil erwähnt wurden, konnten aus Zeitmangel nicht ausgeführt werden. Ein technisches Problem stellen diese Versuche jedoch keineswegs dar.

Zusammenfassung.

Die vorstehenden theoretischen Erörterungen der Objektbeeinflussung der abbildenden Elektronenstrahlen im Elektronenübermikroskop und der beim Schneiden mit dem Mikrotom bzw. dem Ultraschallmikrotom auftretenden Kräfte geben uns einen Überblick über die Größe der wichtigsten Faktoren.

Es wurde ferner nach ebenso eingehender theoretischer Betrachtung des Schneidevorganges durch Versuche gezeigt, daß es möglich ist, gleichmäßige Schnitte einer wesentlich geringeren Dicke als 10^{-3} mm mit dem Ultraschallmikrotom herzustellen und unter Benutzung dieses mit Hilfe anderer Verfahren, wie dem Dachschnittverfahren des Verfassers und dem Oberflächenabdruckverfahren nach *Mahl*, gute Gewebebilder von Schnitten mit dem Übermikroskop zu gewinnen.

Damit wären Wege gewiesen zu einer erfolgreichen Gewebeuntersuchung mit dem Elektronenübermikroskop und das Tor geöffnet, welches bisher besonders der Medizin die Erkenntnis der feinsten und letzten Zusammenhänge zwischen Zellbau und Zellfunktion, zwischen der destruierenden Wirkung des „Pathogens" im Feinstbau der Zelle und dem „Pathos" als klinischer Erscheinung versperrte!

Schrifttum.

[1] *Krause, F.:* Naturwiss. **1938**, H. 8, 122. — [2] *Kausche, G. A.* u. *H. Ruska:* Biochem. Z. **303**, 221—230 (1939). — [3] *Beischer, D.* u. *F. Krause:* Naturwiss. **1938**, H. 8, 825. — Z. angew. Chem. **51**, 331 (1938). — [4] *Husemann, E.* u. *H. Ruska:* J. prakt. Chem. **156**, H. 1—3 (1940). — [5] *Marton, L.:* (a) Bull. Acad. roy. Belg. **20**, 439 (1934). — (b) Bull. Acad. roy. Belg. **21**, 553 (1935). — (c) Bull. Acad. roy. Belg. **22**, 1336 (1936). — [6] *Driest, E.* u. *H. Müller:* Z. Mikrosk. **52**, 53 (1935). — [7] *Krause, F.:* Z. Physik **102**, H. 5 u. 6 (1936). — [8] *Krause, F.:* Elektrotechn. Z. **59**, 851 (1938). — Elektrotechn. Z. **59**, 1170 (1938). — [9] *Krause, F.:* (a) Naturwiss. **1937**, H. 51, 817. — (b) Im Buch: Beiträge zur Elektronenoptik von *H. Busch* und *E. Brüche*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937. — (c) Z. Radiologica **3**, 122—145 (1938). — (d) Umsch. **42**. 769 (1938). — (e) Arch. exper. Zellforsch. **22**, 668 (1939). — [10] *Piekarski, G.* u. *H. Ruska:* Klin. Wschr. **1939 I**, 383—386. — [11] *Frühbrodt, E.* u. *H. Ruska:* Arch. Mikrobiol. **11**, 137—154 (1940). — *Lembke, A.* u. *H. Ruska:* Klin. Wschr. **1940 I**, 217—220. — *Ruska, H.* u. *C. Wolpers:* Klin. Wschr. **1940 I**, 695. — *Jakob, A.:* Klin. Wschr. **1941 I**, 719/720. — *Emmel, L., F. Gölz* u. *A. Jakob:* Dtsch. Tropenmed. Z. **46**, 573 (1942). —

[12] *Lenard, Philipp:* Quantitatives über Kathodenstrahlen aller Geschwindigkeiten. Neuherausgabe, Heidelberg 1925. a) Absorption, S. 78; b) Geschwindigkeitsverlust, S. 49; c) Umwegfaktoren, S. 233; d) Absorption in anderen Stoffen als Aluminium, S. 101. — [13] *Ardenne, M. v.:* Elektronenmikroskopie. Berlin: Springer 1940. a) S. 50; b) S. 49; c) S. 60. — [14] *Trillat, J. H.* u. *A. Hautot:* Ann. Physik **30**, 165 (1937). — [15] *Boersch, H.:* Ann. Physik **26**, 631 (1936). — [16] *Boersch, H.:* Z. techn. Physik **19**, 605 (1938). — [17] *Ardenne, M. v.:* Z. Physik **108**, 338 (1938). — [18] *Borries, B. v.* u. *E. Ruska:* Z. VDI **79** (519, 1935). — [19] *Hütte:* I. Bd. 25. Aufl., 1925 u. 27. Aufl., 1941. a) S. 576; b) S. 396; c) S. 279 u. 709; d) S. 396. — [20] *Bock, E.:* Leitfaden der technischen Festigkeitslehre. Chemnitz: S. 34, 1921. — [21] *Ardenne, M. v.:* Z. Mikrosk. **56**, 8 (1939). — [22] *Eisenhut* u. *Kuhn:* Z. Chemie **1942**, Nr 25/26, 198. — [23] *Schwerd, F.:* Z. VDI **1932**, 1257. — [24] *Bergmann:* Z. VDI **1939**, 10. — [25] *Claus, B.* u. *E. Schmidt:* Kolloidchem. Beih. **45**, 41 (1936). — [26] *Mahl, H.:* Metallwirtsch. **19**, 488—491 (1940). — Naturwiss. **30**, 207—217 (1942). — [27] *Krause, F.:* Patent K 158270 IX a/42h. Vorricht. z. Schneiden v. Objekten mit Hilfe schwingender durch Schallsender angetriebener Messer. Zusatzanmeldung: Änderung der Vorricht ..... Patentanm. K 159638 IXa/42h. — [28] *Krause, Fr.:* Patentanmeldung K 159649 IXa/42h, Verf. z. Schneiden von Objekten, insbes. von medizin. Objekten für die Untersuchung im Mikroskop. — [29] *Krause, F.:* Umsch. **42**, 770, Bild 6 (1938). — [30] *Krause, F.* u. *H. Mahl:* Kolloid-Z. **105**, 53/54 (1943).

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Graz
[Direktor: Prof. Dr. *F. Feyrter*].)

Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdrüse[1].

Von

Dr. **K. Pretl,**

I. Assistent am Institut.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. Juni 1943.)

1. Argentaffine basilare Zellen im Epithel der menschlichen Vorsteherdrüse.

In den Drüsen der menschlichen Prostata tritt in Gefrierschnitten bei Anwendung des *Gros-Schultze*schen Verfahrens der Versilberung eine *besondere epitheliale Zellart* augenfällig in Erscheinung. Es sind dies Zellen, die durch eine zumeist dichte Anfüllung ihres Zelleibes mit feinen schwarzen Körnchen metallischen Silbers auf das Deutlichste hervortreten und schon auf den ersten Blick durch eine gewisse Vielgestaltigkeit ausgezeichnet sind. Bestimmte Typen kehren freilich immer wieder: So im senkrechten Schnitt dreieckige, flaschenförmige oder stäbchenförmige oder häkchenförmige Zellen (s. Abb. 1, 2), die *mehr an der Membrana propria*[2] *als an der Lichtung* gelegen erscheinen und der Membrana propria meist mit ziemlich breiter Basis aufsitzen. Von diesen Zellen gibt es vielfache Übergänge zu lang ausgezogenen, der Membrana propria eng angeschmiegten platten Formen (s. Abb. 2), die die Basis der benachbarten Drüsenzellen auf eine ziemlich weite Strecke zu bedecken scheinen. In dickeren Schnitten und vor allem in Flachschnitten (s. Abb. 3) senden solche Zellen einen oder zwei oder mehrere schmale, oft plumpere Anschwellungen aufweisende Fortsätze aus, so daß mit verästelten Formen in dem Erscheinungsbild der in Rede stehenden Zellen zweifellos zu rechnen ist. Die Fortsätze solcher benachbarter Zellen können offenbar miteinander verschmelzen, doch bekommt man solche Netze nur selten zu Gesicht. Oftmals ist nicht der ganze Zelleib durch die feine Silberkörnelung dargestellt, sondern nur der basale Abschnitt (s. Abb. 1), wobei die Körnchen wiederholt vakuolige Bildungen zwischen sich zu fassen scheinen. Der Kern der Zellen ist meist durch die argentaffine Körnelung verdeckt, in der Regel nicht chromatinreich und öfter rund als oval.

[1] Auszugsweise vorgetragen in der Sitzg der Biol. Ges. Steiermarks vom 20. Mai 1943. Wien. klin. Wschr. **1944** (im Druck).

[2] Eine *deutlich* abgegrenzte Membrana propria fehlt allerdings bekanntlich in der menschlichen Vorsteherdrüse.

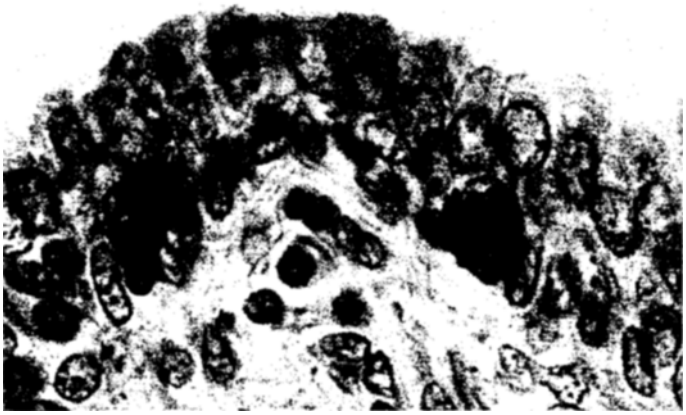


Abb. 1. (L Ö. Nr. 1031/1942, Pathologisches Institut Graz.) 60jähriger. Aortenruptur. Hypertonie. Formalin. Gefrierschnitt. Versilberung nach *Gros-Schultze*, Hämatoxylin. Vergr. 950fach. Kleiner Ausführungsgang der Vorsteherdrüse. Zwei basalgekörnte argentaffine basilare Zellen.

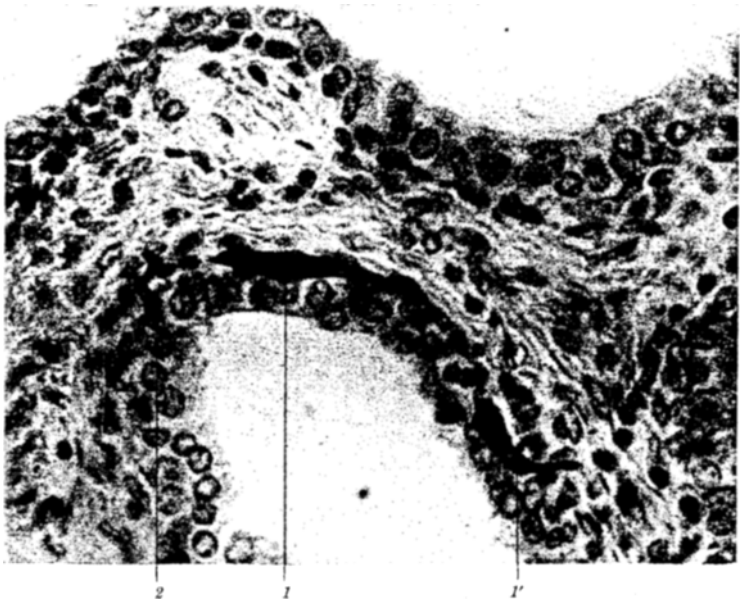


Abb. 2. (L.Ö. Nr. 1031/1942, Pathologisches Institut Graz.) 60jähriger. Aortenruptur. Hypertonie. Formalin. Gefrierschnitt. Versilberung nach *Gros-Schultze*, Hämatoxylin. Vergr. 440fach. Drüsenbläschen der Prostata. *1, 1'* lang ausgezogene platte, argentaffine basilare Zelle. *2* Fortsatz einer im Schnitt nicht getroffenen argentaffinen Zelle.

Die bisherige Schilderung entspricht den Befunden, die in versilberten Gefrierschnitten nach der Methode von *Gros-Schultze* erhoben wurden. Doch lassen sich die Zellen auch nach dem *Masson*schen vereinfachten Verfahren im Paraffinschnitt versilbern; das Untersuchungsgut muß allerdings wenige (3—4) Stunden nach dem Tode gewonnen sein und statt der Schwärzung ist oftmals nur eine nicht gerade ansehnliche Bräunung zu verzeichnen. Das vakuolige Gefüge der Zellen tritt wiederholt sehr deutlich in Erscheinung.

Abb. 3. (L.Ö. Nr. 1031/1942, Pathologisches Institut Graz.) 60jähriger. Aortenruptur. Hypertonie. Formalin. Gefrierschnitt. Versilberung nach *Gros-Schultze*, Hämatoxylin. Vergr. 440fach. Flachschnitt durch ein Drüsenbläschen. *1* verästelte argentaffine Zelle. *2*, *2'* helle Zellen.

2. Chromierbare basilare Zellen im Epithel der menschlichen Vorsteherdrüse.

Die in Rede stehenden Zellen lassen sich einwandfrei chromieren. Eine dieser Zellen ist in Abb. 4 in Schwarzweißaufnahme wiedergegeben. Es ist nicht sicher, ob sich sämtliche versilberbare Zellen auch chromieren lassen. Möglich erscheint es uns.

3. Fluorescierende basilare Zellen im Epithel der menschlichen Vorsteherdrüse.

Auf eine sehr einfache Art können die oben beschriebenen Zellen unter dem Fluorescenzmikroskop sichtbar gemacht werden insofern, als

sie eine deutliche gelbe Eigenfluorescenz, und zwar in Gefrier- und Paraffinschnitten formolfixierten Materials aufweisen, wobei sowohl der Zelleib, wie der Kern fluoresciert (s. Abb. 5). Ob sämtliche argentaffinen und chromaffinen Zellen durch die Fluorescenzuntersuchung erfaßt

Abb. 4. (L.Ö. Nr. 889/1943, Pathologisches Institut Graz.) 57jähriger. Lungentuberkulose. Amyloidose. Urämie. *Orths* Gemisch, *Müllersche* Flüssigkeit. Gefrierschnitt. Kernechtrot. Vergr. 600fach. *1* Falte eines Drüsenschlauches der Prostata. *2* braungelb gekörnte, chromaffine basilare Zelle. Diese Zelle im rechten unteren Eck der Abbildung 950fach vergrößert (*2'*).

werden, vermögen wir mit Sicherheit für die Vorsteherdrüse nicht zu entscheiden. Jedenfalls konnten wir die gleichen gestaltlichen Erscheinungsformen an den fluorescierenden wie an den versilberbaren Zellen beobachten.

In ungefärbten Schnitten formolfixierten Untersuchungsgutes läßt sich an den in Rede stehenden Zellen gelegentlich eine leicht gelbe Farbe der Körnelung bei Betrachtung im gewöhnlichen Licht wahrnehmen.

Die *Verteilung* der argentaffinen, chromaffinen und fluorescierenden Zellen im Epithel der Vorsteherdrüse ist gewöhnlich keine regelmäßige. Nur selten erscheinen sie einigermaßen gleichmäßig verteilt; meist tritt eine gewisse Bevorzugung der colliculusnahen Drüsen und Ausführungsgänge bemerkbar in Erscheinung, wenn auch in ganz peripheren Drüsenbläschen das Vorkommen der Zellen sich eindeutig feststellen läßt. Auch im Utriculus prostaticus und ziemlich häufig in der Harnröhre haben wir sie gesehen, und zwar in den Lakunen und den kleinen urethralen Drüsen, wie auch dazwischen im Harnröhrenepithel.

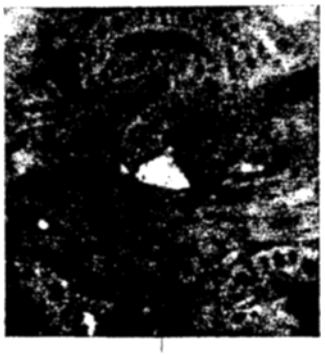


Abb. 5. (L.Ö. Nr. 1035/1942, Pathologisches Institut Graz). 46jähriger. Endomyokarditis, subakute Glomerulonephritis. Formalin. Gefrierschnitt. Ungefärbt in Glycerin eingeschlossen. Ultraviolettes Licht. Vergr. 300fach. Drüsen im Samenhügel. *1* dreieckig gestaltete, bis an die Lichtung reichende basilare Zelle mit gelber Eigenfluorescenz. Der ganze Zelleib — besonders sein basaler Abschnitt — fluorescierend. Der fluorescierende Kern in der Abbildung nur undeutlich wahrnehmbar. Die Kerne der Drüsenzellen dunkel.

Was die *Häufigkeit* des Vorkommens der argentaffinen, chromaffinen und fluorescierenden Zellen betrifft, so ist zunächst zu sagen, daß sei fast niemals dicht beisammen liegen. Zumeist begegnet man in mehreren benachbarten Drüsenbläschen bzw. Ausführungsgängen 2—3—4 oder auch noch mehreren ungleichmäßig verteilten Zellen, wiederholt jedoch im ganzen Schnitt oder sogar in mehreren Schnitten nur einzelnen wenigen, manchmal überhaupt keinen.

Genaue mengenmäßige Angaben über das Vorkommen der genannten Zellen liegen uns an diesem Orte ferne, obwohl wir die Hälfte unseres gesamten — 100 Fälle umfassenden — Untersuchungsgutes eigens auf argentaffine Zellen, allerdings nicht in Reihenschnitten durchmustert haben. Das von uns vorwiegend angewandte *Gros-Schultze*sche Versilberungsverfahren gilt bekanntermaßen als „launisch" (s. *Hamperl, Baumann, Feyrter*). Bis zu einem gewissen Grade, jedoch nicht völlig, läßt sich diese Launenhaftigkeit ausschalten durch langes (monatelanges) Liegenlassen der Schnitte (vor Anstellung der Versilberung) in Formol. Aber auch dann ist mit einer verläßlich restlosen Erfassung der in Rede stehenden Zellen noch nicht zu rechnen. Gelegentlich muß man sich statt mit der Schwärzung mit einer Bräunung begnügen. Viele anfangs negative Fälle können durch die von uns angewandte Abänderung des *Gros-Schultze*schen Verfahrens positiv werden.

Die oben beschriebenen Zellen finden sich über alle *Altersklassen* verteilt, von der Geburt bis ins höchste Greisenalter; übrigens auch schon vor der Geburt während der Entwicklung im Mutterleib. Eine

bindende Aussage über Beziehungen zwischen Lebensalter, bestimmten Erkrankungen und Häufigkeit der argentaffinen Zellen läßt unser verhältnismäßig kleines Untersuchungsgut vorerst nicht recht zu.

Was für Zellen sind nun die argentaffinen, chromaffinen und fluorescierenden basilaren Zellen? Worin ist ihre besondere Lebenstätigkeit (Funktion) zu erblicken oder wenigstens zu vermuten? Unseres Wissens sind sie zwar bisher in der Vorsteherdrüse nicht beschrieben, wohl aber sind in anderen Organen epitheliale, gleichfalls nach dem *Gros-Schultze*schen Verfahren versilberbare Zellen mit völlig entsprechenden gestaltlichen Erscheinungsformen bekanntgeworden bzw. beschrieben worden. Es sind dies in erster Linie die viel untersuchten sog. gelben (argentaffinen) Zellen des Magen-Darmschlauches (s. *Masson*, *Hamperl*, *Clara*, *Feyrter*, *Patzelt* [Schrifttum]), die sich bekanntlich — nach Formolfixation — sowohl mittels des *Masson*schen wie des *Gros-Schultze*schen Verfahrens (allerdings nicht in allen ihren Erscheinungsformen, *Feyrter* [1934]) versilbern lassen und deren platte und verästelte Erscheinungsformen namentlich *Hamperl* (1925—1927) und *Feyrter* (1934) geschildert haben; diese Gelben (argentaffinen) Zellen sind übrigens von *Erspamer* auch über den Bereich des Magen-Darmschlauches hinaus in der *Gallenblasen*schleimhaut aufgedeckt und des Genaueren beschrieben worden. Weitere „mehr an der Basis als an der Lichtung gelegene" Zellen mit ganz entsprechender, also vielfach abgeplatteter und verästelter gestaltlicher Erscheinungsform und gleichfalls nach dem *Gros-Schultze*schen Verfahren versilberbar, finden sich verstreut im Epithel des Gangbaumes der Bauchspeicheldrüse als Erscheinungsformen des sog. insulären Gangorgans (s. *Feyrter*), sowie im eigentlichen Drüsengewebe der Bauchspeicheldrüse (s. *Erspamer*, *Baumann*, *Feyrter*), hier korbzellenartig angeordnet und vielfach als „inselpotent" gewertet *(Campenhout*, *Erspamer*, *Baumann [Feyrter]*, *Ferner)*.

Erspamer hat die besagten Zellen im Epithel des Magen-Darmschlauches, der Gallenblase und des Gangbaumes der Bauchspeicheldrüse zu einem sog. enterochromaffinen Zellsystem zusammengefaßt und diesem System eine vermutlich endokrine besondere Leistung zuerkannt. Kurz vorher hatte *Feyrter* in seiner These von den sog. *diffusen endokrinen epithelialen Organen* die Vergleichbarkeit der besagten Zellen sowohl hinsichtlich ihrer gestaltlichen Erscheinungsform, wie hinsichtlich ihrer vermutlich endokrinen Lebenstätigkeit betont; dabei jedoch nicht eine völlige Übereinstimmung (Identität) aller dieser Zellen, vielmehr innerhalb der Vergleichbarkeit offenkundig örtlich bedingte (parakrine) Besonderheiten angenommen.

Diese These *Feyrters* ist die Beantwortung der Frage, die er selbst etliche Jahre vorher (1934) in seiner Arbeit „Carcinoid und Carcinom" für offen erklärt hatte, nämlich „ob nicht wie im Bereiche des Magens, des Darmes und der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse so auch

im Bereiche anderer von Zylinderzellen überkleideter Schleimhäute ‚mehr an der Basis des Zylinderepithels als an der Lichtung gelegene' *besondere* Zellen vorkämen, welchen an den verschiedenen Standorten verschiedene, stets aber sehr *bedeutsame* und jeweils innerhalb gewisser Grenzen miteinander vergleichbare Lebensäußerungen eigen wären".

Wir glauben nach dem Gesagten in den von uns beschriebenen argentaffinen, chromaffinen und fluorescierenden Zellen im Epithel der menschlichen Vorsteherdrüse eine Zellart vor uns zu haben, die mit den nötigen Abänderungen den argentaffinen Zellen im Epithel des Magen-Darmschlauches, sowie im Epithel des Gangbaumes der Bauchspeicheldrüse vergleichend an die Seite gerückt werden darf. Und möchten auch von den besagten Zellen der menschlichen Vorsteherdrüse im Sinne der *Feyrter*schen These demgemäß annehmen, daß es sich um endokrin bzw. parakrin tätige Zellen handelt. Für eine etwaige exokrine Lebenstätigkeit haben wir Anhaltspunkte jedenfalls nicht gewonnen, wenngleich wir sie als Teilerscheinung der Lebenstätigkeit (Partialfunktion) der in Rede stehenden Zellen nicht von vornherein in Abrede stellen wollen.

Feyrter hat in den verschiedenen sog. diffusen endokrinen epithelialen Organen einen sehr eigenartigen, immer wiederkehrenden und *erstmals* von *P. Masson* an den Gelben Zellen meisterhaft beschriebenen Lebensvorgang (bourgeonnement) eingehend gewürdigt und *Endophytie* genannt. Die Zellen der diffusen endokrinen epithelialen Organe zeigen nämlich eine gegen die Tiefe, also in das anliegende Gewebe, gerichtete Knospung mit oder ohne nachfolgende Abschnürung vom Mutterboden. Aus solchen abgeschnürten Knospen gehen gegebenenfalls bestimmt gebaute sog. carcinoide Gewächse hervor.

Diesen Vorgang der Endophytie haben wir bisher an den argentaffinen Epithelzellen der Vorsteherdrüse nicht gesichtet. Auch sind Carcinoide der Vorsteherdrüse bisher unbeobachtet bzw. im Schrifttum nicht mitgeteilt. Da sich aber gewisse Carcinome der Vorsteherdrüse durch sehr schön geprägte, sozusagen carcinoide Strukturen auszeichnen, möchten wir, wenigstens vorläufig, doch annehmen, daß es in der Vorsteherdrüse eine Endophytie argentaffiner Zellen gibt, die allerdings noch aufzudecken wäre. Vorerst begnügen wir uns an dieser Stelle mit der kurzen Feststellung, daß wir in soliden Carcinomen der Prostata reichliche versilberbare Zellen gesichtet haben; was uns um so bemerkenswerter erscheint, als im Gegensatz hierzu in den Knoten der sog. Prostatahypertrophie nur spärliche argentaffine Zellen angetroffen werden.

4. Sogenannte helle basilare Zellen.

Das Epithel der Vorsteherdrüse wird als an vielen Stellen zweizeilig geschildert, wobei größere und kleinere Mengen von Basalzellen vorkommen *(Stieve)*. Ein stattlicher Teil dieser Zellen erscheint bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosinfärbung unansehnlich, plasmaarm und

frei von jeglicher Formbesonderheit (undifferenziert). Andere hingegen fallen schon bei gewöhnlicher Kernplasmafärbung durch ihren ziemlich umfänglichen hellen Zelleib auf (s. Abb. 6). Diese *Hellen Zellen* liegen mehr an der Membrana propria als an der Lichtung der Drüsen und erscheinen im senkrechten Schnitt dreieckig oder mehr flaschenförmig, im Flachschnitt rundlicheckig ohne erkennbare seitliche Fortsätze. Gelegentlich wird die Membrana propria durch diese ziemlich

Abb. 6. (L.Ö. Nr. 1035/1942, Pathologisches Institut Graz). 46jähriger. Endomyokarditis, subakute Glomerulonephritis. Formalin. Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1060fach. *1* basilare helle Zelle in einem Drüsenschlauch der Vorsteherdrüse.

umfänglichen Zellen etwas ausgebuchtet. Zumeist liegen sie in der Einzahl an der Basis des Epithels; 2—3 beisammenliegenden Zellen oder kleinen Nestern begegnet man nur sehr selten.

Mit dem Eosin färben sich die Leiber der besagten Zellen nicht oder kaum an, erscheinen wie leer oder ganz fein bestäubt. Selten einmal erscheinen sie rosenrot, aber auch dann inmitten ihrer Umgebung augenfällig hell.

Bei Anwendung der Einschlußfärbung in ein Weinsteinsäure-Thioningemisch erscheinen sie meist ungefärbt, gelegentlich in zartem rosenrotem Tone chromotrop; gelbgetönten Erscheinungsformen sind wir mit Sicherheit nicht begegnet. Der Kern der Zellen erscheint zumeist in der Zellmitte gelegen, von rundlicher bis ovaler Gestalt und eher chromatinarm.

Die Beschreibung dieser Hellen Zellen im Epithel der menschlichen Vorsteherdrüse erinnert weitestgehend an die Beschreibung der sog. hellen Zellen im Epithel des Gangbaumes der Bauchspeicheldrüse durch *Feyrter*, soweit sie auf Grund einfacher Kernplasmafärbung bzw. auf Grund der Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch gegeben wurde.

Die Beschreibung erinnert also weitestgehend an jene teils versilberbaren, teils nichtversilberbaren epithelialen Zellen im Gangbaum der Bauchspeicheldrüse, deren Gesamtheit *Feyrter* später als Modell der diffusen endokrinen epithelialen Organe gewertet und insuläres Gangorgan benannt hat — wie wir im vorigen Abschnitt bereits ausgeführt haben.

5. Die Beziehungen zwischen den argentaffinen (chromaffinen und fluorescierenden) und den hellen basilaren Zellen.

Wir sind nach dem oben Gesagten der Anschauung, daß auch in der menschlichen Vorsteherdrüse ein diffuses endokrines epitheliales Organ vorhanden ist, das sich aus „mehr an der Basis als an der Lichtung gelegenen" besonderen Zellen (*Feyrter* 1938) aufbaut. Die vorhin beschriebenen argentaffinen Zellen stellen unseres Erachtens nur besondere, bei Anwendung der Versilberung auffällig in Erscheinung tretende Formen dieses Zellorgans dar, das hinwieder bei Anwendung einfacher Kernplasmafärbung bzw. bei Anstellung der Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch insbesondere durch seine „hellen" Erscheinungsformen dem Betrachter auffällig entgegen tritt. Das gleiche gilt für die chromierbaren und fluorescierenden Zellen. In dieser Ansicht, daß die beschriebenen argentaffinen (chromaffinen und fluorescierenden) Zellen und die beschriebenen Hellen Zellen einander sehr nahe stehen und nur besondere Erscheinungsformen eines zusammengehörigen Zellorgans darstellen, finden wir uns bestärkt durch die Beobachtung, daß die sog. hellen Zellen zwar sich in der Regel nicht versilbern lassen, selten jedoch eine deutliche, wenngleich verstreute feine Silberkörnelung aufweisen (s. Abb. 7). Auch eine spärlich verstreute chromierbare Körnelung ist an ihnen gelegentlich festzustellen.

Die Frage, ob *alle*, also auch die *undifferenzierten* protoplasmaarmen *Basalzellen* dem vorgestellten diffusen endokrinen epithelialen Organe der menschlichen Vorsteherdrüse angehören, vermögen wir auf Grund rein gestaltlicher Betrachtung naturgemäß nicht zu beantworten. Aus einem begründeten Gefühl heraus schätzen wir freilich die Rolle der undifferenzierten protoplasmaarmen basilaren Zellen im Sinne eines Ersatzes der exokrinen drüsigen Epithelzellen als zumindest äußerst gering, vielleicht als überhaupt nicht vorhanden ein.

Die Gesamtheit der von uns in vorliegender Arbeit eingehend geschilderten Zellen möchten wir demnach im Sinne der These *Feyrters* als das diffuse endokrine epitheliale Organ der menschlichen Vorsteherdrüse werten. Man könnte auch, da die Endokrinie dieser Zellen in der Prostata vorerst nicht erwiesen ist, sondern von uns nur in Analogie zum insulären Organ begründet vermutet wird, ohne vorwegzunehmen von dem diffusen basilaren Epithelorgane (s. *Feyrter* 1943[1]) der Prostata

Abb. 7. (L.Ö. Nr. 1035/1942, Pathologisches Institut Graz). 46jähriger. Endomyokarditis, subakute Glomerulonephritis. Formalin. Paraffinschnitt. Versilberung nach *Masson*, Hämatoxylin. Vergr. 950fach. Drüsenschlauch der Vorsteherdrüse. *1* helle basilare Zelle mit verstreuter Silberkörnelung.

sprechen. Man könnte auch, so wie seinerzeit *Feyrter* in der Bauchspeicheldrüse von den sog. hellen Zellen sprechen „nach dem, was sie bei gewöhnlicher Kernplasmafärbung einem auffällig macht". Man könnte die Gesamtheit dieser Zellen auch das Helle-Zellen-Organ oder das Helle-Zellen-System der Prostata nennen.

Die Bezeichnung „Helle-Zellen-System" für die Gesamtheit der von *Feyrter* beschriebenen sog. hellen Zellart verwenden *Büchner* und seine Schüler *(Altmann, Giesemann, Schlemminger)* in ihren einschlägigen Arbeiten, insbesondere in den neueren gediegenen Untersuchungen über die sog. hellen Zellen in der Schleimhaut

[1] Sitzg Biol. Ges. Steiermarks vom 20. Mai 1943, Aussprachebemerkung zum Vortrag *Pretl* „Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdrüse". Wien. klin. Wschr. **1944** (im Druck).

der Gebärmutter und des Eileiters, deren Vorkommen *Feyrter* seinerzeit (1938) in seiner Monographie kurz mitgeteilt hatte und deren reichliche Vermehrung er seither immer wieder bei der Hyperplasia glandularis endometrii cystica sowie in drüsigen Corpuspolypen festzustellen in der Lage war (unveröffentlichte Beobachtungen). „Hell" sind allerdings nicht alle Zellen dieses Systems, wie aus obiger Beschreibung ohne weiteres ersichtlich ist (s. S. 400). Schon aus diesem Grunde haben wir, um etwaigen Beanständigungen und Mißverständnissen auszuweichen, die Bezeichnung „Helle Zellen" als Gesamtbezeichnung vermieden und wir verwenden überdies in dem in Rede stehenden Zusammenhang an Stelle des Wortes System lieber die im Hinblick auf die (vermutete) Leistung vielleicht eindringlichere Bezeichnung „epitheliales Organ" unter Hinweis auf die ja eingebürgerte Verwendung des Begriffes Zellorgan für vertreute, *leistungsmäßig* jedoch *zusammengehörige* Zellhaufen am Beispiele des sog. *Inselorgans*, und glauben, daß man die Gesamtheit dieser einander entsprechenden Zellorgane sehr wohl ein *System* nennen könnte (s. *Feyrter*, Verh. Anat. Ges. Budapest 1939 „Über das Inselorgan" und s. *Patzelt* in der Aussprache zu diesem Vortrage, S. 97—104). Gegenstand einer umfänglichen Auseinandersetzung wird diese Frage der Namensgebung, solange der Kern der Sache selbst im Flusse ist, wohl nicht sein.

Wir haben die versilberbaren Formen des in Rede stehenden diffusen basilaren Epithelorgans der menschlichen Vorsteherdrüse argentaffine Zellen genannt. Eindeutig ist diese Bezeichnung freilich nicht, insofern, als in den basilaren Epithelorganen der verschiedensten Schleimhäute und Drüsen (deren bedeutsame, freilich mit den nötigen Abänderungen zu verstehende Zusammengehörigkeit wir betonen), die Versilberung der versilberbaren Zellformen keineswegs unter den gleichen Bedingungen statthat. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die maßgeblichen Ausführungen *Hamperls* zur Frage „Was sind argentaffine Zellen ?" Die Zellen des Gelbe-Zellen-Organs im menschlichen Magen-Darmschlauch z. B. lassen sich nach dem *Masson*schen *und* nach dem *Gros-Schultze*schen Verfahren versilbern, sind überdies chromierbar und zeigen Eigenfluorescenz *(Erös, Hamperl); Erspamer* spricht hier von enterochromaffinen oder argentaffinen Zellen. Die Zellen des insulären Gangorgans der Bauchspeicheldrüse lassen sich nur nach dem *Gros-Schultze*schen Verfahren, nicht nach dem *Masson*schen Verfahren versilbern; sie sind nicht chromierbar, über eine Fluorescenz wird nichts berichtet. *Erspamer* spricht hier von argentofilen Zellen. Wie oben gezeigt, sind die Zellen des basilaren Epithelorgans der menschlichen Vorsteherdrüse sowohl nach dem *Masson*schen wie nach dem *Gros-Schultze*schen Verfahren versilberbar, lassen sich zumindest zum Teil chromieren und fluoreszieren zumindest zum Teil. Das basilare Epithelorgan der menschlichen Gebärmutter- und Eileiterschleimhaut schließlich (die sog. Hellen Zellen *Feyrter*s, 1938) läßt sich weder nach dem *Gros-Schultze*schen Verfahren (s. *Giesemann, Schlemminger*), noch nach dem *Masson*schen Verfahren versilbern. Es ist auch nicht chromierbar. Angaben über eine etwaige Fluorescenz liegen nicht vor.

Wir verwenden den Ausdruck argentaffin gleichbedeutend mit versilberbar, gleichgültig, ob die Versilberung nach diesem oder jenen

Verfahren statthat. Der Ausdruck argentaffin ist in diesem Sinne jedenfalls eingebürgert. Freilich trifft er nicht zu insofern, als die Versilberbarkeit nicht auf einer chemischen Verwandtschaft mit dem Silber, sondern auf einem Reduktionsvorgang beruht. *Feyrter* (1934) hat betont, daß dieser Reduktionsvorgang eine Fixation der Gewebe in Formaldehyd zur Voraussetzung habe und daß die Vorfrage bei der Erforschung der Versilberbarkeit also lauten müsse: Was macht das Formol mit den Geweben, daß sie Silbersalzlösungen reduzieren? Diese Vorfrage ist vorerst ungelöst.

Zusammenfassung.

1. Die basilaren Epithelzellen der menschlichen Vorsteherdrüse sind für den Morphologen keineswegs von Formbesonderheiten freie (undifferenzierte) Ersatzzellen, sondern vielmehr mit besonderen gestaltlich faßbaren Eigenschaften versehen, demnach offenbar auch mit besonderen Leistungen (Funktionen) betraut.

2. Sie treten bei gewöhnlicher Kernplasmafärbung oftmals durch die helle Beschaffenheit ihres Zelleibes auffällig in Erscheinung (sog. helle Zellen *Feyrters*), bei Anwendung der Einschlußfärbung in ein Weinsteinsäure-Thioningemisch erweisen sie sich zum Teil als rosenfarbig chromotrop.

Sie lassen sich sowohl mittels des *Masson*schen sowie des *Gros-Schultze*schen Verfahrens versilbern, sind also „argentaffin". Chromieren lassen sie sich allem Anschein nach zumindest zum Teil. Nach Behandlung mit Formaldehyd zeigen sie Eigenfluorescenz. Sie liegen in der Regel mehr an der Basis als an der Lichtung und weisen im senkrechten Schnitt flaschenförmige oder dreieckige oder abgeplattete, häkchenförmige Gestalt, im Flachschnitt rundlicheckige oder verästelte Formen auf.

3. Alle diese Eigenschaften eignen den Zellen der verschiedenen diffusen endokrinen epithelialen Organe (*Feyrter* 1938), wobei die Vollzähligkeit der aufgezählten Eigenschaften bekanntlich nicht in allen Organen erreicht wird. Im Sinne der These *Feyrters*, insbesondere unter Hinweis auf das Modell des insulären Gangorgans, vermuten wir begründet, daß die Gesamtheit der geschilderten basilaren Epithelzellen auch in der menschlichen Prostata ein diffuses endokrines (parakrines, s. *Feyrter* 1942) epitheliales Organ darstelle. Nichts vorwegnehmend kann man von einem basilaren argentaffinen Epithelorgan oder von einem Helle-Zellen-Organ (bzw. Zellsystem, s. *Patzelt*, *Büchner*) der menschlichen Vorsteherdrüse sprechen.

Schrifttum.

Altmann: Beitr. path. Anat. **104**, 420 (1940). — *Baumann:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **46**, 223, 249 (1939). — *van Campenhout:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 617 (1933). — *Clara:* Erg. Anat. **30**, 240 (1933). — *Erös:* Zbl. Path. **54**, 385 (1932). — *Erspamer:* Virchows Arch. **297**, 70 (1936). — Z. Anat. **107**, 574 (1937). — Anat. Anz. **86**, 379 (1938). — *Ferner:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **44**, 451 (1938). — *Feyrter:* Erg. Path. **29**, 305 (1934). — Verh. anat. Ges. Budapest **1939**, 97—104. — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Morph. Jb. 88, 77 (1942). — Erg. Path. **36**, 3 (1943). — Sitzg Biol. Ges. Steiermarks vom 20. Mai 1943, Aussprachebemerkung zum Vortrag *K. Pretl* „Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdrüse". Wien. klin. Wschr. **1944** (im Druck). — *Giesemann:* Beitr. path. Anat. **108**, 153 (1943). — *Hamperl:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, 506 (1925). — Virchows Arch. **266**, 509 (1927); **286**, 811 (1932); **292**, 1 (1934). — Verh. dtsch. path. Ges. **1927**, 171. — *Masson:* Ann. d'Anat. path. **1**, No 1 (1924). — *Patzelt:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von *W. v. Möllendorff*, Bd. V/3, S. 1. 1936. — Verh. anat. Ges. Budapest **1939**, Aussprachebemerkung zum Vortrag *Feyrter* „Über das Inselorgan", S. 97 bis 104. — *Schlemminger:* Beitr. path. Anat. **108**, 131 (1943). — *Stieve:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von *W. v. Möllendorff*, Bd. VII/2, S. 261. 1930.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
[Direktor: Prof. Dr. *Letterer*].)

Über Spezifitätsbreite und Grundlagen der Markscheidenfärbungen[1].

(Nach Untersuchungen an fraktioniert extrahierten Gehirnen).

Von
Ilse Keilig.

(Eingegangen am 25. Juni 1943.)

Bei der großen Bedeutung, die man den Lipoiden heute allgemein und insbesondere in funktioneller Hinsicht zuschreibt, gewinnt die Frage nach den Grundlagen und der Spezifitätsbreite der in der histologischen Technik gebräuchlichen Fett- und Lipoidfärbeverfahren gerade für den biologisch orientierten Morphologen ständig an Interesse.

Alle Methoden — inwieweit und ob sie überhaupt zu einer Differenzierung herangezogen werden können, sei zunächst noch nicht erörtert — dienen der Sichtbarmachung der Fette und Lipoide. Unter letzteren werden noch heute nach *Bang* Substanzen verstanden, die außer einer dem Fett gleichen oder ähnlichen Löslichkeit in organischen Medien wie Alkohol, Äther usw. kein einziges gemeinsames Merkmal besitzen, weshalb auch schon von verschiedenen Seiten (*Abderhalden*, *Kaufmann* und *Lehmann* u. a.) gegen diesen Begriff, bisher allerdings ohne Erfolg, Stellung genommen wurde.

Sehr umfangreich ist die Literatur über die allgemeine Lipoidchemie. Forscher, die sich besonders mit den hier interessierenden Gehirnlipoiden befaßten, sind unter anderem *Bang*, *Thudichum*, *Fränkel*, *Klenk* und *Thierfelder*. Dort befinden sich auch Angaben über die genaue chemische Zusammensetzung der Lipoide. Hier sei nur, dem Rahmen der Arbeit entsprechend, eine kurze schematische Übersicht über die im Körper und besonders reichlich im Gehirn vorkommenden Lipoide gegeben, die ich von *Kutschera-Aichbergen* übernommen habe. Sie erscheint mir

Tabelle 1. Schematische Übersicht der im menschlichen Körper vorkommenden Lipoide.

Gruppennamen	Einzelbeispiele	Chemische Zusammensetzung
Glycerinester (Neutralfett) .	—	Glycerin + Fettsäuren
Cholesterinester	—	Cholesterin + Fettsäuren
Phosphatide a) ungesättigte	Lecithine	Organische Basen + Glycerin
b) gesättigte .	Sphingomyelin	Organische Basen + Phosphorsäure + Fettsäuren
Cerebroside	Phrenosin, Kerasin	Organische Basen + Galaktose + Fettsäuren

[1] D 21.

besonders geeignet, da in ihr absichtlich die allgemeinen Bezeichnungen „Fettsäuren" und „organische Basen" eingesetzt wurden, um durch Vermeidung der verwirrenden Fülle der chemischen Einzelnamen den Überblick zu erleichtern.

In Ergänzung zu dieser Aufstellung sei noch erwähnt, daß die Phosphatide und Cerebroside häufig auch unter dem Begriff „Lipoide im engeren Sinne" zusammengefaßt werden. Unter Berücksichtigung der gerade im Gehirn vorliegenden Verhältnisse muß außerdem gesagt werden, daß der größte Teil des Cholesterins dort frei vorkommt. Entgegen den Angaben von *Fränkel* und *Schmitz*, die verestertes Cholesterin nur in pathologisch veränderten Gehirnen beobachteten, findet sich nach *Letterer*, *Voelker* u. a. auch physiologischerweise im Gehirn eine gewisse Menge von Cholesterinestern, die allerdings bei quantitativer Beurteilung nicht wesentlich ins Gewicht fällt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Lipoide, die im Gewebe immer aufs innigste untereinander vermischt vorliegen und deren chemische Isolierung und Reindarstellung sich schon äußerst schwierig gestalten, auch morphologisch getrennt bzw. erkannt und unterschieden werden können. Die Abhandlungen über die bisherigen Versuche einer morphologischen Lipoidanalyse sind zahlreich, lassen aber keineswegs völlig übereinstimmende Ergebnisse erkennen. Im wesentlichen versuchte man, jeweils durch parallel laufende chemische und histologische Untersuchungen auf zwei Wegen der Lösung dieser Frage näher zu kommen: Einmal ausgehend vom Reinsubstrat (*Escher*, *Kawamura*, *Kaufmann* und *Lehmann*) und zum anderen ausgehend von den natürlichen Lipoidgemischen, wie sie im Gewebe vorliegen *(Kutschera-Aichbergen)*.

Escher u. a. untersuchten reinisolierte Lipoide, Lipoidabbauprodukte und künstlich bereitete Lipoidgemische in Emulsionen oder in feinster Verteilung auf Zigaretten- oder Filterpapier mit den gebräuchlichsten Fettfärbemethoden. *Kaufmann* und *Lehmann* gingen ebenfalls systematisch vor „von den lipoiden Einzelsubstanzen zu den heterogensten Gemischen", aber unter Anwendung ihrer bekannten Holundermarkmethode, die den natürlichen Bedingungen im Gewebe noch am ehesten nahekommt. Den ausgedehnten Untersuchungen von *Kaufmann* und *Lehmann*, den neuesten auf diesem Gebiete, ist wohl die größere Bedeutung beizumessen. Auf Grund ihrer Versuchsergebnisse kommen die beiden Autoren zu dem Schluß, daß es keine spezifischen histochemischen Reaktionen gibt, durch die sich einzelne Lipoidgruppen oder sogar Lipoide abgrenzen lassen.

Im Gegensatz zu *Kaufmann* und *Lehmann* spricht *Kutschera-Aichbergen* den Prüfungen am Reinsubstrat jeglichen Wert ab unter dem Hinweis, daß ihnen künstlich geschaffene Verhältnisse zugrunde liegen. Er geht deshalb von den natürlichen, im Gewebe vorkommenden Lipoidgemischen aus und versucht durch stufenweise Extraktion zu einfacheren Verbindungen und schließlich zu den reinen Lipoiden zu gelangen. Allerdings wendet er die Extraktion unmittelbar am Gewebsabschnitt an und bedient sich damit einer Methode, die einen nicht geringen Eingriff darstellt und wohl sicher geeignet ist, auch die morphologischen Strukturen des Gewebes zu stören und dadurch die genaue Lokalisation irgendeiner Substanz zu erschweren[1]. Aber auch er meint, daß die Leistungsfähigkeit der Lipoid-

[1] *Letterer* (mündliche Mitteilung) hat in ursprünglichen Versuchen aus diesen Gründen die fraktionierte Extraktion von Gewebsschnitten aufgegeben, weil Wasserentzug und Extraktion die Gewebsschnitte zu stark beeinträchtigen.

differenzierungsmethoden bisher überschätzt worden sei. Er hält überhaupt nur die primär acetonlöslichen Lipoide, also (nach Tabelle 1) hauptsächlich Neutralfette und Cholesterinester sowie auch Cholesterinfettsäuregemische für färberisch darstellbar, während nach ihm die anderen Lipoide (Lecithin, Cephalin, Sphingomyelin und die Cerebroside) durch keine einzige Färbung sichtbar gemacht werden können.

Diese kurzen Ausführungen mögen genügen, um erkennen zu lassen, daß man trotz vielfältigster Untersuchungen bisher dem ersehnten Ziele einer morphologischen Abgrenzung der Lipoide durch spezifische Färbemethoden noch kaum einen Schritt näher kam. Der Grund ist zum Teil auch darin zu sehen, daß die Anwendung der Farbstoffe in der histologischen Technik ganz allgemein noch heute meist auf empirischer Grundlage beruht, da es — abgesehen von einigen Ausnahmen — noch nicht geglückt ist, das Wesen und die Bedingungen des histologischen Färbeprozesses klarzustellen. Wahrscheinlich wird sich eine einheitlich umfassende Theorie über den Färbevorgang auch gar nicht aufstellen lassen, weil die meisten histochemischen Reaktionen, darunter auch die Lipoidfärbungen, komplexer Art sind und bei ihnen rein chemische, physikalisch-chemische und rein physikalische Faktoren eine Rolle spielen. Die wichtigste Aufgabe wird daher zunächst sein, durch systematische Analyse festzustellen, welche Faktoren im Einzelfalle für das Zustandekommen einer Färbung verantwortlich zu machen sind, um darauf aufbauend dann weitere Schlüsse ziehen zu können.

Unter diesen Gesichtspunkten und im Hinblick auf die große Bedeutung, die gerade den Markscheidenfärbungen unter den Lipoidfärbungen sowohl in der allgemeinen Pathologie wie besonders auch in der Neuropathologie zukommt, soll im folgenden über Untersuchungen berichtet werden, die angestellt wurden, um einen Überblick über die spezifische Leistungsfähigkeit der Markscheidenfärbungen zu gewinnen.

Vorausgeschickt seien zunächst einige Bemerkungen über das Prinzip der Markscheidenfärbungen. Die Methode wurde von *Weigert* in die histologische Technik eingeführt und dann später durch weitere Untersucher wie *Spielmeyer, Benda, Kultschitzky* u. a. verschiedentlich modifiziert, doch zeigen alle Färbungen im wesentlichen einen gleichen Verlauf: Nach der Beizung der Lipoide mit einem Metallsalz erfolgt die Färbung mit gereifter Hämatoxylin- bzw. Eisenhämatoxylinlösung, an die sich die Differenzierung anschließt. Die Färbung geht also vor sich durch Vermittlung eines dritten Körpers, der Beize. Diese stellt nach einem Vergleich von *Weigert* selbst eine Art Amboceptor dar, der sich mit dem Gewebe einerseits und mit der Farbe, die dann dem Komplement entspräche, andererseits verbindet. Es wird also nicht die Markscheide direkt gefärbt, sondern die in ihr aufgespeicherte Beize. Dabei entsteht als eine Art „Tripelverbindung" der Farblack. Während der Differenzierung wird dann der mechanisch im Gewebe umhergeschwemmte Farbstoff infolge der gelinden Oxydationswirkung des Differenzierungsmittels entfernt, und nur der Farblack selbst zeigt eine Resistenz gegenüber dieser Einwirkung.

Weigert wendete als erstes Beizmittel eine Lösung von Fluorchrom und Kaliumbichromat an. Auf diese primäre Beizung folgte die zweite, die sog. „Kupferung",

durch eine Lösung von Cuprum aceticum und Fluorchrom. Die Differenzierung geschieht durch Boraxferricyankalium.

Spielmeyer dagegen beizt mit Eisenalaun, das primär die Hämatoxylinlackbildung ermöglicht und dann sekundär zur Differenzierung herangezogen wird.

Beide Methoden — auf die anderen Modifikationen einzugehen erübrigt sich, da sie aus bestimmten Gründen bei meinen Untersuchungen nicht zur Anwendung kamen — dienen der elektiven Darstellung der Markscheiden in Gehirnschnitten. Dort können sie vielleicht bis zu einem gewissen Grad als „spezifisch" angesehen werden insofern, als sich bei einwandfreier Differenzierung wirklich nur die Markscheiden darstellen. Die Färbungen fallen jedoch nicht nur am Gehirn positiv aus, sondern auch an anderen lipoidreichen Organen, z. B. den Nebennieren, und man darf wohl annehmen, daß zwischen den dort vorkommenden Lipoiden und den Markscheidenlipoiden gewisse chemische Beziehungen bestehen, ja vielleicht sogar die gleiche Färbbarkeit der Lipoide auf gleichen oder ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften beruht.

Wie *Aschoff* angibt, sollte nach den Untersuchungen von *Wlassak* die Färbbarkeit der Markscheiden von deren Gehalt an Protagon abhängig sein, das sich später als ein vor allem große Mengen von Sphingomyelin und Cerebrosiden enthaltendes Lipoidgemisch erwies. *Smith* und *Mair*[1] sahen das Cholesterin und seine Verbindungen als Grundlage der *Weigert*schen Markscheidenfärbungen an. In ihren „Untersuchungen über die Prinzipien, welche *Weigerts* Markscheidenfärbungen zugrundeliegen" vertreten sie die Meinung, daß Cholesterin-Fettsäuregemische, insbesondere Cholesterin-Ölsäuregemische, das Substrat der *Weigert*schen Markscheidenfärbungen seien. *Escher* dagegen sieht nur das Lecithin als *Weigert*-positiv an. Nach *Kaufmann* und *Lehmann*, die allerdings nicht die Originalmethode von *Weigert*, sondern nur deren Modifikation von *Smith-Dietrich* prüften, sollen durch diese Färbung die Phosphatide, Cerebroside und Cholesterinester sichtbar gemacht werden. Im teilweisen Widerspruch dazu konnte *Kamawura* bei Prüfung des gleichen Verfahrens zwar auch mit den Phosphatiden und Cerebrosiden, darüber hinaus aber nur mit den Cholesterin-Fettsäuregemischen positive Ergebnisse erzielen.

Die Untersuchungen, die ich auf Anregung von Herrn Prof. *Letterer* durchführte, stehen im Zusammenhang mit einer Reihe von anderen Untersuchungen, über die zum Teil schon berichtet wurde und die Probleme des Lipoidstoffwechsels in allgemeiner und spezieller Hinsicht erhellen sollen. Dabei möchte ich schon hier auf die Arbeiten *Letterers* „Über Zunahme des Gehirns an Phosphatiden während des Wachstums" und über „Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lipoidosen" hinweisen.

Auch mir dienten bei meinen Untersuchungen als Ausgangspunkt die im Gewebe vorliegenden natürlichen Lipoidgemische, deren Trennung ich versuchte durch ein System von Extraktionen, das, ähnlich dem von *S. Fränkel* ausgearbeiteten, sich ausschließlich auf Löslichkeitsunterschiede der einzelnen Lipoide stützt. Doch extrahierte ich im Gegensatz zu *Kutschera-Aichbergen* nicht die histologischen Schnitte, sondern kleinere Gewebsstücke. Als Extraktionsmittel kamen kaltes und heißes Aceton, heißer Äther und Chloroform-Methylalkohol zur Anwendung. Das Verhalten der rein dargestellten Lipoide in bezug auf Löslichkeit gegenüber diesen Medien sowie auf die später noch zu besprechende

[1] Zit. nach *Kutschera-Aichbergen*.

Doppelbrechung ist aus nachfolgender Übersicht zu ersehen, die nach den Angaben in der Literatur, hauptsächlich denen von *Klenk* und *Thierfelder*, zusammengestellt wurde:

Tabelle 2. Löslichkeit und Doppelbrechung der Reinsubstanzen.

	Aceton		Äther heiß	Chloroform-Methylalkohol heiß	Doppelbrechung
	kalt	heiß			
Glycerinester	+	+	+	+	—
Cholesterinester	+	+	+	+	+
Phosphatide a) ungesättigtes Lecithin	—	—	+	+	(+)
Kephalin	—	—	+	+	—
b) gesättigtes Sphingomyelin	—	(+)	—	+	+
Cerebroside	—	+	—	+	((+))

( ) bedeutet eine geringe Abschwächung der Stärke der Löslichkeit bzw. der Doppelbrechung.

Im einzelnen gestalteten sich die Untersuchungen folgendermaßen: Möglichst frische Gehirne von Erwachsenen wurden zunächst in toto zur „Fixierung" einige Tage in kaltes Aceton eingelegt, das mehrmals erneuert wurde. Danach wurden aus dem Gebiet des Parietal- und Occipitalhirns kleine, höchstens 4—6 mm dicke Markrindenstücke herausgeschnitten und zum Zwecke einer vollständigen Entwässerung und Vorextraktion erneut in kaltes Aceton eingelegt. Die Weiterbehandlung der Gewebsstücke erfolgte von hier aus auf zwei Wegen: Die eine Hälfte wurde zuerst in heißem Aceton extrahiert und anschließend mit heißem Chloroform-Methylalkohol, während bei der anderen Hälfte dieser letzten Extraktion eine solche mit heißem Äther vorausging.

Nachstehende Übersicht soll den Extraktionsverlauf noch einmal deutlich vor Augen führen:

Tabelle 3. Schematische Übersicht über den Extraktionsverlauf.

Vorweggenommen sei eine Erklärung der in das Schema eingefügten Zahlen. Sie entsprechen den Gehirnstücken in den einzelnen Extraktionsstufen und werden im gleichen Sinne auch im weiteren Verlauf der Arbeit wieder angeführt, um den Überblick zu erleichtern. Im einzelnen bedeutet:

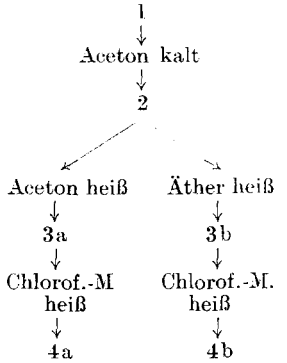
1 Gehirn normal, nicht extrahiert.

2 Gehirn in kaltem Aceton entwässert und vorextrahiert.

3a Gehirn extrahiert mit heißem Aceton nach vorhergehender Entwässerung und Vorextraktion in kaltem Aceton.

3b Gehirn extrahiert mit heißem Äther nach vorhergehender Entwässerung und Vorextraktion in kaltem Aceton.

4a Gehirn extrahiert mit heißem Chloroform-Methylalkohol nach Extraktion mit heißem Aceton bei vorhergehender Entwässerung und Vorextraktion mit kaltem Aceton.



4b Gehirn extrahiert mit heißem Chloroform-Methylalkohol nach Extraktion mit heißem Äther bei vorhergehender Entwässerung und Vorextraktion mit kaltem Aceton.

Es wurde immer erschöpfend extrahiert, d. h. solange, bis sich beim Abdampfen kein Rückstand mehr zeigte und man annehmen konnte, die durch die jeweilige Extraktion überhaupt zu erfassenden Lipoide auch wirklich herausgelöst zu haben. Dazu wurde, je nach Menge des Materials usw., eine Zeit von ungefähr 10—14 Tagen benötigt. Vor und nach einer jeden Extraktion wurden Gewebsstücke entnommen und der histologischen Untersuchung zugeführt. Diese erstreckte sich auf die Markscheidenfärbungen nach *Weigert* und *Spielmeyer*, die Cholesterinreaktion nach *Schultz* und die Prüfung auf doppeltbrechende Substanzen.

Ausgedehntere Versuche waren zunächst nötig, um die für meine Untersuchungen geeigneten Methoden herauszufinden. Obwohl durch die bei allen Markscheidenfärbungen stattfindende Beizung die Markscheidenlipoide irgendwie „fixiert" und dadurch zumindest schwer löslich gemacht werden sollen, galt es vor allem, ein längeres Arbeiten in Alkohol oder anderen fettlösenden Mitteln zu vermeiden. Deshalb mußte ich auch auf die Celloidineinbettung verzichten, der man sich sonst bei histologischen Arbeiten am Zentralnervensystem, abgesehen von den Gefriermethoden, gern und fast ausschließlich bedient. Dafür wandte ich die Paraffineinbettung an, bei der das Gewebe nur relativ kurze Zeit der Einwirkung von Alkohol, Xylol usw. ausgesetzt wird. Dann prüfte ich die bekanntesten und gebräuchlichsten Markscheidenfärbungen, und zwar die Originalmethode nach *Weigert* und die Modifikationen nach *Kultschitzky*, *Kutschitzky-Wolters* und *Pal* hinsichtlich ihrer Eignung bei in Paraffin eingebettetem Material. Die schönsten und klarsten Färbungen erzielte ich mit der *Weigert*schen Originalmethode, weshalb ich mich auch bei den endgültigen Untersuchungen auf sie allein beschränkte, sofern ich überhaupt in Paraffin einbettete; denn den Hauptwert legte ich von Anfang an auf die von *Spielmeyer* angegebene Färbung am Gefrierschnitt. Deren Vorteil liegt vor allem darin, daß die Schnitte mit keinem Mittel in Berührung kommen, das unter Umständen Lipoide herauslösen und sie dadurch einer färberischen Darstellung entziehen könnte. Da sich von dem extrahierten Material beim Gefrierschneiden keine guten Schnitte gewinnen ließen, bettete ich vorher in Gelatine ein. Die Färbbarkeit wurde dadurch nicht beeinflußt. Im übrigen beobachtete ich bei allen Färbungen genauestens die von *Romeis* (Taschenbuch der mikroskopischen Technik) angegebenen Vorschriften.

Erwähnen möchte ich noch, daß ich zunächst auch Färbungen mit Scharlachrot und nach *Ciaccio* ausführte, doch waren die Ergebnisse nicht derart, als daß sie zur Klärung der in dieser Arbeit aufgeworfenen Fragen hätten herangezogen werden können.

Während die Angaben in der Literatur über das quantitative Vorkommen der Phosphatide und Cerebroside im Gehirn zum Teil voneinander abweichen, stimmen die von den einzelnen Untersuchern gefundenen Cholesterinwerte annähernd überein. Aus den vergleichenden Aufstellungen über die Zusammensetzung des Lipoidkomplexes im Gehirn[1] geht aber vor allem hervor, daß das Cholesterin, quantitativ gesehen, im Gehirn nach den Phosphatiden an zweiter Stelle steht. Es kommt dabei besonders reichlich in der weißen, den Hauptteil der Markscheiden enthaltenden Substanz vor, die bei Untersuchung unter dem Polarisationsmikroskop durch eine außerordentlich starke Doppelbrechung imponiert. Nun finden wir ja bekanntlich die gleiche Eigenschaft als morphologisch auffälligstes Kriterium gerade auch beim reinen

[1] Bei *E. Schmitz:* Chemie des zentralen und peripheren Nervensystems. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. IX.

Cholesterin und den Cholesterinestern, weshalb man diese irrtümlicherweise lange Zeit als die einzigen doppeltbrechenden Lipoidsubstanzen ansah. Die Tatsache, daß man andererseits auch die Markscheidenfärbungen auf das Cholesterin und seine Verbindungen zurückführte, (s. S. 408), veranlaßte mich, bei meinen Untersuchungen das Cholesterin besonders zu beachten.

Ich prüfte deshalb die einzelnen Extraktionsstufen mit der Cholesterinreaktion nach *Schultz*, der insofern eine Spezifität zuzuerkennen ist, als sie nur bei Gegenwart von Cholesterin positiv werden kann. Allerdings beweist ein negativer Ausfall der Färbung nicht mit 100%iger Sicherheit die Abwesenheit von Cholesterin. Die Reaktion geht, wie bekannt, unter Vermittlung von Eisenalaun, Eisessig und Schwefelsäure vor sich und stellt nach *Schultz* einen rein chemischen Vorgang dar. Das Cholesterin wird durch Eisenalaun oxydiert zu Oxycholesterin und dieses ist dann Träger der blaugrünen Farbe. Ich führte diese Reaktion, genau wie die Färbung nach *Spielmeyer*, an Gefrierschnitten aus, die ich nach Gelatineeinbettung gewonnen hatte.

Wie schon erwähnt, zeichnen sich die Markscheiden besonders durch ihre starke Doppelbrechung aus, die man früher allein auf ihren Gehalt an Cholesterin und Cholesterinester zurückführte. Heute weiß man, daß auch anderen Lipoiden diese Eigenschaft zukommt. Von den neueren Angaben über das Verhalten des Nervengewebes im polarisierten Licht sollen hier nur die von *Göthlin* und von *W. J. Schmidt* kurz erwähnt werden. In seinen Untersuchungen über die doppeltbrechenden Eigenschaften des Nervengewebes und ihre Ursachen greift *Göthlin* die Frage nach der chemischen Natur der doppeltbrechenden Körper erneut auf. Bei Prüfung der rein isolierten Lipoide findet er die Doppelbrechung am stärksten und regelmäßigsten ausgeprägt beim Cholesterin, etwas schwächer beim Sphingomyelin und äußerst schwach beim Cerebron (= Phrenosin). Diesen letzten Befund deutet er dahin, daß die Cerebroside überhaupt bei der Doppelbrechung im Nervensystem eine untergeordnete Rolle spielen und ihre Gegenwart nicht auf optischem Wege erschlossen werden kann. Auch das Lecithin zeigt eine schwache Doppelbrechung, während nach *Kawamura* das reine Kephalin eine solche nie erkennen läßt. Die Arbeiten von *W. J. Schmidt* befassen sich in erster Linie mit den theoretischen Grundlagen der Doppelbrechung, geben aber einen guten Überblick über den eigentlichen Stand der Literatur.

Ohne Berücksichtigung der charakteristischen Art der Doppelbrechung prüfte ich mein Material lediglich auf die Menge der doppeltbrechenden Substanzen, um einen Überblick zu bekommen, ob und inwieweit sich Doppelbrechung und Färbbarkeit der Markscheiden entsprechen. Die Untersuchungen wurden durchgeführt an ungefärbten, mit Glyceringelatine eingedeckten Gefrierschnitten. Ein ausgesprochenes Polarisationsmikroskop stand mir leider nicht zur Verfügung. Ich benutzte

ein übliches Zeiß-Mikroskop, das mit dem *Bernauer*schen Polarisationsapparat versehen wurde. Diese Behelfseinrichtung erwies sich als für meine Zwecke durchaus hinreichend.

Nachstehend nun die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen: (Die sich wiederholenden Zahlen entsprechen den jeweiligen Extraktionsstufen, wie sie in der Tabelle 3 angeführt sind.)

a) Ergebnis der Markscheidenfärbungen:

1. An nicht extrahiertem Material stellen sich die Markscheiden außerordentlich gut in einem intensiv dunkelblau-schwarzen Farbton dar.

2. Nach Entwässerung und Vorextraktion in kaltem Aceton färben sich die Markscheiden nicht mehr ganz so intensiv an. Der Farbton ist eine Spur heller und das Gefüge der Markscheiden erscheint schon etwas aufgelockert.

3a. Nach heißer Acetonextraktion sind die Färbungen noch immer als positiv zu bezeichnen. Im Längs- und auch im Querschnitt lassen sich die Markscheiden deutlich erkennen. Daneben findet sich innerhalb und außerhalb der Markscheiden eine Menge von kleinsten Kugeln, Schollen und Klümpchen, die sich positiv anfärben.

3b. Der eben geschilderte Befund entspricht im wesentlichen dem, der nach der heißen Ätherextraktion zu erheben ist. Nur ist er hier nicht ganz so deutlich ausgeprägt. Die Färbungen erscheinen im ganzen schwächer.

4a und b. Nach heißer Chloroform-Methylalkoholextraktion sind die Schnitte in jedem Falle praktisch leer an markscheidenfärbenden Substanzen. Das Neurokeratingerüst der Markscheiden ist aber deutlich zu erkennen.

Die Ergebnisse zeigen also, daß die Färbbarkeit der Markscheiden erst nach der Chloroform-Methylalkoholextraktion vollständig verloren gegangen ist. Die schon nach Einwirkung von kaltem Aceton feststellbare Abschwächung der Färbung beruht wohl in der Hauptsache auf dem Verlust des Gewebes an Cholesterin, dem somit eine wichtige Rolle beim Zustandekommen der Markscheidenfärbungen zuzuschreiben ist. An den Extraktionsstufen 3a und 3b läßt sich eine weitere, aber nicht gleichmäßige Abnahme der Intensität der Färbungen nachweisen. Nach der heißen Acetonextraktion fallen diese stärker aus als nach der Extraktion mit heißem Äther. Folglich gehören zu den markscheidenfärbenden Substanzen auch Lipoide, die sich hinsichtlich ihrer Löslichkeit in Aceton und Äther verschieden verhalten, d. h. Lipoide, die in Aceton nicht oder nur wenig löslich sind, durch Äther dagegen erfaßt werden. Als solche Lipoide sind, wie später noch ausführlicher erläutert werden wird, in erster Linie das Lecithin und das Kephalin anzusehen.

Interessant erscheint daneben die schon nach Einwirkung von kaltem Aceton zutage tretende Auflockerung des Markscheidengefüges. Deren

Grund ist mit großer Wahrscheinlichkeit in dem Lösungsvermögen des kalten Acetons zu suchen, das sich theoretisch zwar nur auf die Neutralfette und einen Teil des Cholesterins erstrecken soll, doch zeitigt die Prüfung des Extraktes auf Phosphor regelmäßig ein positives Ergebnis. Diese Tatsache weist darauf hin, daß schon durch *kaltes* Aceton kleinere Mengen von phosphorhaltigen Lipoiden infolge deren Löslichkeitserhöhung durch andere Fettsubstanzen gelöst werden. Darüber hinaus liegt noch die Frage nahe, ob nicht auch die vollständige Entwässerung des Gewebes, d. h. insbesondere der Entzug des in den Markscheiden vorliegenden Wassers, als ursächlicher Faktor für den oben geschilderten Befund mit in Rechnung zu ziehen ist.

Bei den sich positiv anfärbenden Schollen und Klümpchen, die nach der heißen Aceton- und der heißen Ätherextraktion auch außerhalb der Markscheiden zu finden sind, handelt es sich wohl um Lipoide auf dem Wege der Lösung. Man könnte vielleicht geneigt sein, diesen Befund auf eine ungenügende Extraktion und damit auf einen technischen Fehler zurückzuführen. Es wäre aber auch durchaus denkbar, daß im Verlaufe einer energischen Extraktion nicht nur diejenigen Lipoide direkt gelöst werden, die das jeweilige Extraktionsmittel überhaupt zu lösen imstande ist, sondern daß sich auch ein Teil der übrigen Lipoide, indirekt beeinflußt, nicht allein chemisch, vielmehr vorwiegend mechanisch aus dem Zusammenhang herauslöst und neben den Markscheiden im Gewebe liegen bleibt.

Ein Vergleich zwischen den beiden ausgeführten Färbungen, der nach *Weigert* einerseits mit der von *Spielmeyer* angegebenen andererseits, zeigt in zweierlei Hinsicht einen geringen Unterschied: Einmal erscheint die *Weigert*sche Färbung subtiler, d. h. die feinsten Strukturen der Markscheiden stellen sich mit dieser Methode besser dar, und zum anderen ergibt sich, daß sich nach *Weigert*, quantitativ gesehen, weniger färbt als nach *Spielmeyer*. Dieser Befund war vor allem an extrahiertem Material zu erheben, wahrscheinlich, weil er im nicht extrahierten Gehirn infolge der großen Menge von sich färbenden Substanzen dort nicht so deutlich ins Auge springt. Der Grund dieser Differenz liegt zweifellos in der verschiedenen Vorbehandlung des Materials: Erstens in der bei der Paraffin-Einbettung zur Anwendung gelangenden Alkohol-Xylol-Reihe und zweitens in der Beizung, der ein ähnliches Prinzip zugrunde liegt wie der Chromierung nach *Ciaccio*. *Kaufmann* und *Lehmann* konnten bei Prüfung dieses Verfahrens den Nachweis erbringen, daß allein 20% des Gesamtphosphors durch die Kaliumbichromatbäder entfernt werden. Da diese, gleich anderen wässerigen Medien, nicht im Sinne einer echten Lösung auf Fettsubstanzen einwirken können, muß man wohl annehmen, daß der Teil des aus dem Gewebe entfernten Phosphors, welcher an Lipoide gebunden ist, hier in kolloidaler oder emulgierter Form vorliegt. Weitere 10—20% Phosphor sollen durch die aufsteigende Alkoholreihe

verloren gehen. Bedauerlicherweise aber beziehen sich beide Angaben nur auf den Gesamtphosphor und geben keinen näheren Aufschluß über den Anteil, der dabei auf die einzelnen Phosphorverbindungen entfällt, d. h. speziell über das Verhältnis von anorganischem zu organischem Phosphor und bei nochmaliger Unterteilung des letzteren über den Quotienten aus Lipoid-P. Auf Grund dieser Angaben und der eigenen Färbeergebnisse wurden aber zur quantitativen Beurteilung der Färbungen ausschließlich die nach der Methode von *Spielmeyer* angefertigten Präparate herangezogen, weil bekanntlich der weitaus größte Teil des Phosphors im Gehirn an Lipoide gebunden ist. Im Vergleich zu den Ergebnissen von *Kaufmann* und *Lehmann* ist hier noch zu bemerken wichtig, daß von diesen Untersuchern die *Smith-Dietrich*-Färbung auf Lipoide angewandt wurde, während sich die Beurteilung meiner Ergebnisse in der Hauptsache auf die *Spielmeyer*sche Markscheidenfärbung bezieht. Nun haben *Kaufmann* und *Lehmann* aber schon in ihrer Arbeit gezeigt, daß der Ausfall der Phosphatid-Reaktion weitgehend von der Temperatur bei der Färbung abhängig ist und daß für den positiven Ausfall der Färbung nach *Smith-Dietrich* nur die Beizung bei 60° ausschlaggebend bzw. beweisend ist. Die Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer*, im Prinzip der *Smith-Dietrich*-Färbung gleichartig, verfährt aber ohne Erwärmung auf 60°. Dies wird für die Beurteilung des Färbeerfolges, insbesondere der Rolle des Sphingomyelins, auf das später noch zurückzukommen sein wird, nicht ohne Belang sein.

b) Ergebnis der Cholesterinreaktion:

1. Am nicht extrahierten Gehirn ist die Reaktion stark positiv, genau dem Markscheidenverlauf entsprechend.

2. Nach Einwirkung von kaltem Aceton wird die Reaktion schwächer, sowohl qualitativ (hellerer blau-grüner Farbton) als auch quantitativ. Im Markscheidengebiet finden sich wabige und kugelige Gebilde, die sich als cholesterinpositiv erweisen.

3a. Nach heißer Acetonextraktion ist die Reaktion praktisch negativ. Nur ganz vereinzelt finden sich winzigste, positive Pünktchen, höchstens 1—3 im Schnitt.

3b. Nach der heißen Ätherextraktion ist die Reaktion völlig negativ.

4a und b. Nach der Extraktion mit heißem Chloroform-Methylalkohol — gleichgültig, ob eine Aceton- oder Ätherextraktion vorausging — ist die Reaktion ebenfalls negativ.

Das Resultat läuft im ganzen parallel dem Ergebnis bei der chemischen Aufarbeitung des Gehirns, denn bei erschöpfender Extraktion mit heißem Aceton oder heißem Äther geht alles Cholesterin in den Extrakt über.

c) Ergebnis der Prüfung auf Doppelbrechung:

1. Nicht extrahiertes Material zeigt, genau dem Markscheidenverlauf folgend, eine außerordentlich starke Doppelbrechung.

2. Diese ist auch nach Einwirkung von kaltem Aceton noch recht erheblich. Während aber im nicht extrahierten Material die Lipoide meist an die Markscheiden gebunden waren (doppelte aufleuchtende Konturen), finden sich hier auch frei im Gewebe größere und kleinere Zusammenballungen von doppeltbrechenden Substanzen — wahrscheinlich Lipoide auf dem Wege zur Extraktion.

3a. Nach heißer Acetonextraktion ist nur noch eine geringe, etwas variierende Doppelbrechung vorhanden.

3b. Nach der heißen Ätherextraktion läßt sich noch eine Doppelbrechung nachweisen, die sogar (mit Ausnahme von insgesamt 2 Präparaten) ziemlich erheblich ist. Daneben finden sich auch hier kleinere Klümpchen von doppeltbrechenden Substanzen außerhalb der Markscheiden.

4a und b. Nach der heißen Chloroform-Methylalkoholextraktion, sowohl im Anschluß an die Extraktion mit heißem Aceton wie auch an die mit heißem Äther, ist eine Doppelbrechung nicht mehr feststellbar.

Diese Befunde finden ihre Erklärung in dem chemischen Extraktionsresultat: Durch *kaltes Aceton* werden hauptsächlich die nicht doppeltbrechenden Glycerinester und ein größerer Teil des Cholesterins *gelöst*, daneben eine kleine Menge von phosphorhaltigen Lipoiden infolge ihrer engen Beziehungen zu den Neutralfetten bzw. dem Cholesterin.

Heißes Aceton löst aus den Gehirnstücken an doppeltbrechenden Substanzen heraus: Das Cholesterin und seine Verbindungen, die Cerebroside und einen mehr oder minder großen Prozentsatz der an sich acetonunlöslichen Lipoide Lecithin und Kephalin, die hier nur unter Vermittlung von anderen Lipoiden in Lösung gehen. Schwer löslich ist in heißem Aceton das Sphingomyelin, doch wird wahrscheinlich ein größerer Teil davon mit den Cerebrosiden herausgelöst; denn beide Stoffe bilden ja die Hauptmasse des sog. „Protagons" und sind immer aufs engste miteinander verknüpft. *Ungelöst* bleiben also hauptsächlich das schwach doppeltbrechende Lecithin und das in bezug auf Doppelbrechung sich sogar negativ verhaltene Kephalin, daneben noch ein Rest des Sphingomyelins.

Durch *heißen Äther* werden an doppeltbrechenden Lipoiden *gelöst:* Das Cholesterin und seine Verbindungen, also Cholesterin-Fettsäuregemische und -ester, das Lecithin und das Kephalin. *Ungelöst* bleiben die Cerebroside und theoretisch das Sphingomyelin, doch findet sich praktisch immer auch schon im Ätherextrakt eine gewisse Menge davon, die nach Erkalten als unlöslicher Niederschlag ausfällt.

Auf Grund dieser Ausführungen ist die nach der heißen Acetonextraktion noch nachweisbare schwache Doppelbrechung (s. oben) in erster Linie auf das Lecithin zurückzuführen, die stärkere Doppelbrechung nach der Ätherextraktion dagegen auf das Sphingomyelin.

Die folgende Aufstellung soll die Ergebnisse aller Untersuchungen noch einmal deutlich vor Augen führen:

Tabelle 4. Schematische Übersicht über die Untersuchungsergebnisse.

Nr.	Gehirn extrahiert mit	Markscheiden-färbungen	Cholesterin-reaktion	Doppel-brechung
1	— —	+++	+++	+++
2	Kaltem Aceton	++	++	++
3a	Kaltem + heißem Aceton.	+	—	(+)
3b	Kaltem Aceton + heißem Äther. . .	(+)	—	+ (+)
4a	Kaltem + heißem Aceton + heißem Chlorof.-M.	—	—	—
4b	Kaltem Aceton + heißem Äther + heißem Chlorof.-M..	—	—	—

Daraus ergibt sich:

1. Alle geprüften Reaktionen (Markscheidenfärbungen, Cholesterinreaktion, Doppelbrechung) sind an nicht extrahiertem Material stark positiv; sie werden nach Entwässerung und Vorextraktion in kaltem Aceton etwas schwächer und negativ nach Extraktion mit heißem Chloroform-Methylalkohol, wobei es gleichgültig ist, ob dieser letzten Extraktion eine solche mit heißem Aceton oder heißem Äther vorausging.

2. Abweichungen von diesem scheinbar parallelen Verlauf der drei Reaktionen finden sich bei den Extraktionsstufen 3a und 3b. Den Erwartungen entsprechend fällt die Cholesterinreaktion in beiden Fällen negativ aus, da das Cholesterin sowohl durch heißes Aceton als auch durch heißen Äther herausgelöst wird. Auffallend dagegen ist, daß sich nach der Ätherextraktion noch eine stärkere Doppelbrechung nachweisen läßt als mit Aceton und umgekehrt die Markscheiden sich deutlicher anfärben (s. Tabelle 4). Doppelbrechung und Markscheidenfärbungen entsprechen sich also hier hinsichtlich ihrer Intensität nicht mehr.

Die bei Anwendung der fraktionierten Extraktion sofort auftretende Frage, ob man dadurch eine Abgrenzung gewisser Lipoide oder Lipoidgruppen erzielen kann, ist folgendermaßen zu beantworten: Diese Methode läßt, wie schon *Fränkel* selbst angibt, nur eine grobe Trennung der Hauptgruppen zu. Immerhin genügt sie aber, um sich unter Beachtung der verschiedenen Löslichkeitsbeziehungen zwischen den Lipoiden (meist handelt es sich um eine Löslichkeitserhöhung wie z. B. beim Lecithin durch Cholesterin und Neutralfette und beim Sphingomyelin durch die Cerebroside, s. auch S. 415) und an Hand von anderen Untersuchungen ein ungefähres Bild von diesen Hauptgruppen machen zu können. Nebenbei sei noch an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß der Extraktionserfolg mit den verschiedenen Extraktionsmitteln sicherlich nicht nur ein qualitativer, sondern auch ein quantitativer sein muß, abhängig von der Intensität der Extraktion, und diese wiederum bedingt

von der Menge der Lösungsflüssigkeit in Beziehung zum Extraktionsmaterial, der Extraktionsdauer usw. Jedenfalls ist eine Abtrennung und Reindarstellung einzelner Lipoide aus dem Gemenge, in dem sie auch im Gehirn vorliegen, nur durch Aufarbeiten der Extrakte möglich, also auf dem Wege der qualitativ-quantitativen chemischen Analyse, von der hier absichtlich Abstand genommen wurde.

Die Frage, welche Lipoide oder Lipoidgruppen nun als Grundlage der Markscheidenfärbungen anzusehen sind, läßt sich auch jetzt noch nicht eindeutig beantworten. Aber es ist sicher, daß das Cholesterin und die Cholesterin-Fettsäuregemische bei ihrem Zustandekommen eine wesentliche Rolle spielen. *Keßler*[1] stellte bei Untersuchungen über den Cholesteringehalt im Gehirn der wachsenden Ratte durch parallel laufende Cholesterin- und Markscheidenfärbungen nach *Schultz* bzw. *Spielmeyer* fest, daß das Cholesterin im Gehirn an die Markscheiden gebunden ist. Dieser Befund konnte durch eigene Untersuchungen bestätigt werden. Daß das Cholesterin aber nicht allein für den Ausfall der Färbungen verantwortlich zu machen ist, geht aus dem wenn auch schwächeren, so doch deutlich positiven Markscheidenfärbeergebnis nach der heißen Acetonextraktion hervor, nach welcher alles Cholesterin in den Extrakt übergegangen ist und die Gewebsstücke praktisch cholesterinfrei sind.

Den Angaben von *Kutschera-Aichbergen*, daß die Markscheidenfärbungen in erster Linie an die primär acetonlöslichen Lipoide gebunden sind, kann also nur bedingt beigestimmt werden, bedingt insofern, als wohl der Hauptwert auf die Worte „in erster Linie" zu legen ist. Bezweifeln muß man dagegen seine Behauptung, die anderen Lipoide, also Lecithin, Kephalin, Sphingomyelin und die Cerebroside, seien färberisch überhaupt nicht zu erfassen. Was das Lecithin anbetrifft, so haben schon *Kaufmann* und *Lehmann* nachgewiesen, daß die von *Kutschera-Aichbergen* irrtümlicherweise aufgestellte These der Unfärbbarkeit des Lecithins auf einer zu geringen Beachtung der möglichen Löslichkeitsveränderungen dieser Substanz beruhte.

Auch nach meinen Untersuchungsergebnissen ist anzunehmen, daß das Lecithin ebenso wie das Kephalin mit zu den die Markscheidenfärbung bewirkenden Lipoiden gehört. Dafür sprechen die Färbungen, die nach der heißen Acetonextraktion, wenn also diese beiden Körper noch nicht aus dem Gewebe herausgelöst sind, stärker ausfallen als nach der Extraktion mit heißem Äther.

Die Anwesenheit der Cerebroside und des Sphingomyelins konnte mit Hilfe der Markscheidenfärbungen nicht sicher nachgewiesen werden. Ob diese Substanzen aber, wenn sie im Gewebe vorliegen, wirklich als nicht darstellbar im Sinne von *Kutschera-Aichbergen* anzusehen sind, kann nicht entschieden werden, weil durchaus die Möglichkeit besteht, daß nur hier durch die Extraktion Verhältnisse geschaffen wurden, die,

[1] *Keßler:* Diss. Tübingen 1942.

entgegen den physiologischen, die normale Färbbarkeit dieser Körper ändern oder vielleicht sogar verhindern.

In diesem Zusammenhang soll noch einmal auf die Ausführungen von *Göthlin* über die Doppelbrechung im Nervensystem hingewiesen werden. Als Ursache der Doppelbrechung der Markscheiden sieht der Verfasser deren krystallinische Struktur an. Dabei wird nach ihm die charakteristische Art dieser Doppelbrechung bewirkt durch die Gegenwart von Glycerinphosphatiden (Lecithin und Kephalin), die mit einer geringen Menge Wassers den Charakter von krystallinischen Flüssigkeiten an- und zugleich noch andere krystalloide Körper (Cholesterin usw.) aufnehmen.

Es wäre bestimmt verfehlt, diese die Doppelbrechung verursachenden Momente ohne weiteres auch auf die färberische Darstellung der Markscheiden zu beziehen, doch führen die Angaben *Göthlins* meiner Überzeugung nach zwangsläufig zu der Überlegung, ob nicht dieser oder jener Faktor für den Ausfall der Markscheidenfärbungen mit von Wichtigkeit sein könnte. Nach dem Ergebnis der von mir ausgeführten Färbungen wäre es z. B. durchaus vorstellbar, daß die Anwesenheit der Glycerophosphatide Lecithin und Kephalin wesentliche Voraussetzung für den histochemischen Nachweis auch aller anderen Lipoide in den Markscheiden ist. Damit fänden dann auch die sehr schwachen Färbungen nach Wegfall der Glycerophosphatide (Extraktionsstufe 3b) und die stärkeren bei deren Gegenwart (Extraktionsstufe 3a) ihre Erklärung.

Zum Schluß seien noch einmal die wesentlichsten Gesichtspunkte dieser Arbeit zusammengefaßt:

Der Zweck meiner Untersuchungen war, einen Überblick über die Spezifitätsbreite der Markscheidenfärbungen und über diejenigen Lipoide zu gewinnen, die als ihre Grundlage anzusprechen sind. Als Ausgangsmaterial dienten nicht pathologisch veränderte, stufenweise extrahierte Gehirnstücke. Die davon angefertigten Präparate unterzog ich in parallellaufenden Untersuchungen den Markscheidenfärbungen nach *Weigert* und *Spielmeyer*, der Cholesterinreaktion nach *Schultz* und der Prüfung auf Doppelbrechung.

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse erlaubt folgende Schlüsse:

Wie schon zum Teil durch frühere Untersucher festgestellt wurde, können die Markscheidenfärbungen bzw. Lipoidfärbungen zu einer morphologischen Differenzierung der Lipoide nicht herangezogen werden.

Eine bedeutende Rolle spielen beim Zustandekommen der Markscheidenfärbungen das Cholesterin und die Cholesterinfettsäuregemische, doch sind diese primär acetonlöslichen Lipoide im Sinne von *Kutschera-Aichbergen* sicherlich nicht allein daran beteiligt.

Die an zwei Extraktionsstufen festgestellte Gegensätzlichkeit zwischen Intensität der Färbungen einerseits und Intensität der Doppelbrechung

andererseits beweist bei Überwiegen der Stärke der Färbungen, daß auch nicht oder nur schwach doppeltbrechende Lipoide färberisch erfaßt werden (Lecithin und Kephalin). Ein Überwiegen der Stärke der Doppelbrechung zeigt dagegen, daß irgendeine stärker doppeltbrechende Substanz vorhanden sein muß, die sich gegen die Markscheidenfärbungen nahezu refraktär verhält.

Diese stärkere Doppelbrechung wurde auf das Sphingomyelin bezogen (s. S. 415), das sich aber, als Reinsubstanz geprüft, mit der *Smith-Dieterich*-Färbung als positiv erweist, während es mit der *Spielmeyer*-Färbung infolge des Wegfallens der Erwärmung der Schnitte auf 60° negativ bleibt (s. *Kaufmann* und *Lehmann* S. 638). Wenn man auch die an reinen Lipoiden beobachteten Eigenschaften nicht ohne weiteres auf die im Gewebe vorliegenden Lipoide übertragen darf, so scheint es doch, daß das Sphingomyelin im Gewebe durch die *Spielmeyer*-Markscheidenfärbungen überhaupt nicht darstellbar ist, wenigstens nicht durch die hier angewendete Originalmethode, die das von *Kaufmann* und *Lehmann* angegebene wichtige Kriterium für die Darstellung des Sphingomyelins, eben die Temperatur von 60°, nicht berücksichtigt. Man könnte nun die Methode im Hinblick auf diesen Punkt modifizieren, d. h. die Schnitte bei 60° beizen und dann nach *Spielmeyer* weiterbehandeln, ein Versuch, der hier wegen Materialmangels nicht angestellt wurde, der aber auch bei negativem Ausfall nicht unbedingt gegen die Anwesenheit von Sphingomyelin sprechen würde.

Die vorliegenden Untersuchungen könnten eine erweiternde Fortsetzung erfahren, wenn sie ausgedehnt würden auf Gehirne, bei denen sich unter physiologischen (Wachstum) oder pathologischen Bedingungen die qualitativen und quantitativen Lipoidverhältnisse verschoben haben. So waren z. B. die chemischen Veränderungen, die sich am Gehirn während des Wachstums vollziehen, schon verschiedentlich der Gegenstand der Untersuchungen. *Letterer* beobachtete vor allem den Phosphatidgehalt des wachsenden Gehirns. Weitere Angaben über den Gehalt desselben an Cholesterin und Cerebrosiden, die z. B. bei der Geburt noch vollständig fehlen, finden sich bei *Schmitz*. Eine erst kürzlich erschienene Arbeit von *Voelker* bringt eine Zusammenstellung der bisherigen „Chemischen Forschungsergebnisse über Altersvorgänge im Gehirn". Bekanntlich kommt es aber nicht nur während des Wachstums, sondern auch im Verlaufe von sich primär oder sekundär am Gehirn manifestierenden Krankheiten dort zu einer Verschiebung des Lipoidkomplexes, die ihren Ausdruck findet in einer relativen oder absoluten Vermehrung bzw. Verminderung einzelner Lipoidsubstanzen. Zu diesen Krankheiten gehören die Lipoidosen, die Paralyse, die B-Avitaminosen usw. (*Schmitz* u. a.).

Es würde weiterhin nur einen, sich aber vielleicht lohnenden Versuch bedeuten, auch einmal die Gehirne der verschiedensten Tierklassen vergleichend zu untersuchen. Ich selbst unterzog auf Grund einer Angabe

von *Argiris*, nach der die Cerebroside im Gehirn von Kabeljau und Schellfisch in ganz geringen Mengen vorkommen oder gänzlich fehlen, nur diese Gehirne den gleichen Untersuchungen wie die extrahierten Gehirnstücke von Menschen. Die Markscheidenfärbungen fielen deutlich stärker aus als die Cholesterinreaktion. Eine Doppelbrechung ließ sich nur in Spuren nachweisen. Dieser Befund deutet wiederum auf die Anwesenheit von Lecithin und Kephalin hin, die als schwach bzw. nicht doppeltbrechende Körper durch die Markscheidenfärbungen erfaßt werden.

Schrifttum.

Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie in Vorlesungen. Aufl. 1920/21, S. 331 und Aufl. 1940. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg. — *Aschoff:* Beitr. path. Anat. **47**, 1 (1909). — *Escher:* Korrespbl. Schweiz. Ärzte **43**, 1609 (1919). — *Fränkel, S.:* Biochem. Z. **19**, 254 (1909); **26**, 44 (1910). — *Göthlin, G. F.:* Kungl. Svenska Vetenskapsakdemiens Handlinger **51** (1913). — *Kaufmann* u. *Lehmann:* Zbl. Path. **37**, 145 (1925). — Virchows Arch. **261**, 623 (1926); **270**, 360 (1928). — *Kawamura:* Die Cholesterinesterverfettung. Jena: Fischer 1914. — *Klenk* u. *Thierfelder:* Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide. Berlin: Springer 1930. — *Kutschera-Aichbergen:* Virchows Arch. **256**, 569 (1925). — *Letterer:* Verh. dtsch. path. Ges. 30. Tgg. Frankfurt 1937. — Verh. Ges. Verdgskrkh. XIV. Tagg. Stuttgart 1938. — *Romeis:* Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München: u. Berlin: R. Oldenbourg 1928. — *Schmidt, W. J.:* Die Doppelbrechung von Karyoplasma, Zytoplasma und Metaplasma. Protoplasma-Monographien, Bd. 11. Berlin: Gebr. Borntraeger 1937. — *Schmitz:* Chemie des zentralen und peripheren Nervensystems. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, S. 47. Bd. 9. — *Spielmeyer:* Technik der mikroskopischen Untersuchungen des Nervensystems. Berlin: Springer 1924. — *Thudichum:* Die chemische Konstitution des Gehirns der Menschen und der Tiere. Tübingen: Franz Pietzker 1901. — *Voelker:* Z. Altersforschg **3**, 294 (1942); **4**, 363 (1942).

(Aus dem Pathologischen Institut Jena [Stellv. Direktor: Prof. Dr. *Schairer*].)

Erfahrungsbericht über die Verwaltungssektionen am Pathologischen Institut Jena in Thüringen 1922—1942.

Von

O. Hübner und H. Güthert.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Juli 1943.)

Im Jahre 1942 jährte sich zum 20. Male die Einführung der Verwaltungssektionen (V.S.) in Thüringen. Die Gesamtziffer der seither durch das Pathologische Institut Jena ausgeführten V.S. hat im gegenwärtigen Krieg das erste Tausend überschritten.

Es hat im Schrifttum der letzten Jahrzehnte an Ausführungen allgemeiner Art über die Frage der V.S., über ihre Notwendigkeit, ihre Stellung als öffentliche Aufgabe, ihre Durchführbarkeit, sowie an Forderungen ihrer allgemeinen Einführung von den verschiedensten Seiten nicht gefehlt. Aus den Äußerungen Unberufener und Berufener ragen die Arbeiten erfahrenster Fachleute wie *Rössle* und *Merkel* hervor. Erfahrungsberichte über die an den verschiedenen Instituten übliche Ausführung der V.S. treten gegenüber den eben genannten Aufsätzen stark zurück. So finden sich Übersichten bei *Reuter* über das Hamburger Material, und zwar über die in den ersten 15 Jahren des Bestehens der Anatomie des Hamburger Hafenkrankenhauses bearbeiteten Fälle, bei *Neureiter* und *Strassmann* über die sanitätspolizeilichen Sektionen des Wiener Gerichts-Medizinischen Institutes (1912—1921) und bei *Schrader* über das Hallesche Material der vorhergehenden Jahre. Aus unserem Institut berichteten *Rössle* und *Berblinger* über Erfahrungen in den ersten 2 Jahren seit Einführung der V.S.

Auf diesem volksgesundheitlich so wichtigen Arbeitsgebiet sind grundlegende Ausführungen zur Ausarbeitung von Gesetzvorschlägen notwendig. Wir halten jedoch solche Erörterungen so lange für verfrüht, als wir nicht über genügende Erfahrungsberichte in einer für die interessierte Öffentlichkeit greifbaren Form verfügen. Mit voller Absicht soll also in der vorliegenden Arbeit nur über die Erfahrungen mit den V.S. an einem Pathologischen Institut in einer 20jährigen Arbeitsperiode berichtet werden. Damit wird auch den wiederholten Forderungen nach Mitteilungen aus der gegenwärtig gehandhabten Praxis der V.S. von zuständiger Seite entsprochen *(Matzdorff)*.

Die V.S. wurden in der heutigen Form im Lande Thüringen durch *Rössle* im Frühjahr 1922 eingeführt. Diese Einrichtung geht auf eine Vereinbarung zwischen ihm als dem damaligen Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Jena und dem Thüringischen Wirtschaftsministerium im April 1922 zurück, der ein Rundschreiben der letztgenannten Behörde vom 23. 5. 22 an sämtliche thüringischen Amtsärzte folgte. In diesem Rundschreiben wurde von der Einführung der V.S. in Fällen von Seuchenverdacht, besonders bei Typhus und Ruhr, aber auch bei allen unklaren Todesfällen, ja überall dort, wo die Feststellung der Todesursache „im Interesse allgemeiner Gesundheitspflege" liegt, Mitteilung gemacht. Die Amtsärzte sollten in geeigneten Fällen das Pathologische Institut in Jena um die Ausführung der Sektion ersuchen. 1922 berichtete *Rössle* über die Einführung der V.S. in Thüringen und führte 3 Sektionsfälle näher an, welche die Begründung und den Nutzen der V.S. gut veranschaulichten. 1924 konnte *Berblinger* weitere 16 V.S. in verschiedenen Orten Thüringens mitteilen. Die in der genannten Arbeit kurz referierten Ergebnisse von 9 Fällen zeigten schon bei dieser relativ kleinen Zahl die Bedeutung und Berechtigung der V.S. Der letzte von *Berblinger* erwähnte Fall besaß neben dem Interesse allgemeiner Gesundheitspflege auch eine gewisse wissenschaftliche Bedeutung. Weitere schriftliche Berichte liegen über die V.S. aus unserem Institut bisher nicht vor, wohl aber wurde, wie uns *Rohde* mitteilte, später noch öfter in ärztlichen Versammlungen kurz darüber berichtet.

Aus den bisherigen Arbeiten über Erfahrungen mit V.S. von *Rössle*, *Berblinger*, *Reuter*, *Merkel*, *Schrader* berichten nur die beiden ersten über V.S. auf dem flachen Lande. Bei *Reuter* finden die Sektionen nur im Institut statt. Auch in Halle *(Schrader)* werden die Leichen, die nur aus dem Stadtgebiet und der näheren Umgebung stammen, dem Institut zugeführt; vorwiegend geschieht das durch das Institutspersonal mit dem eigenen Leichenwagen des dortigen Instituts. Mit anderen Worten umfaßt der Arbeitsbereich der genannten Autoren nur den Stadtkreis, in dem das betreffende Institut liegt bzw. dessen nähere Umgebung. Das gleiche trifft für die Wiener Verhältnisse zu. Als Sektionsraum dient in den allermeisten Fällen der Sektionsraum des Institutes. Um aber auch auf dem flachen Lande V.S. durchführen zu können, darf bei der beschränkten Anzahl der Institute der Arbeitsbereich nicht so klein sein. Wir können deshalb auch denjenigen nicht zustimmen, welche die im ehemaligen Österreich seit 1857 eingeführten sanitätspolizeilichen Sektionen als vorbildliche Lösung des Problems bezeichnen. Denn wie *Schrader* angibt, scheint dort „die Durchführung der V.S. auf dem flachen Lande auf recht erhebliche Schwierigkeiten zu stoßen, so daß entsprechende Leichenöffnungen dort keine wesentliche Rolle spielen", obwohl nach *Merkels* Berechnungen der Prozentsatz der

dafür in Betracht kommenden Todesfälle fast der gleiche ist wie in den Städten.

In Thüringen wurde von vornherein auf eine möglichst gleichmäßige Versorgung des „flachen Landes" mit V.S. angestrebt. Es sind hier insgesamt 24 Kreise, nämlich 9 Stadtkreise und 15 Landkreise vorhanden, deren Ärzte an den V.S. interessiert waren. Das Fehlen der Großstädte im Lande Thüringen war für die gleichmäßige Ausbreitung der V.S. auf dem Lande sehr günstig. Die wenig geschlossene Form des Landes auf der Karte und die etwas exzentrische Verkehrslage der Stadt Jena lassen das Land Thüringen für unser Arbeitsgebiet weniger geeignet erscheinen. Das Pathologische Institut Jena hat in 133 Orten, davon 53 Städten und 80 Dörfern des Landes Thüringen und der angrenzenden preußischen Gebiete V.S. vorgenommen. Die meisten der aufgesuchten Orte liegen im Bereich der guten Verkehrswege, wie Reichsautobahn und Reichsstraßen. Das Thüringerwaldgebiet und die Landesteile jenseits des Thüringer Waldes treten wegen der ungünstigen Verkehrslage zurück. Die Bevölkerungsdichte spielt bei der Zahl der V.S. keine so entscheidende Rolle. Daß diese entlegeneren Landesteile jedoch nicht vollständig vernachlässigt wurden, geht aus den Sektionen in den Rhöngebieten wie Geisa, Vacha, Gerstungen hervor. Tab. 1 führt namentlich diejenigen 49 Städte und Dörfer auf, in denen mehr als eine V.S. stattgefunden hat. Die V.S. häufen sich naturgemäß in den Städten. So wurden die erwähnten 53 Städte in 73,4%, die 80 Dörfer in nur 13,7% *mehrfach* zu V.S. aufgesucht. Weitaus die meisten V.S. liegen in dem 60 km-Umkreis oder unmittelbar außerhalb. Die Entfernungsangaben in Tab. 1 entsprechen nicht immer den kürzesten Entfernungen nach der Karte, sondern den wirklich zurückgelegten Wegstrecken. Sie sind daher immer etwas höher, als die Karte angibt. Bei den schlechten Wegverhältnissen der letztvergangenen Winter ist in Wirklichkeit mit noch höheren Zahlen zu rechnen. Hieraus ergibt sich für die 1288 V.S. eine Gesamtfahrstrecke von 105738 km oder eine Durchschnittsentfernung pro Sektion von 67,7 km. Also liegt der durchschnittliche Reiseweg über der von *Rössle* angenommenen Durchschnittsentfernung, welche 60 km als äußerste Grenze ansieht.

Die Stadt Jena mit ihren rund 71000 Einwohnern führt naturgemäß mit 317 = 24% der V.S. In dieser Ziffer ist allerdings die nicht unerhebliche Zahl der von auswärts herangeholten oder eingesandten Leichen mit enthalten. Während die V.S. in Jena sämtlich im Sektionssaal unseres Institutes durchgeführt wurden — nur in den ersten Jahren zuweilen auch auf einem Friedhof — stand für die Sektionen auf dem „flachen Lande" kein pathologisches Institut zur Verfügung. Hier fanden die V.S. deshalb in den verschiedensten Städten und Dörfern statt. In allen diesen Orten mußten wir erst einen oder mehrere geeignete Sektionsräume auswählen. Die Fahrt von Jena zum

Tabelle 1. Verzeichnis der mehrfach zu Verwaltungssektionen aufgesuchten Orte.

Lfd. Nr.	Ortsname	Kreis	Einwohnerzahl	Sektionszahl	Einfache Entfernung von Jena in km
1	Altenburg	Stadtkr. Altenburg	45850	39	80
2	Apolda	Stadtkr. Apolda	27941	74	18
3	Arnstadt	Stadtkr. Arnstadt	22617	10	65
4	Bad Berka	Landkr. Weimar	3008	5	35
5	Bad Sulza	Landkr. Weimar	4163	6	30
6	Bürgel	Landkr. Stadtroda	2068	2	13
7	Bufleben	Landkr. Gotha	742	2	82
8	Crawinkel	Landkr. Gotha	2015	2	80
9	Ebersdorf	Landkr. Schleiz	789	2	76
10	Eisenach	Stadtkr. Eisenach	52826	32	110
11	Eisenberg	Landkr. Stadtroda	11113	2	25
12	Eisfeld	Landkr. Hildburghausen	4847	2	102
13	Erfurt	Prov. Sachsen	144892	19	50
14	Gera	Stadtkr. Gera	83436	199	50
15	Gotha	Stadtkr. Gotha	54830	22	75
16	Gräfenthal	Landkr. Saalfeld	26026	14	82
17	Greiz	Stadtkr. Greiz	38951	52	85
18	Heldrungen	Prov. Sachsen	2968	2	73
19	Hildburghausen	Landkr. Hildburghausen	6914	6	120
20	Ilmenau	Landkr. Arnstadt	16524	10	77
21	Jena	Stadtkr. Jena	70632	317	—
22	Kahla	Landkr. Stadtroda	7665	9	13
23	Königssee	Landkr. Rudolstadt	3344	2	60
24	Langenberg	Landkr. Gera	4144	4	45
25	Lauscha	Landkr. Sonneberg	6234	3	80
26	Lehesten	Landkr. Saalfeld	1700	3	81
27	Meiningen	Landkr. Meiningen	22305	5	130
28	Milbitz	Stadtkr. Gera	s. Gera	s. Gera	47
29	Münsa	Landkr. Altenburg	248	2	84
30	Neustadt-Orla	Landkr. Gera	7956	2	29
31	Oberlind	Landkr. Sonneberg	4341	2	103
32	Ohrdruf	Landkr. Gotha	8730	2	91
33	Pößneck	Landkr. Saalfeld	16225	7	35
34	Ronneburg	Landkr. Gera	7625	9	58
35	Rudolstadt	Landkr. Rudolstadt	19331	67	40
36	Saalfeld	Landkr. Saalfeld	22903	16	50
37	Schalkau	Landkr. Sonneberg	2228	2	118
38	Scheibe-Alsbach	Landkr. Rudolstadt	986	2	85
39	Schleiz	Landkr. Schleiz	6828	30	50
40	Schmölln	Landkr. Altenburg	13036	4	71
41	Sondershausen	Landkr. Sondershausen	11617	2	106
42	Sonneberg	Landkr. Sonneberg	20243	31	100
43	Stadtroda	Landkr. Stadtroda	4811	11	15
44	Themar	Landkr. Hildburghausen	3218	2	138
45	Waltershausen	Landkr. Gotha	9498	10	88
46	Weida	Landkr. Gera	11156	2	60
47	Weimar	Stadtkr. Weimar	65363	153	25
48	Wintersdorf	Landkr. Altenburg	3729	3	105
49	Zeulenroda	Landkr. Greiz	2688	2	52
50 bis 133	84 verschiedene Orte			je 1	
				1288	

Ort der Sektion wurde im Anfang mit der Bahn angetreten. Es waren aber so häufig Dörfer aufzusuchen, welche abseits der Bahnlinie liegen, daß sehr bald ein Mietskraftwagen benutzt wurde. Später, so besonders in den letzten Vorkriegsjahren, verfügten Leiter und mehrere Assistenten der Anstalt über eigene Kraftwagen, mit denen die Fahrten zu V.S. durchgeführt wurden. In diese Zeit fällt auch die Hauptentwicklung

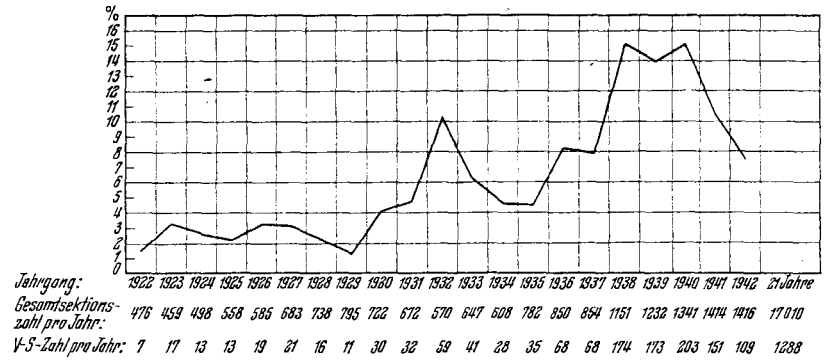


Abb. 1. Verwaltungssektionen in Prozent der Gesamtsektionen.

der V.S. an unserem Institut. Natürlich ist diese Ausrüstung der Obduzenten mit Personenkraftwagen zur Zeit den gleichen kriegsbedingten Einschränkungen unterworfen wie im Wirtschaftsleben überhaupt. Um so beachtlicher ist die Tatsache, daß die Kurve der V.S. mit 203 V.S. = 15,1% der Jahressektionszahl im 2. Kriegsjahr ihren Gipfel erreicht und erst im 3. bis 4. Kriegsjahr absinkt (s. Abb. 1). Die Durchschnittszahl der V.S. bezogen auf die Gesamtsektionszahl in den Jahren 1922—1942 beträgt 7,75%. Durchschnittlich wurden also jährlich 61 V.S. am Pathologischen Institut Jena ausgeführt. In der Dekade von 1922—1931 liegt der Jahresdurchschnitt unter 5% der Gesamtsektionen. 1932—1942 liegt er bei 10,2%. Von 35 Städten mit über 5000 Einwohnern wurden in 29 V.S. vorgenommen. Es blieben also nur 6 Städte unberücksichtigt, die sämtlich außerhalb der 60 km-Grenze liegen; auch hieraus folgt die weite und gleichmäßige Ausdehnung der V.S. auf dem Lande. Teilt man die 133 aufgeführten Orte nach Ortsklassen ein, so ergibt sich Tabelle 2. Hierbei fällt besonders

Tabelle 2. Verteilung der Verwaltungssektionen auf die verschiedenen Ortsklassen.

Einwohnerzahl der Orte	% der in diesen Orten vorgenommenen V. S.	Anzahl der Orte dieser Größenklasse in Thüringen
50—500	2,5	1349
500—1000	1,5	289
1000—5000	6,0	217
5000—10000	5,7	14
10000—50000	23,8	17
50000—100000	59,1	5
über 100000 (Erfurt)	1,4	1

die relativ starke Beteiligung der kleinen Gemeinden unter 5000 Einwohnern mit 4,6% V.S. auf, da in diesen Orten keine Krankenhäuser bestehen und eine Sektion am Ort infolgedessen etwas durchaus Ungewöhnliches darstellt. Über 88% der V.S. fanden in den Mittelstädten von 5000—100000 Einwohnern statt. In diesen Städten befinden sich die gut eingerichteten und zum Teil vorbildlich geleiteten Landes- und Stadtkrankenhäuser.

Tabelle 3. Zusammenstellung der Verwaltungssektionen nach Verwaltungsbezirken.

Verwaltungsbezirke	Zahl der zugehörigen Gemeinden	Einwohnerzahl nach dem Stande vom 1. 5. 39	Bevölkerungsdichte je qkm	Zahl der Verwaltungssektionen	Entfernung von Jena in km
A. Landkreise:					
Altenburg	176	90808	192,7	18	80
Arnstadt	96	92671	123,2	11	65
Eisenach	157	108702	92,8	5	110
Gera	213	95595	127,1	23	50
Gotha	103	113252	113,5	25	75
Greiz	84	52715	141,3	4	85
Hildburghausen	107	61733	79,5	12	120
Meiningen	95	108602	124,1	6	130
Rudolstadt	105	71550	120,8	76	40
Saalfeld	116	81867	137,5	47	50
Schleiz	97	49147	71,8	40	50
Sondershausen	71	72741	90,1	2	106
Sonneberg	60	81814	231,7	3	100
Stadtroda	239	90106	93,7	42	15
Weimar	208	110574	86,7	19	25
B. Stadtkreise:					
Altenburg	1	45850	—	39	80
Apolda	1	27941	—	74	18
Arnstadt	1	22617	—	10	65
Eisenach	1	52826	—	32	110
Gera	1	83436	—	199	50
Gotha	1	54830	—	22	75
Greiz	1	38951	—	52	85
Jena	1	70632	—	317	—
Weimar	1	65363	—	153	25
	2036	1734333	147,4	1262	—
C. Benachbarte preußische Orte der Prov. Sachsen	7	271788	—	26	Zwischen 38—120
				1288	

Die Bezeichnung V.S. rechtfertigt eine Darstellung nach Verwaltungsbezirken (vgl. Tab. 3). Diese Aufstellung zeigt, daß die Landkreise Eisenach, Hildburghausen, Meiningen, Sondershausen und Sonneberg, deren Hauptstädte über 100 km von Jena entfernt liegen, weniger V.S. aufweisen als die näherliegenden Landkreise. Eine Ausnahme bildet der

Stadtkreis Eisenach, dessen Ärzte an V.S. besonders interessiert waren. Wie wir schon oben andeuteten, hat die Bevölkerungsdichte keinen Einfluß auf die V.S.-Zahl, sondern lediglich die Einwohnerzahl, die Verkehrslage und das Interesse der Ärzte und Amtsärzte an der V.S. Wenn im ehemaligen Österreich, Hamburg und Halle V.S. auf dem flachen Lande nicht eingebürgert sind, so haben im Gegensatz dazu bei uns in Thüringen 76% aller V.S. auf dem „flachen Lande" stattgefunden. Der Rest von 24% fand in Jena statt. Schon aus dieser Tatsache allein erhellt die besondere Stellung der V.S. an unserem Institut. In den meisten der erwähnten Krankenhäuser gibt es brauchbare Sektionsräume, zum Teil sogar nach dem Muster des Jenaer Institutes. Viele der Chefärzte sind ehemalige Assistenten der Jenaer Kliniken, welche sämtlich von der Einrichtung der V.S. freudig Gebrauch machten, da sie von ihrer Assistentenzeit her an eine gute Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut gewöhnt waren. Häufig sind auch den Friedhöfen Sektionsräume angegliedert, so besonders den Friedhöfen der Mittelstädte, die fast sämtlich mit Krematorien ausgerüstet sind. Die Sektionen in den kleineren Orten sind in der Mehrzahl in den Leichenhallen der Friedhöfe vorgenommen worden. Dort fanden wir Sektionsräume von sehr verschiedener Qualität, zum Teil mit nur behelfsmäßiger Einrichtung, die von Fall zu Fall erst vervollständigt werden mußte. Trotz mancher Verbesserung, die wir mit Hilfe der Ärzte und Amtsärzte vorgenommen haben, lassen diese Räume noch heute in bezug auf Heizung, Beleuchtung, Wasserversorgung usw. sehr zu wünschen übrig. Die ungewöhnlichen Sektionsräume, wie Wohnung, Kegelbahn, Scheune, Gemeindehaus, wie sie der Gerichtsarzt zuweilen auch gebraucht, haben wir bei unseren V.S. nur in 2,25% der Fälle benutzt. Solche Sektionsgelegenheiten sind nicht als zureichend zu bezeichnen. Man sollte in diesen Fällen die Überführung der Leiche in einen brauchbaren Sektionsraum veranlassen (Abb. 2).

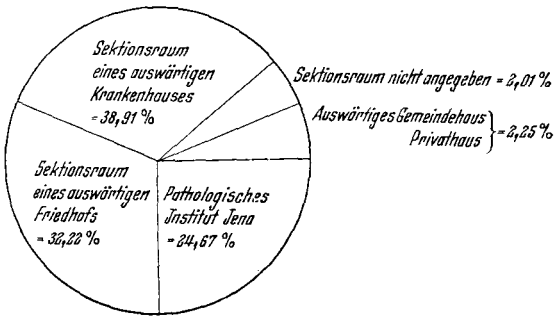


Abb. 2. Verteilung der Verwaltungssektionen auf die verschiedenen Sektionsräume.

Der Transport der Leiche vom Sterbeort zum Sektionsraum, ferner das Auflegen der Leiche, das Entkleiden und Vorbereiten zur Sektion, die Vorbereitung und nachherige Säuberung des Raumes, das nachfolgende Einsargen des Leichnams, kurz alle Arbeiten, die im Institut von den Sektionsgehilfen und dem sonstigen Institutspersonal übernommen

werden, blieb in den meisten Fällen dem Krankenhauspersonal oder dem Friedhofspersonal überlassen. Die Einrichtung unseres Reisesektionsbesteckes ermöglichte es uns, alle notwendigen Untersuchungsproben für mikroskopische, bakteriologische, spektrographische und chemische Zwecke zu entnehmen. Insgesamt haben in 77,2% der Fälle solche Untersuchungen stattgefunden, häufig mußten mehrere dieser Untersuchungsmethoden gleichzeitig zur völligen Klärung des Falles angewandt werden. Eine der wichtigsten Voraussetzungen für die glatte Abwicklung der V.S. ist ein gut eingearbeitetes und arbeitsfreudiges Institutspersonal. Grundsätzlich beteiligen sich bei uns an den Fahrten zu V.S. außer dem Obduzenten immer ein Präparator des Institutes und gelegentlich auch eine Schreibkraft, um das Protokoll und die Diagnose während der Sektion aufzunehmen. Wenn es nicht möglich ist, den Leichenöffnungsbefund an Ort und Stelle während der Sektion zu diktieren, so ist das Protokoll unmittelbar nach Rückkehr in das Institut niederzulegen. An das Sektionsprotokoll sind die gleichen Anforderungen zu stellen wie bei einer Institutssektion. Wenn nicht von den meist anwesenden Ärzten, die den Patienten vorher behandelt haben, ein schriftlicher Auszug aus der Anamnese und der Krankheitsgeschichte überreicht wird, sollen diese Angaben ebenfalls ausführlich aufgenommen werden. In den Rahmen dieses klinischen Berichtes gehört auch eine kurze Notiz über den Anlaß zur Beantragung der V.S.; auf der Diagnose wurde unter den Personalien stets auch das Sektionslokal verzeichnet. Daß sich eine V.S. selbstverständlich über alle 3 Körperhöhlen zu erstrecken hat, braucht wohl nicht besonders betont zu werden.

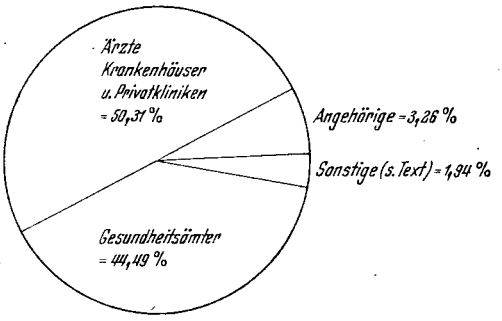


Abb. 3. Verteilung der Antragsteller zu Verwaltungssektionen.

Der Antrag zu einer V.S. wird im Bereich des Stadtkreises Jena entsprechend dem klinischen Sektionsantrag schriftlich gestellt. Von auswärts werden die V.S. fernmündlich oder telegraphisch beantragt, und zwar wie unsere Abb. 3 zeigt, im allergrößten Teil der Fälle (94,8%) von Ärzten, Amtsärzten, Krankenhäusern und Privatkliniken. Abb. 3 bringt die Verteilung der Antragsteller. Würde man in jedem einzelnen Falle diejenige Person ermitteln, von der der erste Anstoß zur V.S. ausging, so würde sich das Diagramm wahrscheinlich etwas ändern.

Der zuständige Amtsarzt soll immer Kenntnis von einer V.S. erhalten, auch wenn der Antrag zu dieser V.S. vom Krankenhausarzt oder prak-

tischen Arzt direkt an uns gerichtet wird. Als Leiter des zuständigen Gesundheitsamtes kann der Amtsarzt manche Schwierigkeiten beseitigen helfen. Er sollte möglichst zu jeder V.S. anwesend sein bzw. einen Vertreter entsenden, falls der Antrag vom Gesundheitsamt gesetellt wurde. Unter „sonstige Antragsteller" erscheinen in unserem Diagramm mit 1,94% Kliniksleiter und Oberärzte der Jenaer Universitätskliniken. Es handelte sich in diesen Fällen fast immer darum, einen auswärtigen früheren Patienten dieser Kliniker, der in der Heimat verstorben war, zu sezieren, und zwar meist deshalb, weil von der Sektion ein wissenschaftlich besonders wertvoller Befund erwartet wurde. Gering ist unter den Antragstellern die Zahl der Laien mit 3,26%. Es handelt sich immer um Angehörige der Verstorbenen, die ein berechtigtes Interesse an einer V.S. haben. Das am Gerichtsmedizinischen Institut in Halle übliche Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß unter anderem auch die Beerdigungsinstitute von sich aus die Hinterbliebenen auf die Einrichtung der V.S. hinweisen, und häufig ohne besondere Anordnung entsprechende Todesfälle gleich nach dem Institut bringen. Mit anderen Worten sind also in Halle die Beerdigungsunternehmer in das Verwaltungssektionswesen eingeschaltet, und sie können V.S. veranlassen, wo sie es für gut halten. Ein solches Vorgehen erscheint uns nicht notwendig, auch ist es bei uns nicht eingebürgert. Während wir bis zum 3. Jahr des gegenwärtigen Krieges tunlichst jeden V.S.-Antrag sofort ausführten, hatte die kriegsbedingte Einschränkung unseres Arbeitsgebietes später auch eine Abnahme der V.S. zur Folge (s. Abb. 1). Wir konnten nicht mehr wahllos alle Anträge zu V.S. annehmen, sondern wir wählten sorgfältig die wichtigsten Fälle aus. Die Mitwirkung des Amtsarztes erstreckt sich besonders auf die Einholung des Einverständnisses der Angehörigen. Es ist so zu erklären, daß wir nie Sektionsverweigerungen oder nachträgliche Proteste gegen die vorgenommene Sektion erlebt haben. Wir erwähnen ausdrücklich, daß in Thüringen außer der oben angegebenen Vereinbarung von 1922 zwischen dem Direktor des Pathologischen Institutes Jena und dem Thüringischen Wirtschaftsministerium keine besonderen Gesetze oder Verordnungen nötig waren, um diese glatte Abwicklung zu ermöglichen. Im allgemeinen wurden die V.S., wenn sie vormittags gemeldet werden, noch am gleichen Tage ausgeführt, so daß wir z. B. im Jahre 1938 57,4% aller V.S. am Tage des Todes oder am nächstfolgenden Tage ausführen konnten. Bei den übrigen Fällen, die erst am zweitfolgenden Tag zur V.S. kamen, liegt diese Verzögerung meistens bei den anmeldenden Stellen, die sich über die Notwendigkeit der V.S. in dem betreffenden Falle nicht rechtzeitig klar werden konnten. Abb. 2 und die unten ausgewählten praktischen Beispiele von V.S. kennzeichnen zugleich das Interesse und den Wert der Mitarbeit der Thüringischen Ärzteschaft. Die Krankenhausärzte, praktischen Ärzte, Amtsärzte, sowie die Jenaer Kliniker haben das Verdienst, in 96,7% der Fälle den Anstoß

zur V.S. gegeben zu haben. Hier zeigt sich ein verständnisvolles Eingehen auf unsere Bemühungen, unklare Todesfälle zu klären.

Die Einrichtung der V.S. gibt also in Thüringen jedem Arzt, auch in der entlegensten Landpraxis die Möglichkeit, in geeigneten Fällen die V.S. beim Pathologischen Institut zu beantragen. Er kann sich zu diesem Zwecke des zuständigen Gesundheitsamtes bedienen. Vielfach hat sich aber in der Praxis der direkte Antrag an das Institut bewährt, wobei das Gesundheitsamt nur Kenntnis von Gegenstand, Zeit und Ort der Sektion erhält. Dieses direkte Verfahren hat vor allem den Vorteil, das Institut gleich bei der Anmeldung der V.S. über alle wichtige Daten des Falles, besonders über Krankheitsvorgeschichte und die letzten Krankheitstage, sowie über die näheren Umstände des Todes zu informieren. Bei Patienten, die vorher einmal in einer Jenaer Klinik gelegen hatten, war es dem Obduzenten auf diese Weise möglich, vor der Sektion Einblick in das Krankenblatt zu nehmen. Das war oft von großem Wert für die Klärung des Falles. Das Originalprotokoll und die Originaldiagnose mit den Befundberichten der mikroskopischen, chemischen, bakteriologischen und sonstigen Untersuchungen verbleibt im Institut. Der Antragsteller erhält nach Abschluß dieser Untersuchungen einen Durchschlag der Diagnose, ebenso fast immer das zuständige Gesundheitsamt. Wir haben auch keinen Anstoß genommen, an alle interessierten Stellen Abschriften der Diagnose zu geben, wenn solche angefordert wurden. Gelegentlich erhielten wir Kenntnis davon, daß diese Befunde zu gutachtlichen Äußerungen verarbeitet wurden. In wie vielen Fällen das geschehen ist, können wir naturgemäß nicht angeben. Wir dürfen aber annehmen, daß in sehr zahlreichen Fällen der Sektionsantrag gestellt wurde, weil der Antragsteller derartige nachträgliche Anfragen erwartete.

Unser Material weist 845 Fälle = 65,6% auf, die vorher ärztlich (oder von Laien) behandelt worden waren. 443 Fälle = 34,4% waren vorher nicht behandelt. In den 845 behandelten Fällen war in der Mehrzahl auch zu Lebzeiten des Patienten eine klinische Diagnose gestellt worden, welche nur 419mal, also zur Hälfte, durch die V.S. bestätigt werden konnte. In der anderen Hälfte der behandelten Fälle war die klinische Diagnose falsch und wurde von uns durch die V.S. berichtigt. Hierzu kommen noch die vorher überhaupt nicht behandelten 443 Fälle, in denen erst durch die V.S. eine Diagnose und Todesursache festgestellt werden konnte. Zu diesen nicht ärztlich behandelten Todesfällen zählen in erster Linie Totgeborene und Neugeborene, plötzliche Todesfälle aus scheinbarer Gesundheit heraus, manche Vergiftungen, Unfälle, und einige wenige seltene Krankheiten, bei denen nur der pathologische Anatom die Diagnose stellen konnte. Zusammen kommen wir auf 67,5%, in denen erst durch die V.S. das Grundleiden und die Todesursache festgestellt wurde. Dieser hohe Prozentsatz erklärt sich dadurch, daß

eben vorwiegend schwierige oder unklare, sowie unbehandelte Krankheitsfälle zur V.S. gekommen sind. Ohne die V.S. wäre in allen diesen Todesfällen eine frei erfundene Todesursache urkundlich festgelegt worden. Aus den obigen Zahlen geht die große Bedeutung der V.S. für eine genaue Todesursachenstatistik hervor. Außerdem zeigen diese Zahlen einmal mehr eindrucksvoll, eine wie verfahrene Sache die sog. amtliche Todesursachenstatistik ist. Solange nicht jedem Arzt die Möglichkeit gegeben ist, in zweifelhaften Todesfällen die V.S. zur Klärung herbeizuziehen, wird die Todesursachenstatistik eine Spielerei mit ernsten Dingen bleiben. — Wir wollen nun keinesfalls behaupten, daß unsere 1288 Sektionen, bezogen auf die Einwohnerschaft des Landes Thüringen und auf eine 20jährige Arbeitsperiode, d. s. 61 V.S. im Jahre, die hiesige Todesursachenstatistik wesentlich vervollkommnet hätten, doch konnten wir zeigen, daß die Klärung unklarer Todesfälle in erster Linie Aufgabe der V.S. ist. Die hohen V.S.-Ziffern der Städte Jena, Gera, Weimar Apolda und Rudolstadt gehen in erster Linie darauf zurück, daß die zuständigen Amtsärzte es sich zur Regel gemacht haben, nach Möglichkeit jeden Todesfall sezieren zu lassen, in dem die Todesursache aus irgendeinem Grunde nicht in den Totenschein eingetragen werden konnte. Nur in ganz wenigen Fällen erhielt der Obduzent während einer Verwaltungssektion durch den Befund an der Leiche oder auf eine andere Weise Kenntnis von einem Verbrechen. Selbstverständlich wurde die V.S. dann unterbrochen, der zuständige Staatsanwalt benachrichtigt und die Sektion als gerichtliche Leichenöffnung fortgeführt. Diese wenigen Sektionen wurden in die vorliegende Arbeit nicht mit aufgenommen, da wir sie nicht unter die V.S. zählen.

Wie wir einleitend ausführten, ist die V.S. bei uns in erster Linie für die Belange der öffentlichen Gesundheitspflege eingeführt worden. So wurden im Laufe der Jahre ganze Typhusepidemien in zwei Landkreisen bearbeitet und im Zusammenhang damit zahlreiche Typhus- und Typhusverdachtsfälle seziert. Mehrfach wurden wir in den Kriegsjahren wegen Pocken- und Pestverdacht zur V.S. gerufen, der sich jedoch in keinem Falle bestätigte. Fleckfieber haben wir bei der Zivilbevölkerung in diesen Jahren mehrfach festgestellt. Ebenso Diphtherie, Scharlach, Ruhr usw. in der ganzen Arbeitsperiode in sehr zahlreichen Fällen. Von jeher gehören ferner alle Todesfälle zu unserem Arbeitsgebiet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung stehen. Hierzu kommen seit Einführung der Diphtherieschutzimpfung auch die hiermit scheinbar zusammenhängenden Todesfälle. So konnte der eine von uns (H) kürzlich dicht hintereinander 3 derartige Todesfälle sezieren, bei denen sich allerdings niemals ein Zusammenhang mit der angeschuldigten Diphtherieschutzimpfung ergab. Die angeführten Beispiele der Bedeutung der V.S. für die öffentliche Gesundheitspflege ließen sich an Hand der vorliegenden Protokolle beliebig vermehren.

Außer in dem bereits von *Rössle* zitierten Fall konnten wir mehrfach den behandelnden Arzt und ärztliches Hilfspersonal von Vorwürfen entlasten. Einige Beispiele für viele andere seien näher angeführt:

Ein 5 Monate alter männlicher Säugling erkrankte nach Angaben der Mutter am 29. 6. 40 unter starken Schmerzensäußerungen. Der Arzt bekam das Kind jedoch erst am 1. 7. in Behandlung und fand es mit sehr hohem Fieber vor. Beim Nachmittagsbesuch wurde das Kind schon moribund angetroffen. Es erhielt eine subcutane Injektion von Strophanthin, welche von den Eltern für den unmittelbar folgenden Tod des Kindes verantwortlich gemacht wurde. Die Angehörigen setzten Gerüchte in Umlauf, nach denen der Arzt das Kind durch die Injektion getötet haben sollte. Deshalb beantragte dieser die Sektion, welche am nächsten Tage als V.S. durchgeführt wurde. Nach dem Sektionsergebnis bestand bei dem Kind eine allgemeine Sepsis mit starker septischer Milzschwellung, Leberschwellung, Schwellung und Ödem des Großhirns. Rachitischer Rosenkranz und Craniotabes. Daneben fand sich eine hyperplastische Thymusdrüse. Blutkultur: Staphylokokken, anhämolytische Streptokokken.

Eine Hebamme war beschuldigt, durch nachlässige Unterbindung der Nabelschnur den Verblutungstod eines neugeborenen Kindes verschuldet zu haben. Die V.S. ergab eine Leukoerythroblastose des Neugeborenen bei gut sitzender Unterbindung der Nabelschnur. Durch diesen Befund konnte die Hebamme, ebenso wie im vorher erwähnten Falle der Arzt, entlastet werden.

Auch in anderen Fällen wurde durch die sachliche Feststellung der genauen Todesursache die Basis für eine gerechte Beurteilung falscher Gerüchte über ärztliches Handeln geschaffen, besonders bei Todesfällen nach Operationen. Gelegentlich konnten die Ärzte und Krankenhäuser, gestützt auf unsere Befunde, gegen mißgünstiges Gerede vorgehen.

Die Ausdehnung der V.S. auf erbpathologisch und wissenschaftlich wichtige Fälle hat ebenfalls eine große Bedeutung.

So konnten wir beispielsweise von 3 Fällen familiärer diffuser Hirnsklerose, die aus der gleichen Ehe stammten, 2 als V.S. durchführen. Ein weiterer wichtiger Beitrag zur Erbpathologie ist uns durch die Sektion zweier Totgeburten aus einer anderen Ehe ermöglicht. Beide wurden uns von der gleichen Privatfrauenklinik überwiesen. Beide zeigen angeborene Mißbildungen in Form einer Arhinencephalie mit Zyklopie, angeborenen Klumpfuß, Mißbildung des inneren Genitale usw. In anderen Fällen konnten wesentliche Befunde zur Zwillings- und Familienpathologie erhoben werden.

Weiter konnte die V.S. eines 21jährigen Mädchens, welches zu Lebzeiten unter der Diagnose Epilepsie behandelt wurde, als Ursache der epileptischen Anfälle eine tuberöse Hirnsklerose aufdecken, die mit mächtigen doppelseitigen Mischgeschwülsten der Nieren einherging.

Die Gesamtzahl der erbpathologisch wichtigen V.S. beträgt 54 = 4,03%. Die Einrichtung der V.S. ermöglicht es, auf dem wichtigen Gebiet der Erbpathologie systematische Untersuchungen vorzunehmen.

8 Fälle von Thymustod wurden in den Arbeiten von *Schairer, Güthert* und *Rechenberger*[1] zur Glykogenbestimmung in der Leber verwendet. Mehrere Beobachtungen wurden als Dissertationsthema an Doktoranden des Instituts vergeben, andere harren noch der kasuistischen Bearbeitung.

[1] *Schairer, Güthert* u. *Rechenberger:* Klin. Wschr. **1942 I**, 21, 503.

Eine Publikation kasuistischer Art ist mit insgesamt 21 Fällen = 1,63% erfolgt oder vorgesehen.

Wie oben bereits erwähnt, wurden auch zahlreiche Sektionen auf Betreiben von Jenaer Klinikern als auswärtige V.S. durchgeführt (s. Abb. 3 = 1,94%). So sezierte *Schairer* für die hiesige Medizinische Klinik in Weimar den ersten Fall von chronischer reiner Erythroblastose des Erwachsenen Typ *Heilmeyer-Schöner*[1]. Zu den letzterwähnten rein wissenschaftlichen V.S. gehören auch Krankheitsfälle, auf die der Institutsleiter durch Untersuchung eingesandter Probeexcisionen aufmerksam wurde. Da ein solches Vorgehen auch an anderen Pathologischen Instituten üblich ist, sei auf eine Aufführung von Beispielen hier verzichtet. So haben die V.S. für den wissenschaftlichen und Lehrbetrieb des Instituts manchen wertvollen Beitrag geliefert. Sehr zahlreiche Sammlungspräparate unserer Lehrsammlung stammen von diesen Sektionen. In ungezählten Fällen lieferten sie Material für den Pathologisch-anatomischen Demonstrationskurs der Studenten und für die Fortbildungskurse der Ärzte. Andere Fälle ergaben typische mikroskopische Präparate für den histologischen Kurs.

Mehrfach sezierten wir auch Verstorbene, die in Laienbehandlung gestanden hatten. Solche Sektionen wurden dann entweder von dem Arzt beantragt, in dessen Behandlung die Patienten zu spät gekommen waren, oder vom Amtsarzt, weil ein Vergehen gegen das Heilpraktikergesetz vorlag. In einem Falle wurde unser Gutachten zur Grundlage für die Verurteilung eines Heilpraktikers wegen fahrlässiger Tötung. Hier liegt also die Bedeutung der V.S. auch darin, Laienbehandler wirksam in ihre Schranken zu weisen.

In 3,18% der Gesamtfälle wurden von Versicherungen, Berufsgenossenschaften, Versorgungsämtern, Gerichten usw. *nachträglich* Auskünfte und Gutachten gewünscht. Sie konnten auf Grund der vorliegenden Sektionsprotokolle, sowie der mikroskopischen, bakteriologischen und chemischen Befunde von uns erstattet werden. In viel zahlreicheren Fällen wurden jedoch die Diagnosen, die wir in jedem Falle an den betreffenden Antragsteller abgegeben hatten, zu solchen Auskünften benutzt. Da wir die Befunde als Protokollabschriften in vielen Fällen auch an den behandelnden Arzt, bzw. an den an der Sektion interessierten Arzt und an das zuständige Gesundheitsamt abgaben, mögen sie häufig zu solchen Auskünften benutzt worden sein, ohne daß wir später noch etwas davon erfuhren. Für diese Fälle können wir also keine genauen Zahlen angeben[2].

[1] Vgl. *Heilmeyer:* Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 277. 1942.

[2] Sektionen, die wir *im Auftrage* von Berufsgenossenschaften oder anderen Versicherungsträgern, der Versorgungsämter und NSKOV, der Polizeiärzte, der Wehrmacht und Waffen-SS, RAD, Betriebsärzte, Reichsbahnärzte usw. ausführten, haben wir ebenso wie die sehr wenigen gerichtlichen Sektionen *nicht* mit in die vorliegende Aufstellung aufgenommen.

Ohne Vermehrung des Personals (Assistenten und Präparatoren) können V.S. in größerem Umfange nicht durchgeführt werden. Nach unseren Erfahrungen bedeuten sie eine erhebliche Mehrbelastung des Institutes, da ja wenigstens ein erfahrener Obduzent und ein Präparator jeweils ganz- oder halbtägig für den normalen Institutsbetrieb ausfallen, wenn an dem betreffenden Tag eine auswärtige V.S. stattfindet! *Matzdorff* hält es für möglich, daß von ein- und demselben Obduzenten täglich mehrere Verwaltungssektionen durchgeführt werden können. Um jedoch eine gewissenhafte Ausführung und Bearbeitung der V.S. zu gewährleisten, soll von einem Obduzenten täglich höchstens eine V.S. erwartet werden; stärkere Belastung ist nur ganz ausnahmsweise möglich und tragbar.

Die Antragsteller haben ihr Interesse an den V.S. meist durch persönliche Anwesenheit bei der Sektion bekundet. Genaue Zahlen können wir über diesen Punkt nicht angeben, da in den ersten Jahren die Bemerkungen darüber in den vorliegenden Protokollen fehlen. Der ständige Kontakt der Amtsärzte, Krankenhaus- und praktischen Ärzte, der hier durch die V.S. mit einem wissenschaftlichen Institut hergestellt wird, gibt dieser Einrichtung einen Wert für die ärztliche Fortbildung, der nicht unterschätzt werden darf.

Tabelle 4. Verteilung der V.S. nach Todesursachen in Hamburg, Halle und Jena.

	Hamburg Gerichtsmed. Institut	Halle Gerichtsmed. Institut	Jena Patholog. Institut
Tod aus krankhafter Ursache.	38%	23,5%	96,4%
Tod aus gewaltsamer Ursache	62%	76,5%	3,6%

Die Bearbeitung des hier zahlenmäßig aufgeführten Materials von 1288 V.S. hinsichtlich der Altersverteilung und der Todesursache im Vergleich zu dem gewöhnlichen Sektionsmaterial eines Pathologischen Institutes würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschreiten. Sie soll deshalb in einer künftigen Veröffentlichung erfolgen. Wir wollen nur eine Zusammenstellung nach nicht gewaltsamen Todesursachen und gewaltsamen Todesarten vorausnehmen. In Halle und Hamburg betrifft der erheblich größere Teil der V.S. gewaltsame Todesursachen. Ganz im Gegensatz dazu überwiegen bei uns die nicht gewaltsamen Todesursachen durchaus, wie Tab. 4 zeigt. Wir haben unter Tod aus gewaltsamer Ursache tödliche Unfälle, Vergiftungen, Sepsis nach kriminellem Abort, Selbstmorde usw. verstanden. Wir sind bei einer Zusammenstellung aller dieser Fälle auf nur 3,6% in unserem Material gekommen. Im Vergleich zu den Hamburger und Halleschen Ergebnissen treten also

die gewaltsamen Todesursachen stark zurück. Hierin liegt ein bemerkenswerter Unterschied, dessen Gründe und Folgerungen in der angekündigten Arbeit näher untersucht werden sollen. Wir konnten den Nutzen und die praktische Durchführbarkeit der V.S. auf verschiedenen Gebieten der Medizinalstatistik und der allgemeinen Gesundheitspflege nachweisen. Diese Einrichtung kann bei Bedarf auch auf andere Notwendigkeiten ausgedehnt werden. So hat es sich gezeigt, daß die V.S. z. B. auch bei Feindeinwirkung gegen die Zivilbevölkerung (Luftangriffe), bei größeren Eisenbahnunfällen usw. zur Klärung schwer erfaßbarer Todesursachen nutzbar gemacht werden kann. Hier scheint uns eine besondere Notwendigkeit einer baldigen allgemeinen Einführung der V.S. vorzuliegen.

Zusammenfassung.

In einem Erfahrungsbericht wird über die Verwaltungssektionen in den Jahren 1922 bis 1942 am Pathologischen Institut Jena in Thüringen berichtet. Es wurden in diesen 21 Jahren 1288 Verwaltungssektionen an 133 verschiedenen Orten des Landes Thüringen und der angrenzenden preußischen Gebiete der Provinz Sachsen ausgeführt. An Hand mehrerer Tabellen wird über die Entwicklung der Verwaltungssektionen in Thüringen, über ihre praktische Durchführbarkeit, besonders auf dem „flachen Lande", über ihre Verteilung auf die verschiedenen Ortsklassen und ihr Verhältnis zur Gesamtsektionszahl des Instituts gegeben.

Die Bedeutung der Verwaltungssektionen liegt vor allem auf medizinalstatistischem Gebiet, in dem sie eine einwandfreie Todesursachenstatistik ermöglichen (67,5% aller Todesursachen wären ohne die Verwaltungssektionen falsch bzw. ungenau gewesen). Von ebenso großer Wichtigkeit sind die Verwaltungssektionen für die öffentliche Gesundheitspflege, besonders die Seuchenhygiene. In mehreren Fällen konnten Ärzte entlastet werden, sowie eine Basis zur Beurteilung laienhaft und kurpfuscherisch behandelter Krankheitsfälle geschaffen werden. An Hand einiger Beispiele wird der Wert der Verwaltungssektionen für die Erbpathologie, Zwillings- und Familienpathologie und andere wissenschaftliche Zweige der Medizin erörtert. Auch für die Gutachtertätigkeit ist eine möglichst große Ausdehnung der Verwaltungssektionen durchaus erwünscht. In vielen Fällen konnten nachträglich Auskünfte an Versicherungsträger erteilt werden.

Verff. haben sich um eine möglichst sachliche Darstellung der Erfahrungen des Pathologischen Instituts der Universität Jena mit den Verwaltungssektionen bemüht. Es wäre nicht angebracht, nach dieser Mitteilung die unerfreuliche und müßige Polemik vergangener Jahre wieder aufleben zu lassen. Verff. halten es vielmehr für nützlicher, daß dieser Überblick über die in Thüringen gehandhabte Praxis der Verwaltungssektionen von anderer Seite durch möglichst umfassende Erfahrungsberichte ergänzt wird, um auf diese Weise eine brauchbare

Grundlage für eine allgemeine Einführung der Verwaltungssektionen zu erhalten. Das in Thüringen eingebürgerte Verfahren mit den Verwaltungssektionen unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von den bisher beschriebenen. Während in Hamburg, Halle und Wien weitaus die größte Anzahl der Verwaltungssektionen in den betreffenden Instituten stattfindet, werden in Thüringen die meisten Fälle (76%) auf dem „flachen Lande" mit Einschluß der Mittelstädte seziert. Die Verwaltungssektionen „auf dem Lande", die bisher als nicht nötig oder nicht durchführbar bezeichnet wurde, ist also durchaus möglich. Auch in der Zusammensetzung des Materials nach nicht gewaltsamen Todesursachen bzw. gewaltsamen Todesarten ergeben sich im Vergleich zu den erwähnten Berichten erhebliche Unterschiede, welche für die weitere Entwicklung des Verwaltungssektions-Wesens von der allergrößten Bedeutung werden können.

Schrifttum.

Berblinger, W.: Korresp.bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen **51**, H. 6 (1924). — *Matzdorff:* Zbl. Path. **73**, 115 (1939). — *Merkel:* Dtsch. Z. gerichtl. Med. **28**, 1 (1937). — *Neureiter* u. *G. Strassmann:* Dtsch. Z. gerichtl. Med. **1**, 12 (1922). — *Reuter, K.:* Dtsch. Z. gerichtl. Med. **1**, 17 (1922). — *Rohde, M.:* Persönl. Mitt. — *Rössle, R.:* Korresp.bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen **51**, H. 10—12 (1922). — Virchows Arch. **296**, 535 (1936). — *Schrader, G.:* Öff. Gesdh.dienst **4** (1939).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. med. *M. Staemmler*].)

Die Entwicklung der Stase in der terminalen Strombahn bei Anwendung von Kältereizen.

Von

Hans-Joachim Staemmler.

(Eingegangen am 9. August 1943.)

Die Versuche, dem Zustandekommen der Erfrierungen auf den Grund zu gehen, gruppieren sich in zwei Arten von Versuchsanordnungen. Einmal wurde die unmittelbare Einwirkung von hohen Kältegraden auf das Gewebe durch lokale Anwendung von Äther und Chloräthyl studiert. Es sei insbesondere an die Experimente von *Kriege* und *Rischpler* erinnert. Wenn ihre Ergebnisse auch allgemein-pathologisch von Interesse sind, so konnten sie doch mit den Verhältnissen bei Erfrierungen des Menschen nicht verglichen werden, da es bei diesen kaum jemals zu einem wirklichen Gefrieren kommt. Die Erkenntnis, daß bei den Erfrierungen des Menschen die Strömungen des Kreislaufes im Vordergrund stehen, hat dann dazu geführt, den Veränderungen der Zirkulation auch im Tierversuch Aufmerksamkeit zu schenken. Nun kann der Kreislauf niemals am toten Objekt studiert werden. Feinere Einsichten können nur gewonnen werden, wenn man ihn am lebenden Tier durch direkte Beobachtung der terminalen Strombahn in systematisch angesetzten Versuchen verfolgt, wie das *Ricker* gelehrt hat. Deshalb ist es erstaunlich, daß solche Untersuchungen über das Erfrierungsproblem kaum vorliegen. Die einzige dementsprechende Arbeit ist die von *Natus*, in der die Kältereize aber nur einen kleinen Teil der gesamten angewandten Reizqualitäten bilden. Außerdem sind die von ihm verwendeten Abkühlungen zu wenig intensiv, um wirkliche Einsicht in das Erfrierungsproblem zu vermitteln. In seiner Epikrise erwähnt er auch, daß ein Übergang des verengten Zustandes in Erweiterung und Verlangsamung und Stillstand der Strömung, wie es ihm in vielen der übrigen Versuche, denen chemische Reize zugrunde lagen, begegnet ist, bei den angewandten Abkühlungsgraden und Zeiten nicht beobachtet werden konnte. So wurden die Versuche an einem größeren Tiermaterial von Ratten und Kaninchen erneut aufgenommen. Das Ziel war, an der der unmittelbaren Beobachtung zugänglichen terminalen Strombahn langdauernde Kältereize einwirken zu lassen, die ausreichend intensiv waren, um gröbere Folgeerscheinungen hervorzubringen, ohne das Gewebe der Zellen doch selbst zum Gefrieren

zu bringen. Die angewandten Temperaturen lagen zwischen +7 und —2,5°. Als Objekt wurden das Mesenterium und das Pankreas von Ratten und Kaninchen benützt, ein Objekt, über dessen Reaktion wir aus den Versuchen von *Ricker* und seiner Schule soweit unterrichtet sind, daß wir die Wirkung der Abkühlung gut mit der anderer Reizmittel vergleichen können.

Zur Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten also Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 90—100 g und Kaninchen. Die Versuchsanordnung entsprach im wesentlichen der von *Ricker* und *Nordmann*. Die Narkose wurde bei den Ratten mit einer geringen Äthergabe eingeleitet und mit einer dem Körpergewicht entsprechenden Menge von 40%igem Urethan subcutan fortgeführt. Bei den Kaninchen fiel die Ätheinleitung weg. Nach Eintritt der Narkose erfolgte Laparatomie mit einer Schnittführung unterhalb des rechten Rippenbogens und Aufsuchen der Duodenalschlaufe, die dann, aus dem Bauchraum gezogen, um einen hufeisenförmigen Korkring unter möglichster Schonung, d. h. Vermeidung von Zerrung, Abquetschung usw., gelagert wurde, so daß das Mesenterium mit dem eingelagerten Pankreas freilag und damit für Licht (Bogenlampe) und Objektivlinse zugänglich war. Im allgemeinen wurde mit einem Zeiss-Objektiv 5× und einem Okular 30× gearbeitet. Das Versuchstier wurde, um der durch die Narkose bedingten Wärmeabgabe zu begegnen, mit hochkerzigen Glühlampen bestrahlt. Die vorgelagerte Darmschlinge stand während der eigentlichen Versuche ständig unter Benetzung mit physiologischer Kochsalzlösung, die nur zeitweilig, nämlich während der mikroskopischen Beobachtungen, der besseren Sicht wegen abgesetzt werden mußte. Es kamen zwei Arten von Kälteapplikation zur Durchführung. In der ersten Serie wurde über das zu untersuchende Mesenterium ein feiner Strom abgekühlter phys. Kochsalzlösung geleitet, in der zweiten ganz kleine Stückchen gefrorenen 0,9 NaCl (—05 bis —2,5°) auf die Fläche gelegt, deren Gewicht im allgemeinen nicht größer war als das der rieselnden Flüssigkeit. Die zweite Methode hatte den Vorteil, daß das Tier nicht so stark abkühlte wie durch die Versuchsanordnung der ersten. Die rektalen Temperaturen wurden ständig überprüft. Als Nachteil der gesamten Versuchsanordnung muß angesehen werden, daß während der Behandlung mit Eis bzw. der Berieselung mit Kochsalzlösung nicht beobachtet werden konnte, da die auf dem Mesenterium lagernde oder dieses überspülende Flüssigkeitsschicht das Blickfeld verzerrte. Die Tiere vertrugen die Kälteapplikation im allgemeinen gut, zeigten am Ende des Versuches meist eine mehr oder weniger ausgeprägte Tachypnoe.

Zur Entwicklung eines Überblicks über alle Einzelerscheinungen, die während der Versuche beobachtet werden konnten, sollen an die Spitze der nachfolgenden Arbeit zwei Versuche gestellt werden, die in der Abwicklung ihrer Reizerfolge und der Mannigfaltigkeit der Variationen alle anderen Versuche in gewissem Maße zu vertreten in der Lage sind. Von ihnen ausgehend, werden im weiteren die durch die Reize verursachten spezifischen Reaktionen der Gefäße, der Strömung und des Blutes, drei Gebiete, die naturgemäß in engem causalen Zusammenhang stehen, besprochen und evtl. Gesetzmäßigkeiten durch die Wiedergabe anderer Versuchsprotokolle zu belegen versucht. Im ganzen wurden 38 Versuche durchgeführt.

Versuch XVIII. Ratte. 95 g. Narkose: 3 ccm Äther; 0,4 ccm Urethan 40%. Rektale Temperatur (RT) mit Erreichung der Toleranz: 35,7. Gut intaktes Kreislaufbild des Pankreas mit allen Kalibervariationen. Strömung flott und regelmäßig; die Maße zweier arterieller Praecapillaren (aP): 1,1 Teilstriche (Ts), und 0,6 s. Zu den Zeitangaben: In allen Versuchen ist die Zeiteinheit die Minute. In einem Teil wird die Zeit, in der das Tier unter dem Versuch steht, durchlaufend registriert und außerdem noch die jedes einzelnen Versuchsabschnittes für sich, in einem anderen Teil werden diese einzelnen Abschnitte nummeriert, um sich in den Epikrisen auf sie rückbeziehen zu können.

0,00: Gefrorene physiologische Kochsalzlösung (Eis) auf 23 Min. RT 35,7.

0,05: RT 36,0. aP. unverändert, aP 1 stark kontrahiert: 0,3 Ts. Kreislauf in einigen feinen Capillaren unregelmäßig, d. h. mal beschleunigt, mal verlangsamt, im großen und ganzen aber wenig verändert.

0,08: Fortsetzung der Eisbehandlung. RT 38,0.

0,23: RT 38,0. aP hat sich gestreckt und ist leicht kontrahiert (1 Ts). Ihre Strömung ist verlangsamt, ebenso die der feineren Cap. aP 1 leichte Dilatation (Dil.) auf 0,4 Ts. Während der Beobachtung verlangsamt sich die Strömung in allen Gefäßtypen sichtlich. aP wird um 1—1,5 Ts breiter. Nach 5 Min. der Beobachtung stagniert die Strömung einiger stark gefüllter Cap. aP 1 ist um das Doppelte dilatiert: 0,8 Ts. Bei weiterer Beobachtung geraten immer mehr Cap.-Strömungen in Stagnation. Die Strömung in der aP wird grobkörnig. Es wird noch eine Vene (V) mit 3 Ts in die Messung einbezogen.

0,30: Berieselung mit NaCl 0,9% von 38,0° auf 20 Min. RT 39,3.

0,05: RT 39,0. Die Cap., die am Ende der letzten Beobachtung stagnierten, sind nicht wieder in Fluß gekommen. Es sind zusätzlich noch einige weitere feine Cap. stagniert. Alle drei größeren Gefäße haben sich relativ stark kontrahiert: aP = 1; aP 1 = 0,5; V = 2,5. Der Inhalt in der aP wird pulssynchron vorwärtsgeschoben. Von den aus der aP entspringenden Cap. werden nur noch einige feinere durchströmt. In den anderen stagniert der Fluß. In der V ist die Strömung ebenfalls verlangsamt.

0,10: Weiterberieselung mit 39,0°. RT 38,3.

0,20: RT 37,3. Am Cap.-Bild hat sich nichts geändert. Die Strömung in der V (kontrahiert auf 2 Ts) und der aP 1 (dil. auf 0,7 Ts) hat sich etwas beschleunigt.

0,55: Eis auf 5 Min. RT 37,0.

0,05: RT 38,2. Zwei etwas feinere Cap., die sich bisher in Stagnation befanden, werden jetzt rege durchströmt, in einigen anderen scheint sich die Stagnation lösen zu wollen. Allgemeine leichte Dil. der aP (1,1), aP 1 (0,8) und der V (2,1).

1,03: Berieselung mit 38° auf 5 Min. RT 36,7.

0,05: RT 37,0. Keine wesentlichen Veränderungen. Leichte Kontraktion der aP auf 1 Ts und eine ebensolche Dil. der V. auf 2,4 Ts. Die beiden oben erwähnten Cap. zeigen noch immer eine gute Strömung, andere Cap. haben sich aber nicht erholt.

1,12: Eis auf 21 Min.

0,05: Der Strom in der V ist grob- bis feinkörnig. aP zeigt anfänglich schwingende Strömung, d. h. der Inhalt pendelt im Lumen hin und her, wobei er aber stetig etwas Raum gewinnt. aP 1 hat sich deutlich kontrahiert auf 0,6 Ts. Nach 2—3 Min. kommt die aP wieder in einen langsamen kontinuierlichen Fluß. Nach 4 Min. der Beobachtung wird die Strömung in den beiden oben erwähnten Cap. langsamer und diskontinuierlich. Die Bahnen der ganz feinen Cap. sind zumeist nur noch gezeichnet durch vereinzelte, durch die Lumina laufende Erythrocyten. Durchtritte von roten Blutkörperchen werden nirgends beobachtet.

0,11: Weiterbehandlung mit Eis. RT 36,5.

0,21: RT 35,6. Der Fluß in den beiden oben erwähnten Cap. stagniert, ihre Lumina enthalten nur noch Plasma. aP = 1 Ts, rückläufige Strömung. aP 1 leichte Kontraktion auf 0,5, reger Fluß. V hat sich auf 2 Ts kontrahiert und zeigt verlangsamte Strömung. Die feinsten Cap. enthalten größtenteils keine Zellelemente mehr, nur wenige Strombahnen werden durch einige durchwandernde Ery gezeichnet. Nach 5 Min. der Beobachtung läuft eine Blutwelle in die Lumina der beiden oben erwähnten Cap. ein, aber schon nach kurzer Zeit stagnieren wieder beide Gefäße, diesmal aber angefüllt mit Zellen. aP zeigt langsamen Fluß.

1,41: Berieselung mit 38,0° auf 10 Min. RT 35,5.

0,10: RT 37,6. Die beiden erwähnten Cap. stagnieren. Die Strömung in aP schwingt. aP 1 unverändert (0,5 Ts). Um die Lumina einiger sich in Fluß befindlicher Cap. können Ansammlungen ausgetretener Ery beobachtet werden. Ebenso solche perivasculären Infiltrate sieht man um einige stagnierende Gefäße. Alle feineren Cap.-Schläuche sind zellos. aP findet langsam die alte Stromrichtung wieder.

1,58: Eis auf 41 Min. RT 38,1.

0,05: Mit einer Ausnahme stagnieren alle Cap. Die Lumina der feinsten sind nur mit Plasma gefüllt, im Strom der etwas gröberen sind die Ery vermindert. Diapedese von Roten vermehrt. Strom in aP schwingt kurz. aP 1: Kontraktion auf 0,5 bei reger Strömung. Fluß in V (2 Ts) verlangsamt.

0,10: Fortsetzung der Eisbehandlung. RT 37,8.

0,25: RT 36,4. Stagnation im gesamten Cap.-Gebiet, das in den Lumina nur zum kleinen Teil Ery aufweist. aP und aP 1 unverändert. Leichte Dil. der V auf 2,1 Ts bei fein- bis grobkörniger Strömung.

0,27: Fortsetzung der Eisbehandlung. RT 36,1.

0,41: Cap.-Befund wie oben. Stagnation der aP 1 und aP, in deren Lumina einige Bezirke auffallen, in denen die Ery besonders dicht gelagert sind.

2,42: Berieselung mit 38,0° auf 5 Min. RT 37,1.

0,05: RT 38,1. Darm zeigt Peristaltik. Alle Cap. und Praecap. befinden sich im Zustand der Stagnation. In einem Teil der Cap. lassen sich die Zellgrenzen der Ery nicht mehr erkennen: Stase. aP 1 ist auf 0,7 Ts dilatiert. Versuch wird abgebrochen.

Epikrise. Bezeichnend ist in diesem Versuch das Verhalten der Gefäße. Ausgangsmaße: aP = 1,1; aP 1 = 0,6; V = 3. Nach einer kurzen Eisbehandlung von 5 Min. hat sich aP 1 stark kontrahiert (0,3 Ts). An aP kann eine Kaliberveränderung nicht wahrgenommen werden. Nach weiteren 15 Min. Eisbehandlung ist aP 1 um 0,1 Ts dilatiert (0,4 Ts). Demgegenüber hat sich nun aP etwas kontrahiert. Während der Beobachtung wird aP um über das Doppelte breiter (2—2,5 Ts) und ebenso aP 1 (0,8 Ts), V = 3 Ts. Die nachfolgende 5 Min. Berieselung überrascht mit einer starken Kontraktion der aP auf 1 Ts und einer ebensolchen der aP 1 auf 0,5 Ts. Auch die Vene hat sich etwas kontrahiert (2,5 Ts). Während der weiteren Berieselung ändert sich aP nicht, wohl aber dil. aP 1 auf 0,7 Ts, während die V sich wieder etwas kontrahiert (2 Ts). Im Verlaufe der nachfolgenden Kältebehandlung kontrahiert sich aP 1 wieder fast um ein Drittel (0,5 Ts), während sich das Maß der V nicht ändert. aP wurde nicht gemessen. Später dilatiert V um 0,1 Ts. Die anschließende Berieselung ergibt eine Dil. der aP 1 um 0,2 Ts und eine solche der V um 0,1 Ts (2,1 Ts).

Wenn man diesen Ablauf der Reizerfolge übersieht, dann kann man schließen, daß aP 1 offensichtlich empfindlicher reagiert als die übrigen beobachteten Gefäße. Sie antwortete auf die erste Kältebehandlung anfänglich mit starker Kontraktion, am Ende derselben aber überwiegt die Reaktion der Vasodilatatoren, und es kommt zu einer ausgeprägten Erweiterung. aP reagiert parallel, hinkt nur etwas nach, vielleicht weil sie im Gewebe etwas geschützter liegt als die aP 1. Am Ende der ersten Eisbehandlung sind also beide Präcapillare über eine Kontraktion dilatiert. Nach den ersten 5 Min. warmer Berieselung: Allgemeine Kontraktion, besonders ausgeprägt bei den beiden aP. Die Vasoconstrictoren sind also wieder wirksam! Am Ende der Berieselung ist aP 1 wieder um ein Drittel dilatiert. Da körperwarme physiologische Kochsalzlösung für die Vasomotoren keinen Reiz darstellen kann, muß also eine andere Reizepoche der Dilatatoren vorliegen: Es handelt sich hier um die erste Reaktion der Vasomotoren auf einen schwachen Reiz hin. Somit können wir schon jetzt eine Reihenfolge der Reizeffekte aufstellen, deren Richtigkeit in den kommenden Versuchen bewiesen werden soll, und die *Ricker* und *Natus*, *Tannenberg* u. a. ebenso haben beobachten können: Dil. auf schwachen Reiz, Kontraktion auf mittelstarken Reiz, und Dil. auf starken Reiz. Um die beiden Dil. in der Nomenklatur zu unterscheiden, seien sie in Zukunft mit Dilatatio prima (Dil. I) und Dilatatio secunda (Dil. II) bezeichnet.

Die aP sind also bis jetzt während der Kältebehandlung von der Kontraktion zur Dil. II gekommen (die Dil. I wird meist nicht beobachtet, da sie sehr schnell von der Kontraktion abgelöst wird) und sind während der Berieselung im Verlaufe ihrer Erholung den gleichen Weg zurückgegangen, nämlich: Kontraktion auf Dil. I. Auf diese Eigenart des Reaktionsablaufes, die in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche beobachtet werden kann, soll in dem späteren Abschnitt über die Gefäßreaktion noch näher eingegangen werden. Auf den nächsten kurzen Kältereiz reagieren alle Gefäßtypen mit der Dil. I, die nachfolgende ebenso kurze Berieselung ergibt nichts Wesentliches, die anschließende Kältebehandlung im ganzen eine zunehmende Kontraktion. Die den Versuch beendigende warme Berieselung löst dann den Spasmus der aP 1.

Es fällt in dem oben wiedergegebenen Versuch auf, daß die Cap. nach Kältebehandlung nicht maximal kontrahiert, sondern ihre Lumina gut geöffnet sind. Aber während sie nach der ersten Eisbehandlung besonders viel Blut enthalten, lassen sie im Verlaufe und am Ende der zweiten Zellelemente fast völlig vermissen. Die Cap.-Schläuche sind mit einem durchsichtigen, schwach granulierten, gelegentlich etwas scholligen Material angefüllt. Es sei nun darauf hingewiesen, daß dieser Beobachtung vorausgeht eine pulssynchrone, ruckweise Strömung in der aP während der Warmberieselung von 0,30/0,05 und der Kältebehandlung 1,58/0,05; das Gefäß hat sich zudem um 1—1,5 Ts kontrahiert. Diese

Kontraktion kann aber nicht die Ursache jener eigenartigen Strömungsirregularität sein, sondern es muß hier ein die Strömung störender Prozeß vorliegen, der entweder im vorgeschalteten Arteriensegment oder in der folgenden Cap.-Aufsplitterung lokalisiert ist. Es kann nun aber, um auf den oben erwähnten starken Plasmagehalt in den Cap. zurückzukommen, während des ganzen Versuchs keine so massive Diapedesisblutung nachgewiesen werden, die das Fehlen der Ery in der Strombahn erklärte. Demzufolge müssen die Ery in einer zentralen Arterienstrecke zurückgehalten werden bzw. es muß eine Umleitung erfolgen. Daraus können wir nun wiederum für die Strömungsunregelmäßigkeit schließen, daß auch für sie die Ursache im vorgeschalteten arteriellen Segment zu suchen sein muß, d. h. also, daß das Vorliegen einer Sperre anzunehmen ist, gegen die das Blut mit der Pulswelle angeht, sei es nun ein Hemmnis in Form eines Thrombus oder eine starke Verengerung des Lumens, die sich als Schnürring oder Spindel äußert. Auf beides soll im Abschnitt über die Gefäßreaktion näher eingegangen werden.

Da die Erscheinung sog. Spindeln in den folgenden Versuchen öfter erwähnt wird, seien sie schon an dieser Stelle erklärt: Unter Spindeln sind kürzere Gefäßstrecken zu verstehen, die sich auf je eine Einschnürung zentral oder peripher verjüngen. Das Verhältnis zwischen der Weite des Spindelbauches und dem Maß des übrigen Gefäßstranges ist ein sehr wechselndes: Der größte Spindelquerschnitt überschreitet das eine Mal das Ausgangsmaß, das andere Mal bleibt er unter ihm.

Versuch XXXV. Kaninchen. 2,2 kg. Narkose: 17 ccm Urethan 25%. RT 37,4. Es wird ein vielverzweigtes Gefäßgebiet beobachtet, das besonders reichhaltig an feinen und feinsten Cap. ist, dazu eine aP von 0,7 Ts, eine vP von 1 Ts und mehrere große Gefäße.

A = 4, A 1 = 1,8, A 2 = 8, A 3 = 9, A 4 = 3.
V = 6,5, V 1 = 3, V 2 = 16, V 3 = 10, V 4 = 8, V 5 = —, V 6 = 5 Ts.

1. Berieselung mit 38,0° auf 10 Min. 0,10: Fluß rege und gut gefüllt.

2. Berieselung mit 11,5° auf 40 Sek. Status idem.

3. Berieselung mit 11,5° auf 5 Min. 0,05: Strömung verlangsamt bei einer leichten Verminderung der Ery. Maße: Arterien: Starke Kontraktion der A auf 2 Ts, der A 1 auf 1 Ts und der A 4 auf 1,5 Ts. Leichte Dil. der A 2 auf 9 Ts. A 3 unverändert. Venen: Starke Kontraktion der V auf 5, der V 2 auf 13,5, der V 4 auf 6 und der V 6 auf 5. Leichte Dil. der V 3 auf 11. V 1 unverändert. V 5 kann jetzt gemessen werden: 7,5 Ts. Während der Beobachtung erholt sich der Kreislauf fast völlig. Bei dreihundertfacher Vergrößerung läßt sich in den Cap. das Auftreten von Ery-Stäbchen nachweisen, vor denen im Strom zellfreie Felder liegen (Plasmabrücken).

4. Berieselung mit 10,8° auf 15 Min. RT 34,5. 0,15: Der Strom ist in den Cap. deutlich verlangsamt. Die aP hat sich leicht kontrahiert, etwas geringer auch die vP. Alle Capillaren weisen eine gute Füllung auf und gelegentlich Plasmabrücken. Maße: Arterien: starke Kontraktion der A auf 1 Ts, mäßige der A 2 auf 8 und der A 3 auf ebenfalls 8 Ts. A 1 und A 2 können nicht gemessen werden. Venen: Starke Kontraktion der V auf 2, der V 2 auf 11, der V 3 auf 9 und der V 6 auf 3 Ts. V 1, V 4, V 5 können nicht gemessen werden.

5. Berieselung mit 7° auf 30 Min. RT 34,0. 0,30: Deutliche Verlangsamung des Stromes ohne Stagnation bei leichter Injektion. Bei 300facher Vergrößerung lassen sich in den Cap. wieder Plasmabrücken erkennen. Maße: Arterien: Starke Kontraktion der A 2 auf 6 Ts, leichte Dil. der A 3 auf 9 Ts. Die übrigen Arterien unverändert. Venen: Leichte Kontraktion der V 2 auf 10 und der V 6 auf 2,5 Ts. Starke Dil. der V auf 4, leichte Dil. der V 3 auf 9,5 Ts. Die übrigen Venen können wieder gemessen werden: V 1 = 2, V 4 = 5, V 5 = 6 Ts.

6. Berieselung mit 7° auf 60 Min. RT = 34,5. 1,00: Die Strömung ist in den Cap. noch träger geworden, stagniert aber nirgends. Gehäuftes Auftreten von Plasmabrücken. Um den rechten Ast der vP, der zeitweilig stagniert, liegen teils lockere, teils dichtere Ery-Infiltrationen. Maße: Arterien: Starke Dil. der A 2 auf 10, leichte Dil. der A 3 auf 10, mäßige Kontraktion der A 1 auf 1,1. A und A 4 können nicht gemessen werden. Venen: Starke Dil. der V 4 auf 8,5, der V 5 auf 8 Ts; mäßige Dil. der V 6 auf 3,5. Leichte Kontraktion der V 3 auf 9 Ts. V 2 unverändert. V und V 1 können nicht gemessen werden.

7. Behandlung mit Eis bis zum Schmelzen. 30 Sek.: Die Praecap. haben sich leicht kontrahiert. In den Cap. stagniert die Strömung zum Teil oder sie verläuft ruckweise, kommt dann zeitweilig in mäßig rege Bewegung, die sich aber ebenso bald wieder verlangsamt. Die Strömung hat also im ganzen einen unregelmäßigen Charakter. Häufig wird die Stagnation in den Cap. auch durch einen plötzlich einsetzenden rasenden Fluß abgelöst. Es wird beobachtet, daß die Strömung in einer Cap., die aus einer aP entspringt, unabhängig von dem Strömungscharakter derselben einmal schneller und daraufhin wieder langsamer wird. Auch der Fluß in der vP, in die die Cap. einmündet, ist für diese unregelmäßige Strömung nicht verantwortlich zu machen. Am Cap.-Schlauch selbst können keinerlei Wandveränderungen wahrgenommen werden. Der Abzweigungswinkel der Cap. von der Praecap. hat sich etwa einem Winkel von 90° genähert. Der Plasmagehalt scheint in der Cap. offensichtlich vermehrt zu sein. Die Ery liegen weniger dicht im Lumen. Nach 30 Min. der Beobachtung hat sich die Strömung wieder gut erholt. In einigen Cap. sowie in der VP kann die Beobachtung gemacht werden daß im Gefäßinhalt die Ery nicht gleichmäßig verteilt sind, sondern sich zu mehr oder weniger dichten Kolonnen zusammengelagert haben, in denen sie durch das Lumen gehen. Der Abstand von Kolonne zu Kolonne wird nicht durch reine Plasmabrücken ausgefüllt, sondern in ihnen liegen auch einzelne Ery.

8. Behandlung mit Eis bis zum Schmelzen. 20 Sek.: Die Strömungsgeschwindigkeit ist trotz der nur kurz andauernden Reizeinwirkung sichtlich reduziert. Der gesamte Cap.-Kreislauf steht im Augenblick des Schmelzens, setzt sich dann in einzelnen Strecken langsam wieder in Bewegung, um ebenso schnell wieder zu verebben. Der Ery-Gehalt der Gefäße hat sich vermindert.

9. Berieselung mit 5—6° auf 25 Min. 0,25: Ein Teil der Cap. stagniert und zwar vorwiegend der, dessen Abflußbahn der linke Ast der vP darstellt, in dem die Strömung ebenfalls ruht. Gehäuftes Auftreten von Plasmabrücken.

10. Behandlung mit Eis auf 10 Min. 0 10: Fast der gesamte Cap.-Kreislauf stagniert. Maße: Arterien: Mäßige Dil. der A auf 1,5 und der A 4 auf 2,5 Ts. Leichte Kontraktion der A 1 auf 1 und der A 2 auf 7,5. A 3 kann nicht gemessen werden. Venen: Mäßig starke Kontraktion der V 3 auf 8 der V 4 auf 6 und der V 5 auf 6. Leichte Dil. der V 1 auf 3 Ts. V, V 2 und V 6 unverändert. Nach 15 Min. der Beobachtung hat sich die Stagnation in einem Teil der Cap. wieder gelöst in anderen besteht noch eine solche bei leichter Injektion. Kontraktion der Cap. wird nicht beobachtet.

11. Berieselung mit 38 0° auf 5 Min. Darm zeigt sofort lebhafte Peristaltik. 0 05: In dem feineren Cap.-Gebiet herrscht noch immer Ruhe, während die etwas gröberen Cap. und der Stamm und der rechte Ast der vP mäßig rege durchströmt

werden. Die stagnierenden Cap. und Praecap. erscheinen etwas dilatiert und sind mehr oder weniger dicht mit Ery angefüllt deren Zellgrenzen gut unterscheidbar sind. Maße: Arterien: Leichte Dil. der A auf 1,7 und der A 2 auf 9. A 4 unverändert. A 3 = 8 Ts. A 1 kann nicht gemessen werden. Venen: Starke Kontraktion der V auf 2,7 und der V 1 auf 1. Starke Dil. der V 2 auf 14, der V 3 auf 11 und der V 5 auf 12. Leichte Dil. der V 6 auf 4. V 4 kann nicht gemessen werden.

12. Berieselung mit 40,0° auf 15 Min. 0,15: Status idem. Maße: Leichte Dil. der A auf 2 der A 3 auf 9 und der A 4 auf 3 Ts. A und A 2 unverändert. Venen: Starke Kontraktion der V 5 auf 9, leichte Kontraktion der V auf 2,4 und der V 2 auf 11 Ts. V 3 und V 6 unverändert. V 4 = 7. V 1 kann nicht gemessen werden.

13. Eis auf 15 Min. 0,15: Zu Beginn der Beobachtung befinden sich sämtliche Gefäße in Stagnation, nach kurzer Zeit kommt die vP wieder in Fluß, ebenso die aP. In beiden ist die Strömung sehr unregelmäßig.

14. Eis auf 30 Min. 0,30: Im gesamten Cap.-Gebiet fehlt jede Bewegung. Der Inhalt der Lumina ist zu homogenen Stasesäulen zusammengesintert. In A 1 und V 1 ist die Strömung grobkörnig ebenso in V 6 und A 4. Maße: Arterien: Leichte Dil. der A 2 auf 10 und der A 3 auf 10 Ts. Leichte Kontraktion der A 4 auf 2 Ts. A und A 1 unverändert. Venen: Starke Dil. der V 5 auf 12 leichte Dil. der V auf 2,5. Leichte Kontraktion der V 3 auf 10 und der V 6 auf 3,5 Ts. Die übrigen Venen unverändert.

15. Behandlung mit Novocain 10% und mit Secacornin. Auf beide Pharmaca sprechen die Gefäße nicht mehr an. Versuchstier stirbt.

Epikrise. Wenn in der Übersicht dieses Versuches zuerst die Gefäßreaktion verfolgt wird, läßt sich auch hier wieder die oben aufgestellte Reihenfolge: Dil. I — Kontraktion — Dil. II feststellen. Daß sie in diesem Versuch bei einer oberflächlichen Durchsicht nicht für alle Gefäße gültig zu sein scheint, ist mit der hohen Vasolabilität des Kaninchens in ursächlichen Zusammenhang zu bringen, auf Grund derer die Zwischenstadien zur Dil. II häufig nur kurz angedeutet werden. Solange die Kältebehandlung nicht eine Temperatur von minimal +5° unterschreitet, ist der Reaktionsablauf in allen Phasen zu verfolgen: Nach der ersten, 5 Min. langen Kältebehandlung mit 11,5° befinden sich Arterien und Venen größtenteils im Stadium starker Kontarktion. Eine Ausnahme machen A 2 und V 3, die leicht dilatiert sind (Dil. I). Nach weiterer Berieselung auf $^1/_4$ Stunde mit annähernd der gleichen Temperatur verstärkt sich die Kontraktion noch mehr oder weniger kräftig. A 2 und V 3 sind nun auch in das Stadium der Erregung der Vasokonstriktoren getreten. Die daran anschließende Berieselung mit 7° auf eine halbe Stunde verursacht nur geringe Kaliberänderungen. Die Vasoconstrictoren sind in A 2 nun kräftig angesprungen. Die Venen sind zu einem Teil unverändert. V ist stark dilatiert, da sie auch schon auf die vorhergehenden Reize stark reagiert hat, ist anzunehmen, daß es sich um eine Dil. II handelt. Dies bestätigt auch Abschnitt 11, wo sie auf körperwarme Berieselung mit einer kräftigen Kontraktion antwortet als Zeichen, daß sie sich auf dem rückläufigen, dem Erholungswege, befindet. Eindrucksvoll und typisch ist die Gefäßreaktion nach der folgenden einstündigen Berieselung mit 7°: Fast allgemeine und ausgeprägte Dil. der Arterien und Venen: Dil. II.

Im Abschnitt 10 variieren die Gefäßmaße, da aber A und A 4 sowie V und V 1 im Abschnitt 6, außerdem A 3 in diesem nicht gemessen werden konnte, kann aus den vorliegenden Maßen eine Dil. II nicht ausgeschlossen werden. Charakteristisch ist aber wieder der Befund in Abschnitt 11 und 12. Die Eisbehandlung stellt nach den Erfahrungen aller an Kaninchen vorgenommener Versuche einen äußerst starken Reiz für diese vor. Die kurze Wärmebehandlung im Abschnitt 11 genügt nicht zur Erholung, es folgt also weiterhin eine Dil., die bei V 2, V 3 und V 5 besonders ausgeprägt ist. A 4 bleibt unverändert. V und V 1 hingegen haben sich kontrahiert. Da V auf die angewandten Reize empfindlich reagiert hat, darf angenommen werden, daß die Kontraktion das Zeichen des eingeschlagenen rückläufigen Erholungsweges ist, wie oben schon erwähnt. Die anschließende viertelstündige Berieselung mit 40,0° ergibt z. T. eine weitere Dil., z. T. bleiben die Maße wie vordem. Da 40,0° nichts Physiologisches sind, können sie für empfindliche Gefäße als Reiz gewertet werden. Da die Venen, wie später noch nachgewiesen werden soll, im allgemeinen reaktionsträger sind, antworten sie z. T. schon mit Kontraktion, besonders ausgeprägt bei V 5 als Zeichen der Rückkehr zum Ausgleichsstadium. Daß auf die folgende 45 Min. dauernde Eisapplikation Venen und Arterien fast ausnahmslos mit einer weiteren Dil. bzw. dem Beibehalten der vorhergehenden Maße als Zeichen des Stadiums der Dil. II reagieren, war zu erwarten. Die Gefäßnerven scheinen durch den langen und intensiven Reiz stark alteriert zu sein, da sie auf Pharmaca nicht mehr reagieren.

Wenn man diesen Versuch einmal auf das Bild des Blutes in den Gefäßen hin durchsieht, das natürlich mit der Reaktion der Gefäße im innigsten kausalen Zusammenhang steht und daher häufig Rückschlüsse auf diese zuläßt, wo man Gefäßreaktionen im Blickfeld nicht wahrnehmen kann, dann fällt auch hier wieder das in diesem Falle vermehrte Auftreten von Plasmabrücken ins Auge. In der Literatur beschreibt *Tannenberg* „weiße Klümpchen", die den Plasmabrücken wohl entsprechen dürften. Sie finden sich hier schon im dritten Abschnitt nach kurzer Berieselung mit 11,5° und werden dann fast durchgehend beobachtet, solange die Cap. durchströmt werden. Sie gehen häufig einher mit Ery-Verdichtungen und synchron mit einer Verlangsamung der Strömung. Es liegt hier also eine Umordnung in der Verteilung der Blutbestandteile vor. Da die Entstehung dieser Plasmabrücken und Ery-Verdichtungen im Blickfeld nicht beobachtet werden kann, muß sie demzufolge in zentraler gelegenen Gefäßstrecken des arteriellen Typs lokalisiert sein. Die Ursache ihres Entstehens muß primär physikalischer Genese sein: Eine Hemmung des regulären Flusses infolge einer Veränderung der Lumenweite oder der Wandbeschaffenheit. Eine streckenweise starke Verengerung des Lumens, so wie sie in mehreren Versuchen als Einschnürungsringe oder Spindeln bei kalibergrößeren Mesenterialgefäßen (Arterien

und Venen) und ihren Abzweigungen auf Kältereiz hin beobachtet werden konnte, scheint hier als direkte Ursache mehr in Frage zu kommen, als eine Wandveränderung, da diese nicht schon aus einer so kurzen Kältebehandlung wie im Abschnitt 3 resultiert. Es ließe sich also so erklären, daß sich vor einer solchen Kontraktion die Ery als die gröbsten Blutbestandteile immer ein wenig stauen, das Plasma als dünnflüssiges Element hingegen den Schlund passiert, bis der arterielle Druck gegen die gestauten Ery den durch die starke Lumenverengerung bedingten Gegendruck überwindet und den Ery-Pfropf hindurchstößt. Die Auswirkung dieses plötzlichen Freiwerdens des Stromes kam im Abschnitt 7 zur Beobachtung, in dem erwähnt wurde, daß ein fast stockender Fluß häufig jäh abgelöst wurde durch eine rasende Strömung, die sich aber ebenso schnell wieder in eine träge, häufig verhaltene umwandelt. Je länger die einzelnen Stauungsphasen dauern, desto enger lagern sich die Ery aneinander, ein Vorgang, der bis zum Unsichtbarwerden der Zellgrenzen führen kann. Die zweite Möglichkeit der Entstehung liegt, wie oben schon erwähnt, in einer Veränderung der Wandbeschaffenheit, die zu einer regulären Thrombenbildung führen kann. Diese thrombotischen Auflagerungen werden aber immer wieder durch den kräftigen arteriellen Strom fortgeschwemmt. Es soll diese Erklärung durch jene nicht ausgeschlossen werden, es ist im Gegenteil anzunehmen, daß die Wandveränderung der lokalen Gefäßkontraktion zeitlich und mit Zunahme des Reizes folgt und somit den Effekt unterstützt, ja bedeutend verstärken kann, und leztlich zu einer völligen Verlegung der Lichtung führt, wie es nach langanhaltender Eisbehandlung in näheren Versuchen auch beobachtet werden konnte.

Es soll in dieser Epikrise abschließend noch kurz eingegangen werden auf das eigenartige Phänomen in Abschnitt 7, in dem die Beobachtung einer Strömungsirregularität in einer Cap. unabhängig von dem arteriellen Zu- und dem venösen Abfluß aufgezeigt wurde. Mikroskopisch ist nichts Auffälliges an der Cap.-Wand festzustellen, das diese Erscheinung erklären könnte. Die Cap. und die zu- und abführende Präcap. weisen keine Kaliberveränderungen auf gegenüber den vorhergehenden Befunden. Wohl aber kann man feststellen, daß die Winkel, die aus der aP und der abzweigenden Cap. gebildet werden, etwas mehr Winkeln von 90° genähert sind. Die Cap. entspringt also steiler aus der aP als zuvor, vielleicht der Effekt einer Kontraktion, vielleicht der Erfolg sog. Pförtnerzellen, die an den Abgangsstellen in das Lumen vorspringen und somit neben der Einengung natürlich auch eine relative Winkeländerung hervorrufen können. Die durch das Lumen der aP eilenden Ery finden nun nicht mehr so leicht den Einfluß in die Cap. Sie werden größtenteils, dem Gesetz der Zentrifugalkraft folgend, an ihr vorbeigeschleudert, und so fließt vorwiegend Plasma mit nur wenigen Ery durch die Cap. ab. Wir haben also hier

die Erscheinung einer lokalen Plasmaanreicheurng vor uns, auf die später noch näher eingegangen werden soll.

Aus den zwei bisher wiedergegebenen Versuchen, deren Ablauf für alle übrigen charakteristische Grundlinien enthält, ergibt sich eine Anzahl von Fragestellungen, die auf die Erscheinungsformen und die Ursachen der peripheren Stase zielen, und mit denen sich nun der nächste Abschnitt der Arbeit zu beschäftigen hat.

Wie in der Einleitung schon erwähnt, suchen *Ricker* und *Natus* die Ursache der Stase in einer bestimmten Reaktion der Gefäßnerven mit einer Änderung der Gefäßwandweite, der sie das Stufengesetz zu Grunde legen und die These einer segmentalen Abstufung der Reizstadien, die die Voraussetzung zur Peristase ist. *Tannenberg* macht demgegenüber gewisse, nicht näher bezeichnete Stoffwechselprodukte für die Stase verantwortlich, die von dem geschädigten Gewebe abgegeben werden, und, durch die Cap.-Wände eindringend, auf das Blut im Sinne einer die Sedimentierungsfähigkeit der Ery erhöhende Veränderung des Plasmas einwirken. Die nächsten Abschnitte sollen sich daher speziell mit den durch den Kältereiz verursachten Gefäßreaktionen einerseits, den unter den gleichen Bedingungen resultierenden Blutreaktionen und bestimmten Erscheinungen im Strömungscharakter andererseits befassen.

A. Die Gefäßreaktion.

I. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Versuche kann eine Veränderung der Lumenweite schon nach der ersten ganz kurzen Kälteapplikation beobachtet werden, allerdings mit unterschiedlicher Intensität hauptsächlich zwischen den arteriellen und venösen Gefäßtypen, aber auch innerhalb derselben, eine Verschiedenheit, die sich nicht nur in einem mehr oder minder kräftigen Ansprechen auf den Reiz in der Breite eines Reaktionsstadiums (das der Dil. I, Kontraktion oder Dil. II) äußerte, sondern häufig auch im Überschreiten der Grenzen eines solchen, so daß das Bild der nächstfolgenden aufgezeigt wurde.

So findet man bei den feineren Cap. eine starke Kontraktion als ersten Reizerfolg auf eine Kältebehandlung von 2—5 Min. zu Beginn eines Versuches, sofern die applizierten Temperaturen nicht unmittelbar um den Nullpunkt lagen, d. h. also, solange mit $+2$ bis $+5^0$ berieselt wurde. Zumeist konnten dann diese feinsten Haargefäße im Blickfeld nicht mehr wiedergefunden werden, da ihre Lumina selbstverständlich keine Zellelemente mehr enthielten. Wurde hingegen mit Eis behandelt dann waren die Cap.-Wände nicht kollabiert, sondern die Lumina mit Plasma gefüllt und um eine Spur dilatiert. Der gleiche Effekt konnte auch mit Temperaturen von $+2$ bis $+5^0$ (Berieselung) erzielt werden, wenn die Reizeinwirkungszeit verlängert wurde. Folgendes Beispiel:

Versuch VII (Auszug). Ratte. 80 g. Cap.-Kreislauf flott und gut gefüllt. 0,00: Berieselung mit phys. Kochsalzlösung von $0{,}5^0$ auf 3 Min. 0,03: Cap.- Strömung

allgemein deutlich verlangsamt in einigen Cap. stockend. Lumina injiziert. Die ganz feinen Cap. sind aus dem Blickfeld verschwunden. Nach 4 Min. Beobachtung erholt sich die Cap.-Strömung deutlich. Die Flußrichtung hat in einigen Cap. gewechselt korrigiert sich dann aber wieder.

II. In der Epikrise zu dem Versuch XVIII wurde mit dem Hinweis auf eine spätere Belegung durch die Wiedergabe von entsprechenden Protokollauszügen eine bestimmte Reihenfolge der auftretenden Reaktionsmöglichkeiten der Gefäße (Kontraktion — Dil.) auf variierte Reizstärken hin aufgestellt mit der Feststellung: Dil. I — Kontraktion — Dil. II. Dazu folgender Protokollauszug:

Versuch XI (Auszug). Ratte. 100 g. Reger und gefüllter Cap.-Kreislauf. A = 3,8, V = 9 Ts. RT 37,4. **0,00:** Eis auf 22 Min. 0,10: RT 37,0°. Stärkste Kontraktion der A auf 0 8 Ts, leichte Kontraktion der V auf 8 Ts. Kreislauf verlangsamt. 0,15: Weiter Eis. 0,22: Starke Kontraktion der V auf 5,5 Ts. A unverändert 0,8 Ts. In den meisten Cap. stagniert der Kreislauf zeitweilig, ein Teil von ihnen kommt während der Beobachtung wieder in regen Fluß.

0,28: Berieselung mit 38,5° auf 4 Min. RT 38,0. Mit Einsetzen der körperwarmen Berieselung laufen über die Duodenalschlinge peristaltische Wellen. 0,04: Starke Dil. der A auf 5 Ts und der V auf 10. Der Kreislauf verhält in einigen weiteren Cap., die noch durchströmten sind rot injiziert. RT 39,5.

0,40: Eis auf 3 Min. RT 38,3. 0,03: Leichte Kontraktion der A auf 4,5 Ts. V nicht meßbar. Cap.-Gebiet stagniert zu Beginn des Versuches fast allgemein, einige wenige zeigen regen Fluß.

0,52: Berieselung mit 38,0° auf 3 Min. 0,03: A ist mäßig dilatiert (6 Ts), V mißt 9 Ts. Der gesamte Cap.-Kreislauf ruht mit wenigen Ausnahmen. RT 38,5.

1,00: Eis auf 35 Min. 0,05: Starke Kontraktion der A auf 3 Ts, leichte der V auf 8,1 Ts. Cap.-Kreislauf unverändert. RT 37,7. 0,10: Weiter Eis. 0,20: Weiterhin Kontraktion der A auf 2,3 und der V auf 7,5 Ts. Cap.-Kreislauf stagniert fast allgemein. 0,25: Weiter Eis. 0,35: Starke Dil. der A auf 4 Ts. V kann nicht gemessen werden. Kreislaufbild idem.

1,40: Berieselung mit 37,0° auf 20 Min. RT 39,1. Mäßige Darmbewegung nach 1 Min. 0,05: Leichte Dil. der A auf 5. V = 8 Ts. Cap. stagnieren leicht injiziert. 0,10: Weiter Berieselung. 0,20: A unverändert (5 Ts), V mäßig dilatiert auf 10 Ts. Die Stagnation in den Gefäßen hat sich nicht gelöst. In einem Teil der Cap. befinden sich homogene Stasesäulen.

2,10: Versuchstier stirbt.

Epikrise. Die Arterie reagiert auf den ersten kräftigen Reiz von 10 Min. Eisbehandlung mit einer starken Lumenverengerung, während die Vene noch nicht so intensiv anspricht. Daß hier die Dil. I nicht beobachtet wird, liegt an der Länge und Intensität des Reizes. Nach weiteren 7 Min. Eisapplikation reagiert nun auch die Vene voll mit einer starken Kontraktion. Die V ist also etwas weniger empfindlich als die Arterie, was in der Epikrise zum Versuch XXXV schon festgestellt wurde. Die körperwarme Berieselung, die sich nun im Versuch anschließt, ergibt eine ausgeprägte Dil. beider Gefäße als Zeichen des rückläufigen Erholungsweges (Dil. I), auf die nächste kurze Eisbehandlung spricht die A mit einer leichten Kontraktion an, die ebenso regelrecht durch eine mäßige Dil. in der nachfolgenden warmen Berieselung abgelöst wird. Charakteristisch

gestaltet sich der Befund in der anschließenden Eisbehandlung auf 35 Min.: Während der ersten 20 Min. zeigen die beiden Gefäße das Bild der erregten Vasoconstrictoren, es kommt zu einer zunehmend stärker werdenden Kontraktion. Die letzten 10 Min. aber geben den Ausschlag: Die Gefäße sind in das Stadium der Dil. II getreten.

III. Auffällig ist die hohe Sensibilität der Arterien. Sie wurde in einer Reihe von Versuchen beobachtet:

Versuch XXX (Auszug). Ratte. 105 g. Venen und Arterien im Mesenterium des Jejuno-Ileums. Obj. 5× Ok. Zeiss H 10×. Das Mesenterium wird mit phys. Kochsalzlösung von 22° betropft, darauf folgende spontane Reaktion: Sämtliche Venen reagieren mit ausgeprägter Spindelbildung, die Arterien mit deutlicher Kontraktion. Maße: Venen: V kann nicht gemessen werden, da sie A überlagert. V 1 verläuft konisch von 6 auf 4,5 Ts in einer Strecke von 5 Ts. (Ausgangsmaß [Agm] 5 Ts), V 2 mißt an der Abgangsstelle von V 1 = 1,8 Ts, 15 Ts weiter peripher 7 Ts (Agm = 6 Ts). V 3 mißt an der Abgangsstelle von V 1 = 2,8 Ts, 15 Ts weiter peripher 5,8 (Agm = 5,0). V 4: Dil. auf 5 Ts (Agm 3,5). V 6 mißt an Abgangsstelle von V 4 = 5 Ts, 15 Ts weiter peripher 2 Ts. Die nachfolgende Berieselung von 38° auf 3 Min. löst sämtliche Spindeln und führt zur allgemeinen Dil.

Arterien sowie Venen reagieren schon auf leichte Temperaturschwankungen (22°) mit ausgeprägter Kontr. und Spindelbildung. Beides löst sich aber momentan unter körperwaremer Berieselung. Das Gleiche gilt für ganz kurze Eisbehandlung. Die Spindeln sind meist so ausgeprägt, daß sie sich makroskopisch auf dem Darm und im Mesenterium gut erkennen lassen. Häufig verstärken sie sich noch unter der Beobachtung.

IV. In den meisten der bisher angegebenen Versuche, in denen unter der längeren Anwendung intensiverer Kältereize das Stadium der Dil. II erreicht wurde, konnte häufig schon während der Beobachtung, in der mit der Kältebehandlung pausiert wurde, und sich somit eine Restitution der alterierten Gefäße anbahnen konnte, oder aber auch nach einer sich an die Kältebehandlung anschließenden, mehr oder weniger kurzen körperwarmen Berieselung festgestellt werden, daß der Weg der Restauration auch über bestimmte, immer wiederkehrende Erscheinungsformen der Gefäßwandreaktionen führte. Diese Reihenfolge im Wechsel von Dil. und Kontraktion stellte sich als eine Umkehrung der während der Kältebehandlung beobachteten dar. Es ergab sich also, daß Gefäße (PC, A und V, bei Cap. können diese Weitenunterschiede nur schwer und ungenau gemessen werden), die sich im Stadium der zweiten Dilatationserregung, der Dil. II, befanden, auf kurze Warmberieselung mit einer häufig recht ausgeprägten Kontraktion und einer damit verbundenen Spindelbildung reagierten, die bei Fortsetzung dieser Berieselung von einer Erweiterung der Lumina abgelöst wurde, welche sich dann allmählich auf das Ausgangsmaß einpendelte. Es kann also gegenüber der Reizstadienfolge: Dil. I — Kontraktion — Dil. II auch eine solche der Erholung aufgestellt werden, die von der Dil. II ihren Ausgang nimmt und über die Kontr. und Dil. I zur restitutio ad integrum führt. Dafür

neben allen den bisher wiedergegebenen Belegen noch ein besonders charakteristisches Protokoll als Beispiel:

Versuch XXI (verkürzte Wiedergabe). Ratte. 115 g. Agm: A = 5, V = 4,3, aP = 4, vP = 3. Nach einer Reaktionsprobe, die mit einer Berieselung mit 38,0° auf 3 Min. (RT 37,6) und den Maßen: A = 4,2, V = 4,5, aP = 2, V = 3 abschließt:

0,00: Eis auf 15 Min. RT 37,4. 0,15: RT 36,3. Allgemeine Dil. : A auf 4,6, V auf 4,6, aP auf 3,1, vP auf 4. Nach 3 Min. der Beobachtung allgem. Kontr.: A auf 2, V auf 4, aP auf 1,1, vP auf 3.

Berieselung mit 38,0° auf 30 Sek. Weitere Dil. der A auf 2,4, der aP auf 2. V unverändert. vP hat sich auf 2,1 kontrahiert. In der V ist eine örtliche Kaliberauftreibung zu beobachten. Nach 8 Min. Beobachtungszeit: Weitere starke Dil. aller Gefäße: A auf 3, V auf 5, aP auf 4, vP auf 3.

0,25: Eis auf 30 Min. RT 36,3. 0,30: A = 4,8, V = 5, aP = 2,2 (Kontr.) ,vP = 3. Die Kaliberauftreibung in der Vene ist zurückgegangen. Nach 6 Min. der Beobachtung: Allgemeine Kontr.: A = 2,1, V = 4,0, aP = 2, vP nicht meßbar. Nach 8 Min. der Beobachtung: allgemeine Dil.: A = 3, V = 4,5, aP = 2,9.

Berieselung mit 41° auf 1 Min. 0,01: Kontr. der V auf 4, der aP auf 2,5 Ts. Dil. der A auf 3,8. Auftreibungen in der Vene.

Weitere Wechsel zwischen Eisbehandlung und Warmberieselung ergeben entsprechende Reaktionen.

Epikrise. Der ganze Versuch baut sich auf einem ständigen Pendeln zwischen dem Ausgangsmaß und der Dil. II auf: Die erste viertelstündige Eisbehandlung ergibt eine Dil. II aller Gefäße; während der Beobachtung Kontraktion. Durch die nachfolgende kurze körperwarme Berieselung: Dil. I, die während der Beobachtung zur vollen Ausbildung kommt. Danach eine halbstündige Eisapplikation, Resultat: Dil. II. Die aP zeigt allerdings mäßige Kontraktion. Während der Beobachtung erfolgt wieder die Erholung mit Kontraktion und Dil. I. Die nachfolgende Berieselung bewirkt infolge der erhöhtem Temperatur (41°) eine Kontration der V und aP, während die A sich um 0,8 Ts erweitert hat. Die Kaliberauftreibung im Venenschlauch, die während der erstmaligen Erholung registriert worden war und die nach der halbstündigen Eisbehandlung in der Dil. II nicht mehr beobachtet wurde, macht sich jetzt wieder bemerkbar und wird besonders auffällig in der nächtsfolgender Berieselung mit 41°. Auch der Schluß des Versuches zeigt den gleichen Reaktionsablauf.

Allein schon dieser Versuch in der ständigen Wiederholung eines gleichen Ablaufs der Reizerfolge würde genügen, eine bestimmte gesetzmäßige Reihenfolge festlegen zu können.

V. Es wurde gelegentlich der Wiedergabe bestimmter Versuchsprotokolle die Bemerkung gemacht, daß die Cap. am empfindlichsten reagieren (s. Versuch VII, XII, XVII), d. h. also, daß sie schon auf kurzdauernde oder schwache Reize mit maximaler Kontraktion bzw. in den meisten Fällen mit der Dil. II reagieren, wobei sie sehr häufig keine Zellelemente mehr enthalten. Es lassen sich aber auch gewisse Unterschiede in der Reizempfindlichkeit der PC und Arterien und Venen konstatieren, in der Richtung nämlich, daß der venöse Gefäßtyp häufig

träger reagiert. Ein weiteres Beispiel ist der schon wiedergegebene Versuch XXI, in dem zu Beginn auf eine Eisbehandlung von 10 Min. die Arterie mit einer ganz starken Kontraktion (von 3,8 auf 0,8), die Vene aber nur mit einer leichten (von 9 auf 8 Ts) reagiert. Die weitere Kältezuführung von 7 Min. ergibt nun auch eine verstärkte Kontration der Vene (von 8 auf 5,5), während die Arterie unverändert bleibt. Ferner sei auf das Protokoll des Versuches XXXI verwiesen, das ebenfalls ein Parallelgehen von Kontraktion bei der Arterie, von Dil. bei der Vene nach kurzem Betropfen mit 22° notiert.

Es darf somit als festgestellt gelten, daß eine gewisse, wenn auch nicht besonders stark ausgeprägte Empfindlichkeitsstufung zwischen den beiden Gefäßtypen: Vene und Arterie besteht. Wohl darf auch von einer solchen zwischen den Kalibergrößen gesprochen werden, aber mit Vorbehalt: Die gröberen Arterien und Venen gaben in zwei Versuchen ihre hohe Reizlabilität zu erkennen. Andererseits können Weitenschwankungen der Cap. und Praecap. infolge der für die kleinen Kaliber relativ groben Meßmethode nicht exakt in Maßeinheiten nachgewiesen werden. Es sind allerdings so starke, langgestreckte Kontraktionen der Praecap., daß die Passage der Ery erschwert gewesen sei, nie zur Beobachtung gekommen, während doch bei den Arterien eine Lumenverengerung unter $^2/_3$ des ursprünglichen Maßes nicht selten aufgefunden wurde, ein Zeichen also für eine weit höhere Variabilität, die sich naturgemäß auf die Strömung stärkstens auswirken muß.

VI. Zur Erklärung gewisser Erscheinungsformen im peripheren Strömungsbild erscheint es notwendig, noch auf eine besonders im Versuch XXVIII beobachtete Eigentümlichkeit der Arterien einzugehen, die sich in einem rhythmischen Wechsel der Lumenweite während und nach Behandlung mit Eis und körperwarmer NaCl, 5% Novocain und Suprarenin 1: 1000 äußerte. Zudem zeigt der folgende Versuch eine Fülle von Spindelbildungen:

Versuch XXVIII. Ratte. 100 g. Narkose: 3 ccm Äther, 0,4 ccm Urethan 40%. RT 36,4. Es werden Mesenterialgefäße des Jejuno-Ileums beobachtet. Die Arterie pulsiert gut und zeigt nach Laparatomie zwei Spindeln von 2,5—7 Ts. Agm: A = 7, A 1 = 5, V 1 = 6 Ts. V nicht meßbar.

Behandlung mit Eis auf 30 Sek. Kontraktion der V 1 auf 5, der A 1 auf 2—6 Ts (Spindel) V = 7 Ts. Schon makroskopisch lassen sich sowohl an der Arterie als an der Vene Spindeln erkennen, die von sehr intensiven Einschnürungen begrenzt werden und bei der Vene ausgeprägter sind als bei der Arterie.

Behandlung mit Novocain 5%. Nach wenigen Sekunden erfolgt eine maximale Kontr. der A 1 auf 0,8 Ts an der engsten Stelle, die eine Spindel abschnürt, die 2 Ts weit ist. V und A haben sich ebenfalls verengt. Nach einigen weiteren Sekunden verengt und erweitert sich A 1 wechselnd in kurzen Abständen von 3 Ts bis auf 0,5 Ts und bis zum völligen Verschwinden. Dieser Wechsel von Kontr. und Dil. hält während der ganzen Beobachtung an. Im Augenblick der Dil. pulsiert A 1 leicht, die Verengerung erfolgt in einigen Bezirken immer stärker als in anderen. Nach 3 Min. der Beobachtung: A = 4 Ts, V = 6, V 1 = 2,5 Ts, A 1 in der dilat. Phase an der engsten Stelle 4 Ts.

Nochmaliges Betropfen mit Novocain. Nach 12 Sek.: Dil. der V 1 auf 3,5, Kontr. der V auf 5. A mißt an der engsten Stelle 4, an der weitesten 5 Ts. Nach einigen Sekunden zeigt auch die A den rhythmischen Weitenwechsel, während dem sie sich in der kontraktorischen Phase bis zu einem Strich verengt.

Eis bis zum Schmelzen: Nach dem ersten Eisklümpchen hat sich V 1 an der engsten Stelle auf 2, an der weitesten auf 3 Ts kontrahiert. A 1 mißt an der engsten 1—1,5 Ts, an der weitesten 2; A hat eine Breite von 4 Ts, V von 5. Nach 20 Sek. ist die A 1 durchgehend auf 1 Ts kontrahiert und wechselt dann wieder die Weite. Die Spindel in V 1 hat sich etwas ausgeglichen.

Weitere Behandlung mit Eis, Wärme, Novocain und Adrenalin läßt entsprechende Reaktion erkennen.

Epikrise. Aus der Fülle der Variationen, die in diesem Versuch notiert werden können, soll lediglich darauf hingewiesen werden, daß der Weitenwechsel nur nach kürzeren Kältebehandlungen erfolgte, während er auf lange ausbleibt.

VII. Auf die Frage, wie sich die Meßergebnisse der unter langer Kältebehandlung gehaltenen Gefäße zu ihren Augsangsmaßen verhalten, ergibt die Durchsicht aller Versuche folgende Statistik: Mit Ratten wurden im ganzen 20 Versuche durchgeführt mit einer Kältebehandlung von 45 Min. Dauer und länger, bei denen zugleich größere Gefäße gemessen werden konnten. In diesen Versuchen wurden die Werte von 21 Arterien und 12 Venen notiert mit dem Ergebnis: Nach einer Berieselung mit 1—4° auf etwa 45 Min. blieb die Arterie unter dem Ausgangsmaß zurück, während zwei Venen über das ihre hinaus dilatiert waren. Nach einer gleichen Berieselung, diesmal auf etwa 60 Min., blieben alle vier Arterien unter dem Ausgangsmaß, während die eine Vene dasselbe überschritt.

Nach Eisbehandlung über 45 Min. waren die drei Arterien weiter als ihr Ursprungsmaß, ebenso die beiden Venen. Nach Eisbehandlung über 60 Min. waren 7 Arterien und zwei Venen über das Ausgangsmaß dilatiert, während 4 Arterien und 3 Venen dieses nicht erreichten. Nach 120 Min. Berieselung erreichte die eine Arterie das Grundmaß nicht, während die beiden Venen es überschritten.

Mit Kaninchen wurden 11 solche Versuche durchgeführt, in denen 11 Arterien und 11 Venen zur Messung kamen. Nach einer Berieselung mit 7° über 60 Min. war die eine Arterie weiter als ihr Ursprungsmaß, die eine Vene aber enger.

Nach Eisbehandlung über 30 Min. hatte eine Arterie das Ausgangsmaß überschritten, drei Arterien und die 4 Venen es aber nicht erreicht. Nach Eisbehandlung über 60 Min. stand das Verhältnis bei den Arterien 3:3, bei den 6 Venen waren die Werte kleiner als zu Beginn des Versuches.

Das Gesamtergebnis ist also ein sehr uneinheitliches. Aus ihm geht hervor, daß die Maße der Kontraktionen und Dilatationen in den meisten Fällen relativ sind, d. h. sich jeweils auf die vorhergehenden beziehen. Es werden demnach durch diese Statistik nicht die Ergebnisse früherer Versuche angegriffen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Gefäßreaktionen (A.).

1. Die Reaktion der kleinsten Gefäße. Auf schwachen Kältereiz hin (kurze Berieselung von 2—5°) verschwinden die feinen Cap. aus dem Blickfeld, die etwas gröberen und die PC scheinen durch ihn wenig beeindruckt zu werden, gelegentlich ist eine leichte Dil. zu registrieren. Mittelstarke Reize (längere Berieselung mit 1—5° oder Behandlung mit Eis auf etwa 5 Min.) werden von den Cap. nicht mit einer Kontraktion beantwortet, sondern meist sind ihre Lumina so weit wie zu Beginn, gelegentlich leicht dilatiert. Die Praecap. sind manchmal ein wenig verengt, häufig ist ihr Maß das gleiche wie das ursprüngliche. In einem Falle konnte beobachet werden, daß der Abzweigungswinkel einer Cap. von einer Praecap. sich zu 90° hin änderte. Starke Reize (10 Min. Eis und mehr) verursachen eine allgemeine, meist nicht sehr starke Dil. sowohl der Cap. als der Praecap. Im ganzen gesehen, reagieren also die Cap. sehr empfindlich. Es kommen eben nur so geringe Weitenunterschiede zur Beobachtung, weil die Cap. auf Kältereiz hin meist alle Zwischenstadien zur Dil. II überspringen. Zudem ist wohl unsere Meßmethode nicht fein genug, um so minimale Weitenunterschiede zu registrieren.

2. Die Reaktion der mitteleren Arterien. Aus schwachen Reizen (30—60 Sek. Eis oder bis zu 5 Min. Berieselung mit physiologischer Kochsalzlösung von 1—5°) resultiert eine leichte Dil., aus mittelstarken (1—10 Min. Eis, 10—25 Min. Berieselung mit 1—4°) eine Kontraktion, aus starken eine Dilatation, die oft nur eine relative ist, d. h. nicht immer das Ausgangsmaß überschreitet.

3. Die Reaktion der groben Arterien. Schon auf ganz leichte Reize hin (Betropfen mit 22°) konnte gelegentlich eine starke Kontraktion beobachtet werden, die mit Spindelbildung verbunden war. Schwache und mittelstarke Reize (bis 30 Min. Eis) verursachen ebenfalls Kontraktion, die sich häufig nur in der Ausbildung von Spindeln äußert, stärkere Reize (bis 60 Min. Eis) ergaben in den meisten Fällen eine relative Dilatation (die Spindeln wurden ausgeglichen). Wurde noch länger mit Eis behandelt, traten in manchen Fällen wieder Einschnürungen auf. Generell gilt, daß Spindeln nur im Stadium der Kontraktion auftreten, gelegentlich konnten sie sich aber auch halten zu einer Zeit, da benachbarte Arterien dilatiert waren.

4. Der Weg der Erholung. Während der Beobachtung, in der der Kältereiz wegfiel, und erst recht mit körperwarmer Berieselung, kontrahierten sich die mittleren und gröberen Arterien, wenn sie sich vorher im Stadium der Dil. II befunden hatten, wobei sich häufig wieder Spindeln ausbildeten, und erweitern sich nach einer Zeit meist bis zum Ausgangsmaß, gelegentlich darüber hinaus. Die Arterien berühren also im Verlaufe der Erholung die gleichen Etappen wie im Zuge der Reizung, nur in umgekehrter Reihenfolge.

Die Breite der einzelnen Stadien: Dil. I — Kontraktion — Dil. II ist nicht eine annähernd gleiche, sondern die in allen Versuchen gemachte Erfahrung ergibt, daß der Weg durch die Phase der Kontraktion ein besonders langer ist, d. h. die Gefäße gelangen schon bei der Anwendung von relativ schwachen Reizen in diesen Zustand, und es bedarf einer ziemlich massiven Kältebehandlung, um die dilatatio secunda zu erreichen, aus der sie auch ebenso schnell bei nur kurzem Aussetzen der Kälteapplikation wieder in die Kontraktion zurückfallen. Dies gilt vorwiegend für jene Kalibergrößen, die sich im Stadium der Kontraktion durch Spindelbildung auszeichnen.

5. Empfindlichkeitsstufung. Als die empfindlichsten Gefäße erwiesen sich die Capillaren, die schon auf leichte Reize entweder aus dem Blickfeld verschwanden oder aber leicht dilatiert waren, während die Praecap. auf diese Reizqualitäten noch nicht ansprachen. Wohl aber reagierten die großen Arterien und Venen, die in zwei Fällen beobachtet wurden, auf diese auch schon mit starker Kontraktion. Bei den mittelgroßen Gefäßen gilt die Regel, daß der venöse Typ sich reaktionsträger zeigt und somit häufig um eine Phase nachhinkt; dies wurde auch öfter bei den venösen Praecap. beobachtet.

6. Rhythmischer Weitenwechsel der Arterien. In einigen Versuchen kamen rhythmische Alternationen der Kaliberweiten der Arterien auf die verschiedensten schwachen und mittelstarken Reize hin zur Beobachtung. Der Wechsel erfolgte 6—8mal pro Minute.

7. Sensibilisierung. Während längerer Versuche zeigte sich die Alternation der Arterien und Venen in einer erhöhten Sensibilität, die sich in besonders ausgeprägtem Reagieren schon auf schwächere Reize äußerte.

B. Die Reaktionen im Strömungs- und Blutbild.

Um sich über die mannigfaltigen Variationen der Blutbewegung in der Peripherie und den mittleren Arterien und Venen einen Überblick zu verschaffen, erscheint es zweckmäßig, eine Reihe von Beobachtungen wiederzugeben, an Hand derer durch das Hervorheben immer unter ähnlichen Bedingungen wiederkehrender gleicher Erscheinungsformen sich gewisse Gesetzmäßigkeiten herausfinden lassen.

Versuch XVII (Auszug). Ratte. 65 g. Narkose: 2,5 ccm Äther, 0,25 ccm Urethan. RT 36,5. Es werden Gefäße aller Kaliber beobachtet. Strömung in den Cap. teils rege, teils mäßig. Meist gute Füllung.

Mehrmaliger Wechsel zwischen Eisbehandlung und Berieselung mit körperwarmer Kochsalzlösung. An Stelle des Protokolls wird nur die Epikrise wiedergegeben.

Epikrise. In diesem Versuch sind alle Reizquantitäten vertreten. Die ersten fünf Minuten der Eisbehandlung zeigen den Reaktionsverlauf auf schwachen Reiz, wie er auch im vorigen Versuch zur Beobachtung kam: Die Cap. sind teilweise nur mit einer ery-freien, durchsichtigen Flüssigkeit gefüllt, teilweise stagnieren sie im inizierten Zustand, wobei der

Gefäßinhalt sehr reich an roten Blutkörperchen ist. Nach den nächsten 10 Min. der Kältebehandlung, womit also ein mittelstarker Reiz zur Anwendung kam, macht das Cap.-Bild einen noch zellärmeren Eindruck. Im Kreislauf wechseln Stagnation und Strömung. Die aP ist kontrahiert. In einer anderen Praecap. (Typ nicht zu beurteilen) hat sich eine wandständige Erythroctyen-Konglutination gebildet, die noch einen axialen Blutfaden hindurchfließen läßt. Nach längerer Beobachtungszeit ist es in dem Teil der Cap., der Ery enthielt, zur Stase gekommen. Das Bild ändert sich während der folgenden 12 Min. langen Eisbehandlung nicht wesentlich. Die Stagnation hat auf weitere Capillaren übergegriffen, die anschließende körperwarme Berieselung auf 5 Min. löst sie zum Teil. In einige plasmagefüllte Cap.-Schläuche treten Ery ein. Es wird nun mit der viertelstündigen Eisbehandlung ein starker Reiz gesetzt, Erfolg: Allgemeine Stagnation der plasmagefüllten Cap. Die Strömung in den Praecap. variiert stark. Die feineren Cap. fehlen weiter im Blickfeld. Während der Beobachtung erholt sich nur ein Teil der Cap. und Praecap., und dies auch nicht bis zum Ausgangsstadium. Selbst eine 7 Min. dauernde körperwarme Berieselung hat nicht eine völlige Restauration zum Ergebnis. Die teilweise wieder angelaufene Strömung ist in vielen Fällen sehr ungleichmäßig. Die Thrombenbildung hat in einigen Praecap. zugenommen. Für die durch die Gefäß- und Strömungsreaktionen verursachte Veränderung des Blutes sind die nach der Wärmebehandlung beobachteten, im Plasma einiger Cap. schwimmenden Ery-Stäbchen, die keine Zellgrenzen mehr erkennen lassen, charakteristisch. Es wird nun mit der viertelstündigen Eisbehandlung wiederum ein schwerer Reiz gesetzt, auf den die Gefäße und dadurch auch die Strömung um so drastischer reagieren, als sie durch die vorhergehenden Kälteanwendungen schon angegriffen sind, und so ist das Ergebnis auch eine fast allgemeine Stagnation in den Capillaren, die auch in der längeren anschließenden Wärmebehandlung nicht zur Lösung kommt. Die Praecap. zeigen sich allerdings resistenter und erholen sich demzufolge wieder bis zu einer feingekörnten Strömung. Auch nach der 38 Min. anhaltenden Kälteeinwirkung erholen sie sich durch die folgende Warmberieselung, während fast alle Cap. das mehr oder weniger ausgeprägte Bild der Stase zeigen.

In einem anderen Versuch, der diesem ganz ähnlich ablief, wurden außerdem weißlich-glasige Pfröpfe, die sich in den Lichtungen der vP und V bewegten, beobachtet, eine wichtige Feststellung, die in die Aufstellung einer Erklärung der Stase später noch eingebaut werden soll.

Versuch XXXVI (Auszug). Kaninchen. 1,75 kg. Narkose: 17 ccm Urethan. RT 36,9. Es wird ein vielverzweigtes Capillarnetz beobachtet, in dem alle Kalibergrößen vertreten sind, dazu eine kleine Arterie von 1,2 Ts und eine ebenso große Vene. Fluß in den Gefäßen rege und gut gefüllt. Gelegentliches Auftreten von Plasmabrücken und Ery-Stäbchen u. -Pfröpfen.

1. Berieselung mit NaCl 0,9% von 5° auf 5 Min. 0,05: Die Stromgeschwindigkeit in der V und in dem rechten Ast der A ist eine geringere geworden, ebenso die der

Cap., durch deren Lumina gelegentlich Plasmabrücken und Ery-Stäbchen, die eine homogene Struktur haben, laufen. Eine deutliche Kontraktion der Gefäße ist nirgends zu beobachten. Während der Beobachtung erholt sich der Kreislauf.

2. Berieselung mit 5—6° auf 30 Min. RT 33,5. 0,30: Das Bild hat sich nur wenig verändert. Leichte Dilatation der Cap. und Praecap. bei mäßiger Injektion. Nach 5 Min. der Beobachtung verlangsamt sich der Capillarfluß und wird plasmareicher. Der rechte Ast der kleinen Arterie wird allmählig mit Ery vollgestopft, anscheinend wird er in der peripheren Strecke irgendwo verlegt. Sein Lumen ist nicht verengt. Mit 300facher Vergrößerung kann beobachtet werden, wie sich in einem Abzweigungswinkel von der aP in eine Cap. scheinbar eine Capillarzelle etwas in das Lumen vorgeschoben hat, so daß hin und wieder Blutzellen an dieser Wulst hängen bleiben und damit der Zufluß zu dieser Cap. gedrosselt, zeitweilig ganz verlegt wird (Pförtnerzelle).

3. Berieselung mit 5—6° auf 60 Min. RT 34,5. 1,00: Strömung in sämtlichen Cap. und Praecap. stark verlangsamt. Ein Großteil der Cap. stagniert. Nach einer Beobachtungszeit von 15 Min. haben sich ein Teil der Cap. erholt. Ihr Lumeninhalt ist sehr plasmareich, während die Praecap. und kleinen Venen injiziert sind. Keine auffälligen Kontraktionen. Die Cap. sind leicht dilatiert. In einer Cap. ist es zur Ausbildung von homogenen Stasezylindern gekommen.

4. Behandlung mit Eis bis zur Schmelze. In den kleinen Arterien und sämtlichen Cap. stagniert das Blut. Bei 300facher Vergrößerung läßt sich erkennen, daß die A und V und ihre Abzweigungen vorwiegend Plasma enthalten. Nach längerer Beobachtung beginnt in dieses Plasma wieder ein Schwarm von Ery einzufließen und der Kreislauf kommt langsam wieder in Fluß.

5. Berieselung mit 38,0° auf 3 Min. 0,03: Der Capillarkreislauf hat sich durch diese Berieselung merklich erholt. In dem linken Arm der Arterie und in der Vene grobgekörnte Strömung. Die Strömung eines Teiles der Cap. verbleibt in Stagnation.

6. Berieselung mit 38,0° auf 10 Min. RT 35,8. 0,10: Status idem.

7. Berieselung mit 38,0° auf 10 Min. 0,10: Mäßige Strömungsgeschwindigkeit, sonst gleicher Befund.

8. Berieselung mit 5° auf 30 Min. RT 34,6. 0,30: Kreislauf in den Cap. bei mäßiger Füllung und reichlichem Plasmagehalt stark verlangsamt (Plasmabrücken und Erystäbchen). Die Strömung der A und V ist bei guter Füllung grobgekörnt. In dem rechten Ast der Arterie wird folgendes beobachtet: Vom Stamm aus fließt ein voller Strom in den Ast hinein, biegt dann aber geschlossen in ein kleineres Seitengefäß ab, dessen Querschnitt bedeutend kleiner ist. Der Arterienast ist peripher durch Blutkoagula verlegt, vor dem reichlich Plasma mit eingestreuten Ery sich staut. Der Thrombus ist etwa 15 Ts lang. Zellgrenzen sind erkenntlich. Er füllt das Lumen prall aus. Die Abgangsstelle eines kleinen Seitenastes ist wieder durch eine Pförtnerzelle verlegt. Nach 25 Min. der Beobachtung stagniert ein großer Teil des gesamten Gefäßgebietes. Teilweise Stase.

9. Berieselung mit 38,5° auf 10 Min. RT 34,0. 0,10: Allgemeine Stagnation des Kreislaufes, überwiegend Stase. V mehr gefüllt als A.

10. Betropfen mit Novocain 10%. Im großen und ganzen bleibt das Bild der Stase erhalten. Kreislauf in A und V schwingt. Keine Weitenänderung. Zahlreiche Eryinfiltrate perivasculär.

11. Secacornin 1:1000. Status idem. Versuchstier ad exitum.

Epikrise. Ein Versuch, der in seinen Reizquantitäten stark wechselt, vorwiegend aber stärkere zur Anwendung bringt. Die Reaktionen verlaufen an feinen und feinsten Cap. und kleinen Arterien. Zu Beginn das charakteristische Ergebnis auf einen schwachen Reiz: Verlangsamung

der Strömung in V, A und den Cap., in denen außerdem reichlich Plasmabrücken auftreten und homogene Ery-Stäbchen. Während der Beobachtung baldige Restitution. Es wird darauf ein stärkerer Reiz (5—6° auf 30 Min) angesetzt. Erfolg: Die Cap. und Praecap. sind dilatiert und injiziert. Das Kreislaufbild weist zu Beginn der Beobachtung keine wesentlichen Störungen auf. Es durchlaufen wieder Ery-Stäbchen und Plasmabrücken das Gesichtsfeld. Erst nach 5 Min. der Beobachtung stellen sich gewisse Veränderungen ein, die sich in einer Verlangsamung der Strömung und einer Plasmaanreicherung äußern. Interessant ist die Beobachtung einer Pförtnerzelle. Es wird nun eine noch intensivere Reizung durchgeführt (5—6° auf eine Stunde): Erstes Auftreten von homogenen Stasesäulen in einer Cap. Ein Teil der Capillaren verbleibt auch während der Beobachtung in Stagnation. Der Inhalt der strömenden Cap. ist sehr plasmareich, während die Praecapillaren und kleinen Venen mit Erythrocyten injiziert sind. Auch in Abschnitt 4 wird wieder die starke Plasmaausfüllung der Gefäßschläuche hervorgehoben. Nach etwa $1^3/_4$ Stunde Kältebehandlung erfolgt eine 20 Min. anhaltende Berieselung mit körperwarmer physiologischer NaCl-Lösung. Das Ergebnis ist ein leicht injizierter Kreislauf bei mäßiger Strömungsgeschwindigkeit. Die auf diese scheinbare Erholung sich anschließende Berieselung mit 5° auf 30 Min. gibt endlich den Ausschlag zur Cap.-Stase, die sich trotz körperwarmer Berieselung und Pharmaca-Applikation nicht löst. Der in Abschnitt 8 gegebene Bericht einer Strömungsumleitung zwingt zur Annahme, daß das Plasma in dem besagten Arterienast eine festereKonsistenz haben muß, denn eine Flüssigkeit würde kaum zu einer solch eindrucksvollen Ablenkung aus der alten Stromrichtung in eine neue, wegen des engeren Lumens gewiß weniger passierbare, Anlaß geben.

Versuch XXXIII (Auszug). Kaninchen. 4 kg. Narkose: 16 ccm Urethan. Nach 3stündiger Vorbereitung beginnt die Beobachtung eines vielverzweigten Cap.-Systems im Mesenterium des Dünndarms.

1. Berieselung mit 40° auf 15 Min. RT 35,1. Allseitige gute Strömung.

2. Behandlung mit Eis auf 4 Min. Fluß in V und A deutlich verlangsamt. In den kleinen Venen und venösen Praecap. Auftreten von Plasmabrücken. In den Cap. vermehrter Plasmagehalt. Cap. und Praecap. leicht erweitert. Fluß in den Cap. unverändert.

3. Behandlung mit Eis auf 45 Min. Der gesamte Cap.-Kreislauf und der der A und V steht. In V scheinbar Stase. Die Lumenfüllung ist blaß-hellrot, es lassen sich keine Zellgrenzen unterscheiden. Die Arterie nur mit Plasma gefüllt, desgleichen die Cap. In vP Stase. In A 1 nach einigen Minuten Beobachtung schwingender Bewegung.

4. Behandlung mit 39° auf 5 Min. In V weiter Stase. In A rückläufiger Fluß. Die Strömung im Cap.-System beginnt wieder anzulaufen.

5. Berieselung mit 39° auf 15 Min. Status idem. Nach 10 Min. der Beobachtung in einigen Cap. reger Plasmastrom. V kontrahiert sich w. d. B.

6. Berieselung mit 39° auf 10 Min. Status idem.

Epikrise. Nach kurzer Eisbehandlung präsentiert das Gefäßsystem das Reaktionsbild des schwachen Reizes. A ist kontrahiert — in den Capillaren reichlich

Plasma. Die dreiviertelstündige Kälteanwendung verursacht schon Stase in der Vene. Auffallend ist, daß auch die Arterie überwiegend Plasma enthält. Im ganzen liegt das Reaktionsbild auf starken Reiz vor: Stagnation des gesamten Kreislaufes mit Stasebildung (in diesem Falle in der Vene), starke Plasmaanreicherung in den Gefäßen, Ataxie des Blutes, Einsetzen von rückläufigem Fluß in der Arterie.

Zusammenfassung der Reaktion des Strömungs- und Blutbildes (B.).

Die in diesem Abschnitt niedergelegten Versuchsprotokolle ergeben zunächst, daß, wie die einzelnen Gefäße unter sich, so auch die ganzen Systeme sehr unterschiedlich reaktionsbereit sind. Es hängt dies gewiß mit der Individualität des Versuchstieres zusammen. Es konnte nämlich des Öfteren die Beobachtung gemacht werden, daß schwere Tiere sich gegen Kältereize resistenter zeigen als jüngere leichte oder untergewichtige.

Im Ordnen der einzelnen Beobachtungen ergeben sich nun gewisse charakteristische, sich aus ihnen zusammensetzende Bilder als Äußerung auf bestimmte Reizstufen:

1. Auf schwache Reize reagiert der periphere Kreislauf (Capillaren und Praecapillaren) mit einer Strömungsverlangsamung, die von der Capillare auf die Praecapillare übergreift. *Schon während kurzer Beobachtung (3 Min.) stellt sich gewöhnlich der Kreislauf wieder her.* Mit der Verlangsamung des Stromes geht eine Verminderung der Erythrocyten vorwiegend in den Capillaren einher. Die Praecapillaren sind häufig leicht injiziert. Sowohl diese wie jene werden mehr oder minder reichlich von Plasmabrücken und Ery-Stäbchen, die nicht mehr homogen zu sein brauchen, durchlaufen.

2. Mittelstarke Reize (10 Min. Eis) verursachen eine mehr oder minder weit um sich greifende Stagnation in der Peripherie, die hin und wieder abgelöst wird durch regen Fluß. Während der Beobachtung oder nach kurzer körperwarmer Berieselung *lösen sich in den Capillaren und Praecapillaren nicht alle Stagnationen*, sondern einige kleinere Gefäße verharren gewöhnlich in ihr. Die Praecapillaren erholen sich besonders schnell nach solchen Temperatureinwirkungen, in den venösen wird häufig eher eine Stagnation beobachtet als in den arteriellen. Der stagnierende Inhalt besteht in den Cap. vorwiegend aus Plasma, in den Praecap. mehr aus Erythrocyten. Bei empfindlichen Tieren können mittelstarke Reize schon *örtliche Stasebildungen* hervorrufen. Sowohl in den Capillaren als in den Praecapillaren steigert sich die Plasmaanreicherung in eben dem Maße, wie die Zahl der Ery abnimmt. Mit warmer Berieselung treten gewöhnlich erst einzelne, sehr bald aber ganze Schwärme von Erythrocyten in die mit Plasma ausgefüllten Gefäßlichtungen, womit sich erweist, daß dieses noch nicht geronnen ist. Gehäuftes Auftreten von Plasmabrücken und Ery-Stäbchen in den Praecapillaren und kleinen Arterien oder Venen ist ein weiteres Charakteristicum.

3. Starke Reize bewirken zumeist eine allgemeine Stagnation des peripheren Kreislaufes, die sich während langer Beobachtung oder unter

Wärmebehandlung nur wenig löst bzw. in eine sehr unregelmäßige Blutbewegung hin und wieder übergeht. Ein Großteil der Capillaren verbleibt dabei aber in Ruhe. Es wird oft beobachtet, daß einige wenige Capillaren demgegenüber gelegentlich besonders rasant durchströmt werden. Capillaren sowie Praecapillaren sind zu einem großen Teil mit Plasma angefüllt, in das mit Wärmebehandlung keine Ery mehr einfließen. Es ist daraus zu entnehmen, daß dieses Plasma, jedenfalls teilweise, geronnen ist. Es wurde gelegentlich beobachtet, wie nach langer Kältebehandlung weiße Pfröpfe durch venöse Praecapillaren und Venen zogen, die als weiße Thromben angesprochen werden dürfen. Die bei diesen Reizquantitäten sich ausbildende periphere Stase entwickelt sich anfänglich nur in einigen wenigen Capillaren, von denen aus sie dann fortschreitet. Stase kam in allen Kalibern zur Beobachtung. Je größer diese waren, eines desto massiveren Reizes (Zeitdauer oder Temperatur) bedurfte es, um ihre Blutfüllung in homogene Stasesäulen umzuwandeln.

4. Für das Entstehen der peripheren Stase scheint die so häufig angegebene örtliche Plasmaanreicherung, die mit der Reduktion der Ery oder sogar mit ihrem völligen Verschwinden verbunden ist, von Wichtigkeit zu sein, da beides immer wieder mit großer Regelmäßigkeit bei Kälteanwendung in Erscheinung tritt. Ob es sich bei den weißlich-transparenten, gelegentlich wolkig-schollig erscheinenden Massen um reines Plasma handelt, oder ob diesem auch Thrombocyten beigemischt sind, konnte nicht in jedem Falle entschieden werden. In einigen Versuchen wurden „vermehrt feste Teilchen, die kleiner sind als Erythrocyten", erkannt. Die Konsistenz dieses die Lumina der Capillaren und Praecapillaren ausfüllenden Materials wechselte, sie scheint sich mit längerer Stagnation zu festigen, was zum einen aus der Tatsache hervorgeht, daß nach langer Kältebehandlung Erythrocyten nicht mehr in dieses Plasma-Thrombocyten-Gemisch einflossen, sondern vor ihm in abzweigende engere Seitenäste auswichen, und zum anderen aus der Beobachtung fester, weißlicher Pfröpfe, die sich in venösen Praecapillaren und Venen bewegten. Der Ort der Abfilterung der Ery von Plasma und Thrombocyten muß in einer den Capillaren oder, bei stärkeren Kältereizen, nachdem auch die Praecap. ery-frei sind, den arteriellen Praecapillaren vorgeschalteten Arteriensegmenten zu suchen sein. Es erscheint denbkar, daß eine solche Ery-Retention nicht nur an einer einzelnen Stelle stattfindet, sondern an mehreren, z. B. in einer großen Arterie und einer aP. Diese Vermutung stützt sich auf die Beobachtung, daß häufig die Capillaren gar keine Ery mehr enthielten, während diese in den arteriellen Praecapillaren vermindert waren! Es ist in der Epikrise zum Versuch XVIII schon der Versuch gemacht worden, diese starke Reduktion der Ery im peripheren Blutbild zu begründen. Der Kern einer solchen Erklärung ist der Gedanke an eine Umleitung der sich vor einem Hemmnis, sei es Thrombus oder Einschnürung, innerhalb einer Arterie stauenden Erythrocyten durch

ein vor der Sperre abzweigendes Gefäß. Für diese Folgerung sprechen zwei Beobachtungen:

1. Der periphere Plasmareichtum: Die Blutflüssigkeit sickert durch die die Lichtung der Arterie meist nicht völlig verschließende Sperre in die Peripherie ab.

2. Die häufig beträchtliche Injektion einiger Capillaren und vorwiegend der Praecapillaren, die dabei mäßig rege durchströmt werden.

Die Frage nach dem Schicksal der eryfreien Flüssigkeit, wenn sie noch nicht geronnen ist, ist aus den Protokollen nicht zu beantworten. Es ist nicht mit Sicherheit ein Flüssigkeitsaustritt durch die Capillarwände beobachtet worden, andererseits ist aber das venöse Blut, wenn der Kältereiz abgesetzt wird, nicht auffällig mit Plasma angereichert. Da lokale Ödeme der Haut nach Kälteschädigungen eine bekannte Erscheinung darstellen, muß auch hier in erster Linie Flüssigkeitsdiapedese durch die Capillarwandungen angenommen werden.

5. Für die Entstehung der Plasmabrücken und Ery-Stäbchen wurde schon in der Epikrise zu Versuch XXXV versucht, eine Erklärung zu geben. Es sei auf diese verwiesen.

6. Rote Thromben. Eine, wenn auch nicht häufig beobachtete Erscheinung sind rote, wandständige oder das ganze Lumen ausfüllende Thromben, die sowohl gelegentlich in den Praecapillaren als auch in den mitteleren und größeren Gefäßen (A und V) gefunden worden sind. So sei an den Versuch XVII erinnert, wo in einer Praecapillare nach 21 Min. Eisbehandlung die im Lumen stagnierenden Ery-Massen von einer axialen, fadenförmigen Strömung durchzogen werden, (0,00/0,21) und weitere Fälle im Zeitabschnitt 1,29/0,07. Auch der hier wiedergegebene Versuch XXXVI läßt im Abschnitt 8 einen roten Thrombus zur Beobachtung kommen, der das ganze Lumen des Arterienastes blockiert.

7. Weiße Thromben. Auf die Existenz von farblosen Thromben wurde im Vorhergehenden schon eingegangen. Sie konnten in den Capillaren nach starker Reizanwendung mit großer Regelmäßigkeit beobachtet werden. Es ist anzunehmen, daß sie für das Zustandekommen der Stase durch die von ihnen bewirkte Blockierung der peripheren Lumina eine gewisse Bedeutung haben.

Übersicht über die die periphere Stase bedingenden Faktoren im Kreislauf.

Aus den vorliegenden Kapiteln, in denen die Reaktionen der Gefäße, der Strömung und des Blutbildes, drei Komponenten, die in innigster Abhängigkeit voneinander stehen, auf abgestufte Kältereize in Versuchsprotokollen dargelegt worden sind, ergibt sich eine bunte Vielzahl von Erscheinungen, die alle, sich gegenseitig Voraussetzung oder Folge bedeutend, zusammengefaßt in ihren Wechselwirkungen die periphere Stase hervorrufen.

Wenn man nun versucht, alle Beobachtungen in eine kausale Entwicklungsfolge zusammenzuflechten, so muß diese als Auflösung den objektiven Befund der Stase haben. So wird also die erste Frage die sein, wie sich diese periphere Stase darstellt: Wir sehen peripher und subperipher mehr oder weniger weite Gefäßlichtungen, die zu einem Teil ausgefüllt sind mit Erythrocyten-Konglutinationen, in denen sich mikroskopisch die einzelne Blutzelle nicht mehr differenzieren läßt. Diese roten Ausgüsse der Capillar-Schläuche sind von *Ricker* u. a. als das Charakteristicum der Stase beschrieben worden. Die direkten Bedingungen für die Entstehung so gearteter Zellverbindungen können sehr verschiedene sein, gewiß sind aber zwei Grundfaktoren notwendig: *Die Verlangsamung der Strömung und die auf dem Wege bis zu den Capillaren erfolgende Verarmung des Blutes an Flüssigkeit!*

Wenn man nun, auf diesen Voraussetzungen aufbauend, fragt, welche Faktoren oder Reaktionen des Kreislaufes sie verursachen, und in welchen Gefäßbezirken diese lokalisiert sind, dann kann in der Beantwortung dieser Fragestellung für die erstgenannte Voraussetzung, die Strömungsverlangsamung, folgendes festgestellt werden:

Die erste Voraussetzung für jede Blutbewegung in dem arteriellen Teil des Gefäßsystems ist der durch die Herzaktion erzeugte Druck. Alle die Momente im Kreislauf, die diesem Druck einen Widerstand entgegensetzen, werden seinen Erfolg abschwächen, ja wenn sie stark genug sind, diesen völlig aufzuheben in der Lage sein. Primär kommt als ein solches Moment für unsere Betrachtung die Kontraktion der Gefäße in Frage. Solche Lumenverengerungen sind praktisch in allen Kalibern beider Typen beobachtet worden. Da die Capillaren, wie schon früher festgestellt worden ist, am empfindlichsten reagieren, wird also ihre Kontraktion sich der Blutbewegung als erster Widerstand entgegenstellen. Da dieser aber infolge der schnellen und maximalen Reaktionen der Capillaren, die somit sehr bald in die Dilatation II übergehen, wieder erlischt, müssen andere Gefäßgebiete mit ihren Reaktionen einspringen, damit eine Strömungsverlangsamung resultiert. Ob nun die mittelgroßen Kaliber oder die gröberen es sind, die sich jetzt anschließen, soll nicht erörtert werden, auf jeden Fall ist das Ergebnis eine Abschwächung der vis a tergo. Aber nicht nur die Arterien, sondern auch die Venen treten in Aktion (eine auch von *Marchand* gemachte Beobachtung), und da sie, wie wir sahen, reaktionsträger sind, wird es sich häufig wohl so ergeben, daß diese sich gerade im Zustand der Kontraktion befinden, wenn jene dilatiert sind. Mit dieser Lumeneinengung erschöpft sich aber die Möglichkeit für die Gefäße, direkt auf die Geschwindigkeit der Blutbewegung Einfluß zu nehmen (abgesehen von einer evtl. Wandveränderung, die aber in vivo unmittelbar nicht beobachtet werden konnte, die durch eine erhöhte Reibung dem Fluß einen gewissen Widerstand entgegensetzen würde), und es werden sich nun zusätzlich noch sekundäre

Faktoren ergeben, die zu einer Verlangsamung beitragen. Diese Faktoren können nur aus der anderen Komponente, nämlich dem Blut mit seinen einzelnen Bestandteilen erwachsen. Als solche wurden rote Thromben, weißliche Gerinnseln und geronnenes Plasma beobachtet. Da der Entstehung dieser drei Körper eine Umordnung (Metataxie, *Ricker*) ihrer Verteilung im Blut zu Grunde liegen muß, ergibt sich die Frage, wo und wodurch diese verursacht wird. Sowohl im zentraleren Arteriensegment als auch peripher, hier konnte es direkt beobachtet werden, findet infolge gewisser Gefäßwandmuskelreaktionen auf den Kältereiz hin eine Abtrennung der roten Blutkörperchen von den übrigen Elementen des Blutes statt. Peripher spielt hierfür wohl die Aktion sog. Pförtnerzellen, die Änderung des Einfließwinkels in die abzweigenden Capillaren und andere sich rein mechanisch auswirkende Reaktionen eine gewisse Rolle, für die zentralen arteriellen Segmente scheint folgende Annahme möglich:

Die Arterien (und Venen) reagieren schon auf verhältnismäßig schwache Reize mit starken, ringförmigen Einschnürungen. Da diese plötzliche Verkleinerung des Gefäßdurchschnittes für die Strömung einen beachtlichen Widerstand vorstellt, wird es vor einem solchen Schnürring (Spindel) zur Stauung kommen, und wie durch die Enge eines Filters oder Trichters wird zuerst die Flüssigkeit abfließen. Da nun von der Arterie mehr oder weniger weit oberhalb Seitenäste abzweigen, die frei durchgängig sind, werden die Erythroctyen in diese zu einem großen Teil abbiegen. Es kommt auf diese Weise also zu einer Entmischung des Blutes, dergestalt, daß überwiegend Plasma durch das eine Rohr und hauptsächlich zellige Elemente durch das andere ihren Weg zur Peripherie nehmen. Damit sind nun auch schon in großen Zügen die Ursachen für die zweitgenannte Voraussetzung der Stase: Die Verarmung des Blutes an Flüssigkeit, entwickelt. Diese fließt nämlich nun in die Peripherie ab und füllt das Capillarsystem. Zum Großteil wird es wohl durch die geschädigten Capillarwände hindurchtreten und als lokale Ödeme (wie *Rischpler* sie beobachten konnte) seinerseits wieder die Capillaren komprimieren. Außerdem kann es auch zu Gerinnungen und der Bildung feinkörniger Thromben *(Rischpler)* kommen, die die Lumina der kleineren Gefäße blockieren. Das eingedickte Blut aber wird die bisher angegebenen Ursachen für die Strömungsverlangsamung noch durch eine größere Reibung unterstützen und wegen des engen Zusammenlagerns der Erythrocyten besonders dazu neigen, zu aglutinieren, Thromben zu bilden und letzten Endes nach dem Aufhören jeder Bewegung zu Stasesäulen zusammenzusintern.

Zusammenfassung.

1. Es wird in Versuchen am lebenden Tier nach der Methode von *Ricker* die Reaktion der terminalen Strombahn auf Kältereize studiert.

2. Die Änderung der Gefäßweite beginnt mit einer Dilatation und geht über eine Kontraktion in eine zweite Dilatation über. Bei der Rückkehr zur Norm wird der umgekehrte Weg durchschritten.

3. Die Empfindlichkeitsskala der Gefäße ist Capillaren, Arteriolen, Arterien, Venen.

4. Starke Kältereize führen an den Capillaren meist zur Dilatation, an den Arterien überwiegt die Kontraktion.

5. Schon auf schwache Kältereize entsteht dadurch im peripheren Kreislauf eine Verlangsamung der Strömung, die von den Capillaren auf die Praecapillaren übergreift. Stärkere Reize haben eine Stagnation in der Peripherie zur Folge. Sowohl in den Capillaren wie den Praecapillaren kommt es dabei zu Störungen in der Blutzusammensetzung, indem ein Teil fast nur von Plasma durchströmt wird, während in anderen sich die Erythrocyten zusammenballen. Diese Metataxie des Blutes entsteht durch Sperren in der Gefäßbahn, die bald auf spindlige Kontraktion der Arterien und Arteriolen, bald auf die Wirkung von Pförtnerzellen zurückzuführen sind.

6. Die Verlangsamung der Blutströmung und die Metataxie des Blutes sind die Ursache für die Entstehung von weißen und roten Thromben und vor allem für die Bildung von peristatischen Zuständen und vollständigen Stasen, die in den späteren Stadien der Kältewirkung das Bild des peripheren Kreislaufes beherrschen.

Der Austritt von Blutwasser aus den Gefäßen ist teils auf die beschriebenen Kreislaufveränderungen, teils auf Schädigungen der Gefäßwände zurückzuführen. Die letzteren sind im Versuch am lebenden Tier nicht nachweisbar.

Literaturverzeichnis.

Flörken: Erg. Chir. **12**, 166 (1920). — *Kriege:* Virchows Arch. **116**, 64 (1889). — *Marchand:* Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 2, S. 218. 1912. — *Natus:* Virchows Arch. **199**, 1 (1910). — *Nordmann:* Erg. Kreislaufforsch. **4**, 20 (1933). — *Ricker:* Pathologie als Naturwissenschaft. 1924. — *Rischpler:* Beitr. path. Anat. **28**, 541 (1900). — *Siegmund:* Münch. med. Wschr. **1942 I**, 827. — *Sonnenburg* u. *Tschmarke:* Neue deutsche Chirurgie. Bd. 17. 1915. — *Staemmler:* Zbl. Chir. **45**, 1757 (1942). — *Tannenberg:* Frankf. Z. Path. **31**, 173 (1925).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. med. *Staemmler*].)

Experimentelle Untersuchungen über örtliche Erfrierungen durch langdauernde Einwirkung geringer Kältegrade.

Von
Hellmuth Böttcher.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. August 1943.)

Der Zweck der im folgenden dargelegten Versuche ist, im planmäßigen Experiment am Säugetier den Werdegang der örtlichen Erfrierung zu studieren und dabei nach Möglichkeit Versuchsbedingungen anzuwenden, die mit den Verhältnissen bei Frostschäden des Menschen vergleichbar sind.

Vor Beschreibung der eigenen Versuchsanordnung sei kurz zusammengestellt, was im Schrifttum über experimentelle Erfrierungen zu finden ist.

Die ersten eingehenden Experimente über das Zustandekommen örtlicher Erfrierungen stammen aus dem Jahre 1889 von *Kriege*, der durch Ätherspray Vereisungen am Kaninchenohr hervorrief. Er beobachtete Gewebsnekrosen und sah Entstehung von Thromben in den Blutgefäßen, in denen er die Ursache der Nekrose zu erkennen glaubte.

7 Jahre später bestätigte *Hodara* auf Grund eigener Untersuchungen im wesentlichen die Beobachtung *Krieges*, und da auch er in den Gefäßen Thromben sah, so sieht er gleichfalls diese als Ursache einer Kreislaufstörung an, die schließlich zur Gewebsnekrose führt. Dieser Ansicht wird von *Uschinsky* widersprochen, der die unmittelbare Einwirkung tiefer Kältegrade auf das Protoplasma der Zellen für die degenerativen Prozesse und Nekrosen verantwortlich macht. Thromben spielen nach ihm nur eine ganz untergeordnete Rolle. Die Versuche wurden auch besonders auf Muskel- und Nervenveränderungen ausgedehnt. Im gleichen Jahre 1893 studiert *Volkmann* die Muskelveränderungen, die nach völliger Vereisung des Gewebes auftreten. Er findet dabei zum Teil Bilder, die an die wachsartige Degeneration bei Typhus und an ischämische Prozesse erinnern, und stellt fest, daß diese weit über die Grenze der eigentlichen Vereisung hinausgehen. Sehr ausgesprochen waren die Regenerationsprozesse.

2 Jahre später wird eine Arbeit von *Hochhaus* bekannt. Er erzeugte lokale Erfrierungen an Leber und Niere des Kaninchens mit Hilfe schmelzender Kohlensäure bei einer Temperatur von —80° R. und bezeichnet den Prozeß als Kälteätzung. Das Ergebnis seiner Versuche war eine wenig tief greifende Gewebsnekrose, die von einer demarkierenden Bindegewebswucherung abgegrenzt wurde. Thromben spielen für das Zustandekommen der Nekrosen keine Rolle. Regenerationserscheinungen waren gering.

Fuerst untersuchte zum erstenmal die Wirkung kurzdauernder, aber auch starker Abkühlungen auf die Epidermis und findet neben allgemeiner Vermehrung der Zellzahl als wesentliche Folge eine Verdickung durch Vergrößerung der Epithelzellen, die

bis zur Bildung von Riesenzellen ging. Auffallend war die Anregung von Regenerationsprozessen. An den Blutgefäßen wurde außer Hyperämie kein krankhafter Befund erhoben.

Rudnitzkis Untersuchungen erstreckten sich im wesentlichen auf die Gefäßveränderungen im gefrorenen Gewebe. Dabei fand er Verdickungen der Intima und Vermehrung der elastischen Fasern. Sein Lehrer *Z. v. Manteuffel* deutet diese als arteriosklerotische Prozesse. In einer eigenen Arbeit hat er bei experimentell erzeugten Erfrierungen gleichfalls arteriosklerotische Veränderungen an den Gefäßen beobachtet. Er sieht in der Kälteeinwirkung eine wichtige Ursache frühzeitiger Arteriosklerose. Außerdem beschreibt er als erster bisher nicht beobachtete Knochenveränderungen.

Marchand findet bei Kälteeinwirkung eine Kontraktion der kleinen Arterien, die bei längerer Dauer und intensiver Einwirkung sich bis zur vollständigen Ischämie steigern kann und nach ihm die gewöhnliche Ursache der Frostgangrän ist. Außerdem findet er Kontraktion der oberflächlichen Hautvenen, wodurch es zur Ausbildung einer Stase kommt. Neben dieser ischämischen Gangrän gibt es noch eine durch vollständiges Gefrieren, die jedoch beim Menschen kaum zur Beobachtung kommt. Bekannt ist die unter *Marchands* Leitung von *Rischpler* verfaßte Arbeit, der auch eine unmittelbare Kälteschädigung der Gewebe annimmt, wobei die Wasserentziehung durch Vereisung eine besondere Rolle spielt.

Alle im vorausgehenden referierten Arbeiten haben das gemeinsam, daß Temperaturen angewandt wurden, die zur Vereisung führten, und daß die Gewebsveränderungen am fixierten, also abgetöteten Material untersucht wurden.

Natus ist der erste und einzige, der die Kältewirkung am lebenden Kreislauf studierte und sich dabei der Methodik von *Ricker* unter dessen Leitung bediente. Ein Nachteil seiner Arbeit ist, daß die Zahl seiner Kälteversuche nur klein ist und die Abkühlungen, die er anwandte, eine Temperatur von $+ 5^0$ nicht unterschritten. Er fand als Hauptergebnis eine Arterienkontraktion durch Reizung der Konstriktoren. Wichtig sind dann die Untersuchungen von *Schade* über die kolloidchemischen Zustandsänderungen der Gewebe bei Abkühlungen, geprüft mit den Methoden der Elastometrie. Nach seiner Auffassung entsteht durch Einwirkung der Kälte eine Veränderung des Dispersitätszustandes des Eiweißes, die er als „Kältegelose" bezeichnet.

In den folgenden Jahren wird die Methode des Gefrierenlassens endgültig verlassen. Es werden Versuchsbedingungen gewählt, die sich mehr den Vorgängen beim Menschen vergleichen lassen. Doch gelang es z. B. *Nägelsbach* nicht, durch stundenlanges Eintauchen in Eiswasser bei Meerschweinchen Gangrän der Extremitäten und Thrombenbildung in den Gefäßen zu erzeugen. Ebenso konnte *Ceelen* in Hundeextremitäten, die durch Eiskrawatte wochenlang ununterbrochen abgekühlt wurden, keine organischen Gefäßveränderungen finden. *Champy, Giroud* und *Coujard* betonen die Bedeutung des Vitaminmangels, *Levin* und *Khalezkaya* der zusätzlichen Kreislaufschädigungen. In lokalen unter der Kälteeinwirkung entstehenden Stoffwechselstörungen des Wasserhaushaltes sieht *Hempel* das Wesentliche der Erfrierung.

In Ergänzung zu diesen experimentellen Arbeiten beschäftigt sich eine andere Gruppe mehr mit den Bedingungen, unter denen nach den besonderen Erfahrungen in Kriegszeiten Erfrierungen beim Menschen zustande kommen. Der Balkankrieg und der Weltkrieg haben ein größeres Schrifttum über diese Fragen entstehen lassen. Es seien hier nur die Beobachtungen von *Wieting, Welcker, Lauenstein, Meyer* und *Kohlschütter, Flörcken, Zuckerkandl, Winternitz, Hitschmann* und *Wachtel, Weidenfeld* und *Pulay* und *Conforti* genannt. Eine Zahl weiterer Arbeiten behandelt die Spätwirkungen von Kälteschäden auf die Blutgefäße, von denen ich *Goecke, Gruber, Pyro, Salinger, Jung* und *Fell* nenne.

Einige größere Arbeiten mehr referierenden Inhaltes versuchen die Ergebnisse der experimentellen mit denen klinischer Untersuchungen in Einklang zu bringen. Ich nenne hier *Sonnenburg* und *Tschmarke*, *Nägelsbach*, *Ullmann*, *Oesterland*, *Hagelstam*, *Leriche* und *Kunlin*, *Loos*, *Lucke*, *Staemmler*. Alle schreiben den Kreislaufstörungen die größte Bedeutung bei der Entstehung der Frostschäden zu. Auch *Siegmund* sieht in der Durchblutungsstörung infolge Arterienkontraktion die erste Folge der Frosteinwirkung. Für den Grad der Schädigung ist die Dauer der Kälteeinwirkung und damit der Ernährungsstörung maßgeblich. Es bildet sich ein Erstickungsstoffwechsel mit Veränderung des Kolloidzustandes der Zellen. Die anatomisch faßbaren Gewebsveränderungen kommen dann hauptsächlich dadurch zustande, daß das Blut in die geschädigten Gefäße einströmt und bei gestörter Schrankenfunktion des Endothels die Gefäßwände und das umgebende Gewebe durchsetzt (Dysorie). Dies Ergebnisse sind aus den histologischen Untersuchungen von menschlichem Erfrierungsmaterial gewonnen worden. Eine experimentelle Bestätigung steht noch aus, wenn sie in den Arbeiten von *Siegmund* auch kurz angedeutet wird.

Wenn im folgenden noch einmal der Versuch unternommen werden soll, bei Versuchstieren Frostschäden zu studieren, so waren wir uns von vornherein darüber im klaren, daß nur solche Versuche Sinn hatten, bei denen mit Kältegraden gearbeitet wurde, die wenigstens einigermaßen mit den beim Menschen einwirkenden vergleichbar sind. Unser Ziel war nicht die Gewebsvereisung, sondern die Frostgangrän durch Einwirkung auf den Kreislauf. Daß diese nicht leicht zu erzeugen sein würde, war deshalb zu erwarten, weil unsere Laboratoriumstiere ja Kälteschäden gegenüber wesentlich unempfindlicher sind als wir Menschen.

Bei der Wahl des Versuchsobjektes wie der Versuchsanordnung mußte folgendes berücksichtigt werden: Der der Erfrierung ausgesetzte Körperteil mußte der Kältezuführung bequem zugänglich sein möglichst ohne Schädigung des Gesamttieres. Bei der beabsichtigten langen Dauer der Versuche mußte die allgemeine Abkühlung des Tieres möglichst niedrig gehalten werden und die Kältezufuhr tunlichst gleichmäßig sein. Unter der Berücksichtigung dieser Punkte wurde als Versuchsobjekt der Schwanz der weißen Laboratoriumsratte gewählt. Hier konnte die Kälte von allen Seiten her gleichmäßig einwirken. Zuerst wurde versucht, das Tier während des Versuches auf einem Brett festzubinden. Dabei war die Unruhe der Tiere jedoch so groß, daß sie sich häufig Verletzungen, auch des Schwanzes, zuzogen. Um dies zu vermeiden und die Tiere doch ruhigzustellen, wurden sie in enge Behälter gesteckt, aus denen der Schwanz frei nach unten heraushing. Zuerst dazu verwendete Glasröhren erwiesen sich als ungeeignet, da der Wärmeverlust der Tiere so groß war, daß sie vorzeitig zugrunde gingen. Es bewährte sich dann ein einfacher Holzkasten von einer der Ratte entsprechenden Größe, in dem sich die Tiere nur wenig bewegen und vor allem weder den Schwanz hereinziehen noch sich umdrehen konnten. Jetzt kam es nur selten vor, daß Tiere an Unterkühlung eingingen. Der Rattenschwanz, der aus einer Öffnung im unteren Deckel des Kästchens frei herausragte, wurde in zerkleinertes Kunsteis mit etwas Salzzusatz

gepackt, das eine Temperatur von —4°, steigend in 2 Stunden auf 0°, hatte. Er befand sich also praktisch in Eiswasser.

Nach den beim Menschen gemachten Erfahrungen kommen ja Erfrierungen, besonders im Kriege, am häufigsten bei diesen Temperaturen und unter der Einwirkung von Nässe zustande (*Wieting, Flörcken, Lauenstein, Lucke* u. a.).

Die Erfrierungsversuche wurden in 2 Formen durchgeführt:

a) „Unterbrochene Abkühlung":

Die Schwänze kamen 4 Tage hintereinander je 10 Stunden in das Eiswasser. Dann 2—3 Tage Erholung. Dann Wiederholung der Versuche bis zum Eintreten eines sichtbaren Erfolges.

b) „Fortlaufende Abkühlung":

Die Tiere wurden Tag und Nacht (mit kleinen Unterbrechungen während der Fütterung) im Eiskasten gehalten, bis sie spontan eingingen oder nach Einsetzen eines sichtbaren Effektes getötet wurden.

Im ganzen wurden 5 Serien von je 6—10 Tieren angesetzt.

Serie I. Bei den ersten Abkühlungen wurde der Schwanz bald nach Einsetzen in das Eis blaß. Wurden in dieser Zeit die Tiere gelegentlich des Eiswechsels oder zur Temperaturmessung herausgenommen, so zeigte sich eine starke reaktive Hyperämie. Nach etwa 2stündiger Versuchsdauer waren die aktiven Bewegungen des Schwanzes eingeschränkt. Nach etwa 5 Stunden beginnt die Blässe zu schwinden, und der Schwanz nimmt eine bläulich-rote Farbe an. Zu dieser Zeit erscheint der Schwanz etwas verdickt. Zu Beginn des 2. Versuches, also 14 Stunden nach Beendigung des ersten, hat der Schwanz wieder seinen normalen Umfang und seine gewöhnliche Farbe. Während dieses 2. Versuches sind die Erscheinungen die gleichen wie beim ersten. In den später folgenden Versuchen sind die Schwänze schon zu Versuchsbeginn, besonders gegen die Spitze zu, gerötet, werden aber kurz nach Einsetzen in das Eis wieder blaß. Die Blaurotfärbung setzt in kürzerer Zeit als bei den früheren Versuchen ein. Die beim ersten Versuch zu dieser Zeit beobachtete Verdickung ist nicht mehr deutlich. Auffällig war die Beobachtung, daß mit der öfteren Wiederholung der Versuche der Eintritt der reaktiven Hyperämie sich verzögert. Es würde sich das mit der von *Neri* (zit. bei *Conforti*) am Menschen gemachten Beobachtung decken, der bei Wiederholung von Erfrierungen nur eine halb so starke Reaktion im Sinne der reaktiven Hyperämie gesehen hat. Alle Erscheinungen treten an der Schwanzspitze am stärksten auf, insbesondere die blaurote Verfärbung. Diese Tatsache ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Schwanzspitze der Kälte am stärksten ausgesetzt und ihre Blutversorgung am geringsten ist. Dies entspricht der Bevorzugung der Akren bei Erfrierungen des Menschen. Von den 10 Tieren der Serie I starben 6 Tiere bevor sie 8mal, also 80 Stunden in Versuch gewesen waren. Diese Tiere zeigten nur eine

Rötung der Schwanzspitze, aber keine Zeichen einer gröberen Gewebsschädigung. Bei den übrigen 4 Tieren waren deutlichere Veränderungen zu sehen. Die Tiere wurden daraufhin getötet.

Tabelle 1. Zahl der Versuche und makroskopisch sichtbare Veränderungen bei den einzelnen Tieren.

Serie I.

Tier	Zahl der Versuche	Vers.-Std.	Zeit Tage	Veränderungen
1	7	70	10	Schwanzspitze gerötet, keine Gangrän
2	5	45	7	Schwanzspitze gerötet, keine Gangrän
3	6	60	9	Schwanzspitze gerötet, keine Gangrän
4	2	15	2	Schwanzspitze gering gerötet, keine Gangrän
5	18	180	30	Spitze $^1/_2$ cm dunkelblaurot, äußerstes Ende weiß. Unempfindlich, fest. Beginnende Gangrän
6	6	60	10	Rötung der Spitze, keine Gangrän
7	13	130	22	Spitze 4 cm schwarzblau, schlaff, unempfindlich. Beginnende Gangrän
8	6	55	9	Rötung der Spitze, keine Gangrän
9	44	440	70	Gegen Spitze blaurot, schlaff, unempfindlich. Einzelne grauschwarze Stellen. Beginnende Gangrän
10	13	130	22	Spitze 3 cm schwarzblau, trocken, fest, unempfindlich. Beginnende Gangrän

Serie II. Die 6 Tiere dieser Serie wurden der „Fortlaufenden Abkühlung" unterworfen, die nur für 3 Stunden zu Fütterungszwecken unterbrochen wurde. Nur bei 2 Tieren wurde, als der fortlaufende Versuch wegen Schwäche der Tiere abgebrochen werden mußte, der Versuch

Tabelle 2. Zahl der Versuche und makroskopisch sichtbare Veränderungen der einzelnen Tiere.

Serie II.

Tier	Zahl der Versuche	Vers.-Std.	Zeit Tage	Veränderungen des Schwanzes
1	fortlaufend	100	7	48 Std. nach Versuchsende Spitze 5 cm schwarzblau, eingetrocknet, unempfindlich. Deutliche Gangrän. Nach 60 Std. abgefressen
2	fortlaufend	85	$3^1/_2$	Spitze gerötet, schlaff, keine Gangrän
3	fortlaufend	55	$2^1/_4$	Spitze gerötet, keine Gangrän
4	fortlaufend	100	7	60 Std. nach Versuchsende Spitze 2 cm schwarz, eingetrocknet, fest, unempfindlich. Deutliche Gangrän
5	fortlaufend plus 3	100	14	84 Std. nach Versuchsende Spitze 1 cm schwarz, fest, unempfindlich. Deutliche Gangrän
6	fortlaufend plus 6	115	16	Beginnende Gangrän. Spitze dunkelblau, schlaff, unempfindlich

für 3 bzw. 6 Tage mit „Unterbrochener Abkühlung" fortgesetzt. Die Erscheinungen, die sich unter der Kälteeinwirkung zeigten, waren im wesentlichen die gleichen, wie sie bei Serie I beschrieben wurden. Nach dem Einsetzen in das Eis wurden die Schwänze zunächst blaß. Dieser Zustand hielt etwa 2 Stunden an. Bei Herausnahme deutliche reaktive Hyperämie. Nach etwa 5 Stunden machte sich eine zunehmende Rötung bemerkbar, die an der Spitze zuerst in Erscheinung trat. Nach 15 Stunden ist der Schwanz angeschwollen, 5 Stunden später nimmt er eine blaurote Farbe an, die sich im Versuch ständig vertiefte und weiter proximal ausdehnte. Die nicht geröteten Teile blieben im Eis blaß und zeigten bei Herausnahme reaktive Hyperämie. Nach 15 Stunden war besonders an den stärker geröteten Teilen die Empfindung vermindert. Bei 3 Tieren zeigten sich, aber erst 14 Stunden nach Versuchsende, deutliche Zeichen einer beginnenden Gangrän.

Serie III. Es wurde 1 cm unterhalb der Schwanzwurzel eine venöse Stauung angelegt. Nach etwa 1 Stunde zeigt sich eine leichte Rötung der Schwänze, die ständig zunimmt, während zugleich die Schwänze anschwellen. Nach 14 Stunden haben die Schwänze von 4 Tieren eine düster blaurote Farbe und sind sehr stark geschwollen, so daß sie etwa um die Hälfte ihres normalen Umfanges verdickt sind. An vielen Stellen ist serös-blutige Flüssigkeit ausgetreten. Die Empfindung ist stark vermindert. Diese Tiere werden getötet zur Feststellung, ob durch die Stauung allein schon wesentliche Gewebsschädigungen erzeugt worden sind. Diese Frage ist früher schon von *v. Manteuffel* aufgeworfen worden. 3 weitere Tiere mit etwas geringeren Erscheinungen bleiben am Leben. Sie erholen sich in 3 Tagen völlig und der Schwanz gewinnt seine normale Farbe und Gestalt zurück. Die letzten 3 Tiere, an deren Schwänzen die Erscheinungen noch etwas geringer waren, wurden 24 Stunden nach Lösung der Stauung der „Unterbrochenen Abkühlung" ausgesetzt. Die Schwänze zeigen zu Beginn des ersten Versuches noch eine Rötung und geringe Schwellung. Im Eis blaßt der Schwanz aber ab und wird stellen-

Tabelle 3. Zahl der Versuche und makroskopisch sichtbare Veränderungen bei einzelnen Tieren.

Serie III.

Tier	Zahl der Versuche	Vers.-Std.	Zeit Tage	Veränderungen des Schwanzes
1	—	—	—	Zur Untersuchung auf stauungsbedingte Veränderungen getötet
2	—	—	—	
4	—	—	—	
8	—	—	—	
3	1	10	1	Keine Veränderungen
9	18	180	30	Spitze blaurot mit einzelnen kleinen grauschwarzen Stellen. Keine deutliche Gangrän
10	15	150	26	Spitze blaurot. Keine Gangrän

weise sogar weiß. Nach 5stündiger Versuchsdauer ist die Körpertemperatur der Tiere stark abgefallen um etwa 2—$2^1/_2{}^0$. Bei Herausnahme aus dem Eis in dieser Zeit tritt reaktive Hyperämie ein, und ebenso unterscheiden sie sich in ihrem weiteren Verhalten in keiner Weise von den Tieren der Serien I und II. Zu Beginn des zweiten Versuches sind sie wieder, besonders gegen die Spitze, gerötet. Im Eis wird der Schwanz wieder blaß und bleibt es auch, nur an der Spitze hält die Rötung an und vertieft sich gegen Versuchsende zu einer blauroten Farbe. Bei jedem neuen Versuch ist die Spitze nun stärker und in größerer Ausdehnung gerötet. Die mehr proximal gelegenen Teile werden im Eis noch für viele folgende Versuche blaß, bis gegen Versuchsende der ganze Schwanz eine rote Farbe annimmt, die sich im Verlauf weiterer Versuche ständig vertieft. Nur 2 Tiere bleiben über eine längere Versuchsdauer am Leben und nur an einem sind Zeichen einer Schädigung zu erkennen.

Serie IV. Bei den 6 Tieren der Serie IV wurden die Schwänze 8 Stunden venös gestaut. 14 Stunden nach Lösung der Stauung werden 3 Tiere in Versuch genommen. Zu Beginn sind die Schwänze etwas gerötet, gegen die Spitze leicht bläulich gefärbt. Im Eis geht unter der Kälteeinwirkung die Rötung zurück, so daß die Schwänze fleckig blaß-rötlich aussehen. Bei Herausnahme werden sie infolge einsetzender reaktiver Hyperämie wieder gleichmäßig rot. Nach etwa 5 Stunden nehmen sie aber auch im Eis diese Farbe an, ja gegen die Spitze beginnt sich eine bläuliche Verfärbung zu zeigen. Auch bei weiteren Versuchen sind sie zu Beginn leicht gerötet, blassen im Eis zunächst ab, um dann zunehmend eine bleibende rote bis blaurote Farbe anzunehmen. Die Erscheinungen unterscheiden sich also kaum von denen, wie sie bei den bisherigen Serien zu beobachten waren. Bei 3 Tieren wurde die Stauung 3 Tage nach Lösung der ersten wiederholt. Die Schwänze dieser Tiere zeigten aber das gleiche Verhalten während der Versuche. Es fand die „Unterbrochene Abkühlung" Anwendung. Nur bei einem Tier sind nach langer Versuchsdauer Zeichen einer groben Schädigung makroskopisch zu sehen.

Tabelle 4. Zahl der Versuche und makroskopisch sichtbare Veränderungen der einzelnen Tiere.

Serie IV.

Tier	Zahl der Versuche	Vers.-Std.	Zeit Tage	Veränderungen der Schwänze
1	10	100	16	Besonders gegen die Spitze bläulich. Keine Gangrän
2	4	40	7	Gerötet. Keine Gangrän
3	4	40	7	Gerötet. Keine Gangrän
4	5	50	9	Gerötet. Keine Gangrän
5	2	20	2	Geringe Rötung. Keine Gangrän
6	20	200	32	Spitze $^1/_2$ cm dunkelblaurot, schlaff, unempfindlich. Beginnende Gangrän

Serie V. Es wurde den Tieren eine venöse Stauung während des Versuches angelegt. Die Abkühlungen fanden „unterbrochen" je 10 Stunden am Tage statt. Bei jeder Unterbrechung der Versuche wurde auch die Stauung beseitigt. Beim Einsetzen in das Eis wurden die Schwänze blaß und blieben es etwa 5 Stunden. In dieser Zeit zeigte sich bei Herausnahme lebhafte reaktive Hyperämie. Später macht sich, an der Spitze beginnend, eine geringe Rötung bemerkbar. In den folgenden Versuchen sind zunächst die Schwänze bei Beginn von normalem Aussehen. Im Laufe der Versuche tritt aber nach einer Zeit der Blässe die Rötung rascher ein. Nach 3—5 Versuchen sind die Schwanzspitzen schon zu Beginn gerötet bis leicht bläulich verfärbt und behalten diese Farbe, die sich während der Versuche auf größere Gebiete ausdehnt und vertieft. Auch hier zeigen sich also keine anderen Erscheinungen als die bei den früheren Serien beobachteten. Trotz der Stauung und des dadurch behinderten Blutabflusses war keine stärkere Anschwellung der Schwänze zu sehen. Demnach muß die Blutzufuhr während der Kälteeinwirkung stark vermindert sein. 3 Tiere zeigten schwerere Veränderungen.

Tabelle 5. Zahl der Versuche und sichtbare Veränderungen bei den einzelnen Tieren.

Serie V.

Tier	Zahl der Versuche	Vers.-Std.	Zeit Tage	Veränderungen der Schwänze
1	13	130	18	Spitze 2 cm blauschwarz, verdickt. Beginnende Gangrän
2	7	70	10	Spitze blaurot. Keine Gangrän
3	1	10	1	Keine Veränderungen
4	9	90	10	Spitze stark blaurot, schlaff, unempfindlich. Beginnende Gangrän
5	9	90	10	Spitze stark blaurot, schlaff, unempfindlich. Beginnende Gangrän
6	3	30	4	Geringe Rötung. Keine Gangrän

Wir sehen also bei den Tieren aller Serien gleichartige Folgezustände der Kälteeinwirkung auftreten. Das erste ist eine auffällige Blässe. Während dieses Stadiums ist bei Aussetzen des Kältereizes eine deutliche reaktive Hyperämie zu beobachten. Nach etwa 2—5stündiger Dauer der Einzelabkühlung nimmt der Schwanz eine rötliche Farbe an, die sich besonders gegen die Spitze, als dem schlechtest durchbluteten Teile zu, allmählich zu einer blauroten vertieft. Schließlich zeigen diese Teile eine gewisse Abgrenzung und bieten im letzten Stadium das Bild einer Nekrose. Die verschiedenen Zustandsbilder lassen sich nicht scharf voneinander abgrenzen, die Übergänge sind fließend. Die bei den Serien III bis V durchgeführten Eingriffe änderten nichts am Ablauf der Reaktionen. Nur der Zustand bleibender Rötung trat schon nach etwas

kürzerer Versuchsdauer ein. Die erzeugten Bilder zeigen also eine Ähnlichkeit mit denen bei Frosteinwirkungen auf Glieder des Menschen. Die zu Beginn der Kälteeinwirkung einsetzende Blässe ist das Zeichen einer Reaktion des Organismus, durch die dieser sich vor einem übermäßigen Wärmeverlust durch geringere Durchblutung dieses der Kälte ausgesetzten Teiles schützt. Bei jeder neuerlichen Kälteeinwirkung tritt dieses Verhalten wieder zutage. Die nach einiger Zeit einsetzende Blaurotfärbung der Haut ist wohl als der Zustand anzusehen, der von *Ricker* als peristatische Hyperämie bezeichnet wird. In der Zeit zwischen den einzelnen Versuchen konnte zumeist die eingetretene Peristase noch weitgehend zur Lösung kommen. Jedoch nur nach den ersten Versuchen stellte sich ein makroskopisch normaler Zustand wieder her. Denn späterhin blieb auch 14—60 Stunden nach Ende eines Versuches immer eine Rötung der Spitze bestehen. Diese Erholungszeiten genügten also nicht zur Herstellung völlig normaler Verhältnisse. In diesem Zustand kann man von einer Erfrierung ersten Grades sprechen. Ein bullöses Stadium mit grober Abhebung der Epidermis wurde nie erreicht. Doch zeigte eine ödematöse Verdickung des Schwanzes das Austreten von Blutflüssigkeit in die Gewebe an. Diese Veränderung (die etwa dem II. Grad einer Erfrierung entspricht) ging dann in einigen Fällen in das Stadium der Gangrän (III.) über.

Die Empfindlichkeit des Gewebes war bei den Versuchstieren sehr unterschiedlich. So zeigte z. B. ein Tier der Serie I nach 180 Versuchsstunden etwa das gleiche makroskopische Bild wie ein anderes nach 440 Stunden, während zwei Tiere schon nach 130 Stunden das Bild einer beginnenden Kältegangrän boten. Der Einfluß der Erholungszeit ist besonders beim Vergleich der Serien I und II zu erkennen. Beim fortlaufenden Versuch der Serie II genügten bei mehreren Tieren schon 100 Stunden, um das Bild einer Gangrän zu erzeugen, während die „Unterbrochene Abkühlung" sich erst später im gleichen Sinne bemerkbar machte. Bei Besprechung der histologischen Befunde wird noch einmal auf die zeitlichen Verhältnisse zurückzukommen sein. Bei den Serien III bis V sieht man, daß die zusätzliche örtliche Kreislaufbehinderung ohne Einfluß auf den Ablauf der sichtbaren Reaktionen bei der Kälteeinwirkung blieb. Das gleiche gilt auch für die Schwere der erzeugten Veränderungen.

Die *mikroskopischen Untersuchungen*, über die im folgenden berichtet wird, dienten der Feststellung der histologischen Veränderungen, die durch die langdauernde Einwirkung der in den Versuchen angewandten geringen Kältegrade erzeugt wurden. Im besonderen sollte die Frage geklärt werden, welche Gewebe sich als die empfindlichsten erwiesen.

Von den in *Müller*scher Flüssigkeit mit Formol gehärteten Schwänzen wurden in je 0,5 cm Abstand Stücke ausgeschnitten. Die von der Spitze aus in 0,5, 1,5, 2,5 und 3,5 cm Entfernung entnommenen Segmente

wurden in eine kombinierte Paraffin-Celloidin-Einbettung gebracht und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, sowie einer Färbung nach *van Gieson* und einer Elasticafärbung unterworfen. Die im Abstand von 1, 2, 3 und 4 cm von der Spitze entnommenen Segmente wurden in Gelatine gebettet und einer Fett- und Elasticafärbung unterzogen. So war es möglich, ein zusammenhängendes Schwanzstück von 4 cm Länge zu untersuchen und die entsprechenden Schnitte an den verschiedenen Schwänzen zu vergleichen. Die Schnitte werden im folgenden einfach mit I—IV bezeichnet, wobei I der Schnitt aus dem am weitesten distal gelegenen Segment ist.

Von einigen Tieren wurden noch Längsschnitte dieser Schwanzteile angefertigt, um einige Veränderungen besser studieren zu können. Diese wurden bei gleicher Einbettung den gleichen vorher genannten Färbungen unterworfen.

Die histologischen Veränderungen sollen nur an je einem Tier jeder Versuchsreihe geschildert dargestellt werden.

Serie I, Ratte 5. I. In der Epidermis keine Kerne mehr gefärbt. Sie sieht wabig aus, da das Protoplasma ihrer Zellen von reichlichen Vakuolen durchsetzt ist. Diese haben an ihrem Rand noch gelegentlich Kernbröckel. Die Vakuolen reichen bis in die tieferen Schichten der Epidermis. Dort sieht man vereinzelt noch inmitten der Vakuolen Kernschatten, während in den oberflächlicheren Schichten mehr Kerntrümmer zu sehen sind. Verschiedentlich sind die Vakuolen membranartig umgrenzt. In der gleichen Weise sind die Anhangsgebilde, Drüsen und Haarbälge verändert. Cutis und Subcutis ödematös durchtränkt, aufgelockert und in geringem Maße von Leukocyten durchsetzt. Ödem mäßig stark. Arterien sind kontrahiert, Venen stark erweitert und mit körnigen Massen angefüllt. Gefäßwände in ihrer Zeichnung unscharf. Die einzelnen Schichten häufig nicht mehr scharf gegeneinander abzugrenzen. Kerne weitgehend in Zerfall begriffen. Gefäßwände öfter von Leukocyten durchsetzt, wie sich solche auch in der umgebenden Ödemflüssigkeit finden. An den Sehnen sind vereinzelt noch schwach gefärbte Kerne zu erkennen. Knorpel- und Knochenzellen völlig kernlos. Ebenso sind im Knochenmark keine Kerne mehr zu erkennen, und die Zellen des Markes sind zugrunde gegangen.

II. Gut erhaltene Epidermis unter einer stark verhornten Schicht, in der sich Kerntrümmer gefärbt haben. Ödem geringer, wenige Leukocyten. An den Sehnen keine Veränderungen. Knochen und Knochenmark kernlos. An den Muskeln finden sich Veränderungen, die unter III. genauer beschrieben werden. Arterien und Venen in ihrer Wand unverändert. Keine Thromben.

III. Epidermis und Cutis wie II. Ödem ganz gering. An den Gefäßen keine pathologischen Veränderungen. Arterien eng, Venen weit und prall gefüllt. Sehnen meist kernhaltig, nur in einzelnen, besonders den oberflächlicheren, fehlt die Kernfärbung. Hingegen ist auch hier noch Knochen und -mark kernlos und bietet im ganzen das gleiche Bild wie bisher. An der quergestreiften Muskulatur sieht man eine starke Atrophie mit Verschmälerung der Fasern. Dabei sind die Kerne gut erhalten und relativ vermehrt. Nicht alle Muskelbündel sind in gleicher Weise verändert, sondern diese atrophischen Veränderungen finden sich fleckförmig, besonders in den mehr peripher gelegenen Teilen der einzelnen Muskeln neben gut erhaltenen Fasern. Die Nervenveränderungen sind am besten am Längsschnitt zu sehen.

IV. Außer einer geringen ödematösen Durchtränkung von Haut und Unterhautgewebe finden sich hier keine Veränderungen. Für die Gefäße gilt das gleiche.

Über der Epidermis sieht man auch hier wie auf II. eine starke Hornschicht (Hyperkeratose). Die Muskelveränderungen sind wie bei III. beschrieben (Atrophie). Die Knorpelzellen sind erhalten. Bei H.E.-Färbung sieht man hier deutlicher an den Knochenbälkchen Bilder, die auch in den Segmenten I—III vereinzelt zu sehen waren. Der Knochen hat sich nicht gleichmäßig gefärbt. Er ist von dunkler gefärbten Linien durchzogen, die einzelne aufgehellte Stellen abgrenzen, und dadurch die Struktur des Knochens unterbrechen. Angedeutete Mosaikstruktur. In den Knochenzellen sind keine Kerne gefärbt. Das Endost zeigt Zeichen lebhafter Aktivierung. Man sieht im Knochenmark eine starke Vermehrung der Zellen, die meist spindelig sind und längliche, nicht sehr stark gefärbte Kerne haben. Daneben sieht man aber auch rundkernige Zellen, deren Kerne stärker gefärbt sind. Öfters sind Mitosen zu sehen. Auch die Osteoblasten sind vermehrt.

Längsschnitt. Die Markscheiden der größeren Nerven zeigen sich auch in Höhen, in denen noch keine stärkeren Veränderungen der Haut zu sehen sind, stark geschädigt. Sie sind nicht mehr homogen, sondern körnig verändert. Meist sind es kleinere, bei Fettfärbung sich lebhaft färbende Körnchen, die sich aber stellenweise zu größeren Klumpen zusammenlagern. Normale Markscheiden sind kaum zu sehen.

Die Veränderungen bei Ratte 7, 9, 10 sind im wesentlichen die gleichen wie bei Ratte 5.

Es fanden sich:

Bei Ratte 7: Nekrose des Knochenmarkes höher als die der Epidermis. Geringer Nervenzerfall. Leichte Muskelatrophie und Nekrosen.

Bei Ratte 9: Epidermisnekrose, hohe Knochennekrose, Muskelatrophie, leichter Nervenzerfall. Muskuläre Verdickung der Intima einer Arterie.

Bei Ratte 10: Epidermisnekrose. Starker Markscheidenzerfall. Hochgradige Kontraktion der Arterien.

Serie II. Ratte 4. I. Völlige Gewebsnekrose mit Kernzerfall. Nur Knorpelkerne noch färbbar. Arterien eng, Venen weit. Elastische Fasern in körnigem Zerfall. Starkes Ödem.

II. Im wesentlichen das gleiche Bild völliger Nekrose, die auch noch Muskeln, Sehnen, Knochen, Knochenmark, Gefäßwände ergriffen hat. Einzelne Knorpelzellen erhalten. Angedeutete Mosaikstruktur im Knochen. Starkes Ödem.

III. Infolge starker Vakuolenbildung ist die Epidermis wabig. Die Vakuolen liegen bald im Zellplasma neben dem Kern, der abgeplattet und zur Seite gedrängt wird, bald umschließen sie den ganzen Kern, der in seiner Färbbarkeit verblaßt und schließlich ganz verschwindet, bald wird der Kern selbst blasig aufgetrieben. Das Chromatin ist nur noch als ganz schmaler Saum um die Vakuolen herum zu sehen und zeigt Zerfallserscheinungen. Die kollagenen Fasern des Bindegewebes sind verdickt und durch starkes Ödem auseinandergedrängt. Gefäße weit und stark gefüllt, Media aufgelockert und kernlos. An den elastischen Fasern keine Veränderungen. Praktisch besteht also auch hier noch völlige Nekrose.

IV. Bild im ganzen dem auf III. ähnlich. Bindegewebe aber besser erhalten. Muskeln und die meisten Sehnen noch kernlos. In den Knochenzellen Kerne vielfach erhalten. Ödem geringer, Gefäße mäßig gefüllt. In den Wänden der tiefer liegenden Gefäße Kern meist erhalten. Eine größere Vene zeigt eine umschriebene polsterartige Intimaverdickung durch Wucherung von Bindegewebszellen. Das Endothel zieht über die Wucherung hinweg.

Längsschnitt. Die Markscheiden zeigen keine schweren Veränderungen. Stellenweise sind sie ganz fein gekörnt. Die Muskelfasern zeigen Verlust der Querstreifung, fehlende Kernfärbung und vereinzelt scholligen Zerfall.

Die übrigen Tiere der Reihe:

Ratte 5. Epidermisnekrose. Höher reichende Nekrose des Knochens und Knochenmarkes. Starke Muskelatrophie und Nervenzerfall. Blutungen und Leukocytenansammlungen in der Cutis.

Ratte 6. Epidermisnekrose nur I. Hohe Knochenmarksnekrose. Starke Muskelatrophie. Deutlicher Markscheidenzerfall.

Ratte 1 und 2 ohne wesentlichen Befund.

Serie III. Ratte 1—2, 4 und 8 wurden nach 14stündiger venöser Stauung des Schwanzes zur Kontrolle getötet. Kerne der Epidermis etwas schlecht gefärbt, kein Zerfall, stellenweise Vakuolen. Cutis stark ödematös. Arterien kontrahiert, Venen weit. Übrige Gewebe ohne Befund.

Die Veränderungen der der Kälte ausgesetzten Tiere waren gleichartig wie bei Serie I und II beschrieben.

Serie IV. Geringe Veränderungen wie in den Serien I und II beschrieben. Epidermis distal etwas vakuolig. Venen weit, Arterien kontrahiert. Ganz geringes Ödem. Stellenweise deutliche Muskelatrophie, außerdem vereinzelt Markscheidenzerfall distal. Proximal auffallende Endostaktivierung, Hyperämie des Knochenmarkes.

Serie V. Es besteht starke Stauung mit hochgradigem Ödem bei weiten Venen und kontrahierten Arterien. An der Epidermis nur distal schlechte Kernfärbung und zum Teil Kernzerfall. Cutis ödematös, geringe Muskelatrophie. Geringer Markscheidenzerfall distal. Endostaktivierung, keine Nekrosen.

Es werden nunmehr die Veränderungen der einzelnen Gewebe besprochen. Dabei soll das zeitliche Auftreten der Veränderungen zunächst nicht berücksichtigt werden.

I. Epidermis (besonders oft und stark geschädigt). Abgesehen von den Bildern völliger Nekrose sieht man an der Epidermis unter dem Einfluß der Kälte Vakuolenbildungen der Zellen. Diese Veränderung kommt zwar auch schon bei normalen Tieren vor, nimmt aber mit der Dauer der Kälteeinwirkung ein größeres Ausmaß an, so daß schließlich die Epidermis geradezu wabig aussieht (I 5, 9, 10; II 4, 5; III 9; IV 6; V 1, 5). Man sieht zwei verschiedene Formen der Vakuolenbildung.

1. Findet sich eine Auftreibung der Kerne, so daß schließlich die Kernsubstanz membranartig die Vakuolen umschließt.

2. Bemerkt man eine Aufhellung in der Umgebung der Kerne. Dabei wird der Kern seitlich sichelförmig an den Rand der Vakuole gedrängt, wo er dann vielfach in Bruchstücke zerfällt. Gelegentlich sieht man ihn aber noch inmitten der Vakuole, wo er allmählich verblaßt und ausgelaugt erscheint (Karyolysis).

Mitunter sieht man auch Kernzerfallsbilder, ohne daß es zu einer vakuoligen Veränderung der Zellen gekommen ist (I 7, II 6, V 1). Es läßt sich nicht erkennen, warum Veränderungen bald der einen, bald der anderen Art auftreten.

Die obengenannten Veränderungen sind in den oberflächlicheren Lagen der Epidermis am stärksten, jedoch sind bei schwerer Schädigung auch die tiefen Schichten nicht frei. Weiter bemerkt man an der Epidermis gelegentlich eine starke Verhornung der oberflächlichen Zellagen, also Hyperkeratose (I 5, 9).

II. Cutis. Die auftretenden Veränderungen bestehen in einem Verlust der Kernfärbung (I 7, 10) und in einer Art hyaliner Bindegewebs-

degeneration (I 7; II 4, 5). Sehr oft ist die Cutis ödematös (I 5, II 6, III 9, V 1).

III. Sehnen. Die Kerne sind geschädigt und oft gar nicht mehr zu erkennen (II 4, 5, 6). Die Fasern selbst zeigen nur in den Partien ganz grober Nekrose Zerfallserscheinungen.

IV. Knochen. Er ist häufiger geschädigt, nekrotisch und die Knochenzellkerne sind geschwunden (I 5, 9; II 4, 5) (Abb. 1). Das Knochengewebe selbst ist von lebendem kaum zu unterscheiden. Vereinzelt zeigt es die oben beschriebene Andeutung mosaikartiger Linienbildung (I 5, II 4).

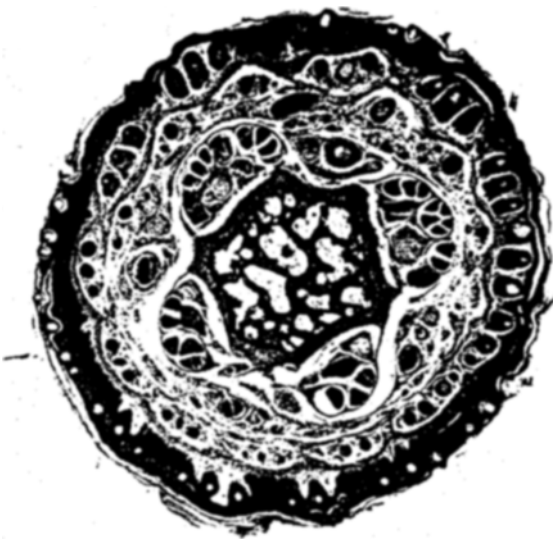


Abb. 1. Ratte I 5. Querschnitt durch den Schwanz im Segment II. Knochen und Knochenmark nekrotisch. Übriges Gewebe kernhaltig.

V. Knochenmark (Fettmark). Es zeigt besonders oft Veränderungen verschiedener Art. Neben Nekrose mit Kernzerfall und Kernschwund (I 5, 7, 9; II 4, 5, 6) ist auch Aktivierung des Endost mit Zellwucherung (I 9; IV 6; V 1, 4) und Osteoblastenvermehrung (IV 6) zu sehen (Abb. 2). Weiter findet man Hyperämie (II 6; III 9, 10; V 5) und ödematöse Durchtränkung (I 10, II 6).

VI. Knorpel. Selten ist Kernschwund und Nekrose der Knorpelzellen zu sehen (I 5).

VII. Muskulatur. An den Muskeln findet sich neben Nekrose mit Kernschwund und Kernzerfall (I 7; II 4, 6) vor allem als auffallendste Folge der Kälteeinwirkung eine Atrophie der Fasern (Abb. 3). Sie sind schmal und reich an Kernen. Die Atrophie ist fleckförmig und ergreift fast nie alle Fasern eines Bündels. In den Fällen, wo Nekrose der Muskeln

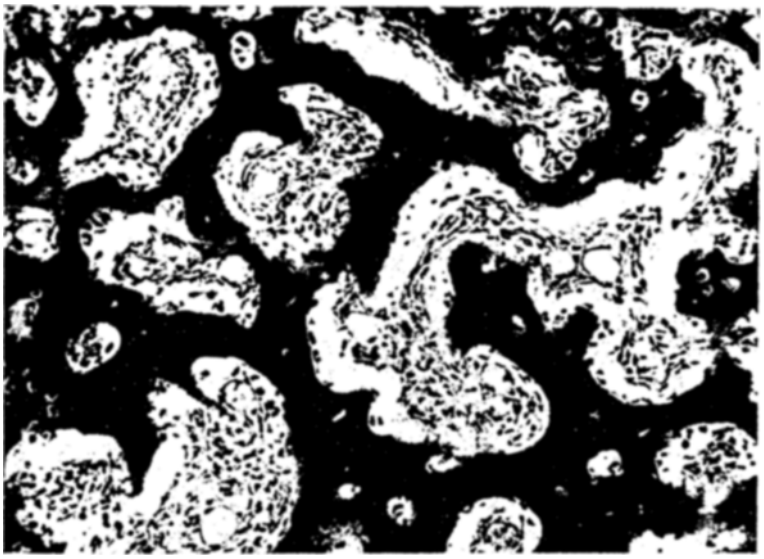


Abb. 2. Ratte I 9. Segment IV. Aktivierung des Endostes an der Grenze der Nekrose des Knochens. Lebhafte Osteoblastensäume.

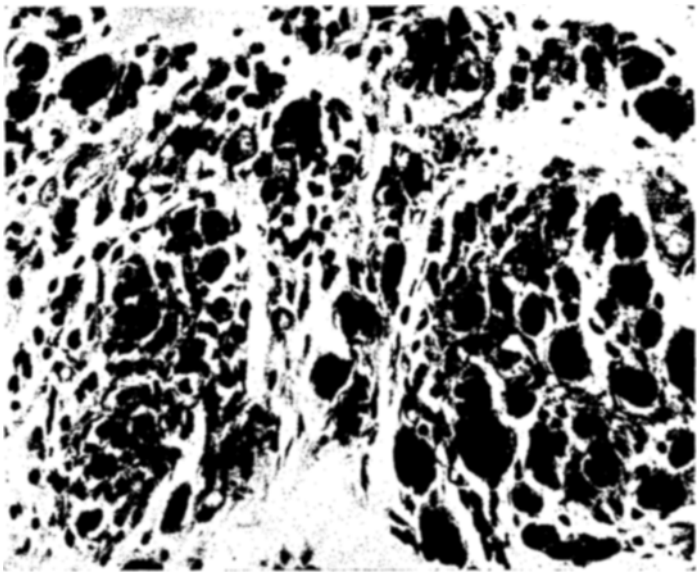


Abb. 3. Ratte I 5. Segment III. Atrophie der Muskelfasern.

besteht, erscheinen die Fasern trüb. Gelegentlich sieht man im Längsschnitt dann einen Verlust der Querstreifung und vereinzelt scholligen

Zerfall. Auch fettige Degeneration ist in solchen Fällen zu sehen (I 10, II 5). Jedoch treten diese Veränderungen gegen die Atrophie zurück. Nekrose und Atrophie kommen sowohl nebeneinander wie auch in verschiedenen Höhen vor.

VIII. Nerven. Man sieht häufig Veränderungen der Markscheiden. Bei leichteren Schäden besteht die Veränderung in einer Trübung, bei der die Markscheiden bei Fettfärbung nicht mehr scharf konturiert, sondern gequollen und verbreitert sind. Bei stärkerer Schädigung sind sie aufgelockert und fein- bis grobkörnig. Mitunter bilden sie größere

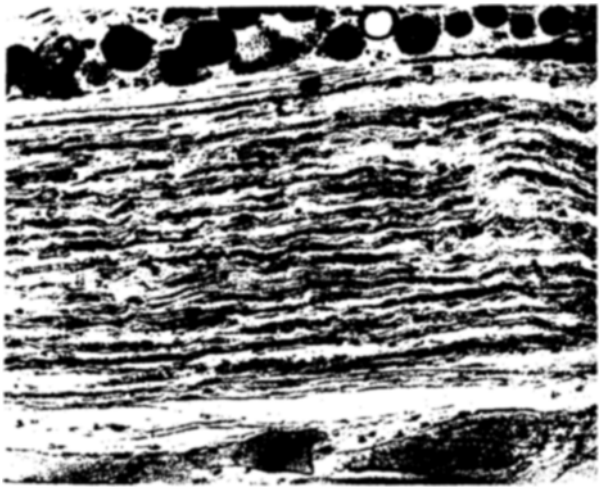


Abb. 4. Ratte I 10. Markscheidenzerfall in größerem Nervenast (Längsschnitt). Sudanfärbung.

mit Sudan stark färbbare Klumpen. Bei schwerster Schädigung sind die Markscheiden völlig zu kleineren und größeren Fettkörnchen zerfallen (I 5, 7, 10; II 5, 6; V 5). Es sind meist nicht alle Fasern eines Nerven betroffen, sondern nur einzelne, wobei die oberflächlicher liegenden bevorzugt sind. Die Veränderungen sind besonders auf den Längsschnitten gut zu sehen (Abb. 4).

IX. Blutgefäße. Venen und Capillaren sind stets stark gefüllt, häufig sogar deutlich erweitert (I 5, 10; II 4, 5, 6; III 10; IV 6; V 1, 5). Im Lumen sieht man dabei dicht zusammengepreßte rote Blutkörperchen, wodurch der Inhalt eine körnige Beschaffenheit annimmt. Die Gefäßwände sind infolge der starken Dehnung sehr dünn. In ihrer Muscularis sieht man gelegentlich Kernzerfall (I 5, 7; II 5, 6), jedoch sind in der Mehrzahl aller Fälle keine anatomischen Veränderungen an den Gefäßen zu sehen. So sieht man nur in einem Falle (I 9) eine Wucherung von Muskelfasern der Arterienintima. Auch dieses Bild ist nur auf einem

Schnitt zu sehen. In einem anderen Fall (II 4) zeigt sich eine umschriebene Endophlebitis (Abb. 5). Die Arterien sind meist kontrahiert

Abb. 5. Ratte II 4. Segment IV. Intimawucherung in größerer Vene. Subendotheliale Polsterbildung.

(Abb. 6). (I 10; II 5, 6; III 9, 10; IV 6; V 1, 4, 5.) Die elastischen Fasern sind nur bei schwerster totaler Nekrose verändert. Sie sind noch

Abb. 6. Ratte II 6. Segment III. Starke Kontraktion der Arterie. Gefältete Elastica int. Erweiterung der Venen. Wandverdünnung.

erhalten, aber deutlich körnig (II 4). Die Gefäßveränderungen sind also sehr gering. Endarteriitische Prozesse sind trotz der langen Versuchs-

dauer (bis zu 70 Tagen!) nicht aufgetreten. Thromben konnten nicht beobachtet werden. Nur in vereinzelten Fällen (I 7, 9), finden sich Gerinnsel ohne Zeichen vitaler Reaktion in einzelnen Gefäßen.

Das in den meisten Fällen auftretende Ödem ist meist ein zellfreies Transsudat, nur vereinzelt finden sich in größerer Menge Zellen in ihm. Es tritt schon bei verhältnismäßig kurzdauernder Kälteeinwirkung auf. Venen und Capillaren sind dann stets erweitert und prall gefüllt. Meist sind dabei aber keine Veränderungen an den Gefäßwänden zu sehen. In einzelnen Fällen nimmt es ein mächtiges Ausmaß an, und zwar besonders da, wo es zur Bildung einer Nekrose kam.

Die Entzündungserscheinungen sind sehr selten und gering (I 5; II 5, 6).

Bei der Besprechung der Frage der Empfindlichkeit der einzelnen Gewebe und der Reihenfolge, in der sich die gröberen Gewebsschädigungen entwickeln, muß berücksichtigt werden, daß die Haut der unmittelbaren Kälteeinwirkung am stärksten ausgesetzt ist. Es besteht also die Möglichkeit, daß bei ihr auch direkte Zellschädigungen eintreten, die in den tieferen Schichten der Gewebe kaum zu erwarten sind. Es ist immerhin möglich, daß die Vakuolenbildungen in den Zellen, die ja an ähnliche Befunde bei der Gewebsvereisung erinnern, wenigstens zum Teil Folge einer solchen direkten Kälteeinwirkung sind. Am deutlichsten ist die unterschiedliche Empfindlichkeit an der Ausbreitung der einzelnen Gewebsveränderungen nach der Schwanzwurzel zu zu erkennen. Dabei läßt sich eindeutig feststellen, daß vielfach in einzelnen Höhen die Epidermis und Cutis frei von größeren Veränderungen sind (von den Vakuolen in der Epidermis abgesehen), während das Knochenmark sich schon im Zustand der Nekrose, die Nerven in dem des Markscheidenzerfalles und die Muskeln sich gelegentlich im Zustand des Kernzerfalls, meist aber in dem einer Atrophie befinden. Rechnen wir weiter damit, daß die Haut im allgemeinen in ihrer Durchblutung schlechter gestellt ist als die tieferen Gewebsteile, z. B. Muskeln und Knochenmark, so wird die geringe Empfindlichkeit der Haut besonders deutlich, und für die praktische Beurteilung kann es unter Umständen von Bedeutung sein, daß auch beim Menschen Schädigungen der tieferen Gewebsteile auftreten, bevor solche an der Haut zu erkennen sind. Allerdings war es in unseren Rattenversuchen nur selten zu beobachten, daß gröbere Schädigungen der tieferen Gewebe vorlagen, wenn die Haut überhaupt nirgends, auch an der Spitze des Schwanzes, eine Nekrose erkennen ließ.

Will man die Gewebe ihrer Empfindlichkeit nach ordnen, so zeigen sich die Knorpelzellen am widerstandfähigsten. Es folgen dann Sehnen, Gefäße, Cutis, Epidermis, Knochen, Muskeln, Nerven, Knochenmark. Am Muskel findet sich zuerst Atrophie und erst bei stärkerer Schädigung, etwa dann, wenn Epidermisnekrosen auftreten, sieht man neben Atrophie auch Nekrose. Beim Knochenmark bestehen die ersten Reaktionen in

einer Zellwucherung bei Aktivierung des Endost und später erst wird das Knochenmark nekrotisch.

Für das Zustandekommen der beschriebenen Schädigungen, und zwar sowohl für ihre Schwere wie für den Zeitpunkt ihres Auftretens ist die Dauer der Kälteeinwirkung von entscheidender Bedeutung. Jedoch entspricht die Schwere der Veränderungen nicht genau der Versuchszeit. So waren bei der Serie I nach 130 Versuchsstunden gleichstarke Veränderungen zu sehen wie bei anderen Tieren nach 180 Versuchsstunden. Es besteht also ein recht starker individueller Unterschied in der Kälteempfindlichkeit bei den einzelnen Tieren. Denn die Versuchsanordnung war bei allen Tieren innerhalb einer Serie die gleiche. Auf diese Bedeutung der Empfindlichkeit wurde schon bei Besprechung der makroskopischen Erscheinungen hingewiesen. Die Versuche der Serie II zeigten, daß auch dem Intervall zwischen den einzelnen Versuchen, d. h. der mehr oder weniger rasch aufeinanderfolgenden Wiederholung der Kälteeinwirkung eine erhebliche Bedeutung zukommt. Auf diese Frage der Erholungsmöglichkeit wurde gleichfalls schon bei Besprechung der makroskopischen Ergebnisse hingewiesen.

Die beobachteten Veränderungen der einzelnen Gewebe bei den Tieren der Serien III—V weichen in keiner Weise von denen ab, wie sie bereits bei den Serien I und II beschrieben wurden. Der Unterschied zwischen den ersten beiden Serien und den folgenden bestand in der Anlegung einer venösen Stauung bei letzteren, so daß zu prüfen wäre, wieweit sich diese auf die erzeugten Gewebsveränderungen ausgewirkt hat. Daß eine langdauernde venöse Stauung von 14 Stunden ohne Kälteeinwirkung keine sichtbaren Veränderungen erzeugt, beweisen die Tiere der Serie III 1, 2, 4, 8. Außer einem mächtigen Ödem und mehrfachen Blutungen finden sich keine Abweichungen vom normalen Bild. Wurden die Schwänze im Anschluß an die Stauung der Kälte ausgesetzt, so zeigte sich, daß die Stauung ohne Einfluß auf die Veränderungen der Gewebe geblieben war. Von der Serie IV ist das gleiche zu sagen, wenn auch die Stauungserscheinungen bei der nur 7stündigen Stauung geringer waren. Bei den Tieren der Serie V waren die Veränderungen ebenfalls gleicher Art, wenn auch schwerer und häufiger als bei den Tieren der Serien III und IV. Im Vergleich zu Serie I und II ist also festzustellen, daß hinsichtlich des zeitlichen Auftretens und der Schwere der Veränderungen, die durch die Stauung bedingte zusätzliche Störung des Kreislaufes ohne wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der Erfrierung geblieben ist. Bei Serie III und IV hat man im Gegenteil den Eindruck, als habe sich die vor Beginn der Versuche angelegte und — bis zu 48 Stunden vorher — wieder gelöste Stauung im positiven Sinne ausgewirkt, denn bei diesen Tieren sieht man nach 150—200 Versuchsstunden noch keine so schweren Veränderungen, wie sie bei Serie I schon nach 130 Stunden zu finden sind. Diese Möglichkeit kann aber aus vorliegenden Versuchen nicht bewiesen

werden, da von beiden Serien nur 4 Tiere 100 und mehr Stunden in Versuch waren und die verschiedene Kälteempfindlichkeit der Tiere berücksichtigt werden muß. Zumindest kann man aber sagen, daß die Stauung in der durchgeführten Weise ohne Einfluß auf zeitliches Auftreten und Schwere der Veränderungen gewesen ist. Das gleiche ist von der Serie V zu sagen, obwohl hier die zusätzliche Kreislaufstörung in einer Stauung während der Versuche bestand.

Durch die makro- und mikroskopischen Befunde, über die vorstehend berichtet wurde, ist erwiesen, daß durch eine Kälteeinwirkung von geringen Graden Schädigungen aller Gewebe erzeugt werden. Die Bedeutung der vorliegenden Arbeit liegt darin, daß es gelungen ist, erstmalig durch derartig geringe Kältegrade eine Frostgangrän experimentell zu erzeugen. Von 31 Tieren der eigentlichen Kälteversuche zeigten 12 deutlich makroskopisch erkennbare Frostschäden, die über die Peristase hinausgingen und mikroskopisch als Gewebsnekrosen bestätigt wurden. Berücksichtigt man dabei, daß ein Teil der Tiere vorzeitig an Entkräftung oder allgemeiner Abkühlung zugrunde gegangen war, so kann man ohne Übertreibung den Schluß ziehen, daß es bei genügend langer Wärmeentziehung stets gelingt, unter den geschilderten Versuchsbedingungen eine Frostgangrän zu erzeugen.

Stellen wir die Frage nach den Ursachen, die zum Auftreten dieser Kältegangrän führen, so kann aus dem Ablauf der sichtbaren Reaktionen und den erhobenen histologischen Befunden doch einiges gefolgert werden. Zunächst hat sich gezeigt, daß die Einwirkung geringer Kältegrade von sehr langer Dauer sein muß. Die Ergebnisse der Serie II beweisen, daß die Schädigungen bis zum Auftreten einer Gangrän rascher eintreten und fortschreiten, wenn die Kältezufuhr ununterbrochen andauert. Es spielt also nicht nur die reine Zeit der Einwirkung, sondern auch die Möglichkeit der Erholung zwischen den Einzelabkühlungen eine wesentliche Rolle.

Als Ursache dieser Erfrierung ist eine Kreislaufstörung anzunehmen. Eine Vereisung der Gewebe wurde nie beobachtet. Auch die primäre Ursache in einer Änderung des Kolloidzustandes der Zellen zu sehen scheint hier nicht statthaft, denn dann hätten die proximalen Teile des Schwanzes, die der Kälte in gleicher Weise ausgesetzt waren, die gleichen Veränderungen wie die distalen aufweisen müssen. Es waren aber oberhalb der äußersten 4 cm des Schwanzes nur geringe oder gar keine Veränderungen der Gewebe zu finden. Die Bevorzugung des äußersten Gebietes des der Kälte ausgesetzten Teiles spricht vielmehr für eine durch Kreislaufstörungen bedingte Ernährungsstörung in diesem Gebiet. Demzufolge ist den Veränderungen an den Blutgefäßen die größte Aufmerksamkeit zu schenken. Vier verschiedene Ansichten über Gefäßveränderungen als Folge von Kälteeinwirkung werden von früheren Untersuchern genannt. Nach der zuerst von *Kriege* vertretenen Anschauung ist die

Thrombenbildung die Hauptursache für die bestehende Kreislaufstörung. Diese Anschauung muß auf Grund vorliegender Untersuchungen abgelehnt werden, denn sichere vitale Thrombosen konnten nie nachgewiesen werden.

Eine andere Ansicht, zuerst von *Rudnitzki*, später von *v. Manteuffel* auf Grund experimenteller Untersuchungen geäußert und später von *Goecke* und *Gruber* auf Grund klinischer Beobachtungen herausgestellt, geht dahin, daß es unter der Kälteeinwirkung zu Veränderungen der Arterien im Sinne einer Endarteriitis obliterans komme, die Anlaß der Kreislaufstörung werde. Auch diese Ansicht findet sich durch vorliegende Untersuchungen nicht bestätigt. Zwar fanden sich bei 2 Tieren leichte Veränderungen der Intima, die aber keinen Gefäßverschluß bedingten und für den Kreislauf höchstens eine zusätzliche Bedeutung hatten. In der Mehrzahl der Fälle mit Gangrän wurden organische Gefäßveränderungen vermißt. Die von *Goecke*, *Gruber* und anderen beobachteten Fälle von Spätgangrän, die von ihnen auf früher stattgefundene Erfrierungen geringer Grade zurückgeführt werden, brauchen in ihrer Deutung trotzdem nicht abgelehnt zu werden.

Die dritte und besonders in letzter Zeit vertretene Ansicht (*Jung* und *Fell*, *Leriche* und *Kunlin*, *Staemmler*, *Siegmund* u. a.) ist die, daß es unter der Kälteeinwirkung zu Kontraktionszuständen der Arterien kommt, die bei andauernder Kälte bestehen bleiben und schließlich zur Peristase und Stase und so zur Ernährungsstörung mit ihren Folgen führen. Dieser Auffassung entsprechen die hier gemachten Beobachtungen insofern, als die Arterien schon nach kurzer Dauer der Kälteeinwirkung ebenso wie in allen späteren Zeitabschnitten kontrahiert sind. Wodurch dieser anhaltende Kontraktionszustand der Arterien bedingt ist, ist vielfach erörtert worden. Man denkt an eine Nebennierenwirkung *(Conforti)*, an die Wirkung histaminähnlicher Substanzen *(Lucke)* oder hält sie für vasomotorisch bedingt (*Jung* und *Fell* u. a.).

Auf Grund der hier durchgeführten Untersuchungen, die keine stärkeren anatomischen Veränderungen an den Arterien und ihrem Inhalt zeigen, muß der Kontraktionszustand der Arterien, wie er auf allen zur histologischen Untersuchung angefertigten Schnitten zu sehen ist, als funktionell bedingt angesehen werden. Die Venen- und Capillardilatation wird von *Wieting* auf Gefäßparalyse zurückgeführt, welche Ansicht *Nägelsbach* ablehnt. *Staemmler* sieht sie als Peristase im Sinne *Rickers* an, *Siegmund* führt sie auf die Wirkung von im kältegeschädigten Gebiet entstandenen anormalen Stoffwechselprodukten zurück. Er läßt die Frage offen, ob die anhaltende Arterienkontraktion Ursache oder Folge der Stase ist. Daß der Kontraktionszustand aber keine Folge der Stase sein kann, zeigt das Ergebnis der Serie V. Denn da die Schwänze der Tiere dieser Serie mit angelegter venöser Stauung der Kälte ausgesetzt wurden, hätten sie, wenn die anhaltende Arterienkontraktion erst eine

Folge der Stase wäre, nach einer Zeit der Blässe, bedingt durch die primäre Arterienkontraktion, im weiteren Verlauf des Versuches ein erhebliches Stauungsödem bekommen müssen. Die Schwänze behielten aber stets ihren Umfang bei, also mußte die Blutzufuhr von Beginn der Kälteeinwirkung und andauernd bis zu ihrem Ende herabgesetzt sein. Nur im Verlauf späterer Versuche zeigten sie eine geringe Schwellung, die aber nicht über das Maß dessen hinausging, wie es bei den Tieren der Serie I zu sehen war.

Auch die vierte Ansicht über die primäre Ursache der Kreislaufstörung, die von *Hempel* genannt wurde, und nach der Gewebshypertonie durch osmotische Schwellung den Kreislauf verlegt, ist auf Grund der vorliegenden Versuche abzulehnen. Denn dabei würde wahrscheinlich eine stärkere Kompression der Gefäße eintreten.

Während des peristatischen Zustandes kommt es zur Bildung eines Ödems, das dann noch zur weiteren Behinderung des Kreislaufes beitragen mag. Das Ödem ist zunächst als reines Transsudat zu betrachten. Nur selten waren Erscheinungen zu beobachten, die für eine entzündliche Entstehung des Ödems sprechen. Überhaupt waren die von früheren Untersuchern so häufig gemachten Beobachtungen über entzündliche Veränderungen als Folge von Erfrierungen nur in geringem Ausmaße zu bestätigen. Das erklärt sich wohl ungezwungen damit, daß die Tiere beim Auftreten der ersten schweren Gewebsschäden getötet wurden.

Zusammenfassung.

Es konnte in der vorliegenden Arbeit also der Beweis erbracht werden, daß durch Anwendung geringer Kältegrade von 0 bis —4° bei langer Dauer und häufiger Wiederholung der Kälteeinwirkung eine lokale Erfrierung mit Schädigung aller Gewebe bis zum Auftreten einer echten Kältegangrän erzeugt werden kann. Das Maß der Schädigung und der Zeitpunkt des Eintretens derselben ist abhängig von der Dauer der Kälteeinwirkung, vom Intervall der Wiederholung und von der individuellen Kälteempfindlichkeit. Ursache der Schädigung ist eine Ernährungsstörung durch Kreislaufbehinderung infolge anhaltenden funktionellen Kontraktionszustandes der Arterien und peristatischen Zustandes der terminalen Strombahn in dem der Kälte ausgesetzten Gebiet. Über den Einfluß zusätzlicher örtlicher Kreislaufbehinderung kann nichts Sicheres ausgesagt werden.

Literaturverzeichnis.

Ceelen: Arch. klin. Chir. **173**, 742 (1932). — *Champy, Giroud* u. *Coujard:* Z.org. Chir. **100**, 395 (1940). — *Conforti:* Giorn. Med. mil. **68**, 132 (1920). — Z.org. Chir. **8**, 443 (1920). — *Flörcken:* Erg. Chir. **12**, 166 (1920). — *Fuerst:* Beitr. path. Anat. **24**, 414 (1898). — *Goecke:* Virchows Arch. **266**, 609 (1927). — *Gruber:* Beitr. path.

Anat. **84**, 155 (1930). — *Hagelstam:* Nord. med. Ark. (schwed.) **1939**, 2418/22. — Z.org. Chir. **96**, 73 (1940). — *Hempel:* Dtsch. Z. Chir. **238**, 736 (1933). — *Hitschmann* u. *Wachtel:* Fschr. Röntgenstr. **27**, 621 (1921). — *Hochhaus:* Virchows Arch. **154**, 320 (1898). — *Hodara:* Mh. Dermat. **22**, 445 (1896). — *Jung* u. *Fell:* Dtsch. Z. Chir. **255**, 249 (1942). — *Kriege:* Virchows Arch. **116**, 64 (1889). — *Lauenstein:* Zbl. Chir. **1913**, 951. — *Leriche* et *Kunlin:* Mém. Acad. Chir. Par. **66**, 196 (1940). — Z.org. Chir. **99**, 156 (1940). — *Levin* i *Khalezkaya:* Arch. biol. Nauk. (russ.) **60**, 15. — Z.org. Chir. **102**, 631 (1941). — *Loos:* Zbl. Chir. **1941**, 449. — *Lucke:* Handbuch der inneren Medizin, III. Aufl., Bd. 6/1. 1942. — *Manteuffel, Z. von:* Zbl. Chir. **1902**, 65. — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **10**, 343 (1902). — *Marchand:* Krehl-Marchand — Handbuch, Bd. 3. 1915. — *Meyer* u. *Kohlschütter:* Dtsch. Z. Chir. **127**, 518 (1914). — *Nägelsbach:* Dtsch. Z. Chir. **160**, 205 (1920). — *Natus:* Virchows Arch. **199**, 1 (1910). — *Oesterland:* Veröff. Heeressan.wes. **67** (1923). — *Pyro:* Z. Kreislaufforsch. **9/10**, 305 (1936). — *Rischpler:* Beitr. path. Anat. **28**, 541 (1900). — *Rudnitzki:* Wratsch (russ.) **1899**, 44. — Zbl. Chir. **1900**, 237. — *Salinger:* Münch. med. Wschr. **1932 I**, 828. — *Schade:* Z. exper. Med. **7**, 275 (1919). — *Siegmund:* Münch. med. Wschr. **1942 I**, 827. — *Sonnenburg* u. *Tschmarke:* Neue deutsche Chirurgie, Bd. 17. 1915. — *Staemmler:* Zbl. Chir. **1942**, 1757. — *Ullmann:* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 4/1. 1932. — *Uschinski:* Beitr. path. Anat. **12**, 115 (1893). — *Volkmann:* Beitr. path. Anat. **12**, 233 (1893). — *Weidenfeld* u. *Pulay:* Wien. med. Wschr. **1915 I**, H. 7. — *Wieting:* Zbl. Chir. **1913**, 593. — *Winternitz:* Med. Klin. **1917 I**, 239. — *Welcker:* Zbl. Chir. **1913**, 1625, 1769. — *Zuckerkandl:* Beitr. path. Anat. **101**, 594 (1916).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. med. *Staemmler*].)

Über Veränderungen im endokrinen System bei experimenteller örtlicher Erfrierung.

Von

Zenko Iwanow Zenow.

Mit 3 Abbildungen [6 Einzelbilder] im Text.

(Eingegangen am 9. August 1943.)

Über das Verhalten der innersekretorischen Drüsen bei allgemeiner Abkühlung ist bis jetzt nur wenig bekannt. Von vornherein ist anzunehmen, daß die endokrinen Drüsen bei den allgemeinen Stoffwechselstörungen, die die Unterkühlung für den Organismus auslöst, in Mitleidenschaft gezogen werden und sich diesem Zustand anzupassen oder ihn zu beheben suchen, indem sie ihre Funktion mehr oder minder den Umständen angleichen.

Diese Funktionsänderungen der innersekretorischen Drüsen festzustellen, birgt besondere Schwierigkeiten in sich, da das jeweilige funktionelle Verhalten nur schwer biologisch oder histologisch zu erfassen ist. Deshalb erscheint es wohl erklärlich, daß über solche Funktionsänderungen bzw. Funktionssteigerung der Nebenniere und Schilddrüse bei allgemeiner Abkühlung bisher im ganzen wenig bekannt geworden ist, und daß die Wirkung der örtlichen Erfrierung auf die innersekretorischen Drüsen bis jetzt überhaupt nicht untersucht wurde.

Die Frage nach dem Einfluß der Nebenniere auf die Wärmeregulation beschäftigte schon *Cramer* (1919), der zeigte, daß bei Mäusen unter starker Kälteeinwirkung ein Schwund der chromierbaren Granula auftrat; 1926/27 machte *Cannon* auf eine akute Adrenalinausschüttung bei Katzen unter Einfluß kalter Außenluft oder bei Aufenthalt in einer Kühlkammer bei 5° oder durch Eingießen kalten Wassers in den Magen aufmerksam. 1925 bestätigte *Vincent* an weißen Ratten die Untersuchungen *Cramers*. *Staemmler* (1930) zeigte in seinen Experimenten am Nebennierenmark, daß bei Allgemeinabkühlung des Organismus das Mark mit so stark erhöhter Ausschüttung und Produktion von Adrenalin antwortet, daß es zu einem Erschöpfungszustand kommen kann. Daraus leitete er die Vermutung ab, daß diese Erschöpfung der Leistung des Markes sicherlich mit für den Tod des Tieres in der Abkühlung verantwortlich zu machen ist.

Mit der Erkenntnis der Lebensnotwendigkeit der Nebennierenrinde mußte auch diese bei der allgemeinen Abkühlung mit in Betracht gezogen werden. Es ergaben sich nach der Physiologie der Nebennierenrinde Anhaltspunkte, daß die Hormone der Nebennierenrinde auch entscheidend für die Wärmeregulation sind.

1913 wiesen *Döblin* und *Fleischmann* darauf hin, daß nach Entfernung einer oder beider Nebennieren entweder eine spontane oder eine durch niedrige Außentemperatur auslösbare Unterkühlung wesentlich leichter eintritt als beim normalen Tier. *Verzar* machte (1939) auf die Möglichkeit eines Ausgleiches dieser Störung der Wärmeregulation durch Nebennierenpräparate aufmerksam. Das Verhalten der Nebennierenrinde unter Einwirkung starker Kälte rief besonderes Interesse hervor und wurde von *Müller* und *Rotter*, *Kloos* und *Carow* an den Nebennieren der Unterkühlungstodesfälle und von *Pichotka* im Tierexperiment an Meerschweinchen geprüft und dadurch eine 1932 von *Meixner* gemachte Beobachtung bestätigt. *Büchner* berichtete in einer zusammenfassenden Übersicht über diese Versuche.

Mit der Möglichkeit, aus dem histologischen Bilde etwas über das funktionelle Verhalten der Rinde auszusprechen, konnte eine richtige Deutung der angeführten Befunde und Beobachtungen durchgeführt werden. Ein derartiger Versuch nach den neuen Erkenntnissen ist erstmalig 1937 von *Eger* unternommen worden. Durch Kochsalzentzug nach *Gilmann* und *Rigler* führte er den Zustand einer experimentellen Nebenniereninsuffizienz herbei. Unter der Voraussetzung, daß die Nebennieren diesen Zustand durch erhöhte Funktion auszugleichen suchten, wurde die Nebenniere histologisch betrachtet und ein Lipoidschwund mit eigentümlicher Vakuolenbildung besonders in den äußeren Fascikulataschichten festgestellt. Diese Veränderung wurde als erhöhte Ausschüttung mit erhöhter Bildung des Hormons gedeutet und dabei besonders das parallele funktionelle Verhalten von Nebennierenrinde und -mark hervorgehoben. In späteren Untersuchungen wurden die Nebennierenbefunde bestätigt und erweitert. Diesmal ging *Eger* von der Vorstellung aus, die *Verzar*, *Britton* und Mitarbeiter anführten, daß bei Zuckerresorption an dem Zuckerauf- und -abbau die Nebennierenrinde aktiv beteiligt sei. Durch besondere Versuchsbedingungen — durch Belastung des Zuckerstoffwechsels — wurde die Nebennierenrinde in einen Zustand erhöhter Funktion gesetzt und dabei wiederum das Bild der Nebennierenrinde histologisch untersucht.

Eger machte besonders auf den Lipoidschwund und auf die Bildung größerer, eigentümlich heller Zellen aufmerksam, die er als aktive Zellen bezeichnete und die vermutlich durch vermehrtes Vorkommen eine erhöhte Aktivität der Rinde anzeigen.

Kurz vorher hatte *Tonutti* über die gleiche Frage in experimentellen Untersuchungen Stellung genommen und gezeigt, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen sich Veränderungen in der Glomerulosa und Retikularis entweder in Form einer Schrumpfung oder Entfaltung abspielen. Er nannte diese beiden Rindenschichten Transformationsfelder und sprach von regressiver und progressiver Transformation. Auf Grund seiner Untersuchungen kam er zur Ansieht, daß progressive Transformation einen Zustand erhöhter Anforderung an die Nebennierenrinde bedeutet.

Veränderungen der Schilddrüse bei Allgemeinabkühlung beschrieben erstmalig *Boldyreff* (1913) und *Nyffenegger* (1921); sie sahen eine beträchtliche Störung der Wärmeregulation nach Schilddrüsenentfernung bei Hunden und Katzen. Später wiesen *Spöttel* (1929), *Riddle* (1930), *Groebbels* (1930), *Watzka* (1934) und *Woitkewitsch* (1935) auf die jahreszeitlichen Schwankungen im Schilddrüsenbau von Säugern und Vögeln hin, die sich im Sommer in Kolloidreichtum und flachem Follikelepithetik, im Winter in Kolloidarmut und hohem Epithel äußern; Befunde, die von *Cramer* (1916), *Kenyon* (1933) und *Baillif* (1937) bei starker Abkühlung auf die Schilddrüsen geprüft und ebenfalls erhoben wurden. Für die entscheidende Mitwirkung der Schilddrüse bei der Wärmeregulation setzten sich in neuester Zeit *Mansfeld* und seine Mitarbeiter ein. *Büchner* (1943) äußerte sich dahin, daß die Schilddrüse im Dienst der erhöhten Wärmebildung aktiviert wird, wenn der Organismus über längere Zeit bei kompensierter oder gering dekompensierter Wärmeregulation einer niedrigen Umwelttemperatur ausgesetzt wird."

Nach dem bisher Gesagten zeigt sich also eine Funktionssteigerung bzw. eine besondere Funktionsbelastung der Schilddrüse bei Allgemeinabkühlung.

Im Rahmen von Untersuchungen des hiesigen Instituts über die Folgen *örtlicher* Abkühlungen lag nun die Frage nahe, ob auch bei diesen Reaktionen der genannten endokrinen Drüsen nachweisbar wären. Über die örtlichen Wirkungen auf die abgekühlten Rattenschwänze hat *Böttcher*[1] berichtet.

An der Nebenniere sollte vor allen Dingen neben der Auswertung des Markes nach den von *Staemmler* herausgearbeiteten Richtlinien die Rinde untersucht und ihr funktionelles Verhalten nach den früheren Befunden von *Eger* betrachtet werden.

Darüber hinaus sollte die Untersuchung die Angaben *Tonuttis* auf ihre Anwendbarkeit unter diesen Bedingungen prüfen und sie vielleicht mit den Ergebnissen von *Eger* in Einklang bringen. In unserer Arbeit wurden auch die Schilddrüsen einer näheren Prüfung unterzogen in der Annahme, daß sich auch bei örtlicher Abkühlung Veränderungen im Epithel und der Kolloidmenge bemerkbar machen müßten.

Material und Methodik.

Als Versuchstiere wurden männliche Ratten verwandt, weil bei ihnen Mark und Rinde unter normalen Verhältnissen ein recht gleichmäßiges Bild bieten. Es wurden von uns Abkühlungen an 50 Tieren vorgenommen. Die Versuche gingen folgendermaßen vonstatten: In 6 Serien wurden die Schwänze unter den von *Böttcher* mitgeteilten Versuchsbedingungen verschieden lange Zeit in Eis gehalten bei morgentlicher und abendlicher Temperaturkontrolle. Serie I—V umfaßt die Versuchstiere von *Böttcher*. Es sei auf seine Versuchsanordnung verwiesen. Serie VI enthält 12 Tiere. Sie wurden alle 3mal 24 Stunden mit 2 Stunden Futterpause täglich in Eis gehalten. Die überlebenden Tiere wurden am Ende des 3. Versuchstages getötet („Fortlaufende Abkühlung"). Die Nebennieren und Schilddrüsen wurden nach Tötung der Tiere untersucht.

Nebenniere. Zur Fixierung der Nebennieren von Serie I—V wurde teils Formol, teils *Müller*sche Flüssigkeit verwendet (3 Tage Brutschrank bei täglichem Flüssigkeitswechsel; am 4. Tage wurde die gleiche Menge Formol zugegossen). Bei Serie VI wurden die Nebennieren in Formol und 5%iger Kaliumbichromatlösung eingelegt. Zur Einbettung diente Paraffin. Die Sudanfärbung wurde am Gefrierschnitt ausgeführt. An Färbemethoden gelangten zur Anwendung: Sudan, Azan, Hämatoxylin, Eosin, Tannin, Eisennachweis nach *Tirmann-Schmelzer*, Giemsafärbung und Toluidinblaufärbung. Außerdem Untersuchung ungefärbter Präparate. Um zu einem umfassenden Bilde aller Veränderungen zu gelangen, war die Vielzahl der angewandten Methoden unentbehrlich. Sie ermöglichten eine möglichst genaue Einsicht in die jeweilige Beschaffenheit und Größe der Zellen, das Verhalten des Bindegewebes, des Lipoid- und Eisengehaltes und das Verhalten des Nebennierenmarks. Auf Grund dieser Untersuchungen kann eine Beschreibung der sicher zu beurteilenden mengenmäßigen und gestaltlichen Veränderungen in Rinde und Mark innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen erfolgen.

Schilddrüse. Die Schilddrüsen wurden in Formol fixiert und in Paraffin eingebettet. Zwecks Darstellung der Follikelepithelien und des Kolloids wurde die Hämatoxylin-Eosinfärbung zur Anwendung gebracht.

[1] *Böttcher:* Virchows Arch. **312**, 464 (1944).

Beschreibung der Ergebnisse.

I. Nebenniere. Es wird nur ein Beispiel genauer dargestellt, im übrigen zusammenfassend über die Befunde und einzelnen Versuchsreihen berichtet.

Serie I. Tier 9. „Unterbrochene Abkühlung". Gewicht 110 g. Versuchsdauer: 440 Stunden. Temperatur: A. T. 38,1, E. T. 36,6.

Bei der *Sudanfärbung* ist die Glomerulosa deutlich als orangeroter Ring sichtbar. Fast alle Zellen dicht mit sudanophilen Substanzen in mittleren, auch feineren Tröpfchen angefüllt. Die Zellen oft so dicht beladen, daß feinere Fettstruktur kaum oder gar nicht erkennbar und die Fettmassen fast homogen erscheinen. In ganzer Ausdehnung scharfe Absetzung des Glomerulosaringes gegen die Zwischenzone bzw. Fasciculata. Verbindungsstraßen zwischen der orangeroten Glomerulosa und der mattbräunlichen Fasciculata nur stellenweise angedeutet. Der Fettgehalt der Fasciculata verstärkt sich ein wenig in den retikularisnahen Partien; aber gegenüber der Glomerulosa auch noch gering. Die Zellkerne der Fasciculata kräftig blau. Protoplasma in der überwiegenden Mehrzahl der Zellen nicht allzu dicht, fein bräunlich getüpfelt, oft im ganzen Zelleib; in manchen Zellen nur mehr oder weniger dichte Tröpfcheneinlagerung. Keine ganz leeren Zellen; dagegen ziemlich zahlreich solche mit einem hellen, zum Teil feingekörnten Protoplasma, die groß und rund gegenüber benachbarten Zellen erscheinen, die dann schmal und mit einem dichteren Protoplasma ausgestattet sind. Solche hellen und dunklen Zellen in größeren Strängen und Balken entsprechend den Faszikeln der Mittelzone. Vakuolen fehlen. In der von Fett nahezu freien Retikularis vereinzelte gröbere Lipoidschollen. Bei der *Azanfärbung* erscheint die Kapsel nicht besonders kräftig, eher dünn, aus langen, feineren, ziemlich dicht nebeneinander gelagerten Faserzügen. Wenig Kerne. Einzelne sehr weite Capillaren. Kapseloberfläche glatt, nur ab und zu ein wenig aufgesplittert. Feine Bindegewebsabzweigungen in die Glomerulosa in ungefähr gleichen Abständen; bezirkweise fehlen sie fast; sie verlaufen seitlich entlang den Glomeruli; manche verlieren sich bald, manche erst in der Fasciculata. Dadurch bandartiges Bild der Glomeruli. Keine ganz bindegewebsumhüllten Ballen. Fasciculata bindegewebsarm; Retikularis bindegewebsfrei. Ziemlich starker Kernreichtum, besonders der Retikularis. Glomerulosa- und Retikulariskerne etwas kräftiger als die der Fasciculata. Am zartesten das Glomerulosaprotoplasma. In allen Schichten verschieden große und -geformte Kerne. Die kleineren dunkelblau. Ganz rund und scharf begrenzt nur wenige; immer wieder kleinere, runde, längliche auch polygonale, gezackt- und unscharf umrandete, diese wie geschrumpft.

Tanninfärbung. Tannophilie in allen Schichten mit geringer Abnahme von der Retikularis. Glomerulosa und äußere Fasciculata verhältnismäßig licht. Wieder Verstärkung in der äußeren kapselbenachbarten Glomerulosa. In der am meisten tannophilen Retikularis sehr viele dicht graugetüpfelte Zellen. Andere dunklere mit homogengrauen Massen oder fast schwärzlichem groben Inhalt. Mehrzahl der Zellen mit bald mehr, bald weniger kleinsten, kleinen, mittleren auch größeren Vakuolen, sehr oft reihenartig randwärts oder um den Kern. In den nur wenig hellergrauen Bezirken Fasciculatastränge aus Zellen mit ebenfalls dichteren oder lockeren Mengen grauer Tüpfel, auch, seltener, Schlieren und Schleiern und Vakuolen verschiedener Ausdehnung. Die äußeren dunkelgrauen Retikulariszellen größtenteils mit Schlieren.

Eisennachweis. Größere Herde der Glomerulosa. Mehrere in der Zwischenschicht und äußeren Fasciculata. Spuren in der Retikularis.

Chromierung. Aufgelockertes, fast gleichmäßig hellgrünes aus kleineren und größeren zusammenhängenden Inseln bestehendes Mark mit einzelnen randständigen,

kleinen, dunkelgrünen Herden. Außer blauen meist kleinere und größere verschieden grüne Kerne; einzelne erscheinen isoliert. Kleinste Vakuolen nur bei starker Vergrößerung. Mäßige Chromaffinität.

Bei übersichtlicher Betrachtung der *ganzen Serie I* mittelstarker Lipoidgehalt in Glomerulosa und Fasciculata ohne Betonung der Zwischenzone mit nur schwachen Lipoidstraßen. Im allgemeinen Fasciculata- und Glomerulosazellen gleich lipoidreich. Bei R 3 und R 9 Glomerulosa sudanophiler. Stellenweise hellere Bezirke mit lipoidärmeren oder -freien Zellen; etwas auffallender in den zentralen Fasciculatapartien. Fett meist feinkörnig; oft Struktur durch große Dichte nicht unterscheidbar. In anderen Zellen gröbere Tröpfchen, kleinere und mittlere Schollen. Retikularis ziemlich fettarm. Gewisse Einheitlichkeit durch schwache bis mittlere Kapseln von gewisser Derbheit bei Azanfärbung. Fast überall Zersplitterung und mäßiger Kernreichtum bei Mangel in größeren Zonen. Manchmal zarte Faserabgänge in Glomerulosa, auch Fasciculata; manchmal scharfe Absetzung der Kapsel ohne Faserabzweigungen. Die faserbegrenzten Glomeruli länglich. Selten konzentrisch umfaßte Ballen (R 7, R 10). Fasciculata bindegewebsarm, Retikularis frei.

Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung verschiedene Zelldichte und unterschiedlicher Kernreichtum der einzelnen Schichten. Außer bei R 7 immer scharf abgesetzte Glomerulosa. R 9 und R 10 kräftiger eosinfärbbar und kernreich, besonders Retikularis, bei Wechsel von großen runden und kleineren, unregelmäßigeren, dichter gefärbten Kernen.

Bei Tanninfärbung nur mittlere bis geringe Tannophilie, am meisten der Retikularis; mehr oder minder in der Fasciculata, manchmal bis zur Glomerulosa reichend, die immer tannophob, abnehmend. Verschiedene Verteilung der tannophilen Substanz. Manchmal gleichmäßig mittelgraue Tönung; manchmal rasche Intensitätsabnahme von Mark- bis Kapselgrenze; manchmal ungleiche Verteilung zonenweise. Schwärzliche Massen in der Retikularis ohne mögliche Strukturdifferenzierung. Auch Schlieren und Schleier. Enger Wechsel dichter gefüllter und leererer Zellen mit und ohne Vakuolen. Eisen nur in Spuren.

Außerordentliche Übereinstimmung des Markbildes in der Versuchsreihe bei der Chromierung. Ziemlich einheitlich bräunlichgrün; weite Blutgefäße. Mittlere bis feine Granulierung und kleine bis kleinste Vakuolisierung. Kerne matt- und kräftigolivgrün.

Versuchsreihe II. Sehr starker Lipoidgehalt; entweder der Glomerulosa oder der Fasciculata unter Abnahme nach der Retikularis, manchmal bis zur Markgrenze reichend. Vereinzelt wenig deutliche Brückenbildung der Zwischenzone; bei anderen reichlich diffuse Beladung ohne Grenzzone. Nur ausnahmsweise mittelstarkbesetzte und leere Zellen. Fettkleckse, -schollen, verschiedene Tröpfchen, verwischte Feststruktur überall.

Sehr zarte dünne, auch breitere und derbere Kapseln. In den lockeren Partien mehr Kerne. Feinere und kräftigere Bindegewebszüge in der Glomerulosa unter seitlicher oder, selten, konzentrischer Abschließung von Ballen.

Die eosingefärbten Zellen am häufigsten in den Fasciculataschichten. Keine Kleinzellenzwischenschichten. Die Fasciculatazonen schmal. In allen Schichten Überwiegen der Kerne von normaler Größe, Form und Konturierung. Auch Degenerationsformen: oval, sichelartig, gezackt.

Keine besondere Tannophilie. R 4 so gut wie tannophob, fast auch R 2. Gleichmäßige Abnahme der Tannophilie bis in die Fasciculata. Auch einzelne bandartige Anhäufungen oder zerstreute tannophile Zellen mit unregelmäßiger Vakuolenbildung. Schwärzliche Gebilde fehlen.

Eisen selten, in allen Schichten.

Mangelhafte Chromierbarkeit. Ein nur blasses, äußerst selten von kräftiger Tönung unterbrochenes Grün. Bei im wesentlichen gleichmäßiger Protoplasma-

bzw. Granulaausfärbung Unterschiede der Farbintensität von Zellen oder Zellkomplexen kaum erkennbar. Recht schwankender Vakuolengehalt. Sehr groß bei R 2; hier auch Vakuolen von auffallender Ausdehnung. Kernreichtum; meist olivgrün.

Versuchsreihe III. Ziemliche Fettbeladung der Fasciculata und Glomerulosa bei genauer Trennung voneinander durch kleinerzellige Zwischenzone mit nur mittelmäßig und schwächer beladenen Verbindungsdämmen. Glomerulosa: Fett vorwiegend grobtropfig und klecksig. Fasciculata: Fettgehalt stärker, diffus und dicht, aber stellenweise von vakuoligen, helleren Zellen unterbrochen. Retikularis ganz gering beladen oder frei.

Bei Azanfärbung ungefähr gleiche Kapseln sehr dünn, aus wenigen locker oder dichter gelagerten Bindegewebsschichten. Nur wenig Faserzüge seitlich der Glomeruli. Capillaren nicht reichlich. Ganz bindegewebsarme Fasciculataschichten.

Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung kernreichere Zwischenschichten mit wiederholter Kettenbildung. Die Zellen aller Schichten von fast gleichem Aussehen und kaum degeneriert.

Nirgends ausgesprochene Tannophilie bei schwankendem Gehalt an tannophilen Substanzen unter Bevorzugung der Retikularis und benachbarten Fasciculata. Durch ungleichmäßige Tannophilie der Fasciculatazellen unterbrochenes Bild der einzelnen Fascikel. Tönung durchschnittlich mittelgrau. Immer wieder feine Vakuolen. Nur mit Ölimmersion Spuren von Eisen.

Außer bei R 1 und R 9 mit geringer Chromierbarkeit mittlere Chromaffinität und außer bei R 1 und R 8 großer Reichtum an Vakuolen verschiedenster Ausdehnung. In den hellen Markpartien unterschiedlich große, kräftiger grüne Herde. Kerne hell- und dunkelolivgrün, meist mittelständig, ab und zu randwärts gedrängt und sichelförmig.

Versuchsreihe IV. Im allgemeinen Glomerulosa nur gering, Fasciculata durchgehends mittelreich lipoidbeladen. Allmählicher Übergang in die fettarme oder fast fettfreie Retikularis mit wieder mäßiger Lipoidzunahme in Marknähe bei einigen Tieren. In den Glomerulosazellen mäßig viel feinere und gröbere Tröpfchen; oft ganz helle Fasciculatazellen mit aufgelockertem Protolplasma mit hellen, großen Kernen im Gegensatz zu mittel- und dunkelblauen, kleinen, kollabierten, mehr länglichen Zellen mit kleinen dunkelblauen Kernen. Helle und dunklere Zellen teils vermischt teils hintereinander in den Fascikeln. Fett der dunklen Zellen dicht. Retikularis mit Schollen und Klecksen. Bei R 6 mit geringem Fettgehalt helle und dunkle Zellen besonders zahlreich. R 2 fast normal.

Von den dünnen bis mittelbreiten Kapseln nur geringe oder gar keine Faserabgabe in die Glomerulosa. Alle durch dichtliegende Bindegewebszüge fest, straff, scharf glomerulosawärts abgesetzt.

Kein übermäßiger Kerngehalt außer bei Tier 6 mit Kernreichtum. Keine Zwischenschichten. Überwiegen der Normalkerne.

Außer bei R 4 mit starker Tannophilie nur mittelmäßige und geringe unter Bevorzugung der Retikularis bzw. Abnahme in Fasciculatamitte. Fehlen von Schlieren und dichten Anhäufungen von dunkleren Zellen. Vorherrschen der hellen Zellen. Außer bei R 4 und R 6 kein Eisen.

Nur mäßige, sogar schwache Chromierung bei reichlicher Vakuolisierung von mittlerer, kaum ausgedehnterer Größe der Vakuolen.

Versuchsreihe V. Auffällig durch das Hervortreten der Glomerulosa als deutlicher, orangeroter Ring gegenüber der ziemlich spärlich mit Lipoiden versehenen dunkel- oder mittel- und graubräunlichen Fasciculata. Mittlere Fasciculataanteile relativ mäßig sudanophil. Nur vereinzelt helle, sonst dunkle, geschrumpfte, klein- und dunkelkernige Zellen. Neben feintropfigem Fett in der Retikularis etwas gröbertropfiges. Bei Tier 6 ziemlich gleichschwache Lipoidbeladung aller Schichten, meist kleinere, braune Zellen.

Alle Kapseln dünn, ziemlich gleichmäßig, nur wenig aufgesplittert, aus ziemlich dichtliegenden Faserzügen. Wenig Kerne. Nur bei Tier 4 unbedeutende Bindegewebsfortsätze glomerulosawärts.

Gewisser Kernreichtum bei mittlerer bis kräftiger Eosinfärbbarkeit, besonders der Glomerulosa bei R 1, der Fasciculata bei R 5. Bei R 6 angedeutete Kleinzellenschicht. Überall Degenerationsformen, häufiger oder seltener.

Mittlerer bis großer Reichtum an tannophilen Substanzen; die Retikularisschichten mit ziemlich erheblichen schwärzlichen Massen und in den meisten Zellen der Fasciculata feine graue Granula, besonders bei R 5. Mittelmäßig tannophile Glomerulosaschichten. In allen Schichten mehr oder weniger verschieden große Vakuolen. Eisen negativ.

Geringe Chromaffinität. Schwer erkennbare Vakuolen im hellgrün granulierten Protoplasma. Nur bei R 6 etwa gleich groß wie die hellen oder dunkleren olivgrünen Kerne.

Versuchsreihe VI. Mittlerer Fettreichtum der Fasciculata, etwas geringer bei R 7. Auffallende Fettarmut der Retikularis und der Glomerulosaschichten; diese bei R 5 fettfrei. Glomerulosa: Feine bis mittlere Tröpfchen in schwach- bis mittelsudanophilen Zellen. Leere und hellere, große, blasige neben dunkleren bräunlichen bis braunen, zusammengefallenen Fasciculatazellen. Ihre Kerne entsprechend. Feines bis mitteltropfiges, bei R 9 und R 12 auch strukturloses Fett. Von R 7 mit nur weniger hellen Zellen fließender Übergang zu R 3 und R 6 mit geringer Anzahl heller Zellen bei Überwiegen der dunklen mit kräftigblauen Kernen. Kleine und mittlere Tröpfchen mäßiger Menge wie in der Glomerulosa. Fettarme Retikularis mit kleinen bis mittleren Tröpfchen und Schollen. Bei R 2 Lipoidreichtum der Glomerulosa und Fasciculata; sämtliche Zellen mit zarten und mittleren Tröpfchen, Schollen und Klecksen vollgestopft. Retikularis ebenfalls fettarm.

Mittelbreite Kapseln verschiedener Dichte bei R 1, R 2, R 4, R 6 und R 11 aus feinen, langen bei R 4 etwas welligen Faserzügen. Außer bei R 1 verschieden lange Abästelungen an die Seitenränder oder um die Glomerulosaballen. Bei R 10 und R 12 nur sehr dünne, feinzügige Kapseln mit zarten Abästelungen. Bei R 3 und R 8 mäßig dicke, derbe, dichte Kapseln mit kurzen, kräftigen Zweigen. Auffallend breite, derbe Kapsel bei R 5 mit Abzweigungen seitlich, fest und ganz um die Glomeruli.

Mittlerer, mäßiger und geringer Kernreichtum, am meisten stets der Retikularis, von nicht einheitlicher Form und Tönung. Normal- und Degenerationsformen gemischt. Mittlerer bis großer Kerngehalt bei R 1, R 6, R 8, R 9, R 12; sehr großer bei R 7 und R 11. Mengenwechsel zwischen hellen und dunklen Kernen unterschiedlich bei den einzelnen Tieren und einzelnen Schichten.

Mittelstarke, bei R 7 etwas auffälligere, Tannophilie der Fasciculata und ausgesprochene der Retikularis. Glomerulosa oft ziemlich tannophil. Ständig Wechsel heller- und dunklergrauer Zellen mit dichter Granulierung, Schlieren und schwärzlichen Massen, meist in der Retikularis, auch Glomerulosa. Vakuolen verschiedener Menge und Größe. Mäßige Tannophilie, besonders der Fasciculata, bei R 2 und R 6. R 10 kräftige Tannophilie aller Schichten mit geringer Abblassung peripherwärts.

Außer bei R 7 geringe Eisenmengen in Fasciculata, seltener Retikularis, am seltensten Glomerulosa.

Starke Chromaffinität bei Toluidinblaufärbung bei R 9, R 10, R 11 und R 12. Etwas geringere bei R 1 und R 2; kaum mittlere bei R 4, R 5 und R 6; geringe bei R 3, R 7 und R 8. Große Vakuolenmenge bei R 2, R 9, R 11 und R 12; geringe bei R 1 und R 10. Vakuolengröße fein, mittel, kern- und überkerngroß. Protoplasma hell bis dunkelolivgrün; Kerne ähnlich.

Schilddrüsen der Reihen I—V. Nur geringer Kolloidgehalt bei S I R 9, S I R 10, S II R 4, S III R 9, S IV R 6, S V R 4; S III R 9 besonders arm. Trotz Übereinstimmung der Kolloidmenge im ganzen verschiedenartiges Auftreten in bezug

auf Menge und Verteilung in den einzelnen Azini in Verbindung mit verschieden großen und verschieden zahlreichen Vakuolen; oft gleichzeitig in einer Schilddrüse. Epithel im allgemeinen zylindrisch; ab und zu kubisch. Meist spindelige oder mehr lange, weniger runde Kerne; vorwiegend basale Lage und mäßige Eosinfärbbarkeit. Mittlerer Kolloidreichtum bei S II R 6 und S III R 3; Kolloid und Kerne etwas mehr eosinfärbbar. Nicht allzu viel Vakuolen, kubisches Epithel vorwiegend. Öfters spindelige, basale, oft runde, verschieden große Kerne. Kolloidreichtum bei S I R 5, S II R 1: Meist plattes Epithel mit querovalen, verschiedentlich runden Kernen. Das kräftig eosinfärbbare Kolloid uneinheitlich verteilt bei mittlerer Vakuolenmenge.

Schilddrüse der Versuchsreihe VI. Bei Tier 2, 6, 7 und 12 Kolloidarmut: Das kaum vorhandene Kolloid gekörnt oder in zart gefärbten Schleiern an den Randpartien oder im Zentrum einzelner Azini, des öfteren mit Vakuolen. Manchmal nur blasse Spuren; manche Follikel leer. Follikelform: rund, oval, auch mehr kantig und langgezogen. Follikelumfang: Außer kleinsten, runden, mittlere und weitausgedehnte; diese meistens randwärts. Überall neben kubischen rein zylindrische Zellen; dadurch Follikellumen oft kaum sichtbar. Zellfärbung äußerst zart. Kerne größtenteils spindelig und basal, nur teilweise rund; manche unregelmäßig konturiert. Bei R 1, R 3, R 4 und R 5 und R 9 mittlerer Kolloidreichtum: Fast in allen Azini Kolloid, immer zentral, kräftiger eosinfärbbar. Mehr oder weniger größere und kleinere Vakuolen. Die Follikel größer und kleiner, rund, oval, kantig, langgezogen und konfluierend. Bei R 4 fast überall keine deutliche Follikelanordnung. Große Follikel seltener; meist klein oder mittelgroß. Die Zellen flach oder kubisch; die Kerne spindelig und rund, verschieden groß. Mittlere Eosinfärbbarkeit. Bei R 8, R 10 und R 11 am meisten Kolloid: große Menge. Viele Azini reichlich, viele prall gefüllt. Nicht zu viele Vakuolen. Neben zahlreichen kleinen und mittleren weitest ausgedehnte, kantige, runde, ovale, langgezogene Follikel. Außer kubischem sehr viel flaches Epithel mit zahlreichen, meist spindeligen, sehr oft basalen Kernen. Zellen und Kerne mittel- und kräftige esoinfärbbar.

Ausdeutung der Befunde.

I. Nebenniere. Da in unseren Versuchen die Sudanfärbung unter allen anderen Färbungen die am besten zu beurteilenden Resultate ergeben hat, wollen wir bei der Beschreibung unserer Befunde und ihrer Beurteilung von ihr ausgehen.

Das Normaltier zeigt dabei ein ziemlich regelrechtes Verhalten mit geringen Schwankungen: Das Mark ist vollkommen lipoidfrei; die Rinde immer, in mehr oder weniger typischer Weise, mit Lipoiden beladen. Es tritt stets die Glomerulosa deutlich als ein kräftig sudanophiler Ring zutage. Auf ihn folgt eine verschieden breite Zwischenzone, die nur hin und wieder von lipoidbeladenen Straßen unterbrochen ist, welche die Verbindung mit der fettreichen Fasciculata aufnehmen. Allmählich findet eine Fettabnahme nach der und in der Retikularis statt. Die Fettablagerung in der Glomerulosa erweist sich als mehr grob, auch klecksig. In der Fasciculata erscheint sehr oft das Fett nicht nur feiner oder gröbertropfig, sondern durch die massive Einlagerung der Lipoide strukturlos, so daß das Zellprotoplasma homogen orangerot aussieht. Nur bei starker Vergrößerung lassen sich dann stellenweise kräftige Körner und Schollen unterscheiden. Auch kleine Vakuolen sind dann und wann erkennbar.

Bei anderen Tieren haben wir eine mehr aufgelockerte, körnigere Fasciculata vor uns. Es treten dann, worauf *Eger* hingewiesen hat, hellere Zellen auf, die nur wenig und ganz feine Tröpfchen von sudanophilen Substanzen erhalten. Solche Befunde etwa können wir bei den Tieren beobachten, die wir als Kontrolltiere verwendeten (Abb. 1a). Sie

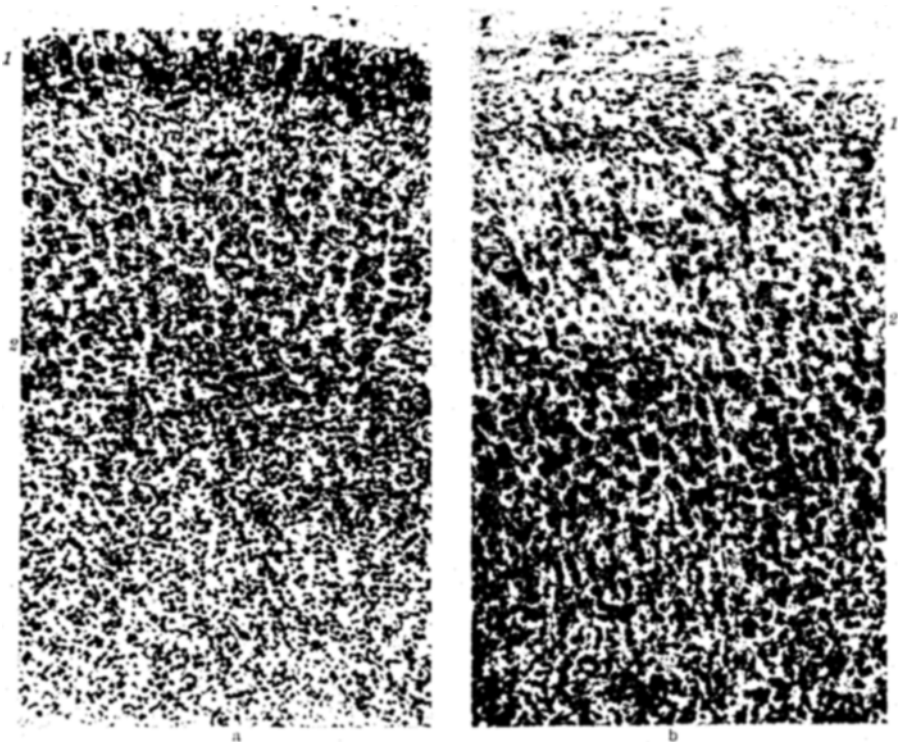


Abb. 1a u. b. a Kontrolltier Serie III R 8. Normales Bild der Nebennierenrinde. Reichliche Lipoidablagerung in Glomerulosa (*1*) und Fasciculata (*2*). b Versuchstier Serie VI R 3. Lipoidentspeicherung in der Glomerulosa und in der Peripherie der Fasciculata mit zahlreichen hellen Zellen.

bekamen nur die Schwänze unterbunden, ohne aber der Abkühlung ausgesetzt worden zu sein. Außerdem verhielten sich die Tiere ungefähr gleich, die nur ganz kurz (7—24 Stunden) im Versuch waren. Obgleich bei diesen kurzdauernden Versuchen nichts Wesentliches erwartet werden konnte, machte sich doch bei einzelnen Tieren schon eine Lipoidabnahme bemerkbar, die von der Glomerulosa ausging. Sie verstärkte sich bei längerer Versuchsdauer mehr und mehr, um mit fast vollkommener Entleerung der ganzen Rinde zu enden (Abb. 1b). Am meisten wurde dabei die Fasciculata in Mitleidenschaft gezogen. Eindeutig ließ sich bei einer Reihe von Tieren feststellen, daß dieser Lipoidentzug seinen Anfang in

der Peripherie nahm und dadurch gewissermaßen eine Breitenzunahme der sonst schmalen, kaum sudanophilen oder sudanophoben Zwischenschicht verursachte. Außerdem kam hinzu eine Auflockerung, eine feinere Strukturierung der Lipoidsubstanz im Sinne einer Aufteilung in zartere Lipoidtröpfchen, was *Dietrich* als Lipoidaufsplitterung bezeichnete.

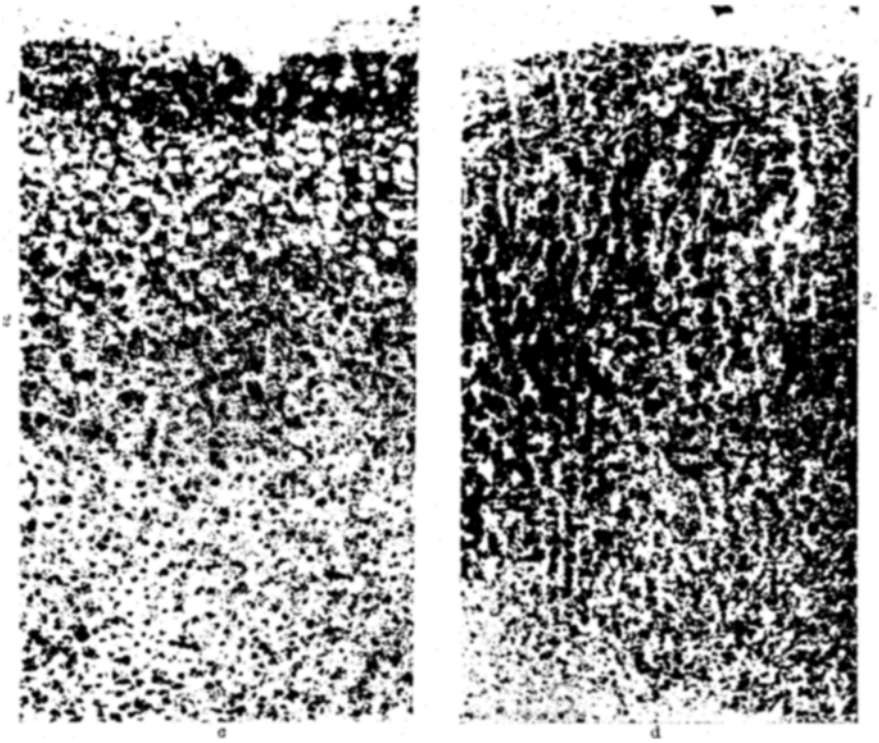


Abb. 1 c u. d. c Versuchstier Serie V R 1. Starker Lipoidverlust in der Fasciculata mit Aufsplitterung des Lipoids und zahlreichen hellen, vacuoligen Zellen in der Peripherie der Fasciculata. d Versuchstier Serie II R 5. Kompensationsstadium. Gleiche Lipoidfüllung von Glomerulosa und Fasciculata ohne Grenze zwischen den Zonen.

Das Verhalten der Glomerulosa ist bei diesem Vorgang des Lipoidschwundes durch seine Verschiedenartigkeit ziemlich unübersichtlich: Einerseits ist sie bei reichlichem Gehalt der Fasciculata entleert oder sie speichert ziemlich Fettmengen; andererseits tritt sie bei völligem Schwund in den inneren Zonen reich beladen auf. Die Reticularis weist keine charakteristischen, hervortretenden Unterschiede auf und bleibt deshalb von uns wenig berücksichtigt.

Außer dem Lipoidschwund sind noch andere Veränderungen feststellbar, auf welche für die funktionelle Beurteilung der Rinde ebenfalls *Eger* besonders hingewiesen hat. Wieder vorwiegend in der Peripherie

der Fasciculata fallen große helle Zellen auf. Sie enthalten nur wenig oder gar kein Lipoid; ihr Protoplasma ist zarttüpfelig; oder sie bieten auch ein leeres, vakuoliges Aussehen dar. Sie besitzen einen großen hellen Kern (Abb. 1c und 2). Neben ihnen zeigen sich Zellen, die klein sind und ein dichtes Protoplasma mit feiner Lipoidbestreuung so wie einen kleinen dunkelblauen Kern haben. Diese Veränderung des Lipoid-

Abb. 2. Versuchstier Serie V R 1. Starke Aktivierung in der Peripherie der Fasciculata. *a* vacuolige Zellen, *b* helle Zellen mit Lipoidgranula, *c* kollabierte Zellen.

gehaltes, die hellen Zellen, die entleerten und die kleinen, dunklen, zusammengefallenen Zellen sind mehr und weniger bei allen länger im Versuch gewesenen Tieren zu beobachten. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß dabei eine recht erhebliche Schwankung der Ausprägung des histologischen Bildes bei den einzelnen Tieren zu beobachten ist.

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, hat *Eger* die hellen Zellen als besonderen Ausdruck der Aktivierung der Rinde angesehen und danach, zusammen mit dem Lipoidgehalt, den Funktionszustand der Nebennierenrinde beurteilt. Daraus ergibt sich für unsere Versuchsreihe: Es ist eine deutliche Aktivierung bzw. Hormonausschüttung der

Nebennierenrinde festzustellen, die weiterhin, in einzelnen Fällen, zur Erschöpfung der Rinde führen kann. Als Ausdruck dieser Erschöpfung findet sich dann ein völliger Lipoidschwund und ein fast ausschließliches Vorhandensein dunkler, kollabierter Zellen. Im ganzen bedeuten diese Feststellungen, daß *bei örtlicher Abkühlung, wahrscheinlich über eine Allgemeinabkühlung, eine funktionelle Mehrbeanspruchung der Nebennierenrinde besteht.*

Eine gewaltige Lipoidspeicherung und -vermehrung in der Rinde gegenüber dem Normaltier zeigt sich nun bei einer Reihe von Tieren, die besonders lange im Versuch waren und ihn gut überstanden (Abb. 1d). Hier sehen wir einen direkten Übergang der Glomerulosa ohne Einschaltung einer Zwischenzone in die Fasciculata und von dieser in die Retikularis, die ebenfalls mit Lipoid vollgepfropft ist. Diese Befunde erlauben nur die Deutung, daß, wie es sich im Lipoidschwund und der Anwesenheit von hellen Zellen ausdrückt, die Nebennierenrinde zunächst durch die Aktivierung in einen Zustand erhöhter Hormonproduktion und -ausschüttung gebracht wird. Sie paßt sich dann allmählich diesem Zustand an, und es gelingt ihr, wie die Lipoidspeicherung der Rinde beweist, mehr Material zur Hormonbildung zu schaffen und zur Verfügung zu stellen. Dieses Kompensationsstadium der Nebennierenrinde stellt somit ein Zeichen ihrer Anpassungsfähigkeit an die erhöhten Anforderungen dar.

Eine kurze Angabe *Büchners* stimmt mit unserer Beobachtung und Schlußfolgerung überein. Auch er beschrieb bei allgemeiner Erfrierung von Meerschweinchen ein ähnliches Verhalten der Nebennierenrinde: Eine verstärkte Lipoidspeicherung nach vorübergehendem Lipoidverlust bei längerer Abkühlung, ein Befund, wie er auch in *Egers* Arbeiten Erwähnung findet.

Bei Mitheranziehung der anderen Färbungen und der Angaben *Tonuttis* zur Beurteilung der Nebennierenrinde sei gleich bemerkt, daß dabei keine oder meist keine sicheren oder nur wenig eindeutigen Befunde erhoben werden konnten. *Tonutti* selbst erwähnt in seiner Arbeit die geringe Ausprägung der Befunde an der Rattennebenniere.

Im Vergleich zum Normaltier war unsererseits bei den Versuchstieren eine Entfaltung oder Schrumpfung der Glomerulosa oder der Retikularis ebensowenig feststellbar wie eine eindeutige Kerndegeneration oder vermehrte Mitosenbildung, wie in *Tonuttis* Versuchen. Auch stellte er regelmäßige Eisenablagerungen fest; wir konnten sie nicht bestätigen. Lediglich die Azanfärbung vermittelte uns insofern Bemerkenswertes, daß wir bei einzelnen Versuchsgruppen eine leichte Kapselverdickung festzustellen vermochten, aber mit einer nur unsicher zu beurteilenden Verstärkung bzw. Vermehrung der in die Glomerulosa ziehenden Fasern, eine Veränderung, die nach *Tonutti* dann auftritt, wenn eine regressive Transformation im Gange ist. Wir konnten diese Veränderung vielleicht dort

etwas deutlicher sehen, wo wir im Vergleich mit dem Sudanpräparat eine auffällige Lipoidabnahme der Fasciculata und Glomerulosa bei vermehrtem Zellkollaps sichteten. Diese Veränderung würde nach *Tonutti als ein Zustand geringerer Anforderung*, nach *Eger als Zustand einer gewissen Erschöpfung nach vorausgegangener stärkerer Beanspruchung der Nebennierenrinde gelten*. Wenn sich aus dem ganzen Vergleich auch ein gewisses paralleles Verhalten der morphologischen Befunde ergibt, so sind jedoch die Ausdeutungsmöglichkeiten grundsätzlich verschieden: von *Eger* werden die Veränderungen der Nebennierenrinde als ein gewisser Erschöpfungszustand durch Überbelastung mit nachfolgender mangelnder Leistungsfähigkeit angesehen; für *Tonutti* gilt die Schrumpfung der Glomerulosa als Zeichen fehlender oder geringerer Anforderung als unter normalen Verhältnissen. Weiterhin findet sich wieder eine Kapselverschmälerung im Kompensationsstadium, was nach *Tonutti* Ausdruck erhöhter Anforderung, nach unserer Erklärung aber Zustand eines erhöhten Rindenleistungsvermögens bedeutet. Für diese Fälle könnte man aber doch im ganzen eine gewisse übereinstimmende Auffassung und Beurteilung ablesen. Weitere Vergleiche der Untersuchungen und Auffassungen von *Eger* und *Tonutti* lassen unsere Untersuchungen nicht zu, da sich mit den von *Tonutti* angewandten Methoden keine deutlichen Befunde erzielen ließen. Denn auch die Tannin-Eisenreaktion, die gewissermaßen das Negativ zur Sudanfärbung-Zunahme der tannophilen Substanzen entsprechend der Abnahme der Sudanophilie — darstellt, erbrachte nichts wesentlich Neues.

Nach den von *Staemmler* gegebenen Richtlinien konnten wir bei der Betrachtung des Markes eindeutige Befunde erheben. In unseren Versuchen ist bei den nur kurz abgekühlten Tieren gegenüber dem Normaltiere kaum ein Unterschied der Chromreaktion möglich, während bei den Tieren mit längerer Versuchsdauer erhebliche Veränderungen zu verzeichnen sind. Wie beim Normaltier haben wir, mit Rücksicht auf gewisse Schwankungen, bei den Kontrolltieren ein ziemlich regelmäßiges Bild: Eine kräftige Grünfärbung, auch der Kerne, bei deutlicher Körnelung ohne wesentliche Intensitätsunterschiede einzelner Zellen oder Zellkomplexe. Bei den länger im Versuch gebliebenen Tieren unterscheiden wir vor allem zwei Bilder: I. Leichter Verlust an chromaffiner Substanz mit starker Vakuolisierung. Das deutet auf eine erhöhte Sekretion des Nebennierenmarks bei voll funktionsfähigem Organ. II. Starker Verlust an chromaffiner Substanz, fortschreitend bis zur Erschöpfung der Marksubstanz ohne Vakuolisierung bzw. mit geringer Vakuolisierung. „Dieses Bild ist der anatomische Ausdruck einer erhöhten Adrenalinausschwemmung ins Blut, mit der aber die Sekretion nicht gleichen Schritt hält *(Staemmler)*". Danach zeigt also Schwund der chromaffinen Substanz erhöhte Adrenalinausschwemmung, Vakuolenbildung erhöhte Adrenalinbildung an. Bei der funktionellen Ausdeutung der Befunde

an Rinde und Mark und dem Vergleich ist das parallele Verhalten festzustellen, was im Mark wie in der Rinde bis zur Erschöpfung, aber auch bis zur Kompensation führen kann.

Unsere Befunde stimmen mit denen *Staemmlers* überein unter der Deutung des Ergebnisses, wie sie schon *Staemmler* gab, daß nämlich die Abkühlung zu einer erhöhten Ausschwemmung von Adrenalin aus den Nebennieren bis zur Erschöpfung der Marksubstanz führt und eine wesentlich erhöhte Adrenalinbildung bei der Abkühlung nicht einzutreten scheint.

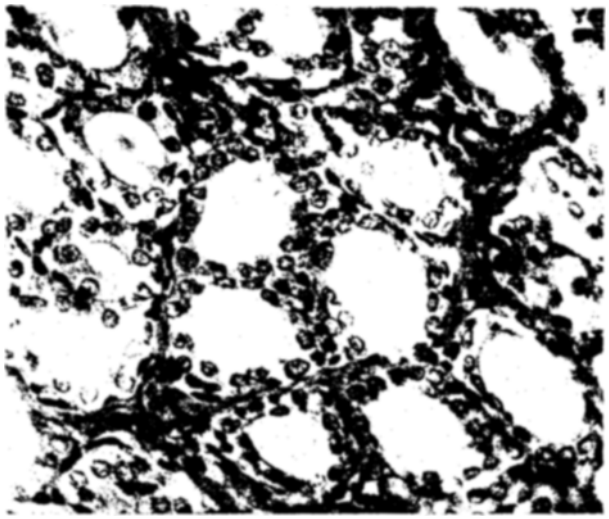


Abb. 3. Versuchstier Serie VI R 6. Schilddrüse. Völliger Kolloidschwund; kubisches Epithel.

II. Schilddrüse. Die Schilddrüse bietet gleichfalls verschiedene Ergebnisse dar, die sich in verschiedenen Stadien und ihren Übergängen erfassen lassen. Einmal haben wir Bilder vor uns, die dem des Normaltieres vergleichbar und bei unseren Kontrolltieren zu verzeichnen sind: Die verschieden großen, ziemlich gleichmäßig und regelmäßig geformten Azini sind von einer Epithelschicht flacher Zellen ausgekleidet. Sie beherbergen eine mittlere Kolloidmenge mit wenig Vakuolen.

Unterschiedlich von diesen Azini sind solche, deren Wandung aus vorwiegend kubischen Epithelien mit mittelständigen Kernen besteht. Sie weichen in ihrer Größe und Form mehr von der Norm ab und enthalten Kolloidmassen, die reicher oder ärmer an Vakuolen sind. Solche Bilder weisen die unserer Versuchstiere auf, welche sich mäßig lange im Versuch befanden. Diese Befunde lassen an eine Aktivierung des Kolloids im Sinne einer erhöhten Produktion bzw. vermehrten Ausschüttung denken. Die ausgesprochensten Befunde sind die, die durch ihr mehr oder weniger

ausgeprägtes Zylinderepithel mit meist basalen, schmalen Kernen in großen, vielgestaltigen Azini gekennzeichnet sind, welche körniges Kolloid oder solches überhaupt nur in Spuren einschließen. Auch kleiden die Zylinderzellen kleine, mit einem kaum sichtbaren Lumen versehene Azini aus. Ein Zustand, der auf eine sehr erhöhte Funktion bzw. Erschöpfung schließen läßt und bei den Tieren mit langer Versuchsdauer anzutreffen ist. Durch diese Befunde mit ihren vielfältigen Übergängen gelangen wir zur Deutung eines vermehrten Kolloidschwundes, der dem einer erhöhten Aktivität gleichzuwerten ist und bei Beanspruchung des Organes auch bei örtlicher Abkühlung auftritt.

Die Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit den Beobachtungen überein, wie sie bei Allgemeinabkühlung an der Schilddrüse gemacht und in der Einleitung schon besprochen wurden.

Zusammenfassung.

Bei örtlicher Abkühlung im Tierexperiment, die bei weißen Ratten an den Schwänzen vorgenommen wurde, wurden die Nebennieren und die Schilddrüsen untersucht mit folgenden Ergebnissen:

I. In der Nebennierenrinde, besonders in der Fasciculata, tritt ein Lipoidschwund auf, der in der Peripherie dieser Zone beginnt und nach innen fortschreitet. Zugleich sieht man, besonders in der Peripherie der Fasciculata, helle, aktivierte neben kollabierten Zellen. Diese Veränderungen werden auf Grund von Arbeiten *Egers* als Zeichen erhöhter Funktion der Nebennierenrinde gedeutet.

II. Bei langdauernden Versuchen kommt es zu einer vermehrten, über das Maß hinausgehenden Lipoidspeicherung. Dieser Zustand wird als ein Anpassungs- (Kompensations)stadium angesehen.

III. Im Nebennierenmark zeigt sich eine vermehrte Adrenalinausschüttung zum Teil mit vermehrter Produktion. Die Ausschüttung kann bis zu einem gewissen Erschöpfungszustand, die Funktionssteigerung bis zu einer Kompensation gehen. Diese Veränderungen gehen denen der Rinde parallel.

IV. In der Schilddrüse findet man Kolloidschwund und Erhöhung des Epithels, also einen Zustand erhöhter Funktion.

Literaturverzeichnis.

Borst, M.: Pathol. Histologie **10**, 352 (1938). — *Büchner, F.:* Klin. Wschr. **1943**, 89, 92. — *Döblin* u. *Fleischmann:* Z. klin. Med. **78**, 275 (1913). — *Eger, W.:* Verh. dtsch. path. Ges. 30. Tagg **1937**. — Virchows Arch. **309**, 811 (1942). — *Isenschmid:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 3. 1926. — *Marchand:* Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. I, S. 108. 1908. — *Staemmler, M.:* Krankheitsforsch. 8, H. 5 (1930). — Beitr. path. Anat. **91**, 30 (1933). — *Tonutti, E.:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **52**, 32—86 (1942). — *Verzar, F.:* Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel: B. Schwabe & Co. 1939. — *Watzka:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 67 (1934). — *Woltkewitsch:* Virchows Arch. **294**, 633 (1935). — Die übrigen Arbeiten siehe *Büchner*.

(Aus der Pathologisch-anatomischen Untersuchungsstelle des Wehrkreises VIII und dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.)

Über anatomische Folgeerscheinungen örtlicher Erfrierungen.

Von

M. Staemmler.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. August 1943.)

Während die ersten Erscheinungen bei Erfrierungen in den letzten Jahren schon mehrfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen sind und in Arbeiten von *Siegmund, Killian* und *Büchner* ihren Niederschlag gefunden haben, ist über später auftretende Folgeerscheinungen wenig berichtet worden[1]. Wir sind in unseren Erfahrungen darüber im wesentlichen auf die Beobachtungen der früheren Kriege, im besonderen des Balkankrieges und des ersten Weltkrieges angewiesen. Und doch erscheint es von besonderer Wichtigkeit zu wissen, wie die verschiedenen Gewebe der ja meist von den Frostschäden betroffenen Extremitäten auf die Kältewirkung reagieren. Das wird sowohl für den Wiedereinsatz Frostgeschädigter, wie für spätere Beurteilung und Begutachtung von Bedeutung sein.

Ich erhielt das Untersuchungsgut, das den zu besprechenden Veränderungen zugrunde liegt, auf Anordnung des Wehrkreisarztes VIII, Generalstabsarzt Dr. *Pflugmacher* im Laufe des Winters 1942/43 von den Reserve-Lazaretten des Wehrkreises VIII zugesandt. Es handelte sich durchweg um amputierte Teile der unteren Extremitäten. Genauer untersucht wurden diejenigen Präparate, bei denen die Absetzung nicht nur die brandig gewordenen Teile entfernt hatte, sondern in einiger Entfernung von der Demarkation im Gesunden erfolgt war. So konnten auch diejenigen Gewebe untersucht werden, die äußerlich geringe oder gar keine Veränderungen erkennen ließen, und es war anzunehmen, daß manche geweblichen Veränderungen, die sich in der Gegend der Absetzung fanden, auch über diese hinaus in den erhalten gebliebenen Teilen vorhanden waren. Im ganzen wurden 28 Präparate genauer untersucht. Die Besprechung erfolgt in der Reihenfolge der wichtigsten geweblichen Schädigungen. Eigentliche Spätschäden standen mir zunächst noch nicht zur Verfügung. Die Zeitspanne zwischen Erfrierung und Absetzung

[1] Eine Zusammenstellung der älteren Literatur findet man bei *Sonnenburg* u. *Tschmarke:* Neue dtsch. Chir. **17**, 81 (1915). — *Flörcken:* Erg. Chir. **12**, 166 (1920). — *M. Staemmler:* Zbl. Chir. **1942**, 1757.

ist bei den Einzelfällen jeweils angegeben. Sie liegt zwischen 2 und 12 Wochen.

I. Gefäßveränderungen.

a) Eine besonders wichtige, auch gutachtlich bedeutungsvolle Frage ist, ob *Kälteschäden* unter den Ursachen der *juvenilen Gangrän (Winiwarter-Bürger)* eine Rolle spielen. Die Frage wird im Schrifttum recht unterschiedlich beantwortet.

Bürger selbst hat in seinem großen Material keine wesentlichen Anhaltspunkte dafür gefunden. In Deutschland ist am stärksten *Gruber* für die Bedeutung der Kälteschäden eingetreten. Unter den 3 Fällen, über die er im Jahre 1929 berichtete, waren 2mal die Angaben der Vorgeschichte nicht recht eindeutig. Im dritten Fall (33jähriger Mann) schloß sich die Gefäßerkrankung ziemlich eindeutig an eine Erfrierung der rechten Hand an. Allerdings war auch diese Erfrierung offenbar nicht schwerwiegender Natur, jedenfalls keine Erfrierung III. Grades. In der Arbeit aus dem Jahre 1930 wird ein zweiter Fall mitgeteilt, bei dem sich zunächst Frostbeulen an den Füßen bildeten, dann Eiterung mit Nagelverlust eintrat und diese dann in eine Gangrän des ganzen Fußes überging. In der Aussprache zu dem Vortrag von *Gruber* teilten *Berblinger* und *Helly* Beobachtungen mit, in denen die vorhandene Gangrän von den Betroffenen auf Kälteschädigungen zurückgeführt wurden. Von den anderen Rednern der Aussprache wird mehr Wert auf Nicotinmißbrauch (Zigarette) gelegt. Unter den 6 Fällen von *Dürck* wird 1mal eine Erfrierung I. Grades an Händen und Füßen angegeben, in einem zweiten Fall nur gesagt, daß der Betreffende öfters an kalten Füßen gelitten habe. Eine Erfrierung wird hier aber ausdrücklich in Abrede gestellt. *Pyro*, ein Schüler von *Gruber*, berichtet, daß sein Kranker im Kriege „Frost im Fuße" gehabt habe. *Sebert* und *Salinger* schreiben örtlichen Abkühlungen Bedeutung zu, wirkliche Erfrierungen waren aber auch in ihren Fällen von Gangrän nicht vorausgegangen. Unter den 10 Beobachtungen von *Wagner* und *Nenner* spielen 4mal angebliche Abkühlungen eine Rolle. Darunter rechnen sie aber auch eine, in der in der Vorgeschichte die Angabe enthalten ist, daß er sich im Juni 1931 eine starke „Erkältung" zugezogen habe. Ein anderer führt die Erkrankung darauf zurück, daß er im Mai 1931 eine Viertelstunde in kaltem Wasser gestanden habe. Auch *Siegmund* und *Killian* weisen, allerdings ohne eigene Beobachtungen, auf die Bedeutung der Kälteschäden für die Entstehung der Endarteriitis hin.

In anderen Arbeiten finden wir eine wesentlich skeptischere Einstellung. Unter den 83 Fällen, über die *Kazda* berichtet, wurden nur 9mal kürzer oder weiter zurückliegende Abkühlungen als ursächliches Moment angegeben.

Jäger macht darauf aufmerksam, daß die Erfrierung gelegentlich wohl nicht Ursache, sondern erstes Insuffizienzsymptom des bereits geschädigten Gefäßsystems sein kann. *Ceelen* lehnt auf Grund experimenteller Untersuchungen die Bedeutung von Temperatureinflüssen ab. Er hat in seinen Versuchen niemals organische Gefäßveränderungen beobachtet. Ähnlich sind die Ergebnisse von *Ratschow*.

Überblickt man somit das Schrifttum, so kann man folgendes sagen:

1. In der Vorgeschichte der Menschen mit juveniler Gangrän spielen Kälteschäden eine gewisse Rolle. Es erscheint aber notwendig, mit wesentlich größerer Kritik an diese Angaben heranzutreten, als das gelegentlich geschehen ist.

2. Die Gangrän schließt sich in einzelnen Fällen ziemlich dicht an den Abkühlungsvorgang an, in anderen Fällen liegen Jahre dazwischen, ohne daß Brückenerscheinungen nachweisbar waren.

3. Auffallend ist, daß Erfrierungen III. Grades in der Vorgeschichte stets vermißt werden.

Danach scheint es von besonderem Interesse zu prüfen, ob sich in dem genauer durchuntersuchten Amputationsmaterial von 28 Fällen, bei denen es sich ja immer um schwere Fälle von Erfrierungen der Füße, meist bis über die Zehen hinaus, handelte, Gefäßveränderungen fern vom Nekrosegebiet und der Demarkation finden, die die anatomische Ursache für eine spätere Gangrän abgeben könnten.

Da ich in der Tat in meinem Material über solche Beobachtungen verfüge, glaube ich, sie etwas genauer darstellen zu müssen.

1. Präparat 257. Der 28jährige Feldwebel hatte sich bereits im Winter 1941/42 die Zehen des rechten Fußes erfroren, ohne daß eine Absetzung nötig gewesen wäre. Am 29. 12. 42 erneute Erfrierung des rechten Fußes. 26. 2. 43 Absetzung der IV. und V. Zehe. Vorübergehendes Erysipel, hochgradige Anschwellung des ganzen Beines unter dem Bilde einer Thrombophlebitis mit hohen Temperatursteigerungen und äußerst starken Schmerzen. 18. 3. Absetzung im Oberschenkel, etwa 25 cm über dem Kniegelenkspalt. Im Präparat ist die I.—III. Zehe erhalten, aber schwarz verfärbt. Die Verfärbung greift breit auf den Fußrücken und die Fußsohle über. Ausgedehnte Oberhautabhebungen an der Fußsohle. An Stelle der IV. und V. Zehe großer offener Defekt. Schwellung des ganzen Fußes und großer Teile des Unterschenkels.

Schon die makroskopische Präparation ließ erkennen, daß die Art. femoralis an der Absetzungsstelle, d. h. also 25 cm über dem Kniegelenk, durch einen grauroten Gewebspfropf verschlossen war. Die Art. poplitea sowie die Unterschenkelarterien erscheinen durchgängig.

Die mikroskopische Untersuchung der Art. femoralis bestätigte ihre völlige Obliteration. Die äußeren Wandschichten sind im ganzen gut erhalten. Die Adventitia ist frei von Entzündungsprozessen. Die Media ist etwas stärker als normal von Bindegewebsfasern durchsetzt, aber ebenfalls frei von entzündlichen Veränderungen, auch nicht radiär in irgendwie stärkerem Grade von Gefäßen durchsetzt. Elastica interna gut erhalten, nicht von Gefäßen durchbrochen, stellenweise in zwei Lamellen aufgespalten, überall färbbar (Abb. 1). Die ganze Lichtung ist von einem Keimgewebe ausgefüllt, das sehr reich an Zellen und neugebildeten Blutgefäßen ist. Fibroblasten, Lymphocyten, Histiocyten und Plasmazellen. Mäßig reichlich Hämosiderin, teils intra-, teils extracellulär. In dem neugebildeten Bindegewebe stellenweise schon deutliche kollagene Faserbildung, wenn diese im ganzen auch spärlich ist. An Blutgefäßen finden sich sehr reichlich neugebildete Capillaren, aber auch größere Gefäße in beachtlicher Zahl. Sie sind an einzelnen Stellen schon von schmalen Muskelschichten, in einem Fall auch von elastischen Fasern umgeben. Sonst ist die Zahl der elastischen Fäserchen in dem Füllgewebe recht gering.

Die Vena femoralis ist frei von krankhaften Veränderungen. Ebenso zeigt die Umgebung der Arterie keine irgendwie gröbere Veränderungen mit Ausnahme von geringen Ablagerungen von Hämosiderin im Gewebe. Die Oberschenkelmuskulatur in der Umgebung der Arterie ist auffallend stark atrophisch.

Die weitere Untersuchung des abgesetzten Beines ergab nun den überraschenden Befund, daß sowohl die Art. poplitea wie die tibialis anterior und posterior gut durchgängig sind und kaum wesentliche Wandveränderungen zeigen. Erst im

Bereich des Demarkationsgebietes treten Gefäßveränderungen auf, wie sie früher beschrieben worden sind. Von Interesse ist noch, daß der N. peronaeus in der Kniekehle in einzelnen Bündeln einen hochgradigen Schwund der Markscheiden erkennen läßt. Fettkörnchen sind nur in ganz geringer Zahl nachzuweisen. Die *Schwann*schen Zellen sind relativ vermehrt. Der N. tibialis zeigt demgegenüber gut erhaltene Markscheiden, weist nur ein gewisses Ödem zwischen seinen Fasern auf.

Wir haben also kurz zusammengefaßt folgenden Befund:

Erste Erfrierung der Zehen des rechten Fußes im Winter 1941/42. Keine Absetzung. Offenbar nur Erfrierung I. oder II. Grades. Völlige

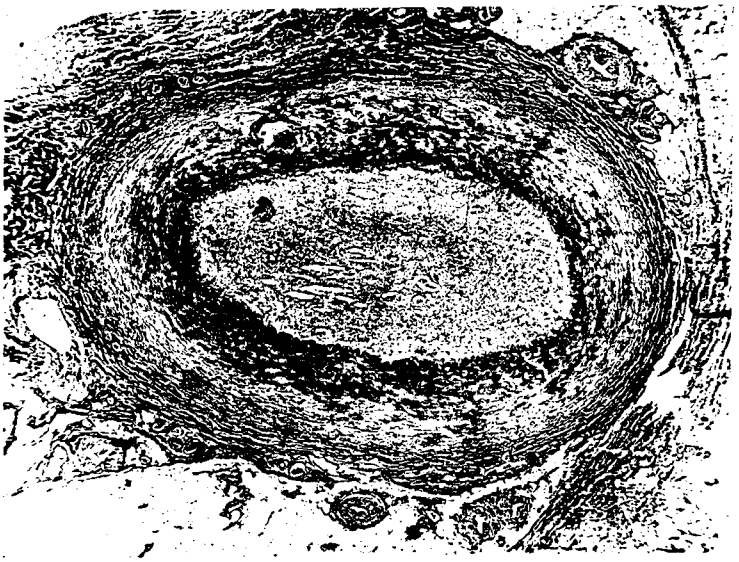


Abb. 1. Endarteriitis obliterans der Art. femoralis. Fall 257.

Wiederherstellung des Fußes. Zweite Erfrierung des gleichen Beines im Winter 1942/43, die fast den ganzen Fuß ergreift und mit so schweren, hoch hinauf reichenden Zirkulationsstörungen verbunden ist, daß das Bein in der Mitte des Oberschenkels abgesetzt werden muß.

Die Untersuchung ergibt eine diskontinuierliche Obliteration der Art. femoralis bei durchgängiger Art. poplitea, tibialis ant. und post.

Wie hoch hinauf die Verödung der Art. femoralis geht, läßt sich aus dem Amputationsmaterial nicht feststellen. Jedenfalls reicht sie bis zur Absetzungsstelle.

Ob das, was sich in der Arterie abgespielt hat, eine Thrombose in Organisation oder eine echte Endarteriitis im Sinne von *Winiwarter* ist, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Der Vergleich mit entsprechenden Bildern bei juveniler Gangrän läßt jedenfalls an eine reine Endarteriitis denken. Auffallend ist die starke Vascularisation und Kanalisation des Füllgewebes, die durch ein Einwachsen von Gefäßen aus den äußeren

Gefäßwandschichten nicht zu erklären ist. Es muß angenommen werden, daß sich die Gefäße in der gewucherten Intima selbst gebildet haben.

Wann ist dieser Obliterationsprozeß entstanden? Es liegen zwei Kälteschädigungen vor. Die erste liegt ungefähr 1 Jahr, die zweite etwa 11 Wochen zurück. Gegen einen Zusammenhang mit der ersten Erfrierung spricht, daß der Kranke in der Zwischenzeit offenbar voll dienstfähig gewesen ist, was bei einem so vollständigen Verschluß der Art. femoralis unwahrscheinlich wäre. Wir müssen also die zweite Erfrierung für die Entstehung der Verödung der Art. femoralis verantwortlich machen. Dagegen könnte der Grad der Ausreifung des Füllgewebes mit der Bildung von kollagenen und elastischen Fasern (wenn auch in geringer Zahl) sprechen. Es ist also immerhin denkbar, daß schon durch den ersten Schaden der Anstoß zu der Intimawucherung gegeben worden ist, die dann nach der zweiten Erfrierung noch weitere Fortschritte gemacht und zum völligen Verschluß geführt hatte. Immerhin ist von Bedeutung, daß beide Erfrierungen sich am gleichen Bein abgespielt haben. Das deutet vielleicht darauf hin, daß durch den ersten Vorgang schon eine Schädigung des Gefäßsystems hervorgerufen worden ist, die nun die Entstehung der zweiten Erfrierung begünstigt hat.

Jedenfalls können wir nicht damit rechnen, daß etwa vor der ersten Erfrierung schon irgendein Gefäßschaden bestanden hat. Wir müssen also die Entstehung der Endarteritiis obliterans in diesem Fall als Folge der Erfrierungen ansehen. Der Charakter der Arterienerkrankung ist derjenige, wie wir ihn auch bei der juvenilen Gangrän finden. Es liegt also in der Tat hiermit eine Beobachtung vor, bei der eine Erfrierung die Ursache für die Entstehung einer Endarteriitis im Sinne von *Winiwarter-Bürger* gewesen ist.

2. Ähnlich liegt ein zweiter Fall (Präparat 270) bei einem 35jährigen Soldaten, der 10 Wochen nach einer Erfrierung des Fußes amputiert werden mußte. Im Präparat war der Vorderfuß bis zum oberen Rande der Mittelfußknochen und die Sohle bis nahe an die Ferse schwarz verfärbt. Absetzung 10 cm oberhalb des äußeren Knöchels.

Arteria tibialis ant. bis auf geringe elastische Polsterbildung ohne krankhaften Befund. In der Vene ein frischer Thrombus, noch ohne Organisation.

Dagegen zeigt die Art. tibialis post. in der Höhe der Absetzung eine völlige Verödung ihrer Lichtung. Der mikroskopische Befund ähnelt dem des Präparates 257.

Die Elastica int. ist überall gut erhalten, stellenweise in zwei oder auch drei Lamellen aufgeteilt, aber nirgends grob unterbrochen. Hier und da leicht körnige Beschaffenheit. Nach innen von ihr kommt ein Füllgewebe, das die ganze Lichtung ausfüllt. Es besteht aus einem noch ziemlich zellreichen Bindegewebe mit zahlreichen Fibroblasten, spärliche Histiocyten und Lymphocyten und sehr reichlichen Capillaren. Etwas größere Gefäße sind auch vorhanden, treten aber gegenüber Fall 257 stark zurück. Hämosiderin fehlt in der Granulationswucherung fast völlig.

In der Muscularis fehlen exsudative Prozesse völlig. Dagegen fällt eine außerordentlich starke Durchsetzung mit Capillaren auf. An manchen Stellen erscheint die Muskulatur geradezu vakuolisiert, wabig wie ein Schwamm. Gelegentlich sieht man, wie eine solche Capillare die Elastica durchsetzt und in das Füllgewebe der Intima vordringt (Abb. 2).

Wir haben also zweifellos ein Bild vor uns, wie wir es in den meisten Fällen von *Winiwarter-Bürger*scher Erkrankung finden. *Dürck* hat ja gerade bei dieser Erkrankung auf das Durchwuchern von Capillaren von der Muskulatur durch die Elastica in die Intima aufmerksam gemacht.

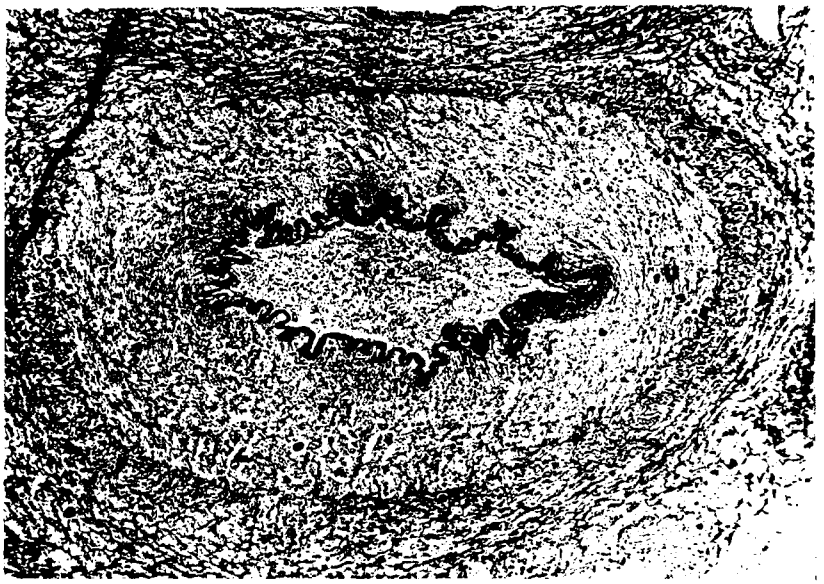


Abb. 2. Endarteriitis obliterans der Art. tib. post. Elastinfärbung. Fall 270.

Geht man weiter abwärts, so bleibt die Obliteration der Tib. post. die gleiche. Es liegt also nicht, wie im vorigen Fall, eine diskontinuierliche Erkrankung vor, sondern der Prozeß hat sich offenbar fortlaufend von unten bis nach oben entwickelt. Es ist anzunehmen, daß er die Absetzungsstelle noch überschritten hat.

Von sonstigen Veränderungen dieses Falles sind zwei zu erwähnen:

1. Markscheidenzerfall der Nervi tibialis und peronaeus bis oben zur Absetzungsstelle. Der Grad dieses Zerfalls reicht nicht entfernt an die der späteren Fälle 62, 71 und 108 heran. Ein beträchtlicher Teil der Markscheiden ist erhalten und gut färbbar. Es sind aber überall auf Quer- und Längsschnitten bei Sudanfärbung Fetttröpfchen in *Schwann*schen Zellen und im Verlauf der Kontinuität der Markscheiden nachzuweisen. Nach der Demarkation hin scheint dieser Nervenzerfall zuzunehmen.

Hier wurden gelegentlich kleinere Äste gefunden, deren Markscheiden weitgehend gelichtet waren.

2. Eine leichte Atrophie der Muskulatur an der Streckseite dicht unter der Absetzung. Gröbere Veränderungen fehlen, scholliger Zerfall ist nirgends zu sehen.

Ich könnte noch einen dritten Fall anführen, wo sich eine solche Endarteriitis dicht unter der Absetzungsstelle fand. Doch lag bei diesem die Amputation nur etwa 4 cm oberhalb der Demarkation, so daß man es hier noch mit Vorgängen zu tun haben kann, die sich im Bereich und unter dem Einfluß der demarkierenden Entzündung entwickelten.

Immerhin glaube ich, mit den zwei Beispielen gezeigt zu haben, daß nach einer Erfrierung III. Grades weit entfernt von der eigentlichen Frostgangrän eine Arterienveränderung entstehen kann, die histologisch derjenigen bei *Winiwarter-Bürger*scher Erkrankung entspricht.

Es liegt nun nahe, mit diesen Schlußfolgerungen einen Schritt weiterzugehen. Es ist durchaus denkbar, daß sich gelegentlich ähnliche Arterienveränderungen bei leichteren Erfrierungen entwickeln, bei denen es primär nicht zur Absetzung des Fußes kommt, und daß dann im Anschluß an den Frostschaden oder auch später das Bild der juvenilen Gangrän auf dem Boden einer Endarteriitis zustande kommt.

Es muß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der Prozeß in der Arterie zunächst ohne Obliteration zum Abschluß kommt, daß aber eine gewisse Disposition der Gefäßwand zurückbleibt, bei späterem Schaden in stärkerer Weise, aber in grundsätzlich gleicher Art zu reagieren. Dafür konnte die Beobachtung des Falles 257 sprechen, bei dem beide Frostschäden sich am gleichen Bein entwickelten, also vielleicht doch von der ersten Schädigung eine gewisse Empfindlichkeit zurückgeblieben war, auf die sich die neue Schädigung aufgepfropft hat. In diesem Sinne würde es auch sprechen, daß nicht ganz selten in den Vorgeschichten der Fälle von juveniler Gangrän nicht ein einzelner Kälteschaden angegeben wird, sondern mehrere, in zeitlichen Abständen eintretende Ereignisse, gelegentlich auch eine fortlaufende Kälteeinwirkung, die sich über mehrere Tage oder Wochen hin erstreckte.

b) Gegenüber den oben besprochenen *Gefäßerkrankungen* spielen praktisch diejenigen eine geringere Rolle, die sich *in unmittelbarer Nähe der Nekrose und Demarkation abspielen.* Es ist zweifellos richtig, auf sie größeren Wert zu legen, wenn man Frühfolgen der Erfrierung studiert, wie *Siegmund* das getan hat. Denn hier werden sich die ersten Veränderungen abspielen, die eine Möglichkeit bieten, das Wesen der ersten, bei der Erfrierung eintretenden geweblichen Störungen zu erkennen.

In den späteren Stadien, die ich untersucht habe, ist es kaum möglich zu entscheiden, was von den Gefäßveränderungen unmittelbare Folge der Erfrierung selbst, der sie oft begleitenden Infektionen oder der demarkierenden Entzündung ist. Wir werden also hier manches zu sehen

bekommen, was sich in ganz ähnlicher Form bei anderen chronischen Entzündungen, am Boden von Geschwüren, bei Heilung infizierter Wunden entwickelt. Trotzdem möchte ich an der Hand einiger Bilder einige typische und sich immer wiederholende Vorgänge besprechen.

1. Es wären zunächst Entzündungsprozesse zu nennen, die von außen auf die Gefäßwände übergreifen und sie in der Richtung nach der Lichtung hin durchsetzen. Sie beginnen mit leukocytärer Infiltration der Adventitia und Media, die soweit es nicht zu gröberen eitrigen Einschmelzungen kommt, durch die Infiltration nicht gröber beeinflußt

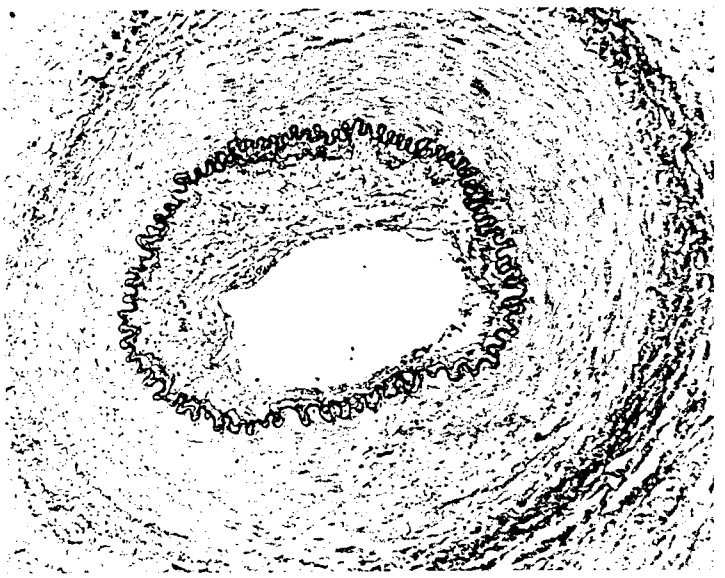


Abb. 3. Frische, vorwiegend exsudative Endarteriitis im Demarkationsgebiet. Fall 257.

werden, durchsetzen die Elastica interna, ohne sie zu zerstören und führen erst zu stärkeren Auswirkungen im Bereich der Intima. Hier entsteht eine starke ödematöse Durchtränkung des Gewebes mit einer oft einseitigen hochgradigen Verdickung der Intima, die schon in diesem frischen Stadium zu einer beträchtlichen Einengung der Lichtung führen kann (Abb. 3). In dem von Flüssigkeit durchtränktem Gewebe kommt es bald zur Neubildung von kollagenen Fasern. Die Wanderzellen treten mehr und mehr zurück, das Gewebe wird zellärmer und faserreicher und zeigt schließlich das Bild einer reinen bindegewebigen Intimahyperplasie, der man die Entstehung aus einem zunächst exsudativen Entzündungsprozeß nicht mehr ansehen kann. In dem neu gebildeten Bindegewebe können auch Capillaren und vielleicht auch größere Gefäße auftreten, die entweder von außen durch die Elastica int. einwachsen oder sich auch in dem intimalen Keimgewebe selber entwickeln. Die

besprochenen Vorgänge können sich in Arterien und Venen abspielen. In den letzteren scheinen besonders die Klappen Träger der entzündlichen Infiltrate und Gewebswucherungen zu sein. Sie quellen zu unförmigen Gebilden auf und können so beträchtlich zur Verengerung der Lichtung beitragen. Vor allem aber scheinen diese Entzündungsprozesse Anlaß zu weiteren Venenveränderungen zu geben, wie sie in ähnlicher Form sonst nicht beschrieben werden[1]. Sie waren in besonders schöner Form und in mannigfachen Abstufungen im Falle 215 zu sehen (27jähriger Mann, Absetzung der Füße 5 Wochen nach der Erfrierung).

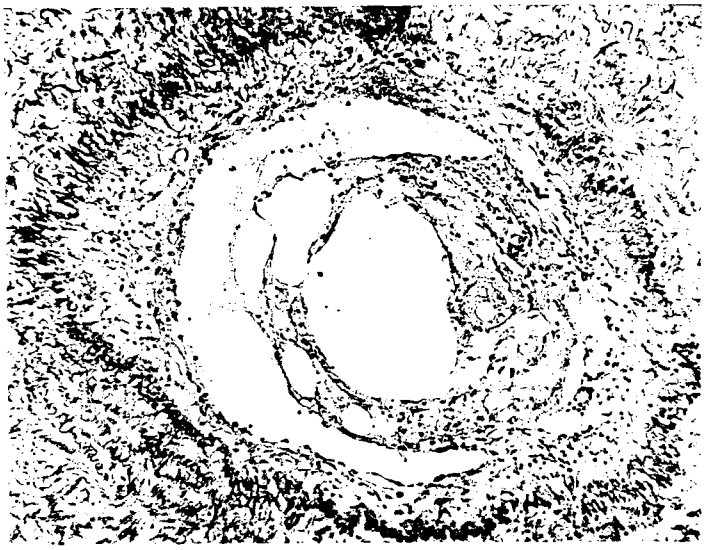


Abb. 4. Frische, exsudativ-produktive Endophlebitis im Demarkationsgebiet. Verdickte Intima, von Schaumzellen durchsetzt. Fall 215.

Zunächst sieht man oft nur eine zellige Durchsetzung der äußeren Wandschichten mit hochgradiger Aufquellung der Venenklappen und ihrer Ansatzstelle an der Intima. Das zweite Präparat, das aus der Nähe der Demarkation entnommen ist, läßt auf der linken Seite ebenfalls eine entzündliche, teils noch exsudative, aber auch schon produktive Verdickung der Intima erkennen (Abb. 4). Die rechte Seite zeigt ein ganz eigenartiges wabiges Gebilde, das offenbar aus einer plasmatischen Durchtränkung der Intima entstanden ist und sich wie ein Pilz polypös in das Lumen vorwölbt. Es besteht aus einem ganz lockeren bindegewebigen Grundgerüst, durchsetzt von großen blasigen Hohlräumen und zahlreichen Schaumzellen. In anderen Fällen, wo ähnliche Bilder

[1] Herr Kollege *Rössle* macht mich darauf aufmerksam, daß er ähnliche Veränderungen bei Endophlebitis hepat. obl. gesehen habe [Virchows Arch. 288 (1933)].

in Gelatinepräparaten eine Färbung auf Fettsubstanzen ermöglichten, zeigte sich, daß alle diese Hohlräume mit Neutralfetten vollgepfropft sind, die auch die Schaumzellen erfüllen.

Vom gleichen Falle endlich, aus der Nähe des vorigen Präparates stammt das letzte, das ein Endstadium dieser Venenveränderung darstellt (Abb. 5). Die Arterie zeigt eine vollendete Endarteriitis obliterans, über deren Entstehung nichts mehr ausgesagt werden kann. Die Vene

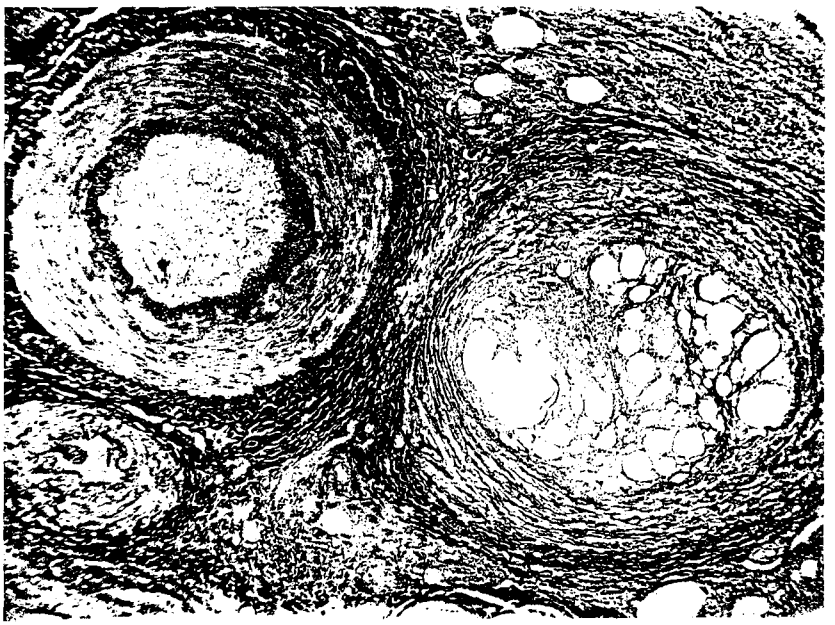


Abb. 5. Ältere Endarteriitis obliterans und wabige Endophlebitis nahe der Demarkation. Fall 215.

ist vollkommen ausgefüllt mit einem wabigen Maschenwerk, das ganz offenbar auf die gleiche Weise entstanden ist, wie es eben dargestellt wurde. Die Fettsubstanzen können nur aus dem Plasma des Gefäßinhaltes stammen. Ob es sich mehr um einen Durchtränkungs- oder einen plasmatischen Gerinnungsprozeß handelt, möchte ich offen lassen. Wahrscheinlich spielt beides eine Rolle. Warum diese Form der Endophlebitis, die ich sonst in ähnlicher Form noch nicht gesehen habe, gerade bei den Erfrierungen in der Nähe der Demarkation eine so große Rolle spielt, kann ich nicht sagen. Jedenfalls habe ich sie unter meinen 28 Fällen 8mal in ausgesprochener Form gefunden. Häufig ist sie mit einer Endarteriitis kombiniert, kommt aber auch ohne diese vor.

In den Arterien wird ähnliches nicht beobachtet. Das Endstadium der von außen nach innen fortschreitenden Arteriitis wird hier durch

eine mehr oder weniger weitgehende Obliteration der Lichtung dargestellt. Es kann noch ein Restlumen übrigbleiben. Vielfach wird aber die Verödung eine vollständige. Meist sind in diesem Stadium die exsudativen Vorgänge so weit abgeklungen, daß über die Art der Entstehung dieser Obliteration nichts mehr gesagt werden kann. Nur das eine scheint festzustehen, daß thrombotische Vorgänge dabei keine Rolle spielen. Jedenfalls kann man Blutpigment nur in seltenen Fällen und in geringer Menge feststellen. Daß in späteren Stadien das Restlumen von einer neuen elastischen Membran, gelegentlich auch von einzelnen Muskelfasern umgeben sein kann, ist bekannt.

2. Eine zweite Art fortschreitender Gefäßveränderung, vorwiegend der Arterien, geht ohne Entzündung der äußeren Wandschichten einher und scheint sich von innen her zu entwickeln. Sie beginnt, ohne jede zellige Durchsetzung der Adventitia oder Media, mit einer ödematösen Durchtränkung der Intima, bei der zunächst das Endothel durch Tropfen einer farblosen Flüssigkeit abgehoben, dann aber auch die tieferen Schichten der Intima durchtränkt, ja schließlich die Lamellen der Elastica interna von Vakuolen auseinandergedrängt sein können. Gelegentlich kann man an Arterien und besonders Venen die tropfige Durchsetzung sogar auf die Muscularis übergreifen sehen, die bis in ihre äußeren Schichten in diesem Sinne verändert sind. Auch in dieser so von Flüssigkeit durchtränkten Intima kommt es nun zu Zellwucherungen und Faserneubildungen und so zur Bildung eines fortschreitend proliferierenden Keimgewebes, das die Intima verdickt und das Lumen einengt. In dem Gewebe treten Blutgefäße auf, die bald von außen durch die Elastica interna einwachsen, bald sich in dem jungen Gewebe selber bilden. Im Endstadium haben wir dann wiederum ein Bild der Endarteriitis obliterans vor uns, das dem auf entzündlichem Wege entstandenen weitgehend ähneln kann.

Auf den zweiten Weg der Entstehung der Intimaverdickung ist schon von verschiedenen Seiten hingewiesen worden. In Anwendung der Lehre *Rickers* und in Übereinstimmung mit Vorstellungen von *Thoma*, *Lange* und *Schilling* meint *Goecke* reine Störungen des Blutstromes verantwortlich machen zu können, die teils in einer Peristase im Bereich der Vasa vasorum mit Exsudation von Blutflüssigkeit in die Umgebung der peristatischen Gefäße bestehen, teils infolge der Erweiterung der Arterien selbst und die mit ihr verbundene Strömungsverlangsamung zu einer vermehrten Flüssigkeitsdurchtränkung der Intima vom Lumen aus führen. *Goecke* sieht also in der vermehrten Flüssigkeitsdurchtränkung die eigentliche Quelle des überschießenden Intimawachstums. Diesen Vorstellungen schließt sich *Gruber* an.

Pyro betrachtet den Vorgang mehr von der chemischen Seite. Infolge der Gefäßkrämpfe kommt es zu Störungen der Gewebsatmung mit Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration. Diese führen über eine

Erhöhung der Dispersität der Membrankolloide zu einer Permeabilitätssteigerung der Gefäße mit erhöhter Flüssigkeitsdurchströmung der Intima und reaktiver Hypertrophie und Hyperplasie der Zellen.

Ähnlich sieht *Siegmund* die wesentlichen Ursachen der Gefäß- und Gewebsveränderungen bei der Erfrierung in dem Austritt von Flüssigkeit und Eiweiß aus dem Plasma durch die durchlässig gewordene Endothelmembran in die unter Sauerstoffmangel stehenden Gefäßwände und Gewebe im Sinne der Dysorie von *Schürmann*.

3. Gelegentlich kommen schließlich noch Veränderungen vor, die an die Endocarditis verrucosa erinnern. Sie führen zu umschriebenen knopfartigen Verdickungen der Intima und sind wohl auf umschriebene plasmatische Durchtränkungen mit Thrombenbildungen und Organisationsprozesse zurückzuführen (Abb. 6).

Abb. 6. Endarteriitis verrucosa in Organisation. Fall 108.

Bei all diesen Vorgängen ist eines besonders auffällig: daß man nebeneinander Veränderungen aller Altersstufen findet: neben einer weit abgeschlossenen Endarteriitis obliterans mit kollagenfaserigem Gewebe kann man die frischesten plasmatischen Durchtränkungen der Intima oder alle Stadien der wabigen Endophlebitis finden. Das läßt sich verstehen, wenn die Gefäßveränderungen nur als Teilerscheinungen der entzündlichen Demarkation aufgefaßt werden, schwer, wenn sie unmittelbare Auswirkungen des Kälteinsultes sind. Deshalb glaube ich, daß man mit diesen Folgerungen bei einem Material, wie ich es untersucht habe, ganz besonders vorsichtig sein muß.

Für die Frage der praktischen Bedeutung der Gefäßveränderungen ist es natürlich ziemlich bedeutungslos, ob sie direkt oder indirekt mit der Kälteeinwirkung zusammenhängen. Immer werden sie imstande sein, die Gewebsernährung im Stromgebiet zu stören und damit zu Komplikationen bei der Heilung zu führen, wenn sie eine genügende Ausdehnung annehmen.

Wenn ich deshalb zum Schluß die Frage stelle, wie häufig bei einem genauer untersuchten Material diese Gefäßveränderungen sind und bei dieser Zählung nur diejenigen Vorgänge einrechne, von denen man in

der Tat eine wesentliche Beeinträchtigung des Kreislaufes im Stromgebiet annehmen kann, so ergibt sich folgendes:

Von 28 Fällen zeigten 18 keine wesentlichen Gefäßveränderungen, 8 zeigten gröbere Prozesse im Demarkationsgebiet, 2 waren mit einer Endangiitis obliterans in größerer Entfernung vom eigentlichen Erfrierungsgebiet verbunden. In den meisten anderen Fällen waren zwar hier und da in einigen größeren oder kleineren Arterien und Venen Intimaveränderungen geringer Art zu sehen, doch würden sie quantitativ nicht ausreichen, um Ernährungsstörungen im Stumpf hervorzurufen. Man muß ja schließlich auch bedenken, daß sich die besprochenen Veränderungen meist in der Nähe der Absetzungsstelle abspielen, d. h. in einem Gebiet, das an sich sehr reich an alten und neugebildeten Gefäßen ist und in dem nach Abstoßung der nekrotischen Teile nicht mehr viel Gewebe zu ernähren ist.

Deshalb möchte ich auch den erst besprochenen Fernveränderungen eine wesentlich größere Rolle zuschreiben als denen des Demarkationsgebietes.

Es soll schließlich noch kurz erwähnt werden, daß nicht ganz selten auch echte thrombotische Prozesse in Arterien und Venen auftreten. Sie sind im wesentlichen an das Gebiet der Demarkation gebunden, sind meistens roter Art und oft, auch bei Erfrierungen älteren Datums, auffallend frischer Natur, so daß die Organisation erst im Beginn ist. Die Arterien, in denen sie beobachtet werden, können stärkere Wandveränderungen entzündlicher Art aufweisen, sind aber gelegentlich auch ohne wesentlichen krankhaften Befund. In der Häufigkeit treten diese Thrombosen gegen die Endarteritiden ganz zurück, spielen sicher bei deren Entstehung keine Rolle. Es ist ganz sicher, daß den thrombotischen Vorgängen bei den Erfrierungen früher eine viel zu große Bedeutung beigemessen worden ist.

II. Nervenveränderungen.

Viel weniger bekannt als die Gefäßveränderungen sind diejenigen, die man bei Erfrierungen am peripheren Nervensystem finden kann, obwohl schon im Weltkrieg von klinischer Seite, besonders von *Volk* und *Stiefler*, *Schneyer* und von französischer Seite von *Rémy* und *Thérèse* darauf hingewiesen wurde. *Volk* und *Stiefler* berichten, daß bei Erfrierungen stets Empfindungsstörungen, Parästhesien und lang anhaltende Schmerzen auftraten. Objektiv ließ sich meist eine Druckschmerzhaftigkeit am N. tibialis und peronaeus feststellen. Die Sensibilitätsprüfung ergab Ausfallserscheinungen von kreisförmiger Abgrenzung über die Demarkationszone hinaus (schuh- oder halbschuhförmige Anästhesie), oft auch bei ganz leichten Erfrierungsfällen (Sandalen-Anästhesie). Zuweilen nach dem Gesunden hyperästhestische Zone.

Auch Störungen der thermischen und Tiefensensibilität konnten festgestellt werden. „Für die Schwere und Bedeutung der sensiblen Störungen spricht die Tatsache, daß selbst nach erfolgter Abheilung der Gewebsschädigung und Verschwinden der subjektiven sensiblen Erscheinungen noch schwere Ausfälle des Empfindungsvermögens zurückbleiben, die ungemein langsam sich zurückbilden, wie wir dies gerade bei leichten Erfrierungen gut beobachten konnten."

An motorischen Störungen sahen sie 1mal eine Peronaeuslähmung, 1mal eine Parese der Tibialis und Peronaeus. Die Fußsohlenreflexe waren oft, die Achillessehnenreflexe gelegentlich aufgehoben.

Schneyer weist auf die seltene Beobachtung einer Neuritis im Verlauf von Erfrierungen hin, beschreibt selbst 4 Fälle ausführlicher und teilt dann mit, daß er bei 75% der Fälle eine Anästhesie in den Füßen (distal vom Fußgelenk) oder den Händen (distal vom Handgelenk) gefunden habe. Er bezeichnet die „manschettenförmige Anästhesie" bei Ausschluß einer Hysterie geradezu als charakteristisch für Erfrierungen und hat in ihr oft ein Frühsymptom des Frostschadens gesehen.

Stransky und *Schroetter* berichten über Beobachtungen von sog. Feldneuritis (auch Gamaschenneuritis *Schüller*), die sich vornehmlich im Auftreten von Schienbeinschmerzen äußert und bei deren Entstehung eine Kombination von mechanischen Schäden mit Abkühlung und Durchnässung eine Rolle spielt. *Schroetter* betont allerdings, daß er diese Erkrankung bei ausgesprochener Erfrierung nicht gesehen habe.

Übereinstimmend damit berichtet *Sittmann* über außerordentlich starke Schmerzen an der Innenfläche des Schienbeins verbunden mit Druckempfindlichkeit der Muskulatur und der Nervenstämme, die nach lang dauernden Durchnässungen aufgetreten seien. Daß die Sensibilitätsstörungen sich auch nach Abheilung der eigentlichen Kälteschäden lange erhalten können, geht aus Beobachtungen von *Flörcken* hervor, der durch Nachuntersuchungen feststellen konnte, daß „bei allen Patienten eine große Empfindlichkeit gegen Kälte, bei den meisten Parästhesien der Füße bestanden".

Anatomische Veränderungen in den Markscheiden und weniger im Perineurium werden von *Rémy* und *Thérèse* beschrieben und von *Alonzo* durch Behandlung von Tieren mit Kältemischungen und mit dem Ätherspray künstlich erzeugt.

Neuerdings hat auch *Siegmund* an seinem frischen Material Veränderungen der Nerven gefunden und abgebildet. Er findet im Zwischengewebe seröse Durchtränkung mit Quellung der Markscheiden, dann Neurolyse und schließlich Narbenbildung mit partieller Verödung der Nervenfasern- und bündel.

Ich habe nun in meinem Material ganz systematisch auf Erkrankungen der Nerven geachtet und dabei unerwartet reichliche und schwere Befunde erheben können, die mir einer etwas ausführlicheren Besprechung wert erscheinen.

Unter den 28 genauer untersuchten Fällen zeigten nur 6 keine krankhaften Befunde an den Nerven, in 17 Fällen waren die Veränderungen leichter Natur, in 2 mäßig, in 3 ganz hochgradig.

Von den letzteren möchte ich bei der Besprechung ausgehen und zunächst wieder einen Fall als Beispiel geben.

1. Präparat 62. 20jähriger Mann mit doppelseitiger Amputation der Füße 25 cm oberhalb der Knöchel, 5 Wochen nach der Erfrierung. Sehr starke Schmerzen,

die 2 Monate nach der Amputation im wesentlichen verschwunden sind. Die Amputationswunde heilte in der Folgezeit gut zu, so daß 7 Wochen nach der Absetzung nur noch orthopädische Maßnahmen notwendig waren. Über sonstige Störungen der Sensibilität ist aus der Krankengeschichte nichts zu ersehen. Die Füße sind bis zur Fußwurzel und Ferse schwarz verfärbt. Die Oberhaut ist in großen Falten abgelöst, tief eingezogene Demarkationsgrube mit Eröffnung der Fußgelenke.

a) Der l. N. tibialis zeigt dicht an der Absetzungsstelle eine hochgradige Veränderung seiner Markscheiden, die aber nicht alle Bündel gleichmäßig betrifft. Einzelne gröbere Bündel sind ziemlich weitgehend erhalten, andere fast vollständig in Auflösung begriffen. Stellenweise sieht man sogar, daß das gleiche Bündel in einem Teil des Schnittes gut erhaltene Markscheiden erkennen läßt, während sie im weiteren Verlauf allmählich verschwinden. Im ganzen muß man aber sagen, daß der weitaus überwiegende Teil der Nerven zerstört ist.

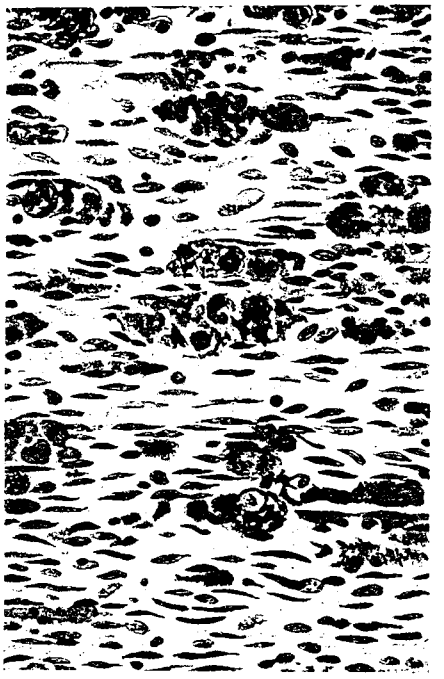


Abb. 7. Markscheidenzerfall im N. tib. sin. Sudanfärbung. Fall 62. (Farbbild, schwarz-weiß wiedergegeben.)

In den besterhaltenen Gebieten ist die Kontur der Markscheiden im allgemeinen erhalten, wenn auch etwas unregelmäßig varicös aufgequollen. Meist sind sie homogen, an einzelnen Stellen etwas körnig, schollig oder so aufgequollen, daß sie im ganzen verdickt, wie ein Schlauch mit körniger Wand und ungefärbtem flüssigen Inhalt erscheinen. Dabei ist die Färbung im Sudan-Präparat noch ziemlich gleichmäßig violett, nicht leuchtend rot. Nur an vereinzelten Stellen lassen sich, offenbar im Protoplasma von länglichen oder runden Zellen kleinste hellrot gefärbte Körnchen nachweisen. Oft liegen die Markscheiden nicht eng aneinander, sondern sind durch helle Lücken voneinander getrennt, auseinandergedrängt, so als wenn sich eine ungefärbte Flüssigkeit zwischen ihnen befände. Um die kleinen Gefäße innerhalb der Nerven einzelne rundliche Zellen mit dunklem Kern (Lymphocyten).

Schon in diesen gut erhaltenen Bündeln fallen einzelne schmale Partien auf, in denen die Markscheiden fehlen und an ihrer Stelle nur dichtgedrängte *Schwann*sche Zellen liegen.

In den am weitesten zerstörten Anteilen des Nerven ist von Markscheiden überhaupt nichts mehr zu sehen. An ihrer Stelle sieht man in langen Reihen angeordnet Fetttropfen, die den Verlauf der Fasern im ganzen noch erkennen lassen, aber nicht gleichmäßig verteilt sind, sondern vielfach Zusammenballungen aus größeren und kleineren Tropfen zeigen, zwischen denen dann wieder Lücken im Gewebe auftreten, die von *Schwann*schen Zellen ausgefüllt sind. Überall zwischen den Fettkörnchenanhäufungen sind die Kerne der *Schwann*schen Zellen (Abb. 7) wenigstens relativ vermehrt, ihr Plasma ist oft auch mit feinsten Fetttröpfchen

erfüllt, so daß langspindelige Ansammlungen von feinsten rot gefärbten Körnchen resultieren. Mitosen sind in den *Schwann*schen Zellen nirgends zu sehen. Stellenweise überwiegen diese Zellansammlungen, die Fettkörnchen treten dagegen ganz zurück.

Zwischen diesen beiden Extremen sind nun alle Übergänge zu finden. Bündel mit Resten von Markscheiden aber schon reichlich entwickelte Fettkörnchen und solche, bei denen die Markscheiden noch überwiegen, aber in den Lücken zwischen ihnen rundliche oder spindelige Zellen auftreten, die mit leuchtend rot gefärbten Fetttröpfchen gefüllt sind.

Die Lymphocytenansammlungen sind im ganzen in den Nervenbündeln spärlich. Sie gehen in ihrer Masse keinesfalls dem Ausfall an Markscheiden parallel und halten sich im wesentlichen an die Umgebung der den Nerven durchsetzenden Blutgefäße.

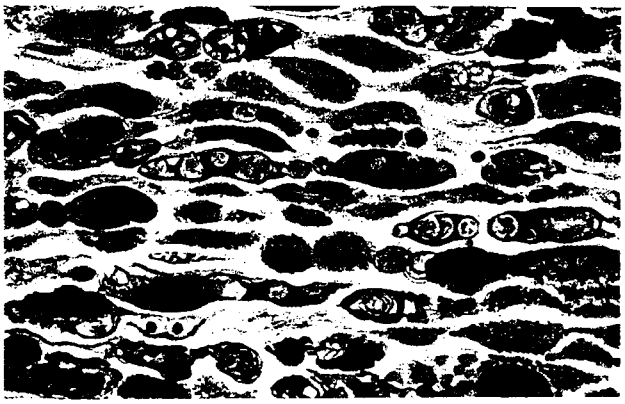


Abb. 8. Derselbe wie 7 rechts Markscheidenfärbung.

Nur im Perineurium ist diese perivasculäre Infiltration stärker. Auch das Ödem zwischen den Fasern ist ganz verschieden stark, gerade in den stärkeren Ausfallsgebieten meist wenig ausgesprochen.

Im ganzen ist also der linke N. tibialis weitgehend zerstört, die zerfallenen Markscheiden überwiegen an Masse weitgehend die erhaltenen.

b) Der rechte N. tibialis ist noch viel hochgradiger zerstört. Nur einzelne Bündel enthalten noch Reste von Markscheiden, alles andere ist durch fettigen Zerfall zugrunde gegangen oder besteht nur noch aus dichten Ansammlungen spindeliger *Schwann*scher Zellen. Der Fettzerfall überwiegt aber bei weitem. Die Entzündungsprozesse sind gering. Im Perineurium perivasculäre Lymphocyteninfiltrate, einzelne knötchenförmige Lymphocytenanhäufungen in den Bündeln selbst, ohne sichtbare Beziehungen zu den Gefäßen. Im Markscheidenpräparat nach *Olivecrona* geben die zerfallenen Markscheiden oft noch eine dunkelblaue Färbung und zeigen an, daß ihr Zerfall zu Neutralfetten noch nicht ganz vollendet ist (Abb. 8).

Auffällig ist nur der Befund bei Achsenzylinderfärbungen nach *Bielschowsky*. Dabei scheinen die Achsenzylinder zwar aufgetrieben, aber doch nicht vollständig zerfallen (Abb. 9).

c) Im Prinzip die gleichen Veränderungen zeigen die N. peronaei. Gut erhaltene Bündel finden sich fast nirgends. Die Menge der Fettsubstanzen ist recht verschieden. In einzelnen Bündeln fehlen sie fast ganz, so daß diese sich fast ausschließlich aus *Schwann*schen Zellen zusammensetzen.

d) Auch in zahlreichen aus der Peripherie entnommenen Präparaten aus Haut, Unterhaut und Muskulatur der Unterschenkel lassen sich in den feineren Verzweigungen der Nerven die gleichen Veränderungen feststellen. Dabei ist kein wesentlicher Unterschied, ob die Entnahmestelle ferner von der Demarkation oder nahe bei ihr liegt.

e) Wie hoch nach oben die Erkrankung der Nerven reicht, ist natürlich am Amputationsmaterial nicht nachzuweisen.

Versuchen wir zu erklären, wie es zu den schweren Veränderungen der Nerven gekommen ist, so ist die erste Frage: Wie verhalten sich die übrigen Gewebsteile in den abgesetzten Unterschenkeln? Hier ist zunächst festzustellen, daß sowohl Arterie und Vena tibialis anterior wie posterior offen, frei durchgängig und ohne gröbere Wandveränderungen sind. Erst sehr viel tiefer unten, in der Höhe der Knöchel und im eigentlichen Demarkationsbezirk sind gröbere Gefäßveränderungen festzustellen, die uns eine organisch bedingte Durchblutungsstörung erklären könnten.

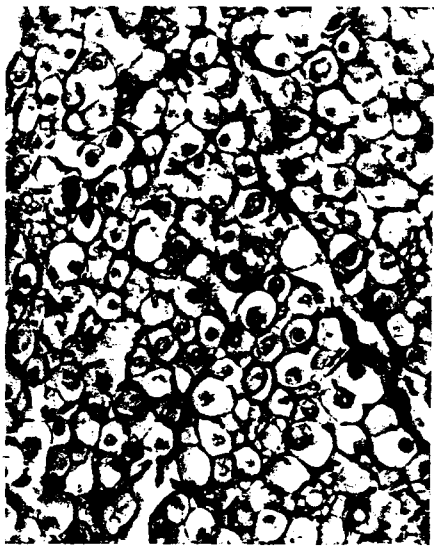


Abb. 9. Derselbe N. tib. wie Abb. 8. Achsenzylinderfärbung nach *Bielschowsky*.

Damit ist natürlich nichts darüber ausgesagt, ob oberhalb der Absetzung Arterienverschlüsse vorliegen oder ob durch funktionelle, insbesondere spastische Kreislaufstörungen die Ernährung der Gewebe beeinträchtigt war.

Und in der Tat liegen Anhaltspunkte für solche Prozesse vor. Im linken Unterschenkel zeigte die *Muskulatur* bis hoch oben zur Absetzung eine hochgradige Atrophie einzelner Muskelbündel, die durch irgendwelche Entzündungsvorgänge nicht erklärt war. Vielfach liegen solche atrophischen Bündel ganz unvermittelt neben gut erhaltenen, in ihrer Breite völlig normalen, die auch in der Längs- und Querstreifung keine von der Norm abweichenden Befund aufweisen. Die Atrophie geht bis zum fast völligen Schwund des Protoplasmas und ist oft von sehr starken „atrophischen Kernwucherungen" begleitet, die zu den bekannten riesenzellenähnlichen Bildern führen (Genaueres s. Abschnitt über Muskulatur).

Diese Atrophie ist in allen Höhen des abgesetzten Unterschenkels (allerdings immer nur in einzelnen größeren oder kleineren Muskelbündeln) nachzuweisen. Gelegentlich scheint es auch zu einem gewissen scholligen Zerfall der Muskelfasern zu kommen; doch ist dieser Befund etwas zweifelhaft und sehr viel spärlicher.

Noch auffälliger sind die Veränderungen auf der rechten Seite. Auch hier zeigen die Gefäße keine wesentlichen krankhaften Befunde. Erst dicht über dem Knöchel und im eigentlichen Demarkationsgebiet treten endarteriitische und stellenweise frische thrombotische Prozesse in den Gefäßen auf.

Die Muskulatur zeigt die gleiche, sehr ausgesprochene Atrophie in einzelnen Bündeln bis herauf zur Absetzung. Daneben ist im Bereich der Streckmuskulatur des Unterschenkels in der Höhe der Amputation bei freier Arterie und Vena tibialis anterior eine ziemlich ausgedehnte Nekrose der Muskulatur zu sehen, während in gleicher Höhe Haut und Unterhaut mit Anhangsgebilden keine Spur von Untergangserscheinungen zeigen.

Könnte man von den Muskelatrophien noch vermuten, daß sie Folgen nervöser Ausfallserscheinungen sind, so ist das bei den Nekrosen auszuschließen. Hier müssen unmittelbare Ernährungsstörungen eine Rolle spielen, die mit der veränderten Zirkulation in Zusammenhang stehen. Da nun hochsitzende organische Gefäßveränderungen im Stumpf nicht nachzuweisen sind und noch höher (oberhalb der Absetzung) liegende wegen der guten Ausheilung der Amputationswunde und dem glatten Wundverlauf nicht angenommen werden können, sind es wahrscheinlich die funktionellen Kreislaufstörungen, die zur Nekrose der Muskulatur geführt haben. Und da liegt es natürlich nahe anzunehmen, daß diese auch für die Atrophie der Muskulatur verantwortlich sind, die ja neben und oft in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Nekrosen liegen.

Es erscheint ungezwungen, daß auch die Nervenerkrankung Folge solcher Kreislaufstörungen ist. Da sich solche funktionell bedingten Zirkulationsstörungen niemals im ganzen Versorgungsbezirk gleichmäßig auswirken, erklärt es sich ohne Schwierigkeiten, daß die Nervenstämme und ihre Verzweigungen Gradunterschiede des Unterganges aufweisen, wie auch die Muskeln meist nur Atrophie, stellenweise aber Nekrose erleiden.

Eine der Atrophie entsprechende Veränderung in den Nerven ist aber unbekannt. Vielleicht besteht sie in gewissen körnigen und scholligen Umwandlungen der Markscheiden, die noch nicht bis zum Zerfall und zum neutralfettigen Abbau führen, sondern nach Abklingen der Kreislaufstörung relativ schnell reversibel sind. Vielfach erkennt man außerdem im Gebiet weitgehenden Markscheidenzerfalls einzelne erhaltene Fasern, oder ganze Bündel liegen gut erhalten oder nur mit Zeichen leichter Schädigung neben solchen, die fast völlig zerstört sind. Die *Schwann*schen Zellen scheinen wenig empfindlich zu sein. Untergangsbilder in ihnen habe ich nie feststellen können. In der Regel erscheinen sie vermehrt, wobei es offen bleiben muß, ob diese Vermehrung eine absolute oder nur durch ein Zusammenrücken bei Ausfall der Nervenfasern vorgetäuscht ist. Jedenfalls findet man nie Mitosen in ihren Kernen.

Was bedeuten die Lymphocyteninfiltrate in den Nerven und ihren Zweigen? Es liegt am nächsten, in ihnen Resorptionsprozesse infolge des Markscheidenzerfalls zu sehen. Allerdings lassen sich niemals perivasculäre Fettkörnchenzellen finden; vielmehr sind die Zellen der perivasculären Infiltrate stets fettfrei und ausschließlich Lymphocyten oder Plasmazellen. Denkbar wäre es auch, daß in den Nervenscheiden Entzündungsprozesse aufsteigen, die durch Zerfallsprozesse im Demarkationsgebiet bedingt sind. Dafür könnte sprechen, daß man die Infiltrate nur zum geringsten Teil in den Nervenbündeln selbst, weitaus überwiegend in dem Gewebe des Perineuriums findet.

2. Präparat 108. Der zweite Fall stimmt ziemlich weitgehend mit dem ersten überein. Er kann kürzer dargestellt werden. 24jähriger Leutnant erleidet am 15. 1. 43 eine Erfrierung an beiden Füßen und Händen. Im Laufe der nächsten 3 Wochen bildet sich eine Demarkation in der Höhe der Sprunggelenke. Die Füße sind mumifiziert. Am 23. 2. Absetzung beider Unterschenkel im unteren Drittel, gut handbreit über der Demarkation. Ziemlich starke, aber allmählich abklingende Stumpf-Neuralgien. Sonst nichts über nervöse Störungen angegeben.

Am Absetzungspräparat sind beide Füße bis ungefähr 4 cm unter den Knöcheln schwarz verfärbt. Die Amputation ist im Bereich der Haut ungefähr 5, im Bereich der Knochen 8 cm über den Knöcheln durchgeführt.

a) Der rechte N. tibialis zeigt im Bereich der Absetzung hochgradigsten Zerfall der Markscheiden. Der ganze Querschnitt ist fast gleichmäßig verändert. Kaum ein Bündel, das besser erhalten ist, oder auch nur gröbere Reste von Markscheiden zeigt. Überall neutrale Fettsubstanzen, die bald als Schollen in ihrer Anordnung nach den Verlauf der ehemaligen Markscheiden erkennen lassen, bald als feine oder gröbere Tröpfchen in dem Plasma der *Schwann*schen Zellen liegen.

*Schwann*sche Zellen dicht gedrängt, relativ vermehrt. Achsenzylinder weitgehend zerstört; nur einzelne erhalten, aufgequollen, die meisten nicht mehr zu imprägnieren. Im *Bielschowsky*-Präparat lassen sich eigentlich nur Fasern des Endoneuriums darstellen. Von den Achsenzylindern ist hier und da ein schwer erkennbarer Rest erhalten (Abb. 10).

Durchsetzung des Perineuriums mit Lymphocyten und spärlichen Plasmazellen, mäßig ausgeprägt, ziemlich wechselnd, in ihrer Stärke mit dem Faserzerfall nicht übereinstimmend.

b) Der linke N. tibialis zeigt den gleichen Befund. Auch hier ist das Hervorstechendste der Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder. Die entzündlichen Prozesse treten vielleicht etwas stärker hervor und sind im Perineurium in Form dichter perivasculärer Zellinfiltrate, im Endoneurium als kleinere oder größere Gruppen von Lymphocyten zwischen den zerfallenen Markscheiden nachzuweisen.

c) Das gleiche zeigen die N. peronaei und zahlreiche Präparate aus den peripheren Verzweigungen der Nerven. Wo in Haut oder Muskulatur Nervenäste getroffen sind, da fehlen die Markscheiden entweder ganz oder sind nur in Resten als Fettkörnchenansammlungen in *Schwann*schen Zellen nachzuweisen. Gut erhaltene Nerven sind nirgends zu sehen.

Vergleicht man damit wiederum die Veränderungen der anderen Gewebe, so ist zunächst festzustellen, daß gröbere Gefäßprozesse außerhalb der Demarkation

oder ihrer näheren Umgebung fehlen. Die großen Arterien zeigen gelegentlich eine geringfügige elastische Hyperplasie der Intima ohne wesentliche Einengung der Lichtung. Eine echte Endarteriitis und Endophlebitis ist erst im Demarkationsgebiet nachzuweisen und überschreitet nach oben nicht die Knöchelgegend. Von ihr ist also zweifellos die Nervenveränderung unabhängig.

Auch entzündliche Veränderungen fehlen im Amputationsbereich außerhalb des Perineuriums.

Nur die Muskulatur zeigt wieder Bilder, die mit denen des Falles 62 verglichen werden können. Im rechten Bein findet sich im Absetzungsgebiet eine ganz hochgradige Atrophie der Muskulatur, wobei vielfach die stark verschmälerten Fasern unregelmäßig mit gut erhaltenen abwechseln. Links ist der Befund im ganzen derselbe. Anhaltspunkte dafür, warum ein Teil der Muskelfasern so verschmälert ist, während die anderen gut erhalten bleiben, sind anatomisch niemals nachzuweisen. Nekrosen in den Muskeln fehlen mit Ausnahme der grob brandig veränderten Teile.

Abb. 10. Achsenzylinderzerfall im N. tibialis *Bielschowsky*-Färbung. Fall 108.

Der Fall 108 unterscheidet sich also vom Fall 62 eigentlich nur dadurch, daß in ihm die Achsenzylinder zerstört, im letzteren erhalten sind.

Die Überlegung über die Entstehung der Nervenveränderung lassen sich sinngemäß auf den Fall 108 anwenden.

3. Präparat 71. 20jähriger Mann. In den ersten Tagen des Januar 1943 schwere Erfrierungen an den Füßen, mit denen er aber zunächst noch Dienst macht. Am 10. 1. Aufnahme ins Lazarett. Erfrierungen 3. Grades links bis zur Mitte der Metatarsalia, rechts bis zum Fußgelenk.

17. 2. Amputation links im Bereich der Cuneiformia, rechts im Bereich des Knochens 15 cm, im Bereich der Haut 9 cm über dem äußeren Knöchel.

Im Bereich der Absetzung zeigen N. tibialis und N. peronaeus ungefähr den gleichen Befund, der zunächst an Querschnitten im *van Gieson*-Präparat festgestellt, dann im Markscheidenbild und mit *Bielschowsky*-Färbung ergänzt wurde.

Ein Teil der Bündel der Nerven ist gut erhalten. Markscheiden und Achsenzylinder darzustellen, kein auffallender Befund. Ein anderer Teil zeigt fast vollständigen Ausfall der spezifischen Elemente, besteht im wesentlichen nur aus Fasern des Endoneuriums und Zellen der *Schwann*schen Scheiden. Zwischen diesen Fasern ein ziemlich starkes Ödem, das die Fasern auseinanderdrängt. Eine dritte Gruppe endlich zeigt im großen noch guten Aufbau, ist aber in bezug auf Markscheiden und Achsenzylinder beträchtlich gelichtet. Dabei ist das Auffallende, daß Fettfärbungen keinerlei Neutralfettansammlungen ergeben. Die erhaltenen Markscheiden sind gut im Sudan- und *Olivecrona*-Präparat darzustellen. Sie zeigen

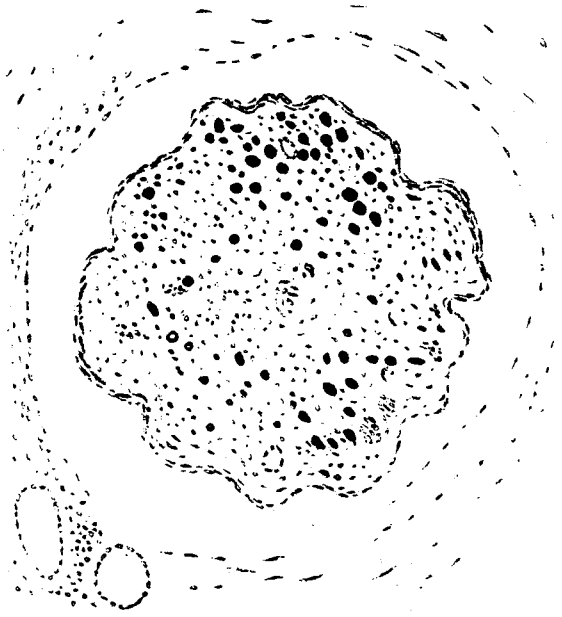


Abb. 11. Ausgedehnte Markscheidenausfälle im N. tibialis. Markscheidenfärbung. Fall 71.

keine Markballen, keine Fetttropfen, keine Verfettung der *Schwann*schen Zellen. Sie liegen nur auffallend weit auseinander, weil zwischen ihnen größere Mengen von Markscheiden ausgefallen sind (Abb. 11).

Zahlenmäßig kann man sagen, daß nur ein kleiner Teil der Bündel völlig ausfällt, die Hauptmasse ist aber in ihrem spezifischen Anteil gelichtet.

Entzündungsprozesse treten in diesem Falle fast ganz zurück. Gelegentlich sind im perineuralen Binde- und Fettgewebe perivasculäre Infiltrationen zu sehen, doch sind sie nicht entfernt so stark wie in den beiden ersten Fällen. Auch in den kleinen Muskelästen ist die Veränderung der Nerven gut zu erkennen. Auch hier einzelne Scheiden völlig normal, andere mit weitgehenden Ausfallserscheinungen.

Von den übrigen Geweben in dieser Höhe des Stumpfes ist zu sagen, daß die Arterien und Venen wieder im wesentlichen normale Befunde ergaben. Jedenfalls liegen keine Veränderungen wie etwa Intimawucherungen oder Thrombenbildungen vor, die imstande wären, den Kreislauf in gröberer Weise zu beeinträchtigen.

Ähnlich wie in den vorigen Fällen sind die Veränderungen der Muskeln. Auch hier sieht man neben vollständig gut erhaltenen Bündeln, unvermittelt oder mit

langsamem Übergang, solche, die eine hochgradige Atrophie der Fasern zeigen. Manchmal ist zwischen diesen atrophischen Fasern ein Ödem nachzuweisen, doch fehlt dies auch vielfach. Entzündliche Prozesse sind in Höhe der Absetzung nur in ganz unbedeutendem Grade vorhanden.

In den tieferen Anteilen, nahe dem Demarkationsbereich bleibt der Befund in den Nerven im wesentlichen der gleiche. Auch hier zeigen die Nervenäste zum Teil weitgehende Ausfälle, andere sind besser erhalten. In einzelnen sind in geringer Menge Neutralfette in den *Schwann*schen Zellen nachzuweisen.

Auffallend ist also in diesem dritten Fall erstens die sehr stark unterschiedliche Schädigung der Nervenbündel im gleichen Querschnitt und zweitens das fast vollständige Fehlen von neutralfettigen Abbauprodukten. Das ist um so merkwürdiger, als das Alter des Prozesses in diesem Fall ja fast genau das gleiche ist wie in den beiden ersten (6 Wochen gegen 5 bei 62 und 108). Vielleicht hängt hiermit auch zusammen, daß entzündliche Infiltrationen im Perineurium und Endoneurium fast ganz vermißt wurden. Übereinstimmend ist, daß organische Gefäßveränderungen gröberer Art in den höher gelegenen Teilen fehlten, übereinstimmend ist die starke, aber bündelförmig auftretende Muskelatrophie; Nekrose oder sonstige gröbere Zerfallsprozesse an den Muskeln wurden nicht gefunden.

Stärker ausgeprägt war an den Nerven ein Ödem innerhalb der Nervenscheiden, das manchmal auch in solchen Bündeln zu sehen war, die keine gröberen Ausfälle zeigten. Doch kann man nicht sagen, daß Ausfälle stets mit Ödem verbunden wären.

Wie wenig Markscheidenzerfall mit Entzündungsprozessen im Perineurium parallel geht, sollen noch zwei kurz angeführte Befunde zeigen.

4. Präparat 293. 19jähriger Soldat mit Amputation des linken Unterschenkels im Bereich der Haut 10 cm über dem inneren Knöchel (ältere Amputation im Bereich des Sprunggelenkes mit 8,9 cm großer Geschwürsfläche). Zweite Amputation 4 Wochen nach der Erfrierung.

Sowohl der N. peronaeus wie der N. tibialis zeigen in der Höhe der Amputation eine hochgradige Infiltration des Perineuriums und besonders des perineuralen Fettgewebes mit Lymphocyten und mehr vereinzelten Plasmazellen. Die Zellen liegen meistens ausgesprochen perivasculär, können sich aber auch weiter im Gewebe verbreiten.

Die Markscheiden lassen in beiden Nerven irgendwelche gröberen Zerfallsprozesse nicht erkennen. Gelegentlich sind kleine Fetttröpfchen in einzelnen *Schwann*schen Zellen zu sehen. Im Markscheidenpräparat ist von Ausfällen überhaupt nichts zu sehen.

Auffällig ist, daß die Entzündungsprozesse nach der Demarkation hin durchaus nicht zu-, sondern eher etwas abnehmen. Auch sonst sind im Gewebe die Entzündungsprozesse gering und stehen mit ihrer Spärlichkeit in einem gewissen Gegensatz zu denen in der Umgebung der Nerven.

Eindeutig sind auch in diesem Falle die Muskelatrophien, die sich, auch hier wieder auf einzelne Bündel beschränkt, bis herauf zur Absetzungsstelle finden.

Das Ergebnis ist also: Hochgradige Perineuritis bei weitgehend erhaltenen Nervenfasern.

5. Ähnlich liegen die Verhältnisse in Präparat 146 von einem 22jährigen Mann, der 6 Wochen nach der Erfrierung des linken Fußes amputiert wurde. Höhe der Amputation im Bereich des Knochens 18, im Bereich der Haut 8 cm über dem inneren Knöchel.

Auch hier zeigte sowohl der N. peronaeus wie der tibialis eine beträchtliche lymphocytäre Infiltration im Perineurium und im perineuralen Fettgewebe. Dabei waren sonst die Entzündungsprozesse im Fettgewebe und der Muskulatur gering. Die Markscheiden auch in diesem Falle gut erhalten; ganz vereinzelte Fettkörnchen in *Schwann*schen Zellen. Im Markscheidenpräparat kein Ausfall zu erkennen.

Es geht also die Perineuritis durchaus nicht immer dem Markscheidenausfall parallel. Wenn sie vielleicht auch in manchen Fällen als Resorptionserscheinung anzusehen ist, so kann sie doch offenbar auch als selbständige Veränderung auftreten. In solchen Fällen liegt der Gedanke nahe, daß Bakterientoxine oder Zerfallsprodukte, die aus dem Nekrosengebiet auf dem Lymphwege nach oben gelangen, hier zu diesen Reaktionen Veranlassung geben.

Wenn ich im Vorausgehenden über 5 Fälle von Nervenerkrankungen bei Erfrierungen berichtet habe, so soll das nicht heißen, daß dies die einzigen derartigen Beobachtungen sind. Es sind allerdings die am stärksten ausgeprägten. Leichtere Grade sind aber sehr häufig.

Von 28 genauer untersuchten Amputationsfällen waren nur 6mal die Nerven vollständig frei von Veränderungen. 3mal (die oben beschriebenen) waren die Zerfallserscheinungen ganz hochgradig, 2mal mäßig ausgeprägt, 17mal schwach. Eine ausgeprägte Perineuritis (mit oder ohne Markscheidenzerfall) war in 14 Fällen nachzuweisen.

Man kann also sagen, daß Nervenveränderungen zu den regelmäßigen Folgeerscheinungen von Erfrierungen gehören. Es ist nur verwunderlich, daß die klinischen Symptome, die durch sie hervorgerufen werden, verhältnismäßig geringfügig oder wenig bekannt sind. Wenn man an die Polyneuritis denkt und sich überlegt, wie häufig ein Mißverhältnis zwischen der Schwere der klinischen Erscheinungen und der Geringfügigkeit der anatomischen Läsionen besteht, so liegt hier gerade das Entgegengesetzte vor. Immerhin dürfte es sich lohnen, auch klinisch etwas mehr auf diese Veränderungen zu achten. Das Wesentliche der Nervenerkrankung ist offenbar der Zerfall der Markscheiden und der Achsenzylinder. Die Entzündungsprozesse treten demgegenüber zurück, sind unregelmäßig und wohl praktisch von viel geringerer Bedeutung. Wenn man systematische Untersuchungen vornimmt und die Veränderungen der Nervenstämme mit denen der peripheren Äste vergleicht, so ist im Grunde der Befund in den einzelnen Anteilen der gleiche. Man trifft gewöhnlich auch die gleichen Stadien (z. B. des fettigen Zerfalls oder des vollständigen Markscheidenschwundes) an. Nur können die peripheren, der eigentlichen Gangrän näherliegenden Äste bevorzugt

befallen sein. Hier kann der Vorgang stärker ausgeprägt sein als im zentralen Anteil.

Die Ursache der Nervenveränderungen ist mit großer Wahrscheinlichkeit in der Kreislaufstörung zu sehen, die sich als Reaktion auf die Kälteeinwirkung einstellt, aber offenbar noch lange Zeit, wenn auch in veränderter Form bestehen bleibt.

Dafür spricht neben schon erwähnten Gründen eine neuerdings festgestellte Beobachtung.

Bei einem älteren Mann war es zu einer Altersgangrän des Unterschenkels gekommen. Die Sektion ergab einen thrombotischen Verschluß der schwer sklerotisch veränderten Art. tibialis posterior. Die Untersuchung des N. tibialis außerhalb der Gangrän ergab einen hochgradigen Schwund der Nervenfasern. Nur wenige Markscheiden waren erhalten. Fettkörnchenzellen waren allerdings nur in ganz geringer Zahl nachzuweisen. Offenbar war hier der Vorgang schon älterer Natur. Das Stadium des neutralfettigen Zerfalls war schon überschritten.

Entzündungsprozesse traten weitgehend zurück. Der Fall zeigt also, daß eine durch Arterienverschluß bedingte Ernährungsstörung im Bereich der sonst noch erhaltenen Gewebsteile zu einer schweren Nervenschädigung führen kann. Es liegt deshalb nahe bei den Erfrierungen, bei denen Kreislaufstörungen doch eine eindeutige Rolle spielen, eine ähnliche Entstehung anzunehmen.

III. Muskelveränderungen.

Die dritte Gewebsart, die als Folge von Erfrierungen wesentliche und regelmäßige Veränderungen zeigt, ist die quergestreifte Muskulatur der Extremitäten. Es ist notwendig, sie in ihren verschiedenen Formen genauer darzustellen und, soweit das möglich ist, in Beziehung zu den bisher an den Gefäßen und Nerven beschriebenen Veränderungen zu bringen.

Ich beginne wiederum mit der Darstellung von einigen Einzelfällen.

1. Präparat 62. 20jähriger Mann. 5 Wochen nach der Erfrierung. Es handelt sich also um den gleichen Fall, der schon bei der Besprechung der Nervenerkrankungen eine besondere Rolle spielte.

Abb. 12 stammt von der tiefen Wadenmuskulatur in der Umgebung der Art. tibialis posterior dicht an der Absetzungstelle. Arterie und Vene sind hier im wesentlichen unverändert. Der N. tibialis zeigt die früher besprochenen Zerfallserscheinungen der Markscheiden. Das Gewebe in der Umgebung des Gefäßnervenbündels ist wohl etwas von Ödemflüssigkeit durchtränkt, sonst unverändert, im besonderen frei von Entzündungsprozessen.

Die quergetroffenen Muskelbündel sind in ihrem peripheren Anteil, die an das Gefäßbindegewebe angrenzen, von ungefähr normalem Bau. Muskelfasern ungefähr normal breit, Kernfärbung gut erhalten, Inhalt der Muskelschläuche gelegentlich etwas von den Sarkolemm retrahiert. Gute *Cohnheim*sche Felderung. Im Inneren der Muskelbündel sieht man eine hochgradige Atrophie der Muskelfasern, unscharf gegen die gut erhaltenen abgesetzt, durch Übergänge mit ihnen verbunden. Dabei

sind die Sarkolemmschläuche meist normal weit, ihr Inhalt auf einen Bruchteil des Normalen reduziert, aber nirgends nekrotisch zerfallen. Kerne überall gut färbbar, relativ vermehrt, manchmal in kleinen Haufen angeordnet, oft die Hauptmasse des Muskelschlauches einnehmend. Dabei fällt die außerordentliche Unterschiedlichkeit der einzelnen Faserquerschnitte auf, von denen manche als solche kaum noch zu erkennen, wenige andere von fast normaler Breite sind.

Es handelt sich also um ein Querschnittsbild einer hochgradigen Muskelatrophie mit sog. atrophischer Kernwucherung.

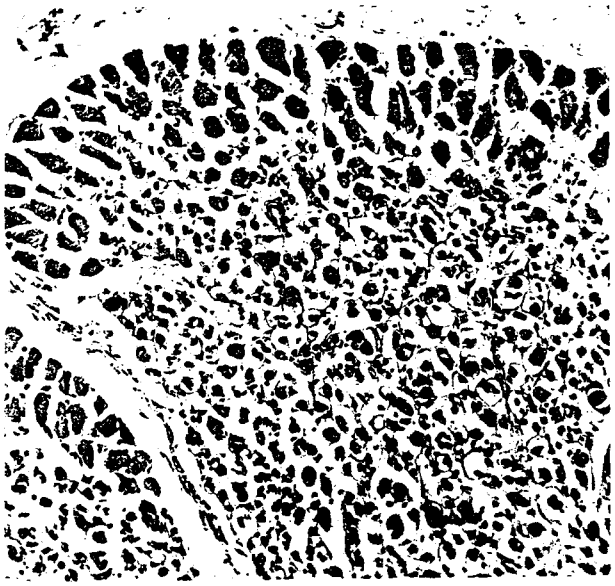


Abb. 12. Hochgradige Muskelatrophie weit außerhalb des Erfrierungsgebietes. Fall 62.

Sehr schön sieht man die Ungleichmäßigkeit der Muskelveränderung in einem Längsschnitt aus der gleichen Höhe (Abb. 13).

Ein Teil der Fasern ist normal, zeigt auch gute Längs- und Querstreifung, ein kleiner Teil aufgetrieben, blaß gefärbt, ohne Querstreifung. Die Mehrzahl läßt wieder die hochgradige Verschmälerung erkennen. Kerne überall gut erhalten, fast durchweg relativ vermehrt, in Haufen und Reihen angeordnet, teils in normaler peripherer, häufig in zentraler Lage im Muskelschlauch. Zwischengewebe etwas aufgelockert, nirgends stärker ödematös oder entzündlich infiltriert. Kleine Muskelgefäße ohne krankhaften Befund.

Auffallend ist, daß in nächster Nachbarschaft Muskelbündel zu sehen sind, die von diesen ganzen atrophischen Vorgängen nichts zeigen, sondern als normal angesprochen werden müssen.

Untersucht man dabei systematisch beide amputierten Unterschenkel in den verschiedensten Höhen, so sind die Muskelatrophien praktisch

überall zu sehen und überall treten sie zwischen gut erhaltener Muskulatur auf. Bald überwiegen diese, bald die Atrophie. Der Prozeß ist in der Höhe der Absetzung nicht schwächer und nicht stärker als in der Nähe der Gangrän. An einer Stelle, und zwar ziemlich dicht unter der Absetzung rechts im Bereich der tiefen vorderen Muskulatur wurden neben großen atrophischen Bezirken einwandfrei Muskelnekrosen gefunden, die den Eindruck einer anämischen Infarzierung machten, allerdings keinen

Abb. 13. Atrophie der Muskelfasern, Längsschnitt. Fall 62. Stärkere Vergrößerung. Kernwucherungen.

groben scholligen Zerfall aufweisen, sondern sich nur durch ihre Kernlosigkeit und den Verlust der Querstreifung als nekrotisch erweisen.

Epikrise. Es findet sich also bei einem Fall, der durch eine schwere Nervenschädigung ausgezeichnet war, eine weit ausgebreitete Atrophie der Unterschenkelmuskulatur, die offenbar nicht ganz frischer Art ist und schon deutliche „atrophische Kernwucherung" zeigt. Neben den atrophischen Fasern sind, zum Teil in den gleichen Bündeln, fast überall gut erhaltene zu sehen. Andere Muskelbündel weisen überhaupt keine Veränderungen auf. Gelegentlich wird das Nebeneinander von Nekrose und Atrophie beobachtet. Entzündliche Vorgänge fehlen ganz. Der Muskelschwund ist also offenbar nicht Folge von Entzündungsprozessen.

2. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse in Präparat 108. (23jähriger Mann, 5 Wochen nach der Erfrierung.) Auch hier handelt es sich um

einen Fall, bei dem ein weitgehender Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder sämtlicher Nerven festgestellt worden war.

Die Muskeln zeigen wiederum eine sehr hochgradige, ausgebreitete Atrophie, die stellenweise bis zum vollständigen Schwund der Muskelschläuche geht. Dabei ist wiederum der Prozeß sehr wechselnd. Zahlreiche Muskelbündel sind in toto atrophisch, es ist kaum irgendeine gut erhaltene Muskelfaser nachzuweisen. Andere enthalten völlig ohne erkennbare Regel gut erhaltene neben atrophischen Muskelfasern (Abb. 14), wieder andere sind fast ganz normal. Die erhaltenen Fasern können gelegentlich aufquellen und in scholligem Zerfall begriffen sein.

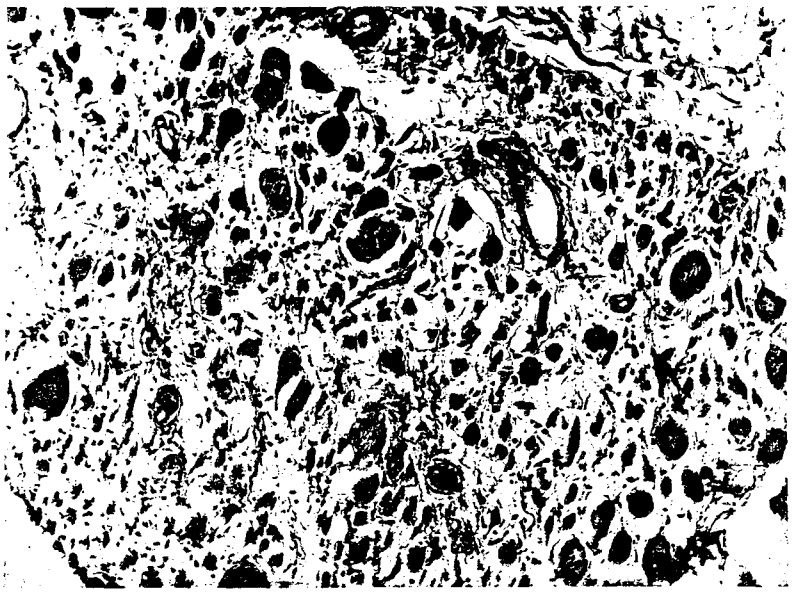


Abb. 14. Hochgradige, aber sehr ungleichmäßige Muskelatrophie an der Absetzung. Fall 108.

Auffallend ist an einzelnen Präparaten das starke Ödem der Muskelspindeln (Abb. 15). Der Prozeß der Muskelatrophie ist auch in diesem Fall durchaus nicht etwa auf die Nähe der Gangrän beschränkt, sondern ist bis zur Amputationsstelle nachzuweisen; auch in Gebieten, in denen die Gefäße normal sind, keine Entzündungsprozesse bestehen und kaum ein Ödem nachzuweisen ist.

Im Falle 1 und 2 läge naturgemäß der Gedanke nahe, daß die Nervenschädigung für die Entstehung der Muskelatrophie verantwortlich zu machen ist.

Es muß also geprüft werden, ob auch ohne gröbere nachweisbare Nervenerkrankung Muskelatrophien vorkommen.

Als Beispiel dafür könnte

3. Präparat 257 dienen. (28jähriger Mann, 11 Wochen nach der Erfrierung.) Es handelt sich um den Fall, bei dem sich im Anschluß an die Erfrierung eine Endarteriitis der Art. femoralis entwickelt hatte, die

unter Freilassung der Art. tibialis und poplitea diskontinuierlich im Bereich des Oberschenkels entstanden war.

Hier sind zwar N. tibialis und peronaeus auch nicht ganz frei von Zerfallsprozessen, sie sind aber nicht entfernt so hochgradig wie die in den obigen Fällen.

In diesem Fall zeigt nun die ganze Muskulatur des Ober- und Unterschenkels bis hinauf zur Absetzung eine beträchtliche Atrophie, die zwar etwas in ihrer Stärke wechselt, aber doch die meisten Bündel ergriffen hat. Sie ist offenbar frischerer Natur wie in den vorigen Fällen. Man sieht in den histologischen Präparaten die Sarkolemmschläuche meist gut erhalten, die Muskelfasern sind hochgradig verschmälert, haben sich von der Wand des Schlauches retrahiert, zeigen aber noch keine Kernvermehrung. Von Ödem- oder Entzündungsprozessen ist besonders in den oberen Teilen des Präparates nichts zu sehen. Bemerkenswert ist, daß man in dem unteren, der Gangrän näherliegenden Anteil, gelegentlich Muskelnekrosen neben Atrophien beobachten kann.

Abb. 15. Ödem einer Muskelspindel. Fall 108.

Das legt den Gedanken nahe, daß der gleiche Prozeß, der zur Nekrose geführt hat, auch für die Entstehung der Atrophie verantwortlich zu machen ist, daß es sich also um die Folge einer Zirkulationsstörung, nicht um eine solche Nervenerkrankung handelt. Dazu würde auch stimmen, daß gerade in diesem Fall, der ja mit einer Verlegung der Art. femoralis verbunden war, die Muskelatrophie ganz besonders hochgradig ist.

Das Nebeneinander von Nekrose und Atrophie ohne jede Spur von Entzündung zeigt noch besser

4. Präparat 215 (27jähriger Mann, 5 Wochen nach der Erfrierung). Auch in ihm war die Atrophie der Muskulatur im ganzen wieder von besonders starker Ausbildung, und zwar sowohl in der Streck- wie der Wadenmuskulatur, besonders in dem mittleren Anteil des Amputationspräparates, während die Gegend der Absetzung frei war.

Im einzelnen sind manche Bündel völlig atrophisch, Muskelfasern fast ganz geschwunden, in den Resten Kernvermehrungen. In anderen Bündeln liegen gut erhaltene, normal breite Fasern ohne jeden Übergang neben solchen höchster

Verschmälerung. Vielfach liegen die gut erhaltenen in den Randteilen des Bündels, dem intermuskulären Bindegewebe an.

Und schließlich treten inmitten atrophischer Muskelbündel Fasergruppen auf, die normal breit oder sogar aufgetrieben, aber kernlos sind und kaum Quer- und Längsstreifung mehr erkennen lassen. Sie heben sich durch ihre intensive Rotfärbung im Hämatoxylin-Eosin-, durch ihre hellgelbe Farbe im *van Gieson*-Präparat auf das schärfste von den verschmälerten atrophischen Muskelteilen ab (Abb. 16).

Gelegentlich sieht man Bündel, in denen ohne jeden Übergang atrophische, gut erhaltene und nekrotische Fasern zu erkennen sind, meistens zu gewissen Gruppen zusammengefaßt. Dabei deutet die Art der Nekrose, die noch kaum zu einem

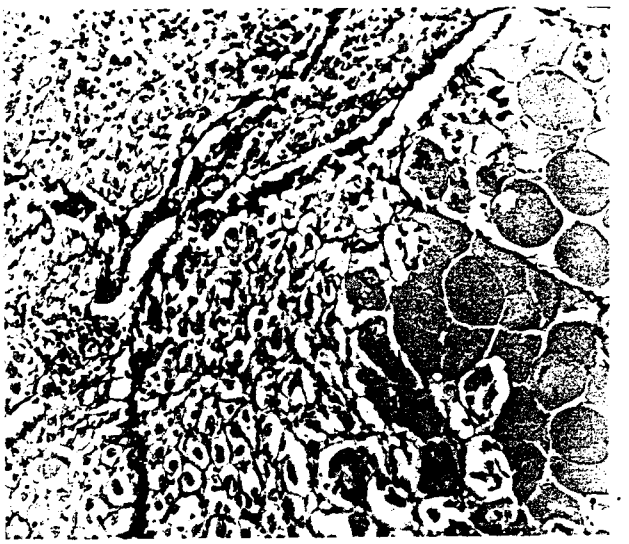


Abb. 16. Nekrotische neben atrophischen Muskelfasern. Fall 215.

gröberen Zerfall der Muskelfasern geführt hat, darauf hin, daß die Nekrose anscheinend jüngerer Natur ist.

Nervenveränderungen fehlen zwar im Präparat 215 nicht ganz, sind aber wenig ausgeprägt und kaum für die hochgradige Muskelatrophie verantwortlich. Man hat vielmehr den Eindruck, daß es sich hier um zwei nebeneinander herlaufende, durch die gleiche Ursache hervorgerufene Prozesse an Nerven und Muskeln handelt.

Schließlich sei noch erwähnt, daß im Bereich der eigentlichen Demarkationszone, die ja stets durch ein hochgradiges entzündliches Ödem ausgezeichnet ist, schwere Muskelveränderungen ähnlicher Art wie die oben beschriebenen die Regel sind.

Sie sollen deshalb nicht besonders beschrieben werden, weil bei ihnen zu schwer zu übersehen ist, wieweit bei ihrer Entstehung der Entzündungsprozeß und wieweit primäre Kreislaufstörungen beteiligt sind. Meist wird sie um so stärker, je mehr sie im Bereich der entzündlichen Demarkationszone liegen.

Sehen wir von ihnen ab, so kann man als etwas für die Erfrierung Charakteristisches feststellen, daß sich in den betroffenen Gliedern hochgradige, bis zum vollständigen Faserschwund gehende Muskelatrophien finden, die oft mit Kernwucherungen verbunden sind. Sie treten bald in größerer Ausdehnung, bald mehr in einzelnen Bündeln auf, liegen häufig in nächster Nachbarschaft gut erhaltener, in anderen Fällen neben nekrotischer Muskulatur und gehen in ihrer Ausbreitung weder den nachgewiesenen Nervenveränderungen noch den organischen Gefäßprozessen parallel. Sie sind nicht auf die Gebiete der Entzündungsprozesse oder des gröberen Ödems beschränkt und reichen oft hoch über die eigentliche Frostgangrän hinaus.

Ihre Entstehung muß mit großer Wahrscheinlichkeit auf die gleichen Kreislaufstörungen zurückgeführt werden, die auch für die Entwicklung der Nervenerkrankung verantwortlich zu machen ist. Die Anoxie scheint also bei einer gewissen Gradausprägung zur völligen Nekrose, bei geringerer zur Atrophie der Muskulatur zu führen. Während man sich nun gut vorstellen kann, daß eine vollständige kurze Blutsperre eine Muskelnekrose herbeiführt, ist es schwer zu denken, daß der gleiche kurz dauernde Vorgang, wie er bei den primären Kälteschäden angenommen werden muß, zu einem solchen Bild offenbar chronischer Muskelatrophie führt. Es muß vielmehr wohl eine länger dauernde, wenn auch nicht so hochgradige Ernährungsstörung angenommen werden. Somit scheint mir die Muskelveränderung daraufhin zu deuten, daß die Störung der Durchblutung noch längere Zeit nach dem eigentlichen Kälteschaden auch ohne gröberen organischen Gefäßprozeß bestehen bleibt und sich in solchen lang anhaltenden Schäden der Ernährung der Gewebe geltend macht.

IV. Hautveränderungen.

Die Haut der erfrorenen Glieder ist naturgemäß am lebenden besser zu studieren als am amputierten Präparat. Was sie auszeichnet, ist eine oft zu beobachtende Verdünnung mit knittriger Beschaffenheit und eine verstärkte Pigmentierung. Dabei zeigt nicht selten die Oberfläche eine verstärkte Verhornung.

In den mikroskopischen Präparaten wurde deshalb besonders auf das Verhalten der Epidermis, auf die elastischen Fasern in der Cutis und auf die Anhangsgebilde geachtet.

Die Epidermis zeigt vielfach eine beträchtliche Atrophie. Die Zahl der Zellschichten reduziert sich, die Zapfen nehmen an Zahl und Tiefe ab, die Grenze der Epidermis gegen die Cutis wird glatt. Gleichzeitig sehen wir nicht selten die Oberfläche ein mehr papilläres Aussehen annehmen, indem die Cutispapillen, mit Epithel überzogen, die Oberfläche stärker überragen und als spitze Wärzchen hervortreten. Dazu kommt fast immer eine verstärkte Verhornung der Oberfläche, wobei die Horn-

massen als vielschichtige Lamellen liegen bleiben und sich in den Buchten zwischen den spitz hervortretenden, manchmal sogar verzweigten Papillen als dicke Polster anhäufen (Abb. 17). Die Verhornung greift auch etwas verstärkt in die Tiefe, ergreift die Haarbälge und umgibt die Haare mit einem dicken Mantel geschichteter Lamellen, wie man es besonders an Flachschnitten durch die obersten Cutisteile erkennt. Mit der Hyperkeratose geht gelegentlich eine Parakeratose einher.

Die vorstehenden Veränderungen sind nun selbstverständlich nicht in allen Fällen und nicht in allen Teilen der erfrorenen Gliedmaßen zu sehen. Sie sollen ausführlicher an anderer Stelle abgehandelt werden,

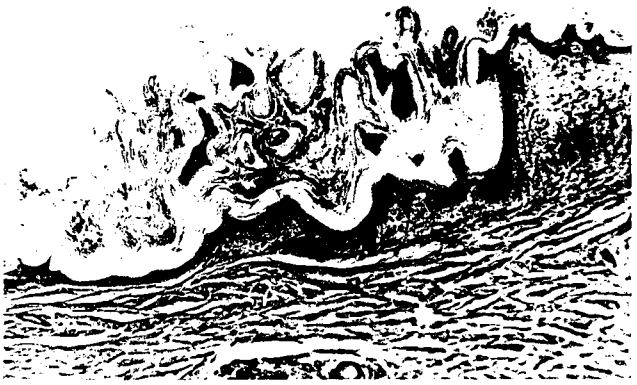


Abb. 17. Atrophie der Epidermis mit papillären Wucherungen. Fall 95.

im ganzen nehmen sie nach der Gangrän hin zu, sind aber auch in höher gelegenen Teilen, jedenfalls außerhalb der Demarkationszone zu finden.

Weniger regelmäßig sind die Veränderungen der Cutis, im besonderen ihrer elastischen Fasern. Daß sie bei stärkeren Entzündungsprozessen zerstört werden, ist eindeutig. Gelegentlich habe ich sie aber auch in völlig entzündungsfreien Gebieten, hoch oben, nahe der Absetzungsstelle, beträchtlich reduziert gefunden. Bald war dabei das ganze Geflecht der elastischen Fasern wie in kleine Bruchstücke zerfallen, bald fehlten nur die feinen baumförmigen oder arkadenartigen Verzweigungen in den Cutispapillen. Im ganzen sind die Befunde aber zu wenig gleichmäßig, um eine klare Gesetzmäßigkeit erkennen zu lassen.

An den Talg- und Schweißdrüsen habe ich eindeutige Befunde nicht erheben können. Bei den letzteren fiel es oft auf, daß die Epithelzellen der Endstücke wie von Vakuolen durchsetzt oder von der Unterlage abgehoben seien. Doch bin ich mir nicht im klaren, wieweit dabei Unvollkommenheiten der Fixierung eine Rolle spielen.

V. Knochenveränderungen.

Auch die Untersuchung am Knochen hat mir bisher keine eindeutigen Ergebnisse gebracht. Entsprechend den Berichten über das Vorkommen der *Sudeck*schen Atrophie, auch außerhalb der Demarkations- und Entzündungszone habe ich vorwiegend Metatarsalknochen, an denen ja diese Veränderungen am besten zu beobachten sind, untersucht, soweit sie außerhalb der eigentlichen Gangrän oder der entzündlichen Grenzzone lagen. Makroskopisch machten sie oft einen deutlich porotischen Eindruck. Meine Erwartungen, in ihnen Umbauprozesse im Sinne von *Rieder* zu finden, haben sich aber im ganzen nicht bestätigt. Eine einfache Atrophie scheint mir in manchem Falle vorzuliegen. Was auffiel, war mehrfach eine angedeutete Mosaikstruktur der Bälkchen, mit sehr deutlich hervortretenden, unregelmäßig oder parallel angeordneten blauen Linien. Dabei waren aber keine Wucherungen oder Aktivierungen des Endostes nachzuweisen. Osteoklasten wurden kaum irgendwie gesehen, Osteoblasten waren gelegentlich einmal zu erkennen. Aber eigentlich auch nur dort, wo das Mikroskop doch gewisse entzündliche Vorgänge im Periost aufdeckte. Wenn die vorläufig noch nicht sehr umfangreichen Untersuchungen sich bestätigen, könnte man also nur von einer einfachen Knochenatrophie sprechen. Daß die *Sudeck*sche Atrophie bei Erfrierungen vorkommt, ist schon seit den Untersuchungen von *Hitschmann* und *Wachtel* im Jahre 1921 bekannt. Ob die im Röntgenbilde dabei auftretenden Aufhellungen mit denen der echten *Sudeck*schen Atrophie, wie sie besonders von *Rieder* beschrieben worden ist, identisch ist, dafür steht der Beweis noch aus. Im übrigen soll auf das ausgedehnte Schrifttum über die *Sudeck*sche Atrophie nicht näher eingegangen werden (vgl. die Zusammenstellung von *Maurer* 1940).

Zusammenfassung.

Überblicken wir schließlich die Gesamtheit der Gewebsveränderungen, die sich bei örtlichen Erfrierungen dritten Grades außerhalb der Zone der eigentlichen Gangrän und der Demarkation gefunden haben, so bestehen sie

1. in einer gelegentlich vorkommenden Endarteriitis obliterans, die das Gebiet der Demarkation weit überschreitet oder sich auch diskontinuierlich in einer der höheren Arterien des Unter- oder Oberschenkels entwickelt.

2. In einer sehr häufigen schweren Schädigung der Nerven, die zu weitgehendem Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder führt und mit entzündlichen Veränderungen im Perineurium verbunden sein kann.

3. In einer oft sehr hochgradigen Atrophie der Muskulatur, die unabhängig von Entzündungsprozessen ist und bald nur einzelne Gruppen von Muskelfasern, bald umfangreiche Bündel ergreift.

4. In einer Atrophie der Epidermis, oft mit Hyperkeratose, gelegentlich mit Schwund der elastischen Fasern in der Cutis.

5. In einer gelegentlich beobachteten Atrophie der Knochen, bei der aber gröbere Umbauprozesse bisher nicht nachgewiesen werden konnten.

Den Veränderungen liegt offenbar eine schwere Kreislaufstörung zugrunde, die, wie eine Abschätzung des Alters der Prozesse zeigt, mit der Kälteeinwirkung nicht abgeschlossen ist, sondern in den nächsten Wochen weiter besteht und ihre Wirkung auf die Ernährung der Gewebe ausübt.

Wieweit die besprochenen Gewebsschäden reversibel sind, muß späteren Untersuchungen überlassen bleiben, in denen noch weiter zurückliegende Schäden studiert werden sollen.

Literaturverzeichnis.

Alonzo: Riforma med. **1892**. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1892 I**, 12. — *Berblinger:* Verh. dtsch. path. Ges. **1929**. Diskuss.-Bem. zu *Gruber*. — *Ceelen:* Arch. klin. Chir. **173**, 742 (1932). — *Dürck:* Verh. dtsch. path. Ges. **1930**, 272. — *Flörcken:* Erg. Chir. **12**, 166 (1920). — *Goecke:* Virchows Arch. **266**, 609 (1927). — *Gruber:* Verh. dtsch. path. Ges. **1929**, 290. — Beitr. path. Anat. **84**, 155 (1930). — *Hellmuth:* Arch. klin. Chir. **158** (1929). — *Hitschmann* u. *Wachtel:* Fortschr. Röntgenstr. **27**, 621 (1921). — *Jäger:* Virchows Arch. **284**, 526 (1932). — *Kazda:* Dtsch. Z. Chir. **187**, 86 (1924). — *Killian:* Zbl. Chir. **1942** (1763). — *Krompecher:* Beitr. path. Anat. **85**, 647 (1930). — *Lange:* Virchows Arch. **248** (1924). — *Laewen:* Dtsch. Mil.arzt **7**, 479 (1942). — *Maurer:* Erg. Chir. **33**, 476 (1940). — *Pyro:* Z. Kreislaufforsch. **28**, 305 (1936). — *Ratschow:* Klin. Wschr. **1933 I**, 860. — *Rémy* u. *Thérèse:* Travaux de neurologie Chirurgicale 1899. 2. u. 3 (nach *Sonnenburg* und *Tschmarke*. Neue Deutsche Chirurgie Bd. 17, S. 81. 1915). — *Rieder:* Dtsch. Z. Chir. **248**, 269 (1937). — *Salinger:* Münch. med. Wschr. **1932 I**, 828. — *Schilling:* Verh. dtsch. path. Ges. **20** (1925). — *Schneyer:* Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1236. — *Schüller:* Münch. med. Wschr. **1915 I**, 35. — *Schroetter, von:* Wien. klin. Wschr. **1916 I**, 197. — *Sebert:* Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1551. — *Siegmund:* Münch. med. Wschr. **1942 I**, 827. — Arch. Dermat. **184**, 34 (1942). — Jkurse ärztl. Fortbildg **1943**, 9. — *Sittmann:* Münch. med. Wschr. **1916 II**, H. 36. — *Staemmler:* Zbl. Chir. **1942**, Nr 45, 1757. — *Stransky:* Münch. med. Wschr. **1915 I**, 42. — Wien. klin. Wschr. **1916 I**, 262. — *Sudeck:* Arch. klin. Chir. **191**, 710 (1938). — *Thoma:* Virchows Arch. **112**, 188. — *Volk* u. *Stiefler:* Wien. klin. Wschr. **1915 I**, 116. — *Wagner* u. *Nenner:* Erg. Chir. **32**, 175 (1939).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena [Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. *E. Schairer*].)

Spektrographische Elementanalysen von menschlichen Konkrementen, vor allem von Gallensteinen aus verschiedenen Ländern und Zeiten.

Von

E. Schairer.

Mit 7 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 12. August 1943.)

Die Methodik der spektrographischen Elementanalyse wurde vor allem von *W. Gerlach* für die Untersuchung menschlicher und tierischer Gewebe und Produkte ausgebaut und angewandt. Sie hat gegenüber anderen, besonders chemischen Methoden, den Vorzug der Einfachheit. Vor allem aber können in *einem* Arbeitsgang und in kleinen Ausgangsmengen zahlreiche Elemente, auch wenn sie nur in Spuren vorhanden sind, nebeneinander nachgewiesen werden.

Unter anderem haben *Gerlach* [6] selbst und sein Schüler *Hirschmann* [11] mit der spektrographischen Methode den Metallgehalt von Konkrementen, besonders Gallensteinen, bestimmt. Dabei stellten sich recht bemerkenswerte Ergebnisse heraus, auf die weiter unten näher eingegangen werden soll. Unter anderen Metallen fanden sich Blei, Silber, Aluminium, Mangan in zahlreichen Steinen. Es ergab sich hieraus die Frage, ob vielleicht der Metallgehalt der Steine mit der Nahrung oder anderen Lebensbedingungen wechselt. Um dies zu klären, sammelte *Gerlach* Gallensteine aus den verschiedensten Gegenden Deutschlands, Europas und der übrigen Welt, die ihm von den dortigen pathologischen Anatomen liebenswürdigerweise zugesandt wurden. Diese „Steinsammlung" wurde mir von *Gerlach* zur Untersuchung zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle bestens danken möchte*.

Methodik.

Gerlach [8] empfiehlt für derartige Untersuchungen die Anregung mittels Hochfrequenzfunkens, da es hierbei möglich ist, eine Glasunterlage zu benützen und damit jegliche Verunreinigungen zu vermeiden.

* Hier möchte ich nicht versäumen, der Leitung der Firma C. Zeiss meinen Dank auszusprechen für die Erlaubnis, die Untersuchungen in den Räumen und mit der Apparatur des Werkes auszuführen, außerdem den Herren Dr. *Ramb* und Dr. *Gössler* für ihren Rat und ihre liebenswürdige Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Da uns ein *Feussner*-Funkenerzeuger zur Verfügung stand, benützten wir den *Feussner*-Funken (Emission, 1/10 Induktion, Kapazität 3000 cm, Widerstand 70 Ohm), der uns bei Vergleichsaufnahmen noch bessere Ergebnisse als der Abreißbogen (nach *Pfeilsticker*) lieferte. Die Aufnahmezeit belief sich auf 3 bzw. 5 Min. Die Steine mußten zur Aufnahme in kleine, etwa 5—20 mg schwere Stücke zerlegt werden, was mit einem Messer leicht gelang. Gewöhnlich waren die Partikel in 1—2 Min. verbrannt, so daß dann erneut Steinteilchen auf die Elektroden gebracht werden mußten. Für eine Aufnahme wurden so im ganzen 30—50 mg Steinsubstanz verbraucht. Eine Verunreinigung des Steins durch das Zerschneiden konnte durch Kontrollaufnahmen leicht ausgeschlossen werden. Wir machten von jedem Stein, wenigstens von jedem Gallenstein, zunächst 2 Aufnahmen, eine auf einer Elektrode aus Elektrolytkupfer und eine weitere auf homogen gereinigter Kohle *(Zeiss)*, besonders um auch das Vorkommen von Kupfer in jedem Stein zu erfassen. Die Kupferelektroden wurden nach jeder Aufnahme ausgebohrt und mit Salpetersäure gereinigt, auf den Kohlenelektroden wurde nur je eine Aufnahme gemacht. Von jeder Elektrode wurde vor der Beschickung mit dem zu untersuchenden Stein eine Leeraufnahme ausgeführt, um auch so Verunreinigungen auszuschließen. Im Elektrolytkupfer fanden sich nur vereinzelt Spuren von Zinn, in der Kohle waren häufiger Verunreinigungen von Bor und Calcium nachzuweisen. Im übrigen traten keine Verunreinigungen auf. Die Aufnahmen wurden mit einem Quarzspektrographen Qu 24 der Firma Carl Zeiß, Jena, ausgeführt. Eine weitere Aufnahme wurde, wenigstens bei den Gallensteinen, noch mit einem Glasspektrographen der Firma Carl Zeiß (Glas 12) vorgenommen, um auch nach Elementen zu suchen, deren Hauptnachweislinien im sichtbaren Licht liegen (z. B. Barium). Der Nachweis mancher Elemente (Al, Na, Mn, Pb, Sr) konnte sowohl in den Aufnahmen mit dem Glasspektrographen wie mit dem Quarzspektrographen geführt werden, so daß also bei diesen eine doppelte Kontrolle bestand.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des *Gösslers*chen[9] Atlas am Spektren-Projektor der Firma Zeiß. Die verschiedenen Aufnahmen ergaben weitgehend übereinstimmenden Elementgehalt der einzelnen Steine. Gelegentlich konnten allerdings in einzelnen Aufnahmen noch Spuren eines Elementes nachgewiesen werden, die in den Kontrollaufnahmen fehlten. Dies ist ohne weiteres aus der nicht ganz gleichen Verteilung der Elemente in den Steinen zu erklären. *Hirschmann* hat schon nachgewiesen, daß manchmal in Kern und Rinde eines Steines verschiedene Metalle zu finden sind. Wir haben uns deshalb bemüht, immer Partikel aus allen Teilen des Steines zu verfunken, um eine Gesamtübersicht zu bekommen. Trotzdem ist es natürlich möglich, daß in einzelnen Fällen die verfunkten Anteile nicht ganz gleichmäßig waren. Weiterhin haben wir beobachtet, daß bei den Auf-

nahmen auf Kupferelektroden häufig noch Spuren von Ag und Pb zu erkennen waren, die bei der Aufnahme auf Kohle sich nicht nachweisen ließen. Daß es sich hierbei nicht um Verunreinigungen handeln konnte, ergab die Leeraufnahme der Elektroden.

Die Spektrallinien, die zum Elementnachweis benützt wurden, ergeben sich aus der Tabelle 1. Um auch eine quantitative Schätzung der

Tabelle 1. Nachweistabelle.

Element	Nachweislinien im		Nachgewiesene Mengen in γ Intensität der Linien					Nachgewiesene geringste Menge in %
	Quarzspektr. Q 24	Glasspektr.	fraglich	1	2	3	4	
Ag	3280,7			0,3		3	300	0,0006
Al	3961,5 3092,7	3961,5		15		150		0,03
As	2349,8			10	100	1000		0,02
B	2497,7					0,5	50	0,001
Ba		4554,0			2,5	25	250	0,005
Bi	3067,7				2,5	25	250	0,005
Ca	3933,7	3933,7					20	0,04
Cd	2288,0			0,17	1,7	17		0,0003
Co	3453,5				10	100		0,02
Cr	3578,7				1,7	17		0,0034
Cu	3247,5		0,1		1,0	10	100	0,002
Fe	2599,4		0,06	0,6	6	60		0,0012
Hg	2536,5				40	400		0,08
K	4044,2	4044,2						
Li	3232,7	4603,2			1000			2,0
Mg	2795,5					5	50	0,01
Mn	2576,1	4030,8		0,17	1,7	17		0,0003
Na	3302,3	5890,0			500			1,0
Ni	3524,5				7	70		0,014
P	2535,6							
Pb	4057,8 2833,1	4057,8		4		40		0,008
Sb	2598,1				250	2500		0,5
Si	2881,6				6	60		0,012
Sn	3175,0			2,5	25	250		0,005
Sr	4077,7	4215,5			0,17	1,7	170	0,0003
Zn	3345,0				25	250	2500	0,05

vorhandenen Elemente durchzuführen, haben wir pulverisierten, sehr elementarmen Steinen (außer Ca und Mg enthielten sie nur geringe Spuren von Cu und Ag) tropfenweise wässerige Lösung von Salzen der zu prüfenden Elemente in verschiedenen Konzentrationen zugefügt und hiervon Aufnahmen mit dem Quarzspektrographen angefertigt. Da die Aufnahmetechnik immer die gleiche war, konnten wir so eine größenordnungsmäßige Schätzung der vorhandenen Elemente durchführen. In einer weiteren Spalte der Tabelle 1 ist angegeben, welche absoluten Mengen der Elemente in γ sich auf diese Weise nachweisen ließen. Die Intensität (Dicke und Schwärzung) der Nachweislinien ist in Zahlen

angegeben. Es bedeutet 1 eine eben sichtbare, 2 eine deutlich sichtbare, 3 eine kräftige, 4 eine sehr kräftige Linie. Durch Vergleich der Intensitäten der Linien bei gleicher Aufnahmetechnik ist so nicht nur eine Schätzung der nachweisbaren Mindestmenge, sondern sogar eine größenordnungsmäßige Schätzung der tatsächlich-vorhandenen Menge möglich. In einer letzten Spalte der Tabelle 1 haben wir endlich die nachweisbare Mindestmenge in Prozent des Steingewichts angegeben.

Aus diesen letzten Spalten der Tabelle 1 geht hervor, daß die Nachweisempfindlichkeit der einzelnen Elemente unter den gegebenen Bedingungen eine außerordentlich verschiedene ist. So sind Mn, Cd und Sr, dann auch Ag, Cu, Fe und B in sehr kleinen Mengen zu erfassen, während von Li, Na, K sehr große Mengen vorhanden sein müssen, um den Nachweis zu gestatten. Dies muß natürlich bei der Auswertung der Befunde berücksichtigt werden.

Ergebnisse.

A. Gallensteine. Insgesamt wurden von uns 271 Gallensteine untersucht. Darunter fanden sich, wenn man die Einteilung der *Aschoff*schen Schule zugrunde legt, 56 reine Cholesterinsteine, 46 Pigmentsteine, 16 erdige Pigmentsteine, 110 Cholesterinpigmentkalksteine, 39 Kombinationssteine und 4 Kalksteine. In Tabelle 2 ist angegeben, in welchem

Tabelle 2. Vorkommen der einzelnen Elemente bei den verschiedenen Steinarten in %.

	Anzahl der Steine	K	Na	Ca	Mg	Sr	Al	Fe	Mn	Cd	Zn	Ag	Cu	Pb	Si	B	P
Pigmentsteine . . .	46	33	91	100	100	96	76	96	100	43	91	98	98	100	89	80	96
Erdige Steine . . .	16	12	87	100	100	50	37	100	100	—	25	94	100	87	81	56	100
Kombinationssteine .	39	5	54	100	100	61	8	90	87	—	13	100	97	82	39	33	92
Cholesterinpigmentkalksteine	110	3	25	100	100	8	4	85	93	—	5	97	98	65	45	15	93
Cholesterinsteine . .	56	2	16	100	100	4	2	75	66	2	2	100	93	63	45	23	70
Kalksteine	4	25	100	100	100	75	50	50	25	—	50	75	100	75	25	75	100
insgesamt	271	9	44	100	100	27	19	86	87	8	22	98	97	74	53	34	89

Prozentsatz die verschiedenen Elemente in den einzelnen Steingruppen vorkamen. Man kann erkennen, daß manche Elemente wie Ca, Mg, Ag und Cu in fast allen Steinen gefunden wurden (97—100%). Fe, Mn und P wurden in 86—89%, Pb in 74% der Steine festgestellt, die anderen Elemente in noch geringeren Prozentzahlen. Die meisten Elemente sind, worauf schon *Gerlach* hingewiesen hat, in den Pigmentsteinen nachzuweisen. Hier findet man K in 33%, Na in 91%, Al in 76%, Zn in 91%, Cd in 43%, Pb in 100%, Si in 89% und B in 80% der Fälle. Ähnliche Verhältnisse zeigen noch die erdigen Pigmentsteine, in denen allerdings Cd nicht nachweisbar war. Am ärmsten an Metallen sind die

Cholesterinsteine, in der Mitte stehen die Cholesterinpigmentkalksteine und die Kombinationssteine.

Diese Ergebnisse entsprechen im wesentlichen denen von *Hirschmann* aus dem Baseler pathologischen Institut. Gewisse Unterschiede sind wohl durch die verschiedene Methodik bedingt. So konnte *Hirschmann* unter 26 Pigmentsteinen Al nur in 2 Fällen, Zn, Cd, B und Si überhaupt nicht finden. Bei den Cholesterinsteinen gelang ihm im Gegensatz zu uns der Nachweis von Ag, Pb, Fe und Mn nie, der von Cu nur im Konzentrat. Da 25 unserer 46 Pigmentsteine aus dem Baseler Institut stammen, dürfte es sich nicht um regionär bedingte Verschiedenheiten, sondern um durch andere Methodik verursachte Unterschiede handeln. Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei einer späteren Untersuchung der gleichen Steine mit anderer Methodik *Ruthardt* und *Hirschmann* in sämtlichen untersuchten Pigmentsteinen (11) und erdigen Pigmentsteinen (5) Zn nachweisen konnten, ja das Element sogar in einzelnen Cholesterinpigmentkalksteinen und Cholesterinsteinen fanden.

Tabelle 3. Vorkommen der Elemente in den Gallensteinen aus verschiedenen Gegenden.

	Anzahl der Steine	Davon enthalten nachweisbare Mengen von																
		K	Na	Ca	Mg	Sr	Al	Fe	Mn	Cd	Zn	Sn	Ag	Cu	Pb	Si	B	P
Jena . . .	53	5	18	53	53	16	10	51	49	4	14	—	52	51	50	32	7	47
Dresden . .	4	—	—	4	4	—	—	—	4	—	—	—	4	4	—	—	—	4
Berlin . . .	10	—	5	10	10	—	—	10	8	—	—	—	10	9	10	1	4	10
Basel . . .	35	8	24	35	35	24	25	34	31	11	23	—	34	34	34	27	25	32
Prag . . .	7	1	6	7	7	1	1	4	7	—	1	—	7	6	1	1	1	1
Wien . . .	10	—	6	10	10	—	—	10	9	—	—	—	10	10	9	8	7	10
Graz . . .	10	2	7	10	10	3	1	8	9	1	1	1	10	7	2	2	2	8
Genf . . .	10	2	3	10	10	2	2	9	9	2	4	—	10	10	10	2	5	9
Zagreb . .	11	1	1	11	11	1	1	12	10	—	1	—	11	11	2	4	1	8
Budapest .	9	—	5	9	9	2	—	9	8	—	—	—	9	9	9	7	1	9
Athen . . .	8	1	4	8	8	1	—	5	7	—	—	—	8	8	3	2	6	7
Mailand . .	3	—	3	3	2	—	—	3	3	—	—	—	3	3	3	1	—	3
Paris . . .	10	—	4	10	10	—	—	10	8	—	1	—	10	10	8	6	3	9
Utrecht . .	9	—	2	9	9	1	1	8	9	—	—	—	9	9	7	5	2	9
Kopenhagen	7	—	5	7	7	2	—	6	6	—	—	—	6	7	4	—	—	6
Moskau . .	6	1	2	6	6	2	—	2	4	—	2	—	5	6	2	4	2	5
New York .	7	—	—	7	7	—	—	2	5	—	—	—	7	7	1	4	—	5
Boston . .	13	—	8	13	13	4	3	13	12	1	1	—	13	13	9	12	9	11
Philadelphia	6	—	2	6	6	2	1	4	6	—	—	—	6	6	2	5	3	4
Montreal . .	17	—	5	17	17	3	—	16	13	—	2	—	17	15	17	12	3	15
Sao Paolo .	19	3	11	19	18	6	6	17	18	—	6	—	18	19	12	9	7	19
Japan . . .	8	—	3	8	8	3	1	8	6	—	4	—	8	8	7	3	4	6
Summe	271	24	118	271	270	74	51	233	236	17	60	1	265	263	201	145	92	241
in Prozent		9	44	100	100	27	19	86	87	8	22	—	98	97	74	53	34	89

In der Tabelle 3 sind die von uns untersuchten Steine nach der Herkunft aufgezählt und jeweils die Elementbefunde angegeben. In den vertikalen Spalten ist verzeichnet, wie oft ein Element nachgewiesen

wurde. Wie man sieht, sind erhebliche Unterschiede nicht vorhanden. Gewisse Schwankungen erklären sich daraus, daß das Steinmaterial verschieden zusammengesetzt war. So waren unter den 25 Baseler Steinen 25 Pigmentsteine, während sonst der Prozentsatz der metallreichen Pigmentsteine wesentlich geringer ist. Infolgedessen wurde natürlich bei den Baseler Fällen häufiger Sr, Al, Cd und Zn gefunden als sonst. Unterschiede, die nicht mit der Zusammensetzung des Steinmaterials zusammenhängen, sind allerdings bei einzelnen Elementen nachzuweisen, vor allem bei Fe, Pb, Si und B. So fanden wir in den Steinen aus Prag, Zagreb, Moskau, New York und Dresden wenig Eisen, in denen aus Dresden, Prag, Graz, Zagreb, Athen und New York wenig Blei, in den Steinen aus Berlin, Prag, Graz, Genf, Athen und Kopenhagen wenig Si. Das B fand sich ausgesprochen häufig nur in den Steinen aus Wien, Athen und Boston.

Tabelle 4. Vorkommen der einzelnen Elemente in den Pigmentsteinen aus verschiedenen Gegenden.

	Anzahl der Steine	Davon enthalten nachweisbare Mengen von															
		K	Na	Ca	Mg	Sr	Al	Fe	Mn	Cd	Zn	Ag	Cu	Pb	Si	B	P
Prag	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Graz	1	1	1	1	1	1	—	1	1	1	—	1	1	1	1	—	1
Utrecht . . .	1	—	1	1	1	—	1	1	1	—	—	1	1	1	1	1	1
Moskau . . .	1	1	1	1	1	1	—	1	1	—	1	1	1	1	1	1	1
Kanada . . .	1	—	1	1	1	1	—	1	1	—	1	1	—	1	1	1	1
Japan	3	—	3	3	3	3	1	3	3	—	3	3	3	3	2	2	3
Genf	3	2	2	3	3	3	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	3
Jena	10	3	10	10	10	10	6	10	10	6	9	10	10	10	8	5	10
Basel	25	7	22	25	25	24	24	24	25	11	24	24	25	25	24	24	23
Summe	46	15	42	46	46	44	35	44	46	20	42	45	45	46	41	37	44
in Prozent		35	91	100	100	96	76	96	100	43	91	98	98	100	89	80	96

Man hat den Eindruck, daß eine Parallelität zwischen Fe und Pb vorliegt; zwischen der Häufigkeit des Vorkommens der übrigen genannten Elemente scheint aber kein Zusammenhang zu bestehen. Wie schon oben ausgeführt, bedeutet natürlich das Fehlen eines Elements auf der Aufnahme noch nicht einen völligen Mangel im Stein, sondern nur, daß die untere Grenze der Nachweisbarkeit nicht erreicht ist.

Da die einzelnen Steinarten, wie wir oben auseinandergesetzt haben, in ihrem Elementgehalt verschieden sind, darf man eigentlich nur gleichartige Steine aus den verschiedenen Gegenden vergleichen. Wir haben dies für alle Steinarten durchgeführt und konnten auch hierbei erheblichere Unterschiede als am gesamten Steinmaterial nicht finden. Als Beispiel möchten wir in der Tabelle 4 eine Zusammenstellung der elementreichen Pigmentsteine bringen, weiterhin in Tabelle 5 eine solche der Cholesterinpigmentkalksteine.

Wir konnten somit einen erheblichen Unterschied im Elementgehalt der Gallensteine aus verschiedenen Gegenden nicht feststellen. Als weitere Fragen blieb noch zu klären, ob vielleicht Gallensteine aus früheren Zeiten eine wesentlich andere Zusammensetzung bieten als heute. Aus der Sammlung des pathologischen Instituts Jena standen uns Steine vom Jahre 1870 ab zur Verfügung. Wir wählten jeweils eine Gruppe von etwa 10 Steinen aus verschiedenen Jahrzehnten aus, vorwiegend Cholesterinpigmentkalksteine. Erhebliche Unterschiede des Elementgehaltes waren nicht vorhanden. Der B-Gehalt war immer, unseren oben erhobenen Befunden entsprechend, gering.

Tabelle 5. Vorkommen der einzelnen Elemente in den Cholesterinpigmentkalksteinen aus verschiedenen Gegenden.

	Anzahl der Steine	Davon enthalten nachweisbare Mengen von															
		K	Na	Ca	Mg	Sr	Al	Fe	Mn	Cd	Zn	Ag	Cu	Pb	Si	B	P
Jena	23	—	1	23	23	—	1	22	20	—	1	23	22	23	13	—	20
Dresden	4	—	—	4	4	—	—	—	4	—	—	4	4	—	—	—	4
Berlin	4	—	1	4	4	1	—	4	4	—	—	4	4	4	1	1	4
Basel	4	1	1	4	4	1	1	4	3	—	—	4	4	3	1	—	4
Prag	4	—	4	4	4	—	—	3	4	—	—	4	4	—	—	—	4
Wien	4	—	2	4	4	—	—	4	3	—	—	3	3	3	3	2	4
Graz	3	—	2	3	3	—	—	3	3	—	—	3	3	—	—	—	2
Genf	3	—	—	3	3	—	—	3	3	—	—	3	3	3	—	—	3
Zagreb	5	—	—	5	5	—	—	5	5	—	—	5	5	—	1	—	4
Budapest	6	—	3	6	6	1	—	6	5	—	—	6	6	6	5	1	6
Athen	6	—	3	6	6	1	—	4	5	—	—	6	6	2	—	3	5
Mailand	1	—	1	1	—	—	—	1	1	—	—	1	1	1	1	—	1
Paris	2	—	—	2	2	—	—	2	2	—	—	2	2	2	1	—	2
Utrecht	3	—	—	3	3	—	—	3	3	—	—	3	3	3	—	—	3
Kopenhagen	2	—	—	2	2	—	—	1	2	—	—	2	2	—	—	—	2
Moskau	3	—	1	3	3	1	—	1	3	—	1	2	3	1	1	1	3
New York	4	—	—	4	4	—	—	3	4	—	—	4	4	1	4	1	4
Boston	5	—	4	5	5	1	1	5	5	—	—	4	5	3	5	3	4
Philadelphia	3	—	—	3	3	—	—	1	3	—	—	3	3	—	3	2	3
Montreal	8	—	1	8	8	1	—	7	8	—	1	8	8	8	5	—	7
Sao Paolo	10	2	4	10	10	2	1	9	10	—	2	10	10	5	5	2	10
Japan	3	—	—	3	3	—	—	3	2	—	1	3	3	3	1	1	3
Summe	110	3	28	110	109	9	4	94	102	—	6	107	108	71	50	17	102
in Prozent		3	25	100	100	8	4	85	93	—	5	97	98	65	45	15	93

Von den elementreichen Pigmentsteinen waren nur wenige aus früheren Zeiten aufgehoben. Immerhin fand sich eine von einem Fall stammende Herde von Pigmentsteinen aus dem Jahre 1878, weitere aus den Jahren 1895, 1906 und 1930 sowie 2 erdige Pigmentsteine aus den Jahren 1895 und 1914. Überall ließen sich in ihnen die gleichen Elemente wie in den neuen Pigmentsteinen nachweisen unter anderem auch Al, Cd, Zn, Pb und B. Wir stellen also fest, daß in den Jahren seit 1870 keine wesentlichen Änderungen im Elementgehalt der Jenaer Gallensteine eingetreten sind, soweit sich dies aus den relativ geringen untersuchten Zahlen von Gallensteinen schließen läßt.

B. Harnsteine. Nieren-, Ureter- und Blasensteine wurden von uns im ganzen 30 untersucht, von denen 15 aus Basel, 15 aus Jena stammten. Es handelte sich dabei um Steine verschiedener chemischer Zusammensetzung, also um Harnsäuresteine, Oxalatsteine, Phosphat- und Carbonatsteine. Irgendwelche erheblichen Unterschiede im Elementgehalt waren aber nicht vorhanden. Auffallend war, daß Cd nur in 5 Baseler Steinen, B nur in Jenaer Steinen zu finden war.

In Tabelle 6 ist das prozentuale Vorkommen der Elemente in den Nierensteinen zum Vergleich mit den Gallensteinen dargestellt. Gegen-

Tabelle 6. Elementarnachweis in Harn- und Gallensteinen (angegeben in % der Gesamtzahl der Steine).

	Anzahl der Steine	K	Na	Ca	Mg	Sr	Al	Fe	Mn	Cd	Zn	Ag	Cu	Pb	Si	B	P
Harnsteine	30	7	73	100	100	23	20	67	27	17	53	3	97	60	53	20	100
Gallensteine . . .	271	9	44	100	100	27	19	86	87	8	22	98	97	74	53	34	89

über den Gallensteinen fällt vor allem der niedrige Mn- und besonders Ag-Gehalt auf. Auch Fe und Pb scheinen etwas seltener zu sein, während umgekehrt Na, Zn und P häufiger sind. Cu findet sich wie bei den Gallensteinen in fast allen Fällen.

Gerlach [6] berichtete über Untersuchungen an 13 Nierensteinen. Er fand in 7 Steinen Sr, in 3 Pb, in 4 Mn, in 7 Cu, in 5 P und in 1 Cd. Zn konnte er in allen Steinen nachweisen. Es ergaben sich also gewisse Unterschiede gegenüber unseren Befunden, besonders bei Zn, P und Cu, deren Ursache nicht leicht zu verstehen ist, da die Hälfte unserer Steine ebenfalls aus Basel stammte.

C. Andere Konkremente. In der Tabelle 7 sind die Untersuchungsergebnisse verschiedenartiger Steine aus der Sammlung des Pathologischen Institutes Jena zusammengestellt. Im ganzen sind auch hier dieselben Elemente nachzuweisen, wie in den Gallen- und Harnsteinen. Ca, Mg, P und Cu kommen fast in allen Konkrementen vor, Sr ist häufig, Na fehlt in den Prostatasteinen. Fe ist in den Speichelsteinen, Mn in diesen, in Venen- und Prostatasteinen selten, Zn in allen Steinen recht häufig. Ag fehlt fast völlig, Pb in den Speichelsteinen. Si findet sich in den Pankreas-, Bronchial-, Kot- und Venensteinen, B ist nur sporadisch in den beiden letzten Gruppen vertreten. Cd kommt in einem Speichelstein, einem Nasenstein, einem Kotstein und einem Venenstein vor, Ba in einem Kotstein.

Besprechung der Befunde.

Auffallend und zunächst unerwartet ist die Gleichmäßigkeit der Elementbefunde in den untersuchten Steinen, vor allem in den Gallensteinen so verschiedener Herkunft. Zwar findet man unter den einzelnen

Tabelle 7. Elementnachweis in

	Anzahl der Steine	K	Na	Ca	Mg	Ba	Sr	Al
Gallensteine	271	24	118	271	270	2	74	51
Harnsteine	30	2	22	30	30	—	7	6
Speichelsteine . . .	7	—	7	7	7	—	4	—
Pankreassteine . . .	4	—	3	4	4	—	4	1
Bronchialsteine . . .	3	—	3	3	3	—	3	—
Prostatasteine . . .	3	—	—	3	3	—	3	—
Venensteine	4	—	4	4	4	—	2	1
Kotsteine	6	1	3	6	6	1	2	2
Präputialstein . . .	1	—	1	1	1	—	—	1
Nasenstein	1	—	—	1	1	—	—	—

Steinarten Unterschiede, die schon von *Hirschmann* aufgezeigt wurden. Aber auch hier scheint es sich nur um quantitative Verschiedenheiten zu handeln. Der Metallgehalt scheint im allgemeinen mit dem Gallenfarbstoffgehalt parallel zu gehen. Je stärker pigmentiert ein Stein ist, um so höher ist der Metallgehalt. So ist der Metallgehalt bei den reinen Cholesterinsteinen am geringsten, bei den Pigmentsteinen am höchsten. Die Unterschiede scheinen, wie gesagt, nur quantitativer Art zu sein. Das geht daraus hervor, daß bei erhöhter Nachweisempfindlichkeit die in den Pigmentsteinen gefundenen Elemente auch in den Cholesterinsteinen aufzutreten pflegen. Schon *Hirschmann* [11] konnte im Konzentrat aus Cholesterinsteinen Cu nachweisen. Wir fanden in den Cholesterinsteinen außerdem häufiger Ag, Pb, Fe und Mn, Metalle, die *Hirschmann* nur in den „konzentrierteren" Pigmentsteinen fand.

Infolge unserer etwas empfindlicheren Methodik waren in unseren Pigmentsteinen Metalle häufig nachzuweisen, die *Hirschmann* nur vereinzelt gefunden hatte wie Al und Zn. Si, B und Cd waren Elemente, deren häufiges Vorkommen in den Pigmentsteinen erst von uns aufgezeigt wurde. Cd war allerdings immer nur in feinen Spuren zu finden, so daß es sehr wahrscheinlich ist, daß es auch in den Steinen, die keine Cd-Linien ergaben, vorhanden war, aber in noch kleineren Mengen.

Aber auch bei den anderen Steinarten, den Nierensteinen usw. fanden sich fast die entsprechenden Elemente. Allerdings war der Ag-Befund im ganzen selten, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß wir bei den Nierensteinen usw. nur eine Aufnahme auf Kohle machten; hierbei ist die Empfindlichkeit für Ag etwas geringer als auf der Kupferelektrode, wie wir schon oben erwähnten. Auch Mn wurde weniger häufig gefunden. Dagegen war Zn ziemlich oft vorhanden und auch Si. B und Cd waren in einzelnen Fällen nachweisbar. Wir schließen also, daß die genannten Elemente regelmäßig in kleineren oder größeren Mengen sich in den Konkrementen des menschlichen Körpers finden und somit in den Körpersäften vorhanden sind und bei Ausfällungen niedergeschlagen werden.

verschiedenartigen Konkrementen.

Fe	Mn	Cd	Zn	Sn	Ag	Cu	Pb	Bi	Hg	Si	B	P
233	236	21	60	1	265	263	201	3	—	145	92	241
20	8	5	16	1	1	29	18	—	1	16	5	30
2	1	1	2	—	1	5	1	—	—	—	—	7
2	3	—	2	—	—	3	3	—	—	4	—	4
3	1	—	3	—	—	3	3	—	—	1	—	3
2	—	—	3	—	—	2	3	—	—	—	—	3
3	1	1	4	1	—	3	4	—	—	2	1	4
6	6	1	6	2	1	6	5	—	—	5	1	6
—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
1	1	1	—	—	—	1	—	—	—	1	—	1

Für verschiedene dieser Elemente, besonders Metalle, ist bekannt, daß sie nicht nur im menschlichen Körper vorkommen, sondern eine wichtige Rolle als „Spurenelemente" spielen. Hier sind zu nennen Fe, Mn, Cu, Zn. Vom Pb weiß man, daß es regelmäßig in kleinen Mengen in menschlichen Geweben, besonders im Knochen vorkommt. Auch in Kalkabscheidungen in krankhaft verändertem Gewebe konnte *Gerlach* [6] Pb sehr oft nachweisen, so daß anzunehmen ist, daß Pb auch im nicht bleivergifteten Organismus regelmäßig vorkommt. Ob es irgendeine physiologische Bedeutung hat, muß dahingestellt bleiben. Das gleiche gilt von Si, das in unseren Steinen ziemlich häufig vorkam und von *Diez* [4] recht oft in der Haut gefunden wurde, ohne daß etwa eine Silicose vorlag.

Vom B könnte man ebenfalls annehmen, daß es als Spurenelement eine physiologische Wirkung im menschlichen Körper besitzt, wie es ja im pflanzlichen Organismus eine sehr erhebliche Wirkung ausübt (*Bertrand* [3], *Kuhn* [12]). Es wäre jedoch auch denkbar, daß es nur durch den menschlichen Körper hindurchgeht, ohne eine erhebliche Wirkung auszuüben, da es eben in den zur Nahrung dienenden Pflanzen vorkommt. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß sein Vorkommen allein durch die therapeutische Anwendung als Borsalbe usw. erklärt werden kann, wie es *Diez* in seinen Fällen annahm. Auch durch Boraxzusatz zu Konserven dürfte bei unseren Befunden aus verschiedensten Ländern und Zeiten sein Vorkommen nicht zu erklären sein. Immerhin scheint es in manchen Gegenden in den Gallensteinen in besonderer Konzentration vorzukommen, vor allem in den Steinen aus Wien, Athen und Boston. Vielleicht ist dies durch geologische Gegebenheiten bedingt. Doch ist die Zahl der untersuchten Steine aus diesen Gegenden für einen sicheren Schluß zu gering.

Ein anderes Element, das unsere besondere Aufmerksamkeit auf sich lenkt, ist das Cd. *Gerlach* [6] konnte es in einem Nierenstein finden. *Benoit* [2] hat besonders darauf hingewiesen, daß Cd spektrographisch in menschlichen Organen nachgewiesen werden kann und daß es vor allem in den

Nieren älterer Menschen regelmäßig zu finden ist. Auch *Diez* [4] sah Cd 2mal in der Haut und 1mal im Oberschenkelknochen. Wir konnten Cd recht oft in Pigmentsteinen, daneben auch in einzelnen Harnsteinen, einem Kotstein, einem Speichelstein, einem Nasenstein und in besonders großer Menge in einem Venenstein nachweisen. Es scheint also ein im menschlichen Körper ziemlich häufig vorkommendes Element zu sein, das allerdings auch eine sehr hohe Nachweisempfindlichkeit hat und deshalb noch in viel kleineren Mengen als z. B. Zn, Al, Co, Ni gefunden wird.

Al wurde in etwa 20% der untersuchten Gallen- und Harnsteine, vor allem in den Pigmentsteinen, gefunden. Es ist hier zu berücksichtigen, daß die Nachweisempfindlichkeit des Al eine relativ geringe ist, so daß erst ein Gehalt von 0,03% im Stein zu erkennen ist (siehe Tabelle 1), während z. B. der Nachweis von Cd 100mal empfindlicher ist. Es ist wohl anzunehmen, daß Al in unterschwelligen Werten auch in den übrigen Steinen vorkommt.

Gonnermann [10] hat bei 10 Gallensteinen sowie bei einigen Harn- und Darmsteinen den Al-Gehalt chemisch bestimmt. Er fand bei Gallensteinen zwischen 0,015 bis 0,100% schwankende Werte für Al_2O_3. Unser Schwellenwert liegt bei 0,06% Al_2O_3. Auch hieraus geht hervor, daß wir nur bei einzelnen Steinen einen positiven spektrographischen Nachweis erwarten dürfen, daß aber auch bei negativem Ausfall Al, allerdings in geringeren Mengen, vorhanden sein wird.

Auch Si wurde von *Gonnermann* in den Steinen als SiO_2 bestimmt. Bei den Gallensteinen schwanken die Werte nach seiner Tabelle 1 zwischen 0,002% und 0,4004%, meist zwischen 0,002% und 0,1%. Nach unserer Tabelle 1 sind bei unserer Methode noch 6 γ Si in 30—50 mg Steinen nachweisbar. Dies entspricht einem Wert von 0,04% Si O_2. Ein Teil der Steine liegt bei *Gonnermann* unter diesem, ein Teil über diesem Wert. Daraus wird ebenfalls das wechselnde Vorkommen in unseren Fällen erklärt.

Bei der Untersuchung auf Eisen fand *Gonnermann* teilweise nur Spuren, in anderen Fällen Werte von 0,02—0,07%. Nach unserer Tabelle 1 sind aber schon 0,001% mit Sicherheit, wahrscheinlich sogar schon 10fach geringere Mengen nachweisbar. Es ist deshalb verständlich, daß Fe fast regelmäßig in diesen Steinen spektrographisch zu erkennen ist.

Manche Elemente konnten wir nur in einzelnen Steinen nachweisen, so fand sich Ba in einem Kotstein, was unter Umständen durch eine vorangegangene Passage von Bariumbrei zu erklären sein kann. Weiterhin kam aber Ba in gut nachweisbaren Mengen in 2 Gallensteinen aus Basel vor, von denen einer ein reiner Pigmentstein, der zweite ein Cholesterinpigmentkalkstein mit dunkelbraunem Kern war. Obwohl wir immer darauf achteten, war Ba in den übrigen Steinen nie sicher zu

finden, im Gegensatz zu dem häufig nachweisbaren Sr. Allerdings ist die Nachweisempfindlichkeit für Ba wesentlich geringer als für Sr. In menschlichen Geweben konnte *Gerlach* [7] das Ba bisher vorwiegend im Auge und in malignen Melanomen finden; *Diez* [4] stellte es einmal in der Rückenhaut und einmal in der Mundschleimhaut fest.

As war nur in einem Pigmentstein aus Graz in mäßigen Mengen nachweisbar. Sn kam ebenfalls nur in wenigen Steinen in nachweisbarer Menge vor, so in 2 Kotsteinen, einem Venenstein und einem Nierenstein eines $^1/_2$jährigen Kindes aus Jena sowie in einem Gallenstein (Kombinationsstein) aus Graz. Hg fand sich in einem Cholesterinpigmentkalkstein aus Brasilien und einem Nierenstein (Calciumcarbonat und Calciumoxalat) aus Basel. Cr war in einem aus Genf stammenden Pigmentstein nachzuweisen. 3 Gallensteine enthielten Bi. Dabei handelte es sich um einen Kombinationsstein aus Boston, einen Pigmentstein aus Moskau und eine Gruppe erbsgroßer, maulbeerförmiger Cholesterinsteine aus Athen. Cr und Hg hatte *Hirschmann* [11] einmal gemeinsam in einem Gallenstein gefunden. Das Vorkommen von Hg in einzelnen Gallensteinen wird schon von *Lacarterie* [13], *Beigel* [1] und *Frerichs* [5] beschrieben. Es liegt nahe, hier ebenso wie bei Bi und As an Folgen therapeutischer Anwendungen zu denken. Wie das vereinzelte Vorkommen von Cr und Sn zu erklären ist, läßt sich dagegen nicht sagen.

Als Quelle mancher Metalle könnte man unter Umständen das Eßgeschirr usw. ansehen. Aber gerade dafür ergeben unsere Untersuchungen keine sicheren Anhaltspunkte. Man hätte sonst z. B. eine Zunahme des Al-Gehaltes der Steine in den letzten Jahrzehnten erwarten müssen. Auch das Sn (Konserven) und Cr hätten häufiger werden müssen, das Ag vielleicht seltener. Daß das Ag-Vorkommen, wie es *Diez* [4] für seine Fälle annimmt, der es einmal in der Mundschleimhaut, 2mal in der Brusthaut und 1mal in der Bauchhaut nachwies, als Folge therapeutischer Anwendung anzusehen ist, kann bei der Gleichmäßigkeit der Befunde in den Gallensteinen für diese abgelehnt werden. Das Silber ist ebenso wie das Pb und andere Metalle ein Element, das eben infolge seines regelmäßigen Durchgangs durch den Körper bei der Steinbildung miterfaßt wird. Auffallend ist in diesem Zusammenhang das Fehlen von Ni, das doch ebenfalls vom Eßgeschirr stammen könnte. Allerdings ist seine Nachweisempfindlickeit ebenso wie die von Co nicht besonders hoch. Die geringe Nachweisempfindlichkeit mag auch das völlige Fehlen von Li, und Sb erklären, ebenso das relativ seltene Vorkommen von K und Na.

Zusammenfassung.

1. Es wurden spektrographische Untersuchungen an 271 Gallensteinen, 30 Harnsteinen und einigen anderen Konkrementen des menschlichen Körpers durchgeführt, um den Elementgehalt qualitativ zu

erfassen. Auch eine quantitative, größenordnungsmäßige Schatzung der Mengen war möglich.

2. Die Gallensteine stammten aus zahlreichen verschiedenen Gegenden und Ländern. Trotzdem waren erhebliche Unterschiede im Elementgehalt nicht festzustellen, ebensowenig bei Gallensteinen aus Jena, die in verschiedenen Jahrzehnten zwischen 1870 und 1940 gewonnen waren.

3. Die festgestellten Unterschiede sind vielmehr größtenteils quantitativer Art in dem Sinne, daß pigmentreiche Steine auch reich an Elementen sind und umgekehrt.

4. Auch in den übrigen Konkrementen (Nierensteine, Speichelsteine, Pankreassteine, Bronchialsteine, Venen- und Kotsteine) ist der Elementgehalt sehr ähnlich. Es wird daher die Meinung vertreten, daß es sich um Niederschläge schon physiologischerweise im Körper zirkulierender Elemente handelt, die mindestens zum Teil auch wichtige Aufgaben zu erfüllen haben (Spurenelemente).

5. Neben den schon lange bekannten Spurenelementen Fe, Mn, Cu und Zn fanden sich häufig Pb, Ag, Al, Sr, Si, B und Cd. Daneben kamen vereinzelt vor Sn, Bi, Cr, Hg, As und Ba.

Schrifttum.

[1] *Beigel:* Wien. med. Wschr. **1856 I**, 232. — [2] *Benoit:* Z. exper. Med. **90**, 421 (1933). — [3] *Bertrand:* Erg. Vitam.- u. Hormonforsch. **2**, 191 (1939). — [4] *Diez:* Inaug.-Diss. Jena 1937. — [5] *Frerichs:* Klinik der Lebererkrankungen (zit. nach *Hirschmann*), Bd. 2. Braunschweig 1861. — [6] *Gerlach:* Dtsch. pathol. Ges. **27**, 277 (1934). — [7] *Gerlach* u. *Müller:* Virchows Arch. **294**, 210 (1935); **296**, 588 (1936). [8] *Gerlach, Wa.* u. *We:* Die chemische Spektralanalyse II. Leipzig 1930. — [9] *Gössler:* Bogen- und Funkenspektrum des Eisens. Jena 1942. — [10] *Gonnermann:* Hoppe-Seylers Z. **111**, 32 (1920). — [11] *Hirschmann:* Inaug.-Diss. Basel 1934. — [12] *Kuhn:* Vortr. med.-naturwiss. Ges. Jena 1943. — [13] *Lacarterie:* Zit. nach *Frerichs.* — [14] *Ruthardt* u. *Hirschmann:* Zbl. Path. **61**, 275 (1934/35).

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Helsinki
[Vorstand: Prof. Dr. *Arno Saxén*].)

Heterotopische Papillome und Carcinome von Darmschleimhautbau in der Nase.

Von
Osmo Järvi.

Mit 18 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. August 1943.)

Einleitung.

Man hat den harten Papillomen der Nase und der Nebenhöhle seit *Hopmann* (1883) die weichen gegenübergestellt. Während einige ältere Untersucher unter weichen gewisse entzündliche Hyperplasien wie auch andersartige Geschwülste der Nasenschleimhaut verstehen, trennen andere sie als eine besondere Gruppe der eigentlichen papillomatösen Geschwülste der Nase ab, eine Gruppe, die durch Beibehaltung des orteigenen, mehrstufigen, prismatischen Epithels charakterisiert ist (z. B. *Tobeck* 1929, *Kaufmann* 1931). Den harten werden dann alle Papillome mit geschichtetem, verdicktem, prismatischem Epithel (Übergangsepithel) und mit geschichtetem Plattenepithel zugezählt. Mehrere Untersucher der letzten Zeit (*Renys* 1932, *Kramer* und *Som* 1935, *Ringertz* 1938 u. a.) aber verwerfen entschieden die Gruppierung der Papillome in weiche und harte als pathologisch-anatomische Einteilung, da auch die Papillome mit ursprünglich prismatischem Epithel, wie schon aus der obigen Einteilung von *Tobeck* hervorgeht, hart und umgekehrt pflasterepitheltragende Geschwülste bisweilen ziemlich weich sein können. Von den „harten" Papillomen im obigen Sinne, die bereits wiederholt ziemlich ausführlich beschrieben worden sind (vgl. *Saxén* 1926, *Eckert-Moebius* 1929, *Renys* 1932, *Kramer* und *Som* 1935, *Ringertz* 1938 u. a.), sei in diesem Zusammenhang abgesehen. Dagegen wurde ich durch einen Fall, von dem mir ein Probestück zur Untersuchung zugeschickt wurde, auf die sog. weichen Papillome aufmerksam, und es stellte sich heraus, daß sich da noch eine weitere Gruppe unterscheiden ließ, die durch eine mehr oder weniger deutliche Ähnlichkeit in ihrem Bau mit der Darmschleimhaut gekennzeichnet ist. Im ganzen habe ich 6 derartige Fälle sammeln können. Von diesen zeigten 4 bei Fortschreiten der Krankheit eine maligne Entartung zum Krebs, soweit sie es nicht schon bei der ersten ärztlichen Untersuchung getan hatten.

Beschreibung der Fälle.

Fall 1. 28jähriger Soldat, Zivilberuf Arbeiter. Am 2. 11. 42 wurde der Patient in die oto-laryngologische Abteilung des 68. Kriegslazarettes aufgenommen. Mehrere Jahre war der rechte Nasengang nicht mehr durchgängig für Atemluft gewesen. Bisweilen hatte er beim Schneuzen Blutungen aus der Nase gehabt. Das Geruchsvermögen war in den letzten Jahren herabgesetzt. Bei der Untersuchung zeigten sich im Dache und im mittleren Nasengang der rechten Nasenhöhle höckerige, graurötliche, brüchige Geschwulstmassen, die den hinteren Teil der Nase vollständig verstopften. Die hinteren Enden der unteren Muscheln

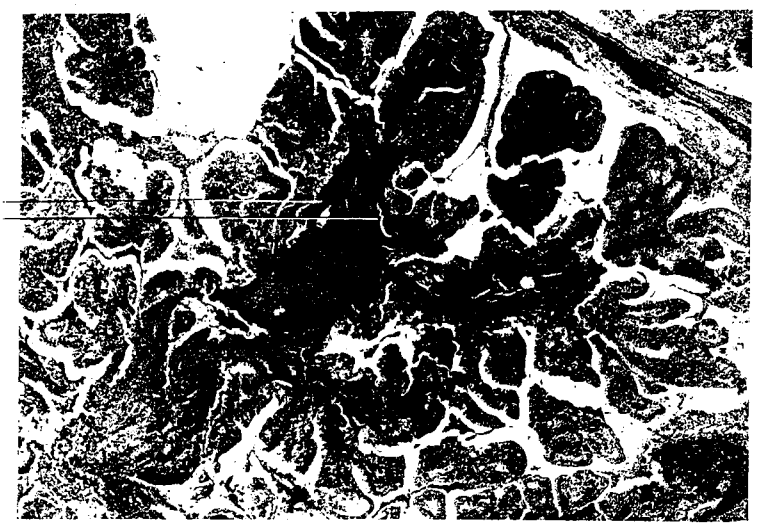


Abb. 1. Fall 1. Zottiges Geschwulstgewebe 22mal vergrößert. Bei den bezeichneten Stellen kommt spärliche Muscularis mucosae vor (*M. m.*), die man zwar im Bild nicht unterscheiden kann. Azan-Färbung, Gelbfilter.

waren geschwollen. Das rechte Siebbeinlabyrinth gab in der Röntgenaufnahme eine diffuse Verschattung. Den anderen Nebenhöhlen war nichts anzumerken. Nach Entnahme und Untersuchung eines Probestückes wurde die Totalexstirpation der Geschwulst ausgeführt. Dabei wurde die Verbindung des Geschwulstgewebes mit dem Siebbeinlabyrinth und dem Dach der Nasenhöhle bestätigt. 4 Tage später wurde die Operation durch Conchotomie am hinteren Ende der unteren Muschel vervollständigt. Bei der Nachuntersuchung am 11. 6. 43 in der Oto-Laryngologischen Universitätsklinik zu Helsinki konnte man an der Stelle der enträumten vorderen Hälfte der mittleren Muschel ein erbsengroßes Rezidiv feststellen, das entfernt wurde und mikroskopisch dieselbe Struktur aufwies wie die Primärgeschwulst.

Die mikroskopische Untersuchung des zugesandten Probestückes (Samml.-Nr. SX 298—42) zeigte ein mehrfach verzweigtes Papillom mit ziemlich dürftigem Stroma und dünnem Stiel (Abb. 1). Was in der Geschwulst am meisten ins Auge fällt, ist der besondere Bau ihres Epithels. Dieses ist einschichtig, aus hochprismatischen Zellen aufgebaut, die sich durch Kittleisten aneinanderschließen (Abb. 2, 3, 4). Die für respira-

torisches Epithel so typischen Basalzellen fehlen vollständig. Man kann bei den üblichen Färbungen 3 verschiedene Zellarten unterscheiden. Am meisten kommen protoplasmatische schmale Zellen mit basalgelagerten ovoiden, in der Richtung der Zellachse ausgestreckten Kernen vor. An ihrem Apex tragen die Zellen einen Stäbchensaum, in dem durch besondere Färbungen (Eisenhämatoxylin, Azan) die Innen- und die Außenzone der Stäbchen und ihre Basalkörnchen unterschieden werden können. Ein Flimmersaum ist nirgends im Geschwulstepithel aufzufinden. Über

Abb. 2. Fall 1. Eine mit Krypten gefüllte plumpe Zotte aus der vorhergehenden Abbildung. 100mal vergrößert. Die *Paneth*schen Zellen schwarz (*P. Z.*), Becherzellen farblos (*Bz.*). Beginnende Kryptenknospen (*K*). Azan-Färbung, Blaugrünfilter.

dem Kern sieht man ein korbartiges Netz von leeren Kanälchen oder Spalten, das ein Negativ der *Golgi*-Substanz darstellt (Abb. 4). Zwischen diesen Zellen finden sich in ziemlich regelmäßigen Abständen einzeln liegende Becherzellen, die im Gegensatz zu den vorhergehenden in ihrem apikalen, mehr oder weniger aufgeblasenen Teil eine deutliche Mucinfärbung geben (*Delafield*s Hämatoxylin, Mucicarmin, *Bauer*sche Reaktion, Toluidinblau, Coelestinblau usw.). Aber neben diesen lassen sich auch andersartige Körnchen enthaltende sekretorische Zellen erkennen, die meistens kleinere oder größere Gruppen bilden und deutlich die Neigung aufweisen, sich am Boden der Epithelgruben zwischen den Papillen zu lagern. Diese Zellen unterscheiden sich von den Becherzellen durch vollständiges Beibehalten ihrer Sekretkörnchen bei Formolfixierung, durch ausgesprochene Oxyphilie (mit Hämatoxylin-Eosin rot, mit *van Gieson*-Färbung gelbbräunlich) und durch schlechte oder negative Färbung mit Schleimfarben. Besonders ausgeprägt tritt der Kontrast zwischen den beiden sekretorischen Zellarten mit Azan-Färbung hervor, wobei

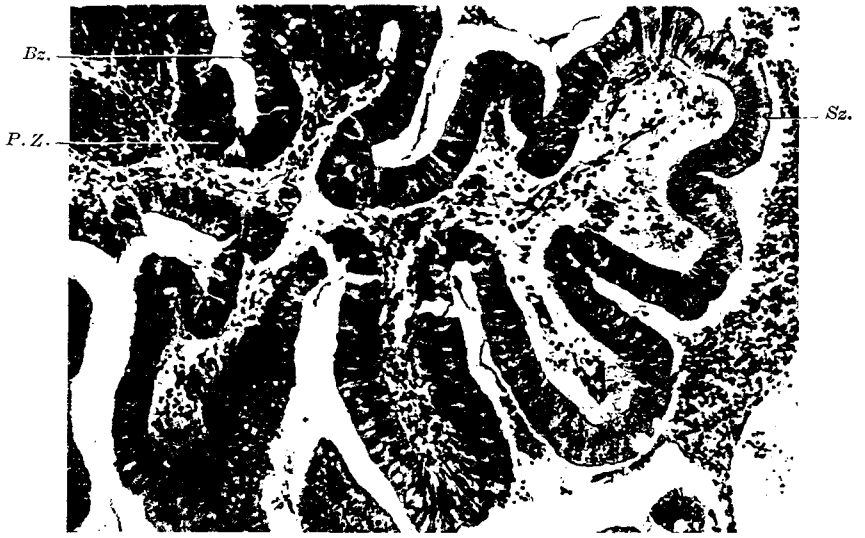


Abb. 3. Fall 1. Eine mehrfach verzweigte Zotte 120mal vergrößert. Bez. und Technik wie in Abb. 2. An den Saumzellen (*Sz.*) ist der Stäbchensaum zu unterscheiden.

Abb. 4. Fall 1. Geschwulstepithel 750mal vergrößert. In den Saumzellen tritt der Stäbchensaum, in allen Zellen das *Golgi*-Negativ besonders schön hervor. Bez. und Technik wie in der vorhergehenden Abbildung.

der Schleim der Becherzellen hellblau, die Körnchen der oxyphilen Zellen aber meistens grellrot sich färben, während das Cytoplasma sowie die Saumzellen einen grauen Ton annehmen (Abb. 2, 3, 4). Weiterhin

bestehen kleinere Unterschiede in der äußeren Form zwischen beiden sekretorischen Zellen, während die oxyphilen Zellen eher gleich dick sind, oft sogar an ihrer Basis breiter werden. Niemals zeigen sie die für Becherzellen so typischen Pfropfbildungen, ebensowenig das becherförmige Anschwellen im apikalen Teil des Zelleibs. In ihrer Basis tragen die oxyphilen Zellen stark gefärbte basophile Basallamellen, obgleich auch in differenten Saumzellen das basale Zellplasma ein ziemlich ähnliches Bild aufweisen kann.

Abb. 5. Fall 1. Die basalgekörnten Zellen (schwarz) im Geschwulstepithel. *P.Z. Panethsche* Zelle. *Hamperl*sche Technik. Vergrößerung 550mal.

Nach dieser Schilderung schon würde es dem Leser einleuchten, daß wir es hier nicht mit einem irgendwie modifizierten respiratorischen Epithel, sondern mit einem typischen, *aus Saum-, Becher- und Panethschen Zellen bestehenden Darmepithel* zu tun haben. Noch sicherer wird die Diagnose, wenn man zu einigen Spezialfärbungen greift und auch das Vorkommen der vierten für das Darmepithel charakteristischen Zellart in der Geschwulst, die *gelben oder basalgekörnten Zellen*, nachweisen kann (Abb. 5 und 6). Sie heben sich schon in ungefärbten Präparaten durch ihre gelbliche Eigenfarbe, die durch die sekundäre Chrombehandlung etwas stärker wird, von ihrer Umgebung ab. Schön treten sie aber durch *Hamperls* Silberreaktion[1] wie auch in geeignet differenzierter Azan-Färbung vor. Auch mit den von *Clara* (1935) empfohlenen spezifischen

[1] Nach der Methode von *Masson* (*Lisons* Vorschrift 1936) wird die Schwärzung bei Goldbehandlung von bestimmten oder allen Körnchen abgeschwächt, wie *Hamperl* 1932 schon hervorgehoben hat.

Färbungen mit Molybdänhämatoxylin und mit den wässerigen, 0,1%igen Lösungen von *Grüblers*chem Coelestinblau, Gallaminblau, Alizarincyanin und Kernechtrot war ein positives Resultat erzielbar.

Nachdem wir so die Überzeugung gewonnen haben, daß das Epithel der Geschwulst aus Darmepithel bestehe, kommt es nunmehr auf einen Vergleich zwischen der gröberen und feineren Struktur der Geschwulst mit ihrer Entsprechung in verschiedenen Darmabschnitten an, um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Darmepithelinsel von normalem

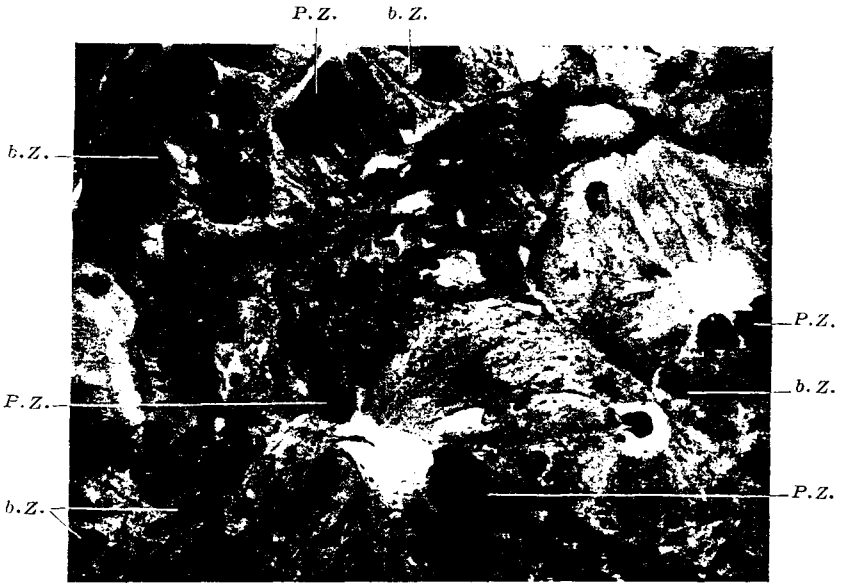


Abb. 6. Fall 1. Azan-Färbung. Eine außerordentlich dichte Anhäufung von basalgekörnten Zellen (*P.Z.*), deren Körnchen im Bild grau oder schwarz hervortreten. Die desgleichen schwarzen *Paneth*schen Zellen sind alle besonders bezeichnet (*P.Z.*). Vergr. 450mal.

oder irgendwie abweichendem Bau oder um ein geschwulstmäßiges Wachstum des Inselepithels handelt.

Unterziehen wir unter diesem Gesichtspunkt die Architektur der Geschwulst einer nochmaligen Untersuchung, so ist eben zunächst zu prüfen, ob auch charakteristische Bausteine des Darmmesenchyms irgendwie zu entdecken sind. Und wirklich zeigen sich an den Hauptstämmen des Stielgewebes und an seinen stärkeren und breiteren Ästchen gleich unter dem Epithel zarte Züge glatter Muskelfasern, in der Längsrichtung der Papillen verlaufend (Abb. 1). In das Mesenchym der Papillen kleinster Ordnungen reichen sie nicht hin. Die Muskelfasern bilden somit eine hauptsächlich quer gestellte Lage unter den Basen der Papillen letzterer Ordnungen, d. h. daß neben dem Epithel vom Darmtypus auch eine dem Darmschlauch eigene und dem Atmungsweg

fremde *Lamina muscularis mucosae* sich entwickelt hat. *Die Papillen kleinster Ordnung sind somit den Darmzotten vergleichbar, die gröberen Stämme und Ästchen dagegen entsprechen Ausstülpungen von Submucosabindegewebe*, ganz ebenso wie es bei Entstehung der Plicae circulares unter normaler Entwicklung und bei manchen Darmpolypen unter pathologischen Zuständen geschieht. Daß diese Deutung richtig ist, geht aus der Untersuchung des Bindegewebes in Silberimprägnierungspräparaten nach *Gömöri* hervor. In den Papillen oberhalb der Muscularis mucosae ist dieses von retikularem Bau, nur aus Gitterfasern bestehend, zwischen den Muskelfasern und in dem Gewebe unter ihnen treten aber die für die Unterschleimhaut des Darms typischen kollagenen Faserbündel in den Vordergrund, obwohl auch retikuliertes Mesenchym noch hier und da inselweise vorkommt.

Bei einem Vergleich der den kleineren Ordnungen zuzuzählenden Papillen der Darmschleimhautinsel mit den regelmäßigen Zotten im Darm zeigen sich jedoch große Unterschiede. Die *Zotten* steigen nicht schlank und unverzweigt mit 1—3 Krypten zwischen ihren Basen von der Schleimhaut auf. Sie sind vielmehr bis zur Spitze reichlich gefaltet oder verästelt (Abb. 3)[1], oder sie sind plump und massiv, dicht mit drüsenartigen Epithelschläuchen besetzt (Abb. 2). Dagegen hält sich die Größe der Zotten in normalen Grenzen, indem die Höhe von 0,4—1 mm, die Breite von 0,1—0,6 mm schwankt (vgl. *Patzelt* 1936).

Die größte Atypie findet man in der Ausbildung der *Krypten*. Augenscheinlich entwickeln sie sich nicht nur zwischen den Basen der Zotten, sondern an jeder beliebigen Stelle, so auch sogar an der Spitze der Zotten. So sieht man, wie die Krypten das Mesenchym an einigen Zotten ganz ausfüllen (Abb. 2). Im Zottenepithel kommen auch in reichlichem Maße kleine knospenartige Einbuchtungen, oft mit *Paneth*schen Zellen vor, die offenbar Anlagen neuer Krypten darstellen (Abb. 2). Diese regelwidrige Entwicklung der Krypten dürfte auch die grundsätzliche Ursache für die erwähnten Unregelmäßigkeiten in der Form der Zotten sein. Die Krypten sind an ihren blinden Enden durch Gruppen von *Paneth*schen Zellen gekennzeichnet. Einen engeren Halsteil kann man meistens nicht an den Krypten feststellen. Wie im Darm verschmälert sich auch der Stäbchensaum gegen den Boden der Krypten, nimmt eine mehr cuticulaartige Form an und verschwindet oft schließlich vollständig (Abb. 6).

In der Zellagerung sind viele Unregelmäßigkeiten in den Krypten zu sehen. So kommen die *Paneth*schen Zellen nicht nur am Ende der Krypten, sondern oft auch an deren Seitenwänden, gewöhnlich in mehrere Gruppen geteilt, vor. Bisweilen treten sie im Verhältnis zum Darm besonders zahlreich auf und können lange Strecken an den Schläuchen bekleiden. So konnte ich einmal 32 ohne Unterbrechung nebeneinander

[1] Von den bekannten *Heidenhain*schen Mehrlingsbildungen der Zotten (1911 und 1940) unterscheiden sie sich völlig.

liegende Zellen zählen, die zusammen die 250 μ lange Fläche einer Krypte einnahmen (Abb. 2). Aber die *Paneth*schen Zellen können, wenngleich seltener, auch dem Oberflächenepithel der Zotte eingelagert sein (Abb. 2 und 4). Sie können, wie in den Krypten, in Gruppen oder auch einzeln auftreten.

Die indifferenten Zellen der Krypten lassen auch Abweichungen von dem normalen Verhalten im Darm insofern erkennen, als sie bisweilen vom Boden der Krypten ausgehend teilweise oder vollständig verschleimt sein können. Jede Zelle zeigt dann in ihrem lumenseitigen Cytoplasma kleine, ziemlich gut erhaltene Körnchen, die sich mit Azan blau, mit *Bauer*scher Reaktion rot färben, während die Färbung im Gegensatz zu Becherzellen mit den metachromatischen Farben, wie Toluidinblau, Coelestinblau, Gallocyanin und Gallaminblau[1], negativ, mit Mucicarmin weniger deutlich ist. Daß diese Zellen nicht Vorstufen von Becherzellen darstellen, scheint nach meiner Meinung daraus hervorzugehen, daß bei dieser Sachlage trotz massenhaft vermehrten Vorstufen die reifen Becherzellen keine Zunahme zeigen, daß bei Entwicklung der Becherzellen im Darm immer indifferente oder Saumzellen zwischen diesen stehenbleiben (*Patzelt* 1936), was hier nicht der Fall ist, und daß die verschleimten Zellen im Gegensatz zu den Becherzellen sich ungefähr in gleichem Sekretionsstadium befinden. Ich glaube eher, daß sich hier eine Umwandlung in den Krypten vollzieht gegen pylorusdrüsenähnliche sog. *mucoide* oder *„pseudopylorische"* Drüsen, die man als Heterotopie im Darm und Fundusteil des Magens (*Konjetzny* 1928, *Hamperl* 1928) und bisweilen auch in den drüsigen Polypen des Dünn-, aber nicht des Dickdarms (*Feyrter* 1931) antrifft. Besonders deutlich geht das aus der *Best*schen Färbung und Molybdänhämatoxylinfärbung von *Clara* hervor, da die verschleimten Kryptenzellen sich bei diesen Methoden wie die mucoiden Zellen in den Cardia-, Pylorus- und *Brunner*schen Drüsen sowie auf der Magenoberfläche stark färben, während die Becherzellen farblos bleiben.

Unter den anderen Bestandteilen des Kryptenepithels sind die Becherzellen sowohl an der Oberfläche der Zotten als in den Krypten ziemlich gleichmäßig verteilt, doch kommen sie an den Zottenspitzen etwas spärlich vor, und auch die Kryptenenden sind oft frei von Becherzellen. Häufig wechselt die Menge der Becherzellen in verschiedenen Teilen der Geschwulst beträchtlich. Bisweilen kommen ziemlich große Bezirke vor, in denen sie beinahe völlig fehlen. Recht schwankend ist die Verteilung der basalgekörnten Zellen; bald treten sie sehr spärlich hervor, bald aber

[1] Bei Gallaminblau in Wasserlösung zeigt sich nur mit *Hollborn*schem Präparat an den Becherzellen sowie an den Schleimzellen der Nasendrüsen eine metachromatische Färbung, während sie mit *Grübler*scher Farbe ungefärbt bleiben. Gegenüber den basalgekörnten Zellen verhalten sich die beiden Präparate umgekehrt; nur mit *Grübler*schem Gallaminblau war eine positive Färbung zu erzielen.

in so dichten Anhäufungen (Abb. 6), wie man sie nie im normalen Darm findet. Auch diese Zellen können im Oberflächenepithel hervortreten, bevorzugen aber deutlich den Boden der Krypten.

Als besonderes Kennzeichen der Krypten gelten auch die *Mitosen*, die in normalem Darm nur in Krypten und da hauptsächlich in deren Bodenteil vorkommen. Übereinstimmend damit waren die Kernteilungen deutlich in den Krypten am zahlreichsten, doch kamen sie bisweilen auch ziemlich hoch im Zottenepithel vor. Die Zahl der Mitosen war nicht groß. In 50 Gesichtsfeldern (mit Obj. 40× und Okl. 15×) konnte ich im ganzen 20 Teilungsfiguren finden, woraus sich also 0,4 Mitose je Gesichtsfeld ergibt. Zur Zeit der Teilung bewegt sich der Kern von der Zellbasis der Oberfläche zu, so daß sich die Mitosen von der regelmäßigen Kernreihe der Zellen deutlich abheben. Die Teilung geschieht quer zur Zellachse.

Schließlich wenden wir unsere Betrachtung nochmals dem inneren Bau der Zellen selbst zu, um zu untersuchen, ob sie sich in irgendeiner Hinsicht von den typischen Darmzellen unterscheiden und vielleicht Züge tragen, die auf eine geschwulstmäßige Entartung hinweisen. Die Höhe des Epithels wechselt zwischen 10—55 μ und beträgt gewöhnlich 30—45 μ: in den Krypten ist das Epithel etwas niedriger (20—40 μ). Die *Größe der Kerne* aller Zellen zeigt keine beträchtliche Schwankungen. Die Länge der größten Kerne variiert zwischen 16 und 7 μ, die Breite entsprechend zwischen 2 und 5,5 μ. Als Beispiele für die größten Kerne seien folgende Zahlen erwähnt: $16 \times 2\,\mu$, $12{,}5 \times 3\,\mu$ und $9 \times 5{,}5\,\mu$.

In den Kernen kommen wie im Darm viele Nukleolen (1—6) vor. Mit der *Hamperl*schen Silbermethode (24 Stunden Silberbehandlung), besonders bei etwas überflüssigem Zusatz von Ammoniak in der angewandten *Fontana*schen Lösung, kann man in jedem Nukleolus in einer helleren Grundsubstanz mehrere kleine schwarze Körnchen, die „*Nukleolini*", unterscheiden, die *Carleton* (1920) mit *Cajal*scher Silbermethode für *Golgi*-Substanz und mit Eisenhämatoxylin nach *Champy*-Fixierung in Darmzellen von Katze und Frosch beschrieben hat. Ich habe solche 1935 an respiratorischer Schleimhaut und in ihren Drüsen mit *Benda*scher Krystallviolettfärbung nach *Champy*-Fixierung sowie 1939 in den Zellen der großen Unterzungendrüse der Katze mit der Färbung von *Nassonov-Kull* gefunden. Schon früher hatten *Ciaccio* und *Scaglioni* (1913) die Nukleolini im Plexus chorioideus und *Chaves* (1918) im Pankreas beschrieben. Nach *Carleton* sind sie auch bei den Eizellen beobachtet worden. Wenn in meinen früheren Objekten nur wenige und auch nach *Carleton* in Darmzellen nur 1—2 und selten bis 5 Nukleolini in einem Nukleolus vorkamen, konnte ich in diesem Geschwulstepithel oft bis 8 Körnchen in einem Nukleolus zählen. Auch in den Bindegewebszellen kommen diese Bildungen vor, allerdings wie in der umgebenden respiratorischen Schleimhaut in bedeutend geringer Zahl. Auch ist die Zahl der

Nukleolen in letzteren Objekten nicht so groß wie im Darm. *Die Nukleolinen stellen also*, wie ich schon 1939 vermutet habe, *einen allgemein vorkommenden Bestandteil der Nukleolen dar*, dem man aber nur sehr wenig Beachtung geschenkt hat. Der in der Zahl der Nukleolen und Nukleolinen bestehende quantitative Unterschied zwischen Darm- und respiratorischem Epithel ist so groß, daß man sie schon im Nukleolenbild leicht voneinander trennen kann.

Die Höhe des Stäbchensaumes der *Saumzellen* (Abb. 3, 4) schwankt zwischen 1,5 und 0,5 μ. Am dicksten ist der Saum an der Zottenoberfläche. Wie im Darm färbt er sich oft mit *Best*schem Carmin und *Bauer*scher Reaktion, auch nach Speichelbehandlung sowie mit Mucicarmin und metachromatischen Farben (Coelestinblau, Gallaminblau), doch beschränkt sich die Färbung auf den oberflächlichen Teil des Stäbchensaumes. Eine ähnliche Beobachtung hat *Feyrter* (1931) an Darmpolypen gemacht. Im Cytoplasma der Saumzellen lassen sich regelmäßig 4 Zonen unterscheiden. Unter dem Stäbchensaum sieht man eine homogene Zone, die in ein dunkleres Gebiet mit dicht gedrängten Mitochondrien übergeht. Unter diesem folgt dann ein hellerer supranukleärer Bezirk, der hauptsächlich durch das netzförmige Negativ der *Golgi*-Substanz bedingt ist. Die Basis der Zelle mit ihren Mitochondrien nimmt wieder eine dunklere Farbe an. Überraschend ist das Vorkommen von *Glykogen* in den Saumzellen, das trotz der Formolfixierung wenigstens im peripheren Teil des Schnittes erhalten ist. Es tritt besonders in der Spitze der Zotten in Form unregelmäßiger Körnchen oder klumpiger Massen auf, die mit *Bauer*scher Reaktion sowie *Best*schem Carmin sich stark rot färben, nach Speichelbehandlung aber völlig farblos bleiben. Das Glykogen scheint mehr den Zellapex vorzuziehen, kommt jedoch auch in der Zellbasis vor, doch beruht seine Lokalisation in hohem Maße auf der Richtung des eindringenden Fixierungsstromes. Im Darm findet man nur während der fetalen Entwicklung physiologisch Glykogenspeicherung *(Patzelt)*.

Die *Becherzellen* sind den im Darm vorkommenden durchaus ähnlich. Dagegen unterscheiden sie sich von den Becherzellen der die Geschwulst umgebenden respiratorischen Schleimhaut durch die etwas mehr ins Rote fallende Metachromasie (z. B. mit Coelestinblau). Bei Toluidinblau kommt dazu ein Unterschied in der Haltbarkeit der Metachromasie. So behalten die Schleimzellen des respiratorischen Epithels ähnlich wie die Mastzellenkörnchen, in Glycerin eingeschlossen, noch etwas von ihrer Farbe, während die Becherzellen der Geschwulst völlig ausbleichen, wie es in Kanadabalsam bei den beiden Zellarten geschieht (vgl. *Järvi* und *Teir* 1940). Auch die Becherzellen weisen oft, wie die *Paneth*schen Zellen, ein supranukleär gelegenes *Golgi*-Negativ auf. In weniger gefüllten Zellen sieht man, wie die Sekretkörnchen auf 2 Gruppen, eine apikale und ein in der *Golgi*-Zone untergebrachte, verteilt ist, was mit den auch von Verfasser schon bei vielen Zellarten gemachten Beobachtungen über die Entstehung der Sekretkörnchen in der *Golgi*-Substanz im Einklang steht (*Järvi* 1939 und 1940).

In den *Paneth*schen Zellen wechselt die Körnchengröße bis zu 2 μ, und die Körnchen nehmen mit Azan meistens eine rote Färbung an. Doch sieht man einzelne

Zellen, in denen neben den roten auch dunkelviolette (eigentlich dunkelblaue mit rotem Zentrum) oder blaue Körnchen vorkommen oder sogar alle Körnchen diese Färbung aufweisen. Mit metachromatischen Farben bleiben die Körnchen immer farblos, ebenso wie mit Mucicarmin, das höchstens zwischen den Körnchen eine leichte Färbung bewirken konnte. Daneben geben die *Paneth*schen Zellen zum Teil eine deutliche, aber schwache Färbung mit der *Bauer*schen Reaktion, sei es mit oder ohne Speichelprobe. Diese kann alle Körnchen der Zelle oder nur einen Teil derselben betreffen. Oft ist auch hier die Reaktion auf die periphere Circumferens der Körnchen oder sogar wie bei Mucicarmin auf die Zwischensubstanz beschränkt. Eine ähnliche Beobachtung — eine positive Mucicarmin- und *Bauer*sche Färbung der Körnchenzwischensubstanz — machten *Hintzsche* und *Anderegg* (1938) in normalem Mäusedarm, während die *Paneth*schen Zellen bei der Ratte und beim Meerschweinchen sich gegenüber denselben Methoden negativ verhielten. Sichere Übergangsformen von den *Paneth*schen zu Becherzellen konnte ich nicht auffinden. Die gelegentliche Färbung der *Paneth*schen Zellen mit Mucinfarben zeigt, daß ihr Sekret wahrscheinlich glykoprotcidhaltig ist und daß sie nicht zu den rein albuminösen Drüsenzellen gehören, sondern der sog. amphoteren Gruppe zuzuzählen sind (vgl. *Patzelt*).

Auch die *basalgekörnten Zellen* (Abb. 5, 6) scheinen den im Darm vorkommenden durchaus ähnlich zu sein. Sie sitzen gewöhnlich mit breiter Basis der Basalmembran an und haben einen keilförmigen Zelleib. Sie können auch mitunter bis an die Oberfläche reichen. Gelegentlich scheinen sie mehr rundlich zwischen den Saumzellen stecken zu bleiben, ohne entweder mit der Basalmembran oder mit dem Lumen in Verbindung zu treten. Die winzigen Körnchen, die gewöhnlich nur unterhalb des Kernes liegen, können diesen dann von allen Seiten umgeben. Die Flachschnitte zeigen, daß die Zellen auch verästelt sein und längs der Basalmembran verlaufen können, wie besonders *Hamperl* (1927) gezeigt hat. Im Bindegewebe waren keine mit Silber schwärzbaren Zellen in der Geschwulst zu finden, dagegen kamen in der respiratorischen Schleimhaut einige geschwärzte, aber grobkörnige mesenchymale Pigmentzellen vor. Auch in den Epithelzellen dieser Schleimhaut liegende Pigmentgranula konnten zum Teil mitreagieren. Schon bei Anwendung der Silbermethode waren beträchtliche Unterschiede im Schwärzungsgrad der Körnchen zwischen einzelnen Zellen zu erkennen. Bei anderen Methoden tritt dasselbe als Farbwechsel hervor. So konnte man mit Azan neben den gewöhnlichen, gelbe Körnchen enthaltenden Zellen solche mit nur roten oder sogar graublauen und ungefärbten Körnchen finden. Mit den von *Clara* (1935) empfohlenen Farben stimmte die erzielte Farbnuance nicht völlig mit den von ihm erwähnten Farbtönen bei Meerschweinchendarm überein, waren jedoch von der Färbung anderer Strukturen abweichend. So wechselte die Farbe mit Coelestinblau (Färbungszeit 5 Stunden) von Schwarzblau und Dunkelblau bis Bläulichgrau, mit Gallaminblau (5 Stunden) von Schwarzblau bis Rotviolett, mit Alizarincyanin (24 Stunden) wiederum von Dunkelblau bis Grau oder blieben die Körnchen völlig farblos. Auch mit Kernechtrot (24 Stunden) nehmen die Körnchen in einigen Zellen die rote Farbe des Cytoplasmas an, während sie sich in anderen Zellen von schwarz oder schmutzigviolett bis rotbraun färbten. Nur mit Gallocyanin erhielt ich keine spezifische Färbung der basalgekörnten Zellen, entgegen der Erfahrung von *Clara*.

Der Bau des *Mesenchyms* an der Darmschleimhautinsel, das unter stetiger Wechselwirkung mit der fremden Umgebung der Nasenschleimhaut steht, mag von besonderem Interesse sein. Wir hatten bereits oben durch das Auffinden einer Muscularis mucosae die Retikulinfasern enthaltende Lamina propria von der mehr kollagenen Submucosa unterscheiden gelernt. Die Fasern der Propria bildeten ein sehr lockeres Netz,

das in der Mitte der Zotten um die Blutcapillaren ein dichteres membranartiges Geflecht bildet, ebenso wie es sich gegen das Epithel zur Basalmembran verdichtet. Dies ist gegenüber respiratorischem Epithel eine sehr dünne, deutlich dem Bindegewebe zukommende Struktur, die oft künstlich von den Zellbasen getrennt wird. Die weiten Maschen des Retikulums sind mit Wanderzellen angefüllt, in denen die verschieden weit entwickelten Plasmazellen im Vordergrund stehen, während Lymphocyten ziemlich selten zu sehen sind. Follikelartige Anhäufungen von Lymphocyten kommen gar nicht vor. Dagegen sind neutrophile Granulocyten oft sehr reichlich, besonders in Blutgefäßen zu sehen. Man erkennt ihre Wanderung durch das Epithel, und im Sekret um die Zotten sind sie in großer Menge zu unterscheiden. Nur ganz selten sieht man andere durch das Epithel gebohrte Zellformen. Neben den neutrophilen kommen auch eosinophile Granulocyten, wie im Darm, ziemlich reichlich vor. Merkwürdigerweise fehlen aber die im Darm so häufigen Mastzellen im Bereich der Geschwulst völlig, während sie in der umgebenden respiratorischen Schleimhaut in gewöhnlicher Zahl hervortreten. Bisweilen zeigen sich noch *Russel*sche Zellen und einige Male auch grobgranulierte, ungewöhnlich große Granulocyten mit rundem Kern und beibehaltenem einheitlichem *Golgi*-Negativ daneben, Gebilde, die vielleicht unreife Formen der in der Darmschleimhaut sich entwickelnden Granulocyten darstellen. Neben den Wanderzellen kommen natürlich auch Retikulumzellen vor. In beiden Zellarten sowie in den Endothelzellen lassen sich bisweilen Kernteilungsfiguren beobachten.

Die Muskelfasern der Muscularis mucosa sind ziemlich klein (70 bis 80 μ lang), und in ihnen sind Muskelfibrillen sowie Anastomosen, von Zelle zu Zelle laufend, wahrzunehmen. Bisweilen erstrecken sich einige Muskelfasern auch in das Zottengerüst, was beim Darm ein Normalbefund ist.

In der Submucosa kommen schon größere Gefäße vor. Neben den dichten kollagenen Faserbündeln erscheinen in ihr auch Inseln von retikulärem Bau mit dem oben erwähnten Zellinhalt. Das Bindegewebe gibt mit Toluidinblau im allgemeinen keine metachromatische Färbung, mit *Bauer*scher Reaktion zeigt es jedoch eine schwache Rötung. Doch trifft man bisweilen gallertartig verändertes Mesenchym mit deutlich metachromatischer Färbung an.

Es ist klar, daß die reichlichen Granulocyten sowie wahrscheinlich auch großenteils die Plasmazellen auf eine Entzündung des Tumors zurückzuführen sind. Zeigt sich doch in der Umgebung der Zotten schleimig fibrinöser Eiter, in dem zahlreiche Bakterien auftreten. Bisweilen sind Zotten anzutreffen, an deren Spitzen ein subepitheliales, mit entzündlichem Exsudat gefülltes Bläschen entstanden ist, oder diese Bläschen sind geplatzt, und aus der des Epithels beraubten Spitze quillt Fibrin hervor (Spitzenerosionen von Darm und Magen). Trotz

dieser Entzündung ist der übereinstimmende Bau des Mesenchyms der Geschwulst auch in den Wanderzellen mit dem der Darmwand zu erkennen. Weil diese also schon zum Normalbild der Darmschleimhaut gehören, kann ihrem reichlichen Vorkommen im Mesenchym bei Schätzung der Malignität von Tumoren dieser Art keine Beweiskraft zugesprochen werden, was ja in diesem Fall auch wegen der ausgesprochenen bakteriellen Entzündung gar nicht in Frage kommt.

Oben haben wir somit gesehen, wie man in zahlreichen Einzelheiten immer wieder eine völlige oder fast völlige Übereinstimmung zwischen Geschwulstgewebe und Darm findet. *Eigentlich sind die Unregelmäßigkeiten in Bau und Gruppierung der Zotten und Krypten sowie die Andeutungen zur Bildung von „pseudopylorischen Drüsen" die einzigen Abweichungen, die die Geschwulst von einer reinen heterotopischen Darmschleimhautinsel abtrennen. Gewissermaßen gehört hierher auch das Vorkommen von Glykogen im Epithel. Es könnte hier aber auch vielleicht von einer mißbildeten Heterotopie die Rede sein. Aus der makroskopischen Größe sowie aus dem klinischen Verlauf läßt sich jedoch schon auf das geschwulstmäßige Wachstum des Tumors schließen, der somit als ein papilläres Adenom zu betrachten ist*[1]. Dagegen scheint die Zahl de Mitosen ungefähr dem normalen Bild im Darm zu entsprechen. Hinweise auf ein bösartiges Wachstum haben wir nicht gefunden.

Fall 2. Von diesem Fall stand nur ein Präparat zur Verfügung, mit der Aufschrift „Adenocarcinom aus der Siebbeingegend" versehen. Klinische Daten über diesen Fall der aus rhinologischer Privatpraxis vom Jahre 1913 stammte, waren nicht leider zu erhalten.

Schon bei Lupenvergrößerung (Abb. 7) erkennt man die auffallende Übereinstimmung der Geschwulst mit der Darmschleimhaut. Man sieht mehrere axial geschnittene Bindegewebsfalten, denen sich regelmäßige, ungefähr gleich lange Zotten allseitig anschließen. Bei starken Vergrößerungen ist festzustellen, wie wieder *glatte Muskelfasern* quer unter den Zottenbasen verlaufen und so die Zotten und Krypten enthaltende Schleimhaut von dem einheitlichen Submucosamesenchym trennen. Wir haben hier also eine auffallende Ähnlichkeit mit den Querschnitten von Plicae circulares in Dünndarm vor uns, obwohl hier die Bildungen wahrscheinlich nicht Falten, sondern fingerförmige Papillen sind. Auch die Länge (bis 10 mm) und Dicke (2—3 mm) der Bildungen sind den entsprechenden Massen der Plicae circulares vergleichbar. Die *Zotten* haben eine dem Darm entsprechende Größe, oder können sogar etwas länger sein (0,5—1,5, gelegentlich bis 2 mm). Auch ihre Form ist im allgemeinen typisch, einfach fingerförmig (Abb. 8), obwohl auch gelegentlich Verzweigungen an ihnen vorkommen können. Zwischen den Zottenbasen liegen deutliche *Kryptenbildungen*, die durch Einschnürung am Halsteil und durch die für den Dünndarm typische Form und Größe gekennzeichnet sind. Doch treten gerade bei diesen Krypten gewisse Unregelmäßigkeiten hervor, durch die sie sich deutlich vom normalen Darm unterscheiden. Sie können verzweigt sein, und in ihnen kommen oft mehrere Knospen von *Paneth*schen Zellen vor. Die *Paneth*schen Zellen sind nicht nur auf die Krypten beschränkt, sondern auch am Oberflächen-

[1] Unter Benutzung von *Tönnesens* Einteilung der Darmpolypen (1931): 1. Drüsenpolypen (Adenome), 2. Oberflächenpolypen (villose Polypen), 3. Kombinationsformen (Adenopapilloma, Adenoma villosum).

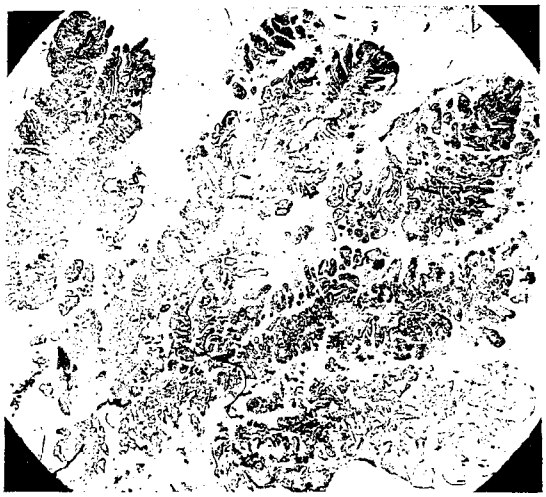


Abb. 7. Fall 2. Geschwulstpapillen, die den Quershcnitten der Plicae circulares im Darm gleichen. Vergr. 5mal.

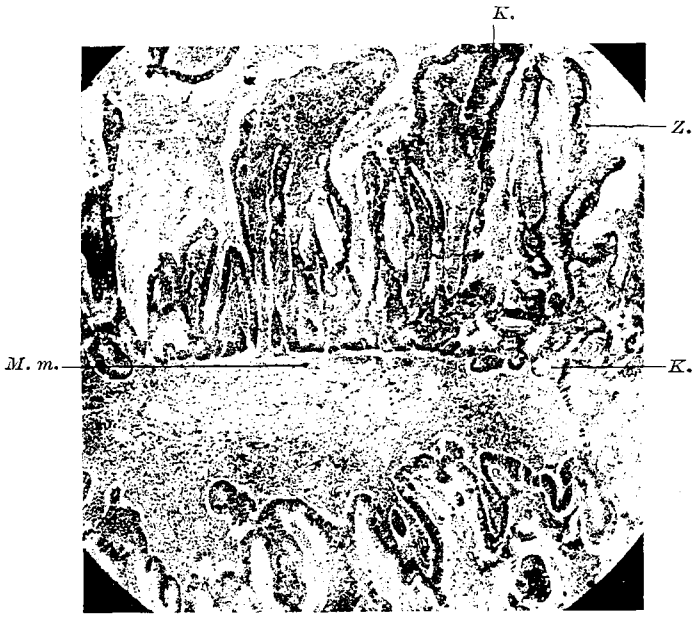


Abb. 8. Fall 2. Eine Papillenspitze aus der vorhergehenden Abbildung. 27mal vergrößert. Fast kein Unterschied gegen Dünndarm. *Z.* Zotte, *K.* Krypta, *M. m.* Muscularis mucosae. Hämatox.-Eosin.

epithel der Zotten anzutreffen. Aber ganz ähnlich wie im vorgehenden Fall kommen die Krypten nicht nur zwischen den Zotten sondern an beliebiger Stelle, oft sogar an ihrer Spitze vor. Sie dringen in das Zottenmesenchym ein und tragen auch dann

regelmäßig mindestens an ihrem Ende eine Gruppe von *Paneth*schen Zellen. Doch treten diese „Kryptenheterotopien" nicht in gleicher Ausdehnung wie im vorgehenden Fall hervor, so daß die Zotten hier noch ihre typische Form beibehalten haben. Auch fehlen hier größere Anhäufungen von *Paneth*schen Zellen.

Das *Epithel* ist 20—50 μ hoch und wie im vorigen Fall dem Darmepithel durchaus ähnlich. *Es besteht somit aus Saum-, Becher-, Panethschen sowie basalgekörnten Zellen*, die ungefähr in normalen Verhältnissen vorkommen. Die letzteren Zellen können stellenweise noch zahlreicher als in Fall 1 auftreten, und sie bevorzugen wie im Darm die Krypten. In den Krypten ist der Stäbchensaum weniger auffallend oder völlig fehlend. Die *Kerne* sind ziemlich gleich groß, regelmäßig, doch scheinen sie hier etwas größere Maße erreichen zu können als in Fall 1. Als Beispiele für die größten Kerne seien folgende Zahlen erwähnt: $18 \times 5{,}4\ \mu$, $14.5 \times 5{,}5\ \mu$, $12{,}5 \times 9\ \mu$, $11 \times 9\ \mu$. *Die Mitosenzahl*, nach 50 Gesichtsfeldern berechnet, war 0,6 je Gesichtsfeld. Die Kernteilungen kamen vorzugsweise in den Krypten und im Basalteil der Zotten vor.

Das *Mesenchym* ist ähnlich wie im vorgehenden Fall gebaut. In den Zotten ist es hauptsächlich mit Plasmazellen und neutrophilen Granulocyten infiltriert. Ziemlich zahlreich kommen ferner eosinophile Zellen vor, darunter auch sehr unreife Formen mit rundem Kern, was für ihre lokale Entstehung, wie beim Darm, spricht. *Russel*sche Zellen treten ziemlich reichlich auf. Kollagenem Bindegewebe begegnet man erst in der Submucosa, in der auch die größeren Gefäße verlaufen. An einigen Stellen fehlt die Muskelschicht der Schleimhaut. Auch diese Geschwulst ist stark entzündet. An vielen Zotten erblickt man Spitzenerosionen mit Fibrinausscheidung. Granulocyten sind im umgehenden Nasensekret reichlich vorhanden.

Es handelt sich also hier um einen Fall von Darmschleimhautheterotopie, deren Struktur der normalen Dünndarmschleimhaut noch stärker ähnelt als im vorgehenden Fall. Doch kommt auch hier die atypische Entwicklung der Krypten aus Zottenepithel vor, was zusammen mit der Größe und dem makroskopischen Aussehen des Probestückes vielleicht berechtigt, sie als eine polypose Geschwulst von adenopapillärem Typus zu deuten. Leider fehlten alle klinischen Angaben, die für die Klärung der Wachstumsart und die weitere Entwicklung des Tumors notwendig gewesen wären. Bei dem untersuchten Stadium ließ sich kein Anzeichen einer malignen Entartung der Geschwulst auffinden.

Fall 3. Der Fall ist früher im Jahre 1926 von Prof. *Saxén* veröffentlicht worden (Fall Nr. 7). 41jähriger Kaufmann. Am 25. 10. 12 wurde er in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik zu Helsinki aufgenommen (Journ.-Nr. 279). Seit 3 Jahren Lues, die mit Kalomel und später mit Salvarsan behandelt wurde. Während des letzten Jahres ist die linke Nase verstopft gewesen. Im August und September wurden poliklinisch „Polypen" aus der Nase entfernt. Bei der Untersuchung wird eine Geschwulst im oberen hinteren Teil der Nasenhöhle vermutet, bei der ausgeführten Operation (Trepanatio cellul. ethmoid. l. sin. a. m. *Moure*, Conchotomia media) konnte eine solche jedoch nicht festgestellt werden. Die Siebbeinzellen enthielten etwas Eiter, und die Schleimhaut war verdickt. In den Kieferhöhlen wurde kein Eiter gefunden. Diagnose: Ethmoiditis l. sin.

Vom 11. 8. 13 bis 26. 9. 13 wurde der Patient wieder in der Klinik behandelt. Nach der obengenannten Operation hatte die Nase sich bald wieder verstopft. Oft hatte er Blutungen aus dem linken Nasengang gehabt, aus dem sich kleine Gewebestücke losgelöst hatten. Bei der Untersuchung war das Allgemeinbefinden gut, Wa.R. +. In der Siebbeingegend wurde eine fingerspitzengroße, hellrote, lobierte, weiche,

sehr leicht blutende Geschwulst gefunden, von der sich beim Berühren kleine Fragmente ablösten. Die Geschwulst schien sich aufwärts bis zum Ductus nasofrontalis fortzusetzen, und durch die Choanenöffnung sah man bei hinterer Rhinoskopie, wie sich die Geschwulst zwischen dem Septum und dem hinteren Ende der mittleren Muschel als kleinfingergroßer Knoten vorschob. In den Stirn- und Kieferhöhlen befand sich Eiter. Auf Grund des mikroskopisch untersuchten Probestückes wurde die Diagnose: Adenocarcinoma reg. ethmoid. l. sin. gestellt. Bei ausgeführter Operation (Op. radic. a. m. *Luc-Caldwell* l. amb.) konnte in den Kieferhöhlen kein Tumor festgestellt werden. Gleichzeitig wurde das Geschwulstgewebe aus der Nase durch die Operationsnarbe vom vorgehenden Jahre entfernt. Nach $^1/_2$ Jahre fangen die Nasenblutungen wieder an und auch Geschwulststücke lösten sich spontan ab. Das Geschwulstgewebe wurde mehrere Male poliklinisch entfernt. Vom 10. 5. bis 30. 5. 17 wurde er wieder in der Klinik behandelt. Er war durch leichte Schmerzen an Stirn und Nasenwurzel belästigt worden. An der Stelle der weggeräumten mittleren Muschel fand man körnige fingerspitzengroße leichtblutende Geschwulstmassen, die entfernt wurden. Nach 2 Monaten war die Geschwulst wieder rezidiviert. Weitere intranasale Entfernungsversuche erfolgten noch am 29. 11. 17 sowie 26. 6. 18. Durch hintere Rhinoskopie sieht man jedoch, daß sich die Geschwulst bis zur Grenze des Nasenrachens ausgebreitet hat.

Im Sommer 1919 erschien am linken Augenwinkel eine allmählich zunehmende Anschwellung. Während der Behandlung in der Klinik vom 23. 3. bis 7. 4. 20 wurde das Allgemeinbefinden als gut festgestellt. An der Nasenwurzel mehr nach links sah man eine an ihre Unterlage fixierte, feste, an der Oberfläche glatte, haselnußgroße Geschwulst, auf der die Haut beweglich war. Bei der am 27. 3. ausgeführten Operation (Exstirpatio tumoris a. m. *Preysing*) fand man, wie die Geschwulst ein 0,5 cm großes Loch in der Mittellinie durch die Nasenbeine gefressen hatte und unter die Haut gewachsen war. Die oberen Teile der linken Nasenhöhle waren mit Geschwulstmassen ausgefüllt. Außerdem befand sich Geschwulstgewebe tief zwischen den Schleimhautblättern des Septums. Das gesamte makroskopisch sichtbare Geschwulstgewebe wurde entfernt.

Vom 1. 7. bis 6. 9. 20 stand der Patient zum letztenmal in der Klinik in Behandlung. Seit ein paar Wochen hatte er wieder Schmerzen in der Stirn und Nasenbluten. Bei der Untersuchung war am Allgemeinbefinden nichts zu bemerken. Die Stirn war auf der linken Seite gegen Druck empfindlich. Bei der Operation am 6. 7. fand man in der Gegend der linken Siebplatte in der Keilbeinhöhle und in der linken Stirnhöhle eine leicht blutende Geschwulstmasse, die zusammen mit der umgebenden gesund aussehenden Schleimhaut in großer Ausdehnung entfernt wurde. An die Operation schloß man Röntgenbehandlung an. Schon am 3. 8. war aber Geschwulstgewebe in der linken Infraorbitalgegend unter der Haut festzustellen. Es wurde noch ein erfolgloser Versuch gemacht, dieses Gewebe, das in direkter Verbindung mit der Nasenhöhlengeschwulst stand, operativ zu beseitigen. Auch gegen energische Röntgenbestrahlung war die Geschwulst widerstandsfähig. Sie hatte sich bald wieder neugebildet und breitete sich weiter aus. Der Patient litt an heftigen Kopfschmerzen. Er wurde als unheilbar entlassen und starb im Frühjahr 1921 an Nasenkrebs.

Mikroskopische Proben standen mir aus den Jahren 1913, 1917 sowie 4 Stücke aus dem Jahre 1920 zur Verfügung. In den Präparaten von 1913 erkennt man Geschwulstgewebe, dessen Bau normaler Darmschleimhaut ziemlich fernsteht. Bei schwachen Vergrößerungen sieht man aus einer massiveren Unterlage reichlich schlanke, mehr oder weniger unregelmäßig verästelte Papillen emporsteigen, die eine Höhe bis zu 3,5 und eine Dicke bis zu $^1/_2$ mm erreichen, aber auch sehr kurz sein können. Wenn man jedoch das Epithel, das einfach und hochprismatisch ist, näher betrachtet, ist mühelos zu erkennen, daß es aus *Saum-*, *Becher-*

und Panethschen Zellen aufgebaut ist, und bei Anwendung der *Hamperl*schen Silbermethode können in ihm auch einzelne *basalgekörnte Zellen* hervortreten. Unter den Papillen in der bindegewebigen Unterlage findet man schließlich gegen Papillenachse querlaufende glatte Muskelzüge, die also eine die Geschwulstschleimhaut begrenzende *Muscularis mucosae* bilden. Wir haben es somit hier unwiderleglich mit einer Darmschleimhautgeschwulst zu tun, und die unregelmäßigen Papillen mögen den Darmzotten entsprechen, wofür auch der retikuläre Bau ihres Mesenchyms spricht, während die kollagenen Fasern nur unter der Schleimhautmuskelschicht vorkommen. Die *Krypten* scheinen aber an vielen Stellen beinahe völlig zu fehlen. Doch sieht man bei genauerer Betrachtung im

Abb. 9. Fall 3. J. 1917. An unregelmäßigen Papillen sieht man an beliebigen Stellen vom Epithel knospenförmige Krypten (*K.*) ausgehen, die *Panethsche* Zellen enthalten. Hämatox.-*van Gieson*. Vergr. 110mal.

Epithel oft sogar dicht nebeneinander kleine knospenartige Einstülpungen oder nur knotenförmige Verdickungen mit zwiebelartiger Lagerung der Epithelzellen. Das basale Ende der Knospen oder der Kern der Zwiebel wird gewöhnlich von einigen *Panethschen* Zellen gebildet. Diese rudimentären oder im Anfang ihres Wachstums stehenden Krypten (endoepitheliale Drüsen) können an jeder beliebigen Stelle gelagert sein — sowohl an der Spitze der Papillen als im Oberflächenepithel der Unterlage (Abb. 9). Neben solchen kommen aber Gebiete vor, die mehr der Abb. 3 des ersten Falles insofern gleichen, als die Enden der Vertiefungen zwischen den reichlich verästelten Zotten jedesmal aus einer oder mehreren *Panethschen* Zellen bestehen.

Das *Epithel* ist dem in den vorgehenden Fällen wahrgenommenen ziemlich ähnlich. Die Höhe wechselt von 15—50 μ, meistens liegt sie zwischen 30 und 45 μ. Der Stäbchensaum tritt oft auch in den Krypten sehr deutlich hervor und kann eine Höhe von 2 μ erreichen. Er färbt sich ziemlich kräftig mit *Best*schem Carmin, *Bauer*scher Reaktion und mit anderen Schleimfarben. Dagegen ist das Plasma der Zellen stellenweise weniger deutlich in die bekannten 4 Zonen differenziert, entbehrt oft eines deutlichen *Golgi*-Negatives und sieht etwas dürftiger und

dunkler aus. In noch beträchtlicherer Menge als in Fall 1 finden *Glykogenablagerungen* in den Zellen statt. Auch die Kerne scheinen oft dichter einander anzuliegen als in den Fällen 1 und 2, und sie zeigen eine Neigung, sich in mehrere Reihen zu ordnen. Die *Größe der Kerne* scheint doch ziemlich konstant zu sein; die Länge der größten Kerne wechselt von 16—9 μ, während die entsprechende Breite zwischen 2,5 und 5,5 μ schwankt, also zwischen denselben Grenzen wie im ersten Fall. Es seien noch folgende Beispiele größter Kerne erwähnt: $16 \times 2{,}5\ \mu$, $12{,}5 \times 3{,}5\ \mu$, $11{,}5 \times 4{,}5\ \mu$ und $10 \times 5{,}5\ \mu$. Mit *Hamperl*scher Silbermethode lassen sich oft auch hier die vielen Nukleolen des Darmepithels sehr schön zum Vorschein bringen, und merkwürdigerweise kommen die *Nukleolinen* noch zahlreicher in den Nukleolen vor als im ersten Fall — sogar bis 16 Körnchen konnte ich einige Male zählen. Fast ebenso reichlich können die Nukleolinen bisweilen in den Nukleolen des Mesenchymkernes auftreten, doch ist die Gesamtzahl der Nukleolen in diesen Zellen stets geringer. An *Kernteilungsfiguren*, die ziemlich geichmäßig verteilt sind, jedoch selten an den Zottenspitzen vorkommen und oberflächlicher von der Kernreihe im Epithel gelegen sind, wurden 0,8 je Gesichtsfeld gezählt, also etwas mehr als in den vorhergehenden Fällen.

Zwischen den Saumzellen finden sich in ziemlich regelmäßigen Abständen die *Becherzellen*, die sich in Form und Färbung ganz wie in Fall 1 verhalten, bisweilen aber sehr spärlich auftreten. Sie scheinen, wie *Patzelt* hervorhebt, immer einzeln von den Saumzellen umgeben gelegen zu sein. Bisweilen sind jedoch kleine, ganz begrenzte einheitliche Bezirke zu beobachten, in denen alle Zellen in ihrem apikalen Plasma und oft auch im *Golgi*-Feld winzige, sich mit Azan blau färbende Körnchen enthalten. Auch mit *Bauer*scher Reaktion geben die Körnchen eine deutlich positive Färbung, bisweilen auch mit Mucicarmin, während mit metachromatischen Schleimfärbungen solche nicht nachweisbar waren. Diese Zellen können um die *P. neth*schen Zellen am Kryptenboden vorkommen, einmal habe ich sie aber auch an der Oberfläche einer Zotte gefunden. Meistens läßt sich in solchen Zellen kein deutlicher Stäbchensaum feststellen, bisweilen tritt ein solcher aber doch in voller Ausbildung hervor. Es findet also eine *Verschleimung der Saumzellen* statt, aber nicht, wie man angenommen hat (vgl. *Patzelt*) zu Becherzellen, sondern zu Schleimzellen besonderer Art, die den Zellen der Pylorus- und *Brunner*schen Drüsen weitgehend ähneln. Diese „pseudopylorische" Veränderung der Zellen kommt aber hier in noch bescheidenerem Maße als in Fall 1 vor. Mit diesem Befund möchte ich eine Umwandlung von Saumzellen zu Becherzellen und umgekehrt nicht ablehnen.

Die *Panethschen Zellen* zeigen dieselbe Struktur wie in den Fällen 1 und 2. Sie treten in Gruppen vor oder liegen auch einzeln, größere Anhäufungen sieht man im allgemeinen nicht. Bei *Bauer*scher Reaktion geben die Zellen vom ersten Fall gewissermaßen abweichend nur selten eine sehr leichte Färbung. Ungefähr gleichsinnig war das Resultat mit Mucicarmin, während mit metachromatischen Farben kein Effekt erzielbar war. Mit Azan färbten sich die Körnchen fast ausschließlich rot.

Die *basalgekörnten Zellen* schließlich kommen recht spärlich und nur stellenweise vor und sind im allgemeinen ziemlich klein und unbedeutend.

Auch der *Bindegewebsteil* der Geschwulst ist dem der vorgehenden Fälle ähnlich. Die Wanderzellen bestehen hauptsächlich aus Plasmazellen. Auch die neutrophilen Granulocyten sind reichlich, und ihre Wanderung durch das Epithel findet in großer Ausdehnung statt. In der Minderzahl kommen Lymphocyten, *Russel*sche Zellen und eosinophile Granulocyten, letztere hier merkwürdigerweise hauptsächlich nur in der Submucosa vor. Wie in Fall 1 sind auch hier die Mastzellen völlig fehlend. Auch im Bindegewebe treten Mitosen auf, und zwar zahlreicher als in den ersten Fällen. Die kollagenen Fasern in der Muscularis mucosae und Submucosa geben eine leichte Färbung mit *Bauer*scher Reaktion, aber nur selten und stellenweise Metachromasie mit Toluidinblau. Bisweilen strecken sich die Muskelfasern auch tiefer in das Zottenretikulum hinein.

Das Probestück von 1917 und eines von 1920 zeigen einen dem eben geschilderten ganz ähnlichen Bau. In Präparaten von 1917 tritt allerdings eine Vermehrung der *Mitosen* deutlich hervor. Je Gesichtsfeld wurde hier genau 1 Kernteilungsfigur gefunden. Auch in der *Kerngröße* scheint eine vermehrte Labilität hervorzutreten. Ich konnte Kerne bis zu folgenden Größen finden: $18 \times 7{,}8\,\mu$, $14{,}5 \times 7{,}2\,\mu$, $12{,}6 \times 10{,}8\,\mu$. Auch im Bindegewebe kommen häufiger als in den obigen Fällen und im Jahre 1913 Mitosen vor, so daß eine gewisse Parallelität zwischen dem Wachstum des Epithels und des Mesenchyms der Geschwulst zu herrschen scheint. Sonderbarerweise war aber die Mitosenzahl in dem erwähnten Stücke von 1920 nicht größer als in dem von 1913. Als Durchschnittswert je Gesichtsfeld wurde 0,7 berechnet.

Abb. 10. Fall 3. J. 1920. Adenocarcinom, aus heterotopischem Darmepithel entstanden. Im Epithel sieht man viele Knospen. Die Kerne sind groß, rund und hell. Bei × noch Zellen mit ursprünglicher Kerngröße und -form. Bei ×× eine einzeln liegende Riesenzelle. Hämatox.-*van Gieson*. Vergr. 180mal.

Auch die Kernmessungen gaben mit den von 1913 durchaus übereinstimmende Werte. Anzeichen vermehrter Entdifferenzierung in den Epithelzellen waren nicht auffindbar.

Die anderen Stücke aus dem Jahre *1920* geben jedoch ein recht andersartiges Bild. Man sieht unregelmäßige, drüsenimitierende Schläuche mit sehr wechselnden Lumina, die durch die Muscularis mucosae, noch in Spuren an einer Stelle erhalten, tief in das unterliegende Bindegewebe und auch in die Knochen eindringen. Das papillare Wachstum ist ganz verlorengegangen. Von den Schläuchen sieht man in das umgebende Bindegewebe Zellzapfen hineinwachsen, die oft ganz schmal sind und solid bleiben. Die Zellen können aber auch schließlich ganz diffus in das Stroma einwandern. Mehrmals findet man Geschwulstzellen in Lymphgefäßen weiterwachsen. *Es hat sich somit aus der Geschwulst ein ausgesprochenes Adenocarcinom entwickelt* (Abb. 10).

Das Epithel der Krebsschläuche ist sehr unregelmäßig, meistens niedriger als früher. Es hat jedoch im allgemeinen seinen einreihigen prismatischen Typus behalten. Größe und Form der Zellen unterliegen beträchtlichen Schwankungen. Neben schmalen Zellen mit den für den Darm typischen langgestreckten *Kernen*, die sich hier stets dunkel färben, kommen in reichlichen Mengen helle Zellen vor, die durch ihre runden, großen, vesikulösen Kerne gekennzeichnet sind. So konnte ich Kerne wie folgt messen: $17{,}6 \times 12{,}8\ \mu$, $16{,}2 \times 10{,}8\ \mu$ und $12{,}5 \times 12{,}5\ \mu$; in frei im Bindegewebe vorkommenden Riesenzellen konnte man Kerne bis $27 \times 18\ \mu$ oder auch mehrkernige Zellen finden. Die Nukleolen scheinen in den Krebszellen weniger zahlreich aufzutreten, sind aber etwas größer als vorher (bis $3{,}5\ \mu$). Die Nukleolinen sind auch hier nachzuweisen, zeigen aber keine Vermehrung. Als *Mitosenzahl* wurde 0,9 je Gesichtsfeld gefunden, doch kommen deutlich weniger Zellen im Gesichtsfeld vor als im papillomatösen Teil der Geschwulst. Die hellen Zellen haben bisweilen ein dürftiges Plasma und reichen nicht bis an das Lumen, oft ist aber der Zelleib hoch und breit und kann sogar noch ein gut entwickeltes *Golgi*-Negativ in der supranukleären Zone der Zelle enthalten, obwohl es meistens in den Zellen nicht mehr hervortritt (Abb. 10). Gelegentlich können die Zellen noch den Stäbchensaum tragen, meistens ist er restlos verschwunden. Die basalgekörnten und *Paneth*schen Zellen, ja sogar die regelrecht gebildeten Becherzellen lassen sich vergebens suchen. Die Zellen färben sich zwar zum Teil mit Schleimfarben, aber gewöhnlich nur in einem schmalen Rand der Zelloberfläche, bisweilen auch im *Golgi*-Feld. Diese Schleimreaktion ist auch nicht wie bei den Becherzellen in bestimmten Zellen zwischen ungefärbten Zellen gelagert, sondern kommt meistens ganz diffus eine lange Strecke in jeder Zelle im Epithel vor, ein anderes Mal hat in den Schläuchen keine Verschleimung stattgefunden. Man fragt sich, ob es sich hier nicht um eine „pseudopylorische" Verschleimung der Zellen handelt, wie schon mehrmals festgestellt worden ist (vgl. S. 554 u. 564). Doch färbt sich der Schleim in den Zellen sowie das Sekret im Lumen ebenso gut mit den angewandten metachromatischen Farben wie mit Azan, *Bauer*scher Reaktion und Mucicarmin, so daß die Zellen ähnlich wie die Becherzellen gewöhnliches Mucin und kein Mucoid (*Clara* 1940) ausscheiden.

Das *Stroma* der Geschwulst zeigt nur in den oberflächlichen Teilen, wo es offenbar der ehemaligen Propria der Darmschleimhautinsel zugehört, seinen ursprünglichen Bau mit retikulärem Bindegewebe und Wanderzellen. In tieferen Schichten besteht es aus ziemlich straffem kollagenem Gewebe, das neben den Plasmazellen auch viel Lymphocyten sowie auch Mastzellen und Pigmentzellen mit gelben, ziemlich groben, mit *Hamperl*scher Methode sich schwärzenden Körnchen, wie auch sonst in der respiratorischen Schleimhaut, aber nicht in einer Darminsel, enthält. Stellenweise gab das Bindegewebe eine sehr kräftige metachromatische Färbung (Toluidinblau, Coelestinblau, Gallaminblau), während die *Bauer*sche Reaktion nur schwach positiv verlief.

Neben diesem krebsigen Teil der Geschwulst findet man in unmittelbarem Kontakt mit demselben an der Oberfläche noch zottig gewachsenes Gewebe, das, obwohl es noch kein ausgesprochen malignes Wachstum zeigt, doch durch bestimmte Merkmale von der ursprünglichen Geschwulst abweicht. Die Zellen haben nur selten einen deutlichen Stäbchensaum. Weite Strecken der Zellen sind in ihrem apikalen Teil verschleimt und färben sich wie die Krebszellen auch mit metachromatischen Farben.

Die vollentwickelten Becherzellen sowie *Paneth*schen Zellen treten nicht mehr hervor. Neben diesen Zellen, die alle mehr oder weniger dunkel sich färben, findet man aber hier und da schon hellere Zellen mit undifferenziertem Plasma und großem vesiculösem Kern („*Vorkrebsige Entartung*" nach *Schmieden* und *Westhues* in Darmpolypen 1927).

Solche Bilder schlagen eine Brücke vom heterotopischen Inselgewebe zum vollentwickelten Krebs und beweisen zusammen mit den Befunden am Stäbchensaum im Krebsepithel, daß der Krebs tatsächlich von der Darmschleimhautinsel ausgegangen ist. Die zweite Frage ist, ob diese dem Krebs vorausgehende Darmschleimhautimitation als Geschwulst oder als mißbildete Heterotopie betrachtet werden soll. Der klinische Verlauf, der von einer hartnäckig rezidivierenden Geschwulst mit ausgesprochener und fortgesetzter Wachstumstendenz berichtet, läßt die Entscheidung leicht zugunsten der Geschwulst fallen, auch wenn man den verzerrten Bau der Heterotopie außer Betracht läßt. Zuletzt interessiert uns der Zeitpunkt, wann die Umwandlung von dem gutartigen Wachstum des Adenopapilloms zum infiltrierend und destruierend wachsenden Krebs stattgefunden hat. Aus dem Krankheitsverlauf geht hervor, daß der Krebs sicher schon im Sommer 1919 beim Erscheinen des Buckels am Augenwinkel vorhanden war. Aber schon 1 Jahr früher hatte man ein ausgesprochenes Flächenwachstum der Geschwulst gegen den Nasenrachen hin wahrgenommen. Mikroskopisch dagegen ist der Krebs erst in den Präparaten vom Jahr 1920 nachzuweisen. Aus der Probe von 1917 ist zwar schon eine gewisse Labilität in den Kerngrößen und eine Vermehrung der Mitosen abzulesen. Sie zeigt aber keine deutlichen Merkmale des bösartigen Wachstums. Auffallend ist, daß man noch im Jahre 1920 ein Probestück genommen hat, das das ursprüngliche Bild des gutartigen Adenopapilloms zeigt. *Dies beweist, daß die krebsige Entartung nicht die ganze Darmschleimhautinsel betrifft, sondern nur von begrenztem Gebiet ihren Ausgang nimmt. Die oben beschriebenen Übergänge zeigen wieder, daß dies nicht auf einmal, sondern durch fortgesetzte Entdifferenzierung vor sich geht.*

Fall 4. 54jährige Lotsenfrau. Am 3. 8. 27 wurde sie in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik aufgenommen (Journ.-Nr. 399). Sie hatte früher oft Schnupfen gehabt, und seit 1 Jahr war die linke Nase verstopft gewesen. Bisweilen war auch Blut aus der Nase geflossen, und einmal kam ein fingerspitzengroßes Gewebefragment durch die Mundhöhle heraus. Sie litt unter leichten Schmerzen an Stirn und Nasenwurzel, besonders auf der linken Seite. Bei der Untersuchung war das Allgemeinbefinden gut. Die linke Nasenhöhle war eng, und im mittleren Nasengang sah man kleine Polypen und schleimig eitrige Flüssigkeit. In der Röntgenaufnahme erschienen das linke Siebbeinlabyrinth und die Kieferhöhle verschattet. Durch Punktion der Kieferhöhle bekam man aber keinen Eiter. Schon am 1. 8. hatte man poliklinisch von dem Polypen ein Probestück entnommen, es wurde aber als ein gutartiger Polyp gedeutet: „verdickte Schleimhaut. Nichts Bösartiges". Bei der am 8. 9. ausgeführten Operation (Ethmoidectomia) fand man in vorderen Siebbeinzellen Polypen und etwas Eiter, in mittleren und hinteren Zellen aber mehr geschwulst-

artige Massen. Das erhaltene Präparat wurde wie oben beurteilt. Diagnose: Ethmoiditis chron. purulenta l. sin.

Die Patientin wurde vom 27. 8. bis 6. 9. 28 wieder in der Klinik behandelt. Man hatte etwas früher poliklinisch „Polypen" entfernt. Die linke Nase hatte sich aber wieder verstopft. Auf Grund der entnommenen Probe wurde die Diagnose „Adenocarcinoma" gestellt. Bei der Untersuchung sah man im hinteren Teil des mittleren Nasenganges eine kleinfingerspitzengroße, graue, höckerige Geschwulst hängen. Am 28. 8. wurde eine Operation (Op. radic. l. sin. a. m. *Denker*. Evacuatio tumoris reg. ethmoid. sin.) ausgeführt. In der Kieferhöhle war kein Geschwulstgewebe zu finden. Durch die Kieferhöhle wurde aus der Siebbeingegend die Geschwulst entfernt, und die noch zurückgebliebenen Siebbeinzellen wurden geöffnet. An die Operation schloß man Radiumbehandlung (1118 mg/st).

Am 18. 10. 28 findet man bei der Nachuntersuchung lateral von der mittleren Muschel mehrere kleine „Polypen". Durch hintere Rhinoskopie war der Befund normal. Radium 946 mg/st. Am 8. 3. 29 war der Zustand unverändert. Am 6. 5. 29 wurde eine neue Operation (Evacuatio tumoris reg. ethmoidalis l. sin. Trepanatio sinus sphenoidalis) unternommen. In der Keilbeinhöhle wurde jedoch kein Tumorgewebe gefunden. Am 25. 12. 29 konnte ein Rezidiv wieder festgestellt werden, diesmal im oberen Teil des Septums, das polypös verdickt war. Die veränderte Schleimhaut des Septums wurde entfernt und die Stelle mit Radium behandelt (516 mg/st), später auch mit Röntgenstrahlen. Danach war die Patientin noch am 11. 10. 30 symptomfrei, am 19. 12. bemerkte man jedoch wieder im obersten Teil des Septums eine erbsengroße weiche Geschwulst, die entfernt wurde. Radium 960 mg/st. Die weichen Geschwulstgranulationen hatten sich jedoch bis zu der Untersuchung am 11. 6. 31 am oberen hinteren Teil des Septums erneuert. Der ganze hintere Teil des linken Nasenganges war uneben und blutend. Am Hals fühlte man einige erbsengroße, ziemlich harte, unempfindliche Lymphknoten. Sonst war das Allgemeinbefinden noch weiter gut. Radium 480 mg/st. Radiumbehandlung wurde am 7. 9. 31 sowie 13. 1. 32 (960 mg/st) erneuert. Am 31. 1. 32 ist die Patientin nach der Angabe von Angehörigen an einer akuten Fieberkrankheit gestorben. Bis dahin soll ihr Allgemeinbefinden gut gewesen sein.

Während der $4^1/_2$jährigen Behandlungszeit wurden nicht weniger als 13 Proben für mikroskopische Untersuchung verfertigt. Die erhaltenen Präparate stellten von Anfang an (1. 8. 27) eine heterotopische Geschwulst dar, bieten jedoch nicht allzu große Variationen in ihrem Bau, weshalb ich von ihrer Einzeldarstellung absehen und nur die Hauptstadien der Geschwulst in ihrer angenommenen Entwicklungsreihe anführen möchte.

Abb. 11 zeigt ein Gebiet der Geschwulst, das dem Darmbau am nächsten kommt. Wir sehen im Bilde, wie eine zottige Schleimhaut durch eine *Muscularis mucosae* von dem unterliegenden Bindegewebe getrennt ist. Die *Zotten* sind aber nicht einfach wie im Darm, sondern recht häufig sogar fächerförmig geteilt. Aus der Muscularis mucosae strecken sich aber oft ziemlich reichlich Muskelfasern in den Stiel dieser papillären Zotten, was gewissermaßen zu einem Vergleich mit den Plicae circulares berechtigt und jedenfalls zeigt, daß diese Bildungen nicht als reine Schleimhautwucherungen betrachtet werden können. Auch die Größe der Papillenbildungen scheint diese Annahme insofern zu unterstützen, als die größten eine recht beträchtliche Länge bis zu 3 mm erreichen können, während die Darmzotten nicht über eine Länge von 1 mm hinauskommen. Die Breite der Papillen ist äußerst schwankend und nicht von der Länge abhängig (50 μ bis 0,5 mm), wenn sie aber dicker sind, so schließen sie große epitheliale Höhlenbildungen ein. In bestimmten Teilen der Geschwulst kann man keine deutlichen *Krypten* unterscheiden, es gibt nur Falten zwischen nebeneinanderliegenden Zotten oder Papillen. Daß jedoch

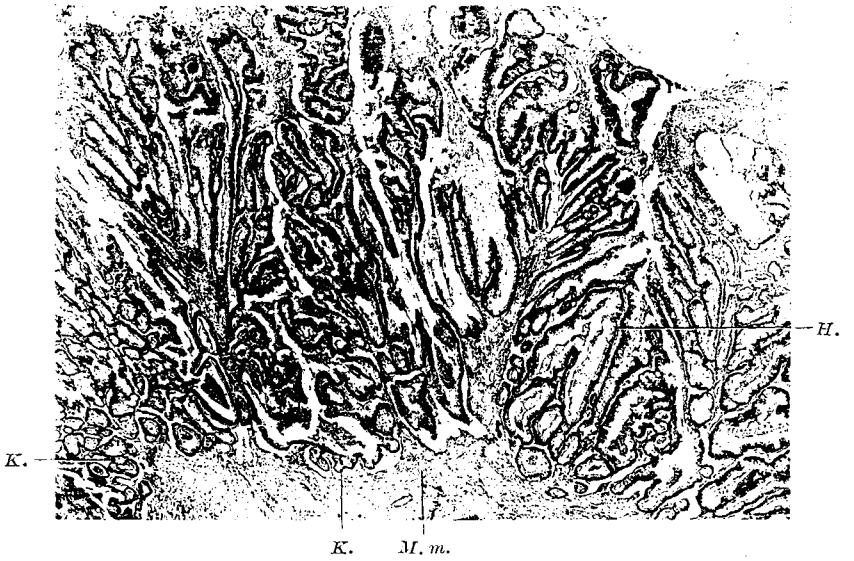


Abb. 11. Fall 4. 17. 7. 28. Geschwulstschleimhaut mit reichlich verästelten Zotten. Von der Mesenchymunterlage ist sie durch Muscularis mucosae (*M. m.*) getrennt. An einer Stelle haben sich die Krypten (*K.*) im Zottenstroma schon zu größeren Höhlen (*H.*) erweitert. Die Saumzellen der Krypten zwischen den Becherzellen mukoid sezernierend. Hämalaun-Mucikarmin. Vergr. 22mal.

Abb. 12. Fall 4. 1. 8. 27. Die Aushöhlung der „Zotten" hat zur Bildung einer komplizierten Netzstruktur geführt. Die Bez. wie in voriger Abbildung. Hämatox.-Eosin. Vergr. 22mal.

auch ein wirkliches Tiefenwachstum des Epithels im Sinne der Krypten in der Geschwulst stattfindet, geht hervor aus den erwähnten innerhalb der Papillen gelegenen eigenartigen Höhlenbildungen, die oft sehr zahlreich vorkommen, sogar das Bild beherrschen können. Man findet nämlich oft Stellen, wo zwei oder mehrere

nebeneinander auftretende „Zotten" nicht an ihren Spitzen blind enden, sondern wieder miteinander in Verbindung treten (Abb. 12). Das Zottenmesenchym ist somit durch verschieden große, ganz unregelmäßige Lakunen ausgehöhlt, deren Epithel dem der Zottenoberfläche völlig oder beinahe gleicht. Bisweilen können sogar neue Papillen in diese Höhlen vorragen. Stellenweise ist die Aushöhlung der Zotten so weit vorgeschritten, daß nur ringartige Epithelcysten zahlreich nebeneinander auftreten, während sich das dazwischen liegende Bindegewebe zu einigen Fasern vermindert hat oder vollständig zu fehlen scheint. Die Geschwulst kann dann einen recht komplizierten und schwer zu deutenden Bau aufweisen. Eine solche netzartige Struktur der Zotten könnte natürlich auch durch sekundäre Zusammenschmelzung der Zotten an ihrem Spitzenteil entstehen. Dies scheint mir aber schon deswegen nicht wahrscheinlich, weil sich keine Spuren entdecken lassen, die die Stelle eines etwaigen Anschlusses irgendwie andeuten könnten. Zweitens kommen an beliebigen Stellen, so auch in den Spitzen und Verbindungsstücken der Papillen, kleine Knospen oder drüsenartige Schläuche mit engem Lumen ganz wie in den vorgehenden Fällen vor, Schläuche, die in das unterliegende Mesenchym eindringen und offenbar Anfänge neuer Krypten darstellen (Abb. 12). Aus diesen Krypten dürften sich nun die Höhlen durch weiteres Wachstum bilden. *Man entdeckt hier also dieselbe Atypie im Bauplan der Heterotopie wie in allen vorangegangenen Fällen, d. h., daß die Krypten an jeder beliebigen Stelle sich entwickelten. Hier tritt nur diese eigenartige Kryptenbildung stellenweise so in den Vordergrund, daß sie das Stroma der Zotten ganz aushöhlen* und so die Zotten in plumpe, breite, beetförmige Bildungen mit schwammartiger Struktur verwandeln. Gegenüber diesem regelwidrigen Wachstum der Krypten an heterotopischen Stellen ist die Kryptenbildung zwischen den Zottenbasen ganz unvollständig und rudimentär. Jedenfalls werden die Krypten durch die Muscularis mucosae aufgehalten, in die Submucosa hineinzuwachsen.

Das *Epithel* ist, wie in den vorhergehenden Fällen, einfach hochprismatisch, *besteht aber nur aus Saumzellen und Becherzellen*, während die basalgekörnten und *Paneth*schen Zellen vollständig fehlten (Abb. 13). Die Höhe des Epithels beträgt 20—40 μ (45 μ). Die *Kerne* sind langgestreckt, oft ziemlich dicht nebeneinander gelagert und nicht selten in mehreren Reihen hervortretend, ohne daß die Zellen jedoch ihre streng einschichtige Ordnung im Epithel verlieren. Die Kerne sind recht einförmig, den vorigen Fällen vergleichbar und zeigen durch die ganze Probenserie fast gar keine Schwankungen in der Größe. Als Beispiel größter Kerne seien folgende Maße angeführt: $16 \times 2{,}5\ \mu$, $14 \times 5{,}4\ \mu$, $13{,}5 \times 7\ \mu$, $10{,}8 \times 9\ \mu$. Wie bei den Darmkernen kommen auch viele Nukleolen in den Kernen und in den Nukleolen viele Nukleolinen (oft bis 10—15) vor[1]. Als *Mitosenzahl* ergab sich 0,6 je Gesichtsfeld, doch konnte sie stellenweise auf 1,2 steigen. Im Zellplasma tritt die Verteilung in den für Saumzellen kennzeichnenden vier Zonen (vgl. S. 556) mit dem *Golgi*-Negativ hervor, meistens jedoch weniger deutlich als im ersten Fall, manchmal kann aber auch die Differenzierung völlig fehlen. Der Stäbchensaum ist oft gut erhalten, mit einer Maximalhöhe von 1 μ (Abb. 13), oft aber tritt er nur als dünne Cuticula hervor, manchmal scheint er völlig zu fehlen. Das ist besonders im Epithel der obengenannten Aushöhlungen der Zotten der Fall, wodurch ihre Kryptennatur noch deutlicher wird. Schließlich lassen diese Höhlen oft eine diffuse *mucoide Verschleimung* ihrer Zellen erkennen, ganz ähnlich wie in bescheidenem Maß in den Fällen 1 und 3. In der supranukleären Zone sowie im Apex findet man dann oft sehr reichlich kleine mit *Best*schem Carmin, Molybdänhämatoxylin von *Clara*, Azan und *Bauer*scher Technik gut färbbare Körnchen, die aber nur in Spuren Mucicarmin aufnahmen und mit metachromatischen Farben völlig ungefärbt blieben.

[1] Die Kerne in dem der Geschwulst benachbarten respiratorischen Epithel sind im Vergleich mit denen der Darminsel etwas kleiner und tragen weniger Nukleolen und weniger zahlreich Nukleolinen.

Sie unterschieden sich also beträchtlich von den gewöhnlichen Becherzellen und von den Schleimzellen der gemischten Drüsen in der respiratorischen Schleimhaut in der Umgebung der Geschwulst, die sich mit Mucicarmin und metachromatischen Farben stark färbten. *Es ist zu bemerken, daß die Becherzellen in solchen verschleimten Epithelien ganz ebenso zahlreich und nach bestimmten regelmäßigen Abständen wie anderswo vorkommen. Durch den Gehalt an Becherzellen unterscheidet sich das mucoide Epithel in diesem Falle merkbar von dem der typischen „pseudopylorischen" Drüsen.* Oft ist auch in den mucoiden Zellen der Stäbchensaum erhalten. Die Verschleimung der Epithelzellen ist nicht ausschließlich auf Kryptenbildungen beschränkt, sondern sie können bisweilen auch an der Epitheloberfläche auftreten.

Abb. 13. Fall 4. 8. 3. 31. Geschwulstepithel 750mal vergrößert. Der Stäbchensaum kommt an den Saumzellen (*Sz.*) deutlich heraus. Daneben gibt es nur Becherzellen (*Bz.*) im Epithel. Hämatox.-*van Gieson*.

Diese mucoide Verschleimung des Epithels tritt in großem Umfang nur in einem Teil der Proben hervor, nämlich gerade da, wo die Aushöhlung der Zotten ein besonders hohes Maß erreicht hat. Wenn aber das wilde unregelmäßige Wachstum der zarten Papillen mehr das Bild beherrscht, tritt die Verschleimung in den Hintergrund, scheint aber zugleich einem anderen, den vollentwickelten Darmzellen fremden Vorgang, nämlich der *Glykogenaufstapelung*, Platz zu machen. Das Glykogen kommt in beträchtlich größeren Mengen als in den vorhergehenden Fällen vor. Es füllt den apikalen Teil des Zelleibes aus, wo sie große klumpige Massen bildet, kommt aber auch in der Zellbasis vor.

In einem Präparat war eine Grenze zwischen der Geschwulst und dem respiratorischen Epithel vorhanden. Sie war ganz scharf, während der Übergang in dem Mesenchym undeutlicher war. Mit Coelestinblau gefärbt, unterscheiden sich die Becherzellen der Darminsel von denen der respiratorischen Schleimhaut durch ihren mehr roten Farbton.

Das *Bindegewebe* der Zotten unterscheidet sich von dem in den vorangegangenen Fällen durch das beinahe völlige Fehlen von Wanderzellenanhäufungen aus dem überwiegenden Teil der Geschwulst. Bisweilen sieht man zwar Gebiete, in denen das retikuläre Stroma mit zahlreichen Plasmazellen, neutrophilen Granulocyten

sowie Lymphocyten und *Russel*schen Zellen vollgepfropft ist, aber meistens enthält es keine oder nur einige Wanderzellen. Wie in allen anderen Fällen kommen Mastzellen nur in der respiratorischen Schleimhaut vor, fehlen aber in der Geschwulst völlig. Das Bindegewebe der Papillen färbt sich auch mit *van Gieson* rot, ist also zum Teil aus kollagenen Fasern aufgebaut. Bisweilen ist zu erkennen, wie einzelne glatte Muskelfasern von der Muscularis mucosa in das Zottenmesenchym eindringen. Die Muskelfasern sind etwa 80 μ lang und enthalten oft Glykogen. In der Submucosa kommen neben den kollagenen auch stellenweise Retikulinfasern vor, oft zusammen mit Einlagerung von Wanderzellen. Das kollagene Bindegewebe färbt sich besonders an den Gefäßwänden mit *Bauer*scher Reaktion und kann auch Metachromasie mit Toluidinblau geben, während sich das Zottenmesenchym gegen die Schleimfarben stets negativ verhält.

Abb. 14. Fall 4. 8. 9. 31. Schleimkrebs, der in die Muskelschicht eindringt. Links ist das Epithel der Schläuche prismatisch, rechts zeigt es Proliferation und Vakuolisierung der Zellen. *S.* Schleimmasse in Bindegewebsspalten. *E.* Epithelschläuche, *M.* Muskelfasern enthaltendes kollagenes Bindegewebe. Hämatox.-*van Gieson*. Vergr. 90mal.

Die oben gegebene Beschreibung betrifft aber nur einen Teil der entnommenen Probestücke. Schon die Präparate vom 31. 8. 28 zeigen auch Gebiete, in denen die Schläuche zwischen die Bündel der Muscularis mucosae geschoben sind. Um die Schläuche herum sind die Gewebsspalten angefüllt mit schleimigem Sekret, das sich außer mit den anderen Schleimfarben auch metachromatisch färben läßt und somit echtes Mucin darstellt. Bisweilen ist auch das Epithel mehrschichtig geworden, die Zellen sind vakuolisiert und die Lumina der Schläuche stellen unregelmäßige alveolenartige Hohlräume dar, die wahrscheinlich gar nicht mehr miteinander kommunizieren (Abb. 14). Einige Male habe ich auch in Lymphgefäßen drüsenartig geordnete Geschwulstzellen gefunden, und bisweilen sieht man von dem Epithel kleine solide Zellzapfen in das Bindegewebe einwachsen. *Es handelt sich also hier um einen ausgesprochenen Schleimkrebs*, ganz ähnlich, wie man ihn vom Darmschlauch her gut kennt. Ich habe aber auch von den späteren Proben nie ein Bild gefunden, in dem krebsige Schläuche tiefer in das Nasenwandbindegewebe eingedrungen gewesen wären. Immer haben sie die Berührung mit der Schleimhaut

beibehalten, und im Stroma des Krebses ließen sich zwischen den Schleimmassen auch immer aus glatten Muskelfasern bestehende Septen finden. Mit der Wucherung des Epithels war also die der Muscularis mucosae verbunden.

Aber nicht nur gegen die Tiefe sondern auch gegen die Oberfläche hin zeigt die Geschwulst eine ausgesprochene Wachstumstendenz. Die Papillen sind allseitig von ausgeschiedenem Schleim umgeben. Durch Entzündung oder Verletzungen wird das Epithel an den Papillenspitzen oft vernichtet, und aus der Wunde quillt neben Blut fibrinöses Exsudat. Die neutrophilen Granulocyten durchwandern wieder von allen Stellen das Epithel. Die Geschwulst ist somit von schleimig fibrinösen blutigen Massen bedeckt, die oft mit Eiterkörpern durchsetzt sind. Diese

Abb. 15. Fall 4. 13. 1. 32. Das Einwachsen von Epithel aus den Zottenspitzen ins umgebende Sekret. *Z.* Zotte mit Bindegewebe, *f. E.* freies Epithel im Sekret. Im dunklen Epithel sieht man helle Becherzellen. Toluidinblau. Vergr. 45mal.

Massen scheinen dem Geschwulstepithel als Ernährungsunterlage zu dienen. *Aus den Rändern der beschädigten Papillen wächst das Epithel nämlich ohne irgendeine bindegewebige Unterlage weiter in das umgebende Sekret*, in dem es Arkaden und Guirlanden bildet (Abb. 15). Manchmal kann man dann den eigenartigen Fund machen, daß zwei in derselben Richtung polarisierte Epithele parallel nebeneinander verlaufen. Eine besondere Neigung zeigt das Epithel, sich zu Höhlen zu gestalten, in denen die sezernierende Fläche nach innen gerichtet ist und die oft ganz frei im Sekret zu schwimmen scheinen. Sie können von den Resten der zum Teil zerstörten Papillen leicht unterschieden werden, indem bei diesen stets das Bindegewebe als widerstandsfähiger unter dem Epithel erhalten ist oder sogar allein vorkommt. Bisweilen sind auch Andeutungen einer Organisation des umgebenden Exsudates insofern wahrzunehmen, als aus dem Bindegewebe der des Epithels beraubten Papillen auch Capillaren in das Exsudat zu wachsen anfangen. Das in das Sekret eingedrungene Epithel unterscheidet sich merklich von dem der regelrechten Papillen. Es ist niedriger (20—10, bisweilen nur 5 μ hoch), die Kerne stehen deutlich in einer Reihe, und das Plasma der Zellen sieht hell aus. Wie auch

in den Papillen sind die Zellen glykogenhaltig, im Epithel kommen Becherzellen vor, und es trägt oft einen rudimentären Stäbchensaum.

In Geschwulstteilen, die das Bild von Gallertkrebs darbieten, sowie bei der eben beschriebenen Einwanderung von Epithel in das Sekret sind in großem Umfang vom Epithel abgelöste Becherzellen im Sekret anzutreffen. Die einen färben sich noch stark mit Schleimfarben, von anderen ist der Schleim abgespült worden, noch aber haben die Zellen ihre Wabenstruktur und die abgeplattete Kernform beibehalten („*Siegelringzellen*" des Schleimkrebses). In geringerer Menge findet man das Ablösen der Becherzellen schon in rein papillomatösen Teilen der Geschwulst. Bisweilen beobachtet man ganz kleine, eben entstandene Becherzellen zwischen den Basen der Saumzellen an der Basalmembran, die nicht an die Oberfläche reichen, bisweilen wiederum sind Zellen wahrzunehmen, die den Zusammenhang mit der Basalmembran verloren haben oder schon deutlich aus der Oberfläche vorragen.

Es handelt sich somit in diesem Fall um eine Darmschleimhautheterotopie, die sowohl im gröberen Bau als auch in der Beschaffenheit des Epithels eine ziemlich starke Atypie aufweist. Das klinische Bild gibt die starke Wachstumstendenz der Geschwulst wieder, die somit als adenopapillomatöser Tumor und nicht als mißbildete Schleimhautheterotopie zu betrachten ist. Beinahe vom Anfang der Beobachtung an findet man zwar nur gelegentlich Stellen, die mikroskopisch einen Schleimkrebs darstellen. Diese Stellen bleiben im Verhältnis zu der adenopapillären Struktur völlig im Hintergrund, so daß das klinisch schnelle Wachstum der Geschwulst nicht durch die krebsige Umwandlung zu erklären, sondern in der Hauptsache auf den papillomatösen Teil der Geschwulst zurückzuführen ist. Der Krebs scheint so einen relativ gutartigen Verlauf zu haben, da trotz immer sich erneuernden lokalen Rezidiven während der 4jährigen Erkrankungszeit keine Fernmetastasen sicher festgestellt werden konnten und auch der Tod durch eine interkurierte Krankheit eintrat. Entgegen dem Fall 3 ist hier die Grenze von gutartig wachsender Geschwulst zum prägnanten Krebs ganz fließend und der Unterschied im Bau der Zellen sehr gering, ja oft gar nicht zu bemerken. So war keine Differenz in der Kernstruktur und Größe zu beobachten. Auch konnte nicht nachgewiesen werden, daß während der Beobachtungszeit eine Umwandlung im Bau oder in der Wachstumsart der Geschwulst stattgefunden hätte. Vielmehr dürfte die Abwechslung der mikroskopischen Bilder auf eine Variation zwischen verschiedenen Teilen der Geschwulst zurückzuführen sein. Doch scheint aus den Präparaten hervorzugehen, daß die Menge des Glykogens mit der Zeit immer mehr zunahm, die mucoide Verschleimung der Saumzellen aber in gleichem Maße seltener wurde. Auch das Einwachsen des freien Epithels in das Sekret kommt in späteren Proben in reichlicherem Maße vor.

Fall 5. Von Prof. *Saxén* im Jahre 1926 veröffentlicht (Fall Nr. 11). 77jähriger Bauer. Am 13. 6. 18 in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik aufgenommen (Journ.-Nr. 99). Seit $^1/_2$ Jahr war die linke Nasenhöhle verstopft und blutete oft. Einige Wochen später erschien zwischen der Nasenwurzel und dem inneren Augenwinkel eine harte Anschwellung, die dann incidiert wurde. Die entstandenen

Fistelöffnungen waren nicht festgewachsen, sondern schieden fortgesetzt Eiter aus. Jetzt war der Knoten bis walnußgroß geschwollen und reichte bis unter die Haut des Unterlides. Die linke Nasenhöhle war erfüllt mit schwammigen, kleinkörnigen, eiterbedeckten und leicht blutenden Geschwulstmassen, die von der lateralen Nasenwand ausgingen und auch die linke Choanenöffnung blockierten. In beiden Kieferhöhlen wurde Eiter festgestellt. Der Patient wurde als inoperabel entlassen. Am 19. 10. 18 starb er an Nasenkrebs.

Das entnommene Probestück stellt das Bild eines *Schleimkrebses* dar. Man findet mit Schleim gefülltes, gequollenes Bindegewebe, in das drüsenähnliche Schläuche, Alveolen oder nur Epithelstücke, die oft Guirlandenform haben, unregelmäßig eingebettet sind (Abb. 16). Von dem Epithel lösen sich in das Sekret

Abb. 16. Fall 5. Schleimkrebs. Azan-Färbung. Gelbfilter. Man sieht deutlich glatte Muskelfasern (*M.*) als graue Streifen im Bild durch den hellen Schleim verlaufen. Daneben spärliche kollagene Fasern (*k.F.*), die hier schwarz hervortreten. Vergr. 180mal.

kleine einzeln liegende, abgerundete Zellen, die vakuolisiert sein können, oder Zellgruppen ab. Oftmals ist auch zu beobachten, wie adenoides Epithel in den Lymphgefäßen weiterwächst oder bisweilen auch in Form kleiner solider Zapfen in das Bindegewebe eindringt. Die Krebsschläuche bohren sich auch in den Knochen ein. Was aber besonders die Geschwulst kennzeichnet, ist die große Fülle von *glatten Muskelfasern*, die in dicken Bündeln durch den Schleim zwischen den Epithelschläuchen verlaufen. Auf der Oberfläche des Probestückes zeigt die Geschwulst jedoch einen zottigen Bau, da dort von der Unterlage dicht unverzweigte oder verzweigte unregelmäßige Papillen von maximaler Größe bis 1 mm hervorragen. Deutlich differenzierte Krypten können nicht unterschieden werden.

Das *Epithel* ist wie in den vorgehenden Fällen einschichtig, hochprismatisch, 10—55, meistens 20—30 μ hoch, an den Zotten in der Regel höher als an den infiltrierend wachsenden Schläuchen. *Nur eine Zellart, die Saumzellen, kommt vor.* Basalgekörnte, *Paneth*sche Zellen und sogar vollentwickelte Becherzellen fehlen völlig. An den Zotten sind die Saumzellen dicht gegeneinander gedrängt und die *Kerne* in mehreren Reihen geordnet; an dem niedrigeren Epithel der Schläuche

stehen sie jedoch meistens in gleichem Niveau. Die Maße der größten Kerne steigen auf $14{,}5 \times 11\ \mu$, $14{,}5 \times 5{,}5\ \mu$, $12{,}5 \times 8{,}6\ \mu$, $11 \times 9\ \mu$. Meistens sind die Kerne ziemlich gleich groß. Einige Male waren im Bindegewebe auch einzeln stehende mehrkernige Riesenzellen wahrzunehmen, die offensichtlich epithelialen Ursprungs waren. Die Nukleolen treten wie in den vorhergehenden Fällen in der Mehrzahl auf und enthalten viele Nukleolinen. *Kernteilungsfiguren* kommen ziemlich häufig vor; je Gesichtsfeld wurde durchschnittlich 1 Mitose gefunden. Auch atypische Mitosen kommen vor.

Der *Stäbchensaum* kommt nur ausnahmsweise in seiner vollen Ausbildung zum Vorschein, meistens ist er nur als eine dünne cuticuläre Membran vorhanden oder kommt gar nicht vor. Im Zelleib sieht man beträchtliche Mengen *Glykogen* wie im vorhergehenden Fall.

Die *Schleimfärbungen* geben zwar in begrenzten Gebieten der Geschwulst ein positives Resultat, das sich aber in der Regel nur auf die Randzone der Zellen oder bisweilen auch auf das *Golgi*-Feld beschränkt. Volle mit Schleim gefüllte Zellen sind nicht anzutreffen. Bald ist die Schleimreaktion diffus auf eine längere Epithelstrecke verbreitet, bald kommt sie mehr in einzeln liegenden Zellen vor. An den Zotten ist die Schleimreaktion viel seltener als in den Schläuchen im Bindegewebe. Auch die vom Epithel in den Schleim abgelösten Zellen oder Zellgruppen zeigen meistens keine Schleimfärbung, können aber Glykogen enthalten. Dagegen ist der Schleim in ihrer Umgebung wie auch in der unmittelbaren Nähe des Epithels besonders kräftig gefärbt. Trotz des reichen Schleimgehaltes des Mesenchyms scheinen also die Epithele sehr arm an intracellularem Schleim zu sein. Der in die Gewebespalten eingedrungene Schleim ist von muköser Art und färbt sich kräftig mit metachromatischen Farben.

Das *Mesenchym* der Zotten enthält ein reichliches Retikulinnetz, aber auch kollagene Fasern. Es war, wenn nicht entzündet, frei von Wanderzellen. Ebenso fehlten die Wanderzellen meistens im Stroma des Schleimkrebses, das außer aus Muskelfasern sowohl aus Retikulin- als auch kollagenen Fasern bestand. Meistens war jedoch das Gewebe ziemlich stark entzündet, und es konnten große Ansammlungen von neutrophilen Granulocyten, Plasmazellen und Lymphocyten vorkommen. Dagegen fand ich auch in diesem Fall keine Mastzellen. *Die große Ausbreitung von Muskelfasern weit über die Grenze einer Muscularis mucosae im Geschwulstgewebe spricht dafür, daß sie an der Wucherung der Geschwulst teilnehmen.* Über junge Krebse an Darmpolypen hat *Feyrter* (1931) ähnliches geschrieben und spricht dieselbe Vermutung aus. Zwischen den Muskelbündeln treten die kollagenen Fasern beinahe vollständig zurück. In dem kollagenen Bindegewebe erzielt man mit *Bauer*scher Reaktion eine leichte Färbung, die der metachromatischen Färbung mit Toluidinblau entsprechen dürfte.

Dieser Fall ist also dem Fall 4 sehr ähnlich. Aus zottiger Darmschleimhautheterotopie, die schon große Atypie und einen hohen Entdifferenzierungsgrad des Epithels zeigt, ist ein Schleimkrebs entstanden, der aber hier zum Tode des Patienten geführt hat. Ob das heutige Bild der Darmheterotopie aus derselben höheren Stufe durch fortgesetzte Entdifferenzierung entstanden ist, konnte nicht entschieden werden.

Fall 6. Publiziert von Prof. *Saxén* im Jahre 1926 (Fall Nr. 10). 44jährige Bäuerin. Am 21. 11. 18 in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik aufgenommen (Journ.-Nr. 208). Die Patientin war schon mehrere Jahre von chronischem Schnupfen belästigt gewesen. Seit 1 Jahr war der linke Nasengang verstopft, trotz erneuten Entfernungen von „Polypen". Oft ist beim Schneuzen aus der Nase blutiger Eiter geflossen. Bei der Untersuchung wurde eine hypertrophische, linke, mittlere Muschel mit ulcerierender, leicht blutender, medialer Oberfläche gefunden. Der

mittlere Nasengang war mit dickem mukösem Eiter gefüllt. Bei der ausgeführten Operation (Op. radic. l. sin. a. m. *Luc-Caldwell.* Exstirpatio tumoris a. m. *Moure*) fand man in der Kieferhöhle eine geschwollene Schleimhaut und etwas Eiter. Die vorderen und mittleren Siebbeinzellen waren mit Geschwulstmassen gefüllt, wogegen die hinteren nicht eingezogen waren. Die Geschwulst schien sich nicht außerhalb des Siebbeinlabyrinthes ausgebreitet zu haben. Die Operationswunden heilten gut, und die Patientin wurde am 6. 12. aus der Klinik entlassen. Das Allgemeinbefinden war gut.

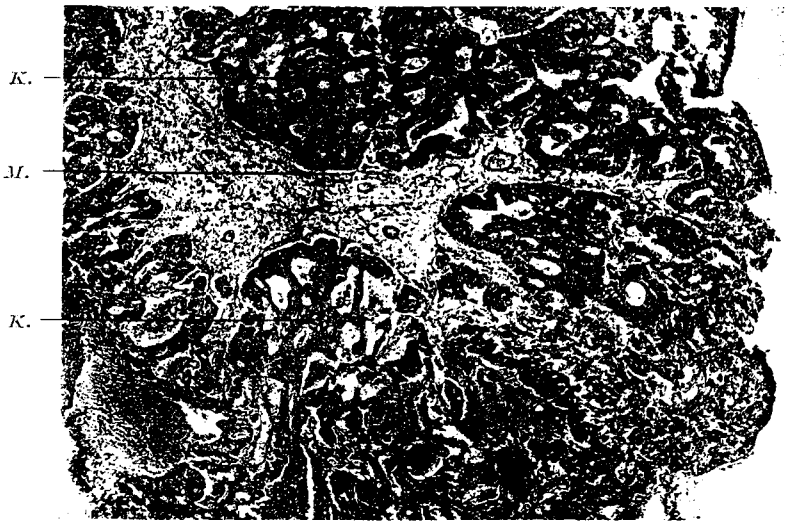


Abb. 17. Fall 6. Papilläres Carcinom. Kein deutliches Tiefenwachstum. Stellenweise trifft man einige glatte Muskelfasern der Muscularis mucosae entsprechend (*M.*). Die Krypten sind manchmal netzig miteinander verschmolzen (*K.*). Hämatox.-*van Gieson.* Vergr. 40mal.

Etwa 3 Monate später hatte sich die Nase aber wieder verstopft, oft traten Blutungen ein, und schließlich war die Geschwulst durch die Haut an den linken Augenwinkel gewachsen. Während des letzten Jahres vor dem Tode, der am 4. 6. 21 eintrat, war die Patientin bettlägerig und stark abgemagert.

Die entnommene *mikroskopische Probe* zeigt eine *papillär wachsende Darmschleimhautheterotopie* (Abb. 17), bei der die Submucosa, wie besonders in den Fällen 1, 2 und 4, einen mehrmals verzweigten Stiel bildet, sowie durch die *Muscularis mucosae* von der zotten- und kryptentragenden Schleimhaut abgegrenzt wird. Die Zotten sind aber sehr unregelmäßig verzweigt und mit besonders reichlichen Knospen oder schon ausgebildeten Krypten besetzt, die wie in den vorhergehenden Fällen ohne Wahl an beliebiger Stelle ihren Ursprung nehmen können. Auch die Krypten haben eine recht unregelmäßige Form, und sie können durch das Verschwinden des zwischenliegenden Mesenchyms miteinander verschmelzen, so daß eine epitheliale Netzstruktur entsteht. Doch sind die Krypten meistens durch die spärliche Muscularis mucosae von weiterem Tiefenwachstum gut abgehalten. Aber bei genauerer Betrachtung sind auch Abweichungen von dieser Regel zu finden. Es gibt Stellen, an denen solide mantelartige Zellstränge, besonders an den Kryptenenden, sich zwischen das einschichtige Saumepithel und die Basalmembran schieben. Von diesen Zellsträngen können an bestimmten, oft sehr begrenzten Stellen die Zellen die Basalmembran durchbrechen und zu kleinen, oft mehr als soliden oder

unregelmäßig geordneten adenomatösen Zellanhäufungen unter die Muscularis mucosae in das Bindegewebe eindringen (Abb. 18). Bisweilen sieht man auch die Geschwulstzellen längs den Lymphbahnen weiterwachsen.

Das *Epithel* ist hochprismatisch, und seine Höhe wechselt zwischen 10 und 35 μ. *Es besteht nur aus einer Zellart vom Typ der entdifferenzierten Saumzellen.* An den Kernen ist eine gewisse Unruhe festzustellen; sie können im Epithel in mehrere Reihen geordnet sein. Die einen Kerne haben noch ihre ursprüngliche langgestreckte Form behalten, andere sind mehr rundlich, und schließlich kommen besonders in den erwähnten, tiefer wachsenden Epithelzapfen auch große, stark lobierte, unregelmäßige Riesenkerne vor (Abb. 18). Die *Kerngröße* schwankt somit innerhalb ziemlich weiter Grenzen. So können die glatten, einfachen Kerne eine Größe wie

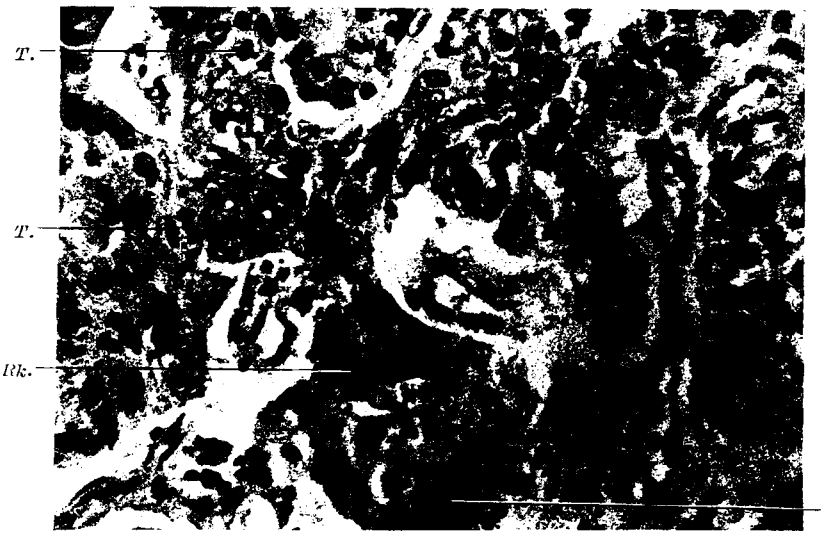


Abb. 18. Fall 6. Beginnendes Einwachsen von kompakten Zellschläuchen (bei *Rk.*) in das submuköse Mesenchym. Beachte die lappigen Riesenkerne (*Rk.*) sowie allgemeine Kernpolymorphie. Auch Teilungsfiguren (*T.*) kommen reichlich vor. Hämatox.-*van Gieson*. Vergr. 450mal.

$18 \times 7{,}2\ \mu$, $14{,}5 \times 14{,}5\ \mu$, $14 \times 12\ \mu$ zeigen, die gelappten Kerne aber auch bis $36 \times 9\ \mu$ oder $28 \times 10\ \mu$ erreichen. Die Nukleolen sind wie im Darm zahlreich und enthalten viele Nukleolinen. *Kernteilungsfiguren* treten besonders reichlich auf. Ich fand 2,6 Mitosen je Gesichtsfeld, darunter pathologische Formen.

Der *Stäbchensaum* ist manchmal ziemlich gut entwickelt und kann eine Höhe bis 2 μ erreichen. Das Zellplasma enthält reichlich *Glykogen* in Form grober Schollen. Dagegen konnte ich in den Zellen keinen Schleim nachweisen, ebensowenig in dem die Geschwulst umgebenden Exsudat.

Das *Mesenchym* der Zotten ist zart, enthält oft reichlich Plasmazellen und Granulocyten, kann aber auch vollständig frei von diesen sein. Sehr oft findet man auch im Bindegewebe Kernteilungsfiguren. Die Muskelfasern der Muscularis mucosae sind sehr dürftig und können auf weiten Strecken völlig fehlen. Sie werden in solchen Fällen durch gleich gerichtete kollagene Fasern ersetzt, die gegen das Wachstum der Krypten auch ein Hindernis bilden. Die Submucosa besteht aus ödematösem, kollagenem Bindegewebe und enthält auch Entzündungszellen. Sie wird, wie in allen vorigen Fällen, leicht mit *Bauer*scher Reaktion gefärbt.

In diesem Falle handelt es sich also um eine Darmschleimhautheterotopie, die in Form eines weit entdifferenzierten Adenopapilloms hervortritt und den malignen Papillomen im Darm äußerst ähnlich ist. Ein krebsiges Wachstum konnte hier schon festgestellt werden, was durch den klinischen Verlauf bestätigt wurde.

Besprechung der Befunde.

Es sind oben also 6 Fälle von Nasengeschwülsten mitgeteilt worden, die alle die Darmschleimhaut besonders des Dünndarms in ihrem Bau nachahmen. In 3 Fällen bestand das Epithel aus allen im Darm vorkommenden vier verschiedenen Zellarten: Saum-, Becher-, *Paneth*schen und basalgekörnten Zellen, in einem nur aus den zwei erstgenannten und in den 2 letzten Fällen eigentlich nur aus Saumzellen, die gelegentlich jedoch eine Schleimsekretion aufweisen konnten. In allen Fällen kam eine mehr oder weniger verzerrte Zotten- und Kryptenbildung vor, die als schleimhautartige Gebilde durch eine auch in ihrer Menge sehr schwankende Muscularis mucosae von der Submucosa getrennt war. In den 3 erstgenannten Fällen hatte auch die Propria einen dem Darm entsprechenden Bau, und auch in den anderen war das Bild nicht weit davon entfernt, obwohl die Wanderzellen stellenweise fehlten.

Aber keiner von diesen Fällen scheint eine reine einfache Darmheterotopie darzustellen. Bei allen wurde bei klinischer Untersuchung eine deutliche Geschwulst gefunden, und der Verlauf besonders in den Fällen 3 und 4, bei denen sich die Krankheit eine längere Zeit verfolgen ließ, spricht von sehr hartnäckigem, ziemlich schnellem, unbegrenztem Wachstum der Geschwulst. Während der Behandlung wurde in diesen beiden Fällen eine Umwandlung der heterotopischen Geschwulst zum Krebs festgestellt, obwohl der Zeitpunkt dieses Ereignisses besonders bei dem letzten Fall nicht genau bestimmbar war. Bei den Fällen 5 und 6 lag schon bei der ersten Untersuchung Krebs vor. Auch bot keine der Heterotopien das mikroskopische Bild einer regelrechten Darmschleimhaut, sondern alle wiesen — ganz abgesehen, ob Krebs entwickelt war oder nicht — eine mehr oder weniger ausgesprochene adenopapillomatöse Struktur auf, in oft ganz ähnlicher Weise, wie man sie von den Darmpolypen her kennt (Polypenform der Geschwulst, Atypie in gegenseitiger Lagerung der Krypten und Zotten und ihrer Zellen, mucoide Verschleimung sowie Glykogengehalt der Saumzellen, Entdifferenzierung der Epithelzellen).

Bei dieser ziemlich komplizierten Sachlage steht der Forscher vor vielen Fragen, die auf Beantwortung warten: Wie sind diese Geschwülste entstanden? Handelt es sich erstens um kongenitale oder erworbene Heterotopie? Haben wir eine mißbildete Heterotopie vor uns, aus der später Krebs entsteht, oder ist aus regelrechter Heterotopie zuerst ein gutartiges Adenopapillom entwickelt, das später weiterhin krebsig entartet?

Schließlich aber wäre vielleicht noch an die Möglichkeit zu denken, daß die Geschwulst primär wäre und in ihr erst sekundär eine Metaplasie vom Darmtypus entstände. Es sei jedoch sogleich bemerkt, daß ich keine Anhaltspunkte für eine solche Hypothese gefunden habe, da der Bau der Geschwulst immer durchweg ganz einheitlich, aus heterotopem Epithel besteht.

Darmschleimhautheterotopien in der Nase sind meines Wissens nicht früher beschrieben worden. Wir wissen also nichts von einem etwaigen Vorkommen regelrecht gebauter Darmepithelinseln in der Nase, ganz zu schweigen von ihrem Verhältnis zum Alter. *Ein in dieser Hinsicht sehr gründlich untersuchtes Objekt ist dagegen der Magen, in dem Heterotopien aus Darmepithel reichlich hervortreten.* Die Untersuchung hat hier herausgestellt, daß die Heterotopien nur selten angeboren (*Konjetzny* 1928, *Hamperl* 1928) und auch dann meistens nur in der Nähe des Pylorus gelegen sind, wo die Magenschleimhaut in die des Duodenums übergeht. Sie können jedoch auch bis zur Kardia vorkommen (*Schaffer* 1897). Die Inseln werden aber zum weitaus größten Teil erworben und sollen auf entzündlicher Basis durch Fehlregeneration entstanden sein (*Schmidt* 1896, *Lubarsch* 1906, *Lange* 1910, *Salzman* 1913, *Moscowicz* 1922 und 1924, *Chuma* 1924, *Kalima* 1924, *Koch* 1926, *Konjetzny* 1928, *Hamperl* 1928, *Magnus* 1937 u. a.). Doch erklärte *Ascoli* (1901), der bei Embryonen sowohl in der Kardia als im Pylorusteil entgegen den Untersuchungen von *Lange, Salzman, Chuma* und *Magnus* regelmäßig Darminseln fand, die Entstehung der bei chronischer Gastritis vorkommenden großen Gebiete von Darmepithel durch eine von diesen angeborenen Inseln ausgegangene Regeneration. *Plenk* (1932) bestätigt *Ascolis* Resultate über den Pylorusteil der Feten; nach *Clar* (1934) hingegen kommen die Darminseln nur bis zum 7. Fetalmonat vor, nach dem sie zum großen Teil zurückgebildet werden sollen. Bei der Erklärung der Darminseln pathologischer Mägen schließt sich *Clar* der Auffassung von *Ascoli* an. Eine besondere Neigung dieser Darmepithelheterotopien zur Geschwulstbildung wird ganz allgemein abgelehnt. Es ist aber möglich, daß auch in solchen Gebieten wie anderswo bisweilen eine Geschwulst entsteht (*Borrmann* 1926). Selbst habe ich ein Adenocarcinom in der Kardia gefunden, wo die Zellen oft mit einem Stäbchensaum versehen waren, die anderen für das Darmepithel spezifischen Zellen aber fehlten. Auch sind einige Fälle beschrieben worden, bei denen aus heterotopen mucoiden Drüsen Krebs entstanden sein soll (*Beitzke* 1914, *Konjetzny* 1928 unsicher).

Nach den über den Magen gesammelten Erfahrungen müßten wir somit auch hinsichtlich der Nase in erster Linie an eine regeneratorische erworbene Heterotopie denken. Wäre es aber möglich, daß eine so vollständige Nachahmung — nicht nur das Epithel, sondern auch die Propria und Muscularis mucosae — ortsfremd durch Regeneration entstehen

könnte? Ein solches aus mehreren verschiedenen Gewebearten zusammengesetztes Regenerat wäre jedenfalls als Heterotopie etwas ganz einzig Dastehendes in der Pathologie, wenn auch nicht völlig undenkbar, denn das Epithel könnte vielleicht organisatorisch auf seine Unterlage einwirken. Wenn dem aber so wäre, dürfte man ein allgemeines Vorkommen dieser Heterotopien über die ganze respiratorische Schleimhaut erwarten. Wie noch weiter unten eingehender darzulegen, sind sie aber auf ein ganz bestimmtes Gebiet beschränkt, auf die Siebbeingegend, die nahe bei der entwicklungsgeschichtlich wichtigen Grenzzone zwischen Ekto- und Entoderm liegt. Auch die Seltenheit der Heterotopien in der Nase spricht gegen eine regeneratorisch erworbene Entstehungsweise. Wenn sie wie im Magen ein Resultat von Entzündungen darstellten, so dürften sie bei den äußerst häufigen Infektionen in der Nase einen ganz gewöhnlichen Befund bedeuten. *Auf Grund des histologischen Baues und der spezifischen Lokalisation der Darmschleimhautheterotopien in der Nase ist meines Erachtens somit anzunehmen, daß sie durch Entwicklungsstörungen bei der Ausbildung der Nasenhöhle aus ektodermaler Riechgrube und entodermalem Urdarm entstehen und somit das Endresultat einer Keimversprengung im Sinne der Cohnheimschen Theorie (Heteroplasie, Choristom) darstellen.*

Die Heterotopien des Magens und die hier beschriebenen Fälle in der Nase scheinen somit genetisch ganz verschiedenartige Bildungen zu sein. Es bestehen aber auch beträchtliche Unterschiede zwischen ihnen in ihrem Bau, die sie ebenfalls morphologisch weniger vergleichbar machen. Ganz abgesehen von den Schwierigkeiten, beim Magen zu bestimmen, ob mit der Epithelheterotopie auch eine des mesenchymalen Gewebes verbunden ist, bleibt als großer Unterschied zwischen beiden die polypöse Form und das geschwulstmäßige Wachstum der Nasenheterotopien bestehen, die beide in der Regel den Magenheterotopien fehlen, bei denen es nicht einmal zur Bildung von wirklichen Darmzotten kommt. Als Mittelform zwischen diesen beiden morphologischen Heterotopietypen sei der vereinzelte Fall von *Schaffer* (1897) erwähnt, bei dem in der Kardia eine Darmschleimhautinsel mit eigener, von der des Magens getrennter Muscularis mucosae hervortrat, das Epithel aber ganz regelmäßig gebildet war. Interessant ist es auch festzustellen, daß *Tönnesen* (1931) alle Polypen von einem Fall von Polyposis ventriculi mit Darmepithel bedeckt gefunden hat, obwohl er selbst die Geschwülste mit ihrem heterotopischen Epithel auf entzündliche Grundlage zurückführt. In seinem zweiten Fall kam jedoch das Darmepithel nur inselweise an den Polypen vor. Gestützt auf das obige, dürfte man vielleicht vermuten können, daß die angeborenen Heterotopien mehr zu geschwulstiger Wucherung geneigt sind als die erworbenen.

Der Darm trägt schon normalerweise ein den Nasenheterotopien entsprechendes Epithel. In ihm aber kommen mikroskopisch ziemlich

ähnlich gebaute Geschwülste in Form von *Darmpolypen* vor, und man ist deswegen interessiert zu wissen, ob diese etwa auf angeborener Grundlage entstehen. Man entbehrt aber auch hier einer sicheren Entscheidung. Während die einen Forscher alle polypösen Geschwülste auf entzündliche Basis zurückzuführen und die festgestellte offenbare Erblichkeit der Polyposis durch eine vererbbare pathologische Reaktionsanlage (Disposition) zu erklären versuchen (*Verse* 1908, *Lubarsch*, *Borelius* und *Sjövall* 1916, *Erdmann* und *Morris* 1925, *Tönnesen* 1931), halten andere einen Teil der Polypen für angeborene Entwicklungsstörungen mit weniger reifer oder unrichtiger Differenzierung (*Ribbert* 1909, *Wechselmann* 1910, *Lahm* 1914, *Staemmler* 1924, *Borrmann* 1926 u. a.). Andere wieder wie *Oberndorfer* (1926) legen dagegen mehr Gewicht auf chemische und mechanische Reize, während *Feyrter* (1931) für die Geschwulstentstehung die anabiotische Gewebswucherung in der örtlichen oder mehr allgemeinen Alterskatabiose des Organs (Organismus) hauptsächlich verantwortlich macht. *Schmieden* und *Westhues* (1927) wiederum legen eigentlich nur der erblichen Disposition eine Bedeutung zu, und der letztere hat in jüngster Zeit (1942) beim Magen sich entschieden gegen die Auffassung von *Konjetzny* (1938) gewandt, der die geschwulstartig gebauten Drüsenpolypen als ein Endresultat der chronischen Gastritis erklärt hat. Doch sind auch beim Darm Polypen beschrieben worden, die ganz allgemein als Entwicklungsstörungen gedeutet worden sind. Solche stellen die heterotopischen Dünndarmpolypen von *Poindecker* (1912) und *Feyrter* (2 Fälle) dar, die alle aus Magenepithel bestanden, wenn auch einer davon nur teilweise. Dagegen können nach *Feyrter* die beschriebenen Polypen mit Dickdarmbau im Dünndarm (*Sorge* 1913, *Feyrter*) insofern auch erworbene sein, als ebenfalls im Dickdarm während der Entwicklung zuerst Zotten hervortreten und erst später wieder verschwinden. Es sei hier zuletzt auch auf die in dem *Meckel*schen Divertikel und in der Speiseröhre auftretenden Magenepithelinseln hingewiesen, die ganz allgemein als angeboren gelten, obwohl sie als Anfangspunkte der Geschwülste keine größere Rolle zu spielen scheinen[1]. Meines Erachtens geht aus dieser Literaturübersicht somit wenigstens soviel hervor, daß eine entwicklungsgeschichtliche Erklärung für die Entstehung der den Heterotopien in der Nase ähnlichen Geschwülste auch anderswo im Magendarmschlauch nicht ausgeschlossen ist.

Wenn wir also die Nasenheterotopien als angeborene annehmen, so erfordert das späte klinische Auftreten der Geschwulst (von 28—77 Jahre) eine Erklärung. Man könnte sich vielleicht vorstellen, die Heterotopien wüchsen so langsam weiter, daß sie erst allmählich, nach Jahrzehnten, eine belästigende und auf klinische Symptome hinwirkende Größe erreichten. Die nicht zu lange Anamnese und das schnelle Wachstum, das

[1] Heutzutage werden die letzteren als ein ancestrales Organ aufgefaßt (vgl. *Schumacher* 1927).

die Geschwulst bei Rezidiven zeigte, sprechen aber für ein ganz andersartiges Wachstumstempo. *Es ist somit viel wahrscheinlicher, daß versprengte Keime lange Zeit ganz unbeteiligt im Gewebe steckenbleiben, bis sie durch irgendeinen Reiz* — am ehesten denkt man da an Entzündungen — *in ihrem Wachstum angeregt werden und bald eine papillomatöse Geschwulst bilden.* Wie die primären Keime aussehen, ob sie aus den auf höherem oder gleichem Differenzierungsniveau befindlichen Zellen bestehen oder vielleicht nur eine Anlage in embryonalem Zustand bilden, können wir in Ermangelung von Hinweisen nicht entscheiden. Der ziemlich einheitliche Bau in allen Teilen derselben Geschwulst gegenüber den recht großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Geschwülsten (z. B. dem Vorkommen von 1—4 Zellarten im Epithel) spricht vielleicht eher für einen verschiedenartigen Zustand schon im Anlagestadium der Geschwulst als für eine sich allmählich fortsetzende Entdifferenzierung.

Meistens, vielleicht immer scheint aus dem Keim zuerst ein gutartig wachsendes Adenopapillom zu entstehen. Bei späterer Entwicklung der Geschwulst ist aber doch auch eine weitere Entartung möglich, indem eine Umwandlung zum Krebs stattfindet (Fall 3—6). Entgegen der adenopapillären Struktur, die durch die ganze Geschwulst verbreitet war, kommt Krebs anfangs nur an bestimmten Stellen vor, während andere Teile noch den ursprünglichen Zustand beibehalten haben. *Der Krebs entsteht also nicht direkt aus den bei der Entwicklung versprengten Keimen, sondern tritt erst in einer aus dem Keim entstandenen histologisch gutartigen Geschwulst wahrscheinlich durch irgendeinen äußeren Reiz auf,* der eben für die ortsfremde Darmschleimhaut in der Nase sehr beträchtlich sein mag. Bei krebsiger Umwandlung wurde bei hochdifferenzierten Adenopapillomen eine starke Entdifferenzierung der Epithelzellen beobachtet (Verschwinden der vier spezifischen Darmzellen, oft auch das Verlieren des Stäbchensaumes und ebenfalls der Sekretionsfähigkeit). Solche Fälle zeigen besonders deutlich die Unrichtigkeit der alten Auffassung von *Ribbert*, der bei Darmpolypen, die er als angeboren betrachtete, die Ursache der Krebsentwicklung in der Veränderung der bindegewebigen Unterlage sah und die fortgesetzte Entdifferenzierung der Epithelzellen durchaus leugnete. Sie zeigen auch, daß die von *Schmieden* und *Westhues* (1927) gegebene histologische Einteilung, bei der es besonders auf die Beurteilung der Malignität der Geschwülste ankommt, wenigstens bei der Nase insofern nicht stichhaltig ist, als hier aus einem besonders hoch organisierten Papillom mit volldifferenziertem Epithel doch ein Krebs entsteht, während derartige Polypen nach diesen Autoren gutartig sein sollen. Auch bei Darmtumoren lehnen einige die Einteilung von *Schmieden* und *Westhues* ab (*Kaufmann*, *Tönnesen* und *Feyrter*). Doch ist zu erwähnen, daß auch *Schmieden* und *Westhues* einen ausnahmsweise eintretenden Krebsausgang von gutartigen Polypen

zugeben. Bei den Adenopapillomen von niedrigem Bau ist dagegen der Unterschied zwischen den Zellen der ursprünglichen Geschwulst und des Krebses weniger auffallend. Zugunsten einer Krebsumwandlung scheint auch die Vermehrung der Mitosen, bisweilen desgleichen eine Vergrößerung der Kerne zu sprechen.

In gutem Einklang steht die *Häufigkeit krebsiger Entartung* bei heterotopischen Nasengeschwülsten mit den im Darm vorkommenden Polypen, besonders mit der Polyposis, bei der sich nach den letzten Untersuchungen bei 80% (*Grösch* 1938) Krebs entwickelt. Der Autor behauptet sogar, daß, wenn die Patienten alle lang genug lebten und sie das Krebsalter erreichten, der Hundertsatz beinahe auf 100 steigen würde. Von unseren 6 Fällen waren 4 zu Krebs entartet, während von einem die klinischen Daten nicht zur Hand lagen, der andere wiederum erst im Anfang seiner Krankheit stand.

Sehr bemerkenswert ist der *Sitz der Geschwülste*. Alle waren nämlich von der Siebbeingegend oder der lateralen oberen Nasenwand ausgegangen. Das Vorkommen von angeborenen Entoderminseln an dieser Stelle scheint mit der heutigen Auffassung der Entwicklungsgeschichte im Widerspruch zu stehen. Alle Fachlehrbücher (*Broman* 1911, 1927, *Keibel* und *Mall* 1911 u. a.) erklären nämlich übereinstimmend, daß die Nasenschleimhaut in ihrer Ganzheit ektodermalen Ursprungs sei. Die vorderen oberen Teile, die vor eine Linie vom Ductus incisivus bis zum vorderen unteren Rand des Keilbeinkörpers fallen, entstehen aus Riechgrubenektoderm, die von dieser Linie nach unten und hinten gelegenen Teile wieder aus der primären Mundbucht. Die Grenze zwischen Ento- und Ektoderm wird oben an die Hypophysentasche gelegt. Nach *Clara* (1943) soll die Grenze dann im Bereich der Nasenhöhle am vorderen Rand des Tubenwulstes, im Bereich der Mundhöhle am hinteren Rand des vorderen Gaumenbogens laufen. Eine genaue Festlegung der Grenze ist aber bei Vollerwachsenen unmöglich. „Sicher scheint jedenfalls nur zu sein, daß das Epithel im Vorhof des Mundes und im vorderen Abschnitt der Mundhöhle einschließlich des Zungenkörpers sowie im vorderen Teil der Nasenhöhle ektodermaler Herkunft ist" *(Clara)*. Bei den Fällen 1, 3, 4 und 6 in meinem Material hat sich die Geschwulst anfangs deutlich auf die Siebbeingegend beschränkt. Bei Fall 6 wurden bei der Operation die hinteren Siebbeinzellen, bei Fall 4 die Keilbeinhöhle als frei von Geschwulst festgestellt. Diese Fälle sprechen also dafür, daß die Darminseln ziemlich weit von der angenommenen Ekto-Entodermgrenze versprengt werden können oder *daß vielleicht das Entoderm schon normalerweise entgegen der heutigen Auffassung an der Bildung der oberen Nasenhöhle gewissermaßen teilnimmt.* Doch sind auch diese Entfernungen nicht groß, wenn man die frühe Zeit der Entwicklung berücksichtigt, in der das Zusammenschmelzen von Ento- und Ektoderm stattfindet und die Inseln entstehen müssen.

Ferner sind noch einige Worte über die *Häufigkeit der heterotopischen Darmgeschwülste* in der Nase hinzuzufügen. Die hier beschriebenen 6 Fälle stammen aus einem Material von 24 Papillomen und 103 Carcinomen der inneren Nase. (Zwei Fälle rein epidermaler Septumpapillome wurden hier nicht mit aufgenommen.) Das Material bestand erstens aus der Sammlung von Prof. *Saxén* (1926), das 8 Papillome und 25 Carcinome enthielt und die Fälle der Oto-Laryngologischen Universitätsklinik zu Helsinki von 1909—1923 einschließt, zweitens aus 8 Papillomen und 10 Carcinomen von den an das Pathologisch-Anatomische Institut zur Untersuchung eingesandten Proben. Den Rest bildet das Material der Otiatrischen Universitätsklinik von 1930—1942, zusammen 8 Papillome und 68 Carcinome. Aus diesen Zahlen ergibt sich als Häufigkeitsprozent der heterotopischen Nasengeschwülste 4,7% der erwähnten epithelialen Nasengeschwülste. Im Verhältnis zu den Papillomen berechnet, ist die Prozentzahl 16,6, wenn nur die reinen adenopapillomatösen Heterotopien berücksichtigt werden. Werden aber auch die 2 Fälle (5 und 6), bei denen schon bei der ersten Untersuchung an dem Papillom eine krebsige Wucherung festgestellt wurde, mitgezählt, so steigt das Verhalten auf 23, was aber nicht ganz korrekt ist, weil die krebsig entarteten harten Papillome zu den Krebsen gerechnet wurden. Doch war bei diesen der papillomatöse Bau nie so ohne weiteres ins Auge fallend wie bei den erwähnten zwei Heterotopiefällen. Die erhaltenen Zahlen scheinen ein Minimum darzustellen. Unter den Krebsen gibt es nämlich sehr atypische Geschwülste, bei denen sich der Ausgangspunkt nicht mehr bestimmen läßt. Zum Beispiel sei hier aus meinem Material ein Krebs erwähnt, in dessen Stroma in sehr reichlicher Menge glatte Muskelfasern vorkamen, das Epithel aber nur aus wenig differenzierten polygonalen Zellen bestand, die in soliden Strängen wuchsen. Die Muskelfasern weisen in diesem Fall auf Heterotopie hin, was sich allerdings nicht am Epithel bestätigen läßt.

Von den 24 Papillomen scheinen — es wurden nur ein oder einzelne Schnitte untersucht — 5 nur aus mehrschichtigem Platten- oder Übergangsepithel zu bestehen, ohne jedoch irgendwo oder höchstens stellenweise Keratinbildung (gelegentlich mit Spuren von Keratohyalinkörnchen) zu zeigen. In 13 Fällen kam neben diesem Epithel auch mehr oder weniger mehrreihiges prismatisches Epithel mit Flimmerbesatz vor[1]. Diese beiden Gruppen bilden zusammen nach *Tobeck* die „harten" Papillome und zeigten alle, mit Ausnahme eines mit mehrschichtigem Plattenepithel bedeckten zottig gebauten Papilloms, mehr oder weniger deutlich eine einwärts wachsende pseudopapilläre Struktur (vgl. *Renys* und *Ringertz*). Es fanden sich nur zwei Fälle, die ausschließlich aus Flimmerepithel bestanden, aber auch in diesen zeigte sich eine Neigung

[1] Unter diesen befand sich ein Fall mit vorwiegend mehrreihigem Epithel, in dem reichlich Zelleinschlüsse vorkamen und der auf eine Virusinfektion zurückgeführt wurde. Über ihn wird in einer anderen Mitteilung in den Acta oto-laryng. 1944 berichtet.

zur Verdickung des Epithels durch Zunahme der Zellreihen oder -schichten. Die Gruppe der „weichen" echten Papillome bestand somit neben diesem Falle nur aus heterotopischen Geschwülsten von Darmbau.

Auf die verschiedenen Arten der untersuchten Krebse brauche ich in diesem Zusammenhang nicht weiter einzugehen. Es genügt hervorzuheben, daß unter ihnen kein einziger Schleim- oder Gallertkrebs auftritt, abgesehen von den zwei heterotopischen Darmschleimhautgeschwülsten (den Fällen 4 und 5). Wir können also das Obige kurz wie folgt zusammenfassen: *Ein echtes „weiches" Papillom ohne Neigung zu Mehrschichtigkeit sowie Schleimkrebs in der Nase sind in hohem Grade auf heterotopische Geschwülste von Darmbau verdächtig.*

Nach Obigem scheinen die heterotopischen Nasengeschwülste somit nicht ganz selten zu sein. *Es ist also wahrscheinlich, daß solche sich auch unter den schon mitgeteilten über 100 Fällen von Nasenpapillomen (Kramer* und *Som, Greschickter, Ringertz) sowie zahlreichen Carcinomen vertreten waren.* Es ist aber auch fast unmöglich, sie wegen des Fehlens von Abbildungen sowie wegen oft mangelhafter Beschreibung sicher wieder zu erkennen. Aus der gut bebilderten Arbeit von *Ringertz* möchte ich jedoch zu schließen wagen, daß vielleicht die meisten der von ihm unter der Überschrift „Adenocarcinom" besprochenen 10 Fälle, und zwar sowohl die vom alveolaren als auch die vom pseudopapillaren Typus, unseren heterotopischen Krebsen zuzuzählen sind. Über den pseudopapillären Typus dieser Geschwülste schreibt er ja selbst: „These tumors show a striking likeness to the papillary adenocarcinomas of the intestinal canal, principally the colon, both as regards structure and celltype. The epithelium covers gracefull papillae in a strictly simple layer and surrounds aggregations of lumina formation often bulging into them in knobs. The cells are not ciliated. There are numerous goblet cells dispersed in the cell rows. The tumor stroma is composed of more or less abundant and dense connective tissue usually with excessive inflammatory infiltration." Da alle diese Geschwülste auch bei seinem Material von dem oberen Teil der Nasenhöhle, von unmittelbarer Nachbarschaft des Siebbeines ausgingen, nahm *Ringertz* an, daß sie vielleicht aus dem Riechepithel entstanden seien. Ein Fall der alveolären Form der *Ringertz*schen Adenocarcinome bot das Bild eines Schleimkrebses. Die anderen mir bekannten im Schrifttum beschriebenen Schleim- oder Gallertkrebse (*Meyer* 1921, *Güttich* 1925, *Klestadt* und *Martensen* [3 Fälle] 1925, *Seiferth* [2 Fälle] 1927, *Barnes* 1927, *Ofner* 1939) standen alle mit dem Siebbeinlabyrinth oder mit der Keilbeinhöhle im Zusammenhang, einige reichten daneben auch bis in die Kieferhöhle hinein, die *Seiferth* für einen seiner Fälle als primäre Ausgangsstelle betrachtet. Der *Meyer*sche Fall von Gallertkrebs sowie die zweite von ihm veröffentlichte papilläre Nasengeschwulst scheinen auch auf Grund ihres Epithelbaues zu unseren heterotopischen Tumoren zu gehören.

Gegen den oben gegebenen Hintergrund betrachtet, scheinen die heterotopischen Darmschleimhautgeschwülste in der Nase eine recht gefährliche Krankheit darzustellen. Schon in ihrem adenopapillären Stadium zeichnen sie sich durch ihre besonders hartnäckige Neigung zum Rezidiv aus. Diese muß, wenn wir die Geschwülste nun einmal als angeborene betrachten, auf eine unvollständige Beseitigung der Geschwulst bei der Operation beruhen. Bei der *Behandlung der Geschwülste* ist wenigstens vorläufig — bis wir mehr Erfahrung über diese Geschwülste gesammelt haben werden — zu empfehlen, die Operation schon bei der ersten Entdeckung auch einer nicht krebsig wachsenden Heterotopie möglichst radikal auszuführen. Natürlich muß der Patient längere Zeit wegen der Rezidivgefahr unter Kontrolle bleiben. Von Strahlentherapie ist, wenigstens vor der krebsigen Entartung, nicht viel zu erwarten, da die heterotopischen Geschwülste aus hochdifferenzierten Zellen bestehen. Im *klinischen Bild* der Krankheit scheinen die Blutungen mit spontaner Ablösung von Gewebsfragmenten besonders kennzeichnend zu sein.

Die klinischen Data der *Ringertz*schen Fälle bestätigen gut meine Erfahrungen über die hier dargelegten Geschwülste. Unter 9 operierten Fällen wurde bei 8 ein Rezidiv festgestellt, und auch der letzte Fall wurde nicht mehr über 1 Jahr hinaus verfolgt. Von den 10 Fällen waren 6 am Krebs und 2 an den Komplikationen bei der Operation gestorben, und die 2 übrigen wurden nur $1^1/_2$ Jahr verfolgt. Mit Strahlentherapie war keine merkbare Wirkung zu erzielen.

In diesem Zusammenhang möchte ich dem Vorsteher des Instituts Herrn Prof. Dr. med. *Arno Saxén*, der mir seine wertvolle Sammlung an Nasengeschwülsten gütigst zur Verfügung gestellt und die Ausarbeitung meiner Untersuchung mit besonders großem Interesse verfolgt hat, meinen besten Dank zum Ausdruck bringen. Zugleich danke ich auch aufs beste dem Vorsteher der Oto-Laryngologischen Universitätsklinik zu Helsinki, Herrn Prof. Dr. med. *Y. Meurman*, wie auch dem Oberarzt der oto-laryngologischen Abteilung im 68. Kriegslazarett, Herrn Oberstabsarzt Dr. med. *A. J. Seppälä*, für das aus ihren Krankenhäusern erhaltene Material nebst Krankheitsberichten.

Zusammenfassung.

Aus einem Material von 24 Papillomen und 103 Carcinomen in der Nase wurden 6 Fälle ausgewählt, die als heterotopische Geschwülste von Darmschleimhautbau gedeutet wurden. Sie zeigten folgende Merkmale:

Das Epithel war einschichtig hochprismatisch und bestand in 3 Fällen aus Saum-, Becher-, *Paneth*schen und basalgekörnten Zellen, in einem Fall aus den zwei erstgenannten Zellarten, während in zwei Fällen nur Saumzellen oder daraus entdifferenzierte Zellformen vorkamen. In allen Geschwülsten enthielt das Epithel Glykogen (in einem Fall nicht untersucht). In den Nukleolen kamen winzige Körnchen „Nukleolinen" vor.

Die *Paneth*schen Zellen zeigten eine leichte Färbung mit *Bauer*scher Reaktion.

Der Bau der Geschwülste war im großen ganzen papillomatös, mehr oder weniger dem Zottenbau des Dünndarms vergleichbar, doch konnte die Kryptenbildung nicht nur zwischen den Zotten, sondern auch an deren Spitze ebenso wie in allen beliebigen Stellen stattfinden. In 4 Fällen waren die Krypten teilweise durch mucoide Verschleimung gekennzeichnet („pseudopylorische Drüsenbildung"). Die mucoiden Zellen entstanden durch Verschleimung der Saumzellen, und zwischen ihnen kamen gewöhnliche muköse Becherzellen vor. Die Schleimhaut war in allen Fällen durch eine Muscularis mucosae gegen die bindegewebige Unterlage abgegrenzt. Die Propria war in drei Fällen wie im Darm aus retikulärem Bindegewebe mit typischen Wanderzellen aufgebaut, in den restlichen Fällen auch gewissermaßen mit dem Darm übereinstimmend. Doch fehlten allen die Mastzellen. Erst in der Submucosa kamen kollagene Fasern in größeren Mengen vor.

In 2 von diesen heterotopischen Geschwülsten konnte während der Beobachtung des Kranken eine Umwandlung zum krebsigen Wachstum festgestellt werden. In 2 Fällen wurde neben dem adenopapillomatösen Bau der Geschwulst schon bei der ersten Probe Krebs beobachtet. In den 2 übrigen Fällen war der Ausgang der Krankheit nicht bekannt, oder noch nicht beendet. Der Krebs wies in 2 Fällen das Bild eines Schleimkrebses auf, in einem Fall war ein einfaches Adenocarcinom mit starker Entdifferenzierung des Epithels entwickelt, und in dem letzten Fall war die adenopapilläre Struktur erhalten, zeigte aber deutlich ein infiltrierendes Wachstum (Ca. papillosum). Der von den Krebsen ausgeschiedene Schleim war stets muköser, nicht mucoider Art.

In einem Fall war das Stroma des Krebses mit metachromatischen Farben stark färbbar, was für das Vorkommen von hochmolekulären Esterschwefelsäuren im Gewebe sprechen soll (vgl. *Sylvén*). Die *Bauer*sche Reaktion, die unter anderem die Zuckerkomponente der esterschwefelsäurehaltigen Glykoproteiden darstellen soll, gab oft ein von dem Färbungseffekt der metachromatischen Farben ziemlich abweichendes Resultat.

Die Geschwülste werden als kongenitale Keimversprengungen gedeutet, die vielleicht durch äußere Ursachen zur Wucherung gereizt werden und während fortgesetzter Reizung sowie wegen der ungeeigneten, aus respiratorischem Epithel gebildeten Umgebung schließlich zum Carcinom entdifferenziert werden.

Literaturverzeichnis.

Ascoli, C.: Arch. Sci. med. **25**, 257 (1901). Ref. nach *Plenk.* — *Barnes, H. A.:* Arch. Otolaryng. **6**, 123 (1927). — *Beitzke:* Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 433. — *Borelius* u. *Sjövall:* Beitr. klin. Chir. **99**, 424 (1916). — *Borrmann, R.:* Geschwülste

des Magens und Duodenums. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (*Henke-Lubarsch*), Bd. IV/1. 1926. — *Carleton, H. M.:* Quart. J. microsc. Sci., N. s. **64**, 329 (1920). — *Chaves, P. R.:* Bull. Soc. Sci. nat. (portug.) 8 (1908). — *Chuma, M.:* Virchows Arch. **247**, 236 (1923). — *Ciaccio, C.* u. *S. Scaglioni:* Beitr. path. Anat. **55**, 131 (1913). — *Clar, F.:* Beitr. klin. Chir. **160**, 145 (1934). — *Clara, M.:* Z. Zellforsch. **22**, 318 (1935). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **47**, 183 (1940). — Entwicklungsgeschichte des Menschen, 3. Aufl. Leipzig 1943. — *Eckert-Möbius, A.:* Gutartige Geschwülste der inneren Nase. Handbuch der Hals- usw. Heilkunde (*Denker-Kahler*), Bd. V. 1929. — *Erdmann, J. F.* and *H. Morris:* Surg. etc. **40**, 460 (1925). — *Feyrter, F.:* Beitr. path. Anat. **86**, 66 (1931). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27**, 519 (1931). — *Greschickter, Ch. F.:* Amer. J. Canc. **24**, 637 (1935). — *Grösch, K.:* Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1938. — *Güttich:* Z. Hals- usw. Heilk. **12**, 703 (1925). — *Hamperl, H.:* Virchows Arch. **266**, 509 (1927); **286**, 811 (1932). — Beitr. path. Anat. **80**, 307 (1928). — *Heidenhain, M.:* Anat. Anz. **40**, 102 (1912). Z. mikrosk.-anat. Forsch. **47**, 522 (1940). — *Hintzsche, E.* u. *P. Anderegg:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **43**, 143 (1938). — *Hopmann, C. M.:* Virchows Arch. **93**, 213 (1883). — *Järvi, O.:* Ann. Acad. Sci. fennicae, Ser. A **43**, 5 (1935). — Z. Zellforsch. **30**, 98 (1939); **31**, 1 (1940). — *Järvi, O.* u. *H. Teir:* Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim, Ser. A **23**, 7 (1940). — *Kalima, T.:* Arch. klin. Chir. **128**, 20 (1924). — *Kaufmann, E.:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 10. Aufl. Berlin 1931. — *Klestadt, U.* u. *H. Martensen:* Beitr. klin. Chir. **133**, 626 (1925). — *Koch, W.:* Mißbildungen von Magen und Darm. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (*Henke-Lubarsch*), Bd. IV/1. 1926. — *Konjetzny, G. E.:* Die Entzündungen des Magens. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (*Henke-Lubarsch*), Bd. IV/2. 1928. — Der Magenkrebs. Stuttgart 1938. — *Kramer, R.* and *M. L. Som:* Arch. Otolaryng. **22**, 22 (1935). — *Lahm, W.:* Beitr. path. Anat. **59**, 276 (1914). — *Lange, G.:* Diss. Kopenhagen 1910. — *Lison, L.:* Histochimie animale. Paris 1936. — *Lubarsch:* Verh. dtsch. path. Ges. **1906**, 12, 208. — *Magnus, H. A.:* J. of Path. **44**, 389 (1937). — *Meyer, W.:* Z. Ohrenheilk. **81**, 179 (1921). — *Moszkowicz, L.:* Arch. klin. Chir. **122**, 144 (1922); **132**, 558 (1924). — *Oberndorfer, S.:* Die Geschwülste des Darmes. Handbuch der speziellen Pathologie (*Henke-Lubarsch*), Bd. IV/3. 1926. — *Ofner:* Arch. Ohr- usw. Heilk. **146**, 184 (1939). — *Patzelt, V.:* Der Darm. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (*v. Möllendorff*), Bd. V/3. 1936. — *Plenk, H.:* Der Magen. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (*v. Möllendorff*), Bd. V/2. 1932. — *Poindecker, H.:* Zbl. Path. **23**, 481 (1912). — *Renys, H.:* Z. Hals- usw. Heilk. **30**, 421 (1932). — *Ribbert, H.:* Frankf. Z. Path. **2**, 449 (1909). — *Ringertz, N.:* Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **27** (1938). — *Saltzman, F.:* Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1**, 335 (1913). — *Saxén, A.:* Arb. path. Inst. Hesingfors (Jena) **4**, 1 (1926). — *Schmidt, A.:* Virchows Arch. **143**, 477 (1896). — *Schmieden, V.* u. *H. Westhues:* Dtsch. Z. Chir. **202**, 1 (1927). — *Schumacher, S.:* Die Speiseröhre. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (*v. Möllendorff*), Bd. V/1. 1927. — *Seiferth, L. B.:* *Passow-Schaefers* Beitr. **25**, 177 (1927). — *Sorge:* Med. Klin. **1913 I**, 749. — *Staemmler, M.:* Die Neubildungen des Darmes. Neue deutsche Chirurgie, Bd. 33. 1924. — *Sylvén, B.:* Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. **66** (1941). — *Tobeck, A.:* *Passow-Schaefers* Beitr. **27**, 432 (1929). — *Tönnesen, H.:* Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. **17** (1931). — *Versé:* Verh. dtsch. path. Ges. **1908**, 95. — *Wechselmann, L.:* Beitr. klin. Chir. **70**, 855 (1910). — *Westhues, H.:* Arch. klin. Chir. **203**, 390 (1942). — Dtsch. med. Wschr. **1942 I**, 649. — Münch. med. Wschr. **1942 I**, 192.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien
[Vorstand: Prof. Dr. *Hans Eppinger*].)

Zur Wirkung der Askorbinsäure im mesenchymalen Gewebe.

Von

W. Beiglböck und **A. Spiess-Bertschinger.**
z. Z. Oberarzt der Luftwaffe.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. August 1943.)

Mit dem Fortschreiten der Vitaminforschung trat trotz Aufdeckung der einzelnen Teilfunktionen dieser lebenswichtigen Stoffe immer klarer die Erkenntnis hervor, daß zumindest ihre spezifische, durch keinen anderen Stoff ersetzbare Wirkungsweise eine scharf umrissene und durch einen ganz bestimmten Angriffspunkt charakterisierte Leistung darstellt. So wird heute die Auffassung eindringlich nahe gelegt, daß der Kern des Vitamin C-Problems mit seiner Aufgabe in den mesenchymalen Geweben bezeichnet ist; damit kann auch ein Beitrag zur Klärung der umstrittenen Frage, ob die „spezifische Vitaminwirkung" von den Redoxleistungen der Askorbinsäure abgetrennt werden muß, geleistet werden.

Der Hauptangriffspunkt der Askorbinsäurewirkung wird in ihrem Einfluß auf das Mesenchym gesucht. Dafür sprechen schon die beim Skorbut bekannten pathologisch-anatomischen Veränderungen, die sich ja so gut wie ausschließlich im Stützgewebe des Organismus feststellen lassen. Und dieses ist ja nach *Holmgren* trotz der verschiedenen histologischen Struktur als etwas Einheitliches aufzufassen. Es sei hier nur auf die charakteristischen Merkmale der C-Avitaminose hingewiesen, auf das Undichtwerden der Gefäße, da die Endothelzellen die unentbehrliche intracelluläre Kittsubstanz nicht mehr produzieren können, auf die Veränderungen im Knochensystem durch Desorganisation der Knorpelzellen, auf die Bildung von Fasermark und die bekannten Störungen in der Zahnbildung *(Aschoff* und *Koch, Stepp, Schröder* und *Kühnau)*. Hieraus konnte wohl geschlossen werden, daß das Vitamin C vor allem für die Intercellularsubstanz *nötig* sei, so daß *Dalldorf* die Askorbinsäure geradezu als das Vitamin der Intercellularsubstanz bezeichnete. In neueren Arbeiten weist *Büsing* besonders auf die Bedeutung der Askorbinsäure auf die Mesenchym*zelle im aktiven* Mesenchym hin, worunter er alle jene Zellen und Gewebe zusammenfaßt, die an der Infektabwehr unter normalen und pathologischen Bedingungen maßgeblich beteiligt sind, vor allem das retikuloendotheliale System; dieses

aktive Mesenchym bezeichnet er als den Angriffspunkt der Askorbinsäure bei der vor allem durch die Arbeiten von *Jusatz* sichergestellten Wirkung der Infektabwehr. Histologisch wird diese Auffassung von *Tonutti* gestützt durch die Feststellung, daß besonders die Zellen mesenchymaler Genese zur Aufladung von Vitamin C befähigt sind, in besonderem Ausmaße dann, wenn deren Funktion beansprucht wird. *Klein* findet das Vitamin C nach Belastung in den Osteoblasten und hält es hier zur Erzeugung der kollagenen Fibrillen der Knochengrundsubstan bzw. des dafür nötigen Fermentes für unentbehrlich. *Scaglioni* schließt aus dem bei Skorbut stark herabgesetzten Aufnahmevermögen des retikuloendothelialen Systems für Tusche, daß diese Mangelkrankheit mit einer herabgesetzten Tätigkeit desselben einhergeht.

Mit unseren Untersuchungen über den Einfluß wasserlöslicher Vitamine auf die seröse Entzündung konnten wir einen weiteren Beitrag zur Bindegewebswirkung der Askorbinsäure liefern. Diese Untersuchungsergebnisse sollen hier, soweit sie Voraussetzung zum Verständnis vorliegender Arbeit sind, nochmals kurz Erwähnung finden.

Vergiftet man Tiere mit Allylformiat, so erhält man das von *Eppinger* als seröse Entzündung beschriebene Bild: Aus der Blutbahn tritt durch die abnorm durchlässig gewordene Capillarwand eine beträchtliche Menge Serumeiweiß aus, ein Vorgang, der sich histologisch besonders schön in der Leber zur Darstellung bringen läßt. Der *Disse*sche Raum erweitert sich, es tritt dortselbst ein eiweißreiches Ödem auf. Anscheinend durch die Berührung von Serumeiweiß mit der Parenchymzelle, die normalerweise auf das Strengste vermieden wird, kommt es zu einer Schädigung der Zellen. Die Zellbalken reißen stellenweise auseinander, in die Zwischenräume ergießt sich das erwähnte Ödem, das bei fortschreitender Läsion der Capillaren schließlich neben zugrundegehenden oder zugrundegegangenen Leberzellen und abgerissenen *Kupffer*schen Sternzellen auch Erythrocyten enthält und so das Bild des sog. „Blutsees" bietet. Dieser Vorgang spielt sich in erster Linie an der Läppchenperipherie ab. Wählt man kleinere Dosen des Giftes und gibt diese längere Zeit hindurch, erhält man das Bild der chronischen Allylvergiftung. An der Läppchenperipherie fällt Fibrin aus, in nekrotische Leberpartien wandern Fibroblasten ein, es bildet sich junges Bindegewebe, das zwischen Leberzellbalken einsprößt, Gallengänge beginnen zu wuchern. Streckenweise regeneriert das Parenchym, die *Kupffer*schen Sternzellen erscheinen an vielen Stellen gequollen, in den Periportalfeldern sind auch lymphocytäre Infiltrate anzutreffen. Die Anordnung ist nun nicht mehr dieselbe wie in der normalen Leber, die Regelmäßigkeit der Leberzellbalken ist gestört, Bindegewebswucherung und Regeneration führen zu einem Umbau der Leber, der ein der menschlichen Cirrhose ähnliches Bild bedingen kann, nur daß hier vielfach die nekrotischen Leberpartien über jene Bindegewebswucherungen, die eben das Bild der menschlichen Cirrhoseleber charakterisieren, überwiegen.

Gibt man nun diesen Tieren neben dem Gift hohe Dosen Askorbinsäure, dann bietet sich ein wesentlich anderes Bild. Vor allem springt die starke Bindegewebsvermehrung ins Auge. Die periportalen Felder sind groß, mit der *Weigert*-Färbung findet man sehr reichlich Fibrin, viele Fibroblasten sind vorhanden. Hingegen treten die Nekrosen zurück. An der Parenchymzelle fällt auf, daß die Zellgrenzen sehr deutlich sichtbar sind, viel deutlicher als bei der reinen Allylvergiftung. Sehr eindrucksvoll sind die Veränderungen am retikuloendothelialen Apparat. Die *Kupffer*schen Sternzellen sind kollosal vermehrt, an manchen Stellen liegen sie in

ganzen Reihen hintereinander. Sie sind sehr groß, so daß man den Eindruck gewinnt, daß sich dieser ganze Apparat in einer außerordentlichen Aktivität befindet (Abb. 1).

Wir konnten also feststellen, daß unter dem Einfluß der Askorbinsäure ein bestimmter Teil des entzündlichen Geschehens spezifisch beeinflußt wird, nämlich die Bindegewebsneubildung. Auf Grund dieser Tatsachen mußte nun das Geschehen der serösen Entzündung bei Vitamin C-Mangel interessieren, um so mehr, als gelegentlich auch in den Lebern Skorbutkranker *(Aschoff* und *Koch, Dustin* und *Weil)* und bei

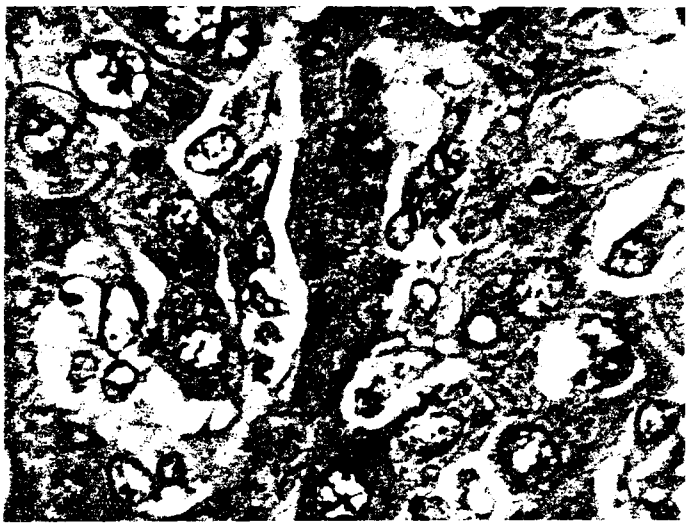


Abb. 1. Quellung und Vermehrung der *Kupffer*schen Sternzellen bei chronischer Allylformiatvergiftung unter Askorbinsäurewirkung.

experimentellem Skorbut *(Babudieri, Beiglböck* und *Benda)* eine Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates bzw. der *Kupffer*schen Sternzellen gefunden wurde.

Zur Methodik.

10 Meerschweinchen wurden unter Skorbutkost [1] gehalten, 5 davon bekamen 3 Tage nach Beginn der Diät jeden 2. Tag 10 mg Allylformiat in Form einer Paraffinölemulsion intraperitoneal verabreicht. Eine weitere Serie von 10 normal ernährten Meerschweinchen wurde in gleicher Weise mit Allylformiat vergiftet, 5 davon erhielten aber zusätzlich 25 mg Cebion „Merck", 5 Kontrollen wurden mit täglich 25 mg Cebion allein gespritzt (also ohne Allylformiat).

Die skorbutogen ernährten und zugleich mit Allylformiat vergifteten Tiere starben nun fast gleichzeitig zwischen dem 28. und 30. Tag nach

[1] Als Skorbutkost wurde die von *Demole* angegebene verwendet. (Die Tiere bekamen Haferflocken, die unter Zusatz von Trockenmilch und Fett gebacken wurden.)

Beginn der Diät, während die reinen Skorbuttiere 8—12 Tage überlebten. Bei der Obduktion fiel auf, daß erstere weitaus ausgeprägtere Skorbutsymptome aufwiesen. Ausgebreitete Blutungen im Bereiche des Peritoneum viscerale, Gelenk-, Muskel- und subperiostale Blutungen (Rippen, Sternum) sowie Schleimhautblutungen des Magendarmtraktes waren hier die Regel, 1 Tier wies ein mächtiges Hämatoperikard auf, 2 auch bereits makroskopisch sichtbare Blutungen in der Nebennierenrinde [1], während die unbeeinflußten Skorbuttiere nur mäßige Muskelblutungen und vereinzelte Hämorrhagien des Peritoneums viscerale zeigten, eine so stark ausgesprochene hämorrhagische Diathese also nicht aufzuweisen hatten. Gleichzeitig mit den Skorbut-Allyltieren töteten wir die mit Allyl und Cebion behandelten, die (wie wir dies von den in gleicher Weise behandelten Ratten bereits berichtet haben) durchwegs Ascites aufwiesen; ferner sämtliche andere Kontrollen mit Ausnahme der reinen Skorbuttiere, die, wie schon erwähnt, 8—12 Tage überlebten.

Diese Versuche boten insofern Schwierigkeiten, als die Versuchsdauer infolge der frühen Sterblichkeit der Skorbuttiere beschränkt werden mußte, so daß die Leberveränderungen der Allylvergiftung nicht voll zur Ausbildung kommen konnten. Es ist an und für sich schwerer, bei Meerschweinchen (die aber für Skorbut als einziges Versuchstier in Fragen kamen) mit Allylformiat Cirrhosen zu erzeugen.

Trotzdem konnten wir wieder eindeutig feststellen, daß die Bindegewebsneubildung und Wucherung der *Kupffer*schen Sternzellen bei den mit Vitamin C zusätzlich behandelten Tieren ungleich stärker und ausgeprägter war als bei der unbeeinflußten Allylvergiftung, und somit unsere früheren Beobachtungen bestätigt finden. Die damals erhobenen Befunde wurden anderen Orts genau beschrieben und sollen hier nur noch vergleichshalber an den entsprechenden Stellen angeführt werden. Die mit Vitamin C allein behandelten Tiere wiesen gegenüber normalen Kontrollen keinerlei Unterschiede auf, insbesondere zeigte auch das retikuloendotheliale System keinerlei Veränderung. Bei den mit Allyl vergifteten Skorbuttieren fand sich nun bei der Betrachtung des eigentlichen Leberparenchyms ein ähnliches Bild wie bei der reinen Allylvergiftung, ausgedehnte Nekrosen, Dissoziation der Leberzellen, starke Erweiterung der *Disse*schen Räume, in denen eiweißreiches Exsudat nachweisbar ist, die einzelnen Leberzellen zeigen dieselben Schädigungen, durchschnittlich das Bild der tropfigen Entmischung bietend, nur daß hier die auch in der reinen Skorbutleber in geringem Ausmaße feststell-

[1] In den Nebennieren fanden wir histologisch entsprechend der reinen chronischen Allylformiatvergiftung bei den mit Allylformiat vergifteten Skorbuttieren eine weitgehende Verschmälerung der Zona glomerulosa neben ausgedehnten Zerstörungen (Kernschwund, Nekrosen) der Zona fasciculata. Besonders auffallend waren schwerste Blutungen und auch hier wieder Quellung und an manchen Stellen ganz beträchtliche Vermehrung der Capillarendothelien in der Zona fasciculata, eine ähnliche Beobachtung, wie sie *Benda* auch beim unbeeinflußten Skorbut machen konnte und auf die hier noch nicht näher eingegangen werden soll.

bare Verfettung sehr deutlich zum Ausdruck kommt. Der grundlegende Unterschied gegenüber der reinen Allylvergiftung, der uns hier ja besonders interessierte, war jedoch das Verhalten des Bindegewebs- bzw. des retikuloendothelialen Apparates. Es fand sich hier tatsächlich keinerlei Bindegewebsneubildung, es konnte weder eine Vergrößerung der Periportalfelder, noch eine Fibroblasteneinwanderung in die nekrotischen Leberpartien, die ja sonst bei der Allylvergiftung gerade in diesem Stadium so deutlich zutage tritt, gefunden werden. Allerdings waren

Abb. 2. Vermehrung und Quellung der *Kupffer*schen Sternzellen bei chronisch mit Allylformiat vergifteten Skorbuttieren.

hier die *Kupffer*schen Sternzellen stellenweise stärker vermehrt und vergrößert als bei der reinen Allylvergiftung und teilweise ziemlich beträchtlich gequollen (Abb. 2).

Diese scheinbar ähnliche Reaktion des retikuloendothelialen Apparates in der entzündlichen Skorbutleber und der durch Askorbinsäure in ihrer bindegewebigen Abwehr gesteigerten Allyl-Leber war auffallend und zunächst schwer erklärlich. Wir versuchten nun durch Darstellung der Bindegewebsfibrillen, der kollagenen und Gitterfasern, näheren Einblick zu gewinnen.

Die Färbung wurde nach der von *de Oliveira* angegebenen Silberimprägnationsmethode vorgenommen, die den Vorteil bietet, daß die Gitterfasern, die übrigens nach der derzeitigen Anschauung die jüngsten Formen der kollagenen Fasern darstellen (*Wassermann, Doljansky* u. a.) und die sog. kollagenen Fasern in verschiedenen Farben dargestellt werden können, erstere schwarz, letztere rotbraun.

Es zeigte sich nun, daß im Gegensatz zu dem normalerweise außerordentlich regelmäßig ausgeordneten, sehr zarten, jede Leberzelle und jedes Gefäß begleitenden „Gitterfasernetz" (Abb. 3) durch die Allylvergiftung entsprechend den Befunden *Eppingers* vielfach Zerreißungen und Unregelmäßigkeiten feststellbar waren, teilweise Aufsplitterung, stellenweise wiederum Verdickungen und Knoten. Das kollagene Gewebe, das in normalen Lebern nur sehr spärlich darstellbar ist, erschien hier entsprechend der Bindegewebsneubildung vermehrt. Wie zu erwarten, besaßen die mit Askorbinsäure behandelten Allyltiere in ihren Lebern eine außerordentliche Vermehrung der kollagenen Fasern, die in dicken Strängen und Geflechten darstellbar waren, das Gitterfasergerüst dieser Tiere wies entsprechend den oben bereits erwähnten relativ gut erhaltenen Zellgrenzen weniger Zerstörungen auf als bei der unbeeinflußten Allylvergiftung und das „Gitterfasernetz" um die Leberparenchymzellen erwies sich viel stärker und in seiner Gesamtheit verdickt (Abb. 4 und 5).

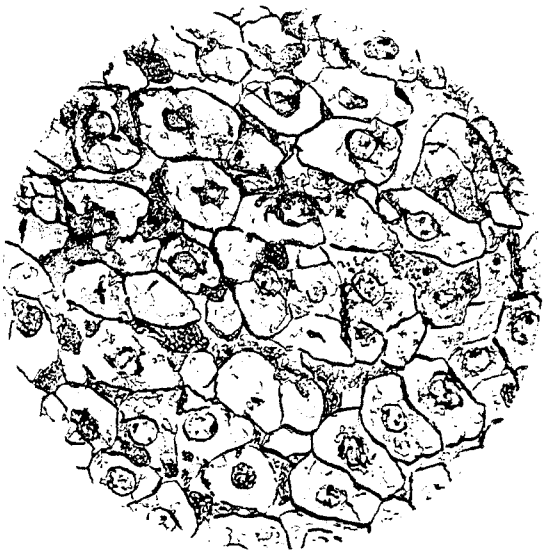


Abb. 3. Bindegewebsfärbung *(Oliveira)* bei normaler Meerschweinchenleber.

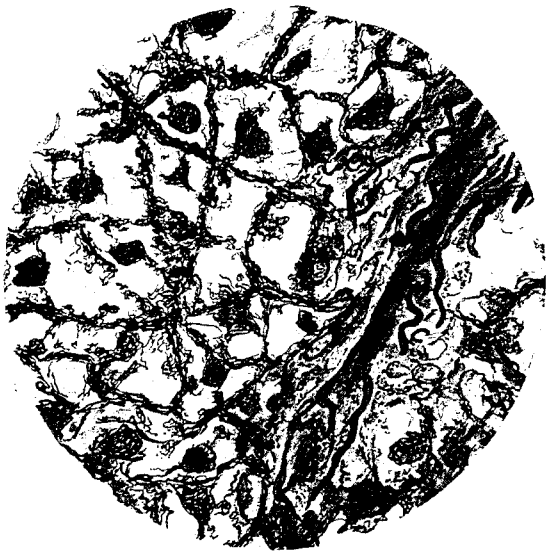


Abb. 4. Verstärkung und Verdickung des „Gitterfasernetzes" bei chronischer Allylformiatvergiftung unter Askorbinsäurewirkung. (Bindegewebsfärbung nach *Oliveira*.)

Abb. 5. Wucherung kollagener und von Gitterfasern bei chronischer Allylformiatvergiftung unter Askorbinsäurewirkung. (Bindegewebsfärbung nach *Oliveira*.)

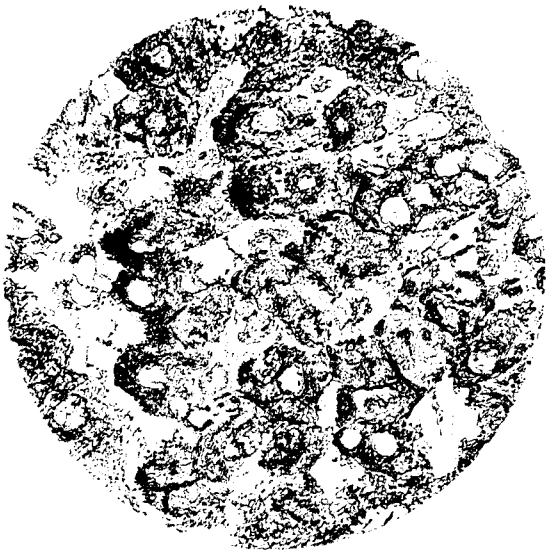


Abb. 6. Leber bei experimentellem Skorbut und gleichzeitiger chronischer Allylformiatvergiftung. (Färbung nach *Oliveira*.)

In den Bindegewebspartien waren die Gitterfasern in gleichem Ausmaße vermehrt wie das kollagene Bindegewebe. Demgegenüber wies das Gitterfasergerüst sowohl beim reinen Skorbut und noch eindringlicher das der vergifteten Skorbuttiere schwerste Zerstörungen auf (Abb. 6). Es war nicht nur zerrissen und größtenteils körnig zerfallen, sondern stellenweise überhaupt nicht mehr darstellbar, von einem „Netz" um die Leberzellen konnte hier nicht mehr die Rede sein, da nur ab und zu entlang der Leberzellbalken einzelne äußerst zarte Fasern darstellbar waren, die die erwähnten Zerstörungen aufwiesen. Dieselben Veränderungen zeigten die in den Gefäßwänden noch spärlich färbbaren Gitterfaserreste. Kollagene Fasern wurden hier überhaupt vermißt.

So kommen wir also zu dem Ergebnis, daß durch den Einfluß der Askorbinsäure beim entzündlichen Geschehen nicht nur die cellulären Anteile des Bindegewebes bzw. Retikuloendothels sich abnorm stark vermehren und zu wuchern beginnen, sondern daß auch die Bindegewebsfibrillen,

sowohl die Gitter- wie auch die kollagenen Fasern, sich in gleichem Ausmaße vermehren und verstärken. Demgegenüber sind beim Mangel an Vitamin C die faserigen Bindegewebselemente größtenteils der Zerstörung anheimgefallen und nicht einmal in Spuren neu gebildet worden. Man gewinnt den Eindruck, daß beim Skorbut der bindegewebige Apparat nicht mehr leistungsfähig ist, sich also eine Insuffizienz feststellen läßt, wobei die Zellwucherung im retikuloendothelialen System nur einen unzulänglichen Versuch des Ausgleiches darstellt. Wenn man trotzdem hier eine Vermehrung des RES antreffen kann, so ist das somit wohl nicht der Ausdruck einer gesteigerten Tätigkeit; vielmehr scheint uns die Deutung berechtigt, daß diese Zellen hier sich vermehren, um auf diese Weise einen letzten Versuch zu machen, sich quantitativ gegen ihre qualitative Minderwertigkeit zur Wehr zu setzen, d. h. noch wenigstens die von der Einzelzelle nur noch in geringem Maße gebildete Zwischensubstanz durch Vermehrung der Zellen auszugleichen suchen. Nur so kann ein bei konträren Zuständen auf den ersten Blick anscheinend gleichgerichtetes Verhalten verständlich gemacht werden.

Bei Vitamin C-Zufuhr aber ist diese Zellvermehrung der Ausdruck einer *funktionstüchtigen* Neubildung, hier besteht eine außerordentliche Aktivität und Leistungsfähigkeit, wie wohl aus der starken Vermehrung der cellulären und fibrillären Bindegewebselemente geschlossen werden darf.

In guter Übereinstimmung mit den hier erhobenen Befunden stehen die Beobachtungen von *Jeney,* daß Hautwunden skorbutischer Meerschweinchen keine Heilungstendenz zeigen, da sich weder kollagene Fasern noch Capillarknospen bilden, nach Ansicht des Verfassers deswegen, weil der intracelluläre Klebestoff nur mangelhaft erzeugt wird. Auch *Höjer* beschreibt bei seinen Skorbutfällen eine Atrophie der kollagenen Fasern im Bindegewebe der verschiedenen Organe und den Capillaren. *Wolbach* findet in Wunden skorbutischer Tiere wohl Fibroblasten, die auch Zeichen von Wanderung aufweisen, doch ist kaum oder überhaupt keine Spur von Kollagenbildung zu finden, auch bilden sich keine neuen Capillaren und die in den Knochenspalten eingedrungenen fibroblastenartigen Zellen zeigen keine Kollagenbildung. *Jeney* und *Törö* konnten nun bei Zusatz von Askorbinsäure zu Fibroblastenkulturen eine reichliche Bildung und Wucherung argentophiler Fasern erzeugen und sprechen auf Grund dieser Befunde von der Askorbinsäure als dem Stoff, ohne den die Stützgewebe keinen zwischenzelligen Klebestoff, also keine zusammenhaltenden Fasern bilden können.

Aus all diesen Untersuchungsergebnissen geht wohl eindeutig hervor, daß die Askorbinsäure zur Bindegewebsbildung, und zwar vor allem zur Faserbildung vollkommen unentbehrlich ist. Noch ungeklärt ist aber die Frage, an welcher Stelle dieses Vorganges der Faserbildung sie

eigentlich eingreift; ob es die Zelle oder die sog. Grundsubstanz ist, die bei ihrem Fehlen insuffizient wird, oder ob ohne sie jener Aktivator nicht wirken kann, ohne den eine funktionstüchtige Zelle auch aus einer normal beschaffenen Grundsubstanz keine Fibrillen bilden kann. Dieser Aktivator, von dem *Nageotte* noch als „chemischer Reiz" spricht, ist nach Ansicht neuerer Untersucher (*Doljansky* und *Roulet* u. a.) am wahrscheinlichsten ein vom Fibroblasten „sezerniertes" Ferment, nach der Arbeit *Jeney* und *Törö* wäre die Annahme, daß die Askorbinsäure selbst jener Aktivator sei, nicht ausgeschlossen.

Gegen die letzte Annahme spricht eine Arbeit *Rollers*, die ganz neue Gesichtspunkte in dieses Problem zu bringen scheint. Es kommt zu einem annähernd gleichen Versuchsergebnis mit Vitamin K. Tiere mit niederen Prothrombinzeiten (K-hypovitaminotische Ratten) entwickeln bei chronischer Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, die bekanntlich zur experimentellen Lebercirrhose führt, in der Leber geringere Mengen von Bindegewebe als normale, viel weniger aber noch als stark mit Vitamin K versorgte Tiere. Er erklärt diesen Vorgang wie folgt: Enthält das Interstitium infolge vorausgegangener Schädigung des benachbarten Parenchyms Thrombokinase, so wird bei dem bekannten Calciumgehalt der Interstitialflüssigkeit unter der Einwirkung der aus dem Blute mit dem Einweiß ausgetretene Prothrombinmenge das Fibrinogen sich zuerst in lösliches, dann in unlösliches Fibrin umwandeln. Damit erhalten die Bindegewebszellen das bevorzugte Material zum Aufbau kollagener Fasern. So erschien es *Roller* möglich, daß durch einen derartigen, oftmals wiederholten Ablauf eine Anhäufung kollagener Fasern im Bindegewebe entstehen könnte, also ein cirrhoseartiger Zustand.

Bei den Ergebnissen unserer Versuche könnte entweder die außerordentlich starke Wucherung der Fibroblasten und vor allem auch der *Kupffer*schen Sternzellen bei der stark mit Vitamin C versorgten entzündlich veränderten Leber als primäre Wirkung der Askorbinsäure aufzufassen sein oder die Zellwucherung stellt eine reaktive Leistung auf eine primäre Faserbildung dar. Für die erste Auffassung würde wohl vor allem die starke Vermehrung der *Kupffer*schen Zellen sprechen und der Umstand, daß *Roller* bei Vitamin K-Zufuhr keine derartige Reaktion beobachten konnte. Auch die Ansicht *Büsings*, die Befunde *Tonuttis* und *Kleins* würden erstere Auffassung nahelegen. In diesem Falle wäre dann die Unfähigkeit der Faserbildung bei Skorbut wie auch die mangelhafte Bildung intracellulärer Kittsubstanz in der Capillarwand tatsächlich auf eine Inaktivität und Insuffizienz der Fibroblasten bzw. Endothelzellen, also der cellulären Bindegewebselemente zurückzuführen. Damit wäre also die Faserbildung nicht das Primäre, sondern das Sekundäre, ein Ausdruck der Zelleistung.

Die Ähnlichkeit des histologischen Bildes der mit Vitamin K und der mit Vitamin C reich versorgten Cirrhoselebern und die bei Mangel

an beiden Vitaminen gemeinsam zum Ausdruck gebrachte Verminderung und Unzulänglichkeit des Bindegewebes ließe allerdings verlockend erscheinen, beide Vitaminwirkungen auf einer Basis, dem Blutgerinnungssystem, zu erklären. Erinnert man sich an den Einfluß der Askorbinsäure auf das Knochenmark im Sinne einer gesteigerten Thrombocytopoese und an die von *Kühnau* festgestellte Tatsache der Aktivierung des Thrombins durch Askorbinsäure, dann erschiene wohl auch diese Erklärungsmöglichkeit für unsere Befunde gegeben.

Auch der Lösung des derzeit noch nicht geklärten Mechanismus der hämostyptischen Wirkung der Askorbinsäure, für die einerseits ihre capillardichtende Wirkung, andererseits ihr Eingreifen in das Blutgerinnungssystem als voneinander unabhängige Faktoren verantwortlich gemacht werden, käme man mit der Annahme näher, daß eben die Aktivierung des Thrombins, möglicherweise durch eine infolge der gesteigerten Thrombocytopoese erhöhte Thrombokinasewirkung einerseits die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöht, andererseits die Bildung der intracellulären Kittsubstanz gefördert bzw. normalisiert wird. Zwischen beiden Auffassungen schlägt vielleicht die Ansicht *Frankes*, daß die gesamten, die Blutgerinnung steuernden Faktoren und die Capillarresistenz in einer heute allerdings noch nicht vollkommen übersehbaren Art und Weise miteinander verkoppelt seien, eine Brücke.

Unsere Untersuchungen ergeben jedenfalls, daß die Askorbinsäure einen tiefgreifenden Einfluß auf das mesenchymale Gewebe bei entzündlichen Zuständen ausübt. Die Entscheidung, ob dies ihrem spezifischen Vitamincharakter oder ihrer Eigenschaft als Redoxsubstanz zuzuschreiben ist, glauben wir treffen zu können: Die beiden bisher untersuchten Vitamine Lactoflavin und Nicotinsäureamid hatten nämlich eine grundsätzlich andere Wirkung. Hier wurde im vorneherein der Zellschaden verhindert und nicht erst die Reparation beeinflußt [*Albrich* und *Beiglböck* (Lactoflavin), *Beiglböck* und *Bertschinger* (NSA)]. Inzwischen studierten wir andere Redoxsubstanzen, nämlich einerseits *Methylenblau,* das hinsichtlich seines Redoxpotential den B-Vitaminen und andererseits *Cystein,* das diesbezüglich dem Vitamin C nahesteht. Bei Methylenblau war keine von beiden Vitaminwirkungen festzustellen. Cystein erinnerte in seinem Einfluß wohl etwas an den der Askrobinsäure. Aber abgesehen davon, daß jenes dabei nicht annähernd an diese herankam, muß dabei noch die von *Beiglböck* und *Benda* gefundene Tatsache berücksichtigt werden, daß dem Cystein bei Vitamin C-Mangel eine im gewissen Sinne C-einsparende Wirkung zukommen dürfte. Daher können die gefundenen Änderungen zunächst nicht ohne weiteres auf eine reine Cysteinwirkung bezogen werden. Auf Einzelheiten soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Besonders das gänzlich andere Verhalten von an sich auch starken Redoxsubstanzen wie Lactoflavin, Nicotinsäureamid und Methylenblau berechtigt uns zu der Auffassung, daß es sich hier bei der Askorbinsäure nicht um eine allgemeine chemische, etwa entgiftende, sondern wohl um den Ausdruck einer spezifischen *Vitamin*wirkung handelt.

Zusammengefaßt ergeben unsere Befunde, daß der Askorbinsäure eine spezifische Wirkung zukommt in dem Sinne, daß bei ihrem Fehlen die fibrillären Bindegewebselemente hochgradig zerstört und nicht neugebildet werden, auch nicht beim Vorhandensein eines Entzündungsreizes, daß aber bei reichlicher Zufuhr sowohl die Bindegewebs- bzw. Retikuloendothelzellen, wie auch die Gitter- und kollagenen Fasern in außerordentlichem Maße zunehmen, wenn ein in der Leber sich abspielender entzündlicher Prozeß den Anstoß dazu gegeben hat.

Literatur.

Albrich u. *Beiglböck:* Wien. Arch. inn. Med. **1940**, 109. — *Aschoff* u. *Koch:* Skorbut. Jena 1919. — *Babudieri:* Boll. Accad. med. Roma **62**, 411 (1936). — *Beiglböck* u. *Benda:* Klin. Wschr. **1941 I**, 875. — Z. klin. Med. **139** 478 (1941). — *Beiglböck* u. *Bertschinger:* Klin. Wschr. **1943**, 249. — *Benda:* Unveröffentlichte Untersuchungen. — *Büsing:* Klin. Wschr. **1942 I**. — *Dalldorf:* J. amer. med. Assoc. **111**, 1376 (1938). — *Doljanski* u. *Roulet:* Virchows Arch. **291**, 260 (1932). — *Dustin* u. *Weil:* Sang **10**, 1 (1936). — *Eppinger:* Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — *Franke:* Klin. Wschr. **1941 I**, 212. — *Holmgren:* Lärebock i. Histologi. 1928. — *Höjer:* Acta paediatr. (Stockh.) Suppl. **3**, 8 (1924). — *Jeney* u. *Korpassy:* Zbl. Chir. **61**, 2836 (1934). — *Jeney* u. *Törö:* Virchows Arch. **298**, 87 (1937). — *Jusatz:* Z. Vitaminforsch. **9**, 75 (1940). — *Klein:* Anat. Anz. **87**, 13 (1938). — *Kühnau:* Schles. Ges. vaterl. Kultur 1934. — Verh. dtsch. Ges. Stoffwechselkrkh. 15. Febr. 1934 Wiesbaden. — *Nageotte:* Ann. d'Anat. path. **1931**. — *Oliveira, de:* Virchows Arch. **298**, 523 (1937). — *Roller:* Ref. erscheint in Wien. klin. Wschr. **1943**. — *Scaglioni:* Arch. ital. Anat. **5** (1931). — *Stepp, Schröder, Kühnau:* Die Vitamine. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — *Tonutti:* Z. Vitaminforsch. **9**, 349 (1939). — *Wassermann:* Die lebendige Masse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie von *Möllendorff*. Berlin 1929. — *Wolbach, Percy, Howe:* Arch. of Path. **1** (1926).

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien
[Vorstand: Prof. Dr. *Hans Eppinger*].)

Die Bedeutung der Schilddrüse für die Reaktionsweise der Leber bei experimenteller Schädigung.

Von

A. Spiess-Bertschinger.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. August 1943.)

Um die Wirkung eines bestimmten Stoffes auf ein Organ im histologischen Bild darzustellen, genügt oft nicht seine Zufuhr oder sein Mangel allein, außer der Wirkstoff wird in toxischen Dosen verabreicht, falls ihm überhaupt eine toxische Wirkung zukommt. Wird indes das Gewebe, das zum Angriffspunkt des Stoffes gemacht werden soll, vorher oder gleichzeitig leicht geschädigt, dann kann über seine Wirkung oder über die Folgen seines Fehlens ein klareres Urteil gewonnen werden.

Mit dem Allylformiat hat uns *Eppinger* eine Noxe in die Hand gegeben, die im Tierexperiment in sehr konstanter Weise eine Schädigung der Leber im Sinne der sog. serösen Entzündung hervorruft. Bei gleicher Dosierung, gleicher zeitlicher Verabfolgung und beim gleichen Versuchstier ergibt sich sehr regelmäßig und konstant das gleiche histologische Bild, wobei das Stadium der Veränderungen von der Dauer der Verabreichung und der Höhe der Dosis des Giftes abhängt.

Schon *Eppinger* fand, daß verschiedene Befunde, die bei chronischer Allylformiatvergiftung nur wenig ausgeprägt sind, nach Kombination mit anderen Giften weit stärker zur Entwicklung kommen. Vor allem verstärkten Schilddrüsenpräparate, Histamin und Bakterien die ursprüngliche Allylformiatwirkung. So konnte er, was durch die chronische Allylformiatvergiftung allein nicht gelang, durch Kombination mit Bakterien Bilder erzielen, die der menschlichen Lebercirrhose sehr nahe kamen und durch Kombination mit Schilddrüsenwirkstoff an den Herzklappen von Hunden Veränderungen im Sinne einer akuten Endokarditis. Auch mit einem anderen Hormon, dem Cortin, wurde Allylformiat kombiniert und von *Oettel* und *Franck* die entgiftende Wirkung desselben festgestellt, so daß unter dem Einfluß des Nebennierenrindenhormons die Symptome der chronischen Allylformiatvergiftung in der Leber viel weniger stark ausgeprägt sind. Eine ähnliche Wirkungsweise wurde von Vitaminen des B_2-Komplexes, Lactoflavin *(Albrich* und *Beiglböck)* und Nicotinsäureamid *(Beiglböck* und *Bertschinger)* nachgewiesen.

Einen schönen Beweis dafür, daß der eigentliche Angriffspunkt und die Wirkungsweise bestimmter Stoffe erst nach leichter Schädigung des betreffenden Organes sichtbar wird, zeigen Untersuchungen von *Beiglböck* und *Spiess-Bertschinger:* Während die Lebern von Tieren, die mit hohen Dosen Vitamin C allein behandelt wurden, keinerlei Veränderungen gegenüber der Norm, die von Skorbuttieren nur relativ geringgradige pathologische Erscheinungen aufweisen, sieht man bei gleichzeitiger Schädigung mit Allylformiat bei ersteren eine hochgradige Vermehrung des Retikuloendothels sowie abnorm starke Bindegewebswucherung sowohl der kollagenen als auch der argentophilen Fasern, so daß ein der Lebercirrhose sehr ähnliches Bild entsteht, das auch schon in vivo durch starke Ascitesbildung der menschlichen Lebercirrhose gleicht. Im Gegensatz dazu zeigen die mit Allylformiat vergifteten Skorbuttiere das Fehlen jeglicher Bindegewebswucherung; kollagene Fasern können überhaupt nicht, Gitterfasern nur stellenweise und hier schwer geschädigt, zerrissen und körnig zerfallen nachgewiesen werden. Ähnliche Verhältnisse fand *Roller* bei Zufuhr bzw. Mangel an Vitamin K nach chronischer Schädigung mit Tetrachlorkohlenstoff an Tieren.

Überblickt man das Schrifttum, die Angaben über pathologisch-anatomische Befunde bei experimenteller Athyreose bzw. Hyperthyreose, so finden sich recht uneinheitliche Angaben, was dafür sprechen mag, daß die einzelnen Befunde nicht sehr charakteristisch und ihr Abweichen von der Norm, vor allem nach Schilddrüsenexstirpation, nicht sehr eindrucksvoll gewesen sein kann.

*Leber*veränderungen nach Schilddrüsenentfernung sind experimentell wenig beachtet. Neben der von fast allen Untersuchern festgestellten meist recht beträchtlichen Hyperämie (*Kishi* u. a.) finden sich neben negativen Befunden *(Kastert)* gelegentlich Verfettung und trübe Schwellung der Leberzellen *(Repetto)*, zu der sich nach *Bensen* bald Kernzerfall gesellen kann. Über ebenso uncharakteristische degenerative Veränderungen wird im Schrifttum bis vor Kurzem bei tierexperimenteller Hyperthyreose berichtet *(Farrant* u. a.*)*. Erst nach dem Erscheinen der eindrucksvollen Schilderung *Rössles* über die schwere Schädigung der Leber bei Basedowscher Krankheit begann man im Tierexperiment nach analogen Veränderungen zu suchen. Es ist jedoch erstaunlich, wie sehr die einzelnen Untersuchungsergebnisse trotz der nun durch *Rössles* Untersuchungen gegebenen einheitlichen Richtlinie differieren. Es steht sicher fest, daß das Ausmaß der pathologischen Veränderungen von der Versuchsdauer, der Höhe der Einzeldosis und zeitlichen Verabfolgung des Schilddrüsenpräparates weitgehend abhängig ist. Auch die Gattung des Versuchstieres ebenso wie das Hinzutreten einer zweiten Noxe etwa in Form einer interkurrenten Krankheit ist maßgebend. Wirklich schwere Veränderungen im Sinne der „Basedowleber" *Rössles*, bei der neben Capillarschädigung auch Dissoziation der Leberzellen, Zerfall von Parenchym und größere Nekroseherde in Erscheinung traten, konnte *Haban* durch höhere Thyroxindosen bei sehr langer Versuchsdauer vor allem bei Kaninchen hervorrufen. Ausgedehnte Nekroseherde traten allerdings nur bei jenen Tieren auf, die durch interkurrente toxisch-eitrige Krankheiten zu Tode kamen. *Schlönvoigt* und *Gerlei* sahen ausgedehnte Nekrosen auch bei sonst gesunden Kaninchen, allerdings nach Behandlung

mit derart hohen Thyroxindosen, die, wie ersterer selbst zugibt, nie beim Basedow erreicht werden. Bei Katzen und Meerschweinchen wurden Nekrosen bei langer Versuchsdauer nur ausnahmsweise und in geringer Ausdehnung gefunden *(Haban. Heinlein* und *Dieckhoff)*. Es fanden sich im allgemeinen nur herdförmige Capillarschäden mit Abhebung des Endothels und geringem pericapillärem Ödem mit Auflockerung des Zellverbandes und Schädigung der Leberzellen. Eine richtige Dissoziation konnte nicht festgestellt werden. Die Untersucher erklären das Fehlen schwerer Veränderungen im Sinne *Rössles* dadurch, daß jene im Verlaufe von Jahren zustande kommen, während die relativ kurze Dauer des Tierexperimentes keine so schweren Schäden erwarten lassen kann. *Klein* sieht bei niederer Dosierung auch bei langer Versuchsdauer in der Meerschweinchenleber keine Veränderungen. Sehr geringe histologische Leberschäden weist die hyperthyreotische Ratte trotz schwerster experimenteller Vergiftung auf. *Schönholzer* fand bei ihr überhaupt keine Veränderungen. *Kastert*, der allerdings auch bei „normalen Kontrollen" nekrotische Herde sah (Infektion durch Bartonella muris), fand diese gehäuft nur bei einem Tier.

Das *Herz* zeigt bei experimenteller Athyreose vor allem Degenerationserscheinungen. Während *Kishi* lediglich Trübung der Herzmuskelfasern beschreibt, findet *Bensen* außerdem Verlust der Querstreifung und körnigen Zerfall der Zellen. Die Thyroxinwirkung wurde auch am Herzen erst eingehender studiert, seit *Fahr* die „interstitielle Myokarditis" bei Basedowkranken beschrieb und *Eppinger* eine „seröse Entzündung" im Myokard des Basedowherzens feststellen konnte. Wieder wird die verschiedene Artempfindlichkeit betont und *Zalka*, der bei Kaninchen mit Thyroxin schwerste herdförmige akute und in chronische übergehende Myokarditiden, Atrophie der Herzmuskelzellen und ausgedehnte Schwielen hervorrufen konnte, fand bei Katzen nur ausnahmsweise Veränderungen, während Meerschweinchenherzen lediglich ein Ödem mäßigen Grades aufweisen. *Heinlein* und *Dieckhoff* sahen bei hyperthyreotischen Katzen ein beträchtliches interstitielles Ödem und degenerative Schäden der Herzmuskelzellen von trüber Schwellung bis scholligem Zerfall und Herzmuskelnekrose. Auch interstitielle Infiltrate werden nicht vermißt. Bei Ratten werden neben negativen Ergebnissen *(Segre* und *Cantoni, Rake* und *Eachern)* interstitielle Myokarditis, parenchymatöse Degeneration und gelegentlich auch Nekrose beschrieben *(Takane, Boyksen)*.

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß bei der Thyreoidektomie bisher keine so charakteristischen pathologisch-anatomischen Befunde vorliegen, daß aus ihnen auf die Bedeutung der Schilddrüse für ein bestimmtes Organ, ein Gewebe oder die Zelle überhaupt geschlossen werden könnte. Bei den tierexperimentellen Hyperthyreosen gelang es nur zum Teil, das von *Rössle* für die Leber und von *Eppinger* für das Herz des Basedowkranken charakteristische Bild der serösen Entzündung zu erzeugen, wobei die Untersuchungsergebnisse weitgehend von der Versuchsdauer, Dosierung des Hormons, Tiergattung und evtl. interkurrenten Krankheiten abhängig sind.

Bei unseren Untersuchungen haben wir nun versucht, auf bereits bewährtem Wege den schilddrüsenlosen bzw. hyperthyreotischen Organismus mit Allylformiat zu schädigen, um so ein klares Bild über die morphogenetische Wirkung dieses Hormons zu erhalten. Wir verwendeten bei den Versuchen nur sehr geringe Giftmengen, um die eigentliche Hormonwirkung nicht zu überdecken.

Durchführung der Versuche.

Die Thyreoidektomie wurde in folgender Weise durchgeführt: Bei dem mit Äther narkotisiertem Tier wird nach flüchtiger Desinfektion der Halsregion mit dem galvanokaustischen Messer ein langer, fast bis zum Sternum reichender medianer Sagittalschnitt gemacht, die Haut stumpf abpräpariert, die Wundränder weit gelüftet. Die jetzt sichtbaren großen Speicheldrüsen werden stumpf getrennt und zur Seite geschoben. Es liegen nun die langen Halsmuskeln bloß, die mantelartig die eigentlichen Halseingeweide einhüllen. Dieser Muskelmantel wird mittels Schere in seinem sternalen Anteile sagittal eingeschnitten, nach oben hin in derselben Richtung stumpf durchtrennt und beiderseits mittels feinster stumpfer Häkchen zur Seite gezogen. Jetzt werden sichtbar: die Trachea, beide Schilddrüsenlappen und bei genügendem Blutgehalte auch der dünne Isthmus. Die Schilddrüse wird nun nach vorsichtigem Abpräparieren des dem Seitenlappen anliegednen Gefäßnervenbündels mobil gemacht, durch zartes Anfassen seines unteren Poles nach vorne gezogen und mittels eines feinen galvanokaustischen Messers dicht an der Trachea abgetrennt, wobei die Epithelkörperchen möglichst geschont wurden. Der Isthmus wird ausgeglüht. Die gut adaptierten Ränder der Hautwunde werden ohne vorherige Ausführung einer Muskelnaht mittels 4—5 Metallklammern geschlossen.

Bei der Obduktion wurden die Halseingeweide an Schnittserien untersucht, um den durch die Operation angestrebten mit dem tatsächlich erreichten Operationseffekt und dem beobachteten Krankheitsbild vergleichen zu können. Es fand sich tatsächlich in einem Fall ein recht beträchtlicher Schilddrüsenrest, der Zeichen gesteigerter Sekretion, hohes Follikelepithel und Hypertrophie aufwies, bei einem zweiten Tier, das wegen Blutung nicht sorgfältig operiert werden konnte und markiert wurde, war ein Schilddrüsenlappen erhalten. Beide Tiere schieden schon in vivo wegen unzureichender Grundumsatzveränderung aus und wiesen auch obduktorisch keine der zu beschreibenden charakteristischen Veränderungen auf. Bei den übrigen Tieren fand sich an Stelle der Schilddrüse nur eine bindegewebige Narbe, in manchen Fällen waren in dieser einzelne degenerierte Follikel sichtbar.

Im ganzen wurden 30 erwachsene Albinoratten thyreoidektomiert. Von diesen verloren wir 5 während der Operation, 7 Tiere gingen nach 2—5 Tagen an Tetanie zugrunde. Bei der Mehrzahl der überlebenden Tiere traten innerhalb der ersten 5 Tage Zeichen parathyreopriver Tetanie auf, da die Schonung wenigstens eines Epithelkörperchens bei der Operation nur dann möglich war, wenn nicht beide direkt in die Schilddrüse eingelassen waren. Gleichzeitig beginnend mit der Thyreoidektomie dieser Tiere wurde einer anderen Gruppe von 20 Ratten jeden zweiten Tag 0,2 mg Thyroxin *(Roche)* oder die entsprechende Menge des jodhaltigen Thyreoglobulins Elityran *(Bayer)* sc. injiziert. Nachdem sich bei beiden Gruppen eine mittels Gewichtskontrolle [1] und Grundumsatzbestimmung [2] eindeutig feststellbare Wirkung gezeigt hatte, was spätestens nach 10 Tagen der Fall war (Tabelle 1), erhielten je 10 Tiere von beiden Gruppen jeden zweiten Tag 6 mg Allylformiat in Form einer Paraffinemulsion intraperitoneal. Gleichzeitig wurde eine Gruppe von normalen Kontrolltieren in derselben Weise mit Alyllformiat vergiftet. Die restlichen 6 schilddrüsenlosen und 10 mit Thyroxin behandelten Tiere dienten als unvergiftete Kontrollen.

[1] Das Gewicht der thyreodektomierten Tiere änderte sich nicht wesentlich. Sie nahmen zwar nicht zu, doch konnte von einer Kachexie keine Rede sein, was auch in der kurzen Versuchsdauer nicht zu erwarten war. Bei den mit Thyroxin behandelten Tieren erfolgte ein Gewichtssturz von durchschnittlich 28% innerhalb der etwa 30tägigen Versuchsdauer.

[2] Die Grundumsatzbestimmung wurde mittels des von *Rappaport* und *Gottdenker* beschriebenen Apparates in der von ihnen angegebenen Weise durchgeführt.

Tabelle 1. Grundumsatzsteigerung bzw. Abfall bei experimenteller Hyper- bzw. Athyreose.

Zahl der Tiere	O_2-Verbrauch pro kg/Min. in cc			
	Vorwert	10 Tage	20 Tage	30 Tage
	Nach Thyreodektomie.			
16	20,72	14,72	13,07	13,50
	Nach Thyroxinzufuhr.			
20	21,05	29,12	37,88	36,34
	Kontrollen.			
10	20,18	20,30	19,98	20,53

Die schilddrüsenlosen Tiere gingen ebenso wie die mit Schilddrüsenpräparaten behandelten nach der 9.—12. Allylformiatgabe ein. Die mit Thyreoideahormon allein behandelten und schilddrüsenlosen Kontrollen sowie die nur mit Allylformiat vergifteten Tiere zeigten in dieser Zeit noch einen guten Allgemeinzustand. Sie wurden aber, um als verwertbare Kontrollen zu dienen, getötet.

Die Obduktion ergab makroskopisch nur bei den schilddrüsenlosen mit Allylformiat vergifteten Tieren einen eindrucksvollen Befund. Die Lebern dieser Tiere waren nämlich durchwegs klein, ihre Konsistenz sehr weich, schlapp, die Ober- und Schnittfläche erwies sich feingehöckert, die Farbe der Leber in ihrer Gesamtheit gelb. Dieser Befund sei deswegen erwähnt, weil er an die Leber bei akuter gelber Atrophie erinnert, worauf wir später noch zurückkommen. Die Herzen zweier solcher Tiere erschienen groß, die Schnittfläche feucht, glänzend, ödematös, Die Organe der übrigen Tiere wiesen makroskopisch keine pathologischen Veränderungen auf. Da das Allylformiat vor allem eine seröse Entzündung der Leber hervorruft, während andere Organe nur selten sichtbar erkrankt sind, wandten wir unser Augenmerk bei der histologischen Untersuchung vor allem der Leber zu.

Die Lebern der mit Allylformiat allein behandelten Kontrollen boten, wie bei der sehr niederen Dosierung und nach der kurzen Zeit der Verabreichung zu erwarten war, ein vor allem bei der Übersicht kaum von der Norm abweichendes Bild. Abb. 1 zeigt die Leber mit normalem Läppchenbau, von einer Destruktion kann nicht die Rede sein, die Periportalfelder sind nur bei einem Teil der Tiere vergrößert, in ihrem Bereiche besteht mäßige Rundzelleninfiltration, beginnende Gallengangsproliferation und gelegentlich Bindegewebswucherung. Erst bei starker Vergrößerung sieht man die Capillaren etwas erweitert, in ihrem Bereiche ist die seröse Entzündung angedeutet, die Capillarmembranen etwas verdickt und abgehoben, die *Kupffer*schen Sternzellen in ihrem Bereiche etwas gequollen und vermehrt. Die *Disse*schen Räume sind an diesen Stellen sichtbar, doch nicht übermäßig weit. Nur ausnahmsweise finden sich nekrotische Zellen, sehr vereinzelt und nicht regelmäßig kleine Blutseen. Im allgemeinen scheint es, als ob die Giftgaben zu klein gewesen seien, einen schweren bleibenden Schaden anzurichten und die Leber des normalen Tieres sehr wohl imstande sei, so kleinen Giftmengen genügend Widerstand entgegenzusetzen, um sich von einer Giftgabe zur anderen zu erholen und den geringen Schaden jedesmal sehr bald zu beheben. Auch *Eppinger* weist

darauf hin, daß sich Tiere nach mehrfacher, auch höherer Allylformiatgabe immer wieder erholen und oft die anatomischen Veränderungen nicht viel hochgradiger als nach einmaliger Vergiftung sind [1].

Abb. 2 zeigt die Übersichtsaufnahme einer Leber nach Kombination von Allylvergiftung mit Schilddrüsenhormon. Auch hier kam es noch zu keiner schweren Destruktion des Parenchyms, der Läppchenbau der Leber ist noch erhalten, die Periportalfelder sind nicht wesentlich vergrößert, zeigen aber beträchtliche Rundzelleninfiltration, gelegentlich Bindegewebsvermehrung und Gallengangsproliferation. Was hier gegenüber Abb. 1 schon bei schwacher Vergrößerung auffällt, sind

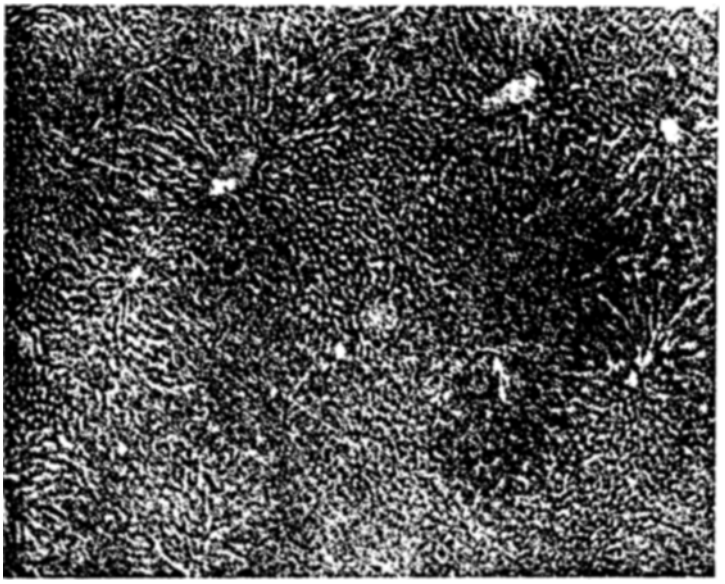


Abb. 1 Übersichtsaufnahme der Leber bei leichter Allylformiatvergiftung. Vergr. 1 : 50. Läppchenbau erhalten, keine Destruktion, geringgradige Vergrößerung der Periportalfelder, seröse Entzündung nur angedeutet.

die prall gefüllten hyperämischen Gefäße und die starke Erweiterung der Capillaren. Die Leberzellbalken erscheinen verschmälert, atrophisch, so daß stellenweise nur niedrige Doppelreihen zu sehen sind. Hier beginnt auch bereits die Dissoziation der Leberzellen (Abb. 2). Bei starker Vergrößerung (Abb. 3) sieht man die Ursache dieser Veränderung an den Leberzellen, die hochgradige ausgeprägte seröse Entzündung, die ein schweres pericapilläres Ödem, das mit Aufquellung, Verdickung und Abhebung der Capillarmembran von der Parenchymzelle einhergeht. Die *Disse*schen Räume sind außerordentlich weit, erfüllt mit einer durch Eosin gut färbbaren schollígen, wahrscheinlich eiweißreichen Masse. Die *Kupffer*schen Sternzellen sind mit der Capillarwand abgehoben, gequollen, mit teilweise bläschenförmigen, manchmal pyknotischen Kernen, ein Zeichen dafür, daß die Endothelien zugrunde zu gehen beginnen. Ausgedehnte Nekroseherde sind nirgends feststellbar, doch sehen wir gelegentlich Bereiche, in denen Gruppen von einigen atrophischen Leberzellen

[1] Um das klassische Bild der chronischen Allylformiatvergiftung mit schweren Leberschäden zu erhalten, wird die doppelte Dosis Monate hindurch verabreicht.

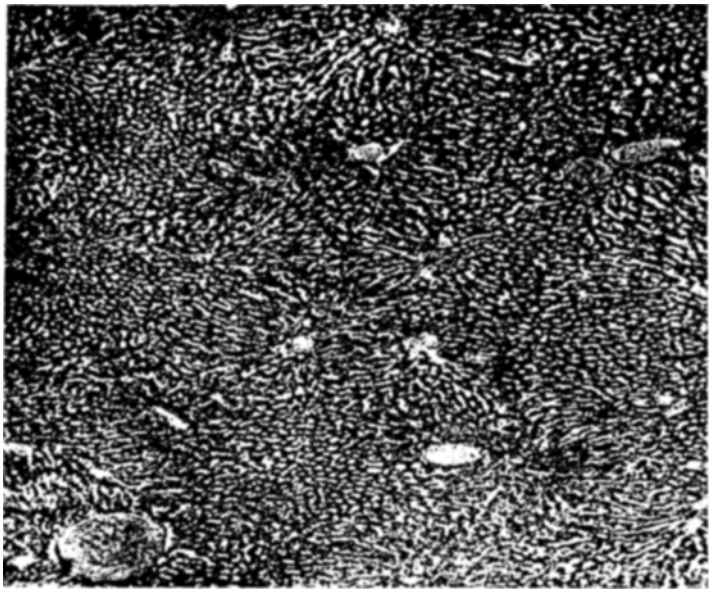


Abb. 2. Übersichtsaufnahme der Leber einer hyperthyreotischen, mit Allylformiat vergifteten Leber. Vergr. 1 : 50. Struktur erhalten, abnorm starke Erweiterung der Capillaren, Atrophie und beginnende Dissoziation der Leberzellbalken.

Abb. 3. Stark ausgeprägte seröse Entzündung mit Atrophie und beginnender Dissoziation der Leberzellen in der Leber hyperthyreotischer mit Allyl vergifteter Tiere. Vergr. 1 : 430.

vorhanden sind, die keine Kernfärbung mehr aufweisen. Auch werden Blutseen in diesen Lebern häufiger angetroffen als bei der reinen Allylformiatvergiftung, doch nehmen sie nirgends größere Ausdehnung an. Bei einigen Schnitten fallen zahlreiche kleine Inseln von dicht beisammen liegenden kleinen Zellen mit ovalen, bläschenförmigen Kernen auf. Es scheinen dies junge Reticulumzellen zu sein, die in die Leberzelldefekte einwachsen, die Lücken ausfüllen, Zeichen intensiven Reparationsbestrebens in diesen Lebern. Was noch bei einigen Schnitten ins Auge fällt und erwähnenswert erscheint, sind, wie Abb. 4 zeigt, in der Umgebung der Periportalfelder liegende Gruppen von sehr großen, gut färbbaren Leberzellen,

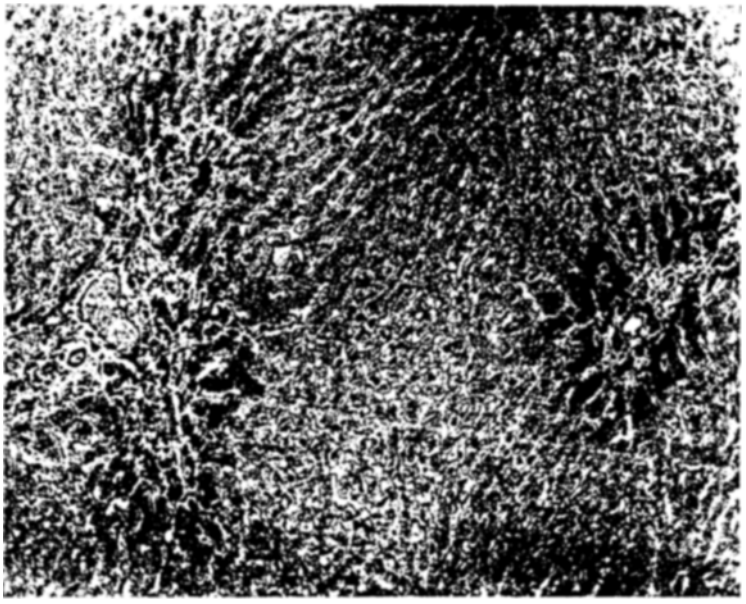


Abb. 4. Leberzellregenerate in der Umgebung der Periportalfelder. In diesen Rundzelleninfiltrate und beginnende Bindegewebswucherung. Hyperthyreotische, allylvergiftete Ratte. Vergr. 1 : 97.

mit großen Kernen, wie sie auch bei der Kombination der Allylformiatvergiftung mit Lactoflavin *(Albrich* und *Beiglböck)* und mit Nicotinsäureamid *(Beiglböck* und *Bertschinger)* beobachtet und als junge regenerierende Leberzellen aufgefaßt wurden.

Auch ein Teil der mit Thyroxin allein behandelten Tiere weist Leberschädigungen auf, doch in einem ungleich geringeren Ausmaße als die zusätzlich mit Allylformiat vergifteten Tiere. Bei allen Lebern findet sich eine mehr oder minder starke Hyperämie. Bei einigen Schnitten ist auch die seröse Entzündung angedeutet, die Erweiterung der *Disse*schen Räume ist jedoch geringgradig, der Capillarschaden nur an wenigen Stellen stärker ausgeprägt. Sehr selten beobachtet man einzelne kernlose nekrotische Zellen. Nur in 2 Lebern wurde beginnende Dissoziation und Blutaustritt aus den Capillaren beobachtet. Die Ursache dieser relativ geringen Veränderung, die im Gegensatz zu den schweren Schäden in der Basedowleber steht, ist wohl durch die kurze Versuchsdauer, niedere Dosierung und durch die Tiergattung, die, wie aus dem Schrifttum hervorgeht, wenig auf Thyroxin anspricht, erklärt.

Wie schon die makroskopische Betrachtung hatte vermuten lassen, bot die Leber der schilddrüsenlosen mit Allylformiat vergifteten Ratten ein ganz anderes, außerordentlich eindrucksvolles Bild (Abb. 5). Von einer Struktur der Leber kann hier nicht mehr die Rede sein. In 30—80% des gesamten Leberparenchyms einnehmende dichte Nekrosemassen sind noch vereinzelte ungeordnete Leberzellhaufen eingebettet, die keinerlei Struktur oder Läppchenbau mehr aufweisen. Die Zellen dieser Parenchymreste zeigen Zeichen des beginnenden Verfalles. Ihre Kerne zeigen alle Stadien der Degeneration, Kernwandhyperchromasie, Karyorhexis, Pyknose, ihr Plasma ist parenchymatös oder fettig degeneriert, die Zellgrenzen sind verwaschen. An den Grenzen zwischen Nekrose und Parenchym finden sich

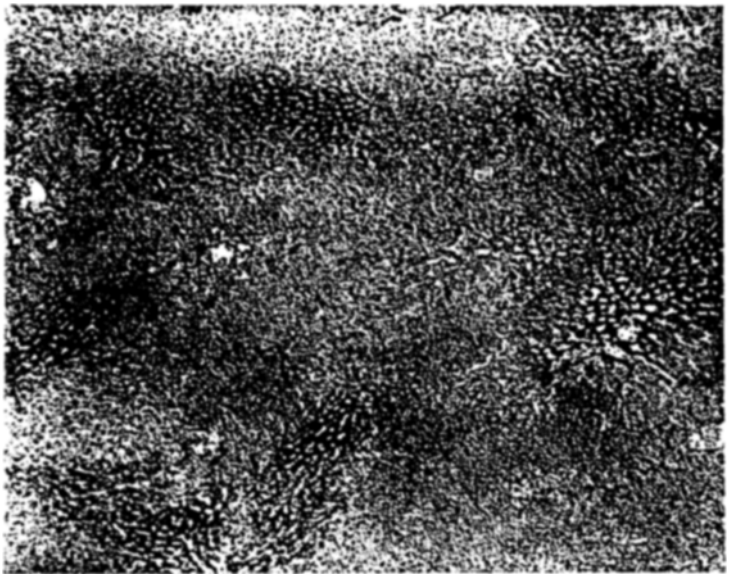


Abb. 5. Übersicht der Leber einer schilddrüsenlosen, mit Allylformiat vergifteten Ratte. Vergr. 1 : 50. Ausgedehnte Nekrose mit vereinzelten Leberzellinseln.

ausgedehnte Blutungen. Die Capillarschädigung in den erhaltenen Parenchymresten ist stellenweise ausgeprägt, doch nirgends so stark wie bei den hyperthyreotischen vergifteten Tieren. Wie Abb. 6 zeigt, finden sich innerhalb der ausgedehnten Nekrosefelder neben den Leberzellhaufen auch Reste periportaler Felder, die Gallengangsproliferation aufweisen. Dies muß besonders deswegen auffallen, weil andere Reparationsvorgänge, wie Bindegewebswucherung und Leberzellregenerate vermißt werden.

Bei den nicht vergifteten schilddrüsenlosen Kontrollen fand sich ein recht uncharakteristisches Bild. Bei allen Tieren zeigte sich eine oft beträchtliche Hyperämie mit gelegentlicher brauner Atrophie und Verfettung im Läppchenzentrum, doch konnte sonst kein pathologischer Befund erhoben werden.

Die Untersuchung des Herzens ergab bei den mit Allylformiat allein behandelten Tieren keine pathologischen Veränderungen, während bei den unvergifteten schilddrüsenlosen Tieren wie in der Leber eine beträchtliche Hyperämie, bei einigen Tieren auch ein leichtes interstitielles Ödem und beginnende Degeneration, undeutliche Querstreifung, trübe Schwellung und stellenweise schlechte Kernfärbung

beobachtet wurde. Auch die mit Thyroxin behandelten Tiere zeigten degenerative Veränderungen des Herzmuskels, doch war hier zum Unterschied von den thyreoidektomierten Tieren keine Hyperämie und kein Ödem vorhanden, sondern, allerdings nicht regelmäßig, interstitielle herdförmige und diffuse Rund- und Spindelzellinfiltration. Nur ausnahmsweise wurde fleckförmiges Ödem beobachtet. Im allgemeinen waren die Veränderungen aber nur angedeutet, während die zugleich mit Allylformiat behandelten Tiere viel schwerere Schäden aufwiesen. Es ist nun auffallend, daß die schilddrüsenlosen und die hyperthyreotischen mit Allyl behandelten Tiere außerordentlich ähnliche Herzmuskelschäden aufweisen, was im

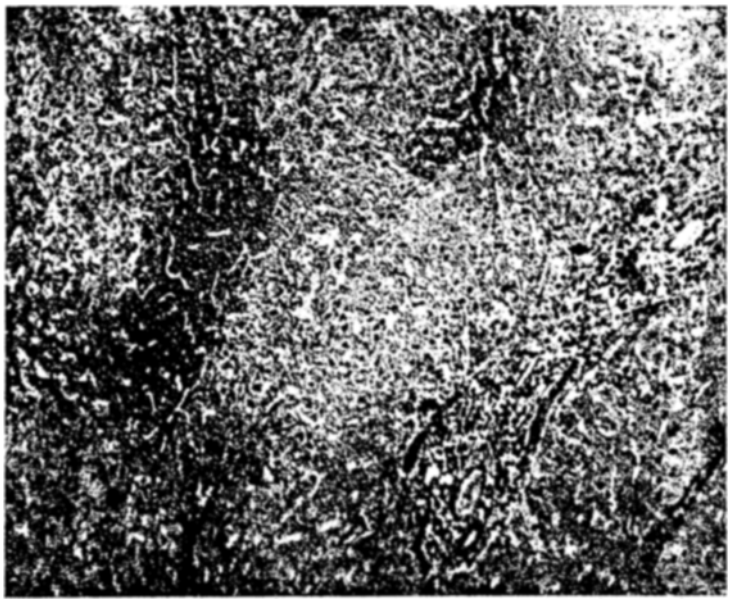


Abb. 6. Leber eines schilddrüsenlosen, mit Allylformiat vergifteten Tieres. Vergr. 1 : 97. Innerhalb der Nekrose Leberzellhaufen und Rest eines Periportalfeldes mit Gallengangsproliferation.

starken Gegensatz zu den Leberveränderungen steht. Bei beiden Gruppen fallen Bezirke mit starkem interstitiellem Ödem auf, das die Herzmuskelfasern weit auseinanderdrängt und zur Distanzierung der verdickten Capillaren von den Muskelzellen führt. Diese Abdrängung der Capillaren führt nach *Eppinger* zur schlechten Sauerstoffversorgung und man findet nun auch alle Degenerationszeichen von der Trübung bis zum Zerfall der Herzmuskelfasern. Bei beiden Gruppen findet man interstitielle Rundzelleninfiltrate, die teils mehr diffus, teils in Knötchenform angeordnet sind, stellenweise subendokardial liegen und vor allem bei den hyperthyreotischen Tieren schon in Schwielen übergehen. Diese histologischen Herzschäden, die eigentlich nicht mehr im Rahmen dieser Arbeit liegen, seien deswegen erwähnt, weil die Gleichartigkeit der Herzschäden schilddrüsenloser und hyperthyreotischer Tiere nach Schädigung des Organismus mit einem Capillargift im Gegensatz zu den charakteristischen Leberveränderungen stehen, die sich in typischer Weise voneinander unterscheiden. Diese Tatsache könnte wohl für eine spezifische und spezielle Funktion des Schilddrüseninkretes für die Leber oder vielleicht für die Epithelzelle an sich sprechen. Allerdings darf nicht — worauf in letzter Zeit

besonders *Albrich* hinweist — vergessen werden, daß der verschiedene Bau des Capillarsystems ganz verschiedene Abwehrreaktionen zur Folge hat, so daß es im Herzen vor allem die Capillare selbst ist, die sich gegen eine Schädigung zur Wehr setzt und mit ihr vor allem das Bindegewebe reagiert, während in der Leber vor allem die Parenchymzelle selbst die „Aufräumungsarbeit" leistet und so bei Schädigungen funktionell viel mehr beansprucht wird.

Über die ebenfalls sehr charakteristischen Nierenveränderungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Fassen wir die Ergebnisse der histologischen Untersuchung zusammen, so ergibt sich: Die von uns verwendete Menge Allylformiates genügte beim normalen Tier während der kurzen Zeit der Verabreichung nicht, um schwerwiegende „chronische" Veränderungen in der Leber hervorzurufen. Es konnte regelmäßig lediglich ein Capillarschaden und geringgradige Rundzelleninfiltration in den Periportalfeldern festgestellt werden. Nur bei einem Teil der Fälle fand sich beginnende Bindegewebswucherung und Gallengangsproliferation, ausnahmsweise nur geringgradige Dissoziation der Leberzellbalken, einige nekrotische Zellen, vereinzelt kleine Blutseen. Auch die mit Schilddrüsenpräparaten allein behandelten Tiere zeigten außer Hyperämie, geringgradigem Capillarschaden und degenerativen Erscheinungen keine höhergradigen pathologischen Veränderungen der inneren Organe, da die kurze Zeit unserer Versuchsdauer und die niedere Dosierung im allgemeinen nicht genügt, um bei Ratten schwere anatomische Veränderungen zu erhalten. Die Thyreoidektomie hat im Tierexperiment, wie auch aus dem Schrifttum hervorgeht, keine charakteristischen histologischen Veränderungen zur Folge. Kleine Allylformiatdosen bewirken hingegen bei hyperthyreotischen Tieren eine beträchtliche Verstärkung der serösen Entzündung, worauf bereits *Eppinger* hinwies. Schilddrüsenpräparate verstärken also die Allylformiatwirkung auch in Dosen und nach einer Zeit, in der jeder der beiden Stoffe für sich allein verabreicht, noch keine schweren Schäden hervorruft. Wir konnten mit dieser Kombination ein der von *Rössle* geschilderten Basedowleber sehr ähnliches Bild hervorrufen, allerdings fehlte auch bei unseren Tieren ausgedehnter Zerfall des Parenchyms. Auffallend war, daß Leberzellregenerate in diesen Lebern besonders reichlich ausgebildet waren und die Reparationsbestrebungen der Leber deutlicher sichtbar wurden als bei reiner Allylformiatvergiftung. Zum gleichen Zeitpunkt findet sich hingegen bei den schilddrüsenlosen vergifteten Tieren vollkommene Destruktion der Leber, deren überwiegender Anteil aus dichten Nekrosemassen besteht, in die einzelne Parenchymreste mit degenerierenden Zellen und einzelne Periportalfelder mit reger Gallengangsproliferation eingebettet liegen. Es finden sich weder Leberzellregenerate noch Reparationsbestrebungen in Form von Bindegewebswucherung oder Proliferation des retikuloendothelialen Apparates. Man hat den Eindruck, daß das Gift hier auf eine Leber trifft, die der Schädigung nicht den geringsten Widerstand entgegen-

setzt, die keinerlei Resistenz und weder Regenerations- noch Reparationskraft mehr besitzt. Während die Leber des hyperthyreotischen Tieres schon frühzeitig beginnt, noch kaum sichtbare Defekte durch regenerierende Leberzellen, Bindegewebe und Proliferation des Retikuloendothels zu ersetzen, finden wir hier nirgends das Bestreben, die Nekrose durch neues Gewebe zu verdrängen. Erstaunlich ist zunächst die ziemlich beträchtliche Wucherung der Gallengänge, die einen deutlichen Gegensatz zur fehlenden Regenerationsbereitschaft der Parenchymzelle darstellt. Wir möchten diese Tatsache als neuerlichen Beweis dafür ansehen, daß die Gallengangswucherung nichts mit der Neubildung von Leberzellen zu tun hat, daß es sich um Sprossungen präformierter Gallengänge *(Eppinger)* und nicht um umgestaltete Leberzellbalken handelt. Im ganzen erinnert das eben besprochene Bild nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch an jenes der akuten Leberatrophie des Menschen.

Eppinger war es, der sich schon 1918 die Frage vorlegte, warum die erkrankte Leber eines bestimmten Individuums einmal ein enormes Regenerationsvermögen aufweist, während ein andermal der degenerative Prozeß siegt und das Organ binnen kürzester Zeit schwer atrophiert. Wohl muß auf die Qualität der Noxe Rücksicht genommen werden, doch scheint es oft so, als ob dasselbe krankmachende Agens ganz verschiedene schwere Krankheitsbilder zur Folge hätte und allzuoft scheint die Qualität des betroffenen Individuums, Konstitution und Disposition ausschlaggebend zu sein. *Eppinger* dachte bei diesen Erwägungen besonders auch an das Bild der akuten gelben Leberatrophie, dem höchsten Grad einer Organatrophie, bei der gleichsam plötzlich die Regenerationsfähigkeit des Organs verloren geht. Er beobachtete bei solchen Fällen sehr verkleinerte und histologisch schwer geschädigte Schilddrüsen. Tierversuche ergaben, daß die zu dreiviertel resezierte Leber von normalen *(Ponfick)* und in gleicher Weise auch von mit Schilddrüsenextrakt gefütterten *(Eppinger)* Kaninchen in kurzer Zeit wieder zu einem mächtigen Gebilde heranwächst, während thyreoidektomierte Tiere sämtlich kurz nach der Operation eingehen. *Eppinger* bringt dies mit der mangelhaften Regenerationsfähigkeit der Leber im schilddrüsenlosen Organismus in Zusammenhang. *Mann* und *Magath* weisen später anläßlich ihrer Studien über die Frage der Leberregeneration ebenso darauf hin, daß Zufuhr von Schilddrüsensubstanz die Regeneration der Leber fördert, daß sie einen außerordentlich günstigen Einfluß auf ihre Regenerationskraft ausübt. Daß es nicht nur die Leber allein ist, deren Regeneration durch die Schilddrüse beeinflußt wird, zeigen klinische Beobachtungen *Eppingers*, denen zufolge die schlechte Heilungstendenz mancher Wunden anscheinend auf ein zu wenig des regenerationsfördernden Schilddrüsenhormons zurückzuführen ist, wobei es hier vielleicht nicht so sehr auf eine allgemeine Unterfunktion der Schilddrüse ankommt, sondern auf eine rein lokale Hemmung der Zufuhr zur Wundregion selbst. Örtliche Gabe von Schilddrüsenpräparaten bewirken bei solch schlecht heilenden Wunden neben einer ausgedehnten Granulation vor allem auch starke Proliferation des Epithels. Im Zusammenhang damit sei an die alten Experimente *Walters* erinnert, nach denen schilddrüsenlose Tritone die verlorenen Extremitäten schlecht zu regenerieren vermögen. Auch die Beschleunigung der Regeneration cornealer Epithelien durch Thyreoideazufuhr und die verzögerte Heilung experimentell erzeugter Cornealdefekte beim schilddrüsenlosen Tier *(Minowada)* sei erwähnt. *Overbeck* und Mitarbeiter konnten wie auch *Jeney* zeigen, daß Knochenmarksexplantate durch Zusatz wirksamer Leberpräparate eine Tätig-

heitssteigerung zeigen. Es findet sich jedoch keinerlei Regenerationsvermögen, wenn man zu diesem Versuch das Knochenmark oder Serum schilddrüsenloser Tiere verwendet, wie auch nach Hypophysektomie aplastisch erscheinendes Knochenmark, das auf verschiedene Reize nicht mehr anspricht, prompt auf Schilddrüsenpräparate reagiert. *Sternheimer* stellt in einer mir leider nur im Referat zugänglichen Arbeit nach Thyroxinzufuhr in der Leber Wachstumsveränderungen im Sinne gesteigerten Wachstums fest.

In diesen, die regenerationsfördernde Wirkung der Schilddrüse naheliegenden Tatsachen sehen wir die Erklärung für das Ergebnis unserer Versuche. Im schilddrüsenlosen Organismus scheint die Resistenz der Leberzelle außerordentlich herabgesetzt zu sein, es fehlt ihr daher die Kraft, den durch Allylformiat gesetzten Schaden zu reparieren ehe die nächste Schädigung sie trifft. (Ob der bei fehlender oder mangelhafter Schilddrüsenfunktion allgemein herabgesetzte Stoffwechsel dafür verantwortlich ist, soll hier nicht zur Diskussion gestellt werden.) Die Resistenzlosigkeit der Parenchymzelle bewirkt, daß sie den durch die primäre Capillarläsion gesetzten Schädigungen, der behinderten Rückresorption des ausgetretenen Plasmaeiweiß, der Anhäufung von Stoffwechselschlacken, der rein mechanischen Zerwühlung und der schlechten Sauerstoffversorgung nicht standzuhalten vermag und nach kurzer Zeit der völligen Zerstörung anheimfällt. Die normale und die Leber des hyperthyreotischen Tieres beantwortet trotz des schweren Capillarschadens der letzteren die Schädigung mit Regenerationsbestrebungen und sofortiger Reparation. Es dürfte der Schilddrüse also nicht nur ein Einfluß darauf zustehen, ob die Capillarmembranen leichter oder schwerer für das Blutplasma durchgängig werden, sondern auch darauf, welche Widerstandskraft die Parenchymzelle selbst dem durch eine primäre Capillarläsion gesetzten Schaden zu leisten vermag.

Wir sehen also, daß die Schilddrüsenfunktion eine sehr bedeutende Rolle spielt, besonders dann, wenn die Leber genötigt ist, sich gegen eine Schädigung zur Wehr zu setzen. Daß ihre hochgradige Überfunktion, richtiger vielleicht Dysfunktion in der Leber des Menschen schwerste Zerstörung zur Folge hat zeigte *Rössle,* daß auch ihr Fehlen bei gleichzeitiger andersartiger Schädigung einen mindestens gleichschweren Untergang des Leberparenchyms zur Folge haben kann, glauben wir wahrscheinlich gemacht zu haben. Wie diese Gegensätze vereinbar sind, ist derzeit wohl nicht zu klären. Daß aus dem Tierexperiment Schlüsse auf die menschliche Pathologie nur mit größter Vorsicht zu ziehen sind, sei vor allem betont. Gerade der Umstand, daß es bisher im Tierexperiment nur bei einer bestimmten Gattung und mit exzessiv hohen Dosen oder bei gleichzeitiger andersartiger Schädigung gelingt, das Bild der Basedowleber annähernd nachzuahmen, warnt allein schon vor diesem Fehler. Weiter wäre zu erwähnen, daß es derzeit noch keineswegs sicher steht, ob das Thyroxin oder auch das Elityran tatsächlich imstande ist, experimentell das Gesamtbild

des Basedow hervorzurufen und nicht nur einzelne Symptome desselben. Unter anderen vertritt vor allem *Mansfeld* die Ansicht, der M. Basedow sei nicht als Überfunktion, sondern als Dysfunktion der Schilddrüse aufzufassen und die Überproduktion des Thyroxin sei, wenn überhaupt, dann nur ein Bruchteil der für das gesamte Krankheitsbild ätiologischen Momente. Macht man trotz dieser Erwägungen die Überproduktion von Thyroxin zumindest für die Leberveränderungen bei M. Basedow verantwortlich, so scheint seine langanhaltende und intensive Einwirkung schließlich zu einem derart schweren Capillarschaden zu führen, daß schließlich auch eine an sich resistente Leberzelle dem Schaden nicht mehr standhalten kann und der Zerstörung anheimfällt, während ein ähnlicher Zerfall der Leber im schilddrüsenlosen Organismus bei zusätzlicher Zufuhr eines Capillargiftes durch totale Resistenzlosigkeit und Regenerationsunfähigkeit der Leberzelle selbst zustande kommt. Hierzu sei eine Beobachtung *Kasterts* erwähnt, der ausgedehnte Zerstörung nach Thyroxinzufuhr nur bei einem schilddrüsenlosen Tier sah.

Steht man wie *Eppinger* auf dem Standpunkt, daß der Icterus catarrhalis als eine milde Form der akuten Leberatrophie anzusehen ist, dann könnte aus den vorangegangenen Versuchsergebnissen geschlossen werden: Bei der akuten Leberatrophie ist nicht nur ein stärker einwirkendes Gift als Ursache dafür anzusehen, daß hier die Leber anscheinend widerstandslos der Atrophie anheimfällt, sondern es wäre möglich, daß der Unterschied auch in der verschiedenen Reaktion der Leber auf die einsetzende seröse Entzündung zu suchen ist. Ob die Schilddrüsentätigkeit hier eine mitwirkende oder vielleicht maßgebende Rolle spielt, wäre erwägenswert.

Zusammenfassung.

Es werden normale, schilddrüsenlose und mit Thyroxin gefütterte Tiere mit kleinen Dosen Allylformiat vergiftet. Die histologische Untersuchung der Leber ergibt, daß Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten die durch Allylformiat hervorgerufene seröse Entzündung der Leber verstärkt, aber anscheinend die Regeneration fördert, während die Leber des schilddrüsenlosen Tieres schwerste Zerstörung, vor allem ausgedehnte Nekrose und das Fehlen jeglicher Regenerationsbestrebung aufweist. Es wird auf die regenerationsfördernde Wirkung der Schilddrüse hingewiesen und gewisse Analogien hinsichtlich der Histogenese und Ätiologie der menschlichen akuten Leberatrophie in Erwägung gezogen.

Schrifttum.

Albrich: Erg. inn. Med. **63**, 264 (1943). — *Albrich* u. *Beiglböck:* Arch. inn. Med. **34**, 145 (1941). — *Beiglböck* u. *Bertschinger:* Wien. klin. Wschr. **1943 I**, 349. —

Beiglböck u. *Spiess-Bertschinger:* Erscheint in Virchows Arch. **1944** u. Z. klin. Med. **1944**. — *Bensen:* Virchows Arch. **170**, 229 (1902). — *Boyksen:* Virchows Arch. **293**, 342 (1934). — *Eppinger:* Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 289. — *Eppinger* u. *Hofer:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **31**, 12 (1918). — *Erdheim:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1906). — *Fahr* u. *Kuhle:* Virchows Arch. **233**, 286 (1921). — *Farrant:* Brit. med. J. **2**, 2760 (1913). — *Gaillard, Overbeck* and *Than Hong Yam:* Arch. internat. Pharmacodynamie **64**, 33 (1940). — *Gerlei:* Ann. d'Anat. path. **10** (1933). — *Habán:* Beitr. path. Anat. **95**, 573 (1935). — *Heinlein* u. *Dieckhoff:* Virchows Arch. **297**, 252 (1936). — *Jeney: J.* of exper. Med. **46**, 689, 839 (1927). — *Kastert:* Virchows Arch. **302**, 728 (1938). — *Kishi:* Virchows Arch. **176**, 260 (1904). — *Klein:* Virchows Arch. **301**, 736 (1938). — *Mann* and *Magath:* Amer. J. Physiol. **65**, 403 (1923). — *Mansfeld:* Die Hormone der Schilddrüse. Basel: Benno Schwabe, & Co. 1943. — *Minowada:* Zit. nach *Abelin:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1. Berlin 1930. — *Oettel* u. *Franck:* Z. exper. Med. **110**, 535 (1942). — *Overbeck:* Acta brevia neerl. Physiol. **7**, Nr 2/3 (1937). — *Overbeck, Gaillard* u. *Jough:* Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 71. — *Ponfick:* Virchows Arch. **118**, 209 (1889); **119**, 193 (1890); **138**, 81 (1895). — *Rake* and *Eachern:* Amer. Heart J. 8, 19 (1932). — *Rappaport* u. *Gottdenker:* Biochem. Z. **258**, 460 (1933). — *Repetto:* Ann. ital. Chir. **15**, 701 (1936), — *Rössle:* Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — *Roller:* Unveröffentlichte Arbeit. — *Schlönvoigt:* Extrait du Bull. de l'Acad. Polon. **1936**. — *Schönholzer:* Beitr. path. Anat. **97**, 526 (1936). — *Segre* u. *Cantoni:* Z. Kreislaufforsch. **25**, 666 (1933). — *Sternheimer:* Zbl. ges. inn. Med., Kongr. **109**, 23 (1942). — *Takane:* Virchows Arch. **259**, 737 (1926). — *Walter:* Roux' Arch. **31**, 91 (1911).

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. *A. W. Fischer*].)

Zur Frage der Cancroide des Magens.

Von

Dr. **Horst Reich.**

Assistent der Klinik.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. August 1943.)

Die Frage nach der Entstehung epidermoidaler Umwandlung in Organen, die mit Zylinderepithel ausgekleidet sind, interessiert seit langem. Nicht selten findet sich auf dem Boden einer solchen Umwandlung krebsige Entartung und man hat dann allgemein von „heterologen oder heterotopen" Cancroiden gesprochen.

Derartige, aus ortsfremdem Epithel zusammengesetzte Blastome wurden beobachtet im Uterus, in den Lungen und Bronchien, in der Gallenblase, in der Schilddrüse, im Pankreas, in den abführenden Harnwegen, schließlich in der Nasen- und Kehlkopfschleimhaut. Diese Geschwülste können dabei die Form reiner Plattenepithelcarcinome haben, aber auch aus Platten- und Zylinderepithel gemischt sein. Letztere hat man nach *Herxheimer* Adenocancroide genannt.

Am Magen-Darmkanal sind derartige Geschwülste bisher nur selten beobachtet worden. Was besonders den Magen anlangt, so hat man auch hier einige Cancroide und Adenocancroide gefunden. Eine Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle von Cancroid und Adenocancroid des Magens findet sich bei *Konjetzny* (vgl. Lit.). Danach sind 6 Fälle von primärem, reinem Cancroid und 7 Fälle von Adenocancroid des Magens beobachtet worden. Die genaue Durchsicht der Originalmitteilungen der Cancroidfälle ergibt, daß lediglich 4 Fälle, die *Rörig, Eppinger, Calderara* und *Azevedo-Villela* beschrieben, als echte Cancroide anzusprechen sind. Die restlichen 2 Fälle *(Kaufmann, Rolleston)* scheiden als reine Magencancroide aus. In dem einen Falle handelt es sich um ein Übergreifen vom Oesophagus auf den Magen. Im anderen Falle ist die metastatische Entstehung im Magen nach tiefsitzendem Ösophaguscancroid wahrscheinlicher. Mithin dürften nur 4 Beobachtungen bleiben, die man als echte Magencancroide ansprechen kann. Ihre Genese wird entweder offen gelassen oder mit einer Metaplasie der Magenschleimhaut in Zusammenhang gebracht.

Über die Genese der heterologen Cancroide im allgemeinen besteht auch heute noch keine einheitliche Auffassung. Den Anstoß zu eingehenderen Untersuchungen über das eigenartige Vorkommen von Plattenepithel in zylinderepithelialen Schleimhäuten, insbesondere auch krebsig entartet, gab wohl die Arbeit *Virchows* „Über Pachydermia laryngis". Man nahm danach an, daß chronische Reizzustände für die Epithelumwandlung, z. B. in Nase und Kehlkopf oder auch Vagina, Urethra, verantwortlich zu machen sind. Dies trifft wohl sicher für viele Fälle zu. Das Vorkommen von Plattenepithel im Magen-Darmkanal ist jedoch damit nicht eindeutig erklärt. Diese Befunde veranlaßten *Posner*, vom Gesichtspunkt der Keim-

blattlehre Untersuchungen darüber anzustellen, inwieweit auch Schleimhäute endomesodermaler Herkunft epidermisieren können. In der menschlichen Pathologie ließ sich jedoch dafür ein exakter Beweis nicht erbringen. Befunde von Cancroid im Corpus uteri, in der Lunge, in der Harnblase führt er auf ektodermale Keime im Sinne *Cohnheims* zurück. Lediglich in der vergleichenden Anatomie der Säugetiere fand er eine Stütze für seine Annahme, daß auch zylinderepitheliale Schleimhäute des Endomesoderms epidermisieren können. Als Beispiel führt er die niedersten Säugetiere an (Beuteltiere, Faultier, Schuppentier), bei denen sich starke Hornschichten in Form von Platten auch in den untersten Magenteilen finden, die sicher endomesodermaler Herkunft sind. Wenn auch bei den genannten Tieren der Magen in Ermangelung eines Gebisses zur Zerkleinerung der Nahrung die Kaufunktion übernimmt, mithin die Hornschichten als Zahnersatz einen zweckmäßigen Anpassungsvorgang der Natur darstellen, so bleibt doch die bemerkenswerte Tatsache, daß sich diese Verhornung auch außerhalb des Ektoderms, in den erwähnten unteren Magenportionen, sicher nachweisen läßt. *Posner* zieht daraus die Schlußfolgerung, daß die Lehre von der Spezifität der Keimblätter kein ausnahmslos gültiges biologisches Grundprinzip sei. Innerhalb des genossenschaftlichen Verbandes der Elemente des Körpers *(Virchow)* seien fort und fort Momente am Werke, die eine Anpassung an neue Lebensumstände bedingen würden, und die den einzelnen Elementen innewohnenden Kräfte würden auch offenbar zur Erfüllung ungewöhnlicher Forderungen befähigt sein. Diesem Erklärungsversuch ist in der Folgezeit, besonders von *Borrmann*, widersprochen worden.

Die Ansichten über die Entstehung der heterologen Cancroide schwanken zwischen Metaplasie und Keimversprengung. Da es an dieser Stelle zu weit führen würde, im einzelnen auf diese Theorien einzugehen, verweisen wir auf die einschlägigen Arbeiten von *Lubarsch, Herxheimer, Borrmann-Bödecker.* Man stützt sich einerseits auf das Vorkommen von Plattenepithelinseln im Magen und Uterus, worauf *Nauwerck* hinwies, und glaubt, daß auf solcher dysontogenetischer Grundlage ein Cancroid entstehen kann. Andererseits entschließt man sich zur Metaplasie und begründet dies z. B. mit der Beobachtung, daß in der Gallenblase Plattenepithel aus Zylinderepithel metaplastisch entstehen kann *(Lubarsch).* Dafür würden auch die Experimente *Fütterers* sprechen (nach *Konjetzny*), der im Kaninchenmagen durch mechanische Reize ebenfalls Plattenepithel entstehen sah.

Es läuft im allgemeinen auf die Formulierung *Borsts* hinaus, die zwischen Metaplasie und embryonalen Keimen vermittelt, beide Möglichkeiten je nach Lage des Falles zuläßt.

Die Umwandlung des Muttergewebes kann embryonal und postfetal erfolgen, letztere z. B. im Verlauf chronisch-entzündlicher Vorgänge. Dabei hebt *Borst* hervor, daß solche metaplastisch differenzierten Gewebe die besondere Neigung zeigen, noch weiter abzuarten und unter Umständen in sehr bösartige Blastome übergehen können, z. B. die Cancroide aus zylinder-epithelialen Schleimhäuten, wie man dies ja auch am Magen beobachtet.

Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen wenden wir uns nunmehr zur Schilderung einer höchst eigenartigen Beobachtung, für die wir in der Magenpathologie keinen Parallelfall finden können.

Aus der Vorgeschichte sei nur erwähnt, daß es sich um einen 62jährigen Landwirt D. J., Krbl. 1295/42 handelte, der angab, daß er *schon immer magenleidend gewesen sei.* Bei Vermeidung von Obst und Schwarzbrot sei er etwa bis zu einem Vierteljahr vor Aufnahme in die Klinik ohne stärkere Beschwerden gewesen. Seitdem jedoch unklare Schmerzen im ganzen Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlten. Eine stationäre Untersuchung in einem anderen Krankenhaus 8 Wochen vor Aufnahme in die Klinik ergab keinen krankhaften Befund. Zunehmende Appetitlosigkeit, etwa 15 Pfund Gewichtsabnahme in kurzer Zeit.

Der Allgemeinzustand war etwas reduziert. Erheblicher Druckschmerz im linken Oberbauch mit leichter Spannung. Kein Tumor palpabel. Übrige klinische Untersuchungen ohne Besonderheiten.

Abb. 1. Ein Drittel verkleinerter polypöser Magentumor. Cancroid.

Die Röntgenuntersuchung ergab einen runden Tumorschatten an der kleinen Kurvatur in Pylorusnähe, keine Wandstarre.

Bei der in Lokalanästhesie und S.E.E. durchgeführten Operation (Prof. *Fischer*) fand sich ein walnußgroßer Tumor im Magen, der sich kaum durch eine Wandinfiltrierung bemerkbar machte. Serosa völlig glatt, ohne Einziehung. Hinter der kleinen Kurvatur an der hinteren Bauchwand und an der Leberpforte ein derbes Drüsenpaket, das sich nicht bewegen und nicht völlig resezieren läßt. Lediglich Probeexcision. Resektion und Beendigung nach *Billroth* II.

Das gewonnene Präparat, das sofort fixiert wurde, betrifft (vgl. Abb. 1) ein handflächengroßes Magenresektionsstück mit einem im Durchmesser 4 cm großen, rundlichen, ziemlich derben, polypösen Tumor von graurötlicher Farbe, der im Antrum dicht vor dem Pylorus mit einer pfennigstückgroßen Basis auf der Schleimhaut sitzt, ohne daß makroskopisch eine Infiltrierung der Magenwand zu erkennen wäre. Seine Oberfläche ist leicht höckerig, stellenweise etwas ulceriert. Die Schnittfläche zeigt ein völlig unregelmäßiges, durchflochtenes graurötliches Gewebe, das abwechselnd derbe und markige Beschaffenheit hat.

Von Interesse sind außerdem die Verhältnisse der übrigen Schleimhaut und der Magenwand. Aus Abb. 1 ist zu ersehen, daß der Fundusteil des Präparates nur

an wenigen Stellen noch eine eigentliche Schleimhaut hat. Diese Bezirke sind ausgesprochen flach, sie haben aber noch eine weiche Oberfläche von rötlicher Farbe. Im übrigen erkennt man zahlreiche, in den verschiedensten Richtungen verlaufende, narbenähnliche Rillen, zwischen denen derbere, etwas erhöhte Bezirke liegen. Eine etwa handtellergroße Stelle vor dem Tumor zeigt makroskopisch überhaupt keine eigentliche Schleimhaut mehr. Hier ist eine lederartige, von zahlreichen feinen, strahligen Rissen durchzogene Beschaffenheit der Oberfläche festzustellen. In der unmittelbaren Umgebung des Tumors werden die narbenähnlichen Einziehungen tiefer, ausgesprochene Furchen finden sich hier, zwischen denen sich warzen- und hahnenkammartige Wülste des dazwischenliegenden, auch hier derberen Gewebes finden. Dabei besteht sozusagen eine auf den Tumor gerichtete radiäre Anordnung jener Einziehungen oder Senken. Auf dem Schnitt zeigt die Magenwand an allen Stellen eine starke Verdünnung der Muskelschicht dafür eine breite, derbe, bindegewebige Zone zwischen Schleimhaut und Muskulatur

Abb. 2. Lupenvergrößerung: reines Cancroid. Die erkennbaren Lichtungen sind mit Hornmassen erfüllt.

Die zunächst angestellte histologische Untersuchung des polypösen Tumors ergab den für den Magen überaus seltenen Befund eines reinen *Cancroids:* Ein äußerst zellreiches, in Form eines großen Polypen gebautes und vorwiegend auf die Schleimhaut und Submucosa beschränktes Plattenepithelcarcinom mit sehr starker, atypischer (parakeratotischer) Verhornung. Der Tumor zeigt sehr starke Kernatypien, viele Mitosen und eine ungewöhnliche Proliferation des interstitiellen, fibrillären Bindegewebes. An seiner Oberfläche eine schmale Zone fibrinoider Ätznekrose. Nirgends adenoide Strukturen.

Nach dieser Feststellung wurde der ganze Tumor und das gesamte übrige Resektionspräparat in Serienschnitten durchuntersucht. Die mikroskopischen Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson* und mit Mucicarmin gefärbt. Es sei gleich an dieser Stelle betont, daß der Tunor überall das beschriebene Bild eines reinen Cancroids zeigt, nirgends finden sich drüsige Strukturen.

Um so überraschender war das Ergebnis der übrigen Magenteile:

Was die beet- und polsterartigen Erhebungen in der Nähe des Tumors im Antrumbereich der Vorderwand anlangt (vgl. Abb. 1), so finden wir hier — außer noch weiter unten zu beschreibenden Veränderungen — zunächst das Bild einer *chronisch-hypertrophischen und atrophischen Gastritis*. In den hypertrophischen Bezirken (gröbere Wülste), die hier vorherrschen, erkennt man unregelmäßig gewucherte Drüsenschläuche, Grübchen und Leisten. In den basalen Gebieten sind die Epithelien noch regelmäßig, die Kerne gleichgroß und basalständig, die Membrana propria schließt ab. Von der Gegend des Drüsenhalses ab jedoch wird die Epithelauskleidung oftmals mehrschichtig, wobei die Kerne nach der Mitte zu rücken, hier und dort aber auch vermehrte Kerne die Basalmembran durchbrechen.

Abb. 3. Vergrößerung 50fach. Magencancroid mit starker Bindegewebsentwicklung.

An diesen Stellen sind die Zellen polygonal, ihre Kerne intensiver gefärbt. Auch finden sich Mitosen, jedoch nicht auffällig gehäuft. Das Zwischengewebe ist durchsetzt mit zahlreichen kleinzelligen und polynukleären Elementen. In den Leistenspitzen zahlreiche papilläre Bildungen.

Die flachen lederartigen Gebiete funduswärts (vgl. Abb. 1) vom eigentlichen Tumor zeigen vorwiegend das Bild einer *chronischen atrophischen Gastritis*. Man erkennt, abgesehen von Veränderungen, auf die noch besonders eingegangen werden muß, einen fast völligen Drüsenschwund, geringe, mehr oder minder cystisch erweiterte Drüsenreste, die mit einem einschichtigen, niedrigen zylindrischen Epithel ausgekleidet sind. Im übrigen unregelmäßig gewucherte Grübchen, die verschiedentlich, besonders an der Oberfläche mehrschichtige Epithelbeläge haben, deren Kerne stärkere Färbung zeigen. Das Interstitium ist gefäßreich und etwas kleinzellig entzündlich infiltriert. Es muß noch erwähnt werden, daß auch *frischere entzündliche Veränderungen* zu finden sind, in denen eine Aufsplitterung der Drüsen vorliegt mit starker polynukleärer Exsudation im Interstitium und an der Oberfläche. Hier findet sich vielfach Grübchenwucherung ohne Basalmembran, hier und da

entstehen netzartige Strukturen. Außerdem erkennt man eine breite Bindegewebszone zwischen Schleimhaut und Muskulatur. Es finden sich hier auch fast hyaline Gebiete. Außerdem starke Infiltrierung mit Rundzellen, diffus und in Form perivasculärer Infiltrate, weniger polynukleäre Zellen.

Auffallend verdünnt ist die Muskulatur, deren Zwischengewebe bindegewebig verbreitert ist und kleinzellige Entzündungszellen enthält. Subserös ebenfalls Zunahme des Bindegewebes und entzündliche Infiltrate.

Die bisher beschriebenen Veränderungen an den Drüsen würde man mit *Konjetzny* u. a. noch zu den gutartigen, atypischen Epithelwucherungen im Rahmen entzündlicher Vorgänge rechnen können. Der Vergleich mit Bildern, die man beim papillomatösen und adenomatösen Carcinom findet, liegt jedoch nahe, worauf insbesondere *Konjetzny* hinweist.

Wir können jedoch noch weitergehende pathologische Veränderungen in der Schleimhaut feststellen. Diese verdienen, ausführlich dargelegt und in Abbildungen belegt zu werden. Es sei betont, daß diese Veränderungen in *allen* Teilen des Resektionspräparates, vorzugsweise jedoch in der näheren Umgebung des beschriebenen Cancroids auftreten. Lediglich in den äußersten Stellen kardiawärts sind sie nicht mehr festzustellen.

Es handelt sich um höchst eigenartige, auf die Schleimhaut beschränkte *carcinomatöse* Wucherungen. Diese nehmen in Richtung auf das beschriebene Cancroid an Zelldichte deutlich zu und überwuchern schließlich das ganze ehemalige Schleimhautgebiet. Im gleichen Maße steigert sich die Polymorphie und der Mitosenreichtum ihrer Zellen. Ganz zwangslos ergeben sich aus den histologischen Bildern einige graduelle Verschiedenheiten, die beschrieben werden sollen:

Es finden sich noch Drüsen bzw. deren Reste in den tieferen Schleimhautschichten. Im übrigen erkennen wir in den ehemaligen oberflächlichen Schleimhautgebieten völlig atypische, zellpolymorphe Epithelwucherungen mit vermehrten Mitosen. Die Kerne sind intensiv gefärbt. Diese Wucherungen sind regellos, sie breiten sich in den oberen Bezirken — dem Bereich der ehemaligen Drüsenhälse — mehr oder minder flächenhaft aus, wachsen aber auch in die Tiefe. Sie bilden ineinander verflochtene Bänder und Streifen und zeigen die Tendenz, sich zu soliden Zellhaufen zu formieren. Das Zwischengewebe ist stark kleinzellig entzündlich infiltriert. An zahlreichen Stellen brechen diese Wucherungen in die Drüsenhälse ein. Die Art und Weise dieses, man möchte sagen „*pagetartig*" in der Schleimhaut wuchernden Carcinoms veranschaulicht das nächste Bild (Abb. 4): Bis auf kleine Reste in der Tiefe ist eine eigentliche Schleimhaut nicht mehr vorhanden. Polymorphie der Zellen und Mitosenreichtum nehmen noch zu. Die Kerne sind sehr intensiv gefärbt. Oberflächlich entstehen offenbar solide Nester, tiefenwärts ist eine mehr bänderartige Anordnung der Krebszellen festzustellen.

Schließlich gehen diese Zellverbände über in große, regellos geordnete, ineinander verflochtene, solide Komplexe, deren Zellen polygonal, deren Kerne oft pyknotisch sind. Die Form der Kerne wird etwas platter, ovaler, das Plasma erscheint homogener. Präexistente Drüsen fehlen vollständig, auch bilden die Zellverbände keine drüsige Strukturen. Hier und dort besteht wohl der Eindruck einer mehr oder minder ausgeprägten konzentrischen Anordnung der Kerne. Ein sicherer diesbezüglicher Befund oder gar Verhornung fehlt jedoch. In den Gebieten

dieser ausgesprochen starken Wucherungen findet sich auch verschiedentlich infiltratives Wachstum in das submuköse Gewebe.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß sich, und zwar vorzugsweise in den Wandschichten und Lymphgefäßen, die dem großen Cancroid direkt anliegen, zahlreiche Metastasen finden, die mikroskopisch das gleiche Bild wie das beschriebene Cancroid haben. Peripherwärts vom Tumor nehmen sie an Zahl und Größe ab. Auch die oben erwähnten regionären Drüsen enthalten die gleichen Metastasen.

Aus unseren Darlegungen ergibt sich folgendes Krankheitsbild:

1. Bei einem 62jährigen Mann, der schon lange Zeit magenleidend war, fand sich im Antrumbereich des Magens auf der Seite der kleinen

Abb. 4. 150fach vergrößert. „Pageartig" in der Schleimhaut wucherndes Carcinom.

Kurvatur ein echtes *Cancroid* in Form eines walnußgroßen, polypösen Tumors mit Metastasen in der Magenwand und regionär, die ihrerseits völlig identisch mit dem Cancroid waren.

2. Die übrige Magenschleimhaut des Resektionspräparates zeigte sowohl in der Nähe des Tumors — hier besonders ausgesprochen — als auch entfernt von ihm, d. h. an den Grenzen des Präparates kardiawärts, Veränderungen im Sinne einer *chronisch-atrophischen* und *hypertrophischen Gastritis*, einer starken bindegewebigen Verbreiterung der Submucosa und Atrophie der Muskulatur der Magenwand mit kräftiger, entzündlich bedingter Bindegewebswucherung des Interstitiums.

3. In dieser chronisch entzündlich veränderten Schleimhaut, und zwar im wesentlichen *auf die Schleimhaut beschränkt*, findet sich ein in soliden Zellverbänden wucherndes *Carcinom*. Es wurde oben erwähnt, daß sich diese Wucherungen zunächst offenbar im Bereich der Drüsen-

hälse ausbreiten. Dazu ist noch zu bemerken, daß sich auch Stellen finden, die möglicherweise den Beginn oder Ausgangspunkt der beschriebenen Veränderungen darstellen. Es ist dies wieder das Gebiet der Drüsenhälse. Einerseits treten sie hier an Dichte, Polymorphie der Zellen und hinsichtlich ihrer Mitosen am *geringsten* in Erscheinung, andererseits fällt auf, daß an diesen Stellen die *Drüsenhälse selbst* vielfach Mehrschichtigkeit zeigen, ihre Basalmembran verschiedentlich durchbrochen wird, ohne daß jedoch absolut sichere Kriterien malignen Wachstums dieser Zellen festzustellen sind. Die erwähnten atypischen, malignen

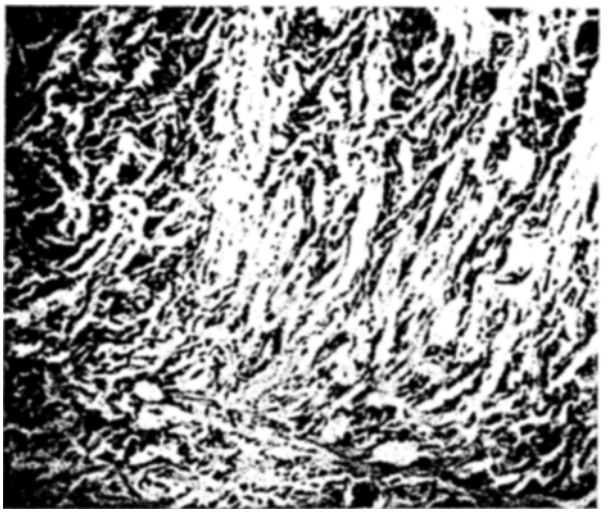


Abb. 5. Vergrößerung 100fach. Dichte solide Wucherungen, die das ganze ehemalige Schleimhautgebiet einnehmen.

Wucherungen stehen aber auch oft in intensivem Kontakt mit den Drüsenhälsen, d. h. sie brechen deutlich destruierend ein. Es scheint daher die Frage nach ihrem Ausgangspunkt schwierig zu beantworten.

In Richtung auf das beschriebene Cancroid nehmen die erwähnten epithelialen Wucherungen deutlich zu, so daß in der Nähe des Cancroids keine oder kaum noch präexistente Schleimhaut vorhanden ist. An ihrer Stelle sieht man nur noch solide, zellpolymorphe und mitosenreiche Epithelzellverbände. Wohl sind die Kerne dieser Wucherungen ovaler. dabei platter, sind die Zellen als solche größer und polygonaler, dem Eindruck nach auch platter als in den peripher davon gelegenen Gebieten, es findet sich auch an manchen Stellen eine Andeutung zu konzentrischer Lagerung der Kerne, aber sonstige sichere Zeichen, daß wir es mit echten plattenepithelähnlichen Zellverbänden zu tun haben, finden sich nicht. In auffallender Weise ist dieses Carcinom auf die Schleimhaut beschränkt. In den peripheren Teilen des Präparates breiten sich die bösartigen

Wucherungen in den oberflächlichen Schleimhautschichten aus, erst weiter in der Nähe des Cancroids sind auch die tieferen Schleimhautbezirke davon eingenommen, und hier ist auch infiltratives Einwuchern in die Submucosa festzustellen. Der *Vergleich* mit der *intraepithelialen Ausbreitung* des *Paget-Krebses der Mamma liegt nahe.*

Betrachtet man die Veränderungen in ihrer Gesamtheit, so ist man geneigt, ihre Ätiologie und Histogenese in der chronisch-entzündeten Magenschleimhaut zu suchen. Bevor diese Erklärung jedoch zugelassen werden kann, erscheint es erforderlich, sie an den Ansichten zu prüfen, die man im Schrifttum für die Entstehung der heterologen Cancroide niedergelegt findet. Wir begegnen gleich hier einer Schwierigkeit, denn in unserem Falle handelt es sich nicht nur um eine ausdifferenzierte Geschwulst, sondern auch noch um ein pagetartig wucherndes Carcinom in einer stark chronisch entzündlich veränderten Schleimhaut. Bei den Erklärungen, die bisher für Magencancroide und auch Adenocancroide gegeben wurden, stand lediglich ein ausdifferenzierter Tumor in Gestalt eines reinen Cancroids oder eine heterotope Differenzierung in einem homoiotopen Gewächs, Adenocancroid *(Borst)* zur Aussprache, während sonstige Schleimhautveränderungen — ob sie nun fehlten oder nicht beachtet wurden — jedenfalls nicht erörtert und somit auch nicht zu genetischen Betrachtungen herangezogen wurden.

Wie aus den Darlegungen hervorgehen dürfte, kann wohl in unserem Falle zunächst mit Sicherheit ein Übergreifen vom Oesophagus ausgeschlossen werden. Der Tumor selbst ist auf das pylorusnahe Antrumgebiet der kleinen Kurvatur beschränkt. Für ein kontinuierliches Wachstum aus dem Oesophagus findet sich histologisch kein Anhalt. Auch eine etwa metastatische Entstehung nach Ösophaguscarcinom scheidet aus. Die äußersten Fundusteile des Resektionspräparates zeigen wohl, abgesehen von der starken atrophischen Gastritis, Epithelveränderungen an den Grübchen und Leisten, gewisse Zellpolymorphie, Mehrschichtigkeit, verschiedentlich auch Durchbrechung der Basalmembran. Diese wird man jedoch noch in den Rahmen der Veränderungen einordnen, die man bei chronischer Gastritis findet. Man kann sie mit *Konjetzny* und *Orth* zu den präcancerösen Veränderungen rechnen, wird jedoch nicht annehmen dürfen, daß es sich hierbei etwa um Zellen handelt, die aus Richtung der Kardia eingewuchert sind.

Gerade auch diese, mit einer starken Gastritis vergesellschafteten Veränderungen, die immer deutlicher werden, je näher man nach dem Antrum kommt, und die schließlich, wie die Abbildungen erweisen, zu starken, soliden, sich in der ehemaligen Schleimhaut ausbreitenden Epithelwucherungen werden, sprechen dagegen, daß eine Entstehung aus kongenital verlagerten Keimen in Frage käme, ganz abgesehen davon, daß eine Beweisführung für eine solche Ansicht, wie auch *Konjetzny* betont, sehr schwierig ist und nur für bestimmte, sehr seltene

Polypenbildungen der Schleimhaut anzunehmen ist, die hier sicher nicht vorliegen. Hier handelt es sich wohl zweifellos um Wucherungen, die auf dem Boden einer chronisch-atrophischen und hypertrophischen Gastritis über regenerative und hyperplastische Vorgänge entstanden sind. Es erscheint auch nicht angebracht, etwa das ausdifferenzierte Cancroid als solches davon abzutrennen und ihm eine Sonderstellung in genetischer Hinsicht einzuräumen.

Für eine solche Umwandlung ist nach *Lubarsch* eine Metaplasie der Zellen die notwendige Grundlage. Nicht die schon ausgebildete Zelle sollte ihre Eigenschaften ändern, sondern nach Reizzuständen, z. B. chronischer Entzündung, komme es zur Zellvermehrung und dabei zur Entstehung neuer Zellen, die von den ursprünglichen verschieden sind. Die Umwandlung könne primär in der Schleimhaut oder sekundär in der Geschwulst auftreten. Bekanntlich findet sich eine derartige Metaplasie im Gefolge chronischer Entzündungszustände am Respirationstraktus. Auch hat man in der Gallenblase Plattenepithel aus Zylinderepithel metaplastisch entstehen sehen *(Lubarsch)*.

In der menschlichen Pathologie ist eine derartige Umwandlung der Schleimhaut des Magens bisher noch nicht beobachtet worden. Lediglich tierexperimentell ist man dieser Frage näher gekommen. Es wurde bereits eingangs auf die Experimente *Fütterer*s hingewiesen, aus denen sich ergab, daß in der Magenschleimhaut des Kaninchens im Gefolge mechanischer Reize Plattenepithel metaplastisch entstand. In der letzten Zeit sind außerdem Versuche bekannt geworden, durch Störung des Vitamingleichgewichtes Gewebsmetaplasien hervorzurufen. Wir entnehmen dies der Arbeit *Erdmann*s und *Haagen*s. Deren Experimente gehen auf die Untersuchungen von *Mori* zurück, der bei Ratten nach Verfütterung A-, C-, D-vitaminfreier Nahrung Verhornung des auskleidenden Epithels verschiedenster Organe beobachtete, der Trachea, des Larynx, der Glandula sublingualis und parotis. Auch die Versuche von *Wolbach* und *Howe* werden erwähnt, die bei Mäusen, die mit Vitamin-A-C- und D-freier Kost gefüttert wurden, Umwandlung des Epithels der Ausführungsgänge verschiedener Drüsen in Plattenepithel fanden.

Bei all diesen Versuchen, auch bei denen mit lediglich Vitamin A-freier Kost, wurden wohl Gewebsmetaplasien erzeugt, maligne Geschwülste sah man jedoch nicht entstehen.

Die Frage einer etwaigen Bedeutung der Vitamine für die Geschwulstentstehung lag jedoch nahe. Nach *Funk* soll das Wachstumsvitamin im normalen, alternden Organismus durch besondere Reaktionen stärker abgebaut werden als im normalen jüngeren. Unterbleibe der Abbau aus irgendeinem Grunde, so könne auch dies das Entstehen bösartiger Tumoren begünstigen, indem das nun im Überschuß vorhandene Wachstumsvitamin an irgendeiner besonders disponierten Stelle zu einem

bösartigen Wachstum der betreffenden Zellen führe. Man ging dieser Anschauung weiter nach und fand bei Ratten, die abwechselnd mit einer Vitamin A-freien und Vitamin A-haltigen Nahrung gefüttert wurden, am Magen, Nierenbecken, Blase u. s. f. Epithelproliferationen mit Hyperkeratosen und Papillombildung, an zwei solcher Neubildungen des Magens sogar sicher ein Carcinom *(Saiki* und *Fuijimaki* nach *Erdmann-Haagen)*.

Schließlich fanden *Erdmann* und *Haagen* bei Verfütterung von aus Vitamin B und -D bestehender Kost in großen Versuchsreihen ebenfalls einige maligne Tumoren, Adenocarcinome der Milchdrüse einer weiblichen Ratte, ferner einen dem *Flexner-Jobling*schen Carcinom gleichenden Tumor. Ihre Untersuchungen fassen sie dahin zusammen, daß eine Vitamin-unbalancierte Kost mit der Betonung des Vitamins B bei der Ratte zu einer Begünstigung der Entstehung und zur Bildung von Tumoren führen kann, wobei allerdings auch eine angeborene Empfänglichkeit für die Vitaminmangel-Krankheiten und eine dadurch bedingte Disposition des Gesamtorganismus eine Rolle spielen kann.

Wir haben auf diese Dinge Bezug genommen, weil sie für die Ätiologie und Histogenese der Geschwülste im allgemeinen, andererseits auch für die Erörterung dieser Fragen in unserem Falle von gewisser Bedeutung sind, wenn natürlich auch die Ergebnisse des Tierexperimentes nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

Unter bestimmten Bedingungen, die mit der Anschauung zusammenfallen, daß exogene und endogene Faktoren für die Krebsentstehung eine Rolle spielen, mag es auch in unserem Falle zunächst zu einer Metaplasie der Schleimhaut des Magens gekommen sein. Eine Ursache dieser Metaplasie findet morphologisch ihren Ausdruck in einer offenbar seit langem bestehenden, chronisch-atrophischen und hypertrophischen Gastritis. Dieser Gastritis dürfte eine kausal-genetische Bedeutung beizumessen sein.

Es bleibt nach diesen Erörterungen, in denen wir die Entstehung der Schleimhautwucherungen und des Cancroids mit einer Metaplasie der Magenschleimhaut in Zusammenhang brachten, nur noch die Frage zu klären, ob in unserem Falle eine multizentrische oder eine unizentrische Krebsentstehung vorliegt. Mit Sicherheit dürfte diese Frage weder nach der einen noch nach der anderen Richtung zu beantworten sein.

Man kann sich einerseits auf den Standpunkt stellen, daß die carcinomatösen Wucherungen der Schleimhaut von der Peripherie in Richtung auf das Cancroid an Masse, Dichte, Polymorphie der Zellen und Mitosenreichtum zunehmen. Der ausdifferenzierte Tumor wäre dann das mehr oder weniger zufällige Endergebnis einer allgemeinen Schleimhautcarcinose. Andererseits wird man auch die Ansicht vertreten dürfen, daß primär auf dem Boden einer Metaplasie im Gefolge regenerativer

und hyperplastischer Vorgänge die ausdifferenzierte Geschwulst entstand und sekundär, von dieser ausgehend, im Sinne eines appositionellen Wachstums die carcinomatösen Wucherungen der Schleimhaut zustande kamen.

Schrifttum.

Anschütz-Konjetzny: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 1, S. 46. Stuttgart: Ferdinand Enke 1921. — *Azevedo* u. *Villela:* Mem. Inst. Cruz. (port.) **31** (1936). — *Borst:* Allgemeine Pathologie der bösartigen Geschwülste in *Zweifel-Payr*, Klinik der bösartigen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924. — *Bödecker:* Z. Krebsforsch. **24** (1927). — *Calderara:* Virchows Arch. **200**, 181 (1910). — *Eppinger:* Prag. med. Wschr. **1895 I**, 218. — *Erdmann* u. *Haagen:* Z. Krebsforsch. **26** (1928). — *Henke-Lubarsch:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV, 1. — *Herxheimer:* Beitr. path. Anat. **41**, 362 (1907). — *Kaufmann, E.:* Dtsch. med. Wschr. **1897 II**. — *Konjetzny:* Der Magenkrebs. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938. — *Martin, F.* et *E. Polloson:* J. Méd. Lyon **17** (1936). — *Orth:* Virchows Arch. **200**, 1 (1910). — *Posner:* Virchows Arch. **118**, 391 (1889). — *Rolleston, H. P.* and *Higgs:* Brit. med. J. **1907**. — *Rörig, R.:* Inaug.-Diss. Würzburg 1895. — *Tokagi, C.:* Gann (jap.) **31** (1937). — *Virchow:* Berl. klin. Wschr. **1887 I**, 585.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der medizinischen Fakultät in Zagreb [Vorstand: Prof. Dr. *S. Saltykow*].)

Paramyloidose bei Periarteriitis nodosa.

Von

Doz. Dr. **Mirko Knežević.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. August 1943.)

Es ist seit jeher bekannt, daß sich im Laufe der Periarteriitis nodosa (P. n.) die Media der erkrankten Arterien in eine homogene Masse umwandelt. Die Mehrheit der Pathologen ist der Meinung, daß dies eine der ersten und wichtigsten, für diese Erkrankung charakteristischen Veränderungen ist *(Gruber)*. Fast alle Pathologen sind der Meinung, daß diese homogene Masse eine Koagulationsnekrose der Media bedeutet. Im Schrifttum werden für diese homogene Masse die Bezeichnungen hyaline Nekrose, fibrinoide Degeneration oder fibrinoide Nekrose gebraucht. Es wird angenommen, daß diese homogene Masse durch Nekrose der Muskelzellen der Media und der Intercellularsubstanz entsteht, und zwar so, daß beide Bestandteile in eine einheitliche homogene Masse zusammenschmelzen. *Marchand* hat darauf hingewiesen, daß solche homogene Massen gewissen regressiven Veränderungen des Gewebes, nämlich der hyalinen Degeneration und der Amyloidose, morphologisch ähnlich sind.

Heute ist wohl bekannt, daß die Dauer der P. n. sehr verschieden ist: Es bestehen akute, subakute, subchronische und chronische Herde. Es ist eine sehr wichtige Tatsache, daß sich diese „hyaline Nekrose" nur in akuten und subakuten Herden vorfindet, während sie in chronischen Herden vollkommen fehlt. Fast alle Verfasser beschreiben diese Veränderung, fast jede Abbildung zeigt sie. In der Arbeit von *Brenner* ist diese homogene Masse besonders schön reproduziert (s. Abb. 1, 4, 6). Ich selber habe meine Fälle an Serienschnitten untersucht und konnte mich überzeugen, daß akute Herde der P. n. ohne „hyaline Nekrose" der Media nicht bestehen; in chronischen Herden fehlt diese Masse ausnahmslos.

Es ist sehr interessant, wie sich diese „nekrotische" homogene Masse färbt; im allgemeinen nimmt sie alle Farben sehr gut an. Mit Eosin färbt sie sich rosarot oder leuchtendrot (ähnlich wie Hyalin oder Amyloid); nach *v. Gieson* färbt sie sich gelb oder braungelblich *(Nauheim)*; nach der *Weigert*schen Fibrinfärbung läßt sie sich nicht vollkommen färben, bzw. färben sich nur einzelne Fibrinfädchen nicht der Hauptteil der Masse (s. die Bilder aus *Fischbergs* Arbeit). *Tschammer* führt an,

daß er hie und da eine Metachromasie der genannten Masse beim Färben mit Gentianaviolett beobachtet hat. In der letzten Zeit hat *Volland* diese Masse mit Kongorot gefärbt, führt wenigstens an, daß sie in einzelnen Herden kontinuierlich in Amyloid überging. Infolge dieser Eigentümlichkeit der Färbung der sog. „hyalinen Nekrosen" in den Herden der P. n., die in einem meiner Fälle nachgewiesen wurde, untersuchte ich das Material, welches mir zur Verfügung stand, auf die Färbbarkeit und Natur dieser Masse.

Beschreibung eigener Fälle.

1. 33 Jahre alter Mann starb an Sepsis (Perikarditis) im Epidemiespital in Zagreb.

Obduktionsbefund (Prot.-Nr. 435/1923). *Pankreas.* Groß, fest, zeigt an der Oberfläche fleckförmige Blutungen. Auf Durchschnitt besteht das Parenchym aus großen Läppchen, welche stellenweise gelblich, stellenweise rötlich gefärbt sind.

Histologischer Befund. Das Pankreasgewebe nur teilweise erhalten, sonst nekrotisch, dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt; in den nekrotischen Massen findet man hie und da kleine Erythrocyten- und Blutpigmenthaufen. Ausführungsgänge des Pankreas o. B. Alle Arterien des Pankreas (mit Ausnahme der größten) sind stark verändert, besonders die präcapillaren Arterien. Die Veränderungen sind herdförmig, an mehreren Stellen sind die Gefäßwände sackförmig (aneurysmatisch) ausgebuchtet. An diesen Stellen ist das Gefäßlumen durch homogene Massen, die sich durch Eosin leuchtendrot färben, vollständig ausgefüllt. Von allen Schichten der Arterienwand ist an diesen Stellen die Media am schwersten verändert, sie ist vollkommen in eine homogene Masse verwandelt, welche sich ähnlich den in dem Lumen beschriebenen Massen färbt und oft mit ihnen zusammenfließt. Die Adventitia und das umgebende Gewebe sind dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen infiltriert. An anderen Stellen finden sich dieselbe Veränderungen in der Media und Adventitia, aber es fehlt die aneurysmatische Lumenerweiterung und die Verstopfung desselben durch beschriebene homogene Massen. An diesen Stellen ist die Intima der Arterien verdickt, die Endothelzellen stark vermehrt; infolgedessen das Lumen verengt. Da die beschriebenen Infiltrate in den Außenschichten der Arterienwände sehr groß sind, so kommt es zur Zusammenschmelzung benachbarter Herde. Dadurch entsteht der Eindruck, daß es sich um eine diffuse eitrige Entzündung des Pankreas handelt. Überdies befinden sich im Interstitium des Pankreas breite Stränge der beschriebenen homogenen Massen, die auch von Leukocyten und Eiterkörperchen umgeben sind. Diese Stränge erscheinen rundlich, oder länglich, je nachdem ob es sich um einen Quer- oder Längsschnitt der Herde handelt. Bei der Färbung der Präparate nach *Benhold* mit Kongorot geben alle (im Lumen, in den Wänden der Gefäße) beschriebenen homogenen Massen eine intensive orangerote Färbung (Abb. 1).

Anatomische Diagnose. Periarteriitis nodosa besonders der Bauchspeicheldrüse. Hirnblutung. Chronische interstitielle Nierenentzündung. Chronische eitrige Gallenblasenentzündung. Subakute fibrinös-eitrige Herzbeutelentzündung.

Epikrise des Falles. Dieser Fall ist aus zwei Gründen bemerkenswert. Erstens hatte man makroskopisch, nach dem Aussehen des erkrankten Pankreas keinen Anhalt zur Annahme einer P. n. Die Veränderung sah wie eine hämorrhagische Nekrose des Pankreas aus. Zweitens konnte ich die Angaben *Vollands* nicht nur bestätigen (daß sich die homogene Masse in der Media des Herdes stellenweise wie Amyloid durch Kongorot färben läßt), sondern auch erweitern, denn in diesem Fall reagierten

alle die homogenen Massen wie Amyloid, sowohl die in der Media als die im Lumen der erkrankten Arterien. Es handelte sich um ein akutes oder subakutes Stadium dieser Erkrankung, denn man konnte nirgends im Pankreas Bindegewebsvermehrung finden; auch haben alle die P. n.-Herde oben erwähnte homogene Masse enthalten.

2. 9jähriger Knabe litt unter Erscheinungen einer akuten Nierenentzündung, starb (nachdem er 40 Tage krank gewesen war) im Epidemiespital in Zagreb an Urämie.

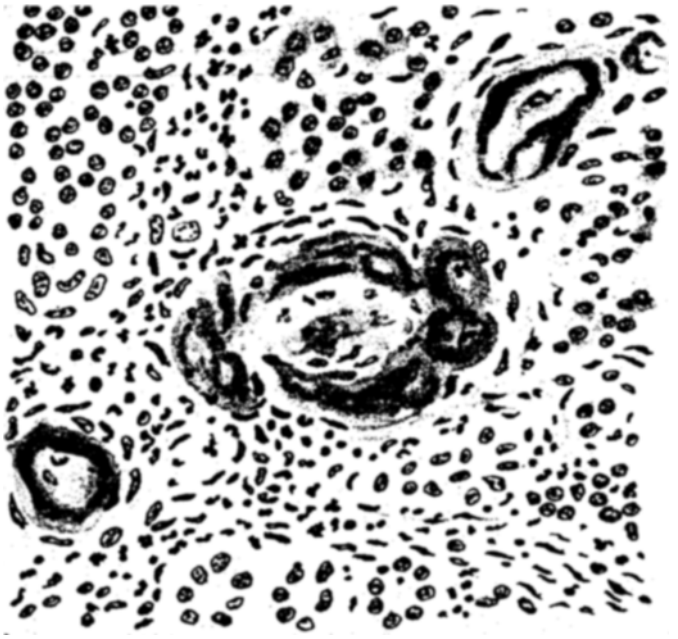


Abb. 1. *Periarteriitis nodosa.* Fall 1. Drei kleine Pankreasarterien. Media vollkommen in eine homogene Masse umgewandelt, welche mit Kongorot gefärbt ist und teilweise auch das Lumen ausfüllt. Umgebung der Arterien stark von Eiterkörperchen und Leukocyten durchsetzt. Starke Vergrößerung. Leitz. Ob. 7. Ok. 2.

Obduktionsbefund (Prot.-Nr. 369/1934). *Herzmuskel* von mittlerer Konsistenz, blaßrötlich, feucht; Zeichnung im wesentlichen gut erhalten, nur stellenweise undeutlich; solche Stellen sind blaßgelblich, getrübt.

Linke Niere vergrößert, Kapsel leicht abziehbar; Oberfläche glatt, blaßgelblich, stellenweise mit unregelmäßigen rötlichen Fleckchen. Auf Durchschnitt das Nierenparenchym sehr weich, Rinde verbreitert, etwas über die Schnittfläche vorquellend, blaßgelblich, von unregelmäßigen Fleckchen durchsetzt. In den tieferen Rindenschnitten, hauptsächlich an der Grenze der Rinde und der Pyramiden, viele graugelbe und graurötliche, bis hanfkorngroße Knötchen. Pyramiden dunkelrot, radiäre Zeichnung undeutlich. Schleimhaut des Nierenbeckens und des Ureters glatt, blaß. *Rechte Niere* wie die linke.

Im Dünndarm spärlicher breiiger, gelblich-grünlicher Inhalt, Schleimhaut diffus gerötet mit zahlreichen hirsekorngroßen Knötchen. Ähnliche Veränderungen in der Schleimhaut des Dickdarmes.

Histologischer Befund. Niere. Die Glomeruli sind von verschiedener Größe, in ihnen finden sich verschiedene Stadien der Entzündung. An einzelnen Stellen verliert sich die Capillarwand des Glomerulus und geht in eine homogene (mit Eosin rosarot gefärbte) Masse über, welche stellenweise das Capillarlumen vollkommen obturiert; um diese Stellen herum befinden sich zwischen den Capillarschlingen kleine Leukocyteninfiltrate. In anderen Glomeruli sind die Capillarwände stark verdickt (sklerosiert) zwischen Capillarschlingen ist das Bindegewebe stark vermehrt und sehr kompakt. Die früher beschriebenen homogenen Massen fehlen sowohl in den Capillaren als auch um sie herum; es fehlen auch perivasculäre Leukocyteninfiltrate. Einige von den Glomeruli sind ganz zusammengeschrumpft und hyalin (intracapilläre Glomerulonephritis mit Sklerose der Glomeruli). Der Raum zwischen den beiden Blättern der *Bowman*schen Kapsel ist größtenteils leer, nur an einzelnen Glomeruli ist das Epithel der Kapsel vermehrt, oder es befinden sich darin Leukocytenanhäufungen und Fibrinfäden. Das Bindegewebe im Nierenin terstitium ist stark vermehrt, meist faserig, nur stellenweise von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt. In den Tubuli contorti zeigen fast alle Epithelzellen Zeichen trüber Schwellung, teilweise vollkommenen Zerfall. Einzelne Kanälchen sind von desquamierten Epithelzellen, Leukocyten, Eiterkörperchen oder Fibrin ausgefüllt. In den geraden Kanälchen ist das Epithel intakt, aber im Lumen befinden sich viele hyaline, teilweise auch Wachszylinder.

Die stärksten Veränderungen sind in kleinen und mittelgroßen Arterien lokalisiert, diese sind knötchenförmig angeschwollen, ihre Adventitia und das umgebende Gewebe dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt. Von der Mediamuskulatur ist fast nichts erhalten, höchstens vereinzelte Muskelzellen in den äußeren Mediaschichten. Die ganze Media ist in eine homogene Masse verwandelt, welche sich mit Eosin leuchtendrot färbt. An einzelnen Herden wird diese homogene Masse klumpig und wird durch Leukocyteninfiltrate in kleine unregelmäßige Stückchen zerrissen. An mehreren Stellen besteht kein Lumen der erkrankten Arterien mehr, es ist entweder durch homogene Massen ausgefüllt (die morphologisch mit den homogenen Massen in der Media der erkrankten Arterien identisch sind), oder durch vermehrte Endothelzellen der Intima vollständig obliteriert. Alle diese homogenen Massen, auch einzelne Wachszylinder, färben sich nach *Benhold* mit Kongorot elektiv (orangerot) (Abb. 2), geben die Jodreaktion und zeigen mit Gentianaviolett eine schwache Metachromasie.

Herz. Um die kleineren Arterien herum befinden sich dichte Leukocyteninfiltrate, welche zusammenfließen, so daß sie diffus erscheinen.

Dünndarm. In den Arterien der Submucosa ist die Media in eine breite homogene Masse (welche sich mit Eosin rosarot färbt) verwandelt. Adventitia und das umgebende Bindegewebe sind dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt. An mehreren Stellen konfluieren diese Infiltrate und erscheinen diffus verbreitet, auch die Mucosa ist stellenweise infiltriert. Oberhalb solcher Stellen ist die Mucosa gegen das Darmlumen ausgebuchtet, stellenweise auch erodiert.

Anatomische Diagnose. Periarteriitis nodosa besonders des Herzens, der Nieren und des Darmes. Akute Schwellung der Mesenteriallymphdrüsen. Viele punktförmige Blutungen des Brustfelles.

Epikrise des Falles. Der Knabe starb an P. n. Vom Zeitpunkt der ersten klinischen Symptome bis zum Tod, infolge akuter Urämie, ist nur sehr wenig Zeit verstrichen (etwa 40 Tage). Dem akuten Verlaufe der Erkrankung entspricht auch der pathologische Befund in den veränderten Arterien. Überall findet man Zeichen akuter und subakuter Veränderungen, nirgends fibröse Herde. In der Media, im Lumen und in der Wand der Capillaren der Glomeruli befanden sich homogene

Massen, für die bis jetzt angenommen wurde, daß es sich um Koagulationsnekrose handelt mit Homogenisierung des Fibrins. Wie in meinem ersten Fall (P. n. besonders des Pankreas) ergaben auch diese Massen die Amyloidreaktion (mit Kongorot färben sie sich orangerot, geben auch positive metachromatische und Jodamyloidreaktion). Im Gegensatz zur bisherigen Meinung, daß es bei der P. n. nicht zur Bildung von Eiterkörperchen kommt, konnte ich zahlreiche Anhäufungen derselben finden. In den Nieren war das Bild des P. n. mit dem Bilde einer

Abb. 2. *Periarteriitis nodosa.* Fall 2 Eine kleinere Nierenarterie. Media homogenisiert, färbt sich gut mit Kongorot. Lumen durch vermehrtes Endothel ausgefüllt, die Umgebung teilweise von Leukocyten durchsetzt, teilweise mit vermehrtem Bindegewebe. Schwache Vergrößerung. Leitz Ob. 3. Ok. 2.

subakuten Glomerulonephritis kombiniert, was besonders häufig im Schrifttum beschrieben wurde. Diese konnte *Masugi* auch experimentell, mit demselben Antigen, mit dem er auch die P. n. hervorgerufen hat, erzeugen.

3. 52jährige Frau starb im Epidemiespital in Zagreb nach 2monatlicher Erkrankung, unter Erscheinungen der Urämie. Klinische Diagnose lautete: Akute Nierenentzündung.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll (Prot.-Nr. 190/42). Im *Herzbeutel* etwas klare Flüssigkeit, die Innenfläche des Herzbeutels und die Außenfläche des Herzens glatt, gänzend; an der Basis der rechten Kammer befinden sich zahlreiche, dicht gruppierte, weißliche, bis mohnsamengroße Knötchen.

Milz. Vergrößert, 14:6:3½ cm, Kapsel in Form kleiner Platten verdickt, die an mehreren Stellen zusammenfließen. Pulpa sehr fest, blaßrötlich; Trabekeln verdickt; Follikel gut sichtbar, einzelne von ihnen besonders groß, weißlich. Überdies im Parenchym mehrere weißliche Herdchen bis zur Hanfkorngröße.

Linke Niere. Ziemlich groß; die Schleimhaut des Nierenbeckens und des Ureters glatt, blaß; die Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, glänzend. Das Nierenparenchym fest, hauptsächlich blaßgrau, feucht, durchsichtig; Pyramiden rötlich. Zeichnung der Rinde verschwommen, Rinde schmäler, besonders an einzelnen eingezogenen Stellen. *Rechte Niere* wie links.

Dünndarm von ausgiebigem braunem und grünlichem Inhalt ausgefüllt, Schleimhaut blaß, glatt. Im Ileum zahlreiche dunkelgraue Fleckchen, Follikelapparat schwach ausgeprägt. Außer diesen Fleckchen sind noch zahlreiche dunkelrote und weiße Knötchen, bis zu Hanfkorngröße, in der Wand des Dünndarmes zu finden, welche ins Lumen des Darmes vorragen. Im *Dickdarm* zahlreiche, teilweise auch geformte Fäkalmassen, auf der Schleimhaut des Dickdarmes stellenweise graue und dunkelrote Fleckchen ähnlich wie in der Schleimhaut des Ileums.

Histologischer Befund. A. Niere. a) Paraffinpräparate, gefärbt mit Hämalaun-Eosin, 5 Mikren dick. Der größte Teil der Glomeruli hat stark verdickte Wände der Capillarschlingen und verdicktes, kompaktes Bindegewebe zwischen den Capillaren. Stellenweise sind diese Capillarwände in eine homogene Masse, die sich mit Eosin leuchtendrot färbt, verwandelt. Die Epithelzellen der Tubuli contorti sind stark gequollen, ihr Protoplasma ist matt, körnig, stellenweise zerfallen. Im Lumen der Tubuli contorti befinden sich desquamierte Epithelzellen, Leukocyten, stellenweise auch hyaline Zylinder. In den Tubuli recti sind keine degenerative Veränderungen vorhanden, nur findet man im Lumen zahlreiche hyaline, aber auch vereinzelte Wachszylinder. Das Bindegewebe des Niereninterstitiums ist stark vermehrt, besonders in der Rinde, stellenweise dicht von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt. In der Rinde befinden sich zahlreiche rundliche, etwa glomerulusgroße Herde, die entweder nekrotisch und dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt oder ganz fibrös sind. An Serienschnitten zeigte es sich, daß es sich um tangential durchschnittene P. n.-Herde handelt. An den kleineren und ganz kleinen (präcapillären) Arterien finden sich zahlreiche rundliche, oder längliche Verdickungen. An solchen Stellen ist die Media größtenteils in eine homogene, glänzende Masse verwandelt, welche sich mit Eosin leuchtendrot färbt. An anderen Stellen ist diese beschriebene homogene Masse, durch Leukocyten und Eiterkörperchenansammlungen, in kleinere unregelmäßige Klumpen zerklüftet. Adventitia und umgebendes Gewebe der erkrankten Arterien sind dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt. In den frischen Herden ist die Intima völlig unverändert; in älteren Herden sind Endothelzellen vermehrt; in ganz alten Herden ist die Intima fibrös umgewandelt, so daß das Lumen des Gefäßes vollständig obliteriert ist. Einzelne der erkrankten Arterien sind aneurysmatisch ausgebuchtet, ihr Lumen durch homogene Massen, die mit ähnlichen Massen in der Media zusammenfließen, vollständig obturiert. An einer solchen Stelle ist in den äußeren Schichten der Media auch Kalk abgelagert (Abb. 3). In ganz alten Herden sind alle Schichten der Arterienwand von neugebildetem Bindegewebe durchsetzt, die beschriebenen homogenen Massen der Media sind nirgendswo zu finden. An frischen Herden verlieren sich die Elastica interna und externa vollständig in der homogenen Masse der Media; an älteren Herden treten sie wieder zum Vorschein und sind verdickt.

b) Celloidinschnitte in Serien, mit Hämalaun-Eosin, nach *v. Gieson* und mit Fuchselin-*v. Gieson* gefärbt. An den Serienschnitten zeigte es sich, daß jene rundlichen, nekrotischen Herde in der Nierenrinde, welche dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt sind, im Zusammenhang mit den erkrankten Arterien stehen, dies sind nur Tangential- und Segmentalschnitte durch P. n.-Herde. Mitten in diesen Herden wurden immer typische Veränderungen der Media (Homogenisation) vorgefunden; oft fand man auch aneurysmatische Erweiterungen, Lumenverstopfung usw. In den Präparaten, die nach *v. Gieson* gefärbt sind, sind diese homogenen

Massen intensiv gelb, oder gelblichbraun gefärbt. In kleineren Arterien sind diese Massen näher dem Lumen, in den größeren näher der Adventitia abgelagert. In den mit Fuchselin-*v. Gieson* gefärbten Präparaten zeigte es sich, daß in frischen Herden die Elastica interna und externa vollkommen zerrissen sind und stellenweise ganz fehlen. In älteren Herden sind sie immer zu finden ja sogar verdickt.

c) Die beschriebenen homogenen Massen in der Media und im Lumen der erkrankten Arterien zeigen, mit Methylviolett gefärbt, eine Metachromasie und erscheinen blaßrosa.

Abb. 3. *Periarteriitis nodosa.* Fall 3. Aneurysmatisch erweiterte und thrombosierte Nierenarterie. Fast die ganze Media in eine homogene Masse umgewandelt; eine gleiche Masse auch im Lumen der Arterie. Beide Massen sind mit Kongorot gefärbt. An einer Stelle Kalkablagerungen (links oben). In der Umgebung starkes Leukocyteninfiltrat. Schwache Vergrößerung. Ob. 3. Ok. 2.

d) Dieselbe homogenen Massen erscheinen an den mit Jod behandelten Präparaten dunkel-braun, während das übrige Gewebe strohgelb ist. Nachträglicher Schwefelsäurezusatz ändert die Farben nicht.

e) Diese homogenen Massen ließen sich elektiv mit Kongorot färben und erschienen orangerot. Das übrige Gewebe fing nicht Kongorot, mit Ausnahme der elastischen Membranen der Arterien und vereinzelten Erythrocyten. Diese Kongorotreaktion ließ sich nur in akuten Herden durchführen (Abb. 3).

f) Mit *Weigerts* Fibrinfärbungsmethode zeigt es sich, daß die beschriebenen homogenen Massen keine Fibrinbestandteile enthalten.

B. *Milz.* a) Paraffinschnitte, nach Hämalaun-Eosinmethode gefärbt. Die Milzkapsel ist verdickt, besteht aus hartem, faserigem Bindegewebe, welches teilweise hyalinisiert ist. An den Trabekeln, an der Pulpa keine pathologischen Verände-

rungen, nur daß sich im Milzparenchym zahlreiche annähernd glomerulusgroße Herde befinden. Einzelne Herde befinden sich um die Arterien herum, die dieselben Veränderungen wie die Nierenarterien zeigen; ihre Media ist in eine homogene Masse, die sich mit Eosin leuchtendrot färbt, verwandelt, ihre Adventitia und das Bindegewebe um die Herde herum sind dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt. Die anderen Herde bestehen aus dichtem faserigem Gewebe, welches von Lymphocyten und Plasmazellen infiltriert ist. Die dritte Art der Herde besteht zentral aus homogenen Massen, welche sich mit Eosin ähnlich wie die beschriebenen Massen in der Media der erkrankten Arterien färben, während die Peripherie der Herde von Leukocyten infiltriert ist. Die vierte Art der Herde besteht aus nekrotischem Gewebe, welches dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt ist. Die homogenen Massen der dritten Art der Herde haben die Form unregelmäßiger Balken und sind oft durch gewuchertes Granulationsgewebe, welches sie voneinander trennt zerrissen. Man hat den Eindruck, daß die dritte und vierte Art Herde tangentiale (oder segmentale) durchschnitten akute P. n.-Herde sind, an Stellen, wo das Mikrotommesser das Lumen der erkrankten Arterien nicht getroffen hat (auf Serienschnitten bewiesen).

b) Serienschnitte (Celloidin, 8 Mikronen dick, gefärbt mit Hämalaun-Eosin und nach *v. Gieson*). Annähernd dieselben Veränderungen wie in den Nieren. Die ganze Media der kleineren Arterien in den akuten P. n.-Herden ist in bereits beschriebene homogenen Massen, die sich mit Eosin teils leuchtendrot, teils rosa-rot färben, verwandelt. An einzelnen größeren Arterien kam es an solchen Stellen zur aneurysmatischen Erweiterung des Arterienlumens, oft ist das Lumen vollständig von ähnlichen homogenen Massen wie in der Media verstopft. Adventitia und die Umgebung solcher Blutgefäße ist dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt; an der Intima befindet sich stellenweise in frischen Herden sehr vermehrtes Endothel, welches teilweise das Lumen der Gefäße ausfüllt. Es gibt auch Stellen, wo die Intima in ein Granulationsgewebe, welches vollkommen das Arterienlumen verstopft, verwandelt ist. Die chronischen Herde bestehen aus derbem Bindegewebe, welche: auch teilweise von Leukocyten durchsetzt ist.

c) Präparate mit Kongorot gefäbrt. Die beschriebenen homogenen Massen in der Media der Arterien, im Lumen der Arterien und in tangential durchschnittenen Herden färben sich mit Kongorot elektiv orangerötlich.

C. *Leber.* Im periportalen Bindegewebe kleine Leukocyteninfiltrate um präcapilläre Arterien herum, deren Wände keine pathologischen Veränderungen aufweisen.

D. *Darm.* In der Submucosa des Darmes sind die Arterien sehr verändert, ihre Intima und Media sind in eine homogene Masse, die sich mit Eosin rosarot färbt, umgewandelt. Das Lumen solcher Arterien ist stark erweitert, so daß das ganze wie ein Knoten erscheint, welcher sowohl gegen die Mucosa als auch gegen die Serosa vorspringt. Die Schleimhaut des Darmes über den Knoten ist nekrotisch. Die Adventitia dieser Arterien ist dicht von Leukocyten und Eiterkörperchen durchsetzt. Die beschriebenen homogenen Massen sind besonders stark in der Media entwickelt und färben sich mit Kongorot orangerot (Abb. 4). Im Darm gab es keine chronischen P. n.-Veränderungen. An einzelnen Stellen ist in der Media der erkrankten Arterien Kalk abgelagert.

Anatomische Diagnose. P. n. besonders der Nieren (mit subchronischer Glomerulonephritis kombiniert) der Milz und des Darmes.

Epikrise des Falles. Die Patientin litt an einer P. n., welche sich als Nierenerkrankung (Nephritis mit Urämie) geäußert hat. Klinisch und pathologisch-anatomisch war der Krankheitsprozeß subakuter Natur: von den ersten klinischen Symptomen bis zum Tode vergingen fast

2 Monate, aber es ist mit Bestimmtheit anzunehmen, daß die Erkrankung viel früher begann, nur daß die starke Konstitution der Patientin der Erkrankung Widerstand leistete. Pathologisch-anatomisch fanden sich in den Nieren und in der Milz akute, subakute und chronische Herde: im Darm dagegen nur akute Herde der P. n. In den Nieren war wiederum die Kombination mit subchronischer Glomerulonephritis, wie im ersten

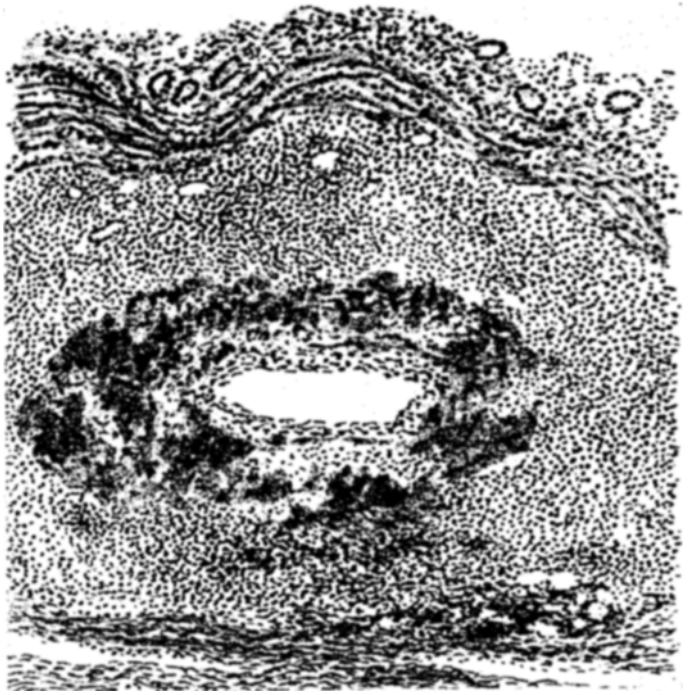


Abb. 4. *Periarteriitis nodosa.* Fall 3. Größere Arterie in der Submucosa des Darmes. Wandung in eine homogene Masse umgewandelt, die mit Kongorot gefärbt ist. Die Umgebung durchsetzt von einem starken Leukocyten- und Eiterkörpercheninfiltrat. Schwache Vergrößerung. Leitz Ob. 3. Ok. 2.

und zweiten Fall, vorhanden. Die wiederholt beschriebenen Massen in den erkrankten Arterien gaben auch hier intensive Amyloidreaktion mit Kongorot, mit Jod und mit Methylviolett. Überdies fanden sich auch in diesem Fall Eiterkörperchen, in der Media der erkrankten Arterien auch Kalksalze.

Epikrise.

In allen drei beschriebenen Fällen handelt es sich vorwiegend um akute Prozesse, was durch Anwesenheit homogener Massen in der Media und im Lumen der erkrankten Arterien bewiesen ist. Während bis jetzt die Meinung vertreten war, daß die Homogenisation der Media in P. n.-

Herden, durch eine besondere Form der Koagulationsnekrose (sog. fibrinoide Nekrose) entsteht, konnte ich mich davon überzeugen, daß diese „fibrinoide Nekrose" sehr wenig Fibrin enthält und daß der größte Teil der homogenen Massen keine Fibrinreaktion gibt. Es ist mir im Gegenteil zu beweisen gelungen, daß die homogenen Massen in den P. n.-Herden ausnahmslos die Amyloidreaktion ergeben. Diese Reaktion war nicht gleich stark mit allen Substanzen, durch die sich sonst das Amyloid färbt. So war die Reaktion mit Jod weniger beweisend: die beschriebene Masse hat sich zwar dunkelbraun gefärbt, aber der Ton der Farbe ändert sich nicht nach Zugabe von Schwefelsäure. Die metachromatische Reaktion mit Methylviolett war etwas deutlicher, aber nur in einzelnen ganz frischen Herden des Prozesses. Deutlich und sehr ausgeprägt war immer die Kongorot-Reaktion. Ich glaube, daß das Kongorot die sicherste Reaktion auf Amyloid ist, so daß der positive Ausfall der Reaktion genügend beweist, daß die sog. fibrinoide Nekrose in Wirklichkeit eine Amyloidablagerung in der Wand der erkrankten Arterie ist. Außerdem sind auch andere Amyloidreaktionen positiv ausgefallen. An die Verläßlichkeit und Spezifität der Kongorot-Reaktion glauben heute fast alle Verfasser *(Benhold, Apitz, Letterer, Lubarsch, Saltykow)* mit Ausnahme einzelner *(Holle)*. Der beste Beweis für die Verläßlichkeit der Kongorot-Reaktion ist die Tatsache, daß die Kliniker in vivo mit diesem Farbstoff die Amyloidose nachweisen. Es muß allerdings erwähnt werden, daß auch elastische Lamellen und einzelne Erythrocyten sich durch Kongorot orangerot färben können. Wenn ich mich der gewöhnlichen schematischen Einteilung der Amyloidose nach *Lubarsch* und *Strauss* bediene, handelt es sich bei der P. n. um sog. Paramyloidose. Dafür spricht Folgendes: 1. Die ausschließliche vasomuskuläre Ablagerung von Amyloid. 2. Die Lokalablagerung in Form von scharf begrenzten Herden. 3. Die atypischen Färbungsreaktionen von welchen nur die Kongorot-Reaktion beständig ist. 4. Das Amyloid entsteht nicht erst beim Fortschritt der Haupterkrankung (sekundär), sondern sofort beim Beginn des Prozesses. Es ist klar, daß zwischen Paramyloidose und P. n. ein enger Zusammenhang besteht. 5. Die Ablagerung des Amyloids an jenen Stellen der erkrankten Arterien, wo der Stoffwechsel am langsamsten vor sich geht (*Hinrichs* führt an, daß die „fibrinoide Nekrose" an der Stelle trägen Stoffwechsels auftritt), was vollkommen dem Postulat *Strauss'* und *Loeschkes* entspricht, daß bei der Paramyloidose Amyloid an der Stelle trägsten Stoffwechsels entsteht.

Auf Grund der Tatsache, daß bei P. n. die Paramyloidose in den Herden des Prozesses entsteht, und zwar ständig, in allen Fällen; entsteht die Frage in welchem Zusammenhang diese beiden pathologischen Prozesse miteinander stehen. Diese Frage kann nur das Experiment entscheiden; solange es nicht experimentell nachgewiesen ist, sind verschiedene Hypothesen möglich. Meiner Meinung nach könnte man auf

drei Arten das Vorkommen des Amyloids in den Herden der P. n. erklären.

1. Die Paramyloidose ist eine Krankheit für sich, sie besteht zuerst, und erst später entwickeln sich an den erkrankten Arterien die P. n.-Herde; wenn sich die beiden pathologischen Prozesse zufällig räumlich decken, gewinnt man den Eindruck, daß sie in ursächlicher Beziehung zueinander stehen. Auf diese Weise erklärte *Volland* den Amyloidbefund in den P. n.-Herden seines Falles. Meiner Meinung nach entspricht dies nicht den Tatsachen; es ist unmöglich, daß sich in allen Fällen der P. n. zufällig auch die Paramyloidose der Arterien vorfand. Aus dem sehr umfangreichen Schrifttum ist zu ersehen, daß die sog. fibrinoide Nekrose die charakteristischste und konstanteste Veränderung in allen frischen P. n.-Herden ist; nach meinen Untersuchungen handelt es sich dabei nicht um Nekrose, sondern um Amyloidose; dementsprechend erscheint immer im Beginn der Erkrankung (P.n.) die Amyloidose, und zwar nur in den Herden der P. n. Die Gleichzeitigkeit der Paramyloidose und der P. n. kann darum nicht zufällig sein. Die Ursache, daß man bis jetzt nicht daran dachte, daß die „fibrinoide Nekrose" bei P.n. in Wirklichkeit Amyloidablagerung ist, liegt daran, daß man die Präparate der P. n. mit einer einzigen Ausnahme *(Volland)* nicht mit Kongorot auf Amyloid gefärbt wurden. *Volland*, der seine P.n.-Präparate mit Kongorot gefärbt hat, ist der erste, der das Auftreten des Amyloids in den Herden der P. n. beschrieben hat. Ich kann seiner Meinung, daß es zur Ablagerung des Amyloids in den Herden der P. n. infolge der Nierenentzündung kam, nicht zustimmen; es ist nämlich bekannt, daß dasselbe Antigen sowohl Nierenentzündung als auch P. n. hervorruft *(Masugi)*. Gleichzeitig mit dem Auftreten der P. n. setzt sich auch Amyloid ab, es ist unmöglich zu bestimmen, welche Veränderung die primäre, welche die sekundäre ist. Daß die Amyloidose (Paramyloidose) morphologisch besonders leicht mit anderen pathologischen Prozessen zu verwechseln ist, bewies *Gellerstädt*, der nachgewiesen hat, daß sich bei der sog. hyalinen Degeneration der *Langerhans*schen Inseln in Wirklichkeit um Paramyloidose handelt. Endlich, wenn die Ablagerung des Amyloids im Laufe der P. n. nur zufällig wäre, würde sich das Amyloid nur hie und da in den Arterien ablagern und nicht ausnahmslos in allen akuten Herden der P. n. In alten Herden der P. n. findet sich kein Amyloid, da es durch Granulationsgewebe resorbiert ist. Es ist auch aus der ganzen Reihe von Publikationen bekannt, daß man in den älteren Herden der P. n. die sog. fibrinoide Nekrose nicht vorfindet. Aus alldem ist klar zu ersehen, daß das gleichzeitige Auftreten der Paramyloidose und der P. n. nicht zufällig ist, sondern daß die beiden pathologischen Prozesse eng miteinander verbunden sind. Zum Bilde des akuten Stadiums der P. n. gehört auch unbedingt die Ablagerung von Amyloid in den Herden der erkrankten Arterien.

2. Die zweite Möglichkeit ist die der ersten entgegengesetzte; nach derselben wäre primär die Paramyloidose der Arterien mit Ablagerung von Amyloid in Form von Herden in der Media der erkrankten Arterien. Nach Aufhören der Ausscheidung des Amyloids beginnt die entzündliche Reaktion der Arterie; zuerst kommt es zu Leukocyteninfiltration der Adventitia um das ausgeschiedene Amyloid herum (akutes Stadium der P. n.), nachher zum Wuchern des Bindegewebes um das Amyloid und zur Vermehrung des Endothels der Intima. Die Paramyloidose wird durch ein Antigen hervorgerufen, welches stoßweise in das Blut, aus irgendeinem Herd (fokale Sepsis) zufließt, womit ständig neue Amyloidherde, immer an anderen Stellen der Arterien entstehen. Um jeden einzelnen Herd kommt es zur Entzündung, in Form einer Leukocyteninfiltration besonders der Adventitia, welche in frischen Fällen akut ist. Um ältere Herde herum bekommt die Entzündung einen mehr proliferativ-produktiven Charakter, die Amyloidmassen können vollkommen resorbiert (durchwachsen sein). Nach dieser Meinung wäre die Entzündung bei der P. n. überhaupt nicht primär, sondern primär wäre ein regressiver Prozeß (Paramyloidose), infolgedessen es zu herdförmiger Entzündung der Arterie und ihrer Umgebung käme.

Meiner Meinung nach, entspricht ein derartiger Standpunkt nicht den Tatsachen. Wenn auch kein Zweifel darüber besteht, daß sich das Amyloid bei Beginn der P. n. konstant in jeden Herd ablagert, wäre es doch unrichtig und sehr übertrieben, die primär entzündliche Natur der P. n. zu leugnen. Diese Krankheit manifestiert sich klinisch als eine Entzündung mit Leukocytose, erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit und hohen Temperaturen, kurz mit allen Zeichen einer chronischen Sepsis. Auch pathologisch-anatomisch sind die beschriebenen entzündlichen Veränderungen zu stark entwickelt, um nur sekundärer Natur zu sein. Schließlich gibt es auch mehrere beschriebene Fälle von Paramyloidose der Arterien, ohne daß es zur Entstehung von P. n.-Herden gekommen wäre.

3. Ich halte für das Wahrscheinlichste, daß die Ablagerung des Amyloids einem gewissen Stadium der P. n. entspricht. Ich glaube, daß eine jede Entzündung mit einer gewissen Schädigung des Gewebes beginnt, diese Schädigung ist bei normergischen Entzündungen gewöhnlich schwach ausgeprägt. In Fällen aber, wo eine Allergie des Organismus besteht, wird das entsprechende Antigen überaus schwerere Gewebsschädigungen (regressive Prozesse) hervorrufen, was aus den *Arthus*schen Versuchen wohlbekannt ist. Diese regressiven Prozesse können verschiedener Natur sein, gewöhnlich handelt es sich um eine Nekrose, oder Blutung, bei der P. n.-Herde kommt es zur Amyloidose, die bis jetzt als fibrinoide Nekrose aufgefaßt wurde. Dieses Amyloid lagert sich am häufigsten in der Media der erkrankten Arterien ab, an Stellen wo das Antigen infolge langsamer Zirkulation der Flüssigkeit *(Hinrichs, Loeschke)*

die höchste Konzentration besitzt. Dasselbe Antigen, welches die Ablagerung des Amyloids verursacht, ruft auch gleichzeitig die leukocytäre Infiltration der äußeren Schichten der Arterien — so entstehen die wohlbekannten Bilder der P. n. Aber das Amyloid muß sich nicht ausschließlich in der Media der P. n.-Herde ablagern; ist die Konzentration des Antigens besonders stark, so kommt es zum Erstarren des Blutplasmas innerhalb der Arterie, die erstarrte Masse schmilzt mit dem Amyloid der Media zu einer einheitlichen homogenen Masse zusammen. Auch die Masse im Lumen der Arterie ergibt dieselben Farbreaktionen (Kongorot-Reaktion, Jodreaktion, Metachromasie) wie jene Amyloidmassen in der Media der erkrankten Arterie. Solche Plasmaerstarrungen findet man hauptsächlich im Lumen aneurysmatisch erweiterter Arterien, oder an Stellen stärkster Arterienveränderungen; wir könnten diese erstarrten Massen als Amyloidthromben bezeichnen, wenn auch gewöhnlich nur vom Gewebsamyloid gesprochen wird.

In frischen Herden der P. n. sind alle Amyloidreaktionen deutlich, je älter die Herde sind, um so unklarer sind die Reaktionen, in chronischen Herden fehlt das Amyloid vollkommen. Das Amyloid wird durch Granulationsgewebe, welches sich im Laufe der P. n. bildet, resorbiert. Infolge der Ablagerung des Amyloids in der Media der Arterie sinkt ihre Elastizität und es kann zur Ruptur der Arterienwand (komplett oder inkomplett mit Aneurysmabildung) kommen. Ich meine, daß das regelmäßige Vorfinden vom Amyloid in akuten Herden der P. n. die Theorie der allergischen Natur dieses Prozesses bestätigt. Nach der Stärke der Amyloidfärbereaktionen in den Herden der P. n. kann man die Dauer jedes einzelnen Herdes annähernd berechnen, indem man sich der Ergebnisse, die *Morgenstern* bei den experimentell hervorgerufenen Amyloidosen der Mäuse erhalten hat, bedient. *Morgenstern* hat nämlich bewiesen, daß die Jodreaktion in solchen Amyloidherden, die mehr als $1^1/_2$ Monate alt sind, negativ ausfällt; gleichzeitig wird auch die metachromatische Reaktion unsicherer. Die Kongorot-Reaktion und die Pikrinsäure-Reaktion bleiben in solchen Herden bis Ende des 4. Monats erhalten. *Morgenstern* glaubt, daß das sog. achromatische Amyloid entweder ein Vorstadium des echten Amyloids, oder ein Zeichen der Resorption des Amyloids durch Granulationsgewebe ist. Aber auch das achromatische Amyloid gibt zuweilen die Kongorot-Reaktion. Bei allgemeiner Amyloidose, welche bei großem Überschuß vom Antigen und Mangel von Antikörpern entsteht, wird immer neues Amyloid abgelagert; es kommt zu keiner Resorption bereits entstandener Amyloidmassen; deshalb bleiben auch alle Amyloidreaktionen gleich positiv (typische Amyloidose). Bei kleineren Amyloidablagerungen (wie z. B. bei P. n.) besteht ein großer Überschuß von Antikörpern gegenüber begrenzter Antigenbildung, weshalb es zur Resorption der abgelagerten Amyloidmassen kommt; das manifestiert sich in der Unsicherheit der Amyloidreaktionen.

Die Dauer der P. n. ist sehr verschieden, es gibt perakute, aber auch chronische, sogar geheilte Fälle. Ich glaube, daß es sich in jedem Fall um zwei Faktoren, die die Dauer dieser Erkrankung bestimmen, handelt. Der eine Faktor ist die Konstitution des Patienten, der andere die Stärke des Antigens. Es gibt verschiedene Konstitutionsarten (s. *Saltykows* Arbeiten); wie bei den meisten Entzündungen (tuberkulöse Brust- und Bauchfellentzündungen) so leistet auch bei P. n. die fibröse Konstitution wohl den stärksten Widerstand. Personen mit fibröser Konstitution neigen zur Wucherung des Bindegewebes, welches so stark werden kann, daß es die P. n.-Herde vollkommen durchwäscht und so eine Heilung hervorruft. Dank der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. *Jurak* hatte ich Gelegenheit, zwei Fälle chronischer P. n. bei Rindern zu untersuchen: alle Herde waren von sehr festem Bindegewebe vollkommen durchwachsen. Ähnliche Befunde sind auch im Schrifttum beschrieben (*Spiro*, *Jäger*, *Schmorl*, *Carling* und *Braxton-Hicks*). Dies ist eine Seltenheit, denn gewöhnlich unterliegt jede Konstitution, nur nicht gleich schnell, dieser Erkrankung.

Zusammenfassung.

1. Verfasser beschreibt 3 Fälle von Periarteriitis nodosa mit relativ kurzem Krankheitsverlauf (bis 2 Monate nach den ersten klinischen Symptomen trat der Tod ein). Der erste Fall ist aus dem Grunde ungewöhnlich, weil die P. n. als eine eitrige, diffuse, nekrotisierende Pankreasentzündung auftrat. In den anderen 2 Fällen handelte es sich um eine Kombination der P. n. mit subchronischer Nierenentzündung, welche Kombination auch sonst am häufigsten beschrieben wurde. Als weitere Eigentümlichkeit meiner Fälle erwähne ich die Umwandlung der Leukocyten in Eiterzellen und die Ablagerung von Kalk in den P. n.-Herden, in den Nieren, Milz und im Darme, wie ich in meinem dritten Fall beschrieben habe.

2. Die P. n. ist eine Art allergischer Entzündung der Arterien infolge verschiedener Antigene. Im Beginn dieser Entzündung kommt es in der Regel zum regressiven Prozeß in Form einer Amyloidablagerung in der Arterienwand. Die regelmäßige Ablagerung von Amyloid bei Beginn der Erkrankung und die *Masugi*schen Versuche halte ich für die stärksten Beweise der Theorie, daß es sich bei P. n. um einen allergischen Prozeß handelt.

3. Dieses Amyloid gehört, angesichts herdförmiger Ablagerung, mesovasculärer Lokalisation und unregelmäßiger Färbereaktionen, in die Gruppe der sog. atypischen Amyloidosen, oder Paramyloidosen.

4. Die Unregelmäßigkeit der Färbereaktionen ist die Folge relativ kleiner Mengen des abgelagerten Amyloids, die leicht resorbiert werden können. Es ist bekannt, daß im Laufe der Resorption das Amyloid einzelne mikrochemische (färberische) Reaktionen verliert *(Morgenstern)*.

Infolge bindegewebiger Organisation fehlt in den alten Fällen das Amyloid ausnahmslos.

5. Die Dauer des Prozesses ist von der Stärke des Antigens und von der Konstitution des Kranken abhängig. Am längsten ertragen wohl die Krankheit Personen mit fibröser Konstitution: wahrscheinlich kommt es gerade bei solchen gelegentlich zur Heilung.

Schrifttum.

Apitz: Virchows Arch. **306** (1940). — *Benhold:* Münch. med. Wschr. **1922**. — *Brenner:* Frankf. Z. Path. **51** (1938). — *Carling* u. *Braxton-Hicks:* Zit. nach *Balo* in Virchows Arch. **259** (1926). — *Fischberg:* Virchows Arch. **240** (1923). — *Gellerstädt:* Beitr. path. Anat. **101** (1938). — *Gruber:* Med. Welt **1943**. — *Hinrichs:* Virchows Arch. **280** (1931). — *Holle:* Beitr. path. Anat. **105** (1941). — *Jäger:* Virchows Arch. **288** (1933). — *Letterer:* Virchows Arch. **293** (1934). — *Loeschke:* Beitr. path. Anat. **77** (1927). — *Lubarsch:* Virchows Arch. **271** (1929). — *Marchand:* Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. IV, 1. Abt., S. 264. 1924. — *Masugi:* Virchows Arch. **293** (1934). — Beitr. path. Anat. **91** (1933); **92** (1934); **96** (1935). — *Morgenstern:* Virchows Arch. **252** (1926). — *Nauheim:* Frankf. Z. Path. **36** (1928). — *Saltykow:* Obća patološka morfologija (kroatisch) **1942**. (Allgemeine pathologische Morphologie.) — Z. Konstit.lehre **26** (1942). — *Schmorl:* Verh. dtsch. path. Ges. **7** (1903). — *Spiro:* Virchows Arch. **227** (1920). — *Strauss:* Virchows Arch. **291** (1933). — *Tschammer:* Frankf. Z. Path. **23** (1920). — *Volland:* Beitr. path. Anat. **96** (1935/36).

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln [Direktor: Dr. Karl Plenge]).

Zur Frage des extragenitalen Chorionepithelioms beim Mann.

Von

Karl Plenge.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. September 1943.)

Extragenitale Chorionepitheliome beim Mann sind außerordentlich selten. Die wenigen bisher als solche beschriebenen Fälle sind stark umstritten und haben zu lebhaften Erörterungen Veranlassung gegeben. Zum Teil haben die Beobachter später selbst *(Prym)* ihre zunächst gegebene Deutung revidiert, zum Teil haben andere, welche die Fälle einer Kritik unterzogen haben, die Richtigkeit der von den Beobachtern gegebenen Deutung bezweifelt oder gar bestritten. So hat z. B. *Prym*, welcher 7 der bis zum Jahre 1930 niedergelegten Fälle *(Ritchie, Frank, Askanazy, Nakayama, Bonney, Bostroem* und *Schultze)* überprüft hat, festgestellt, daß lediglich der von *Ritchie* mit einem Primärtumor im vorderen Mediastinum als sicheres extragenitales Chorionepitheliom anzusehen ist.

Bedenken gegen das Vorliegen eines wirklichen primären extragenitalen Chorionepithelioms sind vor allem deswegen von verschiedenen Seiten geltend gemacht worden, weil einmal die Hoden überhaupt nicht oder nicht mit der für notwendig erachteten Genauigkeit untersucht worden sein sollen; zum andern auch, weil sich im Hoden ein verhältnismäßig kleiner Herd fand, bei dem es nicht als sicher angesehen wurde, ob es sich um einen Primärtumor oder um eine Metastase gehandelt hat (Fall *Schultze* und in gewisser Beziehung auch der Fall *Prym*).

Auch die neueren Veröffentlichungen [1] halten daran fest, daß bei der Mehrzahl der veröffentlichten Fälle ein sicheres primäres extragenitales Chorionepitheliom nicht angenommen werden könne.

Bevor ich selbst zu den bisher veröffentlichten Fällen Stellung nehme, möchte ich kurz über einen eigenen Fall von extragenitalem Chorionepitheliom berichten, den ich kürzlich bei der Sektion eines Soldaten feststellen konnte.

[1] *Oberndorfer:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke* und *Lubarsch*, Bd. VI/3 1931 und die Arbeit von *Erich Fenster* aus dem Frankfurter pathologischen Institut. Frankf. Z. Path. **1934**.

Es handelt sich um einen 30jährigen Mann, der 1938 einmal Schmerzen auf der linken Brustseite mit starkem Husten und blutigem Auswurf gehabt haben will. Aufnahme in das Reserve-Lazarett C. am 27. 5. 40. Seit 2 Wochen wieder Husten mit blutigem Auswurf und Schmerzen in der linken Brustseite, ferner jetzt auch Schmerzen in der linken Nierengegend; außerdem Klagen über allgemeines Schwächegefühl.

Bei der Aufnahme ausreichender Ernährungszustand, jedoch schlechter Kräftezustand. Diffuse Druckempfindlichkeit des Leibes, keine besondere Druckempfindlichkeit der Nierenlager. Auf Grund einer intravenösen Kontrastdarstellung der Nierenbecken wurde ein hypernephroides Gewächs links angenommen. Röntgen-

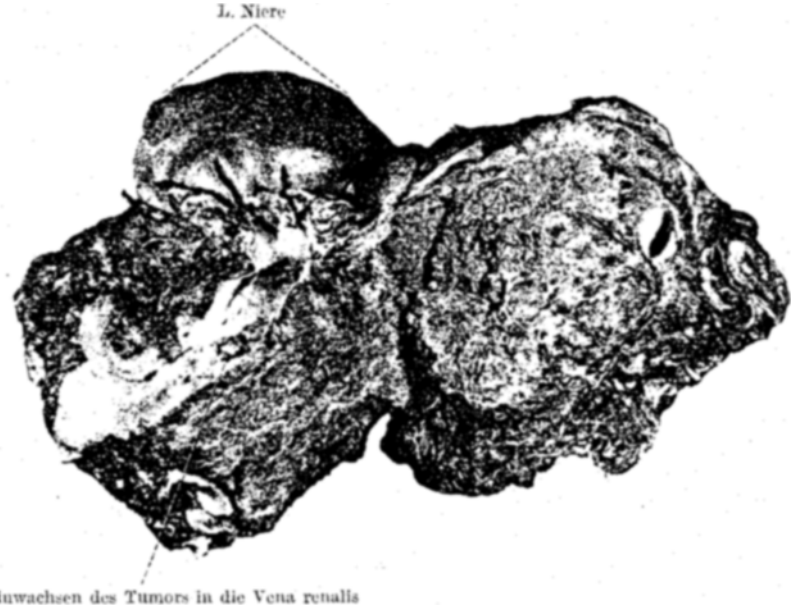


Abb. 1. Primärtumor in der Nähe der linken Niere, aufgeschnitten.

aufnahme der Lungen zeigte zahlreiche Verschattungen, die als Metastasen gedeutet wurden. Im Urin spärlich granulierte Zylinder, Leukocyten und Erythrocyten. Schneller Verfall. Tod am 27. 6. 40.

Die Obduktion der Leiche hatte folgendes Ergebnis:

Anatomische Diagnose: Doppeltmannsfaustgroße, retroperitoneal neben der linken Niere gelegene bösartige Neubildung. Einwachsen derselben in die linke Vena renalis. Zahlreiche bis hühnereigroße Metastasen in beiden Lungen, einzelne in Lymphknoten des Mediastinums, in der Leber, in der Milz und in der linken Niere. Stauungsblutüberfüllung der Leber, der Milz und der Nieren. Stauungsblutüberfüllung und Ödem des Gehirns. Ziemlich starke allgemeine Kachexie.

Im einzelnen sei dazu noch folgendes ausgeführt: Die Bauchspeicheldrüse war nach vorn gedrängt durch eine fast doppeltmannsfaustgroße Gewächsbildung, die wenig beweglich an der linken Seite der Wirbelsäule lag und nach oben bis an das Zwerchfell heranreichte. Sie hatte keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der linken Niere, diese lag frei beweglich neben bzw. hinter ihr. Auf dem Durchschnitt zeigte sich, daß große Teile der Gewächsbildung weitgehend nekrotisch zerfallen

waren, nur an den Randteilen hatte man noch den Eindruck einigermaßen erhaltener Gewächsmassen. Die nekrotischen Partien hatten einen graurötlichen Farbton, die erhaltenen Gewächsmassen einen weißgrauen. Im ganzen handelte es sich dabei um kleine umschriebene Herde, die inmitten ausgesprochen rötlicher hämorrhagischer Teile lagen (Abb. 1).

Die linke Nierenvene war durch den großen Gewächsknoten nach vorn gedrängt, gedehnt und infolgedessen auffallend lang. Die Entfernung von der Austrittsstelle aus der linken Niere bis zu ihrer Einmündung in die untere Hohlvene betrug 7 cm. Sie war auffallend weit, ihr Durchmesser betrug durchschnittlich 1 cm; sie lag dem Knoten fest auf und an verschiedenen Stellen war bereits von der Innenseite der Vene aus zu erkennen, daß Gewebsmassen des Gewächsknotens in die Wand eingedrungen waren. An einer Stelle war es auch zu einem Einbruch in die Wand und durch dieselbe gekommen. Man sah hier ein etwa bohnengroßes, zapfenartig in die Gefäßlichtung vorspringendes Gebilde, das einen graugelblichen Farbton hatte.

Die linke Niere hatte die Maße 13 : 5,5 : 3,5 cm. Ihre Oberfläche war im großen ganzen glatt, braunrot, desgleichen auch die Schnittfläche. Am oberen Pol sah man 2 erbs- bis haselnußgroße Knoten, die in ihrer Beschaffenheit im wesentlichen mit der des großen Gewächsknotens übereinstimmten und sich kugelig in das Nierengewebe hinein erstreckten. Rechte Niere ohne Besonderheiten.

Beide Lungen waren durchsetzt mit multiplen Knoten von Erbs- bis Hühnereigröße, die zum Teil kugelig über die Oberfläche hervorragten. Auf der Schnittfläche hatten die meisten einen grauroten, zum Teil auch graugelben oder grauweißlichen Farbton; stellenweise lagen graurote und grauweißliche Herde unmittelbar nebeneinander. In der Milz fanden sich an zwei Stellen etwa kirschgroße rundliche Knoten von grauroter Farbe. In der Leber mäßig zahlreich gleichartige Knoten von Kirsch- bis Walnußgröße.

In einem Lymphknoten des vorderen Mediastinums in Höhe der Teilungsstelle der Luftröhre ein gut pflaumengroßer Knoten von derselben Farbe und Beschaffenheit wie die anderen.

Die Hoden waren beiderseits gut walnußgroß, auf der Schnittfläche von graugelber Farbe; sie zeigten keinen Anhaltspunkt für eine Gewächsbildung. Nebenhoden und Samenstränge beiderseits ohne Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund. Primärtumor: Große Teile sind völlig nekrotisch und vielfach von Blutungen durchsetzt nach Art einer hämorrhagischen Infarzierung. Die noch erhaltenen Teile des Gewächses zeigen nun interessanterweise einen Befund, der ganz einem Chorionepitheliom entspricht. Man findet alle charakteristischen Bestandteile eines solchen: Große syncytiale Zellkomplexe zum Teil mit Bildung großer bandartiger Strukturen, darin Zellen von sehr verschiedenartiger Form und Größe, vielfach auch Riesenzellen. Zwischen ihnen in mehr oder weniger dichter Anhäufung helle Zellen vom Typus der *Langhans*-Zellen (Abb. 2). In unmittelbarer Nähe und zum Teil auch inmitten dieser noch erhaltenen Geschwulstteile ausgedehnte Blutungen. Neben diesen für das Chorionepitheliom charakteristischen Bildern sieht man stellenweise eine alveoläre Anordnung epithelialer Zellen, etwa einem alveolären Carcinom entsprechend. Solche Bezirke liegen in unmittelbarer Nähe der dem Chorionepitheliom entsprechenden, zum Teil auch eng mit ihnen untermischt (Abb. 3). Inmitten eines weitgehend nekrotischen Bezirkes fand ich eine Partie, die an einen tubulären Krebs erinnert. An anderen Stellen Bilder, die an eine Blasenmole erinnern (Abb. 4).

Die in den anderen Organen gefundenen, als Metastasen zu bezeichnenden Gewächsknoten lassen eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Primärtumor erkennen.

Einem alveolären Krebs entsprechende Bilder habe ich in den Metastasen nur vereinzelt zu Gesicht bekommen, etwas häufiger solche, die Ähnlichkeit mit einer Blasenmole haben.

An den Hoden war auch bei der histologischen Untersuchung kein Anhaltspunkt für eine Gewächsbildung zu finden.

Nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung haben wir es zweifellos mit einem Chorionepitheliom zu tun, das zu multiplen Metastasen in den verschiedensten Organen geführt hat. Sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen habe ich trotz eingehender

Abb. 2. Primärtumor. Ausgedehnte syncytiale Zellkomplexe, daneben auch *Langhans*-zellen und indifferente Geschwulstzellen.

Untersuchung lediglich epitheliale Anteile feststellen können, dagegen nichts, was für ein Teratom spräche. Es ist vielfach auf die Schwierigkeiten einer sicheren Feststellung eines Teratoms hingewiesen worden, weil einmal ein nur kleiner Anteil eines solchen vorhanden sein kann, der — wenn nicht alles in Serienschnitten untersucht wird — übersehen werden kann und weil zum zweiten bei der starken Neigung zu nekrotischem Zerfall in den Chorionepitheliomen ein ursprünglich vorhanden gewesener teratomatöser Anteil zugrunde gegangen sein kann und infolgedessen nicht mehr nachweisbar zu sein braucht. Ich habe sowohl

von dem Primärtumor als auch von den Metastasen sehr viele Stücke und sehr viele Schnitte untersucht, muß allerdings gestehen, daß ich nicht alles in Serienschnitten untersucht habe, was ja bei der Größe der Gewächsbildungen eine ungeheure Arbeit bedeuten würde. Ich muß also die Frage, ob vielleicht ein teratomatöser Anteil vorhanden gewesen ist, offen lassen, halte sie jedoch auch nicht für so wesentlich.

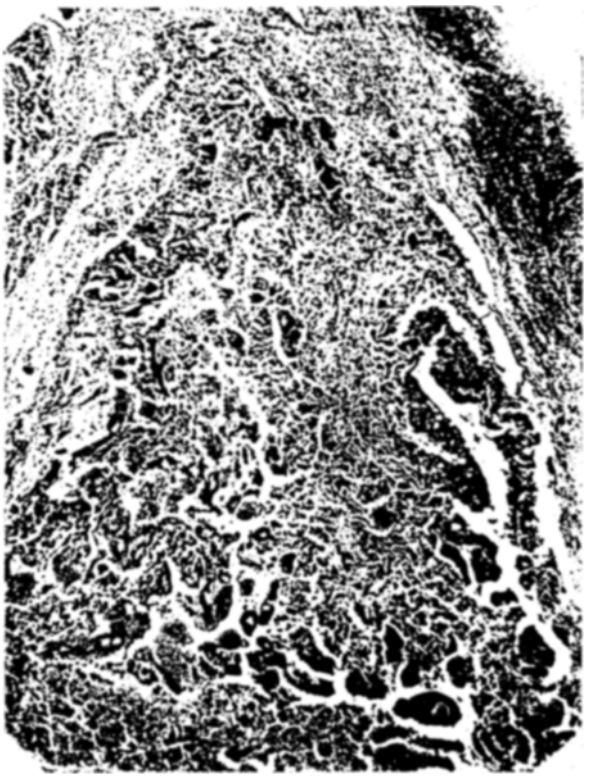


Abb. 3. Primärtumor. An einem drüsigen Krebs erinnernde Zellformation, daneben *Langhans-Zellen.*

Es ergibt sich nun die Frage, wovon hat die Neubildung, deren primären Sitz ich unbedingt in die Gegend der linken Niere neben die Wirbelsäule verlegen möchte, ihren Ausgang genommen?

In früheren Arbeiten über extragenitale Chorionepitheliome beim Manne ist — wie bereits angedeutet — in erster Linie an teratomatöse Bildungen gedacht worden, ohne daß ein Zusammenhang mit Keimdrüsengewebe unbedingt in Betracht gezogen worden wäre.

Nun hat bekanntlich *Staemmler* auf der im Jahre 1934 in Rostock abgehaltenen Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft über

Untersuchungen berichtet, die das Vorhandensein überzähliger Hodenanlagen in der Bauchhöhle ergeben haben. Er fand sie bei 2 Männern, beide Male in der Gegend der Abgangsstelle der unteren Gekröseartерie. Sie zeigten ein voll entwickeltes bis zur Samenbildung fortschreitendes Epithel und ließen auch die äußere elastische Faserhaut gut erkennen.

Bezüglich der Entstehung dieser überzähligen Bildungen glaubt *Staemmler,* daß sie am ehesten darin zu suchen sei, daß einzelne aus dem

Abb. 4. Primärtumor. Blasenmolenartige Gebilde, daneben *Langhans*-Zellen.

Keimdrüsenfeld der Plica urogenitalis seitlich der Gekrösewurzel in das Mesenchym hineinsprossende Zellhaufen und Kanälchen den Anschluß an die Hauptmasse der Keimdrüse nicht gefunden hätten und deshalb isoliert im Fettgewebe liegengeblieben seien. Er weist darauf hin, daß die ursprüngliche Keimdrüsenanlage nach *Felix* vom 6. Thorakal- bis zum 2. Sakralsegment reicht und daß deswegen mit der Möglichkeit gerechnet werden müsse, daß sich ähnliche abirrende Hodenkanälchen in größerer Ausbreitung sogar bis in die Brusthöhle hinein finden.

Bei der Erörterung der Schlußfolgerungen, die sich aus seinen Feststellungen ergeben, erwähnt *Staemmler* unter anderem, man müsse mit

der Möglichkeit rechnen, daß gelegentlich beim Manne im retroperitonealen Fettgewebe der Bauchhöhle gefundene extragenitale Chorionepitheliome von den beschriebenen überzähligen Hodenanlagen ihren Ausgang genommen hätten und erwägt sogar die Möglichkeit, ob nicht ähnliche Primärtumoren im Mediastinum auf solche verlagerten Hodenbildungen zurückgehen. Ich glaube, daß den Feststellungen und den Schlußfolgerungen *Staemmlers* für die Erklärung der extragenitalen Chorionepitheliome beim Manne die größte Bedeutung zukommt.

Ich habe unter den von ihm angegebenen Gesichtspunkten die bisher im Schrifttum niedergelegten Fälle überprüft und in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Es sind insgesamt 15 Fälle, wobei der meinige schon mitgerechnet ist. Den Fall von *Askanazy*, bei dem es sich um ein Teratom und Chorionepitheliom der Zirbel handelt, habe ich nicht mit berücksichtigt, weil er mir eine Sonderstellung einzunehmen scheint.

Es ergibt sich nun die interessante Tatsache, daß sich alle die aufgeführten 15 Fälle ziemlich zwanglos und meines Erachtens mit weitgehender Sicherheit von überzähligen Anlagen von Hodengewebe im Sinne *Staemmlers* ableiten lassen. Wie aus meiner Zusammenstellung zu ersehen ist, war bei zwei Drittel der Fälle der Haupttumor im retroperitonealen Gewebe gelegen, und zwar mit einer auffälligen Übereinstimmung in der Nähe der Wirbelsäule, also etwa der Stelle entsprechend, an der *Staemmler* seine überzähligen Hodenanlagen gefunden hat. 5 Fälle wurden im Mediastinum gefunden, einer Stelle, die — wie oben ausgeführt — auch von *Staemmler* als möglicher Ausgangspunkt eines extragenitalen Chorionepithelioms beim Manne bezeichnet worden ist. Ich habe absichtlich zunächst den Ausdruck „Haupttumor" gebraucht, bin aber der Meinung, daß er in den angeführten Fällen auch durch die Bezeichnung Primärtumor ersetzt werden kann. Nach unseren heutigen Kenntnissen muß die Annahme eines sehr kleinen primären Gewächses im Hoden oder gar eines zurückgebildeten wie bei *Prym* als gezwungen angesehen werden, zumal dann, wenn sich an solchen Stellen massive Tumormassen finden, von denen wir jetzt wissen, daß an ihnen mit dem Vorkommen überzähliger Hodenanlagen gerechnet werden muß.

Ähnliche Gedanken waren schon früher geäußert worden. So hat *Schlagenhaufer* auf die Ausführungen *Bostroems* auf der Karlsbader Tagung vom Jahre 1902 erwidert, daß es nicht notwendig sei, im Falle *Boestroems* den Ausgangspunkt in die Hoden zu verlegen, es könne sich auch um ein Teratom des Retroperitonealraumes handeln.

Auch *Prym* erwägt die Möglichkeit, daß in seinem Fall die große retroperitoneale Geschwulst das Ursprungsgewächs und der narbenähnliche Herd im Hoden ein Nebenbefund war [1].

[1] Vgl. auch die Ausführungen *Feldmanns* im Zbl. Path. **49** (1930).

Ebenso verliert meines Erachtens auch der vielfach gemachte Einwand, daß die Hoden nicht genügend auf eine primäre Neubildung untersucht worden seien, an Bedeutung.

Krassnianskaja hat den Vorschlag gemacht, eine Einteilung der extragenitalen Chorionepitheliome beim Mann in zwei Typen vorzunehmen: in reine, und solche, die Bestandteile eines Teratoms enthalten.

Diese Frage mag im einzelnen Fall interessant sein, ist aber meiner Meinung nicht von grundsätzlicher Bedeutung. Da wir jetzt wissen, daß diese Neubildungen ausgegangen sind von Hodengewebe — wenn auch einem zusätzlichen — so ist es nicht weiter verwunderlich, daß sie sich histologisch verschieden verhalten können, d. h. daß es einmal Teratome mit Bestandteilen eines Chorionepithelioms, ein andermal reine Chorionepitheliome, ein drittes Mal wiederum — wie beispielsweise bei meinem Fall — Chorionepitheliome mit Bestandteilen, die etwa einem alveolären Carcinom entsprechen, sein können.

Zu meinem Fall möchte ich noch zweierlei nachtragen: 1. Eine Gynäkomastie hat sich weder klinisch noch anatomisch nachweisen lassen, jedenfalls sind niemals Anzeichen beobachtet worden, die auf eine Gynäkomastie schließen lassen könnten. Es sei bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, daß ja nach der Auffassung von *Schultze* Gynäkomastie bei Geschwülsten sich nur dann findet, wenn gleichzeitig eine Schädigung der Hodenfunktion vorliegt. In meinem Fall boten die Hoden sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch ein durchaus normales Bild. 2. Eine hormonale Untersuchung ist bei meinem Fall weder zu Lebzeiten des Patienten noch nach seinem Tode mit dem Tumormaterial oder Urin vorgenommen worden. Ein positiver Ausfall der Hypophysenvorderlappenreaktion nach *Aschheim-Zondek* II und III wäre durchaus zu erwarten gewesen.

Autor	Sitz des Haupttumors
Arendt	Mediastinum
Bonney	Retroperitoneal.
Bostroem	Retroperitoneal.
Feldmann	Retroperitoneal.
Frank	Mediastinum.
Heaney	Retroperitoneal.
Kantrowitz	Mediastinum.
Krassnianskaja	Mediastinum.
Miller, J. und *Browne*	Retroperitoneal.
Nakayama	Retroperitoneal.
Prym	Retroperitoneal.
Ritchie	Mediastinum.
Schultze	Retroperitoneal.
Plenge	Retroperitoneal.

15 Fälle, davon 5 mit Lokalisation im Mediastinum = $33^1/_3$%, 10 retroperitoneal = $63^2/_3$%.

Fenster hat in seiner Arbeit noch einen Fall von *de Zalka* aufgeführt, allerdings, wie er selbst angibt, nur auf Grund eines Referates von *Herzenberg*. Ich habe die Arbeit *de Zalkas* im Original einsehen können und dabei festgestellt, daß sein Fall nicht zu den extragenitalen Chorionepitheliomen beim Mann zu rechnen ist. Es handelt sich vielmehr um eine Frau, bei der Geschwulstknoten vom Charakter eines Chorionepithelioms in der Leber als primär bezeichnet werden. Die Frau hatte 5mal geboren, der Fall muß also auch deswegen nach anderen Gesichtspunkten beurteilt werden, worauf ich hier nicht eingehen kann.

Zusammenfassung.

Es wird über einen neuen Fall von exrtragenitalem Chorionepitheliom beim Manne berichtet, der Haupt- bzw. Primärtumor saß retroperitoneal neben der Wirbelsäule und der linken Niere. Er hatte Doppeltmannsfaustgröße, war in die linke Nierenvene eingewachsen und hatte zu multiplen Metastasen in den Lungen und in der Leber, ferner auch in der Milz, in der linken Niere und in einem Lymphknoten des Mediastinums geführt.

Histologisch fand sich der typische Befund eines Chorionepithelioms, daneben alveoläre epitheliale, etwa einem Carcinom entsprechende Partien.

Als Ausgangspunkt wird eine überzählige Hodenanlage im retroperitonealen Gewebe angenommen.

Eine Überprüfung 14 anderer bisher beschriebener Fälle von extragenitalem Chorionepitheliom beim Mann ergibt, daß auch sie unter Zugrundelegung der Feststellungen *Staemmlers* mit hoher Wahrscheinlichkeit von überzähligen Hodenanlagen im retroperitonealen Gewebe oder im Mediastinum ihren Ausgang genommen haben.

Schrifttum.

Arendt, J.: Fortschr. Röntgenstr. **43**, 728—735 (1931). — *Askanazy, L.:* Verh. dtsch. path. Ges. **10**, 58—76 (1906). — *Bonney, V.:* Trans. path. Soc. Lond. **58**, 9—38 (1907). — *Bostroem:* Verh. dtsch. path. Ges. **5**, 212 (1902). — *Feldmann, J.:* Zbl. Path. **48**, 10 (1930). — **50**, 103 (1930). — *Fenster, E.:* Z. Path. **46**, 403—409 (1934). — *Frank, R. T.:* J. amer. med. Assoc. **46**, 248—343 (1906). Disk. Arh. of Path. **13**, 187 (1932). — *Heaney, H. G.:* Amer. J. Canc. **19**, 22—30 (1933). — *Kantrowitz, A. R.:* Amer. J. Path. **10**, Nr 4 (1934). — *Krassnianskaya, P. V.:* Moskov. med. Z. **9**, 1—7 (1929). — *Miller, J.* and *F. J. Browne:* J. Obstetr. **29**, 48—67 (1922). — *Nakayama:* Gann (jap.) **4**, 5 (1910/11). — *Prym, P.:* Virchows Arch. **265**, 239—258 (1927). — Zbl. Path. **49**, 98—101 (1930). — *Ritchie, J.:* J. Obstetr. **4**, 65—73 (1903). — *Schultze, W. H.:* Beitr. path. Anat. **84**, 472—484 (1930). — *Staemmler, M.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1934**. — *Zalka, E. de:* Amer. J. Path. **4**, 59—73 (1928).

(Aus dem Pathologischen Institut [Stellvertr. Direktor: Prof. *E. Schairer*] und dem Physiologisch-Chemischen Institut [Direktor: Prof. *W. Lintzel*] der Friedrich Schiller-Universität Jena.)

Untersuchungen über die Hämosiderose beim Blutabbau.

I. Versuche an akklimatisierten Ratten.

Von

E. Schairer und **J. Rechenberger.**

Mit 3 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 6. September 1943.)

In biologischen Eisenstudien finden histologische und chemische Methoden des Eisennachweises Anwendung, deren Ergebnisse öfters Widersprüche aufweisen. Bei Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel stellten wir oft eine erhebliche Inkongruenz zwischen dem chemischen Eisengehalt der Organe und dem histochemisch nachweisbaren Hämosideringehalt fest. In anderen Fällen, z. B. bei der Untersuchung des Eisen- und Hämosideringehaltes von Stauungsorganen (Lunge, Leber, Milz) konnten *wir* wiederum eine gewisse Parallelität nachweisen. Die Beziehungen zwischen histochemisch und chemisch nachweisbarem Eisen scheinem demnach verwickelt und vielfach unklar, so daß *wir* es unternahmen, im Tierversuch leicht zu übersehende Bedingungen herzustellen, um hierbei das Verhalten des Hämosiderins und des chemisch nachweisbaren Eisens gleichzeitig zu verfolgen.

Methodik. Hierfür bot sich uns die besonders von *Lintzel* für die Erforschung des Eisenstoffwechsels ausgebaute Methode des Unterdruckversuches. Durch Anwendung künstlichen Unterdruckes in langsam gesteigertem Grade über mehrere Wochen werden die Versuchstiere in eine sauerstoffarme Atmosphäre versetzt und passen sich wie im Hochgebirge durch Vermehrung der Blut- und Hämoglobinmenge diesen veränderten Bedingungen an. Das hierzu benötigte Eisen wird, wie *Lintzel* nachwies, bei mangelnder äußerer Zufuhr, den Depotorganen, besonders Leber und Milz, entnommen. Werden die Tiere wieder auf normalen Druck gebracht, so kommt es im Verlauf von einigen Wochen zum Abbau des überschüssigen Blutes und Hämoglobins. Das freiwerdende Eisen ist dann wieder in den Depotorganen Leber und Milz aufzufinden.

Bei seinen Versuchen hat *Lintzel* nur die chemische Bestimmung des Eisengehaltes der in Betracht kommenden Organe durchgeführt; die übersichtlichen Versuchsbedingungen scheinen jedoch besonders geeignet, vergleichende Studien mit chemischer und histologischer Methodik durchzuführen. Die Versuche wurden von uns jeweils an Serien von 6—8 halbwüchsigen Ratten im Gewicht von meist 100—150 g vor-

genommen. Die Tiere wurden zunächst gewogen, dann wurde der Hämoglobingehalt des Blutes mittels eines *Sahli*schen Hämoglobinometers aus dem Schwanzblute bestimmt. Zur Blutentnahme wurden die Tiere in einen Ätherrausch versetzt. Anschließend kamen sie in eine nach den Angaben und Erfahrungen von *Lintzel* eingerichtete Unterdruckkammer. Hier verblieben sie zunächst 1 Woche lang auf einem Unterdruck von 15 cm Hg (entsprechend 2000 m Höhe), dann kamen sie 1 Woche auf — 28 cm Hg (4000 m) und schließlich 1 Woche lang auf — 38 cm Hg (6000 m). Nach dieser Zeit ist die Akklimatisation weitgehend erreicht. Die Tiere bekommen eine rosig-cyanotische Hautfarbe an den unbehaarten Hautstellen, auch die Augen der Albinoratten werden fast dunkelrot. Gewöhnlich hört das Wachstum der Tiere in der letzten Woche auf, in der sie auch wenig Nahrung zu sich nehmen.

Auf der Höhe der Akklimatisation wurde bei den Tieren erneut das Hämoglobin bestimmt, eines oder mehrere Kontrolltiere wurden getötet und die restlichen Tiere nach Zurückbringen unter normale Druckverhältnisse („Reakklimatisation") nach verschiedenen Zeiten untersucht. Hierbei wurden die Ratten mit Chloroform getötet und nach Eröffnung des Brustkorbes bei noch schlagendem Herzen von der Brustaorta aus, bei späteren Versuchen vom linken Herzen aus bei gleichzeitiger Eröffnung des rechten Vorhofs mit eisenfreier physiologischer Kochsalzlösung bis zu völliger Entblutung durchströmt. Die Lungen wurden vom rechten Herzen aus entblutet. In der gesammelten Durchströmungsflüssigkeit wurde das Gesamthämoglobin stufenphotometrisch bestimmt, so daß das Gesamthämoglobineisen rechnerisch ermittelt werden konnte. Leber und Milz wurden gewogen. Die Leber war immer völlig entblutet, so daß sofort das Gewebseisen nach *Lintzel* mit Dipyridyl stufenphotometrisch bestimmt werden konnte. Die Milz ließ sich nicht entbluten. Hier wurde in einem Teil das Gesamteisen, in einem weiteren das Hämoglobineisen und hieraus das Gewebseisen als Differenz bestimmt. Kleine Teile der Leber und Milz, in den ersten Versuchen auch die Lunge, in den letzten das Knochenmark, wurden in Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet und mittels Berlinerblaureaktion, gleichzeitig zur Kontrolle auch mittels Turnbullblaureaktion untersucht.

Ergebnisse. In Vorversuchen zeigte es sich, daß die Eisenverschiebungen im Körper der Versuchstiere am klarsten in Erscheinung treten, wenn äußere Eisenzufuhr unterbleibt und merkliches Wachstum bei der Reakklimation durch knapp bemessene Rationen unterbunden wird.

Ein Wurf von 6 Geschwistertieren wurde vom Beginn des Versuches ab eisenarm ernährt. Sie erhielten eine aus Haferflocken, Haferkörnern, Casein und destilliertem Wasser bestehende Kost. Nach Beendigung der Akklimatisation wurde normale, eisenreiche Kost gegeben, aber so knapp bemessen, daß die Tiere nur wenig zunahmen.

Die Ergebnisse des Versuchs sind aus der Tabelle 1 abzulesen. Tier 2 entstammt einem anderen Wurfe, zeigt jedoch durchaus normale Werte

Ta-

Tier Nr.	Gewicht in g		% Hb im Blute			Gesamt-Hb-Fe	
	am Anfang des Versuches	am Ende des Versuches	am Anfang des Versuches	auf der Höhe der Akklimatisation	am Ende des Versuches	pro Tier	mg pro kg Körpergewicht
2	155	—	13,9	—	—	3,80	24,5
10	120	90	16,0	26,0	—	5,6	62,2
11	140	110	17,0	24,2	—	6,0	54,5
12	113	115	12,9	20,8	18,8	2,88	25,0
13	138	145	14,6	23,0	16,5	3,2	22,0
14	155	130	15,5	22,4	16,6	3,0	23,0
15	152	160	13,3	21,5	14,3	3,7	23,2

von allgemeiner Gültigkeit. Die Tiere 10 und 11 wurden auf der Höhe der Akklimatisation untersucht. Es findet sich eine gewaltige Steigerung des Hämoglobingehaltes im Blute und des Hämoglobineisens. Dagegen sind die Eisenmengen in den Depotorganen Leber und Milz deutlich geringer als bei dem Kontrolltier. Von den reakklimatisierten Tieren wurden zwei 14 Tage, zwei 3 Wochen nach dem Höhepunkt der Akklimatisation untersucht. Man erkennt deutlich den Sturz des Hämoglobineisens auf normale Werte und das gleichzeitige Ansteigen des Eisengehaltes von Leber und Milz, wie es von *Lintzel* beschrieben worden ist. *Entsprechend den chemischen Befunden lassen auch die histochemischen eine einheitliche Linie erkennen.* Allerdings sind in der Leber deutliche Unterschiede nicht wahrzunehmen. Die Leberzellen sind immer eisenfrei, die Sternzellen bieten nur geringe Grade der Berlinerblaureaktion. In der Milz dagegen findet man bei den hochakklimatisierten Tieren 10 und 11 nur eine geringe Intensität, bei den 14 Tage und 21 Tage nach dem Höhepunkt der Akklimatisation untersuchten reakklimatisierten Tieren dagegen sehr hohe Intensitäten der Berlinerblaureaktion im Sinne einer Parallelität zum Verhalten des chemisch bestimmten Eisens in diesem Organ. Bei den Tieren 14 und 15 hatte eine Probeexcision aus der Milz, die 14 Tage nach dem Höhepunkt der Akklimatisation vorgenommen worden war, schon eine Intensität V der Berlinerblaureaktion ergeben.

Der 1. Versuch spricht somit deutlich für eine Parallelität zwischen der Vermehrung des chemisch nachweisbaren Eisens und des histochemisch erfaßbaren Eisens beim Blutabbau nach Höhenakklimatisation, doch läßt sich noch ein gewichtiger Einwand gegen diesen Schluß erheben. Es ist bekannt, daß bei den kleinen Laboratoriumstieren, darunter auch den Ratten, der Hämosideringehalt der Milz sehr stark von Tier zu Tier wechseln kann. Bei 16 etwa gleichalten Ratten eigener Zucht fanden wir z. B. in der Milz folgende Intensitäten: bei 5 Tieren Spuren, bei 3 Tieren I, bei 2 Tieren I—II, bei 1 Tier II—III, bei 2 Tieren III, bei 1 Tier III—IV und bei 2 Tieren IV. Durch diese außerordentlich starke Variabilität kann es natürlich leicht zu erheblichen Täu-

belle 1.

Lebereisen in mg	Milzeisen in mg	Histologischer Eisenbefund			Bemerkungen
		Leber		Milz	
		Parenchymzellen	Sternzellen		
2,4	1,1	0	0	I—II	Kontrolltier
0,93	0,34	0	II	II	Akklimatisiert
0,87	0,33	0	0	II	Akklimatisiert
2,0	0,63	0	Sp.	IV	14 Tage reakklimatisiert
2,2	0,68	0	Sp.	V	14 „ „
2,23	0,75	0	II	IV—V	23 „ „
1,70	0,9	0	0—I	IV—V	24 „ „

schungen kommen. Deshalb hielten wir es für richtig, in einem weiteren Versuch erst durch eine Probeexcision eines Milzstückchens die Intensität der Berlinerblaureaktion in der Milz festzustellen. Auf der Höhe der Akklimatisation wurde wieder eine Excision entnommen und zum 3. Male die Milz am Ende des jeweiligen Versuches histologisch und nun auch chemisch auf Eisen untersucht. Da die Excision ohne Blutverlust vorgenommen wurde, war eine Veränderung des Hämoglobingehaltes durch die Probeausschneidung nicht zu erwarten. Sie wurde bei einzelnen zur Prüfung dieser Frage durchgeführten Kontrollversuchen auch nicht gefunden. Infolge der Verkleinerung der Milz war allerdings eine stärkere Übernahme des Stoffwechsels durch die Sternzellen der Leber und die Retikulumzellen des Knochenmarkes anzunehmen, was tatsächlich in geringerem Maße auch der Fall war, wie die folgenden Tabellen (besonders Tabelle 3) zeigen.

Der nächste Versuch, dessen Ergebnisse aus Tabelle 2 zu entnehmen sind, wurde an 8 Geschwistertieren vorgenommen. Die Ratten waren schon seit dem Ende der Saugperiode mit eisenarmer Kost aus Körnern, Haferflocken, Casein und Wasser ernährt worden. Sie gediehen dabei recht gut. Bei sämtlichen Tieren wurde kurz vor Beginn des eigentlichen Versuches in Äthernarkose eine Probeexcision aus der Milz durchgeführt, um den Hämosideringehalt festzustellen. Anschließend wurden 6 Tiere (16—21) in üblicher Weise akklimatisiert. Auf der Höhe der Akklimatisation wurde ein Tier untersucht (16), bei allen übrigen Tieren zu diesem Zeitpunkt eine weitere Excision aus der Milz vorgenommen. Die 5 akklimatisierten Tiere wurden jetzt mit normaler, eisenhaltiger Kost ernährt und jeweils am Ende der 1.—5. Woche nach dem Höhepunkt der Akklimatisation getötet und untersucht, in der 6. Woche auch die Kontrolltiere.

Die Versuchsergebnisse der Tabelle 2 entsprechen weitgehend unseren Erwartungen. Auf der Höhe der Akklimatisation war es wieder zu einer sehr erheblichen Steigerung des Hämoglobineisens gekommen, während das Depoteisen in Leber und Milz sehr gering war. Auch 8 Tage nach dem Höhepunkt der Akklimatisation waren die Werte noch ähnlich,

Ta-

Tier Nr.	Gewicht in g		% Hb im Blute			Gesamt-Hb-Fe		Leber-eisen in mg	Milz-eisen in mg
	am Anfang des Versuches	am Ende des Versuches	am Anfang des Versuches	auf der Höhe der Akklimatisation	am Ende des Versuches	pro Tier	mg pro kg Körpergewicht		
16	120	125	17,3	23,1	—	5,75	46,0	0,64	0,19
17	135	140	16,6	23,2	21,8	6,19	44,0	1,34	0,24
18	123	140	13,9	24,1	21,2	3,1	22,1	1,03	0,4
19	130	150	16,6	22,8	17,2	3,5	23,3	2,74	0,42
20	115	145	16,4	22,2	16,7	3,3	22,9	1,8	0,41
21	130	170	16,5	23,1	16,0	3,3	19,4	1,6	0,39
22	125	175	17,7	—	14,0	3,4	19,4	1,7	0,6
23	95	140	14,4	—	15,0	2,3	16,5	1,4	0,4

während bei den später untersuchten Tieren die erwartete Umstellung nachzuweisen war. Die Lebereisenmenge war bei Tier 19 am größten. Bei den später untersuchten Tieren 20 und 21 war wieder ein Teil des Depoteisens durch das Wachstum des Tieres aufgesogen worden.

Während in der Leber bei allen Tieren Hämosiderin kaum nachzuweisen war, spiegelt der Befund an der Milz weitgehend die physiologischen Vorgänge der Mobilisation und der Deponierung des Eisens wieder. Die Befunde vor der Akklimatisation lagen alle zwischen 0 und III. Bei allen akklimatisierten Tieren kam es zu einer Senkung des Hämosideringehaltes der Milz, während der Befund bei den Kontrollratten in dieser Zeitspanne gleich blieb. Bei der Reakklimatisation traten dann wieder höhere Werte auf, die zum Teil die Anfangswerte sogar überstiegen. Während bei dem Kontrolltier 22 der Wert weiterhin fast konstant geblieben war, war allerdings bei dem Kontrolltier 23 ebenfalls eine erhebliche Steigerung zu verzeichnen, deren Ursache nicht klar erschien, vielleicht damit zusammenhing, daß Tier 23 ein Kümmertier des Wurfes war. Obgleich also auch bei derartigen Versuchen unvorhergesehene Vorgänge sich abspielen können, ist das Ergebnis der histochemischen Milzuntersuchung doch so gleichmäßig, daß wir nicht an dem ursächlichen Zusammenhang zwischen Hämoglobinaufbau und Verschwinden des Hämosiderins in der Milz und umgekehrt zweifeln können.

Zur weiteren Erhärtung der Beobachtungen und zur Berücksichtigung auch des Knochenmarkes führten wir noch einen 3. Versuch durch, dessen Ergebnisse in Tabelle 3 niedergelegt sind. Die Tiere entstammten hierbei 2 gleichzeitigen Würfen und waren einheitlich ernährt worden. Sie bekamen während des Versuches selbst gemischte Kost. Die chemischen Untersuchungen verliefen ganz der Erwartung entsprechend, doch ging in diesem Versuch der Rückgang des Hämoglobinbestandes bei der Reakklimatisation langsam von statten.

belle 2.

Histologischer Eisenbefund					Bemerkungen
Leber		Milz			
Parenchymzellen	Sternzellen	am Anfang des Versuches	auf der Höhe der Akklimatisation	am Ende des Versuches	
0	0	II	I		Akklimatisiert
0	Sp.	II	0	II—III	7 Tage reakklimatisiert
0	0	III	0	II	14 „ „
0	0	II	0	III—IV	3 Wochen „
0	Sp.	II	Sp.	III	4 „ „
0	Sp.	I	0	III—IV	5 „ „
0	0	III	III	III—IV	Kontrolltier (Knochenmark 0)
0	0	0—I	0—I	III—IV	Kontrolltier (Knochenmark II)

Die histochemische Untersuchung ergab ganz unseren Erwartungen entsprechende Resultate. Die Milzbefunde stimmen mit dem 2. Versuch überein: Vor dem Versuche Werte zwischen I und III—IV, die bis auf 2 Fälle auf der Höhe der Akklimatisation gesunken sind und später wieder auf die alte Intensität oder auch noch höher steigen. Interessant ist, daß eine solche *Bewegung des Hämosiderins auch in den Sternzellen der Leber und in den Retikulumzellen des Knochenmarkes* nachweisbar ist, während die Leberparenchymzellen auch diesmal frei von Eisen sind. Auf der Höhe der Akklimatisation sind Sternzellen und Retikulumzellen des Knochenmarkes frei, 8 und 14 Tage nach dem Höhepunkt der Akklimatisation findet man geringe Intensitäten des Hämosiderins, die höchsten Intensitäten 3—4 Wochen nach dem Höhepunkt. Bei den beiden letzten Tieren, die 6—9 Wochen nach dem Höhepunkt der Akklimatisation untersucht werden, sind die Werte wieder geringer. Man bekommt also den Eindruck eines Fallens der Intensität des Hämosiderins in Sternzellen und Knochenmark, wenn dies auch durch diesen Versuch nicht völlig bewiesen ist. Immerhin können wir sagen, daß wir bei mehreren Kontrolltieren bisher im Knochenmark nur Werte zwischen 0 und II gefunden haben, so daß wir zumindest annehmen können, daß es sich bei Tier 26 und 27 um sichere Steigerungen des Hämosideringehaltes handelt.

Zusammengefaßt hat sich aus den beschriebenen Versuchen eine Bestätigung der Untersuchungen von *Lintzel* über die Eisenverschiebung im Organismus der Ratte bei deren Akklimatisation und Reakklimatisation ergeben. Das für den Aufbau des Hämoglobins nötige Eisen wird im wesentlichen den Depotorganen Leber und Milz entnommen. Umgekehrt wird das bei dem Abbau des überschüssigen Hämoglobins freiwerdende Eisen wieder diesen Organen zugeführt und ist dort chemisch nachzuweisen, falls nicht infolge zu schnellen Wachstums der Versuchstiere nach Abschluß der Akklimatisation das freiwerdende Eisen zum Aufbau neuer Körpersubstanz verbraucht wird.

Ta-

Tier Nr.	Gewicht in g			% Hb im Blute			Gesamt-Hb-Fe		Leber-eisen in mg
	am Anfang des Versuches	auf der Höhe der Akklimatisation	am Ende des Versuches	am Anfang des Versuches	auf der Höhe der Akklimatisation	am Ende des Versuches	mg pro Tier	mg pro kg Körpergewicht	
24	120	110	—	15,8	24,1	—	5,4	49	1,47
25	110	110	—	17,3	22,2	—	—	—	—
26	120	110	140	17,6	21,0	19,0	—	—	—
27	120	120	125	17,3	24,9	18,6	5,9	47,3	1,78
28	160	140	145	19,0	23,8	19,0	5,3	36,3	2,86
29	115	120	145	17,6	22,7	16,0	—	—	—
30	95	105	145	19,0	24,9	19,0	4,5	31	2,2
31	135	102	140	17,6	24,9	13,9	4,5	32	2,42

Die histochemische Untersuchung ergab nun eine entsprechende Bewegung des Hämosiderins, vor allem in der Milz. Hier war im Verlaufe der Akklimatisation in der Regel eine deutliche Verminderung bis zu vollständigem Verschwinden nachzuweisen. Während des Blutabbaues wurden umgekehrt wieder die alten Mengen sichtbar, ja vielfach war die Intensität größer als vorher. Bemerkenswert war nur, daß der Höhepunkt der Ablagerung des Hämosiderins nicht schon bei 14 Tage währender Reakklimatisation erreicht wurde, zu einem Zeitpunkt also, an dem in den meisten Versuchen das überschüssige Hämoglobin bereits weitgehend abgebaut war, sondern erst 1—2 Wochen später. Diese Beobachtung führt uns dazu, anzunehmen, daß beim Abbau des Blutes nicht sofort Hämosiderin entsteht. Man hat vielmehr den Eindruck, daß das Eisen vorher in anderer Form in den Organen niedergelegt und dann — wahrscheinlich nur zum Teil — in das histochemisch nachweisbare Hämosiderin umgewandelt wird. Es kann sich hierbei um chemische Prozesse, vielleicht aber nur um kolloidchemische, die Teilchengröße betreffende Vorgänge handeln.

Wie in der Milz, so war besonders im 3. Versuch eine ähnliche Speicherung von Hämosiderin auch in den Sternzellen der Leber und den Retikulumzellen des Knochenmarkes festzustellen, während in den Parenchymzellen der Leber Hämosiderin niemals nachweisbar wurde. Die großen Verschiebungen im Eisengehalt dieses Organs bleiben also meist völlig unsichtbar. Hierzu mag noch erwähnt werden, daß auch der absolute und relative Eisengehalt der Milz und das dort histochemisch nachweisbare Eisen keinerlei engere Parallelität aufwiesen, ein Befund, wie wir ihn auch in menschlichen Organen so häufig antrafen, daß es sich nicht um Zufall handeln dürfte. Es scheint der Hämosideringehalt der Milz in unseren Versuchen mehr von der dem Organismus im ganzen zur Verfügung stehenden Eisenmenge abzuhängen als von der, die gerade in der Milz vorhanden ist.

belle 3.

Milzeisen in mg	Histologischer Eisenbefund					Knochenmark	Bemerkungen
	Leber						
	Parenchymzellen	Sternzellen	am Anfang des Versuches	auf der Höhe der Akklimatisation	am Ende des Versuches		
0,45	0	0	I—II	0		0	Akklimatisiert
	0	0	I—II	I—II		0	Akklimatisiert
	0	I	III—IV	I—II	III—IV	I	8 Tage reakklimatisiert
0,18	0	I	I	0	II—III	Sp.	14 „ „
1,16	0	III	II—III	I	IV	III—IV	21 „ „
	0	II—III	II	0—I	III—IV	III—IV	29 „ „
0,32	0	I—II	III	I	III—IV	II	38 „ „
0,98	0	I	III—IV	III—IV	IV—V	I	61 „ „

Über das Verhalten des Hämosiderins in späteren Wochen, von der 5. Woche nach dem Höhepunkt der Akklimatisation ab, läßt nur unser Versuch 3 gewisse Schlüsse zu. Es ist anzunehmen, daß infolge des weiteren Wachstums der Tiere ein Verbrauch von Eisen und damit ein Abbau des Hämosiderins in Milz, Leber und Knochenmark eintreten kann. So ist in den Versuchen 30 und 31 die Hämosiderose in den Sternzellen der Leber und im Knochenmark wieder geringer als in den vorhergehenden. Dagegen scheint ein Abbau des Hämosiderins in der Milz noch nicht stattgefunden zu haben. Dieser ist aber auch bei den viel größeren, massiveren Ablagerungen schwieriger festzustellen. Daß auch das Hämosiderin der Milz bei Eisenbedarf verschwindet, geht aus den Beobachtungen während der Akklimatisation hervor.

Zusammenfassung.

An Ratten im Unterdruckversuch wird während der Akklimatisation und einer darauf folgenden Periode der Reakklimatisation der Eisen- und Hämoglobingehalt mit Berücksichtigung der Hämosiderinablagerung in Milz, Leber und Knochenmark verfolgt. Die Hämosiderose der inneren Organe geht dem Hämoglobinabbau und der dabei freiwerdenden Eisenmenge parallel, allerdings mit einer geringen zeitlichen Verschiebung. Umgekehrt verschwindet das als Hämosiderin abgelagerte Eisen der Milz mehr oder weniger vollständig beim Blutaufbau während der Akklimatisation.

Schrifttum.

Lintzel: Z. exper. Med. **86**, 269 (1933). — *Lintzel* u. *Radeff:* Pflügers Arch. **224**, 451 (1930). — *Rechenberger* u. *Schairer:* Z. exper. Med. **112**, 559 (1943).

(Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut [Direktor: Prof. Dr. *W. Lintzel*] und der Pathologisch-Anatomischen Anstalt [Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. *E. Schairer*] der Friedrich Schiller-Universität Jena.)

Untersuchungen über die Hämosiderose beim Blutabbau.

II. Die Hämosiderose beim Säugling.

Von

J. Rechenberger und **E. Schairer.**

Mit 1 Tabelle im Text.

(Eingegangen am 6. September 1943.)

Seit den Arbeiten von *Haselhorst* und *Stromberger* [3], *Anselmino* und *Hoffmann* [1] u. a. ist bekannt, daß die Sauerstoffsättigung des menschlichen Placentarblutes sehr gering ist. Das Leben der Frucht ist unter anderem dadurch an diese Sauerstoffarmut angepaßt, daß sie gegenüber dem extrauterinen Leben einen außerordentlichen Blut- und Hämoglobinreichtum besitzt. Nach der Geburt steigt infolge der Beatmung der Lungen der Sauerstoffgehalt des Blutes. Deshalb tritt der gleiche Vorgang ein, wie wenn ein Mensch oder Tier aus dem Höhenklima unter gewöhnlichen Luft- und Sauerstoffdruck versetzt wird: das nunmehr überschüssige Blut wird abgebaut. Es findet — wir verweisen hier auf die Zusammenstellung bei *Brock* [2] — eine Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes sowie eine Abnahme der Gesamtblutmenge statt. Dadurch wird reichlich Eisen frei, das in den Depotorganen, besonders Leber und Milz in Untersuchungen von *Lintzel, Rechenberger* und *Schairer* [6] mit chemischer Methodik quantitativ nachgewiesen ist. Der hierbei zeitlich genau zu verfolgende Vorgang des Hämoglobinabbaues und der Eisenspeicherung bietet Gelegenheit, unter physiologischen Bedingungen die chemisch-quantitativ beobachtete Eisenablagerung zugleich histochemisch nachzuprüfen.

Wir geben in einer Tabelle einen Überblick über das zu unseren Untersuchungen verwandte Sektionsgut, der, neben dem Alter der Kinder, die Menge des Gesamthämoglobineisens, daneben die Menge des Hämoglobineisens pro Kilogramm Körpergewicht vermittelt. Zur Bestimmung des Hämoglobins wurden die Kinder vom Herzen aus mit eisenfreier physiologischer Kochsalzlösung (Natriumchlorid „Kahlbaum" zur Analyse 9 g in 1000 ccm Aqua dest.; das verwandte Aqua dest. erwies sich als eisenfrei) bis zur völligen Entblutung durchströmt; in der so erhaltenen Durchströmungsflüssigkeit konnte die Menge des Hämoglobins stufenphotometrisch bestimmt werden. Weiterhin findet man in der

Tabelle 1. Chemische und histochemische Eisenbefunde bei Kindern.

Gruppe	Alter	S.-Nr.	Hämoglobineisen		Milz- und Lebereisen	Hämosideringehalt		
			insgesamt mg	mg/kg	mg	Leber: Parenchymzellen	Leber: Sternzellen	Milz
Gruppe 1: Neugeborene	neugeboren	71/42	—	—	16,4	0	0	0
	,,	303/43	197	49,3	18,6	0	0	0
	,,	89/42	—	—	25,3	0	0	0
	,,	283/42	181,8	56,8	29,4	0—I	I	II
	,,	101/42	—	—	43,3	I—II	0	I—II
	,,	80/43	—	—	51,6	0	I	I
	,,	481/42	209,6	48,7	18,3	Sp.	I	0—I
	durchschnittlich		196,1	51,6	28,9			
Gruppe 2: Säuglinge bis zu 3 Wochen	5 Tage	534/42	—	—	56,5	0	0	0—I
	9 ,,	30/42	—	—	47,3	I	0	II
	13 ,,	161/42	—	—	59,0	—	—	—
	21 ,,	95/42	—	—	60,5	III	II—III	IV
	21 ,,	165/42	—	—	64,0	III	III	III
	19 ,,	150/43	—	—	77,6	I—II	III—IV	III—IV
	21 ,,	1060/42	—	—	68,0	—	—	—
	durchschnittlich		—	—	61,8	—	—	—
Gruppe 3: Säuglinge von 1—3 Mon.	5 Woch.	94/42	—	—	63,4	II—III	I	V
	6 ,,	123/42	—	—	84,9	I	II	III—IV
	6 ,,	313/42	—	—	112,9	—	—	—
	6 ,,	525/42	—	—	63,0	III	III	IV
	2 Mon.	1171/42	—	—	80,5	I—II	IV	III—IV
	3 ,,	108/43	53,0	12,7	114,0	III	II	IV
	3 ,,	245/43	31,5	11,0	92,9	II—III	II	I—II
	3 ,,	291/43	44,3	15,2	66,6	I	III	III
	durchschnittlich		42,9	13,0	84,8			
Gruppe 4: Säuglinge von 3—6 Mon.	3½ Mon.	208/43	70,5	15,0	32,5	0—I	0	Sp.
	4 ,,	79/42	—	—	51,0	I—II	I	0—I
	4 ,,	517/42	—	—	15,0	0	0	I
	4½ ,,	202/43	59,5	11,3	53,2	0—I	0—I	0—I
	5 ,,	56/42	—	—	58,0	II	0	0—I
	5 ,,	81/42	—	—	18,0	Sp.	I	II
	5½ ,,	158/43	46,0	8,4	22,8	0—I	0	0
	6 ,,	135/43	76,4	13,9	32,2	0	0	0
	durchschnittlich		63,1	12,3	35,3			
Gruppe 5: Kinder über 6 Mon.	8 Mon.	204/42	—	—	35,5	Sp.	0	Sp.
	11 ,,	300/42	—	—	17,2	0	0	Sp.
	12 ,,	80/42	—	—	26,8	0	0	0
	12 ,,	168/43	103,4	13,2	20,9	0	0	0
	14 ,,	219/43	152,0	19,8	24,5	Sp.	0	0
	18 ,,	64/42	—	—	19,2	0	0	0
	18 ,,	100/42	—	—	48,0	0	0	Sp.
	24 ,,	265/42	—	—	8,3	0	0	0
	24 ,,	353/42	—	—	21,0	0	0	II
	24 ,,	230/42	—	—	33,4	0	0	Sp.
	24 ,,	907/42	—	—	56,5	0	0	Sp.
	durchschnittlich		127,7	16,5	28,3			

Tabelle das Gewebseisen der Milz und Leber, dessen Menge, wie früher bei Tierversuchen geschildert, festgestellt wurde. Schließlich wurden die histochemischen Eisenreaktionen, die Berlinerblaureaktion und die *Turnbull*-Reaktion angestellt.

Die untersuchten Kinder wurden in 5 verschiedene Altersgruppen eingeteilt. Gruppe 1 enthält die Neugeborenen, die Kinder der Gruppe 2 waren bis zu 3 Wochen alt, die der Gruppe 3 1—3 Monate, die der Gruppe 4 $3^1/_2$—6 Monate, die der Gruppe 5 8 Monate bis 2 Jahre.

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Gesamthämoglobineisen der Neugeborenen fast 200 mg ausmacht. Für die 2. Gruppe konnten wir leider keine Werte erhalten. In der 3. Gruppe findet man bereits einen Wert von kaum 50 mg entsprechend einem Blutabbau, der in seinen Ausmaßen unsere bisherigen Vorstellungen bei weitem übertrifft, in der 4. Gruppe zeigt sich wieder ein Anstieg auf 60 mg und in der 5. Gruppe auf über 100 mg. Der Anstieg des Gesamthämoglobineisens in den letzten Gruppen ist im wesentlichen durch das Wachstum der Kinder bedingt und geht diesem, wie aus der Menge des pro Kilogramm Körpergewicht berechneten Hämoglobineisens hervorgeht, praktisch parallel. Betrachtet man diese relativen Werte des Hämoglobineisens, so findet man bei den Neugeborenen den hohen Wert von 51,6 mg/kg. Dieser entspricht in seiner Höhe etwa dem, den wir bei den hochakklimatisierten Ratten fanden. Der anschließende Sturz ist aber bei den Kindern noch tiefer als bei den Tieren (auf 13,0 bzw. 12,3 mg/kg in Gruppe 3 und 4 gegenüber etwas über 20 mg/kg bei den Ratten). Erst in der Gruppe 5 ist wieder eine leichte Hebung auf 16,5 mg/kg festzustellen, ein Wert, der sich bis zum Erwachsenenalter noch leicht erhöhen würde.

In der nächsten Vertikalspalte der Tabelle kann man nun eine entgegengesetzte Bewegung des Depoteisens in Leber und Milz feststellen. Während beim Neugeborenen nur 28,9 mg zu finden sind, hat sich der Wert in Gruppe 2 auf 61,8 mg, in Gruppe 3 auf 84,8 mg gehoben, um dann wieder auf 35,3 mg bzw. 28,3 mg in Gruppe 4 und 5 zu fallen. Man findet also eine Steigerung des Eisenwertes auf das Dreifache, die 1—3 Monate nach der Geburt ihren Höhepunkt erreicht hat. Soweit entspricht der Befund ganz dem bei der Reakklimatisation. Die Senkung des Depoteisens in Gruppe 4 und 5 ist, ähnlich wie bei unseren Versuchstieren in den späteren Wochen, dem weitergehenden Wachstum und dem damit verbundenen Verbrauch an Gewebs- und Hämoglobineisen bei nur geringer Zufuhr von Eisen durch die Nahrung zuzuschreiben.

Der Bewegung des Depoteisens in Leber und Milz entspricht nun auch die des Hämosiderins in diesen Organen. Entsprechend dem geringen Eisendepot bei Neugeborenen, das längst nicht zum Aufbau der Körpersubstanz in den nächsten, eisenarmen Monaten genügen würde, ist auch die Hämosiderinablagerung äußerst gering. Vielfach ist überhaupt kein Hämosiderin nachweisbar, in anderen Fällen nur geringe

Mengen. Schon gegen Ende der 3. Woche nach der Geburt, also noch in der 2. Gruppe, noch mehr aber in den nächsten Monaten (3. Gruppe), kommt es zu erheblichen Hämosiderinablagerungen in Milz und Leber. In der 4. Gruppe werden die Ablagerungen schon spärlich, um schließlich in der 5. Gruppe weitgehend zu verschwinden.

Es entspricht also hier der Hämosideringehalt der Depotorgane weitgehend dem Eisengehalt, und wir finden dieselben Verhältnisse wie bei der Reakklimatisation der Ratten wieder, nur daß aus unserem Material ein Nacheinander des Hämoglobinabbaues und des höchsten Gipfels der Hämosiderinablagerung wenigstens nicht sicher geschlossen werden kann, wenn dies auch nicht unwahrscheinlich ist. Allgemein wird im Schrifttum die Abnahme der Blutmenge und des Hämoglobins überwiegend in die ersten 14 Tage nach der Geburt verlegt, während zu diesem Zeitpunkt zweifellos die Hämosiderinablagerung noch nicht auf der Höhe ist, sondern erst mehrere Wochen später. Dies geht nicht nur aus unseren histologischen Befunden, sondern auch aus denen von *Schwartz, Baer* und *Weiser* [11] hervor. Sie fanden ebenfalls bei den 4 bis 10 Wochen alten Kindern die stärksten Hämosiderinablagerungen in Milz und Leber, während bei den Neugeborenen nur ganz spärliche Mengen zu finden waren, ebenso wie bei den älteren Kindern (22 Wochen bis $1^1/_2$ Jahre alten Kindern). Zwar führten *Schwartz, Baer* und *Weiser* diese Hämosiderinablagerungen zum größten Teil auf die Geburtsblutungen zurück; sie dachten allerdings auch schon an einen allgemeinen Blutuntergang und seine Folgen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Vorgänge bei der Reakklimatisation nach Höhenakklimatisation bei Ratten und in den ersten Lebensmonaten beim menschlichen Neugeborenen sich außerordentlich stark gleichen. In beiden Fällen kommt es zu einem sehr erheblichen Sturz des Hämoglobins bzw. des Hämoglobineisens im Gesamtkörper. Allerdings ist die Abnahme bei den Kindern wesentlich größer. Dies liegt weniger an einem höheren Ausgangswert, der bei Kindern und Tieren bei etwas über 50 mg/kg liegt, als an einem tieferen Endwert bei den Kindern (13 mg/kg gegenüber 20 mg/kg bei den Ratten). Infolge des starken Blutabbaues kommt es in beiden Fällen zur Ablagerung von Eisen in den Depotorganen. Während nach *Lintzel* [5] bei den Ratten unter bestimmten Versuchsbedingungen (s. auch unser Versuch 1 unserer vorstehenden I. Mitteilung) der größte Teil des freiwerdenden Eisens in den Depotorganen Milz und Leber zu finden ist, gelangt bei den Kindern nur ein Teil des Eisens in diese Organe. Nach unserer Tabelle werden durch den Abbau des Hämoglobins etwa 150 mg Eisen frei. Davon sind aber nur 60 mg in Leber und Milz nachzuweisen (3. Gruppe, 1.—3. Monat). Es ist jedoch zu bedenken, daß im Knochenmark des Kindes unter Umständen eine recht erhebliche Ablagerung von Eisen stattfinden kann, die bisher quantitativ nicht zu fassen war, die aber

an die Menge des in der Leber gespeicherten Eisens heranreichen kann. Ein anderer Teil des Eisens kann zum Aufbau der schon in den ersten Monaten erheblich zunehmenden Körpersubstanz verbraucht werden. Schließlich bestehen Anhaltspunkte, daß die Gewebe der Neugeborenen eisenarm sind und sich in den ersten Lebenswochen mit dem Blutabbaueisen anzureichern beginnen.

Die histologischen Eisenbefunde in Leber und Milz entsprechen weitgehend den Beobachtungen an akklimatisierten bzw. reakklimatisierten Ratten. Auf dem Höhepunkt der Akklimatisation, bei den Ratten wie bei den Neugeborenen, sind die Ablagerungen in Leber und Milz äußerst gering. Sie steigen dann entsprechend dem Abbau des Blutes bis zu einem Höhepunkt an, der in beiden Fällen wohl einige Zeit später eintritt, als auf Grund der Hämoglobinabnahme zu erwarten wäre. Während aber bei den Ratten die Sternzellen nur in einem Versuch, die Leberzellen überhaupt nicht an der Hämosiderinablagerung teilnehmen, sind diese beim Kind so gut wie regelmäßig intensiv an der Ablagerung beteiligt. Diese Ablagerung verschwindet wieder beim Aufbrauch der angelegten Eisenreserve mit dem weiteren Wachstum des Kindes, ein Vorgang, der in den Versuchen bei den Ratten ebenfalls angedeutet ist.

Hier möchten wir noch kurz die Frage streifen, ob beim Abbau des Blutes Hämosiderinablagerungen noch in weiteren Organen auftreten. Es ist anzunehmen, daß wie bei den Ratten, auch bei den Kindern Hämosiderinablagerungen in den Retikulumzellen des Knochenmarks erfolgen. Orientierende Untersuchungen haben bisher diese Annahme bestätigt.

Anders dagegen scheinen sich die Lungen zu verhalten. Nach eigenen Untersuchungen [9] an älteren Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Stauungslunge kann die Lunge erheblich am Eisenstoffwechsel beteiligt sein. Bisher konnten wir jedoch weder bei ziemlich ausgedehnten histologischen Untersuchungen an Lungen von Säuglingen noch bei stichprobenweise vorgenommenen chemischen Nachprüfungen Veränderungen des Hämosiderin- und Eisengehaltes entsprechend wie in Milz und Leber feststellen. Auch in unseren Rattenversuchen haben wir die Lungen histologisch untersucht. Wir fanden zum Teil Fehlen jeglichen Hämosiderins, zum Teil Ablagerungen im peribronchialen Gewebe und in Alveolarzellen. Diese waren meist fleckweise über die Lunge verteilt, so daß an umschriebenen Stellen, meist subpleural, in zahlreichen Fällen die Berlinerblaureaktion positiv war, während sie in ausgedehnten Teilen der Lungen negativ ausfiel. Irgendwelche Parallelität mit den Hämosiderinablagerungen in der Milz war nicht festzustellen.

Die Lungen unserer Säuglinge beteiligen sich somit bei der Speicherung des beim Abbau des überschüssigen Blutes freiwerdenden Eisens in histologisch nachweisbarem Umfange nicht, was wahrscheinlich auch für die reakklimatisierte Ratte zutrifft. Nach *Masshoff*[7] ist beim Meer-

schweinchen nach Bluttransfusion die Lunge an der Hämosiderose mitbeteiligt. Wir fanden in Rattenlungen umschriebene Hämosiderinablagerungen sehr häufig, die jedoch nicht im Zusammenhang mit den durchgeführten Versuchen standen und auch bei Kontrolltieren vorkommen.

Beim erwachsenen Menschen fand *Masshoff* beim Blutabbau nach Bluttransfusionen keine Hämosiderinablagerungen in den Lungen, auch *wir*[9] haben nur einmal bei einem Fall von extremem Blutzerfall eine Beteiligung der Lungen an der Hämosiderose feststellen können, der zudem so eigenartig liegt, daß man keine allgemeinen Rückschlüsse aus ihm ziehen darf. Der einfache, physiologische Blutabbau, wie wir ihn bei der reakklimatisierten Ratte und in der vorliegenden Arbeit beim Säugling verfolgt haben, scheint jedenfalls in der Lunge keine erheblichen histologisch nachweisbaren Eisenablagerungen herbeizuführen. Aus dem Fehlen histologisch nachweisbaren Eisens ist bezüglich etwaiger Mitbeteiligung der Lunge an der Eisenspeicherung das letzte Wort freilich noch nicht gesprochen.

Kommen wir nunmehr auf die unseren Versuchen zugrunde liegende Fragestellung zurück, wieweit Zusammenhänge zwischen chemisch und histochemisch nachweisbarem Eisen vorhanden sind, so können wir feststellen, daß unter den von uns geprüften Bedingungen, also beim physiologischen Abbau des Blutes, eine recht weitgehende Parallelität zwischen dem Eisengehalt der Organe und ihrem Hämosideringehalt besteht. Wir können hier gleichzeitig die am Anfang der Hämosiderinforschung stehenden Feststellungen von *Quincke*[8] bestätigen, der eine Hämosiderose der Leber, Milz und des Knochenmarkes nach Abbau von transfundiertem Blut bei Hunden fand, wenn es sich dabei auch um schon nicht mehr ganz „physiologische" Vorgänge handelte.

Man könnte hiernach einfach der Meinung sein, daß das gesamte beim Abbau freiwerdende Eisen unmittelbar als Hämosiderin abgelagert werde. Daß die Vorgänge doch etwas komplizierter sind, dafür sprechen verschiedene Beobachtungen.

1. Bemerkenswert sind die zeitlichen Differenzen zwischen der Erreichung des Höhepunktes der Hämosiderinablagerung und des Endpunktes des Blutabbaues, die übrigens auch *Quincke* schon beobachtete. Er weist darauf hin, daß der normale Hämoglobingehalt schon 14 Tage nach der Transfusion wieder erreicht ist, während der Gipfel der Hämosiderose in der Milz nach 2—3 Wochen, in der Leber erst nach 4 Wochen auftritt. Hier könnte man ja, wie *M. B. Schmidt*[10] ausführt, an eine Wanderung von der Milz in die Leber denken. Bei unseren Versuchen und Beobachtungen ist eine solche Erklärung nicht möglich, da der Höhepunkt der Hämosiderose in beiden Organen zur gleichen Zeit erreicht wird. Man wird also zu dem Schluß geführt, daß das chemisch

nachweisbare Eisen zunächst histologisch nicht erfaßt und erst allmählich in Hämosiderin umgewandelt wird.

2. Zwischen dem chemischen Eisengehalt der Organe und ihrem Hämosideringehalt besteht keine völlige Parallelität, auch nicht, wenn man den relativen Eisengehalt, ausgedrückt in Milligrammprozenten Fe, der frischen Substanz berücksichtigt. Dies gilt sowohl für die Milz wie für die Leber. Wie wir an ausgedehnten Untersuchungen an verschiedenen Organen, besonders Milz, Leber und Lunge gesehen haben (zum Teil schon veröffentlicht), ist diese Inkongruenz oft noch viel ausgesprochener. Man hat in unseren vorliegenden Untersuchungen den Eindruck, daß es für die Hämosiderinablagerung mehr auf das allgemein zur Verfügung stehende Eisen ankommt als das gerade in einem bestimmten Organ vorhandene.

3. Bemerkenswert sind die Unterschiede zwischen Rattenleber und menschlicher Leber. In der Rattenleber findet man beim physiologischen Blutabbau Hämosiderinablagerungen nur in den Sternzellen, in der menschlichen Leber auch in den Parenchymzellen. Dieser Unterschied kann nicht nur durch Differenzen im prozentualen Eisengehalt bedingt sein, wenn auch zuzugeben ist, daß bei den Kindern der Gruppe 3 der chemische Eisengehalt oft höher ist als bei den Ratten. Immerhin erreicht er bei manchen Ratten auch Werte von 40—50 mg-% (bei den Kindern bis 70 mg-%), während bei den Kindern schon bei 20 bis 30 mg-% mittelstarke Hämosiderinwerte (III) in den Leberzellen geschätzt wurden. Die starken, chemisch nachweisbaren Eisenschwankungen in der Rattenleber sind also histochemisch vielfach nicht (Versuch 1—2) oder nur in den Sternzellen (Versuch 3) zu fassen, während sie bei den Kindern Ursache einer Hämosiderose der Leber- und Sternzellen werden.

Diese Beobachtungen führen zu dem Schlusse, daß auch unter den in unserer Arbeit besprochenen Verhältnissen das Auftreten von chemisch nachweisbarem Eisen nicht gleichbedeutend ist mit dem von Hämosiderin. Ob es sich hierbei um verschiedenartige chemische Bindungen oder um Unterschiede mehr physikalischer Art (Verteilung, Teilchengröße) handelt, können wir nicht entscheiden. Für die Umwandlung des Eisens in Hämosiderin scheinen bestimmte Bedingungen maßgebend zu sein, die nicht immer und überall erfüllt sind. Auch welche Mengen des zur Verfügung stehenden Eisens, ob nur geringe oder hohe Prozentsätze, als Hämosiderin abgelagert werden, ist keineswegs sicher.

Immerhin geht aus unseren Beobachtungen hervor, daß das Hämosiderin beim physiologischen Blutabbau ziemlich konstant und gesetzmäßig abgelagert wird, so daß man unter gegebenen Bedingungen aus der Art und Intensität der Hämosiderose Schlüsse auf den Eisenstoffwechsel ziehen kann. Jedoch ist Vorsicht dabei am Platze, da sehr viele Bedingungen verändernd in den Ablauf eingreifen können.

Zusammenfassung.

Der Eisen- und Hämoglobingehalt wird bei menschlichen Neugeborenen und Säuglingen mit chemischer Methodik untersucht. Zugleich werden die histochemischen Eisenbefunde verfolgt. Infolge des physiologischen Blutabbaues kommt es zu einer Freisetzung erheblicher Eisenmengen, die zum Teil in den Depotorganen abgelagert werden und dort zu einer Hämosiderose führen, deren Gipfel im 1.—3. Monat liegt. Ein gewisses Nachhinken des Gipfels der Hämosiderose hinter dem Blutabbau ist angedeutet.

Eine Mitbeteiligung der Lungen an der Eisenablagerung beim physiologischen Blutabbau ist histologisch nicht nachweisbar.

Der physiologische Blutabbau führt somit unter Berücksichtigung früherer Ergebnisse an akklimatisierten Ratten ganz gesetzmäßig zur Hämosiderose. Jedoch geht aus verschiedenen Beobachtungen hervor, daß die Beziehungen zwischen dem freiwerdenden Eisen und dem Hämosiderin nicht einfach sind insofern, als der zeitliche Verlauf nicht genau übereinstimmt (Nachhinken im Auftreten des Hämosiderins) und die chemisch faßbaren Eisenmengen keine strenge Parallele zu dem histologisch darstellbaren Eisen bilden.

Schrifttum.

[1] *Anselmino* u. *Hoffmann:* Klin. Wschr. **1931 I**, 97. — [2] *Brock:* Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 1. Berlin 1932. — [3] *Haselhorst* u. *Stromberger:* Z. Geburtsh. **98**, 49 (1929). — [4] *Lintzel:* Z. exper. Med. **86**, 269 (1933). — [5] *Lintzel* u. *Radeff:* Pflügers Arch. **224**, 451 (1930). — [6] *Lintzel, Rechenberger* u. *Schairer:* Z. exper. Med. (im Druck). — [7] *Masshoff:* Beitr. path. Anat. **108**, 88 (1943). — [8] *Quincke:* Dtsch. Arch. klin. Med. **25**, 567; **27**, 194 (1880); **33**, 22 (1883). — [9] *Rechenberger* u. *Schairer:* Z. exper. Med. **112**, 559 (1943). — [10] *Schmidt, M. B.:* Erg. Path. **35**, 105 (1940). [11] *Schwartz, Baer* u. *Weiser:* Z. Kinderheilk. **37**, 167 (1924).

(Aus dem Pathologischen Institut am Städtischen Krankenhause Berlin-Spandau [Direktor: Prof. Dr. *C. Froboese*].)

Über verkalkte Eierstocksfibrome.

Hormonfragen und Erblichkeit.

Von

Prof. Dr. C. Froboese.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. September 1943.)

Die Veröffentlichung des folgenden Falles entspricht einer Anregung *Rössles* in diesem Archiv, die „zweifellos ungehobenen Schätze der Pathologischen Institute durch Sammlung anatomischer Beobachtungen bei Blutsverwandten" einer späteren nosologischen Familienforschung nutzbar zu machen. Außerdem wirft sie ein Licht auf gewisse Hypothesen und Zweifel, die Hormonfragen während der Schwangerschaft, Geburt und Laktation betreffen.

32jährige Frau A. H.[1], Mutter von zwei Kindern, das jüngste im Alter von 3 Jahren, wies bei einer vorsorglichen Untersuchung im 3. Schwangerschaftsmonat *Eierstockstumoren*, die im Douglas lagen, auf. Da diese ein eventuelles Geburtshindernis bilden könnten, wurde Beobachtung empfohlen.

Im 4. Schwangerschaftsmonat traten *plötzlich* kolikartige *Schmerzen*, *Bauchdeckenspannung*, *Temperatur*, erhöhte *Blutsenkung* auf. Es wurde Stieldrehung diagnostiziert. Daher am 6. 6. 42 *Operation* aus vitaler Indikation: *Linke* Adnexe: um 180° stiel *gedreht*, hämorrhagisch *infarziert*. Eierstock *gänseeigroß*, *steinhart*. *Rechte* Adnexe: Tube o. B. Eierstock *hühnereigroß*, ebenfalls *steinhart*. *Exstirpation* beider Tuben und *Eierstöcke*.

Pathologisch-anatomische Untersuchung (E. 1256/42): *Linke* Adnexe schwarzrot, hämorrhagisch infarziert. Tube von Kleinfingerstärke. Mesosalpinx und Mesovar enthalten mehrere bis walnußgroße frische Hämatome. Linker *Eierstock* gänseeigroß und -förmig, schwarzrot, *steinhart*; kann nicht durchschnitten, muß durchsägt werden. Sägefläche entsprechend rauh, fetzig-faserig, grau- bis schmutzig-rot, zum Teil schwarz-rot. Die Masse besteht aus blutigrotem, derbfaserigem Bindegewebe, welches aufs dichteste von spangenartig miteinander verbundenen *Kalksträngen* von Bleistiftdicke durchsetzt ist. Die Spangen sind härter als härtester Knochen. Die Räume zwischen den Spangen sind eng und mit sich retrahierendem, grobfaserigem Bindegewebe ausgefüllt. Außen findet sich eine mittelfeste, schwarzrote

[1] Die krankengeschichtlichen Unterlagen und das Operationsmaterial verdanke ich der Freundlichkeit und wissenschaftlichen Sorgfalt des Herrn Kollegen Dr. *Buttermann*, Facharzt für Frauenkrankheiten, Berlin-Spandau, Dr. *Buttermann*sche Privatklinik.

Blutschale von 5—8 mm Dicke. Sie läßt sich von dem steinharten Tumorkern leicht ablösen und stellt ein schalenförmiges Hämatom dar. Sie ist von einer dünnen, festen Haut (Albuginea) umgeben.

Rechter *Eierstock* hühnereigroß und -förmig, *steinhart, grau.* Besitzt an einem Pol eine flachkalottenförmige, mandelkerngroße, weiche *Haube*, die sich allein mit dem Messer schneiden läßt, wobei das plattgedrückte *Corpus luteum graviditatis* und in seiner Umgebung einige kleine, kugelige Hohlräume auf der Schnittfläche erblickt werden. Die Hauptmasse muß wiederum zersägt werden. Sägefläche grau, fetzig und von bleistiftdicken, äußerst harten, zusammenhängenden *Kalkspangen* gebildet. Keine Knochen. Außen eine sehr dünne, höchstens $^1/_2$—1 mm messende, nicht verkalkte Faserkapsel.

Abb. 1. (E. 1256/42, 32jähr. ♀.) Hühnereigroßes verkalktes Eierstockfibrom rechts. Histologischer Schnitt nach Entkalkung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Lupenvergrößerung etwa 2 : 1, jedoch verkleinert wiedergegeben. Faserig-lamellöse Ablösung des verdrängten Rindengewebsrestes.

Histologisch (Abb. 1 und 2): Spangen-, balken- und gitterförmig *verkalktes*, desmoplastisches, hyalines *Fibrom* beiderseits, frische hämorrhagische Infarzierung links. Nur der kappenförmige Corpus luteum-Bezirk rechts kann als erhaltener, wenn auch stark verdrängter Eierstockgewebsrest angesehen werden. Das *Corpus luteum graviditatis* ist voll entwickelt. In seiner Umgebung einige *Eifollikel* in verschiedenen Entwicklungsstadien mit Hohlräumen, sowie eine dezidual umgewandelte Endometriose.

Die Frau hat den Eingriff während der Schwangerschaft gut überstanden, hat sich danach auch schnell erholt. Die weitere *Schwangerschaft* verlief vollkommen *ungestört*. Eine Hormontherapie bzw. -prophylaxe wurde *nicht* getrieben.

Zur richtigen Zeit setzten auch *normale Wehen* ein, und es erfolgte am 3. 1. 43 die *normale Geburt* eines kräftigen Mädchens.

Auch die *Laktation* kam sofort gut in Gang. Die Frau hatte stets *reichlich Milch* und konnte während der ganzen Säuglingsperiode gut stillen (4mal am Tage).

Nachdem also ursprünglich ein kleiner Eierstockgewebsrest genügt hatte, um die Konzeption (wahrscheinlich auch diejenige des vorausgegangenen 3jährigen Kindes, denn wir müssen annehmen, daß die Tumoren schon lange verkalkt waren) zu ermöglichen, konnten die genannten Funktionen (Austragung, Geburt und Laktation) hier also nachweislich *ohne* Eierstöcke, und zwar ohne die geringsten Beeinträchtigungen, ablaufen, was im Hinblick auf gewisse Fragen der speziellen Hormonlehre von klärender und bestätigender Bedeutung ist:

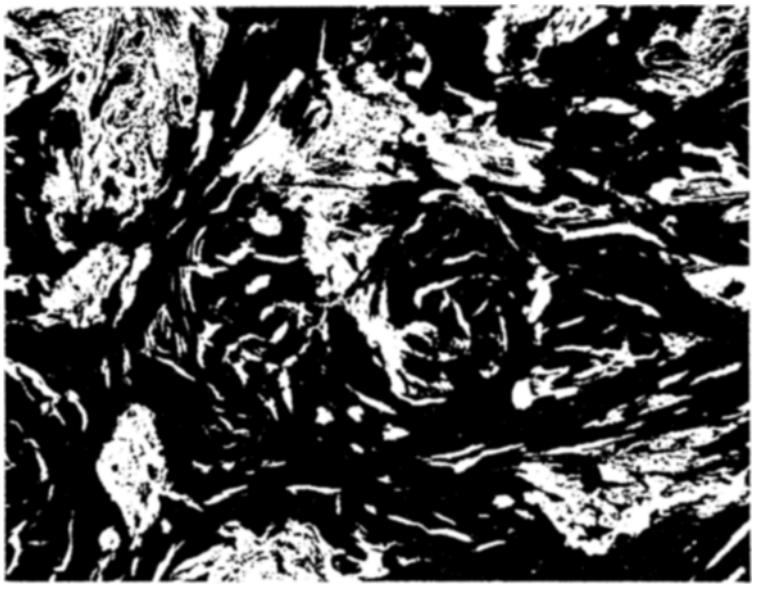


Abb. 2. (E.J. 1256/42, 32jähr. ♀.) Hühnereigroßes verkalktes Eierstockfibrom rechts. Histologischer Schnitt nach Entkalkung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Mittelstarke Mikroskopvergrößerung. Verkalkte, grob-hyaline Balken.

1. Es bestätigt sich, daß *keine* im Eierstock gebildeten Hormone (Follikulin und Gelbkörperhormon) für den *normalen* Ablauf der Schwangerschaft ab 4. Monat notwendig sind. Die von dieser Zeit ab genügend ausgereifte Placenta ist zweifellos in der Lage, von sich aus die benötigte Eierstocksfunktion in dieser Beziehung zu übernehmen (Gelbkörperhormonbildung). Vor dem 4. Schwangerschaftsmonat pflegt das bekanntlich nicht der Fall zu sein, so daß eine jüngere Schwangerschaft bei nachträglichem Eierstocksverlust nur mit Hilfe von Prolutonusw. Medikation aufrecht erhalten zu werden erhofft werden kann.

2. Bezüglich des Einsetzens der *Wehen* wurde angenommen, daß die Wehentätigkeit vom Eierstock (durch Gelbkörperhormon, Follikelhormon oder beide zusammen) gesteuert werde. Nachprüfungen hatten jedoch ergeben, daß diese Annahme für das Follikulin und Gelbkörper-

hormon nicht zwingend ist. Dennoch glaubt aber die geburtshilfliche Praxis, gelegentlich gute therapeutische Erfolge bei Wehensschwäche durch Gaben des Gesamthormonextraktes des Eierstockes (Panhormon) verzeichnen zu können[1]. Wir wissen also nun durch die Kraft dieses Operationsexperimentes am Menschen, daß im Eierstock produzierte Hormone weder zur Auslösung noch Unterhaltung einer guten Wehentätigkeit — Wehenmittel wurden ja nicht gegeben! — nötig sind. Falls die genannten Hormone dennoch benötigt werden, müßte also wohl ebenfalls die Placenta als Produktionsstätte in Anspruch genommen werden.

3. Dürfen wir folgern: Auch die Entwicklung (Parenchymentwicklung) der *Milchdrüse* ist jenseits des 4. Schwangerschaftsmonats nicht mehr, ihre gute und anhaltende Funktion überhaupt nicht an die Eierstöcke gebunden.

Nach *Fauvet* ist die Theorie, nach welcher das Gangsystem durch das Follikelhormon, der Alveolarapparat aber durch das Gelbkörperhormon zur Entwicklung gebracht werden, bereits verlassen, weil sie mit dem natürlichen Abläufen nicht im Einklang steht. Der *Aufbau* setze vielmehr erst mit dem Erblühen des Gelbkörpers ein. Nach experimentellen Ergebnissen würden unter der *gemeinsamen* Einwirkung *beider* Ovarialhormone sowohl die Milchgänge als auch die Alveolen *nebeneinander* aufgebaut (allerdings könne hieraus keine therapeutische Nutzanwendung auf mangelnde Entwicklung aus eigener Kraft gezogen werden). In unserem Fall muß der Aufbau beider Systeme, falls er vom Eierstock abhängig ist, bereits bis zum 4. Monat genügend vollzogen gewesen sein. Im Eierstockrest fanden sich ja neben dem Gelbkörper auch der Reifung entgegen gehende oder in ihren Entwicklungsstadien mit Eintritt der Befruchtung stehen gebliebene Follikel.

Was die eigentliche *Funktion* der Milchdrüse (Laktation) betrifft, so soll sie nach älteren Theorien durch ein besonderes Laktationshormon des Hypophysenvorderlappens ausgelöst und unterhalten werden. Das ist aber nicht bewiesen. Auch bei fehlender Hypophyse ist nach *Marx* Laktation möglich. Die Hypophyse stelle nur einen „trophischen Sicherungsfaktor" dar. Aus der klinischen Beobachtung, daß das Abstillen bezüglich Schmerzen und Spannungsgefühl symptomlos gestaltet werden kann, wenn man Follikelhormon injiziert, hat man ferner die Theorie abgeleitet, daß das Follikelhormon auf hormonalem Wege die Laktation hemme. Diese zweifellos richtige Erfahrung, ebenso wie die einer günstigen Wirkung einer Progynon-Medikation bei schwer ergiebiger Brust, sei aber nach *Fauvet* anders zu erklären, durch Hyperämiewirkung. Sie sei keine spezifische Hormonwirkung. Die Laktation werde überhaupt nicht autonom-hormonal gesteuert, sondern immer nur

[1] Ich verdanke diese Betrachtung Herrn Kollegen Oberarzt Dr. *Schulz* von der Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Spandau.

durch den Bedarf. Besteht kein Bedarf an Milch, so stellt die Milchdrüse ihre Funktion ein *(Fauvet)*. Das Stillproblem sei bekanntlich in der Praxis überhaupt kein Hormonproblem. Der Saugreiz an der Mammille sei vielmehr der stärkste Anreiz für die Milchbildung *(Marx, Fauvet)*. Der vorliegende Fall zeigt: Beste *Laktation* (Milchbildung und Absonderung) setzt kein Eierstocksgewebe und keine von ihm gebildeten Hormone voraus. (Die Existenz eines überzähligen Eierstocks braucht wohl nicht in Rechnung gesetzt zu werden.)

So weit die Betrachtungen über die Notwendigkeit der Eierstockshormone.

Was nun die Pathologie der *Familie* betrifft, so kann als eine Frucht des Haus- bzw. Familienarztwesens registriert werden, daß die *Mutter* der Patientin, gleichfalls im Alter von 32 Jahren, und zwar 1 Jahr vor der Geburt der Patientin, vom gleichen Frauenarzt (Dr. *Buttermann*, in dessen Privatklinik) ebenfalls wegen *doppelseitiger verkalkter Eierstocksfibrome* operiert wurde („kleinapfel- bis kleinfaustgroß", histologische Untersuchung durch *Versé*, 1910 Berlin-Westend). Hierbei wurde ein kleiner Ovarialrest zurückgelassen, welcher ausgereicht hatte, die Frau kurz nach der Operation schwanger werden zu lassen und der jetzigen Patientin das Leben zu schenken.

Der Vollständigkeit wegen sei noch in Kürze auf die pathologische Anatomie der *Eierstocksfibrome* eingegangen. Nach der Zusammenstellung von *Miller* wurden sie früher als „pathologische Kuriosa" bezeichnet und machen höchstens etwa 2% aller Eierstocksgewächse aus. Die Doppelseitigkeit ist noch außerordentlich viel seltener, vielleicht 0,2%. Hauptalter der Trägerinnen 20—60 Jahre, mittlere Lebensjahrzehnte ziemlich gleichmäßig beteiligt. Sehr häufig ist Stieldrehung, die jedoch oft ohne Infarzierung beobachtet werden soll. Kreislaufstörungen (Ödem) seien dagegen häufig zu verzeichnen. Wenn Nekrose eintritt, so ziehe sie Organisation (narbige Oberflächeneinziehung), fettigen Zerfall (mit Pseudocystenbildung) oder Verkalkung von besonderer Härte nach sich (doppelseitige Fälle von *Bertino* und *Williams* s. bei *Miller*). Schwangerschaften entwickelten sich bei den Fibromen, besonders doppelseitigen *(Bertino)*, wesentlich seltener als bei den anderen gutartigen Eierstocksgeschwülsten, z. B. Kystomen und Dermoiden.

In Anbetracht der Seltenheit der doppelseitigen Geschwülste darf die Feststellung der familiären Wiederholung wahrscheinlich eine erhöhte Bedeutung beanspruchen.

Schrifttum.

Fauvet: Berl. med. Ges. 10. März 1943. — *Miller:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. VII/3, S. 308ff. 1937. — *Marx:* Klin. Wschr. **1943 I**, 309. — *Rössle:* Virchows Arch. **308**, 485 (1942).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen, zugleich Wehrkreisprosektur im Wehrkreis V [Oberfeldarzt Prof. Dr. *Letterer*].)

Beiträge zur Pathogenese der Bacillenruhr[1].

Von

Erich Letterer.

Mit 22 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. September 1943.)

I. Morphologische Untersuchungen über die Entwickelung und Bedeutung der Frühstadien der Flexner-Ruhr.

Die Bekämpfung und Verhütung einer Seuche fordert als Grundlage für ein erfolgreiches Handeln die Kenntnis der Biologie des Erregers und aller der Veränderungen, die der Organismus in seinen Geweben und deren Funktionen vom ersten Augenblick des Haftens des Erregers an erleidet oder ausbildet. Die Geschichte der Malaria, beginnend mit der Entdeckung ihrer Erreger durch *Laveran* bis zur Erfindung des Atebrins und Plasmochins *(Kikuth)* zur Bekämpfung ihrer verschiedenen Generationsformen ist ein Beispiel, dieser Forderung folgerichtig Genüge zu tun.

Die Bacillenruhr mag kausalgenetisch hinsichtlich ihrer Erreger und formal hinsichtlich ihres anatomischen Endbildes als ein aufgeklärtes Gebiet der Seuchenpathologie gelten; unter den oben genannten Gesichtspunkten betrachtet, werden aber Probleme offenbar, die noch keineswegs einer endgültigen Lösung zugeführt sind; denn von den verschiedenen Erregern bis zur pseudomembranösen ulcerierenden Entzündung des Dickdarms ist formalgenetisch ein weiter Weg, dessen einzelne Phasen in mehrfacher Hinsicht noch einer Aufklärung bedürfen. Es hat nicht an Versuchen hierzu und auch an gewissen Erfolgen in dieser Hinsicht gefehlt (*Brauer*, *Löhlein*, *Pick*, *Ricker* u. a.), aber mit der fortschreitenden Aufklärung der chemischen Beschaffenheit der Erregergiftstoffe *(Boivin-Mesrobeanu*, *Haas*, *Morgan*, *Roelke* und *Berdan*, *Wagner-Jauregg)* ist das Problem formalgenetisch und pathologisch-anatomisch keineswegs klarer geworden. Es sind zwei Gruppen von Fragen, die sich heute vor dem Betrachter fast zwangsläufig aufrollen: Die erste verlangt eine Aufklärung der Tatsache, daß anscheinend chemisch doch verschiedenartig zusammengesetzte Giftstoffe aus biologisch gut zu trennenden Erregerformen ein anatomisch völlig gleichartiges Endbild der krankhaften Veränderungen verursachen können; denn es ist lange bekannt, daß der

[1] Herrn Geheimrat Prof. *M. B. Schmidt* zum 80. Geburtstag am 23. 8. 43 gewidmet.

Leichenbefund einer ulcerösen Colitis sowohl durch den Erreger einer sog. E-Ruhr wie durch den *Flexner*- oder den *Shiga-Kruse*-Bacillus erzeugt werden kann in einer Form, die keinerlei Schluß auf die eine oder andere Erregergattung zuläßt (Lit. s. bei *Pick*, S. 103, *Groß*, *Gruber* und *Schädel*, *Löhlein*, *Sigmund* u. a.). Die Arbeiten von *Roelke*, *Wagner*, *Jauregg* u. a. haben aber gezeigt, daß — einmal ganz abgesehen von der Tatsache der Endo- und Ektotoxinbildung — trotz gewisser Verwandtschaftsgrade der chemische Charakter der Giftstoffe ein jeweils verschiedener ist und man kann somit nicht etwa aus gleichartigen anatomischen Auswirkungen auf chemische Verwandtschaft schließen. Mögen die anatomischen Veränderungen auch in der Stärke gelegentlich verschieden auftreten, ihre Qualität bleibt doch die gleiche, und diese Tatsache an sich zeigt, daß die chemische Gesamtkonstitution des Giftes hier nicht das allein ausschlaggebende Moment ist. Zwar sollen das *Flexner*-Endotoxin von *Prigge* und das Endotoxin des *Shiga-Kruse*-Erregers nach *Boivin* im chemischen Aufbau einander ähnlich sein und schließlich auch das *Kruse-Sonne*-Endotoxin nach *Haas* den erstgenannten Endotoxinen nahestehen. Immunologisch sind alle drei Substanzen aber verschieden *(Wagner-Jauregg)*. Die Einzelergebnisse sind heute noch schwer vergleichbar, weil die Methodik der Giftherstellung in der Hand der einzelnen Untersucher jeweils verschieden war. Es erscheint aber nicht unwichtig, daß *Roelke* und *Berdan* ein eiweißfreies Endotoxin aus dem *Kruse-Sonne*-Erreger mit der Methodik von *Boivin* erhielten, das als Polysaccharid erkannt werden konnte (1942). Demgegenüber betrachtet *Wagner-Jauregg* im *Shiga*-Endotoxin (einem Phosphorlipoid-Kohlehydrat-Polypeptid-Komplex) nur den Kohlehydrat-Polypeptid-Komplex unter Bezugnahme auf die Untersuchungen von *Morgan* als eigentlichen Wirkungsträger. Daraus geht hervor, daß mindestens den Kohlehydratkomponenten in den Giftgruppen eine wichtige Rolle zukommt und es im Interesse einer immunisatorischen Prophylaxe weiterer Forschung vorbehalten bleiben muß, festzustellen, ob in den Giften der Endotoxine nur *ein* überall gleichartiger Wirkungsträger vorhanden ist oder drei chemisch verwandte, aber trotzdem verschiedene solche. Von vornherein könnte auch das letztere analog den Erfahrungen aus der Pharmakologie und Toxikologie erwartet werden. Augenblicklich liegen die Dinge doch so, daß das Polysaccharid von *Roelke* und *Berdan* als *Kruse-Sonne*-Gift die gleiche Colitis zu erzeugen imstande ist, die der Phosphorlipoid-Polypeptid-Polysaccharid-Komplex des *Shiga*-Giftes hervorruft und die Wirkung in diesem Falle doch mindestens an zwei Komponenten der Gruppe gebunden scheint. Wie sich dies beim *Flexner*-Gift verhält, scheint noch nicht untersucht.

Zum zweiten erhebt sich die Frage nach dem eigentlichen Entwicklungsgang der krankhaften Veränderungen im Körper, dem Angriffspunkt und der Wirkungsweise der Toxine bis zur Entstehung der ulcerösen

Colitis und bis zum möglichen Tode des Kranken, wobei schließlich zu entscheiden wäre, ob diese Colitis im akuten, durch keine Sekundärerkrankungen und Komplikationen verwickelten Verlauf an sich tödlich werden kann oder ob in solchen Fällen die eigentlichen Todespforten anderswo liegen.

Man muß, will man zu einer Lösung dieser zweiten Fragengruppe kommen, die frühesten pathologisch-anatomischen Veränderungen zur Grundlage der Betrachtung machen, eine Forderung, die freilich nur selten voll befriedigend in Erfüllung geht, denn auf den Leichentisch gelangen in der Regel nur die schweren und länger bestehenden Veränderungen; aber nur die ersteren können zu der Frage beitragen, wo das Toxin angreift und wie es wirkt.

Die Mitteilungen in der Literatur zu diesem Punkte sind spärlich, wie auch die Ansichten über die Wirkungsweise der Ruhrerreger auf den Menschen bzw. seine Darmschleimhaut durchaus verschiedene sind *(Kruse, Raubitscheck, Kaufmann, Ricker, Doerr, Löhlein, Brauer, Sigmund, Fischer)*. Ohne auf die verschiedenen Ansichten im einzelnen hier eingehen zu können, kann man aus der Literatur entnehmen, daß im Grundsätzlichen zwei Vorstellungen über die Wirkungsweise des Ruhrerregers und seiner Gifte auf das daran erkrankende Gewebe bestehen. Die einen verfolgen die Vorstellung, daß der Erreger von der Darmlichtung her die Epithelzellen schädigt und die Erstwirkung des Giftes somit in einer toxischen Nekrose des Epithels zu sehen ist. Wenn *Kruse* und später *Selter* (1908 und 1910) diese Ansicht so formulieren, daß die bacilläre Ruhr eine durch starke Vermehrung der Dysenteriebacillen in und auf der Darmwand hervorgerufene Infektion sei, so vertritt sie ebenso *Löhlein* in seiner zusammenfassenden Darstellung über die Ruhr nach dem ersten Weltkriege 1921 als pathologischer Anatom, wenn er sagt, daß ein „Protoplasmagift vom Darmlumen aus" die Schleimhaut schädigt. Demgegenüber steht die auch durch vergleichende und unmittelbare experimentelle Erfahrung gestützte Ansicht, daß das Dysenteriegift nicht von der Darmlichtung, sondern von jenseits des Darmes kommend, dort schädigend angreift *(Kaufmann, Doerr, Brauer, Fischer)*. Man mag von vornherein geneigt sein zu glauben, daß dies nicht ausschlaggebend für die Beurteilung des ganzen Erkrankungsbildes wäre; aber es wird später noch zu erläutern sein, daß auch praktisch wichtige Folgerungen gerade von der Klärung dieses Umstandes abhängen.

Während *Doerr* in seinen Experimenten mit *Shiga*-Toxin zu dem Schluß kommt, daß dasselbe von der Dickdarmschleimhaut ausgeschieden, deren Epithelien einer toxischen Nekrose unterwirft und damit letzten Endes die *Löhlein*sche Vorstellung von einem Protoplasmagift unterstützt, ist *Ricker* der Ansicht, daß der dysenterische Prozeß nicht „wie die Autoren lehren" mit Nekrose beginnt, sondern diese erst eine Folge der Stase sei, der ein prästatischer Zustand mit Hyperämie und Ödem

vorhergehe (l. c. S. 120). Dabei läßt er es noch unentschieden, ob den Dysenteriebacillen eine direkte oder nur indirekte Wirkung auf die Strombahnnerven zukommt. Hiermit aber stehen wir am entscheidenden, praktisch und theoretisch wichtigen Punkte des Ganzen: Ist die Nekrose eine primäre und damit im Sinne der Lehre der allgemeinen Pathologie (*Ernst*, l. c. S. 99) eine chemisch-toxische, oder ist sie eine sekundäre und liegt somit der Angriffspunkt der Toxine am Gefäß, der Gesamtstrombahn oder der Capillare allein oder, im *Rickers*chen Sinne schließlich, an den Gefäßnerven.

Es war schon dem scharfen morphologischen Blick *Rudolf Virchows* nicht entgangen, daß das anatomische Bild einer Quecksilbervergiftung und einer Dysenterie nicht voneinander zu unterscheiden sind. *Kaufmann* und *Ricker* kommen bei ihren experimentellen Untersuchungen über die Sublimatvergiftung beide zu der Ansicht, daß das Quecksilber nicht eine primäre Ätzwirkung am Epithel bewirkt, sondern der Angriffspunkt am Gefäßsystem liegt; dabei erscheint es für das Ganze von untergeordneter Bedeutung, ob die Kreislaufschädigung an den Capillaren über eine Nervenwirkung oder nicht verläuft. Für nicht belanglos halte ich allerdings die verschieden angegebenen Gründe für die Entwicklung der dann folgenden nekrotisierenden Schleimhautentzündung. *Kaufmann* ist für die Sublimatvergiftung der Ansicht, daß die Nekrose eine Folge der in die Darmschleimhaut auf Grund zirkulatorisch bedingter Widerstandsverminderung eindringenden Darmbakterien ist. Den eigentlich mortifizierenden Effekt würden also dann die Darmbakterien vollbringen: demgegenüber ist *Ricker* wie gesagt der Ansicht, daß derselbe das Ergebnis einer hämorrhagischen Infarzierung sei. Wieweit *Kaufmann* seine Studien über die Quecksilbervergiftung auch auf die Vorgänge bei der Ruhr anwenden will, die Ruhrbacillentoxine also die Kreislaufstörung in der Schleimhaut und die unspezifischen Darmbakterien dann die Nekrose der Schleimhaut bedingen würden, ist seinen Ausführungen nicht zu entnehmen. Die Klarstellung der Vorgänge im einzelnen erscheint mir für die Pathogenese der Ruhr aber keineswegs ohne Belang.

Wieviel kann nun die pathologische Anatomie und Histologie zur Klärung der Dinge beitragen? Wie gesagt werden nur Fälle mit frühesten Veränderungen am Darm brauchbar sein und *Lorentzen* hat aus dem *Groß*schen Material zwei solche beschrieben. Wenn man nach frühesten Veränderungen fahndet, so kann dies auf zweierlei Weise zum Erfolg führen und es nimmt wunder, daß von der zweiten Gelegenheit, Frühveränderungen zu untersuchen, so relativ wenig Gebrauch gemacht wurde, worauf auch *Pick* schon einmal hingewiesen hat. Man kann klinische Frühfälle untersuchen, wie *Lorentzen*, zum Teil auch *Sigmund*, *Fischer*, *Beitzke*, *Evans* und *Hart*, oder pathologisch-anatomische Frühveränderungen, und dazu eignet sich jeder Fall mit fortschreitendem oder rezidivierendem Verlauf bzw. mit solchen Stellen, an denen gerade

eben die allerersten und einsten Auflagerungen auf der Schleimhaut zu sehen sind. Das aber findet sich besonders gut im Dünndarm, der für die mikroskopische Untersuchung wegen des feingliedrigen Baues seiner Zotten besonders brauchbar ist; denn wie auch *Pick* und mit ihm *Fischer* (l. c. S. 431) findet, wird die Dünndarmruhr nicht chronisch, zu schwereren Veränderungen fortschreitend, weil sie nur in den schweren Fällen auftritt und dann rasch zum Tode führt. Sucht man also nach allerfrühesten Veränderungen, um anatomisch zu erfassen, an welchen Elementen des Gewebes die Ruhrkrankheit tatsächlich beginnt, so hat man hier den geeigneten Stoff.

Lorentzen schildert zwei Fälle der erstgenannten Art, klinische Frühfälle, von etwa einem Tag Krankheitsdauer. Leider fehlen, abgesehen vom Darm, die makroskopischen und mikroskopischen Befunde an den übrigen Organen. Solche Fälle erscheinen besonders wichtig, denn diese Kranken sterben mit Gewißheit nicht an ihren Darmveränderungen, sondern an der Ruhrinfektion; für dieselbe fehlen uns aber noch befriedigende Äquivalentbilder für den Tod. Denn man kann meines Erachtens sagen, die Ruhr als solche ist dann eigentlich schon vorüber, wenn im Dickdarm schwerere, vor allem nekrotisierende Prozesse entstanden sind; der Kranke stirbt dann nicht mehr am Ruhrinfekt, sondern an seiner Colitis ulcerosa und deren funktionellen Folgen und Begleitkrankheiten, es sei denn, daß er ein Rezidiv bekommt. Unter anderem sehe ich einen Beweis für diese meine Ansicht in der Feststellung von *Groß-Lorentzen*, daß nach dem 11.—16. Tag fast regelmäßig auch der positive Bacillennachweis im Darm vermißt wird.

Ziehen wir also zur Beantwortung der Frage, an welchen Gewebselementen der Ruhrerreger oder das Ruhrgift eigentlich und zuerst angreift, die Befunde von *Lorentzen* und von *Pick* heran, so schildert *Lorentzen* die akute Ruhr mit einer Entzündung der Schleimhaut, deren Vorgänger eine Hyperämie, ein starkes Ödem, eine Diapedeseblutung ins Interstitium der Mucosa und Submucosa ist, bevor der erste feine, schleimig-fibrinöse Belag auf der Basalmembran nach dem Verlust der Epithelienschicht dort entsteht. Zu letzterer Bemerkung wird meinerseits aus eigener Beobachtung noch einiges zu sagen sein. Er spricht von einer hämorrhagischen Entzündung, erwähnt besonders die kleinen plumpen, zu Haufen angeordneten Stäbchen in den Histiocyten des Interstitiums und den Epithelien sowie den geringen Gehalt der erkrankten Gewebsteile an Leukocyten. Es werden oberflächliche Epithelzerstörungen, Zerstörungen der Basalmembran und des Bindegewebes in der Schleimhautkuppe, Ödem und Blutungen in die oberflächlichen Schleimhautschichten, beginnende Leukocytenvermehrung und Bildung feiner Fibrinschleier, vermehrte Mitosen epithelialer und mesenchymaler Zellen als wesentliche Bestandteile der Veränderungen in solchen Frühfällen angegeben. In Ergänzung hierzu sagt er, daß auch der noch normal erscheinende Dünn-

darm eine Hyperämie, Ödem und Blutungen erkennen lasse. Eine nicht gezogene logische Folgerung wäre es allerdings, dann anzunehmen, daß die Epithelnekrose nicht das Primäre in dem ganzen Krankheitsablauf sein kann, wenn schon im gesund erscheinenden Dünndarm Zeichen der lokalen Kreislaufschädigung mit Hyperämie und Ödem auftreten.

In seiner Beschreibung der Dünndarmveränderungen, die zwar vor allem dem Verhalten der *Peyer*schen Plaques gewidmet ist, schließt sich *Pick* im großen und ganzen der Schilderung von *Lorentzen* an; auch hier werden die Hyperämie und das Ödem besonders hervorgehoben. *Beitzke* spricht bei allerfrühesten Veränderungen im Colon von Hyperämie und unregelmäßig starker zelliger Infiltration. Der von *Evans* geschilderte Frühfall eines Kindes (Tod 16 Stunden nach den ersten Krankheitszeichen) entspricht den Beobachtungen von *Lorentzen* im Fall 238. Noch fehlten Geschwüre; unteres Ileum und gesamter Dickdarm gerötet; histologisch spärlich untersucht, sind nur starke Hyperämie und katarrhalische Erscheinungen zu finden.

Fischer spricht ebenfalls für die frühesten Stadien von der ganz im Vordergrund stehenden Hyperämie sowohl der capillären Zottengefäße wie auch der größeren in den übrigen Wandschichten. Sie sei „oft ganz ungeheuer". Die Zotten werden ödematös, Blutungen darin sind gewöhnlich. *Hart* hat in schweren Fällen auch schon anfänglich Serosablutungen gefunden. *Fischer* weist besonders darauf hin, daß in diesem Stadium sich noch recht wenig Exsudatzellen in den Zotten befinden. Die oberflächlichen Epithelzellen stoßen sich ab, die übrigen zeigen vermehrte Schleimbildung. Auf diese von *Fischer* als vorwiegend katarrhalische Veränderungen bezeichneten Stadien folgt dann relativ rasch eine entweder mehr pseudomembranös-croupöse oder mehr verschorfend-diphtherische Entzündung. Also auch hier wieder die stärkste Gefäßerweiterung, Austritt einer fast zellfreien, das Gewebe ödemisierenden Flüssigkeit, der sehr bald auch die Erythrocyten folgen, als erste krankhafte Veränderung. In diesem Sinne sind hier wohl auch die Schilderungen von *Siegmund* erwähnenswert, die er bei der Besprechung der „einfachen" Entzündungen des Darmes gibt, insbesondere in den Beziehungen, die er von hier zu den frühesten Veränderungen bei Ruhr und Cholera knüpft. *Siegmund* schildert die akute katarrhalische Enteritis mit ganz ähnlichen oder gleichen Symptomen: „Mächtige Gefäßfüllungen" in der Submucosa, dem Zottencapillarennetz und dem axialen Gefäß. Als Capillareninhalt fast ausschließlich rote, oft zu „homogener Masse erstarrte" Blutkörperchen. Weiße Blutkörperchen finden sich so gut wie nicht. Es kommt zu Ödem im Zottengerüst, wodurch diese zu „plumpen Keulen" werden und im Anschluß daran zu Diapedeseblutungen, Blutungen und Ödem im *Gruenhagen*schen Raum, Verlust des deckenden Epithels, Auftreten von Leukocyten. *Siegmund* spricht bewußt diese Veränderungen als primären Kreislaufschaden an, entgegen den Ansichten von *Fränkel* und *Simmonds*. In Verbindung mit dieser Schilderung eines sog. einfachen Darmkatarrhs knüpft *Siegmund* Beziehungen zu den Frühveränderungen bei der Cholera und bei der Ruhr, die im Grunde genau das gleiche Bild zeigen, bei der letzteren gelegentlich gutartiger leichter Fälle, oft wohl gar nicht darüber hinauskommend.

Es ist *Siegmund* durchaus beizustimmen, wenn er betont, daß diese Frühveränderungen keinerlei Charakteristikum für eine bestimmte Krankheitsursache an sich haben und sowohl den Anfang der Cholera, der Ruhr oder anderer bakterieller oder toxischer Darmschäden bedeuten können; und wir ersehen daraus, daß die Ruhr ihr eigentliches Specificum erst durch die ihr mit überwiegender Regelmäßigkeit eigene Lokalisation viel weniger durch die Art ihres Beginnes oder ihres Verlaufes als pseudo-

membranös-diphtherisches Entzündungsbild erhält, das wir auch bei anderen Erregern manchmal zu sehen gewohnt sind. Wenn die Ruhr zu den letzthin für sie charakteristischen Erscheinungen fortschreitet, so muß man vergleichend folgern, daß bei dieser Art Infektion der Schaden an der terminalen Strombahn ein besonders nachhaltiger, der generell toxische Schaden für den Gesamtkörper aber geringer sein muß, denn sonst würde die Ruhr nicht zu so schweren Gewebsverstümmelungen der Darmschleimhaut fortschreiten können. Ist der allgemein toxische Schaden größer, so geht der Mensch in kurzer Zeit wie an der Cholera oder der „toxischen Ruhr" zugrunde, ist der toxische Effekt an der terminalen Strombahn der Darmschleimhaut geringer, wie z. B. auch bei manchen Streptokokkeninfekten, dann entsteht eine nur leichtere pseudomembranös-fibrinöse Entzündung. Ich komme auf diese Dinge nach experimentellen und anatomischen Studien nochmals zurück.

Wenn es nun keinem Zweifel unterliegen kann, daß die Befunderhebungen der genannten Untersucher zu Recht bestehen, so kann man doch über deren Deutung verschiedener Ansicht sein. Wenn man von der Ruhr als einer hämorrhagischen Entzündung spricht, so schließt man dies aus dem Befunde der Hämorrhagie und des Ödems der Darmschleimhaut. Andererseits geht aber aus allen Beschreibungen genügend deutlich hervor, daß der Epithelschaden diesen Kreislaufschäden nachgeordnet ist und der Prozeß nicht beginnt mit einer Epithelnekrose, sondern mit lokalen Kreislaufschäden. Daraus ist zweierlei zu schließen: Erstens, daß das Ruhrgift kein Epithelgift sein kann, daß wir also nicht von einer chemischen toxischen Nekrose der Zelle hier sprechen dürfen (s. *Ernst*s mikrobische Proteine, l. c. S. 98/99), und zweitens, daß der primäre Schaden am Darm keine Entzündung schlechthin, sondern primär eine lokale Kreislaufstörung ist. Wir sehen das Wesen der Entzündung in einem Komplex von Erscheinungen, die bei anderem krankhaftem Geschehen alle auch einzeln auftreten können. Im Entzündungskomplex verbunden können dessen Einzelbestandteile größenordnungsmäßig zwar sehr wechseln, aber es darf doch keiner fehlen, soll der Begriff der Entzündung erhalten bleiben. Wenn wir die Frühsymptome der Ruhr unter diesem Gesichtspunkt in den angeführten Schilderungen und histo-pathologischen Untersuchungen betrachten, so muß man sagen, die Ruhr *beginnt nicht* mit einer *Entzündung, sondern* mit einem *Kreislaufschaden*, und es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Epithelnekrosen Folge dieses Kreislaufschadens sind und nicht der Erfolg eines als Protoplasmagift auftretenden mikrobischen Proteins. Was dann folgt, ist Entzündung, gesehen in der Intensivierung und Komplettierung des primären Kreislaufschadens, mit Exsudaten, der Ausprägung einer fibrinösen Pseudomembran, einer mehr oder weniger starken, durch Sekundärschäden bedingten leukocytären Infiltration. Bei dieser Betrachtung ist es nur noch ein Schritt in die Sphäre der *Ricker*schen

Anschauungen und der Relationspathologie, doch vermeide ich bewußt, sie im Rahmen dieser Arbeit zu betreten und am Beispiel der Ruhr den Entzündungsbegriff oder seine Berechtigung zu diskutieren. Immerhin zeigt uns gerade das Beispiel am Ruhrdarm deutlich, daß man eben trennen muß zwischen lokalem Kreislaufschaden an sich und Kreislaufschaden als Teilerscheinung in einem Entzündungskomplex.

Wenn ich die Schilderung schon bestehender Befunde in dieser Ausführlichkeit gegeben habe, so deshalb, um zu zeigen, daß die maßgebenden anatomischen Feststellungen schon seit über 20 Jahren im Anschluß an die Erfahrungen des letzten Weltkrieges vorlagen, daß aber deren Deutung in einer Weise gegeben wurde, wie sie — wenigstens meines Erachtens — heute nicht mehr volle Gültigkeit haben kann. Am stärksten beeinflußt war diese Deutung von der herrschenden Meinung der Bakteriologen *(Kruse)*, daß der Erreger vom Darm her seine Schadenswirkung entfaltet, daraus entwickelte man die Anschauung vom Ruhrgift als Protoplasmagift *(Löhlein)* und die Vorstellung einer eine hämorrhagisch-fibrinöse Entzündung erregenden Noxe des Ruhrerregers. Demgegenüber hat nur *Ricker* eine andere Meinung vertreten.

Meine eigenen Untersuchungen beginnen mit der Bearbeitung von Ruhrfällen des Ostfeldzuges und einer Suche nach Frühveränderungen mit dem Ziele, damit dem Wesen der Ruhrkrankheit und ihrem Wirkungskern nahezukommen. Konnte uns das anatomische Endbild nichts Neues mehr bringen (ich sehe hier ab von der im wesentlichen nicht mehr wichtigen, weil schon entschiedenen Frage der sog. nodulären Ruhr), so mußte es doch vielleicht auch möglich sein, mit ihm eine Lösung der oben im einzelnen erläuterten Frage zu erreichen. Dabei ließen mich die Befunde der Kreislaufstörungen in der Darmschleimhaut diese bald anders als zum Komplex einer Entzündung gehörig deuten. Man kann nun die Fälle von *Lorentzen* als klinische Frühfälle mit rasch eingetretenem Tode bezeichnen. Wir haben es am Anfang der Epidemie auch gesehen, daß Kranke in wenigen Tagen unter den klinischen Erscheinungen einer bakteriologisch gesicherten Ruhr mit schweren toxischen Symptomen zugrunde gingen. Die pathologisch-anatomische Ausbeute war hier aber gering und die Diskrepanz zwischen dem Grade der anatomischen Veränderungen mit der klinischen Schwere des Krankheitsbildes kam sowohl in solchen Fällen, wie dann auch später im Verlauf der Epidemie in umgekehrter Form mit schwerster Darmbeteiligung und ganz geringen klinischen Krankheitszeichen recht eindrucksvoll zur Beobachtung. Im übrigen sind auch dies Beobachtungen, die man schon im letzten Kriege gemacht hat *(Gruber* und *Schädel)* und die zu Zweifeln veranlassen sollten, ob es überhaupt zwischen Schwere der pathologisch-anatomischen Bilder und dem klinischen Verlauf der Erkrankung immer unmittelbare Beziehungen gibt.

Mehr Aussicht, dem Beginn der Darmveränderungen nahezukommen, boten aber, wie schon gesagt, nicht die klinischen, sondern die anatomischen Frühveränderungen, solche Fälle, in denen nach länger dauernder Ruhr der Dünndarm sich zu beteiligen begann und die eben sichtbar werdenden kleinsten Auflagerungen auf der Schleimhaut sich zeigten. An solchen Stellen — aber nur bei geeigneter Fixierung[1] — werden die Frühveränderungen noch deutlicher bemerkbar als in den Fällen von *Lorentzen*. Ich verfüge über zwei derartige Beobachtungen, deren eine mit Dünndarm-, die andere mit Dickdarmfrühveränderungen einhergeht.

A. P. 4/119, 25. 11. 41. Soldat Hans P., 20 Jahre alt.

Vorgeschichte. Seit etwa 7 Wochen krank mit Durchfall und Hautabscessen. Wässerige, nicht schleimige Stühle. 2 Tage vor dem Tode in schwerkrankem Zustand aufgenommen, zahlreiche Hautabscesse. Dünne Stühle. 1 Tag vor dem Tode werden 500 ccm Blut transfundiert (0). Dauertropfinfusion. Unter zunehmender Kreislaufschwäche Tod am 25. 11. 9 Uhr a. m.

Leichenöffnung 25. 11. 10 Uhr a. m. O.A. Dr. *Schwager*. 172 cm groß, hochgradig abgemagert, weißgelbe Hautfarbe, Muskulatur blaß und trocken. Zahlreiche Hautdefekte. Brusthöhle frei. Herz sehr schlaff, Muskel fleckig-trübe, rechte Ausflußbahn dilatiert und schlaffer als linkes Herz, dieses in Ein- und Ausflußbahn dilatiert. Klappen, Kranzadern zart. Lungen: deutliche Luftüberfüllung, geringes Ödem, in beiden Unterlappen frische dunkelrote Bronchopneumonien.

Bauchhöhle. Milz nicht vergrößert, sehr fest, blaurot. Leber etwas vermehrte Blutfülle, Konsistenz fest, Zentralvenen mäßig weit. Gallenwege frei. Nebennieren fest, glasig, verminderter Lipoidgehalt. Niere hat etwas trübe Rinde, Oberfläche gefleckt, unregelmäßige Sternvenenzeichnung.

Darm. Schleimhaut des Jejunums etwas gequollen, glasig, nicht gerötet, ohne Defekte. Diese Veränderung nimmt im Ileum zu. Hier ist die Schleimhaut stark gerötet, teilweise dunkelrot verfärbt, im untersten Teil, 20 cm vor der Klappe, grauweiße, auf der höchsten Höhe der Falten verlaufende Beläge, die sich zum Teil abwischen lassen und einen eben sichtbaren kleinen Defekt der Schleimhaut hinterlassen. Mesenteriale Lymphknoten nicht vergrößert, fest, grauweiß. Dickdarmschleimhaut und ganze Dickdarmwand stark verdickt, ödematös, steif, grauweiße, frische, schorfige Beläge auf der Schleimhaut, frische Ulcerationen von unregelmäßiger Gestalt und frisch epithelialisierte Defekte. Die Veränderungen reichen bis ins Rectum. Das gesamte Schleimhautrelief des Dickdarms ist somit sehr stark verändert.

Hirn. Ventrikel gering erweitert, sehr blasse Hirnsubstanz, sonst o. B.

Bakteriologische Untersuchung (Dr. *Korth*): Dickdarminhalt. Im direkten Präparat Proteus und gramnegative Stäbchen. Kultur: *Flexner*-Ruhr. Im Abceßeiter: Staphylokokken.

Diagnose. Zustand bei rezidivierender *Flexner*-Ruhr des Dickdarms mit frischem Übergreifen auf den Dünndarm. Schwere verschorfende Colitis, frische pseudomembranöse Enteritis im unteren Ileum. Hochgradige Kachexie. Pyodermie mit mehrfachen größeren Abscessen. Hämorrhagische Bronchopneumonien. Dilatation des linken und besonders des rechten Herzens. Frische Stauungsleber und -milz. Lipoidverarmung der Nebennieren.

[1] Ich würde heute das *Hellysche* oder *Carnoysche* Gemisch als bestgeeignet zur Fixierung vorschlagen, für Feldverhältnisse kann auch 70%iger Alkohol, nicht aber Formol, genügen.

Mikroskopische Untersuchung. Es ist möglich, an Material dieser Art frühesten Beginn und weiteren Verlauf der Veränderungen gut zu verfolgen, die sich mit den geschilderten Befunden von *Lorentzen, Pick, Sigmund, Fischer* im Grundsätzlichen des morphologischen Bildes durchaus decken. Die markanten Phasen der Beobachtungen sind in einer Reihe von Bildausschnitten wiedergegeben. Bevor schwerere Strukturveränderungen auftreten, ist als erstes eine ganz hochgradige Hyperämie der Mucosa und auch Submucosa zu erkennen. Dabei findet man zwei verschieden stark gefüllte Capillarbezirke in der Darmschleimhaut; bei geeigneter Schnittrichtung sind solche zu erkennen, die von der Muscularis

Abb. 1. Starke Hyperämie und Hämorrhagie der Schleimhaut. Umknickung der Zotten (Jejunum).

mucosae annähernd senkrecht zur Schleimhautoberfläche aufsteigen und so gut wie leer sind, ihre Endothelschichten sind einander maximal genähert; dazwischen liegen solche, die, um ein Vielfaches weiter, mit massenhaften, dichtest gelagerten und oft im einzelnen nicht mehr erkennbaren roten Blutkörperchen gefüllt sind. Man geht kaum fehl, die ersteren als die sog. arteriellen Schenkel der Capillaren und letztere als die venösen oder auch als erste Venolen zu betrachten. Darüber hinaus zeigen dann auch alle größeren Venen die gleiche pralle Füllung, oft sind auch in den größeren und kleineren Capillaren hyaline Thromben zu finden. Der Grad dieser Veränderungen im Kreislauf, der mit *Ricker* als Blutstillstand und Stase zu bezeichnen wäre, wechselt auf kurze Strecken hin nicht unbeträchtlich, genau so wie seine Folgen. Es kommt mit Blutaustritt aus den Capillaren zur hämorrhagischen Infarzierung des Stromas einerseits, aber auch ebensooft ohne Blutaustritt allein durch eine Art Ödemisierung des Stromas zur partiellen Nekrose seiner Fasern und Zellen. Die befallenen Teile der Schleimhaut sind anfänglich

Abb. 2. Unterer Dünndarm (Fall 1). Vier Zotten der Schleimhaut, überlagert von leukocytendurchsetzter Schleimschicht (kein Fibrin darin nachweisbar). In den Zottencapillaren starke Hyperämie, beginnende Stase.

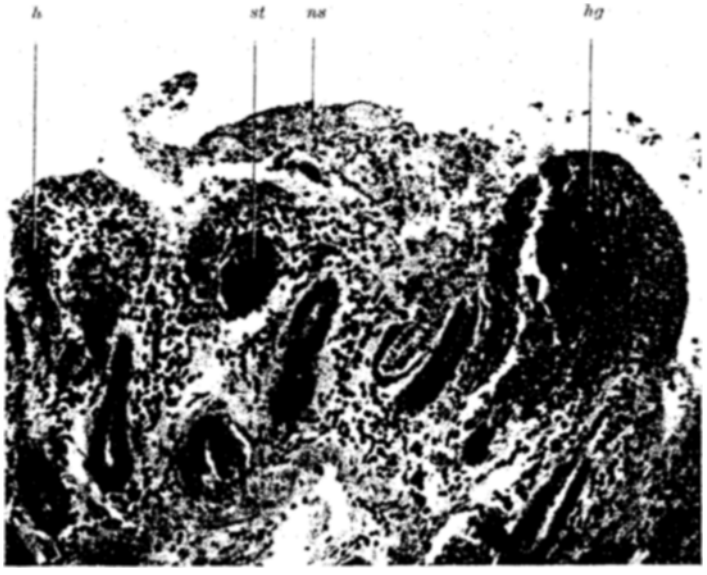


Abb. 3. Dünndarmschleimhaut (Ileum). Zottenschädigungen mit Hyperämie (*h*), Stase (*st*) und Hämorrhagie (*hg*). Rechts plump aufgetriebene, völlig hämorrhagische Zotte. Auf der Oberfläche locker aufliegende Schleimschicht (*ns*) mit nekrotischen Leukocyten (kein Fibrin, nur wenige Bakterien darin).

nur von mikroskopischem Ausmaß, wenngleich die Kreislaufveränderungen im Sinne der Hyperämie und Stase breitere Bezirke befallen. Mit besonderer Vorliebe liegt die hämorrhagische Infarzierung in den feinen Zotten der Schleimhaut, deren Capillaren stärkstens erweitert und prall gefüllt sind und deren Stroma dichte Durchsetzung mit roten Blutkörperchen erkennen läßt. Die Capillaren erscheinen wie künstlich injiziert, das Lymphgefäß im Zentrum der Zotte oft stark erweitert. Über das Schicksal dieser hämorrhagisch infarzierten Zotten ist im vorliegenden

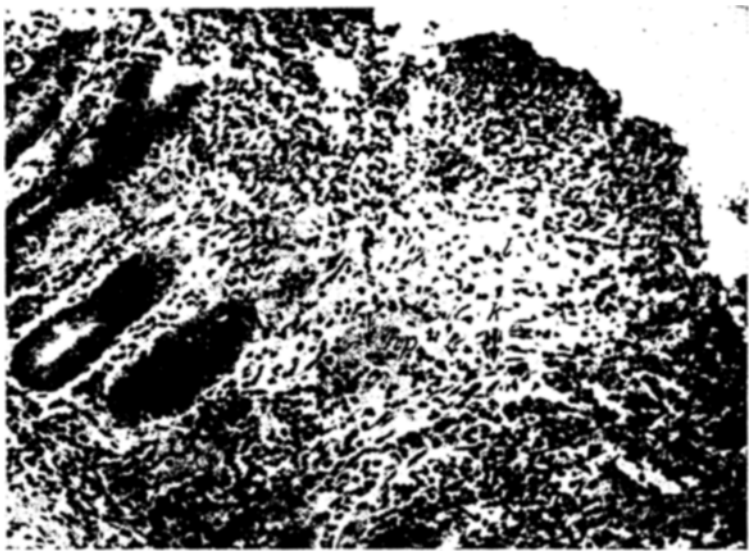


Abb. 4. „Lichtungsbezirk" in der Mucosa. Oberflächliche beginnende Schleimhautnekrose mit Kern- und Stromaverklumpung. Darunter Stromalockerung (*l*) mit Kernverlust und hyperämischen Capillaren (*hp*); zwischen den hyperämischen ganz enge, gestreckt nach der Oberfläche verlaufende Capillaren (*k*).

Fall wenig zu entnehmen. Dagegen wird eine weitere Veränderung in dem kreislaufgestörten Gebiet deutlich. Herdförmig kommt es zu einer Art von Lichtungsbezirken im Stroma, ebenfalls wieder an Einzelzotten, insbesondere an der Zottenspitze nachweisbar; im übrigen erstrecken sich diese Lichtungsbezirke auf das oberste Drittel der Schleimhautfläche, also etwa auf das Gebiet der Strombahnumkehr. Dort treten im Stroma Aufhellungen hervor, die Zahl der färbbaren Kerne wird merklich weniger, die Farbaffinität aller Kerne hat nachgelassen, Kerntrümmer im Stroma sind nicht selten. Dazu kommt es zu einer Aufquellung des feinen Faserretikulums, die Einzelfaser wird dicker, ihre Kontur und ihr Verlauf unscharf, die Zwischenräume sind wolkig getrübt. Mit Fibrinfärbung nehmen diese Stellen nicht selten einen ganz leicht bläulichen Farbton an, mit van Gieson einen blaßrötlichen. Wichtig ist in diesem

Stadium, daß das Epithel, soweit es die Oberfläche der Schleimhaut noch intakt überzieht, unverändert bleibt und von dem geschilderten Prozeß nicht miterfaßt wird. Man kann auch mit aller wünschenswerten Deutlichkeit erkennen, daß etwa auftretende Epithelschäden stets erst den Stroma- und Kreislaufveränderungen nachgeordnet sind und daß unmittelbar neben Hämorrhagien oder Lichtungsbezirken im Stroma der gesamte Epithelsaum eines benachbarten *Lieberkühn*schen Drüsenschlauches vollkommen intakt ist. Schreiten die Stromschäden fort, dann verliert sich die Epithelschicht, soweit sie nicht mechanischen Insulten schon zum Opfer gefallen war und auch Teile von Drüsentubuli werden dann mit in den Zerfall einbezogen.

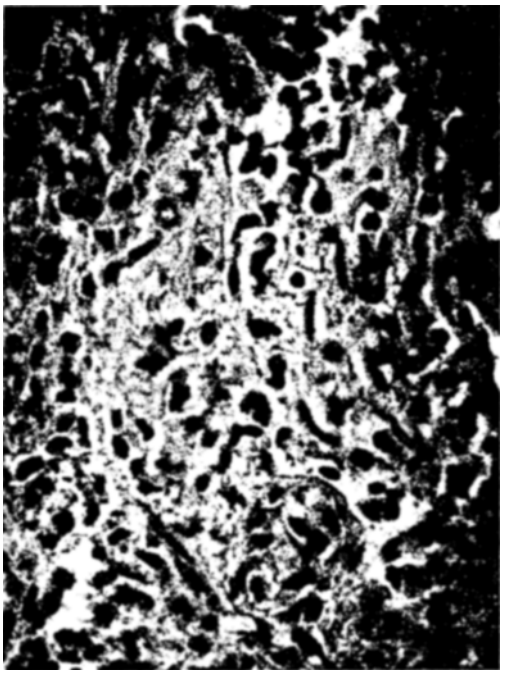


Abb. 5. Starke Vergrößerung aus einem Lichtungsbezirk. Aufquellung und Ödemisierung des Stromas. Verquellung der Capillarwände. Kernverlust im Stroma.

Wie gesagt, erstrecken sich die Untergangszonen auf etwa das oberste Schleimhautdrittel einschließlich der Zotten, und das Ganze erinnert etwas an die Abstoßung einer Functionalis des Endometriums. Die Einzelherde konfluieren, die Zotten legen sich oft seitlich um (Abb. 1), unfähig geworden, sich zu erigieren, und verkleben untereinander und mit den zwischenliegenden Oberflächen der Schleimhaut zu einer zusammenhängenden Gewebsnekroseschicht. Der weitere Fortgang von der anfänglichen Aufquellung und Kernnekrose bis zur dann eintretenden Versinterung der befallenen Zottenteile und Stromabezirke mit ihrer darauffolgenden Verklebung ist besonders gut an Einzelzotten zu erkennen. Die Fasern, im einzelnen verklumpt, nehmen eine deutliche Affinität zu Hämatoxylin an und liegen als ein dichter und wirrer Filz eng zusammen. In diesem Stadium etwa erscheinen mehr oder weniger unvermittelt die Leukocyten, sequestrieren die Zottenspitze oder den entstandenen Schorf, es kommt damit zu einer spaltförmigen und nur eben sichtbaren Abhebung der abgestorbenen Teile und zu einer äußerst

dichten Durchsetzung derselben mit Leukocyten. Irgendwelche Gewebselemente sind nun nicht mehr darin nachzuweisen. Blut, Zellen, Fasern zur Unkenntlichkeit verklumpt, verfallen der leukocytären Auflösung. Es erscheint wichtig, daß die Schorfbildungen dieses Falles auch in diesem Stadium frei von Fibrin sind, ein Umstand, der in verschiedenen Fällen verschieden zu sein scheint. Nach *Lorentzen* kann das Fibrin als feiner, auf der Schleimhautoberfläche abgeschiedener Schleier schon ganz im Anfang der Veränderungen vorhanden sein, in meiner Beobachtung wie hier fehlt es ganz. Man kann Auftreten oder Mangel von Fibrin also nicht als Charakteristikum für die Frühveränderungen auswerten. Dagegen haben die ja noch erhaltenen *Lieberkühn*schen Krypten Schleim produziert und auch Leukocyten wandern reichlich durch diese Lumina aus. Damit entsteht schon in den allerersten Anfängen eine von vielen und rasch absterbenden Leukocyten durchsetzte, sich mehr und mehr verdichtende Schleimschicht, mehr oder weniger mit den Spitzen der Zotten verklebt oder zwischen diese sich einsenkend. Es gibt die pseudomembranöse Schleimschicht aber keinerlei Fibrinreaktion, obschon sie oft feinfädig gestaltet ist. Sie ist das Resultat einer Leukocyten- und Schleimsekretion und ein Beweis für die Richtigkeit der schon von

Abb. 6. Erhaltenes Epithel einer *Lieberkühn*schen Krypte zwischen zwei stark hyperämischen Zotten. Dicht aufliegende Schleim-Leukocytenschicht auf der Oberfläche. (Die roten Blutkörperchen sind hellgrau.)

Abb. 7. Intaktes Epithel einer *Lieberkühn*schen Drüse. Hyaline Thromben in den Zottencapillaren. Ödem und beginnende Nekrose des Zottenstromas in der Spitze.

Virchow gemachten Bemerkung, daß am Anfange aller Ruhr und auch anderer Darmerkrankungen der Katarrh stehe.

Während Bakterien mit der Gramfärbung in den anfänglichen Stadien in geschädigten und normalen Stromateilen überhaupt nicht oder nur ganz spärlich in Einzelexemplaren zu finden sind, treten dieselben im Augenblick der Sequestrierung und Durchsetzung der Schorfe in diesen in oft großen Schwärmen auf. Die Bedeutung dieses Befundes soll später erörtert werden.

In der Submucosa herrscht das Ödem in mehr oder weniger starkem Ausmaße vor; sie ist oft auch über noch gesunder Schleimhaut stark durch Austritt einer eiweißreichen Flüssigkeit zwischen die Faserlücken aufgetrieben, die venösen Gefäße sind stark gefüllt; kommt es überhaupt zu Zellvermehrungen, dann überwiegen große, mononukleäre, protoplasmareiche Zellelemente neben Plasmazellen und Lymphocyten, Leukocyten fehlen so gut wie gänzlich.

Ein zweiter Fall, der mir wegen einiger besonderer Befunde für die hier zu besprechenden Fragen von Bedeutung erscheint, sei noch angefügt:

AP 4/29, 4. 9. 41. Berb., Rudolf, 37 Jahre alt, gest. 4. 9. 41. 11^{50} Uhr.

Vorgeschichte. Erkrankt am 22. 8. mit Erbrechen, Durchfall schleimig-blutiger Art. Zunächst Besserung nach Bettruhe. 30. 8. Verschlechterung, viel Erbrechen, Apathie. 1. 9. Bluttransfusion von 520 ccm (B), 500 ccm Totufusin. Besserung. 3. 9. 500 ccm Blutspende und 500 ccm Tutofusin. 4. 9. Nach gutem Befinden gegen Mittag plötzlich einsetzende Verschlechterung, schnappende Atmung, Bewußtseinstrübung, kleiner Puls. 11^{50} Uhr Tod.

Leichenöffnung. 172 cm groß. Zahlreiche kleinste Eiterpusteln in der Haut am Gesäß. Mittlerer Ernährungszustand. *Schädel:* Harte Hirnhaut nicht gespannt, unter den weichen Häuten vermehrte Flüssigkeit. Vermehrte klare Flüssigkeit in den Hirnkammern. Hirnsubstanz sehr feucht. Blutpunkte verschwimmen auf stark glänzenden Schnittflächen. Hirnsubstanz sehr fest.

Unterhautfettgewebe reichlich, Muskulatur trocken. Brusthöhlen frei von Flüssigkeit. Keine Herzbeutelflüssigkeit. Auf dem Epikard punkt- und strichförmige Blutungen. Rechte Herzausflußbahn stark erweitert, links nur ganz gering. Sämtliche Klappen zart, Herzmuskel blaß, fleckig. Zarte Kranzadern. Beiderseits in Ober- und Unterlappen geblähte Lungen. Im Gewebe der Unterlappen unmittelbar unter der Pleura und tiefer, kirschgroße uud größere, dunkelrote, teils feste, nicht gekörnte Herde. Links die Herde durchsetzt mit kleinsten, gruppenförmig angeordneten Eiterherdchen. Einige kleine Blutungen im oberen Teil der Magenschleimhaut. Gallenwege, Bauchspeicheldrüse o. B. Leber ohne Stauung, deutlich gezeichnet. Milz klein und fest, 90 g, leicht gerunzelte Kapsel, dichtstehende kleine Follikel. Nebennieren haben völlig fettfreie Rinde, Marksubstanz fest, dunkel. Nieren an Ober- und Schnittfläche unverändert. Harnblase kontrahiert, Hoden klein, braun.

Dünndarm hat unveränderte, stark blutreiche Schleimhaut. 15 cm vor der Klappe beginnen schwerere Veränderungen der Schleimhaut mit zahlreichen frischen, galliggrünen Nekrosen auf der Höhe der Falten. Die gesamte Darmwand durch Flüssigkeitsaufnahme deutlich verdickt. An der Klappe unvermittelt schwerste Veränderungen. Die ganze Darminnenseite graugrünlich verfärbt durch diffus verbreitete Nekrosen, dazwischen nur noch vereinzelte Inseln unveränderter

Schleimhaut. Durch Flüssigkeitsdurchtränkung stark verdickte Darmwand; ihre Schichtung mit vermehrter Deutlichkeit sichtbar. Die Veränderungen nehmen absteigend an Stärke zu und sind am stärksten im Mastdarm; dort greift am Analring die Nekrose auch noch auf das Plattenepithel des Anus über.

Zunge unverändert. An den unteren Stimmbändern hinten zwei kleine schlitzförmige Geschwüre mit blutig gerötetem Hof. Das gleiche an der Kehldeckelspitze. Linsengroße Geschwüre am weichen Gaumen in der Nähe der Tonsillen.

Diagnose. Schwere Ruhr des Dickdarmes mit frischem Fortschreiten auf den Dünndarm und Übergreifen auf das Plattenepithel des Analringes. Hämorrhagische Bronchopneumonien mit kleinsten Abscedierungen. Nekrotisierende Pharyngitis und Laryngitis. Frische Dilatation des rechten Herzens. Blutungen unter dem Endokard und in der Magenschleimhaut. Hirnödem. — Im Darm konnten Ruhrbacillen nicht mehr nachgewiesen werden. Aus der Lunge wurden Staphylokokken gezüchtet.

Abb. 8. Dickdarm (Fall 2). Frische Blutung in der unmittelbaren Umgebung einer Drüse. Dieselbe ist erhalten. (Blut hellgrau.)

Mikroskopisch gibt dieser Fall ebenfalls einige Beobachtungen zur Erläuterung der oben ausgeführten Gedanken. Die Untersuchung des Darmes zeigt, daß es sich um ein Ruhrrezidiv handelt. Der Dickdarm hat neben älteren Schorfbildungen und geschwürigen Veränderungen ganz frische Schleimhautnekrosen aufzuweisen, deren Einzelheiten wiederum belegen können, daß der Beginn des Schleimhautschadens eine Nekrose des Stromas nach vorhergehender Ödemisierung und hämorrhagischer Durchtränkung desselben ist, wobei Epithelien und Drüsenschläuche primär diesem Schaden nicht anheimfallen, sondern gar nicht selten noch zum größten Teil ihres Verlaufes bis an die Schleimhautoberfläche hin inmitten einer Nekrose oder Blutung erhalten sind. Man kommt also notwendig zu dem Schluß, daß diese Art des Schadens den mesodermalen Teil der Schleimhaut eher zu schädigen geeignet ist als den epithelialen. Verschiedene Probestücke zeigen grundsätzlich immer das gleiche Bild.

Quantitativ gesehen ist die Schleimhaut noch in ganzer Schichtdicke ungeschmälert vorhanden. Etwa das oberste Viertel ist in mehr oder weniger breiter Ausdehnung nekrotisch; die Gefäße, d. h. Venen und Capillaren maximal gefüllt. Zwischen den gestreckt nach der Schleimhautoberfläche verlaufenden Drüsenschläuchen liegen mit gleicher Verlaufsrichtung die vorwiegend capillären Gefäße, deren vor allem venöse Schenkel einer hochgradigsten Dilatation verfallen sind.

Es kommt zu Stasen, Hämorrhagien im Stroma, mit oder ohne vorhergehendes Ödem. Die Capillaren können sich so weit ausdehnen, daß es zur Bildung richtiger Blutseen zwischen den Drüsen kommt. Der Untergang des Stromas vollzieht sich erst an seinen Kernen, dann folgt die durch Quellung schon färberisch unscharf gewordene Faser, deren Darstellbarkeit durch van Gieson schrittweise schwindet und unter Umständen in ein dunkles hämatoxylinophiles Schwarzblau umschlägt.

Abb. 9. Papillarnekrose im Plattenepithel mit Verquellung des Stromas und Kernuntergang. Ablösung der bindegewebigen Papille vom Epithel. Leukocyteneinwanderung in Papille und Epithel. Zerfall der Plattenepithelien, fortgeschrittene Oberflächennekrose an der Stelle der schwärzlichen Verfärbung (*n*). (Analring, Fall 2.)

Der Nachweis von Bakterien gelingt auch hier erst, nachdem die Nekrose ganz vollzogen ist und die leukocytäre Demarkierung eingesetzt hat, aber auch nur an diesen Stellen. Die vorhergehenden Stadien sind frei von Bakterien, in den Rändern der Nekrosen liegen sie in mehr oder weniger dichten Rasen und werden in ganz kleinen Gruppen zuweilen auch in den Drüsenlichtungen nicht vermißt. Fibrinabscheidungen fehlen auch in diesem Falle wiederum ganz. Es finden sich natürlich auch schon nicht wenige Stellen, an denen der abführende Drüsentubulus in der Stromanekrose mit zugrunde gegangen ist, das Vorkommen der anderen oben geschilderten Art zeigt aber grundsätzlich deren Bestehen und sie erscheint eigentlich verwunderlich, wenn man die Resistenz betrachtet, die sonst bei andersartigen

Schäden (anämischer Infarkt) dem Stroma gegenüber den parenchymalen Zellen eigen ist.

Recht charakteristische Veränderungen sind nun noch am Plattenepithel des Analringes zu finden. Auf dieses greift die diphtherische Entzündung der Rectumschleimhaut über und man sieht früheste Stadien des Beginnes solcher Veränderungen neben schon fortgeschrittenen, die sehr bezeichnend sind für die Art des Vorganges. Das Plattenepithel beginnt in seinen obersten Schichten fleckförmig nekrotisch zu werden, der Untergang einzelner Epithelien bis zum Kernschwund und völliger Nekrose ist schrittweise zu verfolgen, aber abgesehen davon, daß zwar die obersten Schichten zuerst befallen werden, beginnt die Nekrose keineswegs immer an der obersten Epithelzellenlage, sondern auch intraepithelial mit Chromatolyse und körniger Hämatoxylinophilie des Protoplasmas. Dies allein spricht schon gegen eine Einwirkung von oben bzw. von der Seite des Darmlumens her, auch werden Bakterien wieder vermißt, sie treten nur in dem vollendet nekrotischen Epithel auf. Hierzu kommt noch, daß in den bindegewebigen Papillen dieses Plattenepithels gleichsinnige Veränderungen zu sehen sind wie an den Capillaren und dem Stroma der Mucosa: Hyperämie, ödematöse Durchtränkung des Stromas mit beginnender Fasernekrose, Lockerung und Quellung des gesamten Stromagefüges der Papille, dazu hat sich die Papille von der dichten Berührung mit der basalen Epithelschicht gelöst, es ist ein Spaltraum entstanden, der manchmal mit einer gerinnselartigen Masse von eiweißartiger Beschaffenheit gefüllt ist. Über solchen destruierten und vom Epithel abgelösten Papillen beginnt denn auch in der Tat die erste Epithelschädigung sichtbar zu werden als Folge gestörten Stoffaustausches zwischen Stroma und Epithel. Das Primat der Kreislauf- und Stromaschäden *vor* den epithelialen ist also auch hier wieder an diesem etwas ungewöhnlichen Beispiel deutlich zu machen.

Abb. 10. Starke Vergrößerung einer Stelle aus dem Plattenepithel des Analringes (Fall 2) mit Nekrose der Bindegewebspapille und intraepithelialer Nekrose.

Man könnte versucht sein, die ulcerierenden Prozesse dieses Falles am Epithel des Rachens und Kehlkopfeinganges in ebensolcher Weise zu deuten, um vielleicht von einer Ruhrfolge auch hier zu sprechen. Ob dies grundsätzlich möglich ist und vorkommen kann, soll nicht hier untersucht werden. Aber es ist bekannt, daß schwere Infektionskrank-

heiten zu diphtherischen Rachenprozessen führen können, die in solchen Fällen nicht auf den speziellen Infektionserreger, sondern auf Kokken zurückgehen. Die in diesem Falle aufgetretene hämorrhagische Pneumonie ist auf hämolytische Staphylokokken zurückzuführen und die bakterioskopische Untersuchung von Gewebsstücken aus den Ulcerationen ergibt ebenfalls massenhafte Kokken in den Nekrosen und im Gewebe. Bilder wie die eben beschriebenen am Epithel des Analringes konnten nicht gefunden werden, so daß ich irgendeinen unmittelbaren Zusammenhang mit der Ruhr nicht annehmen möchte.

Je nach dem Standpunkt, den der Beobachter nun einnimmt, kann man den ganzen Ablauf der auch in diesen zwei Fällen beschriebenen Veränderungen benennen. Ob wir nun von Liquordiapedese *(Ricker)* oder von Albuminurie ins Gewebe *(Eppinger)* sprechen, von seröser Entzündung *(Rössle)* oder von Dysorie *(Schürmann)* — Anfang und Folgezustand ist immer der gleiche, die aus den Capillaren austretende Flüssigkeit schädigt Zellen und Gewebe, eine schwere Störung des Stoffaustausches muß die Folge sein, das Epithel wird seiner erhaltenden und ernährenden Unterlage beraubt und an den zunächst am meisten exponierten Stellen gehen die Epithelialbeläge verloren, im Stroma treten Nekrosen und Hämorrhagien auf, die rasch zu größeren Bezirken zusammenfließen; höchstwahrscheinlich wird durch den Angriff verdauender Kräfte und auch durch eindringende Bakterien der Darmsäfte auf geschädigte Gewebsbezirke die Nekrose weiterhin begünstigt. Die gesteigerte Exsudation aus noch erhaltenen Gefäßen bringt im Verein mit vermehrter Schleimsekretion, Zellenaustritt und Zellenabstoßung die Pseudomembran zustande, bis mit der Summation aller Schäden und einem von den anfangs oberflächlichsten Bezirken der Schleimhaut nach der Tiefe fortschreitenden gleichartigen Fortschreiten das Vollbild der schorf- und geschwürsbildenden Entzündung sich entwickelt hat. Somit sehen wir meines Erachtens die *erste Wirkung des Ruhrgiftes in einer primären Schädigung* der Darmschleimhaut*gefäße*, alles was sich daran anschließt, ist, strenggenommen, für die Ruhr unspezifisch und könnte auch andere Gründe haben.

Man kann fragen, ob diese Unterscheidungen und die bis ins einzelne gehende Analyse der Krankheitsvorgänge über das Gebiet der morphologischen Pathologie hinaus Bedeutung besitzen. Für den Kliniker wird wohl fast immer der Sekundärschaden der ulcerierenden Colitis im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Sie zu behandeln und zu heilen, ist aber etwas anderes als die Primärschäden zu verhüten. Wer Therapie und Prophylaxe treibt, der kann entweder handeln aus reiner Empirie oder aus den exakten Vorstellungen vom Wesen und der Entwicklung eines Krankheitsbildes heraus. Aus letzterem sind aber sehr präzise anatomische und pathologisch-anatomische Vorstellungen nun einmal nicht wegzudenken, und nimmt man diese zur Basis der Prophylaxe, so

lautet die Forderung für die Ruhr, die Entstehung des Primärschadens zu verhüten, d. h. die Bacillenwirkung und Toxinwirkung als lokalen Kreislaufschaden zu paralysieren, den Angriff am Gefäß und damit die mortifizierenden und die reparativ entzündlichen Prozesse, welche die Ruhr später beherrschen, zu verhüten. Wir verlassen das rein pathologisch-anatomische Gebiet, wenn wir fragen, ob die Wirkung der Ruhr-Endo- und Ektotoxine eine enterale oder parenterale oder möglicherweise beides ist. Die reine Morphologie vermag dazu nichts endgültig Zutreffendes zu sagen. Ich glaube nicht, daß man aus dem färberisch oder kulturell geführten Nachweis von Ruhrerregern im Darmlumen oder in der Darmwand, auf oder in der Schleimhaut, Endgültiges schließen darf. Denn der Wirkstoff selbst ist das Toxin, das der Bacillenleib abgibt, und es ist nie zu sagen, ob der Wirkungsort des Toxins gleich dem ist, an dem der Bacillus das Toxin entweder sezernierend oder als Bacillus zerfallend abgibt. Man war früher geneigt anzunehmen, daß der vom Darm her eindringende Bacillus die geschilderten Schäden an der Schleimhaut erst hervorbringt und zwar an den Stellen, an denen er liegt (*Dopter*, *Lorentzen* u. a.), Frühstadien zeigten aber, daß schon tiefgreifende Veränderungen vorhanden sind, bevor Bakterien überhaupt eindringen und daß diese sich erst in den mortifizierten Partien ansiedeln als einem Ort guter Lebensbedingungen, nicht aber der vorhergehenden, durch sie bedingten eigentlichen Schadenswirkung. So eindeutig auf Grund rein morphologischer Untersuchung der Krankheitsvorgang an der Darmschleimhaut eigentlich scheint, so vieles ist noch hinsichtlich des Mechanismus der Gift- und Bakterienwirkung im unklaren und manche Einzelfrage wird noch einer besonderen Bearbeitung bedürfen.

II. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Ruhrbacillenendotoxinen auf die Blutströmung im Capillarkreislauf.

Wenn die morphologische Analyse frischester Ruhrveränderungen am Darm zu der Annahme führte, daß die *Ruhrgifte* in erster Linie *Gefäßgifte* sind, so war es eine logische Folge, diese Frage auch experimentell zu prüfen. Es fehlt keineswegs an Versuchen verschiedenster Art mit Ruhrtoxinen; als deren Hauptergebnis kann man buchen, daß es bei parenteraler Einbringung gelingt, mit den meisten Giftpräparaten entweder toxische Schäden oder auch mehr oder weniger typische Ruhrerscheinungen am Darm zu erzeugen. Eine vom Darm her kommende Wirkungsweise der Toxine muß deshalb gar nicht notwendig angenommen werden, und es ist zu fragen, ob im tatsächlichen Krankheitsfalle beide Wege beschritten werden oder nur der Blutweg. Während die morphologischen Untersucher fast alle zu der Ansicht neigen, daß die Ruhrerreger die Darmschleimhaut von der Darmlichtung her angreifen, sind Bakteriologen mehr der Ansicht, daß das Gift im Dickdarm wieder zur Ausscheidung kommt und dabei Zellen und Gewebe schädigt. Wie sich

der Vorgang im Realfall abspielt, kann man noch immer nicht mit Bestimmtheit sagen, ich glaube aber, daß weder das eine noch das andere zutrifft. Denn der morphologische Nachweis von Ruhrbacillen im Darm und in und auf seiner Schleimhaut heißt noch nicht, daß deren Toxine auch an Ort und Stelle zur Entfaltung kamen und andererseits beruht die Annahme einer Giftausscheidung durch den Darm mehr oder weniger auf der Vorstellung, daß die Epithelien mit anderen physiologisch auszuscheidenden Stoffen dasselbe sezernieren und von dem durch die Zelle tretenden Gift geschädigt werden. Die Möglichkeit einer solchen Annahme ist mindestens fraglich. Die Schädigungen am Darm führt man heute mit *Prigge* und anderen auf das Endotoxin, die nervösen bzw. neurotoxischen Schäden aber auf das Ektotoxin zurück. Da die eine Erregergruppe nur ein Endotoxin bildet, so müßte man mit den *Flexner*-Endotoxinen hinsichtlich der Darmveränderungen klarere Versuchsergebnisse erwarten können. Deshalb habe ich meine experimentellen Versuche auf das *Flexner*-Toxin beschränkt und vorwiegend mit einem Präparat gearbeitet, das Herr Kollege *Prigge*, Frankfurt, vom Institut für experimentelle Therapie liebenswürdigerweise nach der von ihm angegebenen Methode hergestellt und mir überlassen hat. Das Präparat ist ein H-Endotoxin und führt die Nummer Dysg. 662 A. Es liegt in Trockensubstanz vor, die sich in isotonischer Pufferlösung nach *Jensen* und auch in NaCl-Lösung sehr gut löst und somit sehr exakt dosieren läßt.

Der experimentelle Weg verfolgte zwei Ziele: erstens zu versuchen, ob bei unmittelbarer Anbringung des Giftes am Gefäßsystem, besonders an den Capillaren sich Kreislaufstörungen beobachten lassen, und zweitens das anatomische Bild einer Ruhrtoxinschädigung besonders am Darm zu studieren, um zu sehen, inwieweit die aus der Analyse des menschlichen Materials gewonnenen Schlüsse sich auch experimentell morphologisch würden erweisen lassen. Da das Meerschweinchen für das *Flexner*-Endotoxin das am meisten empfindliche Tier ist, wurde die erste Gruppe der Versuche am Meerschweinchenmesenterium und dann auch an der lebend beobachteten Darmschleimhaut der Maus ausgeführt. Eine vorhergehende toxikologische Prüfung des Giftes zeigte, daß es an der Maus einer Giftmenge von 0,2 mg für 10 g Maus bedurfte, um in längstens 24 Stunden den Tod des Versuchstieres zu bewirken. Die tödliche Dosis für Meerschweinchen lag bei 4,5—5 mg pro 1000 g. Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen.

Ein nicht zu großes Meerschweinchen von etwa 200—250 g Gewicht wird mit subcutaner Evipaninjektion (10 mg auf 100 g Körpergewicht) betäubt, zweckmäßig wird eine 0,5%ige Lösung angewandt, größere Tiere benötigen 10—20% mehr, kleinere etwas weniger. Die Narkosewirkung ist also nicht ganz proportional zum Gewicht des Tieres. Ein Vergleich zwischen Äther- Urethan- und Evipannarkose ließ das letztere als das beste, Urethan als nahezu unbrauchbar erscheinen. Die Tiere geraten im Verlaufe von 30 Min., während deren sie ruhig und im Dunkeln zu halten sind, in einen genügend tiefen Schlaf. Es empfiehlt sich 24 Stunden

vor dem Versuch nicht zu füttern, damit der Darm einigermaßen entleert ist, trotzdem wird der Dickdarm noch reichlich gefüllt bleiben. Auf der rechten Körperseite zwischen Rippenbogen und Beckenknochen werden die Haare kurz geschnitten und in der rechten Bauchseite etwa in der Mitte zwischen Bauchmittellinie und Wirbelsäule ein 3 cm langer Schnitt durch Haut, Unterhaut und Muskel gelegt, der die Bauchhöhle eröffnet. Sehr exakte Stillung etwa entstandener Blutungen ist nötig. Das Tier soll nicht pressen (einige Tropfen Äther genügen in solchem Falle) und wird dann, möglichst ohne daß der Darm vorher schon einmal aus der Bauchhöhle herausgetreten war, in Bauchlage auf einem provisorisch gebauten Präparierstativ festgelegt. Auf der in die Fläche des Präparierbrettes eingelassenen Mattglasscheibe wird eine Korkfläche mit Ausschnitt für den Lichtdurchlaß befestigt. Betrachtung im durchfallenden Licht, mit Hilfe einer unmittelbar unter die Glasfläche gebrachten Niedervoltlampe mit regulierbarem Widerstand. Um die dann hervorgezogenen Darmschlingen auch auf kleinen Flächen und Strecken befestigen zu können, werden auf die Korkfläche zwei der Längsachse des Tieres parallel laufende Korkstreifen von 1 cm Breite im Abstand von etwa 2 cm gelegt, die beliebig mit Nadeln befestigt und gegeneinander verschoben werden können. Auf dieser Korkschiene kann man dann eine beliebig große Darmschlinge mit ausgespanntem Mesenterium durch Nadeln befestigen. Ein Stativ mit einer Berieselungseinrichtung sorgt für langsame Tropfberieselung des jeweils betrachteten Abschnittes, der übrige Darm wird mit durch Kochsalzlösung befeuchteten Mullstreifen bedeckt. Man muß darauf achten, daß das Beobachtungsfeld annähernd eben liegt, damit die später aufzutragenden Lösungen einigermaßen an Ort und Stelle bleiben. Auf diese Weise gelingt es, eine einzelne Stelle bis zu 30 Min. und länger zu beobachten, wenn man das Beobachtungsfeld stets gut angefeuchtet hält. Die Betrachtung selbst geschieht mit einem Mikroskop, das in drei Richtungen beweglich auf einem schwenkbaren Stativ angebracht ist, die Vergrößerungen (30—90fach) kann man durch Wechsel der Okulare 2—10 und der Objektive 2 und 3 beliebig variieren. Nach 30 Min. kommt es durch den Zug am Mesenterium, der sehr schädlich, aber selbst bei großer Vorsicht nicht immer vermeidbar ist, zu einer mehr und mehr fortschreitenden Stromverlangsamung und damit zur Ausbildung von Diapedeseblutungen, ganz unabhängig von etwa bezirksweise schon ausgebildeten Stasen; fast unmerklich treten kleinste Gruppen roter Blutkörperchen durch die Gefäßwand, langsam sich vermehrend bis zur Ausbildung einer größeren peri- oder paravasculären Blutung. Die Giftwirkung spielt hierfür, wie giftfreie Kontrollversuche zeigen, keinerlei Rolle. Das Meerschweinchen hat zwischen dem Blinddarm und dem Dickdarm ein Mesenterium mit besonders feinen Capillaren; im übrigen sind auch zwischen je zwei Gefäßbündeln im Mesenterium stets mehrere Anastomosen von Stromcapillaren und auch zahlreiche Netzcapillaren vorhanden, die letzteren vorwiegend da, wo neue kleine Fettdepots angelegt werden. Für die vorliegenden Studien wurden als am besten kleine Netzcapillaren befunden, die aus einer Arteriole entspringend, im Bogen in das Mesenterium auslaufen und deren venöser Schenkel alsbald wieder in die zugehörige Venole in nur ganz kurzer Entfernung von der Ursprungsstelle zurückfindet.

Für die Normalvorgänge am Capillarsystem des Mesenteriums ist auf schon lange vorliegende Beobachtungen verschiedener Untersucher zu verweisen. Die von *Ricker* und seiner Schule betriebenen Capillarstudien haben von *Fischer-Wasels* und *Tannenberg* eine eingehende Nachprüfung erfahren und ich kann die *Tannenberg*schen Beobachtungen, soweit sie sich auf den normalen und unbeeinflußten Kreislauf am Mesenterium beziehen, bestätigen. Wenn mit der beschriebenen Anordnung ein gut durchströmtes Capillarfeld gefunden war, so wurde dies

erst eine Zeitlang auf Konstanz der Strömung und Ausbleiben von Stasen beobachtet; dann wurde vergleichsweise NaCl-Lösung aus einer haarfein ausgezogenen Glaspipette aufgetropft und wenn der Kreislauf unverändert blieb nach dem Ablaufen derselben in gleicher Weise das Toxin auf das Beobachtungsfeld gegeben; um Änderungen zeitlich genau zu erfassen, wird der Zeitpunkt des Auftropfens mit der Stoppuhr markiert.

Das *Flexner*-Endotoxin von *Prigge* konnte als Trockentoxin in jeder beliebigen Stärke angewandt werden. Daher wurden stärkste Verdünnungen und höchste Konzentration nacheinander oder in verschiedenen Versuchen mehrfach geprüft. Die höchste Konzentration ist das Trockentoxin in ungelöstem Zustand selbst und es wurde mit einer feinen Glasspitze mehrmals eine Menge von etwa 0,1—0,2 mg unmittelbar auf ein Gefäß- bzw. ein Capillarfeld aufgelegt. Die gute Löslichkeit des Toxins verbürgt in den meisten Fällen ein sofortiges Zerfließen des Toxins in der dünnen, über dem Mesenterialgewebe stehenden capillären Flüssigkeitsschicht. Ist zu wenig Flüssigkeit vorhanden, dann wirkt das Toxin wasserentziehend auf Gewebe und Blut, es kommt zu geringer Schrumpfung der Mesenterialzellen und zu Hämolyse, Veränderungen, die natürlich jenseits der Grenze reeller krankhafter Vorgänge stehen. Tritt dies nicht ein, so *bleibt* die *Strömung* während der Beobachtungszeit ungestört *erhalten*. Ich habe diese Versuchsart sowohl an der Capillare wie an der vorgeschalteten Arterie und Arteriole und gleichzeitig damit an den parallel laufenden Venen durchgeführt; stets mit dem gleichen Ergebnis der Unbeeinflußbarkeit der Strömung und Gefäßwand.

Geht man aus von der absolut tödlichen Dosis (5 mg pro Kilo) für das Meerschweinchen und berechnet daraus die Giftkonzentration im Blute, so gilt für dieselbe bei Annahme der Gesamtblutmenge mit 1/13 des Körpergewichts die Beziehung:

$$\frac{5 \cdot 100}{(1000 : 13)} = 6{,}5 \text{ mg-\%}.$$

Um den tatsächlichen Giftkonzentrationswerten im Blute also nahezukommen und darüber hinaus stärkere und schwächere zu prüfen, wurden Giftlösungen mit einer Verdünnung von 1:10, 1:20 1:100 und mehr gewählt und mit der gleichen Technik einmal und mehrmals auf Endstrombahnen und Capillaren aufgetropft und während 10—30 Min. beobachtet. Auch damit konnte keine Änderung in der Blutströmung oder an der Gefäßweite festgestellt werden, so daß man zu dem Schluß kommen muß, daß das Gift auf diesem Anwendungswege keine Wirkung, wenigstens nicht in der Zeitspanne der Beobachtung, somit also keine „Sofortwirkung" an der Strombahn entfaltet. Im Hinblick auf Pathogenese und Therapie halte ich eine solche Feststellung für nicht belanglos. Dabei ist es nicht ausgeschlossen, ja sogar anzunehmen, daß bei längerer ununterbrochener Kontaktzeit zwischen Gift und Gefäßpräparat noch

eine Wirkung zum Vorschein kommt oder auch, daß die Gefäßwandzellen, die kleinste Giftquanten aus der Lösung aufgenommen haben, erst nach einer längeren Latenzzeit Schadensreaktionen ausbilden, die dann am Kreislauf sichtbar werden. Im ersten Falle würde eine Dauerberieselung mit der Giftlösung, im zweiten eine Erhaltungsmöglichkeit des Präparates über lange Stunden hinweg ohne jede Austrocknung und anderweitige Beeinträchtigung nach einer einmaligen Behandlung mit Gift notwendig sein. Beides ließ sich noch nicht ermöglichen, weil die erforderlichen großen Giftmengen nicht zur Verfügung stehen und weil unter den Bedingungen des Versuches die natürlichen Verhältnisse nicht so lange Zeit ungestört erhalten werden können.

Betrachtet man die angewandte Versuchsanordnung in einem kritischen Vergleich mit der eigentlichen Ruhrtoxinvergiftung, so ist ein keineswegs unwichtiger Unterschied vorhanden. Bringt man das Endotoxin intravenös dem Tier bei, so hat das Gift seinen Angriffsweg an der Gefäßwand auf alle Fälle von innen her. In unserem Experimentalfall wurde das Gift aber von außen an die Gefäßwand herangebracht, und es könnte von vornherein fraglich erscheinen, ob es dann seine eigentliche Wirkung entfaltet. Bei der Wirkung des Suprarenins spielt die Anwendungsart von außerhalb oder innerhalb des Gefäßes keine Rolle; anders schon bei den mit Capillarwirkung ausgestatteten Stoffen, dem Urethan und dem Histamin. Während intravenös injiziert, unter Umständen schon minimale Mengen sehr drastische capillarerweiternde Wirksamkeit haben können, beobachtet man bei unmittelbarer örtlicher Anwendung bei der gleichen Konzentration wie nach intravenöser Verabreichung im Blute gar keine Wirkung und muß zu einer sehr viel höheren Dosierung greifen.

Schon *Ebbecke* hat auf den Unterschied der beiden Anwendungsarten hingewiesen und spricht von einer Wirkung auf das Gewebe, nicht von einer Gefäßwirkung allein, bei der Giftanwendung von außerhalb des Gefäßes. *Krogh* (S. 161/162) beschreibt die starke capillarerweiternde und Stase erzeugende Wirkung von Urethan beim Frosch und auch hier sieht man die ganz bedeutend höheren Konzentrationen, die für eine Wirkung von außen benötigt werden gegenüber der intravenösen Urethangabe. Meine eigenen Versuche bestätigen dies für das Meerschwein, an dessen Mesenterium bei Anwendung von Urethan als Narkoticum so starke Gefäßdilatationen und Stasen auftreten, daß Beobachtungen über Kreislaufveränderungen überhaupt nicht gemacht werden können. Dabei liegt die gut wirksame Konzentration im Blute für eine Narkose mit gleichzeitiger, aber unerwünschter Capillarwirkung schon bei etwa 0,3 g-%, während man bei einem mit Evipan narkotisierten Meerschweinchen mit Urethan am Mesenterium erst mit 10—20%iger Lösung eine deutliche und klare Wirkung erhält.

Das gleiche gilt für Histamin. Daß dasselbe auch am Nichtfleischfresser sinngemäß, wenn auch schwächer wirkt, ist inzwischen hinlänglich erwiesen *(Krogh*, S. 170, *Feldberg, Gaddum)*. In eigenen Versuchen am Meerschweinchenmesenterium konnte mit Histamin von 0,1% Konzentration nur eine sehr spärliche Wirkung erzeugt werden, zu sinnfälliger und bleibender Wirkung mit Arterienveränderung und Capillarerweiterung war eine 1%ige Lösung notwendig; dagegen ergaben schon

0,5 ccm einer 0,1%igen Lösung von Histaminchlorid intravenös eine sofortige Kontraktion des vorgelagerten Dünndarms mit Arterienverengung und Capillarstase. Demgegenüber wirkt Suprarenin in einer Konzentration von 1:1000 stärkstens verengernd auf die Arterien, mit allen Folgeerscheinungen wie Stillstand, rückläufige Strömung in der Capillare usw. Auf die Wiedergabe von Einzelversuchen muß hier verzichtet werden. Zeigen schon diese Experimentalergebnisse, daß es keineswegs gleichgültig ist, in welcher Weise eine solche Prüfung bestimmter Substanzen auf Gefäßwirksamkeit vorgenommen wird, so liegen schon Beobachtungen mit ähnlichen Stoffen wie den hier zu prüfenden vor, die das gleiche zeigen. *Läwen* und *Dittler* haben im Experiment mit Bakterientoxinen festgestellt, daß dieselben, je nachdem sie am durchspülten oder am mit Toxin behandelten Gefäß angewandt wurden, entgegengesetzte Wirkungen erkennen ließen.

Auf Grund dieser Erwägungen und Beobachtungen sollte nun noch versucht werden, die Capillartätigkeit am Mesenterium des toxinvergifteten Tieres zu beobachten, wenn das Toxin intravenös eingebracht worden war. Im ersten Versuch dieser Art wurde eine Dosis von 5 mg pro Kilogramm gelöst in 1 ccm NaCl-Lösung intravenös injiziert, nachdem das Tier zuvor in seiner mesenterialen Capillartätigkeit beobachtet worden war. Der Giftdosis ging eine Injektion von 1 ccm Kochsalzlösung voraus, um zu prüfen, ob eine intravenöse Injektion dieser Menge überhaupt irgendwelche peripheren Kreislaufänderungen setzt. Dies ist nicht der Fall. Aber auch die tödliche Dosis Endotoxin hat keine Sofortwirkung auf den Kreislauf. Darmbewegung, seine Durchblutung und die des Mesenteriums bleiben unbeeinflußt. Gibt man nun die gleiche Menge Histaminchlorid in 1 ccm pro Kilogramm Tier, so kontrahiert sich der vorgelagerte Darm sofort sehr stark, er bäumt sich gewissermaßen auf, daraufhin nehmen die Venen rasch an Weite und Dunkelfärbung zu, die Arterien an Stärke ab, das Blut wird dunkel, der Darm bläulich, das Mesenterium zeigt in allen Gefäßen starke Stase des Blutes, das Tier bekommt schnappende Atmung und geht in längstens 5 Min. unter Atemstillstand zugrunde.

Gibt man die tödliche Dosis etwa 4—6 Stunden vor dem Capillarversuch, wobei zu sagen ist, daß ein Meerschweinchen in etwa 8 Stunden an einer tödlichen Dosis von 5 mg auf 1 kg zugrunde geht, dann ist, besonders im 6 Stunden-Versuch zu bemerken, daß die Blutströmung in den Capillaren noch keineswegs bedeutsame Änderungen erlitten hat. Zwar sind alle venösen Gefäße ziemlich weit, die arteriellen aber noch unverändert, die Capillarweite erscheint im ganzen ebenfalls weiter als normal, es sind insbesondere alle Capillaren durchflossen, die Blutströmung ist sowohl in Strom- wie Netzcapillaren lebhaft. Trotzdem ist schon ein Capillarschaden anzunehmen, wenn auch nicht feststellbar an wesentlichen Strömungsänderungen, so doch an einer vermehrten *Gefäßwanddurchlässigkeit*. In der Bauchhöhle findet man schon eine stark vermehrte, bis zu 3 ccm und mehr betragende, wasserklare, seröse Flüssigkeit, das Mesenterium in der Pankreas- und Duodenumgegend ist ganz stark von derselben Flüssigkeit ödemisiert und dadurch blasig

aufgetrieben, ein bei allen Tieren regelmäßiger Befund. Die Gefäßdurchlässigkeit steht also im Vordergrunde der Erscheinungen, die Blutströmung wird, obwohl sie bei einer Wanddurchlässigkeit theoretisch auch schon verändert sein müßte, in deutlich wahrnehmbarer Weise erst spät und nahezu plötzlich betroffen, kurze Zeit bevor das Tier zugrunde geht. Dem entspricht auch das klinische Bild; denn die eigentlichen Krankheitszeichen beginnen unter einem kollapsartigen Bilde erst im Laufe der letzten Stunde mit Auskühlung, Krampfneigung, mühsamer, schnappender Atmung. In diesem Zustande haben Versuche gezeigt, daß es aber kaum möglich ist, dem Tier einen eingreifenden Versuch zuzumuten, ohne seinen Tod und ihm vorhergehende unspezifische Kreislaufschäden alsbald zu bewirken.

Die zweite Gruppe der Versuche befaßte sich in derselben Anordnung mit der Prüfung zweier weiterer Endotoxine anderer Art und anderer Herstellung. Das Toxin von *Prigge* ist nach den Angaben des Autors der Gehalt eines NaCl-Extraktes aus abgetöteten und aufgeschlossenen Bacillen. Demgegenüber hat später *Boivin* ein Verfahren zur Extraktion des Endotoxins mit verdünnter Trichloressigsäure angegeben. Der Vergleich der Gifte der beiden Herstellungsweisen zeigt im Capillarversuch nicht unwesentliche Unterschiede, welche erkennen lassen, daß für derartige Versuche nur das mit der *Prigge*schen Methode hergestellte Endotoxin Verwendung finden kann. Die zur Extraktion benutzte 4—6%ige Trichloressigsäure muß nach dem Verfahren von *Boivin* mit Sodalösung neutralisiert werden und es hat sich gezeigt, daß diese Lösung im Leerversuch allein eine Capillarstase hervorzurufen vermag. Dieselbe tritt nach etwa 40—50 Sek. ein und ist nach Bespülung mit Kochsalzlösung wieder zu beheben. Bei Wiederholung des Versuches an der gleichen Capillare läßt sich die Stase oft nicht zum zweiten Male erzeugen. Ein derartiges „refraktäres" Verhalten der Capillaren ist früher schon von *Lewis* und Mitarbeitern und dann von *Hoff* an der Haut beobachtet worden (s. *Krogh*, S. 274). Ich habe noch zwei verschiedene Endotoxine geprüft, sowohl das Endotoxin der E-Ruhr von *Roelcke*, das mir der Autor freundlichst überlassen hatte, wie ein von Herrn Kollegen *Oesterle* in Berlin für mich hergestelltes *Flexner*-Endotoxin. In beiden Fällen ergab der Tierversuch an der Maus die tödliche Wirksamkeit des Endotoxins bei entsprechender Dosierung, aber leider auch die Unbrauchbarkeit von Giftstoffen für Capillarversuche, die mit der *Boivin*-Methode hergestellt sind.

Aus den geschilderten Beobachtungen geht also hervor, daß das Ruhrendotoxin keine Sofortwirkung entfaltet, sondern mit einer Latenzzeit arbeitet, wobei es allerdings recht schwierig bleibt, zu bestimmen, wo und wann am Gefäßapparat der eigentliche Angriffspunkt liegt; an der Capillare, der vorgeschalteten Arterie oder an den Strombahnnerven. *Ricker* äußert sich hierzu in dem ganz bestimmten Sinne einer Strombahn-

nervenwirkung (S. 119/120 l. c.), jedoch auf Grund eines Analogieschlusses und nicht infolge unmittelbarer Beobachtung. Mit dem gleichen Recht könnte man aber auch fordern, daß die Wirkung nicht an den Nervenenden, sondern im Ganglion ihren Ursprung nehme. Ich erachte diese Fragen für sekundär, wenn auch nicht für nebensächlich. Primär wichtig aber wäre die *Feststellung* eines *Vasotropismus* des *Giftes* überhaupt (direkt oder indirekt neurogen), der nach einer Latenzzeit von Stunden einsetzt und in Stromverlangsamung und ihren Folgen sich äußert.

Der zweite Teil der Untersuchungen über Gefäßwirksamkeit der Ruhrendotoxine befaßt sich mit der unmittelbaren Betrachtung der Darmschleimhautgefäße nach Ruhrgiftanwendung auf denselben. Diese Versuche haben besonders in Verbindung mit späteren pathologisch-histologischen Untersuchungen deshalb eine gewisse Bedeutung, weil sie zu der Frage beitragen können, ob das Ruhrgift vom Darm aus überhaupt die Schleimhaut zu schädigen vermag. Wenn das *Flexner*-Gift ein Endotoxin ist, dann muß der Erreger ja zugrunde gegangen sein, bevor sein Endotoxin, durch sein Absterben in Freiheit gesetzt, wirksam werden kann. Für die Wirksamkeit auf der Darmschleimhaut spielt die Anwesenheit des Erregers selbst, wie man annehmen möchte, keine Rolle mehr, und somit entspricht das Aufbringen von Endotoxin auf dieselbe den natürlichen Bedingungen während des Krankheitsvorganges selbst. Nach einigen Versuchen am Meerschweinchendarm habe ich mich entschlossen, die Maus als Versuchsobjekt zu wählen, weil die benötigten Toxinmengen kleiner und weil spätere histologische Untersuchungsreihen an der weißen Maus ausgeführt wurden.

Die die Lebendbeobachtung der Darmschleimhaut vorbereitende Technik ist etwas minutiös, aber trotzdem erfolgreich und in mancher Hinsicht sogar einfacher als bei größeren Tieren: Eine 20—25 g schwere Maus wird mit Evipan narkotisiert (2 mg auf 20 g Maus in 0,5%iger Lösung subcutan). Seitenschnitt rechts zwischen Bauchmitte und Rückenlinie wie beim Meerschwein beschrieben; die Maus wird auf dem Beobachtungsbrett fixiert, eine Dünndarmschlinge vorgezogen und sofort mit körperwarmer Kochsalzlösung berieselt. Zug am Mesenterium ist zu vermeiden. Die Arterien pulsieren rasch und stark, die Venen sollen nicht gestaut sein. Im Unterschied zum Meerschwein hat die Maus zwischen den großen Gefäßsträngen im Mesenterium keinerlei capilläre Verbindungen, so lagert sie auch alles Depotfett längs dieser großen Gefäßbündel ab; aus diesem Grunde ist das Mesenterium zu den im ersten experimentellen Teil beschriebenen Versuchen nicht geeignet. Auf die gut durchleuchtete Glasunterlage legt man eine dünne Korkplatte mit einem rechteckigen Ausschnitt von 1 cm Länge und der nebenstehend gezeigten Ausschnittsform . Über dieser wird ein Stück Dünndarm befestigt, wobei der Darm durch ganz leichten Zug nach beiden Seiten etwas gestreckt werden darf; dies erleichtert die spätere Durchleuchtung und bremst die allzu lebhaften rhythmischen Kontraktionen etwas ab. Das Prinzip zielt darauf, die obere Seite des Darmes aufzuklappen, um einen Einblick auf die Schleimhautfläche der Unterseite zu bekommen. Das gelingt dadurch, daß man zwischen zwei Serosaästen der Mesenterialgefäße einen etwa dreieckigen Lappen bildet, dessen Spitze am Mesen-

terialansatz liegt und der sich nach oben hin verbreitert. Aus der mit einer feinsten Hakenpinzette gefaßten Darmoberseite läßt sich ein solcher Lappen mit feiner spitzer Schere ausschneiden, wobei die sichtbaren Gefäße möglichst zu schonen sind. Es entsteht dabei nur eine relativ geringe Blutung, die in Bälde spontan zum Stehen kommt oder mit einer glühend gemachten Nadelspitze leicht zu beherrschen ist, während man am Meerschwein in jedem Falle mit dem Glühbrenner die Blutung stillen muß. Im übrigen ist die Technik für das Meerschweinchen die gleiche. Der gebildete Lappen wird nach oben geklappt und mit dünner Nadel (Schmetterlingsnadel) über dem kleinen Randausschnitt der Korklichtung befestigt. Halbpfefferkorngroße Tupfer, mit Kochsalzlösung getränkt, werden zum Abwischen etwaiger Blutung und der meist kräftigen Sekretion der Schleimhaut bereit gehalten; damit die Beobachtungsfläche vom Darminhalt frei bleibt, werden die seitlichen Darmlichtungen mit kleinsten feuchten Tampons leicht verschlossen (Zellstoff eignet sich besser als Gaze); die gesamte Umgebung wird mit feucht zu haltenden Tupfern bedeckt, das freigelegte Schleimhautfeld mit einem Mikrotropfen (Pasteurpipette) NaCl-Lösung bedeckt. Beobachtung mit 30—60facher Vergrößerung, auf gute Pulsation der Arterien und fehlende Venenstauung ist während des Versuchs weiterhin zu achten. Die Maus erweist sich erstaunlich resistent gegen solche Eingriffe, die Blutströmung bleibt bei Anwendung genannter Vorsichtsmaßregeln gut und man kann bis zu 1 Stunde und mehr beobachten. Dann läßt meist die Narkose nach; sie muß durch Äther vertieft werden, Nachspritzen von Evipan ist ungünstig. Zur Vermeidung zu starker Erwärmung ist die Anwendung einer Niedervoltlampe unerläßlich.

Im durchfallenden Licht sind die Zotten und die in ihnen laufenden Capillaren gut zu sehen. Sind die Darmbewegungen noch sehr lebhaft, so kann die Zottenbeobachtung allerdings erschwert sein, leichte Anspannung des Darmstückes verbessert dies. In den Zotten selbst sieht man genau wie im Glomerulus, daß bei weitem nicht alle Capillaren stets gleichmäßig durchströmt sind; verglichen mit der Gesamtmenge sind nur immer einzelne in Tätigkeit, regelmäßig durchströmt ist die Randcapillare, der Blutstrom tritt an der Basis der Zotte in das Randgebiet ein und durchläuft dasselbe bis zur Basis der anderen Seite, zwischen beiden liegen zahlreiche Querverbindungen, die nur sehr wechselnd durchflossen werden. Die Weite der Capillaren ist so gering, daß ein rotes Blutkörperchen gerade passieren kann; Leukocyten laufen langsam und mit deutlicher Deformierung ihrer Gestalt durch. Die Zotten selbst bewegen sich relativ wenig, aktiv überhaupt nicht und nur in Abhängigkeit von den rhythmischen Darmbewegungen; bei entsprechender Abblendung ist die Epitheldecke als ein dicker, dunkler Saum deutlich gegen das hellere Zentrum der Zotte unterscheidbar.

Die Beobachtung der Zottentätigkeit am lebenden Darm ist an größeren Tieren zu Resorptionsstudien bei Betrachtung im auffallenden Licht schon des öfteren angewandt worden (*Hambleton*, *King* und *Arnold*, *Nonnenbruch*, *Mahler* und *Weiser*, *Verzàr*, *v. Kokaš*, *v. Ludany*). Für die beabsichtigten Gefäßstudien erschien mir das durchfallende Licht vorteilhafter. Meine beschriebene Technik gestattet die Betrachtung der Darminnenseite ohne irgendeine vorhergehende Beeinträchtigung und Berührung derselben. Soweit ich die Literatur überblicke, ist die Ratte

das kleinste Tier, dessen Darmschleimhaut bislang lebend beobachtet wurde, und *v. Kokaš* hat in vergleichenden Untersuchungen gefunden, daß Fleischfresser und Pflanzenfresser sich hinsichtlich ihrer Zottenbewegung deutlich unterscheiden, Unterschiede, die *Heidenhain* schon vor Jahren auch für die Morphologie festgestellt und mit der Ernährungsweise in Zusammenhang gebracht hatte. Ich kann die Beobachtung von *v. Kokaš* an Ratte, Meerschwein und Kaninchen für die Maus bestätigen; die Zotten zeigen unbeeinflußt weder am verdauenden noch am hungernden Darm besondere Eigenbewegungen, während nach *Verzàr* und seinen Mitarbeitern die Zotten des Fleischfresserdarmes lebhafte Eigenbewegungen haben; auch hat die Maus das dicke Epithel der Pflanzenfresserdarmzotte; während diese im oberen Dünndarm noch ziemlich lang und schlank gestaltet ist und damit der Fleischfresserzotte näher steht, ändert sich die Form im unteren Dünndarm der beschriebenen blattartigen Gestalt.

Um zu prüfen, ob und inwieweit die Zottencapillaren auf pharmakologische Reize von der Darmseite her überhaupt reagieren, wurde versuchsweise Suprarenin, Urethan und Histamin in kleinsten Tropfen auf die Schleimhaut gegeben. Nach den schon genannten Angaben von *Krogh* macht Urethan eine maximale Erweiterung der Capillaren der Froschzunge, allerdings in der bemerkenswert hohen Konzentration von 25%. Ein Mikrotropfen aus der Capillare oder ganz kurzes Betupfen der Schleimhaut mit einem urethangetränkten Tupfer bewirken eine ganz unvermittelt starke Füllung aller Capillaren mit dunkelroten Blutkörperchen, wobei sich sehr schnell eine vollkommene Stase anschließt. Man kann auf diese Weise ein vollkommen natürliches Injektionspräparat aller Gefäße erhalten, das die ganze Zottencapillarisation besser darstellt als etwa eine intravenöse Tuscheninjektion (0,5 ccm 1:10), was ebenfalls sehr demonstrativ wirkt. Wiederholung dieser Versuche zeigt allerdings, daß die Urethanwirkung nicht immer in gleicher Stärke auftritt. Die Anwendung eines kleinen Tropfens Adrenalin (1:1000 oder 1:10000) macht eine sofortige tetanische Kontraktion der Darmmuskulatur, die damit zum Stillstand kommt. Die Zotten strecken sich maximal, werden schmal und spitz, so daß man zwischen den einzelnen Zotten leicht bis auf die *Lieberkühn*schen Krypten sehen kann. Nach Abspülen der Schleimhaut mit NaCl-Lösung stellt sich alsbald die alte breitere Zottenform und die Darmperistaltik wieder her. Da die Adrenalinwirkung sich sehr bald auf die vorgeschalteten Arterien fortpflanzt, wird die Strombahn stark verengt, die Strömung verlangsamt, einzelne besonders wenig durchflossene Capillarstrecken „laufen leer", in anderen tritt Blutstillstand ein. Derselbe ist vorwiegend an den Spitzen der Zotten zu beobachten bei deutlich erweiterten Capillaren.

Gibt man einen Tropfen Histaminchlorid 1:100 auf die zuvor mit Adrenalin behandelte Beobachtungsfläche, so dehnen sich die Zotten

wieder aus, sie quellen gleichsam wieder, die zuvor tonische Adrenalinstarre löst sich zu neuer Peristaltik, man hat auch den Eindruck, daß die Gefäßfüllung wieder etwas kräftiger, die Strömung aber langsamer wird. Hat also Histamin eine gewisse antagonistische Wirkung auf Adrenalin, so wirkt es zuerst und allein auf die Schleimhaut gebracht weder in einer Konzentration von 1:1000 noch von 1:100 in einer bemerkenswerten Weise auf die Zottengefäße und deren Durchströmung ein. Die Wirkung ist also noch wesentlich geringer als am Mesenterium und wird vermutlich durch die Epithelzellen der Zotten völlig zurückgehalten.

Mit der Auswirkung des *Ruhrendotoxins* ist es ähnlich: Man sucht eine gut durchströmte Zottenpartie eines Beobachtungsfeldes aus, welche man beliebig lange zuvor in allen ihren Strömungsphasen beobachten kann und gibt eine kleine Menge Endotoxin in Substanz auf diese Stelle; in den nächsten 10—15 Min. zerfließt das Toxin, langsam sich über die Zotten verbreitend. An der Strömung in diesen ist keinerlei Änderung zu finden. Nach dem Abspülen mit Kochsalzlösung nimmt der Darm wesentlich an Peristaltik zu. Die Anwendung von Endotoxinlösung in Konzentrationen von 1:100 und 1:1000, tropfenweise in die kleine Darmwandmulde gegeben, wobei die Zotten unbeeinträchtigt beobachtet werden können, haben weder auf die Weite noch die Strömungsgeschwindigkeit einen merklichen Einfluß, auch nicht bei wiederholter Anwendung. Man hat gelegentlich den Eindruck, daß die Schleimsekretion der Drüsen etwas stärker ist als unter Kochsalzlösung. Auch auf die zuführenden Gefäße, besonders Arterien, an denen Endotoxin in Trockenform und gelöst mit Auflage kleinster, vollgetränkter Zellstofftupferchen angebracht wird, hat dasselbe keine sichtbare Wirkung.

Die Versuche mit dem von Prof. *Oesterle* hergestellten *Flexner*-Endotoxin nach *Boivin* sind ebenfalls hinsichtlich einer Wirksamkeit auf die Zottengefäße negativ verlaufen. Der am Mesenterium die Capillartätigkeit störende Salzgehalt der Lösungen wirkt sich am Darmpräparat nicht aus.

Ausgehend von der Annahme, daß die Epithelschicht der Zotte möglicherweise eine so starke Abdichtung der Darmoberfläche bewirken kann, daß unphysiologische Stoffe eine intakte Epitheldecke nicht zu durchdringen oder von ihr nicht resorbiert zu werden vermögen, habe ich noch eine Versuchsanordnung gewählt, die von *Walther Jakobj* mit Erfolg angewandt worden war, um die abdichtende Wirkung der Epithelien an der Froschschwimmhaut zu überwinden und das Eindringen von gefäßwirksamen Stoffen möglich zu machen bzw. zu potenzieren. Bringt man vor der Anwendung von Adrenalin auf die Schwimmhaut eine 8%ige Natrium-Carbonatlösung, so wirkt Adrenalin an den Gefäßen in sonst völlig unwirksamen Verdünnungen. Ich habe diesen Versuch an meinem Modell nachgebildet. Dabei zeigte sich zwar, daß das Gewebe unter der Natrium-Carbonatwirkung wesentlich durchsichtiger wurde,

die Zotten der Schleimhaut traten klar und stark hervor, die Capillartätigkeit ließ sich aber auch dann durch nachfolgend angewandtes Toxin nicht beeinflussen.

Schließlich war noch zu prüfen, ob vorher toxinvergiftete Tiere an der Blutströmung in ihren Zotten Besonderheiten erkennen lassen. Entsprechend den schon am Meerschweinchenmesenterium gemachten Erfahrungen sind die Kreislaufschäden an einem mehrere Stunden zuvor mit Toxin vergifteten Tier gering; selbst bei einer Beobachtung, die 1 Stunde vor dem etwa zu erwartenden Tode des Tieres liegt, ist die Strömung in den Zotten noch gut und schnell, wenn auch die venösen Schenkel der Capillaren schon weiter als gewöhnlich erscheinen. Die eigentlichen, im ganzen an das Bild eines Kollapses erinnernden Krankheitszeichen setzen auch hier ziemlich plötzlich und todbringend ein. In den Stunden vorher ist am Kreislauf in der Zotte keine wesentliche Besonderheit.

Anders ist dies, wenn man die Tiere unmittelbar im Kollaps untersucht. Dafür das folgende Versuchsbeispiel:

15 g schwere Maus ♂, Vers.-Nr. 107/43, erhält intravenös 0,3 mg Endotoxin. Nach 7 Stunden schwerkranker Zustand, völlige Bewußtlosigkeit, hochrote Ohren; Darmfreilegung wie beschrieben. In den Venen des Mesenteriums fließt das Blut langsam in körniger Strömung. Arterien noch relativ rasch durchflossen. Starke paralytische Füllung des oberen und mittleren Dünndarmes. Der Darm blutet bei geringster Berührung außerordentlich schnell. In der Serosa vereinzelte blasse Blutungen, an den Lymphfollikeln stärker und deutlicher. Darmbetrachtung: Hochgradig erweiterte Gefäße, Arterien noch nicht maximal verengt. Die Arterie reagiert schlagartig und übermäßig auf Adrenalin, verengt sich zu Fadendünne, und es tritt überhaupt kein Blut mehr durch. In der Endstrombahn kommt es daraufhin zu einer hochgradigen Erweiterung.

14 g schwere Maus ♂, Vers.-Nr. 109/43. 0,3 mg Toxin. Nach $7^1/_2$ Stunden schwerkrank. Darmfreilegung. Sehr starke Verengerung der Arterien bei hochgradiger Venenfüllung. Die Anastomosen sind alle eröffnet. An den Verzweigungen der Venen werden zylindrische Ausbuchtungen festgestellt (s. III. Teil). Im Verlauf der Endgefäßverzweigungen treten Stellen mit unklarer, getrübter Durchsicht auf (Ödem). Zahlreiche Zotten haben dunkelrote Spitzen, andere sind unverändert. Am Normaltier ist wesentlich mehr Zottenkreislauf zu sehen. Während der Vergiftungsphase ist die Zotte anscheinend geringer durchströmt als sonst und an Einzelstellen kommt es zu Stasen.

Wenn man als ein Hauptergebnis dieser Versuche verbuchen muß, daß die Darmschleimhaut und die Gefäße der Zotten weitgehend unbeeinflußbar sind für unmittelbare Einwirkung der Gifte der *Flexner*-Dysenteriebacillen, so ist es damit auch eigentlich recht fraglich, ob der Ruhrerreger mit seinen Giftstoffen vom Darm her die Schleimhaut unmittelbar zu schädigen und dadurch die Erscheinungen der Ruhr hervorzurufen imstande ist. Man kann demgegenüber einwenden, daß die Kontaktzeit zwischen Gift und Gewebe nicht lang genug ist, oder auch, daß man den Erreger nicht gleichsetzen könne den aus ihm künstlich hergestellten Toxinen. Der erste Einwand läßt sich durch ein weiteres

Experiment prüfen, der zweite hat deshalb nicht zuviel für sich, weil durch mancherlei Versuche eben bekannt ist, daß auch das parenteral verabreichte Toxin anatomisch gleiche Darmerscheinungen hervorzurufen vermag und sogar noch, daß es im Tierversuch gar nicht so leicht gelingt, mit Ruhrbacillen eine Ruhr auf dem enteralen Infektionswege zu erzeugen und mit dem genannten parenteralen Toxinversuch das Ergebnis ein viel sichereres ist (*Dopter*, *Doerr*, *Kruse-Selter* u. a.).

Ich habe deshalb festzustellen versucht, wieweit das *Flexner*-Endotoxin, vom Darm her angewandt, überhaupt tödlich oder krankmachend zu wirken vermag. Dabei kommt man zu überraschenden Ergebnissen.

Wenn man die tödliche Dosis pro Gramm Körpergewicht einer Maus nicht intravenös, sondern intraperitoneal verabreicht, so ist die Wirkung schon etwas verzögert und abgeschwächt; noch mehr tritt dies auf, wenn man subcutan injiziert. Die Flüssigkeit wird gut und rasch von der Haut resorbiert, makroskopisch sind an der Haut bis auf geringes Ödem nach 24 Stunden Veränderungen nicht zu erkennen. Über die mikroskopischen Veränderungen wird später berichtet. Verabreicht man nun die gleichen Mengen in den Darm unmittelbar, so überstehen die Tiere nicht nur die einfache, sondern sogar die 10fache absolut tödliche Dosis Endotoxin ohne weiteres.

Durch einen kleinen Längsschnitt im Bauch wird der Magenausgang mit dem obersten Duodenum vorgezogen und mit einer dünnen Nadel in das letztere 0,5 ccm *Ringer*-Lösung mit entsprechenden Endotoxinmengen eingespritzt. Durch Abklemmen des Pylorus mit leichtem Pinzettendruck wird Rückfluß der Flüssigkeit in den Magen verhindert. Kontrollen mit 10%iger Methylenblaulösung in proportionalen Mengen zum Körpergewicht zeigen, daß sich die eingespritzte Flüssigkeit sofort über den ganzen Dünndarm verteilt und nach 5 Min. nur das untere Drittel des Dünndarms frei von Blau ist. Der Farbstoff wird, ohne eine irgendwie nennenswerte diffuse Anfärbung des Gewebes zu machen, alsbald resorbiert; nach 1 Stunde hat sich die Farbe bei einem beispielsweise insgesamt 45 cm langen Darm 10 cm nach abwärts begeben, bis zur Länge von 26 cm ist noch Farbe nachweisbar, der Dickdarm und Blinddarm sind frei. Nach 6 Stunden ist keinerlei Farbe mehr nachweisbar. Die Resorption ist rasch und vollständig, wie auch die starke Blaufärbung des Urins und der Gallenblase zeigen.

Verglichen mit einer Endotoxinlösung, muß im Gegensatz zu Methylenblau dahingestellt bleiben, ob aus ihr nur die Flüssigkeit oder auch das viel größere Molekül des Endotoxins in ebenso rascher Weise zur Resorption kommt. Man kann aber jedenfalls schließen, daß die eingebrachten Flüssigkeitsmengen gut vertragen und resorbiert werden; sollte das Endotoxin nicht resorbierbar sein, so müßte sich im Darmlumen seine Konzentration noch wesentlich erhöhen und die Möglichkeit zu einer Schädigung damit eine noch größere werden. Dem ist aber nicht so, denn die Tiere gehen auch an der 10fachen, in den Darm unmittelbar injizierten Toxinmenge nicht zugrunde.

Zum Vergleich wurden noch Versuche mit Histaminchlorid angestellt. Hier liegen die Verhältnisse ähnlich. Während 0,2—0,3 ccm Histamin-

chlorid (= 2—3 mg in einer 1%igen Lösung) eine 15 g schwere Maus sofort bei intravenöser Injektion töten, wird die gleiche und eine 4—5fach höhere Dosis bei Injektion in den Darm ohne Schaden vertragen. Gibt man Histamin in gleich hoher Dosis subcutan, so kann es sein, daß die Tiere bei dieser Anwendungsweise schon zugrunde gehen, während die Darmtiere überleben. Es erscheint nicht ganz leicht, diese Tatsache zu erklären. *Eppinger* hat schon festgestellt, daß Histamin per os ungiftig sei. *Doerr* hat in seinen Versuchen mit dem *Shiga*-Toxin gefunden, daß der Dünndarm des Kaninchens eine entgiftende Wirkung auf das Dysenterietoxin hat, an ähnliches wäre bei dem Versuch an der Maus zu denken für das *Flexner*-Toxin wie für das Histamin. Es muß vorerst dahingestellt bleiben, ob die Gifte im Darm zerstört werden oder ob der Darm eine Aufnahmesperre besitzt, die das Gift unbeeinflußt wieder zur Ausscheidung bringt. Wenn man Tiere, welche intraintestinal ein Mehrfaches der tödlichen Dosis an Endotoxin erhalten und vertragen haben, nach 3 Tagen mit der einfachen tödlichen Dosis intravenös behandelt, so gehen sie in derselben Zeit wie unvorbehandelte Tiere zugrunde. Irgendeine Gewöhnung ist also auch nicht eingetreten. Daraus könnte man mit einiger Vorsicht schließen, daß das Gift die Darmwand nicht passiert hat. Die Versuche sprechen aber doch sehr für die Ansicht, daß dem Dysenteriegift keine primär schädigende Wirkung auf die Schleimhaut des Darmes eigen sein kann, oder vielmehr, daß diese nicht von der Darmseite her kommt. Die nachfolgende histologische Untersuchung des Darmes ergab in verschiedenen Zeitabständen nach der Einspritzung in den Darm keinerlei Epithel- oder Gewebsschädigung bei noch so starker Konzentration (10fach). Zur gleichen Annahme führte auch die Lebendbeobachtung des Darmes unter Endotoxinwirkung. Theoretisch sind zweierlei Möglichkeiten vorhanden: Entweder gehören zu einer Wirkung auf die Schleimhaut vom Darm her ganz ungeheuere Toxinmengen, welche ja durch das massenhafte Auftreten von Erregern im Darm entstehen könnten und von denen dann immer nur ein Bruchteil zur parenteralen Auswirkung kommt, weil der größere Teil bei der Resorption oder im Darmsaft zerstört wird, wobei eine Art Absättigung des Giftes im Darm von vornherein nicht auszuschließen ist; die nicht abgesättigten Mengen wirken dann erst schadenbringend. Oder aber es bedarf noch eines zweiten Faktors, welcher das im Darm vorhandene Toxin erst resorbierbar macht und dessen Fehlen eine Giftaufnahme und somit einen Schaden verhindern würde. Wie dieser Faktor beschaffen sein sollte, darüber lassen sich bislang aber kaum Vermutungen anstellen.

III. Histologische Untersuchungen über die Wirkung von Flexner-Endotoxin am Darm der Maus.

Die im II. Teil geschilderten Versuche mit Ruhrgiften am Gefäßsystem des lebenden Tieres verlangen an sich eine Ergänzung durch das

Studium des anatomischen Bildes des ruhrvergifteten Tieres mit der Frage, ob aus demselben in eben der gleichen Weise, wie es schon am menschlichen Material festgestellt werden konnte, die primäre Wirkung des Giftes am Gefäßapparat bzw. der terminalen Strombahn zu erkennen ist. Unter den Umständen nur beschränkt vorhandener und schwierig zu gewinnender reiner Endotoxinmengen und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Maus zur Bestimmung der Giftstärke der Toxine und Endotoxine regelmäßig benutzt wird, war sie das Tier der augenblicklichen Wahl. Wurde sie zwar schon immer zur Auswertung von Toxinen als gut brauchbar angewandt, so war doch das anatomische Bild ihrer Erkrankung bislang nicht Gegenstand eingehender Untersuchungen, weil die anatomischen Schäden wohl nicht so sinnfällig auftreten wie bei unseren größeren Laboratoriumstieren, vor allem den Kaninchen, deren besondere Eignung für Ruhrgiftstoffversuche insbesondere mit *Shiga*-Toxin ja vielfach bestätigt ist.

Wesentlich für alle weiteren Arbeiten mit Ruhrgiftstoffen nicht nur toxikologischer, sondern auch anatomischer Art wird die in jeder Hinsicht heute scharf durchführbare Trennung zwischen Endotoxinen und Ektotoxinen der Ruhrerreger sein müssen, mit der eine erfolgreiche Ruhrforschung in der Tat eigentlich erst beginnt; so aufschlußreich in vieler Hinsicht experimentell-bakteriologische und pathologisch-anatomische Arbeiten insbesondere von *Vaillard* und *Dopter*, *Doerr* und *Kraus*, *Kruse* u. a. sind, so stehen wir erneut doch erst wieder in den allerdings gut begründeten Anfängen einer erfolgversprechenden Arbeit, welche mit der Methodik der Herstellung weitmöglichst gereinigter Toxine und Endotoxine beginnend (*Boivin* und *Mesrobeanu*, *Haas*, *Prigge*) in den Arbeiten von *Prigge* und Mitarbeitern, *Boivin*, *Haas*, *Wagner-Jauregg* eine klar fundierte Basis gefunden hat. Während frühere Forscher (*Dopter*, *Doerr*, *Kruse* u. a.) bei ihren Arbeiten mit Ruhrgiftstoffen immer mit Gemischen von Endo- und Ektotoxinen gearbeitet haben, mehr oder weniger bewußt das Endotoxin vernachlässigend und dem Ektotoxin somit Wirkungen des Endotoxins zuschreibend, müssen wir heute toxikologisch-immunologisch bzw. serologisch-therapeutisch-prophylaktisch und nicht zuletzt pathologisch-anatomisch zwischen den beiden Giftgruppen klar unterscheiden. Man kann *Prigge* von der Seite des schrittweise vorangehenden Experimentators beistimmen, wenn er 1939 die Probleme folgendermaßen umreißt: „Es mag vorläufig dahingestellt bleiben, woran der Ruhrkranke *stirbt*. Die Frage, die es vorerst zu entscheiden gilt, ist eine ganz andere: Es handelt sich um die Frage, welche Noxe die Darmerscheinungen und welche Noxe die Vergiftungserscheinungen bedingt; .... Fürs erste kommt es jetzt darauf an, eingehende pathologisch-anatomische Untersuchungen anzustellen, für deren Durchführung zwei Forderungen gestellt werden müssen:

a) Verwendung möglichst reiner Gifte,

b) Verwendung von Versuchstieren, deren Bedeutung sich nicht nur auf die Eignung zur Vornahme von biologischen Messungen beschränkt (Mäuse), sondern die auch den Zwecken der vergleichenden Pathologie genügen (Affen) (l. c. S. 17)."

Prigge spricht in seiner noch als Arbeitshypothese bezeichneten Anschauung sich dahin aus, daß die Darmerscheinungen bei der *Shiga-Kruse*-Ruhr und den anderen Formen auf das Endotoxin des jeweiligen Erregers zurückzuführen sind (s. auch *Boivin*) und die Allgemeinerscheinungen auf das Ektotoxin zu beziehen wären. Man hat das

Ektotoxin der *Shiga*-Ruhr als ein Nervengift bezeichnet, weil es am Kaninchen Lähmungen hervorruft. Es erscheint aber besonders wichtig, daß *Prigge* mit seinen sicherlich reinen *Shiga*-Ektotoxinpräparaten *auch* gewisse Darmerscheinungen am Coecum, besonders Ödem und starke Gefäßinjektionen fand. Die Lähmungen scheinen indes ihren Grund in anatomischen Schäden der Vorderhörner zu haben, die *Dopter* schon gefunden hat. *Dopter* hat wiederum nicht mit reinen Giften, sondern sicher mit einem Gemisch aus Endo- und Ektotoxin gearbeitet und es liegt hier entweder doch ein Synergismus beider Gifte vor, wenn sie gleichzeitig im Körper wirksam werden, oder die Erscheinungen hängen von noch anderen Bedingungen, wie der Dosierung der Gifte usw. ab. Ein Synergismus beider Gifte wird von *Prigge* auf Grund von Untersuchungen von *Helmreich* am Menschen abgelehnt und die verschiedenartige Dosierung als der Grund für die verschiedenartige anatomisch-lokalisatorische Symptomatik betrachtet. Hier ist aber auch der Augenblick, in dem eine scharf unterscheidende und konkrete pathologisch-anatomische Fragestellung einzugreifen hat. Sind die mit reinen Toxinen und Endotoxinen gewonnenen anatomischen Veränderungen so, daß man von einem „Nervengift" und von einem „Darmgift" zu sprechen berechtigt ist und daß man auf Grund einer nicht einmal ganz scharf zu trennenden Lokalisation dem einen und anderen Toxin bestimmte anatomische Schadensqualitäten zuschreiben darf? Ich möchte dies doch noch bezweifeln. Denn alle Wirkung, die hier auftritt, mündet letzten Endes wieder in der Frage: Primäre Nekrose oder primäre Gefäßwirkung? Parenchymschaden oder Kreislaufschaden? Ich besitze über die Schäden, welche das Ektotoxin am Nervensystem setzt und welche *Dopter* auf Grund experimenteller Untersuchungen am Kaninchen als Poliomyelitis anterior bezeichnet, keine eigenen Erfahrungen. Sie werden als kleine Erweichungsherde geschildert bei strotzend gefüllten und maximal dilatierten Gefäßen. Wenn wir heute dem neurotropen Virus der echten Poliomyelitis auf Grund histopathologischer Erkenntnisse *(Pette)* einen tatsächlich am Parenchym sich auswirkenden Schaden zuerkennen müssen, so scheint mir dies für den Ruhrtoxinschaden am zentralen Nervensystem des Kaninchens noch keineswegs bewiesen, vielmehr möchte ich auch hier aus der Beschreibung des histologischen Bildes lieber einen primären Gefäßschaden als einen primären Parenchymschaden ableiten. Meines Erachtens muß man in dem echten Toxin des *Shiga*-Erregers ein zwar neurotropes Gift sehen, dessen Wirkung am Nervensystem aber ebenso über die Gefäße bzw. Endstrombahnen geht, wie wir dies für die Endotoxine sahen. Die Untersuchungen von *Prigge* lehren ja auch — und sie sind deshalb besonders wertvoll, weil erstmals die Garantie gegeben ist, daß ganz reine, d. h. jeweils toxin- und endotoxinfreie Giftstoffe vorliegen —, daß das *Shiga*-Toxin eben nicht nur Nervenläsionen setzt, sondern bei geeigneter

hoher Dosierung und bei subcutaner Injektion größerer Mengen an beiden Orten charakteristische Schäden setzen kann. An den Injektionsstellen entwickeln sich handflächengroße Infiltrate mit sulzig-blutigen Ödemen, dazu treten Nekrosen des Gewebes. Aber auch der Darm, und zwar Coecum, Dünn- und Dickdarm zeigten Veränderungen im Sinne von Ödem einerseits, von Gefäßerweiterungen andererseits. Diese Darmveränderungen tragen aber meines Erachtens besonders die Merkmale einer Gefäß- bzw. Gefäßwandschädigung, wogegen an den Orten der subcutanen Injektion erst durch abgestufte Untersuchungen festzustellen wäre, ob eine primäre Parenchymwirkung oder eine Gefäßwirkung vorliegt. Es wäre allerdings schlecht einzusehen, warum gerade die Haut und Unterhaut anders reagieren sollte als die übrigen Gewebe, an denen der Gefäßschaden voransteht. Die Befunde von *Prigge* lassen insbesondere auf eine Lähmung in der Regulierung der Gefäßweiten schließen, denn es werden die „weiten Hautgefäße" und „weiten Kranzgefäße" besonders erwähnt. Ich möchte nach seiner Schilderung annehmen, daß in dem einen, dem Falle der Haut, die Capillaren gefüllt waren, im anderen, dem Herzen, die Coronarvenen besonders erweitert erschienen. Zu Nekrosen im Darm bzw. seiner Schleimhaut war es aber nicht gekommen.

Alles in allem steht die Gefäßwirkung auch des *Shiga-Ekto*toxins auf Grund der *Prigge*schen und *Dopter*schen Beobachtungen wohl fest, wobei die Gefäße des Zentralnervensystems einerseits, des Dickdarms andererseits am meisten reagieren. Über die Gründe solchen auswählenden Verhaltens kann man vorerst nur Vermutungen anstellen. Wenn man die anatomischen Untersuchungen von *Günther* mit Diphtherietoxin, einem typischen Ektotoxin, betrachtet, so spielen Dosierungen des Giftes eine nicht unbedeutende Rolle für die Lokalisation des Schadens.

Die *Endo*toxinwirkung der *Shiga*-Ruhr dagegen lokalisiert sich mehr im Dünndarm, es fehlt das Ödem, das bei der Toxinvergiftung auftritt, es kommt auch nicht zu Nekrosen der Darmschleimhaut. Das Unterhautgewebe reagiert nach *Prigge* bei subcutaner Verabreichung ebenso mit Ödem und Nekrose im Bindegewebe.

Es ist also meines Erachtens der einzige Unterschied in der Wirkung von Toxin und Endotoxin der, daß das letztere nicht am Zentralnervensystem sich auswirkt, im übrigen sind die Befunde nach den *Prigge*schen Ergebnissen die gleichen. Will man aber eine zutreffende Charakterisierung der Giftwirkung für das Endo- und Ektotoxin geben, dann könnte man bei beiden von einem Gefäßgift sprechen, das einmal, im Falle des Toxins, einen Neurotropismus und nur geringen Enterotropismus zeigt, im Falle des Endotoxins aber einen anscheinend solitären Enterotropismus besitzt. Dabei bleibt mir aber auffällig, daß es nach den *Prigge*schen Ergebnissen im Darm bei alleiniger Anwendung einer Giftart *nicht* zu Nekrosen kommt, während früher in den Toxin-Endotoxin-

gemischen von *Dopter, Doerr* u. a. am Kaninchen eine typische nekrotisierende Colitis zu erzeugen gewesen war; aber vielleicht spielen auch hier nur Dosierungsfragen eine Rolle, ein Gedanke, den die Untersuchungen von *Günther* mit Diphtherietoxin sehr nahe legen und zudem die Tatsache, daß das *Flexner*-Endotoxin beim Menschen eine „anatomisch echte" Ruhr erzeugt auch ohne Ektotoxin. Abgesehen davon wäre aber die Frage: Parenchymschaden oder Gefäßschaden — wenn auch noch nicht lückenlos für alle Einzelphasen — zugunsten des letzteren zu entscheiden.

Wenn dem Endotoxin nach den Arbeiten von *Prigge* eine elektive Wirkung auf den Darm zuzukommen scheint, so lag es auf dem Wege einer logischen Verfolgung des Arbeitszieles, die anatomischen und vor allem die feineren geweblichen Schäden auch am Versuchstier zum Zwecke einer Analyse der Giftwirkung eingehender zu studieren.

Von einem vorwiegend praktischen Gesichtspunkt aus spricht *Prigge* bei Benutzung der Maus von Wertbestimmungsmethoden für die Toxine gegenüber einem Studium der geweblichen Wirkung am größeren Versuchstier. Theoretisch kann man einen Unterschied hier nicht recht für zulässig erachten, denn letzten Endes muß für den Tod einer Maus an einer Endotoxinvergiftung ebenso ein anatomisches Äquivalent vorhanden oder auffindbar sein. Allerdings darf man dabei nicht von den Vergleichen mit dem beim Menschen vorhandenen Krankheitsbild der Ruhr als einer Colitis pseudomembranacea ulcerosa ausgehen, denn dieses Vollbild wird, wie wir sahen, nur beim Kaninchen und auch da nicht immer erreicht. Da aber die nekrotisierenden ulcerösen Prozesse nur gesteigerte und Fortentwicklungen der anfänglichen Gewebsänderungen sind, so ist zunächst und in erster Linie nach letzteren zu suchen.

Studiert man das Krankheitsbild einer Ruhrendotoxikose bei der Maus, so wie es sich nach der Verabreichung einer mittleren oder vollen tödlichen Dosis *Flexner*-Endotoxin entwickelt, so zeigt sich bei wechselnder Verabreichungsweise des Giftes, daß die ausgiebigste Wirkung auf intravenösem Wege erreicht wird; darauf folgt die intraperitoneale, wobei sich schon eine gewisse Abschwächung der Wirkung zeigt, die noch vermehrt bei subcutaner Gabe in Erscheinung tritt. Endotoxinmengen der genannten Höhe werden von der Haut fast ausnahmslos aufgenommen, ohne tödlich zu wirken. Im Durchschnitt werden 25% der tödlichen Dosis mehr von der Haut als auf intravenösem Wege vertragen. Die histologischen Veränderungen bei subcutaner Verabreichung sollen später geschildert werden. Daß auch mehrfache tödliche Dosen Gift vom Darm her nicht töten, wurde schon berichtet. Die Dinge sind in dieser Form durchaus verständlich, denn der unmittelbare Blutweg wird auch die beste Giftwirkung vermitteln und unter dem Gesichtspunkt einer Gefäßwirksamkeit des Giftes gesehen, hat unter anderem schon *Ebbecke* gezeigt, daß diese bei gleichen Stoffen von der Blutbahn aus eine oft wesentlich andere oder stärkere sein kann als bei Anwendung von außen her. Nach etwa 10—16 Stunden erkrankt die Maus nach einer tödlichen intravenösen Toxingabe unter zunehmend schweren Erscheinungen. Das erste Zeichen

ist fast regelmäßig eine Conjunctivitis. Die Augen werden klein, sind oft verklebt, die Tiere kühlen sehr stark aus, es tritt ein mehr oder weniger starker Durchfall, aber ohne Blutbeimengung, auf. Sie sind nicht mehr fähig, sich auf den Beinen zu halten, liegen mit dem Bauch dicht am Boden, das Fell wird struppig, die Atmung mühsam, oft aussetzend, nicht selten kommt es schon bald zu Streckkrämpfen, besonders der Hinterbeine, bei Berührung springen sie unvermittelt auf und bewegen sich mit einigen ganz unkoordinierten Sprüngen im Käfig umher, um dann wieder bewegungslos liegenzubleiben. Eine Lähmung, wie sie vom Toxin bekannt ist, besteht also nicht, dennoch sind Nervenreizsymptome vorhanden. Unter dauernd zunehmender, deutlich fühlbarer Abkühlung tritt dann bei krampfhafter, oft aussetzender Atmung und meist unter Streckkrämpfen der Tod ein. Gelegentlich erlebt man allerdings die Überraschung, daß auch schwerkranke Tiere, die man ohne weiteres als moribund ansprechen würde, den Zustand überstehen, insbesondere dann, wenn man bei der starken Auskühlung für gute Erwärmung sorgt. Der Durchfall wird überwunden und nach einer Reihe weiterer Stunden sind die Tiere wiederhergestellt und bleiben am Leben.

Die *anatomischen Veränderungen* an den Organen sind bei makroskopischer Betrachtung nicht allzu eindrucksvoll. Vor allem anderen fällt die starke venöse Hyperämie und die maximale Füllung aller Capillaren auf; sie erstreckt sich schon auf die Hautgefäße, am noch lebenden Tier sind alle Ohrgefäße stark gefüllt sichtbar, desgleichen auf der Innenseite des Felles alle Gefäßbäume. Die Anastomosen zwischen ihnen sind weit geöffnet. Die Lungen sind unverändert. Am Herzen fällt der regelmäßig sehr stark erweiterte und mit dunklem Blut reichlich gefüllte rechte Ventrikel auf. Leber, Milz und Nieren sind stark hyperämisch; Nebennieren haben einen rötlich-glasigen Farbton, der auf einen gewissen Verlust der Rinde an Lipoiden schließen läßt, doch ist dieser Befund keineswegs immer regelmäßig oder gleich stark.

Am meisten fallen die Darmveränderungen schon makroskopisch ins Gewicht. Der oberste bis mittlere Dünndarm ist bei gleichzeitig starker Atonie stark erweitert, der dünnflüssige Inhalt von hellgelbgalliger Farbe fließt bei Heben und Senken der Darmschlingen leicht hin und her. Infolge mangelhafter Kontraktion hat der Darm meßbar an Länge und Weite zugenommen. Auf seiner Serosa erscheinen feinste, meist verwaschen aussehende punktförmige Blutungen. Um die lymphatischen Plaques des Dünndarmes sind diese Blutungen in deren Randgebieten verstärkt und oft ringförmig angeordnet. Der obere Dünndarm und besonders das Duodenum sind regelmäßig am stärksten ergriffen, die unteren Dünndarmabschnitte sind weniger dilatiert und zeigen auch weniger Blutungen. Der Dickdarm ist bei Tieren, die innerhalb der ersten 24 Stunden eingehen, stets unverändert, späterhin scheint die Schleimsekretion im Dickdarm zuzunehmen. Hier besteht also gegenüber der

Ruhrkrankheit des Menschen und dem Experiment am Kaninchen ein örtlicher Unterschied hinsichtlich der Erkrankungsmerkmale, denn der Dickdarm wird bei der Maus nicht befallen.

Öffnet man den Dünndarm, so findet sich ein dünner, trüb-galliggelber Inhalt; bei Lupenbetrachtung sind die Blutungen in der Schleimhaut gut zu erkennen. Sie liegen fast mit Regelmäßigkeit im Grunde der Schleimhaut, nicht in der Zotte, so daß man also nicht oder nur ganz selten von einer hämorrhagischen Infarzierung der Zotte selbst sprechen kann. In charakteristischer Weise ist das Gefäßsystem insbesondere an den stärker befallenen Darmabschnitten verändert. So wie schon die Hautgefäße hochgradig injiziert erscheinen, so kann man das gleiche an den Darmgefäßen finden. Es erstreckt sich aber die Dilatation nur auf den venösen Teil der Gefäßbahn. Die zuführende Arterie, welche auf ungefähr der gleichen Strecke die Vene begleitet, ist stark verengt. Demgegenüber ist die Vene maximal erweitert, die Kollateralen zwischen den einzelnen Venenbäumchen der Serosa sind alle geöffnet. Bei Lupenbetrachtung eines geschlossenen, frisch entnommenen Darmstückes wird dies sehr deutlich, besonders dann, wenn man die Stückchen etwa 30 Min. in *Hellys*cher oder *Joress*cher Lösung I fixiert, 30 Min. wässert und dann in Glycerin einlegt. Die vorstehende Abbildung 11 gibt ein Beispiel für den Unterschied zwischen Vene und Arterie und zugleich für einen eigentümlichen Zustand an den Venen. Die dem Hauptstamm zufließenden Venolen zeigen einen auf kurze Strecken wechselnden Füllungszustand mit abwechselnd starker Erweiterung und Verengerung der Lichtung. Es sind ähnliche Erscheinungen, wie sie *Erben* (1918) und *Parrisius* (1921), *Otfried Müller* sowie *Krogh* (1929, S. 219) beschrieben und abgebildet haben als Beobachtungen an Hautcapillaren bei vasomotorischen Störungen. *Otfried Müller* spricht von Angiospasmen bei vasoneurotischer Konstitution und hat gezeigt, daß dieselben an den verschiedensten Stellen vorkommend, besonders auch die Venen erfassen können.

Abb. 11. Blutgefäße einer Dünndarmserosa einer mit *Flexner*-Endotoxin vergifteten Maus (0,2 mg auf 10 g Maus, 15 Stunden nach i.v. Injektion). Enge Arterie, varicös erweiterte Venen. Glycerinaufhellung, durchfallendes Licht.

Von der Serosaseite her betrachtet, sieht man ferner im Verlaufe eines Venenastes und seiner Verzweigungen, wie die hyperämisierten Zotten der Darmschleimhaut wie „Früchte an einem Zweige" hängen (Abb. 12). Bei stärkerer Vergrößerung fallen im Venenverlauf dunkle und

helle Stellen auf, entsprechend einer ungleichen Blutmischung, die hellen Partien sind herdförmig angesammelte Leukocyten, denen wieder dunklere Erythrocytenstrecken folgen. Die aus der Zotte in den Venenabführungsast laufende Venole ist erweitert, stark gefüllt und tritt im Bild als dunkler Punkt hervor (Abb. 13). Die dazwischenliegenden rundlichen, von blaßgrauem Hof umrandeten Grübchen sind *Lieberkühn*sche Krypten.

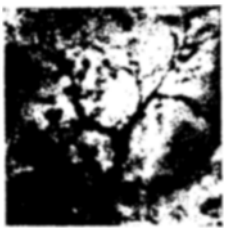


Abb. 12. Verzweigungsgebiet einer Serosavene, hyperämischer Hauptstamm, Seitenäste und an ihnen hängend venös-hyperämische Zotten. (Maus; gleichartige Vorbehandlung wie bei Abb. 1, Aufnahme wie bei Abb. 1.)

Den Darm von der Innenseite zeigen die übrigen Abbildungen 14—16. Bei schwacher Vergrößerung gibt ein Überblick über eine größere Fläche zahlreiche Zotten zu erkennen, mit stark erweiterten und von Stase erfüllten Gefäßen. Bei starker Vergrößerung werden diese Veränderungen noch eindrucksvoller. Ungleiche, teilweise nur mit Leukocyten (daher heller) gefüllte Venenabschnitte, Blutüberfülle und Stase im abführenden Venenschenkel der Zottengefäße, die Zotten selbst gut konturiert sichtbar, dazwischen die *Lieberkühn*schen Krypten. Andere Stellen geben stark vergrößerte Zottenexemplare wieder, an denen die Stase nicht allein am Zottengrunde, sondern auch an der Spitze an der Umkehrstelle zum venösen Abfluß zu sehen ist. Die als charakteristisch für den Endotoxinschaden bezeichnete Kreislaufstörung läßt sich mit diesen Beobachtungen also gut belegen.

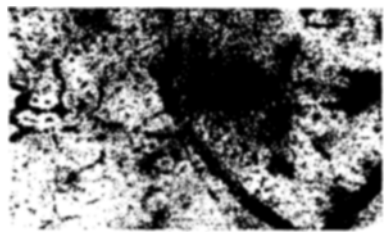


Abb. 13. Zwei frische Blutungen in der Submucosa. Endstadium einer Endotoxinvergiftung. Starke Stase mit vielen Leukocyten in den Venen, daher die helldunkel granulierte Blutsäule.

Wie stellt sich nun die Darmschädigung am histologischen Präparat dar? Man könnte erwarten, daß nicht nur die Kreislaufstörungen, sondern auch deren Folgen am Gewebe nachweisbar werden würden. Wenn man die allerdings relativ kurze Lebensdauer in Betracht zieht, welche die Tiere nach einer wirksamen Endotoxininjektion noch haben, so wird verständlich, daß schwere organische Veränderungen an der Darmschleimhaut in einer Weise, wie man sie von der Ruhr als Infektionskrankheit her kennt, aus rein zeitlichen Gründen nicht zu beobachten sein werden. Schon *Dopter* hat bei seinen ersten experimentellen Studien über die *Shiga*-Ruhr darauf hingewiesen, daß unsere kleinen Laboratoriumstiere, insbesondere Mäuse, zur Erzeugung eines anatomischen Ruhrbildes nicht geeignet sind, weil sie eher sterben, als dasselbe sich überhaupt entwickeln kann. Unter diesem Gesichtspunkt spricht ja auch der Bakteriologe von einer Wertbestimmung des Toxins an der

Maus als einem wegen seiner Empfindlichkeit hierfür besonders geeigneten Tier und von der Reproduktion des anatomischen Ruhrbildes an größeren,

Abb. 14. *Flexner*-Endotoxinvergiftung. Maus. Dünndarmschleimhaut. Hyperämie und Stase in den Zottencapillaren. Beachte die stark erweiterte und gefüllte Venole am Zottengrunde (s. auch Abb. 2 und 3).

weniger empfindlichen Tieren. Der Zeitfaktor, der für die Entwicklung der anatomischen Schäden nun einmal notwendig ist, spielt eben eine

Abb. 15. Dünndarmschleimhautzotten. Stase in der abführenden Venole. Leukocytenstase in den Venen (helldunkel granulierte Vene). Man sieht die ziemlich enge Verbindung der Zotten mit den größeren Venenästen.

Abb. 16. Charakteristische Veränderungen an den Zottencapillaren. Starke Erweiterung mit Hyperämie und Stase in den abführenden Capillarschenkeln. Mäusedünndarm. Endotoxinvergiftung.

nicht geringe Rolle für deren Ausmaß. Wir kennen ja auch beim Menschen Fälle einer sog. toxischen Ruhr, bei welcher in wenigen Tagen der Tod eintreten kann, ohne daß es am Darm zu nennenswerten pathologisch-

anatomischen Veränderungen gekommen ist. Diese Fälle würden sozusagen das Gegenstück zu dem Experimentalfall der Maus darstellen können. Unter diesen Gesichtspunkten wird man also nicht eine entsprechend schwere ulceröse Enteritis bei der Maus zu erwarten haben, sondern nur die Anfangsstadien, die zu einer solchen führen können. Befragen wir die menschliche Pathologie nach solchen Anfangsstadien der Ruhrveränderungen, so treffen wir, wie schon geschildert (I. Teil) auch dort auf den lokalen Kreislaufschaden als das primum nocens, und so betrachtet, ist die Maus ein mindestens ebenso geeignetes Versuchsobjekt als die größeren und relativ weniger empfindlichen Tiere. Dabei ist es aber der Maus und auch dem Meerschweinchen eigentümlich, daß sie ganz vorwiegend mit dem Dünndarm erkranken, bei der Maus ist der Dickdarm nur ganz selten beteiligt, er kann dann Serosablutungen und vermehrte Schleimbildung zeigen und der große, dem Dickdarm parallel gelagerte Lymphknoten nicht ganz selten frische Blutungen. Beim Menschen vermag jedenfalls der *Flexner*-Erreger als Nur-Endotoxinbildner eine typische ulceröse Colitis zu erzeugen, womit für menschliche Verhältnisse also feststeht, daß das Endotoxin Dickdarmschäden zu setzen in der Lage ist. Wenn es nun weder bei Mäusen noch bei Meerschweinchen oder Kaninchen gelingt, mit Endotoxin eine echte nekrotisierende Colitis zu erzeugen *(Prigge)*, hingegen *Doerr* und andere aber mit *Shiga*-Endo-Ektotoxinmischungen (Kulturfiltrate) am Kaninchen eine echte Dickdarmruhr erhalten konnten, so wäre, wie schon oben gesagt, erneut zu fragen, wieweit hier doch ein Synergismus von Endo- und Ektotoxin eine Rolle spielt.

Auch mit anderen Giftstoffen von Gefäßwirksamkeit gibt es ähnliche Erscheinungen. Histamin wirkt bei verschiedenen Tierarten, z. B. Maus, Meerschwein, Kaninchen qualitativ und quantitativ verschieden auf einzelne Gefäßprovinzen und im übrigen auf Katze und Hund als Fleischfresser wesentlich stärker (Lit. s. bei *Gaddum*) als auf Nager. Die Arteriolen des Splanchnicusgebietes z. B. verengern sich bei Nagern, während sie sich bei Fleischfressern erweitern. Man kann somit daran denken, daß auch die verschiedenartige Stärke und Topographie der Ruhrtoxinerkrankung mit einer verschiedenen Ansprechbarkeit der Gefäße oder deren Nervensystem bei den einzelnen Tieren zusammenhängt. Vergleicht man schon einmal mit dem Histamin, so ist fernerhin wichtig, daß *Eppinger* gerade auch am Darmkanal, besonders dem Duodenum, schwere und ulcerierende Schleimhautschäden bei Hunden hat erzeugen können, wobei sich die Veränderungen auch auf den Dickdarm fortsetzen können *(Eppinger* und *Leuchtenberg)*. Zudem sind auch Magengeschwüre mit Histamin hervorgerufen worden, doch sind dabei die Autoren verschiedener Ansicht, ob diese als eine Wirkung überwertiger Magensaftsekretion, bedingt durch Histamin, anzusehen sind (*Büchner, Siebert* und *Molloy*, im übrigen s. *Gaddum*), oder ob sie Gefäß- bzw. Kreislaufstörungen

ihre Entstehung verdanken *(Mimaki, Eppinger)*. Ohne unmittelbar mit der Wirkung des *Flexner*-Endotoxins vergleichen zu wollen, sind doch große Ähnlichkeiten vorhanden. Zusammenfassend wäre zu dieser Betrachtung also zu sagen, daß der Unterschied hinsichtlich Erkrankungsstärke und Erkrankungsort der einzelnen Tierarten (Dünndarm-Dickdarm, geschwürige- nichtgeschwürige Enteritis) bei der Ruhr-Endotoxin- und -Toxinvergiftung keine gründsätzlich verschiedenartige Wirkungsweise zur Grundlage haben muß, sondern daß das Wesen der Giftwirkung ganz grundsätzlich das gleiche sein kann, auch wenn der Wirkungsort und der Wirkungsgrad bei Mensch und Experimentaltier ein jeweils verschiedener ist, womit der Einwand entfällt, daß man aus dem Experiment am Tier nicht etwa Schlüsse auf die menschliche Pathologie zu ziehen berechtigt wäre.

Für die Erfassung der geweblichen Veränderungen am Mäusedarm hat es sich als notwendig erwiesen, entweder im Augenblick des letzten Atemzuges oder möglichst noch in moribundem Zustande die Tiere zu obduzieren, um den Darm ohne alle postmortalen Veränderungen zur Untersuchung zu bekommen. Die Andauungsvorgänge an der Schleimhaut beginnen ganz außerordentlich schnell sich bemerkbar zu machen, wobei sich noch zusätzlich gezeigt hat, daß in einem mit reichlicherem Inhalt gefüllten und in *Helly*-Gemisch fixierten Darm die Andauung nicht immer sofort aufhört, während das *Carnoy*-Gemisch dies gut und sicher bewirkt. Nur bei Durchspülung des Darmes mit *Helly*-Gemisch wird ein gleich gutes Ergebnis erzielt. Aus einer Reihe von Beobachtungen habe ich zudem den Eindruck gewonnen, daß die Andauung der Schleimhaut auch schon einmal agonal einsetzen kann anscheinend dann, wenn der Kreislauf in der Darmzotte nicht mehr genügt, um einen entsprechenden Schutz gegen die tryptischen Wirkungen der Darmsäfte zu bieten. Untersuchungen von *Hajfner* und seinen Schülern haben bei Verdauungsversuchen von roten Blutkörperchen mit Trypsin gezeigt, daß die an sich unverdaulichen und gegen die Trypsineinwirkung resistenten Erythrocyten bei geringen Schäden diese Resistenz einbüßen und verdaubar werden, so daß die Verdaubarkeit ein außerordentlich feines Reagens auf vorhergegangene Schäden überhaupt darstellt. Beginnt also die Andauung schon agonal, dann darf man meines Erachtens auch hier auf vorhergegangene Schäden an der Schleimhaut schließen und dies um so mehr, als dieselbe besonders in Abschnitten eintritt, an denen schon makroskopisch Veränderungen in Form von Blutungen und Atonien nachweisbar sind. Ob die Dinge in dieser Form auch in der Pathogenese der menschlichen Ruhr eine Rolle spielen, läßt sich schwer entscheiden. Ich möchte aber das Ganze in seiner Erscheinung am Mäusedarm vielmehr als ein Symptom für einen intravitalen, toxinbedingten Schaden der Schleimhaut als für einen der Ruhr integrierend zugehörigen Bestandteil ihrer krankhaften Erscheinungen betrachten.

Die oben bei der mikroskopischen Betrachtung der Gesamtdarmschleimhaut geschilderten Kreislaufschäden eines endotoxinvergifteten Tieres finden sich nun im mikroskopischen Schnitt ebenfalls wieder. Bei geeigneter Fixierung — *Helly*- und *Carnoy*-Gemisch am gleichen Material vergleichsweise angewandt — gelingt es auch im Schnittpräparat, Capillarerweiterung, Hyperämie, Stase, Ödem und deren Folgen sichtbar zu machen. Zieht man normale Vergleichsbilder heran, so fällt der ruhrgeschädigte Darm durch seine größere Gesamtlänge mit einer oft sehr

stark atonischen Muskulatur, vor allem aber durch die Form seiner Zotten auf. Sind dieselben im oberen Dünndarm normalerweise schlank, zart und spitz auslaufend, so verändern sie sich am vergifteten Tier zu einer mehr plumpen und breiten Form, die durch Ödemisierung des Zottenstromas entsteht, begleitet oder eingeleitet von einer Erweiterung der feinsten Blutgefäße und des zentralen Chylusgefäßes. Die normale Zotte enthält ein sehr feinfaseriges, auch kollagene Fasern aufweisendes Stroma mit einem zentralen, schon an sich ziemlich weiten Lymphgefäß, in dessen Wand deutlich einzelne glatte Muskelzellen zu erkennen sind. An der unveränderten Zotte grenzt dieses Stroma unmittelbar mit seinen Fasern oder ohne diese unmittelbar mit einer Capillarwand an die Basis der überziehenden Epithelzellenlage an, während diese Grenzzone sich sofort durch eine Abhebung des Epithels vom Zottenstroma verändert, sobald die Lebensbedingungen der Zotte sich ändern; dadurch entsteht ein mehr oder weniger breiter Spaltraum zwischen Epithelschicht und Zottenstroma, über dessen Bedeutung, d. h. seine physiologische, pathologische oder artefizielle Entstehung die Ansichten nicht nur nicht geteilt, sondern auch in der Tat nur schwierig zu einer wünschenswerten Klarheit und Übereinstimmung zu bringen waren und noch sind. Es ist zweifelsfrei, daß dieser Spaltraum bei einer postmortalen Kontraktion der glatten Muskulatur sowohl der Zotte selbst wie des übrigen Darmes in Fixierungslösungen auch bei lebensfrischer Fixierung oder gerade deretwegen entsteht. Dabei zieht sich das Zottenstroma zurück, die — wenn überhaupt vorhandene — lockere Bindung zwischen Epithelbasis und Stroma löst sich und es entsteht der besagte, nach seinen bisherigen Beschreibern als *Gruenhagen-Mingazzini*scher Raum bezeichnete Spalt. *Wolf-Heidegger* hat im Kawa-Kawa, dem Wirkstoff des Piper methysticum, eine Substanz gefunden, die bei supravitaler Durchspülung die Kontraktionen der glatten Muskulatur sofort aufhebt und so die postmortale Entstehung des *Gruenhagen*schen Raumes verhindert. Wird derselbe also sicherlich als ein zuweilen postmortales Kunstprodukt in den histologi-

Abb. 17. Normale Zotte aus dem oberen Dünndarm der Maus. Intakter Epithelsaum, kein „*Gruenhagen*scher Raum" zu sehen. Normales, zellreiches Stroma; im Inneren das zentrale Lymphgefäß, an seinen Rändern längsgerichtete Muskelzellen, an ihrer Spindelform erkennbar. Blutcapillaren nicht zu erkennen.

schen Schnitten anzusehen sein, so bestehen andererseits pathologisch-anatomische und experimentelle Erfahrungen, welche nicht daran zweifeln lassen, daß er auch als Folge von Schädigungen, welche die Zotte betreffen, entstehen oder besser gesagt, sichtbar werden kann. *Gruenhagen* selbst hielt noch diesen Raum für physiologisch, wenn er ihn als einen „geschlossenen Hohlkegel" beschreibt, der sich über den Gipfel der Bindegewebspapille emporhebt; er fand in ihm einen „feinkörnigen amorphen Niederschlag, in dem die Fußenden der Epithelien als feine Protoplasmafortsätze endeten", während sie sonst bis ins Bindegewebe reichen. *Froboese* fand bei Untersuchungen über erste Anfänge der Enteritis bei Kindern diese amorphe Masse im *Gruenhagen*schen

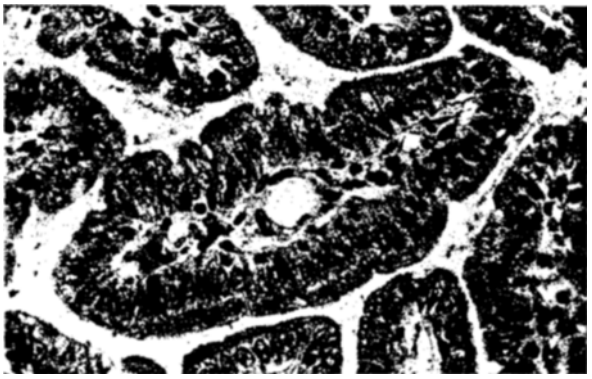


Abb. 18. Quergeschnittene Zotte aus dem Dünndarm der Maus. Zentrales Lymphgefäß sehr deutlich. Kein *Gruenhagen*scher Raum.

Raum mit positiver Fettreaktion und betrachtet ihn daher als „fakultativ präexistent im Dienste der resorptiven Funktion". Bei gewissen Formen der Enteritis findet sich nach ihm auch eine eiweißreiche Flüssigkeit im *Gruenhagen*schen Raum. Schließlich haben *Nonnenbruch*, *Mahler* und *Weiser* in ihren experimentellen Arbeiten über die Physiologie und Pathologie des Dünndarmes bei unmittelbarer Reizung der Dünndarmschleimhaut des Hundes mit Crotonöl, Paprika usw. gefunden, daß nicht nur das zentrale Lymphgefäß sich maximal erweitert, sondern daß in kurzer Zeit der *Gruenhagen*sche Raum sich so ausdehnen und mit Flüssigkeit anfüllen kann, daß das darüberliegende Epithel platzt und verlorengeht. Diese sowohl durch bioptische wie durch histologische Untersuchung sichergestellten Beobachtungen geben also genügend Grund zu der Annahme, daß der *Gruenhagen*sche Raum sowohl Kunstprodukt wie auch physiologischer Resorptionsort und schließlich Ausdruck eines krankhaften Geschehens an der Darmzotte sein kann. Damit wird zwar die Deutung im Einzelfalle nicht einfacher.

In meinen eigenen Beobachtungen spielt das Auftreten des *Gruenhagen*schen Raumes eine nicht geringe Rolle; auch hier tritt er zweifellos schon am normalen Darm als Kunstprodukt auf; man kann aber meines Erachtens auf einer genügend breiten Vergleichsbasis in vielen und vor allem in ausschlaggebenden Fällen unterscheiden zwischen einer Entstehung auf Grund künstlicher Eingriffe und einer solchen durch krankhafte Vorgänge; denn am normalen Darm sind die dort vorhandenen Spalträume viel schmaler und entsprechen einer nur geringen Retraktion des Stromas vom Epithelsaum, während am ruhrtoxingeschädigten Darm doch tiefergreifende Veränderungen in der Zottenform und am Zottengefüge vor sich gehen, welche die Schädigung anzeigen. Eine besonders schwer geschädigte Zotte zeigt Abb. 22; das zentrale Lymphgefäß ist stark erweitert, das Zottenstroma aufgequollen, sowohl die einzelne Faser in Form und Färbbarkeit verändert, wie sich auch Flüssigkeit vermehrt zwischen den Fasern befindet, die Capillaren sind maximal erweitert, die kleinen kreisrunden Lichtungen an der Kuppe des Zottenstromas sind quergetroffene Capillaren, während diese sonst gerade für ein Blutkörperchen genügend Raum zum Durchtritt geben, sind sie jetzt auf etwa das Vierfache erweitert. Das Epithel ist vom Bindegewebe abgehoben und gelegentlich sieht man noch die von *Gruenhagen* beschriebenen „Füßchen", mit denen die Epithelzellen am Bindegewebe hängen, zwanglos erklärbare kleinste, stehengebliebene Protoplasmabrücken.

Abb. 19. Teilstück aus dem Dünndarm einer mit *Flexner*-Endotoxin vergifteten Maus. Verbreiterung der Zotten durch Entstehung eines eiweißgefüllten „*Gruenhagen*schen Raumes".

Ich möchte glauben, daß die Entstehung dieser Spalträume, wenn sie auch im morphologischen Endbild den „künstlichen" *Gruenhagen*schen Räumen ähneln können, so doch eine grundsätzlich andere ist. Handelt es sich in einem Falle für das Epithel um einen rein *passiven* Vorgang, bei dem es zu einer Retraktion des Zottenstromas kommt und so das Epithel von ihm getrennt wird, dann halte ich es für ziemlich sicher, daß im anderen Falle das Zottenstroma durch einen *aktiven* Prozeß der Flüssigkeitsausscheidung vom Bindegewebe partiell oder völlig abgehoben wird. Die morphologischen Unterlagen für diese Anschauungen erbringen Darmstückchen, die sofort nach Tötung des Tieres in *Carnoy*-Gemisch fixiert sind. Die stark eiweißfällende Kraft dieses Fixationsmittels stellt die aus den stark erweiterten Capillaren austretenden oder vielleicht durch verminderte Lymphresorption gestauten serösen Flüssigkeiten als Niederschlagsbildungen im *Gruenhagen*schen Raum sehr gut dar.

Man findet ihn bei noch intaktem Epithel reichlich damit angefüllt. Die Folge für die Darmzotte ist der Untergang von Epithel und Zottenstroma in verschieden weiten Ausmaßen, beginnend mit der Nekrose einzelner Epithelien an der Zottenspitze, setzt sich dieselbe mehr oder weniger auf die ganze Zottenkuppe fort. Die Zellen fallen ab und ihre sich lösenden schattenhaften Reste liegen mehr oder weniger entfernt von der Zotte selbst im Darmlumen. Es scheint, daß zeitlich gesehen der endgültige Epitheluntergang den Absterbeerscheinungen am Zottenstroma vorausgeht. Dies ist verständlich, denn die höher differenzierte Epithelzelle reagiert schneller auf die Schäden in ihrem ernährenden Stroma als dieses letzthin selbst. Im Anschluß an einen mehr oder weniger ausgedehnten Epithelverlust geht aber dann auch das Zottenstroma zugrunde, man sieht wechselnde Bilder dieses Unterganges mit Verklumpung und Verdichtung des Stromas im Gegensatz zu seiner vorhergehenden Aufquellung, wobei die Fasern eine charakteristische Affinität zu Hämatoxylin sowohl im Hämatoxylin-Eosin- wie im *van Gieson*-Schnitt annehmen. Fasern und Zellen gehen dann anscheinend schnell zugrunde, Zellreaktionen im Sinne von Leukocytenansammlungen sind im allgemeinen recht spärlich, eine Demarkation wird sogar regelmäßig vermißt.

Abb. 20. Dünndarmzotte nach *Flexner*-Endotoxinvergiftung. Starke Eiweißansammlung im *Gruenhagen*schen Raum. Stase in der zentralen Capillare.

Ganz ähnliche Erscheinungen, wie sie hier als Ruhrtoxinfolgen am Mäusedarm auftreten, hat *Froboese* am kindlichen Darm bei seinen Untersuchungen über die Durchfallerkrankungen des Säuglings für den Menschen beschrieben. Es erscheint dies wichtig im Hinblick auf die Bedeutung meiner Experimentalergebnisse; denn es ist daraus zu entnehmen, daß die im Experiment gefundenen Veränderungen nicht ruhrspezifisch schlechthin sind, sondern wiederum nur ein Symptom für den Schaden, den die Zotte erlitten hat, und für die Art ihres Verhaltens gegenüber einem solchen Schaden. *Froboese* spricht von einer „Enteritis necroticans epithelialis“ mit dem Bild der Zottenspitzennekrose, von Epitheldegeneration mit Verlust der Färbbarkeit der Zellen und langsamer Abstoßung (S. 289, 293, 296), schließlich von einer Enteritis exsudativa mit Ausscheidung eiweißhaltiger Flüssigkeit in den *Gruenhagen*schen

Raum. Ohne mich der hier gegebenen Terminologie anschließen zu wollen, sehe ich doch weitgehende Ähnlichkeiten im morphologischen Bilde der beiden Beobachtungen.

Über das Verhalten der Darmgefäße, insbesondere der Capillaren, erfahren wir aus den *Froboese*schen Schilderungen allerdings nichts. Ob ein Analogieschluß, daß auch dort die primären Veränderungen an den Gefäßen beginnen, erlaubt ist, soll hier nicht entschieden werden. *Froboese*s Untersuchungen beziehen sich in erster Linie auf das Epithel und Störungen in der Physiologie des *Gruenhagen*schen Raumes können natürlich derartige Epithelschäden bedingen. Dagegen lassen die Untersuchungen von *Nonnenbruch*, *Mahler* und *Weiser*, die ja zu ähnlichen Ergebnissen im Experiment kommen, eine sehr wesentliche Beteiligung der Gefäße erkennen. Sämtliche Capillaren der Zotte sind von Anfang an prall gefüllt, schon nach 2 Min. ist der Beginn der Hyperämie festzustellen, an den sich dann der Flüssigkeitsaustritt in das Zottenstroma und die subepitheliale Blasenbildung anschließen.

Abb. 21. Dünndarmzottenquerschnitt bei Endotoxinvergiftung. Starke Eiweißabscheidung im *Gruenhagen*schen Raum. Erweiterung der Capillaren.

Da das intravenös verabreichte Ruhrgift ja nur auf dem Blutwege zu der Darmschleimhaut gelangen kann und die Veränderungen an den Gefäßen ganz offenbar sind, so darf aus den experimentellen Ergebnissen also der Schluß gezogen werden, daß die erste Wirkung eine Gefäßwirkung sein muß, wobei es allein auf Grund morphologischer Untersuchung unentschieden bleibt, ob dieselbe nun unmittelbar am Gefäß, den Capillaren oder an den Gefäßnerven, eventuell auch den Ganglien angreift. Das morphologische Bild läßt die Kreislaufsymptome mit stärkster Capillarerweiterung und praller Füllung bis zur Stasenbildung, Flüssigkeitsaustritt ins Stroma mit Verquellung desselben und anschließendem Zell- und Faseruntergang sowohl im Schnittpräparat wie bei unmittelbarer mikroskopischer Betrachtung an die erste Stelle treten. Hinzukommt die starke Erweiterung der submukösen Venen und der Serosavenen gegenüber den sehr engen Arterien.

Da nun auch die experimentellen Untersuchungen zeigen konnten, daß das Ruhrendotoxin nicht in der Lage ist, die Epithelien des Darmes unmittelbar zu schädigen, ein Beweis also, daß kein Protoplasmagift in diesem Sinne vorliegt, werden wir also annehmen müssen, daß alles, was wir morphologisch an den Epithelien feststellen können, eine *Folge*

des primären Kreislaufschadens im Strombahnendgebiet ist. Es bleibt eine einzige Möglichkeit denkbar, deren tatsächliches Vorkommen aber keineswegs feststeht; die Ausscheidung des Giftes auf dem Wege der Epithelien mit den Darmsäften und die gleichzeitig dadurch bedingte Schädigung desselben. Man hat diese Überlegungen bekanntlich auch bei der Sublimatvergiftung für den Dickdarm angestellt und angenommen, daß ein Exkretionsvorgang des Giftes durch das Epithel dasselbe dabei schädige und zur Nekrose bringe. Effektive Beweise hierfür sind aber nicht erbracht worden (s. *Kauffmann*, *Ricker*). Ich möchte es bei unseren relativ geringen Kenntnissen über dieses Gebiet vorerst dahingestellt sein lassen, ob ein solcher Vorgang überhaupt möglich ist und ob nicht, wenn ein Ausscheidungsvorgang tatsächlich in Frage kommen sollte, derselbe über den *Gruenhagen*schen Raum ohne einen Durchtritt durch die Epithelien stattfindet. Die Ausscheidung eines so hochmolekularen Körpers wie des Ruhrendotoxins durch celluläre Leistung halte ich von vornherein für fraglich.

Abb. 22. Dünndarmzotte mit schwerer Endotoxinschädigung. Starke Erweiterung aller Capillaren (scharf gerandete kleine Lichtungen). Aufquellung des Zottenstromas und der glatten Muskelzüge durch Ödem. Erweiterung des zentralen Lymphgefäßes. Beginnender Zelluntergang im Stroma (Karyorhexis). Spitzennekrose des Zottenepithels. Deutlicher *Gruenhagen*scher Raum.

Vergleicht man schließlich die erzeugten Schädigungen an den Darmzotten mit dem Bilde der Ruhr wie es beim Menschen als Folge bakterieller Infektion auftritt und vom allgemeinpathologischen Gesichtspunkt als pseudomembranöse (diphtherische) Entzündung bezeichnet wird, so fehlt den Erscheinungen ein wesentliches Merkmal in der Pseudomembran. Die fibrinöse Exsudation im Entzündungsbilde wird ebenso vermißt wie der vorwiegend hämorrhagische Charakter den Veränderungen abgeht. Wenn man aber die Entwicklung der Darmveränderungen am Menschendarm besonders in ihren allerersten Anfängen vergleicht mit denen an der Maus, so ist die Übereinstimmung groß, und man kann sagen, daß die eigentliche Schorfbildung am Menschendarm erst da einsetzt, wo die Darmveränderungen bei der Maus aufhören, d. h. das Tier stirbt. Die Maus erlebt die schwereren, sich mehr oder weniger zwangsläufig anschließenden Darmveränderungen nicht mehr oder aber der Gefäßschaden wird überwunden, ehe er sich zum schwereren Darmschleimhaut-

schaden auswirken kann. Das zeigen besonders die anscheinend gesund gebliebenen Tiere einer Versuchsreihe, bei deren Tötung man zwar nicht die beschriebenen ganz schweren Capillarschäden, aber immerhin punktförmige Blutungen in der Darmserosa finden kann. Infolge der im allgemeinen hohen Empfindlichkeit der Maus gegenüber dem Endotoxin tritt der Tod eben in der Regel schon relativ frühzeitig ein, ähnliches findet man am Meerschweinchen.

Mit diesen Feststellungen ist gleichzeitig auch schon die Frage beantwortet, ob die ruhrvergiftete Maus an den Darmschäden an sich oder an andersartigen Wirkungen stirbt. Ich glaube ziemlich sicher sagen zu können, daß das letztere der Fall ist. In einer Zahl von über 100 Einzelversuchen, die auch zum großen Teil histologisch ausgedehnt untersucht wurden, konnte festgestellt werden, daß Darmveränderungen nicht über das beschriebene Maß hinaus auftraten, und man konnte, wie oben schon gesagt, finden, daß einzelne Tiere, obwohl schon an Durchfallerscheinungen und schwerstem Darniederliegen erkrankt, einige Stunden darauf sich wieder merklich zu bessern begannen und überstanden, obwohl gewichtsgleiche tödliche Mengen gewichtsgleichen Tieren verabreicht worden waren. Dies trat insbesondere dann ein, wenn den Tieren reichlich Wärme zugeführt wurde, während der Aufenthalt in gewöhnlicher Raumtemperatur den sicheren Tod zur Folge hatte. Es wäre verfehlt anzunehmen, daß diese Tiere keine Darmveränderungen gehabt und deshalb überstanden hätten, sondern daß dieselben auch in diesen Fällen vorhanden waren, haben die oben genannten Untersuchungen gezeigt. Das klinische Vergiftungsbild aber war ganz das gleiche. Man kommt daher vielmehr zu dem Schluß, daß der Darmschaden nur Erkrankungssymptom aber nicht die Krankheit selbst ist, ganz gleicher Art wie man dies auch für den Menschen annehmen muß. Für letzteren mag dies paradox klingen und wir werden uns nach Schluß der experimentellen Arbeiten noch einmal bei der Betrachtung der Ruhr als Krankheit mit dieser Frage befassen müssen. Aber es ist ja den pathologischen Anatomen schon des letzten und auch dieses Weltkrieges bekannt, daß der Mensch an der Ruhr sterben kann, fast ohne irgendwie schwerere Darmschäden zu haben und umgekehrt, daß bei klinisch schon genesen Erscheinenden die schwerste nekrotisierende Entzündung gelegentlich zu finden ist. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Darmes sind also, von Sekundärerscheinungen abgesehen, nicht das Äquivalentbild für den Tod, weder am Menschen noch im Tierexperiment. Die Todesquelle liegt, wie man nun auch am Experiment sehen kann, im Funktionellen und bei der ruhrendotoxinvergifteten Maus im peripheren Kreislaufschaden in einer Form, wie wir ihn heute als das morphologische Äquivalent des Kollapses kennen *(Eppinger, Schürmann, Meessen, Günther)*. Er hat seine besondere Eigentümlichkeit, insofern er sich auf den Capillarkreislauf des Darmes und eigentümlicherweise bei der Maus

besonders auf den des oberen Dünndarmes bezieht; er dehnt sich aber unter Umständen aus auf den Gesamtkreislauf und bewirkt den Tod des Tieres. Man hat hier im Experiment sozusagen den eigentlichen Kern der Endotoxinwirkung vor sich, abgelöst von allen sonst noch vorhandenen Schalen, denn es kann natürlich für das am Menschen sich abspielende Krankheitsbild kein Zweifel sein, daß Wasserverarmung, Ernährungsstörungen, Funktionsstörungen des Darmes noch hinzutreten, das eigentliche Wirkungsbild der Endotoxine verdeckend oder komplizierend.

Zu Ende gedacht, steht die Frage auf, auf welche Weise und wo zuerst ansetzend diese vorwiegend dynamische Kreislaufstörung erregt wird. Vorerst ist die Antwort darauf noch nicht zu geben. Man kann nur sagen, sie hat ihren Prädilektionsort am Darm. Im übrigen kommt diese Lokalisation dem Ruhrgift nicht allein zu, sondern findet sich bei vielen organischen und anorganischen Giften, wie *Heubner* für Gold- und andere Schwermetallsalze, *Kruse* für Bakteriengifte verschiedener Art und in eindrucksvoller Weise *Günther* für das Diphtheriegift, schließlich *Eppinger* und *Leuchtenberg* für das Histamin gezeigt haben. Bei allen diesen Giften und besonders bei Histamin liegen die Prädilektionsstellen der Wirkung im oberen Dünndarm. *Günther* hat überdies gefunden, daß für das Diphtherietoxin nicht nur ein gleichartiger Capillarschaden die Folge ist, sondern auch dessen Lokalisation von der Dosierungsmenge und der Dosierungszeit abhängt. Stärkste und rasch tödliche Wirkungen machen sich am Dünndarm bemerkbar, schwächere und protrahierte an den übrigen Organen. Ob wir dabei eine Wirkung auf die Gefäße unmittelbar oder auf die ihre Funktion regulierenden Nerven zu erblicken haben, kann eine anatomische Untersuchung allein nicht klären. Jedenfalls zeigen die bislang gewonnenen eigenen und schon vorliegenden Ergebnisse anderer Autoren, daß man unter diesen Umständen das Wesen der Wirkung des Ruhrendotoxins nicht mit einem „Enterotropismus" gemeinhin erklären kann und daß die Frage lauten muß, warum bei einer durch die verschiedensten Giftarten in gleicher Weise hervorzubringenden Kreislauf- und Capillarstörung im Sinne des Kollapses weitgehendere daran anschließende Gewebsschäden in ganz verschiedenen Organen und Gefäßbezirken auftreten und wie dieselben sich entwickeln. Es dürfte kaum zweifelhaft sein, daß bei einer sog. toxischen Ruhr und toxischen Diphtherie ohne viel vorhergehende spezifische Gewebsschäden der Tod auf die Art eines Kollapses mit Versagen des Capillarkreislaufes zustande kommt. Darüber hinaus aber tritt bei den eigentlich typischen Formen dieser Krankheitsbilder die Haftung und Fortführung des anfänglichen Kollapsschadens an Stellen ein, welche dann für das entsprechende Krankheitsbild als erfahrungsgemäß spezifisch angesehen werden, d. h. der Darm bei der Ruhr, Rachen, Kehlkopf, Bronchien und in gewissem Sinne auch das Herz bei der Diphtherie. Die letzten Gründe hierfür

zu erforschen, wird einer funktionell-experimentellen und anatomischen Untersuchung noch manches zu tun aufgeben.

Zusammenfassung.

1. Problemstellung: Frage nach der Wirkungsweise der Gifte der Ruhrbacillen auf das Gewebe. Neuere chemische Erkenntnisse. Literarisches zur Frage Protoplasmagift oder Gefäß- bzw. Gefäßnervengift, bisherige morphologische Befunde.

2. Es wird versucht, die morphologischen Erscheinungen bei frühesten Stadien der Ruhr auszuwerten zur Klärung der Frage nach der Wirkungsweise der in den Bacillen enthaltenen Giftstoffe.

3. Dabei gelingt es, auch an Frühveränderungen bei *Flexner*-Ruhr des Menschen nachzuweisen, daß die erste Wirkung des Ruhrgiftes in einer primären Schädigung der Darmschleimhautgefäße zu sehen ist.

4. Aus den morphologischen Befunden an menschlichem Sektionsgut wird die Grundlage für das Experiment abgeleitet. Es wird das Ruhrendotoxin am Meerschweinchenmesenterium und an der Schleimhaut des Mäusedarmes auf Gefäßwirksamkeit geprüft. Hierbei wird erstmals eine Technik der capillarmikroskopischen Untersuchung der Darmschleimhaut der *lebenden* Maus angegeben. Von außen an das Gefäß (Arteriole, Capillare, Vene) gebracht, wirkt das Gift in keiner Konzentration (keine Sofortwirkung). Eine Gefäßwirkung ist vielmehr erst im gifterzeugten Kollaps vor dem Tode festzustellen.

5. Bei Einbringung reinen Ruhrendotoxins unmittelbar in den Darm tritt auch bei 20facher tödlicher Dosis keine tödliche Wirkung und kein Schleimhautschaden ein. Für Histamin wird das gleiche festgestellt.

6. Die Experimentaluntersuchungen werden durch histologische Untersuchungen an endotoxinvergifteten Mäusen ergänzt. Dabei wird der durch das Gift erzeugte Capillarschaden an der Dünndarmschleimhaut der Maus sowohl an den Gesamtcapillaren der Darmzotten (Totalpräparat) wie im histologischen Schnittpräparat erwiesen. Der Eiweißaustritt in den *Gruenhagen-Mingazzini*schen Raum der Darmzotte, Verquellung des Zottenstromas, Erweiterung, Hyperämie, Stase in den Capillaren der Zotten, sekundäre Schädigung des Zottenepithels können histologisch sichergestellt werden.

Literaturverzeichnis.

Beitzke: Berl. klin. Wschr. **1917 I**, 625. — *Boivin* et *Mesrobeanu:* C. r. Soc. Biol. Filial. Assoc. **112**, 76 (1933); **124**, 439, 442 (1937); **127**, 651 (1938). — *Brauer, L.:* Die Ruhr, ihr Wesen und ihre Behandlung. Berlin: Fischer med. Buchhandel, H. Hornfeld 1918. — *Büchner:* Die Pathogenese der peptischen Veränderungen. Jena: Gustav Fischer 1931. — *Büchner, Siebert* u. *Molloy:* Beitr. path. Anat. **81** (1928). — *Doerr:* Das Dysenterietoxin. Jena: Gustav Fischer 1907. — *Doerr* u. *Kraus:* Siehe *Kruse.* — *Dopter:* Ann. Inst. Pasteur **1905**. — *Ebbecke:* Erg. Physiol.

22 (1923). — *Eppinger:* Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 11. Tagg **1938**. — *Eppinger* u. *Leuchtenberger:* Z. exper. Med. **85**, 598 (1932). — *Erben:* Wien. klin. Wschr. **1918 I**, 2. — *Ernst, Paul: Krehl-Marchands* Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III/2, S. 99. — *Evans:* Brit. med. J. **21**, 7 (1928). — *Feldberg:* J. of Physiol. **63**, 211 (1927). — *Fischer, Walther:* Henke-Lubarsch, Bd. IV/3. 1929. — *Fischer-Wasels* u. *Tannenberg:* Frankf. Z. Path. **31** (1925); **33** (1926); **34** (1926). — *Fränkel* u. *Simmonds:* Siehe *Siegmund.* — *Froboese:* Z. Kinderheilk. **39**, 265 (1925). — *Gaddum* u. *Dale:* Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936. — *Groß:* Siehe *Lorentzen.* — *Gruber* u. *Schädel:* Münch. med. Wschr. **1918 II**, 957. — *Gruenhagen:* Arch. mikrosk. Anat. **29** (1887). — *Günther, G. W.:* Beitr. path. Anat. **105**, 256 (1941). — *Haas, R.:* Z. Immun.forsch. **94**, 239, 480 (1938); **97**, 317 (1940); **99**, 121 (1940). — *Haffner:* Mündliche Mitteilung. — *Hambleton:* Amer. J. Physiol. **34**, 446 (1914). — *Hart:* Med. Klin. **1918 I**, 488. — *Heidenhain:* Pflügers Arch. **43** (1888). — *Heubner:* Arch. f. exper. Path. **56** (1907). — *Jakobj, W.:* Arch. f. exper. Path. 88 (1920). — *Kaufmann, E.:* Lehrbuch der speziellen Pathologie (Colitis, Dysenterie). — Virchows Arch. **115** (1889). — Habil.schr. Breslau 1888. — *King* and *Arnold:* Amer. J. Physiol. **59**, 97 (1922); **61**, 80 (1922). — *Krogh:* Anatomie und Physiologie der Kapillaren, 2. Aufl. Berlin: Springer 1929. — *Kruse:* Verh. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Köln **2**, 570 (1908). — *Läwen* u. *Dittler:* Z. exper. Med. **1**, 3 (1913). — *Löhlein:* Ruhr. *v. Schjernings* Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. VIII. 1921. — *Lorentzen:* Virchows Arch. **240**, 184 (1923). — *Ludany, v.:* Arch. Zool. ital. **16**, 931 (1932). — *Mahler, Nonnenbruch, Weiser* u. *Watzka:* Z. exper. Med. **85** (1932). — *Meessen:* Beitr. path. Anat. **102**, 2 (1939). — *Morgan:* Biochemic. J. **31**, 2003 (1937). — *Müller, Otfried:* Die Pathologie der menschlichen Kapillaren. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936—1939. — Nova Acta Leop., N. F. **12**, 84 (1943). — *Mimaki:* Fol. endocrin. jap. **10**, H. 1/2 (1935). — *Mingazzini:* Atti Accad. naz. Lincei, Ser. 5, **9** (1900), s. auch *Wolf-Heidegger.* — *Parrisius:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **72** (1921). — Pflügers Arch. **191**, 217. — *Pick:* Arch. Verdgskrkh. **37** (1926). — *Prigge:* Zbl. Bakter., Abt. I **144**, 4. — Z. Hyg. **105**, 488 (1926); **123** (1941). — *Prigge* u. *Kicksch:* Z. Immun.forsch. **101**, 370 (1942). — *Raubitscheck:* Erg. Path. **16**, 1 (1912). — *Ricker:* Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin: Springer 1924. — *Roelcke* u. *Berdan:* Z. Immun.forsch. **101**, 278 (1942). — *Rössle:* Verh. dtsch. path. Ges. Rostock **1933**. — Virchows Arch. **231** (1933). — Klin. Wschr. **1935 I**. — *Selter:* Z. Immun.-forsch. **5**, 458 (1910). — *Siegmund:* Henke-Lubarsch, Bd. IV/3. 1929. — *Schürmann:* Virchows Arch. **291** (1933). — Verh. dtsch. path. Ges. Rostock **1933**; Breslau **1937**. — *Vaillard* u. *Dopter:* Ann. Inst. Pasteur **16**, 463 (1903). — *Verzàr* u. *v. Kokaš:* Pflügers Arch. **217** (1927). — *Virchow:* Virchows Arch. **52**, 1 (1871). — Charité-Ann. **2**, 707. — *Wagner-Jauregg:* Zbl. Bakter., Abt. I **144** (1939). — *Wagner-Jauregg* u. *Helmert:* Chemie, N. F. **55**, 21 (1942). — *Wolf-Heidegger:* Z. Mikrosk. **56**, 417 (1939).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
[Vorstand: Prof. Dr. *W. Fischer*].)

Pseudoverkalkung des Gehirns bei tumorähnlicher chronisch-encephalitischer Gliaproliferation.

Von

Dr. **Reinhold Donat,**
Assistent am Institut.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Oktober 1943.)

Wiederholt ist das Vorkommen von Verkalkungen des Hirngewebes und von Kalkablagerungen in den Hirngefäßen im Gefolge verschiedener Gehirnerkrankungen, besonders solchen entzündlicher Natur, beschrieben worden. So verweisen *Dürck, Landau, Askanazy, Vanzetti, Schmincke* auf das Zustandekommen derartiger Kalkablagerungen bei Encephalitis, wobei *Dürck* ihr besonders häufiges Vorkommen im Streifenhügel bei Encephalitis lethargica unterstrich. Weiter ist das Auftreten solcher Verkalkungsprozesse in der Umgebung verschiedenartiger Hirntumoren u. a. von *Askanazy* und *Weber* und *Dürck*, sowie bei chronischer Chorea *(Golgi)* beobachtet worden. Ähnliche Hirnbefunde wurden auch bei Geisteskrankheiten erhoben *(Marchand, Zenoni, Weimann)*, ferner bei Alkoholismus mit degenerativen Hirnveränderungen von *Staemmler*. Im Globus pallidus sind sie bei Kohlenoxydvergiftung u. a. von *Wohlwill* beschrieben worden. Teils sind solche Befunde u. a. der dystrophischen Verkalkung zugesprochen worden *(Landau, Schmincke, Weimann)*, teils im Sinne der *Virchow*schen Kalkmetastase gedeutet worden (u. a. *Schnabel*). Besonders bei den manchmal ganz im Vordergrunde des Prozesses stehenden Gefäßverkalkungen *(Fahr, Hansemann, Mallory, E. Fränkel, Chiari, Ponfick)*, die sich außer an arteriellen Gefäßen an Venen und Capillaren abspielen und zur Arteriosklerose keine Beziehung haben, blieb die Ätiologie manchmal ganz unbekannt („idiopathische Verkalkung" der Hirngefäße nach *Fahr*). Sehr wesentlich für die Klärung dieses Fragenkomplexes wurde dann der von *Spatz* und *Spielmeyer* geführte Nachweis von kolloidalen Eiweißausfällungen im Gehirn, die sich morphologisch und bei ihrer intensiven Färbung mit Hämatoxylin ganz wie echte Kalkablagerungen verhalten können. Ausschlaggebend für die Unterscheidung von wirklichen Kalkniederschlägen ist der negative Ausfall aller Kalkreaktionen. Für die starke Ähnlichkeit dieses „*Pseudokalkes*", wie *Spatz* derartige Eiweißausfällungen benannte, mit echten primären Kalkablagerungen ist weiter der Umstand maßgebend,

daß solche Pseudokalkkonkremente als „kalkgierige" Substanzen *(Spielmeyer)* sekundär häufig eine Inkrustation durch Kalksalze erfahren können. Als charakteristisch ist ferner an ihnen der positive Ausfall der Eisenreaktion angegeben worden. Über Einzelheiten der Morphologie und Lokalisation der Pseudoverkalkungen des Gehirns unterrichten vor allem die eingehenden Darstellungen von *Ostertag, Perusini, Schiele, Weimann*, sowie Arbeiten von *Biondi, W. C. Meyer, Jakob, L. Deutsch, Löwenberg, Altschul, Holz* und *Siegmund*. Wahrscheinlich müssen auch die im älteren Schrifttum aufgeführten Hirnbefunde von *Elischer, Flechsig, Jakowenko, Walbaum*, der Kategorie der Pseudoverkalkungen zugerechnet werden. Diesen Untersuchungen sei nur soviel entnommen, daß die Ablagerung der sowohl frei im nervösen Gewebe liegenden, wie auch in untergehenden Ganglienzellen auftretenden und an das Gefäßsystem (Arterien, Venen, Capillaren) gebundenen Pseudokalkkonkremente nach *Ostertag* stets dort stattzufinden scheint, wo Bezirke eines veränderten Stoffwechsels aneinandergrenzen (z. B. Gliom und progressive Paralyse). Aus der Gewebsflüssigkeit ausfallende albuminoide Stoffe (Schutzkolloide), deren Abtransport gehemmt ist, und die eine nicht weiter abbaufähige Schlacke sind, bilden die Grundlage der Pseudokalkkonkremente, an die sich durch Adsorptionsvorgänge andere Stoffe anlagern, u. a. nach *Ostertag* Lipoide. Speziell das Auftreten der arteriellen und periarteriellen Konkremente soll nach *Ostertag* an Stoffe des Blutserums gebunden sein, die beim Zusammentreffen mit der Gewebsflüssigkeit ausflocken. Das Hauptkontingent der Pseudoverkalkungen des Gehirns scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen die endokrinen Erkrankungen, insbesonders der Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Nebennieren, sowie Geisteskrankheiten — wie u. a. endokrine Idiotien und Tetanien, Mongolismus *(Ostertag)* — zu stellen. Erwähnt sei ihr Vorkommen speziell noch bei der Chorea minor *(Elischer, Flechsig, Jakowenko)*, sowie bei Paralysis agitans *(Walbaum)* und der progressiven Paralyse *(Ostertag)*. Ein sehr typischer Befund sind die Pseudoverkalkungen nach *Ostertag* auch bei Bleivergiftungen. Im übrigen scheinen die Bedingungen, die zur Pseudokalkausfällung führen, zum Teil noch ungeklärt und jedenfalls recht unterschiedlicher Natur zu sein, was wohl auch ihre im einzelnen wechselnde Lokalisation (nach *Ostertag* besonders Globus pallidus, Putamen, innere Kapsel und Nucleus dentatus des Kleinhirns) und Morphologie begründet.

Folgende eigene Beobachtung soll zu diesen Fragen Stellung nehmen.

Aus der *Krankengeschichte* (Med. Universitätsklinik Rostock) ergaben sich nachstehende klinische Anhaltspunkte:

58jährige adipöse Ehefrau, aufgenommen am 2. 7. 40. Anamnese nicht zu erheben wegen des schlechten Erinnerungsvermögens der Pat. Status: Schädel stark klopfempfindlich bei Druckempfindlichkeit der Nervenaustrittsstellen, Chvostek angedeutet, Abweichen der Zunge nach rechts, Pupillen auf Licht und Konvergenz reagierend, B.D.R, A.S.R. und P.S.R. gut auslösbar, Babinski negativ,

Extremitäten frei beweglich, Intentionstremor rechts, Romberg negativ, normales Gehvermögen. Während der Untersuchung Auftreten eines Anfalles mit Verkrampfung der ganzen Muskulatur, Zittern der Augenlider und Herabhängen der linken Mundseite, Pupillenreaktion während des Anfalles erhalten. Ophthalmologisch etwas temporale Abblassung links. Liquorreaktionen ohne besonderen Befund, Zellzahl im Liquor nicht erhöht. Wa.R. in Blut und Liquor negativ. Herzgrenzen nach allen Seiten verbreitert, Aktion beschleunigt, Töne sehr leise. Blutdruck erhöht (190/130 mm RR.). Rest-N normal. Keine Temperaturerhöhung. Übrige innere Organe o. B. Verlauf: Täglich häufige Wiederholung der in Zwangshaltungen bestehenden Krampfanfälle, meist gleichzeitig Aphasie, während eines Anfalles Bettnässen, während eines anderen Anfalles angeblich Zungenbiß. Therapeutisch Luminaletten und Luminal. In den letzten Lebenstagen plötzlich Eintreten einer rechtsseitigen Hemiplegie mit dauernder Sprachlähmung. Am 13. 7. 40 Tod.

Klinische Diagnose: Cerebralsklerose, Apoplexie, Pneumonie.

Die *Obduktion* (Sekt.-Nr. 668/40) mußte sich mit Rücksicht auf die Angehörigen auf die Sektion der Kopfhöhle beschränken, die *makroskopisch* folgenden Befund ergab:

An der Kopfschwarte und dem knöchernen Schädeldach keine Besonderheiten. Dura ziemlich straff gespannt, ihre Innenfläche glatt und nicht mit dem Gehirn verwachsen. Das 1125 g schwere *Gehirn* bot äußerlich bis auf eine geringe weißliche Verdickung der weichen Hirnhäute über der Konvexität nichts Auffälliges. Großhirnwindungen gut ausgebildet, Furchen nicht vertieft. Arterien an der Hirnbasis dünnwandig. Keine Verschmälerung der Großhirnrinde. Zentral im Großhirnmark links ein unscharf begrenzter *graurötlicher Herd von gut Walnußgröße*, der durch Einlagerung zahlreicher kleiner, auf der Schnittfläche teilweise *als feine Stacheln vorragender Konkremente* etwas fester erschien als die übrige Hirnsubstanz. Unabhängig davon in den linken Stammganglien (besonders Linsenkern und Thalamus opticus) mehrfach kleinere Herdbildungen von ganz entsprechender Beschaffenheit wie im Zentrum semiovale bis zu Haselnußgröße. In Nachbarschaft des großen konkrementhaltigen Herdes im linken Zentrum semiovale waren größere Abschnitte des Stirn- und Schläfenhirnmarkes *von zahlreichen feinsten Poren durchsetzt*, was der Schnittfläche ein eigenartiges wurmstichartiges Aussehen verlieh. Ein Übergreifen der beschriebenen Veränderungen auf die Großhirnrinde war nicht sicher festzustellen. Bemerkenswerterweise fehlten diese Veränderungen völlig im rechten Centrum semiovale und offensichtlich auch in den rechtsseitigen Stammganglien. Ebenso war makroskopisch an der Vierhügelgegend, der Brücke, dem Kleinhirn und der Medulla oblongata kein entsprechender Befund zu erheben. In den intakten Teilen des Centrum semiovale beiderseits auf der Schnittfläche ziemlich viele, etwas zerfließliche, abspülbare Blutpunkte. Seitenventrikel ganz leicht erweitert, 3. und 4. Ventrikel von normaler Weite, Ependym glatt, Liquor vielleicht eine Spur getrübt. Paukenhöhlen, übrige Nebenhöhlen, Längsblutleiter, Sinus an der Schädelgrundfläche, sowie Hypophyse o. B.

Zur *mikroskopischen Untersuchung* wurden von dem in Paraffin eingebetteten formalinfixierten Material sowohl Schnitte von den veränderten Hirnpartien, wie auch der nicht befallenen rechten Großhirnhemisphäre, den rechtsseitigen Stammganglien, der Brücke und Medulla oblongata angefertigt (Hämatoxylin-Eosin-, *Nißl-van Gieson-*, Elastica-, Eisenfärbung und *Kossa*sche Methode zum Nachweis von Kalk).

Linkes Centrum semiovale und linke Stammganglien. Im Großhirnmark treten einmal umfangreiche Partien auf, in denen es zu deutlicher Vermehrung faseriger Glia gekommen ist. Die an diesen Wucherungen beteiligten und der Zahl nach spärlichen Gliazellen sind überwiegend völlig ausgereift. Im ganzen entsprechen so

die Veränderungen, von kleinen Abweichungen abgesehen, einer im wesentlichen *faserigen Gliose*. Solche Abweichungen finden sich in der Nachbarschaft kleinerer Blutgefäße, wo die Gliawucherungen bisweilen zellreicher sind. Auf die Großhirnrinde greift der sklerosierende Prozeß nur in beschränktem Maße über. Die Ganglienzellen verlieren sich dort als weit auseinanderliegende spärliche Elemente in den Gliaherden. Nur einzelne Ganglienzellen lassen dabei deutliche rückschrittliche Veränderungen erkennen mit Schwund der Fortsätze und Vakuolenbildung. Der Übergang zum unveränderten Mark erfolgt ganz allmählich. Inmitten solcher

Abb. 1. Tumorartige Glioblastenwucherung im linken Centrum semiovale. H.-E.-Färbung Mittlere Vergrößerung.

Markpartien mit faseriger glöser Reaktion tauchen an verschiedenen Stellen inselartig und scharf abgesetzt umfangreiche Herde auf, *die entsprechend einem zellreichen Gliom ein äußerst dichtes Gefüge unreifer Zellen vom Glioblastentyp darstellen* (Abb. 1). Gliafasern sind hier nur in spärlicher Zahl vorhanden. Ziemlich reichlich sind in diesen Herden vielfach Capillaren ausgebildet. Von einem Glioblastoma multiforme, dem diese Herde weitgehend gleichen, unterscheidet sie nur der Umstand, daß sie nicht in kontinuierlichem Zusammenhange miteinander stehen, sondern multizentrische Sprossungen zelliger Glia sind. Ein Übergreifen auf die Großhirnrinde ist nirgends zu beobachten. Ganz ähnlichen Veränderungen begegnet man in den linksseitigen Stammganglien (vor allem Linsenkern und Thalamus opticus). Auch hier treten Partien mit einer sklerosierenden Wucherung mehr faseriger als zelliger Glia auf. Und auch die inselartigen disseminierten, tumorartigen Wucherungen einer rein zelligen unreifen Glia setzen sich auf die Stammganglien fort. An den

wenigen Ganglienzellen, deren Nachweis nur in den faserigen Gliawucherungszonen gelingt, im ganzen auch hier nur geringfügige rückschrittliche Veränderungen der oben geschilderten Art. Das Ependym ist allenthalben unverändert.

In den Partien mit Zunahme faseriger Glia, noch stärker aber vielfach auch in den anschließenden Mark- und Stammganglienregionen ohne nennenswerte gliöse Reaktion sind *reichlich Konkremente verschiedener Form und Größe und von unterschiedlichem färberischem Verhalten* eingelagert. In der einfachsten Form treten sie einmal in den meist stark erweiterten Gewebsspalten der nervösen Substanz als kleine rundliche bis ovale Gebilde auf, die sich bei der Hämatoxylin-Eosin- und *Nißl*-Färbung ziemlich kräftig blau färben und einen besonders dunkelblau tingierten peripheren Saum besitzen. Vielfach ist auch eine deutliche konzentrische Schichtung

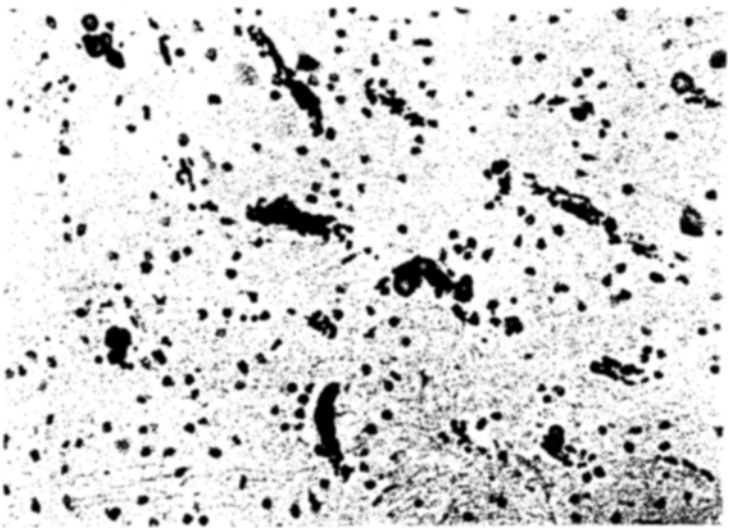


Abb. 2. Ablagerung von zum Teil Corpora amylacea-ähnlichen Pseudokalkkonkrementen im nervösen Gewebe und Pseudoverkalkung von Capillaren (linke Stammganglien). H.-E.-Färbung. Stärkere Vergrößerung.

vorhanden, wobei heller mit dunkler blau gefärbte Schichten abwechseln. *Die Konkremente liegen u. a. teils frei im nervösen Gewebe, teilweise treten sie in der Wand von Capillaren auf* (Abb. 2). Neben dieser Form der Konkrementbildung besonders an letzteren auch diffuse Ablagerung einer kalkfreien feinkörnigen Substanz mit gleich starker Hämatoxylinfärbbarkeit. Ihrer Form, Größe, Struktur und ihrem färberischen Verhalten nach *ähneln die größeren Konkremente häufig den Corpora amylacea des Zentralnervensystems* (Abb. 2). Dort, wo die konzentrische Schichtung weniger deutlich ausgeprägt ist und unregelmäßiger konturierte Formen in den Vordergrund treten, *scheinen sie Kalkkonkrementchen zu entsprechen, wogegen allerdings der negative Ausfall der Kossaschen Reaktion spricht.* Neben einzeln liegenden Konkrementen dieser Art finden sich nun *auch größere unregelmäßige schollige Konkremente.* Die stärkere Vergrößerung deckt auf, daß es sich um *Zusammenballungen solcher kleiner kalkkörnchen- und Corpora amylacea-ähnlicher Ablagerungen* handelt. Bei einem Teil von ihnen lassen sich sehr deutlich die sich oft überschneidenden Grenzen der konzentrisch geschichteten Kügelchen nachweisen, und auch das färberische Verhalten ist vielfach das gleiche geblieben. Derartige Gebilde haben dann oft ein charakteristisches traubenförmiges Aussehen. Andere solcher Kon-

krementkonglomerate besitzen indessen eine wesentlich dunkelblauere bis fast schwärzliche Hämatoxylintönung und erweisen sich bei der *Kossa*schen Reaktion als *mehr oder weniger identisch mit Kalkschollen* (Abb. 3). Zum Teil ist dabei nur eine feinkörnige Kalkbestäubung der zusammengesinterten Konkrementchen vorhanden. Bei anderen Konkrementschollen, bei denen dann auch die dunkelblaue bis schwärzliche Tönung ziemlich gleichmäßig ausgebildet ist, findet sich eine fast ganz kompakte Inkrustation mit Kalk, wobei die mosaikartigen Umrisse der sie aufbauenden Konkrementchen mehr oder weniger verloren gehen und ganz bizarre, mit Stacheln besetzte Formen im nervösen Gewebe entstehen. Solche Gebilde erwecken dann bei flüchtiger Betrachtung den Eindruck primärer Kalkablagerungen im nervösen Gewebe. Fast immer weisen die bei stärkerer Vergrößerung zum mindesten ver-

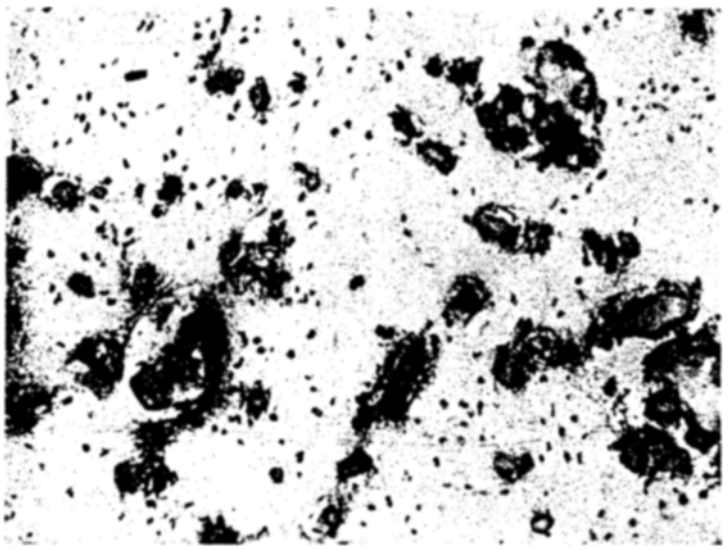


Abb. 3. Sekundär verkalkende Konglomeratbildung der Pseudokalkkonkremente im linken Centrum semiovale. H.-E.-Färbung. Mittlere Vergrößerung.

einzelt noch sichtbaren Reste einer heller gefärbten konzentrisch geschichteten Grundsubstanz auf *eine sekundäre Kalkinkrustation von ursprünglich nicht kalkhaltigen, zusammengeballten Konkrementausfällungen* hin. Entsprechend wird auch neben dem Befunde einzelner feinkörniger bzw. gröberer amorpher und konzentrisch geschichteter Konkremente in der Wand von Capillaren auf größere Strecken des Capillarsystems hin die Wand und Lichtung kontinuierlich durch miteinander verschmelzende Konkremente dieser Art eingenommen. Dann entstehen eigenartige solide, verzweigte Gebilde von astförmiger Gestalt, an denen sich ebenso wie bei der entsprechenden Konkrementablagerung im eigentlichen nervösen Gewebe alle Stadien *der sekundären kalkigen Inkrustation* bis zur Bildung fast kompakter Kalkästchen verfolgen lassen. *Auch in den perivasculären Lymphscheiden kleiner Arterien und besonders Venen treten spangenförmige Konkrementablagerungen mit meist bereits weit vorgeschrittener sekundärer Verkalkung auf.* In extremen Fällen umschließen sie ringartig den ganzen Gefäßumfang und greifen dann auch auf die Adventitia und manchmal die Media über (Abb. 4). Im allgemeinen erreichen sie jedoch nicht die Intima. Nur vereinzelt wird die Gefäßwand in ganzer Dicke von den Konkrementen eingenommen, wobei sich dann auch Pseudokalkschollen frei im Lumen finden

können. Soweit Teile der Media mit in den Verkalkungsprozeß einbezogen sind, ist die Elastica externa bzw. interna nicht mehr zu erkennen. Im übrigen erweist sie sich als unversehrt, manchmal auch etwas verdickt und wird höchstens durch kleine stachelartige Ausläufer der Kalkspangen etwas aufgesplittert. Neben solchen Gefäßen mit Bildung von Konkrementspangen, die eine mehr oder weniger deultiche positive Kalkreaktion nach *Kossa* liefern, tauchen in größerer Zahl kleinere Venen und Arterien auf, die bei schwächerer Vergrößerung unverändert erscheinen, bei stärkerer Vergrößerung eine ziemlich dichte Durchsetzung der perivasculären Lymphscheiden, sowie häufig auch der Media und Adventitia mit feinsten, im H.E.-Präparat bläulichen Körnchen erkennen lassen. Adventitia und Media sind dabei meist verquollen mit unschärferer Abgrenzung ihrer Gewebselemente.

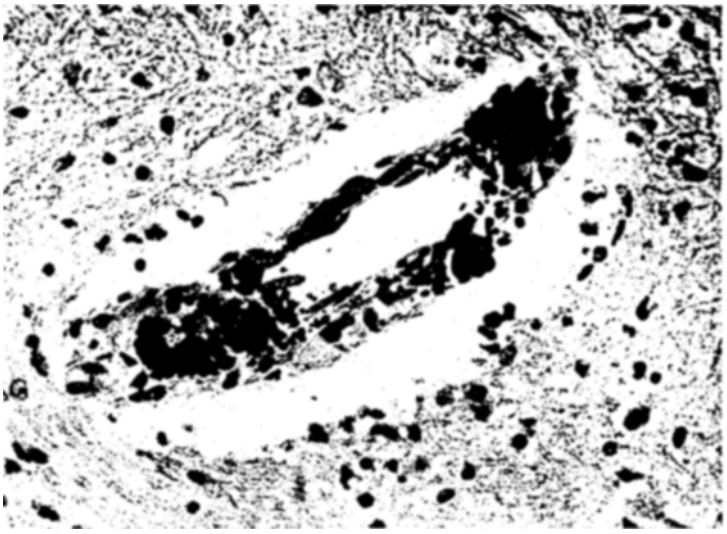


Abb. 4. Körnchenform des Pseudokalkes in der Wandung einer kleinen Vene mit teilweiser Zusammenballung zu größeren verkalkenden Konkrementschollen. Links Centrum semiovale. H.-E.-Färbung. Starke Vergrößerung.

Die *Kossa*sche Reaktion fällt bei diesen Körnchenkonkrementen negativ aus. Erst bei gröberen Zusammenballungen von Körnchen zu amorphen Schollen, wie sie an einer Reihe von Gefäßen zu Gesicht kamen (Abb. 4), treten in letzteren Kalkniederschläge auf, worauf schon die dann noch intensivere Dunkelblaufärbung mit Hämatoxylin hinweist. Derartige Zusammenballungen von dann gleichzeitig Kalk aufnehmenden Konkrementkörnchen stellen Zwischenformen dar zu den groben Gefäßkalkspangen, die dadurch als sekundär verkalkende Verdichtungen von ursprünglich kalkfreien und nur färberisch kalkähnlichen Konkrementen und als nicht primäre Gefäßverkalkungen gekennzeichnet sind. Der Vorgang ist somit ein ähnlicher wie bei den Konkrementbildungen im eigentlichen nervösen Gewebe, nur daß hier die Ablagerung der ersten nicht kalkhaltigen Konkremente überwiegend unter dem Bilde von großenteils konzentrisch geschichteten größeren Pseudokalkkügelchen erfolgt. Eine Zwischenstellung nehmen die Capillaren ein, an denen, wie geschildert, sowohl die Körnchen- wie die Kugelform der Konkrementablagerung teilnehmen. Sehr oft auch bei intensiverer und besonders sekundär verkalkender Pseudokalkablagerung in den Gefäßen perivasculär der Befund von Hämosiderinzellen bzw. kleinen frischen Ringblutungen. In den tumorähnlichen Partien mit

stärkster zelliger Gliawucherung fehlen diese Konkrementablagerungen bemerkenswerterweise fast ganz (Abb. 1). Wo sie dort einmal auftreten, umgibt sie dann meist ein Wall rein faseriger Glia. Sehr stark ausgeprägt sind sie dort, wo eine mäßige Vermehrung faseriger Glia vorherrscht. Durchweg ist dabei die Gliawucherung an der Peripherie der Konkrementschollen, auch der größeren, keine wesentlich stärkere als in den übrigen Partien. Aber auch in den sonst ziemlich unveränderten Teilen des linken Centrum semiovale und der linksseitigen Stammganglien ohne gliöse Reaktion sind, worauf bereits hingewiesen wurde, solche Konkremente oft noch in sehr großer Zahl in der geschilderten Lokalisation vorhanden (Abb. 2 u. 3). In der Großhirnrinde beschränkt sich die Pseudokalkablagerung auf ganz vereinzelte Bezirke, ohne daß sie dabei im Bereiche untergehender Ganglienzellen stattfindet. Die Ablagerung der Konkremente hat überwiegend herdförmigen Charakter, indem in Bezirken mit sonst gleichem Verhalten der Glia besonders dichte umschriebene Anhäufungen von Konkrementschollen mit Stellen abwechseln, in denen sich nur spärlich oder gar keine Konkremente finden. Besonders an den von den Konkrementausfällungen betroffenen Anteilen des Capillarsystems ist die herdförmige Ausbreitung sehr deutlich ausgeprägt. Gefäße mit noch nicht sehr weit vorgeschrittener Konkrementbildung zeigen vielfach *in den perivasculären Lymphscheiden dichte Mäntel von Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltraten.* In den Zonen mit stärkerer zelliger Gliawucherung kommen diese Infiltrate kaum zu Gesicht. Andererseits sind sie durchaus nicht immer an die Anwesenheit von Konkrementen gebunden, sondern tauchen auf größere Strecken hin in ganz unveränderten Bezirken des Centrum semiovale und der Stammganglien auf.

Rechte Großhirnhemisphäre, rechte Stammganglien, Brücke, Kleinhirn und verlängertes Rückenmark: Rinden- und Markarchitektonik zeigen in den verschiedensten Abschnitten der rechten Großhirnhemisphäre im wesentlichen ganz normale Verhältnisse. Gleiches gilt für die rechtsseitigen Stammganglien. Nur ganz vereinzelt in diesen Bezirken perivasculäre Rundzelleninfiltrate. Weder im nervösen Gewebe noch den völlig intakten Blutgefäßen auch nur Spuren von Konkrementablagerungen. Auch die zellige und faserige Glia ist nirgends vermehrt. Ebenso fehlen die in der linken Großhirnhemisphäre und den linksseitigen Stammganglien vorgefundenen Veränderungen bemerkenswerterweise auch im Kleinhirn, das gleichfalls völlig frei von den beschriebenen Konkrementformen ist. Auffällig in allen Abschnitten nur eine beträchtliche Hyperämie. Hingegen finden sich in der Brücke etwas stärkere perivasculäre Rundzelleninfiltrate, sowie vereinzelt kleinste knötchenförmige Wucherungen zelliger Glia. Im übrigen wiederholt sich das Vorkommen von Konkrementen nur noch in der Medulla oblongata, wo es sich indessen auf ganz wenige runde, konzentrisch geschichtete kalkfreie Kügelchen in den peripheren Abschnitten beschränkt.

Weiche Hirnhäute von ganz geringfügigen Rundzelleninfiltraten durchsetzt, besonders im Bereiche der linken Großhirnhemisphäre und dort auch zusammen mit einer leichten fibrösen Verdickung der Leptomeningen auftretend.

Gefäße der Hirnbasis frei von Konkrementausfällungen und auch sonst ohne jeden besonderen Befund.

Zusammengefaßt ergibt sich mithin einmal der Befund einer im wesentlichen auf das linke Zentrum semiovale und die linksseitigen Stammganglien beschränkten gliösen Wucherungsreaktion, die teils unter dem Bilde einer diffusen und mehr faserigen Gliose, teils in Form disseminierter, scharf abgesetzter und rein zelliger unreifer Gliawucherungen von tumorähnlichem Charakter verläuft. Zweitens ist es im Bereiche der faserigen

Gliawucherungszonen und darüber hinaus in sonst unveränderten Bezirken des linken Centrum semiovale und der linksseitigen Stammganglien zu einer umfangreichen Ablagerung von Konkrementen gekommen, die sich sonst nur noch vereinzelt in der Medulla oblongata finden. Neben kleinen, trotz weitgehender morphologischer Übereinstimmung mit Kalk kalkfreien Konkrementen, die zum Teil auch den Corpora amylacea ähneln, sind dabei großschollige und dann oft weitgehend sekundär verkalkte Konkrementablagerungen vorhanden, die augenscheinlich aus Zusammenballungen solcher kleinen Konkremente hervorgehen. Die Ablagerung der Konkremente findet einmal im nervösen Gewebe selbst — unter Ausschluß der Ganglienzellen — statt, dann aber auch in ausgedehntem Maße in der Wand und den perivasculären Lymphscheiden kleinerer Arterien, Venen, sowie von Capillaren. Als drittes lassen sich chronisch-entzündliche perivasculäre Rundzelleninfiltrate nachweisen, sowohl in den faserigen Gliawucherungszonen und den Teilen des linken Centrum semiovale und der linken Stammganglien ohne Vermehrung der Glia, wie darüber hinaus zum Unterschied von den gliösen Reaktionsherden und den Konkrementablagerungen auch in der sonst ganz unveränderten rechten Großhirnhemisphäre einschließlich der rechtsseitigen Stammganglien, in der Brücke und den leicht fibrös verdickten Leptomeningen.

Was zunächst die Deutung der sehr starken gliösen Wucherungsreaktion anbelangt, so lag natürlich zunächst der Gedanke an eine gliöse Tumorbildung nahe. Besonders angesichts der gliomähnlichen Herde mit einer rein zelligen Wucherung unreifer Glia stand diese Deutung zur Erörterung. Indessen sprach dagegen die voneinander ganz unabhängige multizentrische Entstehung dieser zelligen Glioblastenwucherungen. In den Zonen mit mehr faseriger Wucherung der Glia war die Ähnlichkeit mit einem Gliom von vorneherein nicht in dem Ausmaße gegeben. Eine lokale Entwicklungsstörung bzw. Fehlbildung des Gehirns als Grundlage dieser Gliose ließ sich nach dem ganzen Charakter der Veränderungen, die ja besonders in den rein zelligen Gliawucherungszonen noch recht jungen Datums zu sein schienen, wohl ebenfalls ausschließen. Ebenso kam eine proliferative Reaktion auf einen nach der Sachlage möglichen größeren früheren apoplektischen Insult (Herzvergrößerung, Hypertonie!) nicht in Betracht, da sich nur ganz spärliche ältere und frische, wohl durch die Gefäßkonkremente bedingte perivasculäre Blutungen fanden. Die andere Möglichkeit, daß den Veränderungen ein entzündliches Geschehen im Sinne eines chronisch-proliferierenden encephalitischen Prozesses zugrunde lag, schien noch am ehesten auf der Hand zu liegen. Dafür sprach bis zu einem gewissen Grade auch die Tatsache, daß die Veränderungen mit chronisch-entzündlichen perivasculären Zellinfiltraten nicht nur am Orte der Gliawucherung selbst, sondern auch diffus in anderen, sonst ganz unveränderten Hirnabschnitten einhergingen. Es

wurde in diesem Zusammenhange auch die Möglichkeit eines lokalisierten spezifischen Entzündungsprozesses erwogen im Hinblick auf das Vorkommen tumorartiger Gliareaktionen in der Umgebung lokaler tuberkulöser und syphilitischer Herde (vgl. die früheren Untersuchungen des Verf. bei einem Falle von gummöser Balkensyphilis in Virch. Arch. **305**, H. 1). Es konnten indessen weder im Bereiche der Gliawucherungen noch andernorts tuberkulöse bzw. syphilitische Gewebsveränderungen festgestellt werden, wie auch speziell ein luischer Prozeß nach dem negativen Ausfall der Wa.R. in Blut und Liquor ziemlich unwahrscheinlich war. Bei dieser Sachlage, die noch durch das Fehlen des Sektionsbefundes der übrigen Körperhöhlen und der Anamnese erschwert wird, muß eine Diskussion über die Ätiologie des wohl entzündlichen Prozesses unfruchtbar bleiben. Das morphologische Substrat läßt nur die Deutung zu, daß es sich um einen im wesentlichen in der linken Großhirnhemisphäre und den linksseitigen Stammganglien lokalisierten chronisch-encephalitischen Prozeß handelt, dessen Besonderheit durch seinen eigenartigen proliferativen und unter dem Bilde einer erheblichen gliomartigen Wucherungsreaktion sich vollziehenden Verlauf gegeben ist.

Bezüglich der Morphologie und Lokalisation der Konkrementablagerungen bestehen weitgehende Übereinstimmungen mit den von obigen Autoren beschriebenen Pseudoverkalkungen des Gehirns, wobei vor allem die sehr eingehenden Darstellungen von *Ostertag* und *Schiele* zum Vergleich geeignet erschienen. Abweichend von den Befunden anderer Autoren (z. B. *Schiele*) fehlte im vorliegenden Falle die Konkrementablagerung in Ganglienzellen, auch bei sonst äußerst intensiver Konkrementbildung im nervösen Gewebe. Ebenso war ein Charakteristikum der Pseudoverkalkungen, der positive Ausfall der Eisenreaktion, abgesehen von einzelnen kleinen eisenhaltigen Konkrementgruppen in den linken Stammganglien, nicht vorhanden, ein übrigens auch in *Schieles* Fall hervorgehobener und dort mit einer besonderen Eisenarmut des Gehirns erklärter Befund. Im übrigen wird gerade in fortgeschritteneren Fällen wie dem unsrigen mit ausgedehnter sekundärer Kalkaufnahme des überwiegenden Teiles der Pseudokalkkonkremente die Abgrenzung einer echten Pseudoverkalkung von primären Gehirnverkalkungen irgendwelcher Art stets sehr schwierig sein. Das vielfach ziemlich einheitliche Gepräge, das die Pseudokalkkonkremente darbieten, scheint nach unseren Befunden erst das Ergebnis der sekundären Verkalkung und Konglomeratbildung zu sein, bei der kennzeichnende Unterschiede verwischt werden. An den noch nicht verkalkten Konkrementen ließen sich im vorliegenden Falle hingegen deutlich zwei Formen unterscheiden, die sich auch hinsichtlich ihrer Lokalisation verschieden verhalten. Unter den frei im nervösen Gewebe liegenden überwogen größere rundliche Kugelformen von oft ausgesprochen konzentrischer Schichtung ähnlich der Struktur der Corpora amylacea. Die perivasculäre und vasculäre Ablagerung hin-

gegen beginnt, die Capillaren ausgenommen, fast ausschließlich mit dem Auftreten feiner strukturloser Körner, aus deren Zusammenballung erst größere Formen entstehen, an denen dann aber die bezeichnende konzentrische Schichtung fehlt. Es wird das wohl mit den verschiedenen physikochemischen Bedingungen zusammenhängen, denen die Konkrementbildung im perivasculären bzw. vasculären und dem eigentlichen nervösen Gewebe unterliegt, wobei vielleicht bei letzterem in die Gewebsspalten verschleppte untergehende Gewebselemente als Krystallisationspunkte die charakteristische konzentrische Struktur der ausfallenden Eiweißkonkremente bestimmen. Auf alle Fälle scheint unser Fall aber auch auf Beziehungen der Pseudokalkablagerungen zu den Corpora amylacea hinzuweisen (s. auch *Walbaum*), mit denen sie nicht nur grobe morphologische, sondern auch gewisse chemische Eigentümlichkeiten, in bestimmten Fällen Entstehungsbedingungen (Tumoren!) und auch die Neigung zu sekundärer Verkalkung und Bildung gröberer Konkrementballungen gemeinsam haben.

Für die ätiologische Deutung der Pseudoverkalkung im vorliegenden Falle ist ihr kausales Verhältnis zu der proliferierenden entzündlichen Gliareaktion wegweisend. Auf Beziehungen beider zueinander verweist ihre nahe räumliche Lokalisation und das fast gänzliche Fehlen der Pseudoverkalkungen in Hirnabschnitten ohne solche gliösen Wucherungen. Von der an und für sich naheliegenden Vermutung, daß die Ablagerung der Pseudokalkkonkremente den Anstoß zur Gliaproliferation gegeben hätten, ist allein deswegen Abstand zu nehmen, weil sich gerade innerhalb der stärksten zelligen Gliawucherungen praktisch keine Konkrementablagerung fand. Umgekehrt wiesen gerade sonst unveränderte Hirnabschnitte zum Teil mit die stärksten Konkrementausfällungen auf, wobei Gürtelzonen in der Nachbarschaft zellig-gliöser Reaktionszentren bevorzugt erschienen. Somit ist es viel wahrscheinlicher, daß der mit der Bildung starker gliöser Wucherungen einhergehende chronisch-encephalitische Prozeß das Zustandekommen der Pseudoverkalkungen begünstigt, wenn nicht sogar alleine verursacht hat. Wie weit auch andere Momente (eventuell endokrine Störungen) ursächlich mit in Betracht kommen, ist bei der Lücke im Obduktionsbefund nicht zu entscheiden. Wenn nach *Ostertags* Untersuchungen vielfach das Nebeneinander von Hirnregionen mit unterschiedlichem Stoffwechsel Vorbedingung zu sein scheint für das Auftreten von Pseudoverkalkungen, so ist diese Voraussetzung in unserem Falle mit seinen ausgedehnten gliösen Wucherungszonen vollauf gegeben. Im einzelnen mögen die Verhältnisse dabei etwa ähnlich liegen wie bei einem Gliom, dessen Nachbarschaft erfahrungsgemäß auch ein Lieblingssitz von Pseudokalkkonkrementen ist. Gleich nun, ob es sich um gliöse Wucherungen geschwulstmäßiger Art oder, wie in unserem Falle, entzündlicher Natur handelt, in beiden Fällen wird ein entscheidender Faktor bei dem

Zustandekommen der Pseudoverkalkungen die sich aus dem ganzen Prozeß ergebende Lymphumlaufstörung sein. Auf ihre Bedeutung für das Auftreten von Pseudoverkalkungen wurde auch von *Schiele* verwiesen. Daß eine solche Lymphumlaufstörung in unserem Falle vorlag, bewies die allgemein auffallende Weite der perivasculären Lymphscheiden und der Gewebsspalten im nervösen Gewebe (Abb. 3 u. 4), auch die Quellung und Lückenbildung im Bereiche der Gefäßwände möchten wir so deuten. Es sei nur kurz auf die von *Schiele* wiedergegebene Anschauung verwiesen, wie durch solche Lymphabflußstörungen durch Herabsetzung der Gewebsatmung und Kohlensäurebildung eine Störung des Säuregleichgewichtes in der Gewebslymphe herbeigeführt und so die Ausfällung von konkrementbildenden kolloidalen Eiweißkörpern bewirkt wird.

Speziell für unseren Fall spricht für eine ausschließliche primäre Konkrementausfällung in der Lymphe und Gewebsflüssigkeit der Umstand, daß die ersten kleinen Konkremente lediglich in den perivasculären Lymphscheiden und den Gewebsspalten des nervösen Gewebes angetroffen werden, entgegen *Biondi*s Befunden jedoch nicht in Gewebselementen. Das trifft auch für die beginnende feinkörnige Gefäßpseudoverkalkung zu, die sich in den Gewebslücken der Media und Adventitia vollzieht. Die Überlagerung von untergegangenem nervösem Gewebe und von Gefäßwandstrukturen durch Pseudokalk scheint sich erst sekundär aus der Bildung größerer verkalkender Konkrementkonglomerate ergeben zu haben. Auch die sonst an den Gefäßwänden beobachteten Strukturänderungen — u. a. Elasticaaufsplitterungen und -verbreiterungen — fassen wir als sekundäre Reaktion auf die verkalkenden Pseudokalkkonkrementausfällungen auf. Sie stellen unseres Erachtens nichts Primäres und auf keinen Fall die Ursache der Konkrementbildungen dar.

Wenn so auch, wie u. a. unser Fall zeigt, aus dem Vorhandensein gliöser Wucherungen entzündlicher oder anderer Art durch Störungen des Lymphumlaufes und ihre physiko-chemischen Folgen Bedingungen erwachsen für das Zustandekommen der Pseudoverkalkungen des Gehirns, so verweisen doch die Befunde von Pseudoverkalkungen bei nicht organischen Geisteskrankheiten, bei endokrinen Störungen usw. auf einen sehr verwickelten und keinesfalls einheitlichen Entstehungsmechanismus der Pseudokalkausfällungen (s. auch die Ausführungen von *Holz*). Damit wird die wechselnde Lokalisation der Pseudokalkkonkremente im Zusammenhang stehen, die entsprechend unserem Falle bei örtlichen Lymphabflußstörungen im Bereiche gliöser Proliferationsherde beispielsweise sich wohl im allgemeinen auf die Umgebung der letzteren beschränken wird, bei nicht organischen Gehirnleiden die eingangs geschilderten mehr oder weniger regelmäßig wiederkehrenden Gehirnregionen erkennen läßt. Auf diese unterschiedlichen Entstehungsbedingungen ist vielleicht auch das verschiedene chemische Verhalten des Pseudokalkes, so der großenteils negative Ausfall der Eisenreaktion in

unseren und anderen Fällen zurückzuführen, ebenso die verschieden starke Neigung der Pseudokalkkonkremente zu sekundärer Verkalkung, indem etwa bei endokrin bedingten Formen durch den veränderten Kalk-Eisen-Stoffwechsel die Adsorptionsmöglichkeiten von Kalk und Eisen bei den ausgefallenen kolloidalen Eiweißkörpern andere sein werden als bei sonstigen Formen.

Zusammenfassung.

1. Beschrieben wird ein Fall von klinisch unter den Zeichen einer Apoplexie verlaufender Pseudoverkalkung des Gehirns (linkes Zemtrum semiovale und linke Stammganglien) bei einer 58jährigen Frau. Lokalisation des zum Teil sekundär verkalkenden Pseudokalkes in typischer Weise frei im nervösen Gewebe und in Gefäßen (Capillaren, kleinere Arterien und Venen), nicht hingegen in untergehenden Ganglienzellen.

2. Mit der Pseudokalkablagerung vergesellschaftet war ein eigenartiger, praktisch ebenfalls ganz auf die linke Großhirnhälfte einschließlich der linken Stammganglien beschränkter unspezifischer chronisch-encephalitischer Prozeß unklarer Ätiologie, der teils als sklerosierender Prozeß, vor allem aber mit der Bildung disseminierter tumorartiger Gliazellproliferationen verlief.

3. Als Ursache der primär anscheinend ausschließlich in den Gewebsspalten und den perivasculären Lymphscheiden und zum mindesten nicht innerhalb von Gewebselementen stattfindenden Pseudokalkablagerung wird im wesentlichen eine durch die entzündliche Gliaproliferation bedingte Lymphumlaufstörung angenommen, die zur Ausfällung konkrementbildender albuminoider Stoffe aus der Gewebsflüssigkeit und erst durch sekundäre Konglomeration und Verkalkung zu einem Übergreifen auf die Gewebselemente und strukturellen Schädigungen am nervösen Gewebe und den Gefäßen führt.

4. Morphologisch ließen sich im vorliegenden Falle zwei Typen von Pseudokalkkonkrementen unterscheiden, deren Unterschiede sich erst bei sekundär verkalkenden Konglomerationen verwischen: a) ein primär größerer scholliger bis kugelförmiger, der nach Größe, Form, Struktur, färberischem und physiko-chemischem Verhalten zum Teil auf Beziehungen zu den Corpora amylacea des Zentralnervensystems verweist und die Gewebsspalten des eigentlichen nervösen Gewebes bevorzugt, b) eine namentlich in den Gefäßen und perivasculären Lymphscheiden vorkommende feinkörnige Form des Pseudokalkes. Das wechselnde morphologische Erscheinungsbild des Pseudokalkes wird dabei mit den nach der Lokalisation verschiedenen physiko-chemischen Entstehungsbedingungen (u. a. untergehende Gewebselemente als Krystallisationszentren der konzentrisch geschichteten Corpora amylacea-ähnlichen Formen) in Verbindung gebracht.

5. Allgemein werden Abweichungen von der typischen Lokalisation des Pseudokalkes im Gehirn und sein verschiedenes chemisches und physiko-chemisches Verhalten, so das fast gänzliche Fehlen der sonst als spezifisch geltenden positiven Eisenreaktion im eigenen Falle, auf die entsprechend dem Grundleiden im Einzelfalle sehr unterschiedlichen Entstehungsbedingungen zurückgeführt.

Literaturverzeichnis.

Altschul, R.: Virchows Arch. **298**, 401 (1936). — *Biondi, G.:* Schweiz. Arch. Neur. **27**, 218 (1931). — *Deutsch, L.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **137**, 292 (1935). — *Dürck, H.:* 1. internat. Pathologenkonkr. Turin, Okt. 1911 (s. dort auch *Landau, Marchand, Zenoni, Askanazy* und *Weber, Golgi, Vanzetti*). — 18. Tagg dtsch. path. Ges. Jena **1921**. — Z. Neurol. **72**, 175 (1921). — *Elischer, J.:* Virchows Arch. **61**, 485 (1874); **63**, 104 (1875). — *Fahr, Th.:* Zbl. Path. **50**, 129 (1931). — *Flechsig:* Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **1888**. — *Fränkel, E.:* 13. Tagg dtsch. path. Ges. Leipzig **1909** (s. dort auch *Marchand, v. Hansemann, Chiari, Ponfick*). — *Hansemann, v.:* 2. Tagg dtsch. path. Ges. München 1899. — *Holz:* Berl. tierärztl. Wschr. **1936**. — *Jakob:* Zit. bei *Perusini*. — *Jakowenko:* Zbl. Neur. **1889**, Nr 8. — *Löwenberg:* Zit. bei *Perusini*. — *Mallory:* J. of Path. 3 (1896). — *Meyer, W. C.:* Z. Neur. **146**, 393 (1933). — *Ostertag, B.:* Tagg allg. Path. u. path. Anat. d. Hundertjahrf. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Leipzig, Sept. **1922**. — Virchows Arch. **275**, 828 (1929). — *Perusini:* Fol. neurobiol. **6** (1912). — *Schiele, B. G.:* Virchows Arch. **282**, 790 (1931). — *Schmincke, A.:* Z. Neur. **60**, 290 (1920). — *Schnabel:* Tagg allg. Path. u. path. Anat. d. Hundertjahrf. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Leipzig, Sept. **1922**. — *Siegmund, H.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1921** (Diskussionsbemerkungen). — *Spatz, H.:* Z. Neur. **77** (1922). — *Spielmeyer:* Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922. — *Staemmler, M.:* Beitr. path. Anat. **71**, 503 (1923). — *Walbaum:* Virchows Arch. **165**, 227 (1901). — *Weimann:* Mschr. Psychiatr. **50**, 202 (1921). — Z. Neur. **76**, 533 (1922). — *Wohlwill:* Z. Neur. **73** (1921).

(Aus der Reichsforschungsanstalt Insel Riems — Pathologische Abteilung [Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. vet. habil. *H. Röhrer*].)

Die Histopathologie des Zentralnervensystems bei der spinalen Mäuselähmung (Poliomyelitis murium).

Von

Heinz Röhrer.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Oktober 1943.)

Die weiße Maus findet in der experimentellen Virusforschung als Versuchstier vielseitige Verwendung. Bei intracerebraler Impfung ist sie empfänglich für die meisten neurotropen Virusarten und auch für manche Viruskrankheiten, die unter natürlichen Verhältnissen keine Beteiligung des Zentralnervensystems erkennen lassen. Man kann heute das Virus der Encephalitis japonica, der Encephalitis St. Louis, der Lyssa, der Bornaschen Krankheit und anderer Pferdeencephalomyelitiden, der Louping ill, der *Aujeszky*schen Krankheit, der Herpesinfektion, der Vaccine, der Hühnerpest, des Gelbfiebers, der Psittakose, der Pferdesterbe, der Nairobikrankheit und des Rifttalfiebers der Schafe, des Lymphogranuloma inguinale, der Vesicularstomatitis und den Typ B des Maul- und Klauenseuchevirus im Mäusegehirn zur Vermehrung bringen.

In diesem Zusammenhang haben spontane Viruskrankheiten des Zentralnervensystems der Maus seit einigen Jahren besonderes Interesse beansprucht. Noch 1931 waren solche Infektionen der Maus unbekannt. *Ostertag* berichtet in jenem Jahre im bekannten *Jaffé*schen Buch: „Die Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere" nur von der durch Diprotozoen (Encephalitozoen) hervorgerufenen Spontanencephalitis und von der im Verlaufe von Murisepticusinfektionen auftretenden Meningitis bzw. Meningoencephalitis. Erst in jüngster Zeit wurden auf Virusinfektionen beruhende Gehirn- bzw. Gehirnrückenmarkserkrankungen bei der Maus festgestellt. So beschrieben *Theiler* 1937 sowie *Gildemeister* und *Ahlfeld* 1938 eine auf das Zentralnervensystem beschränkte Viruskrankheit in Mäusekolonien, die unter Lähmungserscheinungen verlief. *Gildemeister* und *Ahlfeld* isolierten das Virus später erneut bei frisch angekauften Tieren[1]. In Amerika fanden *Theiler* und *Gard* 1940 das Virus in latenter Form in bisher allen untersuchten Mäusezuchten. Mit einer weiten Verbreitung dieser Viruserkrankung bei Mäusen kann deshalb gerechnet werden. Auch *Traub*

[1] Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist es mir auch gelungen, das Virus bei Mäusen aus einer mitteldeutschen Zucht nachzuweisen.

(mündliche Mitteilung) traf diese Viruskrankheit bei Versuchsmäusen in Gießen an. Inwieweit diese von *Theiler* bzw. von *Theiler* und *Gard* in Amerika, von *Gildemeister* und *Ahlfeld* in Berlin und von *Traub* in Gießen isolierten ultravisiblen, filtrierbaren und ausgesprochen neurotropen Erreger identisch sind, steht noch dahin. Nach den weitgehend übereinstimmenden Beschreibungen der Krankheit und der Eigenschaften der Virusstämme kann es als höchstwahrscheinlich angesehen werden. Mit den anderen in letzter Zeit als spontan im Zentralnervensystem der Maus vorkommend festgestellten Virusarten, mit dem Choriomeningitisvirus der Maus (*Traub* 1935, *Lépine* und *Sautter* 1936) und dem bei ihren Gelbfieberstudien von *Laigret* und *Durand* 1936 im Gehirn der weißen Maus in latentem Zustand gefundenen, für Meerschweinchen hochpathogenen Virus bestehen offensichtlich keine Beziehungen.

In der hiesigen Anstalt hatten wir im Rahmen der Arbeiten mit dem neurotrop modifizierten Virus der Maul- und Klauenseuche auch der Histopathologie dieser spontanen Erkrankung des Zentralnervensystems bei der Maus unsere besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Im Schrifttum ist bisher eine histologische Analyse der Veränderungen nicht veröffentlicht worden. Histopathologische Befunde werden in den genannten Arbeiten nur am Rande erwähnt. *Theiler* z. B. teilt lediglich mit, daß er perivasculäre Rundzelleninfiltrate im Gehirn und besonders im Rückenmark und akute Nekrose in den Vorderhornzellen gefunden hat. *Gildemeister* und *Ahlfeld* bestätigen für ihre Fälle kurz diese *Theiler*schen Angaben und berichten darüber hinaus von dem Auftreten einer Meningoencephalomyelitis. Da die histologischen Veränderungen für die im Rahmen der Virusforschung so vielseitig im Mäusegehirn experimentell erzeugten Prozesse aus differentialdiagnostischen Gründen auch in den Einzelheiten bekannt sein müssen, und da die Krankheit weiter ein gewisses vergleichend pathologisches Interesse beansprucht, sollen unsere Untersuchungsergebnisse im folgenden in gebotener Kürze mitgeteilt werden.

Material von Spontanfällen stand uns nicht zur Verfügung, den Untersuchungen lag vielmehr eine künstliche Infektion von weißen Mäusen mit dem von *Traub*[1] in Gießen isolierten Virusstamm zugrunde.

Bei den von uns stets unter bakteriologischer Kontrolle vorgenommenen Infektionsversuchen gelang es nur, das Virus bei intracerebraler Einverleibung zur Haftung zu bringen, während Versuche mit intraperitonealer und intravenöser Impfung, mit intranasaler Instillation ebenso wie Kontaktinfektionsversuche bisher nicht zum Erfolg führten[2]. Die intracerebrale Impfung in den vorderen Teil einer der beiden Hemisphären geschah mit 0,025 ccm vom Überstehenden einer bei 3000 Touren

[1] Herrn Kollegen *Traub* sei auch an dieser Stelle für die Überlassung des Virus bestens gedankt.

[2] *Theiler* und *Gard* ist — wenn auch erst nach zahlreichen Versuchen — die Ansteckung auf intraperitonealem und intranasalem Weg gelungen.

5 Minuten zentrifugierten Gehirnemulsion (1 Mäusegehirn in 1 ccm Phosphatpuffer p_H 7,6). Klinische Erscheinungen traten am häufigsten 9 Tage post infectionem auf, manchmal schon am 6. Tage, seltener später. Die Mäuse bekamen gesträubtes Haarkleid, stieren Blick, oft Conjunctivitis und zeigten Hockstellung. Frühzeitig setzten Lähmungen der verschiedensten Art ein, wie sie von *Theiler* sowie von *Gildemeister* und *Ahlfeld* bereits ausführlich beschrieben sind. Besonders empfänglich waren 4 Wochen alte, gerade abgesetzte Tiere, die bei intracerebraler Impfung zu 100% erkrankten und fast immer nach einer Krankheitsdauer von 1—4 Tagen in einem komatösen Zustand starben. Mit zunehmendem Alter nimmt die Empfänglichkeit der Mäuse ab. Sie erkrankten dann mehr subakut, erwachsene Tiere zum Teil überhaupt nicht. Vereinzelt, auch bei jüngeren Tieren, kamen wochenlang anhaltende Paresen bei sonst ungestörtem Allgemeinbefinden vor.

Die mikroskopischen Veränderungen des Zentralnervensystems.

Zum Studium der Veränderungen in den verschiedensten Krankheitsstadien ist das Zentralnervensystem von 50 infizierten, zumeist durch Entblutung getöteten und vergleichsweise das von 10 gesunden Mäusen in der Hauptsache mittels der *Nißl*-Methode, aber auch in Gefrier- und Paraffinschnitten untersucht worden. Untersuchte Teile: Bulbus olfactorius, Großhirn, Zwischenhirn, Mittelhirn, Kleinhirn, Medulla oblongata, Halsmark, Lendenanschwellung und Lendenmark. Angewandte Färbemethoden: Hämatoxylin-Erythrosin, Sudanfärbung, van Gieson, *Nißl*-Thionin, Rio Hortega, Mann, Alzheimer-Mann, Marchimethode, Markscheidenfärbung nach *Benda-Spielmeyer*, Methylgrün-Pyronin und Oxydasereaktion nach *Winkler-Schultze*.

Über die durch das Impftrauma bei intracerebraler Einverleibung der Gehirnemulsion gesetzten, selbstverständlich zu berücksichtigenden Schädigungen des Gehirns hat *Holz* in der hiesigen Anstalt Untersuchungen angestellt. Danach kommt es bei der Einverleibung von blandem Gehirnmaterial regelmäßig nur zu einer lokalen Reaktion, die in einem im Impfherd zentral gelegenen Blutextravasat besteht, das von einer nekrotischen Gewebszone, in der einzelne Polymorphkernige und Plasmazellen liegen, umschlossen wird. Die Gefäße und die Pia der unmittelbaren Nachbarschaft des Herdes zeigen Hyperämie und Rundzelleninfiltration. Es handelt sich bei den Folgen des Impftraumas, wie auch unsere Untersuchungen bestätigen, lediglich um eine lokale Reaktion, die auf den Impfherd beschränkt bleibt. Allerdings ist die Ausbreitung der Veränderungen abhängig von dem bei der Impfung angewandten Druck. Nach schnellem Einspritzen des Injektionsmaterials sieht man auch in der weiteren Umgebung Hyperämie und hier und da vasculäre Zellinfiltrate sowie Blutungen, letztere besonders in der Pia über dem Großhirn und in der basalen Leptomeninx.

Während die makroskopische Betrachtung des exenterierten Zentralnervensystems der infizierten Mäuse außer einer guten Injektion der Piagefäße Besonderheiten nicht erkennen läßt, führt die histologische Untersuchung zum Nachweis ausgeprägter Veränderungen. In bestimmter, in den einzelnen Fällen regelmäßig wiederkehrender Lokalisation finden sich Veränderungen am Gefäßbindegewebsapparat, am gliösen Stützgewebe und an den Ganglienzellen. Es handelt sich dabei um einen akuten, einheitlichen Prozeß. Es bestehen vasculäre Zellinfiltrate, diffuse und herdförmige Gliazellwucherungen sowie Ganglienzelldegenerationen bzw. -nekrosen. Andere Prozesse, von denen diese Veränderungen sekundär abhängig sein könnten, fehlen. Das Auftreten des selbständigen encephalitischen Symptomenkomplexes ist damit gegeben und der Prozeß als entzündlich charakterisiert. Außerhalb des Zentralnervensystems kommen weder makroskopisch noch histologisch nachweisbare Veränderungen vor. Verdauungstraktus, Respirationsapparat, Herzmuskel, Leber, Milz und Nieren der erkrankten Mäuse sind auch mikroskopisch frei von Veränderungen.

1. Veränderungen am Gefäßbindegewebsapparat.

Die Leptomeninx zeigt ein wechselndes Verhalten. Im Rückenmark ist sie regelmäßig verändert in Form einer mehr oder weniger ausgeprägten diffusen Infiltration mit Rundzellen, vornehmlich mit Lymphocyten, während in der Gehirnpia zellige Infiltrationen mehr herdförmigen Charakters bestehen. Bevorzugt wird die basale Pia des Gehirns, die regelmäßig zellig infiltriert ist. Über den Großhirnhemisphären und dem Kleinhirn kommen nur sehr umschriebene, zumeist geringfügige Rundzellenansammlungen vor. Die meningeale Reaktion tritt schon sehr frühzeitig ein. Sie wird bereits im präparalytischen Stadium beobachtet, wenn die anderen Veränderungen noch fehlen oder erst sich zu entwickeln beginnen. Die Intensität der Rundzelleninfiltration ist in den einzelnen Fällen verschieden, gewöhnlich nicht erheblich. Nur ausnahmsweise finden sich im Rückenmark stärkere Infiltrationen der Pia, im allgemeinen sind auch hier die Veränderungen nur mäßig stark. Sie erreichen überhaupt in keinem Fall so hohe Grade, daß von einer ausgeprägten Meningitis die Rede sein kann. Das von den Meningoencephalitiden her gewohnte Bild der Einstrahlung von Gefäßen mit zellig infiltrierter Wand von der entzündeten Leptomeninx aus, fehlt in unseren Fällen immer.

Im gesamten Zentralnervensystem besteht mehr oder weniger ausgeprägte Hyperämie. Insbesondere sind die venösen Gefäße meist stark erweitert und vielfach strotzend mit Blut gefüllt. Die Endothelzellen der Capillaren im ganzen Zentralnervensystem sind im Vergleich zu denen gesunder Mäuse zweifellos geschwollen. In weiter unten zu schildernden Bezirken des Zentralnervensystems treten vasculäre Zellinfiltrate

auf, vornehmlich an Capillaren und postcapillären Venen. Die Infiltratzellen liegen ein- oder mehrschichtig im intraadventitiellen Lymphraum der Gefäße. Die *Nißl*sche Grenzscheide wird im allgemeinen respektiert (s. Abb. 3, 5 u. 6). Allein in Bezirken mit starker mesodermaler und gliöser Reaktion lassen sich lymphoide Zellen und in frühesten Krankheitsstadien auch vereinzelte Polynukleäre in der Umgebung der Gefäße auffinden. Die zelligen Infiltrate der Gefäßwand setzen sich vornehmlich

Abb. 1. Cervicalmark: Herdförmige Ansammlung von Polynukleären im Gebiet der motorischen Ganglienzellen beider Ventralhörner. (Lumbalmark und Intumescentia lumbalis sind gleichsinnig verändert.) Oxydasereaktion nach *Winkler-Schultze*. Vergr. 1:37.

aus Lymphocyten und Lymphoidzellen zusammen. Plasmazellen und Monocytoide mit hellerem, unregelmäßig gestaltetem Kern können daneben vereinzelt nachgewiesen werden, ebenso Polynukleäre, besonders in den Frühstadien, wie die Oxydasereaktion anzeigt. Die Infiltratzellen lassen mitunter regressive Veränderungen in Form von Pyknose der Kerne und Schrumpfung des Cytoplasmas erkennen. Die mesodermale Reaktion kommt schon im präparalytischen Stadium und zumeist zusammen mit Veränderungen im ektodermalen Gewebe vor. Sie ist jedoch unabhängig von solchen, nicht sekundärer Natur. In manchen Bezirken bilden einzelne vasculäre Zellinfiltrate die einzigen Veränderungen. Hin und wieder sieht man wohl dicht neben infiltrierten Gefäßwänden Gliazellhaufen. Solche liegen oft genug aber auch in der nervösen Substanz isoliert — wie man an aufeinanderfolgenden Schnitten sehen

kann — ohne engen Zusammenhang mit Gefäßwandinfiltrationen. Die vasculären Veränderungen sind im übrigen bei den einzelnen Tieren verschieden zahlreich und verschieden stark ausgeprägt.

Die Chorioidplexus zeigen gefüllte und erweiterte Gefäße und bis auf vereinzelte Rundzellen in den seitlichen Adergeflechten keine zelligen Infiltrationen.

2. Veränderungen des ektodermalen Stützapparates.

Die Neuroglia ist in den betroffenen Bezirken erheblich gewuchert. Und zwar sind es überwiegend die *Hortega*-Zellen, die in herdförmiger Weise, stellenweise auch diffus, das ektodermale Gewebe infiltrieren. Aber auch die Makroglia zeigt je nach Schwere des Krankheitsprozesses progressive oder regressive Veränderungen.

Abb. 2. Intumescentia lumbalis: Diffuse Gliainfiltration der gesamten grauen Substanz, starke herdförmige in einem Dorsalhorn. *Nißl*-Präparat. Vergr. 1:33.

Die starke und schon im präparalytischen Stadium deutlich erkennbare Beteiligung der *Mikroglia* am Entzündungsprozeß ist in jedem Falle nachweisbar und charakterisiert in den bevorzugt veränderten Gebieten geradezu das histologische Bild (s. Abb. 2—4). Die *Hortega*-Zellen zeigen angeschwollene, bei *Nißl*-Färbung gut sichtbare Fortsätze. Mitunter ist dabei der syncytiale Zusammenhang der Gliazellen deutlich erkennbar. Die diffuse Vermehrung kann so hohe Grade erreichen, vornehmlich in der grauen Substanz des Rückenmarks, daß stellenweise die Struktur des nervösen Gewebes verwischt ist (s. Abb. 2). Herdförmige Gliawucherungen treten als unscharf umschriebene Gewebsinfiltrate, als Gliasterne und in Form des *Spielmeyer*schen Gliastrauchwerks der Kleinhirnrinde in Erscheinung. Zum Teil handelt es sich dabei um neuronophagische Vorgänge, zumeist aber um größere im Gewebe liegende Gliazellherde ohne Beziehung zu absterbenden Ganglienzellen. Die gliöse Reaktion hat also, wie auch die mesodermale, überwiegend selbständigen Charakter. Die Mikroglia läßt sowohl bei den herdförmigen als auch bei den diffusen Wucherungen eine besondere Tendenz zur Ausbildung von Stäbchenzellen erkennen (s. Abb. 3, 4 u. 6), ein auch schon bei am ersten Krankheitstag

getöteten Tieren sofort ins Auge fallender Befund. Die Stäbchenglia kann sogar schon im präparalytischen Stadium in Erscheinung treten. Mitunter liegen Herde von Stäbchenglia in unmittelbarem Zusammenhang mit der Adventitia infiltrierter Präcapillaren. Man hat so den Eindruck, als wären sie aus den Gefäßwänden hervorgegangen. Nicht nur typische Stäbchenzellen mit langgestrecktem hellem Kern und bipolaren Ausläufern, sondern auch sog. Wurstzellen und solche mit hantelförmigem oder mit unregelmäßig gestaltetem, regressiv verändertem Kern kommen vor. Mitosen werden bei den *Hortega*-Zellen hin und wieder beobachtet. In subakuten Fällen fehlen die Stäbchenzellen, die mikrogliöse Reaktion wird hier von rundkernigen Elementen übernommen.

Die *Makroglia* läßt in den stark betroffenen Gebieten oft regressive Vorgänge wie Kernwandhyperchromatose und Karyorrhexis erkennen. In langsamer verlaufenden Fällen zeigt auch sie hypertrophische Erscheinungen. Körnchenzellen kommen nur vereinzelt in den Ventralhörnern des Rückenmarks im späteren Krankheitsstadium vor. Amöboide Gliazellen treten nicht auf.

3. Veränderungen der Ganglienzellen.

Ganglienzellveränderungen können bei dem wegen seiner geringen Größe Artefakten bei der *Nißl*-Methode besonders ausgesetzten Zentralnervensystem der Mäuse nur mit einer gewissen Zurückhaltung beurteilt werden. Beispielsweise lassen sich Läsionen, die der akuten Zellerkrankung *Nißls* entsprechen, nicht mit Sicherheit feststellen, da in den Vergleichspräparaten von gesunden Mäusen ähnliche Bilder nachweisbar sind. Dagegen ist eine Abgrenzung von Veränderungen der sog. schweren Zellerkrankung eher möglich. Diese zu Nekrose führende Degeneration der Ganglienzellen kommt vornehmlich in den Ventralhörnern des Rückenmarks zu Gesicht, während sie in den anderen entzündlich veränderten Gebieten seltener angetroffen wird, am ehesten noch in den grauen Kernen der Medulla und des Kleinhirns. Es handelt sich dabei um Zerfall der *Nißl*-Substanz, Vakuolisierung des Cytoplasmas, Blähung des Kerns oder dessen Schrumpfung mit Pyknose. An einzelnen Ganglienzellen ist das Cytoplasma nicht mehr darstellbar, nur der Kern noch vorhanden, in anderen nur das Perikaryon schattenhaft nachzuweisen, der Kern fehlt. Alle Stadien der Neurocytophagie kommen zu Gesicht. In den frühesten Stadien erfolgt die Neuronophagie, wenn auch nicht ausschließlich wie bei der Poliomyelitis des Menschen, so doch deutlich unter Mitwirkung von polymorphkernigen Leukocyten (s. Abb. 1), die jedoch schon am 2. oder 3. Krankheitstag durch Gliaelemente ersetzt sind. Von Anfang an scheinen auch runde und stäbchenförmige *Hortega*-Zellen an diesem Vorgang beteiligt. Nicht bei allen nekrotisierenden Ganglienzellen sieht man neuronophagische Prozesse. Vielmehr liegen einzelne im Entzündungsfeld ohne irgendeine direkt auf sie gerichtete

gliöse Reaktion. Aber Ganglienzellveränderungen allein — ohne gleichzeitige mesodermal-gliöse Vorgänge im betroffenen Abschnitt — sind uns weder im Rückenmark noch in anderen Bezirken des Zentralnervensystems, auch im präparalytischen Stadium nicht, begegnet. Umfangreiche Ganglienzellausfälle werden nur in vereinzelten Fällen vorgeschrittener Krankheitsstadien in den Ventralhörnern und ausnahmsweise auch in den Lateralhörnern beobachtet.

Einschlußkörperchen sind durch die *Mann*sche Färbung weder im Cytoplasma noch im Kern der Ganglienzellen zum Nachweis zu bringen.

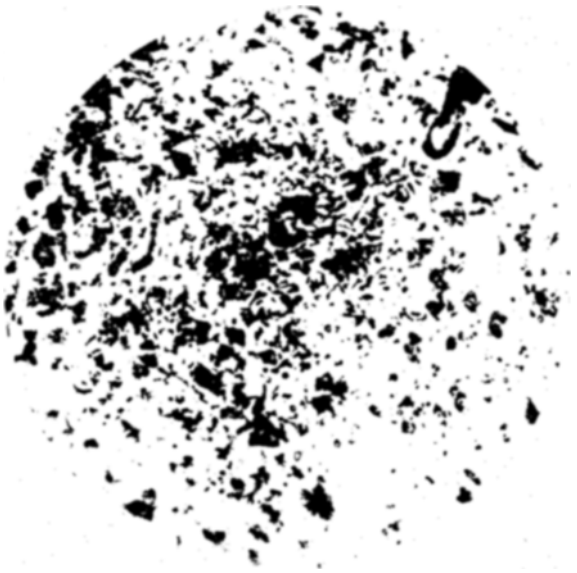


Abb. 3. Intumescentia lumbalis: Gliainfiltration im Ventralhorn. Wesentliche Beteiligung der Stäbchenglia. Vasculäres Zellinfiltrat. *Nißl*-Präparat. Vergr. 1:156.

4. Lokalisation der Veränderungen.

Den encephalitischen Symptomenkomplex findet man in einer bei den einzelnen untersuchten Fällen regelmäßig anzutreffenden, bestimmten Lokalisation. Zunächst fällt auf, daß die Parenchymläsion ausschließlich graue Substanz betrifft, nie die weiße. Und in der grauen Substanz besteht eine weitgehende Elektivität. Regelmäßig und maximal sind die mesodermale und gliöse Reaktion im Rückenmarkgrau lokalisiert. Hier in den Ventralhörnern ist, wie erwähnt, auch die Ganglienzellschädigung weitaus am stärksten. Bei den einzelnen Tieren in wechselndem Umfang sind vom Entzündungsprozeß ferner betroffen die grauen Kerne der Medulla oblongata und des Kleinhirns, sowie Mittel- und Zwischenhirn. Die Veränderungen in diesen Teilen treten jedoch gegenüber denen des

Rückenmarks qualitativ und quantitativ zurück, wobei darüber hinaus oralwärts die Intensität der Veränderungen mehr und mehr abnimmt. Die Großhirnrinde und der Bulbus olfactorius sind nur selten in Mitleidenschaft gezogen. Die meningeale Reaktion, nie erheblich, ist ebenfalls im Rückenmark relativ am stärksten und nimmt in gleicher Weise oralwärts ab. Das Auftreten der mesodermal-gliösen Reaktion auch außerhalb der von den Ganglienzellschäden elektiv heimgesuchten Bezirke entspricht den auch bei anderen neurotropen Viruskrankheiten gemachten Feststellungen.

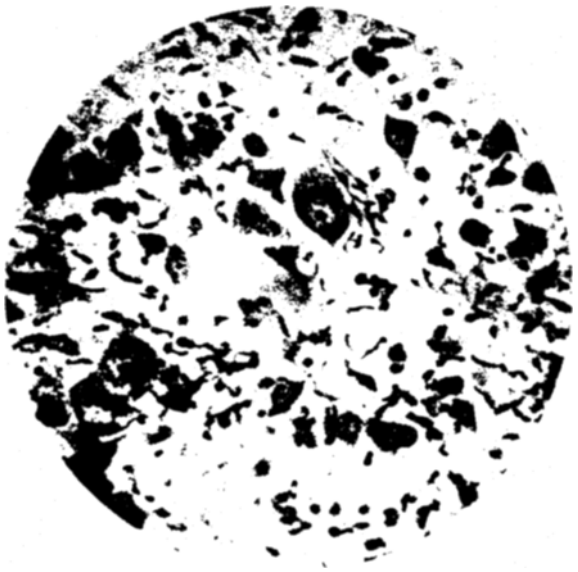


Abb. 4. Cervicalmark: Ganglienzelluntergang im Ventralhorn. Mikrogliöse Reaktion vornehmlich durch Stäbchenzellen. *Nißl*-Präparat. Vergr. 1:200.

Die Bevorzugung des *Rückenmarkgraus* durch den Entzündungsprozeß ist schon in den frühesten Krankheitsstadien festzustellen. In einigen Fällen des präparalytischen Stadiums ist der myelitische Symptomenkomplex zuerst im Halsmark und in den hinteren Medullaabschnitten zu finden; die Veränderungen im übrigen Zentralnervensystem sind dann noch geringfügig. In anderen solchen Fällen zeigen die untersuchten Rückenmarkabschnitte annähernd gleiche Ausbildung der Veränderungen. Bei auf der Höhe der Erkrankung getöteten Tieren kann der gesamte graue Querschnitt vom Halsmark bis zum distalen Ende in seinem ganzen Umfang mehr oder weniger diffus mit *Hortega*-Zellen, insbesondere mit Stäbchenzellen infiltriert sein (s. Abb. 2). Außerdem sind stets kleinere und größere, unscharf begrenzte Gliaherde zugegen, regelmäßig in den Ventralhörnern, häufig auch in anderen

Abschnitten. Man findet sie in den Dorsal- und Lateralhörnern (s. Abb. 2) sowie gern auch seitlich des Zentralkanals und in dorsaler und ventraler grauer Commissur. In manchen Fällen ist die herdförmige Gliaproliferation in diesen Anteilen der grauen Substanz sogar stärker als in den Ventralhörnern (s. Abb. 2). Dasselbe gilt für die vasculären Zellinfiltrate. Von den Ganglienzellgruppen sind vornehmlich die lateralen Ventralhornzellen vom Absterbeprozeß betroffen, was bereits bei Tieren, die vor Ausbruch von Lähmungserscheinungen getötet werden,

Abb. 5. Medulla oblongata und Kleinhirn. Vasculäre Zellinfiltrate und Gliaproliferationen in den grauen Kleinhirnkernen und den dorsalen Abschnitten der Medulla. *Nißl*-Präparat. Vergr. 1:26.

zu sehen ist. Dabei kommt es selten zu einer Schädigung der Zellgruppe in toto. Auch in den stärker veränderten Ganglienzellkomplexen liegen zwischen den geschädigten Ganglienzellen meistens noch einzelne gesunde (s. Abb. 3). Andere Ganglienzellgruppen des Rückenmarks werden seltener und dann stets nur vereinzelte Zellen daraus geschädigt.

Die Gefäßwandinfiltrate sind im Rückenmark nicht nur in der grauen, sondern auch in der weißen Substanz, hier radiär zur H-Figur verlaufend, zu sehen (s. Abb. 2). Die zellige Infiltration der Gefäßwände nimmt dann nach der grauen Substanz hin deutlich zu. Sonst ist außer vereinzelt beobachteten kleinen, nur einzelne Zellen umfassenden mikrogliösen Herden nahe der grauen Substanz, die weiße Substanz des Rückenmarks unverändert. Markscheidenausfälle treten offenbar erst später ein, wie die speziellen Färbungen zeigen. Jedenfalls beschränkt sich die

Parenchymläsion in den akuten und subakuten Fällen ganz auf die graue Substanz.

Eine laterale Symmetrie der Veränderungen fehlt im Rückenmark wie in den anderen in Mitleidenschaft gezogenen Gebieten oft (s. Abb. 2), wohl eine Folge der experimentellen Einverleibung des Virus in nur eine Hemisphäre. Cervicalmark, Lumbalmark und Intumescentia lumbalis sind in den Regelfällen auf der Höhe der Erkrankung gleichartig verändert, keiner dieser Rückenmarkabschnitte wird durch die Entzündung stärker betroffen als die anderen, obwohl nach den Lähmungen, die vornehmlich die Hinterbeine betreffen, erwartet werden müßte, daß die Veränderungen im Lendenmark die in den anderen Teilen an Intensität übertreffen. Allein in subakuten Fällen, die klinisch als langanhaltende Paresen der Hinterhand verlaufen und bei denen pathologische Befunde sonst nur spärlich nachweisbar sind, finden sich in den caudalen Rückenmarkabschnitten stets die stärksten, mitunter die einzigsten Veränderungen, während, wie oben erwähnt, in den frühesten Krankheitsstadien der akuten Regelfälle die vorderen Rückenmarkabschnitte betroffen sein können.

In den subakuten bzw. chronischen Fällen ist es zu einer Rarefizierung der Ventralhornganglienzellen in den distalen Abschnitten des Rückenmarks gekommen. Daneben bestehen hier ausgeprägte vasculäre Zellinfiltrate in grauer und weißer Substanz und Gewebsinfiltration mit rundzelliger Glia in den Ventralhörnern.

In den Spinalganglien kommen vielfach Rundzelleninfiltrationen vor. Die Pia des Rückenmarks zeigt mehr oder weniger ausgeprägte diffuse rundzellige Infiltrationen, besonders im Sulcus ventralis. Zumeist ist die meningeale Reaktion auch über dem Rückenmark nicht sonderlich hochgradig. Die Ependymzellauskleidung des Zentralkanals hat nie irgendwelche Veränderungen.

Oral vom Halsmark wird die Parenchymläsion schwächer. *Medulla oblongata* (s. Abb. 5 u. 6) und die grauen Kerne des *Kleinhirns* (s. Abb.5), letztere nicht regelmäßig, sind noch relativ stark, bei den einzelnen Tieren in wechselndem Grade verändert. Entsprechend den Verhältnissen im Rückenmark bilden auch hier Gliaproliferationen den auffallendsten Befund (s. Abb. 5 u. 6). Daneben bestehen vasculäre Zellinfiltrate und meistens noch Ganglienzelldegenerationen. Es sind jeweils immer nur einzelne Nervenkerne der Medulla betroffen, ohne daß von einer Bevorzugung des einen oder anderen gesprochen werden kann. Ein Teil der Ganglienzellen der grauen Kerne des Kleinhirns erliegt oft der sog. schweren Zellerkrankung (s. Abb. 5). Die Pia unter der Medulla ist zumeist rundzellig infiltriert. In der Kleinhirnrinde sieht man nicht selten Neuronophagie an vereinzelten *Purkinje*schen Zellen und in Form von Gliastrauchwerk auch an deren Nervenfortsätzen. Homogenisierende

Erkrankung der *Purkinje*schen Zellen kann mit Sicherheit nicht festgestellt werden. In einzelnen Fällen kommen noch mäßig ausgeprägte vasculäre Zellinfiltrate im Kleinhirnweiß vor, ferner herdförmige Rundzelleninfiltration der Pia über dem Kleinhirn.

Die geringgradigsten Veränderungen treten in der Regel in *Mittel-* und *Zwischenhirn* auf. Im Vierhügelgebiet, in den basalen und auch in den zentralen Teilen des Thalamus sowie im Ammonshorn können sich einzelne unregelmäßig verstreut liegende vasculäre Zellinfiltrate und

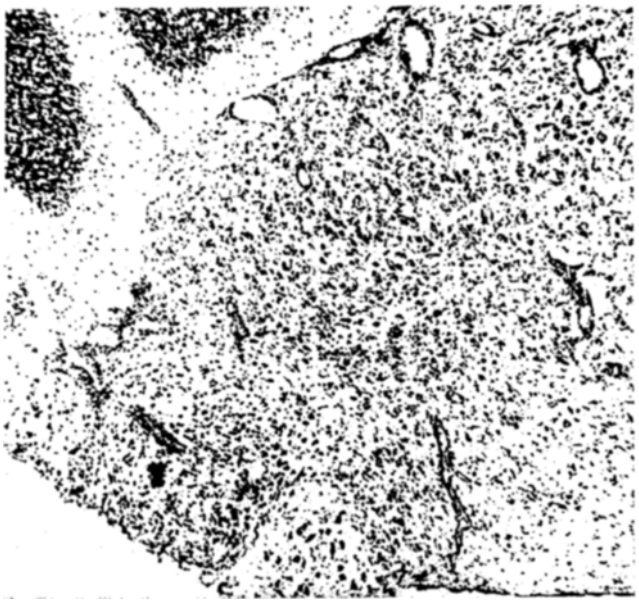


Abb. 6. Medulla oblongata. Vasculäre Zellinfiltrate. Diffuse Wucherung der Stäbchenglia. *Nißl*-Präparat. Vergr. 1:70.

geringgradig ausgebildete diffuse und herdförmige Gliazellvermehrungen bei wesentlicher Beteiligung von Stäbchenzellen finden. Die basale Pia läßt stets Rundzelleninfiltration um die Gefäße erkennen. Ganglienzelldegenerationen sind über die nur vereinzelt durch Neuronophagie angezeigten hinaus mit Bestimmtheit nicht nachweisbar. Nur in Ausnahmefällen sieht man ein stärkeres Befallensein des Mittel- und Zwischenhirns. Thalamus und zentrales Höhlengrau sowie Substantia nigra zeigen dann zahlreiche vasculäre Zellinfiltrate, gliöse Herde und auch Ganglienzellschäden.

Großhirnrinde, Riechhirn und *Ependymzellauskleidung* der Ventrikel sind von der Erkrankung gewöhnlich nicht in Mitleidenschaft gezogen. Nur selten trifft man — und dann nur ganz vereinzelt — vasculäre Zellinfiltrate in den tieferen Schichten der Großhirnrinde und im Bulbus

olfactorius an. Die Pia läßt ab und zu Infiltrationen mit Rundzellen erkennen, an den basalen Teilen des Gehirns gewöhnlich ziemlich diffus, herdförmig über der Großhirnrinde. Die Chorioidplexus weisen in der Regel keine Veränderungen auf. Vereinzelt enthält das Bindegewebe der seitlichen Adergeflechte einige Infiltratzellen, was wohl auf das Impftrauma zurückgeführt werden darf.

Mit Rücksicht auf die winzigen anatomischen Verhältnisse wollen wir davon absehen, aus der Lokalisation der Veränderungen im Zentralnervensystem irgendwelche gültigen Schlüsse auf den Ausbreitungsmodus des Virus zu ziehen. Mitunter sind wohl ventrikelnahe Gebiete, insbesondere die Umgebung des vierten Ventrikels, mehr betroffen als ventrikelferne (s. z. B. Abb. 5), aber in den meisten Fällen läßt sich diese Feststellung nicht treffen, so daß eher an eine Verbreitung des Virus auf dem Wege der Nervenbahnen vom Impfherd aus gedacht werden darf, als an eine solche durch den Liquor.

Schlußbetrachtung.

Nach den vorstehend geschilderten Befunden führt die intracerebrale Einverleibung von virushaltiger Gehirnemulsion zu einer Generalisation des Erregers im Zentralnervensystem. Dabei kommt es zu einer weitgehenden Parenchymläsion in Gestalt einer akuten, selbständigen Entzündung. Diese ist nichteitriger Natur — obwohl kurzfristig im Frühstadium Polynukleäre in Erscheinung treten — und verläuft mit starker diffuser und herdförmiger Reaktion der Mikroglia, die durch wesentliche Beteiligung von Stäbchenzellen schon in den frühen Krankheitsstadien besonders gekennzeichnet ist. Der Entzündungsprozeß erweist durch seine charakteristische Verteilung eine hochspezifizierte Avidität des Virus zu einzelnen Abschnitten des Zentralnervensystems. Von ihm betroffen wird fast ausschließlich die graue Substanz, in erster Linie die des Rückenmarks und hier wieder besonders die Ventralhörner, die den vornehmlichen Sitz der Ganglienzelläsionen darstellen. Veränderungen in nichtnervösen Geweben entstehen nicht. Es liegt also eine strenge Neurotropie im Sinne von *Hurst* vor. *Der im Zentralnervensystem sich abspielende entzündliche Vorgang kann nach seiner Pathoklise am besten als Poliomyelitis acuta anterior* (Poliomyelitis murium) *bezeichnet werden.*

Demgegenüber wird in den bisher über die neue Viruskrankheit vorliegenden Veröffentlichungen, in denen Angaben über eine systematische histologische Untersuchung nicht verzeichnet sind, von dem Vorliegen einer Encephalomyelitis bzw. einer Meningoencephalomyelitis gesprochen. Wenn auch bei unseren Fällen polioencephalitische Herde in Medulla oblongata, Kleinhirnkernen und Mittel- und Zwischenhirn vorkommen, so stehen sie doch in quantitativer und qualitativer Hinsicht gewöhnlich in keinem Verhältnis zu der stets hochgradigen Myelitis, wie unsere systematischen Untersuchungen zeigen. Die Begriffe

„Encephalomyelitis" oder „Meningoencephalomyelitis" würden jedenfalls das histologische Bild nicht treffend genug charakterisieren.

Die Tatsache, daß in unseren Fällen die Einverleibung des Virus ins Gehirn erfolgt, die Veränderungen aber vornehmlich im Rückenmark auftreten, unterstreicht ganz besonders die ermittelte Pathoklise. Im übrigen weisen auch *Theiler* sowie *Theiler* und *Gard* auf die nornehmliche Erkrankung des Rückenmarks hin.

Über die praktische, eingangs erörterte differentialdiagnostische Bedeutung hinaus kommt den histopathologischen Befunden des Zentralnervensystems bei der spontanen Mäusepoliomyelitis ein gewisses vergleichend pathologisches Interesse zu. *Seifried* und *Spatz* sowie *Seifried* haben sich eingehend mit der vergleichenden Pathologie der neurotropen Viruskrankheiten des Menschen und der Tiere befaßt und diese auf Grund der Art und der Lokalisation der mesodermalen und gliösen Reaktion in Verwandtschaftsgruppen klassifizieren können. Danach muß die neue Viruskrankheit der Mäuse in die erste Verwandtschaftsgruppe, die die Krankheiten mit elektiv neurotropen Erregereigenschaften, die Polioencephalitiden, umfaßt, eingereiht werden. Dieser Sammelgruppe gehören bisher an: Bornasche Krankheit der Pferde und Schafe, Encephalitis der Rinder (Moussu), Encephalitis epidemica, Lyssa, die *Heine-Medin*sche Krankheit und die sog. Teschener Schweinelähmung (Poliomyelitis suum).

Eine besonders nahe anatomische Verwandtschaft innerhalb dieser Sammelgruppe auf Grund der Pathoklise besteht des weiteren unverkennbar zwischen der *Heine-Medin*schen Krankheit, der Schweinelähmung und der eben eingereihten Poliomyelitis murium. Bei diesen 3 Viruskrankheiten handelt es sich abweichend von den übrigen streng neurotropen Vertretern dieser Gruppe immer um eine Poliomyelitis acuta anterior, wenn daneben auch polioencephalitische Prozesse in den einzelnen Fällen in wechselndem Umfang beobachtet werden. Für die Schweinelähmung hat das kürzlich *Dobberstein* eingehend dargelegt. Ohne Zwang läßt sich somit in Ergänzung der durch *Seifried* und *Spatz* und durch *Seifried* erfolgten Klassifizierung bei ihrer ersten Verwandtschaftsgruppe nach Art und Auftreten der entzündlichen Reaktion in den Regelfällen eine Unterteilung in Polioencephalitiden einerseits und Poliomyelitiden andererseits vornehmen, ohne dabei die ätiologische Selbständigkeit der einzelnen Viruskrankheiten irgendwie in Zweifel ziehen zu wollen.

Die Verwandtschaft der drei Poliomyelitiden kommt außer in anatomischen Momenten noch in klinischen und epidemiologischen Tatsachen zum Ausdruck. Den ähnlichen anatomischen Befunden entsprechen ähnliche klinische Erscheinungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Bei der Poliomyelitis murium haben unsere Beobachtungen neues über die bereits von *Theiler* und von *Gildemeister* und *Ahlfeld*

treffend gegebenen Schilderungen hinaus nicht gebracht, weshalb auf sie verwiesen werden kann. Bezüglich der Poliomyelitis suum hat *Dobberstein* in der erwähnten Arbeit auf die Parallelen zur Poliomyelitis des Menschen in klinischer Hinsicht besonders hingewiesen.

Was die Epidemiologie angeht, kennen wir schon von *Klobouk* und unlängst von *Fortner* Ausführungen über manche Übereinstimmung zwischen der Schweinelähmung und der *Heine-Medin*schen Krankheit. Auch bei der Mäusepoliomyelitis ist die Ähnlichkeit mit der Poliomyelitis des Menschen im epidemiologischen Verhalten ganz unverkennbar, worauf bereits *Theiler* und *Gard*, denen wir genauere Untersuchungen über die Epidemiologie der Mäuselähmung verdanken, aufmerksam gemacht haben. Sowohl bei der *Heine-Medin*schen Krankheit als auch bei der Mäuselähmung ist z. B. die Disposition junger Individuen zur Erkrankung die Regel, während mit zunehmendem Alter eine spezifische Resistenz gegen die Infektion erworben wird. Es treten auch bei beiden Krankheiten keine schweren Seuchenzüge auf; denn es erkrankt infolge ihrer geringen Empfänglichkeit nur ein sehr kleiner Prozentsatz der Infizierten, die im allgemeinen latent durchseuchen und vielfach Virusträger werden. Gemeinsam ist ihnen ferner, daß unter künstlichen und natürlichen Bedingungen nur schwer Kontaktinfektionen entstehen. Schließlich muß in diesem Zusammenhang die interessante Tatsache Erwähnung finden, daß bei den beiden Poliomyelitiden vor ganz kurzer Zeit durch elektronenoptische Untersuchungen *Gard* und Mitarbeiter fadenförmige Elementarkörperchen sichtbar gemacht haben. Jedenfalls darf aus der weitgehenden Übereinstimmung der beiden Krankheiten in klinischer, anatomischer und nicht zuletzt in epidemiologischer Hinsicht sowie möglicherweise in der Morphologie der Erreger eine besondere Eignung der spontanen Mäuselähmung für manche Modellversuche im Rahmen der Poliomyelitisforschung abgeleitet werden. Inwieweit hyperergischen Vorgängen ein Einfluß auf die Entstehung des Entzündungsprozesses bei der Mäusepoliomyelitis zugestanden werden muß, wäre durch weitere Versuche zu klären. Ausgeschlossen erscheint das nicht, denn wir wissen durch die Untersuchungen von *Theiler* und *Gard*, daß wenigstens in Amerika — in Deutschland fehlen noch entsprechende Nachforschungen — praktisch alle gesunden Mäuse im Alter von 6—7 Wochen Virusträger sind.

Zusammenfassung.

Es wird über systematische histologische Untersuchungen des Zentralnervensystems bei einer neuen, bisher in Deutschland und in USA. beobachteten, klinisch vornehmlich durch Lähmungserscheinungen ausgezeichneten Viruskrankheit der Mäuse (Poliomyelitis murium) berichtet. Die pathogenen Eigenschaften des Erregers sind streng neurotrop. Das histologische Bild entspricht einer nichteitrigen Poliomyelitis acuta anterior. Relativ geringgradige polioencephalitische Prozesse kommen —

an Intensität oralwärts abnehmend — in der Medulla oblongata, in den grauen Kernen des Kleinhirns, im Mittel- und Zwischenhirn vor. Die poliomyelitische und die polioencephalitische Reaktion sind durch die vornehmliche Beteiligung der Glia, insbesondere der Stäbchenglia charakterisiert. Auf die in anatomischer, klinischer und epidemiologischer Hinsicht, vielleicht auch bezüglich der Morphologie der Erreger bestehende weitgehende Ähnlichkeit der spontanen Mäuselähmung mit der Poliomyelitis des Menschen wird hingewiesen. Es läßt sich nunmehr innerhalb der Sammelgruppe der streng neurotropen Viruskrankheiten auf Grund der gemeinsamen Pathoklise eine Untergruppe der an sich ätiologisch verschiedenen Poliomyelitiden abgrenzen, der bisher die Poliomyelitis des Menschen, die Poliomyelitis suum und die Poliomyelitis murium angehören.

Schrifttum.

Dobberstein, J.: Z. Inf.krkh. Haustiere **59**, 54 (1942). — *Fortner, J.:* Z. Inf.krkh. Haustiere **59**, 81 (1942). — *Gard, S.:* Arch. Virusforsch. **3**, 1 (1943). — *Gildemeister* u. *Ahlfeld:* Zbl. Bakter. I Orig. **142**, 144 (1938). — *Holz, K.:* Virchows Arch. **309**, 185 (1942). — *Hurst, W.:* Brain **59**, 1 (1936). — *Klobouk, A.:* Zit. nach *Fortner*. — *Kment, A.:* Wien. tierärztl. Mschr. **1940**, 83. — *Laigret, J.* et *R. Durand:* C. r. Acad. Sci. Paris **203**, 282 (1936). — *Lépine, P.* et *R. Sautter:* C. r. Acad. Sci. Paris **202**, 1624 (1936). — *Seifried, O.:* Erg. Path. **24**, 554 (1931). — *Seifried, O.* u. *H. Spatz:* Z. Neur. **124**, 317 (1930). — *Theiler, M.:* J. of exper. Med. **65**, 705 (1937). — *Theiler, M.* and *S. Gard:* J. of exper. Med. **72**, 49—67, 79—90 (1940). Ref. Zbl. Bakt. I. Ref. **140**, 377, 378 (1941). — *Traub, E.:* Choriomeningitis der Mäuse im Handbuch der Viruskrankheiten, herausgeg. von *Gildemeister, Haagen* u. *Waldmann*. Jena: Gustav Fischer 1939.

Verfasserverzeichnis.

Beiglböck, W. und *A. Spiess-Bertschinger.* Zur Wirkung der Askorbinsäure im mesenchymalen Gewebe. S. 590.

Biermann-Dörr, Olga. Über das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen. S. 303.

Böttcher, Hellmuth. Experimentelle Untersuchungen über örtliche Erfrierungen durch langdauernde Einwirkung geringer Kältegrade. S. 464.

Donat, Reinhold. Pseudoverkalkung des Gehirns bei tumorähnlicher chronisch-encephalitischer Gliaproliferation. S. 726.

Eger, W. Über Trockensubstanz und Fettgehalt menschlicher Lebern. S. 270

Ehrhardt, Lothar s. *Erich Rix.* S. 230.

Froboese, C. Über verkalkte Eierstocksfibrome. Hormonfragen und Erblichkeit. S. 668.

Geiser, Paul s. *Max Haitinger.* S. 116.

Gloggengießer, Werner. Experimentell-morphologische und systematische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber, nebst Beiträgen experimenteller Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe. S. 64.

Günther, Hans. Die klinische Beurteilung der Höhe des Hirnschädels, besonders des Turmschädels. S. 282.

Güthert, H. s. *O. Hübner.* S. 421.

Haitinger, Max und *Paul Geiser.* Über ein neues Fluorochromierungsverfahren und seine Anwendung. Fluorescenzmikroskopischer Beitrag zur Eiweiß- und Permeabilitätspathologie. S. 116.

Homma, Hans. Ein Fall von Situs viscerum inversus partialis, Verdoppelung des Ductus venosus Arantii und Dystopie des linken Herzohres. S. 1.

Hübner, O. und *H. Güthert.* Erfahrungsbericht über die Verwaltungssektionen am Pathologischen Institut Jena in Thüringen 1922—1942. S. 421.

Järvi, Osmo. Heterotopische Papillome und Carcinome von Darmschleimhautbau in der Nase. S. 547.

Keilig, Ilse. Über Spezifitätsbreite und Grundlagen der Markscheidenfärbungen. (Nach Untersuchungen an fraktioniert extrahierten Gehirnen.) S. 405.

Knežević, Mirko. Paramyloidose bei Periarteriitis nodosa. S. 628.

Köhlmeier, Walter. Zur Kenntnis der metastasierenden Hypophysengeschwülste. S. 26.

Krause, Friedrich. Die Erzielung übermikroskopischer Elektronenbilder von Gewebeschnitten. Das Dachschnittverfahren, das Ultraschallmikrotom und das Gewebeoberflächenabdruckverfahren. S. 346.

Lauche, A. Sind die sog. „Myoblastenmyome" Speicherzellengeschwülste? S. 335.

Letterer, Erich. Beiträge zur Pathogenese der Bacillenruhr. S. 673.

Lübke, A. Zur Pathologie der Rinderleukose. Ihre Stellung als Geschwulstkrankheit des retikuloendothelialen Gewebes. S. 190.

Lucksch, Franz. Eine chondrohypoplastische Kümmerform. S. 252.

Plenge, Karl. Zur Frage des extragenitalen Chorionepithelioms beim Mann. S. 643.

Pretl, K. Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdrüse. S. 392.

Randerath, E. Die mikroskopischen Befunde in den Lymphknoten bei der Tularämie mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose zwischen Tularämie und Tuberkulose. S. 165.

Rechenberger, J. und *E. Schairer.* Untersuchungen über die Hämosiderose beim Blutabbau. II. Die Hämosiderose beim Säugling. S. 660.

Rechenberger, J. s. *E. Schairer.* S. 652.

Reich, Horst. Zur Frage der Cancroide des Magens. S. 616.

Rix, Erich und *Lothar Ehrhardt.* Die Tuberkulose der Neger und Nordafrikaner. Eine patho-morphologische Studie. S. 230.

Röhrer, Heinz. Die Histopathologie des Zentralnervensystems bei der spinalen Mäuselähmung (Poliomyelitis murium). S. 740.

Schairer, E. Spektrographische Elementanalysen von menschlichen Konkrementen, vor allem von Gallensteinen aus verschiedenen Ländern und Zeiten. S. 534.

Schairer, E. und *J. Rechenberger.* Untersuchungen über die Hämosiderose beim Blutabbau. I. Versuche an akklimatisierten Ratten. S. 652.

Schairer, E. s. *J. Rechenberger.* S. 660.

Sjolte, I. P. Primäre maligne Tumoren der Lungen bei Tieren. Carcinoma et Carcino-Sarcoma pulmonum primum. S. 35.

Spiess-Bertschinger, A. Die Bedeutung der Schilddrüse für die Reaktionsweise der Leber bei experimenteller Schädigung. S. 601.

Spiess-Bertschinger, A. s. *W. Beiglböck.* S. 590.

Staemmler, Hans-Joachim. Die Entwicklung der Stase in der terminalen Strombahn bei Anwendung von Kältereizen. S. 437.

Staemmler, M. Über anatomische Folgeerscheinungen örtlicher Erfrierungen. S. 501.

Vonow, Paul. Schilddrüse und Allergie. S. 323.

Werner, Max. Die pathologische Anatomie eines Diabetes mellitus mit sekundärer Thesaurismosis glykogenica. S. 258.

Wolpers, C. Die Querstreifung der kollagenen Bindegewebsfibrille. S. 292.

Zahler, H. Über die Wirkung verschiedener Gaben von Androgen auf den Rattenhoden. S. 138.

Zenow, Zenko Iwanow. Über Veränderungen im endokrinen System bei experimenteller örtlicher Erfrierung. S. 486.