

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Heidelberg
(Vorstand: Prof. Dr. B. MUELLER).

Zur pathologischen Anatomie der Alarmreaktion nach Kerngiften.

Von
H. KLEIN.

Mit 22 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Oktober 1950.)

Die oft ungewöhnlich schnelle Rückbildung lymphatischer Organe nach verschiedenartigen Schädigungen war bereits eine alte Erfahrung der pathologischen Anatomie, bevor SELYE (1937) den Begriff der Alarmreaktion prägte. Doch ist die Atrophie des lymphatischen Gewebes nur ein Prozeß innerhalb eines umfassenderen Syndroms. Bei subletalem Reiz soll in der Alarmsituation unter adrenotoper Hypophysenwirkung durch die erhöhte Sekretion der Nebennierenrinde eine schnelle Zerstörung der Lymphocyten erfolgen. Für den Zusammenhang zwischen Thymus und Nebenniere sprachen abgesehen von zahlreichen Einzelbefunden^{183, 186, 143} schon die Untersuchungen von HAMMET (1925) und ANDERSON (1935), bevor eine lymphostatische Wirkung als spezifisch für 17-dehydro-11-Dehydrocorticosteron (Compound E nach KENDALL) behauptet wurde^{71, 178, 79}. Die Lymphopenie ist nicht das einzige Symptom^{40, 30, 39, 63}. Gleichzeitig tritt eine Zunahme des Antikörpertiters im Serum ein^{100, 98, 59}. Abgesehen von vereinzelten morphologischen Untersuchungen¹⁵⁸ wurde die Alarmreaktion bisher vorwiegend unter endokrinologischen Gesichtspunkten^{30, 31, 134, 179, 180} oder unter Berücksichtigung der Entwicklung, Zunahme oder Abnahme der Antikörper bearbeitet^{139, 179, 32}. Bei den weitreichenden Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebenniere, Thymus, Lymphknoten und Milz, Lymphopenie und Antikörperbildung ist es verständlich, daß der Begriff überspannt wurde, indem alle irgendwie ähnlichen Reaktionen als Alarmreaktion bezeichnet wurden^{149, 172}. Eine klare Abgrenzung erscheint deshalb — auch auf der Grundlage morphologischer Untersuchungen — notwendig. Diese beginnt nicht zufällig mit den Kerngiften. Bereits LEBLOND und SEGEL (1938) erkannten im Colchicin eine Substanz von stärkster Alarmwirkung. Doch waren ursprünglich nicht experimentelle Untersuchungen, sondern verschiedene Beobachtungen bei der Colchicinvergiftung und -behandlung des Menschen* der Anlaß, von der Alarmreaktion nach Kerngiften auszugehen.

* Zu diesen gehörte auch der von LETTRÉ [Naturwiss. 33, 75 (1946)] abgebildete Fall, dessen Material, zusammen mit anderen Fällen, in Berlin 1944 verlorenging.

A. Grundlagen und Voraussetzungen.

Thymus, Lymphknoten und Milz, Duodenum und Leber stehen als Testorte im Mittelpunkt dieser Untersuchungen. Bisher wurden nur der Thymus, die Lymphknoten nur selten histologisch, die Milz kaum, Duodenum und Leber überhaupt nicht untersucht. Die Alarmreaktion von Pankreas und Speicheldrüse des Menschen haben ERICH und SEIFTER (1948) im postoperativen Zustand beschrieben. Mit Absicht wurden Bauch- und Kopfspeicheldrüsen zunächst nicht in die Untersuchung miteinbezogen. Nur bei der Alarmreaktion des Menschen nach Colchicinvergiftung wird auch das Pankreas kurz berücksichtigt. In allen Untersuchungen über Organ- und Geweberaktionen nach ein- oder mehrfachem Reiz ist die Kenntnis der normalen Variationsgrenzen eine notwendige Voraussetzung. Bei morphologischen Reaktionen innerhalb bestimmter Zeitgrenzen müssen die seit einiger Zeit näher untersuchten rhythmischen Funktionen der Organe mitberücksichtigt werden. Bereits in diesem Teil der Untersuchung wird sich ergeben, daß die Alarmreaktion ohne die Kenntnis rhythmischer Funktionen kaum verständlich ist.

1. Der Mitosenzyklus im Duodenum.

Während Mitoserhythmen bei Pflanzen schon lange bekannt sind^{9, 117, 169, 19, 166, 138, 77, 164, 52, 162}, liegen über Mitoserhythmen bei Tier und Mensch kaum Untersuchungen vor⁹⁹. Die Beobachtung von PEITZNER (1882) — Mitosen im Darm von *Salamandra maculosa* — wurden rasch ergänzt durch ähnliche Beobachtungen bei Tier und Mensch^{50, 15, 128, 140, 189}. Die noch heute gültigen Feststellungen von BIZZOZERO (1892) und OPPEL (1897) können dahingehend zusammengefaßt werden, daß die einschichtige Reihe des Cylinderepithels des Darms sich von den tiefen nach den höheren Abschnitten der Zotte fortlaufend verschiebt. Die jüngeren Zellen liegen in den tiefen, die älteren in den oberen Abschnitten. Aus der Zahl der desquamierten Zellen versuchte JASSINOWKY (1925) die Regeneration des Darmepithels quantitativ zu bestimmen. Doch dürfte diese Bestimmung unsicher und schwierig sein. Einfacher ist die Zählung der Mitosen. Bisher liegen allerdings nur ungenaue Zahlenangaben vor. Beim Kaninchendarm spricht FLEMMING (1884) von einigen Mitosen im Schnitt, BIZZOZERO (1892) bei Maus und Hund von 5 bis 8 Mitosen in jeder Krypta. Die eigenen Untersuchungen⁸³ wurden ausschließlich an männlichen Ratten und Mäusen einheitlicher Zucht durchgeführt. Einzelheiten der Versuchsanordnungen und Futterbedingungen einschließlich der Leukozytenzahlen des Blutes der verschiedenen Organe wurden bereits früher angegeben⁸². Bei 40 Ratten und 60 Mäusen wurde 3—5 min nach Dekapitation ein 1,5 cm langes Stück des Duodenum dicht unterhalb des Pylorus entnommen, in Alkohol-Eisessig fixiert, mit Galloxyanin-Chromalaun 1% nach Paraffineinbettung und üblicher Technik 24 Std gefärbt. Bei jedem Tier wurden die Mitosen im gesamten Querschnitt in je 9 Schnitten ausgezählt. Zusammen wurden 900 Schnitte so ausgewertet, daß, an der oberen Grenze des Präparates beginnend, die Mitosen jedes Gesichtsfeldes gezählt wurden: Das auf dem Kreuztisch fixierte Präparat wurde regelmäßig so nach rechts-links verschoben, daß kein Gesichtsfeld ausfiel und jedes unmittelbar an das vorhergehende anschloß. Bei der Zählung von Mitosen des Darmepithels ist zu berücksichtigen, daß Mastzellen sowohl in der T. propria

wie vereinzelt unter und zwischen Cylinderepithelzellen vorkommen. Diese können sich hier teilen. Die Erkennung der Mitose im Schnitt kann in späten Phasen kaum Schwierigkeiten machen, in frühen Phasen ist sie oft nicht einfach; sie wurden nur dann gezählt, wenn der Kern aus der Reihe der Ruhekerne herausgetreten, die Kerngrenze aufgelöst, das Plasma der vergrößerten Zelle heller, die Kernsubstanz



Abb. 1. Ratte. Duodenum. Mitosefrequenz. Zusammenfassung der Mittelwerte in je 4 Abschnitte zu je 6 Std bei 41 ausgewachsenen Ratten.

dichter und gleichzeitig aufgelockert war. Bei 41 Ratten, die in 2stündigen Abständen innerhalb einer 24-Std-Periode getötet wurden, ergibt sich, wenn die Mittelwerte für einen Zeitraum von 6 Std zusammengefaßt werden, daß in einem Duodenumquerschnitt die Mitosefrequenz zwischen $45 \pm 9,4$ und $63 \pm 6,5$ schwankt.

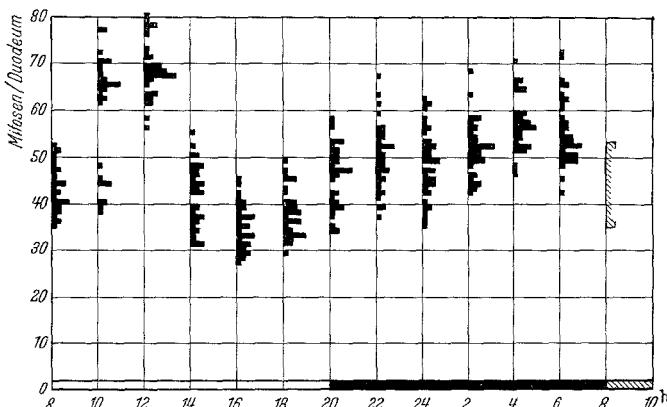


Abb. 2. Maus. Duodenum. Mitosefrequenz während 24 Std bei 48 ausgewachsenen Mäusen mit Streuungswerten der einzelnen Querschnitte: Jedes Feld entspricht der Mitosezahl eines Duodenumquerschnittes, jeder Maus 9 ausgezählte Querschnitte.

Die Aufteilung der Einzelwerte für je 6 Std der Tagesperiode (Abb. 1) ergibt eine niedrigere Mitosefrequenz zwischen 14 und 18, eine höhere zwischen 2—6 Uhr. Die Differenz ist als sicherer Unterschied bestimmbar. Zu ähnlichen Zahlen führt ein gleichartiger Versuch mit der Maus. Die Streuung der Einzelwerte ist hier etwas größer (Abb. 2). Die Zusammenfassung der 6stündigen Mittelwerte läßt eine gleichartige Bewegung der Mitosefrequenz erkennen. Bei einer größeren Tiergruppe, die in den entsprechenden Perioden im Hungerzustand gehalten wurde, trat keine Verschiebung der Mitosefrequenz ein. Die Ergebnisse decken sich annähernd mit denen von LEYDEN (1916, 1924, 1926). Die mit einer anderen Methode von ihr festgestellten Mittelwerte bei der Katze in Thymus, Lymphknoten, Milz und Knochenmark liegen nur um kurze Zeiten vor oder hinter den hier festgestellten

Frequenzzeiten. Inzwischen wurden von BOULLOUGH (1948, 1949) cyclische Mitoserhythmen in der Epidermis der Ratte festgestellt und damit vereinzelte ältere Beobachtungen^{126, 22} bestätigt. Die Mitosefrequenz der Epidermis ist ähnlich wie im Duodenum während der Bewegungsperioden niedrig, in den Schlaf- und Ruheperioden hoch. Dagegen scheint in der Niere bei einer mittleren Mitosefrequenz von 28,5 Mitosen in 1000 ausgezählten Feldern¹⁷ die höchste Mitoseaktivität kurz nach der Tagesmitte zu liegen. Zwischen der hohen periodischen Mitoseaktivität des Duodenums bestehen vielfache Beziehungen zur mitotischen Aktivität weiterer Organe.

2. Die Mitoseaktivität in Thymus, Lymphknoten und Milz.

Die Schwierigkeiten, einen Rhythmus, etwa in der Thymusrinde, nachzuweisen, sind kaum überwindbar. Weder aus Thymusgewicht noch aus der Zahl der Rindenzenellen konnte MEYER (1949) sichere Rückschlüsse ziehen. Dabei geht schon aus den Untersuchungen von DUSTIN (1929, 1934) hervor, daß Pyknosen und Mitosen in der Thymusrinde sich nacheinander ablösen. Für das Knochenmark ist ein Rhythmus so gut wie bewiesen⁵⁷, nicht nur für die Erythropoese⁷⁵, auch für die Granulocyten¹². Die Granulocyten, nach Colchicin zuletzt von WIDMANN (1949) untersucht, werden hier nicht berücksichtigt. Bei der Alarmreaktion tritt regelmäßig ein Lymphocytenturz ein. Es scheint gleichgültig zu sein, wie die Reaktion ausgelöst wird. Bei experimenteller Hyperpyrexie fallen nach kurzer Wärmeeinwirkung von 40° C bereits nach 2 Std die Lymphocyten bis auf minimale Werte ab⁸⁸, nach kurzfristiger Kältebelastung ist dieselbe Reaktion zu beobachten. Beim adrenalektomierten Tier bleibt sie aus⁸⁷. Diese Lymphopenie gilt als Test für das von EVANS und SIMPSON (1946) isolierte adrenocorticotrope Hormon¹⁰⁷. Nach 25 mg intravenös ist bei absoluter Lymphopenie der Harnsäure-Kreatininquotient um mindestens 50 % erhöht. Oft werden 500 % oder noch mehr erreicht. Diese Erhöhung kann nicht nur auf den Zerfall der Lymphocyten des Blutes zurückgehen, sondern beruht, wie noch ausführlich zu zeigen sein wird, auf einer unverstellten Pyknosewelle im lymphatischen Gewebe. Thymus, Lymphknoten und Milz sind, ähnlich wie Pankreas und Leber, Organe mit großem Ribonucleinsäuregehalt^{161, 23a, 41}. Von allen Organen steht der Thymus an der Spitze. Auch die Speicheldrüsen enthalten reichlich Ribonucleinsäure^{23a}. In diesen Organen fällt die Alarmreaktion besonders stark aus. Wieweit der Ribonucleinsäurestoffwechsel für die Alarmreaktion maßgebend ist, bleibe zunächst unberücksichtigt, die Reihenfolge, Thymus, Lymphknoten, Milz, Pankreas und Leber, entspricht jedenfalls den Abstufungen des Ribonucleinsäuregehaltes. Es ist kennzeichnend, daß im Gehirn, bei geringem Ribonucleinsäuregehalt, eine ähnliche Reaktion nicht eintritt. Der Hinweis, daß Ribonucleinsäuregehalt und Mitoseaktivität weitgehend zusammenfallen, kann hier, als Voraussetzung, genügen, da es bekannt ist, daß von den lymphatischen Geweben hinsichtlich der Mitoseaktivität der Thymus an der Spitze steht. Bei jungen Tieren ist die Mitoseaktivität nach ANDREASEN und CHRISTENSEN (1948) etwa 4—5mal größer als in Lymphknoten und Milz. Obwohl mit zunehmendem Alter die Mitosezahl in Thymus, Lymphknoten und Milz stark abfällt, so ist selbst bei alten Tieren die Frequenz im Thymus größer als in anderen lymphatischen Organen. Die Empfindlichkeit gegen mitosestörende Einflüsse steht hierzu — ähnlich, vielleicht sogar übereinstimmend mit der von SENTZEN (1947) aufgestellten Regel für Kerngifte — in reziproker Beziehung. Bei zunehmender Mitoseaktivität nimmt die cytologische Sensibilität gegen Colchicin zu. Im Hungerzustand ist die Mitoseaktivität im Thymus bereits empfindlich gestört oder aufgehoben, wenn in Lymphknoten und Milz noch normale Mitosewerte festzustellen sind.

3. Leberrythmus, Leberzellkerne, Mitoseaktivität.

Der Glykogengehalt der Leber unterliegt rhythmischen Schwankungen. Da die Kerne ebenfalls daran teilnehmen, so werden sie bei reichlichem Glykogengehalt blasser, die Kernsubstanz fadenförmiger, aber stärker konturiert, bei geringem Glykogengehalt kompakter, die Kernsubstanz dichter. Bei den zweikernigen Leberzellen ist dieser Wechsel der Kernstruktur deutlicher zu erkennen. Deshalb kann bei den verschiedenartigsten Störungen morphologisch sowohl im Kern wie im Plasmaglykogen der Rhythmus unterbrochen werden. Da bei der üblichen Untersuchung einzelner Leberschnitte beim Menschen unter normalen Bedingungen keine, unter besonderen Bedingungen nur ausnahmsweise einzelne Mitosen gesehen werden, so ist es verständlich, daß eine große Zahl verschiedener Untersucher die Leberzellen als Dauergebilde und das Leberläppchen als stabile Einheit betrachten. Die physiologische Regeneration soll ausschließlich amitotisch über die zweikernigen Zellen unter rhythmischer Volumenverdoppelung erfolgen. McMAHON (1933) wies nach, daß Mitosen mit einer gewissen Regelmäßigkeit in den normalen Leber vorkommen; in der nichtnormalen, vor allem bei degenerativen Prozessen, sogar recht häufig, selbst im hohen Greisenalter (eigene Beobachtung, Berlin, Pathologisches Institut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Greis, 102 Jahre, Bronchopneumonie nach Commissio cerebri; Mitose einer zentralen Leberzelle). Doch scheinen dies nicht nur beim Menschen vereinzelte Befunde zu sein. HOLMGRÉN (1936) sah Mitosen im peripheren Läppchenabschnitt bei 176 untersuchten Lebern erwachsener Ratten nur in 2 Fällen. So ist es verständlich, daß auch die widersprechendsten Angaben über Mitosen in der Leber von Maus, Ratte oder Kaninchen vorliegen. Doch dürfte nach den Untersuchungen von PFUHL (1939) und — durch diese angeregt — nach einer Reihe neuer Arbeiten^{124, 11, 185, 186, 187, 188, 78} feststehen, daß die Leberzellen durch Mitosen ersetzt werden. Damit gewinnt die Frage der Zellklassen^{72, 25} und die bisher kaum beachtete merkwürdige Erscheinung einer fortgesetzten Polyploidie der Leberzellen eine neue Bedeutung^{132, 4, 11, 185, 78}. Auch die mehrkernigen Leberzellen teilen sich mitotisch. Oft sind in einer Zelle 3 Metaphasen gleichzeitig zu erkennen^{185, 186}. Manchmal bilden zweikernige Zellen eine einzige große Spindel. Die Entstehung großer Kernklassen ist deshalb, wie PFUHL (1939) noch theoretisch vorausgesetzt, nicht von abortiven Mitosen oder Endomitosen abhängig. Es können diploide in tetraploide, tetraploide in oktoploide Chromosomensätze übergehen, ausschließlich über Mitosen, wobei es bemerkenswert, wenn auch noch nicht endgültig gesichert ist, daß, je größer die Chromosomenzahl, um so länger die Zeitspanne der Mitose ist. Dies würde erklären, warum Mitosen großer Kerne häufiger gesehen werden als die kleinerer Kerne. Die widersprechenden Angaben über die Häufigkeit der Mitosen erklären sich, wenn das Alter der untersuchten Leber berücksichtigt wird. Die Mitosefrequenz der älteren Leber ist so niedrig, daß sie nur bei ausgedehnten Zellzählungen sichtbar wird, die Mitosepotenz dagegen kann unter den verschiedensten Bedingungen beträchtlich ansteigen. TEIR (1948) konnte bei erwachsenen Ratten bis zu 25 Mitosen nachweisen, wenn Colchicin gleichzeitig mit einer Äther- oder Chloroformmarkose von $1\frac{1}{2}$ —2 min Dauer gegeben wurde. Nach Äthernarkose und gleichzeitiger lokaler Hautverbrennung konnte dieselbe Wirkung bereits früher⁸¹ gezeigt werden (Abb. 3). Dies ist bei Colchicin, Äther, Chloroform oder einer lokalen Hautverbrennung allein nicht der Fall. Eine ähnliche Beobachtung konnten LUSABOUGH und STOREY (1948) bei gleichzeitiger Behandlung älterer Menschen mit Chloroform und Urethan machen. Davon ausgehend stellten sie fest, daß Chloroform und Urethan, jedes für sich allein, nicht die Wirkung besitzen, die beide zusammen, selbst in gleicher Dosis, auf die Leber ausüben. Beim Kaninchen ist Urethan (400 mg je 1000 g Körpergewicht) auf Leber, Milz und

Darmschleimhaut wirkungslos. Chloroform ($0,2 \text{ cm}^3/1000 \text{ g}$) verursacht lediglich nach 18 Std eine Eosinophilie der zentralen Leberzellen, nach 36 Std eine zentrale Verfettung. Urethan und Chloroform zusammen rufen zwischen 18 und 54 Std eine zentrale Läppchennekrose hervor. Nach 18 Std setzt ein starker Lymphocytenzerfall ein, nach 36 Std die ersten Zeichen einer Atrophie der Lymphknoten. Hier zeigt sich der Übergang zu einer Gruppenreaktion, die in dem Augenblick einsetzt, in dem der Lymphocytensturz im Blut die Reaktion in Thymus, Lymphknoten und Milz anzeigt.

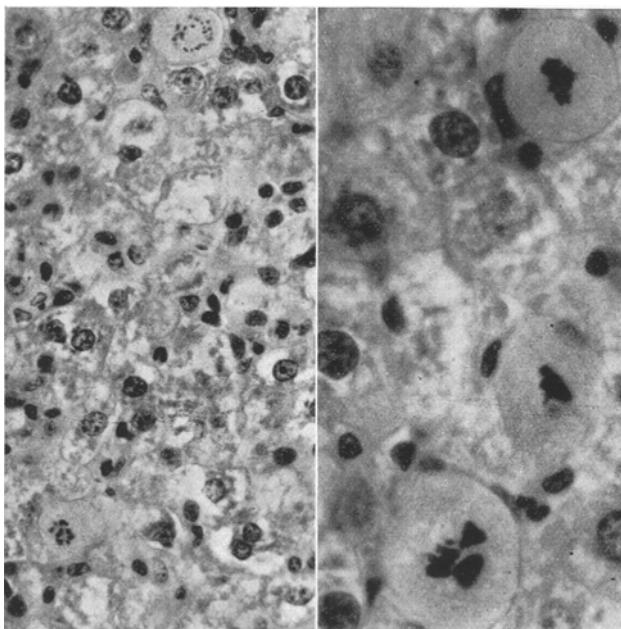


Abb. 3. Ratte. Leber 24 Std nach 5 min Äthernarkose und 5:5 mm großer Hautverbrennung, Colchicin-Acetonlösung 1% auf das Ohr, 12 Std später: Zerstreuungs- und Verklumpungsstörung der Mitosen gleichzeitig.

B. Einzelbestimmungen.

Die Einteilung in Ruhekern- und Spindelgifte bestimmte die Auswahl der hier benutzten Substanzen: Colchicin, Urethan, Hydrochinon. Der Typus eines Spindelgiftes ist einerseits Colchicin, andererseits Acenaphthen; beide verursachen morphologisch verschiedenartige Störungen der Karyokinese. So können bei stärkerer Konzentration sich die Chromosomen in der späten Metaphase verkürzen, teilweise oder ganz verkleben, auseinanderbrechen und unter verschiedenartigsten Zerfallsformen zugrunde gehen. Die spezifische Wirkung des Urethans ist abgesehen von der Beeinflussung der Mitose, vor allem mit Äthyl-Urethan + KCl_2 ¹²³ noch umstritten¹⁰⁵. Hydrochinon ist bisher als Mitosegift nur wenig bekannt.

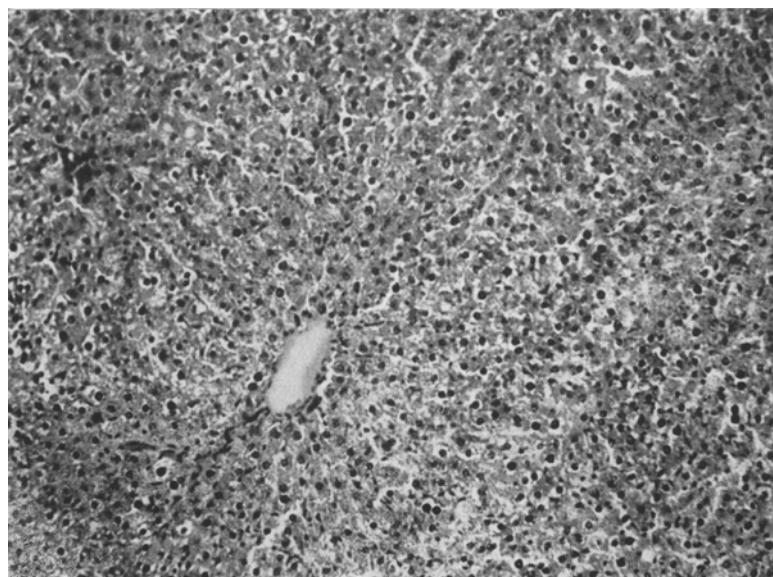
In den folgenden Abschnitten wird die Reaktion der Ruhekerne der Leber nach einer lokalen Hautverbrennung, nach Colchicin, Urethan und Hydrochinon zu bestimmen versucht und mit der gleichzeitigen Reaktion der Mitosen im kranialen Duodenum verglichen. Die Versuche wurden mit Tiergruppen, Ratte und Maus, gewöhnlich mit 4, häufig mit 8 Tieren für jeden Zeitpunkt durchgeführt, einzelne Versuche mehrfach wiederholt. Soweit Besonderheiten zu berücksichtigen sind, werden sie in den einzelnen Abschnitten angegeben.

1. Die Wirkung einer lokalen Hautverbrennung auf die Leber und die Mitosen im Duodenum.

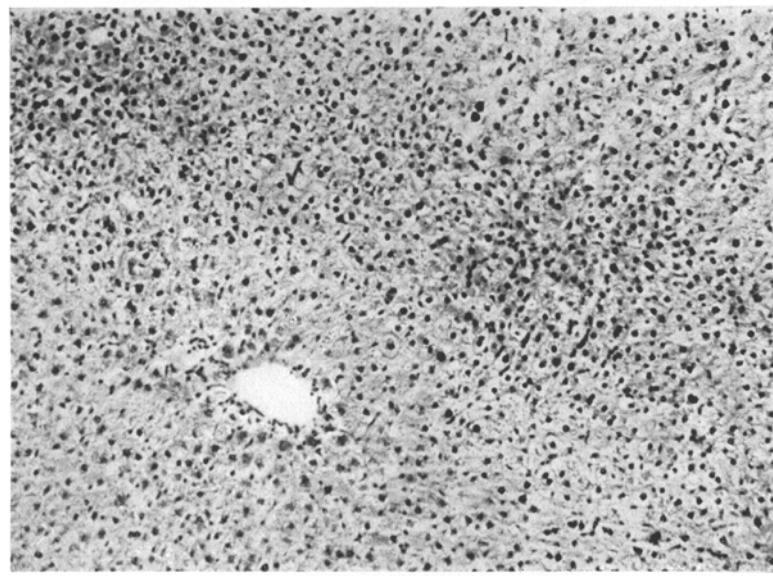
Der Ausgangspunkt zu diesen Untersuchungen war die Beobachtung unregelmäßiger Mitosen im Duodenum des Menschen nach Hautverbrennung. ZINCK (1940) sah in der Leber bei 24 Std alten Verbrennungen häufig Kernvergrößerungen, eingedellte Kernwand und Pyknose, in Spätfällen oft Doppel- und Mehrfachbildungen von Kernen. Diese Beobachtungen können an einem größeren Untersuchungsmaterial regelmäßig bestätigt werden.

a) *Die Leberzellkerne nach lokaler Hautverbrennung.* Nach experimenteller lokaler (1,0:1,0 cm großer) Hautverbrennung ist nach 8 Std eine gleichmäßige granuläre Schwellung des Plasmas festzustellen. Die Kerne sind etwas dichter, ihre Kontur schärfer. Besonders auffallend sind die Unterschiede in den zweikernigen Zellen. Häufig ist der eine Kern heller, das Kernkörperchen stärker randwärts verlagert und dichter, nicht selten die Kermasse spiraling und prophaseartig. Nur vereinzelt sind zweikernige Zellen mit größeren perinucleären hellen Höfen zu erkennen, die Kerne dann ungewöhnlich dicht. Diese perinucleären Höfe beherrschen 24 Std nach lokaler Hautverbrennung das Bild. Zu dieser Zeit sind die Unterschiede in den einzelnen Läppchenbezirken am stärksten. Die periportalen Gebiete sind noch in granulärer Schwellung, intermediately überwiegen die Pyknosekerne mit hellen Kernhöfen. Unregelmäßig angeordnete herd- oder streifenförmige Kollapsbezirke, wie sie ZINCK (1940) beim Menschen beschrieben hat, unterbrechen den Zusammenhang der Läppchen. Hier finden sich zahlreiche dunkle Leberzellen eingeschoben zwischen vollständig aufgeholteten Zellen. Nach 48 Std sind nur noch periportal einzelne Zellen stärker granuliert. Die übrigen sind fast gleichmäßig hell, die ungewöhnlich dichten Kerne von großen unregelmäßigen hellen Höfen umgeben und oft eingedellt. Seltener zeigen sich kleine Aussparungen der Kernsubstanz, ganz vereinzelt vollständig zerfallende Kerne. Häufig sind dagegen zweikernige Zellen mit kleinen dichten Kernen.

Zwischen 8—24 Std sind einzelne eosinophile Kugeln, nach 8 Std eine stärkere bald zurückgehende Leukocytose zu beobachten. Bis zu 48 Std konnte kein pericapillares Ödem festgestellt werden. Zwischen Plasma- und Kernveränderung besteht ein kontinuierlicher Übergang. Zuerst eine granuläre, dann eine hydrostatische Schwellung des Plasmas, wobei die Kernpyknose immer deutlicher wird. Die Kerne sind entrundet, oft eckig, teilweise spiraling aufgelöst, teilweise grobschollig. Häufig sind kleine Ein- oder Abschnürungen des Kernes, seltener mehr oder weniger große halbmondförmige Abspaltungen des Kernes. Wichtig erscheint die Berücksichtigung der zeitlichen Reihenfolge. Bis zu 8 Std nach lokaler Hautverbrennung sind nur einzelne Pyknosen bei zunehmender Plasmaschwellung zu



a



b

Abb. 4 a u. b. Ratte, Leber nach lokaler Hautverbrennung. a Nach 24 Std granuläre Schwellung, perinucleäre Räume und einzelne Pyknosen; b nach 48 Std hydropisch-vacuoläre Schwellung, Pyknosen, zahlreiche zweikernige Kleinkerne.

beobachten. Dann treten die ersten perinucleären Lichtungen auf, mit ihnen häufiger Pyknosen, die nach Zahl und Stärkegrad zunehmen, je deutlicher die hydrostatische Schwellung des Plasmas wird.

b) Die Mitosen im Duodenum nach lokaler Hautverbrennung. Zwischen Leber und Duodenum besteht ein grundsätzlicher Unterschied insofern, als Mitosen in der Leber der erwachsenen Ratte und Maus nur vereinzelt, im Duodenum dagegen regelmäßig vorkommen. Im kranialen Duodenum der Ratte kommen in jeder Krypten zwischen 2—3 Mitosen vor. Nicht immer läßt sich die Regelmäßigkeit

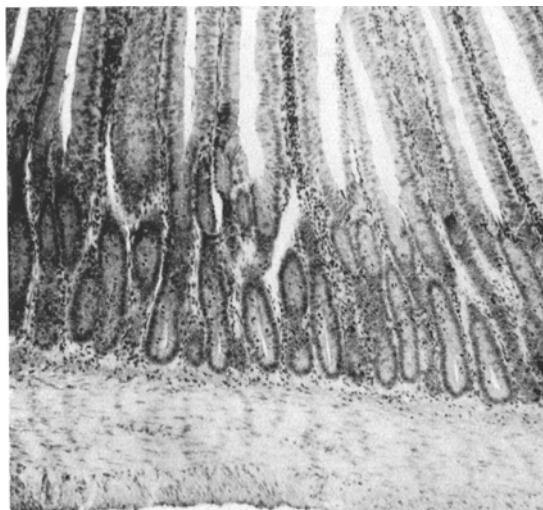


Abb. 5. Ratte. Duodenum. Mitosen in den LIEBERKÜHNSCHEN Krypten 24 Std nach lokaler Hautverbrennung (mit der Lupe betrachten!).

einzelner Phasen im Präparat sicher bestimmen. Doch ist, zahlreiche Schnitte vergleichend, nachzuweisen, daß ausschließlich regelhafte Formen vorliegen, sofern der Schnitt in der Zell- und Kernebene liegt. Nach lokaler (1,0:1,0 cm großer) Hautverbrennung steigt die Mitosenzahl an. Die mittlere Mitosenzahl der einzelnen Krypten schwankt 8 Std nach lokaler Hautverbrennung zwischen 6—8. Die erhöhte Mitosenzahl läßt sich nach der lokalen Hautverbrennung noch lange Zeit verfolgen. Noch nach 24 Std ist keine Abnahme festzustellen. Dies ist nicht nur in einzelnen Krypten, etwa nach einer starken Sekretionsphase, der Fall: Die erhöhte Mitosenzahl läßt sich in allen Krypten (Abb. 5) nachweisen. Nach 48 Std ist die Mitosenzahl der Krypten so abgesunken, daß teilweise mitosenfreie, selten Krypten mit höchstens 4 Mitosen zu beobachten sind.

Die Analyse der Mitoseformen zeigt nun, daß in jeder Krypten etwa 1—2 regelhafte Pro- und Metaphasen noch nachzuweisen sind. Die größere Zahl der Mitosen bilden teilweise auseinanderfallende, nur selten regelhafte gespindelte Metaphasen. Doch sind Spindelform oder Reste derselben noch zu erkennen. Einzelne verdickte oder verkürzte Chromosomen liegen außerhalb der Strahlung. Die späten Metaphasen sind am schwersten verändert, in der Anaphase sind die Chromosomen zu einer unregelmäßigen Masse verdichtet. Zur häufigsten Form gehören langgestreckte schraubenförmige Figuren mit verklebten Chromosomen in einem hellen Cytoplasma. Oft ist eine leichtere Einkerbung des Plasmas vorhanden. Manchmal

scheint das Cytoplasma sich zu trennen. Dann liegt die schraubenförmige Chromatinmasse am Rand der einen Zelle, die abgetrennte ist kernlos. So liegen häufig 8 Std nach lokaler Hautverbrennung nur vereinzelte, nach 24 Std zahlreiche punkt-fäden oder rundliche Chromatinreste im hellen homogenen Cytoplasma. Die häufigste Mitoseform nach lokaler Hautverbrennung ist demnach die späte Metaphase mit teilweise verklumpten Chromosomen, die Anaphase mit verdickten Chromosomen und die zerfallende Telophase. Zu keinem Zeitpunkt sind weitere auffällige Epithelveränderungen festzustellen. Auch die leukocytäre Infiltration ist im Zottenstroma wie in den übrigen Wandschichten nicht bemerkenswert stark.

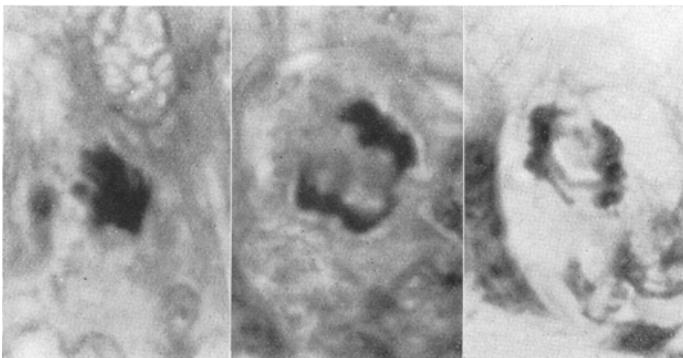


Abb. 6. Ratte. Duodenum. Mitoseformen 8—24 Std nach lokaler Hautverbrennung:
1. Metaphasestörung, 2. Chromosomenverklebung in der Metaphase, 3. zerfallende Telophase mit verklumpten Chromosomen.

2. Die Wirkung von Colchicin auf die Leber und die Mitosen im Duodenum.

a) Die Leberzellen unter Colchicineinwirkung. Über die Wirkung von Colchicin auf die Ruhekerne der Leber erwachsener Tiere liegen abgesehen von einigen kurzen Bemerkungen von RIES (1938) und einzelnen Befunden von HAMPERL (1946) bisher kaum Untersuchungen vor. In der Leber erwachsener Ratten sind ähnlich wie in der Leber des Menschen unter normalen Bedingungen regelmäßig Mitosen zu beobachten, wenn eine genügende Zahl von Leberzellen ausgezählt wird. Bei erwachsenen Tieren müssen 150 Gesichtsfelder untersucht werden, um soviele Mitosen zu sehen, daß eine zahlenmäßige Bewertung möglich ist¹⁶⁸. Die Leberzellen verlieren ihre Mitosepotenz in späteren Lebensperioden nicht, ihre Empfindlichkeit gegen Colchicin scheint gering zu sein. Bei erwachsenen Ratten (250—300 g) sind übereinstimmend mit neuen Untersuchungen von MISZURSKI und DOLJANSKI (1949) an 3 nacheinanderfolgenden Tagen je 0,4 mg Colchicin erforderlich, um zerfallende Mitosen in jedem Blickfeld sehen zu können. Sofern lediglich eine in der Gewebekultur als mitosehemmend festgestellte Colchicindosis einwirkt, bleiben die Ruhekerne bei einmaliger Einwirkung unbeeinflußt. Nur bei fortgesetzter Zufuhr treten stärkere Reaktionen auf. Da Colchicin nur langsam ausgeschieden wird, so kann dies auf einer Kumulation beruhen. Für die percutane Zufuhr dürfte dies zutreffen. Sobald eine stärkere Dosis zur Wirkung kommt, treten eindeutige Reaktionen an den Ruhekernen auf. Die Reaktion der Ruhekerne der Ratte auf Colchicin (0,125 mg/100 g) läßt sich in 2 Phasen einteilen. In der 1. Phase, bereits nach 8 Std deutlich, bis zu 24 Std reichend, ist zuerst eine periportal stärkere granuläre Schwellung der Leberzellen erkennbar. Nach 8 Std ist diese das erste Zeichen der eintretenden Reaktion. Zu diesem Zeitpunkt sind die intermediären und peripheren Abschnitte noch wenig verändert. Zwischen der

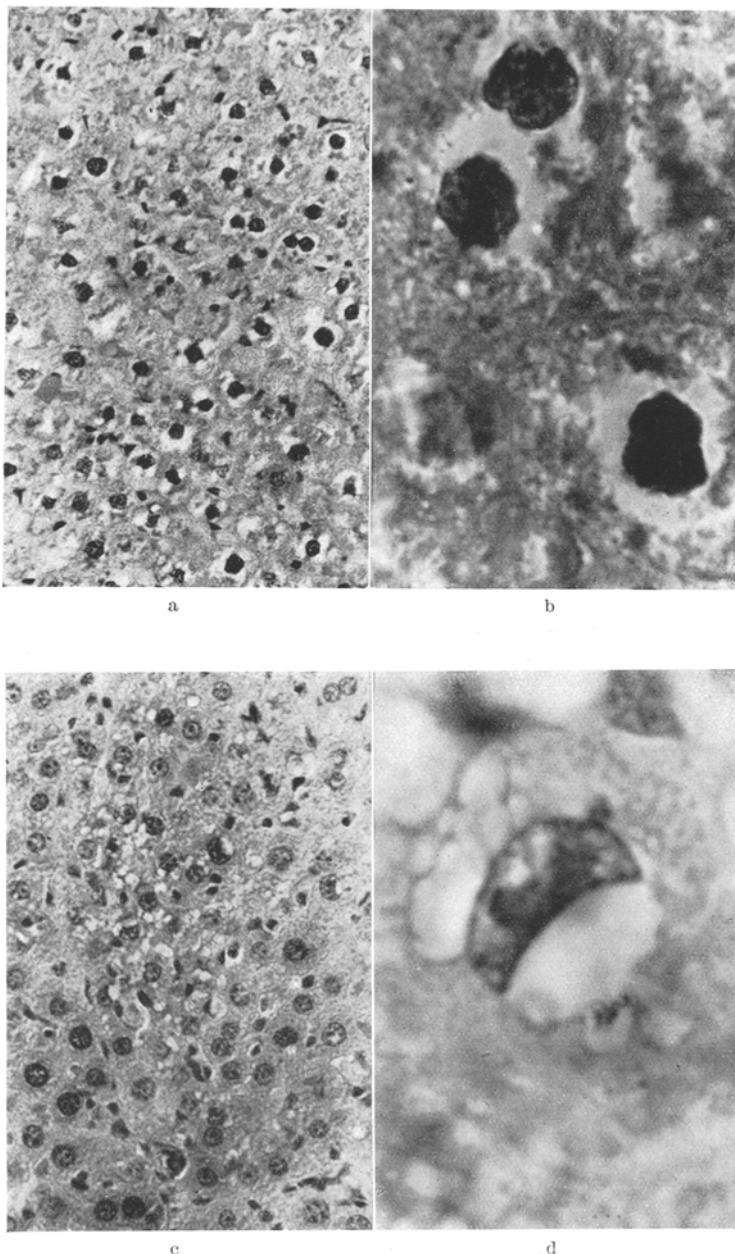


Abb. 7 a—d. Ratte. Leber nach 0,125 mg/100 g Colchicin. a und b: Nach 8 Std erste Phase der Colchicinwirkung auf die Ruhekerne, c und d zweite Phase mit Kernstückabsprengung, Kernvacuolen, in d am Vacuolenrand kleine Reste fadenförmiger Kernsubstanz.

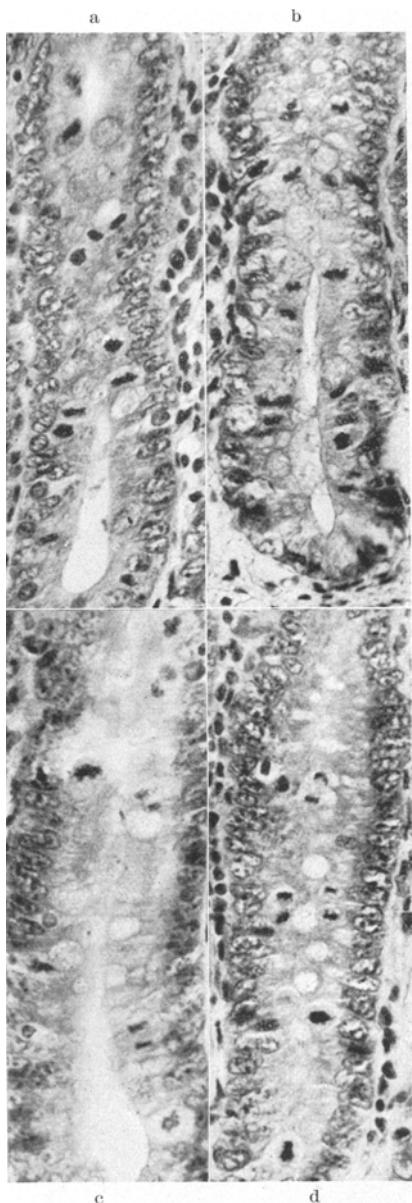


Abb. 8 a—d. Ratte. Duodenum nach 0,125 mg je 100 g Colchicin. a Nach 8 Std: Pro- und Metaphasenblockade, b nach 24 Std höchste Zahl blockierter Mitosen, Pyknomitosen, keine Spindelbildung, Mitosenzerfall; c nach 48 Std niedrigste Mitosenzahl, weitgehender Zerfall, nur blockierte Metaphasen; d nach 72 Std: Pyknomitosen in Metaphase, wieder Spindelbildung.

8. und 24. Std zeigt sich dann eine gleichmäßige granuläre Schwellung der Leberzellen. Zugleich werden um die Kerne helle Höfe erkennbar. Die Kerne werden dichter, oft eckiger, zeigen unregelmäßige Einschnürungen, schließlich erscheinen scharfrandige Vacuolen am Kernrand. In der 2. Phase tritt dann, sofern eine einmalige Reaktion ausgelöst wird, eine schnelle Rückbildung ein. Nur einzelne scharf umschriebene Bezirke, in denen teilweise innerhalb der Kerne, teilweise am Kernrand scharfrandige Vacuolen vorkommen, sind noch sichtbar. Diese Zellen sind, im Gegensatz zu den Zellen mit normalen Kernen, etwas größer, heller und enthalten fettfreie, mehr oder weniger scharf begrenzte, häufig konfluierende Vacuolen. Die Kerne sind teilweise eingedellt oder zeigen sektorenförmige Abspaltungen der Kernsubstanz oft sehr unterschiedlicher Form. Eine der häufigsten Formen ist die halbmond- oder sichelförmige Kernform. Hier ist die oft noch deutliche punkt- oder fadenförmige Kernsubstanz in der kernnahen Vacuole zu erkennen.

b) *Die Duodenummitosen unter Colchicinwirkung.* Die Mitosen im Duodenum wurden bisher nur wenig beachtet, obwohl bereits LUDFORD (1936) bemerkte, daß unter Colchicin die Kryptenlumina mit fixierten Mitosen angefüllt sind. Die erste sichtbare Reaktion ist nach 4 Std (nach 0,125 mg/100 g) sowohl an den tiefen wie seitlichen Kryptenzellen zu erkennen. Die Gesamtzahl der Mitosen ist, verglichen mit der normalen Mitosezahl, annähernd verdoppelt. Die Zahlenschwankungen sind bei einzelnen Tieren nur gering. Der mittlere Wert des ganzen Querschnitts schwankt nach 8 Std zwischen 120—140 Mitosen. Hier von fällt der größere Teil auf Pro- und Metaphasen. Die Anaphasen sind nur wenig, die Rekonstruktionsphasen noch nicht gestört, aber offenbar fixiert, da ihre Zahl beträchtlich die normalen Ana- und Rekonstruktions-

phasen überschreitet. Die übliche Metaphaseform ist kaum erkennbar. Während nach 4 Std bereits die Metaphasen unregelmäßiger erscheinen, häufig zerfallende oder außerhalb der Spindelfaserung liegende verdickte Chromosomen zu erkennen sind, so ist zu dieser Zeit die Spindel regelmäßig noch erkennbar. Nach 8 Std ist keine Spindel mehr erkennbar. Zugleich sind kaum noch regelhafte Metaphaseformen zu beobachten. Die größere Zahl der Metaphasen zeigt jetzt das charakteristische Bild der blockierten Colchicinmitose. Die Gesamtzahl ist wesentlich angestiegen. Nach 24 Std sind in allen Abschnitten der Krypten kaum noch Unterschiede in den einzelnen Mitosephasen erkennbar. Bis zu 72 Std nach der mitosehemmenden Wirkung ist in keiner Krypten eine regelhafte Mitose zu beobachten. Dabei ist zugleich festzustellen, daß alle Mitosen außerhalb der Reihe der Ruhekerne liegen. Das Karyoplasma der Ruhekerne ist heller, das exzentrische Kernkörperchen dichter, vereinzelt acidophil. In der Lichtung der Krypten sind nur selten abgestoßene Zellen zu beobachten, an der Spitze der Krypten kein stärkerer Zellbelag. Nach 8 Std ist eine auf die basalen Kryptenabschnitte und das Zottengstroma beschränkte Leukocytose festzustellen. Nach 72 Std ist ein starker Abfall in der Mitosenzahl eingetreten. Die Leukocytose geht gleichzeitig zurück. Trotzdem sind zu dieser Zeit noch zahlreiche blockierte Metaphasen erkennbar, zugleich aber regelmäßige Metaphasen mit erhaltener Spindel.

3. Die Wirkung von Äthylurethan auf die Leber und die Mitosen im Duodenum.

Durch Urethan sollen entsprechend seiner verschiedenartigen Angriffspunkte in der Zelle³⁸ auch morphologisch unterschiedliche Zellveränderungen möglich, die Mitosestörung nur eine Folgeerscheinung einer primären Ruhekernschädigung sein. Die unterschiedliche Empfindlichkeit einzelner Zellarten gegen Urethan, die elektive Empfindlichkeit der Leukämiezellen, der Leukocyten einzelner Tierarten, etwa der Katze¹¹⁹ sprechen eher gegen als für eine spezifische Kernwirkung. Oxydasepositive Leukämiezellen sind sensibler als oxydasenegative. Das Wachstum des Ascitestumors der Maus ist mit Urethan nur kurzfristig aufzuhalten⁶⁰. Eine unmittelbare Beeinflussung des Nucleinsäurestoffwechsels ist kaum wahrscheinlich. Dagegen erscheint die nach Urethanbehandlung gesunder Menschen beobachtete Lymphopenie im Hinblick auf die Alarmreaktion bemerkenswert¹⁶⁵.

a) Die Urethanwirkung auf die Leberkerne. Nach 0,03 g/20,0 g Urethan ist nach 24 Std bei der Maus neben einzelnen dichten und mehr polygonalen acidophilen Zellen mit homogenen Kernen eine gleichmäßige granuläre Schwellung der Zellen zu beobachten. Die Kerne der interstitiellen — pericapillären Leukocyten sind teilweise übersegmentiert, teilweise pyknotisiert. Häufiger erscheinen Pyknosen der KUPFFERSchen Zellen und der lympholeukocytären interstitiellen Infiltrate, ähnlich wie nach Colchicin, allerdings mit dem Unterschied, daß vorwiegend homogene Pyknosen zu erkennen sind. Die Kerne der Leberzellen lassen sich in 2 Formen einteilen. Die eine Kernform, etwas größer — bei zweikernigen deutlich zu erkennen — zeigt ein leicht acidophil-gefärbtes Karyoplasma, aus dem die stärker konturierte prophaseartige Kernsubstanz sich herauswölbt. Die 2. Form ist etwas dichter, wenn auch, im Gegensatz zur normalen Kernform, in ihrem Karyoplasma etwas heller. Der Kern ist scharf begrenzt und deutlich ruhekernartig. Nach 48 Std ist dagegen eine vollkommene Veränderung eingetreten. Während zuerst nur eine

starke granuläre Schwellung des Plasmas zu beobachten war, ist jetzt unter Zunahme abgelöster, polygonaler oder teilweise runder Zellen mit kleinen exzentrischen und dichten Kernen das Plasma flockiger und vacuolig. Die nach 24 Std deutliche prophaseartige Kernform ist nicht mehr sichtbar. Dagegen sind entsprechend der Zahl der prophaseartigen Kerne nach 24 Std ausgesprochene Pyknosen in entrundeten Zellen aufgetreten, wobei der größere Teil homogen, von einem hellen Hof umgeben, im Zentrum der Zelle liegt. Nur ein kleinerer Teil zeigt den bekannten punkt- und schollenförmigen Zerfall. Wie weit die hier benutzte Dosis toxisch war, läßt sich schwer entscheiden. Obwohl nach 0,3 g/20,0 g Urethan alle Mäuse zwischen 8—9 Std in Narkose lagen, unterschieden sie sich unmittelbar darauf äußerlich nicht von den Kontrollen, histologisch in bezug auf die Leber lediglich durch die granuläre Schwellung und die Prophaseform der Leberkerne.

b) Die Urethanwirkung auf das Duodenum. Mit einer Urethandosis bis 0,01 g/20,0 g — die auf den Ascitestumor der Maus mitosehemmend wirken soll — sind die Mitosen im Duodenum nicht beeinflußbar. Die erste Wirkung ist bei 0,03 g an der größeren Zahl der Metaphasen zu erkennen. Zwischen der Wirkung einer entsprechenden Colchicindosis besteht insofern ein Unterschied, als bei Colchicin fast ausschließlich Metaphasen, bei Urethan nach 24 Std noch zahlreiche Telo- und Anaphasen zu beobachten sind. Bei 0,03 g/20,0 g sind nach 24 Std keine regelhaften Metaphasen, dagegen zahlreiche Pyknomitosen, die sich kaum von denen nach Colchicin unterscheiden, zu erkennen. Neben diesen Pyknomitosen vom Metaphasentypus ist aber bereits nach dieser Urethandosis eine größere Zahl zunächst eigenartig erscheinender Pyknosen zu beobachten. Diese treten bei steigender Urethandosis deutlicher hervor. Bei 0,1 g/20,0 g sind kaum karyoklastische Mitosen, sondern fast ausschließlich diese Pyknosen erkennbar. Die vergleichende Beobachtung ihrer einzelnen Phasen bei verschiedenen hoher Urethandosis und zu verschiedenen Zeiten zeigt, daß zunächst der Kern der Cylinderzelle sich abrundet, größer und heller wird, zugleich erscheint das feiner granulierte Plasma leuchtend acidophil. Der Kern nimmt offenbar schnell zu. Der innere Kernrand zeigt einen Kranz dichter basophiler Körper. Schließlich ist die Kernwand nicht mehr sichtbar und innerhalb eines hellen unscharf begrenzten zentralen Zellraumes liegt eine mehr oder weniger dichte acidophile Kugel mit kleinen oft bizarren Formen basophiler Körper. Diese in ihrer Entwicklung einheitliche Pyknoseform kann in ihrem Endbild ungewöhnlich wechselseitig sein.

4. Die Wirkung von Hydrochinon auf die Leber und die Mitosen im Duodenum.

Nach den Untersuchungen von ZYLBERSZAC (1939), DUSTIN jr. (1947), PARMENTIER und DUSTIN jr. (1948) — die in mehrfacher Beziehung einer Ergänzung bedürfen — ist nach Hydrochinon innerhalb kurzer Zeit ein starker Pyknoseeffekt im Duodenum zu erkennen. Nach DUSTIN jr. (1947) ist 4 Std nach 0,25 mg Hydrochinon subcutan die Wirkung am stärksten. Die Dosis ist ungewöhnlich hoch. Bei 0,05 bis 0,1 mg/g Hydrochinon — eigene Untersuchungen — ist noch keine Wirkung zu beobachten. Bei 0,125 mg/g Hydrochinon subcutan setzt ein starker Erregungszustand („Laufkampf“) der Maus ein. Die Erregung ist bei dieser Dosis nur kurzfristig. Bei 0,15 mg/g bis 0,175 mg/g hält die Erregung länger an, bei 0,2 mg/g verenden zahlreiche Mäuse zwischen 5—10 min (DL 50 = 0,25 mg/g Hydrochinon). Der Pyknose-

effekt im Duodenum ist offenbar mit diesem Erregungszustand verbunden und unmittelbar darauf erkennbar. In der Leber sind dann bereits stärkere Zell- und geringfügige Kernveränderungen festzustellen.

a) *Die Wirkung von Hydrochinon auf die Leber.* Die Leberzellen sind 30 min nach 0,2 mg/g Hydrochinon vergrößert und stärker gekörnt. Die vergrößerten Zellen sind durch zahlreiche kleine Vacuolen siebartig durchlöchert. Häufig liegen am Kernrand oder an der äußeren Zellgrenze größere scharfrändige Vacuolen mit

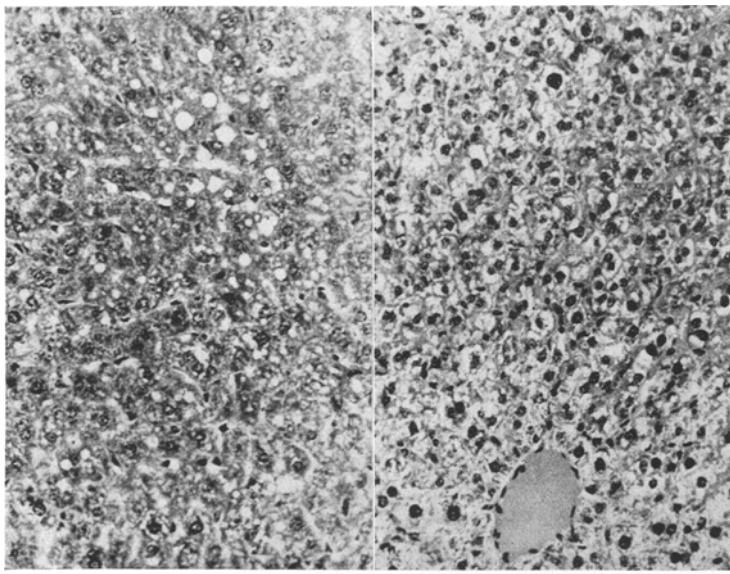


Abb. 9 a u. b. Maus. Leber. a 5 Std nach 0,15 mg Hydrochinon mit granulär-vacuoliger Schwellung, b 48 Std nach 0,15 mg Hydrochinon: Pyknoseeffekt.

schwach acidophilen Einschlüssen. Die Kerne sind zu dieser Zeit etwas heller, einzelne geblätzt, das grobkörnigere Chromatin mit acidophilen Körnchen durchsetzt. Nach 2 Std 30 min sind die scharfrändigen kleinen Vacuolen nicht mehr zu beobachten. Dagegen erscheint ein Teil der Zellen stark aufgetrieben, teilweise blasenförmig, mit homogenen kugelförmigen acidophil granulierten Kernen. Der größere Teil der Leberzellen ist dunkler und abgeeeckt, die Kerne acidophil granuliert. Zwischen diesen 2 Zellgruppen finden sich einzelne mehr polygonale Leberzellen mit teilweise bröcklig zerfallenden oder zweikernigen Zellen mit kaum noch sichtbaren oft nur schattenhaften geschrumpften Kernen. Nur selten finden sich große Zellen mit zerfallender Kernsubstanz. In allen Abschnitten keine Mitosen oder Pyknotosen. Nach 5 Std sind in einzelnen scharf umschriebenen Bezirken — ähnlich wie nach Colchicin — kernnahe scharfrändige Vacuolen deutlich. Der größere Teil der Kerne ist dichter und größer, häufig zeigen sich eingeschnürte oder bizarr geformte Kerne. Zwischen diesen Zellgruppen liegen große kernlose Zellen mit aufgetriebenem stark gekörntem Plasma und, eingeschlossen in diese Zellen, einzelne Leuko- oder häufiger Erythrocyten. Nach 10 Std sind die umschriebenen Zellbezirke mit kernnahen Vacuolen und halbmond- bis sichelförmigen Kernen unverändert. Häufiger erscheinen jetzt übergroße teilweise polymorphe

Leberkerne. In den Sternzellen fallen größere basophile Körner auf. Neben diesen nur wenige kernlose oder Zellen mit weitgehend zerfallenden Kernen. Bemerkenswert sind nach 10 Std die prophaseartigen Strukturen zweikerniger Zellen, einzelne vollständige Prophasen und — ganz vereinzelt — regelhafte Metaphasen. Nach 24 Std ist bei stärkerer interstitieller Leukocytose das Zell- und Kernbild gleichmäßiger. Die Reticulumzellen enthalten neben einzelnen grobkörnigen basophilen oft dichte eosinophile Granula. Neben zwei- und mehrkernigen Zellen mit eingeschlossenen Leukocyten sind nach 24 Std häufig regelhafte Metaphasen. Die

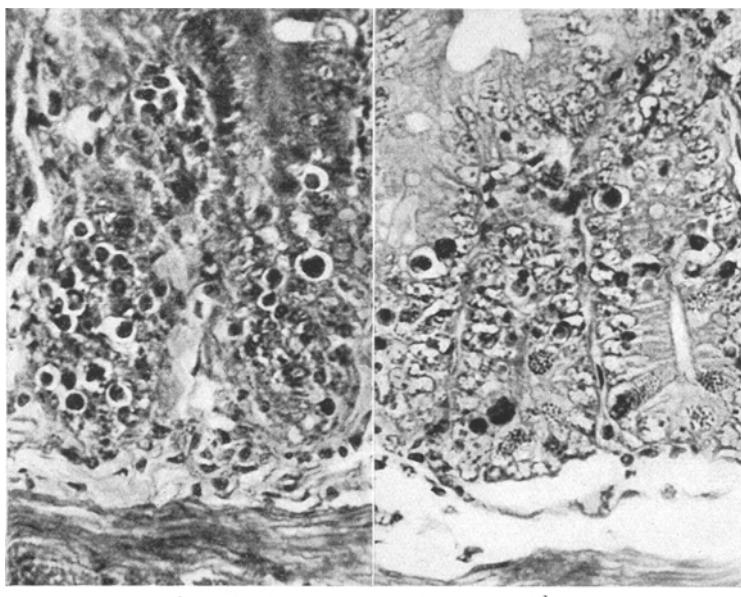


Abb. 10 a u. b. Maus. Duodenum a 2 Std nach 0,15 mg Hydrochinon: Kugelpyknosen; b nach 4 Std: Kugelpyknosen, hydropische Schwellung, Kernvacuolen.

innerhalb kürzerer Zeit nach der Hydrochinonreizung sichtbare große Leberzelle mit zahlreichen kleinen Vacuolen ist nicht mehr vorhanden. Nur die umschriebenen Bezirke mit ihren kernnahen scharfrändigen Vacuolen sind auch nach 24 Std noch zu beobachten. Ein gewisser Wechsel, scheinbar im Gegensatz zu den unmittelbar nach der Hydrochinonwirkung aufgetretenen Leberveränderungen, ist nach 48 Std festzustellen. Die jetzt deutliche hydropisch-vacuolige Reaktion mit Kernpyknosen ist kaum zu unterscheiden von dem Zustand der Leber 48 Std nach lokaler Hautverbrennung.

b) *Die Mitosen im Duodenum nach Hydrochinon.* Nach 0,25 mg/g Hydrochinon — Tod nach heftiger Erregung zwischen 5—15 min (im „Laufkrampf“) — ist die Mitosezahl nicht erhöht. Auffallend an den noch regelhaften Mitosen ist die homogenere Struktur des Teilungsplasmas, die schwache acidophile Granulation um das dichte Spindelgebiet. Die Ruhekerne enthalten, soweit sie heller und aufgetrieben erscheinen — bei einzelnen Tieren unterschiedlich, oft aber sehr ausgedehnt — kleine acidophile Kugeln. Nach 2 Std 30 min bei 0,175 mg/g Hydrochinon fallen zunächst in den Krypten die großen PANETHSchen Zellen auf, deren grobe acidophile Körner sehr dicht in der Kryptenlichtung liegen. Die Mitosen sind weit-

gehend zerfallen und nur an einzelnen verklumpten Formen noch erkennbar. Die basalen Abschnitte einschließlich der PANETHSchen Zellen sind immer stärker als die höheren befallen. Nicht selten ist in der ganzen Krypte kein annähernd erhaltenen Kern. Nur einzelne liegen noch in der alten Ruhekernreihe. Ähnlich wie unmittelbar nach der Hydrochinonregung sind blasenförmig aufgetriebene oder langgestreckte Zellkerne außerhalb der basalen Reihe mit großen Kernvacuolen zu erkennen. Oft liegt die Vacuole unmittelbar der Kryptenlichtung an, oft ist der sonst helle Kern nicht mehr gegen das Plasma abzugrenzen, sondern bildet, in einzelne Bruchstücke aufgelöst, ein Trümmerfeld baso-acidophiler Körper. Sobald in dem hellen, nur aus großen Vacuolen bestehenden Plasma, ein Hof um den Kern erscheint, ist dieser ausschließlich eine dichte Kugel mit kreis-halbmond- oder punktförmig eingeschlossener basophiler Substanz. Auch im Zottenstroma zeigen sich zahlreiche Pyknosen. Die Lichtung der Krypten ist teilweise oder ganz mit zylinderartigen Kern- und Plasmamassen ausgefüllt. Ähnliche Massen, nur stärker aufgelockert, liegen über den breiten Zottenspitzen. Häufig liegen innerhalb der großen basophilen Kryptenvacuolen dichte maulbeerartige rote Kugeln. So schnell und heftig diese Reaktion auch einsetzt, so kurzfristig scheint sie zu sein. Denn nach 5 Std sind lediglich in den basalen Kryptenabschnitten acidophile Kugeln mit eingeschlossenen Kernresten zu erkennen. Diese liegen ausschließlich innerhalb großer zentraler Hohlräume. Der größere Teil der Kryptenlichtungen enthält nur einzelne dieser Kugeln. Die Zotten sind schmal, über den Zotten keine Kern- oder zerfallende Plasmamassen. Die Ruherkerne des Cylinderepithels sind wieder in regelhafter Reihe geordnet. Neben den eingeschlossenen oder in die Lichtung abgestoßenen Kugeln sind jetzt zahlreiche Mitosen zu beobachten, von denen einzelne, ähnlich wie nach Colchicin, zerfallen, während der größere Teil regelhafte Formen erkennen lässt. Nach 10 Std sind nur noch ganz vereinzelt acidophile Kugeln in den basalen Kryptenzellen festzustellen. Die Zahl der regelhaften Mitosen ist ungewöhnlich groß, in jeder Krypte zwischen 8—12, in allen Phasen vorkommend. Nach 24 Std ist, abgesehen von der immer noch etwas höheren Mitosenzahl, zwischen 3—5 in jeder Krypten, kein Unterschied zu Kontrolltieren festzustellen.

In diesen Beobachtungen ging es wesentlich um 2 Punkte: Die Mitosen des Duodenums sollten mit den Pyknosen der Leber verglichen werden, wobei es darauf ankam, den Zustand der Leberkerne in dem Augenblick, in dem die ersten Mitosestörungen im Duodenum auftreten, zu erfassen; weitere gleichzeitige Reaktionen, etwa im lymphatischen System, sollten dabei möglichst vermieden werden. Die angewandten Kern giftmengen wurden deshalb niedrig gehalten. Schon dadurch unterscheiden sich diese Untersuchungen von fast allen vorausgegangenen, auch von denen von MISZURSKI und DOLJANSKI (1949), die große Colchicinmengen benutzten, in der Absicht, ihre Wirkung auf die Leberzellen und deren Mitosen zu bestimmen. Nach einer einzigen Colchicindosis beobachteten sie nur normale Mitosen (bei nicht ausgewachsenen Ratten, wie aus der Tabelle, nicht aus dem Text hervorgeht), bei mehrmaliger Colchicineinwirkung traten schwere Mitosestörungen mit Riesen- und Mehrfachkernen auf. Die erste Reaktion wird als spezifisch, die zweite als unspezifisch bezeichnet. Nach PALLETTA und COWDRY (1942) sind 2 Formen der Colchicinmitose zu unterscheiden: Zerstreuungs- und Verklumpungshemmung (dispersed and

condensed arrest). Der Zerstreuungstypus soll charakteristisch sein für die Leber nach mehrfacher Colchicineinwirkung¹¹⁸. Doch sind derartige Mitosestörungen der Leberzellen schon bekannt gewesen, bevor Colchicin als Mitosegift erkannt worden war. Neben Riesen- und vielkernigen Leberzellen beobachteten DOBERSTEIN und WALKIEWICZ (1933) Streuungsmitosen bei der chronischen Lupinose des Kaninchens. Die Zerstreuungshemmung ist keine spezifische Reaktion der Leberkerne auf die erste Colchicineinwirkung. Dies geht schon aus Abb. 3 hervor. Hier kommen beide Formen unmittelbar nebeneinander vor. Doch ist im Duodenum fast ausschließlich der zweite Typus zu beobachten. Die erste Colchicinwirkung ist im Duodenum nach 4 Std daran zu erkennen, daß größtenteils Pro- Ana- und Telophasen regelhaft, die Metaphasen keine Spindelfaserung mehr besitzen. Nach 8 Std ist dies besonders deutlich. Jetzt sind nur noch Mitosen vom zweiten Typus (condensed arrest) festzustellen. Wie diese langsame Wirkung zustande kommt, ist noch nicht geklärt, doch scheint LÉTRÉ einen Kreislauf des Colchicins anzunehmen⁹⁵. Nach seiner Ausscheidung durch die Leber könnte tatsächlich ein Teil wieder aus dem Darm aufgenommen werden. Die langanhaltende Wirkung wäre dadurch verständlich. So sind auch zwischen 24—48 Std nach einer Einzeldosis keine Regelmitosen vorhanden. Nach 48 Std finden sich überhaupt nur noch wenige Mitosen. Erst nach 72 Std übersteigt langsam die Zahl der Regelmitosen die der gestoppten. Jetzt sind unmittelbar nebeneinander Metaphasen mit Spindelfasern und dichte verklumpte Mitosen zu erkennen. Bei der Colchicinvergiftung des Menschen ist dies — wie noch zu zeigen sein wird — noch nach 8 Tagen zu beobachten. Es fällt schwer, anzunehmen, daß derartig große Unterschiede in der Colchicinkonzentration in einem einzelnen Kryptenraum, von Zelle zu Zelle wechselnd, bestehen sollen. Zunächst ist nach einer einzigen Colchicindosis zwischen 8—24 Std eine so starke Hemmung der Mitosen eingetreten, daß in dieser Zeit keine Gipfel- und Tiefpunkte, wie sie für den Cyclus der Mitosen kennzeichnend sind, festgestellt werden können. Am deutlichsten ist dies nach 48 Std. Die Mitosezahl ist dann so abgesunken, daß, abgesehen von einzelnen verklumpten Mitoseformen, keine weiteren mehr vorhanden sind. Dann nimmt die Zahl normaler Mitosen steigend zu. Neben diesen sind aber immer noch einzelne verklumpte Formen zu erkennen. Der Cyclus beginnt nach 72 Std wieder deutlich zu werden. Wieweit dies auf einer fallenden Colchicinkonzentration beruht, sei dahingestellt, doch wäre zu berücksichtigen, daß nach einer vollkommenen Mitoseblockierung durch Colchicin der Cyclus wieder einsetzt, wenn für die nunmehr steigende Mitosenzahl die noch vorhandene Colchicinkonzentration zur vollkommenen Blockade nicht mehr ausreicht. So sehr dies auch für die Gewebekultur zutreffen kann, so

unwahrscheinlich erscheint die Mitoseblockade im Duodenum als reziproker Ausdruck der Colchicinkonzentration. Denn derselbe Vorgang ist nicht nur bei Colchicin zu beobachten, sondern ebenso bei einem so unspezifischen Reiz, wie ihn eine lokale Hautverbrennung darstellt. Wenn nach geringfügiger lokaler Hautverbrennung ein bestimmtes Eiweißzerfallsgift zur Wirkung kommen würde, so ist es kaum wahrscheinlich, daß diese hypothetische und bisher nicht nachgewiesene Substanz^{147, 190} ein Spindelgift wäre. Außerdem wäre die Wirkung dieser Substanz sehr zeitgebunden. Colchicin hat bekanntlich eine lange Latenzzeit. Was in dieser Zeit geschieht, ist unbekannt, wenn der Kreislauf, Colchicinausscheidung durch die Leber, Wiederaufnahme durch den Darm, unberücksichtigt bleibt. Zwischen dem Zeitpunkt der Colchicingabe und dem Eintritt der Mitosewirkung sind einheitliche Reaktionen an Thymus, Lymph-Milz- und Sekundärfollikel des Darmes festzustellen. Das erste Zeichen ist eine helle Schwellung der zentralen Reticulumzellen. Sobald diese vorhanden ist, zeigt sich gleichzeitig die karyoklastische Krise des Duodenums. Bei einer Colchicindosis, die keine Follikelschwellung hervorruft, bleiben die Mitosen und ihr Rhythmus im Duodenum unbeeinflußt. Bei einer stärkeren Colchicindosis folgt der zentralen Follikelschwellung eine Pyknose der Reticulumkerne und der Lymphocyten, zunächst der zentralen Follikelabschnitte, schließlich der des ganzen Follikels. Zu dieser Zeit hat die Mitosenkrise im Duodenum ihren Höhepunkt überschritten. Somit geht die karyoklastische Krise im Duodenum dem Kern- und Lymphocytenzerfall des Follikels voraus, setzt aber nur ein, wenn die Follikelschwellung bereits deutlich erkennbar ist. Dies ist nicht nur nach Colchicin, sondern ebenso nach lokaler Hautverbrennung zu beobachten. Zwischen einer mitosehemmenden Colchicindosis und ihrer Reaktion im Follikelsystem bestehen nur Gradunterschiede. Gewöhnlich ist die Follikelreaktion nach lokaler Hautverbrennung etwas schwächer. Entsprechend scheint auch die Mitosenkrise im Duodenum weniger intensiv und zugleich kurzfristiger zu sein. Wenn die Schwellung der Lymphfollikel nach lokaler Hautverbrennung als erster Ausdruck der Alarmreaktion angesehen wird — wie noch gezeigt wird — so könnten dieselben Reaktionen nach langer Colchicinlatenzzeit ebenso aufgefaßt werden. Dies ist zunächst festzuhalten. Colchicin ist in der Gewebekultur ein spezifisches Mitosegift. Doch wäre daran zu denken, daß der größere Teil der Mitosegifte, die nicht direkt, in der Gewebekultur, sondern nur im Organismus wirksam sind — Promitosegifte nach LETTRÉ (1946) — über die Alarmreaktion wirksam wird. Die Mitosewirkung des Colchicins wäre dann spezifisch, wenn gleichzeitig keine weiteren Reaktionen zu beobachten sind. Für die Mitosehemmung im Duodenum trifft dies nicht zu. Hier ist nur dann eine karyoklastische Krise auszulösen, wenn gleichzeitig

in Thymus, Lymphknoten und Milz eindeutige Reaktionen auftreten. Dasselbe gilt — innerhalb gewisser Einschränkungen — auch für Urethan. Bei einer Urethamenge, bei der in den Sekundärfollikeln eine Schwellung der zentralen Abschnitte zu beobachten ist, unterscheiden sich die Mitosen nicht von denen nach Colchicin. Bei großen Urethangaben sind neben den zerfallenden Metaphasen zahlreiche kugelförmige acidophile Pyknosen zu unterscheiden. Hier ist ein deutlicher Unterschied zu Colchicin festzustellen. Noch deutlicher ist dieser Wechsel zwischen Mitosehemmung, Zerstreuungsmetaphase und Pyknomitose bis zur kugelförmigen Pykrose unter Hydrochinon. Nach 0,125 mg/g Hydrochinon, bei größeren Hydrochinondosen bereits nach 10 min, enthalten die Kerne mehrfache acidophile Kugeln und gleichzeitig große Vacuolen. Dies ist nur bei Zellen mit hydropischer Schwellung festzustellen. Auch die Mitosen, unmittelbar nach dem Erregungszustand noch regelhaft, sind verändert. Das Spindelgebiet ist dichter und acidophil. Bereits unmittelbar nach der Hydrochinonerregung sind die Ruhekerne des Duodenums oft langgestreckt, mit Vacuolen oder kleinen acidophilen Kugeln durchsetzt und teilweise so stark aufgetrieben, daß die Kernsubstanz nur noch punktförmig am Rand des großen blasenförmigen Kernes abgelagert ist. Aus diesen Kernen bilden sich dann typische Kugelpyknosen. Schon die Zahl der Kugelpyknosen, nach 2 Std in fast allen Zellen einer Krypten, belegt, daß es sich nicht um pyknotisierte Mitosen handeln kann. PARMENTIER und DUSTIN jr. (1948) nehmen vor der Kernzerstörung eine progressive Zunahme arretierter Mitosen an. Die Annahme trifft nicht zu. Die Ruhekernstörung erfolgt in der Art einer besonders intensiven ballonierenden Degeneration. Die gleichzeitig ablaufenden Mitosen werden, ohne daß ihre Zahl ansteigt, durch die zunehmende acidophile Granulation des Spindelgebietes zunächst verklumpt, stärker als nach Colchicin, schließlich sind nur noch typische Pyknomitosen erkennbar. Eine Zunahme der Mitosen kann schon deshalb nicht erfolgen, weil praktisch alle Kerne der Krypten nach 2 Std so beteiligt sind, daß Mitosen nicht mehr möglich erscheinen. So sind auch die ersten Mitosen frühestens 5 Std nach Hydrochinon zu erkennen. In diesem Zeitpunkt sind die Kugelpyknosen ebenso wie die Pyknomitosen bereits so zurückgegangen, daß sie nur in einzelnen Krypten noch vermehrt vorkommen. Später verschwinden sie ganz, schon nach 8 Std, im Gegensatz zu Colchicin, bei dem die Wirkung erst nach 8 Std deutlich wird. Dieser Unterschied ist besonders hervorzuheben. So intensiv und schnell die Hydrochininwirkung im Duodenum einsetzt, so vollkommen geht sie innerhalb kurzer Zeit zurück. Während dieser Zeit sind im lymphatischen System mit Ausnahme von Pyknosen einzelner Zellen keine weiteren Veränderungen festzustellen. Der Gegen-
satz zur Colchicinwirkung kann kaum vollkommener sein. So könnte —

ausschließlich morphologisch — Hydrochinon als Pyknosegift bezeichnet werden. Doch sind weitere Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Nach Colchicin werden in der Leber nur die sich teilenden Zellen blockiert. Die übrigen zeigen zunächst eine granuläre Schwellung. Während der anhaltenden Mitosestörung im Duodenum werden um zahlreiche Leberkerne helle Höfe um den zugleich dichteren Kern sichtbar, in einzelnen Leberzellkernen, bei denen eine hydropische Schwellung eintritt, erscheinen kernnahe Vacuolen. Diese Reaktion kann, ausschließlich vergleichend bestimmt, als äquivalente Reaktion der Leberzelle bei gleichzeitiger Mitosestörung im Duodenum angesehen werden. Sobald nun eine Mitose vollkommen blockiert wird, geht die Zelle zugrunde. Dagegen gehen in der Leber, so schwer die Pyknose auch sein mag, immer nur einzelne Zellen zugrunde, nicht einmal alle Zellen mit schwerer Kernschädigung, zu denen diejenigen zu zählen sind, die Randvacuolen, oft mit einzelnen eingeschlossenen Chromatinresten enthalten. Selbst bei geringfügiger Plasmeschädigung, etwa nach Urethan, ist eine Rukernveränderung festzustellen. Sofern stärkere Kernveränderungen auftreten, geht immer eine Zunahme der Zelle voraus, die unter Colchicin ebenso wie unter Urethan zunächst als granuläre, bei stärkster Wirkung als hydropische Schwellung erscheinen kann. Bei der eigentlichen Colchicinvergiftung wird dieses noch deutlicher. Wenn Zell- und Kernzustand miteinander verglichen werden, so ergibt sich eine gleichartige Wirkungsreihe nach lokaler Hautverbrennung, Colchicin und Urethan. Die Pyknosen der Leber entsprechen in dieser Reihe den karyoklastischen Mitosen des Duodenums. Dies gilt auch für Hydrochinon. Nur ist bei Hydrochinon eine Sofortreaktion, bei Colchicin und Urethan eine mehrstündige Latenzzeit sowohl für den Pyknose- wie Mitoseeffekt festzustellen. Die Latenzzeit nach lokaler Hautverbrennung ist ebenfalls zu beobachten. Bei Hydrochinon fällt die hydropische Schwellung unmittelbar mit der Einwirkungszeit zusammen und geht innerhalb kurzer Zeit wieder zurück. Dies ist am deutlichsten am Duodenum zu beobachten, in dem hydropische Schwellung und Kugelpyknosen bereits nach wenigen Stunden verschwinden, wobei die zugrunde gegangenen Zellen schnell ersetzt werden. Dementsprechend liegt die Mitosenzahl am 2. und 3. Tage besonders hoch. Abgesehen von den Kugelpyknosen und den zerfallenden Pyknosen sind die übrigen Zell- und Kernveränderungen rückbildungsfähig. Pyknosen unter Colchicin können sich selbst bei gleichzeitiger hydropisch-vacuolärer Schwellung der Zelle vollkommen zurückbilden. Sowohl der Pyknoseeffekt wie die hydropisch-vacuoläre Schwellung ist demnach weder eine Degeneration im engeren Sinne noch eine primär celluläre Reaktion, wie sie — zuletzt von DOERR (1949) — als nicht dyshorische seröse Entzündung bezeichnet wurde.

C. Die akute und subakute Colchicinvergiftung.

1. Die experimentelle Colchicinvergiftung.

Tabelle 1. Perorale Colchicinvergiftung (Schlundsonde) bei 4 Meerschweinchengruppen mit letaler und nach Vorbehandlung mit nichtletalaler Colchicindosis.

Gruppe	Colchicin auf 400,0 g Körpergewicht	Latenzzeit	Symptomzeit	Tod in Stunden nach letaler Dosis
T ₅	1 × 0,005	6 Std	2 Std	8 Std
T ₃	1 × 0,005	8 Std	4 Std	12 Std
T ₂	1 × 0,00175	keine	keine	überlebt
	1 × 0,0025	keine	keine	überlebt
	1 × 0,1	6 Std	2 Std	8 Std
T ₄	9 × 0,0005	keine	keine	überlebt
	1 × 0,005	24 Std	4 Std ¹	28 Std

¹ Nach der letalen Dosis.

Bei den in einzelne Gruppen aufgeteilten Meerschweinchen wurde der Spontantod nach verschiedenen großen peroralen Colchicingaben abgewartet. Ähnlich wie bei parenteraler Colchicingabe ist, innerhalb gewisser Grenzen von der angewandten Colchicinmenge unabhängig, eine fast gleichlange Latenzzeit festzustellen. Selbst nach einer massiven Colchicinvergiftung mit 0,025/100 ist die Latenzzeit nicht verkürzt. Nach 0,005/400 beträgt sie mindestens 6 Std. Bei T₅ wurde 1 Std nach 0,005/400 400,0 Carbo medicinalis gegeben. Wieweit dadurch die Periode akuter Symptome verkürzt wird, wie es zunächst erscheinen könnte, lässt sich nicht mit Sicherheit bestimmen. Bei T₄ beträgt nach mehrfacher subletalaler Colchicindosis die Latenzzeit nach anschließender letaler Dosis nicht 6, sondern 24 Std. Die Periode akuter toxischer Symptome ist dagegen nicht verlängert. Diese Gruppe unterscheidet sich, ähnlich wie die ebenfalls mehrfach vorbehandelten Ratten, wesentlich von 3 und 5. Zwischen dieser Gruppe und T₂, die 0,017 und 0,025/400 äußerlich reaktionslos überstanden, dann die absolut letale Menge 0,1/400 erhalten hatten, bestehen ebenfalls Unterschiede. Es wird noch zu berücksichtigen sein, wieweit die Latenzzeit, die Periode akuter Symptome und der Zeitpunkt des Todeseintrittes abhängig ist vom Zustand der an der Alarmreaktion beteiligten Organe. Thymus, Lymphknoten und Milz, Duodenum und Leber werden für jede Gruppe einzeln, Hypophyse und Nebenniere, Schilddrüse und LANGERHANS-sche Inseln zusammengefaßt dargestellt.

Einzelergebnisse.

Gruppe T₅ (Zustand 8 Std nach 0,005/400,0). 1. Thymus: Zahlreiche petechiale Blutungen der Kapsel. Rinde dicht mit kleinen teilweise homogenen Kernen, zahlreichen unterschiedlich großen Chromatinresten in der Randschicht. Mark breit, hell, Schwellung der Reticulumzellen, Hyperchromatose der freien Markzellen mit Kernvacuolen, Ödem um die Markcapillaren, Pyknosen der Kerne der Reticulum- und freien Markzellen, starke Schwellung des Plasmas der Hassal-körper, körnige Chromatinsubstanz um die Markvenen. 2. Milz: Starke Sinus-hyperämie; Leukozytose; kleinere Follikel noch dicht und ohne Kernveränderungen, größere mit starker Schwellung der zentralen Zellen, einzelnen Pyknosen, mehrfach zerfallende Kerne, nur wenig freies punktförmig abgelagertes Chromatin zwischen den großen Reticulumzellen. 3. Lymphknoten (paratracheal, mesenterial, inguinal alle gleichartig): Nur vereinzelte Pyknosen der Sinus- und Follikellymphocyten;

2 Formen der Follikel, von denen diejenigen mit starker zentraler Schwellung und kernlosem Zentrum überwiegen; hier um die zentrale ödematöse Zone homogene Pyknosen, peripher einzelne zerfallende Pyknosen, zwischen zentraler Follikelzone und Lymphocytenschicht punktförmig abgelagerte Chromatinsubstanz; wenige Follikel — ähnlich wie in Gruppe 3 bei einzelnen Lymphknoten — mit schwacher zentraler Schwellung. 4. *Duodenum* und *Sekundärfollikel*: Kein Ödem der T. serosa, muscularis und submucosa, perivasale leukocytäre Infiltrate der Submucosa und Mucosa, kein Zelldetritus über den Zotten; in allen Krypten zwischen 10—14 Pyknositenosen, keine regelmäßigen Karyokinesen, keine Spindelbildung. Alle Sekundär-

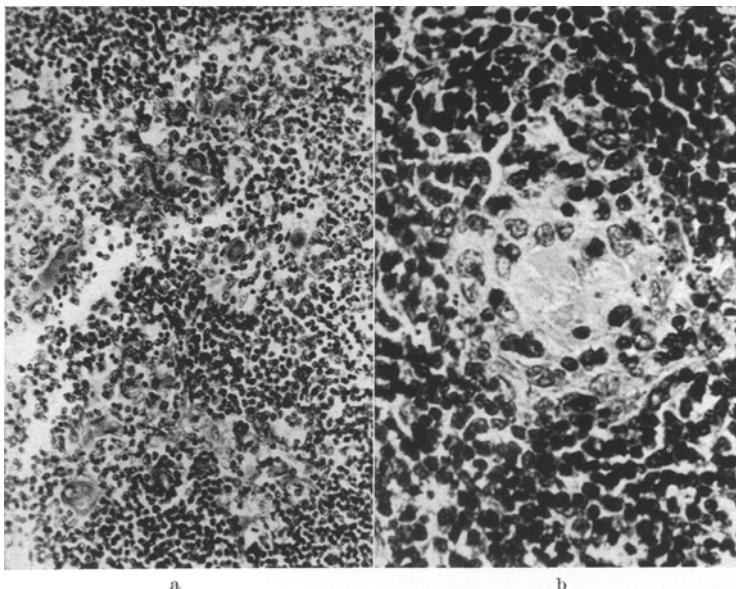


Abb. 11 a u. b. Meerschweinchen. a Thymus 8 Std nach 0,005/400 g Colchicin;
b Lymphknoten 8 Std nach 0,005/400 g Colchicin.

follikel mit stärkster Schwellung und dichter Ablagerung zerfallener Chromatinsubstanz. 5. *Leber*: Herdförmig stärkere hydropisch-vacuolige Schwellung der Leberzellen, am stärksten um die V. centralis; streifenförmige Reihen kleiner eckiger (dunkler) Leberzellen mit dichtem oft exzentrischem Kern; halbmondförmige Kernabsprengungen bei großen kernnahen Vacuolen; zahlreiche Pyknosen, Hyperchromatose des Kernrandes mit fadenförmiger Chromatinverdichtung und Kernvacuolen.

T₃ (Zustand 12 Std nach 0,005/400,0). 1. *Thymus*: Ähnlich wie in T₅, nur stärkere leukocytäre pericapilläre Infiltration um die Markarterien, dichtere Chromatinablagerung um die Markvenen. 2. *Milz*: Hyperämie, Leukocytose, stärkere interstitielle Infiltration der Pulpa; Milzfollikel mit starken zentraler Schwellung, dicht mit Chromatin durchsetzt, im Zentrum punkt- und schollenförmig abgelagerte Kernsubstanz, Zellen abgerundet, helles Plasma, karyoklastische Mitosen. Die kleineren Milzfollikel mit zentraler heller Schwellung ohne Pyknosen, die Lymphocyten der peripheren Zone mit homogenem den Plasmarand fast deckenden Kernen. 3. *Lymphknoten*: Zentrum der Sekundärfollikel diffus durchsetzt mit Kernsubstanz, zahlreiche Primärknötchen mit heller Schwellung der

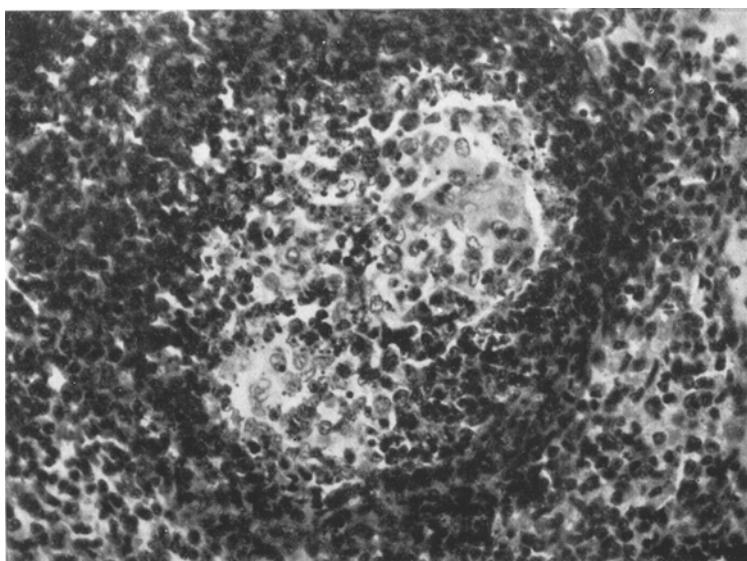


Abb. 12. Milzfollikel 8 Std nach 0,005/400 g Colchicin mit Pyknosen in allen Abschnitten.

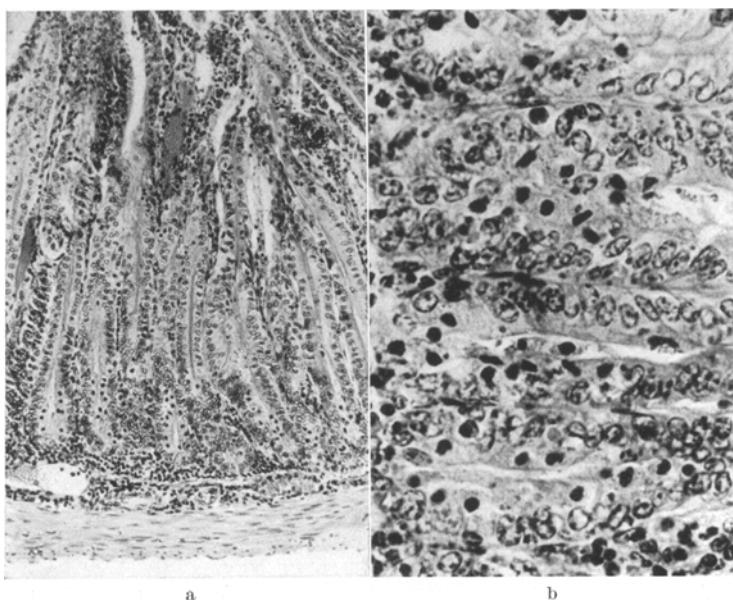


Abb. 13 a u. b. Meerschweinchen. Duodenum a und b 8 Std nach 0,005/400 g Colchicin.
a Übersicht, b Mitoseformen.

Zentralzellen und feinerer Struktur der runden Kerne; in der Peripherie der Primärknötchen mehrfache Pyknosen. 4. *Duodenum* und *Sekundärfollikel*: Nur geringfügiges Ödem der T. subserosa und submucosa, starke diffuse leukocytäre

Infiltration der Mucosa, Schicht zerfallener Kern- und Zellsubstanz über der Mucosa. In allen Krypten zerfallende Kerne. Auch hier alle Sekundärfollikel ähnlich wie die Sekundärknötchen mit stärkerer diffuser Leukocyteninfiltration, Lymphocytenring kaum noch den großen Follikel umschließend, gewöhnlich nur noch halbmondförmig. 5. *Leber*: Hydropisch-vacuolige Schwellung, streifen- und ringförmig um die V. centralis, wechselnd mit größeren Komplexen länglicher dunkler Zellen mit homogenem Plasma und kleinem exzentrischem dichtem Kern. Zahlreiche Pyknosen verschiedenster Form mit halbmondförmiger Kernaussparung.

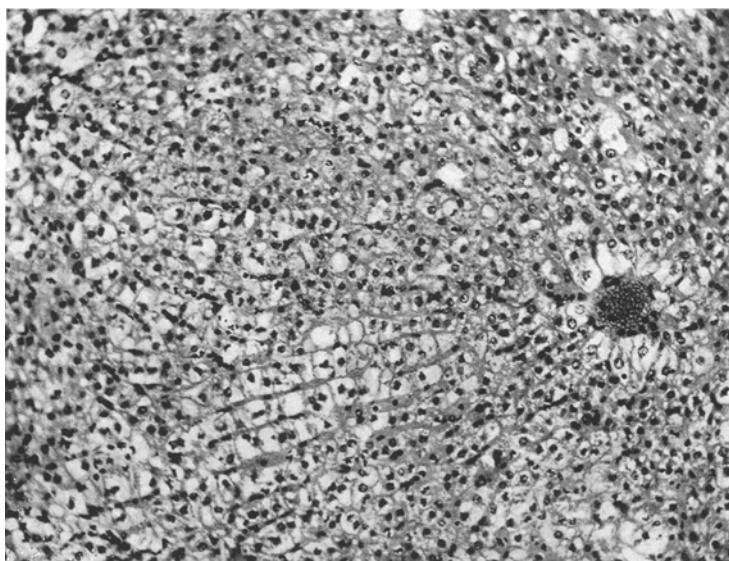


Abb. 14. Meerschweinchen. Leber 12 Std nach 0,005/400 g Colchicin: Granulär-vacuolige Schwellung und einsetzender Kernzerfall.

T₂, (Zustand 8 Std nach 0,1, vorher 0,0012 und 0,0025). 1. *Thymus*: Zellschichtung der Rinde locker, Reticulumfaserung deutlich hervortretend, in der Rand-schicht diffus Leukocyten. Ödem und einzelne Pyknosen um die Markcapillaren, pericapillärer Raum der Markvenen dicht mit zerfallener Kernsubstanz ausgefüllt. 2. *Milz*: Zunahme der Pulpa bei diffuser leukocytärer Infiltration, einzelne Pyknosen der Reticulumzellen. Nur große Milzfollikel, diffuse Durchsetzung mit bröckeliger Kernsubstanz, sichelförmiger schmaler Saum aus plasmaarmen Lymphocyten mit Kernpyknosen. 3. *Lymphknoten*: Nur Follikel vom Typus großer Sekundärknötchen, keine Primär- oder Tertiärknötchen, Rand- und intermediärer Sinus mit zahlreichen polymorphkernigen, teilweise zerfallenden Leukocyten; zerfallende Pyknosen innerhalb des großen Follikelzentrums, Hyperchromatose mit Kernvacuolen der Reticulumzellen, vereinzelt große Reticulumzellkerne. 4. *Duodenum* und *Sekundärfollikel*: T. mucosa abgedeckt durch breite Schicht zerfallender Kern- und Zellsubstanz; in den Spitzen starke Leukocytose, ebenso um die Kryptenbasis. Keine regelhaften Karyokinesen; zwischen 6—10 blockierte Mitosen in jeder Krypte. Alle Sekundärfollikel ähnlich wie die Randfollikel der Lymphknoten. 5. *Leber*: Diffuse hydropische Schwellung unregelmäßig durchbrochen von zugartig angeordneten einzelnen Zellbalkchen aus homogenen Zellen mit kleinem dichtem Kern, einzelne kleine dunkle und zahlreiche kernlose Zellen.

T₄ (Zustand 28 Std nach 0,05/400 vorher 9mal 0,005/400). 1. Thymus: Schon makroskopisch — im Gegensatz zu den Kontrollen — kaum aus dem spärlichen

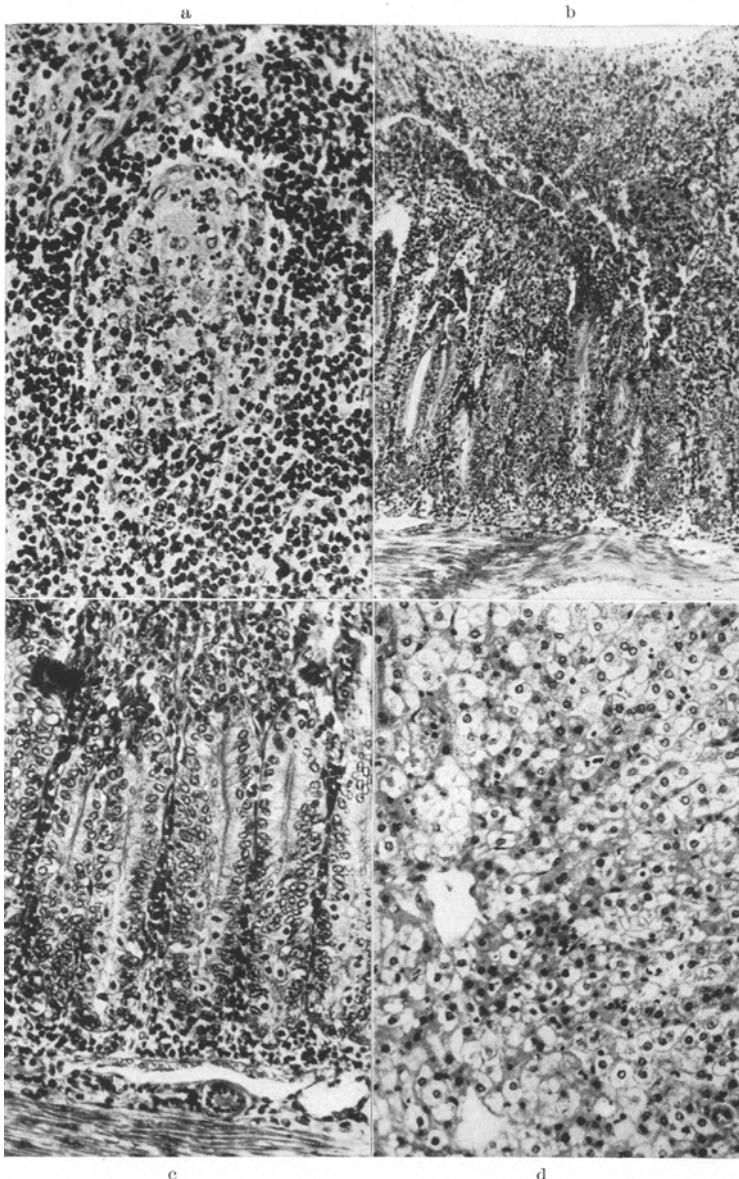


Abb. 15 a—d. Meerschweinchen. Lymphknoten, Duodenum und Leber 8 Std nach 0,1/400 g Colchicin, vorher je einmal 0,0017 und 0,0025/400 g Colchicin. a Paratrachealer Lymphknoten; b Duodenum mit diffuser Leukocyteninfiltration und breitem Saum zerfallender Kernsubstanz über den Zotten; c Krypten mit Pyknomitosen; d hydropische Schwellung der Leber, Pyknosen, kernlose Zellen.

Fettgewebe zu trennen, mikroskopisch nur noch einzelne Läppchen, in denen die weiten Blutgefäße vortreten. Keine Rindenschicht mehr abzugrenzen. Nur noch einzelne Kernreste, wenige große eosinophile Leukocyten und einzelne Makrophagen; homogene acidophile Schollen im Gebiet der leeren Rindenschicht. **Mark** ohne Hassalkörper, Reticulum mit einzelnen stark granulierten Makrophagen. **2. Milz:** Nur schwacher Blutgehalt der mittelweiten Sinus, kleine Milzfollikel ohne Reaktionszentren, einzelne lockergeschichtete ring- und spindelförmige Lymphocytenherde um verdickte freiliegende Äste der A. centralis; keine Chromatinreste;

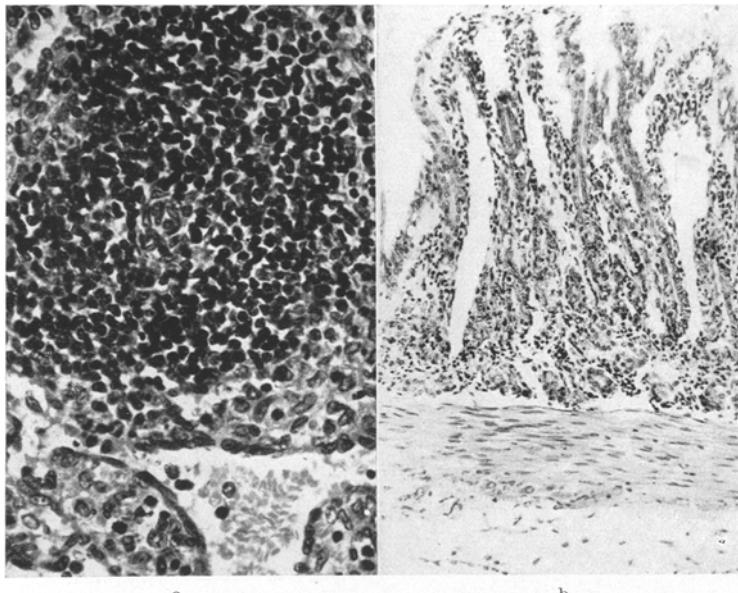


Abb. 16 a u. b. Meerschweinchen. Milzfollikel und Duodenum 28 Std nach 0,05/400 g, vorher 9 Tage je 0,0005/400 g Colchicin. a Kleiner Follikel ohne Schwellung, nur einzelne Pyknosen freier Sinuszellen, keine des Follikels; b Duodenum ohne Mitosen, flaches Cylinderepithel, keine Sekundärfollikel, geringe Leukocyteninfiltration.

vereinzelt, ausschließlich innerhalb der breiten Reticulumräume, Pyknosen. **3. Lymphknoten:** Keine abgrenzbaren Follikel, schmale Rindenschicht, rand- und intermediärer Sinus fast leer. Zahlreiche große basophile Kugeln und einzelne homogene Schollen im Randsinus neben einzelnen Pyknosen stark granulierter Leukocyten. Wenige Lymphocyten um die Zentralgefäß. **4. Duodenum und Sekundärfollikel:** Diffuse lympho-leukocytaire Infiltration der T. submucosa und mucosa; keine zerfallene Kern- und Zellsubstanz über der Mucosa; Cylinderepithelreihe streckenweise unterbrochen durch symplasmenartige Kernreihen mit einzelnen Riesenkernen. Keine Mitosen. **5. Leber:** Zentral geringes pericapillares Ödem. Herdförmig unregelmäßige hydropisch-vacuolige Schwellung; einzelne karyoklastische Pyknosen, sonst vorwiegend zweikernige Leberzellen mit kleinen Kernen; innerhalb der hydropisch-vacuoligen Bezirke bei großen Vacuolen kernlose Zellen oder punktförmige Kernreste; in den KUPFFERSchen Zellen starke Speicherung dichter basophiler (Chromatin) Körner.

Die Unterschiede zwischen der einmaligen Wirkung einer subletalen und letalen Dosis in Thymus, Milz, Lymphknoten und Leber, Duodenum

und Sekundärfollikel werden hier deutlich. Diese treten in den folgenden Befunden noch schärfer hervor, da die subletale Dosis längere Zeit zur Wirkung kam als in Gruppe 2 und 4.

Die Gruppe H 1—3 erhielt 8mal 0,01 mg/200 g jeden 2. Tag, dann 1mal 0,05 nach einer Pause von 3 Tagen, dann nach einer weiteren Pause von 1 Tag täglich 0,01/200 g an je 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Nach den ersten 4 Gaben von 0,01 mg/200 g jeden 2. Tag waren die Tiere schwer beeinträchtigt und zeigten den bekannten („zähflüssigen“) Zustand nach Colchicin. Obwohl noch 4 weitere

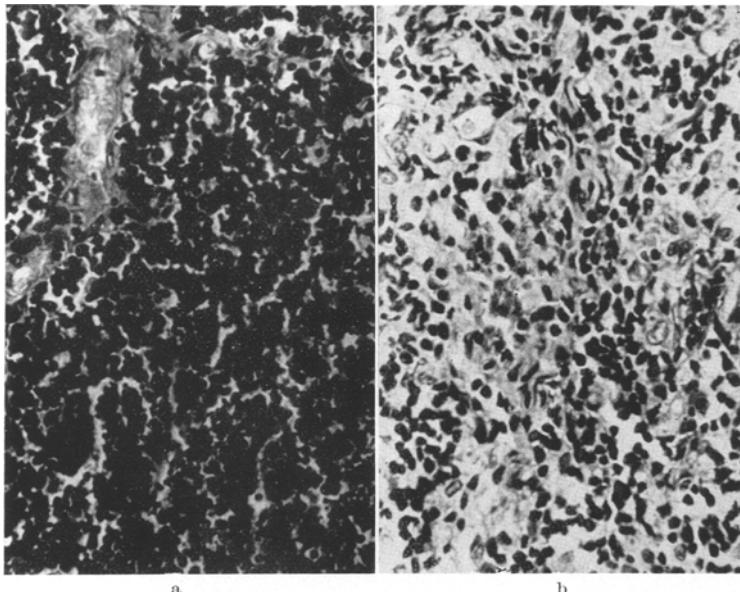


Abb. 17 a u. b. Ratte. a Nach 0,01 mg/200 g Colchicin je Tag, Tod nach 2 Tagen, Thymusrinde nur noch dichtes Trümmerfeld aus zerfallenden Rindenkernen; b nach 8 × 0,01 mg/200 g, Colchicin jeden 2. Tag, dann 3 Tage je 0,01 mg/200 g. Thymusrinde ohne Rindenzenellen kein Kernschutt, nur Einzelzyknoten hydropischer Reticulumzellen.

Gaben jeden 2. Tag hinzukamen, trat eine so auffallende Besserung ein, daß nach der 8. Gabe diese Gruppe sich von einer gleichgroßen Kontrollgruppe nicht unterschied. Nunmehr erhielt die Kontrollgruppe ebenfalls 0,01 mg/200 g täglich, wie die Gruppe H 1—3. Bei täglich 0,01 mg/200 g gingen alle Tiere nach der 2. oder 3. Gabe ein. Die morphologischen Befunde können für jeden Tiergruppe kurz zusammengefaßt werden.

Gruppe RH 1—3. 1. Thymus: Makroskopisch kaum auffindbar, mikroskopisch keine Rindenschicht; soweit Läppchen annähernd abzugrenzen, ist die ursprüngliche Rindenschicht ein schmales Band aus lockeren Fasern mit freiliegenden Capillaren, starkem Ödem, einzelnen Leukocyten und Makrophagen und vereinzelten punktförmigen Kernresten, zahlreiche baso- und acidophile Schollen, Makrophagen mit Speicherung kleiner basophiler Substanzen. Das Mark besteht ausschließlich aus Gefäßen, Reticulumfasern, kleinen dichten Reticulumkernen zwischen den Gefäßräumen; keine Hassalkörper; vereinzelt baso- und acidophile Schollen, Kernpyknosen mit auffällig kleinkörnigem Zerfall des Kerns;

zahlreichen Makrophagen, ähnliche körnige Substanzen speichernd. 2. *Lymphknoten*: Keine Follikel abzugrenzen, Randsinus leer, Fettgewebe am Hilus einwachsend, im leeren Rand und intermediären Sinus einzelne acidophilie und basophile Schollen; große Zellen mit pyknotischen Kernen, Riesen- und Mehrfachkerne mit Pyknosen, in einzelnen bis zu 4 runden Kernen; Speicherung einer homogenen braunen Substanz in einzelnen Zellen. 3. *Milz*: Zunahme des Retikulum durch Follikel, einzelne Pyknosen großer Zellen, starke Speicherung einer braunen Substanz in der Rand- und Sinuspulpa. 4. *Duodenum* und *Sekundärfollikel*: Keine auffallenden Erscheinungen an der T. serosa und muscularis;

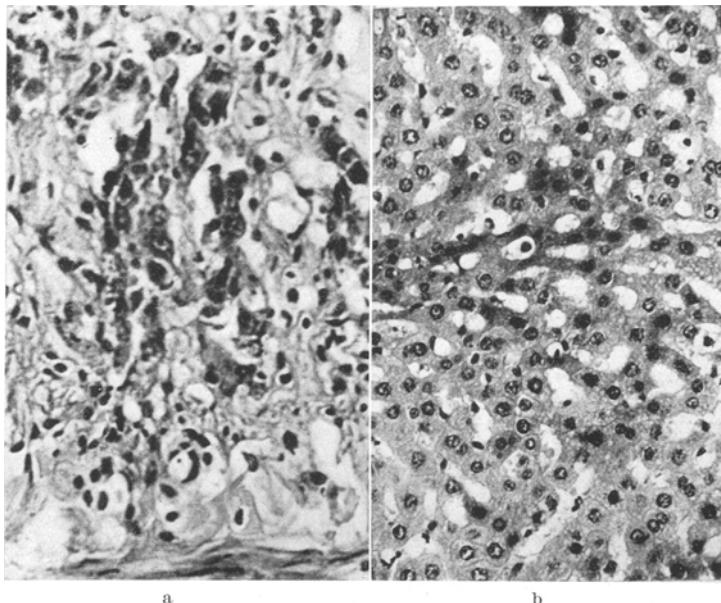


Abb. 18 a u. b. Ratte. a Nach 0,01 mg/200 g Colchicin nach 2 Tagen: Duodenum kaum noch erkennbar, symplasmenartige Kern- und Zellmassen und Riesenkerne; b nur einzelne Pyknosen bei gleichzeitiger hydropischer Schwellung, kernnahe Vacuolen, zerfallende Pyknosen.

oberhalb der Muscularis keine normale Schicht mehr. Die T. submucosa ist zellfrei, die Gefäßwände ungewöhnlich dick; oberhalb der Muscularis-Mucosa eine granulationsgewebeartige Schicht, Zottenstroma stark hyalinisiert, keine normalen Zotten und Krypten, symplasmenartige Kern- und Zellmassen und riesenzellenartige Gebilde, flache Epithelgirlanden, Cylinderepithelfreihe, ein symplasmaler Saum mit Pyknosen, Riesenkernen, Mitosen mit ungewöhnlich großen Chromosomen. Kein Kernschutt oberhalb der Mucosa. Keine abgrenzbaren Sekundärfollikel, nur diffuse lymphocytäre Infiltration zwischen Muscularis und Mucosa. 5. *Leber*: Nur vereinzelt polymorphkernige Leukocyten pericapillär, Schwellung und Speicherung des Plasmas der KUPFFERSchen Sternzellen mit Kernpyknosen; zahlreiche — in jedem Blickfeld 3 — karyoklastische Mitosen; weitgehend zerfallene Pyknosen, kernlose Zellen, Zellen mit kleinen Kernresten; Erythrocyten in Leberzellen; prophaseartige Chromatinaufrollungen bei gleichzeitigem Zerfall, nur vereinzelt Zellen mit kernnahen Vacuolen und Kernaussparungen; vacuolige Bezirke ausgesprochen herdförmig; zahlreiche große kugelförmige Leberzellen mit homogener

Kernpyknose oder einzelnen punktförmigen Kernresten; häufig Doppelkerne, Kernmasse über groß, mehrfache Kernkörperchen.

Gruppe RH 4—6. 1. *Thymus:* Die Rinde besteht ausschließlich aus einem breiten Saum punktförmig zerfallener Chromatinsubstanz. Die Markräume sind ebenfalls mit Kernsubstanz überfüllt, hier überwiegend größere Körner; große Reticulumzellen und freie Makrophagen mit starker basophil grobkörniger Speicherung; kleinere Körner pericapillär um die Markvenen gelagert. Kleinere Läppchen mit schmälerer Markgrenze ausschließlich aus groben basophilen Körpern bestehend ohne Zellgrenzen. 2. *Milz:* Follikel gut abgrenzbar; in einzelnen Follikeln starke Schwellung der zentralen Abschnitte; hier Pyknosen der Reticulumzellen mit Kernauflösung in 2—3 runde homogene Körner; mittelstarke Durchsetzung des hellen Bezirkes mit punkt- bis schollenförmiger Chromatinsubstanz; punktförmige Chromatinsubstanz in den Reticulumzellen gespeichert; ring- und spindelförmige Follikel mit lokerer Zellschichtung ohne Schwellung. 3. *Lymphknoten:* Keine Follikel abgrenzbar, Rand- und intermediärer Sinus fast leer. Hier nur schollen- und kugelförmig abgelagerte Kernsubstanz. Im intermediären Sinus stärkere Speicherung basophiler Körnchen und braungrüner Pigmente. 4. *Duodenum* und *Sekundär-follikel:* T. serosa und muscularis bis auf geringes interstitielles Ödem der Muscularis nicht verändert. Zwischen Muscularis und Kryptenbasis breite granulationsgewebeartige Schicht mit einzelnen Cylinderepithelien, die, gelegentlich zu größeren Komplexen zusammengeschlossen, Kernmassen enthalten. Die Zottenspitzen abgedeckt durch mehrkernige Zellen, in einzelnen chromosomenartige Gebilde, oft in dichten Haufen; geringer Kernschutt über der Schleimhaut. Keine Abgrenzung der Sekundär-follikel, lockere Lymphocytenherde in vereinzelten Abschnitten mit zerfallender Kernsubstanz. 5. *Leber:* Zahlreiche karyoklastische Mitosen, Pyknosen, auch in je einem Kern zweikerniger Zellen, prophaseartige Formen, häufig Kernvacuolen, gleichzeitig Hyperchromatose der Kernwand; Speicherung basophiler punkt- und schollenförmiger Substanz in den KUPFFERSchen Zellen.

Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse und LANGERHANSsche Inseln.

Die P. anterior der *Hypophyse* der Gruppe T₅, abgesehen von einzelnen Pyknosen und einer Zunahme kleiner Vacuolen am Kernrand, nur wenig, die P. posterior kaum verändert. Bei T₃ sind in der Hypophyse die acidophilen Zellen dicht, die basophilen spongiös mit mittelgroßen Vacuolen neben zahlreichen großvacuoligen Zellen mit hellem Kern. Die P. posterior zeigt große basophile Schollen im Grundnetz. Hier vielfach grobgranulierte Schwellung der spongiösen Kerne neben vereinzelten zerfallenden Kernen. Die häufigsten Pyknosen finden sich in der P. tuberalis. Zwischen P. tuberalis und P. posterior in den weiten pericapillären Lymphbahnen große basophile Tropfen und Kugeln. In Gruppe 2 wenige stark spongiöse basophile Zellen, sonst großvacuolige Zellen neben den acidophilen, die, im Gegensatz zu Gruppe 3 und 5, mittelgroße Randvacuolen zeigen. In fast allen Kernen der P. anterior und posterior verschieden große Kernvacuolen, in der P. posterior keine, in der P. tuberalis wenige Pyknosen, in der P. posterior einzelne schwachblaue Schollen der Substanz. Bei Gruppe 4 ähnliche basophile Kugeln, nur weniger dicht, keine Pyknosen oder Mitosen, in der P. anterior die acidophilen Zellen gleichmäßig dicht. Die *Schilddrüse* in Gruppe 3 und 5 nur wenig verändert, in Gruppe 2 und 4 das Epithel flach, die Kerne klein, Follikelraum ganz ausgefüllt, dichter Kolloidsaum über der Zellreihe. Hier keine Mitosen, in Gruppe 3 und 5 zahlreiche Pyknosen. Die Nebenniere in 3 und 5 mit breiter sudanophiler Zone vom subcapsulären Blastem bis zur Grenze der inneren Schicht der Z. reticularis. In Gruppe 3 und 5 im subcapsulären Blastem und an der Grenze zwischen äußerer und innerer Schicht der Z. reticularis häufiger als in allen übrigen Abschnitten sowohl Pyknosen wie Kerne mit großen Vacuolen, Hyperchromatose der Kernwand und

zahlreiche karyoklastische Mitosen. Neben diesen Kernformen zahlreiche helle Kerne ohne Kernrand mit spiraling aufgelöstem prophaseartigem Chromatin. Bei Gruppe 2 und 4 ist die Kapsel und das subkapsuläre Blastem schmal, die *Z. fasciculata* ungewöhnlich breit, alle Kerne gleichmäßig, wenn auch klein, zahlreiche kernnahe Vacuolen bei halbmondförmigen Kernabsprengungen, wenige zerfallende Mitosen. Im Mark in allen Gruppen nur einzelne blockierte und zerfallende Metaphasen. Die *Inseln* des *Pankreas* erscheinen größer, vor allem in Gruppe 3 und 5, fast alle Zellen zeigen eine stärkere acidophile Granulation, Kernpyknosen in wenigen Inseln, dann gleichzeitig große bis an den Kernrand reichende Vacuolen, Inseln ungewöhnlich groß, vor allem in Gruppe 2 und 4.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß die Latenzzeit durch keine noch so hohe Dosis aufzuheben ist. Sobald aber eine Wirkung überhaupt auftritt, ist sie gleichartig, zugleich, wenigstens morphologisch, unabhängig von der Colchicinmenge. Dies ist am deutlichsten in der Thymusrinde erkennbar (Abb. 17a). Der Thymus der Ratte scheint etwas empfindlicher zu sein als der des Meerschweinchens (Abb. 11a), in dessen Rinde die Pyknose schon deshalb weniger intensiv erscheint, weil die Rindenzenellen nicht so dicht das Rindenfeld ausfüllen wie bei der Ratte. Doch entspricht der Pyknoseeffekt nach Colchicin in der Thymus des Meerschweinchens um so mehr dem der Thymusrinde des Menschen (Abb. 19a). Ebenso entspricht die zentrale Schwellung der Lymph- und Milzfollikel des Meerschweinchens (Abb. 11b, 12) der des Menschen (Abb. 19b, c, d). Hier ist lediglich der Pyknoseeffekt und der Kernzerfall noch stärker. Doch ist der Zeitunterschied zu berücksichtigen. Schon aus dem Zustand des Primärfollikels (Abb. 20a) ist die größere Ausdehnung der Follikelschwellung zu erkennen. Wie weitgehend die karyoklastische Krise im Duodenum einerseits mit diesen Reaktionen in Thymus, Milz und Lymphknoten zusammengeht, andererseits unabhängig ist von der Colchicindosis, zeigt der vollkommen übereinstimmende Pyknoseeffekt im Duodenum des Meerschweinchens (Abb. 13b) verglichen mit dem der Ratte bei gleich lang zurückliegender Colchicingabe (Abb. 8a). Der Unterschied zwischen nur mitosehemmender und letaler Colchicinwirkung ist demnach gering. Zwischen spezifischer und unspezifischer Colchicinwirkung — im Organismus bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Mensch — ist eine Grenze kaum zu ziehen, weil Mitoseeffekt und Pyknose gleichzeitig einsetzen (Abb. 7a—d, Abb. 8a—d). Doch ergibt sich noch ein weiterer Gesichtspunkt. Bei 0,0005/400 g Colchicin sind Duodenum, Thymus, Milz, Lymphknoten und Leber nicht verändert. Sofern nun 0,005/400 g Colchicin, die Wirkungsdosis, gegeben wird, ist die Reaktion (Abb. 15a—d) verändert. Die Follikelschwellung ist nicht mehr begrenzt, sondern diffus, der Kernzerfall weit ausgedehnter (Abb. 15a). Während bei 0,005/400 g Colchicin nur ein starker Pyknoseeffekt im Duodenum vorkommt, sind auch jetzt die Pyknosen kaum stärker (Abb. 15c), doch ist gleichzeitig eine dichte leukocytäre Infiltration der gesamten Schleimhaut und an ihrer Oberfläche eine breite

Nekrosezone festzustellen (Abb. 15b), in der Leber eine sehr starke hydropische Schwellung (Abb. 19d). Fast die umgekehrte Reaktion ist zu beobachten, wenn nicht 1-, 2- oder mehrfach, sondern mindestens 6—9mal je 0,0005/400 g Colchicin und anschließend die Wirkungsdosis gegeben werden. Die sonst immer gleichbleibende Latenzzeit ist, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, verlängert. Die Thymusrinde ist fast frei von Rindenzellen, Pyknosen nur in einzelnen Reticulumzellen (Abb. 17a), im Duodenum keine Mitosen, nur geringe leukocytäre Infiltration (Abb. 16b). Noch deutlicher ist der Unterschied in den Lymph- und Milzfollikeln (Abb. 15a). Hier sind lediglich einzelne Pyknosen freier Sinuszellen zu beobachten, sonst sind in keinem Follikel weder Ödem, Kernzerfall noch Pyknosen festzustellen. In der Leber sind, abgesehen von einzelnen zerfallenden Pyknosen, in den zentralen Abschnitten nur wenige kernnahe Vacuolen erkennbar. In dieser Gruppe sind im Gegen- satz zur ein- bis mehrfach mit Colchicin in morphologisch reaktionsloser Dosis behandelten Gruppe mehrfache leichte Kernkrisen in Thymus-, Duodenum-, Lymph- und Milzfollikel nach 2, 4, 8 und 12 Tagen zu beobachten. Wenn nun anschließend die Wirkungsdosis gegeben wird, so bleibt die Reaktion aus. Welche Unterschiede gleichzeitig an Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere und LANGERHANSSEN Inseln bestehen, geht aus der kurzen Zusammenfassung im letzten Abschnitt hervor. Sowohl die Hypophyse wie die Nebennierenrinde lassen ähnliche Zeichen erkennen, wie sie bereits früher, in einem anderen Zusammenhang, bei langfristig erhöhtem CO_2 -Gehalt der Atemluft (KLEIN 1949, 1950), als Grenzzustand einer Anpassungsreaktion gekennzeichnet wurden.

Die hydropisch-vacuoläre Schwellung wurde teilweise unter Berufung auf BREDT (1942) und FLECKENSTEIN (1944, 1947) von DOERR (1949) als eine Form primär-cellulärer nichtdyshorischer seröser Entzündung bezeichnet. Wenn die vorstehenden Beobachtungen, ausschließlich morphologisch bewertend, miteinander verglichen werden, so ist bemerkenswert, daß mit dem zentralen Follikelödem in Lymphknoten und Milz (Abb. 11b, 12, 15a, 19b, 20a) gleichzeitig eine hydropisch-vacuoläre Schwellung der Leberzellen einsetzt (Abb. 14, 15d). Das Follikelödem als dyshorische, die hydropische Schwellung als nichtdyshorische seröse Entzündung zu bezeichnen, wäre lediglich eine einseitige morphologische Kennzeichnung, weil beide, Ausdruck einer gemeinsamen Reaktion, nicht voneinander zu trennen sind. Die Abhängigkeit dieser Reaktion von Hypophyse und Nebenniere ist auch morphologisch eindeutig, indem zentrale Follikel- und hydropische Schwellung bei nicht erhöhter, Follikelödem und hydropisch-vacuoläre Schwellung — schließlich mit leukocytärer Exsudation — bei erhöhter Ausgangslage auftreten. Jedoch kann die Reaktion auch schwach sein oder ganz ausbleiben bei jenem Zustand, den SELYE (1946), ohne nähere Kennzeichnung

des Organzustandes, als Erschöpfung bezeichnet hat. Es erscheint nicht möglich, die hydropische Schwellung als Degeneration, das Follikelödem als Entzündung zu bezeichnen, wenigstens nicht im festgelegten Sinne der Begriffe, da beide nur Reaktionen innerhalb eines größeren Syndroms sind.

2. Die Colchicinvergiftung des Menschen.

Fast alle Colchicinvergiftungen, die bisher berichtet wurden, sind medizinale Vergiftungen, gewöhnlich älterer Menschen, oder gehen, fast ausschließlich bei Kindern, auf den Genuß der Colchicinwurzel zurück. CASPER (1855) kann bereits über 13 tödliche Vergiftungen berichten und 4 weitere hinzufügen. In diesen frühen und in späteren Beobachtungen werden gewisse spezifische Colchicinwirkungen deutlich (MABILLE 1902, C. JACOBY 1890 und COURTOIS-SUFFIT 1903). Doch wird über pathologisch-anatomische Befunde in der größeren Zahl der mitgeteilten Fälle, wahrscheinlich, weil nichts gefunden wurde, nichts angegeben, etwa von VIBERT (1907), oder ausdrücklich, wie bei LÉWIN (1929), hervorgehoben, daß beim Menschen der Leichenbefund negativ ist (FABRE 1935, COURTOIS-SUFFIT und TRASTOUR 1903, FRÖHNER 1927, KOBERT 1902). Die erste tödliche Colchicinvergiftung — mit umfassender Kenntnis über Colchicin als Mitosegift beobachtet — beschreibt DUSTIN jr. (1941).

Eigene Beobachtungen.

Am 16. 5. 1949* gegen 16.30 Uhr aß das etwas über 5 Jahre alte Mädchen ihr unbekannte grünliche Samenkapseln, die bei der späteren Untersuchung als Colchicum autumnale-Kapseln festgestellt und deren Colchicingehalt bestimmt werden konnte. Erst gegen 20.30 Uhr starkes Erbrechen. Zunächst verkannte der Arzt die bedrohliche Erkrankung, Behandlung mit Herztröpfen, Oleum ricini. Anhaltendes Erbrechen. Keine Erholung. Einlieferung in das Krankenhaus unter hoher Temperatur, erhöhtem Puls, Erbrechen, zuletzt Krämpfe, kein Durchfall. Tod 38 Std nach der Vergiftung. Die Sektion (GS 64/49) nach 12 Std ergab in der Hauptsache Piahyperämie, diffuses Hirnödem bei capillarer Hyperämie, akute Hirndruckzeichen, Ventrikeldilatation, Epikardblutungen, partielle Lungenatelektasen, punktförmige Blutungen der Magenschleimhaut. Duodenummucosa stark geschwollen mit zahlreichen punkt- bis kleinflächigen Blutungen und Schwellung der Lymphfollikel. Nach caudal zunehmende Schwellung der Lymphfollikel mit Blutungen im Follikelzentrum.

Untersuchungsergebnisse.

1. *Herz*: Nur geringfügiger feintropfiger Fettgehalt mit einzelnen bandförmigen stärker fetthaltigen Herzmuskelfasern; interstitielles, perivasales, subendotheliales und Mediaödem der Äste der Aa. coronariae; einzelne interstitielle Leukocyten, venale Leukostase; periaxiale Metachromasie des Myolemmas, vor allem im M. papillaris. 2. *Lunge*: Hyperämie, herdförmiges alveoläres Emphysem und

* In diesem Jahr blühte Colchicum autumnale im Frühjahr: Die Blütezeit war infolge des vorausgegangenen feuchten Herbstes verschoben.

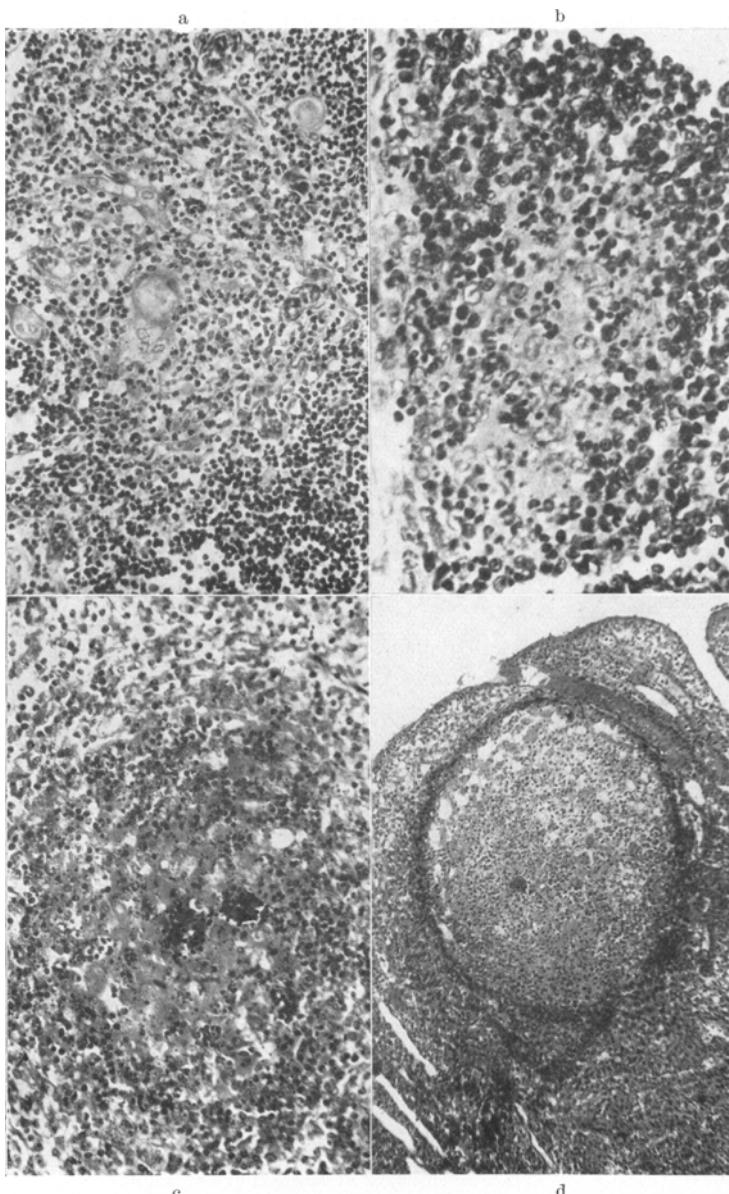


Abb. 19 a—d. Mensch. Colchicinvergiftung. a Thymus nach 38 Std; b Lymphknoten und c Sekundärfollikel der Milz; d Solitärfollikel des Darmes mit stärkster Pyknose.

partielles hämorrhagisch-alveoläres Ödem. 3. *Niere*: Angioendothel des Glomerulus groß, Kerne unregelmäßig, Ödem und Leukocyten, in einzelnen Angioendothelen die Kerne dichter und stärker granuliert, Nucleolus ungewöhnlich groß und dicht; streifenförmiges interstitielles Ödem der Rinde mit Leukocyten. Die Kerne der

T. contorti ungleichmäßig groß, Kernsubstanz unregelmäßig, oft Einschnürung der Kerne. 4. *Leber*: Pericapilläres Ödem, keine Vacuolen der Leberzellen, einzelne Leberzellen abgerundeter, teilweise oder ganz aus dem Zellverband gelöst mit auffallenden Kernformen: Kerngrenze unscharf, Kernmasse hell, zahlreiche kleine Chromatinpunkte; große kernlose Leberzellen mit homogenem Plasma, Chromatinreste in kernlosen Leberzellen; nur einzelne — annähernd auf je 20 Blickfelder — zerfallende Metaphasen in Stern- und Uferzellen; keine Mitosen des Gallengangsepithels. Kein erhöhter Zellgehalt der perilobulären Felder, hier vereinzelt Mitosen;

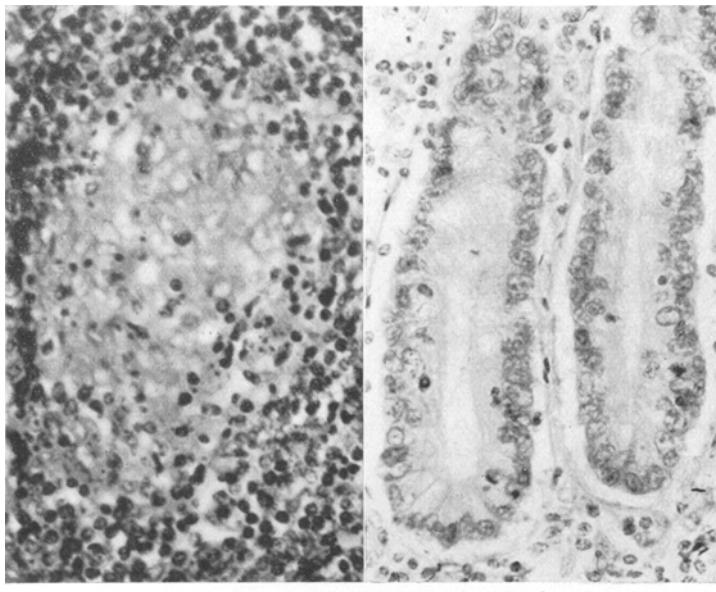


Abb. 20a u. b. Mensch. Colchicinvergiftung. a Primärfollikel mit zentralem Ödem, Kernzerfall der Reticulumzellen, beginnender Pyknose der Lymphocytenkerne; b nach 38 Std im Duodenum nur einzelne blockierte Mitosen in den Krypten: Zustand nach karyoklastischer Krise.

diffuse schwache feintropfige Fetteinlagerung sämtlicher Leberzellen; intralobuläre leukocytäre Infiltrate; zahlreiche zweikernige Leberzellen mit kleinsten Kernen; einzelne übergroße Leberzellerne, zugleich zahlreiche eckig unregelmäßige Kleinkerne, ganz vereinzelt verklumpte Mitosen. 5. *Gehirn*: Diffuses Ödem der superfizialen Gliaschicht, subependymäres und subintimales Ödem, teilweise herdförmig; Leukostase in zahlreichen kleinen Arterien; zahlreiche Kerne großer Ganglien- und Gliazellen nur noch schattenhaft, kein erhöhter Fettgehalt in Ganglien- und Gliazellen, große lipochrome Adventitiazellen in den zentralen Abschnitten. 6. *Innersekretorische Organe*: a) *Schilddrüse*: Stärkere Zunahme des interlobulären Bindegewebes (ältere ortstypische Struma); Hyperämie, interstitielles-perifollikuläres Ödem; geringer Kolloidgehalt, vereinzelt dichte amphotere Kolloidtropfen, größerer Teil des Kolloids, soweit gefüllte Follikel vorhanden, locker; in zahlreichen Follikeln abgestoßene Zellen; nur einzelne Mitosen; auffallende Kerngrößen, in zahlreichen Follikeln große Zellen mit geschrumpften Kernen. b) *Nebenniere*: Diffus feintropfiger Lipoidgehalt in allen Zonen bis an die Markgrenze reichend; zahlreiche Vacuolen, besonders in den Zellen der äußeren Z. reticularis; hier, ausschließlich

an der äußeren Grenze, Pyknosen, punktförmig aufgelöstes Chromatin und Kernvacuolen; blockierte Mitosen in der Z. glomerulosa und am Kapselrand, pyknotische Riesenkerne und Kernreihen der kapselnahen Schläuche; schmale dunkle zugartig angeordnete Zellen in der Z. fasciculata und reticularis; interstitielle lympho-leukozytäre Infiltrate; schwache chromaffine Granulation der Markzellen mit zahlreichen großen Vacuolen und einzelnen aufgelöst-verklumpten Kernen. c) LANGERHANSsche Inseln: Sämtliche Inseln durch ihre Größe auffallend;

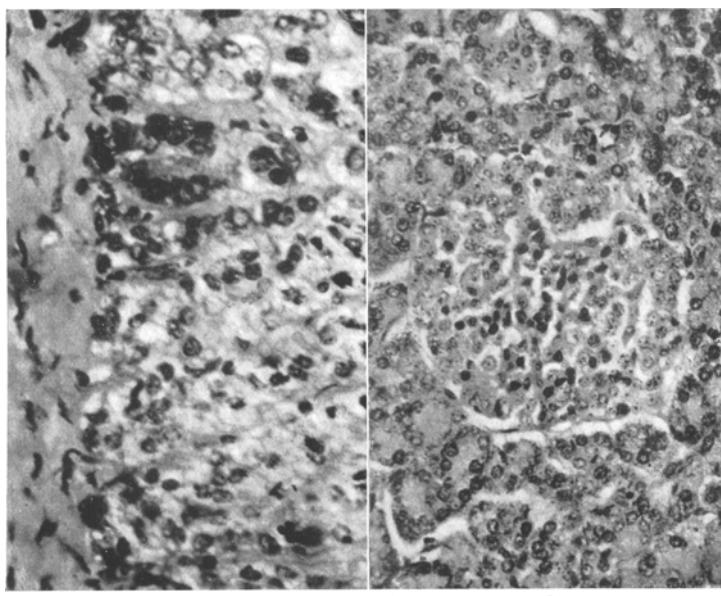


Abb. 21 a u. b. Mensch. Colchicinvergiftung. a Nebenniere. Ödem der Kapsel, am Kapselrand karyoklastische Mitosen in vorgeschrittenem Zerfall, Riesenkerne, pyknotische Kernreihen der Glomerulosaäulen, zerfallene Kernsubstanz und starke Kernpyknose im äußeren Feld der Z. fasciculata; b Pankreas mit großer Insel, stärkere Kernpyknose der exkretorischen Zellen.

unterschiedliche Kernformen der großen Zellen: die kleineren Kerne länglich, homogen, sehr dicht; die mittelgroßen mit scharfer Kerngrenze, großen dichten Kernkörperchen und scharfrandigen Kernvacuolen; einzelne große Kerne mit dichtem Chromatin; vereinzelt, sowohl im Zentrum wie am Inselrand, zerfallende Metaphasen. In allen Inseln große acidophil granulierte Zellen. d) Thymus: Das Mark breit, Schwellung der Reticulumzellen, Chromatinreste, Leukocyten, zahlreiche kleine plasmaarme Zellen; ähnliche herdförmig follicelartige Reaktion um Markgefäße wie im Lymphknoten; massenhaft kleine Rindenzellen mit dichten pyknotischen Kernen, punkt- und schollförmige Chromatinmassen in der Thymusrinde; unterschiedliche Hassals mit typisch-hyalinen Kugeln und granulierte acidophilen Zellen; zahlreiche Hassalkörper mit dichten Chromatinmassen in der Lichtung. 7. Pankreas: Interstitielles und perivasales Ödem, Gefäßwandödem; ungleicher Granulagehalt der Zellen, ungewöhnlich starker Kernformwechsel, zahlreiche kernlose Zellen mit Chromatinresten, häufig Metaphasen. 8. Magen: Nur geringfügige interstitielle leukozytäre Infiltration der Mucosa, Ödem der T. subserosa, Hyperämie. 9. Duodenum: Ödem der T. subserosa und submucosa;

diffuse leukocytäre Infiltration; dichte Ablagerung unregelmäßiger Chromatinmassen mit Leukocyten unmittelbar über der Mucosa mit zahlreichen Zell- und Kerntrümmern, Mitosen in Metaphase; alle Formen der Karyorhexie und Pyknose; keine normalen Mitosen; in allen Mitosen keine Spindel. 10. *Colon*: Zahlreiche zerfallende Mitosen in den tiefen Drüsenabschnitten; diffuse leukocytäre Infiltration; Sekundärfollikel homogenisiert, zentrales Ödem des Follikels mit dichten Massen zerfallender Kernsubstanz; nur noch sichelförmiger schmaler Lymphocytenwall um den Follikel. 11. *Lymphknoten* (verschiedener Regionen, zusammengefaßt): Hyperämie, capillare Leukostase, Sinusleukocytose, Wandödem der Gefäße; lymphocytenerfreier oder lymphocytärer Randsinus, Schwellung der Reticulumzellen mit einzelnen Mitosen; zentrale Schwellung aller Follikel; bei kleinen Follikeln nur zentrale Schwellung mit geringer Chromatinsubstanz, in den größeren ausgedehnte Schwellung der gesamten Reticulumzellen mit Kernpyknosen und massenhaft punktförmig abgelagerter Chromatinsubstanz. 12. *Milz*: A. centralis mit Wandödem und stärkerer Metachromasie; zentrale Follikelbezirke lymphocytenerfrei, zerfallende Kerne, homogene Schwellung der zentralen Reticulumzellen, zahlreiche Follikel ohne Zell- und Kerngrenzen mit dichter Ablagerung von Kernsubstanz; nur noch schmaler ring- oder halbmondförmiger Lymphocytensaum der Follikel; Ödem der Sinuswand, Schwellung des Pulparesiculums, hier einzelne Mitosen. 13. *Knochenmark* (Ausstrichpräparate, keine Auszählung): Zerfallende Kerne, Karyorhexie, Stathmokinesen aller Zellreihen, am stärksten in der myeloischen Reihe. 14. *Chemische Untersuchung*: Obwohl große Organteile (75 g Niere, 575 g Leber, 625 g Gehirn) nach STAS-OTTO aufgearbeitet wurden, war im Chloroformauszug mit den üblichen Methoden kein Colchicin nachzuweisen (Dr. Dr. SELFERT): Doch konnte noch in 1 mg des Chloroformrückstandes an der Hühnerherzfibroblastenkultur nach der Methode LETTRÉ — von Herrn Prof. Dr. H. LETTRÉ selber durchgeführt — Colchicin in großen Mengen nachgewiesen werden.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Zustand nach Colchicinvergiftung vor 38 Std mit zentralen Nekrosen der Milz- und Darmfollikel, Mitosen und karyoklastischer Krise der LIEBERKÜHNSCHEN Krypten sowie in Ileum, Colon, Knochenmark, Nebennierenrinde, Pankreas, LANGERHANSSCHEN Inseln und Thyreoidea. Zentrale Nekrosen der Sekundärfollikel des Dünnd- und Dickdarms und der Follikel sämtlicher Lymphknoten. Karyoklastische Krise der Thymusrinde. Kernpyknosen, Kernvacuolen und zerfallende Metaphasen bei pericapillarem Ödem der Leber. Subendotheliales, interstitielles und perivasales Ödem des Herzmuskels. Submucöses Ödem der Magen-Duodenum-Ileum- und Colonmucosa. Interstitielle lympho-leukocytäre Infiltrate in Herzmuskel, Darm, Leber und Niere. Diffuses Hirnödem mit stärkerer Vacuolisierung einzelner Glia- und Ganglienzellengruppen.

Bei der Beschreibung einzelner histologischer Befunde einer Colchicinvergiftung des Menschen macht DUSTIN jr. (1941) auf die Beziehung zwischen karyoklastischer Krise und Alarmreaktion aufmerksam.

Fall DUSTIN jr.: Frau, 41 Jahre, 60 mg Colchicin, Tod 8 Tage später nach typischen Symptomen. In der Leber verschiedenartige Pyknoseformen, keine Karyomerieformen, dagegen 40% Mitosen, davon 85% vom karyorhektischen, rund 15% vom stathmokinetischen Typus in blockierter Metaphase. Im Pankreas nur wenige Zymogengranula und zahlreiche stathmokinetische Mitosen. Niere

mit wenigen Stathmokinesen. Im Magen lymphocytäre Mucosainfiltration, im Duodenum leuko-lympho-plasmacelluläre Infiltration und in den Krypten einige arretierte Mitosen mit typischem Stathmokineseeffekt, im Jejunum und Ileum starkes Ödem der Submucosa, polymorphkernige Infiltration der Mucosa, Epithel-desquamation infolge Mitosestörung in den LIEBERKÜHNSchen Krypten, Chromosomenverklumpung, Karyorhexie. Hier bei einer gewissen Anzahl von Mitosen

deutlich die Spindel erkennbar. Atrophie der Lymphfollikel des Processus vermiciformis mit zentraler Nekrose. Lymphknoten mit schlecht begrenzten Keimzentren, keine Pyknosen der Lymphocyten, Mitosen der Lymphoblasten

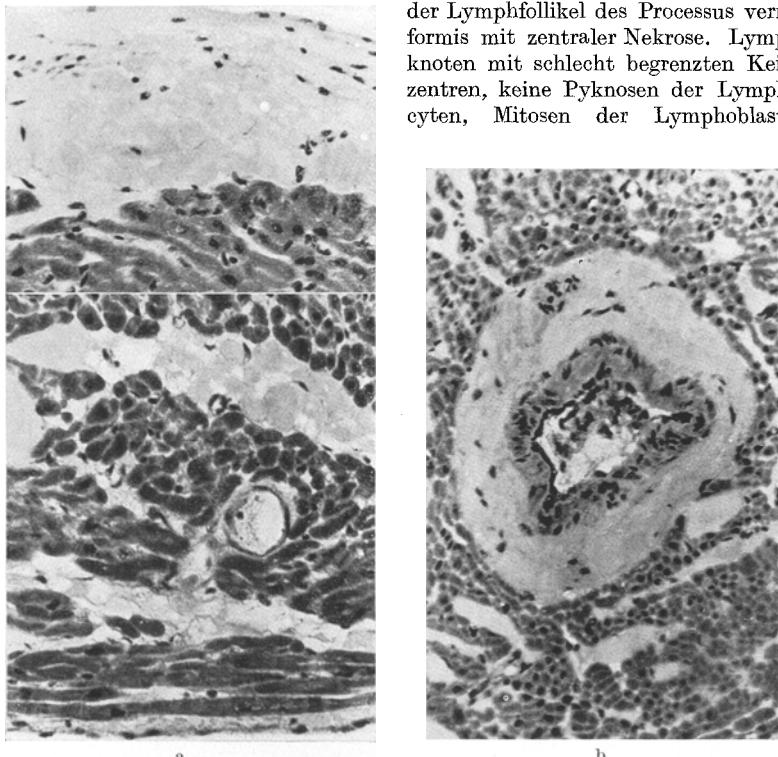


Abb. 22 a u. b. Mensch. Colchicinvergiftung. Herzmuskel. a Oben Epi- unten Endokard: Ödem. b R. descendens A. coronaria s. mit starkem Ödem.

blockiert in Metaphase mit Verklumpung der Chromosomen. Sinus- und perifollikuläre Hyperämie mit kleinen Follikeln der Milz; keine abgegrenzten Keimzentren, nur wenige in Metaphasen blockierte Mitosen, Pulpa mit wenigen eosinophilen und neutrophilen Leukocyten, Hypophyse mit capillarer Hyperämie, interstitiellen Hämorrhagien, Entspeicherung der Zellen, Zunahme der basophilen Zellen mit basophilen Tropfen. Thyreoidea mit allen Zeichen der Kolloidstapelung. Parathyreoidea normal. Hypertrophie der LANGERHANSschen Inseln mit einzelnen arretierten Mitosen. Hypertrophie der Nebennierenrinde bei geringfügigem Lipoidgehalt der Z. fasciculata und reticulata, Chromolipoidgehalt nicht verändert, keine Markveränderungen.

Da die karyoklastische Krise bisher beim Menschen kaum beobachtet wurde, so kommt beiden Beobachtungen eine besondere Be-

deutung zu. Wenn die für die Kernkrise kennzeichnenden Symptome miteinander verglichen werden, so ergeben sich sowohl wesentliche Übereinstimmungen zwischen dem Fall DUSTIN jr. und dem eigenen, aber auch nicht zu unterschätzende Unterschiede. In beiden Fällen sind Leber und Pankreas stark, Niere, Lunge und Herzmuskel — diese hinsichtlich der Kerne — nur wenig oder überhaupt nicht, Lymphknoten und Milz gleichartig, doch in der Intensität wechselnd befallen. Dies wäre ohne die experimentellen Erfahrungen nicht verständlich. Im Falle DUSTIN wurde die Vergiftung 8 Tage, im eigenen nur 38 Std überlebt. Dieser Zeitunterschied dürfte wesentlich sein. Die Unterschiede in den Follikeln der Lymphknoten, der Milz und der Sekundärfollikel des Darmes belegen dies eindeutig. Zwischen der Reaktion der Milz und Sekundärfollikel bei der akuten Colchicinvergiftung des Meerschweinchens und der des Menschen bestehen keine Unterschiede. Die Follikelreaktion im Falle DUSTIN jr. ist dagegen identisch mit der nach länger zurückliegender Vergiftung. Hier ist bereits die 2. Phase der Alarmreaktion, die Follikelatrophie — die schließlich zu einer systematischen Atrophie des lymphatischen Gewebes führt — in Entwicklung. Ebenso entspricht die hohe Zahl karyoklastischer Mitosen in der Leber nicht der akuten Reaktion. Die Pyknosephase — in der offenbar eine größere Anzahl von Leberzellen zugrunde ging — ist bereits abgelöst, bei der einsetzenden Regeneration werden aber die Kerne in der Metaphase blockiert. Dies ist im eigenen Falle nicht zu beobachten. Hier beherrscht die Pyknosereaktion die Leber. Die Übereinstimmung mit der subakuten Vergiftung des Meerschweinchens geht so weit, daß auch beim Menschen nach 8 Tagen in den LIEBERKÜHNSchen Krypten des Darmes nur einige arretierte Mitosen zu beobachten sind. Die Infiltration ist in dieser Zeit vorwiegend lymphocytär, im Gegensatz zur akuten Colchicinvergiftung, bei der im Duodenum die Mitosen blockiert und nach 2 Tagen über der Mucosa eine dichte Masse verschieden großer Kern- und Zelltrümmer liegt. Beim chocque caryoclasique bestehen somit zwischen den experimentellen Beobachtungen bei Maus, Ratte und Meerschweinchen keine Unterschiede zu derselben Reaktion beim Menschen. Bei DUSTIN liegt keine akute, wie im eigenen Falle, sondern eine subakute Colchicinvergiftung vor. Dies läßt sich auch aus dem Zustand der innersekretorischen Organe entnehmen. Bei DUSTIN zeigt die Hypophyse neben einer starken Hyperämie und, wie aus der Beschreibung hervorgeht, einer gewissen Entleerung der Zellen, eine Basophilie. Bei der akuten Colchicinvergiftung ist dies nicht der Fall. Die ersten Symptome der P. anterior werden sichtbar nach 12 Std. In dieser Periode, während der Alarmreaktion, soll nur adrenocorticotropes Hormon abgegeben werden. Die Zunahme der basophilen Zellen (und ihre, wie nach DUSTIN anzunehmen ist, spongiöse

Schwellung), die Hypertrophie der Nebennierenrinde, ihre Lipoid-entspeicherung, die Hypertrophie und Mitosen der LANGERHANSschen Inseln belegen, daß keine akute Alarmreaktion, sondern eine 2. Reaktion, eine gewisse Adaption, besteht. Im Vergleich zu DUSTIN, der nicht nur eine einfache Hypertrophie, sondern eine Zunahme der Inselzellen zu sehen glaubte, sind im eigenen Fall die Inseln sehr groß. Dies entspricht ebenfalls den experimentellen Beobachtungen, vor allem bei Gruppe T₂ mit längerer Colchicinwirkung. Hier ist oft die Insel kaum abgrenzbar von anliegenden exokrinen Zellen, die, bei stärkerem Wechsel in der Kernform, ähnlich wie die Inselzellen hell oder eosinophil granuliert sind. Wieweit dies DUSTIN berücksichtigt, läßt sich nicht entscheiden. Die Symptome im eigenen Fall — noch keine spongiöse Schwellung der basophilen Zellen, keine Hypertrophie der Z. fasciculata, dagegen starke Pyknosereaktion der glomerulosa, Pyknose der LANGERHANSschen Inseln, Blockierung der Thyreoidazellen in der interaktiven Phase — bezeichnen einen Zustand, wie er dann zu beobachten ist, wenn die Pyknosen am stärksten entwickelt sind und eine diffuse leukocytäre Infiltration an allen Orten des Pyknoseeffektes einsetzt. Dieser Zustand entspricht, wie bei der akuten Colchicinvergiftung des Meerschweinchens beobachtet wurde, dem 2. Teil der Alarmreaktion. In dieser Periode ist der Tod bei starkem Gehirn- und interstitiellem Herzmuskelödem eingetreten. Während der akuten Periode der Colchicinvergiftung ist an keiner Stelle eine Spindelbildung zu erkennen. Beim karyoklastischen Schock der LIEBERKÜHNSchen Krypten, ausgelöst durch eine lokale Hautverbrennung, sind bei stärkerer Karyoklasie immer Spindelreste erkennbar. DUSTIN hebt ausdrücklich hervor, daß im Ileum bei einer gewissen Anzahl blockierter Mitosen die Spindel deutlich ist. Die hohe Mitosenzahl der Leber kann ebenso wie die wieder nachweisbare Spindel auf einer abfallenden Colchicinkonzentration beruhen. Doch ist die Mitosestörung an den Krisenorten der Alarmreaktion immer noch so stark, daß auch hier, wie beim choque caryoclasique ohne Colchicin, der Alarmaffekt unverkennbar ist.

Zusammenfassung.

Gesamtinhalt.

Nach kurzer Kennzeichnung des Begriffes der Alarmreaktion wird, ausgehend vom Mitosencyclus im Duodenum unter Berücksichtigung der Mitoseaktivität in Thymus, Lymphknoten, Milz und Leber auf morphologischer Grundlage die Alarmreaktion nach Kerngiften zu bestimmen versucht. Die karyoklastische Krise im Duodenum sowie Mitosen und Pyknosen der Leber werden nach lokaler Hautverbrennung, Colchicin, Urethan und Hydrochinon vergleichend untersucht, Thymus,

Lymphknoten, Milz, Duodenum und Leber bei akuter, subakuter und chronischer Colchicinvergiftung mit der Colchicinvergiftung des Menschen — nach eingehender Beschreibung einer einschlägigen Beobachtung — verglichen.

Einzelergebnisse.

1. Die Mitosen im kranialen Duodenum der Ratte und Maus laufen während einer Tagesperiode in einem Cyclus mit 2 Gipfel- und Tiefpunkten ab, die Frequenz der Mitosen ist im Duodenum, ähnlich wie in der Epidermis, in den Bewegungsperioden niedrig, in den Ruheperioden hoch.
2. Der Leberkern der erwachsenen Ratte und Maus ist — ebenso wie der des Menschen — wenig colchicinempfindlich, durch Äthernarkose oder Hautverbrennung (wahrscheinlich auch unter verschiedenartigen Einflüssen) kann die Empfindlichkeit bis zur Pyknomitose erhöht werden.
3. Eine Einteilung der Mitosestörungen der Leber in Zerstreuungs(dispersed arrest) und Verklumpungs(condensed arrest)störungen ist nicht möglich, beide kommen nebeneinander vor, bei intensiver Alarmwirkung nur Verklumpungsmitosen.
4. Die Pyknose des Leberkernes entspricht nach lokaler Hautverbrennung, Colchicin, Urethan und Hydrochinon der karyoklastischen Mitose der basalen Cylinderzellen des Duodenums.
5. Die Pyknose des Leberkernes entsteht nach lokaler Hautverbrennung, Colchicin, Urethan und Hydrochinon unter zunehmender granulärer, granulär-hydropischer und hydropisch-vacuolärer Schwellung der Leberzelle.
6. Die Pyknosen sind, soweit keine hydropisch-vacuoläre Schwellung vorliegt, reversibel, nach hydropisch-vacuolärer Schwellung zerfällt der pyknotische Kern.
7. Zwischen der karyoklastischen Krise des Duodenums nach lokaler Hautverbrennung und nach Colchicin bestehen keine wesentlichen Unterschiede, nach Colchicin wird keine Spindelbildung sichtbar, nach lokaler Hautverbrennung zerfallen die Spindelfasern.
8. Die Pyknosen der Leberkerne nach Colchicin unterscheiden sich von den Pyknosen nach lokaler Hautverbrennung, Urethan und Hydrochinon durch größere — später scharf begrenzte — Absprengungen einzelner Kernteile, doch bleibt selbst nach größeren Kernabsprengungen der Restkern und die Zelle erhalten.
9. Der Cyclus der Mitosen ist im Duodenum nach lokaler Hautverbrennung, Colchicin, Urethan und Hydrochinon aufgehoben.
10. Die karyoklastische Krise im Duodenum setzt nach lokaler Hautverbrennung, Colchicin und nach Urethan in mittelstarker Dosis

gleichzeitig mit dem zentralen Ödem der Lymphfollikel und dem Pyknoseeffekt der Leberzellen bei granulär-hydropischer Schwellung ein.

11. Nach kleiner Urethandosis sind in der Leber keine Pyknosen, im Duodenum keine gestörten Mitosen; bei mittelgroßer ähnlich wie nach lokaler Hautverbrennung und Colchicin eine granulär-hydropische Schwellung und gleichzeitig ein zunehmender Pyknoseeffekt der Leber, im Duodenum karyoklastische Mitosen und einzelne Kugelpyknosen; bei großer Urethandosis eine hydropisch-vacuoläre Schwellung und Kugelpyknosen der Leberzellen, im Duodenum nur Kugelpyknosen, keine karyoklastischen Mitosen.

12. Nach Hydrochinon ist in der Leber eine Sofortreaktion erkennbar, umgekehrt wie nach Colchicin, im Duodenum nach 2, 4 und 8 Std nur Kugelpyknosen, dann zunehmende Zahl regelhafter Mitosen, auch in der Leber.

13. Die Latenzzeit der akuten Colchicinvergiftung ist unabhängig von der Colchicindosis.

14. Thymus, Lymphknoten und Milz, Duodenum und Leber sind bei der akuten Colchicinvergiftung ähnlich — wenn auch weniger stark — als nach einer nur mitosehemmenden Colchicindosis verändert. Nach ein- bis mehrfacher morphologisch reaktionsloser Dosis ist bei nachfolgender Erfolgsdosis der Pyknoseeffekt und die hydropisch-vacuoläre Schwellung stärker, nach lange fortgesetzter morphologisch nicht reaktionsloser Colchicindosis tritt der Pyknoseeffekt in Thymus, Lymphknoten und Milz nicht mehr auf.

15. Thymus, Lymphknoten und Milz, Duodenum und — innerhalb gewisser Grenzen — auch die Leber entsprechen bei akuter Colchicinvergiftung des Menschen in allen Einzelheiten der experimentellen Colchicinvergiftung.

Literatur.

- ¹ ÄGREN, G., O. WILANDER and E. JORPES: J. of biol. Chem. **25**, 77 (1931). —
- ² ÄGREN, G.: Biol. Z. **281**, 367 (1935). — ³ ALTMANN, H. W.: Frankf. Z. Path. **60**, 376 (1949). — ⁴ D'ANCONA, U.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **16**, 49 (1940). —
- ⁵ ANDERSON, D. H.: J. of Physiol. **85**, 162 (1935). — ⁷ ANDREASEN, E., and S. CHRISTENSEN: Anat. Rec. **103**, 401 (1949). — ⁸ D'ANGERS: Ann. Hyg. publ. **16**, 394. — ⁷ BARANETZKI: J. Mem. Acad. Imp. Sci. St. Petersburg **7**, 28 (1879). —
- ¹¹ BEAMS H. W., and R. L. KING: Anat. Rec. **83**, 281 (1942). — ¹² BERGERMANN, H., u. W. HEMMERLE: Klin. Wschr. **1949**, 530. — ¹⁵ BIZZOZERO, G.: Arch. mikrosk. Anat. **33**, (1889). — ¹⁶ BLAKESLEE: (a) C. r. Acad. Sci. Paris **205**, 476 (1937). — (b) Amer. J. Bot. **26**, 169 (1939). — ¹⁷ BLUMENFELD, CH. M.: Anat. Rec. **72**, 435 (1938). —
- ¹⁹ BRAUN, A.: Über die Erscheinung der Verjüngung in der Natur. Leipzig 1851. —
- ^{19a} BREDT, H.: Virchows Arch. **308**, 60 (1942). — ^{19b} BRUES, A. M., and E. B. JACKSON: Amer. J. Cane. **30**, 504 (1937). — ²⁰ BULLOUGH, W. S.: Nature (Lond.) **163**, 680 (1949). — J. of exper. Biol. **26**, 76, 83 (1949). — ²¹ BULLOUGH, W. S., and H. S. GREEN: Nature (Lond.) **164**, 795 (1949). — ²² CARLETON, A.: J. of Anat. **68**, 251 (1934). — ²³ CASPER, J. L.: Vjschr. gerichtl. Med. **7**, 1 (1855). —

- ^{23a} CASPERSON T., H. LINDSTRÖM-HYDEN u. AQUILONING: Chromosoma **2**, 111 (1941). — ²⁴ CHASE, J. H., H. WHITE, TH. F. DOUGHERTY: J. of Immun. **52**, 101 (1946). — ²⁵ CLARA, M.: Z. mikrosk.-anat. Forsch **31**, 193 (1932). — Z. Anat. **99**, 622 (1933). — ²⁶ COURTOIS-SUFFIT et TRASTOUR: Soc. med. Hôp. Par. **20**, 254 (1903). — ²⁷ DIXON, W. E., and MALDEN: J. of Physiol. **37**, 50 (1908). — ²⁸ DOBERSTEIN, J., u. W. WALKIEWICZ: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — ^{29a} DOERR, W.: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **1949**, 7. — ²⁹ DONTIGNY, P.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **63**, 258 (1946). — ³⁰ DOUGHERTY, T. F., J. H. CHASE and A. WHITE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **57**, 295 (1944). — ³¹ DOUGHERTY, T. F., and A. WHITE: Endocrinology **35**, 1 (1944). — ³² DOUGHERTY, A. WHITE and J. H. CHASE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **56**, 28 (1944). — ³³ DOUGHERTY, T. F., and A. WHITE: J. Labor. a. clin. Med. **32**, 584 (1947). — ³⁴ DOUGHERTY, T. F., and A. WHITE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **53**, 132 (1943). — ³⁵ DOUGHERTY, T. F., J. H. CHASE and A. WHITE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **58**, 135 (1945). — ³⁶ DUSTIN, M. P. jr.: Bull. Acad. Méd. Belg. **6**, 505 (1941). — ³⁷ DUSTIN, M. P. jr.: Nature (Lond.) **159**, 794 (1947). — ³⁸ DUSTIN, A. P.: Bull. Acad. Méd. Belg. **5**, 14 (1934). — ^{38a} DUSTIN, A. P.: Arch. exper. Zellforsch **22**, 395 (1939). — ⁴⁰ EHRICH, W. E., and T. N. HARRIS: J. of exper. Med. **76**, 335 (1942). — ⁴¹ EHRICH, W. E., and J. SEIFTER: Arch. of Path. **45**, 239 (1948). — ⁴² EISEN, H. N., M. M. MEYER, D. H. MOORE, R. TARR and H. C. STOERK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **65**, 30 (1947). — ⁴⁴ ENGSTRÖM, HOLMGREN u. WOHLFART: Anat. Anz. **86** (1938). — ⁴⁵ EULER, H. v., u. A. G. HOLMQUIST: Arch. f. Physiol. **234**, 216 (1934). — ⁴⁶ EVANS, H. M., H. D. MOON, M. E. SIMPSON, and W. R. LYONS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 419 (1938). — ⁴⁷ FABRE, R.: Leçons de Toxicologie. Paris 1935. — ⁴⁸ FEINSTEIN: S. afric. med. J. **21**, 905 (1947). — ⁵⁰ FLEMMING, W.: Arch. mikrosk. Anat. **24** (1884). — ⁵¹ FORSGREN, E.: (a) Anat. Anz. **51**, 309 (1918). — (b) Z. Zellforsch **6**, 647 (1928). — ⁵² FRIESNER, R. C.: Amer. J. Bot. **7**, 380 (1920). — ⁵⁴ GERRITSEN, F. R.: Nach STAHEL 1949. — ⁵⁷ GOLDECK, H., u. W. D. HEINRICH: Acta Haematol. (Basel) **2**, 167 (1949). — ⁵⁸ GRAEF, J., D. A. KARNOFSKY, V. B. JAGER, B. KRICHESKY, and H. W. SMITH: Amer. J. Path. **24**, 1 (1948). — ⁵⁹ GÜLZOW u. PICKERT: Klin. Wschr. **1947**, 205. — ⁶⁰ GREITHER, A., u. H. KLEIN: Unveröffentlichte Untersuchungen. — ⁶¹ HAMMET, F. S.: Metabolic. Res. **78**, 91 (1925). — ⁶² HAMPERL, H.: Klin. u. Prax. **1**, 186 (1946). — ⁶³ HARRIS, T. N., E. GRIMM and W. E. EHRICH: J. of exper. Med. **81**, 73 (1945). — ⁶⁴ HELLMAYER, L., R. MERK u. J. PIRWITZ: Klinik und Pharmakologie des Urethans. Stuttgart 1948. — ⁶⁵ HIGGINS, BOCKSON and FLOCK: Amer. J. Physiol. **102**, 673 (1932); **105**, 177 (1933). — ⁶⁶ HOLMGREN, H.: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **74** (1936). — ⁶⁸ HÜTTIG, W.: Z. Bot. **26**, 1 (1933). — ⁶⁹ INGLE, D. J.: Proc. Soc. exper. biol. a. Med. **38**, 443 (1938). — ⁷⁰ INGLE, D. J., CHO HAO LI, and H. M. EVANS: Endocrinology **35**, 91 (1944). — ⁷¹ INGLE, D. J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 443 (1938); **44**, 174 (1940). — ⁷² JACOBY, W.: Arch. Entw.mechan. **106**, 124 (1925). — ⁷³ JACOBY, C.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **25**, 128 (1890). — ⁷⁴ JASSINOWSKY, R.: Nach W. v. MÖLLENDORFF. Berlin 1936. — ⁷⁵ JORES, A.: Erg. inn. Med. **48**, 574 (1935). — ⁷⁶ KARNOFSKY, D. A., J. GRAEF, and H. W. SMITH: Amer. J. Path. **24**, 275 (1948). — ⁷⁷ KARSTEN, G.: Z. Bot. **7**, 1 (1915); **10**, 1 (1918), nach LI 1915, 1918. — ⁷⁸ MCKELLAR, M.: Amer. J. Anat. **85**, 263 (1949). — ⁷⁹ KENDALL, E. C.: Amer. Rev. Biochem. **10**, 285 (1941). — ⁸⁰ KLEIN, H., u. H. GEISEL: Klin. Wschr. **1947**, 662. — ⁸¹ KLEIN, H.: Zbl. Path. **85**, 35 (1949). — ⁸² KLEIN, H.: Virchows Arch. **316**, 97 (1949). — ⁸³ KLEIN, H.: Verh. dtsch. Ges. Path. **1949**, 195. — ⁸⁴ KOBERT, R.: Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1902. — ⁸⁵ KRANTZ: Z. Naturforsch. **26**, 428 (1947). — ⁸⁶ KÜSTER, F.: Klin. Wschr. **1947**, 664. — ⁸⁷ LANGENDORFF, H., u. E. TONUTTI: Ärzt. Forsch. **4**, 197 (1950). — ⁸⁸ LATTA, J. St., and W. W. NELSON: Amer. J. Anat. **82**, 321 (1948). — ⁸⁹ LEBLOND, C. P.: Ann. d'Endocrin. **1**, 179 (1939). — ^{90a} LEBLOND, C. P., et. G. SEGEL:

- C. r. Soc. Biol. Paris **128**, 995 (1938). — ⁹¹ LEHMANN, F. E.: Experientia **3**, 223 (1947). — ⁹² LETTRÉ, H.: Naturwiss. **33**, 75 (1946). — ⁹³ LETTRÉ, H.: Z. Krebsforschg **56**, 5 (1948). — ⁹⁴ LETTRÉ, H.: Dtsch. Gesdh.wes. **5**, 1 (1950). — ⁹⁵ LETTRÉ, H.: Erg. Physiol. **46**, 379 (1950). — ⁹⁶ LEVAN u. OESTERGREEN: Hereditas (Lund) **89**, 381 (1943). — ⁹⁷ LEWIN, L.: Gifte und Vergiftungen. Berlin 1929. — ⁹⁸ LEWIS and PAGE: Ann. N. Y. Acad. **50**, 551 (1949). — ⁹⁹ LEYDEN, D. F. v.: Versl. Akad. Wetensch. Amsterd., Wis- en natuurkd. Afd. **1916**, 25; **1924**, 33; **1926**, 35. — ¹⁰⁰ LI and REINHARD: J. of biol. Chem. **167**, 487 (1945). — ¹⁰¹ LIPPS: Arch. of exper. Path. **85**, 235 (1890). — ¹⁰² LITS, F. J.: Arch. med. exper. **11**, 811 (1936). — ¹⁰³ LUDFORD, R. J.: Arch. exper. Zellforschg **18**, 411 (1936). — ¹⁰⁴ LÜSCHER, M.: Rev. suisse Zool. **53**, 683 (1946). — ¹⁰⁵ LUSBANGH, C. C., J. W. GREEN, and J. B. STOREER: J. nat. Canc. Inst. **8**, 201 (1948). — ¹⁰⁶ LUSBANGH, C. C., and J. B. STORER: Arch. of Path. **45**, 494 (1948). — ¹⁰⁷ MACH, R. S., Y. BRÜGGER, R. SANTA, u. J. FABRE: Schweiz. med. Wschr. **1950**, I. — ¹⁰⁸ MABILLE: Ther. Mh. **16**, 219 (1902). — ¹⁰⁹ McMAHON: Z. mikrosk.-anat. Forschg **32**, 413 (1933). — ¹¹⁰ MASSHOFF, W.: Frankf. Z. Path. **61**, I (1948). — ¹¹¹ MASSHOFF, W., HEINZEL, D. G. v. ROM, u. M. SIESS: Klin. Wschr. **1948**, 397. — ¹¹² MEIER, R., u. B. SCHÄR: Experientia **3**, 358 (1950). — ¹¹³ MEIER, R., u. W. ALLGÖWER: Experientia **1**, 57 (1945). — ¹¹⁴ MELLGREN, J.: Diskussionsbemerkung zu H. TEIR 1948. — ¹¹⁵ MENZEL, W., u. J. OTHLINGHAUS: Dtsch. med. Wschr. **1948**, 326. — ¹¹⁶ MEYER, U. M.: Diss. Heidelberg 1949. — ¹¹⁷ McMILLAN, C.: Amer. Naturalist **25**, 462 (1891). — ¹¹⁸ MISZURSKI, B., and DOLJANSKI: Amer. J. Anat. **85**, 523 (1949). — ¹¹⁹ MOESCHLIN, S.: Sang **19**, 543 (1948). — ¹²⁰ MOLLERSTRÖM, J.: Diss. Acta Soc. Med. Scan. **56**, I (1930). — ¹²¹ MOON, H. D.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **43**, 42 (1940). — ¹²² NAUWERCK, C.: Anat. Anz. **15**, 146 (1898). — ¹²³ OEHLKERS, FR.: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **1949**, 9. — ¹²⁴ OESTERGREEN: Hereditas (Lund) **30**, 429 (1944). — ¹²⁵ OPPEL, H.: Lehrbuch Vergleichende mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere, Bd. II. Jena 1897. — ¹²⁶ ORTIZ-PICON, J. M.: Z. Zellforschg **23**, 779 (1933). — ¹²⁷ PALETTA, F. X., and E. V. COWDRY: Amer. J. Path. **18**, 291 (1942). — ¹²⁸ PANETH, J.: Arch. mikrosk. Anat. **31** (1887). — ¹²⁹ PARMENTIER, R., and P. DUSTIN jr.: Nature (Lond.) **161**, 527 (1948). — ¹³⁰ PETRI: HENKE-LUBARSCHS Handbuch der Pathologie, Bd. X, S. 401, 1930. — ¹³¹ PFITZNER, R., u. W. v. MÖLLENDORFF: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/3, Berlin 1936. — ¹³² PFEUHL, W.: Z. Anat. **109**, 99 (1939). — ¹³³ PURRMANN, R.: Angew. Chem. **56**, 253 (1943). — ¹³⁴ REINHARDT, W. U., and C. H. LI: Science (Lancaster, Pa.) **101**, 360 (1945). — ¹³⁵ RICHTER: Anat. Rev. biol. **2**, 307 (1927). — ¹³⁶ RIES, E.: Z. mikrosk. anat. Forschg **43**, 558 (1938). — ¹³⁷ RÖSSLE, R.: Münch. med. Wschr. **1910**, 1380. — ¹³⁸ SACHS, J.: Bot. Z. **21**, 244 (1863). — ¹³⁹ SAYERS, G., M. A. SAYWEA, E. G. FRY, A. WHITE, and C. N. H. LONG: Yale J. Biol. a. Med. **16**, 361 (1944). — ¹⁴⁰ SCHAFFER (1891): Zit. bei v. MÖLLENDORFF 1936. — ¹⁴¹ SCHÄFER, K. E., H. KLEIN, u. K. H. ZINCK: Klin. Wschr. **1950**, 179. — ¹⁴² SCHARRER, E.: Anat. Rec. **72**, 53 (1938). — ¹⁴³ SCHMINCKE, A.: HENKE-LUBARSCHS Handbuch der Pathologie, Bd. VIII, S. 796, **1926**. — ¹⁴⁴ SCHMUCK u. KOSTOFF: C. r. Acad. Sci. USSR **23**, 263 (1933). — ¹⁴⁵ SCHOEN, R.: Klin. Wschr. **1947**, 488. — ¹⁴⁶ SCHULZE, F.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, Nr 13/14. — ¹⁴⁷ SCHÜMELFEDER, N.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **207**, 81 (1949). — ¹⁴⁸ SEED, SAUGHER and LIMARZI: Surg. etc. **7**, 696 (1940). — ¹⁴⁹ SELGE, H., u. P. CONSTANTINIDES: Dtsch. med. Rdsch. **2**, 161 (1948). — ¹⁵⁰ SELGE, H.: Canad. med. Assoc. J. **42**, 113 (1940). — ¹⁵¹ SELGE, H.: J. Labor. a. clin. Med. **27**, 1051 (1942). — ¹⁵² SELGE, H.: Anaesth. et Analg. **22**, 105 (1943). — ¹⁵³ SELGE, H.: Brit. J. exper. Path. **17**, 234 (1936). — ¹⁵⁴ SELGE, H., and V. J. FOGLIA: Amer. J. Anat. **64**, 133 (1939). — ¹⁵⁵ SELGE, H.: Endocrinology **21**, 169 (1937). — ¹⁵⁶ SELGE, H.: J. clin. Endocrinol. **6**, 117 (1946). — ¹⁵⁷ SENTEIN,

- P.: Acta Anat. **4**, 256 (1947). — ¹⁵⁸ SIMPSON, M. E., C. H. LI, W. U. REINHARDT and H. M. EVANS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **54**, 135 (1945). — ¹⁵⁹ SJÖGREN, T. NORDENSKJÖLD, H. HOLMGREN u. J. MÖLLSTRÖM: Arch. f. Physiol. **240** 427 (1938). — ¹⁶⁰ SMITH, H. W.: Amer. J. Path. **24**, 1 (1948). — ¹⁶¹ STAHEL, J.: Acta Endocrinol. **2**, 128 (1949). — ¹⁶² STALFELT, M. G.: Kgl. Svens. Vetensk. Akad. Handlg. **62** (1921). — ¹⁶³ STOERCK, H. C.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **62**, 90 (1946). — ¹⁶⁴ STOPPEL, R.: Z. Bot. **8** (1916). — Acta med. scand. (Stockh.) **108** Suppl. — Verh. Kongr. biol. Rhythmusforschung 1940. — ¹⁶⁵ STORTI, E.: Sang **19**, 549 (1948). — ¹⁶⁶ STRASSBURGER, E.: Zellbildung und Zellteilung. Jena 1880. — ¹⁶⁷ SZYMANSKY: Pflügers Arch. **171**, 324 (1918). — ¹⁶⁸ TEIR, H.: Acta path. scand. (Københ.) **25**, 43 (1948). — ¹⁶⁹ THURET, G.: Zit. nach G. KARSTEN, Z. Bot. **7** (1915). — ¹⁷⁰ TONUTTI, E., u. H. LANGENDORF: Ärztl. Forschung **4**, 197 (1950). — ¹⁷¹ TONUTTI, E.: (a) Neue med. Welt **1950**, Nr 35/36. — (b) Z. mikrosk.-anat. Forschung **52**, 32 (1942). — ¹⁷² TONUTTI, E.: Pharmacie **4**, 441 (1949). — ¹⁷³ TÖRÖ: Arch. exper. Zellsforschung **22**, 1 (1939). — ¹⁷⁴ TUCHER, H. L.: J. of Pharmacol. **92**, 421 (1948). — ¹⁷⁵ UNGAR, G.: Nature (Lond.) **159**, 765 (1947). — ¹⁷⁶ VILBERT, C.: Toxikologie. Paris 1907. — ¹⁷⁷ WEIL, P.: Arch. mikrosk. Anat. **93**, 1 (1920). — ¹⁷⁸ WELLS, B. B., and E. C. KENDALL: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **15**, 133 (1940). — ¹⁷⁹ WHITE, A., and T. R. DOUGHERTY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **56**, 26 (1944). — ¹⁸⁰ WHITE, A., and T. F. DOUGHERTY: Endocrinology **36**, 207 (1945). — ¹⁸¹ WIDMAN, H.: Ärztl. Forschung **2**, 457 (1948). — ¹⁸² WIDMAN, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **207**, 218 (1949). — ¹⁸³ WIESEL, J.: Virchows Arch. **176**, 103 (1904). — ¹⁸⁴ WILSON, J. W., and H. W. DEAN: Anat. Rec. Suppl. **1**, 81 (1940). — ¹⁸⁵ WILSON, J. W., and E. H. LEDUC: Amer. J. Anat. **82**, 353 (1948). — ¹⁸⁶ WILSON, J. W., and E. H. LEDUC: Amer. J. Anat. **86**, 51 (1950). — ¹⁸⁷ WILSON, J. W.: Anat. Rec. **84**, 476 (1940). — ¹⁸⁸ ZECKWER, I. T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **60**, 66 (1945). — ¹⁸⁹ ZIMMERMANN, K. W.: Arch. mikrosk. Anat. **52** (1898). — ¹⁹⁰ ZINCK, K. H.: Pathologische Anatomie der Verbrennung. Jena 1940. — ¹⁹¹ ZYLBERSZAC, S.: Acta neerl. Physiol. etc. **9**, 240 (1939).

Doz. Dr. H. KLEIN, Heidelberg, Voss-Straße 2.