

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Lübeck  
(Prosektor: Dr. med. habil. E. JECKELN).

## Über gewebliche Äußerungen des Säuglingsorganismus nach wiederholten Peristongaben.

Von

E. JECKELN.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. April 1952.)

Seit Jahren wird in zahlreichen Kliniken die als Periston bezeichnete wäßrige Lösung von polymerisiertem Vinylpyrrolidon (Kollidon) als Blut-auffüllungsmittel und zur Bindung toxischer Substanzen mit zweifellos großem Erfolg verwendet. Von schädlichen Nebenwirkungen ist nichts bekannt. Es gibt eine Reihe von Arbeiten, die sich mit dem Schicksal des Mittels im Organismus befaßt haben. Sie fußen zum Teil auf Versuchen an verschiedenen Tierarten, in denen Speicherungserscheinungen beobachtet wurden. Diesen Untersuchungen haftet der Nachteil an, daß unphysiologisch hohe Dosen verwendet wurden. Einige wenige Untersucher (KORTH und HEINLEIN, SCHALLOCK) haben ihre Aufmerksamkeit dem mikroskopischen Nachweis von Kollidon in menschlichen Organen zugewendet, doch ohne Erfolg. H. SCHOEN wies demgegenüber 1949 morphologisch faßbare, auf Kollidonzufuhr zurückzuführende Veränderungen im Säuglingsorganismus nach, die als Speicherungserscheinungen und Reaktionen des ortsständigen Mesenchyms zum Abbau des Fremdstoffes gedeutet wurden; Parenchymeschädigungen als Folgen der Peristonzufuhr ließen sich nicht erkennen. Im Anschluß an Mitteilungen FRESSENS auf der 33. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Kiel über Versuche an Kaninchen mit Kollidon verschiedener Teilchengröße teilte LAUCHE die Beobachtung an einem Säugling mit, bei dem nach einer sehr hochgetriebenen Peristonmedikation umfangreiche Kollidonablagerungen in Leber und Milz festgestellt wurden. Diese Beobachtung hat BRASS näher beschrieben und durch Tierversuche ergänzt; sie entspricht den Befunden von SCHOEN. Wenn ich von einigen im November 1950 von mir mitgeteilten Feststellungen absehe, so beschränken sich also die bisher bekannten, durch histologische Untersuchung faßbaren Veränderungen nach Zufuhr von Periston im menschlichen Körper auf Speicherungserscheinungen und eine offenbar zum Zwecke des Abbaues erfolgende Fremdkörperreaktion. Alle diesbezüglichen Beobachtungen wurden an Säuglingen erhoben, nur HÜSSELMANN hat jüngst Speicherungen bei Erwachsenen erwähnt.

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Ge-schlecht	Geboren	Gestorben	Ge-wicht g	Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomische Diagnose	Peritoninjektionen
1	322/50	♀	1.4.50	19.6.50	4700	Keuchhustepneumonie	Interstitielle Pneumonie	3.6.50 70 cm <sup>3</sup> 6.6.50 80 cm <sup>3</sup>
2	297/51	♀	3.6.51	20.6.51	2610	Bronchopneumonie, Toxikose	Kachexie und Anämie, Bronchopneumonien	19.6.51 60 cm <sup>3</sup> 20.6.51 40 cm <sup>3</sup>
3	298/51	♂	2.5.51	23.6.51	2695	Toxikose, Pneumonie	Piauenthrombosen, Anämie, Bronchopneumonien	22.6.51 70 cm <sup>3</sup> 23.6.51 60 cm <sup>3</sup>
4	302/51	♂	31.5.51	25.6.51	4000	Toxikose, Bronchopneumonie	Herdpneumonien (auch interstitiell)	23.6.51 70 cm <sup>3</sup> + 70 cm <sup>3</sup> 24.6.51 70 cm <sup>3</sup> 25.6.51 40 cm <sup>3</sup>
5	306/51	♂	2.5.51	27.6.51	2720	Toxikose, Pneumonie, Pemphigoid	Mesotitis li., Herdpneumonien, Exsiccose	26.6.51 60 cm <sup>3</sup>
6	394/51	♀	27.4.51	14.8.51	2725	Dystrophie, Toxikose	Paravertebrale Pneumonien	13.8.51 30 cm <sup>3</sup>
7	364/50	♂	16.4.50	28.7.50	3480	Interstitielle Pneumonie, Toxoplasmose (Sabin-Feldmann 1:400+)	Interstitielle Pneumonie, keine Toxoplasmose	2.6.50 60 cm <sup>3</sup> 5.6.50 60 cm <sup>3</sup>
8	515/50	♂	23.8.50	4.11.50	3250	Infekt-Toxikose. Sepsis?	Kachexie und Anämie, beginnende interstitielle Pneumonie	23.10.50 80 cm <sup>3</sup> 27.10.50 80 cm <sup>3</sup> 28.10.50 8 cm <sup>3</sup> 30.10.50 160 cm <sup>3</sup>
9	525/50	♂	13.10.50	11.11.50	2860	Bonnevie-Ulrich-Syndrom, Pneumonie	Dystrophie, Herdpneumonien	6.11.50 70 cm <sup>3</sup> 7.11.50 75 cm <sup>3</sup>

10	558/50	♂	6.9.50	28.11.50	3870	Toxikose	Mesotitis li., Anämie	19.11.50 bis 27.11.50 insgesamt 1060 cm <sup>3</sup>
11	357/50	♂	14.4.50	23.7.50	2875	Frühgeburt, rezidivierende Dyspepsie	Subtotale interstitielle Pneumonie, Anämie, Kachexie	12.5.50 bis 12.6.50 570 cm <sup>3</sup> 28.6.50 bis 2.7.50 400 cm <sup>3</sup>
12	304/51	♂	24.8.50	27.6.51	4820	Rachitis, Masern, Toxikose, Bronchopneumonie	Kachexie, Anämie, Mesotitis re., Rachitis, Pneumonien	15.5.51 180 cm <sup>3</sup> 16.5.51 120 cm <sup>3</sup> 17.5.51 180 cm <sup>3</sup> 18.5.51 60 cm <sup>3</sup> 26.6.51 200 cm <sup>3</sup>
13	2/52	♂	5.7.51	2.1.52	1820	Frühgeburt, chronische Pyocyaneusepsis, Dyspepsie, Atrophie	Kachexie, interstitielle Pneumonie	10.10.51 50 cm <sup>3</sup> 11.10.51 50 cm <sup>3</sup> 12.10.51 30 cm <sup>3</sup> 31.10.51 40 cm <sup>3</sup> Macrodex
14	408/50	♂	21.5.50	29.8.50	3120	Frühgeburt, Verdacht auf interstitielle Pneumonie	Totale interstitielle Pneumonie, Kachexie, Anämie	19.6.50 50 cm <sup>3</sup> 22.7.50 50 cm <sup>3</sup>
15	489/50	♀	28.5.50	14.10.50	2690	Frühgeburt, Dystrophie, rezidivierende Erkältungsinfekte, Pneumonie (interstitiell ?)	Kachexie, Anämie, totale interstitielle Pneumonie	23.7.50 50 cm <sup>3</sup> 25.7.50 60 cm <sup>3</sup> 8.9.50 60 cm <sup>3</sup> 9.9.50 80 cm <sup>3</sup> 10.9.50 80 cm <sup>3</sup> 11.9.50 80 cm <sup>3</sup>
16	413/51	♂	18.5.51	4.9.51	3560	Dystrophie, interstitielle Pneumonie	Kachexie, subtotale interstitielle Pneumonie	22.6.51 50 cm <sup>3</sup> 23.6.51 50 cm <sup>3</sup> 24.6.51 50 cm <sup>3</sup>

Was mich bewegt, über meine Beobachtungen Näheres mitzuteilen, ist die Auffassung, daß beim Studium der Präparate einer größeren Zahl von mit Periston behandelten Säuglingen sich in einigen Fällen noch mehr gezeigt hat als das, was man als Erscheinungen der Speicherung und des Abbaues deuten muß und woraus sich auf Vorgänge von allgemeinerer Bedeutung schließen läßt.

Das erste, was auffällt, ist die Tatsache, daß die Menge des abgelagerten Fremdstoffes keineswegs immer mit der Menge des zugeführten Peristons parallel geht. Das trifft auch zu unter Berücksichtigung der Ausscheidung eines Teiles des Peristons, die nach Versuchen an Hunden bei einmaliger Gabe erst nach etwa 3—5 Tagen zur Hälfte erfolgt ist. Die Tabelle mag das Gesagte verdeutlichen. Es handelt sich durchweg um junge Säuglinge bzw. Frühgeburten. Nur solche Beobachtungen sind verzeichnet, bei denen genügend ausgedehnte mikroskopische Untersuchungen vorgenommen wurden, was leider bei einer Anzahl von Fällen in den ersten Nachkriegsjahren aus verständlichen Gründen unterbleiben mußte. Die Tabelle ist in 4 Gruppen unterteilt, von denen die ersten 3 die gradmäßigen Steigerungen der Speicherungserscheinungen enthalten, die Gruppe IV wegen besonderer Erscheinungen eingeteilt wurde. In Gruppe I, also der Gruppe der geringen Speicherungserscheinungen, sind auch die verabfolgten Peristonmengen durchweg gering gewesen und mit Ausnahme von Fall 1 ganz kurze Zeit vor dem Tode gegeben worden. Insofern sind diese Beobachtungen für unsere Fragestellung von geringerem Interesse. Immerhin ist hervorzuheben, daß bei Fall 1 insgesamt 150 cm<sup>3</sup> Periston, die letzte Dosis 13 Tage vor dem Tode, gegeben wurden, während etwa Fall 9 nach Verabfolgung der gleichen Menge, letzte Dosis 4 Tage vor dem Tode, schon stärkere Speicherung erkennen ließ. Unter den Beobachtungen der Gruppe IV, wo besonders starke Speicherungen und besondere Gewebsreaktionen vorlagen, finden sich 2 mit Gesamtdosen von 100 und 150 cm<sup>3</sup>, doch liegt hier der Zeitpunkt der letzten Verabfolgung 1—1½ Monate vor dem Tode. Wenn wir andererseits die Beobachtungen mit besonders hohen Peristongaben ins Auge fassen, so finden sich in der 2. Gruppe Fall 10 mit insgesamt 1060 cm<sup>3</sup> und in der 3. Gruppe Fall 11 mit insgesamt 970 cm<sup>3</sup>. Bei Fall 10 war die Gesamtmenge in den 9 dem Tode vorausgehenden Tagen gegeben worden, bei Fall 11 hatte man Periston in 2 verschiedenen Krankenhausaufenthalten, die 1½ Monate auseinanderlagen, gegeben, die letzte Dosis 3 Wochen vor dem Tode. — Man kann also erkennen, daß die Zeitabstände zwischen den Injektionen und dem Tode eine Rolle für die Höhe der Speicherung spielen, wobei gerade der längere Zeit vor dem Tode vorgenommenen Peristonverabfolgung eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint. Sehr deutlich zeigen dies die 3 Beobachtungen in Gruppe IV. Hierauf wird noch zurückzukommen sein.

Da die Gesamtmenge des gegebenen Peristons immer in Beziehung zum Körpergewicht des Empfängers gebracht werden muß, sind in der Tabelle die Gewichte der Säuglinge zum Zeitpunkt des Todes angegeben. Selbst wenn man berücksichtigt, daß diese etwas von den Gewichten zur Zeit der Verabfolgung abweichen werden, bleibt erkennbar, daß der Grad der Speicherung auch mit den Körpergewichten in keiner erkennbaren Beziehung steht (s. besonders die 4. Gruppe).

Das Geschlecht der Säuglinge kann bezüglich der Höhe der Speicherung keine Rolle gespielt haben; daß in meinen Beobachtungen die Knaben überwiegen, dürfte wohl ein Zufall sein. — Nicht ganz gleichgültig ist vielleicht die Tatsache, daß von 6 Säuglingen der 3. und 4. Gruppe 4 Frühgeburten sind, während die beiden ersten Gruppen keine Frühgeburten enthalten. — Schließlich ist ein Wort über die zugrunde liegenden Erkrankungen zu sagen. In allen Fällen lagen dyspeptische und toxische Erkrankungen vor; die hierbei häufige Mesotitis ist einige Male verzeichnet. Fall 13 mit einer chronischen Pyocyaneusepsie nimmt eine Sonderstellung ein. Man wird sich aber wundern, wie oft die interstitielle (sog. plasmacelluläre) Pneumonie vermerkt ist. In der Tabelle ist sie 6mal bedingungslos und 3mal mit Einschränkung angegeben, allein bei den letzten beiden Gruppen 5mal unter 6 Säuglingen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß SCHOEN bei 2 seiner 3 mitgeteilten Beobachtungen ebenfalls interstitiell-pneumonische Prozesse erwähnt. Die Angabe von GARSCHKE: „Auch nach Peristoninfusionen ist die interstitielle Pneumonie gesehen worden“ dürfte sich wohl auf frühere Mitteilungen von mir beziehen.

Bevor nun auf die Befunde in den einzelnen Gruppen näher eingegangen werden kann, muß der Maßstab erörtert werden, nach welchem die Feststellungen über die Menge der Ablagerungen getroffen wurde. Viele Pathologen werden, obwohl das Periston ein häufig angewandtes Mittel ist, seine Ablagerungen noch nicht gesehen haben, denn bei den gewöhnlichen Routinefärbungen sind sie, besonders in geringen Mengen, kaum erkennbar. Auch eine histochemische Identifizierung der abgelagerten Stoffe ist bisher nicht gelungen, und es ist SCHOEN durchaus zuzustimmen, wenn er zunächst nur von „Fremdstoff“ spricht, und es unentschieden läßt, ob die sichtbar zu machenden Ablagerungen tatsächlich Periston sind. Er zweifelt aber nicht daran, daß sie mit den Peristongaben in Zusammenhang stehen. Da die Massen sich bei Anwendung der Eisenreaktion mit einer blauen Hüllenschicht darstellen lassen, so meint er, daß man hier mit einer Eisenablagerung, vielleicht in einer Eiweißhülle, rechnen muß. Ich glaube, daß SCHOEN recht hat, und möchte sogar noch etwas weitergehen und behaupten, daß das Periston selbst färbereich gar nicht darstellbar ist. Was wir mit Färbemethoden sichtbar machen können, ist immer nur eine Hüllenschicht, welche die Ablagerungen umgibt. Diese Feststellung scheint mir grundsätzlich von Bedeutung zu sein, weil sie lehrt, daß der Fremdstoff sich nach Einverleibung im Körper mit einer Hülle umgeben kann. Woraus diese Hülle besteht, ist nur zu vermuten; ich halte es für wahrscheinlich, daß es sich stets um Eiweißverbindungen handelt. Sind diese mit Eisen gekoppelt, erhält man ihre Darstellung, wie SCHOEN, durch eine Eisenreaktion. In vielen Fällen bleibt aber die Eisenreaktion negativ, und dann hat sich mir das Kernechtrot als ein Farbstoff erwiesen, mit dem sich die Hülle des Fremdstoffes prächtig darstellen läßt. Auch in Schnitten, in denen sich bei gewöhnlicher H.E.-Färbung

keine Ablagerungen vermuten lassen, gelingt es mit dieser Methode, den Fremdstoff durch seine färbbare Hüllenschicht darzustellen. Bei Vorfärbung der Kerne mit saurem Hämatoxylin erhält man besonders eindrucksvolle Präparate, in denen der Fremdstoff an allen Stellen seiner Ablagerung leuchtend rot hervortritt. BRASS hat, unabhängig von uns, eine ähnliche Feststellung getroffen. Er erzielte mit der WEIGERTschen Fibrinfärbung eine prachtvolle rote Darstellung der Speicherzellen, die durch das Kernechtrot hervorgerufen, aber noch intensiver als bei der reinen Kernechtrotfärbung sein soll. Eine weitere färberische Differenzierung ergab sich ihm bei Silberimprägnation in der Modifikation von TRIBOR-PAP ohne Goldbad. Hierbei sollen die Speicherzellen eine strohgelbe bis braune Tönung annehmen. HÜSSELMANN teilte mit, daß die Darstellung der Ablagerungen im fixierten Schnitt auch gut mit Kongorot und Geigyblau gelinge. Fast elektive Anfärbung sei durch Kongorot im alkalischen Milieu möglich.

### *Die geringen Speicherungserscheinungen (Gruppe I).*

Bei den 6 aufgeführten Sektionsbeobachtungen sind die Voraussetzungen für eine geringe Speicherung gegeben, nicht so sehr wegen der geringen Mengen verabfolgten Peristons (denn es ist ja schon darauf hingewiesen worden, daß bei den gleichen oder noch geringeren Mengen starke Speicherungserscheinungen auftreten können), als vor allem wegen des geringen zeitlichen Abstandes zwischen Peristoninjektionen und Tod. Mit Ausnahme der 1. Beobachtung dieser Gruppe sind die Injektionen 1—2 Tage vor dem Tode erfolgt. Die verabfolgten, im ganzen also nicht erheblichen Mengen sind zum Teil ausgeschieden worden, zum Teil wohl auch noch nicht im Schnitt nachweisbar. Da die Speicherung zum größten Teil cellulär erfolgt, ist vielleicht auch gerade bei kurz vor dem Tode stehenden Säuglingen eine erhebliche Speicherleistung nicht zu erwarten, wobei weiterhin zu berücksichtigen ist, daß fast regelmäßig eine recht erhebliche Siderose der Milz und der Leber vorlag, durch welche die Speicherfähigkeit bis zu einem gewissen Grade beeinträchtigt gewesen sein könnte. Diese Siderose ist es im übrigen, die der genauen Beurteilung des Speicherungsgrades Grenzen setzt. Die fraglichen Fremdstoffablagerungen sind nämlich bei den Beobachtungen dieser Gruppe nie durch Anfärbung ihrer Hüllenschicht mit Kernechtrot, sondern ausschließlich durch Eisenreaktion (Turnbull-Blaureaktion) sichtbar zu machen gewesen. Bei H.E.-Färbung war zwar eine Protoplasmaschwellung mit uncharakteristischen Vacuolenbildungen zu sehen, aber nichts, was von vornherein den Verdacht einer Fremdstoffspeicherung wachgerufen hätte. Nun ist ja bekannt, daß auch die Siderinablagerungen nicht nur in granulärer Form auftreten, sondern bei Eisenreaktion auch als diffuse Anfärbung des Protoplasmas und in Form feiner tropfiger Gebilde in Erscheinung treten können. Es kann somit sehr schwer werden, im nach TURNBULL gefärbten Schnitt zu entscheiden, was Siderin, was Protein-Eisenhülle des Fremdstoffes ist. Immerhin ist diese Entscheidung nicht ganz unmöglich, da sich bei genügendem Suchen immer

wieder Stellen finden, wo in mesenchymalen Speicherzellen optisch leere Vacuolen mit sehr feiner, bläulich gefärbter Grenzmembran auftreten. Meist sind diese auch nicht ganz rund; ihre feine Grenzlinie verläuft vielmehr unregelmäßig wellig, so daß die Einlagerungen ein „knitteriges“ Aussehen gewinnen können. Auch kann man ihre Umgrenzung nicht immer im ganzen Umfang erkennen, und es entstehen wolkige Bildungen in den Zellen. Obwohl also die Erkennung und Abgrenzung derartiger Bildungen schwierig ist, habe ich mich doch entschlossen, diese als die frühesten Zeichen einer Fremdstoffablagerung anzusehen. — Was nun die Orte der Ablagerungen betrifft, so sind die Befunde einförmig: befallen werden die Sternzellen der Leber, und zwar nicht gleichmäßig, sondern in nicht näher gekennzeichneten Feldern, ferner die Reticuloendothelien der Milz und schließlich in einigen Fällen vereinzelte Reticulumzellen des Nebennierenmarkes in seinen rindennahen Bezirken. Bei der Milzspeicherung ist schon in diesen Frühstadien auffällig, daß nicht nur die Speicherzellen der roten Pulpa, sondern auch solche der Lymphknötchen — wenn auch in geringem Grade — beteiligt sein können, und zwar bevorzugt adventitielle Zellen der Follikelarterien. Da eine Siderose dieser Zellen im allgemeinen selten ist, kann hier der Speichernachweis am leichtesten erbracht werden. In der roten Pulpa treten wolkige Ablagerungen mit sehr feinen Hüllen anscheinend auch frei auf, jedenfalls gelingt es nicht immer, einen zugehörigen Zellleib zu erkennen. Schließlich ist zu erwähnen, daß eine schwache Fremdstoffspeicherung auch gelegentlich in den Endothelien von Milzvenen angetroffen wird. Soweit die Speicherserscheinungen. — Die Kerne der Speicherzellen lassen bisweilen die Erscheinungen der Kernpyknose erkennen. Im übrigen sind besondere Reaktionen nicht vorhanden. Allerdings fällt sowohl in der Leber wie besonders in der Milz manchmal eine nicht unerhebliche Zahl eosinophil gekörnter Leukocyten auf, in der Leber in den Capillaren wie in den GLISSONschen Feldern, in der Milz in der Pulpa, aber auch manchmal in den Lymphknötchen. Das Ausmaß dieser Erscheinung schwankt aber in den einzelnen Beobachtungen, und eine nachweisbare Beziehung zu den Fremdstoffablagerungen ist nicht erkennbar. Bei dem Fall I der Tabelle, der ja insofern eine Sonderstellung einnimmt, als die Peristonverabfolgungen 16 und 14 Tage vor dem Tode lagen, konnten keine abweichenden Befunde erhoben werden, doch standen mir zur Nachprüfung nur Schnitte von Lunge, Leber und Niere zur Verfügung.

#### *Die mäßigen Speicherserscheinungen (Gruppe II).*

Die Beobachtungen der Gruppe II ähneln sich in ihrem histologischen Erscheinungsbild untereinander. Sie unterscheiden sich von denen der Gruppe I im wesentlichen durch mengenmäßig stärkere Speichnungen

und durch größere Deutlichkeit der Erscheinungen. Leber und Milz sind auch hier die Organe hauptsächlichlicher Speicherung. Die Zahl der Speicherzellen ist größer geworden, die durch Eisenreaktion darstellbare Hüllenschicht der kugeligen Einlagerungen in den Speicherzellen ist deutlicher, und man kann auch schon ohne Eisenfärbung die Stellen der Ablagerungen meist erkennen. Dabei sind die Veränderungen bei dem hochgespeicherten Fall 10 nur in der Milz besonders stark, während die Leber zurücktritt. In allen Fällen, in denen die Milz sichtbar gespeichert hat, beteiligen sich die Reticulumzellen der Lymphknötchen, manchmal sogar in auffallend starker Weise, besonders die in der Umgebung der Arterien liegenden. Auch die Speicherzellen des Nebennierenmarkes, besonders an der Mark-Rindengrenze, treten hervor. In den Lungen sind nur vereinzelte Zellen mit schwacher Speicherung anzutreffen; bei den meist reichlich vorhandenen Alveolarphagocyten ist die Entscheidung schwer, ob wirklich Fremdstoffspeicherung vorliegt, auch wenn eine leichte Blautönung bei Eisenreaktion erfolgt. Eindeutige Befunde sind hier jedenfalls nicht zu erheben gewesen. — Alle Feststellungen über Speichererscheinungen bei den Fällen der Gruppe II beziehen sich auf Präparate mit Eisenreaktion. Bei reiner Kernechtrötfärbung ist keine Hüllendarstellung erfolgt. — Erwähnt sei noch die auffallend starke Durchsetzung der Milzpulpa und der Milzlymphknötchen mit eosinophilen Leukocyten bei Fall 8. Hier fanden sich auch Leukocyteninfiltrate in der Wand einiger Lebervenen. Ich wage nicht zu entscheiden, ob diese etwas mit der Peristonverabfolgung zu tun haben oder ob sie, was mir allerdings wahrscheinlicher ist, auf die Grundkrankheit bezogen werden müssen. — In den übrigen Fällen der Gruppe II war der Gehalt der Milz an eosinophilen Leukocyten unterschiedlich.

#### *Die starken Speicherungserscheinungen (Gruppe III).*

Sind die Befunde in der Gruppe I und II nur gradmäßig verschieden, so daß ihre Trennung in 2 Gruppen vielleicht etwas gewaltsam ist, so ändert sich das Bild bei Betrachtung der Gruppe III nicht unwesentlich. Wenn auch hier zunächst nur eine weitere Steigerung in der Menge der Ablagerungen hervortritt, so ist diese doch ungleich stärker. Jetzt erkennt man auf den ersten Blick in vielen Organen schon bei H.E.-Färbung starke Fremdstoffablagerungen; ihr wahres Ausmaß wird allerdings erst offenbar, wenn man eine Eisenreaktion anstellt, und vor allem bei Anwendung der Kernechtrötfärbung. Als Beispiel seien im einzelnen die Befunde von Fall 13 mitgeteilt.

Sekt.-Nr. 2/52, K.-P. H., geb. 7. 5. 51, 2000 g, 47 cm (Frühgeburt). — Am 19. 7. 51 Klinikaufnahme mit erheblicher Dystrophie und Unterkühlung. Gewicht jetzt 1600 g. Nach zunächst gutem Gedeihen Schnüpfen, Dyspepsie, Soor. Anschließend Pyodermien (Bact. pyocyaneus). Therapie mit Penicillin, Aureomycin,



Terramycin und Gantrisin. Mesotitis (Pyocyaneus). Allmähliche Abheilung, jedoch keine Gewichtszunahme. Wegen Anämie Bluttransfusion. Erneute Dyspepsie. Schlechte Stühle. Mitte Oktober Fieberanstieg. Kreislaufkollaps. Temperatur abfallend. Erholung. Anfang November Pyodermien (Pyocyaneus). Chloromycecin, Kalibäder und Sulfonamidpuder. Danach Abheilung. Anfang Dezember Mesotitis links (Pyocyaneus). Pädatrophy. Gewicht 2070 g. 6. 12. beiderseitige Antrotomie (Pyocyaneus). Glatte Heilung. 13. und 14. 12. kleine Bluttransfusionen mit nachfolgender Hämolyse ungeklärter Ätiologie. Danach Besserung ohne nennenswerte Gewichtszunahme. 1. 1. 52 wasserdünne Stühle, Erbrechen, Kreislaufkollaps. Tod am 2. 1. 52.

*Gesamtbefund.* 5 Monate alte, 48 cm lange, 1820 g schwere, männliche Frühgeburt. Zustand nach längere Zeit zurückliegender doppelseitiger Antrotomie. Sulzige Beschaffenheit des Knochenmarkes der linken Felsenbeinpyramide, keine jetzt bestehenden Mittelohreiterungen. Zustand nach 3 Monate zurückliegender 3maliger Peristonverabfolgung und Verabfolgung von Macrodex (nach klinischer Angabe). Schwerste allgemeine Kachexie. Fast völliger Schwund des lymphatischen Gewebes. Völliger Lipoidschwund der Nebennierenrinde. Siderose und Ödem der Leber. Starke Blähung des Dünndarmes sowie des aufsteigenden und queren Dickdarmes. Grünliche zerhackte Inhaltsmassen in letzterem. Rechtsseitiger schräger Leistenbruch mit Cecum und Appendix als Bruchsackinhalt. Ausgedehnte frische konfluierende Herdpneumonien in den hinteren Abschnitten beider Lungen, besonders ausgedehnt links. — Geschlossenes Foramen ovale, undurchgängiger Ductus Botalli. Keine Nabelveränderungen. Keine Zeichen von Syphilis. — *Hauptleiden:* Pyocyaneussepsis, Toxikose (klinisch). — *Todesursache.* Kachexie, Pneumonie.

*Mikroskopische Untersuchungen. Leber.* Schon bei H.E.-Färbung fallen die zahlreichen großen, wabigen Herde in den Capillaren auf, die eine blaßbläuliche Färbung haben. Sie setzen sich aus zahlreichen feinen, scharf konturierten Blasen und Bläschen zusammen, um die bisweilen mehrere Kerne gelagert sind (Abb. 1). Meist ist aber nicht entscheidbar, was von ihnen intracellulär, was frei in den Capillaren liegt. Gleichartige Ablagerungen sind auch in reichlicher Menge in den Periportalfeldern vorhanden. Bei Eisenreaktion ist eine feinkörnige Siderose der Leberzellen darstellbar, während die Fremdstoffablagerungen keine Eisenfärbung oder nur eine solche in Spuren geben; hingegen sind sie prächtig mit Kernechtrot in der wiederholt geschilderten Weise darstellbar (Abb. 2).

*Milz.* Diffuse Hyperämie der Pulpa. Lymphknötchen atrophisch. Schon bei gewöhnlicher H.E.-Färbung fallen die reichlichen blaßbläulichen Kugeln sowohl in der roten Pulpa als auch ganz besonders in den Lymphknötchen auf, die in den letzteren sich in auffälliger Weise um die Follikelarterien gelagert finden und hier stellenweise große Haufen bilden. Auch in den übrigen Reticulumzellen der Knötchen gleichartige Ablagerungen. Nicht selten Umschließung durch Fremdkörperriesenzellen. In der Pulpa eosinophile Leukocyten in mäßiger Zahl. Bei Eisenreaktion reichlich eisenpositive Reticuloendothelien der Pulpa, jedoch nur zum Teil in Form regulärer Speicherung. Häufig auch Blaufärbung wolkig-blasieriger Einlagerungen. Der weitaus größte Teil des Fremdstoffes wird allerdings exquisit durch Kernechtrot zur Darstellung gebracht, und es zeigt sich, daß die Speicherung in allen Teilen, besonders in den Knötchen, erheblich stärker ist, als im H.E.-Schnitt zu erkennen war.

*Rechte und linke Lunge.* Übereinstimmende Bilder: Alveolen ungleich groß, mit reichlichen Alveolarphagocyten, zum Teil auch mit eiweißhaltigem, zellarmem Exsudat gefüllt. Auffallend breite Alveolarwandungen mit praller Füllung der Capillaren und ungleichmäßiger Vermehrung von Bindegewebskernen sowie

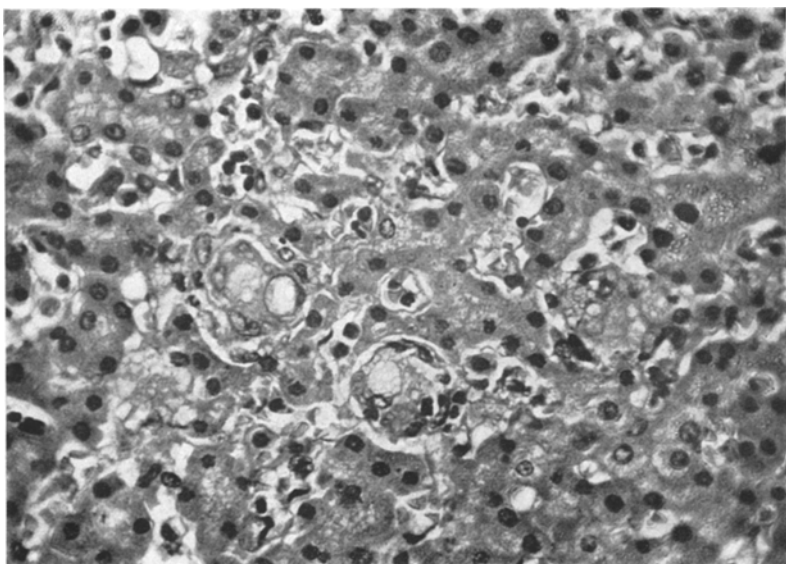


Abb. 1. Sekt.-Nr. 2/52, Leber, H.E., 396fach. Kollidonspeicherung mit mesenchymaler Reaktion.

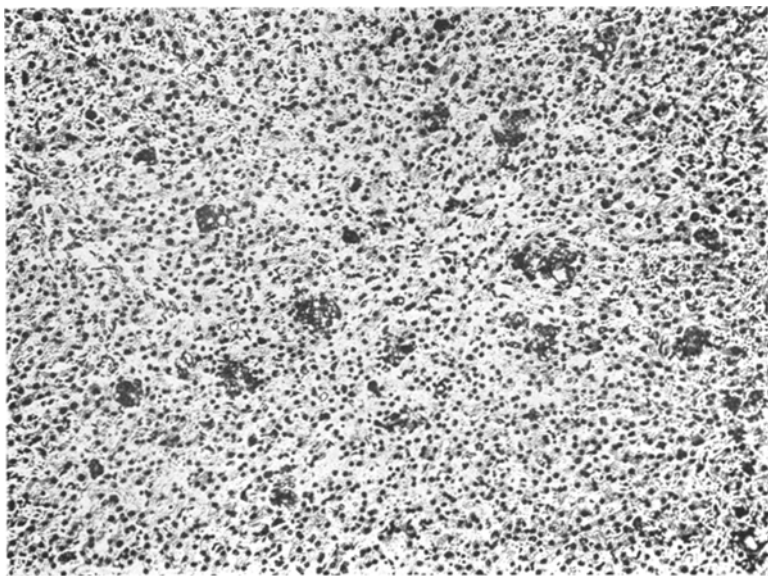


Abb. 2. Sekt.-Nr. 2/52, Leber, H.E., Kernechtrot, 117fach. Übersicht bei Hüllendarstellung.

wechselnder kleinzelliger Durchsetzung. Hier überall schon bei H.E.-Färbung erkennbare, bei Kernechtrotfärbung in großer Zahl feststellbare blasige Kollidonablagerungen, zum Teil, besonders im peribronchialen Gewebe, in dichten Haufen.

Gelegentlich Fremdkörperriesenzellen. In einem getroffenen peribronchialen Lymphknoten massenhaft Kollidonablagerungen in den Lymphsinus und in den Reticulumzellen des lymphatischen Gewebes einschließlich der Knötchen. Bei Eisenreaktion feinblasige und feingranuläre, blaugefärbte Einschlüsse in den Alveolarphagocyten.

*Herzmuskel.* Reichliche blasige Kollidonablagerungen in den interstitiellen Bindegewebszellen, stellenweise mit Bildung dichter Haufen. Diese sind auch schon bei gewöhnlicher HE-Färbung gut zu erkennen. Bei den dichteren Haufen erscheinen die Bindegewebskerne vermehrt. Eisenreaktion negativ.

*Niere.* Capilläre Hyperämie. Im Rindeninterstitium vereinzelt, in den Markpapillen in reichlicher Menge interstitielle, schon bei H.E.-Färbung erkennbare, wabig-blasige Ablagerungen, die anscheinend, wenigstens zum Teil, frei im Bindegewebe liegen. In den Glomeruli und in den Harnkanälchen kein Fremdstoffnachweis.

*Nebenniere.* Fast völlige Entfettung der Rindenschichten. In der Substantia reticularis auffallend große, hyperchromatische, polymorphe, teils klecksig gefärbte, teils vacuolig geblähte Kerne. In der Marksubstanz massenhaft blasige Kollidonablagerungen, besonders an der Mark-Rindengrenze, zum Teil sicher intracellulär. Vereinzelte derartige Ablagerungen auch in dem ganz atrophischen Fettgewebe um die Nebenniere. Ferner zeigt ein getroffenes nervöses Ganglion reichliche kugelige Kollidonablagerungen im Interstitium, besonders in der Nähe kleiner Gefäße; es ist aber nicht immer zu entscheiden, ob sie intracellulär liegen. Die Ablagerungen im Nebennierenmark sind zum Teil auch durch positive Eisenreaktion ausgezeichnet.

*Thymus.* Starke Atrophie des Thymusgewebes. Reichliche kugelige, schon bei H.E.-Färbung erkennbare Kollidonablagerungen in der Markzone intracellulär, stellenweise mit Riesenzellenreaktion. In einem kleinen getroffenen Lymphknoten gleichartige Befunde wie im peribronchialen Lymphknoten. Eisenreaktion negativ.

*Gekröselymphknoten.* Starker Sinuskatarrh. Im übrigen Bilder starker Speicherung, auch mit Riesenzellenbildung in den lymphatischen Strängen und Knötchen, hingegen kaum in den Reticuloendothelien der Lymphsinus. Eisenreaktion negativ.

*Femurmark.* In dem verhältnismäßig kleinen Bröckel zellreiches, dicht-regeneratorisches Mark mit zahlreichen, eosinophil gekörnten Myelocyten. Fremdstoffspeicherung hier nicht ohne weiteres sichtbar, jedoch bei Eisenreaktion deutlich in Reticulumzellen wolkig-schlierige und blasige, blau gefärbte Einlagerungen.

*Sulziges Gewebe aus dem linken Mittelohr.* Teils schwieliges, teils capillar- und rundzellreiches Granulationsgewebe mit einzelnen Fremdkörperriesenzellen, an anderen Stellen geringe Schleimhautreste. Im Granulationsgewebe massenhaft intra- und extracelluläre, auch in den Riesenzellen auftretende Kollidonablagerungen, teilweise förmlich Nester bildend (Abb. 3), an anderen Stellen Gruppen sideroferer Histocyten. Ferner ein Stückchen mehr eitriges Granulationsgewebe ohne sichere Kollidonablagerungen.

Wie die angeführte Beobachtung zeigt, wird also nicht nur im RES im engeren Sinne gespeichert. Man kann praktisch Speicherung im Mesenchym aller Organe feststellen, und zwar in einem Ausmaß, das in keinem rechten Verhältnis zur Menge des eingeführten Kollidons zu stehen scheint. Besonders erwähnenswert sind die nicht unbeträchtlichen interstitiellen Gewebsreaktionen der Lungen, wobei sich die Frage aufdrängt, inwieweit sie eine unmittelbare Gewebsantwort auf die Fremdstoffeinlagerungen darstellen. In ähnlicher Weise habe ich derartiges

in keinem anderen Fall wieder angetroffen. Mit der Feststellung dieser Veränderungen, die wohl auch für den Gasaustausch nicht gleichgültig sind, erhebt sich zunächst die Frage, warum es gerade in den Lungen zu so starken Ablagerungen kam. Für die Annahme, daß das Lungenmesenchym der jungen Säuglinge auf die Fremdstoffinvasion besonders aktiv reagiert, fehlen zunächst strenge Beweise, obwohl, wie sich zeigen wird, noch manches andere dafür spricht. Der zweite Punkt, der zur

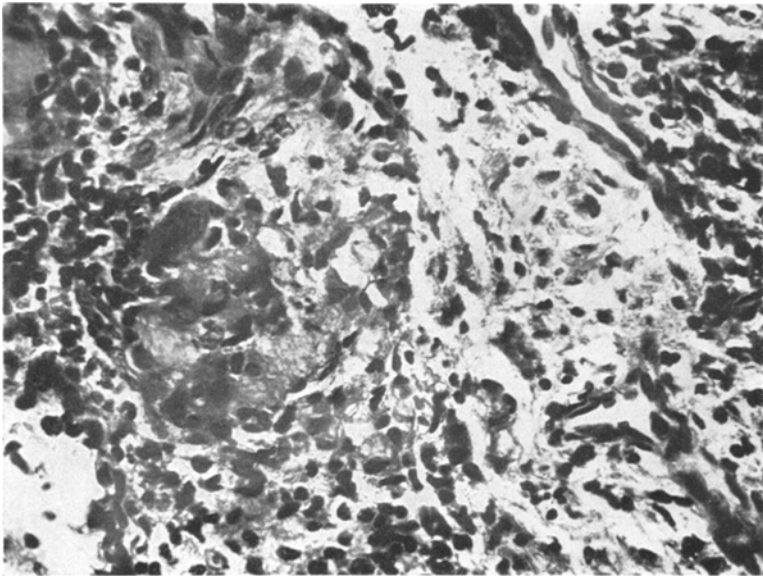


Abb. 3. Sekt.-Nr. 2/52, Mittelohr, H.E., 383fach. Fremdkörpergranulom mit Kollidonablagerungen.

Erklärung herangezogen werden kann, ist die oft zitierte erhöhte Capillarpermeabilität des frühkindlichen Lungengewebes. Ohne weiteres ist auch sie nicht vorauszusetzen. Schon einige Zeit spielende pneumonische Vorgänge, die dem Verständnis in dieser Hinsicht entgegenkämen, waren nicht festzustellen. Auch die klinisch festgestellten Leiden bringen für diesen Gesichtspunkt keine Klärung. So liegt es nahe, zu fragen, ob nicht das Kollidon selbst eine Umstimmung hervorgerufen haben kann. Ich halte mich zunächst zurück, aus dieser Einzelbeobachtung weitere Schlüsse zu ziehen, und werde versuchen, durch Beibringung weiterer Feststellungen einer Beantwortung dieser Frage näherzukommen. — Auch der mikroskopische Befund am Mittelohr des Säuglings kann nicht ohne Erstaunen zur Kenntnis genommen werden; doch soll darüber unter Hinzuziehung weiterer entsprechender Beobachtungen gesprochen werden.

Bei den Fällen der Gruppe III war wiederum der Gehalt der Gewebe an eosinophilen Leukocyten wechselvoll, vereinzelt sehr stark, in anderen Fällen nicht groß.

Bei den Beobachtungen von sehr starker Fremdstoffspeicherung ist es oft nicht möglich zu entscheiden, ob die gespeicherten Massen intracellulär oder frei in den Capillaren, etwa der Leber, oder auch im Zwischengewebe liegen. Gerade die freie Ablagerung in den Lebercapillaren wird dadurch wahrscheinlich, daß ihre Ausdehnung den Umfang einer selbst sehr stark geschwollenen Speicherzelle häufig weit übertrifft, ganz abgesehen davon, daß es nicht gelingt, an solchen Stellen Kern- oder Zellmembran zu erkennen. SCHOEN hält in seinen Beobachtungen die in der Leber liegenden Fremdstoffmassen ebenfalls zum Teil für freiliegend, und deutet sie als aus dem Zelleib untergegangener Speicherzellen stammend, an deren Ablagerung sich Reaktionen ortsständigen Mesenchyms mit Bildung von Fremdkörperriesenzellen ereignen, wie sie von ihm besonders in Lymphknoten gesehen wurden. Er weist auf die Bildung granulomatöser Herde hin, wobei Wandlungen in der morphologischen und chemischen (?) Struktur der abgelagerten Massen durch cellulär bedingte Resorptionsvorgänge sich vollziehen. Die gleichen Veränderungen, wie sie SCHOEN beschrieben hat, habe auch ich feststellen können, und ich glaube, daß man sich der von SCHOEN gegebenen Ausdeutung anschließen muß. Die von ihm angeschnittene Frage etwaiger chemischer Änderungen des Kollidons scheint mir gerade den Punkt zu treffen, an welchem weitere Untersuchungen anzusetzen haben.

#### *Speicherungen und besondere Reaktionen (Gruppe IV).*

Die Abtrennung dieser Gruppe von der vorigen bedeutet keinen grundsätzlichen Unterschied bei den zugrundeliegenden Beobachtungen, denn „besondere Reaktionen“ müssen ja einigen von den bereits erwähnten zugrundeliegen. Aber die 3 Beobachtungen der letzten Gruppe enthalten doch Wahrnehmungen, die noch darüber hinausgehen.

Sekt.-Nr. 408/50, H. S., geb. 21. 5. 50, männlich. *Gesamtbefund.* 3 Monate alte Frühgeburt. Interstitielle, plasmacelluläre Pneumonie mit totaler Infiltration beider Lungen. Starkes interstitielles Emphysem der rechten Lunge. Mediastinal-emphysem. Keine Pleuritis. Mäßige Kachexie. Starke allgemeine Anämie. Infektiöse Milz. Petechiale subpleurale Blutungen beider Lungen. Schlitzförmig offenes Foramen ovale. — *Hauptleiden:* Interstitielle plasmacelluläre Pneumonie. *Todesursache:* idem.

*Mikroskopische Untersuchungen. Leber.* H.E.-Färbung: Mäßiger Blutreichtum der Capillaren mit vermehrten Leukocyten. Sternzellen häufig erheblich geschwollen, mit kaum färbbaren vacuoligen Einschlüssen, die aber im ganzen nicht allzu stark erscheinen. Sie stellen kleine lichte Blasen dar, deren Hülle ganz schwach bläulich zu sehen ist. Periportalfelder wechselnd zellreich, in einem größeren Periportalfeld dichte Durchsetzung mit Lymphocyten und mäßig vielen eosinophilen Leukocyten um mittlere Gallengänge. Hier an einer Stelle auch Auflockerung und leukocytaire

Durchsetzung des Epithels sowie Leukocyten in der Lichtung (Abb. 4). — Eisenreaktion, Kernechtrot: Jetzt erst erkennt man die sehr zahlreichen blasigen Fremdstoffablagerungen. Sie färben sich tief rot mit Kernechtrot, und zwar als ziemlich dicke, scharf konturierte, runde und auch angedeutet eckige Hüllen, die bisweilen zu dichten klecksigen Massen zusammengesintert erscheinen. Sie liegen in Sternzellen, doch ist nicht überall ihre zellige Umrahmung klar erkennbar; zum Teil geben diese Massen positive Eisenreaktion. Reichliche feinkörnige Siderose der Leberzellen.

*Milz.* H.E.: Mäßig blutreiche Pulpa mit massenhaft sideroferen Zellen. Zahlreiche eosinophile Leukocyten in der Pulpa. Lymphknötchen mittelgroß. Reti-

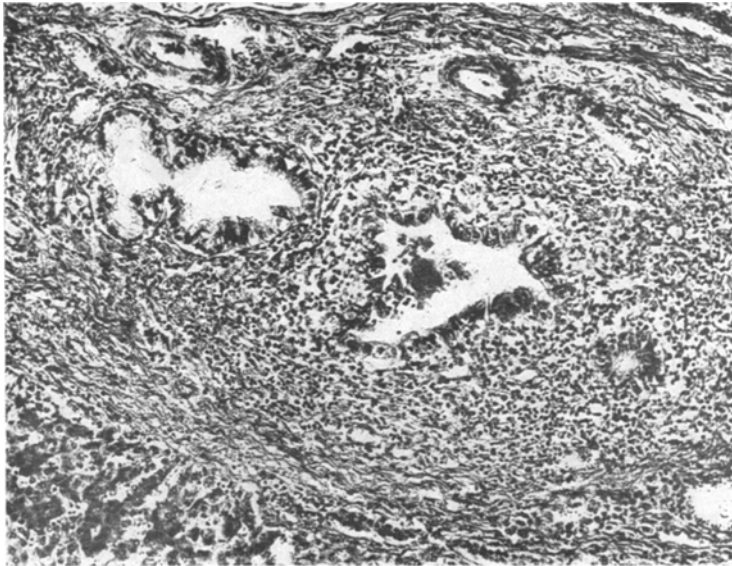


Abb. 4. Sekt.-Nr. 408/51, Leber, H.E., 117fach. Ausscheidungschoolangitis.

culumzellen bisweilen auffällig geschwollen, stellenweise Riesenzellbildung mit blasigen und knittrigen Einschlüssen mit blaßblauer Membran. — Eisenreaktion, Kernechtrot: starke granuläre Siderose der Pulpazellen, vereinzelt auch der Reticulumzellen der Knötchen. Fremdstoffablagerungen nicht sehr zahlreich, am ehesten in den Reticulumzellen der Knötchen zu finden und mit Kernechtrot anfärbbar. Ob auch durch die Eisenreaktion Fremdstoffhüllen dargestellt sind, ist bei der Massigkeit der Siderinablagerungen schwer zu entscheiden.

*Lunge.* H.E.: In allen Lungenabschnitten das klassische Bild der interstitiellen sog. plasmacellulären Pneumonie mit starker Verbreiterung und kleinzellig-plasmacellulärer Infiltration der Alveolarwände, nicht selten Knochenmarksriesenzellen in den Capillaren, endothelartiger Auskleidung der wechselnd großen Alveolen und Anfüllung derselben mit einem fein-reticulären, bisweilen auch etwas klumpigen, fast zellfreien, blaßrot gefärbten Exsudat. Größere Interstitien ödematös. Fremdstoffablagerungen zunächst nicht zu erkennen. — Eisenreaktion in allen Lungenabschnitten meist negativ, nur in einigen peribronchialen bzw. perivaskulären Zellen klecksig blau gefärbte Ablagerungen. Bisweilen erkennt man aber ausgesprochen blasige, intracelluläre Ablagerungen, die zum Teil Eisenreaktion geben, zum Teil

sich nur mit Kernechtrot anfärben; im ganzen sind es aber nur vereinzelte Vorkommnisse.

*Thymus.* H.E.: Schmale Rinden- und Markschicht mit dichtliegenden HASSAL-schen Körperchen. Reticulumzellen des Markes mäßig geschwollen. Fremdstoffeinlagerungen zunächst nicht klar erkennbar. Reichliche eosinophil granulierten Leukocyten und Myelocyten. — Eisenreaktion: Keine positive Eisinfärbung, jedoch jetzt sehr auffällig in zahlreichen vergrößerten Reticulumzellen des Markes blasige und klumpige, durch Kernechtrot hervortretende Einschlüsse.

*Niere.* H.E.; Eisenreaktion: Einzelne leicht vergrößerte Bindegewebszellen des Markinterstitiums enthalten kleine blasige Einschlüsse, die teils positive Eisenreaktion, teils Darstellung durch Kernechtrot aufweisen.

*Nebenniere.* H.E.: Völlige Entfettung der Rindenschichten. Umgebendes Fettgewebe plurivacuolär. Bei Eisenreaktion in rindennahen Histiocyten des Markes vereinzelt feinblasige Ablagerungen, deren Hülle positive Eisenreaktion gibt. Weiterhin reichlichere Ablagerungen leicht klumpiger, Eisenreaktion gebender Substanzen. Nur vereinzelt deutlich granuläre Speicherungen.

*Gaumenmandel.* Atrophie des lymphatischen Gewebes. Bei H.E.-Färbung Fremdstoffablagerungen nicht sicher erkennbar, bei Eisenreaktion in einzelnen Reticuloendothelien körnige, eisenpositive Ablagerungen, stellenweise auch kleine blasige Einschlüsse mit eisenpositiver Hülle, gelegentlich blasige und kantige Einschlüsse, deren Hülle durch Kernechtrot dargestellt wird.

*Rippe.* H.E.-Färbung: Regelrechte Verhältnisse. In den subchondralen Teilen des Endosts sehr erhebliche wabig-schaumige und klumpige, durch Kernechtrot darstellbare Ablagerungen, von denen nicht durchweg sicher ist, ob sie intracellulär liegen.

*Brücke, Stammganglien.* Ohne Besonderheiten.

Sekt.-Nr. 489/50, R. H., geb. 28. 5. 50, weiblich. *Gesamtbefund.* 5 Monate alter, schwer kachektischer Säugling. Totale interstitielle pneumonische Infiltration beider Lungen ohne Pleuritis. Allgemeine Anämie der Organe. Seröse Mesotitis beiderseits. — *Hauptleiden:* Dystrophie. Interstitielle, plasmacelluläre Pneumonie.

*Mikroskopische Untersuchungen. Leber.* Schon bei H.E.-Färbung fallen große intracapilläre Herde in reichlicher Menge auf, die aus blasigen Massen mit blaßbläulich gefärbter Membran bestehen. An einigen Stellen wird der färbare Anteil dunkler, schmutzig-blau und bildet auch kompaktere Lager. Zum größten Teil scheinen sie frei in den Capillaren zu liegen, und nur manchmal erkennt man kleine pyknotische Zellkerne oder auch hin und wieder ein mehrkerniges Symplasma ihnen angelagert. An einzelnen Stellen sieht man reichliche eosinophile Leukocyten in ihrer Umgebung. Auch kleinere blasige Ansammlungen in vergrößerten Sternzellen kommen vor, sie geben keine Fettfärbung. Weiterhin sind auch gleichartige Ablagerungen in Zellen des periportalcn Gewebes zu sehen. In letzteren fällt der reichliche Gehalt an eosinophilen Leukocyten auf. An einer Stelle bilden diese zusammen mit Rundzellen und gewucherten Bindegewebszellen ein größeres Lager, in welchem Gallengangsquerschnitte getroffen werden. Zwischen den Epithelien, deren Verband bisweilen aufgesplittert ist, reichliche Leukocyten; auch in der Lichtung treten Leukocyten auf, auch hier bisweilen unter Überwiegen der Eosinophilen. Bei Azanfärbung färbt sich die Hülle der Fremdstoffmassen nur schwach bläulich an. — Eisenreaktion, Kernechtrot: Bei Eisenreaktion nur geringe feingranuläre Ablagerungen in Leberzellen dargestellt. Die Fremdstoffmassen treten durch die Kernechtrotfärbung prächtig hervor, wobei sich ihre Hüllen mit sehr scharfen Konturen färben. Man sieht jetzt besonders deutlich die blasigen Gebilde mit oft leicht knittrigen Strukturen und optisch leerem Zentrum, zusammenliegend mit kleinblasigen, wie übereinandergelagerten und dadurch mehr

klecksig rot gefärbten Partien. Stellenweise sind förmlich kleine Granulome sichtbar, in denen der Fremdstoff auch in Form kleiner und kleinster, tropfig erscheinender Ablagerungen zu sehen ist, so daß man den Eindruck gewinnt, daß die blasigen Gebilde hier zerfallen sind.

*Milz. H.E.:* Auf den ersten Blick fallen starke Fremdkörperreaktionen in den Lymphknötchen auf. Letztere sind klein, überwiegend lymphocytär, enthalten aber zahlreiche, offenbar aus Reticulumzellen hervorgegangene große vielkernige Riesenzellen, in denen blasige, blaßbläulich gefärbte Fremdstoffablagerungen in großer Menge liegen (Abb. 5). Die Riesenzellen finden sich besonders in Anlehnung

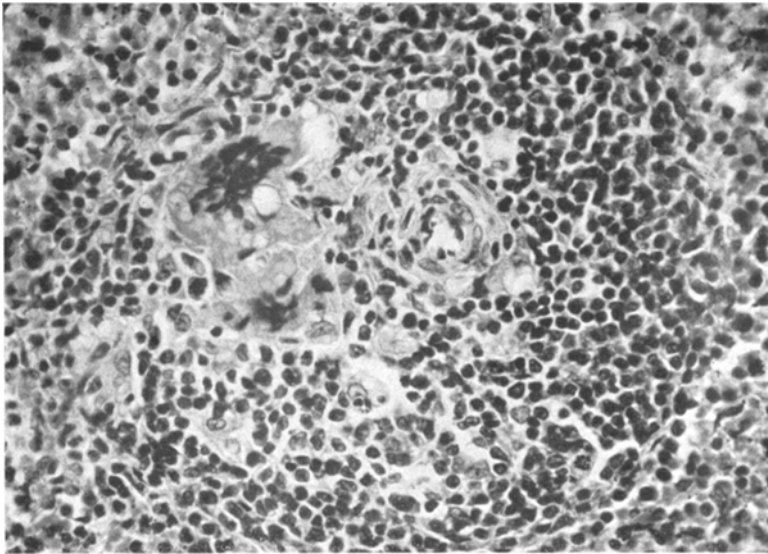


Abb. 5. Sekt.-Nr. 489/50, Milz, H.E., 360fach. Kollidonspeicherung in Lymphfollikel mit Riesenzellbildungen.

an die Follikelarterien, aber auch entfernter von diesen. Gleichartige Fremdstoffablagerungen sind in reichlicher Menge auch in vergrößerten Speicherzellen der Pulpa sichtbar. Hier wie in den Knötchen fallen zahlreiche eosinophile Leukozyten auf. — Eisenreaktion, Kernechtrot: Nur sehr geringfügige Siderose. Ähnlich wie in der Leber treten die Fremdstoffablagerungen jetzt deutlich durch ihre Hüllenfärbung mit Kernechtrot hervor. In der Pulpa geben sie gelegentlich auch positive Eisenreaktion, wobei manchmal in ein- und demselben größeren Komplex eisenfärbbare und kernechtrotfärbbare Blasen zusammenliegen.

*Femurmark. H.E.,* panoptische Färbung: Zellreiches Mark, in welchem der ungeheure Reichtum an eosinophilen Leukozyten und Myelozyten auffällt. In einzelnen vergrößerten Reticulumzellen blasige Fremdstoffablagerungen, im allgemeinen aber zunächst kein Fremdstoff sichtbar, auch nicht in reihenförmig gelagerten vielkernigen Riesenzellen mit hellen gleichmäßigen Kernen, welche der Innenwand kleiner Venolen anliegen und ganz offenbar aus Endothelien hervorgegangen sind (Abb. 6). Im Aussehen völlig verschieden von ihnen einzelne Knochenmarkriesenzellen. Bei Eisenreaktion reichlich blasige Fremdstoffablagerungen in vergrößerten Reticulumzellen darstellbar; nur stellenweise Färbung der Blasenwände durch Kernechtrot.



*Herzmuskel und Niere.* Unauffällig.

*Nebenniere.* Entfettung der Rinde. Überwiegend plurivacuoläres atrophisches Fettgewebe der Umgebung. Bei H.E.-Färbung Fremdstoffablagerungen nicht zu sehen. Eisenreaktion negativ, auch mit Kernechtrot keine Darstellung von Fremdstoffen.

*Rechtes Stirnhirn, linkes Striatum, Brücke.* Keine Besonderheiten, keine Fremdstoffablagerungen.

*Lunge.* H.E.: Unna-Pappenheim, Fettfärbung: Sehr starke Verbreiterung der Alveolarwände infolge dichter Durchsetzung mit Lymphocyten, wenigen Leuko-

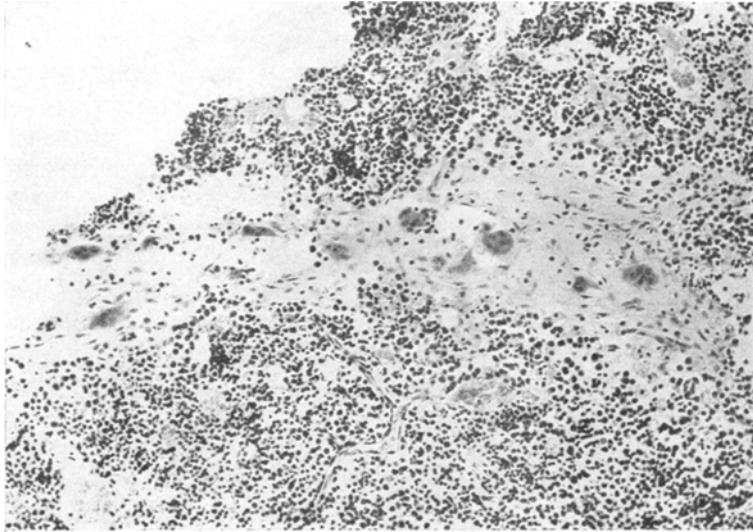


Abb. 6. Sekt.-Nr. 489/50, Femurmark, H.E., 117fach. Endothelreaktion.

cyten und sehr vielen Plasmazellen. Alveolen eng, vielfach optisch leer, oft aber auch mit einem feinen netzigen, zellfreien, schwach färbbaren Exsudat gefüllt. An anderen Stellen reichliche abgerundete Alveolarphagocyten mit feinschaumigem Protoplasma, nur zum Teil lipoide Stoffe. Vereinzelt in vergrößerten, frei liegenden Alveolarphagocyten mit Kernechtrot stark färbbare, kristallinische Gebilde von Sternform; trotz eifrigen Suchens aber keine sicheren Ablagerungen, die auf Fremdstoffspeicherung bzw. Ausscheidung schließen lassen. In den Interstitien finden sich reichliche vielkernige Riesenzellen, die manchmal deutlich ungleichgroße blasige Gebilde mit zarter, schwach bläulich gefärbter Hülle umschließen. Gleichartige Ablagerungen findet man auch in einkernigen vergrößerten Zellen mit pyknotischen Kernen und vielleicht auch frei, besonders im peribronchialen Bindegewebe. Eine besonders auffällige Veränderung wird an einer kleinen Arterie festgestellt. Diese ist annähernd im Querschnitt getroffen. Ihre Lichtung ist zweigeteilt dadurch, daß sie in der Mitte von einer Brücke durchzogen ist. Hier liegen aber keineswegs normale Gefäßwandbestandteile vor. Diese Brücke, aus lockerem Bindegewebe bestehend, setzt sich zur gegenüberliegenden Gefäßseite in ein breites Polster aus lockerem Bindegewebe fort, das reichliche spindelige Kerne und mehrere vielkernige Riesenzellen ohne Fremdkörpereinschlüsse enthält, so daß ein kleines Granulom vorliegt. Dieses durchsetzt die aufgelockerten inneren Gefäßwandschichten weitgehend (Abb. 7). Trotz Untersuchung des gesamten noch

vorhandenen Lungenmaterials in Serienschnitten — es handelt sich nur um kleine Teilchen — gelingt es nur vereinzelt, kleine mesenchymale Intimapolster mit einzelnen Riesenzellen zu finden, die nie Fremdstoffablagerungen enthalten. Nicht selten aber sieht man, daß kleine Venen knopfförmige Vorsprünge in die Lichtung enthalten. Sie bestehen aus lockerem Fibrin mit einigen runden Zellkernen und sind bisweilen von Endothel überzogen. In einer kleinen Vene ist ein frischer geschichteter Thrombus vorhanden. — Die Eisenreaktion fällt negativ aus, doch sieht man jetzt erst den wahren Umfang der Fremdstoffablagerung durch Darstellung der Hüllenschicht mit Kernechtrot. Es sind im ganzen sehr erhebliche

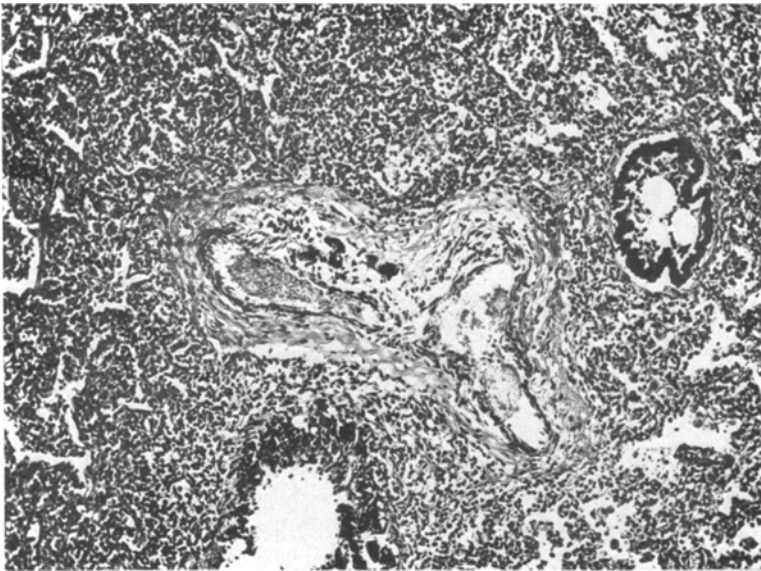


Abb. 7. Sekt.-Nr. 489/50, Lunge, H.E., 108fach. Granulomatöse Endarteriitis.

Mengen, die in kleinen Anhäufungen scharf konturierter runder oder auch leicht knittriger Blasen auftreten und keineswegs nur intracellulär gelagert erscheinen. Sie liegen immer in den verbreiterten Interstitien und nicht nur peribronchial.

Sekt.-Nr. 413/51, P. S., geb. 18. 5. 51, männlich. *Gesamtbefund.* Stark dystrophischer Ernährungszustand. Subtotale interstitielle Pneumonie beider Lungen. Schwellung der bronchialen und trachealen Lymphknoten. Accidentelle Involution des Thymus. Schwere Anämie der inneren Organe. Geringes Darmwandödem, wäßrig zerfahrener Stuhl. Mäßiges Hirnödem. Dystopie und Kuchenform der rechten Niere. — *Hauptleiden:* Dystrophie, interstitielle Pneumonie.

*Mikroskopische Untersuchungen.* *Lunge* (zahlreiche Schnitte aus allen Teilen; H.E., Hämatoxylin-Kernechtrot, Elastica-Kernechtrot, Eisenreaktion, Azanfärbung, WEIGERTsche Fibrinfärbung). Lungengewebe zum größten Teil luftleer. Alveolen ausgefüllt entweder durch dünnes feinfädiges Exsudat, oft aber durch dicke Exsudatmassen in Organisation, auch mit Riesenzellen. Fibrinfärbung nur stellenweise positiv. Bei Azanfärbung Exsudat bläulich bis bläulichrot gefärbt. Alveolarauskleidung vielfach flach-endothelartig. Septen durchweg stark verbreitert, mit gewucherten Histiocyten, Plasmazellen und Rundzellen. Elastische Fasern fehlen oft völlig oder sind nur in kurzen Bruchstücken erhalten. Im Zwischengewebe,

besonders peribronchial, bisweilen große Zellen mit scholligen und blasigen Fremdstoffablagerungen (Kernechtrot). Bronchialepithel bisweilen abschnittsweise fehlend bzw. flach-regeneratorisch. Auch in den Bronchien dünne und dicke Exsudatmassen, zum Teil in Organisation. Eisenreaktion durchweg negativ. An einzelnen kleinen Arterien werden teils diffuse, teils buckelige, faserhaltige granulierende Intimawucherungen mit zahlreichen vielkernigen Riesenzellen festgestellt, unter denen die *Elastica interna* stellenweise durchbrochen ist (Abb. 8). Fremdstoffablagerungen sind hier nicht zu sehen. An zahlreichen kleinen Arterien erhebliche Schwellung und Vermehrung der Endothelzellen, wobei die Endothelien häufig

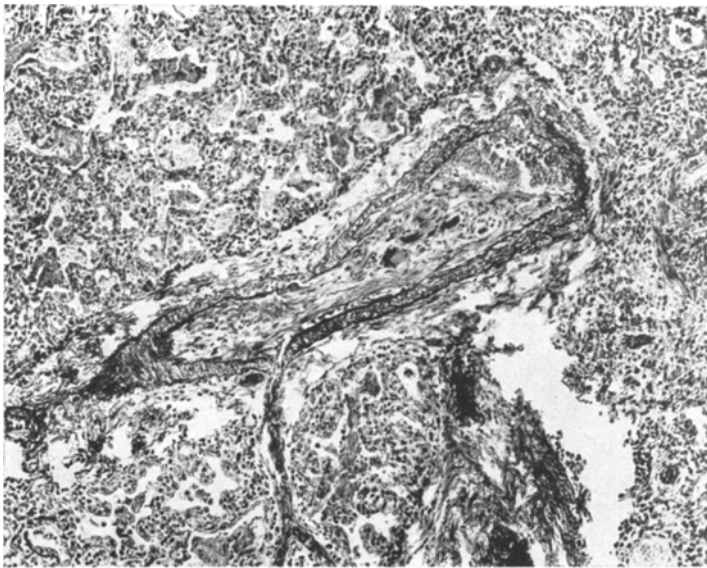


Abb. 8. Sekt.-Nr. 413/51, Lunge, *Elastica*-Kernechtrot, 81fach. Granulomatöse Endarteriitis.

große Vacuolen enthalten und knopfförmig in die Lichtung vorspringen (Abb. 9). Die Vacuolen ergeben keine Hüllenfärbung mit Kernechtrot oder Eisenreaktion. Kleinste Arterienäste sind durch die endotheliale Reaktion förmlich verschlossen.

*Leber.* Mäßiger Blutreichtum. Sternzellen häufig geschwollen, zum Teil als solche kaum zu erkennen, da hier die Capillaren durch blasige Fremdstoffmassen förmlich verstopft erscheinen. Keine besonderen eosinophilen Zellansammlungen. Die Massen sind mit Kernechtrot gut darzustellen und erscheinen hier sehr reichlich, zum Teil färben sie sich auch bei Eisenreaktion in der Hülle an. Leberzellen enthalten reichlich feinkörniges Eisenpigment. Auch im periportal Gewebe gelegentlich geringe bis mäßige Fremdstoffablagerungen. An einer Stelle einwandfrei eine Fremdstoffkugel in einer Zentralvene (Kernechtrot).

*Milz.* Mäßige Blutfülle der Pulpa. Lymphknötchen mittelgroß. Überall im Zentrum der Lymphknötchen, besonders unmittelbar an den Follikelarterien, jedoch auch in der Pulpa, geschwollene Speicherzellen mit massenhaften, blaßbläulich gefärbten, zum Teil auch leicht bräunlichen, kugeligen Fremdstoffeinlagerungen. Dabei häufig Bildung von Riesenzellen. Keine besonderen eosinophilen Zellherde. Die Fremdstoffmassen färben sich bei *Elastica*-Färbung schwarz an. Bei Eisenreaktion färben sie sich zum größten Teil ebenfalls an, vor allem in der Pulpa,

während in den Knötchen der Fremdstoff meist eisennegativ ist. Eine körnige Side-rose liegt nicht vor.

*Herz.* Keine Besonderheiten. Kein Fremdstoffnachweis. Eisenreaktion negativ.

*Bifurkationslymphknoten.* Lymphknotenstruktur gut erhalten, in den Lymphsinus reichlich geschwollene Reticuloendothelien, aber auch Leukocyten in reichlicher Zahl. In ersteren sehr reichlich Fremdstoffablagerungen (Kernechtrot). Eisenreaktion negativ. In den Lymphknötchen Fremdstoff nur vereinzelt erkennbar.

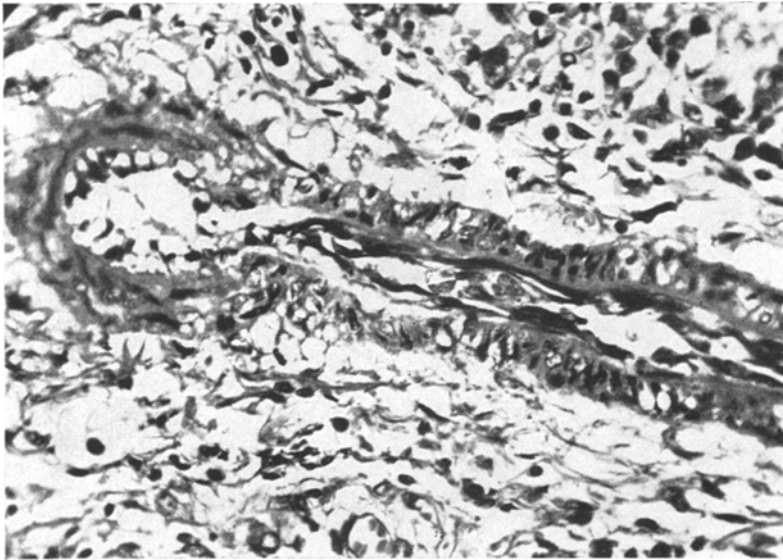


Abb. 9. Sekt.-Nr. 413/51, Lunge, H.E., 360fach. Arterie mit Endothelwucherung und Vacuolisierung des Endothels.

*Paratrachealer Lymphknoten.* Hier stärkere Hyperämie, Befund im übrigen wie beim Bifurkationslymphknoten, auch hier Eisenreaktion negativ.

*Thymus.* Atrophie von Rinde und Mark. In einzelnen Markzellen scharf konturierte brockige Fremdstoffablagerungen, eisennegativ.

*Niere.* Keine Besonderheiten.

*Medulla oblongata.* Keine sicheren Veränderungen.

*Nebenniere.* Rinde normal geschichtet, offenbar wenig lipoidhaltig. Mark hyperämisch. In Markzellen nicht selten, besonders an der Mark-Rindengrenze, reichlich Fremdstoffablagerungen (auch eisenpositiv).

*Leum.* PEYERScher Haufen getroffen. In einer mäßigen Zahl von Reticulumzellen nicht sehr große Fremdstoffablagerungen, eisennegativ.

*Rippe.* Keine krankhaften Veränderungen. In subendostalen Reticulumzellen nicht selten eisenpositive Fremdstoffablagerungen.

Art und Ort der Ablagerungen sind die gleichen wie bei Gruppe III. in letzterer mengenmäßig sogar bisweilen zweifellos stärker. Wenn die letzten 3 Beobachtungen gesondert gestellt werden, so soll das nicht bedeuten, daß nur bei ihnen gewisse Besonderheiten der Gewebsreak-

tionen auffielen. Derartige Befunde waren hier und da auch schon bei den früher besprochenen Fällen andeutungsweise erkennbar, sind aber bei Gruppe III besonders ausgesprochen. Es handelt sich um Veränderungen, die nicht ohne weiteres als erwartbare Folgen der Speicherung anzuerkennen sind. Besonders auffällig ist dabei die Wiederholung einiger nicht alltäglicher Erscheinungen.

Zunächst die Cholangitis. Zweimal wurde bei jungen Säuglingen eine solche von herdförmigem Auftreten festgestellt, in einem Fall unter sehr reichlicher Beteiligung von eosinophilen Leukocyten. Ich finde keinen Anlaß, diese Befunde durch eine aufsteigende Infektion der Gallenwege zu erklären; die Wahrscheinlichkeit ist viel größer, daß es sich um Ausscheidungscholangitis handelt.

Diese Form der Gallengangsentszündung ist durch **BAHRMANN** eingehend untersucht und dargestellt worden, und zwar als eine Erscheinung, die auf die keimvernichtende Arbeit der Sternzellen bei septischen Allgemeininfektionen zurückzuführen ist, „wobei als Ausdruck des Versagens bei der Sepsis eine Überlastung der mit besonderen Ausscheidungsfunktionen begabten kleinsten Gallenwege durch eitererregende Stoffe eintritt“. Hiernach ist die Ausscheidungscholangitis also Teilerscheinung ausgesprochen septischer Erkrankungen. Von einer septischen Allgemeininfektion kann aber in den Fällen 14 und 15, in denen ich die Veränderungen fand, kaum die Rede sein. Zudem weist **BAHRMANN** darauf hin, daß ausgeprägte hämatogene Entzündungen der Gallenwege bei Kindern im 1. Lebensjahr kaum vorkommen und sucht dies mit einer besonderen Reaktionslage des Kleinkindes zu erklären. Die angeführten Gründe bestärken mich in der Annahme, daß die Ausscheidungscholangitis in den von mir beobachteten Fällen andere Ursachen als die einer septischen Allgemeininfektion haben könnte. Es liegt nahe, sie mit der Kollidonspeicherung in den Sternzellen bzw. mit frei in den Capillaren liegenden Kollidonmassen in Zusammenhang zu bringen. In diesem Zusammenhang sei auf die Tatsache hingewiesen, daß solche frei lagernden Massen gelegentlich von eosinophilen Leukocyten umlagert gefunden wurden, was dafür spricht, daß sie nicht als unbedingt gewebsgleichgültig angesehen werden dürfen. Mit dieser Feststellung ergibt sich eine gewisse Beziehung zur septischen Ausscheidungscholangitis **BAHRMANNs**. Für diese werden leukocytotaktische Abbau-stoffe verantwortlich gemacht, „die naheliegenderweise von den in den benachbarten Sternzellen in großen Massen abgebauten Pyokokken abgeleitet werden“. „Ihre Ausscheidung durch das Quellgebiet der Gallengänge stockt durch ein wohl in Überlastung begründetes Versagen derselben.“ Die ausgeschiedenen Stoffe werden nunmehr in den Gallengängen ihrer Umgebung verarbeitet, wozu wahrscheinlich noch eine Schädigung der von Leukocyten durchsetzten Gallengangsepithelien

kommt (BAHRMANN). Handelt es sich bei diesen Vorgängen um Abbau-stoffe aus in den Sternzellen vernichteten Pyokokken, so scheint mir die Folgerung nicht unlogisch, daß auch andere Stoffe eine ähnliche Wirkung hervorrufen können; bisher kennen wir freilich keine solchen. Ich halte es nicht für gerechtfertigt, aus meinen 2 Beobachtungen schon den weitgehenden Schluß zu ziehen, daß das gespeicherte Kollidon ähnliche Eigenschaften erlangen kann wie die Abbauprodukte der Eiter-erreger, muß aber diese Beobachtungen hier festhalten, um weiter zu prüfen, welche Rolle ihnen zukommt.

Eine weitere besondere Wahrnehmung stellt das Auftreten von Gefäßwandveränderungen in den Lungen bei Fall 15 und 16 dar. Am eindrucksvollsten sind wohl die riesenzellhaltigen granulomatösen Intima-herde, die bei beiden Säuglingen in einzelnen kleinen Arterienästen bestehen. In diesen Herden ist keine Fremdstoffspeicherung nachweisbar gewesen, und die Annahme scheint mir auch nicht angängig, daß hier früher Kollidon gespeichert war, dann aber wieder aus diesen Herden verschwunden ist. Dagegen sprechen alle anderen Befunde, die beweisen, wie gut das Kollidon in granulomatösen Bezirken bewahrt wird. Schwieriger zu entscheiden ist die Frage, ob die Gefäßwandveränderungen nicht dem gleichen reaktiven Prozeß zugehören, der zum Bilde der intersti-tiellen Pneumonie führt; ich habe aber dahingehende Beobachtungen an einem reichlichen Material nicht machen können und auch nicht im Schrifttum gefunden. Wenngleich schwächere oder stärkere Wuche-rungen des Gefäßendothels bei ernährungsgestörten Säuglingen vor-kommen können, von denen man nicht immer mit Sicherheit sagen kann, ob nicht während der Erkrankung infektiös-toxische Einflüsse bestanden haben (ein großer Teil solcher Säuglinge macht ja wenigstens eine Mittel-ohrentzündung durch), so scheinen mir solche Gefäßveränderungen, wie die beschriebenen, beim Säugling selten zu sein.

WEPLER hat die im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen von Verände-rungen an Lungengefäßen beim Säugling und Kleinkind zusammengestellt und durch eine eigene Beobachtung bei einem Neugeborenen bei Eklampsie der Mutter weitergeführt. Mit letzterem Befund scheinen meine eigenen Befunde am meisten Ähnlichkeit zu haben. Es handelt sich um eine offenbar besonders ausgeprägte endotheliale Reaktion, eine Annahme, in der ich dadurch bestärkt werde, daß man im Falle 16 verbreitete endotheliale Zellwucherungen in kleinen Lungenarterien-verzweigungen feststellen konnte. Die starken Grade dieser Reaktion in Gestalt von riesenzellhaltigen Intimagranulomen mit der Neigung des Polsters, auf die gegenüberliegende Gefäßwandseite überzugreifen, scheinen mir etwas Besonderes zu sein. WEPLER deutet die von ihm beschriebenen Veränderungen als geweblichen Ausdruck einer Allergie. Es wird noch zu verfolgen sein, ob auch die endangiti-schen Veränderungen in meinen beiden Beobachtungen einer derartigen Deutung zugänglich sind.

Vorerst muß noch auf weitere Gefäßwandveränderungen in den Lungen hin-gewiesen werden. Gemeint sind die Fibrinknötchen, die sich nicht selten in kleinen Lungenvenen im Fall 15 nachweisen ließen. Sie entsprechen in ihrem Aussehen

den von SIEGMUND beschriebenen Fibrinknötchen, wie er sie experimentell im Verlauf chronischer Colibacilleninfektion sowie bei menschlichen Allgemeininfektionen beschrieben und als Orte gelungener Keimvernichtung gedeutet hat.

Es ist im Falle 15 — die grundsätzliche Unsicherheit bei der Beurteilung finaler Stadien dyspeptisch oder toxisch kranker Säuglinge wurde schon hervorgehoben — allerdings kaum möglich, von einer protrahierten Allgemeininfektion zu reden; klinische wie anatomische Befunde sprechen in gleicher Weise dagegen. Bei der allgemeinen Anerkennung solcher Befunde als Zeichen allergischer Umstimmung bleibt also die Frage zu erörtern, ob auch ein nichtinfektiöses Antigen im sensibilisierten Organismus zu ähnlichen geweblichen Ergebnissen führen kann. Ihre Beantwortung muß vorläufig offenbleiben.

Weiterhin sind die in der gleichen Beobachtung wahrgenommenen mächtigen bis zu Riesenzellbildungen führenden endothelialen Wucherungen im Knochenmark anzuführen. Sie gehören in die Reihe der Endothelreaktionen, von denen bereits gesprochen wurde. Leider wurde verabsäumt, von allen sezierten Säuglingen das Knochenmark histologisch zu mustern, so daß über die Häufigkeit derartiger Befunde nichts ausgesagt werden kann.

Bei der Durchsicht der obigen Beschreibungen dürfte auffallen, daß wiederholt — nicht nur bei den Beobachtungen der Gruppe IV — in verschiedenen Organen das gehäufte Auftreten von eosinophilen Leukocyten erwähnt ist. Den eindrucksvollsten Befund bietet wieder Fall 15, wo neben einer erheblichen Eosinophilie der Milz und der Leber eine förmliche Überflutung des Knochenmarkes mit eosinophilen Leukocyten bestand. Diese Befunde erlauben, für sich allein betrachtet, nur begrenzte Rückschlüsse, im Zusammenhang mit den anderen Merkmalen foudroyanter mesenchymaler Reaktionen gewinnen sie an Bedeutung.

Schließlich sei noch ein Wort über die *Orte der Kollidonspeicherung* gesagt. Gespeichert wird durch die Zellen des RES im engeren Sinne, aber auch durch Zellen, wie z. B. endostale Elemente, die für gewöhnlich nicht zum RES gezählt werden. Daß die letzteren etwa deshalb speichern, weil das eigentliche RES „blockiert“ sei, scheint mir eine unzutreffende Vorstellung zu sein. Das geht schon daraus hervor, daß bei weitem nicht alle Zellen des RES Kollidon enthalten. Die Reticuloendothelien der Milzpulpa z. B. speichern nur zum Teil, auch dann, wenn sie nicht durch andersartige Speicherung, etwa von Siderin, belastet sind. Andererseits zeigt gerade die Milz bei der Kollidonspeicherung ein Verhalten, das dem bei vielen anderen Speicherungen entgegengesetzt ist. SCHOEN, der allerdings nur einmal in der Milz Kollidonspeicherung feststellen konnte, wies schon darauf hin, daß hier die Ablagerungen „ganz vereinzelt perifollikulär in der Pulpa, gelegentlich auch innerhalb der Follikel“ auftraten. Auch BRASS gibt an, daß bei Tierversuchen mit

ungewöhnlich hohen Peristonmengen die Stapelung in den Reticulumzellen der lymphatischen Follikel der Milz beginnt. Auch beim menschlichen Säugling ist festzustellen, daß die Follikel der Milz in diesem Organ die bevorzugten Orte der Ablagerungen darstellen, und zwar sowohl adventitielle Speicherzellen der Follikelarterien wie Reticulumzellen der Knötchen. Ich habe in früheren experimentellen Untersuchungen nachgewiesen, daß hier Speicherung nur nach besonderen Reizen des RES eintritt, wie sie durch Röntgenbestrahlungen, Diphtherietoxin u. a. zu erzielen waren, und sie mit besonderen Stoffwechselleistungen in Zusammenhang gebracht, deren Träger die Reticulumzellen der Knötchen sind. Die Ansprechbarkeit der Zellen betrifft freilich nur die eine Seite des Vorganges; es ist zu erwähnen, daß z. B. FRESÉN die Speicherung in den Lymphknötchenzentren der Milz in erster Linie durch die erhöhte Permeabilität der Hülscapillaren in Form der Plasma-bräuse erklärt.

Es wird nunmehr zu prüfen sein, ob die geschilderten und im einzelnen gewürdigten Befunde bestimmte Rückschlüsse auf die Reaktionsweise des Säuglingsorganismus nach Einführung des Peristons gestatten. Bisher ist man sich ja lediglich darüber einig, daß eine Speicherung eintritt, die in Abhängigkeit vom Mengen-Zeitfaktor erfolgt und von der Teilchengröße des verwendeten Kollidons, d. h. von der Möglichkeit schnellerer oder langsamerer Ausscheidung durch die Nieren. Bei den hier mitgeteilten Beobachtungen war nur das handelsübliche Periston zur Verwendung gekommen, dessen Teilchen ein Molekulargewicht von höchstens 60000 besitzen. Wenn BRASS meint, daß es unter diesen Umständen zur Erzielung nennenswerter Stapelungen der Zufuhr relativ großer Mengen bedarf, so mag das für manche Tierversuche zutreffen; beim menschlichen Säugling kann aber, wie ich gezeigt habe, auch nach Zufuhr einer relativ kleinen Menge von Periston die Speicherung recht erheblich werden, was ja bedeutet, daß ein erheblicher Teil des Fremdstoffes durch die Nieren oder andere Organe nicht ausgeschieden wurde. Da sich aber in keinem Fall an den Nieren Veränderungen ergaben, die eine verminderte Ausscheidungsfähigkeit dieser Organe erklären würden, muß die starke Speicherung auf eine besonders große Speicherfreudigkeit der hierzu befähigten Zellen zurückgeführt oder dadurch erklärt werden, daß das Kollidon infolge einer besonders hohen Durchlässigkeit der Capillaren in bestimmte Gewebe abströmt, um hier cellulär oder extracellulär abgelagert zu werden. Es läßt sich wohl kaum entscheiden, welcher Vorgang sich tatsächlich ereignet oder ob beide zusammen eintreten. FRESÉN und BRASS sind geneigt, die unterschiedliche Durchlässigkeit der örtlichen Gefäßbezirke für die wechselnde Intensität der Speicherung verantwortlich zu machen. In der Tat spricht manches dafür, so das Verhalten der Lungen, das noch zu erörtern sein wird.



Es kann wohl darauf verzichtet werden, bekannte Einzelheiten über das weitere Schicksal der Ablagerungen und der sie speichernden Gewebe aufzuführen; Fremdkörperreaktionen, Schädigung und Zerfall der Speicherzellen sowie „Alterungsvorgänge“ an dem Speicherstoff sind von SCHOEN, FRESEN und BRASS geschildert. Auch die Wahrscheinlichkeit einer gewissen Ausscheidung durch die Lungen und durch die Leber soll hier nur kurz erwähnt werden; sie geht aus den mitgeteilten Befunden hervor, ist aber für die vorliegende Fragestellung nicht von Bedeutung. Einigkeit scheint ferner darüber zu herrschen, daß die Ablagerungen „biologisch nicht gänzlich unwirksam“ sind (BRASS). Der letztgenannte weist in diesem Zusammenhang, sicher mit Recht, auf das Auftreten eisenhaltiger Hüllen um die Kollidonvacuolen hin, die er mit Veränderungen der kolloidalen Beschaffenheit des Cytoplasmas erklären möchte. Die Fremdstoffhüllen, deren Darstellbarkeit mit bestimmten Farbstoffen, insbesondere durch das Kernechtrot, uns ja erst die wahre Ausdehnung der Kollidonablagerungen erkennen ließ, finden sich aber auch bei den extracellulären Kollidonablagerungen, so daß auch an die Möglichkeit gedacht werden muß, daß sie nicht auf Änderungen des Cytoplasmas zurückzuführen sind. Zweifellos aber bedeuten sie eine Änderung des biologischen Charakters der Ablagerungen: es scheint also nicht reines Kollidon zu sein, das sich in den Geweben findet, sondern von einer andersartigen Hüllenschicht umgebenes Kollidon. Die Hüllenschicht muß sich schon früh bilden, wie aus den mitgeteilten Befunden nach kurze Zeit vor dem Tode erfolgter Peristonzufuhr hervorgeht.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, welche Bedeutung die Kollidonablagerungen für den Organismus haben könnten, so ist von der Tatsache auszugehen, daß Kollidon ein Hapten ist. FRESEN hat zwar, sicher mit Recht, ausgesagt, daß das Kollidonmolekül kein Antigen sei. Damit ist aber nicht gesagt, daß es nicht Antigennatur gewinnen kann. Wir wissen von den Haptenen (oder „Halbantigenen“), daß sie durch Erwerbung einer „Eiweißschiene“ im Organismus zu Vollantigenen werden können; für eine große Anzahl von Arzneimitteln ist dieser Vorgang anzunehmen. Sind wir nun auf Grund morphologischer Bilder berechtigt, auch für das Kollidon ein ähnliches Verhalten zu folgern? Es dürfte kaum zu bestreiten sein, daß die Hüllen, die sich um die Ablagerungen bilden, Eiweißkörper enthalten, wenn sie nicht sogar überwiegend aus solchen bestehen. Zwar haben histochemische Reaktionen bis auf die bei Berliner Blau-Reaktion auftretende Blaufärbung der Hüllen ein negatives Ergebnis gehabt, was ja nicht gegen eine Eiweißnatur der Hüllenschicht angeführt werden kann. Auch der fehlende Nachweis von Fluoreszenzerscheinungen beweist bekanntlich noch nicht die Abwesenheit von Eiweißstoffen. Ob es zu einer Hüllenschicht mit histochemisch nachweisbarem Eisen oder zu einer eisenfreien Hülle kommt, dürfte im

wesentlichen davon abhängen, wie hoch der Eisenspiegel des Blutplasmas zur Zeit der Speicherung ist. Die Färbung der Hüllenschicht mit anderen Farbstoffen wird von uns als Eiweißdarstellung gedeutet; die gleiche Ansicht hat HÜSSELMANN geäußert. Erkennt man aber überhaupt die Wahrscheinlichkeit an, daß Kollidon im menschlichen Organismus enge adsorptive Verbindungen zu Eiweißkörpern eingeht, so kann man nicht leugnen, daß auch die Wahrscheinlichkeit einer Umwandlung des Halbantigens in Vollantigen besteht. Damit gewinnt die Frage Berechtigung, ob infolge von Kollidoneinverleibungen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.

Die Klinik weiß hierüber nichts auszusagen. Es ist mir kein Fall bekannt geworden, in dem die Kinderärzte Erscheinungen nach Kollidonverabfolgung beobachtet haben, die auf eine allergische Umstimmung hingedeutet hätten. Freilich handelte es sich immer um dekrepide Säuglinge und Frühgeborene, bei denen vielleicht die Intensität mancher Erscheinungen, die in die angedeutete Richtung weisen konnten, herabgesetzt waren. Die geweblichen Veränderungen, die sich in einigen meiner Beobachtungen entwickelt hatten, zwingen nach meinem Dafürhalten dazu, eine allergische Umstimmung anzunehmen, wobei vorerst die Frage außer acht zu lassen ist, ob das Kollidon daran schuld ist. — Zunächst ist auf die vielleicht bekannteste, wenn auch nicht am besten geklärte Erscheinung hinzuweisen: die wiederholt beobachtete Gewebs-eosinophilie. Als ich zum ersten Male eine Leber mit Kollidonablagerungen sah (Fall 15), konnte ich mir den Befund zunächst nicht erklären. Die starke Gewebs eosinophilie und gerade auch die Lagerung eosinophiler Leukocyten in der Umgebung von Kollidonmassen beeindruckten mich besonders und ließen mich im ersten Augenblick an eine mir unbekannte parasitäre Erkrankung denken. Nun ist gewiß Fall 15 in dieser Hinsicht besonders eindrucksvoll, und bei anderen Beobachtungen schwanken die Zahlen der eosinophilen Gewebsleukocyten beträchtlich. Nimmt man noch hinzu, daß bei Säuglingen eine Vermehrung dieser Zellen bei Intoxikation nicht selten ist, so wird man dieser Erscheinung, für sich betrachtet, noch keine allzu große pathogenetische Bedeutung zumessen können. Sie gewinnt erst im Zusammenhang mit weiteren Veränderungen an Gewicht. Weiter oben wurde schon auf die in 2 Fällen festgestellte Cholangitis eingegangen, die als Ausscheidungs cholangitis gedeutet wurde. Wurden diese Vorgänge auf das Freiwerden von Kollidonmassen in den Lebercapillaren bezogen, so ist jetzt ein weiterer Weg der Wanderung des Kollidons anzuführen. Gelegentlich findet man Kollidonkugeln in den Zentralvenen der Leberläppchen, was schon SCHOEN beschrieben hat. Es ist klar, daß auch eine Verschleppung in die Lungen eintreten kann, und diese hätte dann den Charakter einer Reinjektion. Dieser Gesichtspunkt ist für den Fall von Bedeutung, daß,

wie angenommen, die primär injizierten Massen durch Eiweißschienung Antigencharakter erlangen und eine Antikörperbildung hervorrufen. Von einer solchen Antikörperbildung ist bisher nichts bekannt. WEESE hat lediglich festgestellt, daß bei den akuten Stadien der Einverleibung keine Antikörperbildung nachzuweisen sei. Das ist von vornherein zu erwarten; es bleibt zu untersuchen, ob ein solcher Nachweis längere Zeit nach der Erstinjektion möglich ist. Da aber in den vorliegenden Mitteilungen nur begrenzt zu Fragen der biologischen Wirkungen der Kollidoneinverleibung Stellung genommen werden kann, muß ich mich damit begnügen, darauf hinzuweisen, daß die Möglichkeit durchaus besteht, daß nach wiederholter (oder auch einmaliger) Kollidoneinverleibung Antikörper gebildet werden und somit die Grundlage für eine Antigen-Antikörperreaktion als Ursache von Überempfindlichkeitserscheinungen entsteht. Man kann dabei auf den Gedanken kommen, daß diese auch deshalb ohne erkennbare Schockerscheinungen verlaufen, weil die „Reinjektionen“ (durch Zerfall der Speicherzellen in der Leber) in wiederholten kleinen Dosen erfolgen und einen Desensibilisierungsvorgang hervorrufen. Die Ausscheidungscholangitis ist also unter den gegebenen Voraussetzungen als eine lokale Überempfindlichkeitserscheinung zu werten.

Doch kehren wir zunächst zu den weiteren geweblichen Äußerungen zurück, die über den Rahmen bloßer Speicherungserscheinungen hinausgehen. Ich stehe nicht an, die Befunde als Merkmale einer allergischen Reaktion zu deuten. Besonders deutlich wird dies bei den Gefäßveränderungen der Lungen, die ich schon oben in Beziehung zu den Wahrnehmungen WEPLERS über allergisch bedingte endangitische Prozesse beim Neugeborenen gesetzt habe. Weshalb gerade die Lungen bei Säuglingen solche Reaktionen so bevorzugt erkennen lassen, ist eine Frage, der sich nachzugehen lohnt. Hier liegt ja ein großes Capillargebiet vor, daß zweifellos gerade in den ersten Lebensmonaten oder überhaupt bei einer gewissen Unreife in besonderer Weise reagiert und dessen offenbar leicht veränderliche Permeabilität einen Schlüssel zum Verständnis einer weiteren Veränderung darstellt, die im letzten Jahrzehnt das Interesse von Klinikern und Pathologen erweckt hat. Ich meine die *interstitielle sog. plasmacelluläre Pneumonie* der jungen Säuglinge, die besonders Frühgeborene befällt. Der Ursachenkomplex dieser Erkrankung ist noch keineswegs restlos geklärt, obwohl verschiedene Noxen mitzuspielen scheinen. GARSCHKE ist geneigt, dem Zusammentreffen der manifesten Krankheitserscheinungen mit dem Tiefpunkt der Hb-Reduktionskurve, also endogenen Faktoren, Bedeutung beizumessen, verkennt aber nicht, daß heterogene Faktoren, auch Noxen endogener Natur, dabei eine Rolle zu spielen scheinen, wie sich besonders aus Tierversuchen, z. B. mit Ätherbeimengung zur Inspirationsluft, gezeigt hat. Die Einwirkung einer

oder mehrerer Noxen zu einem Zeitpunkt erhöhter Capillarpermeabilität scheint also ein Hauptfaktor für das Zustandekommen dieser Erkrankung zu sein. Wenn irgendwelche Beziehungen zwischen den Peristongaben und dem Auftreten der interstitiellen Pneumonie bestehen sollten, so glaube ich nicht, daß man die Frage damit erledigen kann, daß man die Lungen als den ersten Ort der Verschleppung des in der Leber frei werdenden Kollidons und somit als den Ort der Wahl für die Ablagerungen betrachtet, die dann hier als Fremdkörper reaktive interstitielle Wucherungen auslösen. Es ist freilich erstaunlich, in wie großer Menge das Kollidon in den Lungeninterstitien abgelagert gefunden werden kann, allerdings nur in veränderten zellreichen Interstitien. Ob diese bereits vor den Ablagerungen sich in einem Zustand der Wucherung befanden oder erst nachher in ihn gerieten, ist nicht zu entscheiden. Es ist aber nicht an der Tatsache vorbeizugehen, daß in fast allen Beobachtungen starker Peristonablagerungen und in allen Fällen mit besonderen geweblichen Reaktionen eine interstitielle Pneumonie vorhanden war, die sich gestaltlich nicht von der bekannten sog. plasmacellulären unterscheidet. Der Gedanke, zwischen Peristonzufuhr und interstitieller Pneumonie einen Zusammenhang zu suchen, muß mit großer Zurückhaltung geprüft werden, denn wir haben in den letzten Jahren recht häufig interstitielle Pneumonien gesehen, ohne daß die Erkrankten jemals Periston erhalten hätten. Aus der angeführten Tabelle sind unter den 9 Säuglingen, bei denen histologisch eine interstitielle Pneumonie festgestellt wurde, wenigstens 3, bei denen von vornherein zu sagen ist, daß die Erkrankung mit dem Periston nichts zu tun hat, weil der Zeitraum zwischen Peristonverabfolgung und Tod kürzer war, als die durch Erfahrung festgestellte symptomfreie Phase bis zum Krankheitsausbruch, die mit 9—12 Wochen angegeben wird (GARSCHKE). Andererseits besteht eine auffällige Häufung von interstitiellen Pneumonien bei den mit Periston behandelten Säuglingen. Es ist mir auch aufgefallen, daß bei 2 von den Beobachtungen SCHOENS bei den feingeweblichen Befunden interstitielle Veränderungen der Lungen erwähnt werden. Mit den Mitteln der Statistik wird man der in Rede stehenden Frage vorläufig nicht näherkommen können, und auch die Morphologie führt kaum weiter. So bleibt also die Frage offen, ob der Eintritt der interstitiellen Pneumonie durch eine veränderte Capillarpermeabilität der Lungen nach wiederholter Peristonzufuhr begünstigt wird.

Das Ergebnis der bisher mitgeteilten Untersuchungen ist also folgendes:

Bei jungen Säuglingen, die wiederholt mit Periston behandelt wurden, hatte sich neben den Erscheinungen wechselnd starker und von der Menge des verabfolgten Periston nicht allein abhängiger Speicherung eine Anzahl von Reaktionen des Mesenchyms feststellen lassen, die als

Zeichen einer Umstimmung des Organismus im Sinne der Überempfindlichkeit gedeutet wurden. Mit dem post hoc ist die Frage des propter hoc noch nicht beantwortet, sie drängt sich aber auf. Bisher wurde sie von allen Kennern des Peristons verneint; trotzdem muß sie erneut gestellt werden. Die Gründe hierfür dürften aus den obigen Ausführungen hervorgegangen sein: sie liegen einmal darin, daß es durchaus möglich erscheint, daß Kollidon im Körper Antigencharakter gewinnt und sodann in der Vielzahl besonderer Befunde, die in ihrem Zusammentreffen bei Säuglingen sonst nicht festzustellen sind. Damit ist die gestellte Frage zwar nicht restlos beantwortet, erhält aber vielleicht Anreiz zu weiteren Untersuchungen.

Schließlich möchte ich noch etwas anführen, das ebenfalls in das Kapitel der besonderen Reaktionen nach Peristonzufuhr gehört. Hier allerdings kann es keinem Zweifel unterliegen, daß Reaktionen vorliegen, die dem Periston zuzuschreiben sind, und zwar solche, die unter Umständen nicht ganz gleichgültig für die Lebensvorgänge am Orte ihrer Entstehung angesehen werden müssen.

Die erste Beobachtung entstammt dem Einsendungsgut (E. 3086/51). Am 21. 9. 51 erhielt ich Granulationen aus dem Mastoid des Säuglings M. M. zur Untersuchung übersandt, von dem folgendes aus der Vorgeschichte erwähnenswert ist<sup>1</sup>: Geboren 15. 2. 51, 56 cm, 4000 g. 24. 2. Klinikaufnahme wegen Dyspepsie, Pharyngitis, Intertrigo, Nabelgranulom. 27. 2. Trommelfelle o. B. 13. 3. rechtes Trommelfell leicht gerötet, linkes blaß, spiegelnd, schlechte Stühle, häufiges Spucken, Gewichtsverlust. Nach vorübergehender Besserung wieder Verschlechterung, Bronchitis. 18. 3. rechtes Trommelfell getrübt, am unteren Rand gerötet, linkes Trommelfell matt, keine Rötung. Ende März hochgradige Dystrophie, fast moribunder Zustand. Hämolytischer Ikterus nach Supronal-Chloromycetin? 17. 4. Gewicht 2900 g. Sepsis, Pneumonie. Anfang Mai gute Heilung. Mitte Mai neuer Infekt der Luftwege. 25. 5. erneute Dyspepsie. 20. 6. Entlassung. — 19. 9. Neuaufnahme wegen Mastoiditis. Am 9. 9. hatte laufende Otitis links und rechts bestanden. Das linke Ohr steht jetzt deutlich ab, hinter dem Ohr teigige Schwellung, Berührungsempfindlichkeit. 21. 9. Autotomie links. Mastoid voller Granulationen, oberflächlich Eiter.

Der mikroskopische Befund des eingesandten Materials entsprach weitgehend dem, wie ich ihn später bei dem Säugling K.-P. H. (Fall 13) wiederfand und oben beschrieben habe. Es bestand auch hier eine chronische granulierende Fremdkörperentzündung mit Riesenzellenbildungen sowie reichlichen eosinophilen Leukocyten. In den Mesenchymzellen und frei im Zwischengewebe — die Entscheidung war bei der Dichte der Ablagerungen nicht immer klar möglich — massenhaft blasige Substanzen, die nach ihrem Aussehen und färberischen Verhalten denen entsprachen, die uns nach Peristoneinverleibung nun schon gut bekannt

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung dieser wie aller anderen klinischen Daten bin ich Herrn Professor Dr. JOCHIMS, Chefarzt der Kinderklinik der Städtischen Krankenhäuser Lübeck, dankbar verpflichtet.

waren (Abb. 10). Auf Nachfrage war zu erfahren, daß der Säugling folgende Peristoninjektionen intravenös erhalten hatte:

13. 3. 51	45 cm <sup>3</sup>
14. 3. 51	2mal 50 cm <sup>3</sup>
15. 3. 51	50 cm <sup>3</sup>
26. 5. 51	60 cm <sup>3</sup>
4. 6. 51	60 cm <sup>3</sup> ,

insgesamt also 315 cm<sup>3</sup>.

Zu diesen 2 Beobachtungen am Mittelohr gehört eine dritte am Perikard, die von SCHLOSSHAUER in der Vereinigung Pathologischer Anatomicen Groß-Hamburgs als Fremdkörperperikarditis vorgestellt und wo zunächst ein Zusammenhang der Ablagerungen in dem chronischen Granulationsgewebe des Perikards mit Penicillininstillationen vermutet wurde. HÜSSELMANN hat dann später ihre Peristonnatur mitgeteilt; ich hatte durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. HEINE Gelegenheit, mich von der Übereinstimmung zwischen diesen Befunden und den bei Mastoiditis gesehenen zu überzeugen. — Zur Deutung dieser Veränderungen ist zu sagen, daß es sich bei allen 3 Fällen um charakteristische granulierende Fremdkörperentzündungen handelt. Da der Fremdkörper — das Kollidon — nicht unmittelbar an den Ort der Ablagerungen eingebracht war, scheidet von vornherein der Gedanke aus, daß es sich gewissermaßen um primäre Veränderungen handeln könnte. Es dürfte kaum Widerspruch erregen, wenn man annimmt, daß zunächst an diesen Stellen, also dem Mittelohr bzw. dem Perikard, eine bakteriell bedingte Entzündung bestanden hat; was ihre vermutlich eitrig-eitrige oder eitrig-fibrinöse Komponente anbetrifft, so war diese jetzt nicht mehr vorhanden. Die Fremdstoffablagerungen an dem Ort des entzündlichen Geschehens sind also so zu klären, daß diese Gebiete veränderten Stoffwechsels eine besondere Aufnahmefähigkeit für den Fremdstoff erhielten. Das Besondere dieser Beobachtungen scheint mir darin zu liegen, daß es sich hier keineswegs um die Aufnahme im Entzündungsgebiet entstehender oder freiwerdender speicherfähiger Stoffe handelt, sondern um die Speicherung hämatogen zugeführten Materials, für die ich als Parallele am ehesten die Verhältnisse bei bestimmten Xanthomatosen anführen könnte. Sonst ist ja ein derartiger Vorgang durchaus ungewöhnlich. HÜSSELMANN hat sicher recht, wenn er „auf die erhöhte Gefäßpermeabilität in Bezirken, die durch Infektion oder Toxine geschädigt sind und damit auf die leichtere Diffusion des Kollidons in diese Gebiete“ hinweist. Die Tatsache aber, daß nach Kollidonzufuhr bisher so wenige Beobachtungen von Fremdkörpergranulationen beschrieben sind, wo doch sicher dieser Stoff bei infektiösen und toxischen, mit Gefäßwandschädigung einhergehenden Prozessen häufig verabfolgt wurde, läßt noch über weitere Entstehungsbedingungen nach-

denken. Das Problem der Fremdkörperreaktionen ist ja in unserer medikationsfreudigen Zeit wieder recht akut, und man wird — *mutatis mutandis* — an die wohl jedem Pathologen vertrauten, durch RÖSSLÉ näher analysierten und gewürdigten Granulombildungen bei Talkumeinbringung in die Gewebe erinnert, wie sie durch Handschuhpuder, aber auch durch Sulfonamidpuder und Styli, die Talkumbeimengungen enthalten, hervorgerufen werden. Gerade bei diesen Vorkommnissen wies RÖSSLÉ wieder auf die Rolle hin, welche die individuelle Disposition

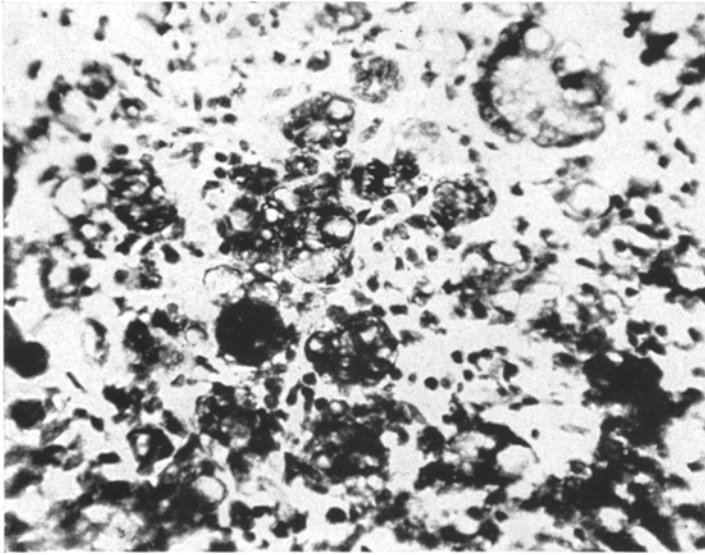


Abb. 10. E. Nr. 3086/51, Mittelohr, Kernechtrot, 360fach. Kollidonablagerungen im chronischen Granulationsgewebe.

bei der Entstehung der Fremdkörperreaktionen spielen kann und sprach direkt von einer erworbenen Überempfindlichkeit. Nach den obigen Ausführungen habe ich Grund, diesen Gedanken auch für die granulomatöse Reaktion bei Periston anzunehmen, wobei ich wiederum die Rolle der Mesenchymaktivierung betonen möchte, die bei den übrigen mitgeteilten Beobachtungen zu folgern war. Im übrigen zeigen die zuletzt geschilderten Befunde, daß in den späten Stadien der Speicherung, wie sie hier vorliegen, der Fremdstoff einen erheblichen Grad von „Unverdaulichkeit“ besitzen muß. Ein Gradmesser hierfür ist die Bildung von Fremdkörperriesenzellen (RÖSSLÉ).

FRESEN und WEESE haben die unterschiedlichen Angaben über die geweblichen Befunde nach Peristoninfusionen bei Mensch und Tier zum Anlaß genommen, durch neue Untersuchungen an Kaninchen und Hunden diese Verhältnisse im Hinblick auf die nicht ganz geklärte

Ausscheidung zu überprüfen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen liegt jetzt, nach Abschluß meiner Arbeit vor. Die Speicherungen an Tieren wurden mit Peristonlösungen verschiedener Teilchengröße durchgeführt, wobei nur bei der Fraktion 400 000 schon bei kleinen Dosen eine typische Speicherung eintrat, die mit der durch die Molekülgröße stark verzögerten Ausscheidung zu erklären ist. Ferner sind die Befunde einer Speicherungsnephrose bei allen 3 verwendeten Fraktionen interessant. Zu besonderem Nachdenken zwingt der letzte Satz der Folgerungen von FRESSEN und WEESE, daß nämlich bei Tierversuchen mit nieder- und mittelmolekularen Kollidonfraktionen (Periston) auch bei übertherapeutischer Dosierung selbst in langfristigen Versuchen „wegen des areaktiven Ablaufes der geweblichen Speicherung keine irreversiblen Organ- oder Zellveränderungen histomorphologisch faßbar werden“. — Selbst wenn man sich in der Deutung der bei Säuglingen nach Peristonzufuhr erhobenen Befunde größte Zurückhaltung auferlegt, kann man nicht anerkennen, daß die durch die Tierversuche gewonnenen Erkenntnisse ohne weiteres einen Rückschluß auf die Abläufe beim Menschen, zumindest nicht beim Säugling, gestatten. Es erscheint überflüssig, dies durch einzelne Hinweise zu belegen. Die banale Feststellung, daß es sich in dem einen Fall um ausgewachsene, gesunde Kaninchen oder Hunde, im anderen aber um schwerkranke menschliche Säuglinge handelt und daß somit die Ausgangsbedingungen der Beobachtungen für einen unmittelbaren Vergleich zu verschieden sind, kann nicht unausgesprochen bleiben. Damit ergibt sich die Notwendigkeit, wenigstens einige Punkte aus dem verwickelten Geschehen, das beim menschlichen Säugling anzunehmen ist, herauszugreifen. Wenn ich damit über das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit hinausgehe, so können vielleicht aus den sich ergebenden Fragen neue Untersuchungen entstehen.

1. Alle mit Periston behandelten Säuglinge waren schwerkrank. Die Beanspruchung des Regulationssystems des Organismus an den Grenzen seiner Leistungsfähigkeit kann die Verhältnisse der Abgabe von Stoffen aus dem Blut in die Gewebe und ihre Speicherung auch bei erhaltenem Ausscheidungsvermögen beeinflussen. Als Beispiel sind schon oben erwähnte eigene Versuche mit Beeinflussung des lymphatischen Gewebes durch schädigende Mittel anzuführen.

2. Nicht klar übersahbar ist der Einfluß, den die in allen Fällen verabfolgten Medikamente wie Penicillin, Sulfonamide u. dgl. im einzelnen auf den Verlauf der Speicherung beim kranken Säugling ausübten. Nach BLAICH lassen sich an den verschiedensten Organen sowohl beim Menschen wie beim Tier nach Penicillinzufuhr funktionelle Veränderungen nachweisen, wie sie durch cholinergische Reize ausgelöst werden. Unter anderem waren durch capillarmikroskopische Untersuchungen an der Haut von Penicillinbehandelten transsudative Vorgänge infolge er-



höhter Permeabilität der Capillarwände festzustellen; ferner wird auf die Neigung Penicillinbehandelter zu allergischen Reaktionen und zu erhöhter Empfindlichkeit gegenüber gewissen Substanzen wie Arsenobenzol oder Sulfonamiden hingewiesen. Diese Beispiele sollen nur dartun, daß man den Einfluß gewisser Arzneimittel, die zunächst den Körper nicht wesentlich anzugreifen scheinen, auf den Ablauf körperlicher Reaktionen nicht unterschätzen darf.

3. Das beim kranken Säugling eingeführte Kollidon erfüllt neben seiner blutauffüllenden Rolle die Aufgabe, toxische Substanzen zu binden. Hierauf beruht ein Teil seiner großartigen therapeutischen Wirkung. In den bisherigen Ausführungen habe ich nur die Möglichkeit ins Auge gefaßt, daß infolge bestimmter Änderungen der Fremdstoff Antigencharakter gewinnt und allergische Erscheinungen auslöst. Man muß sich aber auch fragen, ob nicht bei Ablagerung und erneutem Freiwerden des mit toxischen Substanzen (ganz ungeklärter Zusammensetzung) adsorptiv behafteten Kollidons toxische Wirkungen auf den Organismus eintreten können. Dies ist vorstellbar bei einer allmählichen Lösung adsorptiver Bindungen wie auch bei Zerfall des Trägerstoffes. Die gestellte Frage ist bis jetzt, soviel ich sehe, noch nicht aufgeworfen worden. Ob man ihr durch histologische Untersuchungen beikommen kann, erscheint fraglich. Hinweise auf toxische Wirkung des gespeicherten Kollidons könnten sich aus den oben dargestellten Befunden der Ausscheidungscholangitis ergeben, doch ist bei der allgemein oft innigen Verquickung toxischer Einflüsse mit allergischen Vorgängen eine klare Trennung wohl kaum möglich.

#### *Zusammenfassung.*

1. Die beim Säugling bekannten Bilder der Speicherung von Kollidon und die in Tierversuchen mit hohen Dosen erzielten Speicherungen stellen nicht die einzigen Gewebsveränderungen dar, die nach Kollidonzufuhr beobachtet wurden. Außer vom Mengen-Zeitfaktor ist die Höhe der Speicherung offenbar noch von anderen Bedingungen abhängig.

2. Es werden Gewebbefunde von Säuglingen mitgeteilt, die auf eine mesenchymale Aktivierung, besonders des Gefäßendothels, schließen lassen und bis zur Entwicklung granulomatöser Endangitis pulmonalis führen können. Ferner wird über Ausscheidungscholangitis berichtet. Im Zusammenhang mit der bisweilen starken Gewebeseosinophilie werden diese Befunde als Ausdruck einer geweblichen Umstimmung allergischen Charakters gedeutet. Kollidon kann im Organismus aus einem Hapten zu einem Antigen werden. Durch Zerfall der Speicherzellen oder wiederholte Zufuhr ist die Möglichkeit der Reinjektion gegeben. Die Lungen scheinen in die Rolle eines Schockorgans zu geraten. Ob

hierdurch ein begünstigender Faktor für die Entstehung einer interstiellen Pneumonie geschaffen wird, wird erörtert. Es ist nicht bewiesen, daß die Überempfindlichkeitsreaktion durch das Periston ausgelöst wird, aber es muß damit gerechnet werden.

3. Kollidonspeicherungen in Entzündungsherden kommen bei Säuglingen vor und führen zur Entwicklung einer chronischen granulierenden Fremdkörperentzündung.

4. Die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen bei experimentellen Kollidonspeicherungen bei Tieren und denen bei Säuglingen werden kurz erörtert. Dabei wird die Frage der erworbenen Toxizität des Kollidons aufgeworfen.

#### Literatur.

AMMON, R., u. W. MÜLLER: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 465. — BARGMANN, W.: Dtsch. med. Wschr. **1946**, 184. — Virchows Arch. **314**, 162 (1947). — BLAICH, W.: Münch. med. Wschr. **1950**, Nr 7/8. — BRASS, K.: Frankf. Z. Path. **63**, 95 (1952). — FRESEN, O.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1949**, 126. — FRESEN, O., u. H. WEESE: Beitr. path. Anat. **112**, 44 (1952). — GARSCHKE, R.: Röntgenfortschr. **75**, 125 (1951). — HÜSSELMANN, H.: Zbl. Path. **88**, 352 (1952). — JECKELN, E.: Beitr. path. Anat. **94**, 51 (1934). — Zbl. Path. **87**, 194 (1951); **88**, 280 (1952). — KORTH u. HEINLEIN: Arch. klin. Chir. **205**, 230 (1943). — LAUCHE, A.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1949**, 137. — RÖSSLE, R.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 394. — SCHALLOCK, G.: Beitr. path. Anat. **108**, 405 (1943). — SCHLOSSHAUER, H.-J.: Zbl. Path. **88**, 280 (1952). — SCHOEN, H.: Klin. Wschr. **1949**, 463. — SIEGMUND, H.: Verh. dtsh. path. Ges. **1925**, 260. — WEESE, H.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 757. — WEPLER, W.: Arch. Kreislaufforsch. **2**, 210 (1938).

Prosektor Dr. med. habil. E. JECKELN, Lübeck, Pathologisches Institut  
der Städtischen Krankenanstalten.

---