

Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
(Direktor: Prof. Dr. M. SCHMIDTMANN).

Experimentelle Untersuchungen über die Resorption des Joduron B im tierischen Organismus.

Von

M. SCHMIDTMANN und R. ANGER.

(Eingegangen am 15. Januar 1954.)

Von Schweizer Autoren wurde zuerst die Frage aufgeworfen, ob Bronchographien mit Joduron B nachhaltige Schädigungen des Patienten nach sich ziehen könnten. VISCHER in Basel beschrieb Riesenzellgranulome in den Lungen und schloß seine Arbeit mit dem Hinweis, daß die Befunde befürchten lassen, daß derartige Bronchographien zu fortschreitenden entzündlichen Prozessen führen könnten.

Bei den am hiesigen Institut durchgeführten Untersuchungen an Lungenoperationsmaterial konnte in einzelnen Fällen auch das Vorkommen derartiger Granulome beobachtet werden; jedoch fanden sich keine fortschreitenden Veränderungen. Die Granulome wurden in dem Lungenmaterial nur beobachtet, wenn eine bestimmte Zeitspanne zwischen der Joduron B-Gabe und der Untersuchung lag. Derartige Granulome traten in keinem Falle vor dem 12. Tag und nach dem 20. Tag auf. Auf Grund dieser Untersuchungen haben wir die Vorstellung, daß die riesenzellhaltigen Granulome nur ein Durchgangsstadium bei der Verarbeitung des Joduron B im Körper sind. Sie treten aber nicht zur gleichen Zeit bei allen Bronchographierten auf, so daß man annehmen muß, daß neben dem Zeitfaktor noch andere — wahrscheinlich individuelle — Besonderheiten eine Rolle spielen. Es ist natürlich schwierig, in einem so komplizierten Organ wie der Lunge sich einen genauen Aufschluß über den Ablauf eines Reaktionsvorganges zu schaffen. Man wird sich daher zunächst damit begnügen, unter vereinfachten Bedingungen Modellversuche zu machen, um erst danach die Vorgänge im Lungengewebe zu analysieren.

Joduron B 17 besteht aus einem Viscositätsträger — dem Celluloseglykolsäureäther — und der Jodkomponente als Kontrastmittel. Es sollte deshalb zunächst untersucht werden, welche Reaktionsvorgänge Joduron B 17 im Unterhautzellgewebe auslöst; ferner sollte geprüft werden, ob die reaktiven Veränderungen des Gewebes allein von dem Celluloseglykolsäureäther verursacht werden. Schließlich haben wir durch Eiweißsensibilisierung von Versuchstieren eine erhöhte zellige Reaktionsbereitschaft erzeugt und an diesen Tieren Kontrolluntersuchungen mit den gleichen Gaben von Joduron B 17 und Celluloseglykolsäureäther ausgeführt.

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen von ungefähr 300 g Körpergewicht benutzt. Die Injektion des Joduron B 17 wurde unter die Rückenhaut in das Unterhautzellgewebe zwischen Hautmuskel und Rückenmuskulatur vorgenommen, und zwar wurde an 6 verschiedenen Stellen je 0,5 cm³ einer Original-Joduron B 17-Lösung bei Körpertemperatur eingespritzt. Die gleichen Versuche wurden in einer weiteren Versuchsserie mit der entsprechenden Menge Celluloseglykolsäureäther vorgenommen. Es ist selbstverständlich, daß die Injektionsstellen sorgfältig markiert und die Tiere während der ganzen Versuchszeit genau beobachtet wurden. Die Sensibilisierung der Versuchstiere, die in eine erhöhte Reaktionsbereitschaft überführt werden sollten, wurde mit Kaninchenserum durchgeführt. In 14tägigem Abstand wurde zweimal 0,2 cm³ Kaninchenserum subcutan injiziert. Nach weiteren 14 Tagen wurden die Injektionen mit Joduron B 17 bzw. Celluloseglykolsäureäther vorgenommen. Insgesamt wurden an 20 Versuchstieren 126 Injektionen durchgeführt, die fast gleichmäßig die 4 verschiedenen Versuchsserien betrafen.

Die Excisionen wurden nach 3, 6, 12, 24, 48, 96 und einmal 200 Tagen nach der Injektion vorgenommen. Nach der histologischen Untersuchung der Excisionsstellen erschien es zweckmäßig, den Zeitabstand zwischen dem 12. und 24. Tage in kleinere Abschnitte aufzugliedern. Es wurden deshalb nachträglich weitere Untersuchungen nach 12, 14, 16, 18, 20 und 22 Tagen (post injektionem) durchgeführt. Die excidierten Stücke wurden in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Von jedem excidierten Stückchen wurden Stufenschnitte angefertigt. Diese wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach HOTCHKISS, nach FEYRTER und vom 12. Tag an nach VAN GIESON gefärbt.

Es läßt sich folgendes feststellen: Nach 3 Tagen befindet sich die injizierte Joduron B- bzw. Celluloseglykolsäureäthermasse als kleines weiches, kaum abgegrenztes Knötchen im Unterhautzellgewebe. Beim Einschneiden quillt die eingespritzte Substanz hervor. Die mikroskopische Betrachtung zeigt zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Blutüberfüllung der Gefäße des umgebenden Gewebes. Es hat ferner in den Randpartien eine mäßige zellige Infiltration eingesetzt. Das Zellbild ist ein buntes. Es finden sich in dem Exsudat segmentkernige Leukocyten, Lymphocyten, Plasmazellen, Makrophagen und Histiocyten. Riesenzellen und Eosinophile sind in diesem Stadium nicht zu finden; doch sieht man Anfänge einer intracellulären Speicherung des Injektionsmaterials. Prinzipiell zeigen die 4 Versuchsserien ein gleichartiges Verhalten; doch sind bereits in diesem Stadium deutliche graduelle Unterschiede im Ausmaß der Veränderungen bei den verschiedenen Serien festzustellen. Es findet sich

1. ein gradueller Unterschied zwischen den Joduron B- und den Celluloseglykolsäureäther-Tieren. Die Reaktion bei den ersteren ist stärker als bei den letzteren.

2. ein gradueller Unterschied zwischen den beiden Versuchsserien der Normaltiere und denen der sensibilisierten Tiere. Die sensibilisierten Tiere reagieren stärker als die nicht sensibilisierten. Immerhin ist dieser Unterschied nicht so ausgesprochen wie der zwischen Joduron B- und Celluloseglykolsäureäther-Tieren. Beim Vergleich der 4 Serien findet sich also die stärkste zellige Reaktion bei den Joduron B-Tieren, wobei die

sensibilisierten Tiere an 1. Stelle zu nennen sind. Es folgen die nicht sensibilisierten Joduron B-Tiere, danach die sensibilisierten Celluloseglykolsäureäther-Tiere und schließlich die nicht sensibilisierten Celluloseglykolsäureäther-Tiere.

Nach 6 Tagen finden wir noch deutlich sichtbare weiche Knötchen, die abgegrenzt sind, beim Einschneiden quellen zentral zuweilen noch geringe Mengen der Substanz vor. Histologisch hat die zellige Exsudation zugenommen. Es ist jetzt zwischen den einzelnen Versuchsserien ein deutlicher qualitativer neben dem beschriebenen quantitativen Unterschied zu sehen. Die Joduron B-Tiere zeigen eine vielgestaltige Zell-exsudation; es finden sich alle Zellen, die im 3 Tage-Stadium zu sehen waren, allerdings hat sich dabei das Verhältnis der gewucherten ortständigen Zellen zu den Wanderzellen zugunsten ersterer verschoben. Zu der im 3 Tage-Stadium festgestellten Blutüberfüllung des umgebenden Gewebes ist jetzt eine Gefäßvermehrung gekommen, und zwar handelt es sich neben Capillarwucherungen um Capillarsprossenbildungen. Bei diesen Sprossen kann man ganz vereinzelt eine Art Riesenzellbildung erkennen. Häufig ist nicht zu entscheiden, ob eine echte Riesenzellbildung vorliegt oder ob es sich nur um eine Capillarknospe handelt. Auch bei diesem Stadium sind die Veränderungen bei den sensibilisierten Joduron B-Tieren am stärksten ausgesprochen. Bei den sensibilisierten Joduron B-Tieren tritt nun zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Einwanderung von Eosinophilen auf, die bei den Normaltieren nicht zu beobachten ist. Bei den sensibilisierten Celluloseglykolsäureäther-Tieren können wir eine entsprechende Eosinophilie des Exsudats nicht beobachten. Hier finden sich nur ganz vereinzelt Eosinophile. Die Celluloseglykoläther-Tiere (sensibilisiert und nicht sensibilisiert) zeigen in diesem Stadium eine weitgehend fibroblastische Reaktion. Die Exsudation tritt stark zurück.

Bei sämtlichen Serien ist gegenüber dem vorhergehenden Stadium eine stärkere Resorption und auch schon ein Abtransport der eingespritzten Substanz zu beobachten.

Im 12 Tage-Stadium ist bei der Mehrzahl der Tiere an der Injektionsstelle ein gut abgegrenztes, festes Knötchen vorhanden, welches sich leicht im ganzen wie ein Lymphknötchen entfernen läßt. Die bessere Abgrenzbarkeit der Injektionsstelle ist darauf zurückzuführen, daß das Injektionsgebiet durch junges Bindegewebe kapselartig abgegrenzt wird. Diese beginnende Abgrenzung ist bei allen 4 Versuchsserien vorhanden. Die zellige Exsudation erreicht zwischen dem 12. und etwa 18. Tag ihren Höhepunkt. Jetzt treten bei den Joduron B-Tieren zahlreiche Riesenzellen auf, in welchen gespeicherte Substanz nachweisbar ist. Diese Speicherzellen haben sehr verschiedene Formen. Neben Makrophagen und Reticulumzellen sieht man häufig typische Fremdkörper-

riesenzellen mit dem peripheren Kernkranz (Typ der LANGERHANSSchen Riesenzelle), außerdem Riesenzellen mit klumpigen Kernen, zuweilen ähneln die Riesenzellen dem Typ der STERNBERGSchen Riesenzellen. In diesem Stadium sind die ersten Zeichen einer nachweisbaren Bindegewebsvermehrung zu finden. Die jungen Bindegewebsfasern dringen allseitig in die abgelagerten Fremdkörpermassen ein und es zeigen sich die ersten Anfänge einer Unterteilung des eingelagerten Materials. Diese Bindegewebswucherungen sind bei allen 4 Serien gleich stark ausgeprägt. Gleichzeitig mit der Unterteilung nehmen die Abbauvorgänge zu, und es findet sich ein erhöhter Abtransport, der cellular statthat. Der Abtransport spielt sich ausschließlich im Unterhautzellgewebe ab. Die darunter- und darüberliegende Muskulatur wird in den Prozeß nicht mit einbezogen. Wesentlich erscheint, daß auf der Höhe der Exsudation zwischen dem 12. und dem 20. Tag es nie zu einer eitrigen Einschmelzung oder Absceßbildung gekommen ist, ja nicht einmal zu einer lympho-leukocyitären Durchsetzung des eingebrachten Materials. Die Abbauvorgänge gehen langsam von der Peripherie aus vor sich und lösen nur in der nächsten Umgebung Reaktionen aus. Wir haben weder bei den Normaltieren, noch bei den sensibilisierten Tieren feststellen können, daß die Einlagerung von Joduron B 17 oder von Celluloseglykolsäureäther irgendeinen geschwulstartigen Wachstumsreiz auf das umgebende Gewebe ausgeübt hätten.

Im 24 Tage-Stadium ist die Höhe des Exsudationsstadiums überwunden. Es treten jetzt die Organisationsvorgänge eindeutig in den Vordergrund. Bei den meisten Tieren kann man in diesem Stadium an der Injektionsstelle ein derbes Knötchen fühlen. In einzelnen Fällen ist bereits zu dieser Zeit die Injektionsstelle von der Umgebung makroskopisch nicht zu unterscheiden. Histologisch findet sich bei allen Tieren noch Injektionsmaterial, allerdings ist bei den sensibilisierten Tieren eine deutliche Verringerung des eingebrachten Materials festzustellen. Die Injektionsmasse wird fast immer umgeben von einer bindegewebigen Kapsel, von welcher aus Bindegewebszüge bzw. Septen die abgelagerte Substanz in kammerartige Gebilde unterteilen. Die zellige Reaktion ist jetzt fast ausschließlich fibrohistiocytär, Riesenzellen sind nur noch vereinzelt nachweisbar. Eosinophile sind bei den sensibilisierten Tieren, vor allem den Jodurontieren, reichlich vorhanden. Die Speicherung der eingespritzten Substanz und der Abtransport sind stark.

Nach 48 Tagen sind bei den sensibilisierten Tieren wie vorher noch reichlich Eosinophile zu sehen. Im übrigen gehen die zelligen Reaktionen deutlich zurück. Das Injektionsmaterial hat sich erheblich verringert, die Masse wird nicht mehr von der vorher beschriebenen breiten Bindegewebskapsel umgeben, das Maschenwerk im Bereich der Injektionsmasse ist enger geworden. Der Abtransport der Injektionsmasse hält an.

Makroskopisch ist in diesem Stadium die Injektionsstelle nur selten noch deutlich abgrenzbar.

Nach 96 Tagen sind bei den sensibilisierten Tieren nur noch kleine Reste der Injektionsmasse vorhanden, welche von einem engen bindegewebigen Netz durchsetzt werden. Man kann ferner feststellen, daß die bisher vorhandene Hyperämie sehr viel geringer geworden ist, Riesenzellen sind so gut wie nicht mehr zu beobachten, auch die Eosinophilen sind im wesentlichen geschwunden. Entsprechend der Verringerung des noch vorhanden Materials hat auch der Abtransport nachgelassen. Bei den nicht sensibilisierten Tieren ist überall noch Injektionsmaterial ausreichend nachzuweisen. Die abgrenzende Kapsel tritt nicht mehr so deutlich hervor, hingegen ist eine deutliche Kammerung zu beobachten. Riesenzellen und Eosinophile sind nicht mehr vorhanden. Resorption und Abtransport der Substanz ist in etwas stärkerem Grade vorhanden wie bei den sensibilisierten Tieren.

Bei den sensibilisierten Tieren können wir das 96 Tage-Stadium als dicht vor dem Abschluß der Reaktionen stehend betrachten. Bei den nicht sensibilisierten Tieren, bei welchen die Abbauvorgänge nicht ganz so weit vorgeschritten sind, haben wir noch das 200 Tage-Stadium beobachtet. In diesem Stadium können wir bei den Jodurontieren noch geringfügige Reste der Injektionsmasse an ganz vereinzelt Stellen nachweisen, bei den Celluloseglykolsäureäther-Tieren ist ein solcher Nachweis nicht mehr zu erbringen, sie sind ad integrum ausgeheilt.

Fassen wir unsere *Befunde* zusammen:

Die systematische Untersuchung der reaktiven Vorgänge bei subcutaner Injektion von Joduron B 17 und von Celluloseglykolsäureäther läßt erkennen, daß durch die Injektion dieser Substanzen ganz typische anatomische Reaktionen ausgelöst werden. Prinzipiell muß man die Resorptionsvorgänge, welche durch Joduron B ausgelöst werden, als gleichartig mit den Reaktionen betrachten, welche durch Injektion von Celluloseglykolsäureäther hervorgerufen werden. Man wird daher nicht fehlgehen in der Annahme, daß die Joduron B-Wirkung auf den Organismus im wesentlichen auf dem Gehalt an Celluloseglykolsäureäther beruht. Allerdings ist die exsudative Reaktion bei den Injektionen von Joduron B 17 eine wesentlich intensivere als bei den Injektionen mit Celluloseglykolsäureäther allein. Man wird daher der Jodkomponente eine verstärkende Wirkung zuschreiben müssen.

Wie oben ausgeführt, setzen sich die durch die Injektionen ausgelösten Vorgänge aus exsudativen und proliferativen Vorgängen zusammen. In den Anfangsstadien überwiegen die zellig exsudativen und es läßt sich lediglich eine Wucherungsneigung der Capillaren in den Randgebieten des Injektionsherds feststellen. Sehr bald setzen Resorptionserscheinungen ein; in unseren Fällen sind diese bereits nach 6 Tagen

deutlich vorhanden und es kommt zu einem cellulären Abtransport der injizierten Massen. Gleichzeitig wird durch wucherndes Bindegewebe der Injektionsherd von der Umgebung abgegrenzt und die injizierten Massen durch einwucherndes Bindegewebe unterteilt. In diesem Stadium kommt es zum Auftreten von Resorptionsriesenzellen, die mehr oder weniger reichlich die eingebrachte Substanz gespeichert haben. In keinem Fall ist es in der Umgebung solcher Riesenzenellen zur Ausbildung eines Riesenzellgranuloms gekommen, sondern wir müssen unsere Befunde am Meerschweinchen mit denjenigen vergleichen, die in der Arbeit von SCHMIDTMANN und DICK als „reaktionslose Joduronknötchen“ dem Jodurongranulom gegenübergestellt wurden. Bemerkenswert erscheint, daß dieses riesenzellhaltige Stadium der Resorption nur während einer gewissen Zeit zu beobachten ist. Die Riesenzenellen verschwinden mit dem zunehmenden Abbau der eingeführten Substanz. Wesentlich ist, daß nach dem völligen Abbau und Abtransport des eingeführten Jodurons bzw. Celluloseglykolsäureäthers keinerlei Narbenbildung zurückbleibt und auch die zunächst beobachtete Bindegewebsneubildung wieder vollkommen verschwindet, so daß man bei ausreichender Beobachtungszeit zum Schluß eine vollkommene Restitutio ad integrum beobachten kann.

In einer 2. Versuchsserie wurde die Reaktionsbereitschaft durch Eiweißsensibilisierung erhöht. Wir glaubten, auf diese Weise experimentell Jodurongranulome erzeugen zu können. Dieses ist uns aber nicht geglückt, trotzdem die Sensibilisierung zu einer verstärkten Reaktion geführt hat. Als wesentlicher Unterschied in der Reaktionsweise sensibilisierter Tiere gegenüber Normaltieren ist das Auftreten von Eosinophilen während der zelligen Exsudationsperiode zu vermerken. Auch bei den sensibilisierten Tieren, bei welchen die Reaktionen in verstärktem Maße und beschleunigt ablaufen, kommt es zur Restitutio ad integrum. Dieses Ausheilungsstadium ist nur in kürzerer Zeit erreicht.

Wesentlich erscheint uns, daß bei allen Tieren eine vollkommene Ausheilung erzielt wurde. Man kann natürlich einwenden, daß sich subcutane Injektionen nicht ohne weiteres mit den Vorgängen vergleichen lassen, welche sich in der Lunge nach einer Bronchographie abspielen. Daß Unterschiede bei der verschiedenen Einbringung des Joduron B vorhanden sind, ist uns auch klar. Es sollen daher die hier beschriebenen Versuche nur als 1. Serie der Modellversuche angesehen werden, welche sich mit dem Abbau des Joduron B im tierischen Organismus unter den einfachsten und am besten zu übersehenden Bedingungen befassen. Weitere Untersuchungen werden den Abbau des Joduron B in der gesunden tierischen Lunge behandeln.

Die bisherigen Modellversuche haben unseres Erachtens aber doch die Bedeutung, daß wir aus ihnen erkennen können, daß auch bei der subcutanen Einverleibung des Joduron B bzw. des Celluloseglykolsäure-

äthers ganz gesetzmäßig verlaufende Reaktionen ausgelöst werden, daß es zu einem zeitlich begrenzten Exsudationsstadium kommt, welchem ein Organisationsstadium folgt, daß während des Ablaufs dieser Reaktionen Riesenzellen auftreten und wieder verschwinden. Dieser Ablauf stimmt mit den am Operationsmaterial gemachten Erfahrungen so weitgehend überein, daß man wohl zu der Annahme berechtigt ist, daß in den Lungen die Reaktion gleichartig verläuft und auch hier ein Endstadium der *Restitutio ad integrum* in dem entsprechenden Zeitabschnitt erreicht wird.

Anschließend an die beschriebenen Modellversuche haben wir entsprechende Versuche an Meerschweinchenlungen vorgenommen. Zu diesem Zweck wurden die Meerschweinchen mit den zu untersuchenden Substanzen bronchographiert.

Wir benutzten wiederum Meerschweinchen von 300 g Körpergewicht. Insgesamt waren 18 Tiere im Versuch. Ein Tier wurde unmittelbar nach der Bronchographie, ein weiteres nach 6 Tagen getötet. Die verbleibenden 16 Tiere wurden in Gruppen zu 4 Tieren eingeteilt, von denen je eines nach 12, 24, 48 und 96 Tagen getötet wurde. Sowohl die 1. als auch die 2. Gruppe bestand aus 4 Tieren, die bereits bei unseren vorhergehenden Untersuchungen (Injektionen ins Unterhautzellgewebe) verwendet wurden. Diese Tiere wurden deshalb jetzt wieder zum Versuch herangezogen, um ihre Reaktion auf Bronchographie mit Joduron B und Celluloseglykolsäureäther vergleichen zu können mit derjenigen nicht vorbehandelter Tiere, die wir in Gruppe 3 und 4 mit je 4 Tieren führten. Die Bronchographie wurde in Gruppe 1 und 3 mit Joduron B 17-Lösung, in Gruppe 2 und 4 mit Celluloseglykolsäureätherlösung durchgeführt. Zu erwähnen wäre noch, daß in Gruppe 1 und 2 je 1 Tier war, das seinerzeit mit Kaninchenserum sensibilisiert worden war.

Nach Äthernarkose wurde eine Tracheotomie durchgeführt und mittels stumpfer Sonde den Tieren 0,15 cm³ körperwarmer, gebrauchsfertiger Joduron B 17- bzw. Celluloseglykolsäureätherlösung in den linken oder rechten Lungenhilus injiziert. Der Injektionsdruck wurde so gewählt, daß mit der Injektionsmasse nicht nur der Bronchialbaum gefüllt wurde (bis in die kleinsten Äste), sondern eine mäßige Menge Injektionsmaterial auch in die Alveolen übertrat. Auf diese Weise ließ sich die verschiedene Reaktion der einzelnen Abschnitte des Atmungsorgans verfolgen. Bei der Enge des Meerschweinchenbronchialsystems ist bei der Bronchographie die Anwendung eines mäßigen, protrahierten Druckes zur Füllung des Bronchialbaums notwendig. Es muß aber betont werden, daß es sich bei diesen Bronchographien nicht um die forcierte Bronchographie ZOLLINGERS handelt mit dem Ziel einer ausgesprochenen Alveolarfüllung.

Bei den Joduron B-Tieren machten wir während bzw. unmittelbar nach der Injektion Röntgenaufnahmen. Die Temperaturen wurden bei allen Versuchstieren an den ersten 3 postoperativen Tagen gemessen; Medikamente wurden in keinem Fall verabreicht.

Bei der Sektion wurde ein eingehender makroskopischer Befund, insbesondere der Lungen, erhoben. Nach Formalinfixation wurden die Lungen in Paraffin eingebettet, die einzelnen Lappen in Stufenschnitte zerlegt. Die histologischen Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach HOTCHKISS und FEYRTER, einzelne außerdem nach VAN GIESON gefärbt.

Die Darstellung des injizierten Hilusgebietes gelang nur, wenn die Röntgenaufnahme während der Bronchographie vorgenommen wurde. Spätestens 20 min nach der Injektion war in der Regel röntgenologisch kein sicherer Nachweis von Joduron B 17-Lösung mehr möglich.

Makroskopisch finden sich bei dem unmittelbar nach der Bronchographie getöteten Tier außer einer mäßigen Hyperämie der injizierten Lunge keine Besonderheiten. Mikroskopisch liegen die Joduronschollen vorwiegend in den Bronchen aller Kaliber, vereinzelt aber auch in teilweise benachbarten Alveolen. Nirgends sind größere zusammenhängende Lungenpartien mit Injektionsmaterial angefüllt. Einzelne der hyperämischen Gefäße zeigen eine geringe, beginnende, zellige Exsudation (Dyshorie); das Lungenparenchym weist keine Reaktion auf. Besonders erwähnt sei hier, daß wir auch in den Luftröhrenästen der nicht bronchographierten rechten Lunge Joduron nachweisen können. Wie ZOLLINGER und FISCHER nehmen wir an, daß diese Ablagerung Folge einer Aspiration ist. In beiden Lungen finden sich außerdem, meist in den Bronchen, seltener in den Alveolen, kleine reaktionslose Schleimknötchen.

Bei dem 6 Tage nach der Bronchographie getöteten Tier ist makroskopisch kein pathologischer Befund zu erheben. Histologisch finden sich Joduronschollen vorwiegend in den mittleren und kleineren Bronchen, seltener in den Alveolen. Nur an einer Stelle ist es zu einer Füllung benachbarter Alveolen (Alveolenaggregat) gekommen. Die Schollen liegen dabei in lockerem Verband in den Lungenbläschen, nirgends sind die Alveolarwände gespannt oder gar eingerissen, häufig nehmen die Schollen nur einen Teil des Alveolarlumens ein. Die Schleimhaut der Bronchen zeigt abschnittsweise eine mäßige katarrhalische Entzündung (vorübergehender Effekt der Äthernarkose?). Die Lungengefäße sind stark hyperämisch, in ihrer Umgebung ist es zu einer deutlichen Exsudation von Zellen gekommen. Im Exsudat überwiegen Phagocyten. Die mit Injektionsmaterial gefüllten kleinsten Bronchen (Bronchiolen) und Lungenbläschen zeigen ein unterschiedliches Verhalten. Ein kleiner Teil von ihnen zeigt keinerlei zellige Reaktion. Die Mehrzahl dagegen wird von einem mehr oder weniger dichten Wall von großen, blasigen,

einkernigen Zellen umgeben, die wir als Phagocyten bezeichnen. Es handelt sich dabei vorwiegend um abgeschilferte Alveolardeckzellen. Mit den von uns angewandten Färbungen lassen sich in ihrem Protoplasma unschwer gespeicherte Joduron- bzw. Celluloseglykolsäureäther-Bestandteile nachweisen. Diese Phagocyten bauen also vom Rande des Injektionsmaterials aus diese Schollen ab. Neben diesen Phagocyten finden sich in diesem Stadium keine Riesenzellen und Eosinophile. In beiden Lungen, vermehrt in der bronchographierten, sehen wir kleine reaktionslose Ablagerungen von Schleim in Bronchen und Alveolen.

Makroskopisch findet sich bei den 12 Tage nach der Bronchographie getöteten Tieren nur in einem Fall eine geringe Gefäßhyperämie der injizierten Lunge. Mikroskopisch liegt das verwendete Material wiederum vorwiegend in den mittleren und kleineren Bronchen ohne jede zellige Reaktion, öfters jedoch mit einzelnen kleinen Schleimpartikelchen vermischt. Das eingeführte Material verlegt nur in wenigen Fällen die Lichtung der Bronchiolen weitgehend; die größeren Lufröhrenäste zeigen stets nur eine teilweise Füllung. Daher finden sich lediglich einzelne kleine atelektatische Lungenbezirke. Eine katarrhalische Bronchitis, wie wir sie 6 Tage nach der Bronchographie sehen, ist nicht mehr wahrnehmbar. Im Lungenparenchym finden sich geringere Mengen von Injektionsmasse als in den Bronchen. Lediglich bei einem Tier ist eine zusammenhängende Füllung weniger Alveolenaggregate mit Joduron vorhanden. Bei den übrigen Tieren sind nur kleine Herde in den bronchographierten Lungen zu sehen, die meist die Alveolarlichtungen nicht einmal ausfüllen. Ein Teil dieser Herde liegt wiederum völlig reaktionslos im Lungengewebe, die meisten werden jedoch von einem dichten Zellmantel umgeben. Gegenüber dem vorhergehenden Stadium ist die zellige Infiltration eine wesentlich dichtere, außerdem hat sich die Zellzusammensetzung in charakteristischer Weise geändert. Es treten jetzt einzelne Riesenzellen auf sowie in allen Fällen zahlreiche Eosinophile. Letztere liegen in Reihen oder Häufchen gruppiert, meist unmittelbar in der engeren Umgebung der intraalveolären Herde, seltener perivascular. Niemals finden wir sie in der Umgebung intrabronchialer Rückstände. Die in der Umgebung alveolärer Herde verdickten Septen der Lungenbläschen enthalten reichlich mit Joduron bzw. Celluloseglykolsäureäther angefüllte Phagocyten. Eine Speicherung von Injektionsmaterial ist auch im Protoplasma der Riesenzellen färberisch leicht nachweisbar. Grundsätzlich dasselbe Bild bietet auch der oben erwähnte, bei einem Tier beobachtete Lungenbezirk, in dem es zu einer zusammenhängenden prallen Füllung weniger Alveolenaggregate mit Joduron gekommen ist. Zahllose Phagocyten umlagern an den Alveolarsepten die einzelnen Schollen und beginnen von der Peripherie aus mit der Phagocytose des Jodurons. An einzelnen Stellen, an denen größere schollige Rückstände

zu sehen sind, beobachtet man eine Subseptierung des Injektionsmaterials durch Stränge von Phagocyten; eine bindegewebige Strangbildung ist dagegen nirgends nachweisbar. Riesenzenen und Eosinophile finden sich in diesem Abschnitt in gleicher Anzahl wie bei den übrigen Ablagerungen. Alveolareinrisse und Blutungen finden wir auch in diesem Abschnitt nicht.

Ein verwertbarer Unterschied in der qualitativen und quantitativen Reaktion der 4 Gruppen unserer Versuchstiere besteht nicht, man hat allerdings den Eindruck, daß die Jodurontiere gegenüber den Celluloseglykolsäureäther-Tieren eine stärkere zellige Reaktion aufweisen.

Bei der Sektion der 24 Tage-Tiere ergeben sich keine Besonderheiten. Mikroskopisch liegen auch in diesem Stadium die Rückstände des Injektionsmaterials in den mittleren und kleinen Bronchen ohne jegliche zellige Reaktion. Im Gegensatz hierzu sind die meisten intrabronchiolär und intraalveolär gelegenen Herde der Joduron- und Celluloseglykoläther-Schollen von Phagocyten umgeben. Gegenüber dem 12 Tage-Stadium ist keine Zunahme der Phagocyten nachweisbar, bei der Hälfte der Tiere ist im Gegenteil ein deutlicher Rückgang dieser Zellen festzustellen. Das Verhältnis der verschiedenen Zellarten entspricht dem des Vorstadiums (12 Tage). Die Phagoeytose der Zellen ist besonders deutlich, ebenso der Abtransport des aufgenommenen Materials in den verdickten Alveolarsepten. Zusammenfassend kann man als Charakteristikum dieses Zeitpunkts sagen, daß der celluläre Abbau seinen Höhepunkt in jedem Fall erreicht, meist bereits überschritten hat. Einzelne kleine Lungenbezirke zeigen Atelektasen, die Füllung der Lungengefäße ist deutlich geringer als in den bisherigen Stadien. Bei einem der früher sensibilisierten Tiere ist der Reichtum an eosinophilen Zellen besonders groß, sonst lassen sich keine sicheren Unterschiede der verschiedenen Gruppen feststellen. Schleimbestandteile finden sich in den Bronchen beider Lungen.

Auch bei den 48 Tage alten Versuchen finden sich im Gewebsschnitt Rückstände des Bronchographiematerials in mittleren und kleinen Bronchen in reaktionsloser Lage. Die in den Bronchiolen und Alveolen liegenden Schollen zeigen einen weiteren Rückgang der zelligen Reaktion, der häufig parallel der Menge des noch vorhandenen Restmaterials geht. An vielen Stellen sieht man nur noch einzelne kleine Phagoeytengruppen ohne freie Ablagerung von Injektionsmaterial, dagegen läßt sich in diesen Zellen gespeichertes Joduron oder Celluloseglykoläther nachweisen. Die Alveolarsepten sind oft noch verdickt und mit Phagocyten gefüllt. Die Zahl der Riesenzenen hat sich beträchtlich verringert, während Eosinophile noch in mäßiger Zahl vorhanden sind. Die Hyperämie der Gefäße ist zurückgegangen; auch jetzt sehen wir noch einzelne kleine atelektatische Lungenbezirke. Wie bei den früheren Stadien finden sich auch hier völlig reaktionslose Ablagerungen von Injektionsmaterial in Bronchiolen und Alveolen; ebenso lassen sich in beiden Lungen

Schleimbestandteile in den Bronchen nachweisen. Die Reaktion der verschiedenen Versuchsgruppen stimmt im wesentlichen überein.

Auch noch 96 Tage nach der Bronchographie sehen wir mikroskopisch Reste des in die Luftröhre injizierten Materials. Zahlen- und mengenmäßig haben sowohl die in den Bronchen als auch die in den Lungenbläschen liegenden, meist sehr spärlichen Herde weiterhin stark abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt herrscht die reaktionslose Ablagerung vor, nur noch an einigen Stellen finden sich geringe phagocytäre Zellmäntel um kleinere Herde. Riesenzellen und Eosinophile fehlen völlig. Ein großer Teil der Alveolarsepten zeigt nur noch eine geringe Verbreiterung. Entsprechend hat auch der celluläre Abtransport nachgelassen.

Bei einem Tier ist auch in diesem Stadium Injektionsmaterial in einem Lungensegment in der Mehrzahl aller zugehörigen Alveolen noch deutlich nachweisbar. Es ist hier offensichtlich bei der Bronchographie (infolge technischer Fehler) zu einer ausgesprochenen Alveolarfüllung gekommen. Die phagocytären Zellmäntel sind hier noch deutlich dichter als bei den isoliert liegenden spärlichen Resten von Injektionsmaterial, die bei den anderen Tieren dieser Gruppe noch nachweisbar sind. Die hier gefundene Stärke der phagocytären Zellmäntel entspricht etwa dem des 48 Tage-Stadiums. Entsprechend lebhaft ist die Speicherung und der Abtransport in diesem Bezirk.

Bevor wir uns der Besprechung unserer Ergebnisse zuwenden, sei nochmals betont: Die Füllung der Luftröhrenäste wurde in der Weise vorgenommen, daß der Übertritt eines kleinen Teils bronchographischer Substanz ins Lungenparenchym erfolgte. Durch diese Versuchsanordnung sollten alle Möglichkeiten der durch die Rückstände ausgelösten Reaktionen beobachtet werden. Dabei ließ sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit des Reaktionsablaufs feststellen.

Die in Bronchen aller Kaliber liegende Injektionsmasse verlegt nur in den kleinsten Luftröhrenästchen die gesamte Lichtung, so daß es nur in sehr kleinen, umschriebenen Lungenbezirken zu Atelektasen kommt. Funktionell können diese Atelektasen als bedeutungslos bezeichnet werden. Eine zellige Reaktion weisen die in den Bronchen liegenden Rückstände von Joduron B oder Celluloseglykoläther nicht auf. Eine Ausnahme bilden Bronchiolen. Zahl und Menge solcher Herde nimmt proportional der Zeitdauer nach der Bronchographie ab. Dieser Befund läßt sich eindeutig dadurch erklären, daß das im Bronchialbaum verbleibende bronchographische Material allmählich resorbiert oder expektoriert wird. Besonders stark ist dieser Vorgang naturgemäß in den ersten Tagen nach der Bronchographie; so ist auch die zu diesem Zeitpunkt festgestellte Reaspiration von Injektionsmaterial in die Luftröhre der nicht bronchographierten Lunge zu erklären.

Ein kleinerer Teil der im Lungenparenchym, d. h. in Bronchiolen und Alveolen liegenden Injektionsmasse zeigt ebenso keinerlei zellige Reaktion. Dabei fällt auf, daß diese Herde häufig in unmittelbarer Nähe von Luftröhrenästen liegen, so daß man vermuten kann, daß die hier liegende Injektionsmasse über die Bronchen resorbiert oder abgehustet wird.

Die Mehrzahl aller in den Bronchiolen und Alveolen liegenden Rückstände zeigt schon nach wenigen Tagen uniforme Zellmäntel. Sie bestehen aus Phagocyten, die wir, wie auch ZOLLINGER und FISCHER, als abgeschilferte Alveolardeckzellen ansprechen. Ihren Höhepunkt erreicht die celluläre Proliferation zwischen dem 12. und 24. Tag nach der Bronchographie. Neben den Phagocyten finden wir nun auch in mäßiger Anzahl Fremdkörperriesenzellen. Alle diese Zellen beginnen von der Peripherie der Herde, ausgehend von den Alveolarsepten, mit der Speicherung der Injektionsmasse. Der celluläre Abtransport erfolgt über die teilweise verdickten Alveolarsepten. Vom 12. Tag an sehen wir auch bei allen Tieren eine größere Zahl von Eosinophilen. Dem Abbau der Joduron B- oder Celluloseglykolsäureäther-Rückstände parallel geht die Rückbildung der cellulären Komponente. Grundsätzlich dieselben Vorgänge, wenn auch in protrahierter Form bei teilweise stärkerer cellulärer Reaktion, sehen wir auch in einzelnen umschriebenen Lungensegmenten, in denen es auf Grund der von uns absichtlich gewählten Art der Bronchographie zu einer vollständigen Füllung benachbarter Alveolenaggregate gekommen ist.

Nach der Art der von uns beobachteten Zellmäntel bei intrabronchiolären und intraalveolären Joduron- oder Celluloseglykoläther-Rückständen bezeichnen wir diese Herde, entsprechend der Terminologie von SCHMIDTMANN und DICK, als Joduronknötchen im Gegensatz zu den von VISCHER beschriebenen Jodurongranulomen. Es sei hier besonders betont, daß wir in keinem Fall eine Bindegewebsneubildung oder gar die Ausbildung eines Granulationsgewebes in der Lunge gesehen haben. Das Fehlen des bei den Hautversuchen festgestellten Granulationsgewebes in der Lunge führen wir auf den Unterschied in der Vascularisation und auf die besondere Struktur der Lunge zurück. Als wichtigstes Ergebnis der experimentellen Bronchographie sehen wir den Nachweis an, daß kleine, umschriebene, intraalveoläre Herde von Joduron in der Meerschweinchenlunge cellulär abgebaut werden. Dieser Abbau verläuft ebenso wie im Unterhautzellgewebe gesetzmäßig. Es darf dabei nach längerer Zeit eine *restitutio ad integrum* erwartet werden.

In Übereinstimmung mit ZOLLINGER und FISCHER, HELLSTRÖM, HOLMGREN, v. HENTEL, COHEN und BRANDENSTEIN stellen wir also fest, daß eine Bronchographie bei kleinen Tieren mit celluloseglykolätherhaltigen Kontrastmitteln ohne jegliche Dauerschäden gut möglich ist. Die Voraussetzung hierfür ist allein eine einwandfreie bronchographische Technik. Hierbei soll nochmals erinnert werden, daß bei einer *lege artis*

durchgeführten Bronchographie, wie sie beim Menschen zu diagnostischen Zwecken vorgenommen wird, kein Joduron in das Lungenparenchym übertritt. Ein peripheres Überschießen kleiner oder mäßiger Mengen bronchographischer Substanz wird von der gesunden Lunge mit einem gesetzmäßig verlaufenden Abbau beantwortet. Die dabei auftretenden zelligen Reaktionen müssen als Joduronknötchen bezeichnet werden. Es kommt zu keiner Granulombildung. Diese Joduronknötchen sind als reversible Resorptionsercheinungen aufzufassen. Eine restitutio ad integrum kann erwartet werden. Zu denselben Ergebnissen kamen auch ZOLLINGER und FISCHER. Unsere Versuchsanordnung entspricht etwa der Gruppe III der genannten Autoren.

Vergleichen wir die experimentellen Ergebnisse mit den früheren Befunden an operativ entfernten menschlichen Lungen (SCHMIDTMANN und DICK sowie ZOLLINGER und FISCHER), so ergibt sich übereinstimmend, daß sich Rückstände von Joduron beim Menschen nur bei wenigen Fällen, und zwar bis zu 44 Tagen nach der Bronchographie finden. In funktioneller Hinsicht waren die dadurch für den Gasaustausch ausgefallenen Bezirk ein jedem Fall bedeutungslos. Von SCHMIDTMANN und DICK wurde schon bei der ersten Veröffentlichung die begründete Vermutung ausgesprochen, daß die gefundenen Joduronknötchen und auch die wenigen Jodurongranulome als ein reversibler Vorgang aufzufassen seien. Man darf wohl annehmen, daß dieselben reversiblen Reaktionen, die von uns für den Abbau intraalveolärer Joduronrückstände für die Meerschweinchenlunge nachgewiesen wurden, auch weitgehend für entsprechende Vorgänge in der menschlichen Lunge Gültigkeit haben.

Literatur.

- FISCHER, F. K.: Schweiz. med. Wschr. 1948, Nr 42, 1025; 1950, Nr 11, 273; 1950, Nr 28, 723. — Fortschr. Röntgenstr. 75, 6 (1950). In SCHINZ usw., Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 5. Aufl., S. 1940. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — FISCHER, F. K., u. K. MÜLLY: Schweiz. med. Wschr. 1948, Nr 42. — HELLSTRÖM, B., u. H. HOLMGREN: Acta radiol. (Stockh.) 32, 471 (1949). — HENTEL, W., M. B. COHEN and L. C. BRANDENSTEIN: Dis. Chest 21, 280 (1952). — HOTCHKISS, R.: Arch. of Biochem. 16, 131 (1940). — MORALES, u. HEIWINKEL: Acta radiol. (Stockh.) 30, 257 (1948). — SCHMIDTMANN, M., u. H. DICK: Virchows Arch. 322, 633 (1952). — STEVE, F. E.: Z. Aerosol-Forsch. u. -Therap. 1, H. 2 (1952). — STEVE, F. E., K. DIRNAGL u. R. NEUBIG: Z. Aerosol-Forsch. u. -Therap. 2, H. 3 (1953). — STILLER, H.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 262, 546 (1949). — STUTZ, E.: Fortschr. Röntgenstr. 72 (1950). — VISCHER, W.: Schweiz. med. Wschr. 1951, Nr 3, 54, 215. — WEBER, H. H.: Fortschr. Röntgenstr. 75, 259 (1951). — WERTHEMANN, A., u. W. VISCHER: Schweiz. med. Wschr. 1951, 1077. — ZOLLINGER, H. U.: Rev. Haemat. 5, 696 (1950). — Schweiz. Zbl. Path. 13, 146 (1950). — Schweiz. med. Wschr. 1951, 210. — ZOLLINGER, H. U., u. F. K. FISCHER: Schweiz. med. Wschr. 1953, 28, 645.

Prof. Dr. M. SCHMIDTMANN,
Pathologisches Institut des Katharinenhospitals Stuttgart.