

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. SIEGMUND †).

**Strukturelle Umbauvorgänge in der Milz
beiderseitig epinephrektomierter Ratten
nach hohen Dosen Cortison oder Desoxycorticosteron *.**

Von

H. KIEF, W. KNOTHE und E. SCHÜRMAYER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. März 1954.)

Doppelseitig epinephrektomierte Ratten lassen sich mit täglichen Cortisoninjektionen (10 mg pro die) nur relativ kurze Zeit überlebend halten. Die meisten Tiere sterben bis zum 15. Tage nach der Operation. Nur vereinzelte bleiben über diesen Zeitpunkt hinaus noch wenige Tage am Leben. Untersucht man die Organe dieser Tiere nach 10—15 Injektionen mikroskopisch, so lassen sich an ihnen recht erhebliche Veränderungen nachweisen. Über den Einfluß von Cortison auf die lymphoreticulären Gewebe, insbesondere in der Thymusdrüse und in den Lymphknoten, haben verschiedene Untersucher publiziert (DOUGHERTY und WHITE, WHITE, SELYE, DOUGHERTY). Dagegen liegen über die feineren Umbauvorgänge des Milzgewebes nach Verabfolgung dieses Corticosteroids bisher keine ausführlichen Angaben vor. Ganz entsprechend verhält es sich in bezug auf Milzveränderungen nach längerdauernder Verabreichung von Desoxycorticosteron (DOCA) bei beiderseitig adrenalektomierten Ratten.

Die Größe der normalen Milz ist bei gleichgewichtigen Tieren ziemlich erheblichen Schwankungen unterworfen. Trotz dieses Verhalten läßt sich erkennen daß dieses Organ nach mehrfachen Cortisongaben kleiner und nach mehrmaligen DOCA-Infektionen größer wird. Dieser Befund ist bereits von anderen Untersuchern erhoben und kann auf Grund unserer Versuchsergebnisse bestätigt werden (MOLOMUT, SPAIN und HABER; STUDER; ANTOPOL).

Um Vergleichsmöglichkeiten zu den nachfolgenden Untersuchungen befunden zu haben, erscheint es zweckmäßig, zunächst einige dafür wichtige Besonderheiten des feingeweblichen Aufbaus der normalen Rattenmilz zu besprechen. Hierbei sollen nur diejenigen herausgegriffen werden, die die später zu erörternden, nach der Hormonbehandlung aufgetretenen Veränderungen deutlicher erscheinen lassen. Die Follikel der Rattenmilz, die zusammengenommen einen beträchtlichen Anteil

* Der Firma Ciba A.G., Wehr-Baden, danken wir für die zur Verfügung gestellten Mengen von Cortison und Percorten.

des gesamten Milzgewebes ausmachen, bestehen immer aus einer zellreichen, in H.-E.-Schnitten dunkel gefärbten Innenzone, die von einer lockerer gefügten, zellärmeren und heller aussehenden Follikelaußenzone umgeben wird (ANDRES, STRASSER, WEIDENREICH). Die Innen- und die Außenzone sind ziemlich scharf gegeneinander abgegrenzt. Bei manchen Tieren ist in einzelnen Follikeln, in der Mitte der Innenzone, ein deutliches Reaktionszentrum ausgebildet, ohne daß solche Tiere zuvor krankhafte Erscheinungen gezeigt hätten, oder daß in ihren

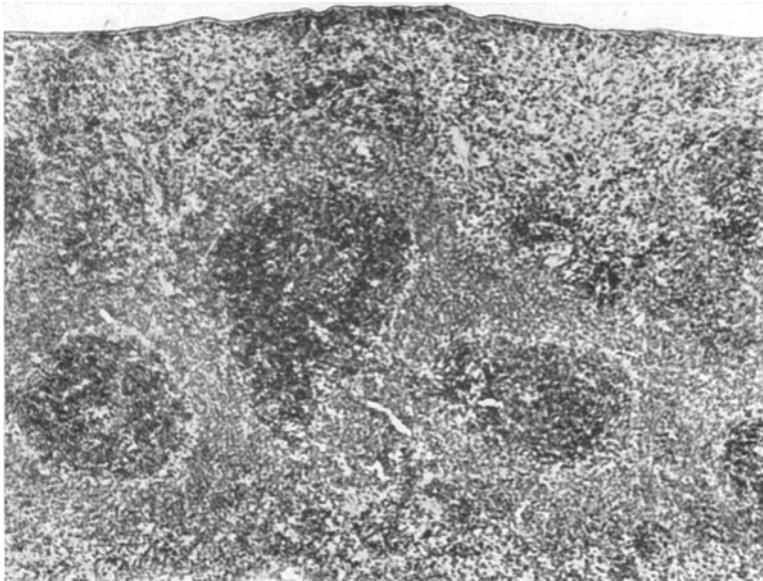


Abb. 1. Normale Rattenmilz (H.-E.).

Organen mikroskopisch Veränderungen nachgewiesen werden könnten (Abb. 1). Die rote Milzpulpa ist weitmaschig, besonders die kapselnahen Randsinus sind stark blutgefüllt. In der roten Pulpa finden sich des öfteren Riesenzellen, deren Anzahl in den einzelnen Schnittpräparaten unterschiedlich ist. Offenbar ist sie auch von Tier zu Tier einer gewissen Schwankungsbreite unterworfen. Eine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Menge der Riesenzellen konnten wir nicht finden. Die Zahl der in den Riesenzellen vorhandenen bläschenförmigen Zellkerne beträgt zumeist 4—5. Die Kerne sind in der Mitte der Zelle gelegen, ihre Ränder überlagern sich häufig. Im Cytoplasma der Riesenzellen sind meistenteils Vacuolen vorhanden. Schon unter gewöhnlichen Bedingungen lassen sich außerdem in der Rattenmilz Sinusendothelien nachweisen, die Pigment speichern, das eisenpositiv ist. Auch dieser Befund ist variabel. Er wechselt zwischen solchen Fällen, bei denen

nur Spuren eisenhaltigen Pigments vorhanden sind, und solchen, in denen das bräunliche Pigment bereits in H.-E.-gefärbbten Schnitten auffällt.

Nach länger durchgeföhrter Behandlung (10—20 Tage) nebennierenloser Ratten mit DOCA (10 mg Percorten ölige Lösung pro die) lässt



Abb. 2. Reticulumzellproliferationen in der weißen und der roten Milzpulpa nach längerer DOCA-Behandlung einer nebennierenlosen Ratte (H.-E.).

die Milz makroskopisch eine festere Konsistenz erkennen. Sowohl in der weißen wie in der roten Pulpa sind mikroskopisch charakteristische und reproduzierbare Gewebsveränderungen aufzufinden. Die Follikelinnenzone ist sehr dicht geworden. Die Follikelartiere ist von kleinen, stark färbbaren, kolonnenartig aneinander gelagerten Reticulumzellen umgeben (Abb. 2). Die Follikelaußenzone ist deutlich erhalten. In ihr ist nur selten einmal ein Lymphocyt zu finden. In der roten Pulpa, vorwiegend gegen die Milzkapsel hin, liegen recht ausgedehnte Ansammlungen neugebildeter Reticulumzellen. Diese proliferierten Reticulumzellen engen die Sinus stark ein (Abb. 3). Hierdurch bedingt,

erweist sich der Blutgehalt dieser Milzen in Gefrierschnitten kurz fixierter Milzstückchen gegenüber Schnitten von Normaltieren als deutlich verminder. Die Reticulumzellproliferationen in der roten Pulpa sind in quer durch die Milz hergestellten Schnitten in einer ganz bestimmten Weise gegen die Oberfläche hin ausgerichtet. Die Proliferationszonen

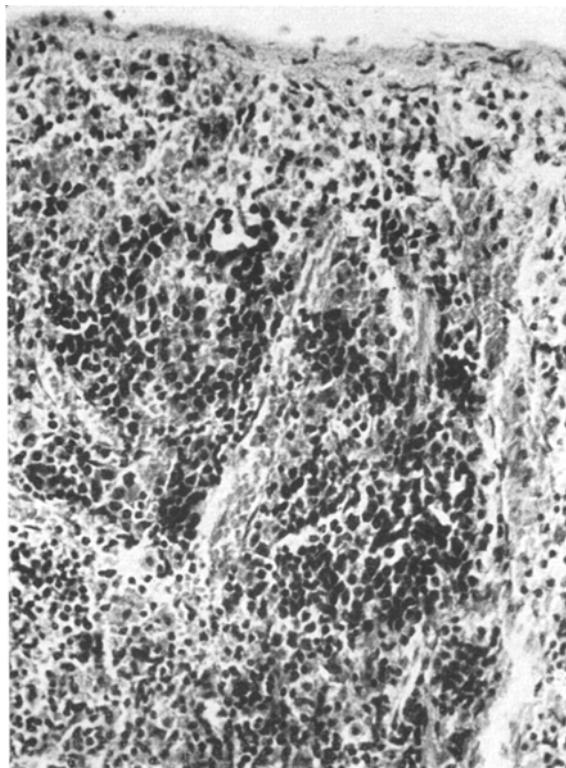


Abb. 3. Reticulumzellvermehrungen in der roten Pulpa mit Einengung der Milzsinus. Doppelseitig epinephrektomierte Ratte (H.-E.).

liegen zueinander parallel, sie verlaufen in zickzackartigen Bändern gegen die Milzkapsel (Abb. 4). In Faserfärbungen, die diese Verhältnisse besonders augenscheinlich machen, lassen sich feine versilberbare Fasern nachweisen, die an die Zellen herantreten und sich diesen anlagern. Die Riesenzellen der Milz erfahren durch DOCA keine morphologischen Veränderungen. Ein vermehrtes Auftreten lässt sich nach unseren Ergebnissen nicht sichern.

Nach Applikation der bereits angegebenen Menge Cortison bietet die Milzstruktur in H.-E.-Präparaten bei schwacher Vergrößerung zunächst ein sehr eintöniges Bild. Die Follikel sind in den gewöhnlichen

Färbemethoden anscheinend zahlenmäßig vermindert. Sie sind oft kaum sichtbar und heben sich undeutlich von der roten Pulpa ab. Die

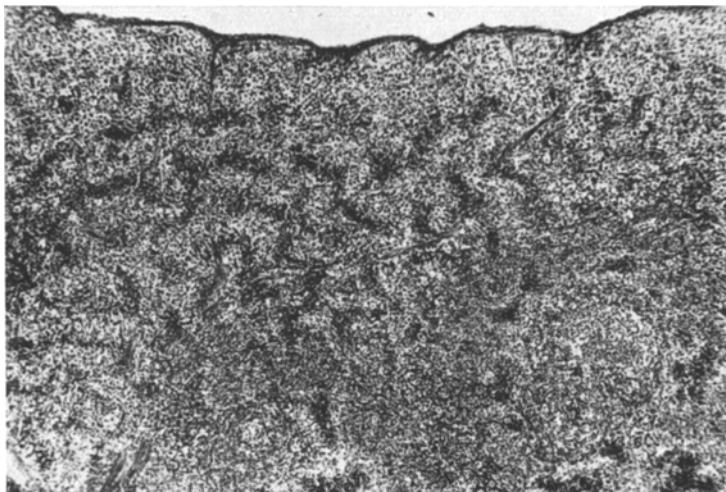


Abb. 4. Anordnung der Reticulumzellwucherungen zur Milzkapsel im Querschnitt (GOMORI).

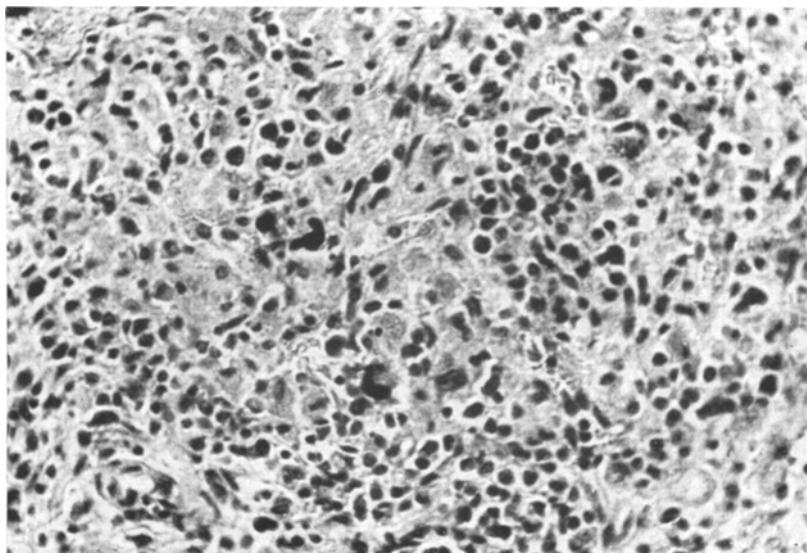


Abb. 5. Milz nach 15 Injektionen Cortison. Links unten kleiner Follikelrest.
Epinephrektomierte Ratte (H.-E.).

Lymphocyten sind in ihnen ganz verschwunden. Faserfärbungen zeigen, daß das Gerüst der Follikel unverändert vorhanden ist. Mit stärkeren Vergrößerungen lassen sich an den Zellen der roten Pulpa erhebliche

Abweichungen gegenüber dem Normbilde nachweisen. Ein Teil der Zellen, welche oft in dichterer Anordnung zu kleineren Gruppen zusammenliegen und manchmal Beziehungen zu dem Verlauf der Trabekel aufweisen, zeigt außergewöhnlich kompakte, chromatinreiche Zellkerne. Diese Kerne sind unterschiedlich groß und teilweise entrundet. Zwischen diesen Zellen befinden sich sehr häufig Riesenzellen, die einen großen, gelappten, bizarr gestalteten, stark anfärbbaren Zellkern haben (Abb. 5). Diese Riesenzellen unterscheiden sich dadurch morphologisch von den normalerweise in der Rattenmilz vorkommenden Riesenzellen. Letztere sind in manchen Schnitten neben den zuerst genannten zu finden. Die nach Cortisonbehandlung entstandenen Riesenzellen sind in größerer Anzahl vorhanden als die Riesenzellen der normalen Rattenmilz. Außer den Zellen mit den pyknotischen Kernen und den einkernigen Riesenzellen enthält die rote Pulpa außerordentlich viele große Sinusendothelien, die sehr reichlich eisenpositives Pigment in ihrem Cytoplasma besitzen. Die pigmenthaltigen Zellen (Siderocyten) liegen besonders im Bereich der Randsinus, während die mittlere Milzregion geringer von ihnen durchsetzt ist. Die Follikelzonen sind praktisch ganz pigmentfrei. Verglichen mit Milzen unbehandelter Ratten, ist die Eisenpigmentspeicherung bei adrenalektomierten Tieren nach Cortisongaben sehr stark vermehrt.

Nach diesen Ergebnissen kommt es bei einseitiger Überlebendhaltung doppelseitig adrenalektomierter Ratten mit hohen Dosen der genannten Rindenwirkstoffe zu gleichsinnigen, aber auch zu gegensinnigen Beeinflussungen des lymphoreticulären Milzgewebes. Beide Hormone führen zu einem Schwund der Lymphocyten, das Cortison ausgeprägter und rascher als das DOCA. Nach Cortisonbehandlung treten an den Zellen des Milzparenchyms zwei verschiedene Vorgänge in Erscheinung, die insofern gleichgerichtet sind, als ihr Ausmaß in einer bestimmten Relation zu der durch Cortison bedingten Grundschädigung steht. Zahlreiche Zellen erleiden regressive Veränderungen, die mit Kernpyknosen und Kernpolymorphien einhergehen. Gewebsnekrosen treten dabei nicht auf. Die regressiven Zellveränderungen sind Ausdruck einer durch hohe Cartisondosen hervorgerufenen allgemeinen Herabsetzung des Zellstoffwechsels. Die Hemmungsvorgänge im Zellstoffwechsel, die in den lymphoreticulären Geweben zu ausdrucksvollen, morphologisch faßbaren Veränderungen führen, lassen sich auch in entwicklungsgeschichtlich davon unterschiedenen Geweben nachweisen. Parallel laufend mit diesen Zellveränderungen zeigen die Sinusendothelien eine gesteigerte Speicherungsfunktion. Nach klinischen Angaben soll Cortison keine Anämie hervorrufen (HEILMEYER). Bei den angewandten hohen Cortisongaben muß trotzdem ein gesteigerter Blatabbau als Ursache der stärkeren hämosiderotischen Pigmentation der Milz und der sehr häufig kurz

vor dem Tode der Tiere auftretenden leichten Gelbverfärbung ihres Felles angenommen werden. Entgegen diesen Veränderungen nach Cortisonapplikation setzen nach DOCA proliferative Gewebsreaktionen ein, die in der roten und in der weißen Pulpa lokalisiert sind. Die Wucherung kleiner Reticulumzellen in diesen Regionen beginnt schon frühzeitig und kann bei der nicht operierten Ratte nach mehrfachen DOCA-Injektionen ebenfalls beobachtet werden.

Zusammenfassung.

Hohe Dosen Cortison führen bei der nebennierenlosen Ratte zu einer Milzatrophie, die feingeweblich durch einen Lymphocytenschwund und durch regressive Veränderungen an dem reticulären Milzgewebe charakterisiert ist. Als Zeichen eines verstärkten Blutabbaues bei dieser Cortisonmedikation enthalten die Sinusendothelien der Milz sehr reichlich Hämosiderin. Hochdosierte DOCA-Zufuhr bringt dagegen bei doppelseitig adrenalektomierten Ratten eine Proliferation des reticulären Gewebes der Milz zustande. Die Lymphocyten verschwinden bei dieser Behandlung ebenfalls weitgehend.

Literatur.

- ANDRES, W.: Amer. J. Anat. **79**, 1 (1946). — ANTOPOL, W.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 262 (1950). — DOUGHERTY, TH. F.: Physiologic. Rev. **32**, 379 (1952). — DOUGHERTY, TH. F., and A. WHITE: J. Labor. a. Clin. Med. **23** 584, (1947). — HEILMEYER, L.: Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindensystems, S. 163. (Erstes Freiburger Symposion.) Berlin: Springer 1953. — MOLOMUT, N., D. M. SPAIN and A. HABER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 416 (1950). — SELYE, H.: Med. Welt **1951**, Nr 1, 1. — STRASSER, U.: Beitr. path. Anat. **70**, 248 (1922). — STUDER, A.: Z. Rheumaforsch. **9**, 337 (1950). — WEIDENREICH, F.: Arch. mikrosk. Anat. **58**, 247 (1901). — WHITE, A.: Bull. New York Acad. Med. **24**, 26 (1948). —

Dr. H. KIEF, Münster i. Westf.
Pathologisches Institut der Universität, Westring 17.