

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. H. HAMPERL).

Über das Verhalten eines Gemisches aus Methylcellulose und Carboxymethylcellulose im tierischen Organismus*.

Von

H. P. JUNG und G. BRIZIARELLI.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Mai 1954.)

In den letzten Jahren wurden zahlreiche makromolekulare Substanzen entwickelt, von denen viele für medizinische Zwecke verwendet werden, unter anderen die *Methylcellulosen* (MC) und die *Carboxymethylcellulosen* (CMC). Letztere werden zur Viskositätserhöhung wäßrigen Kontrastmitteln beigegeben [MORALES und HEIWINKEL, FISCHER (1), HECHT], sie eignen sich — da sie durch die Magensäure in die unlösliche Celluloseglykolsäure umgebaut werden — als Antacidum (BLYTHE und Mitarbeiter und NECHELES und Mitarbeiter), als Überzug für dünn darm lösliche Dragées (HIATT) und wegen ihres starken Wasserbindungsvermögens als Laxans. Die MC fördern nach STÖR, H. WIEDHOPF u. a. die Reinigung und Epithelialisierung von Haut- und Brandwunden und werden als Kathetergleitmittel (MAY, DULTZ) empfohlen. Beide finden allein oder miteinander gemischt Verwendung als Dispergier- und Suspendiermittel, als Emulgatoren (KAISER und KERN, MÜHLENS) sowie als Salbengrundlagen (Literatur bei STAWITZ). Zahlreiche *Fütterungsversuche* [WERLE, MASSATSCH und STEUDEL, SHELANSKI und CLARK, HODGE und Mitarbeiter, BAUER und LEHMANN, LETZIG (1)] ergaben, daß die MC und CMC sowie ihre Hydrolysate [LETZIG (2)] infolge Fehlens geeigneter Fermente (LEFAUX) von der Darmwand nicht resorbiert werden.

Intravenös gegeben bewirken sie im Tierversuch — in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße (STAUB und BUCHER) — eine Leukopenie mit nachfolgender Leukocytose (WIEDERSHEIM und Mitarbeiter, HUEPER). HUEPER (1), (2), (3) fand außerdem Speicherung in verschiedenen Organen, über die RÖSSE, HUEPER (4), (5) sowie FRESSEN und WEESE auch nach intravenöser Zufuhr anderer polymerisierter Stoffe berichteten.

HUEPER spricht — auf Grund seiner Versuche mit MC, CMC, Polyvinylalkohol, Pektine u. a. — geradezu von einem makromolekularen Syndrom, für das die Speicherung im RES und der Leukocytensturz kennzeichnend sei.

Nach *intraoperitonealer* Injektion von CMC beobachteten FISCHER (3), WICKE und MARTEN, BROWN und Mitarbeiter, ZOLLINGER und PALMER und Mitarbeiter Flüssigkeitsvermehrung in der Bauchhöhle — teilweise blutig (BURGER) — verstärkte Gefäßzeichnung, Rötung und zellige Reaktion des Peritoneums, sowie Milzvergrößerung und Speicherung in verschiedenen Organen (PALMER und Mitarbeiter).

Tierexperimente und Beobachtungen an menschlichen Lungen [MORALES und HEIWINKEL, FISCHER (1), (2), (3), HENTEL und Mitarbeiter, ZOLLINGER, SALZMANN und Mitarbeiter] zeigten, daß nach der *Bronchographie* mit wasserlöslichen, CMC-haltigen Kontrastmitteln im Gegensatz zu den ölhaltigen keine pathologischen Veränderungen im Lungengewebe entstehen.

* Für die Unterstützung der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, bei der Durchführung der Arbeit darf an dieser Stelle besonders gedankt werden.

Um so überraschender wirkte die Mitteilung VISCHERS über *Fremdkörpergranulome* um CMC-Reste in der Lunge, die er und HELLSTRÖM auch im Tierexperiment erzeugen konnten. ZOLLINGER lehnte zuerst die Befunde VISCHERS ab und hielt diese Veränderungen für Schleimgranulome [HAMPERL (1)]. Später fanden ZOLLINGER und FISCHER jedoch die gleichen Veränderungen, deren Genese durch die CMC-Retention von WERTHEMANN und VISCHER und WERTHEMANN erneut bestätigt wurde und über die dann auch SCHMIDTMANN und DICK und WEBER und LÖHR berichteten.

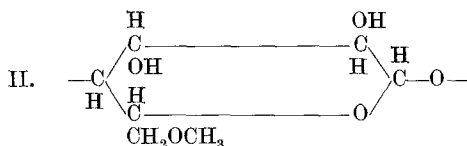
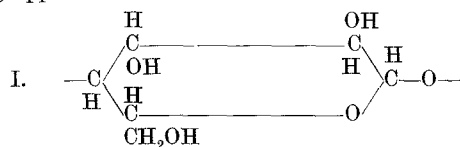
Nach der *Hysterosalpingographie* mit CMC-haltigen Kontrastmitteln beschrieben BURGER leukocytäre Reaktionen am Endometrium und BERGMAN und Mitarbeiter Fremdkörpergranulome an den Adnexen und in der Uterusmuskulatur — im Gegensatz zu den Befunden von BROWN und Mitarbeiter, DÖRR und Mitarbeiter, FISCHER und MEYER, GOECKE, FOCHER und ULM u. a., die im Tierversuch und beim Menschen keine reaktiven Veränderungen der inneren Genitale feststellen konnten.

Die bisher vorliegenden experimentellen Untersuchungen betreffen einmal akute Versuche zur Feststellung der Verträglichkeit der MC und CMC; wenn diese Stoffe über längere Zeit gegeben wurden, stand das Verhalten des Blutes im Vordergrund des Interesses [HUEPER (1), (2), (3), PALMER und Mitarbeiter, WIEDERSHEIM und Mitarbeiter], während das Schicksal der eingebrachten Stoffe, ihr Abbau und ihre Ausscheidung nur wenig Beachtung fanden. Vielleicht auch deshalb, weil keine Methode benützt wurde, sie elektiv darzustellen. Diese Lücke unserer Kenntnisse galt es zu schließen.

Material und Methode.

Für unsere Versuche benützten wir ein Gemisch von MC und CMC.

Die MC (II) sind ihrer chemischen Natur nach echte Äther der Cellulose (I) mit der Methoxygruppe:



Die CMC sind demgegenüber Natriumsalze der Celluloseglykolsäure (III), die man auch als substituierte MC auffassen kann. Daher werden sie auch als CMC bezeichnet.



Die MC und CMC werden synthetisch hergestellt und sind nach Angaben der Hersteller frei von Verunreinigungen. Beide sind wasserlöslich, ziemlich beständig gegen Alkali und Säuren, durch Fermente nicht angreifbar und reagieren neutral (STAWITZ).

Wegen dieser Eigenschaften haben sie ja auch zum Teil die natürlichen Schleimmittel verdrängt (v. CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT-LA BAUME). Wie alle hochmolekularen Verbindungen bestehen sie aus Molekülketten, die sich durch ihre Länge unterscheiden. Daraus resultiert die wechselnde Viskosität, die bekanntlich proportional dem Polymerisationsgrad ist.

Das von uns verwendete Gemisch ist unter dem Namen Adulsi¹ im Handel und wird für medizinische Zwecke gebraucht. Es besteht aus 70% MC (Molekulargewicht etwa 82 000, Polymerisationsgrad etwa 450) und aus 30% CMC (Molekulargewicht etwa 115 000, Polymerisationsgrad etwa 550). Im Trockenzustand ist es

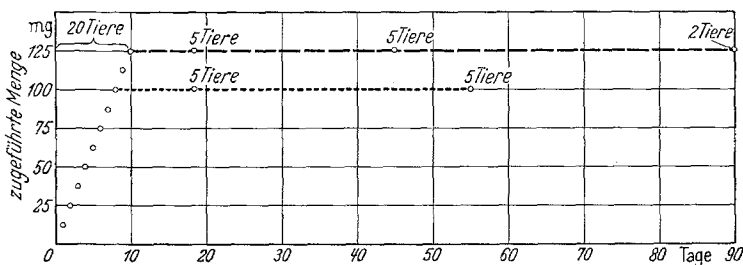


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. Dosis je Injektion 12,5 mg.

ein griesig-faseriges Granulat von weißgelblicher Farbe. Bei Wasserzusatz geht es in den Gelzustand über. Da die MC bei niederen Temperaturen besser löslich sind, stellten wir das mit Wasser angesetzte und verrührte Granulat in den Kühlschrank und bekamen nach 48 Std eine gleichmäßig schleimige, visköse Lösung, die noch einige ungelöste Granula enthielt und leicht getrübt war. Für unsere Versuche stellten wir eine 2,5%ige Lösung her, die insofern ein Optimum darstellt, als sie eine Kanüle Nr. 1 bei Körpertemperatur noch passiert, während höher konzentrierte Lösungen zu viskösen sind und nur unter starker Druckanwendung injiziert werden können.

Unsere Versuche führten wir ausschließlich an ausgewachsenen weißen Mäusen eines Inzuchtstammes (AP 1) durch, und zwar sowohl an Männchen wie an Weibchen. Von jedem der durch Nackenschlag getöteten Tiere wurden Lunge, Leber, Milz, Nieren, Peritoneum und Oberschenkelknochen sofort in Formol fixiert und am Paraffinschnitt untersucht.

Unserer Fragestellung entsprechend wollten wir die Tiere mit der größtmöglichen Menge des MC/CMC-Gemisches beladen, um dann nach verschiedenen Zeiten das Schicksal dieser Stoffe kennenzulernen.

Um ein „Depot“ von MC/CMC im Gewebe zu setzen eignet sich am besten das Peritoneum, in das man — wie uns Vorversuche zeigten — 100–125 mg gelöste MC/CMC einbringen kann. Wir gingen dabei so vor, daß täglich 12,5 mg, das ist 0,5 cm³ der Lösung, injiziert wurden,

¹ Firma Kalle & Co., Wiesbaden.

so daß die Auffüllung von 100 mg nach 8 Tagen, die von 125 mg nach 10 Tagen erreicht war. In einer ersten Gruppe von 20 Tieren wurden während dieser Auffüllung jeden Tag 2 Tiere getötet, die ersten Tiere 24 Std nach der Erstinjektion, die zweiten 24 Std nach der zweiten Injektion und so fort. In einer zweiten Gruppe wurden 2—5 Tiere verschieden lange Zeit (7, 9, 35, 47 und 80 Tage) nach Beendigung der Auffüllung getötet, und zwar sowohl nach Auffüllung mit 100 wie mit 125 mg (s. dazu Abb. 1).

Im allgemeinen wurden die Injektionen gut vertragen. Einige Tiere waren für Stunden nach der Einspritzung zwar etwas weniger mobil, erholten sich aber nach kurzer Zeit. Der Futtertrieb war normal. Einige Weibchen, die 125 mg bekommen hatten, wurden nach der Auffüllung gepaart und brachten zur Zeit normale Junge zur Welt. Todesfälle traten nur nach fehlerhaften Injektionen auf.

Das histologische Verhalten der MC/CMC.

Betrachtet man die Lösung — so wie wir sie zur Injektion verwendeten — ohne jede Färbung unter dem Mikroskop, so erkennt man farblose Schlieren, zwischen denen noch einige wenige wurstförmige Gebilde von gelblicher Farbe nachweisbar sind. Sie entsprechen ungelöst gebliebenen Anteilen der MC/CMC.

Wir haben nun derartige Ausstriche getrocknet und dann formolfixiert und unfixiert mit Thionin nach der Einschlußmethode von FEYRTER gefärbt. Dabei werden die schlierigen Massen nach 24—36 Std metachromatisch rötlich, während die ungelösten Teile farblos bleiben. Dieser Effekt wird auch nicht dadurch verändert, daß man die getrockneten Ausstriche vor der Färbung stundenlang in menschliches Serum stellt.

Um festzustellen, wie sich die in unseren Versuchen verwendeten Substanzen unter den üblichen Bedingungen der Paraffineinbettung verhalten, füllten wir ein Säckchen aus dichtem Perlonstoff mit der Lösung, fixierten das ganze in Formol, betteten in Paraffin ein und stellten dann die histologischen Schnitte her. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung färbt sich das Gemisch schwach rosa, bei Thionin-Einschlußfärbung (am entparaffinierten Schnitt!) metachromatisch dunkelrot, bei Trichromfärbung nach MASSON hellblau, bei PAS-Färbung blaßrosa.

In den Gewebsschnitten ließen sich dieselben Farbeffekte erzielen wie an diesem Modellversuch. Wichtig ist dabei der Ausfall der PAS-Färbung, die es gestattet, epithelialen Schleim von der MC/CMC-Lösung zu unterscheiden: Der erstere färbt sich nämlich dunkelrot, die letztere blaßrot (s. auch ZOLLINGER). Der Farbton der PAS-Färbung ändert sich auch dann nicht, wenn man versucht, durch Salz- oder Schwefelsäure eine Depolymerisierung der MC und CMC im Schnitt zu erreichen.

Die beste Methode zur Darstellung des MC/CMC-Gemisches ist also die Thionin-Einschlußfärbung vor allem deswegen, weil auch einzelne Speicherzellen und kleinste Ablagerungen durch die Rotfärbung sichtbar werden, während sie nach Anwendung der anderen Färbemethoden kaum zu erkennen sind. Bei unklaren Fällen sichert die schwache PAS-Reaktion den Befund.

So wertvoll sich die Thioninfärbung für unsere Untersuchungen erwies, so unangenehm sind aber auch ihre Nachteile:

Nach etwa 3 Monaten verblaßt die Metachromasie allmählich, und das Gewebe nimmt statt des ursprünglich blauen einen grünlichen Farbton an. Außerdem vertrocknen manchmal Präparate nach Luftzutritt. Schließlich sind die in der wäßrigen Lösung eingeschlossenen Schnitte nicht so durchsichtig wie die in Balsam aufgezogenen. Photographien sehen deswegen immer leicht körnig getrübt aus. Alle diese Nachteile kann man vermeiden, wenn man wie folgt vorgeht:

Entparaffinierte Paraffinschnitte werden gewässert und dann mit Thionin nach der Einschlußmethode von FEYRTER gefärbt. Wenn sich nach 36—48 Std die Metachromasie voll ausgebildet hat, entfernt man das Deckglas wieder, spült die Farblösung ab und führt den Schnitt durch die aufsteigende Alkoholreihe über Xylol in Balsam. Die Farben sind nun leuchtender, die größere Durchsichtigkeit der Schnitte erlaubt klarere Mikrophotogramme. Außerdem hält sich die Metachromasie zum Unterschied von den nach der Originalmethode behandelten Schnitten monatelang.

Untersucht man Paraffinschnitte, die noch die ursprüngliche Injektionsmasse enthalten mit dem Polarisationsmikroskop, so erkennt man eine deutliche Doppelbrechung der wurstförmigen, nicht gelösten Anteile der Lösung. Aber auch in den schlierenförmigen Anteilen sind kleinste doppelbrechende Gebilde von rundlicher bis eckiger Gestalt erkennbar. Nun ist bekannt [HAMPERL (2)], daß sich im Schleim bei der gewöhnlichen Einbettung Paraffinkörnchen finden, die der lösenden Wirkung des Xylols bei der Entparaffinierung widerstanden. Man kann sie aber doch aus dem Schleim herauslösen, wenn man die Schnitte durch Alkohol in Karbolxylol bringt. Da die in unseren Versuchen verwendete Lösung ähnliche physikalische Eigenschaften besitzt wie natürlicher Schleim, lag es nahe, die doppelbrechenden Gebilde für solche „Paraffineinschlüsse“ zu halten. Tatsächlich lassen sie sich auch durch Karbolxylol in der oben angegebenen Weise lösen (s. auch Abb. 6).

Makroskopischer Befund.

Während der Auffüllung (I. Versuchsgruppe) ist das *Peritoneum* schwach gerötet, seine Gefäßzeichnung deutlich sichtbar. In der freien Bauchhöhle findet sich eine mit dem Fortschreiten der Auffüllung immer größere Menge einer klaren, schleimig-fadenziehenden Flüssigkeit, die aber niemals blutig ist. Bei den Tieren,

die nach der Auffüllung (2. Versuchsgruppe) getötet wurden, ist die Serosa blaß, die schleimige Flüssigkeit nimmt immer mehr ab und fehlt in den nach 35, 47 und 80 Tagen getöteten Tieren völlig. Nur bei einigen Tieren finden sich an der Oberfläche der Milz (s. Abb. 2) und der Leber — besonders zwischen den einzelnen



Abb. 2. Vergrößerung der Milz während der Auffüllung.

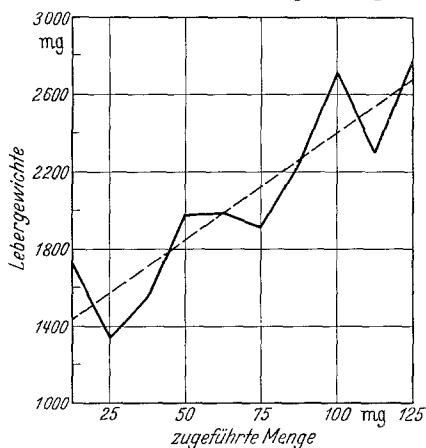


Abb. 3.

Abb. 3. Graphische Darstellung des Gewichtsanstieges der Leber während der Auffüllungszeit.

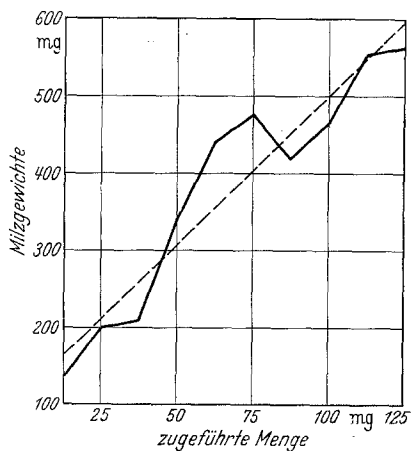


Abb. 4.

Abb. 4. Graphische Darstellung des Gewichtsanstieges der Milz während der Auffüllungszeit.

Leberlappen — weißliche flache Auflagerungen, die sich am Anfang leichter, später schwerer abstreifen lassen.

Die Farbe der Leber wird während der Auffüllungszeit etwas blasser, sie wird aber etwa 5 Wochen nach Beendigung der Injektionen wieder normal. Die auffallendste Veränderung der Leber ist aber die schnelle Zunahme ihres Gewichtes während der Auffüllungszeit. Die Gewichtszahlen der Leber zeigen entsprechend

der zugeführten Menge einen Anstieg, welcher einer geradlinigen Form entspricht (Abb. 3)¹. Das Verhalten der Lebergewichte nach Aufhören der Injektionen ließ sich leider nicht statistisch verwerten, da wir die entsprechenden Versuche im Gegensatz zu den eben erwähnten nicht an gleich schweren und gleich alten Tieren ausführen konnten.

Ein ganz ähnliches Verhalten wie die Leber zeigt die *Milz* insofern, als sie ebenfalls an Größe und Gewicht gleichmäßig zunimmt (s. dazu auch Abb. 2 und 4). Diese Zunahme, die etwa das Dreifache des ursprünglichen Gewichtes betragen kann, fällt viel mehr ins Auge als die höchstens das Doppelte betragende der Leber. Abgesehen von dieser Gewichtszunahme zeigt die Milz makroskopisch keinen wesentlich krankhaften Befund.

Nieren, Knochenmark und Lunge zeigen makroskopisch keine wesentlichen krankhaften Veränderungen.

Mikroskopischer Befund.

Peritoneum. Schon 24 Std nach der ersten Injektion sind die Serosadeckzellen etwas geschwollen und enthalten in ihrem Cytoplasma kleinste Körnchen und Schollen, die sich bei der Thionin-Einschlußfärbung kräftig metachromatisch rot färben, also als mit MC/CMC-Schollen beladen anzusehen sind. Eine Vermehrung dieser resorbierenden Serosadeckzellen konnten wir vereinzelt nach mehreren Injektionen feststellen. Schon während der Auffüllungszeit erkennt man aber im subserösen Bindegewebe zunächst einzelne, dann immer mehr an Zahl zunehmende rundliche Zellen, deren umfängliches Cytoplasma mit MC/CMC-Körnchen vollgestopft ist. Der ziemlich dichte Kern weist eine rundliche bis leicht eckige Form auf und liegt manchmal am Zellrand. Hier handelt es sich ganz offenbar um speichernde Makrophagen aus dem ortsständigen Bindegewebe.

Die Zahl dieser Makrophagen wurde immer am Peritoneum der vorderen Bauchwand beurteilt: Sie nimmt im allgemeinen während der Auffüllung ständig zu, d. h., es gibt auch Tiere, die nur wenige Makrophagen zeigen, obwohl sie schon mehrere Dosen MC/CMC bekommen hatten (Abb. 5). Bei den länger lebenden Tieren finden sich die Makrophagen nur unregelmäßig in der Subserosa. Meist fehlen sie ganz, sie sind also offenbar geschwunden.

Mit MC/CMC-Körnchen beladene Makrophagen finden sich aber auch noch weiter entfernt von der Serosa im Fettgewebe: z. B. im Fettgewebe des großen Netzes, um das Pankreas und um die Nieren. Solche Makrophagenlager konnten wir noch 80 Tage nach Absetzen der Injektionen nachweisen.

Die schon makroskopisch festgestellten weißlichen Auflagerungen auf dem Peritoneum bestehen aus einer zelligen Wucherung mit einem feinen Fasergerüst. Man erkennt wiederum reichlich MC/CMC-haltige

¹ Herrn Prof. Dr. SOLTH sind wir für seine freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung zu großem Dank verpflichtet.

Makrophagen von verschiedener Größe. Die Besonderheit dieser Bildungen liegt aber darin, daß sie reichlich ungelöste MC/CMC-Brocken eingeschlossen enthalten, die allerdings bei der Anfertigung der Schnitte vielfach herausgesprungen oder herausgelöst sind, so daß meist nurmehr ihr Negativbild erhalten geblieben ist. Außerdem finden sich einige Seen von gelöster MC/CMC, die deutlich Metachromasie geben (s. Abb. 6).

Milz. Schon 24 Std nach der ersten Injektion sind in der Milzpulpa MC/CMC-Körnchen in mehreren Reticulumzellen zu sehen. Im Verlauf

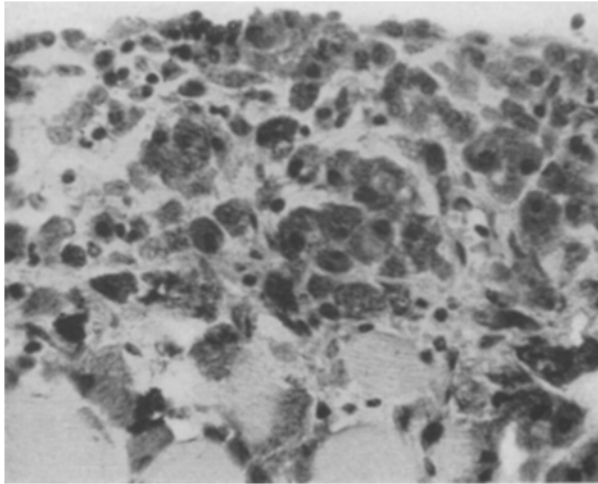


Abb. 5. Peritoneum der vorderen Bauchwand: speichernde Makrophagen des subserösen Bindegewebes. Beladung mit 100 mg, am 7. Tag nach der letzten Injektion getötet. Diese und alle folgenden Abbildungen stammen, wenn nicht besonders vermerkt, von Präparaten, die mit der Thionin-Einschlußfärbung (FEYRTER) in der S. 5 angegebenen Modifikation behandelt waren.

der Auffüllung nimmt sowohl die Zahl dieser Reticulumzellen wie die Zahl der in den einzelnen Zellen aufgenommenen MC/CMC-Körnchen zu, mit anderen Worten, die Reticulumzellen werden größer und beladen sich mehr und mehr. Dadurch erscheinen sie immer mehr dunkelrot in den mit Thionin gefärbten Präparaten.

Diese phagocytierenden Reticulumzellen liegen anfänglich einzeln in der Pulpa. Aber schon nach der zweiten und dritten Injektion legen sie sich zu kleineren oder größeren knötchenförmigen Herden zusammen. Manchmal bilden sie auch eine Art Ring um die Innenzone eines Follikels, indem sie also die Außenzone einnehmen — ähnlich wie wir das von der Ablagerung des Amyloids kennen (Abb. 7). In anderen Fällen kommt es weniger zur Herdbildung als zu einer fast diffusen Durchsetzung der Pulpa mit MC/CMC-speichernden Reticulumzellen, wobei auch die Außenzone der Follikel frei bleiben kann. Diese reichliche

Beladung der Milz bleibt verhältnismäßig lange bestehen; noch 80 Tage nach Absetzen der Injektionen enthält sie größere Herde von speichern-

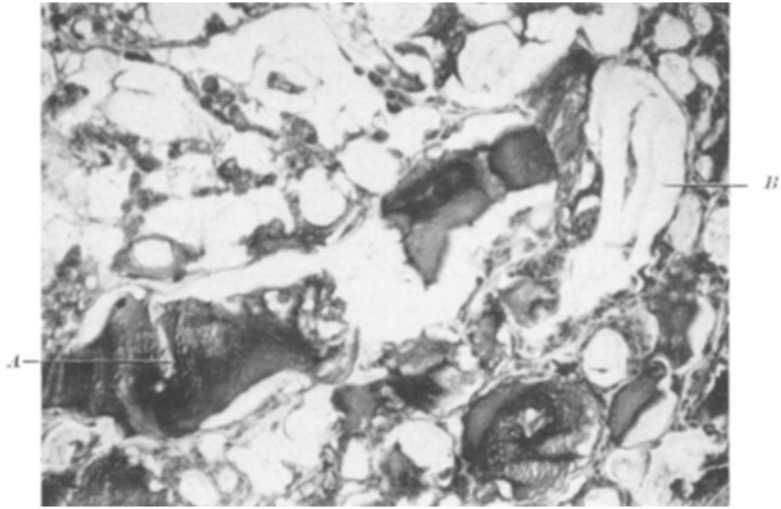


Abb. 6. Peritoneum: in Granulationsgewebe eingeschlossene gelöste MC/CMC-Massen (A) mit „Paraffineinschlüssen“ und eine wurstförmige, nicht gelöste MC/CMC-Faser (B). Thionin.

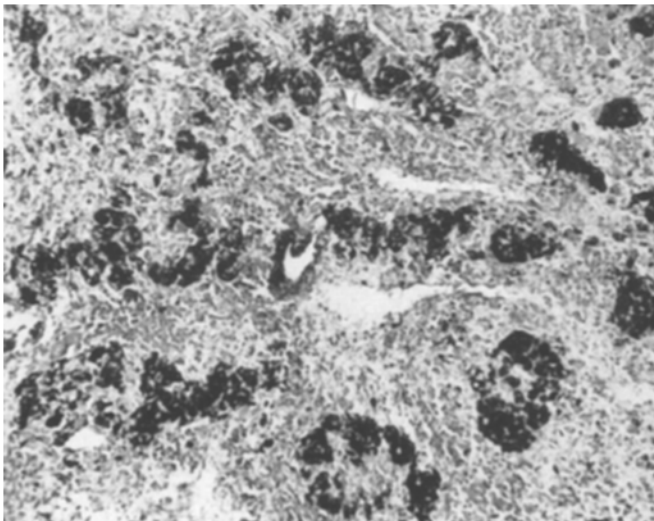


Abb. 7. Milz: speichernde Reticulumzellen. 24 Std nach Injektion von 75 mg getötet. Thionin.

den Zellen. Die Abnahme dieser Zellen erfolgt ganz langsam, indem sich die Herde allmählich verkleinern.

Leber. Schon 24 Std nach der ersten Injektion erkennt man eine fast gleichmäßige Beladung der Sternzellen in der ganzen Leber ohne Bevorzugung irgendeines Acinusbezirkes. Diese Beladung nimmt im Laufe der Auffüllung zu, d. h., die Zellen werden größer, runden sich manchmal sogar ab und enthalten reichlich metachromatische MC/CMC-Körnchen. Nach der vierten bis fünften Injektion sieht man kleine Gruppen derartig vergrößerter und abgerundeter Sternzellen, die aus etwa 2—5 Zellindividuen bestehen (s. dazu Abb. 8 und 9). Sie haben sich offenbar durch örtliche Vermehrung der Sternzellen gebildet. Allerdings konnten wir keine Mitosen in den Sternzellen nachweisen, höchstens Kerneinschnürungen, die auf eine amitotische Teilung hindeuten. In der Folge vergrößern sich diese Knötchen durch Zunahme der Zellzahl immer weiter (s. Abb. 10). Während dieser Vergrößerung tritt eine deutliche entzündliche Reaktion auf, und zwar einmal im Bereich und um die erwähnten Knötchen; die MC/CMC-haltigen Zellen können unter Umständen vollkommen unter dem Infiltrat von Rundzellen und Leukozyten verschwinden. In anderen Fällen bilden die Entzündungszellen gewissermaßen einen Ring oder einen Hof um die zentralen MC/CMC-haltigen Zellen (s. Abb. 11). Außerdem erkennt man auch eine deutliche entzündliche Infiltration um die Gefäße der portalen Felder. Der Höhepunkt der Beladung der Sternzellen, die Ausbildung und Vergrößerung von Knötchen, die aus MC/CMC-haltigen Zellen zusammengesetzt sind, wird etwa 7 Tage nach Beendigung der auffüllenden Injektionen erreicht. Dann verkleinern sich zunächst die MC/CMC-haltigen Sternzellen, so daß nach 35 und 47 Tagen nur noch vereinzelte derartige Sternzellen zu sehen sind. Am längsten bleiben aber die Knötchen bestehen, die sich auch zunehmend verkleinern, abrunden und an Zahl abnehmen. Die bloß aus Entzündungszellen aufgebauten Knötchen lassen sich ganz vereinzelt noch 80 Tage nach Beendigung der Injektionen nachweisen. Die Knötchen mit MC/CMC-haltigen Zellen zeigen gewöhnlich eine kleine Gruppe solcher Zellen im Zentrum, umgeben mit einem Kranz lymphatischer Zellen. Später schwindet auch dieser, so daß nur einige wenige MC/CMC-haltige Zellen übrigbleiben, die wohl später ebenfalls verschwinden.

Niere. Die ersten Veränderungen in den Glomeruli treten erst nach der siebten bis neunten Injektion auf, und zwar in Form von verwaschenen Flecken (Thioninfärbung), die ihrerseits wieder mit MC/CMC beladenen Zellen der Glomeruluscapillaren entsprechen. Im weiteren Verlauf erscheinen dann Glomerulusschlingen, die mit schlierenartigen MC/CMC-Massen geradezu ausgegossen sind, wie dies Abb. 12 — 7 Tage nach der Auffüllung — zeigt. Dabei muß aber betont werden, daß nicht alle Glomeruli diese Veränderungen zeigen und auch in ein und demselben Glomerulus nicht alle Schlingen gleichmäßig befallen sein brau-

chen. Nur selten wird ein Bild erreicht, wie es Abb. 13 zeigt. Hier wird ganz deutlich, daß nicht nur die Endothelien mit MC/CMC beladen sind, sondern daß sich MC/CMC-Massen auch frei in der Lichtung der Capillar-

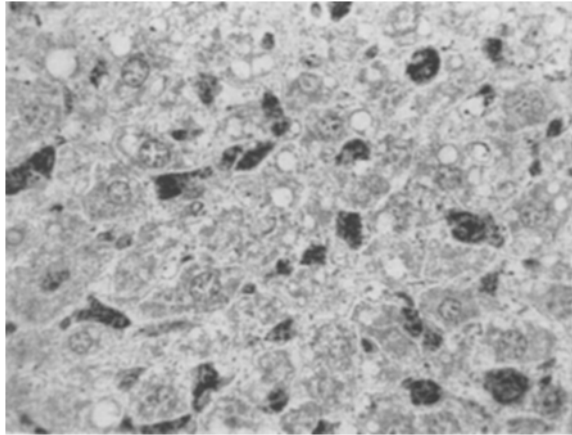


Abb. 8. Leber: 25 mg injiziert, 24 Std nach der letzten Injektion getötet. Der Zelleib der KUPFFERSchen Sternzellen ist vergrößert — teilweise rundlich — und enthält feingekörntes Material. Thionin.

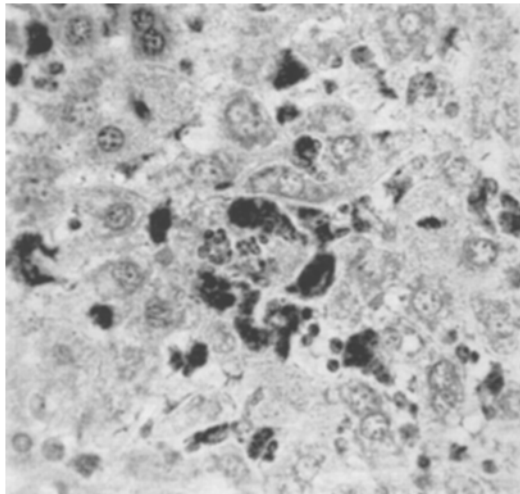


Abb. 9. Leber nach Gaben von 50 mg, 24 Std nach der letzten Injektion getötet. Vermehrung und beginnende Knötchenbildung der Sternzellen. Dazwischen einzelne Entzündungszellen. Thionin.

schlingen finden, die dadurch mächtig aufgetrieben sind. Ein solcher Glomerulus ist dementsprechend auch ganz wesentlich vergrößert. 35 und 47 Tage nach Beendigung der Auffüllung findet man MC/CMC nurmehr in einzelnen Glomeruli, während die Mehrzahl wieder vollkommen normal

erscheint. Die Lagerung der MC/CMC ist aber jetzt eine andere: Zwischen den Schlingen bzw. im Mesangium liegen große Zellen vollgepfropft mit MC/CMC-Körnchen; mehrere derartig aneinander abgeplattete Zellen bilden dann eine von den Schlingen umgebene Kugel, die in gewisser

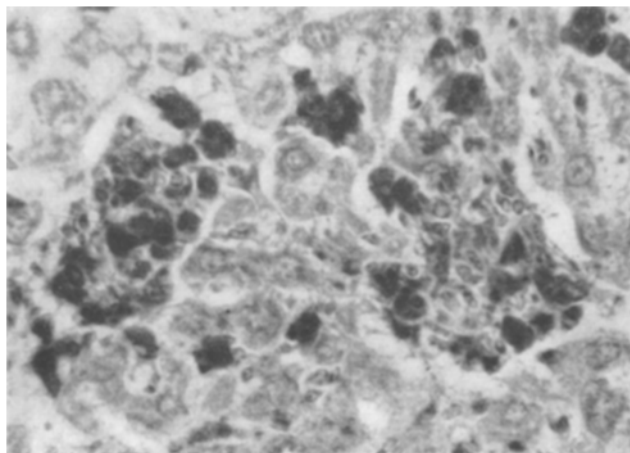


Abb. 10. Leber nach Injektion von 87,5 mg, 24 Std nach der letzten Injektion getötet. Deutliche Knötchen. Thionin.

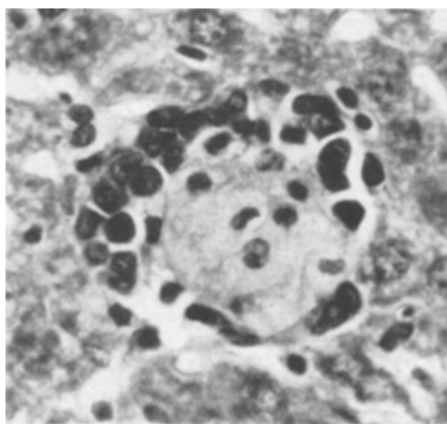


Abb. 11. Ein von Entzündungszellen umgebenes MC/CMC-Knötchen in beginnender Rückbildung. 125 mg, am 35. Tag nach der letzten Injektion getötet (Hämatoxylin-Eosin).

Hinsicht an die Einschlüsse beim KIMMELSTIEL-WILSONSchen Syndrom erinnert (s. Abb. 14).

Nach der fünften bis sechsten Injektion kann man in einigen Sammelröhrchen zylinderartige Ausgüsse feststellen, die sich färberisch wie MC-CMC verhalten. Besonders viele Zylinder sind dann zu finden, wenn in den Glomerulusschlingen reichlich MC/CMC abgelagert ist wie etwa in den Abb. 12 und 13. Diese Zylinder verhalten sich nur zum Teil

wie MC/CMC, andere stellen hyaline Eiweißzylinder dar. Dabei kann auch die Lichtung dieser sowie anderer Tubuli erweitert sein. An der

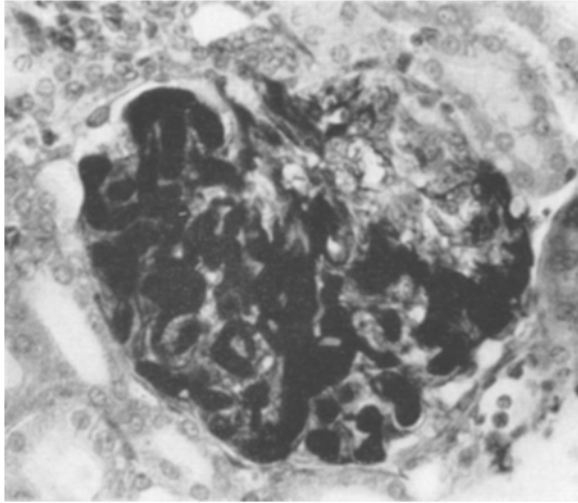


Abb. 12. Niere: Ausguß der Glomerulusschlingen mit MC/CMC. 100 mg, am 7. Tage nach der letzten Injektion getötet. Thionin.

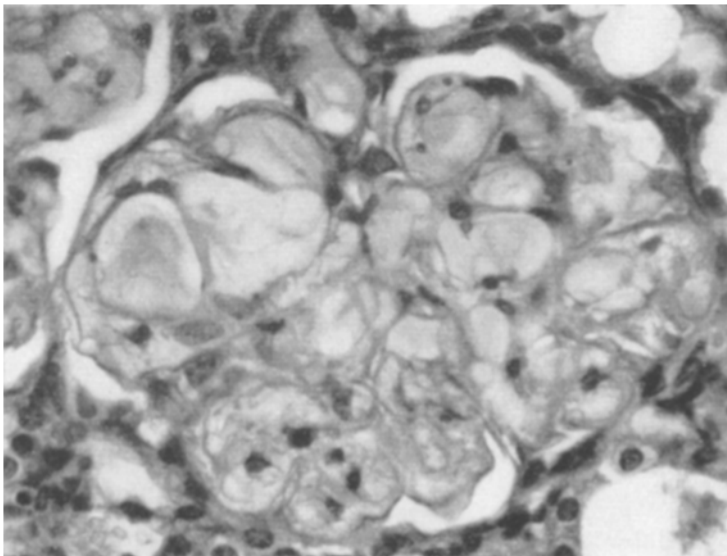


Abb. 13. Auftreibung der Schlingen durch freie MC/CMC-Massen 125 mg, 7 Tage nach der letzten Injektion getötet. (Hämatoxylin-Eosin).

Grenze zwischen Rinde und Mark finden sich dabei schütterere entzündliche Infiltrate.

Nach 5—6 Injektionen erkennt man außerdem einzelne geschwollene, mit MC/CMC-Körnchen beladene Endothelzellen in den Capillaren der

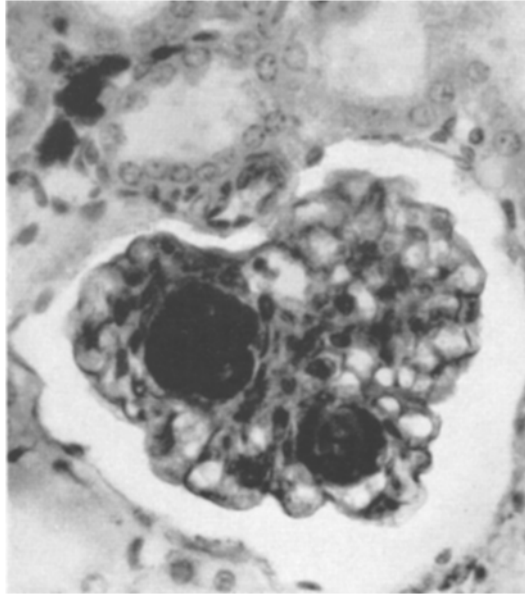


Abb. 14. Rückgang der Speicherung. 100 mg, 47 Tage nach der letzten Injektion getötet. Thionin.

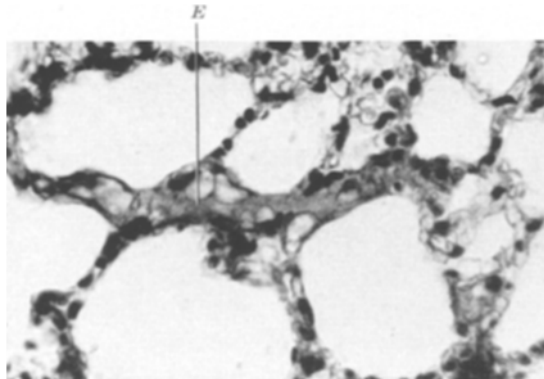


Abb. 15. „MC/CMC-Embolie“ (E) der Lunge. 75 mg, 24 Std nach der letzten Injektion getötet. Thionin.

Rinde und des Markes. Solche Zellen lassen sich bis 47 Tage nach der letzten Injektion nachweisen.

Lunge. Erst nach 5—6 Injektionen erkennt man in der Lunge MC/CMC-Massen, und zwar handelt es sich um schlierenförmige Ausgüsse der erweiterten Capillaren in den Alveolarsepten. Man kann aber derartige

Massen auch neben roten Blutkörperchen in den Pulmonalarterienästen finden. Ebenso wie bei nicht besonders hochgradigen Fettembolien der Lunge betreffen derartige „MC/CMC-Embolien“ immer nur einzelne Gefäße und Capillaren, während die Hauptmasse des Gefäßbaumes unverändert ist (Abb. 15). Dieser Befund läßt sich von der fünften bis sechsten Injektion an in den meisten Lungen erheben und nimmt während der Auffüllungszeit nicht besonders an Intensität zu. Bei den Tieren, die 80 Tage nach Absetzen der Injektionen getötet wurden, ist in den Lungen keine MC/CMC mehr zu sehen.

Knochenmark. Die Entkalkung ändert die Farbreaktion des MC/CMC-Gemisches nicht, wie wir nach Behandlung von Ausstrichen mit Salpetersäure feststellen konnten. Stets finden sich zumindest einige mit MC/CMC-Körnchen beladene Reticulumzellen, jedoch niemals eine Wucherung dieser Zellen.

Diskussion.

Bei der von uns gewählten Konzentration der MC/CMC begegnen wir ihr, wenn wir sie intraperitoneal injizieren, im Organismus in 3 Formen:

1. Die Lösung enthält stets kleine Anteile von ungelöster MC/CMC, die sich mit keinem Farbstoff anfärben lassen, aber durch eine schwache Doppelbrechung ausgezeichnet sind.

2. Die gelöste schleimige MC/CMC weist im Schnitt eine schlierige Beschaffenheit auf. Sie färbt sich zartrosa bei Hämatoxylin-Eosin und nur schwach mit Schleimfarbstoffen. Als besonders günstig haben wir die Darstellung mit der Thionin-Einschlußfärbung kennengelernt, wobei auch die kleinsten Mengen von gelöster MC/CMC sowohl im einfachen Abstrich wie auch im Schnitt durch ihre rote Metachromasie auffallen. Bei dieser Färbung ist auch folgendes bemerkenswert: Einmal wird sie nicht, wie in der Originalmethode am Gefrierschnitt, sondern am Parafinschnitt durchgeführt; wenn die Metachromasie einmal eingetreten ist, läßt sich der Schnitt nachträglich noch über die aufsteigende Alkoholreihe entwässern und in Balsam einschließen, ohne daß die Metachromasie dadurch leidet; die Metachromasie tritt dagegen nicht ein, wenn man die Schnitte im Schälchen färbt, sondern nur dann, wenn man sie mit Thionin zusammen unter dem Deckglas einschließt. Die Anwendung dieser Färbung hat uns erlaubt, auch kleinsten Mengen von MC/CMC nachzugehen, die uns sonst sicherlich entgangen wären. Wenn im Schrifttum so wenig Angaben über den Verbleib und das Schicksal der injizierten MC und CMC vorliegen, so geht dies zum Teil wohl auch darauf zurück, daß mit anderen histologischen Methoden der Verbleib der MC und CMC schwer zu erfassen ist.

3. Das MC/CMC-Gemisch wird auch von Zellen phagocytiert und körnig gespeichert. Dazu sind vor allem die Uferzellen des Blutes und

unter ihnen besonders die Zellen des RES befähigt, aber auch die Makrophagen im lockeren Bindegewebe. Alle diese Zellen geben genau dieselbe Farbreaktion wie die extracelluläre MC/CMC.

Das *Schicksal dieser einzelnen Formen* im Organismus ist, soweit wir es aus den histologischen Präparaten ablesen können, verschieden: Die noch körperlich vorhandenen MC/CMC-Massen werden — wie andere in das Peritoneum eingebrachte Fremdkörper — durch wuchernde Fibroblasten abgekapselt und in ein Fasergewebe eingeschlossen. Es ist anzunehmen, daß sich diese MC/CMC-Stückchen in den Körpersäften wenigstens noch teilweise lösen, denn man findet nur in der unmittelbaren Nachbarschaft der körperlichen MC/CMC-Gebilde von Bindegewebe umgrenzte Pfützen gelöster MC/CMC. Würde es sich hier einfach um eine Reaktion des Peritoneums auf die injizierte, gelöste MC/CMC handeln, so müßte dieser Befund in unseren Untersuchungen geradezu alltäglich sein. Das ist aber nicht der Fall. Deshalb müssen also besondere Verhältnisse zu diesen Granulomen um die schleimige MC/CMC geführt haben, wie eben eine nachträgliche Lösung der bereits mehr oder wenig abgekapselten körperlichen MC/CMC-Schollen. Daß tatsächlich auch die abgekapselten Schollen noch fähig sind, in Wasser zu quellen, haben entsprechende Versuche an den histologischen Schnitten gezeigt.

Die gelöste MC/CMC ruft erstaunlich wenig Reaktionen hervor. Am Peritoneum kommt es zu einer entzündlichen Reaktion und durch die Hypertonie des Gemisches zu einer Flüssigkeitsvermehrung (Ascites). Die Lichtungen verschiedener Gefäße, wie in den Lungen- und Nierencapillaren, können reaktionslos verstopft sein. Das Bild des Schleimgranuloms war, wie eben erwähnt, nur in der Umgebung der ungelösten MC/CMC-Brocken zu beobachten.

Die phagocytären Zellen geben offenbar die MC/CMC bald wieder ab — jedenfalls verschwinden diese Zellen schon bald nach ihrem Auftreten, wenn nicht dauernd neue MC/CMC angeboten wird. In der Leber müssen wir überdies auch eine Vermehrung der zur Phagocytose befähigten Reticulumzellen unter dem Einfluß der angebotenen MC/CMC annehmen.

Anders wie im Milieu des Verdauungstraktes bzw. innerhalb der vom Epithel ausgekleideten Röhre des Magen-Darmtraktes, wo offenbar kein Ferment zur Spaltung der MC und CMC zur Verfügung steht, wirken sie also im inneren Milieu des Körpers wie ein mild reizender Fremdkörper, der im Rahmen einer leichten entzündlichen Reaktion phagocytisiert und offenbar auch abgebaut werden kann.

Es ist merkwürdig, daß nach einer einmaligen intraperitonealen Gabe des Gemisches — abgesehen von einer geringgradigen Speicherung in den Sternzellen der Leber und in den Reticulumzellen der Milz — keine Spur der MC/CMC im Organismus mehr nachweisbar ist. Sie entschwindet

sozusagen unseren Blicken, ohne daß wir genau anzugeben imstande wären, auf welchem Wege. Entweder wird sie über den Blutweg in die Ausscheidungsorgane herangebracht, die sich ihrer entledigen, oder sie wird in den Säften so weit verändert, daß sie mit unseren histologischen Methoden nicht mehr zu erfassen ist — in Betracht käme chemischer Abbau oder fortschreitende Verdünnung. Erst wenn wir durch immer wiederholte MC/CMC-Gaben den Mechanismus überlasten, mittels dessen sich der Körper dieses Fremdstoffes entledigt, können wir gewissermaßen den Organismus zwingen, uns die Wege zu enthüllen, die sonst die MC-CMC unbeobachtet geht.

Aus unseren Versuchen läßt sich der *Weg der intraperitoneal eingebrachten MC/CMC* deutlich ablesen. Während die ungelöste MC/CMC eine lokale Fremdkörperreaktion hervorruft, verläßt die gelöste den Peritonealraum sehr schnell. Einmal wird sie in Serosadeckzellen und den Makrophagen der Subserosa *phagocytiert*, wie schon ZOLLINGER beobachtete, der nach einmaliger Injektion von 2 cm³ CMC-Lösung zwischen der 5. Std und dem 7. Tag nach der Injektion nur vereinzelte Phagocyten unter dem Peritonealepithel fand. Was in Serosadeckzellen und in subserösen Makrophagen phagocytiert wird, kann allerdings nur einen geringen Teil der injizierten Menge darstellen. Die Hauptmasse muß den Peritonealraum auf anderem Wege verlassen, wobei in erster Linie der *Lymphweg* in Frage kommt, der die Masse über den Ductus thoracicus in das Cavablut leiten müßte. Man kann natürlich nicht ausschließen, daß die in das Peritoneum eingebrachten Massen vielleicht *unmittelbar in die Blutbahn* gelangen — sie müßten dann ebenfalls teilweise dem Pfortaderblut (LAIRD), teilweise dem Cavablut beigemischt werden. Nach den Erfahrungen OKUNEFF ist aber der Lymphweg beim Aufsaugen aus dem Peritoneum der maßgebende. Ähnliche Wege der Eliminierung kommen auch für die in den Bronchialbaum und die Lungen eingebrachte CMC in Frage: Die Anteile, die nicht ausgehustet werden, gelangen über den Blutweg zur Ausscheidung (ZOLLINGER) oder werden in Phagocyten aufgenommen (HELLSTRÖM und HOLMGREN, HELLSTRÖM). Letzten Endes gelangt also die MC/CMC aus der Bauchhöhle entweder in das Cava- oder Pfortaderblut. Da alles Cavablut die Lungen passieren muß, ist es merkwürdig, wie wenig MC/CMC man in ihnen findet. Denn auch bei stärkster Aufladung waren nur in einzelnen Capillaren MC/CMC-, „Emboli“ — ähnlich einer Fettembolie zu sehen. Die ersten hämatogen entstandenen intracellulären Ablagerungen trifft man dagegen gleichzeitig in den Sternzellen der Leber und in den Reticulumzellen der Milz, also den in erster Linie zur Phagocytose befähigten Uferzellen des Blutes. Daß die *Beladung dieser Zellen des RES* in Leber und Milz gleichzeitig erfolgt, spricht sehr dagegen, daß die Abfuhr des Gemisches aus dem Peritoneum bzw. die Zufuhr zur Leber ausschließlich auf dem Weg des

Pfortaderblutes erfolgt sein könnte — es müßte nämlich sonst die Milz mehr oder minder frei geblieben sein. Die Reticulumzellen des Knochenmarkes nehmen merkwürdig wenig MC/CMC auf.

Übrigens speichern auch gewöhnliche Endothelien, wie zum Beispiel diejenigen der Blutcapillaren im Interstitium der Niere die MC/CMC.

Vor allem die Sternzellen nehmen aus dem vorbeiströmenden Blut, solange das „Depot“ im Peritoneum noch MC/CMC abgibt, immer mehr MC/CMC auf und runden sich ab. Sehr bald machen sich aber 2 weitere Vorgänge bemerkbar, die man am besten in der Leber verfolgen kann, die aber unseres Erachtens in grundsätzlich der gleichen, freilich nicht so leicht darstellbaren Weise auch in der Milz ablaufen. Einmal kommt es zur *Bildung von Knötchen*, die aus phagocytären Sternzellen bestehen. Da schon zu Beginn des Experimentes alle Sternzellen der Leber gespeichert hatten und daher leicht zur erkennen waren, müssen die nunmehr zusätzlich aufgetretenen phagocytierenden Sternzellen, welche die Knötchen aufbauen, durch eine wirkliche Vermehrung dieser Sternzellen entstanden sein. Ähnliche, allerdings weniger in die Augen fallende knötchenförmige Ansammlungen phagocytierender Zellen trifft man auch in der Milzpulpa an. Eine weitere Veränderung in der Leber ist das Auftreten von herdförmigen bzw. *knötchenförmigen Leukocyteninfiltraten*, wobei sich Leukocytenknötchen und Sternzellenknötchen in verschiedener Weise kombinieren: einmal überwiegen die Leukocytenkomponente, das andere Mal die mit MC/CMC beladenen Sternzellen. Wir möchten annehmen, daß die Leukocyten und die Entzündung überhaupt eine Reaktion auf den Zerfall der Sternzellen (vielleicht auch von Leberzellen?) unter dem Einfluß einer übermäßigen Speicherung sind. Sobald der „Druck“ der immer weiter angeschwemmten MC/CMC aufhört, bilden sich sowohl die Sternzellen als auch die Leukocytenknötchen schnell zurück. Ähnliche Befunde in Milz und Leber haben nach ihren kurzen Beschreibungen und Abbildungen wahrscheinlich auch HUEPER (1), (2), (3) und PALMER und Mitarbeiter gesehen. HUEPER erwähnt die Bildung von „Schaumzellen“ in der Leber sowie eine Proliferation der Sternzellen; die von ihm beschriebenen Parenchymnekrosen haben wir nicht finden können. PALMER und Mitarbeiter sprechen von Anhäufungen aus Makrophagen und von „Granulomen“. Die Abbildungen sind aber kaum überzeugend, da die MC als solche aus den oben erwähnten Gründen nicht zur Darstellung kommt.

Während die Speicherung in den Reticulumzellen von Leber und Milz gleich zu Beginn der Injektionen zu sehen war, treten sichtbare *Veränderungen in der Niere* erst auf, wenn die Speicherung in Leber und Milz bereits ihren Höhepunkt überschritten hat. Wir möchten daraus schließen, daß die Ausscheidung der MC/CMC durch die Nieren, wie sie auch HUEPER und LEFAUX annehmen, ohne morphologische Verände-

rungen vor sich gehen kann, solange es sich um geringe Mengen von MC/CMC handelt und erst bei Überladung sichtbare Veränderungen setzt. Abgesehen von der MC/CMC-Speicherung in den Endothelien der interstitiellen Capillaren, die auch PALMER und Mitarbeiter und HUEPER erwähnen, finden sich die auffälligsten Veränderungen in den Glomeruli [HUEPER (1), (2), (3)]. Wir selbst sahen als erstes Ausgüsse der Glomeruluschlingen durch gelöste MC/CMC, ganz nach der Art einer Fettembolie auftretend, die allerdings in einigen Fällen die Schlingen mächtig aufblähten. Die betroffenen Tiere bleiben offenbar nur deswegen am Leben, weil nicht alle Glomeruli und manchmal auch nicht alle Schlingen eines Glomerulus gleichzeitig befallen sind. Daneben kommt es dann zur cellulären Speicherung einmal in den Schlingenendothelien, andererseits in den Zellen des Mesangiums, wobei wir allerdings die von HUEPER (2) beschriebenen Riesenzellen nicht finden konnten. Alle diese Veränderungen bilden sich mit Schwinden des MC/CMC-Depots, d.h. also mit nachlassender Beanspruchung der Glomeruli als Ausscheidungsorgane innerhalb weniger Monate fast völlig zurück. Bemerkenswert ist dabei das Auftreten von rundlichen MC/CMC-Herden zwischen den Capillarschlingen, so daß das Bild dann eine große Ähnlichkeit mit dem der intracapillären Sklerosen von KIMMELSTIEL und WILSON zeigt.

Überblicken wir alle die durch intraperitoneale MC/CMC-Gaben ausgelösten Veränderungen, so sind gewisse Ähnlichkeiten mit den von FRESSEN und WEESE nach intravenösen Peristongaben gemachten Beobachtungen augenscheinlich: Auch sie fanden eine freilich nicht so leicht darstellbare Speicherung in den reticuloendothelialen Zellen von Leber und Milz sowie in den Nieren, wenn sich auch in den Einzelheiten manche Unterschiede nachweisen lassen. Insbesondere verlaufen Speicherung und Abbau von großen Dosen hochmolekularen Kollidons viel träger als bei der MC/CMC. Eine dauernde Einlagerung in die Gewebe, wie sie WEESE (1952) für Kollidon (hochmolekular) als möglich ansieht, kommt für die MC/CMC sicher nicht in Frage. Es zeigt sich eben, daß es nicht bloß auf die Molekülgröße bzw. die Polymerisation eines makromolekularen Stoffes ankommt, sondern auch auf seine besonderen Eigenschaften, wie das auch CAMPBELL und Mitarbeiter betont haben.

Im ganzen muß man sich wundern, wie leicht und gründlich der Organismus der Maus auch mit parenteral in großen Mengen eingebrachter MC/CMC fertig wird. Es ist nur die Frage, ob diese Fähigkeit eine Spezialität der Maus ist und ob Abbau und Ausscheidung gerade bei der von uns benutzten Mischung von MC und CMC so günstig liegt. Versuche mit reinen Substanzen, die auch andere Tierarten einbeziehen würden, wären also angezeigt. Schon im Hinblick darauf, daß die MC und die CMC, wie eingangs erwähnt, in der menschlichen Therapie und Diagnostik sehr häufig angewendet werden.

Zusammenfassung.

Es wird über das Verhalten einer intraperitoneal eingebrachten Methylcellulose-Carboxymethylcellulose-Lösung bei Mäusen — insbesondere über die dabei auftretenden ausgedehnten Speichervorgänge und Zellreaktionen — berichtet.

An einer Tiergruppe wurden Organveränderungen untersucht, die sich nach systematischer Steigerung der Dosierung einstellten (12,5 bis 125 mg). Die ersten Ablagerungen fanden sich in den Zellen des RES, die sich im Verlauf des Versuches immer stärker anfüllen, dabei proliferieren und Knötchen bilden. Außerdem speichern auch die Makrophagen des lockeren Bindegewebes der Bauchhöhle, die Uferzellen der Lungen- und vor allem der Nierencapillaren; letztere sind teilweise regelrecht von dem Gemisch „ausgegossen“.

Bei den Tieren der anderen Gruppe wurde ein Depot von 100—125 mg gesetzt und der allmähliche Abbau der gespeicherten Substanz verfolgt, die im Verlauf von 3 Monaten fast vollständig verschwand; die auf der Höhe des Versuches festgestellten Zellreaktionen bildeten sich ebenfalls zurück.

Zur Darstellung des verwendeten Methylcellulose-Carboxymethylcellulose-Gemisches eignet sich am besten die Thioninfärbung, die am Paraffinschnitt vorgenommen und nach Ausbildung der Metachromasie durch Eindecken in Balsam haltbar gemacht wurde.

Literatur.

- BAUER, R. O., and A. J. LEHMANN: J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **40**, 237 (1951). — BERGMAN, F., O. NORMAN u. S. SJÖSTEDT: Särtryck Sv. Läkartidn. **49**, 1774 (1952). — BLYTHE, R. H., J. J. GULESICH and H. L. TUTHILE: J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **38**, 59 (1949). — BROWN, W. E., A. F. JENNINGS and J. T. BRADBURY: Amer. J. Obstetr. **58**, 1041 (1949). — BURGER, H.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **12**, 1029 (1952). — CAMPBELL, H., P. O. KANE, D. F. MUGGLETON et I. G. OTTEWILL: J. Transfusionelles 12./13. Sept. 1953 Genf. — CZETSCH-LINDENWALD, H. v., u. F. SCHMIDT-LA BAUME: Salben-Puder-Externa, Teil I. Berlin: Springer 1944. — DÖRR, H., E. LUCIUS u. R. PLAUL: Arch. Gynäk. **181**, 692 (1952). — DULTZ, G.: Dtsch. Apotheker. Ztg. **55**, 524 (1940). — FISCHER, F. K.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1025; **1950**, 273; **1950**, 723. — FISCHER, F. K., u. L. MEYER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 573. — FOCHEM, K., u. R. ULM: Fortschr. Röntgenstr. **80**, 635 (1954). — FRESSEN, O., u. H. WEESE: Beitr. path. Anat. **112**, 44 (1952). — GOECKE, H.: Fortschr. Röntgenstr. **74**, 66 (1951). — HAMPERL, H.: (1) Beitr. path. Anat. **88**, 193 (1932). — Verh. dtsch. Ges. Path. **125** (1944). — (2) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27**, 1 (1931). — HELLSTRÖM, B.: Acta radiol. (Stockh.) **40**, 380 (1953). — HELLSTRÖM, B., u. H. HOLMGREN: Acta radiol. (Stockh.) **32**, 471 (1949). — HENTEL, W. C., M. B. COHEN and L. L. BRANDENSTEIN: Dis. Chest **21**, 280 (1952). — HIATT, R. E.: Zit. nach STAWITZ (s. u.). — HODGE, H. C., E. A. MAYNARD, W. G. WILT, R. E. BLANCHET u. R. E. HYATT: J. of Pharmacol. **99**, 112 (1950). — HUEPER, W. C.: (1) Arch. of Path. **33**, 1 (1942). — (2) Arch. of Path. **33**, 267 (1942). — (3) Amer. J. Path. **21**, 1021 (1945). — (4) Arch. of Path. **28**, 510 (1939); **31**, 11 (1941). — (5) HUEPER, W. C., J. W. LANDSBERG

and L. C. ESKRIDGE: J. of Pharmacol. **70**, 201 (1940). — KAISER, H., u. W. KERN: Dtsch. Apotheker-Ztg **45**, 702 (1938). — LAIRD, E. G.: Virchows Arch. **291**, 446 (1933). — LEFAUX, R.: Toxicologie des Matières Plastiques et des Composés Makromoléculaires. Paris: Masson & Cie. 1952. — MASSATSCH, C., u. H. STEUDEL: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **82**, 249 (1942). — MAY, F.: Z. Urol. **4**, 35 (1941). — MORALES, O., u. H. HEIWINKEL: Acta radiol. (Stockh.) **30**, 257 (1948). — MÜHLENS, K.: Dermat. Wschr. **119**, 461 (1947). — NECHELES, H., H. KROLL, S. P. BRALOW u. M. A. SPELLBERG: Chem. Zbl. **1951 II**, 1472. — OKUNEFF, N.: Zit. nach LAIRD (s. o.). — PALMER, I. G., E. J. EICHWALD, G. E. CARTWRIGHT and M. M. WINTROBE: Blood, J. Haematol. **8**, 72 (1953). — SALZMANN, E., M. PECK u. A. J. NEERKREN: Radiology **58**, 209 (1952). — SCHMIDTMANN, M., u. H. DICK: Virchows Arch. **322**, 633 (1952). — Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1090. — SHELANSKI, H. A., u. A. M. CLARK: Food Res. **1**, 29 (1948). — SOLTH, K.: Klin. Wschr. **1954**, 179. — STAUB, H., u. K. BUCHER: Schweiz. med. Wschr. **1943**, 904. — STAWITZ, J.: Pharmaz. Industr. **2**, 39 (1950); **3**, 71 (1950); **4**, 90 (1950). — STÖR, O.: Chirurg **15**, 444 (1940). — VISCHER, W.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 54. — WEBER, H. W., u. B. LÖHR: Fortschr. Röntgenstr. **79**, 168 (1953). — WEESE, H.: Bayr. Chir.-Tagg München 19. Juli 1952. — WERLE, E.: Chemiker-Ztg **65**, 320 (1941). — WERTHEMANN, A.: Radiol. clin. (Basel) **22**, 511 (1953). — WERTHEMANN, A., u. W. VISCHER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 1077. — WIEDERSHEIM, M., W. HERTLEIN, E. HUSEMANN u. R. LÖTTERLE: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **217**, 107 (1953). — WIEDHOFF, H.: Inaug.-Diss. Marburg 1953. — WICKE, G., u. H. MARTEN: Fortschr. Röntgenstr. **76**, 82 (1952). — ZOLLINGER, H. U.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 210. — ZOLLINGER, H. U., u. F. K. FISCHER: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 645.

Dr. H. P. JUNG, Pathologisches Institut der Universität Marburg a. d. Lahn.
