

Aus den Instituten für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. G. HOLLE)
und Mathematik (Direktor: Prof. Dr. H. BECKERT)
der Karl-Marx-Universität Leipzig

Capillarwandveränderungen bei einem eiweißreichen Ödem

U. FUCHS, R. REIDEMEISTER und G. EISENREICH

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 16. Juli 1965)

Die Frage, wie sich der Stoffaustausch in der Blutgefäßperipherie vollzieht, kann morphologisch auf zwei verschiedenen Wegen untersucht werden. Entweder wird der Durchtritt elektronenoptisch sichtbarer Atom- oder Molekülkomplexe durch die Capillarwand unmittelbar verfolgt, oder man korreliert definierte Funktionsänderungen oder -störungen mit strukturellen Abweichungen der Blutgefäßwand. Für dieses methodische Vorgehen ist die genaue quantitative Analyse des geänderten Stoffaustausches und der submikroskopischen Strukturabwandlungen notwendig; entsprechende morphologische Untersuchungen sind jedoch nur selten angestellt worden. Zahlenmäßige Angaben über die bei Ödemen beobachtete Häufigkeit der Bläschen und Vacuolen fehlen bislang. In der vorliegenden Mitteilung werden deshalb als Näherungswerte aufzufassende Meßergebnisse an Capillarwandstrukturen bei einem relativ einfachen Versuchsmodell, einem Zungenödem des Kaninchens, beschrieben, das hinsichtlich seines biologischen Verhaltens in älteren experimentellen Arbeiten näher charakterisiert worden ist. Die erhobenen Befunde sind mehrdeutig, wenn man die beobachteten Zustandsbilder funktionell zu deuten versucht. Durch Vergleich mit den bei anderen experimentellen Modellen zu erzielenden Ergebnissen werden sich jedoch einige Grundvorgänge erkennen lassen, die, wie wir annehmen, für die jeweilige Austauschsituation typisch sind.

Material und Methode

Muskelgewebsstücke aus dem nach subcutaner Injektion von p-Phenylendiamin [200 mg PPD als Base (chemisch rein) pro kg Tiergewicht] bei Kaninchen entstehenden Zungenödem wurden nach Fixierung in gepufferter isotoner OsO_4 -Lösung in Methacrylat eingebettet und während der Entwässerung mit Phosphorwolframsäure sowie am Schnitt nach MILLONIG kontrastiert. In einigen gesondert untersuchten Fällen war eine zusätzliche Einbettung von Gewebsmaterial in Vestopal W möglich. Die mit den Mikrotomen von v. ARDENNE-WESTMEYER und NIKLOWITZ angefertigten Schnitte wurden im elektrostatischen 50 kV Zeiss-Elektronenmikroskop D_2 untersucht. An optisch nachvergrößerten Aufnahmen wurden die einzelnen Strukturen außerhalb der kernhaltigen Cytoplasmaregionen genau vermessen. Ferner erfolgten Kontrollbestimmungen mit dem Kompensations-Polarplanimeter von REISS. Insgesamt liegen 31366 Einzelmeßwerte vor. Für die statistischen Berechnungen wurden mit zweiseitiger Fragestellung der t -Test, der F -Test und der X -Test verwendet. Letzterer ist für unsere Untersuchungen als parameterfreier Rangtest besonders geeignet. Die Mittelwerte der zu untersuchenden Reihen wurden dabei nach ihrer Größe geordnet und mit einer Rangzahl versehen. Die Versuchsergebnisse werden in vier Gruppen mitgeteilt. Der Kontrollgruppe, die drei unbehandelte Kaninchen umfaßt, werden die Versuchstiere in drei Gruppen gegenübergestellt, die nach der Größe des Trockengewichtes der

Zungenmuskulatur gebildet worden sind. Bei der Gruppe 1 (7 Tiere) ist das Trockengewicht > 20,61 %, bei der Gruppe 2 (5 Tiere) beträgt es 18,43—20,49 % und bei der Gruppe 3 (5 Tiere) 12,09—16,10 %. Einige weitere Extremfälle sind in den genannten Gruppenbildungen nicht enthalten. Sie werden im Text gesondert erwähnt.

Ergebnisse

Das durch PPD hervorgerufene Ödem entsteht rasch und gut reproduzierbar an Stellen, die von unmittelbaren experimentellen Eingriffen nicht betroffen werden. Wie aus den in Abb. 1 summarisch dargestellten Befunden hervorgeht, finden sich beim PPD-Ödem Veränderungen an den Bläschen und Vacuolen des

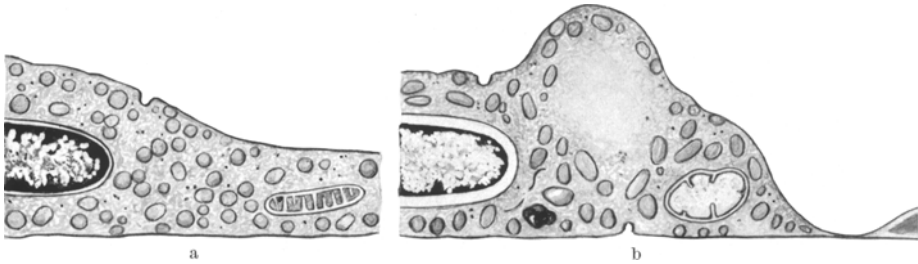


Abb. 1a u. b. Schematische Darstellung einiger Veränderungen des Capillarendothels nach PPD-Gabe. a normal b nach p-Phenylendiamin-Gabe

Tabelle 1. Prozentuale Verteilung der Bläschen und Vacuolen im Endothelcytoplasma

	Makro- skopisch Ödem	Bläschen		Vacuolen		Tubuli	n
		kleine	große	kleine	große		
		Kleiner Durchmesser (nm)					
		< 70	71—120	121—200	> 200		
Kontrolle		89,15	7,37	0,39	0,00	3,09	774
Versuchs- gruppe 1	—	69,23 $P^1 < 0,02$	19,87 $P^1 < 0,02$	6,37 $P^1 < 0,02$	1,43 $P^1 —$	3,10	1676
Versuchs- gruppe 2	(+)	61,32 $P^1 < 0,05$	23,77 $P^1 < 0,05$	6,25 $P^1 < 0,05$	0,45 $P^1 —$	8,21	879
Versuchs- gruppe 3	++	66,84 $P^1 < 0,05$	22,07 $P^1 < 0,05$	6,10 $P^1 < 0,05$	1,15 $P^1 —$	3,84	1327

¹ Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der der Unterschied zur Kontrolle mit dem X-Test gesichert ist.

² Großer Durchmesser > 2mal kleiner Durchmesser.

Die intracytoplasmatischen Hohlräume wurden näherungsweise als Ellipsen behandelt; polymorphe Gebilde sind nicht berücksichtigt. Die Mehrzahl der Bläschen ist recht uniform (STAUBESAND).

Capillarendothels. Venolen sind in dieser Mitteilung nicht berücksichtigt. Für die vorliegende Untersuchung haben wir eine Unterteilung der beobachteten intracytoplasmatischen Hohlräume nach ihrer Größe vorgenommen. Diese sind, wie die in Tabelle 1 wiedergegebenen Häufigkeitsverteilungen zeigen, bereits in Versuchsgruppe 1 deutlich vergrößert. Die Zahl der Bläschen nimmt nicht nur relativ, d.h. bezogen auf die Gesamtzahl aller intracytoplasmatischen Hohlräume, ab (Tabelle 1), sondern ist auch absolut bis auf ~42 % des Kontroll-

wertes vermindert (Tabelle 2). In Fällen mit starken ödematösen Schwellungen des Grundplasmas können bereits in früheren Versuchsstadien ähnlich niedrige Werte angetroffen werden. Die in den genannten Zahlen unberücksichtigten Caveola — die zum Lumen bzw. nach außen offenen bläschenförmigen Einsenkungen der Zellmembran — wurden gesondert gezählt und ihre Zahl auf eine 500 nm lange Membran bezogen. Erst in der dritten Gruppe sinkt die Häufigkeit auf $\sim 66\%$ ab, während sie in den Versuchsgruppen 1 und 2 den Kontrollwerten entspricht. In über der Hälfte der Fälle werden sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Versuchstieren an der äußeren Zellmembran 25–30 % mehr Caveola und Bläschen als an der inneren angetroffen.

Die *Bläschendurchmesser* nehmen um $\sim 18\%$ zu. Diese Vergrößerung betrifft die großen und kleinen Durchmesser in gleicher Weise. Bei einem in Tabelle 2 nicht erfaßten Tier mit einem Trockengewicht von nur 11,1 % entsprach der Bläschendurchmesser wieder dem der Kontrolle.

Tabelle 2. Größe und Zahl kleiner Bläschen im Capillarendothel

	Makro- skopisch Ödem	Bläschendurchmesser (nm)			Zahl der Bläs- chen/ μm^2 Endo- thelfläche $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Errechnete Fläche der Bläschen (μm^2) pro μm^2 Endothel- fläche $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
		großer $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	kleiner $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n		
Kontrolle		$74,3 \pm 0,6$	$56,2 \pm 0,4$	747	$106 \pm 1,6$	$0,365 \pm 0,007$
Versuchs- gruppe 1	—	$84,1 \pm 0,6$ $P^1 < 0,02$	$62,8 \pm 0,4$ $P^1 < 0,02$	1493	$93 \pm 1,3$ $P^1 —$	$0,414 \pm 0,008$ $P^1 —$
Versuchs- gruppe 2	(+)	$90,5 \pm 1,1$ $P^1 < 0,05$	$65,6 \pm 0,6$ $P^1 < 0,05$	687	$77 \pm 1,1$ $P^1 —$	$0,383 \pm 0,009$ $P^1 —$
Versuchs- gruppe 3	++	$87,4 \pm 0,7$ $P^1 < 0,05$	$66,0 \pm 0,4$ $P^1 < 0,05$	1180	$45 \pm 0,6$ $P^1 < 0,05$	$0,217 \pm 0,003$ $P^1 < 0,05$

¹ Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der der Unterschied zur Kontrolle mit dem X-Test gesichert ist. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen und den entsprechenden Mittelwerten der Kontrollgruppe ist mit dem t-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,0026$ zu sichern.

Dadurch, daß die Größe der Bläschen zunimmt, ihre Zahl aber geringer wird, scheint die *Fläche*, die die Bläschen im Endothelcytoplasma einnehmen, zunächst auf 114 % anzuwachsen, um schließlich auf 61 % des Kontrollwertes abzusinken. Allerdings ließ sich nur diese zuletzt genannte Abnahme statistisch sichern. Die in Tabelle 2 und 3 angegebenen Flächenwerte sind nach der Ellipsenformel errechnet worden. Sie stimmen unerwartet gut mit den planimetrisch erhaltenen Meßwerten überein, bei denen im Gegensatz zu der Bestimmung der Durchmesser auch gelegentlich auftretende polymorphe Gebilde berücksichtigt wurden; die Abweichungen liegen bei 1 %.

Die *Vacuolendurchmesser* werden um $\sim 33\%$ größer. Die *Zahl* der Vacuolen steigt in Gruppe 1 auf das ~ 20 fache bzw. in Gruppe 3 auf das 9fache des Kontrollwertes an. In dem erwähnten Extremfall mit 11,1 % Trockengewicht finden sich Vacuolen immer noch 7,4mal so häufig wie bei den Kontrollen. Die von den Vacuolen eingenommene *Fläche* vermehrt sich in Versuchsgruppe 1 auf das etwa

30fache, doch sinkt dann ihr Flächenanteil erheblich, nämlich auf die Hälfte, ab (Tabelle 3).

Der *Gesamtanteil von Blasen und Vacuolen* an der Endothelfläche wurde ebenfalls nach dem oben angegebenen Verfahren ermittelt. Das Flächenareal verdoppelt sich — mit dem *X-Test* mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit gesichert — in Versuchsgruppe 1, ist in Versuchsgruppe 2 mit 2,5% Irrtumswahrscheinlichkeit noch erhöht und in Gruppe 3 wieder im Kontrollbereich.

Wie wir früher beschrieben haben, verdünnt sich das *Endothelcytoplasma*, so daß in Gruppe 3 die durchschnittliche Endotheldicke nur noch 69% des Kontrollwertes beträgt (Tabelle 4). Der kleine Durchmesser des Gefäßlumens ist entsprechend weiter geworden, die Zahl der Zellgrenzen und der Zellkerne ist erwartungsgemäß in der gleichen Größenordnung vermindert, da eine Hyperplasie der Endothelzellen ausbleibt. Demgegenüber vergrößert sich die *Basalmembrandicke* (Tabelle 4) in Gruppe 3 auf 126% des Kontrollwertes.

Tabelle 3. *Größe und Zahl der Vacuolen im Capillarendothel*

	Makro- skopisch Ödem	Vacuolendurchmesser (nm)			Zahl der Vacuolen/ μm^2 Endothelfläche $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Errechnete Fläche der Vacuolen (μm^2) pro μm^2 Endothelfläche $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
		großer $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	kleiner $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n		
Kontrolle		170,0 \pm 3,7	128,5 \pm 0,8	70	0,4 \pm 0,04	0,007 \pm 0,00005
Versuchsgruppe 1	—	210,0 \pm 5,1 P^1 —	161,0 \pm 3,3 $P^1 < 0,02$	131	7,9 \pm 0,2 $P^1 < 0,02$	0,230 \pm 0,009 $P^1 < 0,02$
Versuchsgruppe 2	(+)	178,0 \pm 6,0 P^1 —	149,4 \pm 3,8 $P^1 < 0,05$	59	6,3 \pm 0,3 $P^1 < 0,05$	0,150 \pm 0,008 $P^1 < 0,05$
Versuchsgruppe 3	++	235,0 \pm 6,0 $P^1 < 0,05$	164,0 \pm 5,0 $P^1 < 0,05$	96	3,5 \pm 0,2 $P^1 < 0,05$	0,109 \pm 0,005 $P^1 < 0,05$

¹ Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der der Unterschied zur Kontrolle mit dem *X-Test* gesichert ist. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen und den entsprechenden Mittelwerten der Kontrollgruppe ist mit dem *t-Test* mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,0026$ zu sichern (mit Ausnahme des großen Vacuolendurchmessers in Gruppe 2).

Die Streuung der Versuchsgruppen ist gegenüber der Kontrollgruppe nach dem *F-Test* ($P < 0,01$) signifikant erhöht.

Unsere frühere Mitteilung, die sich nur auf das Fehlen herdförmiger, umschriebener Schwellungszustände der Basalmembran bezog, ist durch die Angabe dieser Basalmembranverdickung zu ergänzen.

Zur Sicherung der Befunde haben wir geprüft, ob zwischen dem Verhalten der Basalmembran, der Weite des Lumens und der Dicke des Endothels eine Korrelation besteht. Obwohl einige Gefäße sicherlich nicht in ihrem größten Durchmesser angeschnitten sind, läßt sich zeigen, daß bei weiterem Capillarlumen die Basalmembran dünner und die Endothelzellen stärker abgeflacht sind als bei engen Haargefäßen. Diese Korrelation fehlt bei den verdickten Basalmembranen der Versuchsgruppe 3.

Hinsichtlich der Endothelzellform ist zu ergänzen, daß die Endothelzellen bei zwei in Tabelle 4 nicht erfaßten, der Gruppe 1 zugehörigen Tieren allgemein (im Mittel auf 135%) verdickt waren. Zugleich war die Basalmembran geschwollen (durchschnittlich auf 115%). Das Capillarlumen war entsprechend stark eingengt. Demgegenüber wurden in den übrigen Versuchen nur örtliche Schwellungsvorgänge des Cytoplasmas beobachtet. Diese beiden erwähnten Tiere weichen also vom Verhalten der anderen wesentlich ab.

Tabelle 4. *Endothel- und Basalmembrandicke*

	Makro- skopisch Ödem	Endotheldicke (nm)		Basalmembrandicke (nm)	
		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	<i>n</i>
Kontrolle		247 ± 3	1489	$55,2 \pm 0,5$	1097
Versuchsgruppe 1	—	193 ± 3 P^1 — $P^2 < 0,0026$	1798	$59,5 \pm 0,7$ P^1 — $P^2 < 0,0026$	1257
Versuchsgruppe 2	(+)	174 ± 3 $P^1 < 0,05$ $P^2 < 0,0026$	1121	$53,2 \pm 0,5$ P^1 — P^2 —	767
Versuchsgruppe 3	++	172 ± 2 $P^1 < 0,05$ $P^2 < 0,0026$	1868	$70,6 \pm 0,7$ $P^1 < 0,05$ $P^2 < 0,0026$	1089

¹ Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der der Unterschied zur Kontrolle mit dem X-Test gesichert ist.

² Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der der Unterschied des Mittelwertes der Versuchsgruppe zum Mittelwert der Kontrolle nach dem *t*-Test zu sichern ist.

Die absolute Größe der angegebenen Werte wird von der Untersuchungsmethode beeinflusst. Bei drei Tieren konnten wir das Gewebematerial vergleichsweise in Methacrylat bzw. in Vestopal einbetten. In beiden Untersuchungsreihen ergeben sich die beschriebenen Veränderungen. Der Unterschied zwischen Versuchstieren und Kontrollen ist bei der Polyesterembettung häufig noch größer als bei der Verwendung von Plexiglas.

Diskussion

Bei dem PPD-Ödem des Kaninchens verändern sich Zahl und Größe der Bläschen und Vacuolen des Endothelcytoplasmas. Nach allgemeiner Vorstellung dienen diese Bläschen der Pinocytose bzw. der Cytopempsis. Es ist demnach zu erwarten, daß die cytoplasmatischen Hohlräume bei einigen mit interstitieller Flüssigkeitseinlagerung einhergehenden Funktionsstörungen submikroskopisch verändert sind. Diese Tatsache ist zuerst von SCHULZ und MEESSEN u. SCHULZ gezeigt worden (Lit. bei SCHULZ). Die Vesikulation der Endothelzellen ist dabei „mittel- bis grobkalibrig“ (ULE), also hinsichtlich der relativen Bläschen- und Blasenhäufigkeit wahrscheinlich zugunsten der größeren Gebilde verschoben. Sie wird zudem als verstärkt bzw. besonders stark ausgeprägt beschrieben (CHICQUOINE, LÖBLICH u. Mitarb., LUSE, MAGNUS u. Mitarb. u. a.). Beim PPD-Ödem vermindert sich demgegenüber aber die Zahl kleiner Bläschen und der Caveola. Ob unsere Befunde einen Sonderfall oder ein allgemein gültiges Gesetz beschreiben, ist noch nicht zu übersehen. Es wäre noch zu untersuchen, ob sich trotz aller geweblichen, species- und ätiologisch bedingten Unterschiede eine Beziehung zum wechselnden Eiweißreichtum des Ödems herstellen läßt. Zwischen den einzelnen Phasen der Ödembildung sind ebenfalls Abweichungen zu erwarten. In frühen Ödemstadien sind SCHULZ besonders zahlreiche 50—100 nm große Blasen aufgefallen. Bei unseren Untersuchungen verdoppelt sich der von den Bläschen und Vacuolen im peripheren Endothelcytoplasma eingenommene Flächenanteil bereits zu einem Zeitpunkt, zu dem im Gewebe noch wenig Flüssigkeit eingelagert ist. Allerdings besagt diese Feststellung wenig über die Menge der die Blutbahn verlassenden Blutserum- oder -plasmabestandteile, weil vermehrter

Abfluß über die Lymphbahnen, wie er auch in frühen Stadien des PPD-Ödems nachgewiesen ist (SATO), eine Ödembildung zunächst verhindern kann. Inwieweit die anfängliche Flächenzunahme der intracytoplasmatischen Hohlräume eine interstitielle Ödembildung verhindert bzw. begünstigt oder lediglich eine Anpassung der Endothelzelle an eine starke Einwässerung des Grundplasmas anzeigt, bleibt unbeantwortet. Es handelt sich dabei um die Frage, ob die Bläschen vorzugsweise zum pericapillären Raum oder zum Gefäßlumen (LUSE, MAGNUS u. Mitarb.) wandern oder ob sie die in die Endothelzelle eingedrungene Flüssigkeit sammeln. Allerdings scheint uns der zuerst angegebene Vorgang am wahrscheinlichsten. Die gleichen Möglichkeiten sind auch für die späteren Versuchsstadien mit zunehmender Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe zu erörtern. Auch hierbei ist die Zahl der großen Bläschen relativ und die der Vacuolen absolut vermehrt, während zugleich der Flächenanteil cytoplasmatischer Hohlräume geringer wird und schließlich wieder im Kontrollbereich liegt.

Nach physiologischen Untersuchungen vollzieht sich der Stoffaustausch nicht nur durch Bläschentransport, sondern auch durch kleine und große Poren und durch Membrandiffusion (Literatur bei WINNE). Die für das PPD-Ödem in diesem Zusammenhang anzuführenden Befunde beziehen sich auf die Bildung großer Lücken im Endothelverband, in denen nur noch der erhaltenen Basalmembran eine Filter- und Barrierenwirkung zukommt. Bei schräger Schnittführung können solche Lücken den Eindruck von Vacuolen im Endothelcytoplasma hervorrufen (FERNANDO und MOVAT). Durch Serien- und Stufenschnitte und durch einen Vergleich zwischen der Zahl der Vacuolen und der Häufigkeit und Länge seitlicher Endothelverbindungen ließ sich wahrscheinlich machen, daß mindestens ein Teil der von uns beobachteten Gebilde wirklichen und nicht bloß vorgetauschten intracytoplasmatischen Hohlräumen entspricht. Die Verdünnung des peripheren Endothelcytoplasmas und die ödematöse Auflockerung des Grundplasmas der Zellen dürften den passiven Capillartransport begünstigen.

Schließlich ist zu erörtern, ob die pathologischen Veränderungen an den Endothelzellen lediglich einen ödemunabhängigen toxischen Effekt des PPD anzeigen. Die starke Erweiterung des Capillarlumens dürfte auf vor- oder nachgeschaltete Gefäß- und Kreislaufstörungen zurückzuführen sein. Für eine toxische Schädigung spricht die gelegentlich beobachtete Schwellung der Mitochondrien, die vereinzelt auch MAJNO u. PALADE und COTRAN festgestellt haben, sowie das Auftreten endothelialer Einschußkörper. Schwellungen des endoplasmatischen Reticulums werden bei verschiedenartigen Zellschädigungen beobachtet. Einige Ratten, die eine nicht ödemerzeugende, aber letale Dosis PPD erhalten hatten, zeigten in den bisher durchgeführten Untersuchungen keine vergleichbaren Strukturveränderungen der Zungencapillaren. Daher kann *vorerst* angenommen werden, daß Capillarveränderungen und Ödembildung nach Verabreichung von PPD eine Kausalkette bilden.

Zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen, die die Wertigkeit der Bläschen und Blasenveränderungen betreffen, sind weitere morphologische Analysen notwendig, die sich auf differente Funktionsstörungen bei verschiedenen Tieren beziehen müßten.

Wünschenswert und notwendig ist dafür eine Vereinfachung und Verbesserung der Bestimmungsmethode, etwa durch integralgeometrische Verfahren (SITE, WEIBEL und

KNIGHT). Es ist hinsichtlich der Bewertung der Befunde hervorzuheben, daß die methodischen Fragen ohne Zweifel erst ganz am Beginn stehen. Wenn man die ermittelten Werte in physiologische und pathophysiologische Berechnungen einsetzen will und nicht nur einen Vergleich zwischen Kontrollen und Versuchstieren erstrebt, müssen alle Cytoplasmaabschnitte erfaßt und einige Korrekturfaktoren berücksichtigt werden, die sich durch die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit, große oder kleine Gebilde im Schnitt zu erfassen und durch präparative Einflüsse ergeben. Hierbei sind unter anderem Schrumpfungen des Einbettungsgemisches, Schwellungs- bzw. Schrumpfungsvorgänge des Gewebes bei der Fixierung bzw. Entwässerung und Größenveränderungen im Elektronenstrahl zu bedenken; letztere können jedoch bei vorsichtiger Exposition des Schnittes reduziert werden.

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß Kontrollwerte unserer Untersuchung mit Befunden von PALADE verglichen werden können. Die Zahl der Bläschen liegt nach PALADE bei $120-140/\mu^2$, ihr Anteil am Zellvolumen wird mit etwa einem Drittel ermittelt. Unsere entsprechenden Zahlen betragen 106 (bzw. bei menschlichen Bauchdeckencapillaren 112) und hinsichtlich des Flächenanteils 36%. Ferner konnten die von uns früher auf Grund von Messungen festgestellten Basalmembranverdickungen bei diabetischer Angiopathie von zwei weiteren Untersuchern bestätigt werden. Das angewendete Verfahren ist also geeignet, reproduzierbare Ergebnisse zu gewinnen.

Die Verdickung der Basalmembran ist als klassisches Beispiel einer Grundhäutchenquellung aufzufassen, die unter Beteiligung des Transsudates abläuft. Wegen der zeitlichen Verhältnisse der Ödementstehung ist nämlich eine echte Vermehrung der Basalmembranbausteine sehr unwahrscheinlich. Nach den von SITTE vorgetragenen Vorstellungen mindert das erweiterte Maschenwerk der Basalmembran die Filterfunktion des Grundhäutchens. Dadurch wird die Ödembildung begünstigt. LÖBLICH und SINDJIĆ haben am 6. Versuchstag bei experimentellem Lungenödem der Ratte eine Verbreiterung der Basalmembran um $\sim 18\%$ festgestellt. In früheren Versuchsstadien sowie bereits am 7. Versuchstag ist sie im Gegensatz dazu schmaler als bei den Kontrollen. Aus dem zuletzt erwähnten Befund haben die Autoren auf eine rasche Rückbildung des Grundhäutchenödems geschlossen.

Zusammenfassung

Quantitative Erhebungen an den Skelettmuskelcapillaren ergeben bei einem beginnenden eiweißreichen Ödem eine Verdoppelung der von den Bläschen und Vacuolen innerhalb des Endothelcytoplasmas eingenommenen Fläche. In späteren Versuchsstadien liegen die als Näherungswerte aufzufassenden Befunde wieder im Kontrollbereich. Dieses summarische Ergebnis kommt vor allem durch Vergrößerung und quantitative Vermehrung der Vacuolen zustande, während die Zahl der kleinen Bläschen abnimmt. Die Basalmembran der Haargefäße ist in den späteren Versuchsstadien durch „Quellung“ verdickt. Es ist anzunehmen, daß diese Capillarveränderungen in ursächlichem Zusammenhang mit der Ödembildung stehen. Eine exakte Korrelation der morphologischen Befunde mit der Transportstörung ist zunächst noch nicht möglich.

Changes in the Capillary Wall in Protein-Rich Edema

Summary

As quantitative studies revealed, the vesicles and vacuoles of the endothelial cytoplasm of the capillaries of skeletal muscle double in size in protein-rich edema. In later stages of the experiment the measurements lie within the limits of the controls. This result is brought about by the enlargement and quantitative

increase in the vacuoles, whereas the number of small vesicles decreases. The basement membrane of the capillaries becomes thickened by "swelling" in the later stages. It is suggested, that these changes in the capillaries are related to the formation of edema. It is not yet possible to correlate the morphological findings with disturbance of transport.

Literatur

- CHICQUOINE, A.D.: Observations on the early events of cadmium necrosis of the testis. *Anat. Rec.* **149**, 23—36 (1964).
- COTRAN, R.S.: The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. II. An electron microscopic study of the vascular response after thermal injury. *Amer. J. Path.* **46**, 589—620 (1965).
- FERNANDO, N.V.P., and H.Z. MOVAT: Allergic inflammation. II. Identification of antigen-antibody complexes with the electron microscope during the early phase of allergic inflammation. *Amer. J. Path.* **43**, 385—390 (1963).
- FUCHS, U.: Kapillarveränderungen beim para-Phenylendiamin-Oedem des Kaninchens. *Z. Zellforsch.* **60**, 933—942 (1963).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Skelettmuskulatur und Blutkapillaren nach p-Phenylendiamin-Gabe. Vortrag 6. Tagg. der Industrie- und Hochschulpharmakologen der DDR, Erfurt, 1964 (im Druck).
- LÖBLICH, H.J., u. M. SINDJIC: Die Ultrastruktur der alveolo-capillären Membran der Rattenlunge bei experimenteller Kreislaufstörung. I. Quantitative Untersuchungen beim rezidivierenden Lungenödem. Frankfurt. *Z. Path.* **73**, 501—513 (1964).
- LUSE, S.A.: Histochemical implications of electron microscopy of the central nervous system. *J. Histochem. Cytochem.* **8**, 398—411 (1960).
- MAGNUS, L., H. SCHEUNEMANN u. H. SCHULZ: Elektronenmikroskopische Untersuchungen beim Trenimon-Ödem der Kaninchenlunge. Frankfurt. *Z. Path.* **74**, 78—90 (1964).
- MAJNO, G., and G.E. PALADE: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscopic study. *J. biophys. biochem. Cytol.* **11**, 571—605 (1961).
- PALADE, G.E.: Blood capillaries of the heart and other organs. *Circulation* **24**, 368—384 (1961).
- SATO, M.: On the action of paraphenylendiamine. *Tohoku J. exp. Med.* **15**, 566—584 (1930).
- SCHULZ, H.: Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- SITTE, H.: Veränderungen im Glomerulum der Rattenniere nach Fremdeiweißgaben und hypothetische Erklärung der glomerulären Ultrafiltration. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **43**, 225—234 (1959).
- Beziehungen zwischen Zellstruktur und Stofftransport in der Niere. In: *WOHLFAHRT-BOTTERMANN*, S. 343—369.
- STAUBESAND, J.: Cytopempsis. In: *WOHLFAHRT-BOTTERMANN*, S. 162—186.
- ULE, D.: Elektronenmikroskopische Studien zum experimentellen Hirnoedem. In: 4. Internat. Kongr. Neuropathologie, Bd. II, S. 119—124, hrsg. v. H. JACOB. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- WEIBEL, E.R., and B.W. KNIGHT: A morphometric study of the thickness of the pulmonary air-blood barrier. *J. Cell Biol.* **21**, 367—384 (1964).
- WINNE, D.: Die Capillarpermeabilität hochmolekularer Substanzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **283**, 119—136 (1965).
- WOHLFAHRT-BOTTERMANN, K. E. (Hrsg.): *Sekretion und Exkretion*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.

Doz. Dr. ULRICH FUCHS
Pathologisches Institut der Karl-Marx-Universität
× 701 Leipzig 1, Liebigstr. 26