

Zur Ätiologie von Fibrinpräcipitaten in den Lymphfollikeln der menschlichen Milz Untersuchungen an autoptischem Material

H. J. Stutte und E. Schlüter

Pathologisches Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. K. Lennert)

Eingegangen am 29. Januar 1972

On the Etiology of Fibrin Deposition in Lymph Follicles of the Human Spleen Investigations on Autopsy Material

Summary. Fibrin deposition in the splenic nodular white pulp is a common morphological finding. The etiology of this phenomenon, however, is not clearly understood.

This paper presents an effort to correlate splenic fibrin precipitates to other pathological findings at autopsy by statistical analysis. The following diseases showed a positive statistical correlation to fibrin deposition in the human spleen: ischemic tissue lesions, wasting infections, cachexia of cancer, post-appendectomy status (1 year and longer), and increased intracranial pressure of different etiology.

The results of this statistical analysis, the chemical composition of fibrin precipitates and the possibility of evoking them experimentally by immunization with diphtheria toxoid suggest that fibrin deposits in splenic nodular white pulp are a morphological equivalent of an immunological process. Since these deposits occur as well in the experimental Schwartzman phenomenon, it cannot be excluded that heterogenous sources may cause the same lesion.

Zusammenfassung. Fibrinpräcipitate in Milzfollikeln sind ein häufiger morphologischer Befund. Da ihre Bedeutung jedoch weitgehend ungeklärt war, wurde anhand von 359 menschlichen Milzen nach Koinzidenzen mit anderen krankhaften Befunden gesucht. Mit dem Auftreten von „Follikelfibrin“ waren folgende Befunde korreliert: „Gewebsschädigung infolge Ischämie“, „schwere Allgemeininfektionen und septische Krankheitsbilder“, „Kachexie bei Carcinomen“, „Zustand nach länger zurückliegender Appendektomie“ und „Hirndrucksteigerung unterschiedlicher Ätiologie“.

Das statistische Verhalten unserer Ergebnisse, die chemische Zusammensetzung der Präcipitate sowie ihre experimentelle Auslösbarkeit durch Immunisierung mit Diphtherietoxoid weisen darauf hin, daß sie vorwiegend morphologischer Ausdruck eines immunologischen Geschehens sind. Da das „Follikelfibrin“ jedoch auch beim experimentellen Sanarelli-Schwartzman-Phänomen gefunden wurde, scheint die Ätiologie dieser Präcipitate nicht einheitlich zu sein.

„Hyaline“ Ablagerungen in den Lymphfollikeln der menschlichen Milz wurden bereits 1886 von Stilling eingehend beschrieben. Gleichartige Befunde bei verschiedenen Tierspecies erhoben u. a. Neubert (1922) und Kleinmaier et al. (1959). Auch in Lymphknoten von Mensch und Tier beobachteten u. a. Bulloch und Schmorl (1894), Barbacci (1896), Schumacher (1897), Lennert (1961), Gedigk et al. (1968) und Cooper et al. (1969) wiederholt entsprechende Eiweißausfällungen. Morphologisch sind diese Präcipitate tropfen-, balken- oder seeförmig und liegen fast immer im Follikelzentrum.

Obwohl diese Veränderungen sowohl im bioptisch als auch autoptisch gewonnenen Milzgewebe häufig anzutreffen und leicht identifizierbar sind, fanden sie in der neueren Literatur und besonders in Lehr- und Handbüchern kaum Beachtung. So blieb ihre Bedeutung weitgehend ungeklärt.

Wir haben deshalb versucht, durch Untersuchungen eines unausgewählten Obduktionsgutes etwaige Koinzidenzen dieser histologischen Veränderungen mit anderen krankhaften Befunden festzustellen und so Hinweise auf ihre mögliche Ätiologie zu finden.

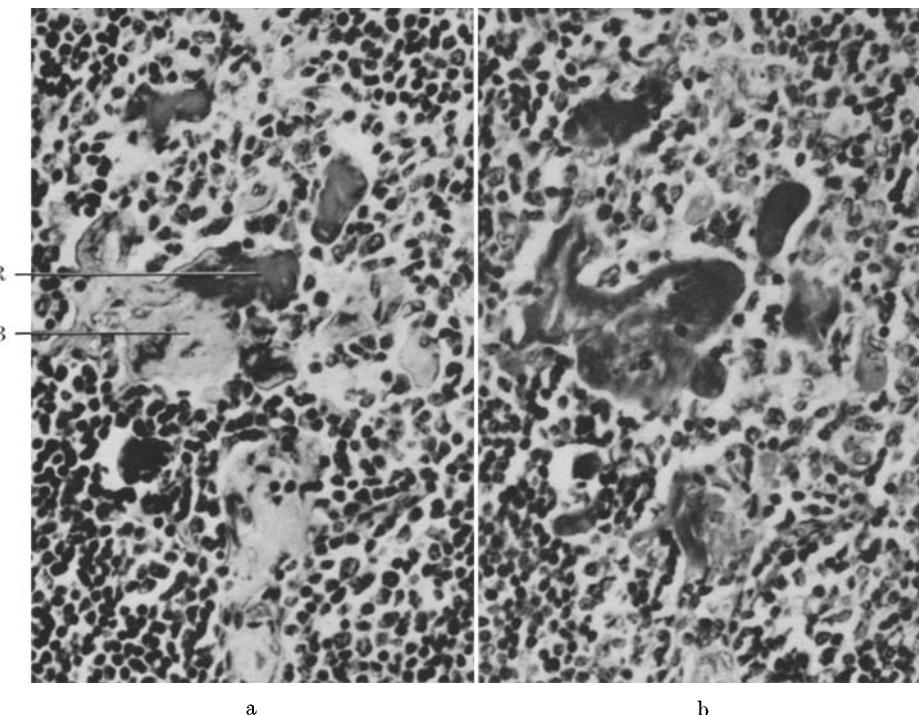


Abb. 1 a u. b. Fibrinhaltige Präcipitate in einem Milzfollikel. a Bei Ladewig-Färbung mit rot (R) und blau (B) dargestellten Komponenten, b die gleiche Stelle des Follikels bei Adams-Färbung: Sowohl die „Ladewig-rote“ als auch die „Ladewig-blaue“ Komponente geben eine positive Reaktion. $350\times$

Untersuchungsgut

Wir untersuchten 359 Milzen von unausgewählten Sektionsfällen des Pathologischen Institutes der Universität Kiel. Die Gewebsproben waren zwischen 30 min und 53 Std post mortem entnommen worden.

Methoden

I. Histologische Methoden

Nach Fixierung in neutralem gepuffertem 10%igem Formalin wurden die Präparate in üblicher Weise in Paraffin eingebettet und 3—4 μ dicke Schnitte hergestellt. Zum Auffinden der Eiweißpräcipitate in den Follikeln benutzten wir die Hämatoxylin-Eosin-Färbung, bei der sie sich homogen eosinophil darstellen. Zur genaueren Identifizierung erwies sich jedoch

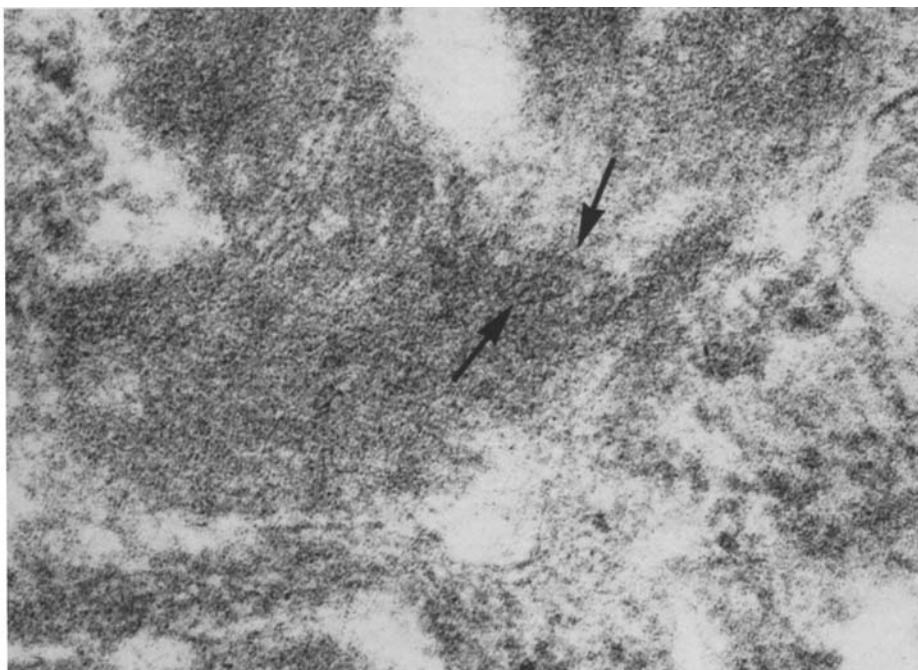


Abb. 2. Fibrinhaltiges Präcipitat in einem Milzfollikel mit typischer Periodizität einzelner Fibrinfasern (→). 120000×

die von Ladewig (1938) angegebene Färbung als unerlässlich. Hierbei stellen sich Fibrin zinnoberrot, Hyalin blau, Erythrocyten hellorange bis ockerfarben und Amyloid glasig-hellblau dar (Abb. 1a). Da diese Färbung keine eigentliche Fibrinspezifität besitzt (Beneke 1963a, 1971), wurde die von Adams (1957) angegebene Reaktion durchgeführt. Hierbei wird der Tryptophananteil des Fibrins histochemisch dargestellt (Abb. 1b). Störungen der Polymerisation des Fibrins durch mögliche pH-Verschiebungen in den Malpighischen Körperchen während der Präcipitation (Köppel, 1967) sowie Maskierung der Periodizität durch nicht strukturierte Eiweiße (Immunglobuline) führen zu einem überwiegend amorphen elektronenmikroskopischen Bild des „Follikelfibrins“. Dennoch ließen sich eindeutig Fibrinfasern mit typischer Periodizität nachweisen (Abb. 2)¹. Zur Erkennung und zum Ausschluß von Amyloidablagerungen verwendeten wir die Kongorot-Färbung.

II. Semiquantitative Auswertung

Um einen Vergleich der Präcipitatemengen der einzelnen positiven Fälle anstellen zu können, haben wir einen „Fibrinindex“ definiert. Dazu wurde das Ausmaß der Fibrinablagerungen in den einzelnen Follikeln in drei subjektive Stärkegrade (I—III) unterteilt. Der „Fibrinindex“ errechnet sich folgendermaßen:

$$f = \frac{1X_I + 2X_{II} + 3X_{III}}{n}$$

Dabei bedeuten f = „Fibrinindex“, X_I = Anzahl der Fibrinablagerungen mit dem Stärkegrad I, X_{II} = Anzahl der Fibrinablagerungen mit dem Stärkegrad II, X_{III} = Anzahl der Fibrinablagerungen mit dem Stärkegrad III.

¹ Herrn Dr. K. Müller-Hermelink danken wir für die Herstellung und Beurteilung der elektronenmikroskopischen Aufnahme.

gerungen mit dem Stärkegrad III, n = Gesamtzahl der Follikel. Die Faktoren 1, 2 und 3 wurden von uns eingesetzt, um die Wertigkeit der stärkeren Ablagerungen zu betonen.

III. Statistische Methoden

Wir prüften, ob eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Auftretens von Fibrinpräcipitaten bestand. Ferner wurde untersucht, ob der „Fibrinindex“ von der Zeitspanne beeinflußt wurde, die zwischen Todeseintritt und Organfixierung lag. Schließlich wurden mögliche Beziehungen zwischen dem Vorkommen von Fibrinpräcipitaten und pathologisch-anatomischen Befunden auf folgende Weise gesucht: Mit Hilfe der in unserem Institut geführten Sichtlochkartenkartei wurden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten sämtlicher einzelner pathologisch-anatomischer Befunde für die „fibrinpositive“ bzw. „fibrin-negative“ Gruppe festgestellt. Im Interesse einer möglichst umfassenden und vorurteilsfreien Wertung der Ergebnisse wurde zunächst auf die Bildung von Befundgruppen (z. B. Schock, Urämie) verzichtet.

Die statistische Auswertung der einzelnen Häufigkeitsunterschiede erfolgte mit dem Vierfeldertest unter Berechnung von χ^2 mit dem Korrekturglied nach Yates (Sachs, 1969). Bei einseitigem Test sind $\chi^2_{0,05} = 3,84$ und $\chi^2_{0,01} = 6,63$.

Ergebnisse

Von den 359 unausgewählten Sektionsfällen zeigten $123 = 34\%$ fibrinreiche Präcipitate in den Milzfollikeln. Im einzelnen fanden sich bei Ladewig-Färbung in 23 Fällen ausschließlich rot, in 54 Fällen blau bis blauviolett angefärbte Präcipitate. In 46 Fällen bestanden die Präcipitate aus beiden färberischen Komponenten. Wie Kontrollen mit einer jeweils am gleichen Präparat durchgeführten Reaktion nach Adams ergaben, handelt es sich jedoch auch bei nicht rot angefärbten Anteilen um fibrinreiches Material (Abb. 1b). Dieses läßt sich auch statistisch belegen: Ausgehend von der Null-Hypothese, daß zwischen beiden Komponenten kein Zusammenhang bestehe, haben wir die prozentuale Häufigkeit der blauen Präcipitate bei den 69 Fällen, die Ladewig-rote Präcipitate enthielten ($=23$ Fälle mit ausschließlich Ladewig-roten und 46 Fälle mit blauen und roten Präcipitaten), mit ihrer prozentualen Häufigkeit in den restlichen 290 Fällen verglichen. Unter Anwendung des Vierfeldertestes ergab sich ein χ^2 von 61,6. Die Null-Hypothese ist somit abzulehnen. Vielmehr ist die Wahrscheinlichkeit, daß zwischen beiden färberischen Komponenten ein Zusammenhang besteht, praktisch 100 %. Der unterschiedliche Farbton der Präcipitate bei Ladewig-Färbung scheint deshalb auf einer Änderung des physikalisch-chemischen Zustandes des Fibrins zu beruhen (Beneke 1963b). Wir sehen hierin einen Hinweis auf die u. a. von Orth (1902) und Lennert (1961) vermutete „fibrinogene Hyalinisierung“, zumindest im Bereich der von uns beobachteten Veränderungen.

I. Faktoren, die das Auftreten von Fibrinpräcipitaten in den Milzfollikeln beeinflussen könnten

1. Lebensalter

Wir unterteilten unser gesamtes Untersuchungsgut in Altersklassen von 0—20, 21—40, 41—60, 61—80 und 81—100 Jahren. Dann wurde der prozentuale Anteil „fibrinpositiver“ Fälle in diesen Gruppen ermittelt. Ein Maximum-Minimum-Vergleich durch den Vierfeldertest ergab keinen signifikanten Unterschied, so daß sich keine Altersabhängigkeit des Auftretens von Fibrinpräcipitaten in den Milzfollikeln ergab (Abb. 3).

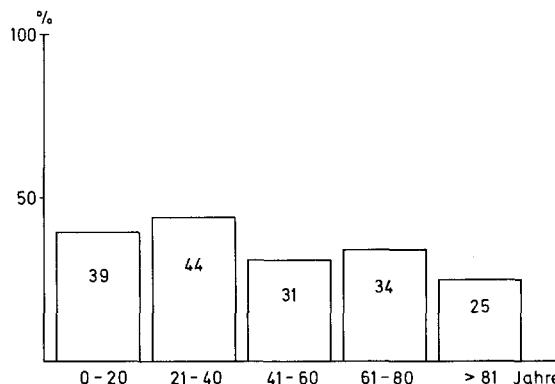


Abb. 3. Prozentualer Anteil der „Follikelfibrin“-positiven Präcipitate in Abhängigkeit vom Lebensalter

2. Geschlecht

Die Geschlechtsrelation in der „Follikelfibrin“-positiven Gruppe war weiblich : männlich = 1:1,38, in der negativen Gruppe 1:1,41. Eine Korrelation zwischen Geschlecht und „Follikelfibrin“ liegt nicht vor ($\chi^2 = 1,74$).

3. Postmortale Einflüsse

Diese Frage stellte sich in Anbetracht einer möglichen postmortalen Fibrinolyse und damit einer Verminderung der „Fibrinindices“. Wir ermittelten für die positiven Fälle die Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Organfixierung und bildeten daraus Zeitklassen. In Abbildung 4 sind die Mittelwerte der „Fibrinindices“ für „Ladewig-rote“ Präcipitate in den Milzfollikeln der einzelnen Klassen aufgetragen. Dabei zeigt sich rein graphisch ein Abfall des mittleren „Fibrinindex“ mit einer Annäherung an einen Grenzwert, der in Zeitklasse II erreicht ist. Beim Vergleich aller einzelnen „Fibrinindices“ durch einen Rangsummentest nach Wilcoxon ließ sich dieser Zusammenhang jedoch nicht als statistisch signifikant absichern.

Mit der gleichen Methode haben wir mögliche Beziehungen zwischen der Zeitspanne „Todeseintritt — Organfixierung“ und „Ladewig-blauen“ Präcipitaten geprüft. Dabei ergab sich, wie bei den „Ladewig-roten“ Präcipitaten, ein deutlicher Abfall des „Fibrinindex“ in Zeitklasse II mit gleichbleibendem Endwert in Zeitklasse III (Abb. 5).

Parallel hierzu wurde die prozentuale Häufigkeit der „Follikelfibrin“-positiven Fälle in den entsprechenden Zeitklassen ermittelt (Abb. 6). Beim statistischen Vergleich der prozentualen Anteile der „Ladewig-roten“ Fälle in den einzelnen Zeitklassen fand sich zwischen den Zeitklassen I und II ein χ^2 -Wert von 6,81 und zwischen den Zeitklassen II und III ein χ^2 -Wert von 5,04. Ein entsprechender Vergleich der „Ladewig-blauen“ Fälle ergab für die Zeitklassen I und II einen χ^2 -Wert von 1,02, für die Zeitklassen II und III einen χ^2 -Wert von 18,65. Damit ist zumindest auf dem 95% -Niveau sicher, daß die sichtbaren Fibrinpräcipitate sich in den Milzfollikeln nach dem Tode verringern.

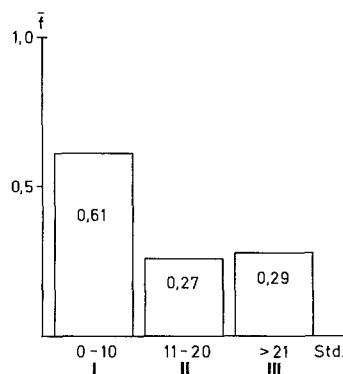


Abb. 4. Mittlerer „Fibrinindex“ (\bar{f}) der „Ladewig-roten“ Präcipitate in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Organfixierung (I—III Zeitklassen)

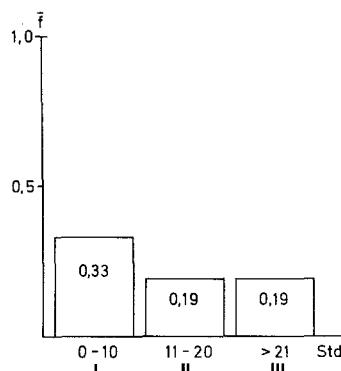


Abb. 5. Mittlerer „Fibrinindex“ (\bar{f}) der „Ladewig-blauen“ Präcipitate in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Organfixierung (I—III Zeitklassen)

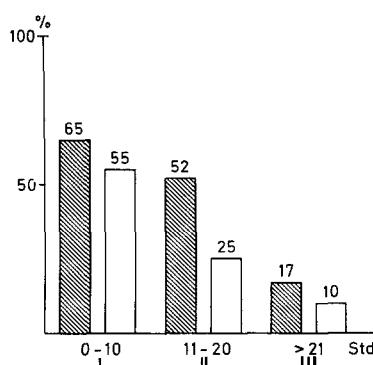


Abb. 6. Vergleich der prozentualen Häufigkeit der „Ladewig-roten“ (weiße Säulen) und der „Ladewig-blauen“ (schräffierte Säulen) Fälle in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Organfixierung (I—III Zeitklassen)

4. Pathologisch-anatomische Befunde

Für nachstehende Befunde ergab sich eine *positive* Korrelation mit dem Auftreten von Fibrinpräcipitaten in den Milzfollikeln:

a) *Gewebsschädigung infolge Ischämie*. Diese Gruppe umfaßt frische Nekrosen in Myokard, Nieren, Milz, Leber, Gehirn und Magen-Darm-Trakt. Diese Veränderungen kamen in der „Follikelfibrin“-positiven Gruppe in ca. 18% (=22 Fälle), in der „Follikelfibrin“-negativen Gruppe dagegen nur in 8% (=19 Fälle) vor. Mit einem χ^2 von 6,79 erwies sich dieser Unterschied als hochsignifikant.

b) *Schwere Allgemeininfektionen und septische Krankheitsbilder*. In dieser Gruppe sind vertreten: Eitrige Peritonitis, Sepsis, Pyämie, Osteomyelitis und solitäre Abscesse. Diese Befunde kamen in der „Follikelfibrin“-positiven Gruppe in 20% (=24 Fälle) und in 10% (=24 Fälle) in der „Follikelfibrin“-negativen Gruppe vor. $\chi^2=5,31$.

c) *Kachexie bei Carcinomen*. Hier betrug die Häufigkeit in der „Follikelfibrin“-positiven Gruppe 11% (=14 Fälle) gegenüber 6% (=13 Fälle) in der „Follikelfibrin“-negativen Gruppe. $\chi^2=10,08$.

d) *Zustand nach länger zurückliegender Appendektomie*. Dieser Befund wurde in 13% (=16 Fälle) der „Follikelfibrin“-positiven und in 4% (=9 Fälle) der negativen Fälle beobachtet. $\chi^2=9,17$.

e) *Steigerung des intrakraniellen Druckes unterschiedlicher Ätiologie*. Diese Fälle sind mit 25% (=31 Fälle) in der positiven und mit 15% (=36 Fälle) in der negativen Gruppe vertreten. $\chi^2=4,63$. Signifikant häufiger in der „Follikelfibrin“-negativen Gruppe fand sich die sog. spodogene Milzschwellung bei malignen Neoplasien. Nur 1% (=1 Fall) fand sich in der „Follikelfibrin“-positiven Gruppe, in der entsprechenden negativen Gruppe hingegen 6% (=14 Fälle). Das zugehörige χ^2 betrug 4,09.

Alle übrigen in unserem Untersuchungsgut vorkommenden pathologisch-anatomischen Befunde zeigten hinsichtlich des Auftretens von „Follikelfibrin“ keine signifikanten Korrelationen.

Diskussion

Wesentlicher Bestandteil der sog. hyalinen Ablagerungen in den Milzfollikeln ist das Fibrin bzw. das Fibrinogen. Dieses ergibt sich aus einer charakteristischen Reaktion bei der Ladewig-Färbung, einer positiven Adams-Reaktion und aus der charakteristischen Periodizität der fibrillären Strukturen im elektronenmikroskopischen Bild (Beneke, 1971). Durch zusätzliche histochemische und vor allem durch Immunofluoreszenz-Methoden haben Cooper et al. (1969) diese Auffassung abgesichert. Gleichzeitig konnten diese Autoren kollagene Fasern und Immunoglobuline in den Präcipitaten nachweisen.

Hauptlokalisation der Eiweißpräcipitate ist nach unseren Untersuchungen das Follikelzentrum. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen von Jäger (1929): An Serienschnitten menschlicher Milzfollikel konnte er zeigen, daß diese Präcipitate zunächst an der Aufzweigungsstelle der Follikelarterie in das Gefäßinnennetz auftreten. Von hier aus können sie sich dann entlang der Capillarwände zentrifugal ausdehnen.

In Anbetracht des hohen Fibrinengehaltes der Eiweißpräcipitate in den Milzfollikeln stellte sich bei unseren Untersuchungen an Leichenmaterial die Frage,

ob sie von der allgemeinen postmortalen Fibrinolyse (Harms, 1971) betroffen werden. Aus der Abnahme der prozentualen Häufigkeit (Abb. 6) und der Verminderung der „Fibrinindices“ der „Ladewig-roten“ und „Ladewig-blauen“ Präcipitate (Abb. 4 und 5) geht bei einem Vergleich hervor, daß die „Ladewig-roten“ Präcipitate schneller und weitgehender abgebaut werden als die entsprechenden „Ladewig-blauen“ Präcipitate. Dieses Verhalten ist neben der unterschiedlichen Reaktion bei Ladewig-Färbung als ein weiteres Indiz für einen veränderten physikalisch-chemischen Zustand der „Ladewig-blauen“ Präcipitate anzusehen.

Weiterhin war im Rahmen unserer Untersuchungen zu bedenken, ob die postmortale Fibrinolyse einen Einfluß auf die von uns aufzustellenden Zusammenhänge zwischen pathologisch-anatomischem Befund und dem Vorhandensein von Fibrinpräcipitaten hatte. Nach Harms (1971) kann „nicht *eine* Krankheit oder Krankheitsgruppe Ursache der Fibrinolyse sein“, vielmehr ist für die Aktivierung der postmortalen Fibrinolyse die *Todesart* bedeutsam („akuter“ Tod).

Die in unserem Untersuchungsgut enthaltenen Fälle von „akutem“ Tod zeigten z. B. bei Lungenarterienembolie eine zufällige Verteilung in bezug auf die Präcipitate. Bei frischen Herzinfarkten, die in der Gruppe der „Gewebsschädigungen durch Ischämie“ enthalten sind, fand sich sogar eine positive Korrelation zum „Follikelfibrin“. Eine nennenswerte Beeinflussung der von uns aufzuzeigenden Beziehungen war deswegen nicht zu befürchten.

Welche Rückschlüsse auf die Ätiologie der „Fibrinpräcipitate“ in den Follikeln ermöglichen unsere Untersuchungsergebnisse?

Theoretisch ist es vorstellbar, daß z. B. eine Hypoproteinämie, eine allgemeine Gerinnungsstörung oder eine allgemein erhöhte Gefäßpermeabilität sowie extra-lienal bedingte Veränderungen der Hämodynamik eine wesentliche Rolle bei der Präcipitation von Fibrin in den Milzfollikeln spielen.

Gegen eine Hypoproteinämie als Teilursache spricht, daß z. B. Lebercirrhosen und chronische Nephropathien hinsichtlich der „fibrinpositiven“ und „fibrinnegativen“ Gruppe eine zufällige Verteilung zeigten. Gegen eine ursächliche Beteiligung einer allgemeinen Gerinnungsstörung spricht die entsprechende zufällige Verteilung z. B. von Verbrauchscoagulopathien und Lebercirrhosen. Ebenso zufällig verteilt waren Urämie und Schock, so daß auch eine allgemeine Erhöhung der Gefäßpermeabilität keinen nennenswerten Einfluß auf das Auftreten von „Follikelfibrin“ zu haben scheint. Auch zeigten mit Änderung der Hämodynamik einhergehende Erkrankungen, wie etwa portale Hypertension, Rechtsherzinsuffizienz und Hypertonie, keine Korrelation zur Präcipitation von Fibrin in den Malpighischen Körperchen.

Das Auftreten von „Follikelfibrin“ ist somit eher Folge der spezifischen anatomischen Struktur und der spezifischen Funktion der Malpighischen Körperchen. Der Präcipitation des Fibrins geht vermutlich eine Antigen-Antikörper-Reaktion voraus. Für diese Deutung spricht die Zusammensetzung der Präcipitate (Cooper et al., 1969). Die lokale Steigerung der Gefäßpermeabilität und das Auftreten einer *lokalen* Hämostase als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion (Ratnoff, 1969) begünstigen zusammen mit dem Capillarreichtum der Follikel (Millikin, 1969) das Auftreten der Präcipitate in dieser Lokalisation. Für die Annahme eines immunologisch bedingten Prozesses spricht auch die Auslösbarkeit dieses Phänomens durch Immunisierung von Kaninchen mit Diphtherietoxoid (Lennert, pers. Mitteilung).

Das Auftreten des „Follikelfibrins“ als Ausdruck beginnender allgemeiner Involution des lymphatischen Gewebes der Milz (Groll und Krampf, 1920) ist somit wenig wahrscheinlich. Ebenfalls fehlt in unserem Untersuchungsgut eine bei dieser Deutung zu erwartende Altersabhängigkeit der genannten morphologischen Veränderung. Jedoch ist es nicht auszuschließen, daß nach Auftreten des Fibrins die jeweils betroffenen einzelnen Milzfollikel zurückgebildet werden (Flemming, 1885; Jäger, 1929).

Es ist also denkbar, daß bei dem überwiegenden Teil der positiv mit dem Auftreten von „Follikelfibrin“ korrelierten pathologisch-anatomischen Befunde immunologische Prozesse ablaufen. Andererseits könnten jedoch z. B. in der Gruppe „schwere Allgemeininfektionen und septische Krankheitsbilder“ ätiologische Faktoren, wie bei dem experimentellen Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (Kleinmaier et al., 1959), bei dem ebenfalls „Follikelfibrin“ auftritt, wirksam sein. Unklar bleibt der statistische Zusammenhang zwischen der Präcipitation von Fibrin in den Follikeln und den beiden Gruppen „Hirndrucksteigerung unterschiedlicher Ätiologie“ sowie „Zustand nach länger zurückliegender Appendektomie“. Ist die Ätiologie von „Fibrinpräcipitaten“ in den Malpighischen Körperchen der menschlichen Milz auch möglicherweise nicht einheitlich, so sprechen jedoch die meisten Indizien für ein immunologisches Geschehen als initiierenden Faktor.

Literatur

Adams, C. W. M.: A p-dimethylaminobenzaldehyde-nitrite method for the histochemical demonstration of tryptophane and related compounds. *J. clin. Path.* **10**, 56—62 (1957).

Barbacci, O.: Über die feineren histologischen Alterationen der Milz, der Lymphdrüsen und der Leber bei der Diphtherie-Infektion. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **7**, 321—358 (1896).

Beneke, G.: Zur Histochemie des Fibrins. *Verh. dtssch. Ges. Path.* **47**, 234—237 (1963).

Beneke, G.: Untersuchungen zur interstitiellen fibrinösen Entzündung. *Habil.-Schr. Gießen* 1963.

Beneke, G.: Demonstration of plasma proteins in microscopic sections with emphasis on the identification of fibrin. In: *Thrombosis and bleeding disorders* p. 524—534, eds. N. U. Bang, F. K. Beller, E. Deutsche und E. F. Mammen. Stuttgart: Thieme 1971.

Bulloch, W., Schmorl, G.: Über Lymphdrüsenerkrankungen bei epidemischer Diphtherie. *Beitr. path. Anat.* **16**, 247—255 (1894).

Cooper, J. H., Haq, B. M., Bagnell, H.: Intrafollicular hyalinosis and arterial hyalinosis of the spleen: histochemical and immunofluorescence studies. *J. Path. Bact.* **98**, 193—199 (1969).

Flemming, W.: Studien über Regeneration der Gewebe. *Arch. mikr. Anat.* **24**, 50—91 (1885).

Gedigk, P., Bechtelsheimer, J., Korb, G.: Die pathologische Anatomie der „Marburg-Virus“-Krankheit (sog. „Marburger Affenkrankheit“). *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 590/601 (1968).

Groll, H., Krampf, F.: Involutionsvorgänge an den Milzfollikeln. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **31**, 134—159 (1920).

Harms, D.: Postmortale Fibrinolyse beim Menschen. *Veröff. morpholog. Path.*, Heft 87. Stuttgart: G. Fischer 1971.

Jäger, E.: Die Gefäßversorgung der Malpighischen Körperchen in der Milz. *Z. Zellforsch.* **8**, 578—601 (1929).

Kleinmaier, H., Georgen, K., Lasch, H. G., Krecke, H. J., Bohle, A.: Untersuchungen zur Frage der Gerinnungsstörung beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen des Kaninchens. *Z. ges. exp. Med.* **132**, 275—294 (1959).

Köppel, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Gestalt und zum makromolekularen Bau des Fibrinmoleküls und der Fibrinfasern. *Z. Zellforsch.* **77**, 443—517 (1967).

Ladewig, P.: Über eine einfache und vielseitige Bindegewebsfärbung (Modifikation der Mallory-Heidenhain'schen Methode). *Z. wiss. Mikr.* **55**, 215—217 (1938).

Ladewig, P., Dessau, F.: Ergebnisse mit einer neuen Bindegewebsfärbung. *Z. wiss. Mikr.* **55**, 211—214 (1938).

Lennert, K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. I/3A. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

Millikin, F. D.: The nodular white pulp in the human spleen. *Arch. Path.* **87**, 247—258 (1969).

Neubert, K.: Der Übergang der arteriellen in die venöse Blutbahn der Milz. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **66**, 242—450 (1922).

Orth, J.: Welche morphologischen Veränderungen können durch Tuberkelbacillen erzeugt werden? *Verh. dtsch. Ges. Path.* **4**, 30—65 (1902).

Ratnoff, O. D.: Some relationships among hemostasis, fibrinolytic phenomena, immunity, and the inflammatory response. In: *Advances in immunology*, eds. F. J. Dixon and K. H. Kinkel, vol. 10, p. 145—227. New York-London: Academic Press 1969.

Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.

Schumacher, S.: Über die Lymphdrüsen des Macacus rhesus. *Arch. mikr. Anat.* **48**, 145—168 (1897).

Stilling, H.: Über den Zusammenhang von hyaliner und amyloider Degeneration in der Milz. *Virchows Arch. path. Anat.* **103**, 21—38 (1896).

Priv.-Doz. Dr. H. J. Stutte
E. Schlüter
Pathologisches Institut der Universität
D-2300 Kiel 1, Postfach
Deutschland