

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Vorkommen und Bedeutung des körpereigenen Heparins

VON ALFRED STUDER¹, Basel

Im Jahre 1877 entdeckte EHRLICH² die Gewebsmastzellen. 1937 bewiesen JORPES, HOLMGREN und WILANDER³ die Heparinnatur der Mastzellengranula. In neuerer Zeit wird experimentell und klinisch untersucht, ob die Funktion des körpereigenen Heparins über diejenige eines physiologischen Antikoagulans hinausgeht und Bedeutung hat als Wachstumsbegrenzer von Tumoren, für die Bildung der Grundsubstanz des Bindegewebes und schliesslich für die Hemmung arteriosklerotischer Gefässveränderungen. Eine künftige Aufgabe liegt in der Klärung der pathophysiologischen Bedeutung der Gewebsmastzellen als hauptsächlichster Fundstätte des körpereigenen Heparins.

Chemie. Im Jahre 1916 beschäftigte sich MCLEAN⁴ im Laboratorium von HOWELL⁵ mit der Untersuchung von gerinnungsfördernden Lipoiden aus der Leber und stiess dabei auf einen gerinnungshemmenden Stoff. 1924 erkannte HOWELL⁶, der die Bezeichnung «Heparin» nach dem Ausgangsmaterial wählte, dass das Heparin nicht zu den Phosphatiden zu zählen sei, und sprach es als phosphorfreie, N-haltige Kohlenhydratverbindung an. Grosse Verdienste in der weiteren Aufklärung erwarb sich JORPES⁶. Anfänglich glaubte er, dass es sich um einen Polyschweifelsäureester des Chondroitins handle. Der Aminozucker konnte aber dann als Glukosamin identifiziert werden, nicht als Galaktosamin. Es handelt sich beim Heparin um einen Polyschweifelsäureester des Mukoitins. 1946 konnten WOLFROM und RICE⁷ die Uronsäure im Heparinmolekül als Glukuronsäure identifizieren. JORPES und GARDELL⁸ und JAQUES, WALTERS und CHARLES⁹ erkannten, dass in der Natur nicht nur ein Heparin vorkommt. Bezüglich der biologischen Wirksamkeit bestehen Unterschiede zwischen den Heparinen verschiedener Tierarten. So hat zum Beispiel Heparin aus Hundelunge eine gerinnungshemmende Aktivität von 240 IE./mg, Heparin aus Schweißlunge eine solche von 56 IE./mg (MARBET und WINTERSTEIN¹⁰). Im Gegensatz zur späten Aufklärung der chemischen Natur des Heparins wurden Bestandteile des Knorpels

von SCHMIEDEBERG¹ schon 1891 erkannt als Chondroitinschweifelsäure, die ihrerseits aus Glukuronsäure, Chondrosamin (Galaktosamin), Essigsäure und Schweifelsäure aufgebaut ist. MARBET und WINTERSTEIN² beschreiben ein β -Heparin, das biologisch sich wie Heparin verhält, chemisch aber zu den Chondroitinschweifelsäuren zu zählen ist, da es Galaktosamin statt Glukosamin enthält.

Heparin hat nach JENSEN, SNELLMANN und SYLVÉN³ ein Molekulargewicht von 16 000 und wird fabrikationsmäßig aus Lunge oder Leber hergestellt, wobei 1 kg Organ 100–200 mg Heparin abwirft (WINTERSTEIN⁴). Bedeutsam für die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins ist neben der Molekülgroesse der Sulfierungsgrad, er beträgt etwa 12%. Trotz den erfolgreichen chemischen Arbeiten zur Aufklärung des Feinbaus ist wohl ein endgültiges Resultat noch nicht erzielt.

Vorkommen im Organismus. Heparin kann aus allen parenchymatischen Organen extrahiert werden, am meisten aus Lunge und Leber. Von Bedeutung für den histochemischen Nachweis ist die Gewebsmetachromasie. Der belgische Histologe LISON⁵ fand 1933, dass Gewebe, wie zum Beispiel Knorpel, die Schweifelsäureester von hohem Molekulargewicht enthalten, sich mit Toluidinblau rot färben. Auch die Intima der Arterien gibt eine leichte, diffuse Metachromasie. Es handelt sich hier somit um metachromatisches Gewebe, womit gemeint ist, dass es sich anders färbt, als dem Eigenfarbton der Farblösung entspricht. Die nahe chemische Verwandtschaft der Chondroitinschweifelsäuren zum Heparin veranlasste JORPES⁶, auch Heparin auf Metachromasie zu prüfen. Tatsächlich genügen 3 γ Heparin in 1 cm³ Wasser, um in einer 0,01%igen Lösung von Toluidinblau einen metachromatischen Farbumschlag zu verursachen. Von besonderem Interesse ist nun, dass die Granula der von EHRLICH 1877⁷ beschriebenen Mastzellen metachromatisch sind.

Anatomie und Physiologie der Mastzellen. Bei verschiedenen Tierarten geht der Heparingehalt der Organe parallel mit ihrem Gehalt an Mastzellen. In der Aorta des Schweines gibt es wenig, in der Leber der Ratte keine Mastzellen und bei der Analyse auch entsprechend wenig oder gar kein Heparin. Im subkutanen Gewebe der Ratte, in der Wandung der Aorta und der Cava inferior von Kuh und Rind sind sehr reichlich Mastzellen, der Heparingehalt ist entsprechend hoch. Damit hat übrigens eine alte Beobachtung von HIRUMA⁸ wieder an Bedeutung gewonnen, wonach in der Gefässwand grosse Mengen von gerinnungshemmenden Stoffen vorkommen. HOLMGREN⁹ fasst die Mastzellen als weit-

¹ Medizinische Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel.

² P. EHRLICH, Arch. Mikroskop. Anat. 13, 263 (1877).

³ J. E. JORPES, H. HOLMGREN und O. WILANDER, Z. mikroskop. anat. Forschg. 42, 279 (1937).

⁴ J. MCLEAN, Amer. J. Physiol. 41, 250 (1916).

⁵ W. H. HOWELL, Amer. J. Physiol. 71, 553 (1924/25).

⁶ J. E. JORPES, *Heparin in the treatment of thrombosis* (Oxford Univ. Press, Geoffrey Cumberlege, London 1946).

⁷ M. L. WOLFROM und F. A. RICE, J. Amer. Chem. Soc. 68, 532 (1946).

⁸ J. E. JORPES und S. GARDELL, J. Biol. Chem. 176, 267 (1948).

⁹ L. B. JAQUES, E. T. WALTERS und A. F. CHARLES, J. Biol. Chem. 144, 229 (1942).

¹⁰ R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Exper. 8, 41 (1952).

¹ O. SCHMIEDEBERG, Arch. exp. Path. Pharm. 28, 355 (1891).

² R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Exper. 8, 41 (1952).

³ R. JENSEN, O. SNELLMANN und B. SYLVÉN, J. Biol. Chem. 174, 265 (1948).

⁴ A. WINTERSTEIN, in F. ULLMANN, *Encyklopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl. 4. Bd. (Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin, im Druck).

⁵ L. LISON, C. r. Soc. Biol. 118, 821 (1935); Arch. de Biol. 46, 599 (1935).

⁶ J. E. JORPES, *Heparin in the treatment of thrombosis* (Oxford Univ. Press, Geoffrey Cumberlege, London 1946).

⁷ P. EHRLICH, Arch. Mikroskop. Anat. 13, 263 (1877).

⁸ K. HIRUMA, Biochem. Z. 139, 152 (1923).

⁹ H. J. HOLMGREN, Acta Anat. 2, 40 (1946/47).

gehend spezialisierten Zelltypus auf mit eigener Entwicklungslinie aus Mesenchymzellen. Sie enthalten reichlich metachromatische, dicht an der Peripherie gelagerte Granula. Die Granula sind am grössten beim Hund, beim Menschen sind sie klein.

Die schwedische Forschergruppe JORPES, HOLMGREN und WILANDER¹ konnte in schönen Untersuchungen nachweisen, dass die Gewebsmastzellen Heparin bilden und sezernieren. Die Granula sind besonders leicht wasserlöslich beim Kaninchen, weniger bei der Ratte, sie enthalten Heparin als Monoschwefelsäureester (FRIBERG, GRAF und ABERG²), Phosphatide, alkalische und saure Phosphatasen, kein Glykogen. Die Granula werden durch Hyaluronidase, Ribonuklease und Desoxyribonuklease nicht beeinflusst. Überraschend ist der Befund von JULÉN, SNELLMANN und SYLVÉN³, welche in Mastzellensuspensionen mittels der Ultrazentrifuge fanden, dass das metachromatische Antikoagulans ausschliesslich im Zytoplasma zwischen den Granulis vor kommt. ZOLLINGER⁴ kann dagegen mit dem Phasenkontrastmikroskop nachweisen, dass das Heparin in den Granulis lokalisiert ist und wahrscheinlich machen, dass es sich um umgewandelte Mitochondrien handelt.

Topographie der Mastzellen. Die Verteilung wechselt bei den verschiedenen Tierarten. Beim Hund ist die Leber, besonders das Parenchym im Bereich der Gefässe, sehr reich an Mastzellen, beim Kaninchen und bei der Ratte gar nicht, dafür hier die Subkutis. Der Darm enthält allgemein reichlich Gewebsmastzellen. In der Lunge kommen sie durchweg vor, wenn auch spärlich. In der Milz fehlen sie bei Schwein, Ratte, Kaninchen fast vollständig, kommen jedoch beim Hund und bei der Ratte reichlich in der Kapsel vor. Ratten enthalten allgemein weniger, aber grössere Mastzellen als Kaninchen und Hunde.

Beim Menschen wurde systematisch das Vorkommen der Mastzellen von STAEMMLER⁵, QUENSEL⁶ und BRACH⁷ schon vor 30 Jahren untersucht. Reichlich kommen Mastzellen vor im Thymus, im Corium der Haut, besonders im Stratum capillare des Coriums, weniger im Stratum subcutaneum, in Lymphknoten, im Magen-Darm-Kanal, hier besonders in der Submucosa, in der Wand der Harnblase. Nach McDONALD⁸ kommen keine Mastzellen vor in Knorpel, Endometrium, Nabelschnur, Plazenta und fast keine in Schilddrüse und Nierenparenchym. Im lockeren Bindegewebe sind Mastzellen praktisch überall, besonders in der Synovia. Wichtig dürfte die Lagerung der Mastzellen um kleinere, nicht muskelhaltige Gefässe und um Kapillaren herum sein, manchmal dicht an der Gefässwand, manchmal etwas weiter davon entfernt.

Pathologie der Mastzellen. BLOOM⁹ beschrieb 1942 Mastzellentumoren des Hundes. Seither wurden etwa 30 Fälle mitgeteilt. Die Tumoren finden sich an verschiedenen Körperstellen in der Haut, gelegentlich treten nach der Exzision Rezidive auf. HAUSER¹⁰ fand in

einem von fünf Fällen Lymphknotenmetastasen. Makroskopisch handelt es sich um unscharf begrenzte nussbis eigroße Knoten von derber Konsistenz. Histologisch findet man in reichlichem Stroma dichte Nester von eng aneinanderliegenden Zellen von etwa 15 μ Durchmesser, die mit metachromatischen Granulis angefüllt sind.

OLIVER, BLOOM und MANGIERI¹ beschreiben unreife und reife Mastzellentumore des Hundes. Je undifferenzierter der Tumor ist, desto spärlicher ist der Gehalt an metachromatischen Granula. Die Analyse ergibt bei differenzierten Tumoren reichlichen Heparin gehalt, bei unreifen, anaplastischen Tumoren spärlichen Heparin gehalt. Damit ist ein weiterer Hinweis dafür geliefert, dass die Mastzellen Bildungsstätte des Heparins sind.

Das Verhalten der Mastzellen bei pathologisch-anatomischen Veränderungen des Menschen wurde nur spärlich untersucht; so von STAEMMLER⁸, der zur Auffassung kommt, dass eine Vermehrung der Mastzellen dann vorliegt, wenn junges Bindegewebe gebildet wird. In sklerotischen Endstadien dagegen fehlen Mastzellen fast ganz. Reichlicher Mastzellengehalt findet sich deshalb in frischem Granulationsgewebe, auch bei Tumoren, wenn sie mit Bindegewebesvermehrung einhergehen, bei Leberzirrhosen in den Anfangsstadien. Die Abnahme der Mastzellen bei akuten Entzündungen und ihre Vermehrung bei gewissen Formen einer chronischen Entzündung erkannte schon EHRLICH⁹. Charakteristisch ist die Anhäufung von Gewebsmastzellen um Hautkapillaren bei der Urticaria pigmentosa. Nach JORPES⁴ liess sich auch bei der hämorrhagischen Diathese, wie sie infolge der Atombombenexplosion in Hiroshima auftrat, allgemeine Zunahme der Mastzellen feststellen. PRAKKEN und WOERDEMAN¹⁰ stellen fest, dass in der Haut Vermehrung der eosinophilen Leukozyten stets verknüpft ist mit einer Vermehrung der Gewebsmastzellen. Dies gilt besonders für das eosinophile Granulom, für die Urticaria pigmentosa. Bei anderen pathologischen Veränderungen sind die Mastzellen allein vermehrt. So beim Morbus Duhring, auch bei Hautkrebsen, gelegentlich bei Ekzem. Lymphstauung, wie sie zum Beispiel bei der Elephantiasis vorliegt, führt zu starker Vermehrung der Gewebsmastzellen. So konnten EHRLICH und Mitarbeiter¹¹ aus einem elephantastischen Tumor mit reichlichen Gewebsmastzellen 126 mg reines Heparin je Kilo Tumor extrahieren, dessen gerinnungshemmende Eigenschaften sichergestellt wurden. Bei verschiedenartigen Erkrankungen waren im Knochenmark die Mastzellen nur bei Leukämie und Thrombozytopenie vermehrt (WILLIAMS¹²). RATTEZZATTI¹³ fällt auf, dass nur ganz kleine und ganz grosse Gefässe beim Menschen von Mastzellen umgeben sind, nicht aber mittlere mit muskulärer Wandung. Bei Thrombophlebitiden mittlerer Arterien, wie der Femoralis oder der Poplitea, lassen sich jedoch Mastzellen in der Wand nachweisen, ebenso im Sternalmark, wo normalerweise Mastzellen nicht vorkommen.

Pathophysiologie der Mastzellen. Von physiologischer, chemischer und pathologisch-anatomischer Seite konnte mit guten Gründen wahrscheinlich gemacht werden,

¹ J. E. JORPES, H. HOLMGREN und O. WILANDER, Z. mikroskop. Anat. Forsch. 42, 279 (1937).

² U. FRIBERG, W. GRAF und B. ABERG, Acta Pathol. Microbiol. Scand. 29, 197 (1951).

³ CH. JULÉN, O. SNELLMANN und B. SYLVÉN, Acta physiol. Scand.

19, 289 (1950).

⁴ H. U. ZOLLINGER, Exper. 6, 384 (1950).

⁵ M. STAEMMLER, Frankfurter Z. Pathol. 25, 391 (1921).

⁶ U. QUENSEL, Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl. 16, 358

(1933).

⁷ E. BRACH, Folia Haematol. 31, 202 (1925).

⁸ J. R. McDONALD, Arch. Pathol. 45, 622 (1948).

⁹ F. BLOOM, Arch. Pathol. 33, 661 (1942).

¹⁰ H. HAUSER, Exper. 4, 197 (1948).

¹¹ J. OLIVER, F. BLOOM und C. MANGIERI, J. exper. Med. 86, 107 (1947).

¹² M. STAEMMLER, Frankfurter Z. Pathol. 25, 391 (1921).

¹³ P. EHRLICH, Arch. Mikroskop. Anat. 13, 263 (1877).

⁴ J. E. JORPES, *Heparin in the treatment of thrombosis* (Oxford Univ. Press, Geoffrey Cumberlege, London 1946).

⁵ J. R. PRAKKEN und M. J. WOERDEMAN, Dermatologica 105, 116 (1952).

⁶ W. E. EHRLICH, J. SEIFTER, H. E. ALBURN und A. J. BEGAN, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 183 (1949).

⁷ G. T. WILLIAMS, Amer. J. Clin. Pathol. 22, 1039 (1952).

⁸ M. RATTEZZATTI, Presse Médicale 59, 1628 (1951).

dass die Granula der Mastzellen Heparin enthalten. Von Interesse ist nun, ob sich unter verschiedenartigen Versuchsbedingungen im Organismus eine Abgabe dieses Heparins erzielen lässt. Dass dem tatsächlich so ist, zeigt in klassischer Weise der Peptonschock, wie er am Hund ausgelöst werden kann. Während des Schockzustandes bleibt das Blut infolge Vermehrung des Heparin-Antithrombins flüssig. Die Mastzellen der Leber geben ihre Granula ab. Nach Hepatektomie tritt, wie WILANDER¹ gezeigt hat, Ungerinnbarkeit des Blutes im Peptonschock auf, andererseits kann sie erreicht werden nach Durchströmung einer isolierten Leber mit Schockplasma. Heparinämie mit Hämmorrhagien kann am Hund, wie ALLEN und JACOBSEN² gezeigt haben, auch durch Röntgenbestrahlungen erzielt werden. Dass es sich dabei um Heparin handelt, kann durch Normalisierung der Gerinnungszeit nach Zufuhr von Toluidinblau oder Protaminsulfat gezeigt werden, welche das Heparin aussäßen. Zu Beginn der Röntgenbestrahlung nehmen Faktor VII und Prothrombin zu mit Verkürzung der Gerinnungszeit. Die Abgabe von Heparin ist möglicherweise reaktiv (STENDER, ELBERT und SOHRE³).

HARMA und SUOMALAINEN⁴ finden bei Igeln in künstlichem oder natürlichem Winterschlaf Vermehrung der Mastzellen im Dünndarm und in der Lunge.

FRICK⁵ und vorher SCHÜRER⁶ konnten nachweisen, dass Heparin bei parenteraler Zufuhr in den Mastzellen, die sich vermehren und vergrössern, gespeichert wird. Bei intraperitonealer oder intrakardialer Injektion von Thrombokinase vermehren sich die Mastzellen, wobei nicht nur an die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin, sondern auch an eine Antischokwirkung zu denken ist. Nach MYSLIVECEK⁷ ist mit lang dauernder Verabreichung von Vitamin K eine Entleerung der Mastzellen zu erreichen. Es ist denkbar, dass Heparin das durch Vitamin K im Überschuss gebildete Prothrombin neutralisiert. Subkutane Injektion von Vitamin K führt nach BAECKELAND⁸ bei Meerschweinchen zu einer lokalen Vermehrung der Gewebsmastzellen.

Alle diese Experimente scheinen die Frage nach der Funktion der Mastzellen recht klar zu beantworten. Ein historischer Rückblick lässt drei Phasen hinsichtlich der Kenntnis der Funktion der Mastzellen erkennen.

Die erste Phase bis gegen Ende der dreissiger Jahre ist charakterisiert durch völlige Unkenntnis der Funktion bzw. durch unbewiesene Theorien. So sagt 1909 PAPPENHEIM: «Über Zweck und Bedeutung der Mastzellen und ihre Körnelung wissen wir so gut wie gar nichts», 1927 MAXIMOW: «Über die funktionelle Bedeutung der Mastzellen lässt sich nichts Bestimmtes sagen, da die chemische Natur der Granula unbekannt ist.»

Die zweite Phase brachte dann 1937 den Nachweis der Heparinnatur der Granula durch JORPES, HOLMGREN und WILANDER⁹. Nach diesen Autoren ist die Funktion der Mastzellen über jeden Zweifel erhaben: Abgabe von Heparin an das Blut im Sinne einer gerinnungshemmenden Regulierfunktion. Tatsächlich dürften die experimentellen Befunde diese Auffassung genügend erhärten.

In der dritten Phase befinden wir uns jetzt. Die Heparinnatur der Granula bleibt zwar unbestritten, jedoch wurde in den allerletzten Jahren von verschiedensten Seiten erwogen, ob nicht zusätzlich zur Gerinnungshemmung die Gewebsmastzellen bzw. das körpereigene Heparin noch andere Funktionen hätten. In dieser jetzigen dritten Phase ist die Beziehung zwischen Experiment, Klinik und Funktion des körpereigenen Heparins wieder weniger klar. Aktuelle Fragen sind: hat das körpereigene Heparin noch andere Funktionen als diejenige der Gerinnungshemmung? Ferner: geben die Mastzellen außer dem Heparin noch andere Stoffe ab? Es liegen zwar experimentelle Befunde vor, die gesichert sind, ihre Deutung liegt aber meist noch im Bereich der Hypothese. Diese noch keineswegs gesicherten Beziehungen sind:

Heparin und Wachstumshemmung,

Heparin und Entstehung der Grundsubstanz des Bindegewebes,

Heparin und Arteriosklerose.

Was zunächst die *wachstumshemmende Wirkung* von Heparin anbelangt, so wird eine solche von FISCHER¹ in Gewebskulturen von normalen und bösartigen Zellen gefunden. BALAZS und HOLMGREN² finden *in vitro* Hemmung von Tumorzellen aus einem Methylcholanthrentumor. Bei der In-vitro-Züchtung von Mastzelltumoren des Hundes wachsen nach PFAFF, BLOOM und REILLY³ nur die Mastzellen, alle anderen Zellen können sich nicht entwickeln. HEILBRUNN und WILSON⁴ stellen sich 1949 die Wachstumsheemmung durch Heparin wie folgt vor: Vor Teilungsbeginn nimmt in der Zelle die Viskosität zu, nach Bildung der Spindel wird sie wieder normal. Diese Zunahme der Viskosität wird durch Heparin gehemmt, weshalb die Zellen nicht in Teilung eintreten.

In besonderem Masse interessiert das Verhalten der Mastzellen bei experimentellen Tumoren. SCHREUSS⁵ berichtet schon 1924 von Mastzellentumoren, die dicht subepithelial bei der weissen Maus nach Teerpinselung entstehen. Mitosen fanden sich keine. ROCA DE VINYALS⁶ beobachtete ähnliches, spricht aber von Mastzellengranulomen. CRAMER und SIMPSON⁷ finden außerordentlich reichlich Mastzellen nach Pinselung von weissen Mäusen mit Methylcholanthren. Sie können nachweisen, dass diese Mastzellenreaktion nicht auf die starke Hyperplasie der Epidermis zurückzuführen ist, da sie schon vor der Ausbildung des epithelialen Tumors vorhanden ist und sich auch bei tumorresistenten Tieren findet. CRAMER und SIMPSON⁷ sehen in diesem Verhalten der Mastzellen den Ausdruck einer gewissen Abwehrleistung des Organismus. Es wird dabei auch an die Hemmung der Hyaluronidase durch Heparin gedacht, die oft bei Tumoren vermehrt ist und durch Herabsetzung der Viskosität im Gewebe das invasive Tumorwachstum erleichtert soll. HOLMGREN und WOHLFAHRT⁸ stellen fest, dass in nekrotischen Partien von Methylcholanthrentumoren der Ratte die reichlichen Mastzellen resistenter

¹ O. WILANDER, Scand. Arch. Physiol. 81, Suppl. 15 (1938).

² J. G. ALLEN und L. O. JACOBSEN, Science 105, 388 (1947).

³ H. ST. STENDER, O. ELBERT und W. SOHRE, Klin. Wschr. 1952, 1021.

⁴ R. HARMA und P. SUOMALAINEN, Acta physiol. Scand. 24, 90 (1951).

⁵ R. FRICK, Acta Haematol. 4, 97 (1950).

⁶ W. SCHÜRER, Helv. med. Acta 13, 328 (1946).

⁷ J. MYSLIVECEK, C. r. Soc. Biol. 142, 1041 (1948).

⁸ E. BAECKELAND, C. r. Soc. Biol. 144, 1005, 1007 (1950).

⁹ J. E. JORPES, H. HOLMGREN und O. WILANDER, Z. mikroskop. anat. Forschg. 42, 279 (1937).

¹ A. FISCHER, Protoplasma 26, 344 (1936).

² A. BALAZS und H. HOLMGREN, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 142 (1949).

³ G. H. PFAFF, F. BLOOM und C. REILLY, Exp. Med. 86, 117 (1947).

⁴ L.V. HEILBRUNN und U. L. WILSON, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 179 (1949).

⁵ H. T. SCHREUSS, Dermatol. Z. 40, 9 (1924).

⁶ R. ROCA DE VINYALS, C. r. Soc. Biol. 108, 177 (1931).

⁷ W. CRAMER und W. L. SIMPSON, Cancer Res. 4, 601 (1944).

⁸ H. J. HOLMGREN und G. WOHLFAHRT, Cancer Res. 7, 686 (1947).

sind als die Tumorzellen. Die Mastzellenreaktion ist aber keineswegs spezifisch für karzinogene Substanzen, sie lässt sich nach OLSEN und SMITH¹ auch auslösen durch Injektion verschiedenartiger Substanzen, wie Protamin und Terpentin. LARSSON und SYLVE² beobachteten Abgabe der Mastzellengranula nach Pinselung von Mäusen mit Benzol, nicht aber nach Pinselung mit Alkohol, Äther, Azeton. Sie denken an eine entgiftende Funktion.

Weitgehende Schlüsse lassen sich aus diesen In-vitro- und In-vivo-Versuchen vorderhand nicht ziehen. Das regelmässige Auftreten der Mastzellenreaktion bei experimentellen Krebsen ist als interessant zu vermerken, kann aber auch als Stromareaktion ohne besondere Bedeutung aufgefasst werden.

Mit der Auffassung von ASBOE-HANSEN³, dass die Mastzellen Hyaluronsäure produzieren, kommen wir in einen anderen Funktionsbereich der Mastzellen, der in letzter Zeit diskutiert wird, nämlich die Beziehung der Mastzellen und ihrer Granula zur *Bildung bestimmter Teile des Bindegewebes*. Schon MARCHAND⁴ und MAXIMOW⁵ schreiben den Gewebsmastzellen eine sekretorische Funktion zu. STAEMMLER⁶ bezeichnete sie 1921 als einzellige Drüsen des Bindegewebes, wobei an die Lieferung von Mukoitin als interfibrilläre Kittsubstanz gedacht wird. Somit stellt die These von ASBOE-HANSEN³ eine Modernisierung der Auffassung von STAEMMLER⁶ dar. Die meisten Autoren, wie MEYER⁷, nehmen an, dass die Fibroblasten Hyaluronsäure bilden. Nach ASBOE-HANSEN³ sind aber die Mastzellen die Lieferanten, und zwar zusätzlich zum Heparin, eventuell über eine Heparinvorstufe. Allerdings spricht gegen eine solche Auffassung, dass die Granula der Mastzellen von der Hyaluronidase nicht beeinflusst werden. Beim Menschen findet sich nach SYLVE⁸ eine Vermehrung der metachromatischen Substanzen und der Mastzellen bei allen Prozessen, die mit Bindegewebsneubildung einhergehen, wie Organisation von fibrinösen Exsudaten, Thromben, bei Ulcera ventriculi. Nach SYLVE⁸ liefern die Mastzellen diese metachromatischen Substanzen vom Typus des Heparins, welche bei der Entstehung von jungem Bindegewebe Verwendung finden. BENSLEY⁹ nimmt dabei eine ähnliche Beteiligung der Mastzellen an wie SYLVE⁸. In Kollagenlösungen, die aus der Dura von Neugeborenen hergestellt werden, lassen sich durch Zugabe von Mukoproteinen und Mukopolysacchariden, wie zum Beispiel Heparin, kollagene Fasern ausfällen, die nach MORRIONE¹⁰ weder färberisch noch elektronenmikroskopisch von echten kollagenen Fasern zu unterscheiden sind. MORRIONE¹⁰ sieht darin einen Hinweis dafür, dass an der Bildung kollagener Fasern nicht nur die Fibroblasten, sondern auch Anteile der Grundsubstanz beteiligt sind.

Manches ist unklar, doch scheinen die Mastzellen tatsächlich an der Regeneration von Bindegewebe durch Lieferung von Polysacchariden beteiligt zu sein, sei es in mit Schwefelsäure veresterter oder nichtveresterter Form.

¹ N. S. OLSEN und R. O. SMITH, Amer. J. Physiol. 159, 583 (1949).

² L. G. LARSSON und B. SYLVE, Cancer Res. 7, 676, 680 (1947);

8, 449 (1948).

³ G. ASBOE-HANSEN, Bull. Hist. appl. Physiol. 27, 5 (1950).

⁴ MARCHAND, zitiert in M. STAEMMLER, Frankfurter Z. Pathol.

25, 391 (1921).

⁵ MAXIMOW, zitiert in M. STAEMMLER, Frankfurter Z. Pathol.

25, 391 (1921).

⁶ M. STAEMMLER, Frankfurter Z. Pathol. 25, 391 (1921).

⁷ K. MEYER, Amer. J. Med. 1, 676 (1946).

⁸ B. SYLVE, Acta Chir. Scand. 86, Suppl. 66 (1941).

⁹ S. H. BENSLEY, Ann. New York Acad. Sci. 52, 983 (1950).

¹⁰ T. G. MORRIONE, J. Exp. Med. 96, 107 (1952).

Zu der noch wenig erforschten *Beziehung Heparin-Arteriosklerose* ist zunächst zu sagen, dass ENGELBERG¹ mit Heparin bei schwerer Koronarsklerose in ungefähr der Hälfte von 29 Fällen Verminderung der Heftigkeit und des Auftretens von anginösen Attacken sah. Dass dieser Erfolg kein gesetzmässiger ist, zeigen die negativen Resultate von RINZLER und Mitarbeitern². Neuerdings sieht ENGELBERG³ auch bei peripherer Sklerose eine günstige Wirkung. Obwohl dem Heparin eine vasodilatorische Wirkung zukommt, ist sie nach ENGELBERG³ bei den angewandten Dosen von etwa 100 mg zweimal je Woche zu gering, um die Strömungsvermehrung bei der peripheren Arteriosklerose zu erklären, vor allem auch deshalb, weil die gleichen Patienten vorher auf vasodilatatorische Mittel nicht reagierte hatten. Zudem hatte die Strömungsverbesserung 3-4 Tage nach der letzten Heparinmedikation angehalten. Außerdem fällt auf, dass die Besserung im EKG. erst 24 h nach der Medikation zu sehen ist, also nicht im Zeitpunkt der pharmakologischen Wirkung. Somit kommt auch die Gerinnungshemmung als Erklärung nicht in Betracht. Wohl wichtiger als die Gerinnungshemmung und eine allfällige Vasodilatation ist ein Abbau grosser Serumlipoproteine in Richtung kleinerer Moleküle. Dieser Erklärungsmöglichkeit liegen verschiedene Experimente zugrunde. HAHN⁴ konnte 1943 zeigen, dass Heparin eine alimentäre Lipämie des Hundes vermindert. GOFMAN und Mitarbeiter⁵ machten dann 1950 die bemerkenswerte Feststellung, dass bei der menschlichen und bei der experimentellen, eigentlich von den Experimentatoren verlassenen und jetzt wieder neu gewürdigten Cholesterin-Arteriosklerose eine bestimmte Gruppe von Lipoiden vorliegt, die auf Grund ihres Verhaltens in der Ultrazentrifuge charakterisiert sind. Sie unterscheiden sich durch ihre Flotationsgeschwindigkeit, das heisst durch die Geschwindigkeit, mit der sie im Schwerefeld der Ultrazentrifuge zum Rotationszentrum hinwandern, und sind durch die sogenannten S_f- (Svedberg)-Einheiten ausgedrückt. Die Arbeitsgruppe um GOFMAN⁵ konnte zeigen, dass Heparin bei Arteriosklerotikern die S_f-10-100-Lipoproteine in Richtung kleinerer Moleküle abbaut. Im Experiment zeigten von 20 täglich mit Heparin behandelten Kaninchen 3 Atheromatose der Aorta, von den Kontrolltieren dagegen 15. Die Beziehung zwischen den pathologischen Serumlipoproteinen und den pathologisch-anatomischen Gefässveränderungen stellt sich heute etwa wie folgt dar: Wie schon ANITSCHKOW⁶ vor 20 Jahren angenommen hat, wird die Gefässwand von Stoffen aus dem Blut durchwandert. Dieser Filtrationsprozess lässt sich auch *post mortem* untersuchen. Es zeigt sich, dass bei Durchströmung mit Arteriosklerotikerblut anisotrope Partikel abgelagert werden. Der ständige Austausch durch die Gefässwand

¹ H. ENGELBERG, Amer. J. Med. Sci. 224, 487 (1952). - H. ENGELBERG und T. B. MASSELL, Amer. J. Med. Sci. 225, 14 (1953).

² S. H. RINZLER, J. TRAVELL, H. BAKST, Z. H. BENJAMIN, R. L. ROSENTHAL, S. ROSENFELD und B. B. HIRSCH, Federat. Proc. 12, 361 (1953).

³ H. ENGELBERG, Amer. J. Med. Sci. 224, 487 (1952). - H. ENGELBERG und T. B. MASSELL, Amer. J. Med. Sci. 225, 14 (1953).

⁴ P. F. HAHN, Science 98, 19 (1943).

⁵ J. W. GOFMAN, H. B. JONES, F. T. LINDGREN, T. P. LYON, H. A. ELLIOTT und B. STRISOWER, Circulation 2, 161 (1950). - J. W. GOFMAN, F. LINDGREN, H. ELLIOTT, W. MANTH, J. HEWITT, B. STRISOWER und V. HERRING, Science 111, 166, 186 (1950). - J. W. GOFMAN, F. T. LINDGREN, H. B. JONES, T. P. LYON und B. STRISOWER, J. Gerontology 6, 105 (1951). - J. W. GOFMAN et al., Modern Med. 1953, 119.

⁶ N. ANITSCHKOW, *Arteriosclerosis*, by N. Y. COWDRY (Macmillan Company, 1933), 271; Klin. Wschr. 4, 2233 (1925).

ist abhängig von Blutdruck, Viskosität des Transsudates, Dicke und Art der Gefässwand. EVANS und Mitarbeiter¹ stellen sich nun vor, dass Moleküle um so schlechter in die Gefässwand eindringen können, je grösser sie sind. Die grösseren sammeln sich nach seiner Meinung am Gefässlumen an und werden an der Intima angehäuft. Somit ist der Stoffaustausch, vor allem auch der O₂-Austausch, behindert. Heparin wirkt nun durch Beeinflussung dieser grossen Moleküle und schafft günstige Durchwanderungsbedingungen. So wäre auch zu erklären, dass Heparin relativ lange wirkt. Andererseits könnte man sich eine Besserung vorstellen, namentlich bei peripherer Arteriosklerose, indem gewisse Veränderungen regressiv sind. Für eine Reversibilität sprechen die Versuche von BEVANS, DAVIDSON und KENDALL² am Hund. Nach STEINER und KENDALL³ und STEINER, KENDALL und BEVANS⁴ entsprechen die Gefässveränderungen, wie sie am Hund mit Cholesterin, namentlich in Kombination mit Thiouracil, erzielt werden können, in Verteilung und Morphologie denen des Menschen. BEVANS, DAVIDSON und KENDALL² konnten nun zeigen, dass diese Veränderungen bei Absetzen der schädigenden Kost recht gut wieder sich zurückbilden. Beim Menschen spricht für eine gewisse Reversibilität die Rückbildung von Knötchen unter der Heparintherapie, wie sie GOFMAN und Mitarbeiter⁵ bei Xanthoma tuberosum sahen. Tatsächlich nimmt GOFMAN und seine Schule⁶ als Ursache der Arteriosklerose Fehlen von Heparin oder heparinähnlichen Substanzen an. Wir kommen damit wieder zurück zu den Mastzellen, den eigentlichen physiologischen Heparinträgern, und erinnern uns an ihre anatomische gefässbezogene Lage. Das Verhalten der Mastzellen bei der Arteriosklerose des Menschen bzw. der experimentellen Arteriosklerose wurde noch nicht systematisch untersucht. Ich könnte mir vorstellen, dass hier für das Experiment wie für die humane Pathologie künftige Aufgaben liegen.

Summary

The chemistry of heparin and its occurrence in the organism are briefly explained. Heparin is mainly found in the EHRLICH tissue-mastcells. Their anatomy, topography, physiology, pathology and pathophysiology are dealt with in detail. The mastcells are experimentally established to be the place where heparin is formed and stored. It is now being experimentally and clinically investigated whether and to what extent naturally occurring heparin possesses a function which goes beyond that of a physiological anticoagulant and whether it is of any significance as a growth-inhibitor of tumors. It is further being examined whether naturally occurring heparin has an influence on the formation of connective-tissue groundsubstance and whether it may have an effect on the inhibition of arteriosclerotic vascular changes. The interpretation of these investigations, however, is still more or less speculative.

¹ A. M. EVANS, H. K. IHRIG, J. A. MEANS, W. ZEIT und E. R. HAUSHALTER, Amer. J. Clin. Pathol. 22, 354 (1952).

² M. BEVANS, J. D. DAVIDSON und F. E. KENDALL, Arch. Pathol. 51, 288 (1951).

³ A. STEINER und F. E. KENDALL, Arch. Pathol. 42, 433 (1946).

⁴ A. STEINER, F. E. KENDALL und M. BEVANS, Amer. Heart J. 38, 34 (1949). — Amer. J. Med. 6, 110 (1949).

⁵ J. W. GOFMAN, H. B. JONES, F. T. LINDGREN, T. P. LYON, H. A. ELLIOTT und B. STRISOWER, Circulation 2, 161 (1950). — J. W. GOFMAN, F. LINDGREN, H. ELLIOTT, W. MANTH, J. HEWITT, B. STRISOWER und V. HERRING, Science 111, 186 (1950). — J. W. GOFMAN, F. T. LINDGREN, H. B. JONES, T. P. LYON und B. STRISOWER, J. of Gerontology 6, 105 (1951). — J. W. GOFMAN et al., Modern Med. 1953, 119.

Congressus

La Conférence internationale sur les Thromboses et Embolies aura lieu du 20 au 24 juillet 1954 à Bâle, Suisse.

Communications importantes

- J. ADAMS-RAY, Suède, «Réflexe vasoconstricteur dans le système veineux».
 - F. D'ALLAINES, France, «Diagnostic précoce clinique et sérologique de la thrombose chirurgicale».
 - T. ASTRUP, Danemark, «Fibrinolyse und Thrombolysie».
 - N. W. BARKER, U.S.A., «Anticoagulant Therapy».
 - G. BAUER, Suède, «Thirteen years of Heparin Therapy in a Swedish Municipal Hospital».
 - R. BIGGS, Angleterre, «The Laboratory Control of Anticoagulant Therapy».
 - CH. BRAMBEL, U.S.A., «Anticoagulants in Trauma, Gangrenous Conditions and Frostbites».
 - K. M. BRINKHOUS, U.S.A., «Some Systemic Alterations in Clotting Factors Following Local Tissue Injury».
 - E. DEUTSCH, Autriche, «Veränderungen und Wechsel der Gerinnungswerte bei Auftreten einer thrombotischen Erkrankung».
 - R. FONTAINE, France, «Traitement chir. des thromboses».
 - J. W. GOFMANN, U.S.A., «The Role of Lipoproteins in the Development of Coronary Heart Disease».
 - L. B. JAQUES, Canada, «The Physiology of Heparin».
 - E. JORPES, Suède, «A Century of Research in Blood Coagulation».
 - M. H. KNISELY, U.S.A., «Methods for the Study of the Formation of Thrombi *in vivo*».
 - K. LINK, U.S.A., «Chemistry and Physiology of Dicumarol and its Analogues».
 - F. MARTORELL, Espagne, «Traitement anticoagulant de la maladie thrombo-embolique».
 - E. MAURIZIO, Italie, «Die antikoagulierende Prophylaxe in der Universitätsfrauenklinik Genua».
 - P. MENEGHINI, Italie, «Le traitement fibrinolytique des thromboses et des embolies».
 - P. A. OWREN, Norvège, «The Present State of the Converting and Accelerator Factors in Prothrombin Conversion».
 - O. A. PERLICK, Allemagne, «Das Verhalten der Gerinnungsfaktoren im Ablauf von vegetativen Regulationsstörungen».
 - A. J. QUICK, U.S.A., «The Relation of Coagulation of the Blood to Intravascular Clotting».
 - E. REHN, Allemagne, «Bedeutung des Trinkwassers ...».
 - J. ROSKAM, Belgique, «Thrombocytenagglutination und deren Folgen».
 - H. RUNGE, Allemagne, «Gezielte Prophylaxe der Thrombo-Embolie».
 - W. H. SEEVERS, U.S.A., «Fundamental Nature of the Blood Coagulation Mechanism».
 - J. P. SOULIER, France, «Bilan de 4 ans d'expérience du test de tolérance à l'héparine *in vitro* ...».
 - R. TOURNAY, France, «Priorité et supériorité, par rapport aux anticoagulants, du bandage élasto-compressif ...».
 - P. WETTERDAL, Suède, «Factors Promoting Thrombosis in more Extensive Gynecologic Operations».
 - I. S. WRIGHT, U.S.A.
 - H. P. WRIGHT, Angleterre, «Factors Influencing the Recanalisation of Experimentally Thrombosed Blood-Vessels».
 - H. ZILLIACUS, Finlande.
- Renseignements et inscriptions auprès du Secrétaire général, Dr W. R. MERZ, P.D., Clinique universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique, Schanzenstrasse 46, Bâle, Suisse.*