Zum Wiedererscheinen des Virchowschen Archivs nach dem Kriege.

Unser Archiv ging seinem 100. Geburtstag entgegen; da verschüttete der Krieg auch dieses Leben. Wir ziehen Rudolf Virchows Geisteskind aus den Trümmern und hoffen, daß es nur scheintot gewesen ist.

Ende Dezember 1846, als man ihm eben seine Approbation als Arzt ausgehändigt hatte, schrieb der 25jährige Virchow an seinen Vater, daß er im Begriffe sei, mit seinem Freunde, Dr. Reinhardt, eine medizinische Zeitschrift herauszugeben; am 1. Mai 1847 ließ er ihm das erste Heft dieses Archivs zugehen. Es enthielt das kraftvolle Programm zu einer naturwissenschaftlichen Medizin und die Grundsätze, deren Lebenskraft sich nun neu bewähren soll.

„Auf diesem Boden wird die Forschung weiterschreiten und wer auch künftighin das Archiv redigieren sollte, er wird nicht umhin können, denselben Boden zu verteidigen" (Virchow im Vorwort zu Band 150 des Archivs).

Berlin, im Oktober 1946.

Robert Rössle.

Über Veränderungen der kleinen Organarterien bei chronischer Glomerulonephritis.

Von

Dr. **W. W. Meyer**,

z. Z. Assistent am Pathologischen Institut der Universität Berlin.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. November 1944.)

Wenn die Veränderungen der kleinen Arterien und Arteriolen der Niere selbst bei allen Nierenleiden von zahlreichen Forschern gründlich untersucht und in bezug auf verschiedene allgemeine und spezielle Fragen der Nierenpathologie oft Gegenstand lebhafter Auseinandersetzungen gewesen sind, so blieben die kleinen Arterien des übrigen Körpers bei chronischer Glomerulonephritis (im Unterschied zu ihrer Berücksichtigung bei der malignen Nephrosklerose) meist außerhalb des Gesichtsfeldes, oder sie wurden lediglich wegen der Ausbreitung der Hyalinose einer Untersuchung unterworfen. Sogar bei solchen Kennern der Nierenpathologie wie *Fahr* (1934) finden wir nur vereinzelte Hinweise

auf das Vorkommen der infiltrativ-destruktiven und entzündlichen Veränderungen im Gefäßsystem außerhalb der Niere bei chronischer Glomerulonephritis. Von den wenigen Arbeiten, die sich speziell mit dieser Frage befaßten, sind die von *Rywkind* und *Gerschanowitsch* zu erwähnen.

Rywkind konnte bei primären und sekundären Schrumpfnieren ausgebreitete Fibrinoidablagerungen und Auftreten von Xanthomzellen in kleinen Arterien verschiedener Organe feststellen. *Rywkind* nimmt aber keine Trennung zwischen Fällen von maligner Nephrosklerose und chronischer Glomerulonephritis mit Schrumpfung vor; er führt auch keine näheren klinischen und anatomischen Angaben über die untersuchten Fälle an. Es ist daher aus seiner Arbeit nicht zu ersehen, welchen Anteil in seinem Beobachtungsgut die maligne Nephrosklerose ausmacht, bei der ja solche ausgebreiteten Gefäßveränderungen gut bekannt sind (*Schürmann* und *MacMahon*, sowie andere). *Gerschanowitsch* berichtet über einen Fall von subakuter Glomerulonephritis mit ausgebreiteten Veränderungen kleiner Arterien und Arteriolen vom Typ der Periarteriitis nodosa, die unter anderem besonders im Darmrohr reichlich ausgebildet waren, wo sie zu einer Nekrose der Darmwand und terminaler Peritonitis geführt haben. Einzelne Angaben über die in Frage stehenden Wandveränderungen der kleinen Arterien und Arteriolen außerhalb der Niere finden sich verstreut in den Arbeiten, die über Organveränderungen bei der chronischen Glomerulonephritis berichten, vor allem in den Arbeiten über die sog. Fleckorgane und über einige „urämische" Schädigungen des Magendarmrohres.

Die spärlichen und widersprechenden Angaben des Schrifttums sowie einige eigene Beobachtungen auf diesem Gebiet haben uns veranlaßt, diese Frage durch systematische Untersuchungen zu klären.

Wir haben uns zuerst die Aufgabe gestellt, auf Grund von systematischen Untersuchungen der kleinen Arterien und Arteriolen einer möglichst großen Zahl von Organen und Geweben die tatsächliche Ausbreitung einiger Gefäßveränderungen — vor allem der Fibrinoidablagerungen — bei chronischer Glomerulonephritis genauer festzustellen. Die gefundenen Gefäßwandveränderungen wurden dann mit den bei maligner Nephrosklerose häufig vorkommenden Gefäßschädigungen verglichen, sowie die Bedeutung verschiedener, in ihrer Entstehung wichtigen Faktoren erörtert.

Unser Untersuchungsgut umfaßt 20 Fälle; darunter befinden sich 11 Fälle von chronischer Glomerulonephritis bei Kranken im Alter von 18—59 Jahren, zum Vergleich 3 Fälle von maligner Nephrosklerose bei Kranken im Alter von 21, 42 und 57 Jahren, 1 Fall von eigentümlicher, ausgebreiteter Arteriosklerose mit Beteiligung der großen und kleinen Arterien und vasculärer Schrumpfniere beim Kranken im Alter von 36 Jahren (Fall 4); 4 Fälle von essentieller Hypertonie im Alter von 56, 62, 65 und 83 Jahren und 1 Fall von stark ausgeprägter allgemeiner Atherosklerose im Alter von 67 Jahren dienten uns als Kontrolle zu den obigen Fällen. In allen diesen Fällen wurden die Gefäße, insbesondere kleine Arterien und Arteriolen, eingehend untersucht. Besondere Aufmerksamkeit wurde den kleinen Arterien und Arteriolen

außerhalb der Niere gewidmet. Der Fibrinoidnachweis erfolgte durch die *Weigert*sche Fibrinfärbung und die Azanmethode. Die eingehende histologische Untersuchung der kleinen Arterien und Arteriolen fast aller Organe und Gewebe ergab, daß die fibrinoiden Veränderungen, die gewöhnlich mit Auftreten von Xanthomzellen in den Gefäßen desselben Kalibers einhergehen, ein für die chronische Glomerulonephritis häufiges Geschehen darstellen.

Es ist uns gelungen, solche Gefäßveränderungen außerhalb der Niere in 7 von den 11 untersuchten Fällen festzustellen, d. h. in mehr als der Hälfte der Fälle. Auch in der Niere selbst fanden sich geringe Ablagerungen von Fibrinoid, die aber nur in vereinzelten Arteriolen und erst nach langem Suchen festzustellen waren. Niemals wiesen sie in der Niere die Schwere und Ausbreitung auf, die bei der malignen Nephrosklerose üblich ist.

Die Ausbreitung dieser Veränderungen außerhalb der Niere ist von Fall zu Fall sehr verschieden. Manchmal sind die Ablagerungen von Fibrinoid und das Auftreten von Xanthomzellen sehr ausgebreitet und gleichzeitig in mehreren Organen zu finden.

In den meisten Fällen ist aber ihre Lokalisation nur auf bestimmte Organe beschränkt, und ihre Auffindung erfordert manchmal sorgfältiges Suchen.

Es gelang uns, an Hand des untersuchten Sektionsgutes festzustellen, daß die erwähnten Veränderungen am ehesten in den kleinen Arterien und Arteriolen der Bauchspeicheldrüse, der Gefäßhaut des Auges und der Nebennieren anzutreffen sind; in anderen Organen trifft man diese Veränderungen weniger regelmäßig. In einem von unseren Fällen (Fall 4) haben schwere Gefäßveränderungen, die sich an vielen Stellen bis zu dem Bilde einer Periarteriitis nodosa entwickelt hatten, zu Nekrosen in der Bauchspeicheldrüse („Fleckpankreas") und multiplen Magengeschwüren geführt.

In allen Fällen, wo die erwähnten Gefäßveränderungen außerhalb der Niere festgestellt wurden, fand sich in der Niere eine überwiegend intracapilläre, produktive Form der Glomerulonephritis mit mehr oder weniger weit vorgeschrittener Hyalinisierung der Glomeruli.

Die Gegenüberstellung dieser Veränderungen der kleinen Arterien und Arteriolen mit den Gefäßschädigungen, die bei maligner Nephrosklerose sehr oft in den verschiedensten Organen vorkommen, ergibt, daß sie grundsätzlich gleich sind. Auch die Lokalisation dieser Veränderungen — ihr vornehmliches Auftreten in bestimmten Organen — stimmt bei diesen beiden Krankheitsformen im wesentlichen überein. Nur der Grad ihrer Ausbreitung erreicht in den Fällen von Glomerulonephritis selten die für maligne Nephrosklerose übliche Universalität.

Anschließend führen wir einige von unseren Beobachtungen in Kürze an:

Fall 1. K., männl., 28 Jahre (Fakultätsklinik, Krankengeschichte 36). Ende 1938 stellten sich Ödeme am Gesicht ein, etwas später entwickelte sich allgemeine Wassersucht; bald traten Kopfschmerzen, Erbrechen und Herzklopfen hinzu. Kurze Besserungen wechselten mit Verstärkung der erwähnten Symptome.

Bei der Aufnahme in die Klinik (11. 1. 39 — 1 Monat vor dem Tode): Blutdruck 215/145 mm, Verbreiterung des Herzdurchmessers, starke Herabsetzung des Sehvermögens: Pat. kann nur größere Gegenstände unterscheiden; Anämie (Hb. 38%); Isosthenurie, Eiweiß im Harn 6,34‰, keine Ödeme. 19. 1. 39 trat perikarditisches Reiben auf. Seit 29. 1. 39 Zunahme der allgemeinen Wassersucht, besonders an den unteren Extremitäten. Während der letzten Tage vor dem Tode sinkt die Diurese auf 400—500 ccm in 24 Stunden. Tod im urämischen Koma am 12. 2. 39. *Klin. Diagnose:* Chronische Nephritis. Terminale Perikarditis.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S. 103/39, 13. 2. 39). Chronische Glomerulonephritis mit mäßiger Schrumpfung (Gewicht beider Nieren 270 g). Starke konzentrische Hypertrophie des Herzens (610 g), serös-fibrinöse Perikarditis, katarrhalische urämische Gastritis. Urinöser Geruch der inneren Organe.

Mikroskopischer Befund. Niere: Die überwiegende Mehrzahl der Glomeruli ist in kleine hyaline Körper umgewandelt, die sich zwischen mäßig erweiterten Kanälchen und verbreiterten Interstitien verlieren. In ganz vereinzelten Arteriolen der Nieren findet man geringe Fibrinoidablagerungen mit wenigen Xanthomzellen. Alle Organe wurden sorgfältig in bezug auf die Veränderungen der kleinen Arterien und Arteriolen untersucht. Dabei gelang es nur in der *Aderhaut des Auges* ausgebreitete Gefäßveränderungen festzustellen: zahlreiche kleine Arterien weisen hier eine Vergrößerung ihres Umfanges auf, was an einigen Stellen unter anderem aus der Vorwölbung der Pigmentschicht der Retinae ersichtlich ist; die Elastica interna der Arterien offenbar stark gedehnt, ohne gewöhnliche Fältelung. Die Auftreibung der Gefäße beruht in den meisten Arterien auf massiven Fibrinoidablagerungen in ihrer Intima (Abb. 1) und auf Ansammlungen von Xanthomzellen, die manchmal einen geschlossenen Kranz an der Innenfläche der Elastica interna bilden. Die Lichtung der Arterien wird dabei stark eingeengt oder verschlossen. In anderen Arterien ist die Verbreiterung der Intima durch das Auftreten von wenig faseriger, fast undifferenzierter Grundsubstanz bedingt. Rings um die veränderten Gefäße ist keine entzündliche Reaktion vorhanden. In der Netzhaut das Bild einer albuminurischen Retinitis. In kleinen Arterien des *Pankreas* mäßige Intimaverbreiterungen mit geringer Aufsplitterung der Elastica interna und mit Neubildung feiner elastischer und kollagener Fasern. In vereinzelten Arteriolen findet man der Elastica interna anliegende Xanthomzellen, die den Endothelbelag in das Innere der Gefäßlichtung verdrängen. In den kleinen Arterien der *Milz* mäßige Elastose der Intima, in den Arteriolen ausgesprochene Hyalinose, keine Fibrinoidablagerungen. In den kleinen Arterien und Arteriolen der übrigen Organe außer gelegentlicher geringfügiger Hyalinose keine wesentlichen krankhaften Veränderungen feststellbar.

Fall 2. M., weibl., 59 Jahre (Krankengeschichte 8834). Pat. wurde in komatösem Zustand am 20. 11. 38, 6 Tage vor dem Tode, in die Hospitalklinik eingeliefert. Bewußtsein getrübt. Haut blaß, Lippen cyanotisch. Geringe Schwellung beider Beine. Erweiterung des Herzens nach links um 2 Querfinger. Blutdruck 180/115. Pat. wurde vor einem halben Jahr wegen einer „Nephroso-Nephritis" behandelt. Damals stellte man im Urin 6,39‰ Eiweiß, Zylinder, mäßig rote und weiße Blutkörperchen fest. Blutdruck damals 190/100 mm Hg.

Bei der jetzigen Aufnahme: Harn: spez. Gew. 1020, Eiweiß 1,6‰, einzelne Ery- und Leukocyten, 8—12 Zylinder im Gesichtsfeld, kein Zucker; Blut: Hb. 52%, Ery. 4600000, Leuko. 12000, davon segmentierte 84,5%. 4 Tage vor dem Tode

wurde eine Bronchopneumonie festgestellt; ohne das Bewußtsein wieder erlangt zu haben, starb Pat. unter den Zeichen der Urämie am 26. 11. 38.

Klinische Diagnose. Chronische Nephroso-Nephritis, Urämie, Bronchopneumonie. *Anatomische Diagnose* (S. 313/38, 26. 11. 38): Chronische Glomerulonephritis mit beginnender Nierenschrumpfung. Hypertrophie und Dilatation der linken Kammer, Erweiterung der rechten (Herzgewicht 350 g). Mäßige Atherosklerose

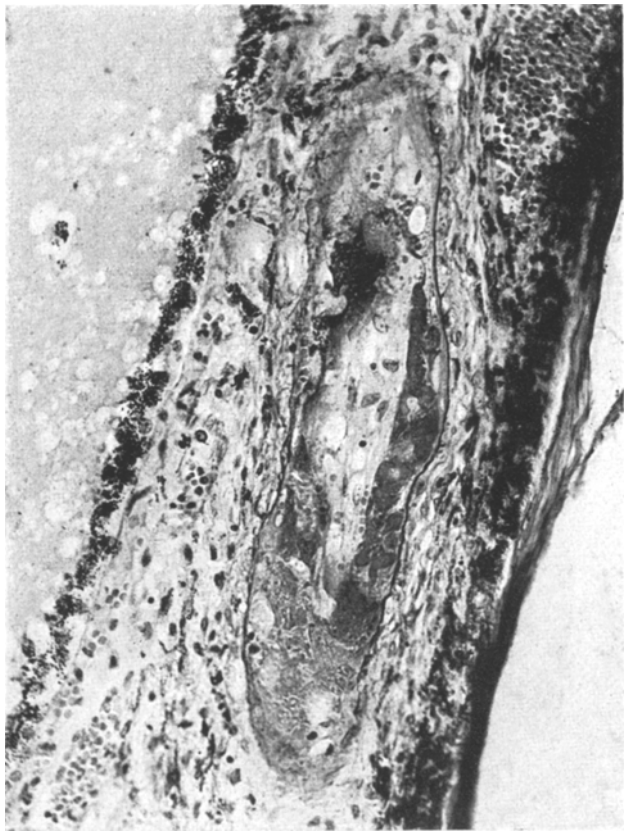


Abb. 1. Kleine Arterie der Aderhaut des Auges mit frischer Fibrinoidablagerung und seröser Durchtränkung der Intima. Unterbrechungen der gedehnten Elastica interna. Keine zellige Reaktion in der Umgebung vom Gefäß (1. Fall, Elastica-*van Gieson*, 250mal).

der Aorta. Marantische Thrombose beider Sinus transversi. Infarktartige symmetrische Nekrosen beider Hirnhalbkugeln im Bereich hinterer Teile beider Schläfen- und vorderer Teile beider Hinterhauptslappen (rechts nach dem Typ eines hämorrhagischen, links nach dem Typ des anämischen Infarkts). Linksseitige Pneumonie und frischere serös-fibrinöse Pleuritis.

Mikroskopischer Befund. Niere: Alle Glomeruli weisen eine fortgeschrittene Hyalinisierung auf; vereinzelt trifft man Proliferationen des Kapselepithels mit Halbmondbildung. In den Capillaren einzelner Glomeruli hyaline Thromben. Die Kanälchen sind von niedrigen Zellen ausgekleidet, mit mäßig erweiterten

Lichtungen. Der größte Teil der Kanälchenepithelien enthält, besonders in den basalen Teilen der Zellen, reichlich kleine Fetttropfen; auch im Interstitium sind mit Fett beladene Zellen vorhanden. Das Interstitium zeigt sonst mäßige Verbreiterung, an vielen Stellen sieht man kleinere, fibröse Bezirke mit zusammengefallenen Kanälchen und hyalinen Glomeruliresten.

Auch in diesem Fall wurden kleine Arterien und Arteriolen fast aller Organe eingehend untersucht. Hier sind es vor allem die Gefäße des *Pankreas*, die interessante Veränderungen darbieten. In einigen kleinen Arterien des Pankreas findet man zwischen der Membrana elastica int. und dem nach innen zu verdrängten Endothel dicht nebeneinander liegende Xanthomzellen, die manchmal einen geschlossenen Ring um die Gefäßlichtung bilden. In anderen kleinen Arterien subendothelial gelegene hyaline Massen, die sich zum Teil färberisch als Fibrinoid erweisen. Vereinzelt sieht man mit Xanthomzellen ausgefüllte aneurysmatische Ausbuchtungen kleinerer Arterien, in deren Bereich die Muskelfasern der Media zugrunde gegangen sind. In der Netzhaut des *Auges* findet sich das Bild der Retinitis albuminurica; die kleinen Arterien der Aderhaut weisen in ihrer Intima zahlreiche große Xanthomzellen auf, die, wie auch in Pankreasgefäßen, zwischen dem Endothel und der Elastica interna gelagert sind. In den kleinen Arterien der *Milz* bedeutende Elastose, in den Arteriolen Hyalinose stärkeren Grades. In kleinen Arterien anderer Organe, z. B. der Leber, Nebenniere, Schilddrüse Neubildungen von elastischen Fasern in ihrer Intima. *Gehirnarterien* ohne Besonderheiten. In größeren Venen, besonders im Bereich der infarktähnlichen Bezirke, stößt man auf frische thrombotische Verschlüsse.

Fall 3. Pat. I., männl., 56 Jahre, Schlosser. Wurde zum erstenmal in die Hospitalklinik am 7. 4. 39 aufgenommen. Pat. klagte damals über starke Kopfschmerzen, Herabsetzung des Sehvermögens, Dyspnoe, Erbrechen, Herabsetzung der Harnausscheidung und allgemeine Schwäche. Am Tage der Aufnahme wurde er bewußtlos und deshalb in die Klinik eingeliefert. Bei der Aufnahme: RR 230/105 mm Hg. Erweiterung des Herzdurchmessers nach beiden Seiten. Akute albuminurische Retinitis. Blut: Hb. 65%, Ery. 3900000, Leuko. nicht vermehrt, Diff. Blutbild o. B. Rest-N. 63,7 mg-%. Harn: spez. Gewicht 1010, Eiweiß: 0,72‰. Im Sediment wenige Leukocyten, hyaline und gekörnte Zylinder. Während des Aufenthalts in der Klinik besserte sich der Zustand und Pat. verließ am 17. 5. die Klinik in genügendem Allgemeinzustand. Am 29. 10. 39 Wiederaufnahme wegen der gleichen Symptome. Blutdruck 205/120 mm Hg. Keine Ödeme. Urinuntersuchung ergibt fast denselben Befund wie früher. Hb. 48%, Leuko. 6900, Rest-N 71 mg-%. Die Temperatur während des letzten Monats vor dem Tode war mit Ausnahme einzelner Erhöhungen bis 37,5/38° normal. Tod an Urämie am 27. 11. 39.

Klinische Diagnose. Chronische Glomerulonephritis, Urämie.

Anatomische Diagnose. (S. 364/39, 28. 11. 39): Chronische Glomerulonephritis mit Schrumpfung (Nierengewicht 200 g), starke konzentrische Herzhypertrophie (Herzgewicht 610 g). Coronarsklerose bei bedeutender allgemeiner Atherosklerose. Fibrinös-eitrige (urämische?) Perikarditis. Bronchiektasen des linken Lungenunterlappens, Fibrose des Lungengewebes daselbst. Blutstauung der inneren Organe. Hypoplasie der Milz. Geringe Ödeme beider Füße.

Mikroskopischer Befund. Niere: Der größte Teil der Glomeruli stellt kleine hyaline Körperchen dar; auch in den noch erhaltenen Glomeruli starke Verdichtungen des Capillargerüstes; oft ringsum verkleinerte Glomeruli sind Ringe aus kollagenem Gewebe sichtbar. Kanälchen größtenteils mit schmalen Lichtungen, von niedrigen Epithelzellen ausgekleidet. Gruppen von erweiterten Kanälchen bilden kleine Inseln, die zwischen verödetem Rindengewebe liegen. In der Intima kleiner Nierenarterien bedeutende Elastose; die Intima zahlreicher Arteriolen ist verbreitert; sie wird von einer lockeren, feinfaserigen Grundsubstanz gebildet, die

größere Anzahl von Fetttröpfchen enthält und nicht selten große Xanthomzellen einschließt. Hin und wieder trifft man in den Arteriolen geringe Fibrinoidablagerungen, die sich überwiegend auf die Intima beschränken und nur zu geringer Auftreibung des Gefäßumfanges führen. *Pankreas:* In vielen kleinen Arterien und Arteriolen stößt man auf Fibrinoidablagerungen, die anderen weisen gewöhnliche Hyalinose auf. In den Gefäßen mit Fibrinoidablagerungen sind oft auch zahlreiche Xanthomzellen vorhanden, die Lichtungen einiger kleiner Arterien sind vollkommen von solchen Zellen verlegt. Auch in Abwesenheit von Fibrinoid sind in der Intima Xanthomzellen zu sehen. In anderen kleinen, oft etwas aufgetriebenen Arterien, ist die Intima durch Auftreten von körniger Eiweißsubstanz verbreitert, die an vielen Stellen vakuolisiert erscheint und zahlreiche kleine grauviolette Einlagerungen enthält. Manchmal sieht man in den äußeren Intimaschichten solcher Arterien kleine Reste von Fibrinoid. In den Arteriolen der *Nebennierenkapsel* trifft man oft subendotheliale Fibrinoidablagerungen, die aber manchmal auch auf die Media übergreifen. Elastica interna, in fibrinoide Massen eingeschlossen, ist schlecht färbbar und oft unterbrochen. Auch an den Arteriolen, die von der Kapsel her in die Rinde vordringen, sieht man ebensolche Veränderungen. In den Arteriolen der *Milz* sind neben ausgebreiteter Hyalinose an mehreren Gefäßen dieses Kalibers auch Fibrinoidablagerungen mit Xanthomzellen vorhanden. Auch in den Arteriolen der Gefäßhaut des *Auges* findet man Fibrinoid und Xanthomzellen bei stärkerer Vergrößerung des Gefäßumfanges und Verschluß der Lichtung. In vereinzelten Arteriolen des Dünndarms geringe hyaline Ablagerungen. In den Arterien der übrigen Organe und Gewebe konnten trotz sorgsamen Suchens keine wesentlichen pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

Fall 4. Pat. Sch., männl., 35 Jahre (Fakultätsklinik, Krankenbl. 809). Die Krankheit brach im Januar 1939 mit starken Kopfschmerzen, zunehmender allgemeiner Schwäche und Ödemen an den Füßen aus. Seitdem progrediente Verschlechterung des Allgemeinzustandes, unterbrochen durch kurzfristige Besserungen. Allmähliche Herabsetzung des Sehvermögens. Bei der Aufnahme in die Klinik (am 17.10.39, $1^1/_2$ Monate vor dem Tode): Ödeme beider Beine, der Lendengegend, der Bauchdecken und des Gesichts. Blutdruck: 220/115 mm Hg. Im weiteren Verlauf etwa 210/125, nur mit geringen Schwankungen. Harn: Eiweiß 5,28 —6,86‰, im Sediment wenig rote Blutkörperchen und Leukocyten, hyaline und körnige Zylinder. Anämie (Hb. 40%). Rest-N. 89 mg-%. Harnstoff des Blutes 40 mg-%. Cholesterin des Blutes 379 mg-%. Im Verlauf des letzten Monats vor dem Tode starke Schmerzen in der oberen Hälfte des Bauches. Temperatur während der ganzen Zeit der klinischen Beobachtung normal. Tod im urämischem Koma am 27.11.39.

Klinische Diagnose. Chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag. Urämie, sekundäre Anämie.

Pathologisch-anatomische Diagnose. (Sekt.-Nr. 578/39, 28.11.39): Chronische Glomerulonephritis (große, weiße Nieren, Gewicht 470 g). Konzentrische Herzhypertrophie (410 g). Starke einengende Atherosklerose des linken absteigenden Astes der Herzschlagader. Multiple kleine Nekrosen des Herzfleisches. Fleckpankreas. Multiple Geschwüre und Blutungen an der großen Magenkurvatur, Magenphlegmone. Beginnende serös-fibrinöse Peritonitis. Mäßiges Ödem der Subcutis.

Mikroskopischer Befund. Niere: Diffuse Hyalinisierung der Glomeruli mit Verödung des Capillargerüstes; die Glomeruli enthalten jedoch noch viele in hyaline Massen eingelagerte Kerne und sind kaum verkleinert; in einigen Glomeruli Vermehrung der Endothelkerne. Kanälchen teils atrophisch, teils erweitert und von stark verfettenden Epithelien ausgekleidet. Interstitium verbreitert, ödematös.

In kleinen Arterien mäßige Elastose der Intima, in vereinzelten Arteriolen geringfügige Fibrinoidablagerungen.

Dieser Fall ist durch besonders stark ausgeprägte Veränderungen kleiner Gefäße verschiedener Organe ausgezeichnet. Im Gegensatz zu dem Gefäßsystem der Niere, wo nur geringfügige Schädigungen feststellbar sind, bieten andere Organe insbesondere das Pankreas, der Magen, das Auge, das Myokard, das Gehirn ausgebreitete und schwere Gefäßläsionen dar. Vor allem fallen die Fibrinoidablagerungen ins Auge, die in den Arteriolen den gesamten Gefäßumfang, in kleinen Arterien gewöhnlich nur einen Sektor der Gefäßwand ergreifen. Neben den Ablage-

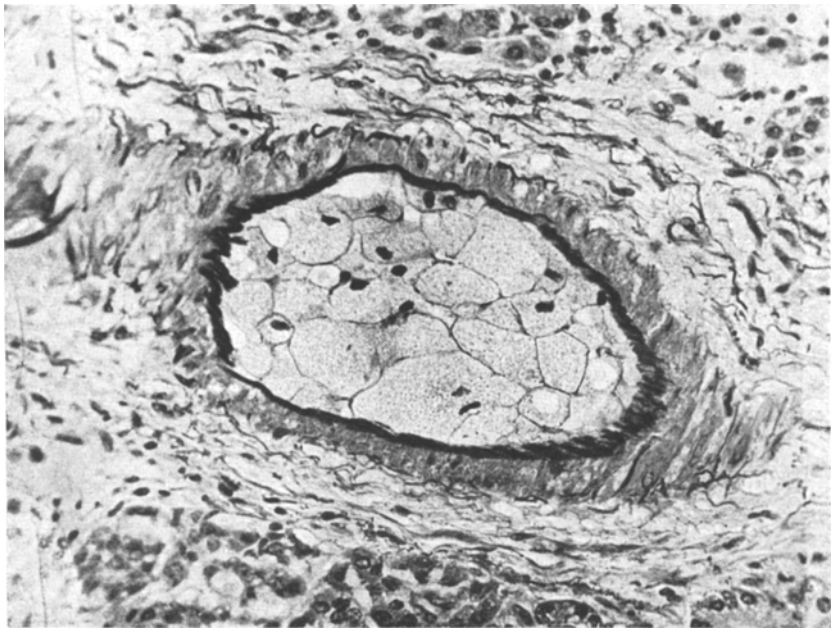


Abb. 2. Vollkommener Verschluß einer kleinen Arterie des Pankreas mit Xanthomzellen. Fleckpankreas bei chronischer Glomerulonephritis (4. Fall, Elastica-H.E., 280 mal).

rungen des Fibrinoids finden sich in den Gefäßwandungen zahlreiche Xanthomzellen, die oft große kompakte Felder bilden und manchmal die Gefäßlichtung verlegen (Abb. 2). Oft sind sie vereinzelt oder gruppenweise auch in Abwesenheit von Fibrinoid zu sehen. Die Lichtung anderer kleiner Arterien ist durch ein lockeres Bindegewebe ausgefüllt, das oft noch vorhandene Reste der fibrinoiden Substanz oder thrombotische Massen durchsetzt. Ringsum viele kleine Arterien, besonders aber rings um die Arteriolen, finden sich recht beträchtliche Ansammlungen von Rundzellen und jungen Bindegewebszellen, so daß Bilder zustande kommen, die mit den bekannten Gefäßveränderungen bei Periarteriitis nodosa vollkommen identisch sind. Die schwersten und ausgebreitetsten Veränderungen von dem beschriebenen Typ findet man im *Pankreas*, wo diese Gefäßläsionen sowohl im Bereich der Nekrosen als auch in noch gut erhaltenen Teilen des Drüsengewebes vorhanden sind. Es ist naheliegend, die Ursache der multiplen Pankreasnekrosen auf diese Gefäßschädigungen zurückzuführen. Im *Magen* weisen die kleinen Arterien der Submucosa

schwere Veränderungen von derselben Art auf; sie sind am stärksten in weiterer Umgebung der multiplen Geschwüre entwickelt. Die Submucosa selbst weist ein stärkeres Ödem und Durchsetzung von Leukocyten auf. In mehreren kleinen *Myokardarterien* fibrinoide Durchtränkung der Wandungen mit frischen und älteren thrombotischen Verschlüssen; zahlreiche kleine Nekrosen des Myokards, mehrere in Bildung begriffene kleine Schwielen. Im *Gehirn* fibrinoide Nekrose einzelner Arteriolen, in der Intima einzelner Arterien Gruppen von Xanthomzellen. Eine kleine Arterie der weichen Hirnhaut ist vollkommen durch dicht gelagerte große Xanthomzellen verlegt. Ablagerungen von Fibrinoid fanden sich außer in den schon erwähnten Organen noch in den kleinen Arterien der *Nebennierenkapsel* und der Aderhaut des *Auges*. In der *Milz* außer mäßiger Hyalinose der Arteriolen kein wesentlicher Befund an den Gefäßen. Kleine Arterien und Arteriolen sonstiger Organe weisen keine Veränderungen des oben beschriebenen Typs auf.

Fall 5. Der anschließend beschriebene Fall gehört weder zur chronischen Glomerulonephritis noch zur malignen Nephrosklerose. Wir führen ihn wegen interessanter Gefäßveränderungen an, die besonders für das Verständnis der gegenseitigen Beziehungen mancher Gefäßläsionen und vielleicht auch hinsichtlich ihrer Genese von Bedeutung sein dürften.

Pat. B., männl., 36 Jahre (Fakultätsklinik). Nach starker Abkühlung stellte sich ein allgemeines Unwohlsein, Ödeme der Augenlider, der Füße und Unterschenkel ein. Bald trat Erbrechen hinzu. Pat. wurde ins Krankenhaus eingeliefert, wo sich nach einiger Zeit sein Zustand bedeutend besserte. Nachdem er seine Arbeit wieder aufgenommen hatte, kehrten dieselben Symptome zurück und er wurde am 2. 9. 38 in die Klinik eingeliefert. Bei der Aufnahme: Verbreiterung des Herzens nach links, Blutdruck 165/100 mm Hg. Urin: spez. Gewicht 1010/1022, Eiweiß: 0,46%, wenige Erythrocyten und Leukocyten. Rest-N. 34,8 mg-%, keine Anämie. Seit der Aufnahme in die Klinik progrediente Verschlechterung, Auftreten von urämischen Symptomen. Temperatur war die ganze Zeit normal. Blutdruck blieb durchschnittlich auf den Werten 180/115 mm Hg. Tod im urämischen (?) Koma am 3. 10. 38.

Klinische Diagnose. Essentielle Hypertonie. Nephrosklerose, Urämie.

Pathologisch-anatomische Diagnose. (S.-Nr. 467/38, 4. 10. 38.) Ausgebreitete eigenartige Arteriosklerose der großen Arterien mit Ausbildung stark vorstehender knorpelartiger, weißbläulicher Polster, insbesondere in der Brustaorta, A. coeliaca und A. mesenterica sup. Arterio- und arteriosklerotische Schrumpfung der Nieren (rechte Niere $14 \times 6 \times 4$ cm, linke $11 \times 6 \times 3{,}5$ cm; rotbläuliche Oberfläche mit ausgebreiteten landkartenartigen, eingesunkenen, feingekörnten Partien, übrige Oberfläche grobhöckerig. Rinde ungleichmäßig verschmälert). Starke Herzhypertrophie (Herzgewicht mit größtem Teil der Brustaorta 640 g). Ödem und Emphysem der Lungen. Blutstauung der inneren Organe.

Mikroskopischer Befund. Die schwersten und ihren Folgen nach die wichtigsten Veränderungen weisen die Gefäße der Niere auf. In den kleinen Arterien der Niere (Aa. interlobulares) finden wir starke Verquellung der Intima, die überwiegend durch Vermehrung der undifferenzierten oder wenig faserigen, kein Fett enthaltenden Grundsubstanz zustande kommt und zu starken Einengungen, ja Verlegungen der Lichtungen geführt hat. In mehreren solchen kleinen Arterien kann man Anfänge der Auflösung bzw. der Histolyse der Grundsubstanz beobachten: sie wird grobkörnig, es treten in ihr Fetttröpfchen und Streifen einer fibrinoiden Substanz zutage (Abb. 3); große, gequollene, anscheinend gereizte Bindegewebszellen zeigen sich im Bereich solcher Intimabezirke. In den Arteriolen fällt die Verbreiterung der Intima dieser Art weniger ins Auge, dagegen findet man hier nicht selten Fibrinoidablagerungen, die sich oft nur auf die Intima beschränken;

gelegentlich sieht man aber auch stärkere fibrinoide Durchtränkung aller Wandschichten mit Auftreibung des Gefäßumfanges. Im Nierenparenchym selbst findet man ausgebreitete atrophische Bezirke mit zusammengefallenen Kanälchen, die von niedrigen Zellen ausgekleidet sind und nur kleine Lichtungen aufweisen; Glomeruli näher zusammengedrängt und verkleinert, ihr Capillargerüst gut sichtbar, Capillarschlingen meistens gut durchblutet. Keine Zeichen von vorhandenen oder überstandenen entzündlichen Glomerulusveränderungen.

Die geschilderten Verbreiterungen der Intima kleiner Arterien finden sich außer in der Niere noch im Pankreas, in den Gefäßen der Submucosa des Magens, der

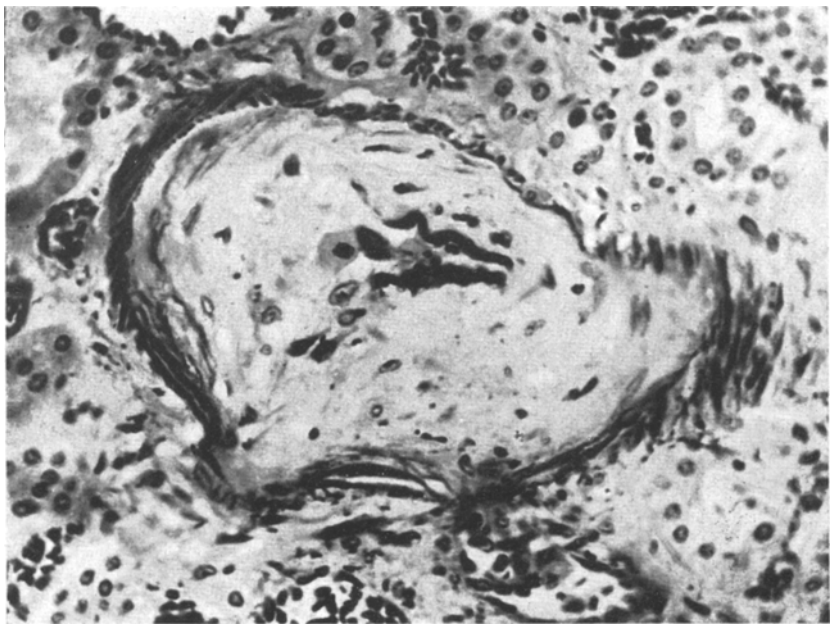


Abb. 3. Starke Quellung der Intima infolge Vermehrung der nicht differenzierten Grundsubstanz; beginnende Auflösung der letzteren mit Ausfällung des Fibrinoids (schwarze Streifen in der Nähe der eingeengten Gefäßlichtung). Aus dem Fall der eigenartigen Arteriosklerose mit Nierenschrumpfung (5. Fall, Elastica-H.E., 300mal).

Aderhaut des Auges, sowie vereinzelt auch in den übrigen Organen. Große Ähnlichkeit mit den Läsionen der kleinen Arterien weisen die Veränderungen der großen Arterienstämme auf. Die Untersuchung der knorpelartigen Intimapolster der Aorta und ihrer oben erwähnten Äste ergibt, daß auch hier die Verbreiterung der Intima in der Hauptsache Folge der starken Vermehrung einer wenig differenzierten Grundsubstanz ist; diese Grundsubstanz ist besonders in den zur Lichtung gelegenen und vorquellenden Teilen der Polster arm an elastischen und kollagenen Fasern. Nur in tiefer gelegenen Schichten der Intima stößt man auf Lipoidablagerungen. Die näher zur Gefäßlichtung gelegenen Schichten der Polster weisen so gut wie keine Fettsubstanzen auf. Eine weitere Ähnlichkeit mit den Veränderungen der kleinen Arterien besteht darin, daß man auch in diesen Intimapolstern gelegentlich eine Auflösung der Grundsubstanz mit Ausfällung von Fibrinoid antrifft. Fibrinoid tritt dabei in Form von etwa zirkulär zur Lichtung gelegener Streifen zutage. Die

Media zeigt in größeren Gefäßen keine pathologischen Veränderungen von Bedeutung.

Wie aus den auszugsweise angeführten Fällen ersichtlich ist, ist unser Beobachtungsgut nicht ganz einheitlich. Dem Fall (Nr. 4) mit mannigfaltigen Gefäßveränderungen, die sich auch im klinischen Bild ausgewirkt haben, stehen andere Beobachtungen gegenüber, wo die in Frage kommenden Gefäßveränderungen sich nur auf bestimmte Organe beschränkten. Es muß hier ausdrücklich betont werden, daß die fibronoiden Veränderungen der Gefäße in den Nieren selbst nur an vereinzelten Arteriolen auftraten und im Vergleich mit den für chronische Glomerulonephritis typischen Veränderungen des Nierenparenchyms weit im Hintergrund des mikroskopischen Bildes standen. Wir können daher in solchen Fällen das Vorliegen einer malignen Nephrosklerose mit Sicherheit ausschließen. Fall 4 verlangt zu seiner Deutung eine ausführlichere Stellungnahme. Viele Gefäßveränderungen dieses Falles entsprechen — ihrem morphologischen Bilde nach — vollkommen den Gefäßschädigungen bei Periarteriitis nodosa. Daraus ergibt sich naturgemäß die Frage: Liegt hier ein Fall von Periarteriitis nodosa mit dem typischen Bild einer chronischen Glomerulonephritis vor oder eine chronische Glomerulonephritis mit der Periarteriitis nodosa morphologisch gleichen Gefäßveränderungen? Im Lichte der gegenwärtigen Kenntnisse stellt die Periarteriitis nodosa eine allgemeine infektiös-toxische Erkrankung mit einer besonderen, für diese Erkrankung charakteristischen Art der Gefäßveränderung dar. Diese besondere Art der Gefäßschädigung ist aber für diese Erkrankung nicht streng spezifisch. Durch die eingehenden Untersuchungen von *Fahr*, *Schürmann* und *Mac Mahon* wurde klargelegt, daß auch bei maligner Nephrosklerose morphologisch gleiche Gefäßveränderungen zustande kommen, und daß grundsätzlich zwischen den Gefäßschädigungen beider Krankheiten kein Unterschied besteht. *Fahr* betont zwar, daß die Periarteriitis nodosa sich gewöhnlich in den größeren und mittleren Gefäßen lokalisiert, im Gegensatz zur malignen Nephrosklerose, bei welcher es die kleinen Arterien und Arteriolen sind, die identische Schädigungen aufweisen. Durch die Gleichheit der Gefäßveränderungen wird die Vorstellung genährt, daß in ihrer Entstehung bei diesen beiden Krankheitsformen verwandte Einflüsse im Spiele sind. Die morphologische Identität der Gefäßschädigungen allein wird aber kaum jemand veranlassen, beide nosologischen Formen als etwas Gleiches zu betrachten. Andere Beobachtungen — zwar bis jetzt noch vereinzelte — weisen darauf hin, daß sogar bei einigen Krankheiten, die in enger Beziehung zu den endokrinen Störungen stehen, z. B. bei Sklerodermie, auch der Periarteriitis nodosa vollkommen gleiche Gefäßveränderungen auftreten können (*Masugi* und *Jä-Shu*).

Demnach dürfte man die Gefäßveränderungen vom Typ der Periarteriitis nodosa nur als eine Art der Gefäßschädigung ansehen, die verschiedenen, oft aber ihrem Wesen nach verwandten Krankheitsformen gemeinsam ist. Das Vorliegen der Gefäßveränderungen vom Typ der Periarteriitis nodosa allein rechtfertigt noch nicht die Diagnosestellung einer Periarteriitis nodosa als einer allgemeinen Erkrankung im gewöhnlichen Sinne dieses Begriffes.

Was diesen eigenen Fall anbetrifft, so müssen wir noch einmal hervorheben, daß er klinisch vollständig dem Bilde einer typischen Glomerulonephritis entsprach. Bezeichnend ist es auch, daß die Erkrankung während der ganzen Dauer der klinischen Beobachtung mit normaler Temperatur verlief; auch andere Anzeichen einer infektiösen Erkrankung im gewöhnlichen Sinne des Wortes waren nicht vorhanden. Das anatomische und feingewebliche Bild der Niere war — unserer Meinung nach — eindeutig genug und rief keinen Zweifel hervor. Alles zusammen veranlaßt uns diesen Fall als eine chronische Glomerulonephritis und nicht als gewöhnliche Periarteriitis nodosa zu deuten.

Ein weiteres Interesse verleiht dem Fall das Vorliegen von multiplen Pankreasnekrosen, eine Veränderung, die gewöhnlich als Fleckpankreas bezeichnet wird. Diese höchst seltene Veränderung der Bauchspeicheldrüse wurde bis jetzt nur in vereinzelten Fällen beschrieben. *G. Gruber* konnte z. B. im Jahre 1929 aus der gesamten Literatur nur 5 Fälle von Fleckpankreas anführen, über je einen weiteren Fall berichten *Schürmann* und *MacMahon* und *Scheidegger*. In den meisten Fällen lagen entweder eine maligne Nephrosklerose oder nicht näher charakterisierte Schrumpfnieren vor.

Der zuletzt angeführte 5. Fall stellt eine eigenartige Erkrankung des Gefäßsystems dar, die, nach den anamnestischen Angaben zu urteilen, im Anschluß an eine starke Abkühlung entstanden ist, zuerst anscheinend das Bild einer akuten Glomerulonephritis darbot, im späteren Verlauf aber klinisch mehr als eine primäre vasculäre Nierenschrumpfung erschien, die mit hohem Blutdruck und mit erst zuletzt eingetretener urämischer Toxikose verlief. Anatomisch handelt es sich um eine eigenartige Erkrankung der großen und kleinen Arterien, vor allem der Aorta und den kleinen Nierenarterien mit vasculär bedingter Nierenschrumpfung. Eine gewisse Ähnlichkeit haben diese Gefäßläsionen mit den von *Jäger* mitgeteilten Fällen von Thrombangitis obliterans. Für die Fragen, die in dieser Arbeit aufgeworfen sind, ist der angeführte Fall insofern von Bedeutung, als hier die Beziehungen der Fibrinoidablagerungen zu den anderen Arterienveränderungen, z. B. zur Vermehrung der Intimagrundsubstanz, besonders anschaulich hervortreten. Weiterhin dürfte dieser Fall einen gewissen Beitrag für das Verständnis der Entstehung einiger Formen der Arteriosklerose größerer Arterienstämme

darstellen. Es würde zu weit führen, auf diese Frage hier einzugehen; wir beschränken uns darum auf folgende zusammenfassende Bemerkungen. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine weitgehende Ähnlichkeit der Intimaveränderungen der kleinen und großen Arterien; was die kleinen Arterien anbelangt, so ist es an Hand des mikroskopischen Bildes zu vermuten, daß es vor allem die Eiweißstoffe sind, deren Durchsickerung in die Gefäßwand zu den hochgradigen Intimaverdickungen geführt hat. Es ist daher naheliegend, auch die Verquellungen der Aortenintima, die mikroskopisch das gleiche Bild darbieten, ebenfalls durch die Vermehrung der nicht differenzierten Grundsubstanz, durch die Anhäufung der Eiweißstoffe zu erklären und nicht auf primäre Lipoidose der Intima zurückzuführen; die Ablagerungen der Lipoide nehmen ja in der Gesamtheit der Veränderungen dieses Falles nur eine untergeordnete Stellung ein. Wir wollen damit auf keine Weise die Rolle der Lipoidose in der Genese sonstiger Fälle der Arteriosklerose leugnen oder unterschätzen. Es ist aber für die Entwicklung der niedergelegten Vorstellungen von Bedeutung, daß es sowohl die Fett- als auch die Eiweißstoffe sein können, die bei bestimmten Voraussetzungen — bei bestimmter Art der Gefäßwandschädigung — getrennt oder gleichzeitig die Gefäßwand durchtränken und damit zur Ausbildung verschiedenartiger Läsionen beitragen können.

Auf Grund des untersuchten Materials dürfen wir also die Behauptung aufstellen, daß in einem gewissen Prozentsatz von Fällen der chronischen Glomerulonephritis bestimmte Gefäßregionen solche Veränderungen aufweisen, die bis jetzt überwiegend bei anderen Erkrankungen bekannt waren und vor allem bei maligner Nephrosklerose einen ständigen Bestandteil des anatomischen Krankheitsbildes darstellen. Es bedarf natürlich weiterer eingehender Untersuchungen, um die Gesetzmäßigkeit dieser Erscheinung am Gefäßsystem bei chronischer Glomerulonephritis nachzuprüfen und um festzustellen, welche Formen dieser Erkrankung mehr zur Entwicklung solcher Arterienveränderungen neigen. Die Ablagerung des Fibrinoids müssen wir scharf von der Hyalinose der Arteriolen trennen, einer Veränderung, deren Ausbreitung und Intensität in verschiedenen Organen bei Krankheiten mit erhöhtem Blutdruck mehrmals untersucht wurde (*Fahr, M. Hesse, Scriba, Moritz* und *Old* u. a.). Daß es sich bei den von uns festgestellten Gefäßläsionen um einen ganz anderen pathologischen Prozeß handelt, geht schon daraus hervor, daß wir gerade in der Milz, wo gewöhnlich die stärksten Grade der Hyalinose vorkommen, nur in einem Fall (Nr. 3) Fibrinoidablagerungen in den Arteriolen finden konnten.

Es ergibt sich nun die Frage, welche Bedeutung wir diesen Gefäßschädigungen beimessen dürfen und welchen Faktoren eine entscheidende

Rolle in ihrer Entstehung zugesprochen werden muß. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß die Feststellung der genannten Veränderungen nicht nur unsere Vorstellungen über die Geschehnisse am Gefäßsystem bei chronischer Glomerulonephritis zu erweitern vermag, sondern auch gewisse Rückschlüsse auf die Entstehung ähnlicher Veränderungen auch bei anderen Krankheitsformen geben kann. Der Vergleich der bei der chronischen Glomerulonephritis vorkommenden Gefäßschädigungen mit den bei anderen Krankheitsformen im Gefäßsystem entstehenden ähnlichen Prozessen drängt sich von selbst auf und erscheint uns für die Aufklärung einiger kausal-genetischer Momente von nicht geringer Bedeutung.

Wenn wir nun auf die verwickelte Frage nach der Entstehung der Gefäßveränderungen bei der chronischen Glomerulonephritis eingehen, so müssen wir uns vergegenwärtigen, daß im Verlauf dieser Erkrankung die Gefäßwand von mehreren Faktoren beeinflußt werden kann. Es sind hier nur die wichtigsten von den zur Zeit schon bekannten zu nennen: die Erhöhung des Blutdrucks (Erhöhung des Gefäßwandtonus), verschiedene Veränderungen des Blutes, die in der Anhäufung einiger Stoffwechselprodukte zutage treten, Erhöhung des Cholesterinspiegels; auch Veränderungen in der Reaktionslage des Organismus sind nicht außer acht zu lassen.

Es kann wohl als allgemein anerkannt gelten, daß für die formale Genese mehrerer pathologischer Prozesse im Gefäßsystem die gegenseitigen intimen Beziehungen des durchströmenden Blutes und des Gefäßendothels von ausschlaggebender Bedeutung sind. Die Veränderungen dieser Beziehungen zwischen Blut und Gefäßendothel und sich daraus ergebende Permeabilitätsstörungen sind für Art und Entwicklungsgang der pathologischen Prozesse am Gefäß weitgehend maßgebend.

Durch die Untersuchungen von *Schürmann* und *MacMahon* ist die Bedeutung dieses Prinzips für das Gebiet der Gefäßpathologie auf besonders anschauliche Weise dargestellt. Der Begriff der Dysorie *(Schürmann* und *MacMahon)* muß als ein wohlgelungener Versuch angesprochen werden, unsere jetzigen Kenntnisse und Vorstellungen auf dem Gebiet der Gefäßpathologie zusammenzufassen und in ein übersichtliches Schema zu ordnen. Zweifellos stellt er eine ertragreiche Arbeitshypothese dar, die uns die Orientierung unter den mannigfaltigen arteriellen Veränderungen bedeutend erleichtert und vor allem viel dazu beiträgt, die verwandtschaftlichen Beziehungen verschiedener Gefäßveränderungen festzustellen. Wir müssen uns aber darüber klar sein, daß dieses Prinzip nur die formale Genese der Gefäßveränderungen betrifft, und daß die Ursachen verschiedener Gefäßschädigungen damit allein keineswegs geklärt werden.

Wenn wir nun, vom Prinzip der Dysorie ausgehend, unser Beobachtungsgut betrachten, so können wir auch in einigen unserer Fälle engere Beziehungen der fibrinoiden Gefäßveränderungen zu manchen anderen pathologischen Prozessen verfolgen. Bei Durchmusterung zahlreicher kleiner Arterien und Arteriolen verschiedener Fälle kommt man leicht zur Überzeugung, daß das Auftreten von fibrinoiden Substanzen sehr oft mit anderen gleichzeitig in Entwicklung begriffenen pathologischen Prozessen kombiniert ist. In dieser Hinsicht ist der Fall 5 besonders aufschlußreich. Als wichtigste und ihren Folgen nach als schwerste Veränderung arterieller Gefäße darf wohl in diesem Fall die starke Vermehrung der nicht differenzierten Intimagrundsubstanz angesprochen werden; diese Vermehrung der Grundsubstanz führte zu einer starken Quellung und Verbreiterung der Intima, die eine folgenschwere Einengung der Lichtung mit sich brachte. In einigen kleinen Arterien stellte sich dabei streckenweise Histolyse ein, die mit einem Auftreten von Fettsubstanzen und fibrinoiden Eiweißstoffen in der aufgelockerten Intima einherging. In den anderen kleinen Arterien und Arteriolen konnte man Streifen und Züge fibrinoider Substanz in einer stark verdickten Intima sehen, die aber keine sonstigen destruktiven oder infiltrativen Veränderungen aufwies. Es ist naheliegend, die Entstehung der Histolyse und die Ausfällung von fibrinähnlichen Eiweißsubstanzen auf die starke und vielleicht rasch eintretende Intimaquellung zurückzuführen, die naturgemäß eine Ernährungsstörung mit sich bringt. In anderen Gefäßen wird das Fibrinoid „primär" in die Wand abgelagert und tritt dabei als ein mehr oder weniger zirkulär umgreifender, zwischen Endothel und Media gelegener Streifen zutage. Nicht selten ergreift aber die fibrinoide Durchtränkung die gesamte Gefäßwand und geht auf das umliegende Gewebe über. Solch einer schweren Destruktion der Gefäßwand schließen sich früher oder später reaktive Vorgänge in der Umgebung an, die verschiedene Entfaltung zeigen, aber auch, besonders in unseren Fällen von chronischer Glomerulonephritis, vollkommen ausfallen können. Für den Grad der Gewebsreaktion der Umgebung ist nicht nur die Reaktionsfähigkeit des umliegenden Gewebes maßgebend (die naturgemäß je nach dem Zustand des Organismus verschieden ausfallen wird); wir schließen uns vollkommen der Meinung von *Masugi* und *Jä-Shu* an, die der Ansicht sind, die Intensität der reaktiven Vorgänge sei vor allem durch die jeweilige Zusammensetzung des Fibrinoids bedingt. *Masugi* und *Jä-Shu* haben unseres Erachtens recht, indem sie behaupten, daß die Substanz, die wir als „Fibrinoid" bezeichnen, in Wirklichkeit eine Gruppe von Eiweißsubstanzen sei, die ihrer Entstehungsweise und ihrer chemischen Zusammensetzung nach verschieden sein können. Ihnen allen sind nur bestimmte färberische Eigenschaften gemeinsam, die auf der Dichte der betreffenden Stoffe beruhen dürften. Leider sind die gegenwärtigen

histologischen Untersuchungsmethoden zu wenig ergiebig, um eine Differenzierung der fibrinoiden Stoffe vornehmen zu können. Unter dem Mikroskop erscheint diese Eiweißsubstanz manchmal homogen, manchmal körnigbalkig; manche Verschiedenheiten in der Gestalt dieses Stoffes sind wohl auf wechselnde Gerinnungsverhältnisse zurückzuführen und können nicht als Zeichen ungleicher chemischer Zusammensetzung gewertet werden. Auf Besonderheiten der chemischen Eigenschaften dürfte vielleicht der verschiedene Fettgehalt des Fibrinoids hinweisen.

Das Auftreten von spaltförmigen Räumen im Fibrinoid, die wir gelegentlich beobachtet haben und die auf das Vorliegen von krystallinischen Zerfallsprodukten zurückzuführen sind, könnten ebenfalls als Hinweise für die jeweiligen Eigentümlichkeiten dieses Stoffes gedeutet werden.

Wie schon oben angeführt, waren die reaktiven Veränderungen in der Umgebung der beschädigten Gefäße in der Mehrzahl der untersuchten Fälle sehr gering oder gar nicht entwickelt. Wenn die Ablagerung des Fibrinoids sich nur auf die Intima beschränkt, so läßt sich das noch einigermaßen dadurch erklären, daß die in der Gefäßwand auftretende Substanz ihre Eigenschaft als entzündlicher Reiz rasch verliert und damit zunächst keine weiteren reaktiven Veränderungen in der Umgebung auslösen kann. Wie kann man aber das Ausbleiben der reaktiven Veränderungen in der Umgebung erklären, wenn die fibrinoide Durchtränkung sich auf die gesamte Arterienwand ausdehnt? Man könnte zuerst annehmen, es handle sich hier um Prozesse, die kurz vor dem Tode eingeleitet werden, und daher die Reaktion auf die entstandenen Schäden nicht zu erwarten ist, da sie aus Zeitmangel nicht zur Ausbildung kommt.

Daß es sich dabei um nicht ganz frische Prozesse handelt, erkennt man daran, daß in solchen beschädigten Gefäßabschnitten schon zur Zeit der Beobachtung Xanthomzellen aufgetreten sind, die sicher eine gewisse Zeit zu ihrer Entwicklung voraussetzen, eine Zeit, die wohl auch für die Entfaltung einer entzündlichen Reaktion im gewöhnlichen Sinne des Wortes ausreichen dürfte. Wenn man nun solche kleinen Arterien und Arteriolen betrachtet, so bekommt man den Eindruck einer mangelnden Reaktionsfähigkeit der Gefäßwand, die eine schwere Schädigung erleidet, von Blutbestandteilen durchtränkt wird und sich nunmehr, ihrer Funktion nicht gewachsen, ausdehnt. Das Ausbleiben jeglicher Reaktion von Bedeutung des umliegenden Gewebes unterstreicht das Bild der schweren Affektion der Gefäßwand. Obwohl sich hier eine Analogie mit den hyperergischen Arterienschäden aufdrängt, deutet doch das ganze histologische Bild solcher Veränderungen mehr auf die mangelnde Reaktionsfähigkeit der Gefäßwand und des anliegenden Gewebes hin. Auf diese Frage kommen wir noch einmal zurück.

Die erwähnten Xanthomzellen entwickeln sich aller Wahrscheinlichkeit nach aus der sog. subendothelialen Schicht, die nach *Schelkunoff* eine unter dem Endothel der kleinen Arterien gelegene Zellreihe darstellt und als eine Keimschicht der Intima von ihm aufgefaßt wird. Bemerkenswert erscheint uns, daß diese Xanthomzellen anscheinend auch unabhängig vom Auftreten des Fibrinoids in der Gefäßwand entstehen können. So fanden wir solche Zellen in den von Fibrinoid freien Gefäßabschnitten sowie in unseren Nephritisfällen, als auch bei maligner Nephrosklerose in den kleinen Arterien und Arteriolen des Pankreas, in der Aderhaut des Auges, in den Gefäßen des Gehirns und der weichen Hirnhaut. Man sieht diese Xanthomzellen in der Intima solcher Gefäße vereinzelt oder gruppenweise angeordnet liegen; manchmal sind sie zirkulär um die Gefäßlichtung gelagert, die dabei eine Einengung erfährt, oder überhaupt verschlossen wird. Nun ergibt sich die Frage, ob diese Zellen nur eine Folge der abgeklungenen Resorptionserscheinungen sind, oder ob sie wirklich unabhängig vom Fibrinoid, sozusagen „primär" in der Gefäßwand entstehen können. Letzteres erscheint auf den ersten Blick wenig wahrscheinlich. Es muß aber in Betracht gezogen werden, daß bei der chronischen Glomerulonephritis der Cholesterinspiegel des Blutes oft bedeutend erhöht ist, was zusammen mit veränderter Permeabilität des Endothels die Voraussetzungen zu einer Lipoidose der Arterienintima schaffen dürfte. Da uns nur in einigen unserer Fälle die Cholesterinwerte des Blutes zur Verfügung standen, müssen wir diese Frage leider dahingestellt sein lassen.

Wenn auch die Cholesterinämie beim Zustandekommen solcher Gefäßveränderungen mit verantwortlich gemacht werden darf, so ist es zur Zeit nicht möglich, ihre wirkliche Rolle richtig einzuschätzen. Auf Grund der morphologischen Analyse erscheint es doch näherliegend, die Lipoidose kleiner Arterien und Arteriolen auf dieselbe Ursache zurückzuführen, die auch andere, gleichzeitig auftretende Gefäßwandschädigungen durch die Permeabilitätsstörung bewerkstelligt. Es beruht wohl auf keinen Zufall, daß eine Lipoidose stärkeren Grades eben in solchen Fällen von chronischer Glomerulonephritis vorhanden zu sein pflegt, die auch andere mannigfaltige Arterienschädigungen aufweisen (Vermehrung der Intimagrundsubstanz, Fibrinoidablagerungen u. a.). Die Lipoidose der kleinen Arterien und Arteriolen erscheint somit als eine Teilerscheinung allgemeiner Durchlässigkeitsstörung des Endothels, die sich aber lokal verschiedenartig auswirkt.

Wenn wir uns nun zum Schluß der Frage nach den Ursachen der besprochenen Veränderungen zuwenden, so müssen wir uns zuerst klar darüber werden, in welchem Maße der erhöhte Blutdruck bei der Entstehung dieser Gefäßschädigungen beteiligt ist. Damit müssen wir auf ein Problem eingehen, das im Laufe der letzten Jahrzehnte von

zahlreichen Forschern erörtert wurde und bis jetzt noch seiner endgültigen Lösung harrt. In der Frage über die Rolle des Blutdrucks bei der Entstehung der Arterienveränderungen neigen wir uns den Vorstellungen zu, die *Fahr* in mehreren Arbeiten entwickelt hat. Es sei hier nur auf seine zuletzt veröffentlichten Erörterungen hingewiesen[1]. Betrachten wir unser Material, so ergibt sich, daß der erhöhte Blutdruck — der erhöhte Tonus der Arterien- und Arteriolenwand — ja in allen unseren Fällen vorhanden war. An Hand der oben angeführten Fälle ist aber leicht zu ersehen, wie mannigfaltig die Gefäßveränderungen ausfallen, wie verschieden sie ausgebreitet sein können. Ein direktes Verhältnis zur Höhe oder zur Dauer des Blutdrucks ist dabei nicht nachzuweisen. Auch formalgenetisch ist es nicht leicht, die ganze Mannigfaltigkeit der Arterienveränderungen auf den erhöhten Gefäßwandtonus zu beziehen. Wenn in der Entstehung von hypertrophischen Erscheinungen die Rolle der erhöhten Funktion ohne weiteres klar erscheint, so ist die Bedeutung desselben Umstandes für die Auslösung anderer pathologischer Prozesse, wie Fibrinoidablagerungen, Lipoidose, Vermehrung der Intimagrundsubstanz nicht so eindeutig und wird erst bei bestimmten — ebenfalls hypothetischen Voraussetzungen glaubhaft. So dürfte man annehmen, die Erhöhung des Arterientonus bringe andere Bedingungen für Zu- und Abfuhr von Stoffwechselprodukten mit sich und schaffe dadurch die Voraussetzungen für die Einleitung anderer pathologischer Prozesse. Es ist aber allgemein bekannt, daß bei der überwiegenden Mehrzahl von Personen, die jahrelang an essentieller Hypertonie leiden und schließlich infolge Gehirnblutung oder Kreislaufdekompensation sterben, solche Veränderungen kleiner Arterien und Arteriolen sich nicht nachweisen lassen. Auch die experimentellen Tatsachen *(Goldblatt)* haben klargelegt, daß die Blutdruckerhöhung allein die destruktiven Gefäßveränderungen nicht bewerkstelligen kann, und daß es erst der Niereninsuffizienz bedarf, um solche Veränderungen experimentell zu erzeugen. Alleinstehend sind in dieser Hinsicht die interessanten Experimente von *Wilson* und *Byrom*, die an Ratten ausgeführt worden sind. Bei Ratten nämlich genügt es schon, nur eine Nierenarterie einzuengen, um eine lang dauernde Hypertonie zu erzeugen. Bei hochgradiger Hypertonie entstehen bei Ratten schwere Gefäßschäden, die dem Bilde der Gefäßveränderungen bei maligner Nephrosklerose gleichen dürften. Da die andere Niere dabei in ihrer Funktion offenbar nicht gestört wird, kommt es bei solchen Versuchen nicht zu einer Niereninsuffizienz, die bei den sonstigen Experimenten für die Erklärung des Auftretens von Gefäßveränderungen immer mit in Betracht gezogen werden muß. Auch aus der Menschenpathologie sind durch *Fahr* u. a. Beispiele von Drosselung

[1] *Fahr:* Klin. Wschr. **1939**. — Dtsch. Arch. klin. Med. **1942** und **1943**.

einer Niere bekanntgeworden, die durch arteriosklerotische Polster der Nierenarterie zustande gekommen war. In der anderen Niere entwickelte sich dabei eine maligne Nephrosklerose. Demgegenüber aber führt *Fahr* auch solche Fälle an, wo bei einwandfreier längerer Drosselung einer Niere keine wesentlichen Gefäßveränderungen in der anderen Niere festgestellt werden konnten. Das deutet nach ihm darauf hin, daß es beim schon vorhandenen Hochdruck noch besonderer toxischer Einflüsse bedarf, um schwere Gefäßwandschädigungen der anderen Niere hervorzurufen.

Wenn es aber bei der Entstehung solcher Gefäßveränderungen beim Menschen nur auf die Blutdrucksteigerung allein ankäme, so müßten wir diese Arterienschädigungen viel häufiger zu sehen bekommen. Sie treten aber beim Menschen nur bei solchen Formen der essentiellen Hypertonie auf, die mit Nierenveränderungen einhergehen, die zum Schluß einen Umschlag in eine ihrem Wesen nach neue Form erleiden. Man darf nicht vergessen, daß der Hochdruck nur eine Funktion anderer, für uns bisher größtenteils im Dunkel bleibender Faktoren darstellt. Es scheint daher richtiger, das Wesen eines solchen Umschlages nicht in einer quantitativen Steigerung dieses Symptoms (des Blutdrucks) allein zu sehen, sondern im komplizierten Zusammenspiel der Faktoren zu suchen, die für die Auslösung der Hochdruckkrankheit verantwortlich sind. Bei chronischer Glomerulonephritis entstehen schwere Arterien- und Arteriolenschädigungen ebenfalls überwiegend in der Endphase der Erkrankung, nicht selten bei nachlassendem Blutdruck und in der Zeit, wo sich zahlreiche neue Störungen hinzugesellen, die auch für den Zustand der Gefäßwand von Bedeutung sein können.

Die Rolle des Hochdrucks in der Entstehung der oben besprochenen Gefäßveränderungen würden wir demnach folgendermaßen zusammenfassen. Obwohl einige Experimente darauf hinweisen, daß bei bestimmten Voraussetzungen der gesteigerte Blutdruck allein schwere Gefäßwandschäden zu erzeugen vermag, scheint uns auf Grund der oben angeführten und einiger noch folgenden Erwägungen richtiger, die Bedeutung des Hochdrucks auf die Rolle eines prädisponierenden Faktors zu beschränken. Durch den erhöhten Tonus wird die Gefäßwand für die Einwirkung verschiedener Faktoren vorbereitet, die im Verlauf der Krankheiten mit Blutdrucksteigerung zur Geltung kommen können. Daher finden verschiedene schädigende Faktoren ihre Auswirkung vor allem in dem Abschnitt des Arteriensystems, der sich im Zustand stärkerer funktioneller Überlastung befindet, d. h. im Gebiet der kleinen Arterien und Arteriolen. Die Bedeutung des Hochdrucks dürften wir also auf die Rolle des Faktors beschränken, der in den meisten Fällen nur für die Lokalisation der pathologischen Prozesse im bestimmten Abschnitt des Gefäßsystems verantwortlich zu machen ist.

Welcher Art sind nun diese gefäßschädigenden Momente, die bei den Krankheiten mit erhöhtem Blutdruck Arterien- und Arteriolenveränderungen auslösen? Oben wurde schon auf eine gewisse Ähnlichkeit mancher Gefäßveränderungen, die wir in unseren Fällen beobachtet haben, mit hyperergischen Arterienaffektionen hingewiesen. In einem Fall ist diese Ähnlichkeit sehr groß, in anderen deutet oft das ganze Aussehen der betroffenen Gefäßabschnitte und des umliegenden Gewebes mehr auf die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Arterienwand, auf ihre mangelnde Reaktionsfähigkeit hin. Im großen ganzen gesehen, dürften wir doch fast alle diese Veränderungen – ihrer Morphologie nach – in die Gruppe der rheumatischen Erkrankungen der Arterien im Sinne *Rössles* einreihen. Es muß aber dabei im Auge behalten werden, daß die schweren Gefäßaffektionen genau so gut auch bei Normergie beobachtet werden können, falls die Gefäßwand schweren toxischen Einwirkungen ausgesetzt wird. Demnach dürfen wir zwar auf Grund der morphologischen Merkmale die allergische Natur der Arterienschädigungen vermuten, der Beweis dafür kann aber erst an Hand einer grundlegenden Klarlegung der Pathogenese des betreffenden Falles erbracht werden. Wenn wir die gegenwärtigen Vorstellungen über die Pathogenese der Glomerulonephritis in Betracht ziehen, so könnte uns die Beteiligung der allergischen Phänomene auch in der Entwicklung der Gefäßveränderungen bei dieser Erkrankung glaubhaft erscheinen. Leider verfügen wir aber über keine sicheren weder direkten noch indirekten experimentellen oder klinischen Angaben über den Zustand der Empfindlichkeit des menschlichen Körpers im Endstadium der chronisch gewordenen Glomerulonephritis bei schon entstandener Schrumpfung, also zur Zeit des Auftretens der in Frage stehenden Arterienveränderungen. In unserem Beobachtungsgut haben wir auch jegliche chronischen Entzündungsherde vermißt (mit Ausnahme des 3. Falles), die gegebenenfalls als Quelle der Sensibilisation gedeutet werden könnten. Bemerkenswert ist in dieser Beziehung auch der klinische Verlauf unserer Fälle. Gerade die Fälle mit schwersten und ausgebreitetsten Gefäßwandschädigungen wiesen in den letzten 1—2 Monaten vor dem Tode keine Temperaturerhöhung und nur manchmal geringe Leukocytose (Fall 4) auf. Damit unterscheiden sich unsere Fälle grundsätzlich von den Erkrankungen des Gefäßsystems, in deren Verlauf infektiös-allergische Phänomene deutlich in Erscheinung treten, und die in die Gruppe der Periarteriitis nodosa fallen.

Die allergische Natur der von uns beobachteten Gefäßveränderungen läßt sich also nicht eindeutig nachweisen. Aber auch mit der Annahme einer allergischen Genese solcher Gefäßaffektionen wird die Entstehung dieser Veränderungen nicht recht geklärt, vielmehr wird das gestellte Problem in eine andere Ebene verschoben. Vor allem bleibt auch dann

offen, welcher Art die auslösenden Faktoren sind, und warum solche Prozesse am Gefäßsystem erst im Endstadium der Erkrankung zutage treten. Man dürfte dabei zwar an parallergische Phänomene denken, indem man annimmt, daß beim Vorliegen einer Sensibilisierung des Körpers neue, erst zum Schluß der Krankheit auftretende schädigende Einflüsse solche pathologischen Prozesse in Arterienwänden auslösen können. Es ist ja allgemein bekannt, daß im Endstadium der Glomerulonephritis schwere Störungen des Stoffwechsels auftreten, die mit Ansammlung verschiedenster Stoffwechselprodukte im Blute vor sich gehen. Daß diese oft den Charakter eines entzündlichen Reizes haben, geht aus bekannten klinischen und anatomischen Tatsachen hervor. Es sei hier nur an die urämische Perikarditis, urämische Entzündungen des Magen-Darmtractus und die urämische Dermatitis erinnert. Daß dabei die Permeabilitätsstörungen des Endothels, direkt oder indirekt bedingt durch die urämische Toxikose, im Spiele sind, liegt auf der Hand. Ein Vergleich aller dieser entzündlichen, mit Fibrinausschwitzung einhergehenden Prozesse mit Fibrinoidablagerungen in den kleinen Arterien und Arteriolen drängt sich von selbst auf.

Demnach müssen unseres Erachtens diese toxischen Einflüsse in den Vordergrund gestellt werden. Mit der weiteren Erforschung der komplizierten biochemischen Prozesse, die die Grundlage des urämischen Zustandes bilden, wird es sich wohl klären, welche Stoffwechselprodukte beim Zustandekommen der Toxikose die wichtigste Rolle spielen, und welche von ihnen in einem näheren Verhältnis zu den Gefäßwandschädigungen stehen. Bis dahin bleibt es selbstverständlich offen, ob für die Entstehung der Gefäßschäden eine vorhergehende Sensibilisierung vorausgesetzt werden muß, oder ob schon allein die in Frage kommenden Stoffwechselprodukte durch ihre Affinität zum Gefäßendothel solche Gefäßschädigungen hervorrufen können. Bei der Entwicklung wesensgleicher Affektionen der Arterienwand bei sog. malignen Formen der essentiellen Hypertonie (maligne Nephrosklerose) müßte man ebenfalls mehr an die Möglichkeit etwaiger toxischer Einflüsse denken.

Zusammenfassung.

Die systematische Untersuchung kleiner Arterien und Arteriolen in fast allen Organen und Geweben von 11 Fällen chronischer Glomerulonephritis ergab in 7 Fällen Fibrinoidablagerungen und Auftreten von Xanthomzellen im Arteriensystem des Pankreas, der Aderhaut des Auges und der Kapsel der Nebenniere. Auch in den kleinen Arterien und Arteriolen der Niere konnten solche Gefäßveränderungen vereinzelt beobachtet werden. In einem Fall von chronischer Glomerulonephritis fanden sich ausgebreitete Gefäßveränderungen vom Typ der Periarteriitis nodosa, die zahlreiche Nekrosen im Pankreas (Fleckpankreas), im Herz-

muskel sowie mehrere Magengeschwüre verursacht hatten. Zum Vergleich wurden 3 Fälle von maligner Nephrosklerose, 1 Fall von einer eigenartigen, dem Bilde der Thrombarteriitis obliterans ähnlichen Arteriosklerose, 1 Fall von stark ausgeprägter allgemeiner Arteriosklerose sowie 4 Fälle von essentieller Hypertonie untersucht. Die gewöhnlich an die Fibrinoidablagerungen gebundenen Xanthomzellen können auch in Abwesenheit des Fibrinoids selbständig in der Gefäßwand auftreten. Die Rolle der Hypercholesterinämie, die ein häufiges Ereignis bei der chronischen Glomerulonephritis darstellt, ist beim Zustandekommen solcher Lipoidose der kleinen Arterien noch unklar. Es ist eher anzunehmen, daß durch die veränderte Durchlässigkeit des Endothels gleichzeitig Eiweißstoffe und Lipoide in die Gefäßwand gelangen können. Auffallend war in den meisten Fällen chronischer Glomerulonephritis die schwache Ausbildung oder das Ausbleiben der reaktiven Veränderungen rings um die geschädigten Gefäße. Diese Tatsache wird als ein Hinweis auf die Schwere der Gewebsschädigung und die mangelnde Reaktionsfähigkeit des betreffenden Gewebes gedeutet. Es wird die Ansicht vertreten, daß unter den Sammelbegriff „Fibrinoid" ihrer Zusammensetzung und ihrer Entstehungsweise nach verschiedene Eiweißstoffe fallen.

Kausalgenetisch kommen für die bei der chronischen Glomerulonephritis beobachteten Gefäßveränderungen vor allem folgende Faktoren in Frage: der gesteigerte Blutdruck, die erworbene spezifische Überempfindlichkeit der Gefäßwand und toxische Einflüsse. Den toxischen Einflüssen wird die wichtigste Rolle zugesprochen. Der Blutdrucksteigerung wird die Bedeutung eines Faktors beigemessen, der die Lokalisation der Arterienveränderungen, ihre Entstehung in den Arterien von bestimmtem Kaliber begünstigt. Das Eingreifen der gefäßschädigenden Faktoren geschieht eben in den Arterien, die dabei funktionell am meisten beansprucht werden, die sich im Zustande der funktionellen Überbelastung befinden; und das sind bei der Blutdrucksteigerung die kleinen Arterien und Arteriolen. Eine Beziehung zu den allergischen Arterienveränderungen läßt sich trotz der großen äußeren Ähnlichkeit der beobachteten Gefäßschädigungen nicht beweisen.

Literatur.

Fahr, Th.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie; herausgeg. *Henke-Lubarsch*, Bd. 6, Teil 1 u. 2. 1925 u. 1934. — Klin. Wschr. **1939 II**, 1541. — Dtsch. med. Wschr. **1941 II**, 1223. — Dtsch. Arch. klin. Med. **191**, 52 (1943). — *Fahr, Th.* u. *F. Volhard:* Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, 473 (1942). — *Gerschanowitsch, L. J.:* Russ. Arch. path. Anat. u. path. Physiol. **3**, 30 (1937). — *Goldblatt, J.:* Exper. Med. (Am.) **67**, 809 (1938). — *Masugi* u. *Jä-Shu:* Virchows Arch. **302** (1938). — *Rössle, R.:* Virchows Arch. **271** (1929); **288** (1933); **291** (1933). — *Rywkind:* Russ. Arch. path. Anat. u. pathol. Physiol. **3**, 3 (1937). — *Scheidegger:* Schweiz. Z. Path. u. Bakt. **3** (1940). — *Schelkunow:* Russ. Arch. d. biol. Wiss. **37**, 609 (1935). — *Schürmann* u. *MacMahon:* Virchows Arch. **291** (1933). — *Wilson* u. *Byrom:* Ref. Zbl. Path. **73**, 35 (1939).

Aus dem Laboratorium an der Chirurgischen Klinik der Charité zu Berlin.

Über die Wirkung verschiedener Gaben von Testosteronpropionat auf den infantilen Rattenhoden.

Von

H. Zahler.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. Februar 1944.)

Die Behandlung der unter dem Erscheinungsbild des Hypogenitalismus verlaufenden Entwicklungsstörungen mit Zubereitungen aus männlicher Keimdrüse wird seit annähernd 2 Jahrzehnten geübt. Die Unzuverlässigkeit des Erfolges, die in dem durchweg niedrigen und zudem schwankenden Wirkstoffgehalt der ursprünglich zur Verwendung gelangenden Präparate begründet war, sowie theoretische Bedenken, die sich aus der tierexperimentell erwiesenen Tatsache der durch Hodenwirkstoffe verursachten Entwicklungshemmung der infantilen männlichen Keimdrüse herleiteten, haben diese Form der Behandlung des Hypogenitalismus zugunsten der Anwendung gonadotroper Hormone zurücktreten lassen.

Erst durch die Möglichkeit der sicheren und ausreichenden Dosierung der inzwischen dargestellten chemisch reinen männlichen Sexualhormone haben sich die auf diesem Gebiet erreichbaren Erfolge ausschöpfen lassen. Daß es dabei durch die Zufuhr von Androgen möglich ist, bei Hypogenitalen ebenso wie bei Kastraten die Entwicklung der sekundären Sexualmerkmale zu erzwingen, ist bei den pharmakodynamischen Eigenschaften der genannten Wirkstoffe selbstverständlich und als das Ergebnis einer substituierenden Wirkung am peripheren Erfolgsorgan im vorliegenden Zusammenhang nicht von Wichtigkeit. Wenn es dagegen gelingt, ein eunuchoides oder dysgenitales Zustandsbild so weitgehend zu beeinflussen, daß eine Angleichung des pathologischen Habitus an gesunde Altersgenossen erfolgt und eine regelrechte Entwicklung auf die *Dauer* sichergestellt wird, so ist ein so umfassendes Ergebnis nur durch eine Einwirkung auf die Geschlechtsdrüse selbst und durch eine tiefgreifende Beeinflussung des im endokrinen Drüsensystem verkörperten Regulationsmechanismus zu erklären. Tatsächlich beweist die bei den erwähnten Heilerfolgen unter Androgenzufuhr auftretende Vergrößerung und Reifung der Hoden, daß neben der substituierenden eine glanduläre Wirkung auf die Keimdrüse selbst besteht, eine Beobachtung, die uns den Weg zum Verständnis des klinischen Dauererfolgs weist.

Das Syndrom des Hypogenitalismus kann primär keimdrüsenbedingt auftreten (Eunuchoidismus) oder es entsteht auf Grund einer hypophysär-diencephalen Insuffizienz (Dystrophia adiposogenitalis). Die häufigen weniger ausgeprägten Formen, sowie ein großer Teil der unter die klinischen Begriffe des Infantilismus, Juvenilismus und der Pubertas retardata fallenden Kranken lassen sich in der Regel diesem Schema einordnen. Das Schrifttum über die erfolgreiche Behandlung der verschiedenen unter der Bezeichnung *Hypogenitalismus* zusammengefaßten Zustandsbilder ist umfangreich. Die Ergebnisse von *Kauders* (1928), *Webster* (1938), *Escamilla* und *Lisser* (1941) lassen nur eine substituierende Wirkung erkennen. Dagegen konnten *Moßkowsky* (1930), *Vest* und *Howard* (1938), *Schonfeldt* (1938) und *Junet* (1940) neben der Entwicklung der sekundären Geschlechtszeichen auch eine unter Umständen normale Ausmaße erreichende Vergrößerung der Hoden nachweisen; *Nobécourt* (1941) fand nach erfolgreicher Behandlung eines Hypogenitalismus reichlich Spermien im Ejaculat. Nur *Moricard* und *Bize* (1937) haben nach Androgenzufuhr eine Verkleinerung der Hoden beobachtet. Bei ausgesprochenem *Eunuchoidismus* haben *Kenyon* (1938), *Biskind*, *Escamilla* und *Lisser* (1941) nur die zu erwartenden Veränderungen im äußeren Habitus erreichen können; dagegen konnten *Vest* und *Howard* (1938) und *Villaret* c.s. (1938) über eine einwandfrei meßbare Vergrößerung der Hoden berichten. Ähnliche Beobachtungen (Wachstum der Keimdrüsen, endgültiger Übergang des Eunuchoids in normale Entwicklungsverhältnisse) stehen mir aus eigenem Erfahrungsgut zur Verfügung. Über einen Behandlungserfolg mit einsetzendem Hodenwachstum bei *Dystrophia adiposogenitalis* hat zuerst *v. Bergmann* (1936) berichtet. Besonders eindrucksvoll ist der von *Frimberger* (1942) beschriebene und mit überzeugenden Bildern belegte Fall einer vorher erfolglos mit gonadotropen Hormonen behandelten Dystrophia adiposogenitalis. Unter Einsetzen eines normalen Körperwachstums und Beseitigung des dysgenitalen Habitus einschließlich der psychischen Veränderungen erfolgte eine völlige Angleichung an gesunde Altersgenossen. Die hypoplastischen Hoden entwickelten sich gestaltlich und funktionell zur Norm. Ähnliche Erfolge finden sich in dem von mir beobachteten Krankengut. Die Aufzählung der zahlreichen Erfolgsberichte bei Behandlung des *Kryptorchismus* erübrigt sich, da der durch Androgenzufuhr erreichbare Descensus in der Regel als direkte pharmakodynamische Wirkung infolge des Wachstums des Samenstranges und des Scrotums erklärt werden kann. Auch die von *Markolous* (1936), *Vest* und *Howard* (1938), *Blériot* (1938) und *Grignon* (1938) erwähnte Vergrößerung der Hoden könnte als Folge der eingetretenen physiologischen Lagerung der Keimdrüse aufgefaßt werden. Allerdings spricht die bei kombinierter Anwendung von gonadotropen und androgenen Wirkstoffen gegenüber der alleinigen Anwendung des ersteren Hormons allein erreichbare stärkere Vergrößerung der Hoden (*Denk* 1935) gegen diese Auffassung. Besonders erwähnenswert ist, daß nach Androgenzufuhr bei *Kindern* vorzeitiges Wachstum der Hoden eintreten kann (*Vest* und *Howard* 1938, *Zeithaml* 1938).

Nach den eben geschilderten klinischen Feststellungen liegt es nahe, im Versuch von der Zufuhr von androgenen Wirkstoffen bei infantilen Tieren eine vorzeitige Größenzunahme und Reifung des Hodens zu erwarten. Jedoch zeigt die Nachprüfung des Schrifttums, daß in der Regel das entgegengesetzte Ergebnis erzielt worden ist. Die überwältigende Mehrzahl der vorhandenen Arbeiten berichtet von der mehr oder weniger ausgesprochenen Entwicklungshemmung, mit der die unreife männliche Keimdrüse auf die Anwendung von Hodenwirkstoffen

antwortet. Nur vereinzelt finden sich Berichte, die eine positive Beeinflussung des Hodens als möglich erscheinen lassen, ohne daß ein schlüssiger Beweis gelungen wäre. Die gesamte Sachlage läßt nur die Erklärung offen, daß der Unterschied zwischen klinischen Beobachtungen und den bisherigen Versuchsergebnissen am Tier eine Frage der Versuchsanordnung ist: deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit eine nochmalige Nachprüfung vorgenommen.

Die Arbeit von *Moore* und *Price* (1932) hat erstmals das Zurückbleiben des Hodenwachstums und histologische Veränderungen am Keimepithel als Wirkung der Zufuhr von Androgen bei infantilen Tieren und zugleich die erhöhte Empfindlichkeit des jugendlichen Hodens gegenüber dem erwachsenen nachgewiesen. Dieselben Untersucher haben diesen Vorgang als Folge einer Hemmung der gonadotropen Sekretion der Hypophyse klargestellt und so eine Erklärung für die zustandekommende Atrophie des Hodens beigebracht. Später gelangten *Schöller* und *Gehrke* (1933), *Ito* und *Kon* (1935), *Zuckerman* und *Parkes* (1936), *Korenchevsky* (1937), *Bottomley* und *Folley* (1938), *Zuckerman* (1938), *Dischreit* (1939), *Biddulph* (1939) und *Isaji* (1941) zu dem Ergebnis, daß die Zufuhr von Hodenwirkstoffen eine ausgesprochene gewichtsmäßig und histologisch nachweisbare Entwicklungshemmung der infantilen Keimdrüse hervorruft; geringer waren die von *Bühler* (1936) und *Bauer* und *Koch* (1937) gefundenen Veränderungen. Für das Verständnis dieser Unterschiede ist eine zweite Arbeit von *Moore* und *Price* (1938) aufschlußreich, in der infantile Tiere in verschiedenem Alter mit verschieden hohen Gaben von Androgen über 20 Tage behandelt wurden. Dabei zeigte sich, daß die Entwicklungshemmung um so ausgesprochener eintrat, je jünger die behandelten Tiere waren und daß dieselbe um so weniger nachzuweisen war, je höher die angewandten Wirkstoffmengen waren. Diese Beobachtungen machen es verständlich, daß *Rubinstein* und *Kurland* (1940) und *Greene* und *Burrill* (1941) bei entsprechend hoher Dosierung überhaupt keine Hodenveränderungen auffinden konnten. Die unverhältnismäßig erhöhte Empfindlichkeit der jugendlichen Tiere gegenüber Sexualhormon erklärt auch die Beobachtung von *Biddulph* (1939), daß feinste, über längere Zeit zugeführte Androgengaben bei sehr jungen Tieren außer einer Hypoplasie des Hodens auch eine Atrophie der Anhangsorgane hervorrufen, d. h. die Tätigkeit der Hypophyse und damit die Eigensekretion des Hodens kann bereits durch Wirkstoffgaben unterbunden werden, die ihrerseits zu klein sind, die Trophik der Anhangsorgane zu erhalten. Die von *Rubinstein* und *Kurland* (1940/41) unter ähnlichen, aber kurzfristigen Versuchsbedingungen beobachteten leicht erhöhten Hodengewichte können bei der großen Schwankungsbreite der Vergleichstiere und dem Mangel aller histologisch nachweisbaren Reifungsunterschiede nicht als beweisend angesehen werden.

Die Frage, ob sich nach Androgenzufuhr eine vorzeitige Spermiogenese herbeiführen läßt, ist mehrfach geprüft und ausdrücklich verneint worden (*Zuckerman* 1938, *Moore* und *Price* 1938, *Dischreit* 1939). Die mangelnden Einzelheiten in den gegenteiligen Angaben der Arbeit von *Goldschmidt* und *Streber* (1937) lassen nur eine Beurteilung an Hand der beigegebenen Mikrophotogramme zu. Nach diesen weist das Keimepithel des behandelten Tieres neben degenerativen Veränderungen lediglich eine beginnende Spermiogenese auf, ein für eine 56 Tage alte Ratte ganz gewöhnlicher Entwicklungszustand, dem eine Beweiskraft im Sinne der behaupteten Reifungsbeschleunigung nicht zukommt. Von großem Interesse ist dagegen der von *Wells* und *Moore* (1936) erbrachte Nachweis, daß sich durch die Zufuhr von Androgen bei periodisch brünstigen Tieren der Wiedereintritt in die Spermiogenese bei erwachsenen und der erstmalige Eintritt in dieselbe bei eben herangewachsenen

Tieren um einige Monate vorverlegen läßt. Dieses Ergebnis ist eine starke Stütze für die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung der männlichen Keimdrüse durch Hodenwirkstoffe; gleichwohl ist der vorzeitige Eintritt in die Spermiogenese bei einem periodisch brünstigen Tier mit der vorzeitigen Reifung eines infantilen Hodens nicht ohne weiteres gleichzusetzen. Demgemäß hat *Moore* die Frage noch für klärungsbedürftig gehalten und ist bei späterer Nachprüfung an der infantilen Ratte zu einem negativen Ergebnis gelangt.

Versuchsanordnung.

Das Ziel der vorliegenden Versuche war, die Wirkung verschieden großer und in verschiedenen Abständen zugeführten Gaben von Testosteronpropionat (T.p.) auf den Hoden der infantilen Ratte nachzuweisen. Zu den Versuchen wurden stets genau gleichaltrige Tiere gewählt und die Versuche in der Hauptsache während eines stets im selben Lebensalter liegenden gleichen Zeitraums durchgeführt, der nur bei 2 Versuchen länger ausgedehnt wurde.

Die histologische Beurteilung eines das Bild der Reife zeigenden Hodens hinsichtlich einer Verbesserung seines Befundes, ist wegen der geringen möglichen Unterschiede untunlich; einwandfrei im Sinne eines fördernden Einflusses auf das Hodenparenchym zu unterscheidende Veränderungen werden nur in der Zeit des Heranreifens feststellbar sein. Daher ist der Zeitraum, in dem ein beweisendes Ergebnis der Versuche möglich ist, eng umgrenzt.

Der Aufbau des Keimepithels aus den primitiven Zellschichten beginnt bei der Ratte etwa mit dem 30. Lebenstag; der Eintritt in die Spermiohistogenese war bei unserem Tiergut niemals vor dem 45. Lebenstag feststellbar, kann sich aber auch wesentlich über diesen Termin hinaus verzögern. Um daher eine vorzeitige Entwicklung des Keimepithels, insbesondere aber einen verfrühten Eintritt in die Spermiohistogenese nachweisen zu können, wurde als 1. Stichtag der Nachprüfung der 43. Lebenstag gewählt, als der Termin, an dem mit *Sicherheit* noch keine Spermienbildung zu erwarten war und die Tiere am 28. Lebenstag, also 14 Tage vorher, in Behandlung genommen. Außer am 43. Lebenstag wurden weitere Tiergruppen am 50. und 56., bei einem Teil der Versuche am 83. Lebenstag getötet, so daß also die Tiere bei der Nachprüfung 2, 3 und 4 Wochen und teilweise 8 Wochen unter dem Einfluß der zugeführten Androgengaben standen. Eine Gruppe von Tieren wurde bereits am 14. Lebenstag in Behandlung genommen; eine weitere erhielt einen einmaligen Hormonstoß kurz vor dem 43. Lebenstag.

Die Zahl der für den Versuch aufgewandten Tiere betrug einschließlich der Kontrollen 180 Tiere.

Die bei den Versuchen festgestellte Tatsache, daß die Tiere im Frühjahr und Sommer einen anderen Entwicklungsstand aufweisen als im Herbst und Winter, wurde berücksichtigt.

Die Tiere wurden aus unserem stark ingezüchteten Laboratoriumsstamm entnommen und unter gleichen Fütterungs- und Umweltbedingungen in der üblichen Weise versorgt. Kontrollen und die Tiere der einzelnen Abteilungen der Versuche wurden in getrennten Käfigen gehalten und von weiblichen Tieren streng abgesondert. Als Lösungsmittel für das durch Injektion zugeführte Testosteronpropionat wurde Sesamöl und Sonnenblumenöl verwandt, das nie die Menge 0,2 ccm pro Gabe überschritt. Die dabei nominell zugeführten Wirkstoffmengen wurden offenbar nicht immer quantitativ resorbiert, da sich bei der Sektion nicht selten abgekapselte Ölrückstände nachweisen ließen.

Die anfallenden Keimdrüsen und Anhangsorgane, sowie die Hypophysen und Nebennieren wurden in frischem Zustand gewogen. Hoden und Nebenhoden nach *Stieve* fixiert, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und dann histologisch durchmustert.

Versuchsergebnisse.

Organgewichte.

Das *Verhalten der Hodengewichte* ergibt sich für den Hauptversuch ohne weiteres aus der nebenstehend abgedruckten Tabelle (Abb. 1). Eine länger ausgedehnte Fortsetzung der Versuche führt bei niedrigen Gaben (Versuch 2) zu einem weiteren Absinken der Hodengewichte; bei hohen Gaben (Versuch 5) zu einer absoluten Verminderung, jedoch zu einem geringen Ansteigen gegenüber den zeitgerechten Kontrollen.

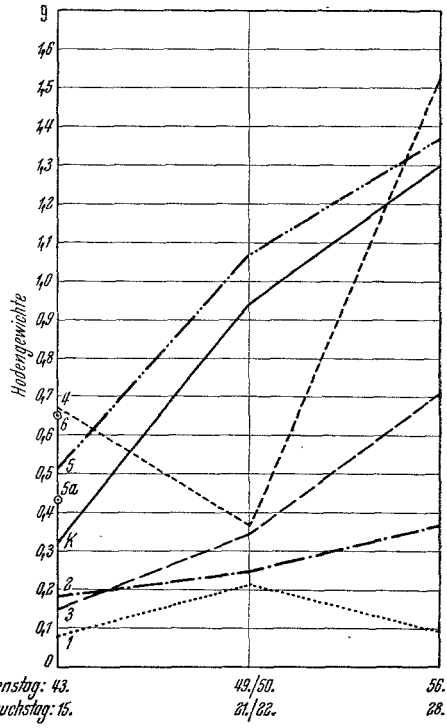


Abb. 1. Tabelle der Hodengewichte. Wirkung verschieden großer Gaben von Testosteronpropionat auf den infantilen Rattenhoden.

Die *Gewichte der Anhangsorgane* sind entsprechend den zugeführten Androgenmengen mehr oder weniger erhöht. Lediglich bei der Behandlung mit kleinsten Mengen (5γ T.p.) atrophieren schließlich die Anhangsorgane.

Unsere Ergebnisse bestätigen also die in der Einleitung erwähnten gleichsinnigen Beobachtungen von *Biddulph*.

Die *Hypophysengewichte* liegen bei den Versuchstieren stets eindeutig unter denen der Vergleichstiere, mit Ausnahme der langbehandelten Tiere (56 Tage), bei denen ein Anstieg der Hypophysengewichte über die Werte der Kontrollen stattfindet.

Die *Nebennierengewichte* weisen keinerlei bezeichnende Abweichungen auf. Auch die *Tiergewichte* bieten keine besonderen Aufschlüsse. Hervorgehoben sei, daß auch nach 56tägiger Behandlung Versuchs- und Vergleichstiere keine wesentlichen Gewichtsunterschiede aufwiesen, also keine Behinderung des Wachstums stattfand.

Histologische Befunde.

Zur Beurteilung des Reifezustandes eines Hodens wurde, abgesehen von den Hodengewichten, der Durchmesser der Samenkanälchen und der Aufbau des Keimepithels in bekannter Weise herangezogen. Um die verschiedenen Stadien der Spermiohistogenese zu kennzeichnen, wurde zunächst der Begriff der „beginnenden Spermiogenese" gewählt, d. h. in einer Minderzahl von noch relativ kleinen Kanälchen findet sich eine geringe Anzahl unreifer Spermien. Sodann folgt die „unreife Spermiogenese", d. h. eine wachsende Zahl nunmehr größerer Kanälchen weist jetzt zahlreiche, aber noch durchweg unreife Spermien auf. Als nächste Stufe wird das zusätzliche erste Auftreten von noch größeren Kanälchen mit völlig ausgereiften Spermien bezeichnet. Als letzter Grad findet sich der Zustand, in dem alle Kanälchen den Durchmesser und die „blühende reife Spermiogenese" erwachsener Tiere aufweisen. Für die Beurteilung des Reifezustandes eines Hodens wurde ferner das Auftreten von reifen Spermien im Nebenhoden herangezogen.

Eine wesentliche Schwierigkeit bei der Beurteilung sind die Entwicklungsunterschiede, die bei den Vergleichstieren auch an einem Tiergut auftreten, das hinsichtlich einheitlicher Herkunft und gleichen Lebensalters mit peinlichster Sorgfalt ausgewählt ist und bei dem auf die jahreszeitlichen Verschiedenheiten ausreichend Rücksicht genommen wurde.

Vergleichstiere (58 Tiere). Auch bei den *besten* Vergleichstieren wird am 43. Lebenstag nirgends die Spermiohistogenese erreicht. Am 49./50. Tag tritt in der Regel beginnende oder blühende unreife Spermiogenese, am 56. Tag blühende reife Spermiogenese, bei entsprechender Bevorratung im Nebenhoden, ein. Am 83. Tag ist histologisch, wenn auch nicht gewichtsmäßig der Zustand der Reife bei den Hoden aller Vergleichstiere erreicht; sonst finden sich stets, in besonders großer Anzahl aber am 43. Tag, minder entwickelte Tiere unter den Kontrollen.

Am 43. Lebenstag ist in den Hoden der *fortgeschrittensten* Vergleichstiere das Keimepithel teils bis zu den Spermiden, teils bis zu den Spermiocyten aufgebaut (Abb. 2). Eine Spermienbildung läßt sich niemals nachweisen. Bei der Mehrzahl der Präparate ist jedoch das Keimepithel wesentlich weniger entwickelt, so daß nur eine Schichtung bis zur Spermiocyten- oder nur bis zur Spermiogoniengrenze erreicht wird. In den folgenden Tagen ändern sich die Verhältnisse nicht wesentlich, jedoch läßt sich vom 45. Tag an vereinzelt Spermienbildung nachweisen.

Am 49./50. Lebenstag beobachtet man bei der Mehrzahl der Vergleichstiere in einer mehr oder weniger großen Zahl der Kanälchen beginnende oder blühende unreife Spermiogenese, während die übrigen Kanälchen bis zur Spermidengrenze reichen. Relativ häufig findet sich noch Schichtung bis zu den Spermiden, ohne daß Spermiogenese nachzuweisen ist, ausnahmsweise wird in einzelnen Hoden nur die Spermiocytengrenze erreicht.

Am 56. Lebenstag gelangt die überwiegende Zahl der Vergleichstiere in vielen oder auch in allen Kanälchen bei entsprechendem Kanälchendurchmesser zur blühenden reifen Spermiogenese. Doch finden sich auch zu diesem Zeitpunkt noch

Tiere, deren Keimepithel nur die Spermidengrenze erreicht, in Ausnahmefällen sogar die Spermiocytengrenze nicht überschritten hat.

Versuch 1 (12 Tiere). Vom 28. Lebenstag an täglich 5 γ T.p., am 15., 22. und 28. Versuchstag getötet (43., 50. und 56. Lebenstag).

43. Lebenstag (15. Versuchstag). Die sehr kleinen Kanälchen sind im wesentlichen mit indifferenten Zellen und wenigen Spermiogonien und noch selteneren Spermiocyten ausgekleidet.

50. Lebenstag (22. Versuchstag). Neben vielen indifferenten Zellen werden Spermiogonien und wenige Spermiocyten, einmal auch ein bis zu den Präspermiden aufgebautes Epithel gefunden.

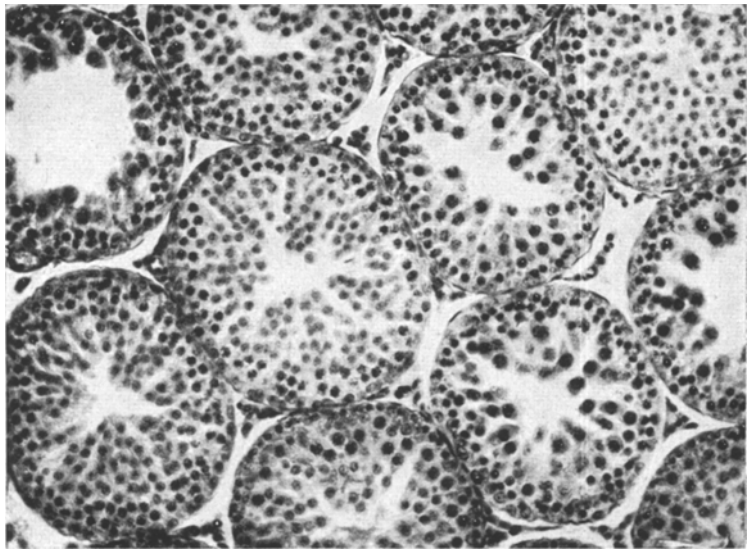


Abb. 2. I.R. 360. Hoden des *besten* Vergleichstieres vom 43. Lebenstag (15. Versuchstag). Vergrößerung 1 : 200.

56. Lebenstag (28. Versuchstag). Indifferente Zellen, Spermiogonien und vereinzelte Spermiocyten.

Zusammenfassung. Bei der täglichen Zufuhr von 5 γ T.p. zeigt sich eine gewichtsmäßig und histologisch nachweisbare schwere Reifungshemmung der Hoden.

Der erste Teil der Arbeit (15. Versuchstag) stellt eine Nachprüfung der Versuche von *Rubinstein* und *Kurland* dar, deren Ergebnisse also nicht bestätigt werden können.

Versuch 2 (18 Tiere). Vom 28. Lebenstag täglich 50 γ T.p., am 15., 22., 28. und 56. Versuchstag getötet (43., 50., 56. und 83. Lebenstag).

43. Lebenstag (15. Versuchstag). Die sehr kleinen Kanälchen weisen noch reichlich indifferente Zellen auf, selten findet sich die Bildung von Spermiogonien und einzelnen Spermiocyten (Abb. 3).

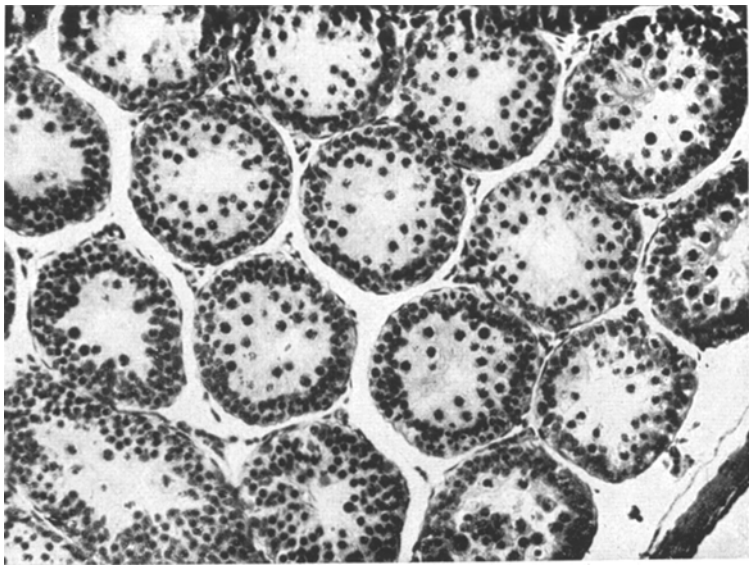


Abb. 3. I.R. 488. Versuch 2. Hoden eines mit niedrigen T.p.-Gaben behandelten Versuchstieres am 15. Versuchstag = 43. Lebenstag. Schwere Reifungshemmung. Vergrößerung 1 : 200.

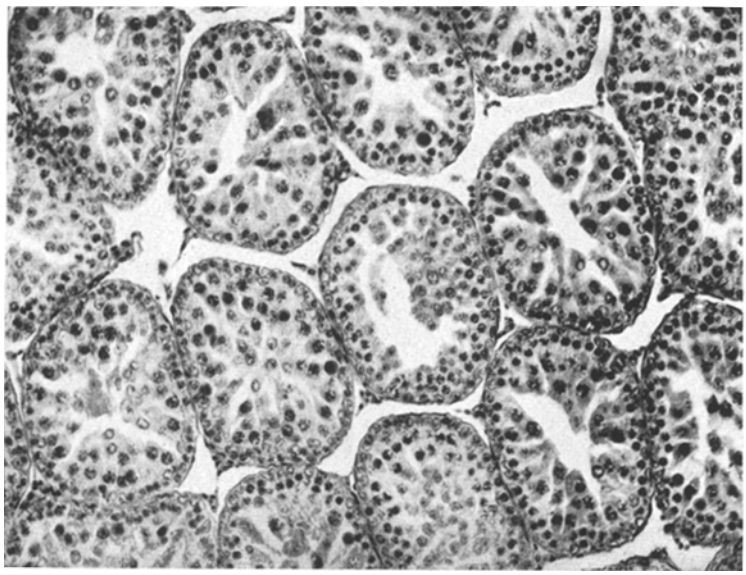


Abb. 4. I.R. 493. Versuch 2. Hoden eines mit niedrigen T.p.-Gaben behandelten Versuchstieres am 28. Versuchstag = 56. Lebenstag. Weniger ausgesprochene Reifungshemmung. Vergrößerung 1 : 200.

50. Lebenstag (22. Versuchstag). Die Verhältnisse sind im wesentlichen dieselben geblieben, nur ein Präparat erreicht ausnahmsweise die Spermidengrenze.

56. Lebenstag (28. Versuchstag). Ein Teil der Kanälchen ist bis zu den Spermiogonien aufgebaut; in den übrigen wird die Spermiocytengrenze erreicht (Abb. 4); dabei tritt reichlicher Verlust unreifer Zellen auf.

83. Lebenstag (56. Versuchstag). Auch hier sind in der Regel reichlich Spermiogonien und nur spärlich Spermiocyten vorhanden; nur ausnahmsweise finden sich Präspermiden. In vielen Präparaten sind die Kanälchen wieder mit indifferenten Zellen ausgekleidet. Im Nebenhoden finden sich massenhaft unreife Zellen, darunter Spermiden und gelegentlich einzelne unreife Spermien.

Die Zwischenzellen sind zunächst in der Entwicklung zurückgeblieben, später mehr oder weniger verändert, nur selten finden sich normale Formen.

Zusammenfassung. Bei der täglichen Zufuhr von 50 γ T.p. weist das Keimepithel eine schwere Reifungshemmung auf, die nach dem vergeblichen Versuch, Zellen zur Reife zu bringen, schließlich mit einem Rückschlag in regressive Metamorphose endigt.

Versuch 3 (35 Tiere). Vom 28. Lebenstag an 5 mg T.p. in wöchentlichen Zwischenräumen, am 15., 22. und 28. Versuchstag getötet (43., 50. und 56. Lebenstag), so daß bei Abschluß des Versuchs 3 bzw. 4 Hormonstöße gegeben worden waren.

43. Lebenstag (15. Versuchstag). Es findet sich eine ausgesprochene Reifungshemmung, so daß bei den am stärksten betroffenen Tieren die Kanälchen häufig noch mit indifferenten Zellen und Spermiogonien, höchstens aber mit Spermiocyten ausgekleidet sind. Andere Präparate sind bis zu den Spermiogonien, in einzelnen Kanälchen bis zu den Spermiocyten aufgebaut. Die Zwischenzellen sind atrophisch. In den nächsten Tagen findet unter erheblichem Zellverlust ein langsamer Aufbau des Epithels statt.

49./50. Lebenstag (21./22. Versuchstag). In der Regel reicht das Kanälchenepithel bis zu den Spermiocyten und Spermiden, oft aber auch nur bis zur Spermiogoniengrenze; ein vereinzeltes Tier zeigt beginnende Spermiogenese. Die Zwischenzellen sind vielfach deutlich erholt.

56. Lebenstag (28. Versuchstag). Bei einer Minderzahl der Versuchstiere ist noch eine Reifungshemmung mit Aufbau bis zu den Spermiocyten und Spermiden in kleinen Kanälchen vorhanden. Bei der Mehrzahl der Tiere ist in einem Teil der Kanälchen beginnende oder blühende unreife Spermiogenese eingetreten. Nur ein einziges Präparat weist in allen Kanälchen zum größten Teil reife Spermiogenese auf. Die Zwischenzellen zeigen durchweg die aktive großblasige Kernform. Auf das Vorkommen von Mitosen bei den Zwischenzellen während des Erholungsvorganges sei besonders hingewiesen.

Zusammenfassung. Auch diese Versuchsanordnung bewirkt eine Reifungshemmung, die deutlich in den Hodengewichten zum Ausdruck kommt. Sie ist zunächst stark ausgesprochen; mit dem Heranwachsen der Tiere gelingt dem Keimepithel unter starkem Zellverlust ein zunehmender Aufbau, so daß gegen Abschluß des Versuchs die Hoden der Versuchstiere histologisch verhältnismäßig wenig hinter den Kontrollen zurückbleiben. Besonders zu beachten ist die zunehmende, dem Aufbau des Keimepithels gleichlaufende Erholung der Zwischenzellen.

Der letzte Teil dieses Versuches entspricht genau der in der Arbeit von *Goldschmidt* und *Streber* vorgeschriebenen Anordnung. Ihr Bericht findet durch die vorliegenden Ergebnisse keine Bestätigung.

Versuch 4 (19 Tiere). Vom 28. Lebenstag an jeden 2. Tag 5 mg T.p., im übrigen Versuchsanordnung wie Versuch 1.

43. Lebenstag (15. Versuchstag). Bei der Hälfte der Versuchstiere ist es in einem Viertel bis zu einem Drittel der Kanälchen zu reichlicher unreifer Spermienbildung gekommen. Die übrigen Präparate zeigen einen Aufbau des Keimepithels bis zur Spermidengrenze. An den Zwischenzellen geringfügige Veränderungen.

50. Lebenstag (22. Versuchstag). Bei den am schwersten betroffenen Tieren ist es zur ausgesprochenen regressiven Metamorphose des Keimepithels gekommen. Es findet sich dann ein Rückschlag bis zum reichlichen Wiederauftreten indifferenter Hodenzellen. Bei der Mehrzahl ist der Abbau des Keimepithels unter Symplasmenbildung und massenhaftem Abschwimmen unreifer Zellen in vollem Gange. Eine geringere Anzahl von Präparaten ist auf dem Stand der Vorwoche, also bis zur Spermidengrenze aufgebaut, stehengeblieben, zeigt aber beginnende degenerative Veränderungen. Die Zwischenzellen atrophieren bis zur völligen Schrumpfung.

56. Lebenstag (28. Versuchstag). Bei sämtlichen Präparaten findet sich in regelrecht großen Kanälchen durchweg blühende reife Spermiogenese. Die noch mangelnde Bevorratung des Nebenhodens mit Spermien weist darauf hin, daß die Reifung der Kanälchen eben erst erreicht worden ist. Die Zwischenzellen sind deutlich verändert.

Zusammenfassung. Die Hodengewichte liegen zu Beginn des Versuchs über den Kontrollen. In der Mitte des Versuchs findet ein steiler Absturz statt, der die Hodengewichte nicht nur weit unter die Vergleichstiere, sondern auch unter das Ausgangsgewicht bei Versuchsbeginn senkt. Gegen Schluß der Versuche findet ein steiler Anstieg statt, der die Hodengewichte über den Stand der Kontrollen hebt. Auch histologisch liegen nach 14 Tagen Versuchsdauer die Befunde über denen der Vergleichstiere. Die Hälfte derselben zeigt unreife Spermiogenese, der Rest befindet sich auf dem Stande der besten Kontrollen. Nach einer weiteren Woche stellt sich mindestens ein Stillstand der Entwicklung, in der Regel aber eine unter den bekannten Erscheinungen sich vollziehende regressive Metamorphose des Keimepithels ein, die am Ende des Versuchs von dem Wiederaufbau eines blühenden Kanälchenbelags abgelöst wird, dessen Entwicklung durchweg dem der besten Vergleichstiere entspricht.

Versuch 5 (28 Tiere). Vom 28. Lebenstag an täglich 5 mg T.p., im übrigen Anordnung wie Versuch 2.

43. Lebenstag (15. Versuchstag). Sämtliche Versuchstiere zeigen in einem Drittel bis zur Hälfte der relativ großen Kanälchen eines Schnittes blühende unreife Spermiogenese (Abb. 5). 2 Tage später lassen sich bereits reife Spermien nachweisen. Der Vergleich mit den Kontrollen ergibt den einwandfreien Beweis einer Beschleunigung der Entwicklung des Keimepithels und des verfrühten Eintritts in die Spermiohistogenese. Die Zwischenzellen sind dabei in der Regel wenig verändert.

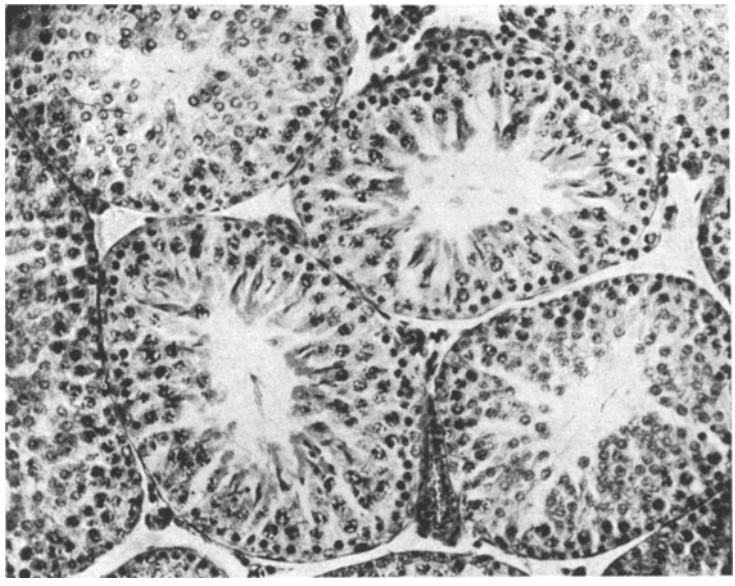


Abb. 5. I.R. 440. Versuch 5. Hoden eines mit hohen regelmäßigen T.p.-Gaben behandelten Versuchstieres am 15. Versuchstag = 43. Lebenstag. Deutliche Förderung der Spermiogenese und Vergrößerung der Kanälchen (vgl. Abb. 2). Vergrößerung 1 : 200.

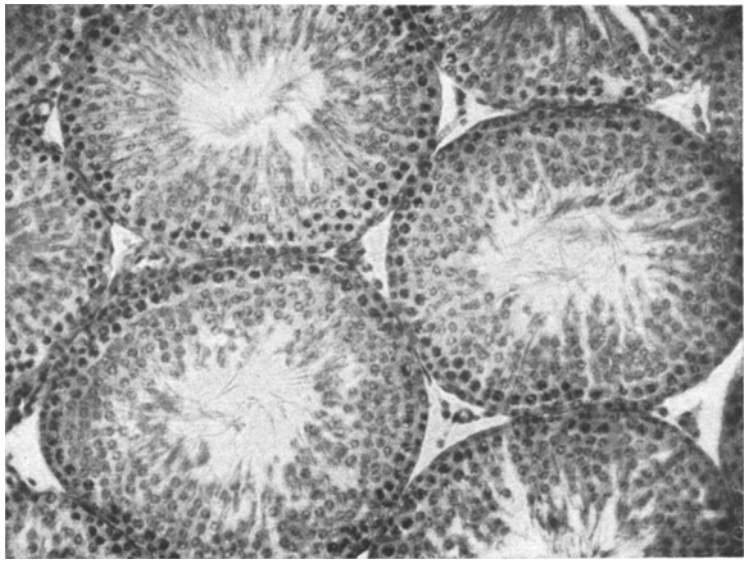


Abb. 6. 6063. Versuch 5. Hoden eines mit hohen regelmäßigen T.p.-Gaben behandelten Versuchstieres am 28. Versuchstag = 56. Lebenstag. Entwickelung eines völlig ausgereiften Keimepithels bei großem Kanälchendurchmesser. Vergrößerung 1 : 200.

50. Lebenstag (22. Versuchstag). Die in allen oder fast allen Kanälchen vorhandene blühende Spermiogenese hat zum Teil volle Reife erreicht. Alle Versuchstiere sind auf einem Entwicklungsstand, der nur ausnahmsweise von den besten der Kontrollen erreicht wird. Bereits am 52. Tag treten erstmalig reife Spermien im Nebenhoden auf.

56. Lebenstag (28. Versuchstag). Die Hodenkanälchen sämtlicher Versuchstiere weisen die Größe erwachsener Tiere und üppige reife Spermiogenese (Abb. 6), sowie im Nebenhoden reichlich Spermien auf. Sie zeigen damit durchweg den Stand, der nur von den besten Kontrollen erreicht wird.

83. Lebenstag (56. Versuchstag). Die absolut unter der Höhe des 28. Versuchstags liegenden Hodengewichte zeigen gegenüber den zeitlich zugehörigen (Winter-) Kontrollen eine geringe Gewichtsvermehrung. Es findet sich durchweg blühende reife Spermiogenese, allerdings werden bereits die ersten Defekte am Keimepithel in Form von Verdünnungserscheinungen, Zellverlust und Verkleinerung der Kanälchen nachweisbar; in einem Fall nehmen diese Vorgänge stärkere Ausmaße an. Die Zwischenzellen sind hier wie an den Vorterminen stark, teilweise bis zur Schrumpfung verändert.

Zusammenfassung. Die tägliche Zufuhr von 5 mg T.p. führt zu einer Erhöhung der Hodengewichte, die nach 14 Tagen am ausgesprochensten ist. Am 15. Versuchstag läßt sich eine *einwandfreie Förderung der Entwicklung des Keimepithels und damit ein vorzeitiger Eintritt in die Spermiogenese* bei allen Tieren nachweisen. Auch an den späteren Vergleichsterminen wird der bei den Versuchstieren *durchwegs* vorhandene Entwicklungsstand des Keimepithels nur von den besten der Vergleichstiere erreicht. Die Bevorratung des Nebenhodens mit Spermien tritt verfrüht auf. Am 56. Versuchstag zeigen sich unter Zellverlust Verdünnungserscheinungen am Keimepithel und ein Kleinerwerden der Kanälchen, offenbar als erstes Anzeichen dafür, daß trotz des noch relativ erhöhten Hodengewichts die Erhaltung des Keimepithels nicht mehr einwandfrei gelingt.

Versuch 5a. Ferner haben wir uns durch eine Stichprobe an 4 Tieren davon überzeugt, daß der vorzeitige Eintritt in die Spermiogenese am 43. Lebenstag auch dann zustande kommt, wenn die tägliche Zufuhr von 5 mg T.p. bereits am 14. Lebenstag begonnen wird, d. h. am Stichtag bereits 28 Tage gedauert hat.

Versuch 6 (6 Tiere). Einmaliger Hormonstoß von 5 mg T.p. 5 bzw. 7 Tage vor dem 43. Lebenstag.

Zwei Drittel der Versuchstiere zeigen in einer mehr oder weniger großen Anzahl der Kanälchen beginnende oder blühende unreife Spermiogenese, ein Drittel der Tiere entspricht den besten Kontrollen. Eines der Tiere befand sich in schlechtem Allgemeinzustand; es hat auf den zugeführten Wirkstoff nicht angesprochen (unverändertes Samenblasengewicht).

Zusammenfassung. Das Ergebnis macht es wahrscheinlich, daß auch ein einmaliger, zeitgerecht ausgeführter Hormonstoß mit einer großen Androgenmenge imstande ist, die Spermiogenese anzuregen, wenn auch nicht mit der Sicherheit und in dem Ausmaße wie die längere regelmäßige Zufuhr ähnlicher Gaben.

Besprechung.

Zum Verständnis der vorliegenden Versuche sind folgende, aus dieser Arbeit oder aus dem Schrifttum sich ergebende Beobachtungen von Bedeutung:

Zunächst ist nochmals auf die von *Moore* und *Price* (1932 und 1934) bewiesene Sekretionshemmung der Hypophyse, die auf die Zufuhr androgener Wirkstoffe eintritt, hinzuweisen. Diese ist u. a. durch den verminderten Gehalt dieses Organs an gonadotropen, richtiger follikelstimulierenden Wirkstoffen nachzuweisen, der sich durch die bekannten Testmethoden im Implantationsversuch zeigen läßt (*Wolfe* und *Hamilton* 1938). Bei den vorliegenden Versuchen tritt eine teilweise Minderung der Sekretion der Hypophyse bereits nach 14 Tagen ein, die je nach der Größe der zugeführten Androgengaben in kürzerer oder längerer Zeit erhebliche Grade erreicht oder zum völligen Erlöschen der gonadotropen Leistung der Drüse führt. Dabei ist es von Bedeutung, daß eine solche Hemmung sich bereits durch kleinste Gaben herbeiführen läßt, die nicht imstande sind, die Trophik der Anhangsorgane zu unterhalten. Ferner nimmt, wie bekannt, die Empfindlichkeit der Tiere mit zunehmendem Wachstum ab und ist besonders während der Ausbildung der Spermiogenese herabgesetzt. Besonders wichtig ist die von *Walsh, Cuyler* und *McCullagh* (1933) entdeckte Tatsache, daß die reichliche Zufuhr von Androgen imstande ist, das Keimepithel hypophysektomierter Tiere nicht nur zu erhalten, sondern auch seinen laufenden Aufbau durch Sicherstellung der Teilungs- und Reifungsvorgänge zu bewirken, während die Zwischenzellen der Atrophie verfallen. Auch unter Berücksichtigung einer Reihe von Einwänden, die zu besprechen hier nicht der Platz ist, ergibt sich aus diesen Beobachtungen mit großer Wahrscheinlichkeit die Annahme, daß die aus den Zwischenzellen abgesonderten androgenen Wirkstoffe den „plasmotrophen Faktor" darstellen, der in der funktionellen Einheit des Organs dem Keimepithel zur Verfügung gestellt, dessen Trophik unterhält. (Weitere Angaben bei *Zahler* 1944.)

Die Entwicklung des Keimepithels und damit die Hodengewichte sind somit bei den vorliegenden Versuchen von zwei Einflüssen abhängig: einmal von der gonadotropen Tätigkeit der Hypophyse, die auf dem physiologischen Weg die notwendigen plasmotrophen Wirkstoffe zur Verfügung stellt und ferner von dem plasmotrophen Einfluß, den das von außen zugeführte Androgen auf das Keimepithel ausübt. Da diese erhaltende Wirkung erst bei sehr großen, an der Wirkung auf die Anhangsorgane gemessen, ein Vielfaches der physiologischen Menge betragenden Gaben zur Geltung kommt, und andererseits, wie bereits erwähnt, die Hemmung der Hypophyse mit einem Bruchteil der sog. physiologischen Dosis erreicht werden kann, so ergibt sich aus diesen Tatsachen zwangsläufig, daß bei der Anwendung niederer Androgengaben

die Verfassung des Keimepithels durch die Hemmung der gonadotropen Tätigkeit der Hypophyse und deren Folgen bestimmt wird, da die zugeführte Androgenmenge für dessen Trophik ohne Belang bleibt, während bei der Zufuhr großer androgener Wirkstoffmengen diese als plasmotropher Faktor an Stelle der hypophysären Einflüsse den Zustand des Keimepithels bedingen. Für die Beurteilung, welcher der beiden Vorgänge stattfindet oder in welchem Ausmaß sie zusammenwirken, bietet, neben der Feststellung des Wirkstoffgehalts der Hypophyse, der Zustand der Zwischenzellen ausreichende Anhaltspunkte.

Als erstes und wichtiges Ergebnis der vorliegenden Versuche muß die Tatsache festgehalten werden, daß der Nachweis einer *Förderung der Entwicklung des Keimepithels und damit eines vorzeitigen Eintritts in die Spermiohistogenese* geführt worden ist.

Dieses Ergebnis ist an die Anwendung *hoher* Androgengaben geknüpft und tritt am vollkommensten ein, wenn diese zeitgerecht mit dem beginnenden Aufbau des Keimepithels 2 Wochen lang täglich zugeführt worden sind. Bei dieser Form der Anwendung addiert sich die zu diesem Zeitpunkt erst verminderte gonadotrope Tätigkeit der Hypophyse mit den plasmotrophen Einflüssen des zugeführten Androgens zur größtmöglichen Wirkung. Doch muß grundsätzlich daran festgehalten werden, daß der letztere Faktor der ausschlaggebende ist, denn ein ähnliches Ergebnis läßt sich auch erzielen, wenn die Androgenzufuhr am Stichtag bereits 28 Tage gedauert hat und damit das Erlöschen jeder gonadotropen hypophysären Wirkung gewährleistet ist. Nicht so deutlich, aber immer noch beweisend, ist der Erfolg, wenn die 14tägigen Androgengaben nur jeden zweiten Tag erfolgen, oder wenn ein einmaliger Hormonstoß ungefähr eine Woche vor dem Prüfungstermin ausgeführt wird.

Wird die tägliche Zufuhr großer Androgengaben länger als 2 Wochen fortgesetzt, so wird die Hemmung der Hypophyse und damit die Atrophie der Zwischenzellen vollkommen. Trotzdem erreicht die Entwicklung des Keimepithels unter der alleinigen plasmotrophen Wirkung des Androgens ihren jeweils bestmöglichen Stand, so daß dieser bei allen Versuchstieren eine Höhe aufweist, die nur von den besten der Vergleichstiere erreicht wird. Erst nach 56 Tagen zeigen sich bei immer noch hohen Hodengewichten geringfügige, aber doch deutliche Verfallserscheinungen am Keimepithel unter gleichzeitiger Verkleinerung der Kanälchen. Über die Gründe, aus denen das Androgen nur eine begrenzte Zeitdauer seine plasmotrophe Wirkung voll zur Geltung bringen kann, läßt sich an Hand dieser Versuche keine Aufklärung geben.

Wird dieselbe Androgenmenge nur jeden zweiten Tag zugeführt, so ergibt sich aus dem Zusammenwirken der beiden erhaltenden Faktoren nach 14 Tagen noch eine Förderung der Entwicklung des Keimepithels; ist dieses nach 3 Wochen auf den alleinigen trophischen Einfluß des

Androgens angewiesen, so zeigt sich mit einem Defizit an plasmotropher Wirkung zugleich eine Hemmung oder ein Zusammenbruch des Keimepithels; letzterer wird erst dann von einem Neuaufbau abgelöst, wenn bei weiterer Behandlung die zunehmende Wirkstoffresorption aus der wachsenden Anzahl der als Depot wirkenden Injektionen das Ausmaß erreicht, das für die Erhaltung des Keimepithels ausreichend ist.

Wird dieselbe große Androgenmenge in noch weiter auseinandergezogenen, wöchentlichen Zwischenräumen zugeführt, so kommt es zunächst unter Atrophie der Zwischenzellen zu einer Reifungshemmung des Keimepithels; später erholen sich die Zwischenzellen unter Mitosenbildung und damit gleichlaufend kommt es zu einer verspäteten, zunächst unter Fehlschlägen verlaufenden, dann aber häufig bis zur Spermiogenese führenden Nachreifung, allerdings unter Zurückbleiben der Hodengewichte. Offenbar genügt diese Form der Wirkstoffzufuhr, die sehr empfindliche junge Hypophyse und damit die Keimdrüse zu hemmen, während bei zunehmendem Heranwachsen der Tiere mit der teilweisen Wiederherstellung der gonadotropen Leistung der Hypophyse eine Erholung der Zwischenzellen und so zusammen mit der plasmotrophen Wirkung des Androgens eine mehr oder weniger vollständige Reifung des Keimepithels stattfindet.

Die Anwendung kleiner und kleinster Androgenmengen führt zu einer, auch noch nach 56 Tagen nachzuweisenden Reifungshemmung des Keimepithels als Folge des Sekretionsrückganges der Hypophyse bei Mangel anderweitiger erhaltender Faktoren. Auch hier kommt es infolge der geringer werdenden Empfindlichkeit der Hypophyse um den 56. Tag und später zunächst zu vorübergehenden bescheidenen Reifungsvorgängen, nach deren Mißlingen endlich unter starkem Zellverlust ein völliger Rückschlag in regressive Metamorphose eintritt.

Für eine unter Androgenzufuhr eintretende erhöhte gonadotrope Tätigkeit der Hypophyse, für deren unter gewissen Bedingungen mögliches Zustandekommen eine Reihe klinischer Beobachtungen sprechen, hat sich aus den vorliegenden Versuchen keinerlei Beweis erbringen lassen.

Zusammenfassung.

1. Große, zeitgerecht und täglich gegebene Mengen von Testosteronpropionat führen bei jungen Ratten zu einer Förderung der Entwicklung des Keimepithels und zu einem vorzeitigen Eintritt in die Spermiogenese und halten auch weiterhin für mehrere Wochen das Wachstum des Keimepithels über dem Durchschnitt der Vergleichstiere. Niedere Gaben von T.p. bewirken eine Reifungshemmung des Hodens. Zwischen diesen beiden Grenzmöglichkeiten kommt es je nach Art der Wirkstoffzufuhr zu wechselnden Ergebnissen. Wird die Zufuhr hoher Androgengaben

auf 8 Wochen ausgedehnt, so beginnt ihre erhaltende Wirkung auf das Keimepithel abzunehmen.

2. Die Versuchsergebnisse hängen von der fallenden und schließlich erlöschenden gonadotropen Tätigkeit der Hypophyse und der plasmotropen Wirkung des zugeführten Testosteronpropionats auf das Keimepithel ab.

3. Die Versuchsergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen und ergeben bemerkenswerte Hinweise über die Höhe der beim Menschen angebrachten therapeutischen Gaben und die Dauer ihrer Anwendung.

Literatur.

Bauer u. *Koch:* Wien. med. Wschr. **1937 I.** — *v. Bergmann:* Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 289, 333. — *Biddulph:* Anat. Rec. **73** (1939). — *Biskind, Escamilla* and *Lisser:* J. clin. Endocrin. **1**, 1 (1941). — *Blériot:* Méd. Conc. **60**, 731 (1938). — *Bottomley* and *Folley:* J. of Physiol. **92** (1938). — *Bühler:* Z. exper. Med. **98**, 151 (1936). — *Denk:* Med. Klin. **1935 II.** — *Dischreit:* Klin. Wschr. **1939 I.** — *Escamilla* and *Lisser:* J. clin. Endocrin. **1**, 8 (1941). — *Frimberger:* Z. klin. Med. **141**, 4 (1942). — *Goldschmidt* u. *Streber:* Klin. Wschr. **1937 I.** — *Greene* and *Burrill:* Endocrinology **19** (1941). — *Grignon:* Un. méd. Canada **67**, 1 (1938). — *Isaji:* Endokrinologie **24**, (1941). — *Ito* et *Kon:* C. r. Soc. Biol. **120** (1935). — Jap. J. Derm. a. Ur. **38**, (1935). — *Junet:* Rev. méd. Suisse rom. **60**, 1142—1151 (1940). — *Kauders:* Berlin S. Karger 1928. — *Kenyon:* Endocrinology **2**, 23 (1938). — *Korenchevsky:* Biochemic. J. **1937**, 31. — *Markolous:* Prakt. lék. (Tsch.) **1936**, 22. — *Moßkowsky:* Med. Welt **1930**, 38. — *Moore* and *Price:* Amer. J. Anat. **50** (1932). — Endocrinology **21** (1937). — Anat. Rec. **71** (1938). — *Moricard* et *Bize:* Bull. Soc. Pédiatr. Par. **35**, 26 (1937). — *Nobécourt:* Bull. Acad. Méd. Par. **25**, 63—69 (1941). — *Rubinstein* and *Kurland:* Endocrinology **27** (1940); **28** (1941). — *Schöller* u. *Gehrke:* Biochem. Z. **264** (1933). — *Schonfeldt:* Hausmitt. Schering, Dez. 1938. — *Vest* and *Howard:* J. of Urol. **40**, 54 (1938). — *Villaret:* Nutrition (Fr.) **8**, 325—333 (1938). — *Walsh, Cuyler* and *McCullagh:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30** (1933). — *Webster:* J. Pediatr.(Am.) **13**, 6 (1938). — *Wells* and *Moore:* Anat. Rec. (Fr.) **66** (1936). — *Wolfe* and *Hamilton:* Endocrinologie **22** (1938(. — *Zahler:* Virchows Arch. **312** (1944). — *Zeithaml:* Clin. Bull. Univ. Hosp., Cleveland **2**, 67 (1938). *Zuckerman:* Lancet **1938** I, 1162. — *Zuckerman* and *Parkes:* J. of Anat. **70** (1936).

Aus dem Pathologischen Institut am Städt. Krankenhause Berlin-Spandau
(Direktor: Prof. Dr. C. FROBOESE.)

Über Luftembolie der Milz.

Ferner kurze Mitteilung über ein ungeklärtes Pneumoperikard.

Von
Prof. Dr. **C. FROBOESE.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 8. Juli 1944.)

Bei der zu schildernden Beobachtung handelt es sich um einen retrograd-venösen, embolischen Vorgang — als Teilerscheinung eines Falles von venöser Luftembolie des Herzens —, der durch Pertubation hervorgerufen und bisher wahrscheinlich noch nicht im Schrifttum niedergelegt wurde.

Die 25jährige Frau hatte eine Retroflexio uteri, deren Aufrichtung nicht gelang, frühere Fehlgeburten. Wegen Kinderwunsch *Pertubation* in Laparotomia: In Eunarcon-Äthernarkose Anheben und Vorziehen der Portio uteri. Einführung und Anlegen des Pertubatorium. Verlegung auf Operationstisch. Laparotomie: Abstopfen der Bauchhöhle: Anfassen und Hochziehen beider Ligamenta rotunda, wodurch der Uterus gut eleviert wird. Die Durchblasung ergibt *Durchgängigkeit* der *rechten Tube*. Aus der *linken Tube* entweicht jedoch *keine* Luft, obwohl sie unverändert erscheint. Beim Versuch stärkerer Durchblasung entsteht unter den Augen der Operateure ein *Emphysem* in den *rechten Parametrien*. Gleichzeitig *sistiert* die Atmung. *Cyanose*. Pat. stöhnt auf. *Herzstillstand*. Wiederbelebungsversuche erfolglos. Verdacht auf tödliche Luftembolie!

Obduktion (S. 819/41, 25jährige Frau). Vor Vornahme derselben wurde eine *Röntgenuntersuchung* der *Leiche* als zweckmäßig erachtet. Sie ergab eine starke *Aufhellung* des *rechten Herzens* und der ganzen *Milz*, die offenbar von zahlreichen *Luftblasen* durchsetzt waren (s. Abb. 1). Hierdurch wurde der Verdacht auf tödliche Luftembolie stark verdichtet.

Bei der Leichenöffnung fanden sich eine ziemlich starke Greif- und *Rißverletzung* der Portio und Cervix uteri, sowie eine etwa 2 mm tiefe „Lochdelle" oberhalb des Isthmus links, in welche das benutzte stumpfe Pertubatorium nach Form und Kaliber hineinpaßte, offenbar eine Impressionsvertiefung im plastiblen Endometrium. Keine grobe Blutung daselbst. Ferner fand sich ein starkes *Emphysem* beider *Parametrien*

besonders links, der *Mesosalpinx*, des *paravesikalen* und fast des ganzen *Beckenbindegewebes*, des *paraortalen* und *retroperitonalen Bindegewebes* beiderseits, bis zum Nierenhilus hinaufreichend.

Auffallend *schaumiges Blut* in der *Pfortader* nahe der Leber, auffallend *weite Milzgefäße* (?) oder artefizielle *Lufträume* (?), die nach Durchschnitt zusammenfallen (vgl. Abb. 2). — Massenhaft bis erbsgroße *Luftblasen* (Emphysem) im Gewebe und in den Gefäßen der kleinen Kurvatur des *Magens*. Zahlreiche punkt- und fleckförmige Magenschleimhauthämorrhagien.

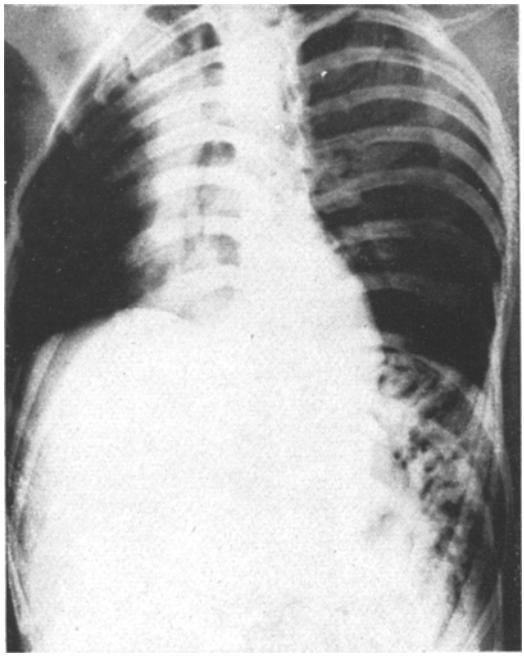


Abb. 1. Akute Luftembolie des Herzens und der Milz nach Pertubation. (S. 819/41, 25jähr. ♀.) Röntgenaufnahme der Leiche.

Ballonartige *Luftfüllung* (blutiger Schaum) der *rechten Herzkammer*.

Starke allgemeine akute *Cyanose* sämtlicher Organe, mit Ausnahme von Herz und Lungen; besonders stark ist sie in Nieren, Leber, Pankreas, Magen und Darm, Nebennieren und Beckenorganen.

Histologische Untersuchung. 1. *Uterus* („Lochdelle"): Frisch lädiertes und zum Teil von feinsten *Blutungen* durchsetztes Endometrium. Alle *Venen* des Myometrium außerordentlich *weit*, leer.

2. *Milz:* Große, unregelmäßige, *artefizielle Hohlräume* (Abb. 3). Nach Kontur und Inhalt handelt es sich um durch Gas- (Luft-) Wirkung entstandene Gewebszerreißungen mit frischer Blutung, die nachweislich von *Venen* ausgehen, deren *Wände* vielfach *zerrissen* sind. Die *Rißstellen stehen in Verbindung mit den Hohlräumen* (Abb. 4 Mitte). *Keine* Bakterien an den Hohlraum„wänden", die eigentlich keine Wände sind, sondern nur aus verdrängtem Milzparenchym bestehen (vgl. Abb. 4 oben).

3. *Magen:* Frische Schleimhautblutungen.

Der Fall ist geeignet, nach mehreren Richtungen hin belehrend zu wirken:

1. Bestätigt er das Vorhandensein von *Anastomosen* zwischen den *Plexus venosi utero-vaginales* (Quellgebiet der Vv. uterina, hypogastrica,

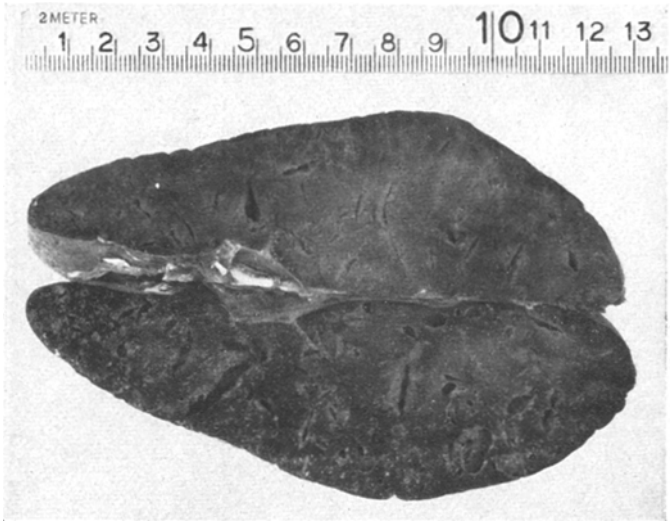


Abb. 2. Akute Luftembolie der Milz nach Pertubation. (S. 819/41, 25jähr. ♀.) Zusammengefallene künstliche Lufträume des Milzgewebes.

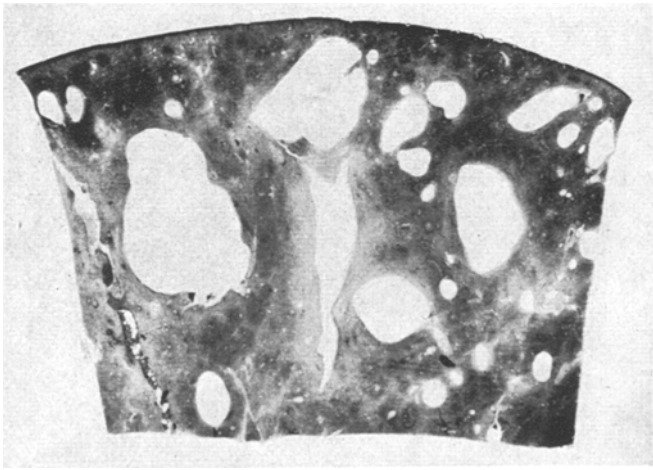


Abb. 3. Akute Luftembolie der Milz nach Pertubation. (S. 819/41, 25jahr. ♀.) Hämatoxylin-Eosin-Schnitt. Lupenvergrößerung. Künstliche Lufträume des Milzgewebes.

cava caudalis) und *rectalis cranialis* (Quellgebiet der Vv. mesenterica inferior und portae), welche neben den wichtigeren des Oberbauches

Vv. oesophageae zur Hohlvene und coronariae ventriculi zur Pfortader einerseits und Vv. adumbilicales über epigastrica zur Hohlvene und ligamenti hepatis zur Pfortader andererseits) in pathologisch-anatomischen Lehrbüchern im allgemeinen nicht mit aufgeführt werden. Den darstellenden Anatomen sind sie aber gut bekannt. Sie wissen, daß sich die oberen Rectalvenengeflechte bei Injektionsversuchen im Uterusgebiet (fast stets mitfüllen. In unserem Fall kann die Luft vom Uterus nur unter

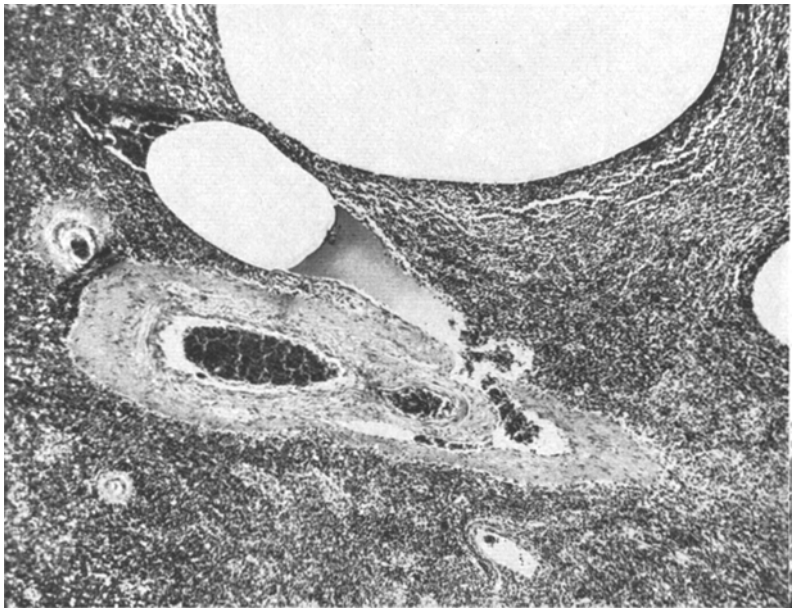


Abb. 4. Akute Luftembolie der Milz nach Pertubation. (S. 819/41, 25jähr. ♀.) Hämatoxylin-Fosin-Schnitt. Milzarterie mit benachbarter Milzvene, deren Wand eingerissen ist und mit einem künstlichen Luftraum in Verbindung steht.

Vermittlung des Pfortadersystems in die Magen- und Milzvenen und unter Zerreißung der letzteren in das Milzgewebe gelangt sein.

2. Setzte das fester gefügte *Lebergewebe* dem Eindringen von Luft aus der Pfortader offenbar erheblichen Widerstand entgegen. In ihm und seinen Venen wurden *keine* Luftansammlungen nachgewiesen, obwohl der Weg von der Pfortader in die Leber der geradere als der in die Milz gewesen wäre. Das Milzgewebe ist eben sehr leicht lädierbar. Im strengen Sinne handelte es sich um eine Luft-„*Injektion*".

3. Empfiehlt es sich, bei Verdacht auf Luftembolie „sektionstechnisch" sofort nach dem Tode eine *Röntgenaufnahme* zu machen. Sie kann bezüglich des Herzens (und anderer Organe, hier Milz) wertvolle Resultate zeitigen, falls eine nennenswerte Entwicklung von Leichenfäulnis-

gasen ausgeschlossen werden kann. (Neben der pathologisch-anatomischen Untersuchung des Knochensystems, der tuberkulösen Verkalkungen, der Feststellung eingedrungener Fremdkörper und in der Situsfrage u. ä. *ein* Grund mehr, den Pathologischen Instituten kleinere diagnostische Röntgeneinrichtungen zuzubilligen.)

4. Sind Erörterungen darüber am Platze, ob ein in der Leiche gesehenes Luft*quantum* der im Leben hineingelangten Luft mengenmäßig gleichzusetzen ist, oder ob eine *nachträgliche Vermehrung* der Gasmenge durch Leichengasbildung angenommen werden muß, so daß also über die ursprüngliche Luftmenge, selbst schätzungsweise, nichts ausgesagt werden kann. Können Wiederbelebungsversuche (künstliche Muskeltätigkeit) eventuell Leichengasbildungen begünstigen? War die gefundene Luftmenge nötig, um tödlich zu wirken, oder muß geschlossen werden, daß noch nach dem Tode weitere Luft am gleichen Orte eingeblasen wurde? Alle diese Fragen hängen ja mit der mengenmäßigen Herkunft und der Art des Gases engst zusammen.

Eine *chemische* Untersuchung stößt wegen Gewinnung des Gases auf Schwierigkeiten.

Da unser Fall nicht septisch war (gesunde Frau!), und kurz nach dem plötzlichen Tode eine nennenswerte bakterielle Gasbildung durch Bact. coli- usw. Einwanderung vom Darm ins Blut noch nicht vorausgesetzt zu werden braucht, ergibt sich die Frage, ob und in welchem Umfange *spontane* Gasbildungen, d. h. solche ohne Mitwirkung von Bakterien, in frischen Leichen möglich sind, und ob, wenn wie hier Luft in die Gewebe gelangt ist, etwa diese bzw. ihr Sauerstoff zu weiterer Gasentstehung aus den absterbenden und toten Geweben bei der Autolyse Veranlassung geben. Hierzu bin ich von kompetenter physiologisch-chemischer und hygienischer Seite dahin aufgeklärt worden, daß es sich bei einer nicht bakteriell bedingten Leichengasbildung eigentlich nur um Kohlensäure handeln könne. Wasserstoff würde zwar in den tierischen Geweben auch abgespalten, aber immer sofort auf besondere Empfänger übertragen. Es wäre kein Fall bekannt, wo er in elementarer Form freigeworden wäre. Alle anderen Gase, wie Methan, Schwefelwasserstoff u. ä. könnten nur durch die Mitwirkung von Bakterien entstehen. Was die Kohlensäure betrifft, so könnte sie auf folgende Weise frei werden: Bei den von Fermenten geleiteten postmortal ablaufenden Spaltungsprozessen entstehen Säuren, vor allem Milchsäure. Diese reagieren mit den überall vorhandenen Bicarbonaten und treiben die Kohlensäure aus. Hierbei könne es sich wahrscheinlich aber immer nur um *geringe* Mengen, nicht so grob wahrnehmbare wie in unserem Falle handeln.

Was die Bakterien, insbesondere Coli und Proteus, die natürlich nicht sicher ausgeschaltet werden können, angeht, so bilden sie nicht

etwa Sauerstoff, sondern in erster Linie Kohlensäure, Methan, Schwefelwasserstoff. Demnach würde eine chemische Untersuchung des Gases auf *Sauerstoff* für unsere Frage immerhin von Wert sein, besonders dann, wenn angenommen werden kann, daß nur kurze Zeit überlebendes Gewebe keinen wesentlichen Teil des künstlich hineingelangten Sauerstoffs weiter zu verbrauchen, zu absorbieren in der Lage ist.

So würde man also durch eine chemische Sauerstoff-Kohlensäure-Mengenbestimmung günstigstenfalls herausbekommen, ob es sich um atmosphärische oder solche Luft handelte, die mit dem lebenden oder überlebendem Gewebe im Gasaustausch bzw. Gasgleichgewicht gestanden hat.

Hierbei erinnere ich mich eines anderen Sektionsfalles einer 60jährigen Frau (S. 637/35) mit dem *Grundleiden:* Unklare ulcerierte Granulationsgeschwulst des Dünndarms und der *Todesursache:* Darmblutung, bei welcher ein *Pneumoperikard* von etwa 30 ccm ohne alle sonstigen makro- und mikroskopischen Veränderungen der Herzbeutelblätter (Riß, Entzündungen) festgestellt wurde. Ich war der Meinung, daß es sich wohl nur um ein sektionstechnisches Kunstprodukt, etwa Einschlürfen von Luft bei der Ablösung des Brustbeins durch kleinste Einrisse handeln könne. Der ballonartig aufgetriebene Herzbeutel wurde unter Wasser geöffnet, das Gas hierbei in paraffiniertem Meßzylinder aufgefangen und wiederum unter Wasserabschluß in den Analysenapparat überführt. Es ergab sich ein Gehalt von 2,31 bzw. 2,18% Kohlensäure und 3,58 bzw. 3,62% Sauerstoff. Herr Prof. *Hinsberg*, welcher freundlicherweise die Analyse durchführte, äußerte sich abschließend dahin: Es könne sich also *nicht* um atmosphärische Luft gehandelt haben. Es sei anzunehmen, daß der Kohlensäuregehalt ursprünglich noch etwas höher gewesen sei und daß ein Teil der Kohlensäure von dem Absperrwasser aufgenommen wurde. Der Sauerstoffgehalt sei der Größenordnung nach so groß wie er in Luftblasen gefunden wird, die mit dem *lebenden Gewebe im Gasgleichgewicht* gestanden haben.

Hiernach würde also ein sektionstechnisches Phänomen bei der Pneumokardentstehung ausgeschlossen sein, denn dann müßte die Luft chemisch unverändert gewesen sein. Wie sie aber bei Lebzeiten oder während oder kurz nach dem Tode hineingelangt sein soll, ist mir unergründlich. Soll man in einem solchen Fall das Ergebnis oder den Wert einer chemischen Untersuchung von Leichengasen überhaupt anzweifeln?

Aus dem Laboratorium an der Chirurgischen Klinik der Charité Berlin.

Über das Verhalten der Hoden und Hypophysen A-avitaminotischer Ratten und ihre Beeinflußbarkeit durch androgenen Wirkstoff.

Von

HEINRICH ZAHLER.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. September 1944.)

Den Anstoß zu vorliegender Arbeit gab die Beobachtung, daß bei unseren als Versuchstieren verwandten männlichen Ratten im Winter geringere Hodengewichte als im Sommer sowie Unregelmäßigkeiten am Keimepithel gefunden wurden; ähnliche Abweichungen ließen sich hinsichtlich der fördernden und erhaltenden Wirkung großer Androgenmengen auf Hodengewicht und Keimepithel der Tiere feststellen. Diese Beobachtungen erschienen um so wichtiger, als bei der Behandlung von Menschen seit langem zeitlich ähnlich gelagerte Unterschiede im Heilerfolg aufgefallen waren. Die anfängliche Vermutung, einfach jahreszeitlich bedingten Verschiedenheiten gegenüberzustehen, konnte nicht aufrechterhalten werden; vielmehr ließ sich nachweisen, daß die erwähnten Unterschiede auf eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin A, die bei der üblichen Ernährung in den Wintermonaten offenbar nicht selten zustande kommt, zurückzuführen waren. Die zusätzliche Beifütterung von Lebertran bietet bei dessen schwankendem Vitamingehalt nur mit Vorbehalt eine Sicherung gegen das Eintreten eines Mangelschadens.

Trotzdem der ursächliche Zusammenhang zwischen Keimdrüsenschaden und Vitamin A-Mangel seit langem bekannt und häufig der Gegenstand von Arbeiten gewesen ist, so ist doch über Art und Ablauf der Veränderungen am Keimepithel sowie über das Verhalten der Zwischenzellen keine Einigkeit erzielt worden. Über den Einfluß, den der erwähnte Mangelschaden auf die Funktion und das histologische Bild der Hypophyse ausübt, ist noch Wesentliches zu ermitteln. Insbesondere harrt eine Reihe von Fragen hinsichtlich des Zusammenhangs der in beiden Drüsen auftretenden Veränderungen der Beantwortung. Darüber hinaus erschien es von Wichtigkeit nachzuprüfen, welchen Einfluß von außen zugeführtes Androgen auf die Keimdrüsen und Hypophysen avitaminotischer Tiere auszuüben imstande ist und inwieweit

es in seinen bekannten Wirkungen durch den Mangelschaden behindert wird.

Enge Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Vitamin A sind bereits von *Abderhalden* (1919) und *Evans, Bishop* und *Sure* (1922) angenommen worden. Weitere Angaben über das einschlägige Schrifttum finden sich bei *Küttner* (1940). Die histologischen Untersuchungen von *Yamasaki* (1923), *Eckstein* (1923), *Simnitzki* (1926) und *Mason* (1926) berichten von einer Atrophie des Keimepithels; *Küttner* ist bei seinen Versuchstieren eine nach dem Abbau des Keimepithels eintretende Vermehrung der Zwischenzellen aufgefallen.

In der Hypophyse Vitamin-A-frei ernährter Rattenmännchen fanden *Sutton* und *Brief* (1938) eine deutliche Basophilie und gelegentliches Auftreten von Kastrationszellen. Solche Hypophysen enthalten vermehrt gonadotropes Hormon (*Mason* und *Wolfe* 1930). Demgegenüber konnten *Wolbach* und *Howe* (1925), *Thatscher* und *Sure* (1932), *Mitzkewitsch* (1934) und *Frank* (1937) an den Hypophysen ihrer Versuchstiere keine Veränderungen nachweisen (zit. nach *Romeis*).

Versuchsanordnung.

Die vorliegenden Versuche zerfallen in drei Gruppen. Die Versuche 1 bis 3 sind zu Vergleichszwecken ausgeführt. Es handelt sich um normal ernährte Kontrolltiere, ferner Tiere, die die unten beschriebene Mangelkost und gleichzeitig Vitamin A erhielten und endlich nochmals um regelrecht ernährte Tiere, die unter der langausgedehnten Wirkung großer Androgengaben standen. Die zweite Gruppe umfaßt die Tiere, die den Folgen des Mangels oder der ungenügenden Versorgung mit Vitamin A ausgesetzt waren. Bei der dritten Gruppe standen die Versuchstiere unter der gleichzeitigen Einwirkung der Mangelkost und großer Androgengaben. Die Ausgangsgewichte der Tiere waren annähernd gleich. Für den Versuch fanden insgesamt 70 Tiere Verwendung.

Die Zusammensetzung des verwendeten Futtergemisches war folgende: Roggen- und Weizenmehl je 4000 g, Casein 200 g, Trockenhefe 400 g (diese sämtlichen Bestandteile extrahiert). Sonnenblumenöl erhitzt 270 g, Salzgemisch 520 g (enthaltend NaCl 14,6 g; $MgSO_4$ 22,5 g; NaH_2PO_4 29,3 g; $CaHPO_4$ 45,6 g; K_2HPO_4 80,5 g; Eisennitrat 10 g; Calciumlactat 109,6 g. Vigantol 1:60 = 12 ccm). Dieses Futter wurde von den Tieren in ausreichender Weise genommen und, wie die zunächst regelrechte Gewichtszunahme beweist, auch verwertet. Wie bereits erwähnt, wurde die Mangelkost durch Zugabe von Vitamin A im Gegenversuch nachgeprüft. Es wurde peinlich darauf geachtet, daß den Tieren kein anderes Futter als die vorgeschriebene Ernährung zugänglich war[1].

Die Hoden sowie die männlichen Anhangsorgane, d. h. Samenblasen und Prostata, und die Hypophysen wurden in frischem Zustand gewogen. Erstere wurden nach *Stieve* fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin zur histologischen Durchmusterung gefärbt. Die Hypophysen wurden mit Formol fixiert und dann mit einer modifizierten *Mallory*-Färbung behandelt. (Kernfärbung mit Eisenhämatoxylin, anschließend ein Gemisch von Säurefuchsin und Ponceau de Xylidine, zuletzt Anilinblau). Die von uns verwandte Färbung gestattet lediglich die Unterscheidung

[1] Für die bereitwillige Hilfe bei der Beschaffung der Mangelkost und für die Überlassung der für den Versuch notwendigen Wirkstoffmengen sind wir der Schering AG., zu besonderem Dank verpflichtet.

zweier chromophiler Zellformen, erlaubt aber nicht deren weitere, nach dem Verfahren von *Romeis* (1940) getroffene Unterteilung. Für die vorliegenden Versuche ist diese Unterscheidung genügend, da die damit zu trennenden Gruppen der acidophilen und basophilen Zellen je ein auf die angewandte Versuchsanordnung biologisch einheitlich antwortendes System darstellen. Es werden also in dieser Arbeit neben den eben genannten beiden Zellarten noch deren degranulierte Formen sowie nichtdifferenzierte Zellen unterschieden, aus denen die Chromophilen hervorgehen und zu denen sie sich nach Beendigung ihrer chromophilen Phase wieder zurückverwandeln.

Über die inkretorische Leistung der Hypophysen wurde durch Einpflanzung solcher Organe in infantile Mäuse im biologischen Test ein Urteil gewonnen.

Versuchsergebnisse.

Vor der Besprechung der nun folgenden Versuche ist es zweckmäßig, einige grundsätzliche Zusammenhänge zu erörtern. Wir gehen zunächst von der Vorstellung aus, daß der plasmotrophe oder gametokinetische Faktor, der die Vermehrungs- und Reifungsvorgänge und damit den Aufbau des Keimepithels unterhält, durch denselben androgenen Wirkstoff repräsentiert wird, den die Zwischenzellen unter dem gonadotropen Einfluß der Hypophyse absondern und der für die Ausprägung der männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich ist. Diese Annahme gründet sich auf der Beobachtung, daß sich Aufbau und Wachstum des Keimepithels durch die Zufuhr von Androgen auch dann klaglos sicherstellen läßt, wenn die gonadotrope Tätigkeit der Hypophyse erloschen ist und die Zwischenzellen der Atrophie verfallen. Dabei ist es gleichgültig, ob die Ausschaltung der Hypophyse durch Hypophysektomie (*Walsh, Cuyler* und *McCullagh* 1933) oder durch die Zufuhr östrogener (*Gaarenstroom* 1939) oder androgener (*Zahler* 1944) Wirkstoffe zustande gekommen ist. Der wesentliche Einwand gegen diese Auffassung besteht in der Tatsache, daß zur Erhaltung des Keimepithels große, ein vielfaches der zur Erhaltung der Anhangsorgane notwendigen Mengen erforderlich sind, während umgekehrt das Keimepithel in den Hoden jugendlicher Tiere bereits zur Reifung gelangt, bevor die Anhangsorgane ihr regelrechtes Gewicht erreichen. Dieser Gegensatz erklärt sich aus dem großen, mit der Entfernung vom Einbringungs- bzw. Entstehungsort wachsenden Wirkungsabfall der männlichen Sexualhormone (*Fußgänger* 1934). Die Wirkung des Androgens auf das Keimepithel, dem unter physiologischen Verhältnissen dieser Wirkstoff von den Zwischenzellen in der Einheit des Organs in nächster Nachbarschaft zur Verfügung gestellt wird, ist größer als auf die weiter entfernten Anhangsorgane. Deshalb verfallen diese in Umkehrung des Geschehens beim jugendlichen Tier bei einem langsamen Erlöschen der Absonderung der Zwischenzellen eher der Atrophie als das Keimepithel. Unter diesen Umständen leuchtet es ein, daß bei der Einbringung des Androgens an einer vom Hoden entfernten Stelle des Körpers ungewöhnlich große Wirkstoffmengen notwendig sind, um im

Hoden die Wirkstoffkonzentration zu erreichen, die unter natürlichen Verhältnissen vorhanden ist. Die Richtigkeit dieser Überlegungen wurde durch eine Versuchsanordnung, bei der das Androgen in den Hoden eingebracht wurde, bewiesen *(Zahler* und *Hohlweg)*.

Ferner sei daran erinnert, daß ein Hoden, der nach Verlust seines Keimepithels nur noch unversehrte Zwischenzellen enthält, nach wie vor die Androgenmenge absondert, die zur Erhaltung der männlichen Anhangsorgane genügt (*Ancel* und *Bouin* 1906, *Martins* 1929/30). Weiterhin wissen wir, daß bei einer primären Atrophie des Keimepithels, auch wenn die Zwischenzellen erhalten bleiben, ähnlich wie bei völliger Entfernung des Hodens, eine Kastrationshypophyse entsteht, die offenbar mit dem Ausfall eines mit Östrogen identischen Wirkstoffes des Keimepithels zusammenhängt (*McCullagh* 1932, *Nelson* 1937). Dieses bei der Ratte durch eine zunehmende Basophilie und später durch das Auftreten von Kastrationszellen in der Hypophyse gekennzeichnete Ereignis ist von einer Mehrabsonderung von gonadotropen Wirkstoffen begleitet, die als Ursache der dem Ausfall des Keimepithels folgenden Vermehrung der Zwischenzellen angesehen wird.

Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten der Keimdrüsenschädigung. Bei der primären Schädigung des Keimepithels verliert dieses die Fähigkeit, auf die weiter vorhandenen plasmotrophen Faktoren anzusprechen. Die Anhangsorgane bleiben dabei erhalten. Die sekundäre Atrophie kommt durch das Erlöschen der gonadotropen Tätigkeit der Hypophyse und damit der Absonderung an Androgen zustande. Erfolgt dieser Vorgang, wie dies die Regel ist, langsam, so entsteht eine eigenartige Hypobiose des Hodens, die eingehend beschrieben worden ist (*Zahler* 1944). Dabei atrophieren die Anhangsorgane bereits zu einem Zeitpunkt, zu dem die Kanälchenepithelien nur unerhebliche Veränderungen aufweisen.

Versuch 1. *Normale Vergleichstiere.*

12 Tiere: R 955—960, R 1018—1020, 4023—4025. Die Tiere erhielten die in unserem Laboratorium übliche Fütterung unter Sicherung reichlicher Vitaminzufuhr.

Durchschnittsgewichte: Gewichtszunahme 44 g, Hodengewicht 2,18 g, Anhangsorgane 1,86 g, Hypophyse 7,5 mg.

Organgewichte und histologische Befunde an Keimdrüsen und Hoden sind regelrecht.

Versuch 2. *Kontrollversuch zum Nachweis des alleinigen Vitamin A-Defizits in der verabreichten Mangelkost.*

6 Tiere: R 859—864. Die Tiere erhielten 67 Tage die beschriebene Mangelkost unter gleichzeitiger Beifütterung von Vitamin A in der Form von wirksamen Lebertran.

Durchschnittsgewichte: Gewichtszunahme 40 g, Hodengewicht 2.35 g Anhangsorgane 2,33 g, Hypophysen 8 mg.

Organgewichte und histologische Befunde an Hoden und Hypophysen sind regelrecht.

Versuch 3. *Kontrollversuch zum Nachweis der Wirkung der Einpflanzung von Testosteron.*

5 Tiere: R 967—971. Diese unter denselben Bedingungen wie unter Versuch 1 lebenden Tiere erhielten während 49 Tagen wöchentlich 50 mg, also insgesamt 350 mg Testosteron implantiert. Die wirkliche, durch Zurückwiegen festgestellte Wirkstoffaufnahme betrug durchschnittlich 150 mg.

Durchschnittsgewichte: Gewichtsabnahme 15 g, Hodengewicht 2,26 g, Anhangsorgane: 4,49 g, Hypophysen: 8,6 mg.

Ergebnis. Die Gewichtsabnahme der Versuchstiere ist bei längerer Testosteronzufuhr kein seltenes Ereignis, tritt aber, wie wir aus anderen Versuchen wissen, nicht vor 5 Wochen ein. Mit Ausnahme der selbstverständlichen Gewichtserhöhung der Anhangsorgane sind keine Abweichungen festzustellen.

Die Größe der Samenkanälchen und der Befund des Keimepithels entsprechen völlig regelrechten Verhältnissen. Die Nebenhoden sind reichlich mit Spermien gefüllt. Die Zwischenzellen weisen kleine hyperchromatische oder völlig geschrumpfte Kerne auf. Bei dieser Versuchsanordnung stellt die Hypophyse unter der hemmenden Wirkung des Androgens ihre gonadotrope Absonderung ein, so daß die Atrophie der Zwischenzellen verständlich wird (Blockierung der Hypophyse). Die Erhaltung des Keimepithels ist allein auf die plasmotrophe Wirkung des von außen zugeführten Androgens zurückzuführen.

In den Hypophysen sind keine granulierten basophilen Zellen vorhanden. Dieses Ergebnis kommt durch eine typische Degranulation der älteren und durch eine Verdichtung, in der Hauptsache aber durch eine bald eintretende Schrumpfung der jüngeren Formen dieser Zellreihe zustande. Dieser Ausschaltung der Basophilen steht eine vermehrte Bereitstellung und eine dadurch bewirkte relative Vermehrung großer acidophiler Zellen mit lichten chromatinarmen Kernen und häufig mit sichtbarem *Golgi*-Negativ gegenüber. Hand in Hand damit geht eine Steigerung der Degranulation und eine dadurch bewirkte Vermehrung von Übergangsformen und degranulierten Zellen der acidophilen Reihe. Die Kollapsformen treten völlig zurück. Bei einigen Tieren nimmt die Degranulation, die in ihrem Ablauf an der einzelnen Zelle durchaus dem physiologischen Vorgang gleicht, ein so großes Ausmaß an, daß eine Verminderung der granulierten Acidophilen bewirkt wird. Nach den bei der Auswertung histologischer Befunde geltenden Anschauungen müssen diese Ergebnisse als eine Ausschaltung der basophilen und als eine gesteigerte Tätigkeit der acidophilen Zellen gedeutet werden.

Die Hypophysen solcher Tiere enthalten keine follikelstimulierenden gonadotropen, im Implantationstest nachweisbaren Wirkstoffe.

Versuch 4. *Hauptversuch zum Nachweis der Wirkungen der Vitamin-A-freien Mangelkost.*

31 Tiere: R 865—869, R 882—884, R 893—898, R 902, R 905—909, R 1010 bis 1014, 4014—4019. Die Versuchstiere standen 42—102 Tage unter Mangelkost. Die Tiere R 905—909 erhielten geringe Mengen eines schwach wirksamen Lebertrans beigefüttert, so daß eine Hypovitaminose bestand.

Durchschnittsgewichte: Eine Verwertung von Durchschnittsergebnissen ist wegen der Verschiedenheit der Ergebnisse untunlich.

Die Tiergewichte schwanken zwischen 81 g Abnahme und 54 g Zunahme; die Hodengewichte zwischen 0,22 und 2,49 g, die Anhangsorgane zwischen 0,15 g und 2,86 g. Das Hypophysengewicht ist mit 7 mg Durchschnitt regelrecht.

Ergebnis. Die bekannten Erscheinungen des Vitamin A-Mangels traten in erwarteter Weise auf. Die Tiergewichte nahmen zunächst zu; nach einigen Wochen trat meist ein Absinken derselben ein, so daß bei der Hälfte der Tiere das Ausgangsgewicht oder ein erhebliches Mindergewicht erreicht wurde. Die Schwere der Störung des Allgemeinbefindens war mit dem Verhalten der Tiergewichte nicht völlig gleichlaufend. Im einzelnen fanden sich Veränderungen des Fells, sowie die bekannte Beeinträchtigung der Epithelien. Veränderungen der Augenlider, Trübung und Geschwüre der Hornhaut und eine Verhornung der Schleimhaut der Harnröhre seien besonders hervorgehoben. Der Zeitraum, nach dem die Mangelerscheinungen auftraten und das Ausmaß derselben, waren außerordentlich verschieden und offenbar von den Reserven abhängig, über die die einzelnen Tiere in verschiedenem Ausmaß verfügten. 6 Tiere verstarben nach 42—70 Tagen während des Versuchs an den Folgen des Vitaminmangels; 3 Tiere erlitten keinerlei Beeinträchtigung.

Schäden am Keimepithel traten meist bereits mit dem Absinken der Tiergewichte ein; mit Sicherheit waren sie dann vorhanden, wenn das Ausgangsgewicht annähernd wieder erreicht war. Dieser Umstand bietet eine objektive Vergleichsmöglichkeit hinsichtlich der bei den Tieren der einzelnen Versuche zu erwartenden Keimdrüsenschädigung.

Die Mehrzahl der Tiere, die Schädigungen des Hodens erlitten hatten, weist das Bild einer schweren primären Atrophie des Keimepithels auf (Abb. 1). Das Hodengewicht sinkt erheblich ab (bis 0,42 g). Die Kanälchen enthalten nur eine Randschicht von vereinzelten Spermiogonien und unentwickelten Hodenzellen oder nur noch diese letztere Zellform. Die Atrophie kann bei verhältnismäßig wenig verminderten Hodengewichten bereits vollständig sein. Sie ist von einer meist recht beträchtlichen Vermehrung von Zwischenzellen mit großblasigen Kernen begleitet (Abb. 1 und 3), (883, 1010, 1011, 1012, 1013, 4015, 4016, 4018, 4019). Die Gewichte der Anhangsorgane sind erhöht (bis 2,86 g) oder mindestens im Bereich des Regelrechten (882, 883, 1013, 4015, 4016, 4018, 4019). Diese Form der Hodenatrophie tritt offenbar dann ein, wenn der Vitaminmangel in kurzer Zeit hohe Grade erreicht. Sie kommt

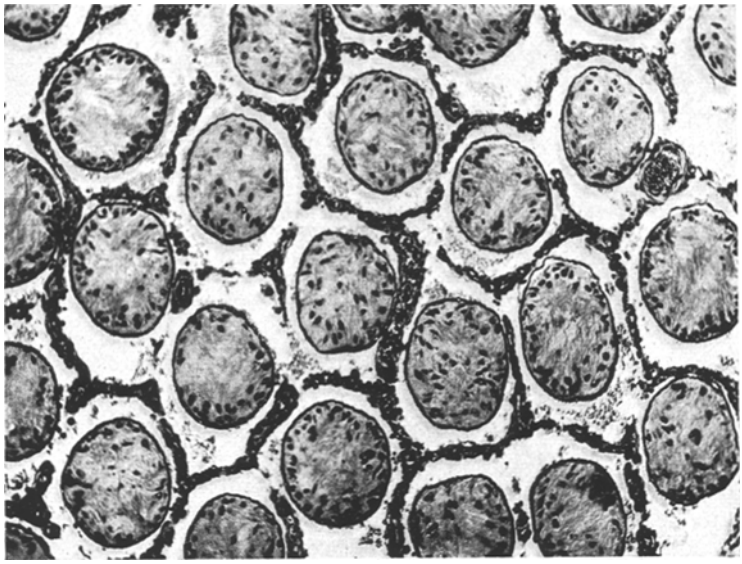


Abb. 1. A-Avitaminose. Primäre Atrophie des Keimepithels und Vermehrung großer intakter Zwischenzellen. Präparat R 883. Vergr. 1:100. Gelbfilter.

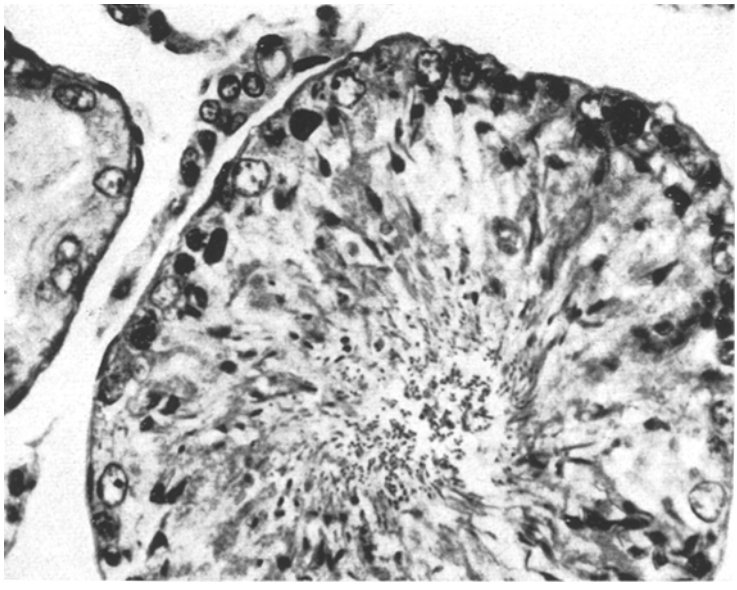


Abb. 2. A-Avitaminose. Auslaufen der Epithelreifung. Alle Stufen der Spermohistogenese. Kein Nachschub durch Neudifferenzierung. Präparat R 1001. Vergr. 1:560. Gelbfilter.

derart zustande, daß die Neubildung von Spermiogonien aus den unentwickelten Hodenzellen eingestellt wird, während das bereits differenzierte Keimepithel seine Entwicklung zu reifen Spermien beendet, bis die vorhandenen differenzierten Zellen aufgebraucht sind (Abb. 2). Dieses „Auslaufen der Epithelreifung" läßt sich bei den Tieren 900, 1011, 4016, noch besser bei einigen Tieren des Versuchs 5, beobachten. Nur andeutungsweise tritt ein Verlust einzelner unreifer Zellen des Keimepithels ein. In den Nebenhoden finden sich reichlich reife Spermien,

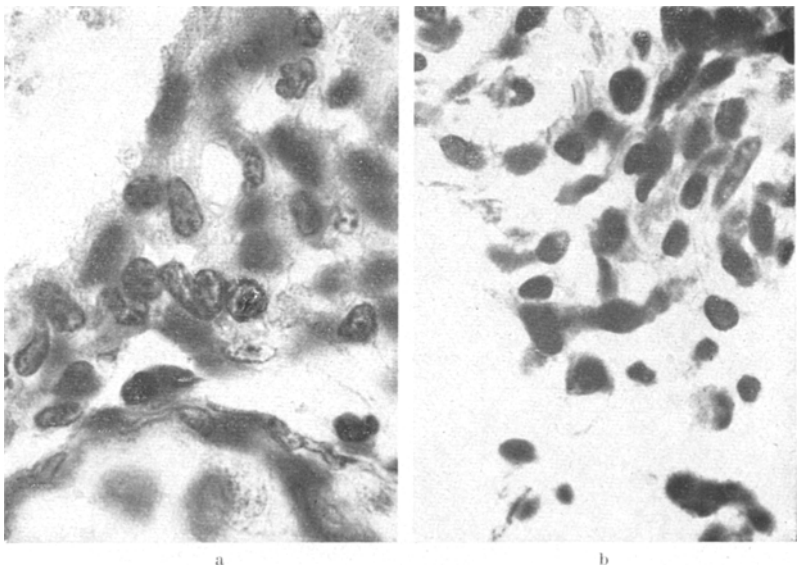


Abb. 3a u. b. A-Avitaminose. a Vermehrte unveränderte Zwischenzellen. Präparat R 883. b Vermehrte atrophische Zwischenzellen. Präparat R 902. Vergr. 1:1000. Gelbfilter.

auch dann, wenn die Atrophie bereits vollständig ist, und nur vereinzelt unreife Zellen. Niemals enthalten die Nebenhoden jene Massen von Symplasmen unreifer Zellen, die bekanntlich sonst den Zusammenbruch des Keimepithels begleiten. Mit der längeren Dauer des Mangelschadens atrophieren nunmehr auch die vorher vermehrten Zwischenzellen (Abb. 3); in den Kanälchen lassen sich dann nur noch vegetative Formen der unentwickelten Hodenzellen auffinden (884, 895, 900, 1014). Gleichzeitig sinken die Gewichte der Anhangsorgane schnell ab. Gelegentlich kommt die Vermehrung der Zwischenzellen nur noch geringgradig zustande, bevor sie der Atrophie verfallen. Während die Vermehrung der Zwischenzellen und der sie begleitende Befund der Anhangsorgane die Folge der bekannten, nach dem Ausfall des Keimepithels eintretenden gonadotropen Mehrleistung der Hypophyse sind, kommt die später einsetzende Atrophie von Zwischenzellen und Anhangsorganen auf

Rechnung der anschließend folgenden Schädigung der Hypophyse. Diese läßt sich, abgesehen vom histologischen Befund, auch dadurch nachweisen, daß die Drüse bei der Einpflanzung in infantile Mäuse nur eine verminderte gonadotrope Wirkung aufweist oder diese schließlich völlig vermissen läßt.

Steigt der Vitaminmangel nur langsam an oder besteht lediglich eine Hypovitaminose, so kommen die Folgen der sich entwickelnden Beeinträchtigung der Hypophyse vor dem Auftreten der primären Keimepithelschädigung zur Geltung. Infolgedessen entsteht eine langsam fortschreitende sekundäre Hypobiose des Keimepithels. Das Absinken der Gewichte der Anhangsorgane kann dabei der Gewichtsminderung des Hodens vorausgehen, und kann bereits höchste Grade (0,28 g) erreicht haben, wenn das Keimdrüsengewicht noch verhältnismäßig wenig beeinträchtigt ist (1,67 g). Wie die späteren Versuche zeigen werden, ist die Atrophie der Anhangsorgane nicht etwa in ihrer mangelnden Ansprechbarkeit auf Androgen begründet. Die Hypobiose beginnt mit einer Verkleinerung der Kanälchen. Die Reifungsvorgänge des Keimepithels werden verlangsamt, so daß ein stark wechselndes Bild unter den Kanälchen eines Schnittes entsteht. Reifeteilungen und Spermiohistogenese setzen sich fort, kommen aber nur noch bei einer verminderten Anzahl von Zellen zustande; gleichzeitig geraten einzelne Zellen, die die Entwicklung nicht mehr beenden zu Verlust. So kommt es zu einer Verdünnung des Spermienbesatzes und zu einer Verminderung der Spermiden und späterhin zum Fehlen der Spermien (Abb. 4). Bei höheren Graden der Unterernährung des Keimepithels erreicht der Aufbau nur noch die Präspermiden- oder Spermiocytengrenze. Eine geringfügige Hypobiose bei im wesentlichen regelrechtem Befund läßt sich bei den Tieren 896, 907, 908 und 4014 nachweisen. Verdünnung oder teilweiser Verlust des Spermienbesatzes findet sich bei den Tieren 897, 906 und 909; nur bei einem Tier (905) erreicht die Hypobiose weitergehende Grade. Bemerkenswert ist, wie geringfügig die Schädigung des Keimepithels sein kann (Abb. 4), während das Hodengewicht bereits in schwerster Weise beeinträchtigt ist (0,22 g bei Tier 906). Es kann nicht übersehen werden, daß die Vorgänge an Keimepithel und Anhangsorganen die Umkehrung der Entwicklung beim infantilen Tier darstellen. Die Zwischenzellen sind niemals vermehrt und zeigen mit zunehmender Hypobiose eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie. Die Bevorratung des Nebenhodens mit Spermien nimmt infolge der Verlangsamung der Reifungsvorgänge schon zu einem Zeitpunkt stark ab, in dem die Ausstattung der Kanälchen im wesentlichen noch erhalten ist.

Überkreuzungen beider Verlaufsformen kommen vor; der Übergang einer Hypobiose in eine primäre Atrophie läßt sich dann innerhalb der Kanälchen eines Schnittes beobachten (898).

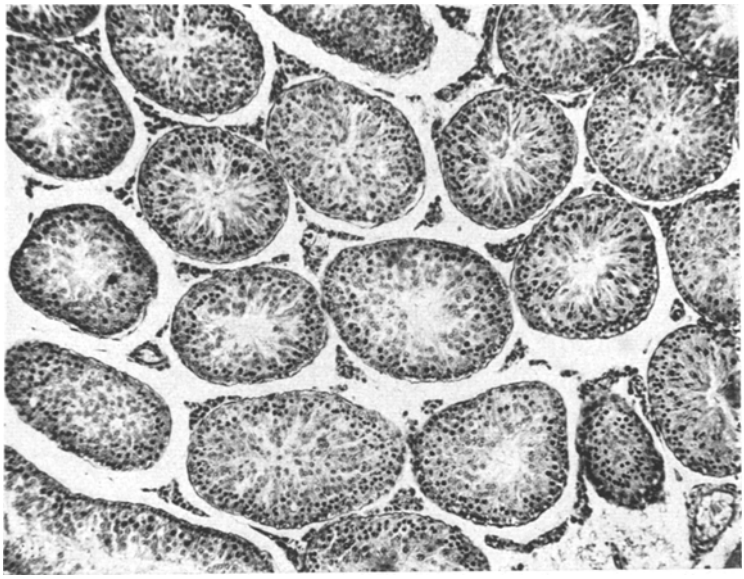


Abb. 4. A-Avitaminose. Mittelschwere sekundäre Hypobiose des Hodens, Verdünnung oder Verlust des Spermienbesatzes, Verminderung der Spermiden, Verlust einzelner Zellen, Verkleinerung der Kanälchen. Verhältnismäßig gute Erhaltung des Keimepithels trotz niedrigem Hodengewicht (0,67 g) und schwerer Atrophie der Anhangsorgane (0,29 g). Präparat R 909. Vergr. 1:100. Gelbfilter.

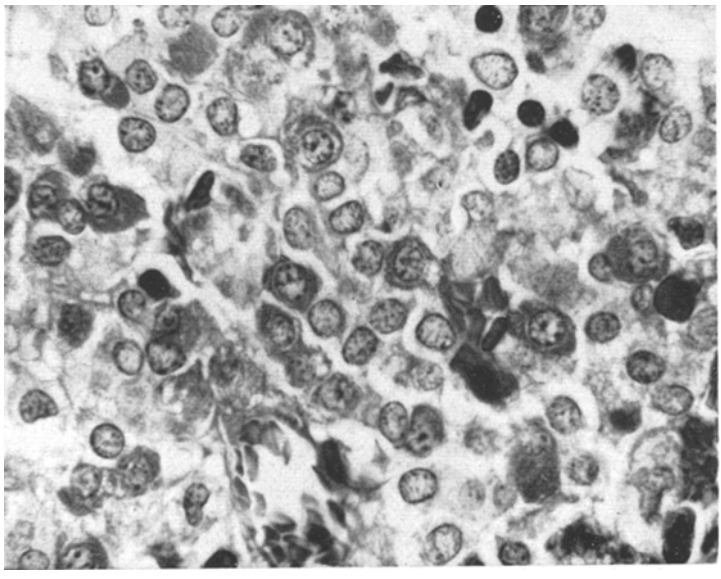


Abb. 5. A-Avitaminose. Vermehrte typische Degranulation großer acidophiler Zellen. Vakuolsiert. Übergangsformen. Die vorhandenen granulierten Acidophilen zeigen durchwegs große Formen. Präparat R 1012. Vergr. 1:1000. Gelbfilter.

Die Tiere 866, 868, 869 zeigen keine avitaminotischen Schäden und demzufolge regelrechten Befund an Hoden und Anhangsorganen.

Für die an der *Hypophyse* zustande kommenden histologischen Veränderungen ist es von Bedeutung, ob die Zellen dieser Drüse noch in der Lage sind, in der ihnen eigentümlichen Weise anzusprechen oder ob bereits eingetretene degenerative Zellveränderungen dies nicht mehr zulassen. Die Hypophyse antwortet auf den Mangelschaden mit einer erhöhten Tätigkeit des acidophilen Zellapparates. Die gesteigerte Bereitstellung und die dadurch zunächst bedingte relative Vermehrung großer Zellformen wird jedoch in der Folge von der noch stärkeren Degranulation übertroffen (Abb. 5). Dadurch entsteht schließlich eine Verminderung der granulierten acidophilen Zellen und eine dementsprechende Vermehrung von Übergangsformen und degranulierten Formen dieser Zellreihe (865, 869, 883, 897, 898, 1010, 1011, 1013). Der auf die Acidophilen wirksame Antrieb kann so groß sein, daß Zelleib und *Golgi*-Apparat hypertrophieren; das vergrößerte *Golgi*-Negativ ist dann noch häufig in den degranulierten Zellen nachweisbar (Abb. 8). Liegt schon eine beginnende Zellschädigung vor, so kommt es wohl noch zu einer vermehrten Bereitstellung, aber nicht mehr zur Ausreifung und Degranulation der acidophilen Zellen. Diese finden sich dann vermehrt oder in mindestens regelrechter Anzahl, weisen aber bereits Veränderungen an Zelleib und Kernen auf (906, 907, 908, 909).

Tritt der primäre Ausfall des Keimepithels bei noch vorhandener Ansprechbarkeit der Hypophysenzellen ein, so kommt es zu einer ausgesprochenen Basophilie, d. h. zu einer Vermehrung der granulierten Basophilen sowie der vakuolisierten basophilen Spätformen, gelegentlich zur Bildung der bekannten Kastrationszellen (883, 1010, 1012, 1013) (Abb. 6 und 7). Die Basophilie läßt sich noch nachweisen, wenn bereits degenerative Veränderungen des Drüsenparenchyms eingesetzt haben (884, 1011).

Die mit dem Einsetzen des Hypophysenschadens beginnende Verminderung und das schließliche Verschwinden granulierter basophiler Zellen kommt nur anfangs und nur in geringem Ausmaße durch Degranulation zustande. Bezeichnend sind vielmehr ausgedehnte Schrumpfungsvorgänge und die schließliche Bildung ganzer Nester sich auflösender, zusammenfließender und schrumpfender Zelleiber mit mehr oder weniger schwer veränderten Zellkernen. Die Beeinträchtigung der acidophilen Zellen setzt etwas später mit Verkleinerung der Zellen und Verdichtung der Kerne ein. Am Ende kommt es zu einer schweren diffusen Parenchymschädigung, die sich auf alle Zellformen erstreckt (Abb. 9). Die Zellen verlieren ihre Begrenzung. In ein fädiges Gewirr von Zellresten, in das die Überbleibsel der Granula eingestreut liegen, sind die schwer veränderten und gelegentlich sich auflösenden Kerne

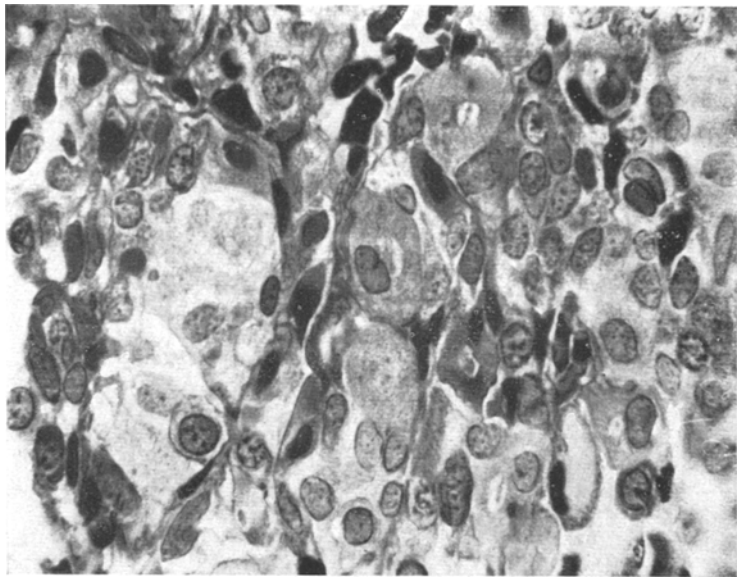


Abb. 6. A-Avitaminose. Basophilie der Hypophyse. Neben reichlichen typischen Basophilen vakuolisierte Spätformen. Präparat R 883. Vergr. 1:1000. Grünfilter.

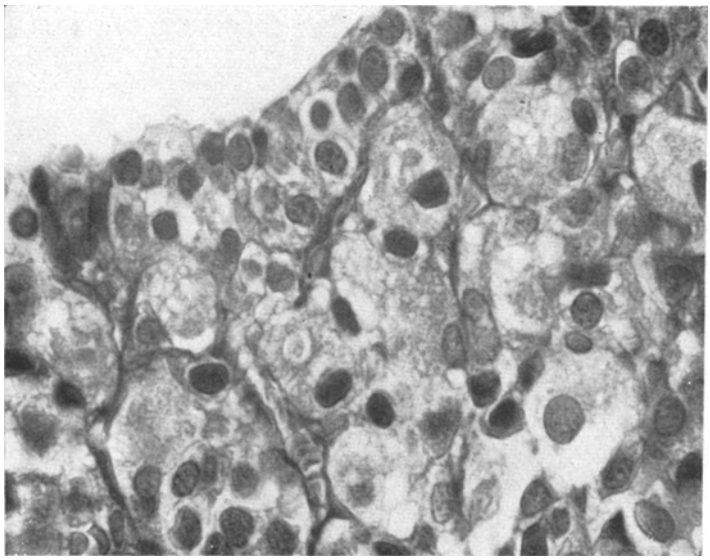


Abb. 7. A-Avitaminose. Basophilie der Hypophyse. Vakuolisierung großer basophiler Zellformen. Präparat R 1010. Vergr. 1:1000. Gelbfilter.

verteilt (895, 900, 902, 1014). Wie bereits erwähnt, enthalten solche Hypophysen keinen nachweisbaren gonadotropen Wirkstoff mehr.

Versuch 5. *Hauptversuch zum Nachweis der Wirkung von Androgen auf A-avitaminotische Tiere.*

11 Tiere: R 901, R 903, R 904, R 996—1003. Die Versuchstiere standen 71 Tage unter Mangelkost. Beginnend vom 43. Tag des Versuchs wurde ihnen wöchentlich einmal 50 mg Testosteron, d. h. insgesamt 200—250 mg Testosteron implantiert. Der tatsächliche, durch Zurückwiegen festgestellte Wirkungsverbrauch betrug im Durchschnitt 174 mg.

Durchschnittsergebnisse: Gewichtsabnahme 12 g; Anhangsorgane 4,64 g (Androgenwirkung); Hypophysen 5,6 mg. Gegenüber Versuch 4 sind die Hodengewichte nur dann vergleichbar, wenn man in beiden Fällen die Tiere aussondert,

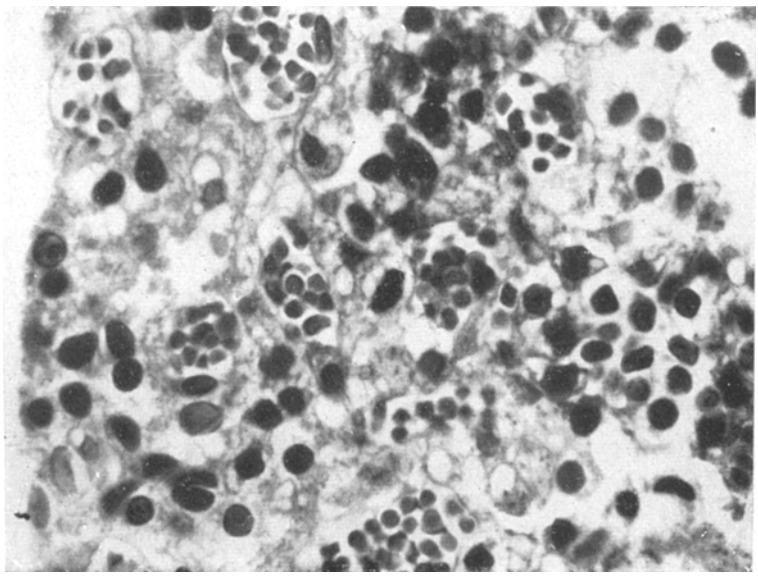


Abb. 8. A-Avitaminose. Diffuse degenerative Parenchymveränderung der Hypophyse. Die vorhergegangene Basophilie ist an den Zellresten noch nachweisbar. Präparat R 1014. Vergr. 1:1000. Grünfilter.

deren Gewichtsverlust (bei Versuch 5 vor Beginn der Androgenzufuhr ermittelt) mit Sicherheit einen Hodenschaden erwarten läßt. Bei dieser Auswahl zeigen die behandelten Tiere ein Hodengewicht von 1,47 g gegenüber 0,79 g bei den unbehandelten Mangeltieren.

Ergebnis. Nach der durch das Androgen verursachten Blockierung der Hypophyse und der damit zusammenhängenden Atrophie der Zwischenzellen ist der Zustand des Keimepithels allein von dessen Ansprechbarkeit auf die plasmotrophe Wirkung des in genügender Menge zugeführten Androgens abhängig.

Die Androgenwirkung trennt die Versuchstiere in zwei Gruppen: Bei der ersteren wird das Zustandekommen einer sekundären Hypobiose beinahe vollständig verhindert; bei der zweiten bleibt das Androgen auf

die Entwicklung der primären Atrophie des Keimepithels ohne jeden Einfluß. Der Versuch zeigt die Wirkungsmöglichkeiten des Androgens bei einem durch Avitaminose hervorgerufenen Hodenschaden und zugleich die Einschränkungen, die dem Ausgleich gesetzt sind.

Bei den Tieren R 901, 903, 996, 1000, 1002 sind die Hodengewichte kaum verändert (Durchschnitt 2,09 g): Obwohl nach Sachlage erhebliche Schäden am Hoden zu erwarten waren, ist das Keimepithel entweder unversehrt oder es findet sich, bei in der Hauptsache regelrechten Befund, in einer Minderzahl von Kanälchen geringfügiger Zellverlust, der nur in einem Fall fleckweise zu geringen Verdünnungserscheinungen am Spermienbesatz geführt hat. Ganz offenbar hat die zu unterstellende sekundäre Hypobiose dadurch ihren Ausgleich gefunden, daß die Masse der Keimepithelien auf die trophische Wirkung des Androgens angesprochen hat: vereinzelt hat ein kleiner Teil unreifer Zellen diese Fähigkeit verloren. Die dadurch entstandenen Unregelmäßigkeiten am Keimepithel gleichen durchaus den Befunden, die bei der unbeabsichtigten Hypovitaminose der Laboratoriumstiere im Winter erhoben werden konnten. Die Nebenhoden enthalten massenhaft reife Spermien, die Zwischenzellen sind atrophisch.

Wie bereits erwähnt, hat das Androgen auf die primäre Atrophie des Keimepithels keinen Einfluß gehabt, die dann in der bekannten schweren Form bis zum alleinigen Verbleib einer Randschicht unentwickelter Hodenzellen zustande gekommen ist. (R 904, 997, 998, 999, 1001, 1003.) Auch hier enthalten die Nebenhoden in der Regel fast ausschließlich reife Spermien. Die Vermehrung der Zwischenzellen ist vor dem Einsetzen der Androgenwirkung entstanden. (R 904, 997, 998, 999.) Die Zwischenzellen sind stets mehr oder weniger atrophisch.

Die oben erwähnte Beendigung der Ausreifung des bereits differenzierten Keimepithels, die sich während des Aufhörens der Neubildung von Spermiogonien aus unentwickelten Hodenzellen und des dadurch bewirkten Eintretens der primären Atrophie abwickelt, läßt sich bei diesem Versuch besonders gut beobachten (R 997, 1001, 1003). Meist findet man in solchen Kanälchen nur noch eine Randschicht von unentwickelten Hodenzellen und primären Spermiogonien und darüber einen Kanälchenbelag von regelrechter Höhe, der nur aus Spermien aller Reifegrade besteht, beginnend bei sich eben umwandelnden Spermiden und endend mit einem reichlichen Besatz reifer Spermien (Abb. 2). Nur gelegentlich sind hinter dieser Spermienanhäufung noch mehrere Schichten nur von Spermiogonien oder nur von Präspermiden vorhanden. Nähert sich der Ausreifungsvorgang seinem Ende, so ist auf die Randschicht unentwickelter Hodenzellen ohne alle Zwischenglieder nur noch ein schmaler Saum reifer Spermien aufgesetzt.

Ist die Ansprechbarkeit der Hypophysenzellen erhalten, so ruft die Summierung der gleichsinnigen Wirkung der Avitaminose und des Androgens eine Verstärkung der aus den Vorversuchen bekannten Reaktion des acidophilen Apparates hervor (R 901, 996, 998, 999, 1000, 1002, 1003). Dagegen wird die nach der primären Atrophie des Keimepithels zu erwartende Basophilie der Hypophyse durch das Androgen unterdrückt oder wieder beseitigt. Das Verhalten der basophilen Zellen ist im wesentlichen durch die Avitaminose bedingt. Die völlige Ausschaltung granulierter Formen dieser Zellen beruht nur ausnahmsweise auf typischer Degranulation und wird in der Regel durch ausgedehnte Schrumpfungs- und Auflösungsvorgänge an den Zelleibern bewirkt. Leichtere, selten schwere degenerative Veränderungen an den Hypophysenzellen sind bei der Mehrzahl der Tiere nachzuweisen.

Auf die Einzelheiten des Verhaltens der acidophilen Zellen wird beim folgenden Versuch näher eingegangen. Hier ist in einem Fall die Hypertrophie acidophiler Zellen zu vermerken; bei einem anderen Tier haben beginnende degenerative Veränderungen nicht die vermehrte Bereitstellung, wohl aber die vermehrte Degranulation verhindert, so daß eine Vermehrung besonders der reifen Formen der Acidophilen zustande gekommen ist.

Versuch 6. *Hauptversuch zum Nachweis der Wirkung lang dauernder Androgengaben auf A-avitaminotische Tiere.*

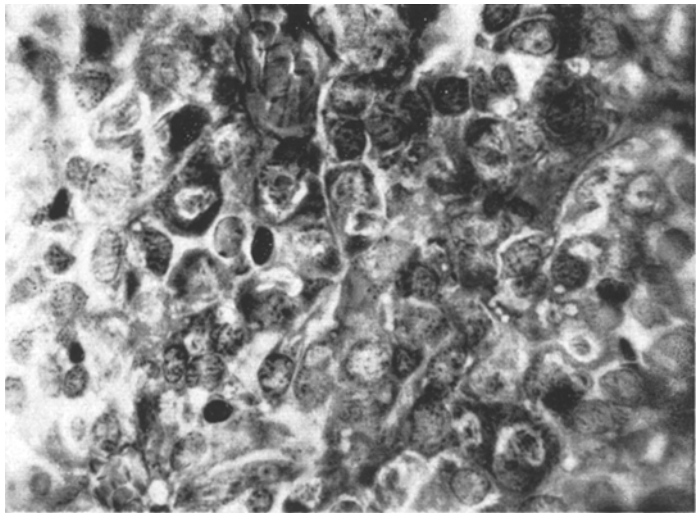


Abb. 9. Verbundene Wirkung von A-Avitaminose und Testosteroneinpflanzung. Hypertrophie von Zelleib und *Golgi*-Apparat und vermehrte Degranulation der Acidophilen. Gewichtsvermehrung der Hypophyse auf 13 mg. Präparat R 871. Vergr. 1:1000. Gelbfilter.

5 Tiere: R 870—874. Die Versuchstiere standen 52—57 Tage unter Mangelkost. Beginnend vom 5. Tag des Versuchs wurde ihnen wöchentlich einmal 50 mg, d. h. innerhalb von 6—8 Wochen 300—350 mg Testosteron implantiert. Der tatsächliche, durch Zurückwiegen festgestellte Wirkstoffverbrauch betrug im Durchschnitt 200 mg.

Durchschnittsergebnisse: Gewichtsabnahme 19 g, Anhangsorgane 6,26 g (Androgenwirkung), Hypophysen 12,6 mg. Die Hodengewichte liegen mit 1,87 g im Vergleich zu Versuch 4 weit über der Erwartung.

Ergebnis. Der Befund des Keimepithels entspricht völlig den Verhältnissen bei der ersten Gruppe des vorigen Versuchs, so daß sich eine nochmalige Beschreibung erübrigt.

An den Hypophysen ist das hohe, zwischen 10,5 und 15 mg schwankende Gewicht bemerkenswert. Diese Hypertrophie des Organs ist offenbar eine Folge des gleichsinnigen Zusammenwirkens von Mangelschaden und langausgedehnter Androgenwirkung und der dadurch hervorgerufenen Vermehrung und Vergrößerung der Acidophilen oder von Zellen acidophiler Herkunft. Die histologischen Befunde decken sich grundsätzlich mit denen des Vorversuchs, nur ist das Ergebnis noch aus-

gesprochener. Die unter Zurückdrängung der Kollapsformen vorwiegend bereitgestellten großen acidophilen Zellen erreichen zahlenmäßig immer noch die untere Grenze der Norm oder sind nur verhältnismäßig wenig vermindert, obwohl der gesteigerte Zellverbrauch durch das massenhafte Auftreten von häufig vakuolisierten degranulierenden Übergangsformen mit großen chromatinarmen Kernen und deutlichen Nukleolen und von degranulierten Zellen belegt wird. Es besteht also eine absolute Vermehrung der Zellen der acidophilen Reihe, wenn man darunter granulierte und degranulierte Formen insgesamt versteht, bei gleichzeitiger Verminderung der granulierten Acidophilen, unter denen wiederum die großen reifen, teilweise mit einem sichtbaren *Golgi*-Negativ ausgestatteten Zellen verhältnismäßig überwiegen. Häufig findet man in massenhafter Zahl eine Vergrößerung granulierter und degranulierter Zellen, deren hypertrophischer *Golgi*-Apparat den Zellleib birnförmig aufbläht und den Kern an das spitze Ende der Zelle verdrängt (Abb. 8). Dabei blassen die Granula zunächst in der Mitte der Zelle ab und verschwinden schließlich, so daß ein großer, fädiger das hypertrophe *Golgi*-Negativ enthaltender Zelleib zurückbleibt, der später der Schrumpfung verfällt. Gelegentlich wird dieser Vorgang durch das Entstehen degenerativer Zellveränderungen beeinträchtigt. Es bilden sich dann „Schopfzellen", d. h. den pyknotischen Kugelkernen sitzt einseitig ein kleiner länglicher Rest des Zelleibs auf, der ein verhältnismäßig großes *Golgi*-Negativ enthält.

Die basophilen Zellen zeigen das bekannte Verhalten; infolge der bei dieser Versuchsanordnung vor den Auswirkungen des Mangelschadens einsetzenden Androgeneinwirkung sind jedoch häufiger typisch degranulierte Formen vorhanden.

Zusammenfassung.

1. Unter der Einwirkung eines durch die Abwesenheit von Vitamin A hervorgerufenen, schnell hohe Grade erreichenden Mangelschadens tritt vor der Schädigung der Hypophyse eine primäre Atrophie des Keimepithels ein. Diese entsteht durch das Aufhören der Neubildung von Spermiogonien aus den unentwickelten Hodenzellen; die bereits differenzierten Kanälchenepithelien beenden ihre Entwicklung zu reifen Spermien. Die durch den Ausfall des Keimepithels hervorgerufene Mehrleistung der Hypophyse bewirkt eine Vermehrung der Zwischenzellen. Mit der später eintretenden Beeinträchtigung der Hypophyse verfallen auch die Zwischenzellen der Atrophie.

Bei einem längere Zeit im Stadium der Hypovitaminose verharrenden Mangelschaden kann sich die zunehmende Leistungsminderung der Hypophyse vor dem Eintritt der primären Schädigung des Keimepithels zur Geltung bringen. Es entsteht dann eine langsam fortschreitende sekundäre Hypobiose des Keimepithels und eine Atrophie der Zwischenzellen.

Die Anhangsorgane verhalten sich entsprechend den Befunden der Zwischenzellen.

2. Solange die Ansprechbarkeit der Zellen nicht durch degenerative Veränderungen beeinträchtigt ist, antwortet die Hypophyse auf den Mangelschaden durch eine Stimulierung des acidophilen Zielapparates in Form einer vermehrten Bereitstellung und Degranulation großer oder vergrößerter Zellformen dieser Reihe. Hierzu gesellt sich bei Eintritt einer primären Atrophie des Keimepithels eine ausgesprochene Basophilie der Hypophyse.

Die spätere Schädigung der Hypophyse äußert sich in einer weniger durch typische Degranulation als durch ausgedehnte Schrumpfungs- und Auflösungsvorgänge bewirkten Ausschaltung der basophilen Zellen. Die Veränderungen an den länger erhalten bleibenden Acidophilen sind weniger einschneidend, beeinträchtigen aber die Reaktionsfähigkeit dieser Zellform.

Das Endergebnis ist eine diffuse Parenchymschädigung mit schwersten degenerativen Veränderungen aller Zellformen.

3. Die primäre Atrophie des Keimepithels ist durch die plasmotrophe Wirkung des zugeführten Androgens nicht zu beeinflussen. Dagegen läßt sich die sekundäre Hypobiose im wesentlichen, wenn auch nicht immer vollständig, ausgleichen. Die Ansprechbarkeit der Anhangsorgane bleibt erhalten.

4. Die erwähnte Stimulierung des acidophilen Apparates wird durch die gemeinsame gleichlaufende Wirkung von Avitaminose und Androgen verstärkt. Häufig kommt eine massenhafte Hypertrophie acidophiler Zellen und eine erhebliche Gewichtsvermehrung der Hypophyse zustande. Die nach dem Ausfall des Keimepithels zu erwartende Vermehrung der basophilen Zellen wird durch das Androgen verhindert.

Literatur.

Abderhalden: Arch. Physiol. (Berl. u. Leipz.) **175** (1919). — *Ancel* et *Bouin:* C. r. Acad. Sci. Paris **142**, 232 (1906). — *Eckstein:* Pflügers Arch **201**, 16 (1923). — *Evans, Bishop* and *Sure:* Anat. Rec. (Am.) **23**, 1, 17 (1922). — *Frank:* Arch. Kinderhk. **110** (1937). — *Fußgänger:* Medizin und Chemie, Bd. II. 1934. — *Gaarenstroom:* Acta neerld. Physiol. etc. **9** (1939). — *Küttner:* Frankf. Z. Path. **54** (1940). — *McCullagh:* Science (N. Y.) **76** (1932). — *Martins:* Suppl. d. Memor., Tome 10, p. 242. 1929. — C. r. Soc. Biol. **105**, 789 (1930). — *Mason:* J. exper. Zoll. (Am.) **45**, 159 (1926). — *Mason* and *Wolfe:* Anat. Rec. (Am.) **45**, 232 (1930). — *Mitzkewitsch:* Arch. exper. Path. (D.) **174** (1934). — *Nelson:* Anat. Rec. (Am.) **67** (1937). — Cold Spring Harbour Symp. on quantit. Biol. **5** (1937). — *Romeis:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI. Berlin: Springer 1940. — *Simnitzki:* Virchows Arch. **261**, 265 (1926). — *Sutton* and *Brief:* Endocrinology (Am.) **23** (1938). — *Thatcher* and *Sure:* Arch. Path. (Am.) **13** (1932). — *Walsh, Cuyler* and *McCullagh:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **30** (1933). — *Wolbach* und *Howe:* Z. exper. Med. **42** (1925). — *Yamasaki:* Virchows Arch. **245**, 513 (1923). — *Zahler:* Virchows Arch. **312** (1944). — *Zahler* und *Hohlweg:* Klin. Wschr. (im Druck).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité
(Direktor: Prof. Dr. *R. Rössle*).

Über Leberödem mit Lymphorrhagien bei Verschluß der Lebervenen.

(Zugleich ein Beitrag zur Frage der Endophlebitis hepatica obliterans*.)

Von

Dr. **W. W. Meyer,**
Assistent am Institut.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. September 1945.)

Einleitung.

Seit der ausführlichen Beschreibung der Endophlebitis hepatica obliterans (E.h.o.) durch *H. Chiari* (1899) hat sich über diese Erkrankung ein umfangreiches Schrifttum angesammelt, das jedoch meistens von Einzelbeobachtungen berichtet. Lediglich im letzten Jahrzehnt sind drei Arbeiten von Pathologen erschienen, denen es trotz der Seltenheit dieser Krankheit vergönnt gewesen ist, ein größeres Beobachtungsgut zu erfassen (*Rössle* 1933, *Coronini* und *Oberson* 1937, *Wurm* 1939). In diesen eingehenden Untersuchungen wird das Problem der E.h.o. an Hand einer Reihe von Fällen von neuem aufgeworfen und es wird versucht im Lichte der Erkenntnis moderner Pathologie neue Wege zur Erforschung dieser Krankheit zu finden.

Durch zahlreiche frühere Einzelberichte waren unsere Kenntnisse über die Pathogenese der E.h.o. seit *Chiaris* Beschreibung sehr erweitert worden. So ist z. B. in manchen Fällen eine Lues als Ursache des krankhaften Prozesses ziemlich sicher bewiesen *(Hübschmann, Hart)* oder mit gutem Grund angenommen *(Schmincke, O. Meyer)*. In anderen Beobachtungen konnte durch Erfassung ganz früher Krankheitsstadien eine rheumatische Genese sehr wahrscheinlich gemacht werden *(Rössle, Inthorn, Burckhardt)*. Doch lassen sich die Ergebnisse, die jeweils an wenigen Fällen gewonnen wurden, nicht ohne Bedenken auf das übrige Beobachtungsgut übertragen. Für zahlreiche Fälle können auf Grund des dargelegten Befundes ebensogut andere Entstehungsmöglichkeiten angenommen werden. Die Übersicht des Schrifttums zeigt nämlich, daß sowohl das klinische als auch das anatomische Bild der Frühstadien dieser Erkrankung vielgestaltig sein kann, woraus sich Rückschlüsse auch auf verschiedene kausale Genese ergeben können. Einheitlich

* Herrn Prof. Dr. *R. Rössle* zum 70. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

allein wird am ehesten das Endstadium mit narbigem Verschluß der Lebervenenostien in allen noch so verschieden gestalteten Fällen sein.

Als besonders verwickelt muß die Entstehung der Lebervenenobliteration bei den Kindern gelten, zumal hier auch noch Entwicklungsstörungen das Krankheitsgeschehen herbeiführen können. Bisher sind unseres Wissens 5—6 Fälle typischer E.h.o. im Kindesalter veröffentlicht worden. *Wurm* berichtet zwar noch von 11 weiteren Fällen einer Erkrankung der kleinen Lebervenen bei Säuglingen, die er ebenfalls dem Kreise der E.h.o. zurechnet. Jedoch fehlt allen seinen Fällen die so charakteristische Veränderung der Lebervenenostien und der größeren Lebervenenäste, die das ganze klinische und anatomische Bild der übrigen typischen Fälle der E.h.o. maßgebend bestimmen.

Die folgende Mitteilung über eine E.h.o. bei einem 4jährigen Knaben soll die Aufmerksamkeit vor allem auf eigenartige Begleitveränderungen des Lebergewebes lenken. Anschließend wird noch von 2 Fällen berichtet, wo wir eine Lebervenenthrombose bei Kindern als Nebenbefund festgestellt haben. Diese Beobachtungen mögen unsere Vorstellungen über das Vorkommen der thrombotischen Prozesse im Gebiet der Lebervenen bei den Kindern etwas erweitern und somit einen kleinen Beitrag zur komplizierten Frage der Lebervenenobliteration bilden.

Fall 1. Narbiger Verschluß der Lebervenenstämme mit ungewöhnlichem Stauungsödem und Lymphorrhagien.

Auszug aus der Krankengeschichte Nr. 787 [1].

Pat. Udo B., 4 Jahre alt, geb. am 25. 12. 40, wird am 30. 1. 45 in die Kinderklinik der Charité bewußtlos mit leichten Krämpfen eingeliefert. Nach Angabe des Vaters hat das Kind seit einigen Tagen schlecht gegessen; gestern war der Junge müde und klagte über Bauchweh. In der Nacht hat er mehrmals erbrochen; vor einigen Stunden haben sich Bewußtlosigkeit und Krämpfe eingestellt. Stühle normal. Kein Trauma, keine Vergiftung.

Aus der Anamnese entnehmen wir, daß die Eltern des Knaben gesund sind; sie haben 10 gesunde Kinder im Alter von 2—15 Jahren. (Keine Fehlgeburten bei der Mutter.) Der Pat. ist als neuntes Kind geboren. Er hat sich normal entwickelt. Im Januar dieses Jahres hat er 2 Di.-Schutzimpfungen bekommen.

Aufnahmebefund. Altersentsprechend entwickelter Junge. Völlig benommen, fast pulslos, Temperatur normal. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt eine starke Leberschwellung (der untere Leberrand befindet sich zwei Querfinger unter dem Rippenbogen). Bauchumfang etwas vergrößert (52 cm). Bei der Magenspülung, anscheinend wegen des Erbrechens vorgenommen, entleert sich eine bräunliche Flüssigkeit mit alten Blutbeimengungen. Sonst kein krankhafter Befund an den inneren Organen. Keine Zeichen einer Meningitis. In der Klinik verschlechtert sich der Zustand rasch und einige Stunden nach der Aufnahme am 31. 1. um 2 Uhr 55 Min., stirbt das Kind.

Klinische Diagnose. Kollapszustand, Krämpfe.

Pathologisch-anatomische Diagnose. (S.-Nr. 99/1945; 1. 2. 45 Path. Institut der Universität.) Endophlebitis hepatica obliterans, thrombotische und fibröse

[1] Herrn Prof. *Stölzner* bin ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten zu großem Dank verpflichtet.

Verschlüsse der Äste der Lebervenen. Chronische Blutstauung und rote Stauungsatrophie der Leber. Ascites (400 ccm), Ödem der Darmwand. Varicen der unteren Speiseröhre. Cyanose der Organe. Mäßige Erweiterung beider Herzkammern bei Trübung des Herzfleisches. Trübe Schwellung der Nieren. Mäßige Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes. Katarrhalische Tracheobronchitis. Hypostase und geringes Ödem der Lungen. Mehrere Askariden im Dünndarm. Hirnödem.

Auszug aus dem Protokoll. Leiche eines 4jährigen gehörig entwickelten Knaben in etwas dürftigem Ernährungszustand (96 cm lang, 16 kg schwer). Bauch leicht aufgetrieben, keine Ödeme. *Leber* vergrößert, überragt den Rippenbogen um dre

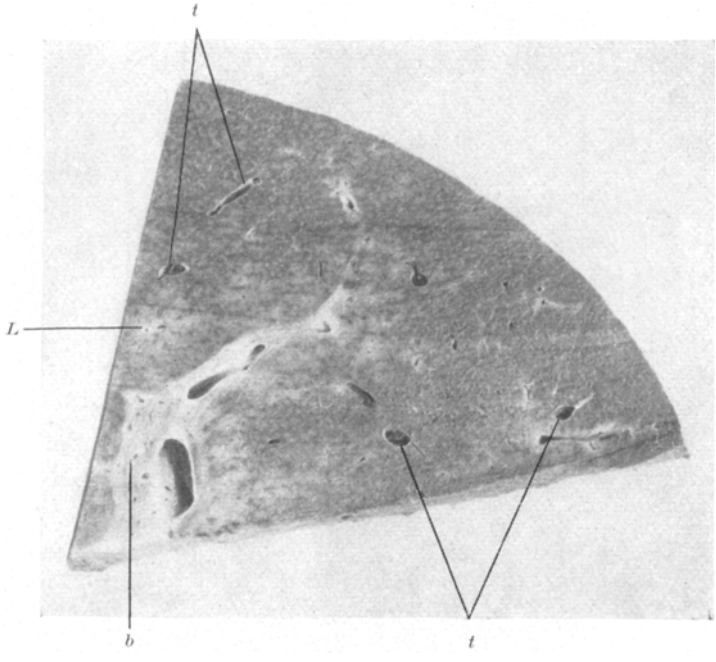


Abb. 1. Leber bei Endophlebitis obliterans hepatica. Muskatnußzeichnung des Leberparenchyms; graue, blattförmige Bezirke eines besser erhaltenen Lebergewebes (*L*). Wandständige und verschließende rote Thromben der mittleren Lebervenenäste (*t*). Verbreiterung der Bindegewebszüge (*b*). Etwas vergrößert. S.-Nr. 99/1945.

Querfinger, fühlt sich fest an. Durch die Kapsel schimmert eine rot-bläuliche Fleckung des Lebergewebes durch. Auf dem Schnitt ist die Leber im ganzen rotbräunlich und rot-bläulich gefleckt. An manchen Stellen erscheint das Lebergewebe marmoriert durch Einschaltung blattförmiger, gelb-bräunlicher Partien (Abb. 1). Die Verbreiterung der *Glisson*schen Felder läßt sich makroskopisch nicht mit Sicherheit nachweisen. Die auf dem Schnitt sichtbaren Lebervenen sind erweitert und mit wandständigen oder verschließenden roten Blutpfröpfen verlegt Pfortaderäste überall frei. An Stelle der Lebervenenmündungen finden sich in der Wand der unteren Hohlvene trichterförmige Einziehungen, die keine sichtbaren Lichtungen mehr erkennen lassen. Die Gefäße des Mesohepaticum, besonders des Lig. falciforme, sind erweitert und zum Teil mit roten Blutpfröpfen verlegt. Die Gallenblase enthält braun-grüne, stark schleimhaltige Galle. — Milz leicht vergrößert (35 g), auf dem Schnitt dunkelbläulich.

Mikroskopische Untersuchung. Leber. Schon bei der Lupenvergrößerung erkennt man eine weitgehende Entparenchymisierung der zentralen Läppchenteile, die sich von der noch erhaltenen Läppchenperipherie überall scharf abheben. Die Läppchenzentren bestehen in der Hauptsache aus einem erweiterten und mit Blut überfüllten Capillarnetz; die peripheren Läppchenteile weisen dagegen noch eine gut erhaltene radiäre Balkenstruktur auf. Die dadurch ohnehin schon recht deutliche Läppchenzeichnung wird durch eine Verbreiterung der *Glisson*schen Felder noch unterstrichen.

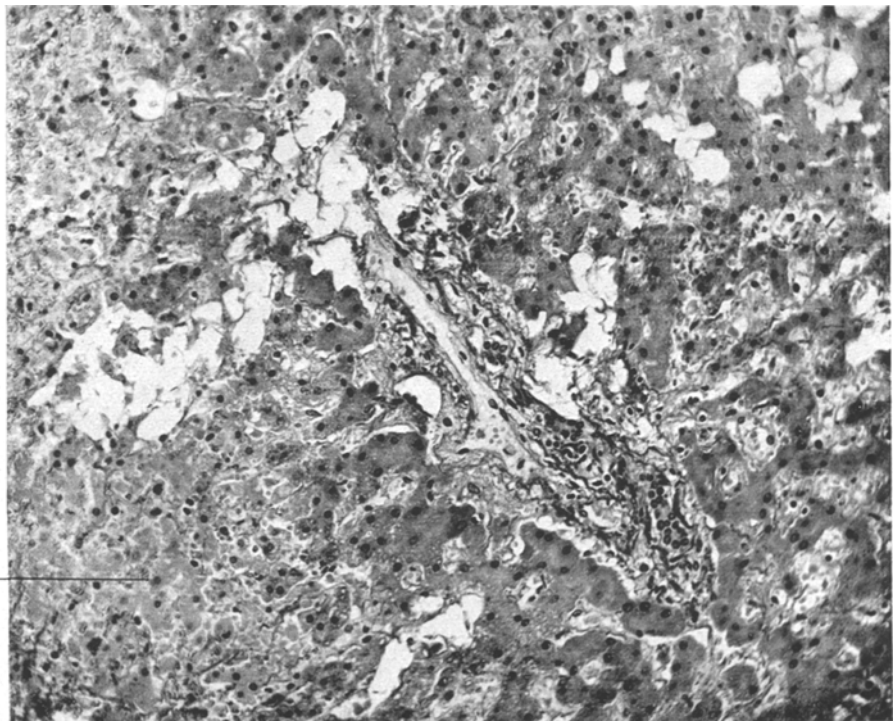


Abb. 2. Eigenartige Lückenbildung im Leberparenchym in der Nähe eines *Glisson*schen Feldes; *c* zugrunde gehendes Lebergewebe der zentralen Läppchenpartien. E.o.h. Elastica-van Gieson. 80 mal Vergrößerung. S.-Nr. 99/1945.

Bei der näheren Betrachtung fällt noch ein recht seltener Leberbefund auf, der hier besonderes Interesse verdient. Man findet nämlich im Lebergewebe zahlreiche kleine oft gruppenweise angeordnete Lücken, die beim ersten Anblick den Eindruck von Kunstprodukten machen. Beim genauen Hinsehen fällt jedoch eine gewisse Gesetzmäßigkeit ihrer Lage auf: Sie sind meist in unmittelbarer Nähe der *Glisson*schen Felder und der größeren Lebervenenäste gelegen (Abb. 2 und 3). Zahlreiche Spalträume sind selbst in dem Gerüst dieser *Glisson*schen Felder und in der Wand der Lebervenen zu sehen, wodurch ihr

faseriges Gefüge oft hochgradig aufgelockert wird. In der Wand mancher Venenäste kommt es dabei zur Bildung mehrerer rundlicher Räume, die leer erscheinen und sich in allen Schichten der Venenwand vorfinden (Abb. 4). In kleineren Lebervenenästen führt die Lockerung der Wand und die Bildung solcher Hohlräume häufig zu bogenartigen Vorstülpungen, die in das Lumen des Gefäßes hineinragen (Abb. 3). An anderen



Abb. 3. Rundlicher Spaltraum in der Wand einer sublobulären Vene mit polsterartiger Vorstülpung in die Gefäßlichtung (*s*). Lücken im Leberparenchym (*L*). Elastica-van Gieson. 80 mal Vergrößerung. S.-Nr. 99/1945.

Stellen tritt wiederum nur die übliche ödematöse Durchtränkung des Stützgerüstes zutage. — So entsteht schließlich der Eindruck, daß es sich hier um Durchtränkung des Lebergewebes mit einer Flüssigkeit handelt, die sich zunächst im Fasergerüst angesammelt hat, um dann auch in das Leberparenchym einzudringen. Die eingedrungene fragliche flüssige Substanz übt auf das Lebergewebe nicht nur eine rein mechanische Wirkung aus: Es kommt hier neben Zerrungen und Aufsplitterungen auch zu akuten Untergängen mehrerer Leberzellen (Abb. 5). Ihr Protoplasma zeigt gewöhnlich in unmittelbarer Nähe solcher Schadenstellen

dunklere Verfärbung, oft ist es vollkommen homogen und färbt sich bei *Masson*-Färbung intensiv rot. Die Leberzellen stellen hier manchmal halbmondförmige, an die gedehnte Capillarmembran platt angedrückte

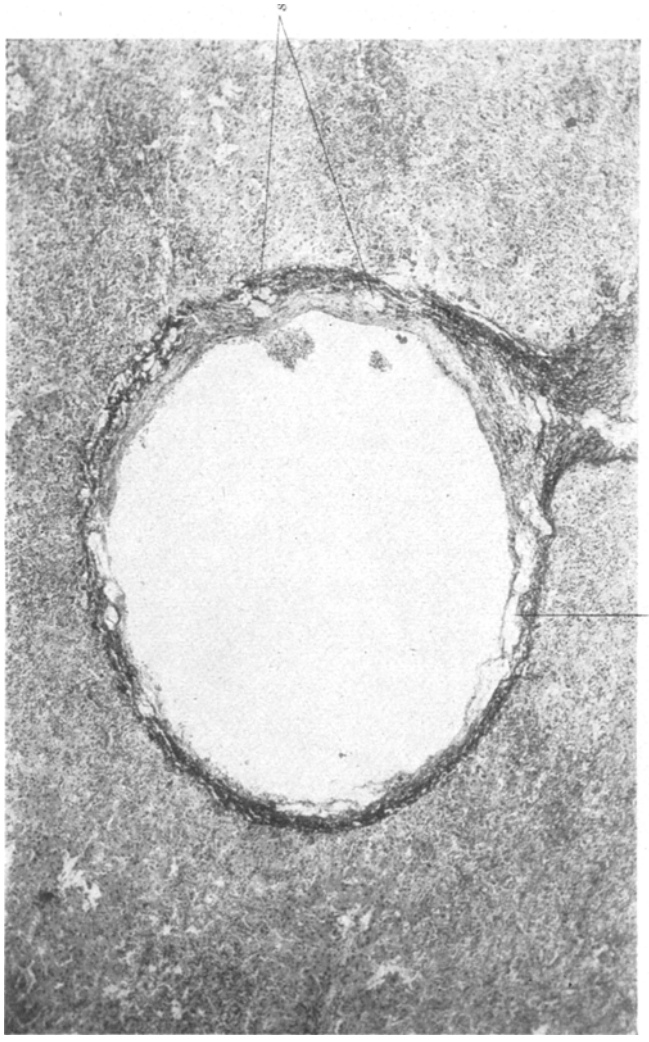


Abb. 4. Zahlreiche rundliche Spalträume in der etwas verbreiterten Intima einer mittleren Lebervene (s). Elastica-van Gieson. Lupenvergrößerung. S.-Nr. 99/1945.

Gebilde dar. Das Retikulumnetz ist an diesen Stellen aufgelockert und zerrissen.

Eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Auftreten dieser Lücken des Leberparenchyms macht ihre artifizielle Entstehung wenig wahrscheinlich Die Möglichkeit einer postmortalen Entwicklung der Lücken — als Folge von Verwesungserscheinungen — ist kaum anzunehmen, da die

Sektion in der kalten Jahreszeit im üblichen Zeitabstand nach dem Tode vorgenommen wurde und keine Fäulniserscheinungen ergab. Auch die mikroskopische Untersuchung einiger anderen Organe gibt keine Anhaltspunkte für solche Annahme. Etwaige technische Fehler in der Einbettung des Materials, die zu dieser eigenartigen Lückenbildung führen könnten, sind leicht auszuschließen, da dieselben Veränderungen auch in Gefrierschnitten zu sehen sind, obwohl sie in dickeren Schnitten

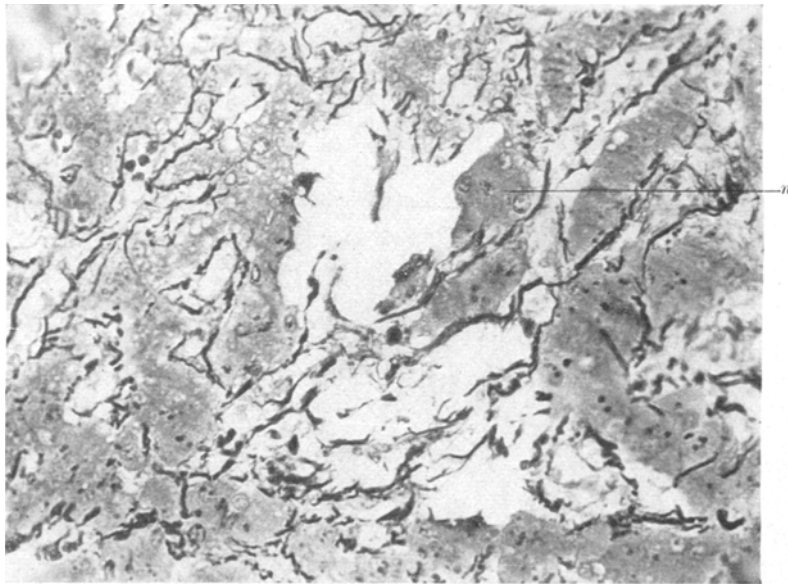


Abb. 5. Lücken im Leberparenchym bei starker Vergrößerung. Nekrobiose der Leberzellen am Rande des Spaltraumes (*n*), Zerreißungen des Retikulumnetzes. 250 mal Vergrößerung. Silberimprägnation nach *Tibor Pap* und *Masson*-Färbung. S.-Nr. 99/1945.

nicht so deutlich in Erscheinung treten und sehr leicht mit gewöhnlichen Zerreißungen des Gewebes verwechselt werden können.

Ein Vergleich von Schnitten aus verschiedenen Leberpartien ergibt, daß die Lückenbildung nicht gleichmäßig auf die Leber verteilt ist. Sie tritt am stärksten dort auf, wo die Lichtungen der mittleren Venenäste durch frische Thromben verschlossen sind. In den anderen Leberbezirken dagegen ist diese Lückenbildung schwach ausgeprägt; dort ist meistens nur die ödematöse Auflockerung der *Glisson*schen Felder feststellbar.

Die Unwahrscheinlichkeit einer künstlichen Entstehung einerseits, die Gesetzmäßigkeit der Lokalisation der besprochenen Lückenbildung andererseits drängt zu einem Versuch, diesen eigenartigen Leberschaden mit der Venenverlegung in ursächliche Beziehung zu bringen.

Neben der Spalten- und Höhlenbildung im Fasergerüst der *Glisson*schen Kapsel ist noch eine starke Erweiterung, d. h. Überfüllung der eigentlichen Lymphgefäße, besonders in den breiten Bindegewebszügen auffallend. Der Gedanke ist naheliegend, die oben beschriebene Lockerung des Bindegewebes sowie die Lückenbildung im Leberparenchym mit einer hochgradigen Lymphstauung in Verbindung zu bringen. Tatsächlich gelang es uns bald, zunächst an einer Stelle, eine direkte Verbindung zwischen einem stark erweiterten Lymphgefäß und den beschriebenen Spalträumen im Bindegewebe nachzuweisen (Abb. 6). Es handelt sich hier sicher um einen Riß des überfüllten Lymphgefäßes mit anschließendem Durchsickern der Lymphe in das bindegewebige Gerüst der Leber und über dieses hinaus in das Lebergewebe selbst. Auch an vielen anderen Stellen läßt sich eine enge Beziehung der Spalt- und Hohlräume zu den erweiterten Lymphbahnen feststellen, und somit ihre Entstehung — wenigstens zum Teil — auf die Zerreißung der überfüllten Lymphgefäße zurückführen.

Die übrigen histologischen Veränderungen der Leber seien jetzt angeführt.

Die zentralen Läppchenteile bestehen durchweg aus reichlich mit Blut gefüllten Capillaren, zwischen denen hin und wider wenige kleine Leberzellen mit pyknotischen Kernen liegen. Solche zugrunde gehenden, meist lose liegenden Zellen sind in der mittleren Zone der Läppchen reichlicher vorhanden. Weiter peripher fügen sich richtige Balken zusammen, die hier aus großen, hypertrophischen Zellen aufgebaut sind und reichlich mittelgroße und feine Fetttröpfchen enthalten. Stellenweise sind kleine nekrotische Bezirke bis etwa zur Größe eines halben Läppchens sichtbar. Erwähnenswert ist noch die bei der *Masson*-Färbung deutliche ungleichmäßige Färbbarkeit des Protoplasmas der Leberzellen. Neben den sich sonst grau-violett färbenden Zellen finden sich hier in die Leberbalken eingestreute Zellen, deren Protoplasma feinkörnig ist und sich dabei intensiv rot färbt.

Das Fasergerüst der Leber ist, wie schon einführend erwähnt, stark entwickelt und setzt sich überwiegend aus verbreiterten *Glisson*schen Feldern und ihren Ausläufern zusammen. Nirgends konnten wir solche narbigen Bezirke nachweisen, von denen man behaupten dürfte, sie seien von obliterierten Zentral- oder Sammelvenen hervorgegangen, wie es *Coronini* und *Oberson* in ihren Fällen oft gesehen haben. Die verschiedensten Färbungen, darunter auch Elastica-*van-Gieson*-Färbung, vermochten keine Obliterationen der Zentral- und Sammelvenen nachzuweisen. Daß es sich bei den meisten kleinen „Narben" nur um die Ausläufer der *Glisson*schen Felder handelt, läßt sich durch die Feststellung von kleinen Gallengängen in solchen Bindegewebszügen leicht beweisen.

Das Bindegewebe der *Glisson*schen Felder setzt sich in Form feiner kollagener Fasergeflechte auf die Läppchenperipherie fort und ana-



Abb. 6. Teil eines größeren *Glisson*schen Feldes. Hochgradige Lymphstauung mit starker Erweiterung der Lymphgefäße (*ly*). Im Fasergerüst Systeme von Spalträumen (*sp*). Links von der Mitte des Bildes Rißstelle der Lymphgefäßwand (*r*). 160mal Vergrößerung Elastica-van Gieson. S.-Nr. 99/1945.

stomosiert hier mit dem Retikulumnetz der Leberbalken. Die Silberimprägnation nach Tibor Pap ergibt ein stark entwickeltes Gitterfasernetz, das die peripher erhaltenen Leberzellen dicht umgibt; in den

entparenchymisierten Teilen tritt ein entsprechendes, aber zusammengefallenes Fasergeflecht zutage. Ein wesentlicher Unterschied in der Stärke des Retikulumnetzes erhaltener und ihres Epithels beraubter Partien der Läppchen besteht nicht. Die Reticulumfasern sind oft verdickt und weisen hin und wieder eine kollagene Umwandlung auf. Die Kombination von Versilberung und *Masson*-Färbung zeigt, daß die Leberzellen von verdickten, meistens dicht anliegenden Capillarmembranen umschlossen sind, die das vergröberte Reticulumnetz tragen. Das elastische Fasernetz der *Glisson*schen Felder zeigt keine Besonderheiten.

Die Stämme der Lebervenen konnten, leider, infolge äußerer Umstände nicht untersucht werden. — Die mittleren Lebervenenäste zeigen bei stärkerer Erweiterung eher geringe Wandverdickung, die in der Hauptsache auf Neubildung eines lockeren kollagenen und auch elastischen Fasergewebes beruht. Das Faserwerk der Intima wird zur Lichtung hin immer lockerer; peripher geht es allmählich in das derbere kollagene Geflecht der mittleren Venenschicht über. Die schon makroskopisch sichtbaren Blutpfröpfe erweisen sich mikroskopisch als frische Thromben, die aus einem feinen Fibrinnetz und darin eingeschlossenen noch überall gut erhaltenen Erythrocyten bestehen. Nur an einigen Stellen haften sie locker der Venenwand an, ohne daß hier aber reaktive Erscheinungen zu sehen wären. Die Thromben setzen sich in die kleineren Venenäste nicht fort, so daß also die Lichtungen der sublobulären und zentralen Venen überall frei sind. Letztere zeigen neben starker Erweiterung nur eine leichte gleichmäßige Verdickung ihrer Wand (über Ödem der Gefäßwände s. o.). Im Gegensatz zu *Coronini, Wurm* u. a. konnten wir — wie schon oben erwähnt — in unserem Fall keine Obliterationen der zentralen und Sammelvenen nachweisen. Äste der Pfortader zeigen bis auf die schon oben erwähnten Lückenbildungen keinen pathologischen Befund; ihre Lichtungen sind nur manchmal etwas erweitert. — Gallengänge haben überall einen gut erhaltenen Epithelbelag und sind nicht erweitert.

Von den übrigen Organen sind Milz, Niere und Herz untersucht worden. In der *Milz* findet sich neben stärkerer Blutstauung eine Verdickung der Intima in vereinzelten Trabekelvenen. — In der Niere und im Herzen kein wesentlicher pathologischer Befund.

Fall 2. Thrombotischer Verschluß einer Lebervene mit Lymphostase und starkem Ödem des Glissonschen Gerüstes (bei gleichzeitiger septischer Thrombose der Blutleiter der Dura und der pialen Venen).

Auszug aus der Krankengeschichte Nr. 324/45:

Gisela Sch., 11 Monate alt (geb. am 18. 7. 44) wird am 19. 6. 45 in die Kinderklinik der Charité wegen Durchfall und Krämpfen eingewiesen. Nach Angabe des Vaters hat seine andere Tochter vor 5 Wochen Scharlach durchgemacht. Damals hatte auch unsere Patientin einen Tag rote Flecken, blieb dabei jedoch mobil.

Der behandelnde Arzt hat damals bei ihr Scharlach nicht mit Sicherheit feststellen können. Eine Woche später begann die Drüse hinter dem rechten Ohr zu schmerzen und zu eitern und mußte incidiert werden. Anschließend entwickelt sich ein Absceß in der re. Stirngegend, der ebenfalls geöffnet wird. Die Pat. ißt seit 8 Tagen schlechter. Seit gestern hat sich Durchfall eingestellt, vor einigen Stunden sind die Krämpfe aufgetreten. Fieber bis 40°. Mutter gesund, Vater ist gallenkrank. Die erste und die dritte Schwangerschaft der Mutter endeten je mit einer Fehlgeburt. Unsere Patientin ist im 10. Schwangerschaftsmonat (5. Gravidität) 2750 g schwer geboren, hat sich bis jetzt normal entwickelt und war immer gesund. Sie hat noch 2 Geschwister.

Untersuchung bei der Aufnahme. Schwer kranker, bewußtloser und sehr blasser Säugling. Leichte klonische Zuckungen der rechten Hand, tonische Starre der unteren Extremitäten. An der Haut keine Schuppung. Fettpolster gut entwickelt. An der rechten Stirn eine sehr weiche schwappende Schwellung mit einer alten Incisionswunde. Am Rande der Schwellung fühlt man einen harten Knochenwall. Keine wesentlichen Drüsenschwellungen. Lumbalpunktion: wasserklarer Liquor entleert sich bei gewöhnlichem Druck; Pandy positiv; Zellen: 3—4. Blutbild: Hb. 41,2%; Ery. 2300000; Leuko. 9800 (Lymph. —35%, Segm. —58%, Stabk. —7%); schwere Poikilo- und Anisocytose. In der Klinik bleibt der Säugling ständig benommen; der Zustand verschlechtert sich. Am 21. 6. 45 wird eine Bluttransfusion vorgenommen (50 ccm spendet der Vater). Am gleichen Tage wird noch eine Facialisparese rechts manifest. Am 22. 6. 45 erfolgt der Tod unter Erscheinungen der Kreislaufschwäche.

Klinische Diagnose. Schädel-Osteomyelitis, Verdacht auf Hirnabsceß (nach Scharlach).

Pathologisch-anatomische Diagnose. (S.-Nr. 626/1945, 23. 6. 45, Path. Institut der Universität.) Abscedierende Phlegmone der Kopfschwarte über dem rechten Stirn- und Scheitelbein. Incision der Kopfschwarte im Bereich des Abscesses. Thrombophlebitis sämtlicher venöser Sinus der Dura mater, ausgebreitete Thrombose der pialen Venen, besonders über der Konvexität, sowie der pialen Venen im Bereich der Fossae Sylvii. Zahlreiche punktförmige und mehrere ausgedehnte Stauungsblutungen der Leptomeninx, der Rinde und des anliegenden Marklagers, mehrere Erweichungsherde des letzteren. Thrombophlebitis der Hauptstämme der Lebervenen mit thrombotischem Verschluß eines größeren Astes. *Keilförmiger, infarktähnlicher Bezirk des rechten Leberlappens.*

Follikuläre, teilweise geschwürige Colitis, besonders des Querkolons und des Coecums. Mäßige Schwellung und infektiöse Lockerung der Milz. Trübung des Herzfleisches mit Erweiterung beider Herzkammern. Trübe Schwellung der Nieren. Blähung der Lungen.

Aus dem Protokoll. In der oberen Stirngegend eine knapp 1 cm lange Wunde mit stark unterminierten Rändern. Aus der Wunde entleert sich eitrige Flüssigkeit. Die Kopfschwarte ist im Bereich dieser Wunde eitrig durchsetzt, der darunter liegende Knochen jedoch ohne sichtbare Veränderungen. *Gehirn* (zunächst in Formalin fixiert): In der Rinde der Konvexität zahlreiche Blutungen, die auch auf das Marklager übergreifen; es kommt dadurch an vielen Stellen zur Bildung größerer, unter der Hirnoberfläche gelegener Blutungen. In den tieferen Schichten des Marklagers unregelmäßige verschiedengroße Höhlen mit zackiger Begrenzung und einem glasigen opalescierenden Inhalt. Außerdem findet man hier hin und wieder frische typische Erweichungsherde.

Leber (Abb. 7). An der Oberfläche des rechten Leberlappens sieht man einen unregelmäßigen, kinderhandtellergroßen, gelblich-rötlichen Bezirk, der durch eine schmale, zackige, dunkelrote Linie vom anliegenden, etwas dunkleren bräunlichen

Lebergewebe scharf abgesetzt ist. Seine untere Begrenzung reicht fast bis zum Lebervorderrand, links verläuft seine Grenze entlang dem Ligamentum falciforme. Auf dem Schnitt weist das Lebergewebe in diesem Bezirk eine ausgesprochene Muskatnußzeichnung auf: dunkelrote Flecke heben sich stark von dem übrigen hell-grau-bräunlichen Untergrund ab.

Wie aus den zahlreichen Schnitten ersichtlich ist, reicht der erwähnte Bezirk mit seiner Spitze bis in das Gebiet der Lebervenenmündungen. Von der Hohlvene aus erkennt man, daß der ihm entsprechende Lebervenenast von einem grauen Thrombus verlegt ist, der in Form eines flachen Polsters in die Lichtung der übergeordneten Vene etwas hineinragt (Abb. 8). Auf dem Längsschnitt durch diesen Lebervenenast sieht man, daß der Blutpfropf aus 2 Teilen besteht; aus einem

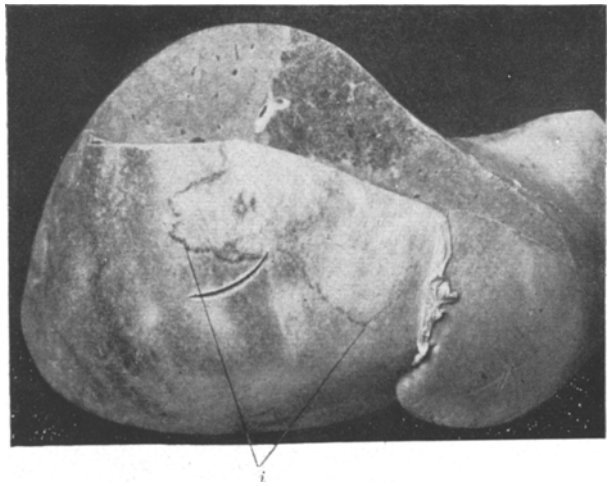


Abb. 7. Infarktähnlicher Bezirk des re. Leberlappens (*i*) bei einer Verschlußthrombose des entsprechenden Lebervenenastes (s. Abb. 8). S.-Nr. 626/1945.

grauen, der in der Mündung selbst liegt und einem roten, der sich dem ersteren anschließt und sich weiter distal in die breiten Lichtungen der mittleren und kleineren Lebervenenäste des infarzierten Bezirkes fortsetzt. Die Wand des verlegten Lebervenenastes erscheint im Bereich ihrer Mündung feucht, gequollen, grau-bläulich. In der Intima anderer, größerer Lebervenen findet man vereinzelte, kaum 2 × 3 mm große, feine, flache, grau-gelbliche Auflagerungen, die zunächst als kleine wandständige Thromben gedeutet werden.

Mikroskopische Untersuchung. Das Gewebe des infarzierten Bezirks unterscheidet sich von dem anliegenden Lebergewebe vor allem durch eine ausgesprochene Stase in den Capillaren der zentralen und mittleren Läppchenteile. Dadurch tritt die Balkenzeichnung der Läppchen hier etwas deutlicher zutage als in den übrigen Leberpartien. Die Leberbalken erscheinen in den Läppchenzentren des Bezirks komprimiert und bestehen aus etwas kleineren und sich dunkler färbenden Zellen. Untergänge von Leberzellen sind nicht beobachtet worden. Da auch im übrigen Lebergewebe eine Blutstauung vorliegt, ist der Unterschied zwischen dem infarzierten Teil und dem anliegenden Lebergewebe im mikroskopischen Präparat nicht sehr auffallend; eine deutliche, scharfe Grenze beider Leberanteile läßt sich im mikroskopischen Schnitt nicht ziehen. Auch die stärkere Verfettung der Leberzellen ist in beiden Teilen gleich ausgeprägt: neben einer diffusen feinen Vakuoli-

sierung der Zellen finden sich im Parenchym auch reichlich größere Fettvakuolen. Die zentralen Venen der Läppchen sind teils mit zusammengesinterten Erythrocyten ausgefüllt, teils sind sie leer, jedoch überall erweitert. Die größeren Sammelvenen und die mittleren Lebervenenäste des infarzierten Bezirks enthalten in ihren erweiterten Lichtungen wandständige oder verschließende Blutpfröpfe, die in der Hauptsache aus einem feinen Fibrinnetz und darin eingeschlossenen, noch überall gut färbbaren Erythrocyten bestehen.

Bei der Betrachtung des bindegewebigen Gerüstes fällt ein hochgradiges Ödem auf, das besonders stark an *den dem infarzierten Teil benachbarten Bindegewebszügen* ausgeprägt ist (Abb. 9). Hier besteht



Abb. 8. Thrombose eines mittleren Lebervenenastes von der Lichtung der übergeordneten Lebervene aus gesehen (*t*). S.-Nr. 626/1945.

gleichzeitig eine starke Erweiterung der Lymphgefäße, sowie die im ersten Fall ausführlich beschriebene Lückenbildung in den kollagenen Faserbündeln. Diese Lücken erscheinen hier ebenfalls leer, im Gegensatz zu den Lymphgefäßen, die mit einer eiweißreichen, sehr deutlich färbbaren Lymphe ausgefüllt sind. Auch die Ödemflüssigkeit, die das faserige Gefüge der *Glisson*schen Felder auflockert, färbt sich gut und ist demnach als eiweißreich zu bezeichnen. — Durch das Ödem wird die faserige Textur der *Glisson*schen Felder in eine Art Schwamm umgewandelt, der aus weit auseinander gedrängten und aus ihrem Zusammenhang oft vollkommen herausgerissenen kollagenen Bündeln besteht. Mehrere stark gequollene, im *van Gieson*-Schnitt sich hellrot färbende Faserbündel schwimmen scheinbar frei in der gelblichen Ödemflüssigkeit. Ähnliches Ödem mit gleichzeitiger starker Füllung

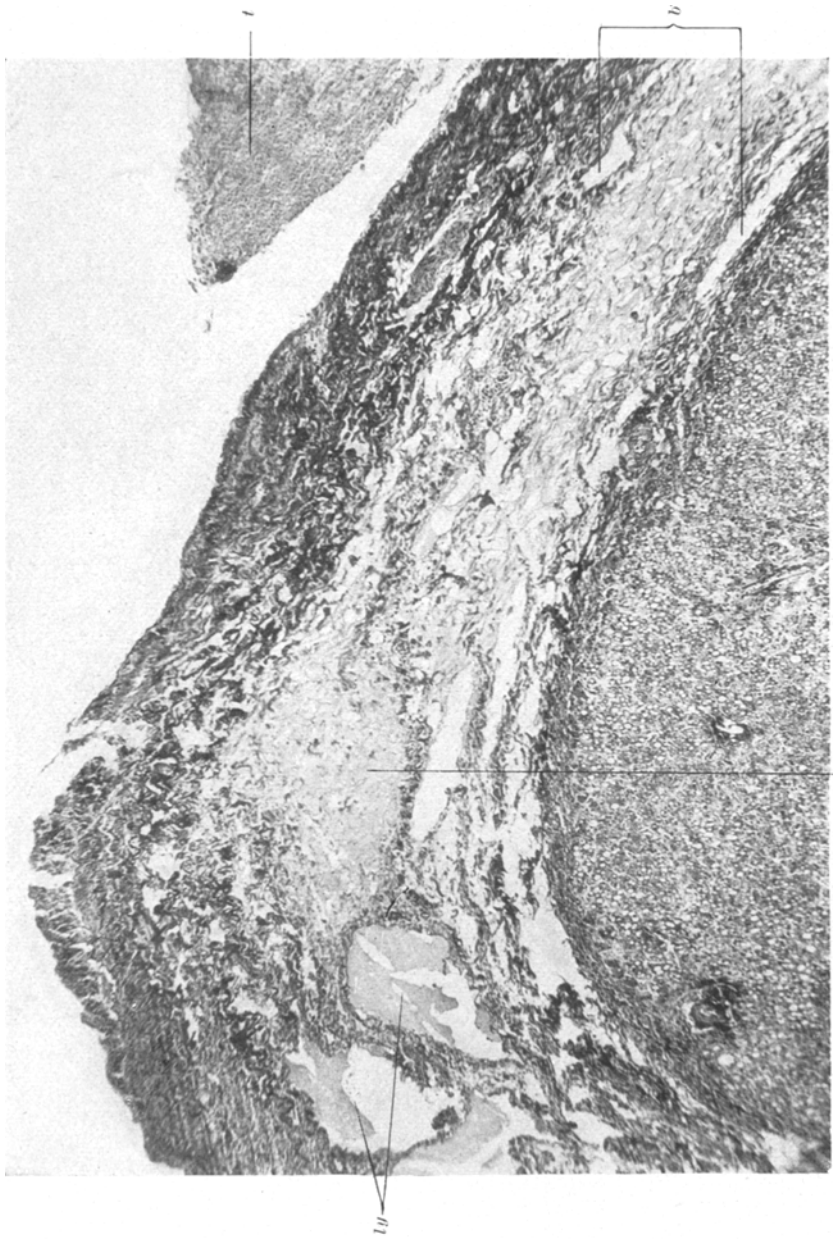


Abb. 9. Die Wand des thrombosierten Lebervenenastes im Bereich seiner Mündung in die übergeordnete Lebervene (s. Abb. 8). Starke Lymphstauung (*Ly*) und hochgradiges Ödem der tieferen Gefäßwand (*a b*; der Teil „*b*" ist im nächsten Bild stärker vergrößert). Rechts in der Lichtung ist ein Teil des Thrombus sichtbar (*t*). Elastica-van Gieson, Lupenvergrößerung. S.-Nr. 626/1945.

der Lymphgefäße ist in der Wand des thrombosierten Lebervenenastes zu beobachten. Hier drängt sich die Ödemflüssigkeit auch in die Muskelfaserbündel hinein und führt den Untergang zahlreicher Muskelzellen

herbei (Abb. 10). Von den letzteren sind oft nur kümmerliche Reste in Form von stark geschrumpften, strukturlosen Kernen vorhanden, die von einem feinen, rötlichen Protoplasmasaum umgeben sind. Sie

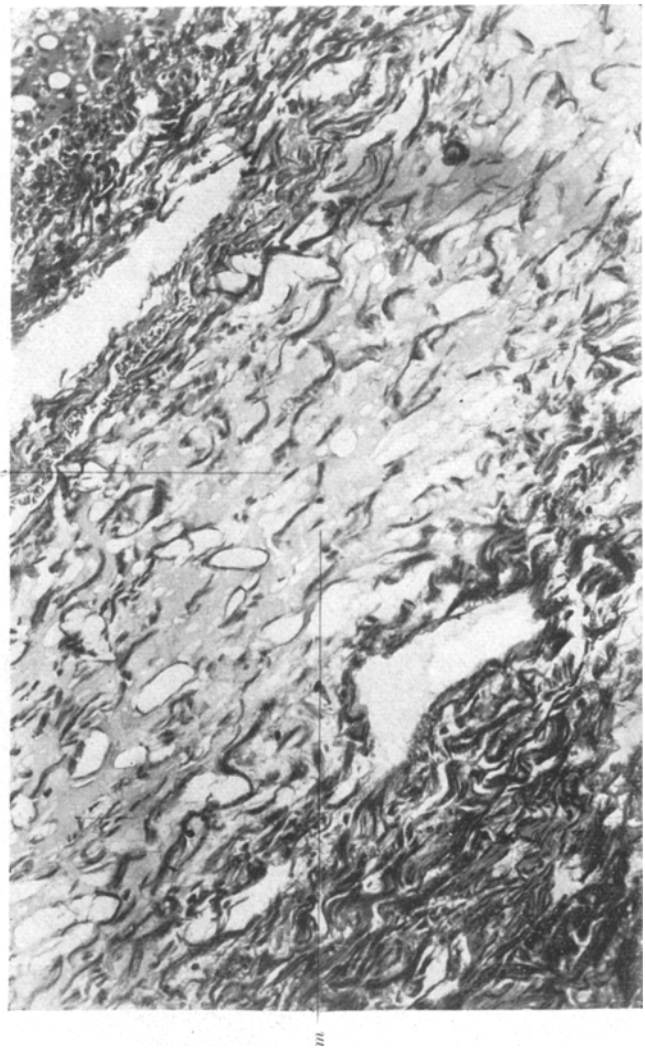


Abb. 10. Teil „b" des vorigen Bildes bei stärkerer Vergrößerung. Ödem der tieferen Venenwandschicht; Untergang der Muskelfasern (*m*). 160mal Vergrößerung.

sind als Muskelzellen kaum noch zu erkennen. Der die Lichtung dieser Vene verschließende Blutpfropf besteht aus zwei scharf voneinander abgetrennten Teilen. Der ältere, in der Mündung selbst gelegene Teil besteht aus fast homogenen, breiten netzartig zusammenhängenden Balken, denen mäßig viel Leukocyten anhaften. Im *Masson*-Schnitt

färben sich diese Balken schmutzig-violett und stellen also zusammengesinterte Blutplättchen dar; nur stellenweise ist noch ein frisches, rötliches Fibrinnetz erkennbar. — Zusammengesinterte Erythrocyten in einem feinen Fibrinnetz bilden den Schwanzteil des Blutpfropfes.

Im *Innern des infarzierten Bezirks* sind die *Glisson*schen Felder mäßig ödematös aufgelockert. Hin und wieder stößt man auch hier auf stark erweiterte Lymphgefäße. Ähnliche Veränderungen bestehen auch in der übrigen Leber; jedoch sind sie nirgends so ausgesprochen wie in der nächsten Umgebung des infarzierten Leberbezirkes.

Die makroskopisch als wandständige Thromben gedeuteten Polster der größeren Lebervenen erweisen sich als Intimaeinlagerungen, die hauptsächlich aus einer netzartig verflochtenen Eiweißmasse bestehen. Diese färbt sich im *Masson*-Schnitt überwiegend bläulich-violett; nur an einigen Stellen weist sie einen rötlichen Ton auf. Zwischen den gröberen Balken spannt sich ein zartes Netzwerk aus, das ebenfalls die bläuliche oder schmutzig-violette Färbung annimmt. Ganz vereinzelt trifft man im Bereich der Polster junge Capillaren. Gegen das Lumen hin bildet ein dünner Streifen feinfaserigen Gewebes mit untereinander netzartig verbundenen jungen Bindegewebszellen einen Überzug, der am Rande der Polster kontinuierlich in das angrenzende Intimagewebe übergeht. Ein gleicher schmaler Zellstreifen bildet auch an der Basis der Polster die Abgrenzung gegen die eigentliche Gefäßwand. Entsprechend der Lage der Intimabeete weist die Gefäßwand eine flache, nach außen gerichtete Delle auf.

Die Untersuchung der Milz, Nieren, des Herzens, des Darms und des Pankreas ergibt keinen wesentlichen krankhaften Befund.

Die Venen der weichen Hirnhaut sind durchweg von roten Blutpfröpfen verlegt; entzündliche Veränderungen der Venenwand fehlen in den untersuchten Abschnitten. Im Gehirn zahlreiche Blutungen und frische Erweichungsherde.

Fall 3. Wandständige Thrombose eines Lebervenenstammes bei Ernährungsstörung. Auszug aus der Krankengeschichte Nr. 300/45:

G. L., 5 Monate alter männlicher Säugling (geb. 9. 1. 45), einziges Kind gesunder Eltern, wird in die Kinderklinik der Charité am 28. 6. 45 wegen Durchfall und Krämpfen eingeliefert. Das Kind hat den Durchfall schon seit 3 Wochen. Dabei kein Fieber, aber Erbrechen. Einige Stunden vor der Aufnahme in die Klinik sind Krämpfe aufgetreten. Untersuchung in der Klinik: Schwerer Allgemeinzustand; leichte klonische Krämpfe, leidlich entwickeltes Fettpolster, blasse Haut; leichte Craniotabes; sonst kein pathologischer Befund. Die Krämpfe dauern an. Kurz nach der Aufnahme stirbt das Kind.

Klinische Diagnose. Enteritis.

Pathologisch-anatomische Diagnose. (S.-Nr. 642/45, 29. 6. 45, Path. Institut der Universität.) Katarrhalische Enterocolitis mit mäßiger Hyperplasie der *Peyer*schen Platten. Starke Blähung des fast leeren Dünndarms. Trübung des Herzfleisches. Geringe Erweiterung der rechten Herzkammer. Trübe Schwellung der

Nieren. Blutstauung und Verfettung der Leber. Wandständige Thrombose eines zum rechten Leberlappen gehörenden Lebervenenastes. Mäßige Hyperplasie der Milz. Kollapsherde in beiden Lungenunterlappen. Blähung der vorderen Lungenteile.

Aus dem Protokoll. An der Teilungsstelle der aus dem rechten Leberlappen führenden Lebervenen findet sich eine flache, grau-gelbliche, etwa 2 × 4 mm große, ziemlich fest an der Intima haftende Auflagerung mit etwas überstehenden Rändern und leicht eingesunkenem Zentrum (Abb. 11). In das grau-gelbliche, verfettete Lebergewebe sind hin und wieder gruppenweise angeordnete rot-bläuliche Flecke eingesprengt, die den zentralen Läppchenteilen entsprechen dürften.

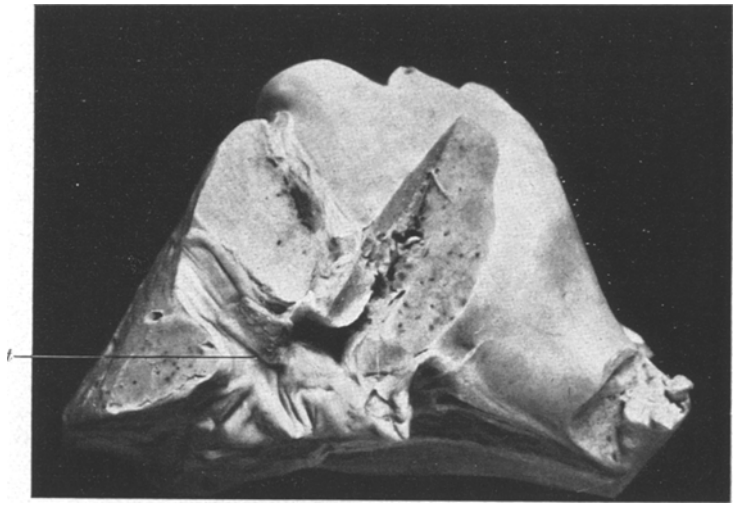


Abb. 11. Wandständige Thrombose (*t*) an der Mündung größerer, vom re. Lappen abführenden Lebervenen. 2mal vergrößert. S.-Nr. 652/1945.

Mikroskopische Untersuchung. Der makroskopisch festgestellte, wandständige Thrombus einer Lebervene weist im histologischen Schnitt eine balkig-faserige Struktur auf (Abb. 12). Er ist von mehreren Capillaren und wenigen verstreut liegenden Bindegewebszellen durchsetzt. Im *van Gieson*-Präparat färbt sich die thrombotische Masse gelb, in den *Masson*-Schnitten blau-violett. Nur in den peripheren, der Lichtung näher gelegenen Schichten ist eine rötliche Tönung wahrnehmbar. Die Venenwand selbst weist im Bereich dieser Thrombose nur eine mäßige Sklerose auf: sie ist im ganzen verdickt und enthält im Vergleich zu den übrigen Venenanteilen sehr wenig Muskelfasern. Eine zellige Infiltration der Venenwand kann nirgends festgestellt werden. Das Lebergewebe zeigt stärkere diffuse Verfettung.

Die makroskopisch sichtbaren dunkelroten Flecken entsprechen im mikroskopischen Schnitt den zentralen, entparenchymisierten Läppchenanteilen mit einem blutüberfüllten Capillarnetz. Die Leberzellen sind hier entweder vollkommen verschwunden oder befinden sich in Auflösung; das Fasergerüst ist zusammengefallen. Es handelt sich demnach um verstreute, gruppenweise angeordnete Stauungsnekrosen.

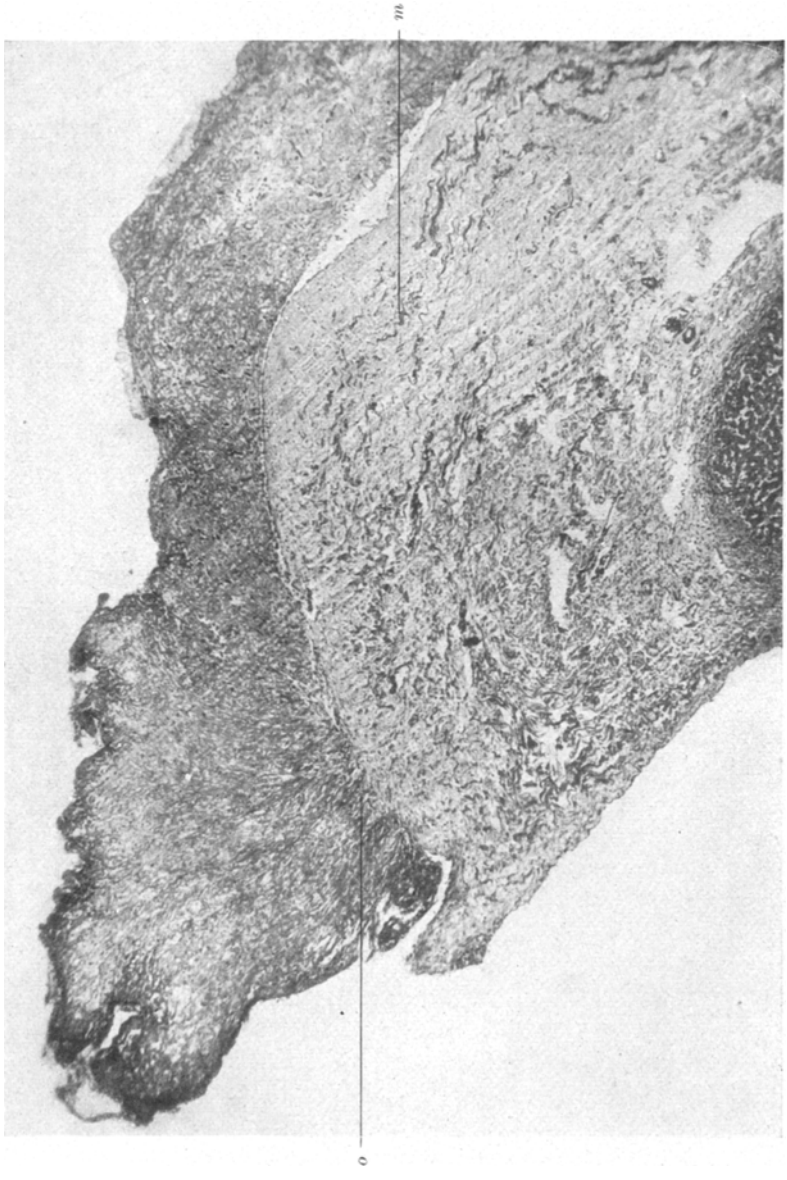


Abb. 12. Derselbe Thrombus im mikroskopischen Schnitt. Beginnende Organisation (*o*); Sklerose der Venenwand mit Schwund der Muskelfasern (*m*). *Masson*, Lupenvergrößerung. S.-Nr. 652/1945.

Besprechung der Befunde.

Die wichtigsten Befunde unseres ersten Falles lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Ein 4jähriger bis dahin gesunder Knabe, erkrankt plötzlich mit Erbrechen, Krämpfen, wird benommen und stirbt einen Tag danach

im Kollapszustand. Die klinische Untersuchung ergibt unter anderem eine Leberschwellung. Bei der Sektion werden ein narbiger Verschluß der Lebervenenostien und frische thrombotische Verschlüsse der mittleren Lebervenenäste festgestellt. Histologisch findet sich eine weit fortgeschrittene Entparenchymisierung der inneren Zweidrittel der Läppchen, Verbreiterung und Ausdehnung der *Glisson*schen Felder.

Die Besonderheit des Falles stellt eine hochgradige Lymphstauung in der Leber und ein ungewöhnliches Ödem des gesamten Gerüstes dar, das offenbar aufs engste mit der Lymphstauung verknüpft ist. Das Gerüst weist neben einer gewöhnlichen ödematösen Auflockerung noch zahlreiche eigenartige Spalträume auf, die auch in der Wand mehrerer Lebervenen deutlich zutage treten. Das Ödem greift auf das anliegende Parenchym über und führt zu der oben ausführlicher beschriebenen Lückenbildung. Anscheinend handelt es sich um eine Durchtränkung des Gerüstes und des Leberparenchyms mit einer eiweißarmen Flüssigkeit, da die beschriebenen Hohlräume im mikroskopischen Präparat fast überall leer erscheinen.

Im Schrifttum, das uns zugänglich war, ist ein ähnliches Ödem der *Glisson*schen Felder nur in der Arbeit von *Schminke* erwähnt. Er hat auch die eigenartige Polsterbildung in den Venen beobachtet, die er mit Recht auf das Ödem der Venenwand zurückführen zu müssen glaubt. Das eigenartige Übergreifen des Ödems auf das Leberparenchym, wie es unser Fall bietet, ist aber anscheinend noch nicht beobachtet worden.

Diese Veränderungen verdienen nicht nur wegen ihrer Seltenheit allein unsere Aufmerksamkeit. Überdies kann der eigenartige Leberbefund unseres Falles auch für einige strittige Fragen der Leberforschung eine gewisse Bedeutung haben. Es sei daher hier auf die Frage der Lymphbahnen und des Leberödems hingewiesen.

Nach unseren gegenwärtigen Vorstellungen vom Lymphgefäßsystem der Leber liegen die Wurzeln der Lymphspalten außerhalb der Läppchen, d. h. schon im Bereich der *Glisson*schen Felder und endigen blind. Das wird von Anatomen und Histologen allgemein anerkannt. Kliniker und Pathologen sprechen jedoch immer noch von „pericapillären Lymphspalten" und meinen die *Disse*schen Räume, die bei gewissen pathologischen Zuständen mit verschiedenen Krankheitsprodukten gefüllt und erweitert werden. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen diesen intralobulären System der Spalträume und den Lymphbahnen in den *Glisson*schen Feldern liegen noch im Dunkeln. Einerseits steht fest, daß bei den einwandfrei vorgenommenen Injektionen der Lymphgefäße sich die „pericapillären Lymphscheiden" nicht füllen. Andererseits kann kaum bezweifelt werden, daß der Inhalt dieser Räume in die

Lymphbahnen abfließen kann, genau wie jede Flüssigkeit, die irgendwo in den Gewebsspalten auftritt *(Pfuhl)*. Die Erweiterung der Lymphgefäße ist in unserem Fall so hochgradig, daß sie gewissermaßen einer starken künstlichen Injektion gleichgestellt werden kann. Versuchen wir nun unseren Befund mit den oben angeführten experimentellen Ergebnissen in Einklang zu bringen, so müssen wir zunächst feststellen, daß trotz der hochgradigen Überfüllung der Lymphbahnen keine systematische Erweiterung der *Disse*schen Räume erfolgt ist. Wie wir gesehen haben, kommt es eher zum Platzen der übermäßig gedehnten Lymphgefäße als zur Erweiterung der sogenannten „pericapillären Lymphräume". Dort, wo das eigenartige Ödem über das *Glisson*sche Lebergerüst hinaus auf das Leberparenchym übergreift, bekommt man den Eindruck, daß die Ödemflüssigkeit einfach in die nächste Umgebung herausgepreßt wird; sie zerreißt die Schaltstücke und drängt bei ihrem weiteren Vordringen das Balkengefüge grob auseinander. Dabei kommt es natürlich hin und wieder auch zur Ablösung einzelner Leberzellen von ihrer Capillarmembran. Keinerlei sichere Anhaltspunkte bestehen jedoch dafür, daß die Ausbreitung des Ödems in den pericapillären Räumen stattfindet.

Das eigenartige Ödem in unserem Fall unterscheidet sich also grundsätzlich von dem Leberödem im Sinne *Rössles* und *Eppingers*. Bei diesem Ödem (einschließlich des Ödems des Gallenblasenbettes) handelt es sich bekanntlich um einen exsudativen entzündlichen Vorgang, der seinen primären Sitz gerade in den pericapillären Spalträumen hat und auf einer infektiös-toxischen Schädigung der terminalen Blutbahn beruht. Das eigentliche Wesen dieses Ödems tritt viel deutlicher aus der mehr zutreffenden Bezeichnung „seröse Hepatitis" hervor. Es hat mit den transsudativen, von der Stauung allein abhängigen Flüssigkeitsansammlungen nichts gemeinsam. In unserem Fall dagegen tritt die Stagnation der Lymphe und der Gewebsflüssigkeit beim Zustandekommen der beschriebenen Gewebsbilder unverkennbar in den Vordergrund.

Während das Leberödem im Sinne *Rössles* zum Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden ist, findet man im Schrifttum über das eigentliche Ödem des *Glisson*schen Gerüstes nur spärliche Angaben. Es wird hervorgehoben, daß das gewöhnliche Stauungsödem des Leberbindegewebes (z. B. bei Herzfehlern) am Sektionstisch schwer erkennbar und nur bei gleichzeitigem Ödem der Gallenblasenwand anzunehmen ist. Es wird ferner im Zusammenhang mit akuten Entzündungen des periportalen Gewebes erwähnt.

Im älteren Schrifttum finden wir bei *A. v. Biesiadecki* einen für uns interessanten Hinweis, daß bei Mitralstenosen neben einer gewöhnlichen Blutstauung der Leber auch eine Lymphstauung mit Erweiterung der größeren Lymphgefäße

beobachtet werden kann. Bemerkenswert ist ferner die Angabe des Verfassers, daß es *MacGillavry* seinerzeit gelungen ist, durch Unterbindung des Ductus thoracicus eine Erweiterung der Lymphgefäße der Leber zu erzielen.

Diese an sich wichtige Angabe kann uns aber nur indirekt bei der Erklärung der Vorgänge in unseren Fällen behilflich sein, weil bei der Sektion weder an den Lymphdrüsen des Leberhilus noch am Ductus thoracicus etwas Auffälliges festgestellt werden konnte. Wir sind demnach bei der Erklärung unseres Befundes vor allem auf die Veränderungen der Leber selbst angewiesen. Aus dem histologischen Bild entnehmen wir, daß die Lymphstauung im ersten Fall nicht gleichmäßig über die ganze Leber ausgebreitet ist und zusammen mit der beschriebenen Lückenbildung dort angetroffen wird, wo gleichzeitig die Lebervenenäste mit frischen Thromben verschlossen sind. Es beruht keineswegs auf einem Zufall, daß wir auch bei unserem zweiten Fall ein hochgradiges Ödem des Lebergerüstes antrafen. In dieser Beobachtung war die ödematöse Durchtränkung sowie die starke Lymphstauung besonders in der nächsten Peripherie des infarzierten Leberteils auffällig. — Aber auch im infarktähnlichen Bezirk selbst, also im Abflußgebiet der verlegten Lebervene, waren diese Erscheinungen deutlich zu sehen.

Es ist daher naheliegend, diese Prozesse am Lymphgefäßsystem mit der entstandenen Blutkreislaufstörung ursächlich in Verbindung zu bringen. Möglicherweise handelt es sich hier um eine stärkere Beanspruchung der Lymphbahnen infolge Ausfall der Ableitefunktion der Lebervenen. Auch aus den experimentellen Befunden geht nämlich hervor, daß bei gewissen Tieren, z. B. bei Hunden, engere funktionelle Beziehungen zwischen Lebervenen und Lymphgefäßen bestehen. — Im Histamin- oder Peptonschock stellt sich bei diesen Tieren, neben starker Einengung der Lebervenen (Sperrvorrichtungen) gleichzeitig eine Erweiterung der in der Venenwand gelegenen Lymphgefäße ein *(Popper)*. Sie übernehmen wahrscheinlich dabei die ausgefallene Funktion der gesperrten Venen. Beim Menschen ist dieses Zusammenspiel von Lebervenen und Lymphgefäßen bis jetzt noch nicht bekannt gewesen; auch wird das Vorhandensein von Sperrvorrichtungen in den menschlichen Lebervenen nur vermutet, ohne mit Sicherheit bewiesen zu sein. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß die Erweiterung der Lymphgefäße beim Verschluß der Lebervenen in unseren Fällen ein gewisses Analogon zu den Versuchen von *Popper* darstellt.

Wir sind geneigt, das Ödem des Lebergerüstes in unseren beiden Fällen auf eine Diskrepanz zwischen fortdauerndem Blutzufluß aus den Pfortaderästen und dem gehinderten oder ausfallenden Abfluß durch die Lebervenen und die noch vorhandenen Kollateralen zu erklären.

Dem Lymphgefäßsystem der Leber fällt bei den entstandenen Transportschwierigkeiten, die bei E.h.o. besonders hochgradig sein dürften, wahrscheinlich eine erhöhte Belastung zu. Sobald es zu einer Insuffizienz der venösen Kollateralen kommt, werden auch die Lymphgefäße zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeitsabflusses beansprucht. Die in den Gewebsspalten sich ansammelnde Flüssigkeit kann dann von den Lymphgefäßen nicht mehr aufgesaugt werden. Die fehlende Resorption dürfte allein schon zur Bildung der oben beschriebenen Spalträume führen. Ihre Entstehung wird aber höchstwahrscheinlich noch durch die Zerreißung der Lymphgefäße begünstigt. Diese liegen jetzt nicht mehr in einem festen Fasergeflecht, sondern sind von einem stark mit Ödem durchtränkten Fasergefüge umgeben. Es bedarf nur noch eines erhöhten intraperitonealen Drucks (Erbrechen, Krämpfe, Husten), um die Lymphgefäßwände zum Zerreißen zu bringen, und dadurch den Abfluß der Lymphe in die freien Bindegewebsräume zu ermöglichen. Das faserige Gerüst der Leber wird durch diese Vorgänge in eine Art Schwamm umgewandelt, dessen Maschen mit Flüssigkeit überfüllt sind. Aus diesem Schwamm kann jetzt die angesammelte Flüssigkeit auch noch in das Leberparenchym gelangen und hier zur Bildung der in Frage stehenden Lücken führen.

Besondere Beachtung verdient unser Fall 1 mit E.h.o. wegen des geringen Alters des Patienten. Bekanntlich sind die meisten bisher veröffentlichten Fälle von E.h.o. im mittleren Alter (25—35 Jahre) beschrieben worden. Nur einzelne Berichte zeugen vom Vorkommen dieser seltenen Erkrankung im Kindesalter. Es seien hier die Fälle von *Gee, Penkert, Burckhard, Buday, Vamos* und *König* erwähnt. — *Wurm* hat, wie schon erwähnt, eine besondere Form der E.h.o. bei Kindern mit Lokalisation der Erkrankung an den kleinen Lebervenen beschrieben, die aber nur bei breitester Fassung des Begriffes E.h.o. ihrem Formenkreis zugerechnet werden kann. — Genau wie bei den Erwachsenen, so ist auch bei Kindern das klinische Bild der Erkrankung wechselnd und vielgestaltig. Bei uns und auch bei *Burckhard* sind die Zeichen schwerer Erkrankung plötzlich aufgetreten. Andere berichten wieder von chronischen Leiden mit mehrere Monate langem Verlauf. Auch die anatomischen Befunde sind recht verschiedenartig.

Leider konnten wir, wie schon oben erwähnt, das Gebiet der Lebervenenmündungen in diesem Fall nicht mikroskopisch untersuchen. Bei der weit fortgeschrittenen Vernarbung dieses Gebietes ist es aber kaum anzunehmen, daß die histologische Untersuchung sichere Anhaltspunkte für die ätiologische Klärung des Prozesses hätte erbringen können. — Auch der sonstige klinische und anatomische Befund unseres Falles ist hinsichtlich der Aufklärung der Entstehungsweise der Leberobliteration sehr wenig ergiebig. — Für die Annahme einer luischen Genese fehlt

in unserem Fall jeder Grund. Alle Schwangerschaften der Mutter des Kindes endeten mit Geburt normaler Kinder, alle 9 Geschwister des Patienten sind gesund. Auch das histologische Bild der untersuchten Leberpartien gibt keinen Anhalt für Lues. — Die rheumatische Genese des Leidens kommt bei der Jugend (4 Jahre) des Patienten und mangels rheumatischer Schäden am Gefäßsystem auch kaum in Frage. Eine Entwicklungsstörung ist ebenfalls nicht anzunehmen, da die Leber richtig ausgebildet ist und an ihren übrigen großen Gefäßen keine Abnormitäten vorhanden sind. Bei den angeborenen Atresien der Lebervenenostien treten die klinischen Erscheinungen früher zutage *(Gee, Penkert)*, oft schon wenige Wochen nach der Geburt. Unser Patient dagegen hat sich bis zur letzten Zeit normal entwickelt und war vollkommen gesund. Da irgendwelche anderen Anhaltspunkte für die Klärung der Ätiologie des Lebervenenverschlusses in unserem Fall fehlen, muß die Frage nach seiner Entstehung unbeantwortet bleiben.

Wie schon erwähnt, sind die Frühstadien des Prozesses bei der E.h.o. nur in seltenen Fällen beobachtet worden. Es schien daher die Mitteilung unseres zweiten und dritten Falles, wo frischere Lebervenenthrombosen als Nebenbefund beobachtet wurden, hier am Platze. In unserem zweiten Falle hat sich eine obturierende Thrombose eines größeren Lebervenenastes in der Nähe seiner Einmündung in die Hohlvene entwickelt. Da gleichzeitig eine ausgebreitete Thrombose der Sinus der harten Hirnhaut und der pialen Venen besteht, müssen wir zunächst an die Möglichkeit einer retrograden Embolie denken. Eigenartige Intimaveränderungen in den freien Venenästen machen eine primäre Thrombose der Lebervene eher wahrscheinlich. Wir meinen dabei die makroskopisch gerade sichtbaren gelblichen Intimaflecke, die sich bei der histologischen Untersuchung als Fibrinablagerungen in der innersten Intimaschicht erweisen und in ihrer Eigenartigkeit eine Besonderheit darstellen.

Wie schon oben ausführlicher beschrieben, findet sich als innere und äußere Umsäumung dieser Fibrinablagerungen ein dünner Intimastreifen, der aus wenig gelockerten Fasern und zahlreichen fibroblastenähnlichen, netzartig zusammenhängenden Bindegewebszellen besteht. Diese Zellen vermehren sich und sind anscheinend im Begriff, den nun innerhalb der Intima liegenden Stoff zu resorbieren. Eine andere zellige Reaktion können wir im Bereich dieser Polster nicht feststellen. Bakterien sind dort auch nicht nachweisbar. An Hand der histologischen Untersuchung kann leider nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob es sich hier um kleine wandständige Thromben handelt, die sekundär von einem zarten Intimagewebe überdeckt worden sind oder ob hier eine primäre Fibrinablagerung in der Venenwand vorliegt. Für eine Thrombose spricht die Beschaffenheit des abgelagerten Fibrins: es weist neben festen Balken auch ein lockeres Netzgefüge auf, in dem schon

ausgelaugte Erythrocyten gelegen haben können. Dagegen vermißt man jegliche Venenwandläsionen, die für die Entstehung einer Thrombose eine befriedigende Erklärung bieten könnten. An Hand der vorliegenden Veränderungen läßt sich also nichts Näheres über ihre Entstehungsweise aussprechen. Es steht fest, daß es sich hier um primäre Intimaschäden handelt, die auch Veranlassung zur Bildung eines obturierenden Lebervenenthrombus sein können, wie es in einem Venenast der Fall war. Seine embolische Verlegung ist angesichts der verstreuten Intimaveränderungen an den Lebervenen sehr unwahrscheinlich.

Es sei noch hervorgehoben, daß in unserem Fall keine Lungenembolien gefunden sind, die man bei den gegebenen Verhältnissen eher zu erwarten hätte als eine retrograde Embolie der Lebervenen. Im Hinblick auf das gesamte klinische und anatomische Bild dieses Falles (2) liegt es nahe, die Ursache der besprochenen Lebervenenveränderungen in infektiös-toxischen Einflüssen zu suchen, um so mehr, als das mikroskopische Bild dieser eigenartigen Intimaveränderungen eine gewisse Ähnlichkeit mit den bekannten rheumatischen Gefäßschäden aufweist, die im Gebiet der Lebervenen von *Rössle* und *Inthorn* beschrieben und abgebildet worden sind. — Wir können uns auch auf Tierexperimente stützen, aus denen hervorgeht, daß bei sensibilisierten Tieren auslösende Injektionen zur Bildung eigenartiger Intimaknötchen führen — unter anderem auch im Gebiete der Lebervenen *(Siegmund)*.

In unserem dritten Fall liegt eine nicht ganz frische wandständige Thrombose einer Lebervene vor. Auch hier findet sich keine Wandveränderung, die die Entstehung des Thrombus befriedigend erklären könnte. Die mäßige Sklerose der Venenwand mit Schwund von Muskelfasern, die wir im Bereich der Thrombose gesehen haben, kann kaum als ihre Ursache anerkannt werden. Stasen und Stauungsnekrosen in den zentralen Läppchenteilen einiger Leberpartien lassen auf eine Kreislaufstörung schließen. Diese Veränderungen in der Leber sind obendrein viel frischer als der schon in Organisation begriffene Thrombus. Da die Ursache dieser Thrombose aus dem histologischen Befund nicht abzuleiten ist, müssen wir uns mit der Feststellung begnügen, daß bei Kindern eine Lebervenenthrombose auch im Verlauf schwerer, mit Ernährungsstörungen einhergehenden Erkrankungen auftreten kann.

Die beiden zuletzt angeführten Fälle zählen nicht zum Formenkreise der eigentlichen E.h.o. Trotzdem schien uns ihre Erwähnung deswegen berechtigt, weil sie uns einen gewissen Einblick in die relativ seltenen frischen thrombotischen Prozesse der Lebervenen gewähren, unsere Kenntnisse über die Möglichkeiten der Lebervenenthrombose bei Kindern erweitern und somit auch einen kleinen Beitrag zur Problematik der E.h.o. im weiteren Sinne dieses Begriffes liefern.

Zusammenfassung.

Unter dem Begriff „Leberödem" versteht man jetzt gewöhnlich einen entzündlichen Vorgang, der durch die Ansammlung einer eiweißreichen Flüssigkeit in den *Disse*schen Räumen ausgezeichnet ist. Es wäre richtiger diesen Vorgang immer als „seröse Hepatitis" zu bezeichnen, um damit seine exsudative Natur hervorzuheben und ihn von den rein transsudativen Prozessen schärfer zu trennen. Ein nur auf transsudativer Grundlage entstandenes Leberödem ist den Pathologen bisher so gut wie unbekannt. Bei der Untersuchung unseres Materials haben wir aber ein solches Leberödem bei Verschlüssen der Lebervenen beobachtet, seine Eigenart kennengelernt und konnten eine enge Beziehung dieses Ödems zur Lymphstauung nachweisen. Dieses Leberödem entsteht zunächst in dem Gerüst der *Glisson*schen Kapsel und in der Wand der Lebervenen, kann aber gelegentlich auch auf das Leberparenchym selbst übergreifen. Wir haben solch ein ungewöhnliches Ödem des Lebergerüstes zusammen mit einer starken Lymphstauung in zwei unserer Fälle beobachtet. Im ersten Fall handelte es sich um eine typische Endophlebitis obliterans hepatica mit narbigem Verschluß der Lebervenenostien bei einem 4jährigen Knaben, im zweiten um eine isolierte Thrombose eines Lebervenenstammes bei einem 11 Monate alten Mädchen, das an einer Sepsis gestorben war. Im ersten Fall bestand das Ödem in einer starken Auflockerung und Aufspaltung des kollagenen Gerüstes der *Glisson*schen Felder, wobei auch in der Wand der Lebervenen zahlreiche rundliche und spaltförmige mit ungefärbter Flüssigkeit gefüllte Räume zutage traten. Oft kam es dabei zu polsterartigen Vorstülpungen der Intima in die Lichtung der Gefäße. Wo das Ödem auf das Leberparenchym übergriff, sah man intralobulär kleine rundliche Lücken auftreten, in deren Begrenzung frische Untergänge der Leberzellen beobachtet werden konnten. In zwei von den drei beschriebenen Fällen fand sich außer diesem freien interstitiellen Ödem eine starke, offenbar durch Stauung bedingte Erweiterung der sonst so wenig sichtbaren Lymphgefäße der *Glisson*schen Kapsel; ihr Inhalt war als eiweißhaltige Flüssigkeit schwach mit Eosin färbbar. Im ersten Fall war diese Lymphstauung mit Lymphorrhagien verbunden, die Rißstellen der Lymphgefäße und ihre Verbindung mit dem System der obengenannten Spalten sichtbar. *Dissé*sche Räume waren trotz der hochgradigen Blut- und Lymphstauung nicht gebildet bzw. erweitert. Damit ist noch ein indirekter Beweis erbracht, daß die Füllung dieser Räume bei der serösen Hepatitis nicht auf der Stauung beruht, sondern auf Capillarschädigungen zurückzuführen ist.

Literatur.

Biesiadecki, A. v.: S.ber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturw. Kl. I, **55** (1867). — *Buday:* Zit. nach *Vamos.* — *Burkhard, L.:* Frankf. Z. Path. **52**, 567 (1938). — *Chiari, H.:* Beitr. path. Anat. **26**, 1 (1899). — *Coronini, C.:* Beitr. path. Anat. **102**, 97 (1939). — *Coronini, C.* u. *G. Oberson:* Virchows Arch. **298**, 251 (1937). — *Eppinger, H.:* Die Leberkrankheiten. Wien 1937. — *Gee:* Zit. nach *Penkert.* — *Hart:* Virchows Arch. **237**, 44 (1922). — *Huebschmann:* Abh. Kais. Leop.-Carol. Akad. Naturf. **47** (1912). Zit. nach *O. Meyer* u. *Schmincke.* — *Inthorn:* Inaug.-Diss. Berlin 1932. Zit. nach *Rössle.* — *König, J.:* Virchows Arch. **311**, 527 (1943). — *MacGillavry:* Zit nach *v. Biesiadecki.* — *Meyer, Osk.:* Virchows Arch. **225**, 213 (1918). — *Penkert, M.:* Virchows Arch. **163**, 337 (1902). — *Pfuhl:* In *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie. — *Popper, H.:* Klin. Wschr. **1931 II**, 2129. — *Rössle, R.:* Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — *Schmincke, A.:* Zbl. Path. **25**, 49 (1914). — *Siegmund:* Zbl. Path. **35**, 276 (1924). — Verh. dtsch. path. Ges. 20. Tagg **1925** u. 26. Tagg **1931**. — *Vamos, G.:* Zbl. Path. **71**, 1 (1938). — *Wurm, H.:* Verh. dtsch. path. Ges. 30. Tagg 393 (1937). — Klin. Wschr. **1939 II**, 1527.

Aus der histopathologischen Abteilung (Prof. Dr. *Hallervorden*) des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung in Berlin-Buch (Direktor: Prof. Dr. *H. Spatz*).

Gefäßveränderungen bei Meningitis und ihre Bedeutung für die Pathogenese frühkindlicher Hirnschäden [1] [2].

Von

W.-J. Eicke.

Mit 8 Abbildungen im Text (12 Einzelbilder).

(Eingegangen am 27. November 1944.)

Einleitung.

Bei eitrigen und lymphocytären Meningitiden verschiedenster Ätiologie, wie sie ein größeres Kriegs- und Friedensmaterial mit sich bringt, fallen bei längerer Dauer der Krankheit meist Veränderungen der leptomeningealen Gefäße, besonders solche der Intima, auf. Die klinischen Lehrbücher gehen meist darüber hinweg und auch in denen der pathologischen Anatomie findet man höchstens einige spärliche, hierauf bezügliche Bemerkungen. Wie wir zeigen wollen, zieht der Entzündungsprozeß der Meningen mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit eine Umwandlung der leptomeningealen Gefäße nach sich, die im Endstadium häufig als Veränderung besonderer Art aufgefaßt wird. So gilt auch heute noch die Endarteriitis *Heubners* als besondere Form der Gehirnsyphilis, während in Wirklichkeit ihre Abhängigkeit von einer bestehenden oder früher durchgemachten spezifischen Meningitis unseres Erachtens nachweisbar ist. Wir glauben ferner, daß man die Besonderheiten der syphilitischen Endarteriitis überschätzt. Ihr Bild, ebenso wie das der tuberkulösen Arteriitis, entspricht, wenn man von etwa vorhandenem spezifischen Granulationsgewebe absieht, grundsätzlich dem Bild der Umwandlung leptomeningealer Gefäße nach unspezifischen Meningitiden.

Im folgendem soll im ersten Teil der Versuch gemacht werden, die prinzipielle Gleichartigkeit der Gefäßveränderungen bei spezifischen und unspezifischen Meningitiden klarzulegen, ohne daß dadurch gewisse Besonderheiten bei einzelnen Infektionsarten geleugnet werden sollen. Es soll von der eitrigen Meningitis ausgegangen werden. Es wird sich zeigen, daß der Wechsel der Zustandsbilder der Wandveränderung in erster Linie von dem jeweiligen Stadium des Gefäßprozesses abhängig

[1] Habilitationsschrift der Berliner Medizinischen Fakultät.

[2] Zur Veröffentlichung wurde der größere Teil der Abbildun gen und die Kasuistik weggelassen, die Arbeit selbst stark gekürzt.

ist. Der Grund für diese Übereinstimmung liegt darin, daß bei allen Leptomeningitiden die Gefäße auf entzündliche Reize grundsätzlich in gleicher Weise reagieren. Je größer die Intensität und je länger die Dauer der Einwirkung des schädigenden Agens ist, um so stärker können sich die Veränderungen an den Hirngefäßen ausbilden, wie dies auch bei den Gefäßen anderer Organe die Regel ist.

Nach Ausheilung der Krankheit bleibt an den Gefäßen ein Schaden zurück, welcher später auch dann noch Rückschlüsse auf ein frühere Erkrankung der Meningen gestattet, wenn diese selber kaum mehr Veränderungen aufweisen. Solche Folgen durchgemachter Hirnhautentzündungen an den Gefäßen findet man häufig bei der Untersuchung von Gehirnen Schwachsinniger und Idioten, die das Bild der cerebralen Kinderlähmung bieten, besonders dann, wenn grobe Veränderungen in der Hirnsubstanz vorliegen. Natürlich sind solche Gefäßveränderungen bei frühkindlichen Hirnschäden schon beschrieben worden, aber erstaunlich selten ist ihre Genese erkannt und ihre Bedeutung für die Gehirnveränderungen richtig eingeschätzt worden. Dies soll im zweiten Teil abgehandelt werden.

I. Teil.

Auf Meningitis zu beziehende Gefäßveränderungen beim Erwachsenen.

Bei jeder Meningitis besteht zunächst ein Exsudat in den Maschen des Subarachnoidealraums. Die Miterkrankung der in ihm verlaufenden Gefäße ergibt sich aus den anatomischen Verhältnissen.

Der Subarachnoidealraum wird außen von der Arachnoidea bedeckt, die über die Furchen und Einsenkungen des Gehirns hinwegzieht, während er hirnwärts von der Pia abgeschlossen wird, die der Oberfläche des Gehirns in alle Furchen hinein folgt. Arachnoidea und Pia werden durch zahlreiche Bälkchen miteinander verbunden, die ein an verschiedenen Orten verschieden dichtes „*subarachnoideales Netzwerk*“ bilden. Unklarheiten entstehen dadurch, daß oft zwischen den drei Bestandteilen der Leptomeninx, nämlich der Arachnoidea, dem subarachnoidealen Netzwerk und der Pia, nicht unterschieden wird. Die Arachnoidea ist lediglich die durch ein mehrreihiges Endothel morphologisch gekennzeichnete Abschlußmembran des äußeren Liquorraumes. Das subarachnoideale Netzwerk, das in seinen zusammenhängenden Maschen den äußeren Liquor enthält, ist Aufhängeeinrichtung für sämtliche Gefäße, welche zum Gehirn ziehen und von ihm kommen und ebenso für alle Nervenwurzeln. Das subarachnoideale Netzwerk ist es also, welches die Gefäße enthält, nicht die Pia, welche die Abschlußmembran gegen das nervöse Gewebe darstellt. Während ihres Verlaufes innerhalb des Subarachnoidealraumes kann man die Gefäße mit *Spatz* als „Äste“ von den in der Hirnsubstanz gelegenen „Zweigen“ unterscheiden. Die Pia bildet beim Übergang der Äste in die Zweige den sog. Pialtrichter, dessen Hohlraum sich in den *Virchow-Robin*schen Raum der Adventitia der Zweige fortsetzt. Daß entzündliche Vorgänge, welche das Netzwerk betreffen, sich infolge der anatomischen Lagebeziehungen leicht auf das Bindegewebe der Nervenwurzeln und Gefäße fortsetzen und daß daher Neuritis und Angiitis so oft zwangsläufige Folgeerscheinungen der Meningitis sind, ist von *Spatz* besonders betont worden. Die Pialtrichter sind

beim Übergreifen der entzündlichen Vorgänge von den weichen Häuten auf die Hirnsubstanz, also beim Zustandekommen der Meningo-Encephalitis, von Bedeutung. Diese Darstellung fußt auf der klassischen Beschreibung der Hirnhäute von *Key* und *Retzius* (Näheres siehe bei *Singeisen*).

Das innige Verhältnis zwischen dem subarachnoidealen Netzwerk der äußeren Liquorräume und den in diesen verlaufenden Gefäßästen erklärt ihre Mitbeteiligung bei den Entzündungsprozessen dieser Räume, die wir als Leptomeningitis bezeichnen. Bei weniger heftiger Entzündung findet man an den Arterien sowie auch Venen die Infiltrate nur in den Maschen der Adventitia: sie stehen hier aber vielfach in ununterbrochenem Zusammenhang mit den Infiltraten in den Maschen des subarachnoidealen Netzwerkes entsprechend den geschilderten anatomischen Verhältnissen. Bei schwereren Graden der Entzündung sieht man eine vollständige Durchsetzung sämtlicher Wandschichten, häufig einschließlich der Intima. Die Endothelzellen sind dabei immer geschwollen und nehmen eine radiäre Anordnung ein. Auch bei Durchsetzung aller Wandschichten überwiegen die Infiltrate fast immer in der Adventitia: bei den größeren Arterien machen sie besonders oft an der Media halt, die sie erst bei stärkerer Erkrankung durchdringen. So haben wir den Eindruck, daß der Prozeß von außen her, d. h. vom Subarachnoidealraum, gegen das Lumen fortschreitet. Dabei kann die derbe Media oft zum mindesten eine Zeitlang das Fortschreiten verhindern. Diese Anschauung über den Weg der Schädlichkeit stimmt mit den Ansichten der meisten Autoren (*Ranke, Spielmeyer, Askanazy* u. v. a.) überein, welche auch die Ursache der mehr chronisch bedingten Intimawucherung in der von der Adventitia lumenwärts fortschreitenden Entzündung sehen.

Eine gewisse Schwierigkeit in der Beurteilung bereiten allerdings zuweilen die Gefäße, in denen die Infiltrate auf die Adventitia und das Endothel scheinbar beschränkt sind. Wenn die Media hier auch verschont zu sein scheint, zeigt sich bei genauer Betrachtung aber doch, daß sie nicht völlig intakt geblieben ist und immer wenigstens auch einige Infiltratzellen enthält.

In diesem Zustand des verschieden hochgradigen Vordringens des Prozesses vom Subarachnoidealraum her besteht aber fraglos auch bereits eine Störung der Schrankenfunktion des Endothels (Dysorie nach *Schürmann*). Das Endothel ist offenbar vermehrt durchlässig. In allen Wandabschnitten besteht eine Aufquellung und Auflockerung der einzelnen Schichten, wobei die intercelluläre Flüssigkeit stets beträchtlich vermehrt ist; es handelt sich also um ein Ödem der Gefäßwand. Dieses ist unseres Erachtens entzündlicher Natur: es liegt hier also, solange die Infiltrate fehlen, eine seröse Entzündung vor. Daß es sich bei der serösen Entzündung um eine Form der Dysorie handelt, präzisiert *Rössle*.

Die ebengenannte Endothelschädigung spielt überhaupt bei der Entstehung des Bildes der Meningitis im Anfang fraglos die wesentliche Rolle. Denn zum

Zustandekommen des Bildes der Meningitis bedarf es ja zunächst erst des Austretens der Bestandteile des Exsudats aus den Gefäßen. Bei ihr spielen sich unter der Einwirkung von pathogenen Erregern oder von Toxinen — ganz gleich auf welchem Wege sie dort hingelangen — die für jede Entzündung charakteristischen Vorgänge ab: Vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwände mit Austritt von Plasma und bestimmten zelligen Elementen. In schwereren Fällen kann es ferner auch zum Austritt von Erythrocyten kommen. Das erste Exsudat dürfte dabei wohl anfangs fast immer aus Leukocyten bestehen. Dies gilt nicht nur für die eitrige Meningitis, die daher ihren Namen hat, sondern z. B. auch für die tuberkulöse Meningitis; nur ist das leukocytäre Stadium bei diesen Krankheiten sehr flüchtig, so daß man es selten zu Gesicht bekommt. Zunächst vollzieht sich der Prozeß der Exsudation sicher an den Capillaren, um schließlich auf kleinere und mittlere Äste überzugreifen. Schon in sehr frühen Stadien zeigen sich verschieden hochgradige Alterationen auch an den Wänden etwas größerer Gefäße mit einem Ödem der Wandschichten oder einer Durchsetzung mit Infiltraten (*Löwenstein* u. a.). Die erste Phase des Auftretens des leukocytären Infiltrats spielt sich in einigen Stunden ab (*Jung* und *Silberberg* sowie *Noetzel*). Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei nicht hämatogenen Meningitiden, also z. B. bei der traumatischen Meningitis beim Hirnschuß. Im Tierversuch hat man solche Meningitiden durch unmittelbare Verbringung einer Schädlichkeit in den äußeren Liquor hervorgerufen (z. B. Trypanblau-Meningitis von *Spatz*, experimentelle purulente Meningitis nach *Noetzel*). Das schädigende Agens befindet sich hier primär in den Maschen des subarachnoidealen Netzwerkes. Die Gewebsreaktion geht zum Teil von den Zellen des subarachnoidealen Netzwerkes aus, zum Teil aber auch von den Gefäßen bzw. deren Inhalt, denn auch bei der Farbstoffmeningitis kommt es frühzeitig zur Auswanderung von Leukocyten aus dem Gefäßlumen durch die Gefäßwände in die Maschen des Subarachnoidealraumes. Hier geht also der Reiz von den Maschen des subarachnoidealen Netzwerkes aus, die Beantwortung des Reizes erfolgt zum Teil von den Gefäßen. Hiermit soll darauf hingewiesen werden, daß bei einer von außen, d. h. vom Subarachnoidealraum aus einwirkenden Schädlichkeit ein Austritt von Stoffen und Zellen aus dem Gefäßlumen erfolgt. Nach Abschluß dieser ersten Phase zeigt der Ort der Gewebsreaktion deutlicher an, daß der Reiz von außen auf die Gefäße einwirkt. Hierfür spricht, wie gesagt, die Massierung der Infiltratzellen in der Adventitia und ihr kontinuierlicher Zusammenhang mit den Infiltraten in den Maschen des subarachnoidealen Netzwerkes.

Im akuten Stadium der Meningitis sind die Wände der Venen meist viel stärker von Infiltraten durchsetzt als die der Arterien. Vielleicht hängt dies mit dem schwächeren Bau der Venenwand zusammen. Oft ist die ganze Venenwand schon von zelligen Bestandteilen durchsetzt, während die Arterien erst geringe Infiltratmäntel zeigen.

Die gleichen Veränderungen, die sich an den Gefäßen in den Maschen der weichen Häute (Äste) an der äußeren Oberfläche des Gehirns abspielen, sind auch an der inneren Oberfläche an den subependymären Gefäßen (Zweigen) festzustellen, wenn auch meist in etwas abgeschwächtem Maße. Das Exsudat, das sich auf der Ventrikeloberfläche ablagert, gibt zu den Ependymgranulationen Veranlassung. Auf den engen Zusammenhang zwischen äußeren und inneren Liquorräumen weisen besonders *Spatz*, *Hasenjäger* und *Stroescu* sowie *Noetzel* hin.

Alle diese Ereignisse sind natürlich nicht ohne Einfluß auf den Kreislauf; es kommt leicht zur Verlangsamung des Blutstroms, zu Stasen und damit zu ungenügender Sauerstoffversorgung und Ernährungsstörungen in der Hirnsubstanz, zu Nekrosen und Stauungsblutungen.

Heilt die eitrige Meningitis im akuten Stadium ab, so bilden sich die genannten Veränderungen bis auf etwa vorhandene Schäden in der Hirnsubstanz zurück; Die Infiltrate verschwinden über ein lymphocytär-plasmacelluläres Stadium und die Gefäße gewinnen wieder ihr normales Aussehen: nur eine leichte Fibrose der Leptomeningen (Verdickung des subarachnoidealen Netzwerkes) und die bekannten Ependymknötchen zeugen noch von der überstandenen Krankheit.

Die Änderung der Natur der Infiltrate beim Rückgang der akuten Entzündung wird von *Aschoff*, *Marchand*, *Spielmeyer* u. a. beschrieben. *Marchand* weist auf den schnellen Verfall der Leukocyten hin; auf die hämatogene folge die lymphogene Reaktion. *Spielmeyer* übernimmt die Auffassung von *Marchand*. Er schreibt: „Der leukocytären Phase folgt die lymphocytäre; *Schridde* sagt, der leukocytotaktischen folgt die lymphocytotaktische, d. h. andere biologische Bedürfnisse erfordern andere Elemente mit anderen Leistungen." Die Frage, ob die Lymphocyten aus dem Blut stammen oder ob sie von Adventitialzellen bzw. den Zellen des subarachnoidealen Netzwerkes herrühren, bleibe unentschieden.

Das allgemeine Bild ändert sich wesentlich, wenn die Meningitis aus dem akuten Stadium in ein chronisches übergeht. Es überwiegen dabei die lymphocytären Infiltrate und neben der Schädigung der Wandbestandteile treten reparatorische Veränderungen hervor. Diese spielen sich ganz überwiegend an der komplizierter gebauten Wand der Arterien ab, während die einfachere Venenwand weniger betroffen wird. Jetzt steht die Intimawucherung weit im Vordergrund: Es entwickeln sich Endothelproliferationen von einfacher Verdoppelung der Zellen bis zu dichten Lagen. Die Intimawucherung kann im selben Fall sehr verschiedene Grade erreichen, immer sind auch einzelne Gefäße fast völlig unversehrt. Gerade an den Hirngefäßen fällt jede Verdickung der Intima auf, da bei ihnen normalerweise nur eine einfache Endothellage der Elastica interna direkt aufliegt. Bei längerer Dauer und Schwere der Erkrankung überwiegen die proliferativen Erscheinungen an der Intima und die Infiltrate treten im allgemeinen mehr zurück. Die Intimawucherung liegt häufig exzentrisch oder hat in den einzelnen Sektoren des Gefäßquerschnittes eine verschiedene Stärke: daneben finden sich aber auch völlig konzentrische Einengungen des Lumens. Nur in seltenen Fällen wird bei chronischer Meningitis ein Überwiegen derartiger Veränderungen an den Venen beschrieben *(Bartels)*.

Bei der Ausheilung der chronischen Meningitis können die Infiltrate ganz verschwinden, häufiger allerdings bleiben in unzugänglichen Winkeln in der Tiefe der Furchen und der Cisternen einzelne kleine Infiltrate noch lange liegen. An den Gefäßen tritt eine Entquellung ein, die Intimawucherungen schrumpfen und konsolidieren sich: das durch die Infiltrate aufgelockerte Maschenwerk der Adventitia zieht sich zusammen und zeigt das bekannte „fibröse" Aussehen: auch die Media bekommt im Elastica *van Gieson*-Bild oft eine mehr hellrötliche Farbe, die bedingt

ist durch den bindegewebigen Ersatz der wechselnd hochgradig ausgefallenen und geschädigten Muskelzellen und durch die Bindegewebsvermehrung bei Ausheilung und Organisation des Ödems. Die Gefäßwände zeigen also oft eine Sklerose, die einzelne oder alle Wandteile einschließlich der Intima ergriffen hat.

Diese Sklerose dürfte wohl von dem schon vorhandenen interstitiellen Gewebe ausgehen, soll sich aber nach den grundlegenden Anschauungen von *Doljanski* und *Roulet* aus der Schule von *Rössle* auch direkt aus der entzündlichen Ödemflüssigkeit ohne Mitwirkung von Fibroblasten entwickeln können.

Entsprechend vollzieht sich der Ablauf der Veränderungen an der Venenwand: auch an ihr verschwinden die Infiltrate und es kommt auf gleiche Weise zu einer Bindegewebsvermehrung. Nach Ablauf der Entzündung kommt es zu keinerlei weiteren Veränderungen an den Gefäßen. Wir haben dann eine völlig stationäre Narbe, wie uns die Befunde des zweiten Teils zeigen, bei welchen die Entzündung oft jahrzehntelang zurückliegt. Wir sprechen dann von *postmeningitischen Gefäßveränderungen.*

Diese postmeningitischen Gefäßveränderungen unterscheiden sich vom gewöhnlichen Bild der Atherosklerose in wesentlichen Punkten:

Makroskopisch sind die Gefäßwände bei ihnen im allgemeinen oder zum Teil verdickt und das Lumen ist in wechselndem Maße eingeengt. Gelbliche Wandeinlagerungen gehören nicht zum Bilde der postmeningitischen Gefäßveränderung. Histologisch fehlen bei der Atherosklerose stärkere celluläre Infiltrate in den Meningen, es sind dagegen mehr oder weniger ausgedehnte Lipoidablagerungen in der Intimaverdickung bei ihr vorhanden. Letzthin hat allerdings *Holle* die Entstehung dieser Erkrankung auf ein entzündliches Ödem zurückgeführt, welches in Sklerose ausgehen soll. Auch *Rössle* stimmt dieser Ansicht zu und sagt: „Ich habe schon früher (1934) in einer Kritik der Lehre von *Anitschkow* betont, daß ebenso wie mit der „Einpressung" von Lipoiden auch mit dem Eindringen von Eiweißstoffen des Blutplasmas in die Gefäßwand und mit deren Exsudatnatur zu rechnen ist und auf die Richtigkeit der Deutung der Arteriosklerose als ‚Endaortitis' und der analogen übrigen Arterienveränderungen als „Endarteriitis" hingewiesen. Bei der weiten Fassung, die wir heute dem Entzündungsbegriff geben, stehe ich nicht an, der Überzeugung Ausdruck zu geben, daß viele der zum Formenkreis der Arteriosklerose gehörigen Arterienveränderungen, ob es sich nun um Aorta oder um Arteriolen handelt, durch die dysorischen Vorgänge im Bereich der Intima sich als verwandt erweisen". Ohne auf den Entzündungsprozeß eingehen zu wollen, muß festgestellt werden, daß es sich bei der Atherosklerose um einen chronisch-progredienten Prozeß handelt, während bei der postmeningitischen Gefäßveränderung der Endzustand eines Prozesses vorliegt, den man als einen Ausheilungsvorgang ansehen kann.

Holle hat seinen sorgfältigen Untersuchungen die Veränderungen an der Aorta zugrunde gelegt, aber sie beanspruchen wohl Allgemeingültigkeit für die Entstehung der Atherosklerose. Sie sind uns deshalb besonders wichtig, weil *Holle* den gleichen Vorgang für die Veränderungen bei der Atherosklerose in Anspruch nimmt, der den von uns beschriebenen Gefäßsklerosen bei der postmeningitischen Gefäßveränderung zugrunde liegt. Bei dieser fehlen aber die für die Atherosklerose typischen Lipoidablagerungen fast durchweg. Atherome oder Ansammlungen lipoidhaltiger Körnchenzellen wurden nie beobachtet. Es kommt also zur Ausheilung

des Ödems ohne derartige Lipoidablagerung, vielleicht deshalb, weil der Prozeß doch für die Ausbildung einer länger dauernden „Quellungsnekrose" *(Holle)* zu rasch abläuft. Daß der Zeitfaktor für die Entstehung der Lipoidablagerung überhaupt neben der Schwere der Schädigung eine wichtige Rolle zu spielen scheint, dafür sprechen Befunde, die wir zweimal erheben konnten. Denn nur in 2 Fällen mit der ungewöhnlich langen Dauer der Meningitis von 6 Jahren konnten Lipoide in Form der von *Holle* beschriebenen sog. staubförmigen Verfettung in der Elastica und ihrer Nachbarschaft nachgewiesen werden. Die staubförmige Verfettung ist nach *Holle* der Ausdruck für das Erliegen der geweblichen Ausgleichstätigkeit. Es handelt sich dabei aber nicht um die für die Atherosklerose typische Form der Verfettung.

Es soll nicht behauptet werden, daß auf dem Boden der postmeningitischen Gefäßveränderung nicht auch einmal das übliche Bild der Atherosklerose entstehen könnte. Hierfür scheint ja auch die besonders hochgradige und frühzeitige Atherosklerose zu sprechen, wie man sie an Gefäßen mit Veränderungen infolge syphilitischer Meningitis gelegentlich findet, worauf schon *Nonne* und *Luce* (1903) hinweisen. Es ist jedoch zu betonen, daß gerade bei der Lues oft frühzeitig meist infolge der syphilitischen Veränderungen der Herzklappen ein Hypertonus entsteht, in dessen Folge erfahrungsgemäß wieder besonders häufig Atherosklerose zustande kommt.

Unsere Fälle bestätigen zumindest nicht die Annahme, daß sich auf dem Boden der postmeningitischen Gefäßveränderung häufig typische Atherosklerose entwickelt. Obwohl in mehreren Fällen die Wandveränderungen viele Jahre alt sein müssen, ist kein Übergang zur Atherosklerose nachweisbar. Die postmeningitische Gefäßveränderung stellt einen Restzustand dar, bei der Atherosklerose handelt es sich um ein progredientes Gefäßleiden.

Ebenso deutlich ist auch der Unterschied zwischen der postmeningitischen Gefäßveränderung und der Atherosklerose in der Beschreibung von *Linzbach*. *Linzbach* definiert die Atherosklerose als „einen mit degenerativen Prozessen der Media einhergehender Umbau der Gefäßwand. Unter Umbau wird verstanden: Vascularisation, Dilatation, Intimapolsterbildung mit Ablagerung von Lipoiden und Calcium". Im Mittelpunkt steht dabei für ihn die Schädigung der Media. Die „Ursache der degenerativen Veränderungen an den Muskelzellen der Media ist eine absolute Ernährungsinsuffizienz der Gefäßwand", die wieder direkt abhängig ist „vom Volum der Gefäßwand". Diese nimmt also durch die von ihm beschriebenen Veränderungen weiter zu, es entsteht also dadurch ein Circulus.

Die in einigen Fällen beobachtete Kalkablagerung unterscheidet sich gleichfalls von Verkalkungen in atherosklerotisch veränderten Gefäßen. In unseren Gefäßen mit postmeningitischer Gefäßveränderung fand sich nur eine diffuse, sog. dystrophische Kalkablagerung in der Elastica bei offenbar sehr hochgradiger allgemeiner Schädigung der Gefäßwände. Die bei der Atherosklerose im allgemeinen auftretende herdförmige Kalkablagerung wurde nicht gesehen. Die Verkalkung ist dann auch in unseren Fällen nach Schwinden der Entzündung stationär geblieben und hat weder am Endothel noch sonst zu weiteren Veränderungen geführt.

Noch eine gewisse, oft betonte Auffälligkeit gegenüber der Atherosklerose besteht in unseren Fällen. Wir sehen bei der postmeningitischen Gefäßveränderung mitunter Neubildungen einzelner oder zahlreicher Elasticaringe innerhalb der Intimawucherungen; jedoch werden Zerstörungen der Elastica im allgemeinen vermißt, wie sie für die übliche Atherosklerose charakteristisch sein sollen. Auch *Holle* geht kurz auf die Unterschiede ein die zwischen diesen beiden Formen der

Elasticaveränderungen bestehen und zitiert hierbei *Jores, Jäger, Gruber, Wohlwill* und *Saltykow*, nach denen vorzugsweise subendotheliale Elasticaneubildungen sich auf entzündliche reparatorische Vorgänge beschränken sollen, während es bei altersbedingten Wachstumsvorgängen durch Abspaltung neuer Membranen von der Elastica zu tiefen Elasticaneubildungen (nach *Jores* und *Aschoff*) kommen soll. Es bestehe nach den genannten Autoren in diesem Verhalten der Elastica ein brauchbares Unterscheidungsmerkmal zwischen Gefäßsklerosen entzündlicher Genese und denen bei der Atherosklerose. *Wolff* und *Bredt* wenden sich allerdings gegen diese scharfe Trennung. *Bredt* betont, daß die Neubildung der Elastica und ihre Lage allein von der Geschwindigkeit der Entwicklung der Intimawucherung abhänge; bei stürmischer Entstehung werde zunächst nur in einer dem Blut benachbarten Zone neues Fasermaterial gebildet. Die Neubildungen der Intima entstehen allerdings unseres Ermessens bei entzündlichen Prozessen eben wesentlich schneller als bei der üblichen Atherosklerose, so daß sich hier doch auch bemerkenswerte weitere Hilfen zur Unterscheidung beider Prozesse bieten.

Es seien hier noch einige differentialdiagnostische Schwierigkeiten, die bei der Abgrenzung der postmeningitischen Gefäßveränderung gegenüber anderen Gefäßprozessen bestehen, zu erwähnen. Die Diagnose einer postmeningitischen Gefäßveränderung wird durch die Tatsache beeinträchtigt, daß auch Thrombosen sehr ähnliche und sogar fast gleich aussehende Residuen hinterlassen können. Bei der Beschreibung der Gehirngefäßveränderungen bei der cerebralen Form der *Winiwarter-Buerger*schen Krankheit weisen *Lindenberg* und *Spatz* auf die Schwierigkeit hin, zu entscheiden, ob manche Füllselbildungen im Gefäßlumen auf Thrombosen oder reinen Intimaproliferationen beruhen. *Wolff* und *Greuel* betonen bei unspezifischen Thrombosen diese zuweilen bestehenden Schwierigkeiten der Differentialdiagnose. Eine Thrombose dürfte jedoch nach allen von uns beschriebenen Bildern bei länger anhaltender Meningitis recht selten sein. Wir beobachten vorwiegend frische Thrombosen nur bei Prozessen mit Infiltration aller Wandschichten, aber gerade bei den länger anhaltenden Entzündungen geringerer Heftigkeit ohne stärkere Beteiligung der Media sind Thrombosen kaum erkennbar. Wohl aber sieht man auch dann die endarteriitischen Veränderungen in allen Stadien zwischen einfacher Intimaverdoppelung bis zur Bildung zahlreicher Lagen. Weiter unterscheidet die Abgrenzung der postmeningitischen Gefäßveränderung gegenüber den Intimaproliferationen der *Winiwarter-Buerger*schen Krankheit die sehr geringe Beteiligung der Meningen bei der Endangitis obliterans sowie die Form der Verteilung bei letzterer. Bei diesem Leiden, das sich ja nach den Arbeiten von *Spatz* und *Lindenberg* auch an den Gehirngefäßen wesentlich häufiger findet, als es bisher angenommen wurde, sind im wesentlichen die Veränderungen auf die Endabschnitte der Versorgungsgebiete der großen Hirngefäße oder bei einer anderen Form nur auf ein Versorgungsgebiet beschränkt.

Die Abtrennung der postmeningitischen Gefäßveränderung gegenüber der Periarteriitis nodosa dürfte bei der überwiegend knötchenförmigen Ausbreitungsform dieser Krankheit nicht allzu schwer sein.

Schließlich sei noch auf Endothelproliferationen hingewiesen, die bei verschiedenen anderen Prozessen, insbesondere bei Vergiftungen und bei toxischen Zuständen beschrieben werden *(Bonfiglio* und *Jores, Mott* und *Hassin, Winkelmann* und *Eckl, Levi* und *Tiefenbach, Herzog* und *Stewart. Bender, Klemperer* und *Ottani, Strang* und *Sensroth, Siegmund, Zimmermann* und *Jannet, Cerletti)*. Diese sind aber fast ausschließlich auf die Capillaren und kleinen Arteriolen im Gehirn, also auf Zweige, beschränkt, und führen nie zu typischen endarteriitischen Knötchen und Polstern, wie sie bei entzündlichen Prozessen an den Gefäßen der Meningen, den Ästen, gefunden werden. Sie bieten somit praktisch kaum irgendwelche differentialdiagnostische Schwierigkeiten.

Die Intimawucherungen können auf verschiedenen Wegen zustande kommen. Zunächst ist an Reize zu denken, die vom Blutwege aus auf das Endothel einwirken. Erreger wie Toxine müßten dann also direkt an ihm angreifen. Für die Spirochäten hat dies schon *Ranke* widerlegt.

Ranke zeigt, daß die Intimawucherungen gerade dort besonders hochgradig sind, wo Adventitia- und Mediaveränderungen vorliegen, so daß sie also vielmehr eine Folge der Erkrankung der übrigen Wandschichten darstellen.

Gegen eine direkte Einwirkung der Toxine oder Erreger spricht auch, daß solche Endothelproliferationen nie im akuten Stadium der Meningitis beobachtet werden, sondern immer erst dann, wenn die Infektion schon länger anhält und Infiltrate in der Adventitia bzw. auch Media vorliegen. Weiter ist an lokalen Sauerstoffmangel im Sinne von *Pentschew* zu denken, der jedoch von ihm nur für die Endarteriitis der kleinen Gefäße verantwortlich gemacht wird. Vielleicht sind auch Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit von Bedeutung, wie sie bei jeder Entzündung auftreten. In diesem Zusammenhang sind die *Thoma*schen Versuche zu erwähnen, der bei experimentell erzeugter Druckverminderung kompensatorische Intimawucherungen in den Arterien beobachtete. *Thoma* beschreibt jedoch nur konzentrische Wucherungen, die von uns beobachteten liegen aber meist exzentrisch. Ebenso muß in diesem Zusammenhang auf die *Rickers*chen Theorien hingewiesen werden.

Nach den Versuchen von *Ranke* führen schwächere Reize zur Intimahyperplasie der Arterien. Seine Ergebnisse finden in Untersuchungen von *F. Lange* eine Stütze. *Lange* sieht die wesentliche Ursache in der durch nervale Einflüsse bedingten Erweiterung des Gefäßlumens. Hierbei kommt es zu einer Mediadehnung und zu einer erhöhten Durchströmung der Intima, die dann wuchert.

Linzbach führt die Intimawucherungen auf die Mediaschädigung zurück. Durch diesen Mediaschaden komme es zur Dilatation der Gefäße und über der dilatierten Stelle zur Bildung von Intimapolstern. *Linzbach* macht dabei besonders die Änderung der Durchlässigkeit der Endothelschicht und der Ernährung der Gefäßwand für die Bildung dieser Intimapolster verantwortlich.

Viel hat aber doch nach dem eben Gesagten die Vorstellung für sich, daß bei längerer Dauer der Entzündung toxische Substanzen von außen her die Gefäßwand durchsetzen und dann direkt die Intimaproliferationen verursachen.

Die Endothelproliferation bei der postmeningitischen Gefäßveränderung ist bei ätiologisch ganz verschiedenen Hirnhautentzündungen dieselbe; sie ist also unabhängig von der Art der Erreger. Sie hängt nur von der wechselnden Toxizität des Agens, von der Widerstandskraft des Körpers und der Dauer der Entzündung ab. Das schließt natürlich nicht aus, daß jede Krankheit noch ihre besonderen Merkmale besitzen kann. Diese Besonderheiten liegen aber nicht in der Reaktion des Gefäßendothels, sondern im Gesamtbild.

Daß die postmeningitischen Gefäßveränderungen nicht ohne Folgen auf die Versorgung der Hirnsubstanz sind, ist nur natürlich. Es kann zu laminären oder diffusen Ausfällen infolge vollständiger oder unvollständiger anämischer oder sanguinolenter Erweichung kommen. Solche Herde lassen dann ihre Entstehung oft aus der Beziehung zu bestimmten arteriellen oder venösen Versorgungsgebieten erkennen. In ihrer Gesamtheit können die Veränderungen der Hirnsubstanz aber nur dann ganz verstanden werden, wenn man auch die übrigen bei der Meningitis vorkommenden Schäden berücksichtigt.

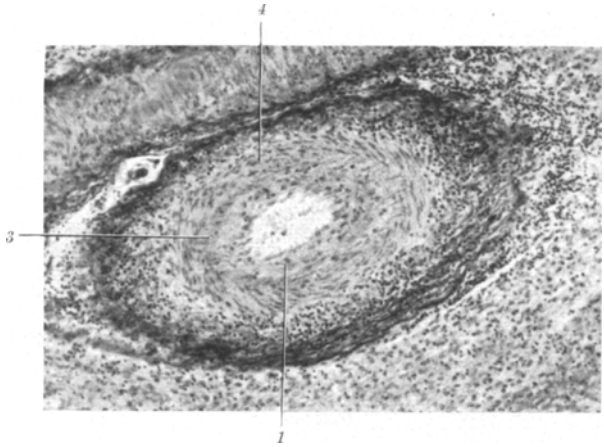
Die Entzündung kann von den Meningen auf die Hirnsubstanz übergreifen: Die Infiltratzellen dringen unter Umständen in breiter Front, nicht nur entlang den Gefäßen, in die oberen Schichten ein, so daß es hier später zu oberflächlichen Verödungen kommt. Auf diese Weise können z. B. im Kleinhirn bedeutende oberflächliche Ausfälle entstehen *(Noetzel)*. Stets ist auch die innere Oberfläche des Gehirns durch Vermittlung des Liquors beteiligt. Ihr erstes Zeichen ist die Ependymitis. Daneben kommt es aber auch häufig durch Übergreifen der Entzündung auf die Substanz zu subependymären Erweichungen, deren Restzustände Narben und Cysten bilden können. Zuweilen entstehen Verschlüsse im Liquorsystem, die besonders an den Engen beobachtet werden (Äquädukt, Foramen Monroe, Foramina Luschka, Foramen Magendie). Es entwickelt sich dann infolge der Abflußstörung ein Hydrocephalus occlusus. Regelmäßig, wenn auch meist nur vorübergehend, tritt ein Ödem auf. Dieses führt entweder zu diffusen oder laminären Ganglienzellausfällen nach *Hallervorden* mit besonderer Bevorzugung der Windungstäler infolge der hier überwiegenden stärkeren Zirkulationsbehinderung. Nach dem Abklingen der Meningitis bleiben dann die Ependymgranulationen, die Verödungen und Ausfälle sowie manchmal auch restliche Infiltrate neben den Gefäßveränderungen zurück.

1. Eitrige Meningitis.

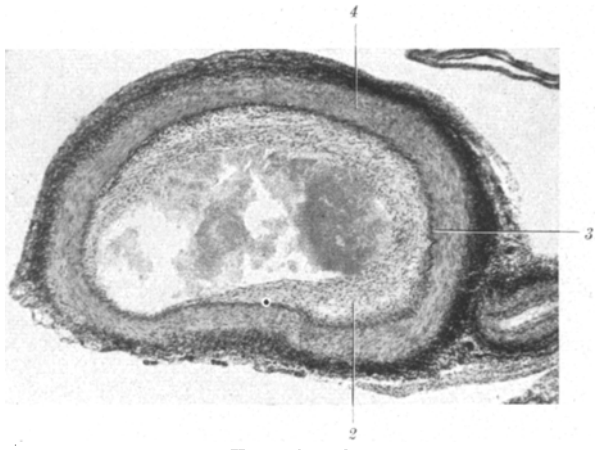
Mitteilungen über Gefäßveränderungen bei der eitrigen Meningitis sind nur spärlich.

Löwenstein stellt im Jahre 1910 die Gefäßveränderungen bei der Meningitis epidemica ausführlich dar: in den akuten Fällen alle Stadien von Leukocytenanhäufung um die Gefäße der Meningen bis zur Durchsetzung ihrer Wand; anfänglich überwiegen die Venenveränderungen, später mehr die der Arterien; nach 25 Tagen sehr hochgradige Endarteriitis. *Löwenstein* weist bereits auf die Ähnlichkeit mit der *Heubner*schen Endarteriitis und den Gefäßveränderungen bei der tuberkulösen Meningitis sowie auf die „Sklerose" der Gefäßwände nach Rückgang der akut-entzündlichen Veränderungen hin. Zuvor (1902) hat *Bartels* bei einer sich über 8 Monate erstreckenden Meningitis besonders eine Endophlebitis beschrieben. In einer Literaturzusammenstellung findet er die ersten Angaben über Venenveränderungen bei *Charcot* und *Gombault*, während *Jürgens* und etwas später *Greiff* auch obliterierende Prozesse an den Arterien bei Meningitis gesehen haben und nach ihnen *Rumpff*, *Buttersack* und *Siemerling*. Fast gleichzeitig (1901) weist *Schmaus* auf Erweichungen hin, die durch die entzündlichen Veränderungen der Gefäße bei Meningitis entstehen können. Andere dagegen, wie *Busse* (1910) und *Netter* und *Debré*, haben bei eingehender Beschreibung der klinischen wie anatomischen Befunde der Meningitis von Gefäßveränderungen kaum Notiz genommen (ebenso *Nonne* und *Luce*, *Flatau* und *Handelsman* sowie neuerdings *Pette* und *Wertham*). *Blakeslee*, *Ferraro* und *Jones* (1933) weisen auf Gefäßveränderungen

bei Meningitis hin, die zu Verschlüssen der Rückenmarksgefäße und zu Erweichungen führten. Ebenso *Juba* (1941). *Grassi* (1939) führt sogar trotz beobachteter Gefäßveränderungen Erweichungen auf ein Ödem zurück. Bemerkenswert ist noch ein Fall von *Divry* und *Christophe* (1932): Bei einem 26 Jahre alten Manne hatte



a M 188 R. Vergr. 95mal.



b Vergr. 35mal.

Abb. 1a u. b. Meningokokkenmeningitis von 6 Wochen Dauer. Konzentrische Intimawucherungen in kleinerer Arterie (*1*), exzentrische Intimawucherungen in größerer Arterie (*2*), unversehrte Elastica (*3*), Media ohne Infiltrate (*4*), Adventitia mit reichlich Infiltraten. Färbung Elastica-van Gieson.

sich in den letzten Lebensjahren allmählich eine Hemiplegie eingestellt. Die Autoren finden endarteriitische Veränderungen der kleinen Rindengefäße, die sie als Folge einer mit 9 Jahren durchgemachten Meningitis ansehen.

Zwei Fälle sollen als Beispiele für die bei eitriger Meningitis des Erwachsenen auftretenden Gefäßveränderungen genügen. Es wurden ein akuter und ein mehr chronischer Krankheitsverlauf ausgewählt.

Im ersten Fall (Mü. 2645 Sp.) fand sich bei einer einige Tage alten eitrigen Meningitis an einigen Arterien eine völlige Durchsetzung ihrer Wandschichten mit Leukocyten, bei anderen — und zwar den meisten — machen die Leukocyten dagegen an der Media halt. In der Intima bestehen an einigen Stellen Endothelschwellungen, an anderen Verdoppelung der Endothellage; an wieder anderen ist es zu regelrechten mehrzelligen Endothelwucherungen gekommen, während mit der völligen Durchsetzung der Wand mit Infiltraten oft Thrombosen einhergehen. Die Arteriolen zeigen in diesem Falle Endothelschwellungen und ein ausgesprochen saftiges aufgequollenes Aussehen der ganzen Gefäßwand. Auch im Venenlumen sieht man hier und da frische Thrombosen zusammen mit einer völligen Infiltration der ganzen Wand.

Im anderen Falle (M 188 R.) stirbt der Patient nach einem Krankenlager von 6 Wochen. Die Infiltrate in den Meningen sind neben Leukocyten hier hauptsächlich Lymphocyten und Plasmazellen. Die Meningitis hat also das akute Stadium überschritten. Die Infiltrate finden sich nur in der Adventitia der Arterien, die Media zeigt keine deutlichen Veränderungen, die Intima aber vor allem als Zeichen der langen Dauer des Prozesses Wucherungen dichterer und auch etwas lockerer Natur mit weitgehender Verengerung des Lumens (Abb. 1a und b), die an anderen Stellen zu einem Verschluß geführt haben. Die Veränderungen an den Venen fallen wesentlich weniger in die Augen; zu Proliferationsprozessen ist es an ihnen nirgends gekommen. Nur hier und da zeigen sie ein etwas homogenes Aussehen und eine mäßige Verquellung. Andere Venenwandungen sind mit einigen Infiltratzellen durchsetzt und ihre Endothelien sind etwas geschwollen.

Die Befunde stimmen also völlig mit den in der Literatur geschilderten überein. Im zweiten Fall ist besonders auch an die Veränderungen zu denken, die sich bei noch längerer Krankheitsdauer möglicherweise infolge völliger Gefäßverschlüsse am Parenchym entwickelt hätten. Beide Beispiele zeigen recht eindeutig die Reaktionsformen der Gefäßwände, das Überwiegen der Venenveränderungen in den frühen Stadien und die Wucherung der Intima der Arterien in einem etwas späteren Stadium.

2. Tuberkulöse Meningitis.

Die Gefäßveränderungen bei der tuberkulösen Meningitis sind oft beschrieben worden. Hier soll besonders die Ausbildung von Spätstadien gezeigt werden und ihre prinzipielle Übereinstimmung mit anderen postmeningitischen Gefäßveränderungen.

Die Intimawucherungen kommen bei der tuberkulösen Meningitis regelmäßig vor; sie werden fast stets als spezifisch angesehen. Aber auch im älteren Schrifttum wird gelegentlich darauf hingewiesen, daß diese Veränderungen keine Eigentümlichkeit der tuberkulösen Meningitis darstellen, wenn man von den Intimatuberkeln als spezifischem Granulationsgewebe absieht *(Baumgarten, Weintraut, M. Kaup)*. Die Ähnlichkeit mit der *Heubner*schen Endarteriitis wird hervorgehoben. Solche Intimawucherungen bei tuberkulöser Meningitis werden unter anderem weiter beschrieben von *Nonne* und *Luce, Sittig, Schmaus, Hassin, Diamont, Ranke, Spielmeyer* und *Askanazy*. Besonders letzterer tritt für die unspezifische Natur der endarteriitischen Wucherungen ein. Die Folgen der durch die Endarteriitis bedingten Lumenverengerungen für die versorgte Substanz betont *Biber* als einer der ersten 1911. In neuerer Zeit weisen *Bodechtel* und *Opalski* auf solche gefäßbedingten Ausfälle und Erweichungen hin, wie sie ähnlich bei der *Heubner*schen

Endarteriitis beschrieben sind und deuten an, daß derartige Befunde auch bei der eitrigen Meningitis vorkommen können (ähnlich *Nathan*). Die zahlreichen neurologischen Symptome im Gefolge der tuberkulösen Meningitis werden von *Sittig* unterstrichen, ohne daß er sie auf die Arterienveränderungen bezieht. Die Befunde bei chronisch-tuberkulöser Meningitis sind schließlich auch von *Rössle* und *B. Schmidt* mitgeteilt worden.

Um das eingangs Gesagte auch bei der tuberkulösen Meningitis nachzuweisen, wurden 5 Fälle mit einer Krankheitsdauer von 6 Tagen bis zu 6 Jahren ausgewählt.

1. Bei 6tägigem Verlauf (M 537 Ph.) sind die Meningen voller Lymphocyten und Leukocyten. Die Gefäße, Arterien wie Venen, sind von Infiltratmassen eingemauert, ihre Wand ist an mehreren Stellen völlig von Lymphocyten durchsetzt. Endarteriitische Erscheinungen fehlen noch vollständig. Die Arterien zeigen neben den Infiltraten in der Adventitia und Media am Endothel nur Schwellungen und subendotheliale Rundzellanhäufungen. Auch bestehen in einigen Gefäßen mit stärkerer Durchsetzung der Wand, insbesondere Venen, ganz frische Thrombosen und hier und da geringe Blutaustritte.

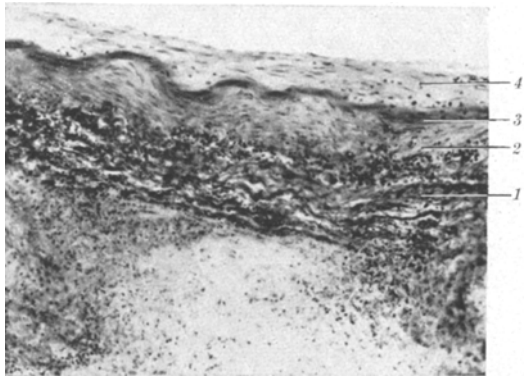


Abb. 2. M 885 W. Tuberkulöse Meningitis von 4 Wochen Dauer. Infiltrate in der Adventitia (*1*) und Media (*2*). Elastica (*3*), Intimawucherungen (*4*). Vergr. 115mal. Färbung Elastica-van Gieson.

2. Bei 14tägiger Dauer der Krankheit (M 447 F.) zeigen die Gefäße noch keine wesentliche Änderung des Befundes. Die Venenwandveränderungen überwiegen, der größere Teil zeigt eine völlige Durchsetzung aller Wandschichten mit Infiltratzellen. An den Arterien sind nur hier und da alle Wandanteile betroffen, meist sind die Infiltrate auf die Adventitia und eventuell die äußeren Mediaschichten beschränkt.

3. Ein anderes Bild bieten dagegen die Arterien bei einer Krankheitsdauer von 4 Wochen (M 885 W.). An einigen finden sich hier frische Intimawucherungen (Abb. 2). Die Infiltrate haben sich zum Teil an den Arterien auf die Adventitia beschränkt, durchdringen aber auch an anderen Stellen alle Wandabschnitte. Sie überwiegen an den Venen beträchtlich.

4. Fall mit einer Krankheitsdauer von 2 Monaten (M 34 J.). Jetzt treten die Veränderungen an den Arterien stärker hervor. Die Intimawucherung ist in den Arterien bereits sehr hochgradig. Neben einigen Gefäßen, vor allem Venen, aber auch Arterien, deren Wand von Infiltratzellen völlig durchsetzt ist, zeigen andere, insbesondere etwas größere Arterien, hochgradige Intimaproliferationen mit relativem Verschontbleiben der Media.

5. Der letzte Fall[1] dieser Gruppe mit der ungewöhnlichen Krankheitsdauer von 6 Jahren und einem sehr schwankenden Krankheitsbild bietet gleichzeitig

[1] Diesen und den Fall 41, 134 St. verdanken wir der Güte von Herrn Professor *Zutt*. Beide Fälle werden vom klinischen Gesichtspunkt von *Zohren* veröffentlicht.

die hochgradigsten Arterienwandveränderungen und damit zugleich eine Erklärung für zahlreiche unklare Symptome (40,109 D.).

Die Meningitis mit ihren lymphocytären Infiltraten ist an der Basis des Gehirns und in den Windungstälern besonders hochgradig, ebenso auch in den Rückenmarkshäuten. Die Arterien zeigen erhebliche konzentrische Intimawucherung mit zahlreichen Elasticalagen und einer weitgehenden Einengung des Lumens. Die Media besitzt keine oder nur geringe Infiltrate. In den Rückenmarksmeningen sind die Endothelproliferationen besonders hochgradig. In Fettbildern finden sich daneben einige degenerative Zeichen: Es besteht eine diffuse feinkörnige Verfettung der Elastica einzelner Arterien, die der von *Holle* beschriebenen staubförmigen Verfettung weitgehend ähnelt. Die Intimawucherungen schwanken beträchtlich in ihrer Ausbildung. Oft übertrifft die Wandstärke den Rest des Lumens um ein Vielfaches. Die Venen zeigen zum Teil mäßig ausgedehnte Infiltrationen, die dabei bisweilen alle Wandschichten betreffen, jedoch im ganzen viel geringer sind als an den Arterien. Den Gefäßveränderungen entsprechen zahlreiche frischere und ältere Erweichungsherde. Es besteht eine ausgesprochene Ependymitis tuberculosa. Die Schwankungen im klinischen Bild lassen sich aus den Durchblutungsstörungen verstehen, die mit der allmählichen Ausbildung der Gefäßveränderungen einhergehen. Darin besteht eine unverkennbare Ähnlichkeit mit der *Winiwarter-Buerger*schen Krankheit.

Man sieht also, wie bei zunehmender Dauer der Erkrankung in diesen 5 Fällen die Schwere der Arterienveränderung zunimmt: bei kurzem Verlauf überwiegen die Venenwandinfiltrationen, und es sind noch keine Endothelproliferationen in den Arterien vorhanden; nach 4 Wochen Dauer werden bereits reaktive Intimawucherungen an den Arterien beobachtet. Bei einer Zeitdauer von 2 Monaten und mehr sind sie so ausgesprochen, daß schwere Störungen in der Blutversorgung dadurch hervorgerufen werden. Es muß betont werden, daß in keinem der hier aufgeführten Fälle die tuberkulöse Natur der Meningitis in Zweifel gezogen werden kann. Die postmeningitischen Gefäßveränderungen sind aber z. B. von der Endarteriitis bei Syphilis wie auch von denen bei der eitrigen Meningitis nicht zu unterscheiden.

3. Syphilitische Meningitis.

Die Veränderungen der Gehirngefäße syphilitischer Ätiologie sind wegen ihrer großen Verbreitung schon früh beobachtet und wiederholt eingehend beschrieben worden.

Ihre erste Darstellung stammt aus dem Jahre 1874 von *Heubner*. Er stellt dabei die Endarteriitis, wie später (1881) *Wernicke*, weit in den Vordergrund der Veränderungen der einzelnen Gefäßwandschichten und vermutet, daß sie spezifisch-syphilitischer Natur seien. Eine Ansicht, die sich zum Teil auch noch bis jetzt erhalten hat. *Heubner* trennt dabei diese Endarteriitis streng von der Atherosklerose ab. Wenig später beschreibt *Baumgarten* ebenfalls die Intimawucherungen verschiedenen Grades an größeren und mittleren Arterien des Gehirns und seiner Häute bei der Lues. Der ursächliche Zusammenhang zwischen der Meningitis und den Gefäßveränderungen wird von diesen Autoren aber noch nicht erkannt. Die „vasculäre" Form der Hirnlues wird der „meningitischen" als gleichberechtigt gegenübergestellt. Eine 1910 von *Strassmann* veröffentlichte Arbeit bringt

dagegen bereits eine sehr klare Darstellung der tatsächlichen Verhältnisse. *Strassmann* bringt die Endarteriitis mit der Infiltration der Adventitia in Zusammenhang, die wiederum eine Folge der Meningitis ist. Er betont ferner, daß die Endarteriitis nicht für die Lues spezifisch sei. Die meisten späteren Autoren wissen aber nichts von den Beziehungen zwischen syphilitischer Endarteriitis und Meningitis. Genannt seien *Pette, Wohlwill, Kufs, Robustow, Keschner* und *Davison, Pirilä, Versé, Sträussler, Westphal* und *Sioli* u. a.

Während die meisten der bisher aufgeführten Arbeiten die Mediaveränderungen wenig beachten, werden diese von *Rach* 1912 bei der Beschreibung einer angeborenen syphilitischen Leptomeningitis genauer mitgeteilt. Es werden von ihm unter anderem sehr beträchtliche Mediaveränderungen bis zu deren Untergang und hochgradige Intimawucherungen beschrieben. Schon zuvor geht *Schmaus* 1901 kurz auf die syphilitische Affektion der ganzen Gefäßwand ein; er trennt diesen Prozeß allerdings von der sog. *Heubner*schen Endarteriitis ab. *Spielmeyer* betont als wesentlich die proliferativen Wucherungen der Intima bei adventitieller Erkrankung. Er sagt: „Bei den so häufig erkrankenden pialen Gefäßen, z. B. an der Brücke, steht dieses Adventitialinfiltrat im Zusammenhang mit dem meningealen zelligen Exsudat; *die Gefäßwanderkrankung ist Teilerscheinung der Meningoencephalitis.* Vielfach hört das Infiltrat der Adventitia an der Media scharf auf. Es kann aber auch diese letztere durchsetzen und in die Media vordringen. ... Da wir in frischen Fällen Gefäße sehen, die noch keine Wucherung der Intima aufweisen, wohl aber ein auf die Adventitia beschränktes Infiltrat, so ist offenbar dieses als der primäre Prozeß anzusehen und die reine bindegewebige Wucherung der Intima als eine regenerativ-kompensatorische Proliferation *(Benda)* zu bewerten." Diese Zusammenhänge erkennt *A. Jakob* keineswegs, er betont die infiltrativen Vorgänge der *ganzen* Gefäßwand und trennt von der *Heubner*schen Endarteriitis die sog. chronisch-spezifische Gefäßerkrankung auf syphilitischer Basis mit der vorwiegenden und alleinigen Intimawucherung ab. *Rössle* will als *Heubner*sche Endarteriitis nur die Endarteriitis mit Infiltraten in allen Gefäßwandteilen anerkennen.

Es dürfte sich hier aber bei diesen unterschiedlichen Befunden nur um verschiedene Stadien desselben Prozesses handeln. Die an und für sich unspezifischen Intimaveränderungen sind die Folgen des meningealen entzündlichen Prozesses, die Infiltrate der übrigen Wandschichten nehmen aber in späteren Stadien beim Rückgang der allgemein entzündlichen Veränderungen ab. Die Bedeutung der Meningitis für die Gesamtheit der Gefäßveränderungen wird von *Spatz* aufgezeigt: „Wir glauben, daß die Meningitis fast immer der Ausgangspunkt ist und daß die anderen Veränderungen der Hirnlues sich gewöhnlich aus der Meningitis heraus entwickeln.... Die sog. vasculäre Hirnlues entsteht also nach unserer Meinung auf dem Boden der luischen Meningitis."

Von diesen so zahlreichen in der Literatur beschriebenen Intimawucherungen werden von *Nissl* und *Alzheimer, Ilberg, Sagel* u. a. proliferative Veränderungen an den kleinen Gefäßen der Hirnrinde und Meningen abgetrennt, welche als primär angesehen werden, aber recht selten sind *(Spatz)*. Der eng umschriebene Krankheitsprozeß ist aber vielfach zu weit gefaßt worden, so z. B. von *Jakob. Sioli, Kafka, Spielmeyer, Sträussler* u. a. haben dazu Stellung genommen. Einen ganz neuen Gesichtspunkt in die Beurteilung dieses eigenartigen Prozesses brachte *Pentschew:* nicht die Lues, sondern eine Hypoxämie der Capillarendothelien sei

die Ursache dieser Wucherungen. Ganz geklärt ist das seltene Krankheitsbild nicht, doch dürfte neben anderen Ursachen in den meisten Fällen bei der luischen Endarteriitis die entzündliche Genese weiter im Vordergrund stehen.

Eins zeigt das Stadium der Literatur über die luischen Gefäßveränderungen aber mit großer Deutlichkeit: Es sind vorwiegend die Gefäße in den weichen Häuten betroffen und sie sind meist vergesellschaftet mit einer Meningitis, sie sind wie *Spielmeyer* und ebenso *Spatz* sagt, Folgeerscheinungen einer Meningitis. Daß sie gerade bei der Lues so regelmäßig beobachtet werden, hat seinen Grund in dem häufigen frühen Auftreten der Meningitis bei dieser Krankheit und in ihrem chronischen Verlauf; die Ausbildung der Intimaproliferationen und ihre Konsolidierung braucht eben eine gewisse Zeit. Die klinischen Folgeerscheinungen der Endarteriitis sind dabei häufig viel bedrohlicher als die unmittelbaren Symptome der Meningitis.

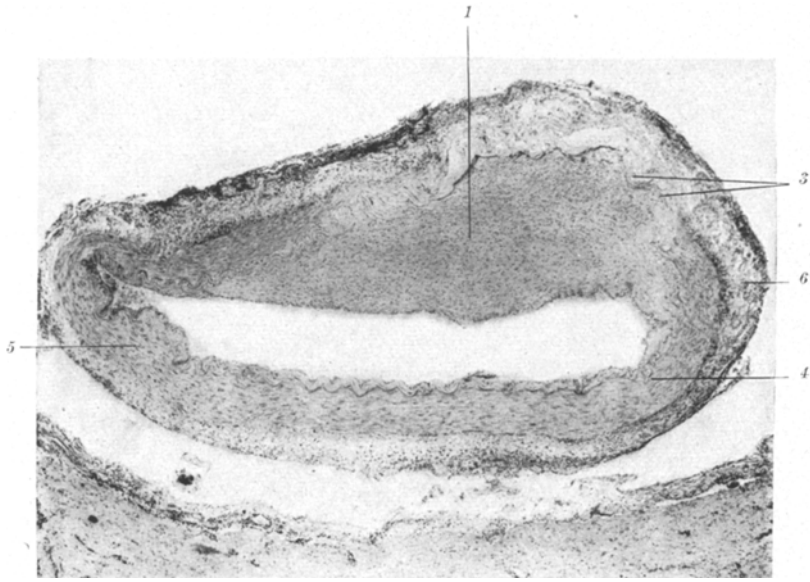
Die wenigen Beispielsfälle (drei) dieser Gruppe sollen das eben an Hand des Schrifttums Gesagte noch unterstreichen. Die Gefäßveränderungen in diesen Fällen unterscheiden sich nicht prinzipiell von anderen postmeningitischen Gefäßveränderungen, z. B. solchen der beiden ersten Gruppen.

Der erste Fall (Mü. 2021 B.) zeigt besonders eindrucksvolle Arterienveränderungen bei noch bestehender lymphocytärer Meningitis. Die Infiltrate reichen bei wechselnd hochgradigen Intimawucherungen zum Teil nur bis zur Adventitia, haben aber an anderen Stellen alle Wandschichten durchsetzt und auch zu Zerstörungen der Media geführt. Sie entsprechen also dem Bilde so, wie dies *Rössle* für die *Heubner*sche Endarteriitis verlangt, ebenso *A. Jakob* (Abb. 3a). Daneben sieht man Gefäße mit Intimaproliferationen bei intakter Media und Infiltraten in der Adventitia (Abb. 3b), wie sie *A. Jakob* als chronisch-spezifische Gefäßerkrankung bezeichnet. Gerade das Nebeneinander beider Befunde bei demselben Kranken zeigt eindringlich, daß es sich nur um verschiedene Stadien desselben Prozesses handelt.

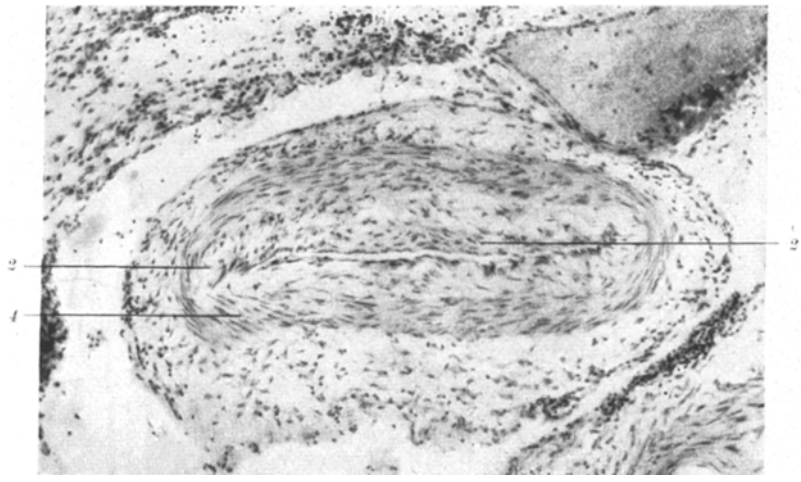
Im zweiten Fall (M 946 S.—F.) ist die Meningitis schon mehr oder weniger abgelaufen. An den Arterien finden sich halbmondförmige und ringförmige, verschieden hochgradige Intimawucherungen an kleineren wie größeren Ästen, die zum Teil zu einer recht beträchtlichen Lumeneinengung geführt haben. Ob man dies als *Heubner*sche Endarteriitis bezeichnen soll oder nicht, ist unwesentlich, es kommt hier nur darauf an zu zeigen, daß Intimaproliferationen bei intakter Media neben einer syphilitischen Meningitis vorhanden sind.

Dasselbe zeigt der letzte Fall (M 1004 B.).

Bei diesen und anderen einwandfreien Fällen von Syphilis des Gehirns und seiner Häute könnte man aus den Gefäßveränderungen allein nicht die Diagnose auf Lues stellen. Die Mediaveränderungen, die sich nur in einem Teil der erkrankten Gefäße vorfinden, können ebenso auch bei postmeningitischen Gefäßveränderungen tuberkulöser und anderer Ätiologie auftreten. Nur sind die entsprechenden Stadien, in welchen dieses Bild auftritt, bei der Lues viel häufiger.



a Vergr. 35mal.



b 2021 Br. Vergr. 150mal.

Abb. 3 a u. b. Luische Meningitis. Exzentrische Intimawucherungen in einer größeren (*1*) und kleineren (*2*) Arterie des gleichen Falles. Teilweise Schädigung von Elastica und Media in größerem Gefäß *3*). Intakte Elastica (*4*). Intakte Media (*5*). Adventitia mit Infiltraten (*6*). Färbung *Nissl*.

4. Rheumatisch-allergische Meningitis.

Die Erkenntnis der großen Bedeutung allergisch-rheumatischer Zustände hat sich klinisch wie pathologisch-anatomisch erst seit etwa

einem Jahrzehnt durchgesetzt. Seit dieser Zeit haben auch Veränderungen entsprechender Ätiologie am Gehirn, den Meningen und seinen Gefäßen stärkere Beachtung gefunden. Die Abgrenzung derartiger Krankheitsbilder ist aber oft sehr umstritten und schwierig.

Auf die allgemeinen Umwandlungen, die bei allergisch-rheumatischen Zuständen in der Reaktionsart des ganzen Körpers entstehen, kann hier nicht eingegangen werden (*A. Dietrich, K. Schröder, Eickhoff, Güthert, Herzenberg, Holsti, Klinge* und *Vaubel, Knepper* und *Waaler, Rintelen* und *Rössle*).

Am Gehirn treten genau wie in den übrigen Organen die Veränderungen des Gefäßbindegewebsapparates bei allergisch-rheumatischen Zuständen in den Vordergrund. *Davidoff, Seegal* und *Seegal* bestätigen bei ihren Versuchen am Kaninchengehirn, daß hier prinzipiell dieselben Veränderungen vorliegen, wie an anderen Organen (ebenso *Roulet* nach *Rössle*). *Hübner* konnte bei Einbringen der Erfolgsinjektion in die Liquorräume sehr heftige akute Meningitiden mit entsprechenden Gefäßveränderungen erzielen. Dasselbe erreichten *Ssolowjew* und *Ariel* in ihren Versuchen. Während sonst die hyperergischen Meningitiden sehr rasch ablaufen, konnten diese Autoren auch in einigen Fällen subakute Entzündungen bis zur Dauer mehrerer Tage beobachten. Untersuchungen von *Seitlenock* zeigen im hyperergischen Zustand die Erhöhung der Durchlässigkeit der Blutliquorschranke, welche nach Einführung der auslösenden Serumgabe 5 Stunden lang für Trypanblau durchgängig ist. Es läßt sich in dieser Zeit durch intravenöse Injektion von Meningokokken eine Meningitis erzielen, die im normergischen Zustand bei Einbringen des Erregers ins Blut nicht auftritt.

Beim Menschen sind akute allergische Meningitiden bisher nur vereinzelt bekannt geworden. *Spaar* teilt den Fall einer Meningitis mit, die sicher allergischer Natur ist. Hier ist 12 Tage nach intralumbaler Reinjektion von Tetanusserum eine ganz akut verlaufende Meningitis mit entsprechenden Gefäßveränderungen aufgetreten. Die Gefäße zeigen Wandnekrosen, Thrombosen, Durchlässigkeit und Durchwanderung von Leukocyten sowie reichlich leukocytäre Infiltrate. Von *Hübner* wird eine schwere, tödlich verlaufene, eitrige, nicht bakterielle Meningitis als allergisch angesehen, bei der eine Tetanuserkrankung mit wiederholten intralumbalen Seruminjektionen behandelt worden war. *Bannwarth* hält die chronisch-lymphocytäre Meningitis für allergischer Natur. Weitere Beobachtungen, die für das Vorkommen einer allergisch-rheumatischen Meningitis sprechen, sind die von *Kuhn* und *Schaltenbrand*. Ob in diese Gruppe auch die seröse Meningitis (*Claude* u. v. a.) gehört, ist nicht zu entscheiden. Es muß schließlich noch die Periarteriitis nodosa erwähnt werden, da sie von der Mehrzahl der Autoren als Folge des Rheumatismus angesehen wird (s. *Gruber* u. a.).

Diese Beobachtungen und Experimente machen also die allergisch-rheumatische Entstehung einer Meningitis recht wahrscheinlich. Anatomisch ist diese Frage, wie die eben aufgeführten Beispiele des Schrifttums zeigen, nicht zu klären, weil es dabei keine für Allergie spezifischen Befunde gibt. Die Auswahl von Beispielen für diese Gruppe bietet daher beträchtliche Schwierigkeiten. Nach der herrschenden Lehre werden im allgemeinen jetzt unspezifische lymphocytäre Meningitiden für allergisch-rheumatisch gehalten. Eine Entscheidung ist nicht zu treffen. Zwei Fälle sollen hier mitgeteilt werden, in denen nach dem bisher Gesagten mit einiger Begründung an das Vorliegen einer Meningitis rheumatisch-allergischer Ätiologie gedacht werden kann.

Im ersten (Mü. 2350 Sch.) dieser Fälle zeigen die Arterien bei einer sicher mehrere Wochen alten, vermutlich rheumatischen Meningitis mit beträchtlichen lymphocytären Infiltraten bei einer 77jährigen Frau mit einer rekurrierenden Endokarditis der Mitralis neben einer mäßigen Atherosklerose mit deutlichen regressiven Erscheinungen mittelstarke und auch beträchtliche Intimawucherungen mit zum Teil recht hochgradigen Lumeneinschränkungen. Die Media besitzt an einigen Gefäßen geringe bis mäßige, die Adventitia reichliche Infiltrate. (Natürlich ist auch eine embolische Ätiologie der Meningitis nicht mit Sicherheit auszuschließen.)

Im zweiten Fall (41,134 St.)[1, 2] handelt es sich um ein häufig wechselndes, 6 Jahre lang dauerndes Krankheitsbild, bei dem klinisch schon an eine Meningitis gedacht wurde. Die Sektion ergibt keinen Anhalt für eine tuberkulöse Erkrankung.

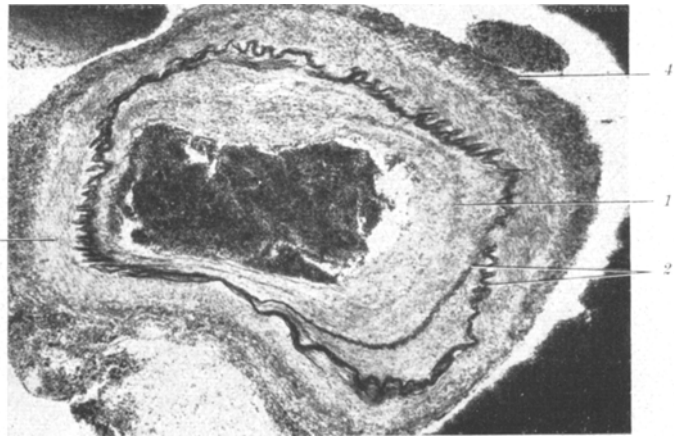


Abb. 4. 41. 134 St. Vermutlich rheumatische Meningitis von 6jähriger Dauer. Hochgradige Intimawucherungen (*1*), geringe Elastica-Verdoppelungen (*2*), weitgehend intakte Media (*3*), Adventitia mit Infiltraten (*4*), Vergr. 50mal. Färbung *El. v. Gieson.*

Die Untersuchung des Gehirns und Rückenmarks zeigt überwiegend lymphocytäre, aber auch plasmacelluläre Infiltrate der Meningen in mittlerer Menge; die Gefäße sind von dichten Infiltratmänteln umgeben. An Gehirn und Rückenmark bestehen ausgedehnte Ausfälle und Erweichungen. Die Arterien in den weichen Häuten des Rückenmarks wie des Gehirns zeigen zum Teil sehr hochgradige Intimaproliferationen, die zur Einengung des Lumens um Zweidrittel bis Dreiviertel geführt haben (Abb. 4). Im Fettpräparat erkennt man geringe degenerative Veränderungen in einigen Arterien (*Holles* „staubförmige" Verfettung). Hin und wieder erscheint die Elastica auch bei *Nissl*-Färbung etwas aufgequollen. Im Elastica-van Gieson-Bild ist sie in vereinzelten Arterien mit starker Intimawucherung überhaupt nicht einwandfrei zu erkennen. Diese degenerativen Veränderungen treten im Verhältnis zu den Intimawucherungen an Zahl und Ausdehnung in den Hintergrund. Manche Arterien zeigen Elasticaverdoppelungen oder mehrere Elasticaringe. Die Infiltrate der Arterien beschränken sich fast immer auf die Adventitia, nur vereinzelt sind auch äußere und mittlere Mediaschichten von

[1] Vgl. Fußnote S. 100.

[2] Die Sektion dieses Falles wurde von Herrn Professor *Froboese*, Leiter des Pathologischen Institutes des Krankenhauses Berlin-Spandau, durchgeführt, dem wir für die Überlassung des Gehirns bestens danken.

den Infiltraten durchsetzt. Die Venenwandungen zeigen eine stärkere Infiltration, hier ist eine völlige Wanddurchsetzung keineswegs selten. Finale Thrombosen haben zu frischen Blutungen geführt.

Nach klinischem und anatomischem Befund handelt es sich um ein ausgesprochen chronisches Leiden. Die Gefäßveränderungen bieten dabei keineswegs das Bild der üblichen Atherosklerose, sondern zeigen überwiegend produktive Intimawucherungen. Es fehlen an den Gefäßen jedwede knötchenförmigen Veränderungen sowohl an der Intima wie auch in den übrigen Wandschichten oder Narben von solchen.

In diesen beiden Fällen stimmen die Gefäßveränderungen und insbesondere die Intimawucherungen in den Arterien in jeder Beziehung mit den postmeningitischen Gefäßveränderungen anderer Ätiologie überein. Sie bieten keinen Befund, der etwa für die vermutete allergisch-rheumatische Ätiologie des Leidens spezifisch wäre. Es fehlen an ihnen insbesondere fibrinoide Verquellung und rheumatische Knötchen. Wir möchten daher die Gefäßschäden analog zu den Befunden, die wir in den zuvor besprochenen Gruppen erhoben haben, allein auf die Meningitis zurückführen.

5. *Andere Meningitiden.*

Auch bei Meningitiden und meningealen Reizzuständen noch anderer Ätiologie entstehen die gleichen postmeningitischen Gefäßveränderungen an den Arterien, so z. B. bei der Cysticercose.

Askanazy hat die Veränderungen der Gefäße bei der Cysticercenmeningitis genauer untersucht und schildert die Peri- und Endarteriitis cysticercosa größerer Hirnarterien. Für die Entstehung der endarteriitischen Veränderungen sei dabei allein der chronische Reiz von Bedeutung. *K. Goldstein* weist schon 1912 auf die Ähnlichkeit dieser Intimawucherungen mit denen der *Heubner*schen Endarteriitis hin. Auch *Rédalié* berichtet in zwei Fällen von Cysticercenmeningitis über intensive Gefäßwandveränderungen. Immer ist die Intima der Arterien besonders betroffen, wobei aber die Endangiitis nur auf das Ausbreitungsgebiet der Hirnhautentzündung beschränkt ist. Ähnliche Fälle haben *Henneberg* und nach *Rédalié* noch *Szecybalski*, *Rosenblath*, *Kufs* und *Schöppler* sowie *Kraft* mitgeteilt.

Wir verfügen über einen sehr eindrucksvollen Fall einer sich über viele Jahre erstreckenden Cysticercenmeningitis (223/37 A.).

Die Arterien zeigen im Bereich der meningitischen Veränderungen sehr hochgradige Intimaproliferationen mit fast völligen Verschlüssen an kleinen Gefäßen. Die Infiltrate sind hier im wesentlichen auf die Adventitia beschränkt. Die Intimawucherungen sind durchgehend recht zellreich, degenerative Veränderungen sind weder hier noch an der Media noch der Elastica feststellbar (Abb. 5). Auch die Venen, deren Wand im allgemeinen etwas verbreitert ist, besitzen nur adventitielle Infiltrate. Ihre Endothelzellen sind geschwollen und radiär gestellt, hier und da sieht man Riesenzellbildungen; ausgesprochene Intimawucherungen sind aber an ihnen nicht vorhanden. Ihre Media erscheint etwas aufgequollen.

Ähnliche Bilder sehen wir bei einer Torula-Meningitis (206/38 B.), deren klinische Erscheinungen 8 Jahre zurückreichen.

Bei ihr zeigen die Arterien maximale Intimaproliferationen mit weitgehenden Lumenverengerungen, die wie bei den Arterienveränderungen der Cysticercen-

meningitis fast bis zu Verschlüssen führen. Die Infiltrate lymphocytärer Natur sind an den Arterien im wesentlichen auf die Adventitia beschränkt, nur in weit geringerem Grade finden sie sich auch in der Media. An den Venen durchdringen sie dagegen an einigen Stellen die gesamte Wand. Ihre Endothelien sind immer geschwollen. Zu Thrombosen ist es nirgends gekommen.

In beiden ätiologisch so verschiedenen Fällen besteht eine weitgehende Übereinstimmung der Intimaproliferation untereinander wie mit den postmeningitischen Gefäßveränderungen früherer Fälle. Die Intimaproliferationen sind jedesmal sehr hochgradig, auch das Krankheitsbild erstreckte sich über viele Jahre. Die Fälle weisen also wieder besonders eindringlich auf die große Bedeutung hin, die der Dauer der Erkrankung für die Ausdehnung der Gefäßwandschäden zukommt.



Abb. 5. 223, 37 A. Meningitis cysticercosa von mehrjähriger Dauer. Arterie mit Intimawucherungen bei unversehrter Elastica und Media (*1*), Cysticercen (*2*). Vergr. 12mal. Färbung *Nissl*.

6. Gefäßveränderungen gleicher Art an anderen Körperorganen.

Genau dieselben Veränderungen, die wir bei längeranhaltenden Entzündungen an den Gefäßen der Meningen sehen, finden sich auch in ganz gleicher Art in chronischen Entzündungsgebieten des übrigen Körpers[1]. In solchen Bezirken fallen wiederum besonders in den Arterien die Intimawucherungen auf, während die Media häufig relativ intakt erscheint und nur die Adventitia Infiltrationen aufweist. Oft ist die letztere kaum von dem umgebenden und mit Infiltraten durchsetzten Gewebe klar abzugrenzen.

Im Schrifttum finden sich mehrfach Hinweise darauf, daß teils allgemein toxisch-infektiöse Ursachen als Grund einer Endarteriitis angenommen werden, zum Teil aber auch direkt eine Entzündung in der Umgebung angeschuldigt wird.

[1] Herrn Professor *Rössle* danke ich besonders für diesen Hinweis und für die Überlassung entsprechenden Materials aus seinem Institut.

Braeucker erwähnt bei Besprechung der Ursachen von Arterienentzündungen als ätiologische Faktoren Typhus, Cholera, Scharlach und andere Infektionskrankheiten; ferner erinnert er an die nach Erfrierungen und Traumen entstehenden Gefäßentzündungen. Für letztere bringt er ein Beispiel: Nach Quetschung des rechten Beins entwickelt sich ein Jahr später eine Arterienthrombose, wobei offenbar die adventitielle Entzündung besonders hochgradig ist. *Stämmler* beschreibt bei Erfrierungen hochgradige Intimawucherungen in Gefäßen des betroffenen Gliedes; diese Gefäße sind jedoch oft weit vom eigentlichen Erkrankungsgebiet entfernt und ihre Veränderungen werden von ihm auf Störungen im dazugehörigen Gefäßnervensystem zurückgeführt. Ob hierbei nicht auch fortgeleitete Entzündungen eine Rolle spielen, bleibt zu erwägen.

Masugi und *Yä-Shu* sehen bei diffuser Sklerodermie schwere Gefäßveränderungen nicht nur an der Haut und im Unterhautzellgewebe, sondern auch weit verbreitet in den inneren Organen. Die Bilder ähneln weitgehend denen bei der Thromboangitis obliterans.

Krücke betont bei der Besprechung der Befunde bei der neuralen Muskelatrophie, Neurofibromatose und hypertrophischen Neuritis, Veränderungen der Arterien wie Venen, die er auf eine veränderte Durchlässigkeit der Gefäßwände zurückführt. *Werthemann* beschreibt in Pleuraschwarten Intimawucherungen an den Arterien, hält sie allerdings für Anpassungserscheinungen an die veränderte funktionelle Beanspruchung.

Außerdem gibt es ähnliche Intimawucherungen, aber nicht entzündlicher Genese, an Gefäßen innerer Organe und besonders bei Nervenläsionen. Auf letztere weist *Wertheim-Salomonsohn* hin: *Winkler* und seine Schüler haben nach Nervendurchschneidung oder Ausreißung Hypertrophie der Muscularis der Gefäße mit Endothelwucherungen beobachtet, die sie als Folge der Gefäßnervenlähmung ansehen. Nach *Jores* führen *Lewaschew* und *Fraenkel* die dann zu beobachtenden Intimawucherungen auf die Gefäßdilatationen zurück, fassen sie also als sog. kompensatorische Intimaverdickung im Sinne von *Thoma* auf. *Kaufmann* weist auf Intimawucherungen bei Arteriendurchtrennungen und Quetschungen hin und beschreibt eine sog. Endarteriitis productiva bei stärkeren Druckschwankungen, die auch die maßgebliche Rolle bei Gefäßverschlüssen, z. B. in Nabelarterien, spielen sollen.

Es sollen nun zum Vergleich mit den postmeningitischen Gefäßveränderungen besonders die Gefäßveränderungen in der Umgebung des chronischen Magenulcus und des Ulcus cruris betrachtet werden.

In der weit überwiegenden Zahl aller untersuchten Fälle zeigen die Arterien in der näheren Umgebung des Magenulcus mehr oder weniger hochgradige Intimawucherungen, die zum Teil sehr beträchtliche Lumeneinengungen herbeigeführt haben. In einem Fall ist sogar ein auf diese Art entstandener Verschluß einer Arterie in der Nähe des Ulcus zu sehen. In den Arterien sind alle Wandschichten mit Infiltraten durchsetzt, während weiter entfernte Arterien nur Intimawucherungen ohne Mediainfiltrationen zeigen. Die intakte Media ist überhaupt der weitgehend überwiegende Befund, hin und wieder ist sie etwas aufgequollen und nur vereinzelt werden in ihr Infiltrate beobachtet. Die Adventitia ist häufig vom umliegenden Gewebe nicht mehr scharf abzutrennen und zeigt oft Infiltrate. Venenveränderungen werden sehr viel seltener gesehen. Nur einmal unter 20 Fällen bestehen neben hochgradigen Intimawucherungen an den Arterien auch beträchtliche an den Venen.

Der Befund an den Arterien in der Nähe des Ulcus cruris ist ganz derselbe wie der in der Nähe des chronischen Magenulcus. Auch hier sieht man zum Teil eine sehr hochgradige Intimawucherung bei mehr oder weniger unveränderter

Media und einer Adventitia, die mit einem schwieligen oder etwas frischer entzündlich veränderten Gewebe zusammenhängt.

Derartige Veränderungen der Intima wurden schließlich auch von uns in Arterien im Gebiet von Nervennarben häufig beobachtet. Sicher ist der größte Teil dieser Arterienveränderungen auf die fast immer vorhandene Infektion der Wunde zurückzuführen, doch sind Einflüsse einer gestörten Innervation durch die Verletzung der Gefäßnerven nicht immer sicher auszuschließen. In unseren Fällen fielen immer die Entzündungserscheinungen in der Umgebung auf.

Wenn diese Befunde an den inneren Organen hier auch nur kurz erwähnt werden, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, so sind sie doch für unsere Betrachtung von besonderer Bedeutung. Das Vorkommen von fast völlig gleichartigen Intimaproliferationen als stets wiederkehrende Form der Reaktion des Endothels auf von außen auf die Gefäße einwirkende entzündliche Reize bei so verschiedenen Krankheiten, wie Ulcus cruris, Ulcus ventriculi und Meningitiden aller Art unterstreicht die Tatsache, daß es sich nicht um eine spezifische Erkrankung handelt. Gerade die Übereinstimmung der Befunde an den Meningealarterien mit denen an Gefäßen des übrigen Körpers zeigt, daß es vielmehr immer wieder am gleichen Gewebssystem, nämlich den Gefäßen, zur gleichen Antwort auf einen entzündlichen Reiz oder auch Zerfallsprodukte gekommen ist. Die Unterschiede der Gefäßveränderungen in den einzelnen Fällen sind meist nur durch die verschiedene Geschwindigkeit des Ablaufs der Reaktionen bedingt, die wieder auf die wechselnden Grade der Toxizität des Erregers sowie die jeweilige Reaktionsfähigkeit des Organs zurückzuführen sind. Es handelt sich also bei den Unterschieden der Gefäßveränderungen nur um verschiedene Stadien eines im ganzen gleichförmig ablaufenden Prozesses.

II. Teil.

Gefäßbefunde bei frühkindlichen Hirnschäden und ihre Beziehungen zur Meningitis.

Die im vorigen Teil beschriebenen nachweislich auf Meningitis zurückzuführenden Veränderungen der meningealen Gefäße sieht man nun recht oft bei den Defekt- und Residualzuständen nach frühkindlichen Erkrankungen, die klinisch als cerebrale Kinderlähmung zusammengefaßt werden. Hiervon konnten wir uns an Befunden von Gehirnen Schwachsinniger und Idioten aller Lebensalter überzeugen, deren akute Erkrankung meist lange zurückliegt, so daß fast nur Endzustände zur Untersuchung kamen.

Nachdem man gelernt hat, aus dem Sammelbegriff „cerebrale Kinderlähmung" alle besonderen Krankheitszustände wie amaurotische Idiotie, tuberöse und diffuse Sklerose usw. auszusondern, mußte

man sich bemühen, den Rest weiterhin nach ätiologischen, bzw. pathogenetischen Gesichtspunkten zu gliedern. Zunächst wurde erkannt, daß dem Geburtstrauma eine große Bedeutung zukommt; dann hat *Hallervorden* die Rolle von Kreislaufstörungen nachgewiesen, welche die Ursache der Erkrankung bei einer großen Gruppe der unter dem Bilde der cerebralen Kinderlähmung einhergehenden Fälle darstellen.

Die Zirkulationsstörungen schädigen das Gehirn durch vollständige und unvollständige Nekrosen und Blutungen sowie deren Folgezustände. Sie können intrauterin, während der Geburt, im frühkindlichen oder kindlichen Alter zustande kommen und haben sehr verschiedene Ursachen. Nach der Geburt sind entzündliche Erkrankungen des Gehirns und seiner Meningen, Herzfehler und alle möglichen inneren Leiden verantwortlich zu machen[1]; während der Geburt spielt das Geburtstrauma die maßgebende Rolle. Im Mutterleib entstehen Kreislaufstörungen bei schwerer Erkrankung der Mutter durch Infektionen oder durch Placentarerkrankungen usw., kurz bei allen Leiden, welche den Kreislauf des Fetus ungünstig beeinflussen. Später finden wir dann alle nur möglichen Variationen von Gehirnschädigungen, angefangen von einfachen Zellausfällen, fleck- und schichtförmigen Narben bis zu Schrumpfungen ganzer Windungen (Ulegyrie[2]) und Lappen, Cysten und Defekten ganzer Hemisphären, ja vielleicht des ganzen Großhirns.

Wenn man solche Defekte zu beurteilen hat, so ist es zwar beim Vorliegen bestimmter Merkmale oft leicht, die Entstehung infolge Kreislaufstörung zu erkennen, aber es ist schwer und oft unmöglich, die Ursache der letzteren nachträglich zu erschließen, um so mehr, als bei kindlichen Erkrankungen die Anamnese so häufig im Stiche läßt. So bleibt in den meisten Fällen die Ätiologie dunkel, und es ist daher unter solchen Umständen von besonderem Wert, daß man in den nach *Meningitis* zurückbleibenden Gefäßveränderungen für eine große Gruppe dieser Erkrankungen einen sicheren Anhaltspunkt für ihre Pathogenese gewinnen kann. Allerdings hinterläßt nicht jede Meningitis die oben beschriebenen Spuren an den Gefäßen, aber da helfen mitunter die anderen Restsymptome weiter. Andererseits kann es natürlich vorkommen, daß solche Gefäßwandveränderungen auch ohne nachweisbaren Defekt des Gehirns vorhanden sind, und schließlich ist zu berücksichtigen, daß die Gehirnschädigung keineswegs immer

[1] Nach *Scholz* kann auch der epileptische Anfall solche Folgen haben; er mißt ihm im frühkindlichen Alter sogar einen bedeutenden Anteil an den Hirnschädigungen der cerebralen Kinderlähmung bei.

[2] Der Ausdruck Ulegyrie (ἡ οὐλή = die Narbe) bezeichnet die unregelmäßig durch multiple Erweichungen verkleinerte Rinde im Gegensatz zur Mikrogyrie, welche die mehr gleichmäßig durch Entwicklungsstörung gehemmte Rindenbildung bedeutet; von dieser letzteren ist hier nicht die Rede.

in ihrer Ausbreitung dem Versorgungsgebiet eines Gefäßes genau entspricht, weil daneben Zirkulationsstörungen funktioneller Art vorkommen, wie z. B. Stasen, die ohne sichtbaren Wandschaden einhergehen. Natürlich muß auch daran gedacht werden, daß an einem bereits defekten Gehirn eine Meningitis dazukommen kann. Trotz dieser Unsicherheit in der Beurteilung einzelner Befunde wird der Wert bestimmter Gefäßwandveränderungen für die Diagnose einer durchgemachten Meningitis bei Fällen von cerebraler Kinderlähmung nicht wesentlich herabgemindert. Die Meningitis ist eine der häufigsten Kinderkrankheiten; sie wird auch schon beim Fetus beobachtet. Glücklicherweise gehen die meisten Fälle von Meningitis im Kindesalter in Heilung aus. Daß aber schwerste Defekte zurückbleiben können, ist wiederholt in der Literatur hervorgehoben worden. So weist *H. Lange* neben eigenen Untersuchungen auf Arbeiten von *Balaban* und *Coester* hin und führt als nicht seltene Folgen der Meningitis unter anderem Taubheit, Erblindung, Hydrocephalus internus, epileptische Anfälle, Schwachsinn, Wesensveränderungen usw. auf.

Es ist überraschend, daß diese Beziehungen der schweren Gehirnschäden zur postmeningitischen Gefäßerkrankung im Schrifttum bisher kaum oder gar nicht gewürdigt worden sind.

Juba beschreibt in zwei Fällen mit ausgedehnten occipitalen Ulegyrien hochgradige zellig-fibröse, recht lockere Intimawucherungen in den Arterien. Er betont dabei das Fehlen entzündlicher Erscheinungen und sieht in den Gefäßveränderungen die Ursache des Prozesses, dessen Natur ihm allerdings völlig ungeklärt erscheint. Auch *Wohlwill* weist in eigenen Fällen auf eine „weitverbreitete, offenbar nichtsyphilitische Endarteriitis größerer Meningealgefäße" hin, die zu Zerstörungen von Hirnsubstanz geführt hat, ohne ihre Ursache zu erkennen. Während aber im älteren Schrifttum S. *Freud* 1897 zwar eine entzündliche Genese der infantilen Cerebrallähmung noch besonders betont, den Zusammenhang mit einer Meningitis aber kaum erwähnt, wird im neueren Schrifttum sogar mehr die nicht entzündliche Genese der Ulegyrien und ähnlicher grober Hirnschäden hervorgehoben. Es sei hier auf die zusammenfassende Darstellung von *Schob* über die pathologische Anatomie der Idiotie im Handbuch der Geisteskrankheiten verwiesen. Ebenso stellt *Schwarz* das Geburtstrauma als ätiologischen Faktor der cerebralen Kinderlähmung weit in den Vordergrund. Nur in Einzelfällen wird die Meningitis als Ursache der Gehirnveränderungen betont *(Keller* und *Schmincke)*.

Als Beispiel für die Veränderungen, die sich an den Gefäßen und der Substanz des Gehirns des Fetus der letzten Schwangerschaftsmonate und des Kleinkindes in der Folge einer Meningitis abspielen können, sei hier zunächst ein frischer Fall einer subakuten eitrigen Meningitis von einem nur wenige Wochen alten Kinde mit besonders schweren Veränderungen kurz geschildert (39,5)[1].

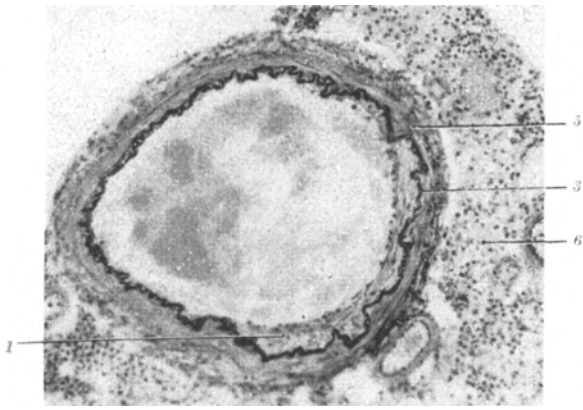
[1] Ein ähnlicher Fall aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing (Professor *L. Singer*) wurde uns durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. *Lindenberg* bekannt, der von *H. Fischer* als I.-D. veröffentlicht wird und der weitestgehend mit unserem übereinstimmt.

Die Meningen zeigen neben Leukocyten und Lymphocyten reichlich Fettkörnchenzellen. Die Meningitis hat also schon eine längere Dauer, worauf auch Zerfallsprozesse in Rinde und Mark mit der Bildung von Cysten hinweisen. (Die Restzustände derartiger Zerfallsprozesse nach Ausheilung der Erkrankung bilden die Ulegyrien mit Markcysten und Narben.) Die Arterien zeigen in intensivster Form Intimaproliferationen fester und lockerer Natur mit weitgehender Lumeneinengung so wie an einer Anzahl von Gefäßen Wandverkalkungen[1] (Abb. 6a und b). Man kann an der Intima alle Übergänge von der einfachen Aufquellung und Radiärstellung der Endothelzellen über die Verdoppelung der Intimalage zu mehrfachen dichten Zellen beobachten. Andere Arterien zeigen eine weitgehende Ausfüllung des Lumens mit einem mehr lockeren oder auch etwas festeren Gewebe. Diese mehr lockeren Einengungen scheinen zunächst eine Besonderheit zu sein, aber gerade das Nebeneinander mehr lockerer und mehr dichter Intimawucherungen weist doch wohl auf die gleiche Genese der Veränderungen hin. Es dürfte sich bei den ganz lockeren Bildungen um einen sehr hochgradigen Flüssigkeitsreichtum bei besonders starker Schädigung aller Gefäßwandschichten handeln. Sie finden sich in diesem Falle nur in solchen Gefäßwandabschnitten, die auch Kalkablagerungen in der Media und besonders in der Elastica aufweisen. Diese Verkalkungen dürften aber als das Zeichen der in diesem Falle besonders schweren Gefäßwandschäden zu betrachten sein, die bis zu Nekrosen geführt haben, in denen es dann zu Kalkablagerungen gekommen ist. Ebenso sind unseres Ermessens auch vereinzelte lipoidhaltige Zellen in diesen lockeren Intimawucherungen ein Zeichen für die hier besonders hochgradige Schädigung des ganzen Gefäßes; diese lipoidhaltigen Zellen liegen auch immer nur vereinzelt in den lockeren Intimawucherungen bei gleichzeitiger Kalkablagerung in der Media. Die Media zeigt außer den schon erwähnten Kalkablagerungen einige Male deutliche Atrophien. Die Intimawucherungen sind wesentlich ausgedehnter als die Mediaveränderungen und finden sich auch über zahlreichen Abschnitten ohne deutliche Schädigung der Media. Die Adventitia zeigt verschiedene Bilder. An einigen Stellen ist sie etwas verbreitert und relativ kernarm. Im Elastica-*van-Gieson*-Bild scheinen ihre Bestandteile hier etwas aufgequollen zu sein und sind ziemlich homogen hellrot angefärbt. Meist aber zeigt sie zum Teil sehr beträchtliche Infiltrate lympho- wie leukocytärer Natur entsprechend den erheblichen Infiltraten in den Maschen des subarachnoidealen Netzwerkes. Die Infiltrate durchbrechen dabei nirgends die übrigen Wandschichten der Arterien, nur in Abschnitten mit frischen Wucherungserscheinungen sind auch hin und wieder in der Media einige Leukocyten eingestreut. Venen mit fast unveränderter Wand sind in beträchtlicher Zahl nachweisbar, andere sind von Infiltraten durchsetzt, die richtige Breschen durch alle Wandschichten an einzelnen Stellen legen, wo es dann zu geringen Blutaustritten gekommen ist. Einwandfreie Intimaproliferationen an den Venen sind nicht feststellbar.

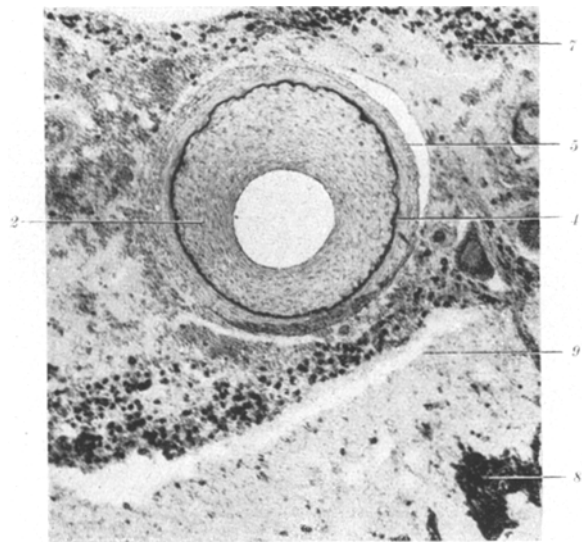
Man findet also an den Gefäßen des Neugeborenen die gleichen postmeningitischen Gefäßveränderungen wie beim Erwachsenen (vgl. z. B. oben Fall 2 der eitrigen Meningitis). Beim Erwachsenen kommen freilich so ausgedehnte Zerfallserscheinungen am Gehirn bei Meningitis

[1] Ob es sich hierbei um echten Kalk oder Pseudokalk nach *Spatz* handelt, läßt sich nicht mehr entscheiden, da das Material bei der Untersuchung bereits 5 Jahre in Formalin lag, das kalklösende Eigenschaften hat *(Schmorl)*. Bei der Behandlung mit Schwefelsäure können keine Gipskristalle dargestellt werden. Bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung wird die Substanz blauschwarz angefärbt, bei der Behandlung nach *Kossa* ist sie schwach dunkel tingiert.

wohl niemals vor, weil sie nicht mit einem längeren Leben vereinbar wären. Das kindliche Gehirn und der kindliche Organismus sind in



a 39,5. Vergr. 145mal. Färbung *El. v. Gieson.*



b Vergr. 65mal. Färbung Sudan.

Abb. 6a u. b. Subakute eitrige Meningitis bei einige Wochen altem Kinde. Geringe (*1*) und hochgradige (*2*) Intimawucherungen, fast normale (*3*) und ausgezogene (*4*) Elastica, Media (*5*), Infiltrate im Subarachnoidealraum und Adventitia (*6*), Fettkörnchenzellen im Subarachnoidealraum (*7*), Verfettungen an der Markrindengrenze (*8*), 1. Rindenschicht (*9*).

dieser Hinsicht erstaunlich widerstandsfähig (dies betont besonders *H. Lange-Cosack*). Wir sehen auch in unseren weiteren Fällen so schwere Schäden, wie sie eben geschildert wurden, relativ gut ausheilen, was

beim Erwachsenen wohl ausgeschlossen ist. Wäre aber der Prozeß im eben gezeigten Fall zum Stillstand gekommen, und hätte das Kind diesen Schaden länger überlebt, so hätte sich die Entzündung zurückgebildet und nur die Gefäßveränderungen zusammen mit den Ependymgranulationen und der Fibrose der Meningen wären zurückgeblieben und hätten auf die Entstehung hingewiesen.

Genau so wie bei der eben beschriebenen frischen kindlichen Meningitis neben dichten auch lockere Intimawucherungen in den Arterien auffallen, finden sich die entsprechenden Restzustände auch in zahlreichen anderen Fällen, in denen die ursächliche Meningitis weiter zurückliegt.

So zeigen unter anderem Arterien der Fälle 1, 26 und 36 (39,103 F., 42,31 D., 40,128 Z.) von den im Folgenden ausgewerteten 50 Fällen geringere, ziemlich dichte Intimawucherungen. Die Meningitis liegt dabei z. B. in Fall 1 bei dem 34jährigen Patienten etwa 30 Jahre zurück. Wir sehen nur mäßig zellreiche, ziemlich dichte, exzentrische, nicht sehr hochgradige Intimawucherungen, die wenig saftreich erscheinen und relativ faserreich sind. Die Media ist ebenfalls relativ kernarm und faserreich und sieht dabei im Elastica-*van-Gieson*-Bild ziemlich hellrot angefärbt aus. Die Adventitia ist in diesem Fall zuweilen durch Bindegewebsvermehrung verbreitert. Im Fall 26 tritt zu diesen Veränderungen noch eine Verschmälerung der Media hinzu. Im Prinzip das völlig gleiche zeigen auch einzelne Arterien des Falles 36; es findet sich hier außerdem noch eine weitgehende Mediaatrophie zusammen mit ganz lockeren Intimawucherungen. In anderen Fällen sieht man stärkere dichte Intimawucherungen (z. B. Fall 6 und Fall 11, 39,242 G., 41,176 W.). Im Fall 6 ist eine Meningitis im Alter von 3 Monaten die Ursache der Gefäß- und Gehirnveränderungen; bis zum Tode sind hier noch 3 Jahre vergangen. Man sieht hier unter anderem dichte exzentrische Intimawucherungen; die Media zeigt keine Schäden, während in der Adventitia noch einige Infiltratzellen deutlich sind.

Diese wenigen Beispiele sollen eine Übersicht über die unterschiedlichen Grade der Intimaproliferationen bzw. ihrer Reste nach Abklingen der akuten Entzündung geben. Sie zeigen auch zugleich die wechselnde Mitbeteiligung der übrigen Wandteile. Immer sind dabei nach dem Rückgang der Meningitis die Veränderungen recht faserreich. Ein weiterer Restzustand der durchgemachten Meningitis sind die stets nachzuweisenden Ependymknötchen. Daß es sich hierbei an den Gefäßen um keineswegs seltene Befunde handelt, wird die weiter unten folgende Übersicht über das Gesamtmaterial zeigen.

Hinsichtlich der Beurteilung der *„Ependymitis"*, deren Reste wir in den folgenden Fällen häufig beobachten, sei zuvor noch eine kurze Bemerkung gestattet. Nach *Hasenjäger* und *Stroescu* entstehen die Ependymgranulationen durch Organisation eines auf dem Ependym abgelagerten Exsudats bei Meningitis, sie sollen immer die Folge einer Infektion des Liquors sein, die meist die Folge einer Meningitis ist. Gegen eine nicht entzündliche Genese wenden sich die Autoren ausdrücklich. *Jahn* sieht dagegen in den Ependymgranulationen die Folge eines den Liquor irgendwie verunreinigenden Prozesses, wie er z. B. auch beim Gewebszerfall vorkommt. Der Verfasser betont, daß nach seinen Untersuchungen jede Eiweißvermehrung imstande sei, die Entstehung von Ependymgranulationen auszulösen.

Spatz wendet sich gegen diese Ansicht und betont, daß man auch bei großen Zerfallsprozessen keine Ependymgranula findet, wenn nicht eine Entzündung mit eine Rolle spiele oder vorhanden war. An Hand unseres Materials ist hier keine Entscheidung zu treffen. Im allgemeinen sind jedoch die ausgesprochenen Ependymgranulationen immer nur in Fällen zu finden, die auch andere Zeichen der Entzündung der Liquorwege aufweisen.

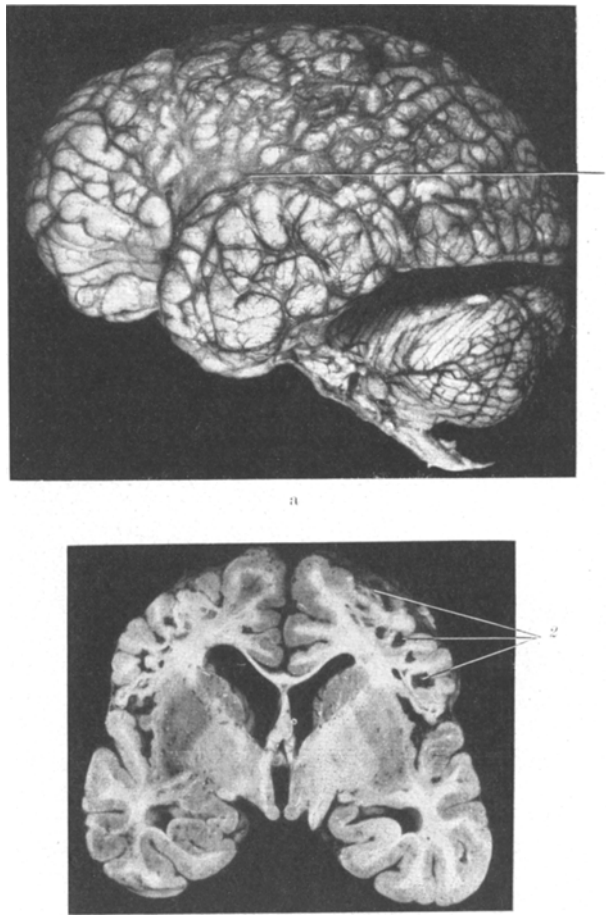


Abb. 7 a u. b. Zustand nach in früher Kindheit durchgemachter Meningitis. Typischer makroskopischer Befund. Umschriebene Trübung der Meningen im Gebiet oberhalb der Fossa Sylvii (*1*), im daruntergelegenen Gebiet Ulegyrien und Cysten (*2*).

Um die Ausdehnung, Häufigkeit und Bedeutung der postmeningitischen Gefäßveränderung für die Klärung der Pathogenese frühkindlicher Erkrankungen zu zeigen, sind 50 beliebig ausgewählte Fälle von cerebraler Kinderlähmung mit Hirnschäden untersucht worden. Es

handelt sich hierbei immer um Befunde mit länger zurückliegender Schädigung. Einige makroskopische Bilder, die für zahlreiche unserer

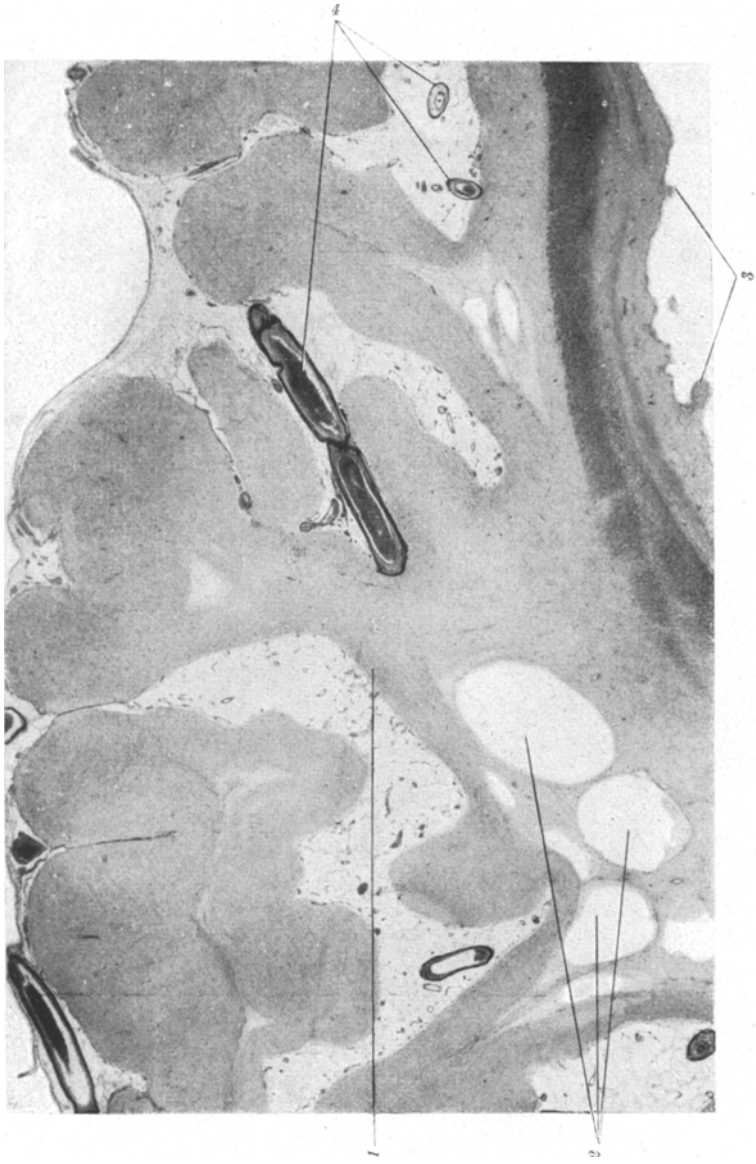


Abb. 8. 41, 37 Ho. Zustand nach in früher Kindheit durchgemachter Meningitis. Typischer mikroskopischer Befund. Völliger Rindenausfall (1), Markcysten (2), Ependymknötchen (3), Gefäße mit Intimaproliferationen (4). Vergr. 6mal. Färbung *El. v. Gieson*.

Befunde typisch sind, zeigen die Abb. 7a und b. In den Meningen sieht man im abgebildeten Fall eine umschriebene weißliche Verdickung und Trübung und darunter auf dem Frontalschnitt Ulegyriebildungen und

Cysten in Rinde und Mark. Ein oft gesehenes histologisches Übersichtsbild eines solchen Bezirks bei offenbar entzündlicher Genese der Veränderungen veranschaulicht in einem anderen Falle die Abb. 8. Die Rinde zeigt zum Teil Ganglienzellausfälle, zum Teil ist sie völlig geschwunden. Im Mark sind große Cysten und Narben vorhanden. Das Ependym hat zahlreiche Granulationen und das Lumen der Gefäße ist durch Intimawucherungen verengt.

In diesen 50 Fällen wurde zunächst der Befund an Gehirn und den Gefäßen festgelegt, und erst danach mit dem Krankheitsverlauf verglichen. Dabei lassen sich zum Teil mit bemerkenswerter Übereinstimmung von Ätiologie, klinischem Verlauf und Gefäßbefund zwei Gruppen von Fällen unterscheiden: 1. Gruppe mit postmeningitischen Gefäßveränderungen und 2. Gruppe ohne postmeningitische Gefäßveränderungen. Die 1. Gruppe ist die weitaus größere.

1. Gruppe: Fälle mit postmeningitischen Gefäßveränderungen.

Die Gruppe der Fälle, die neben Cysten und Narben in der Hirnsubstanz frischere oder ältere Intimawucherungen an den Arterien aufweisen, umfaßt 38 von insgesamt 50 Fällen. Hier müssen wir nach dem früher Gesagten mindestens im anatomischen Befund immer Zeichen der Entzündung bzw. ihrer Reste erwarten und gegebenenfalls auch entsprechende anamnestische Hinweise. Bezüglich des anatomischen Befundes wurden unsere Erwartungen nicht getäuscht; immer, wenn wir Intimaproliferationen sehen, fallen auch noch andere Zeichen der durchgemachten Meningitis auf. Die Anamnese aber bereitet in einer großen Zahl der Fälle Schwierigkeiten.

Beginnen wir mit solchen Fällen, in denen Anamnese und anatomischer Befund übereinstimmen oder zum mindesten nicht im Widerspruch stehen. Eine volle Unterstützung findet der anatomische Befund durch die Klinik 7mal (Fall 1—7). Beispielhaft sei dafür folgender Verlauf und Befund:

Fall 1 (38,103 F.). Geburt und Entwicklung sind bis zum Alter von $4^1/_2$ Jahren völlig normal. Plötzlich klagt das Kind über Hals- und Kopfschmerzen, in der darauffolgenden Nacht ist es bewußtlos, steif und hat eine schnarchende Atmung. Es wird eine Hirnhautentzündung diagnostiziert. Nach 48 Stunden kehrt das Bewußtsein wieder, es besteht außerdem Scharlach und Diphtherie. Im Anschluß an die akuten Krankheitserscheinungen verlernt das Kind Laufen und Sprechen und wird linksseitig gelähmt. Schließlich bekommt es noch epileptische Anfälle. Nur vorübergehend wird eine Besserung des Zustandes festgestellt, dann tritt ein allmähliches allgemeines Absinken auf. Tod mit 34 Jahren. Die anatomische Untersuchung ergibt eine Hemiatrophie mit Rindenschrumpfungen, weitmaschigen Meningen mit mäßigen bis geringeren älteren Infiltraten und beträchtliche Ependymgranulationen. Die Arterien zeigen zahlreiche geringere bis mittelstarke Intimawucherungen. Ihre Wände weisen vor allem im Elastica-*van-Gieson*-Bild oft beträchtliche Homogenisierungen auf und zuweilen eine gewisse Verbreiterung der adventitiellen Schichten. Die Venen zeigen keine deutlichen Veränderungen.

Bei noch weiteren 6 Fällen (Fall 2—7) wiederholt sich das eben geschilderte klinische wie anatomische Bild in den wesentlichen Zügen.

Bei noch 7 Fällen (Fall 8—14) fehlen bei ganz dem gleichen anatomischen Befund und postmeningitischen Gefäßveränderungen direkte klinische Hinweise auf eine durchgemachte Meningitis. Eine solche ist nur noch zu vermuten: die Krankengeschichten sind aber sehr kurz. Jedenfalls bestehen keine Angaben, die mit der Annahme einer Meningitis im Widerspruch stehen würden. Charakteristisch sind also für diese ersten 14 Fälle immer normale Geburt, verschieden lange Zeit der normalen Entwicklung und dann plötzlicher Beginn der cerebralen Symptome im Anschluß an eine „Hirnhautentzündung" oder an ein mit einer meningealen Reizung einhergehendes anderes Leiden (z. B. Otitis media). Anatomisch finden sich nach den Hirnsubstanzveränderungen Intimaproliferationen frischerer oder älterer Natur und verschiedenen Ausmaßes sowie mehr oder weniger deutliche Zeichen der Meningitis bzw. ihrer Reste, die bei der häufig langen Überlebensdauer der Erkrankung oft nur noch in Form von einigen Rundzellinfiltraten und einer Fibrose der Meningen nachgewiesen werden können. Niemals werden Ependymknötchen vermißt.

In den Fällen 15—21 fehlt jeder klinische Hinweis[1]. Erwägungen über die Ätiologie der Krankheit, die sich auf klinischen und anatomischen Befund beziehen, sind also nicht anzustellen. Anatomisch liegen die Zeichen der durchgemachten Entzündung einschließlich der postmeningitischen Gefäßveränderungen vor.

Schwierig erscheint der Zusammenhang bei einer anderen Gruppe von Fällen zu liegen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sich in der Krankengeschichte Hinweise auf eine Geburtsschädigung finden (Fall 22 bis 31). Bei noch anderen Fällen wird die Geburt als normal bezeichnet, aber die klinischen Erscheinungen beginnen ganz kurz nach der Geburt (Fall 32—38), so daß auch hier oft eine geburtstraumatische Schädigung von klinischer Seite angenommen wird. Im anatomischen Befund sieht man aber in beiden Gruppen postmeningitische Gefäßveränderungen und die übrigen Zeichen der durchgemachten Entzündung. In diesen Fällen ist zunächst an die Möglichkeit zu denken, daß der Fetus im Uterus infiziert worden ist. Dies ist, wie schon früher betont wurde[2], als Ursache für die Entstehung von derartigen Hirnschäden bisher

[1] Wer die Schwierigkeiten der Anamnesenerhebungen in diesen Fällen kennt, wird mit diesem Nachteil bei jeder Untersuchung eines größeren Idiotenmaterials rechnen müssen. Mein Dank für die Überlassung der Krankengeschichten gebührt an dieser Stelle ganz besonders Herrn Professor Dr. *Heinze,* Direktor der Landesanstalt Görden und seinen Assistenten, da aus dieser Anstalt die meisten unserer Fälle des zweiten Teils mit überwiegend ganz ausgezeichneten klinischen Angaben stammen.

[2] Arch. Psychatr. (D.) **116**, 568 (1943).

noch recht wenig beachtet worden, obwohl in der allgemeinen Pathologie oft ein Übergang von Infektionen von der Mutter auf den Fötus und auch entsprechende entzündliche Reaktionen bei letzteren nachgewiesen sind. Eine eitrige Meningitis bei Zwillingen des 6.—7. Schwangerschaftsmonats wurde vor kurzem beobachtet. Die Frühgeburten starben unter der Geburt. Diese Fälle sollen besonders mitgeteilt werden. Es besteht also die Möglichkeit, daß die bei oder kurz nach der Geburt bereits manifesten Schädigungen durch eine entzündliche Erkrankung der Meningen im Uterus hervorgerufen wurden. Es ist dabei auf die Erfahrungstatsache hinzuweisen, daß intrauterin geschädigte Kinder bei der Entbindung verhältnismäßig größere Schwierigkeiten bereiten als gesunde, wie ja auch Frühgeburten keineswegs immer leichte Entbindungen darstellen.

Weiter ist an die Möglichkeit eines Doppelschadens zu denken. Es kann also ein Geburtstrauma vorliegen und das schon geschädigte Gehirn kann dann noch von einer Meningitis betroffen sein. Auch diese Möglichkeit dürfte keineswegs allzu selten sein, denn gerade Kinder mit Geburtsschädigungen sind bekanntlich für Krankheiten besonders anfällig. Wie groß dann die Bedeutung der einzelnen Noxe für die Entstehung der Veränderungen an der Hirnsubstanz ist, kann naturgemäß später oft nicht mehr entschieden werden.

2. Gruppe: Fälle ohne postmeningitische Gefäßveränderungen.

Die Gruppe der Fälle ohne Intimaproliferationen ist an Zahl weit geringer. Es sind insgesamt 12 Fälle (Fall 39—50). Unter diesen stehen die nichtentzündlichen, exogenen Hirnschäden obenan (wie z.B. Schäden infolge Geburtstrauma). Sie betreffen das Gehirn kurz vor, während oder kurz nach der Geburt, also zu einem Zeitpunkt, in dem das Gehirn im wesentlichen in seiner Form fertig gebildet ist, aber noch gewisse Wachstumspotenzen des noch nicht voll ausgereiften Organs besitzt *(Eicke)*. Der Befund an der Hirnsubstanz (Ulegyrien usw.) mit seinen mehr oder weniger ausgedehnten Zerstörungen ist im Groben der gleiche wie in der ersten Gruppe, nur der Begleitbefund ist anders. In ihm fehlen alle Zeichen der bestehenden oder durchgemachten Entzündung. Die Gefäße sind unverändert. Ein derartig klares Bild findet sich aber wieder nur in einigen Fällen. Nur dreimal besteht eine volle Übereinstimmung zwischen Anamnese, klinischem und anatomischen Befund.

Bei unseren Bemühungen, auch die Fälle dieser Gruppe ohne Intimaproliferationen, dem hervorstechendsten Kennzeichen der durchgemachten Meningitis, nach ätiologischen Gesichtspunkten einzuordnen, bereiten geringfügige Ependymgranulationen, die sich in 3 Fällen (42—44) finden, die erste Erschwerung. Denn die Ependymgranulationen sind nach *Spatz* und *Hasenjäger* und *Stroescu* immer das Zeichen einer durchgemachten Meningitis. Weiter zeigen 2 Fälle ähnliche Kalkablagerungen,

wie sie die Gefäße im Fall 39,5, dem ersten Fall des zweiten Teils aufweisen. Bei zum Teil sonst völlig fehlenden Zeichen einer durchgemachten Meningitis kann die Entstehung der Kalkablagerungen nicht voll geklärt werden.

In den letzten 4 Fällen (47—50) dieser zweiten Gruppe ohne Intimaproliferationen finden sich aber sonst deutliche Zeichen oder Reste eines entzündlichen Prozesses in den Meningen. Diese Fälle bestätigen die Tatsache, daß die Intimaproliferationen zwar die sehr häufige, aber nicht notwendige Folge der Meningitis sind. Die übrigen Restsymptome unterstreichen jedoch ebenfalls die große Bedeutung der Meningitis, die ihr bei der Pathogenese der unter dem Begriff der cerebralen Kinderlähmung einhergehenden Fälle zukommt.

Es sei bemerkt, daß nur in 6 von unseren 50 Fällen die Lues möglicherweise eine Rolle in der Ätiologie der frühkindlichen Hirnschäden spielt. Früher hielt man ja die Lues für den wichtigsten ursächlichen Faktor aller dieser Prozesse, doch ist man davon mit Recht abgekommen.

Das klinische Bild dieser wenigen Fälle ist nicht einheitlich, eine Tatsache, auf die schon *Freud* hinweist. Anatomisch bestehen ausgedehnte Narbenbildungen in Mark und Rinde und entzündliche Erscheinungen an Meningen und Ependym meist älterer Natur, die zuweilen sogar sehr beträchtliche Ausmaße erreichen. Mit einer Ausnahme (48) bestehen auch immer an mehr oder weniger zahlreichen Arterien meist recht beträchtliche Intimawucherungen. Dies ist aber derselbe Befund, den wir bei Fällen mit nicht luischer Ätiologie antreffen.

Zusammenfassung.

1. Entsprechend den engen normal-anatomischen Beziehungen zwischen der Adventitia der meningealen Gefäßäste und dem subarachnoidealen Netzwerk setzen sich entzündliche Vorgänge sehr leicht vom letzteren auf die Gefäßwände fort. Während an den Venen, welche anfänglich die stärkeren Veränderungen zu zeigen pflegen, nach Rückgang der Entzündung nur geringe Schäden nachweisbar sind, bleiben an den meningealen Arterien vielfach *dauernde Wandschäden* zurück: Fibrose der Adventitia als Restzustand der adventitiellen Infiltration, seltener Mediaschädigung und insbesondere Intimaproliferation *(postmeningitische Gefäßveränderung)*.

2. Der Grad dieser bleibenden Wandveränderungen meningealer Arterien im Gefolge von Meningitiden hängt von der Dauer und der Intensität des zugrunde liegenden Entzündungsprozesses ab. *Morphologische Unterschiede werden durch das jeweilige Stadium bestimmt.*

3. Die postmeningitischen Gefäßveränderungen wurden bei verschiedenartigen Meningitiden des *Erwachsenen* miteinander verglichen (eitrige Meningitis, chronische, nicht spezifische Meningitiden, tuberkulöse und syphilitische Meningitis, Cysticercenmeningitis, Torulameningitis usw.). *Dabei wurde festgestellt, daß auf Grund dieser ätiologisch so verschiedenartigen Prozesse grundsätzlich die nämlichen Veränderungen*

an den meningealen Arterien zurückbleiben. Auch der syphilitischen Endarteriitis Heubners kommt keine Sonderstellung zu.

4. Ähnliche Reaktionen der Gefäßwand kommen auch in ganz anderen Gefäßgebieten im Bereiche von chronischen Entzündungen zustande (Ulcus cruris, Ulcus ventriculi, Nervennarben usw.).

5. Eine scharfe Unterscheidung der postmeningitischen Veränderungen von den Veränderungen der Arteriosklerose und der Thromboendarteriitis obliterans *(Winiwarter-Buerger)* ist möglich: es handelt sich bei der postmeningitischen Veränderung um einen Folgezustand ohne Neigung zum Fortschreiten.

6. Die bleibenden Veränderungen an den meningealen Arterien erlauben neben anderen Restveränderungen der Meningitis (Ependymgranulationen, Fibrose der Meningen) noch nach vielen Jahren die Diagnose einer früher durchgemachten Hirnhautentzündung, deren Häufigkeit größer ist, als gewöhnlich angenommen wird.

7. Bei 50 nicht ausgewählten Fällen von „*cerebraler Kinderlähmung*" wurde die postmeningitische Gefäßveränderung überraschend häufig (in 76%) gefunden. Diese Tatsache weist darauf hin, daß *Meningitiden (verschiedener Ätiologie) bei der Entstehung grober Schäden des Kinderhirns eine viel größere Rolle spielen, als dies bisher angenommen wurde.*

Nur bei einem kleineren Teil der letztgenannten Fälle wurde eine Hirnhautentzündung auch klinisch festgestellt. Bei manchen Fällen deuten die Umstände darauf hin, daß eine Meningitis während des intrauterinen Lebens bestanden hat.

Literatur.

Askanazy, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 333—353 (1910). — In *L. Aschoffs* Pathologische Anatomie, Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1936. — *Bannwarth, A.:* Arch. Psychiatr. (D.) **113**, 284—376 (1941); **115**, 566—672 (1943). — *Bartels, M.:* Arch. Psychiatr. (D.) **36**, 207—250 (1902). — *Baumgarten, P.:* Virchows Arch. **86**, 179—221 (1881). — *Beitzke, H.:* Virchows Arch. **275**, 532—540 (1929). — *Benda, C.:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 2, S. 787—932. Berlin: Springer 1924. — *Bender, L.:* Arch. Neur. (Am.) **36**, 790—815 (1936). — *Biber, W.:* Frankf. Z. Path. **6**, 262—311 (1911). — *Blakeslee, G. A., A. Ferraro* and *M. F. Jones:* Arch. Neur. (Am.) **29**, 1098—1107 (1933). — *Bodechtel, G.* u. *A. Opalski:* Z. Neur. **125**, 401—422 (1930). — *Braeucker, W.:* Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1186—1188. — *Busse, O.:* Klin. Jb. **23**, 363—538 (1910). — *Castrén, H.:* Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors (D.), N.F. **3**, 371—412 (1925). — *Claude, H.:* Rev. neur. (Fr.) **1933 I**, 824—840. — *Davidoff, L. M., B. C. Seegal* and *D. Seegal:* J. exper. Med. (Am.) **55 I**, 163—168 (1932). *Demme, H.* u. *C. Mumme:* Dtsch. Z. Nervenhk. **127**, 1—26 (1932). — *Diamond, I. B.:* Amer. J. med. Sci. **126**, 147—154 (1903). — *Dietrich, A.* u. *K. Schröder:* Virchows Arch. **274**, 425—451 (1930). — *Divry, E.* et *L. Christophe:* J. Neur. (Belg.) **32**, 101—111 (1932). — *Dollinger, A.:* Erg. inn. Med. **31**, 373—455 (1927). — *Eicke, W. J.:* Arch. Psychiatr. (D.) **116**, 548—592 (1943). — *Eickhoff, W.:* Virchows Arch. **299**, 300—308 (1937); **301**, 264—272 (1938). — Z. Rheumaforsch. **6** (1943). — *Flatau, E.* u. *J. Handelsmann:* Z. Neur. **31**, 1—156 (1916). — *Freud, S.:* Die infantile

Cerebrallähmung. Wien: Alfred Hölder 1897. — *Goldstein, K.:* Arch. Psychiatr. (D.) **49**, 742—893 (1912). — *Grassi, A.:* Arch. De Vecchi, Anat. pat. **1**, 474 (1939). Ref. Zbl. Neur. **98**, 186 (1941). — *Gruber, G. B.:* Z. Kreisl.forsch. **36**, 401—406 (1944). — *Grzimek, N.:* Virchows Arch. **286**, 286—290 (1932). — *Güthert, H.:* Virchows Arch. **304**, 591—596 (1939). — *Hallervorden, J.:* Z. Neur. **167**, 527—546 (1939). — *Hasenjäger, Th.* u. *G. Stroescu:* Arch. Psychiatr. (D.) **109**, 46—81 (1938). *Hassen, G. B.:* Arch. Neur. (Am.) **28**, 789—809 (1932). — *Herzenberg, E. J.:* Russ. Arch. path. Anat. u. path. Physicl. **3**, 75 (1937). — Zbl. Path. **79**, 444 (1942). — *Heubner, O.:* Die luetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig: F. C. W. Vogel 1874. — *Holle, G.:* Virchows Arch. **310**, 160—256 (1943). — *Holsti, O.:* Arb. pathol. Inst. Univ. Helsingfors (D.), N.F. **3**, 413—460 (1925). — *Hübner, O.:* Virchows Arch. **307**, 151—162 (1941). — *Ilberg, G.:* Z. Neur. **2**, 1—10 (1910). — *Jores, L.:* Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 2. Berlin: Springer 1924. — *Jäger, E.:* Virchows Arch. **288**, 833—857 (1933). *Jahn, G.:* Beitr. path. Anat. **104**, 186—265 (1940). — *Jakob, A.:* Z. Neur. **54** 39 bis 116 (1920). — Anatomie u. Histologie des Großhirns, Bd. I/II. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1927/29. — *Juba, A.:* Arch. Psychiatr. (D.) **109**, 663—677 (1936). Dtsch. Z. Nervenhk. **152**, 37 (1941). — Zbl. Path. **79**, 322 (1942). — *Jung* u. *Silberberg:* Z. Hals- usw. Heilk. **28**, 251—261 (1931). — *Kafka, V.:* Dtsch. Z. Nervenhk. **68/69**, 56—63 (1921). — *Kaiserling, H.:* Virchows Arch. **294**, 414—426 (1935). — *Kaup, M.:* Frankf. Z. Path. **34**, 117—135 (1926). — *Keller, E.:* Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Idiotie. Inaug.-Diss. Berlin 1890. — *Kaufmann, E.:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin-Leipzig: de Gruyter u Co. 1922. — *Keschner, M.* u. *Ch. Davison:* Arch. Neur. (Am.) **29**, 702—725 (1933). *Key* u. *Retzius:* Studien in der Anatomie des Nervensystems. Stockholm 1875. — *Klinge, F.:* Klin. Wschr. **1927 II**, 2256—2276; **1929 II**, 1478—1479. — Beitr. path. Anat. **83**, 185—216 (1929). — Virchows Arch. **278**, 438—461 (1930); **279**, 1—15, 16—29 (1931); **286**, 333—343, 344—388 (1932). — Z. Rheumaforsch. **6** (1943). — *Klinge, F.* u. *N. Grzimek:* Virchows Arch. **284**, 646—712 (1932). — *Klinge, F.* u. *Vaubel:* Virchows Arch. **281**, 701—747 (1931). — *Knepper, R.* u. *G. Waaler:* Virchows Arch. **294**, 587—594 (1935). — *Kobsch, F.:* Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen von *Rauber* u. *Kobsch*, Bd. 3, 16. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1943. — *Koeppen, S.:* Virchows Arch. **286**, 303—313 (1932). — *Korbsch, H.:* Nervenarzt **5**, 67—73 (1932). — *Krause, K.:* Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hirnsyphilis. Jena: Gustav Fischer 1915. — *Krücke, W.:* Arch. Psychiatr. (D.) **115**, 180—236 (1942). — *Kufs, H.:* Z. Neur. **106**, 518—545 (1926). — *Kuhn, H.:* Dtsch. Z. Nervenhk. **139**, 300 (1936). — *Lange, F.:* Virchows Arch. **284**, 463—604 (1924). — Hypertonie und Sklerose. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1941. — *Lange, J.:* Handbuch der inneren Medizin von *Bergmann, Staehelin* u. *Salle*, Bd. 5, I. Berlin: Springer 1935. — *Lange-Cosack, H.:* Arch. Psychiatr. (D.) I. Anat. Teil **117**, 1—51 (1944); II. Teil: Arch. Psychiatr. (D.) (im Druck). — *Lindenberg, R.:* Z. Neur. **167**, 554—560 (1939). — *Lindenberg, R.* u. *H. Spatz:* Virchows Arch. **305**, 531—557 (1939). — *Linzbach, A. J.:* Virchows Arch. **308**, 629—658 (1942); **311**, 432—508 (1943). — *Löwenstein, C.:* Beitr. path. Anat. **47**, 282—330 (1919). — *Malamud:* Z. Neur. **102**, 778—798 (1926). — *Masugi, M.* u. *Yä Shu:* Virchows Arch. **302**, 39—62 (1938). — *Meyer-Dörken, G.:* Virchows Arch. **292**, 374—383 (1934). — *Nathan, H.:* Z. Neur. **123**, 549—560 (1930). — *Netter, A.* et *R. Debré:* La meningitis cérébrospinale. Paris: Masson & Cie. 1911. — *Noetzel, H.:* Arch. Psychiatr. (D.) **117**, 275—308 (1944). — *Nonne, M.* u. *H. Luce:* Handbuch der Pathologischen Anatomie des Nervensystems von *E. Flatau, L. Jacobssohn* u. *L. Minor*, S. 202—301. Berlin: S. Karger 1903. — *Patrassi, G.:* Münch. med. Wschr. **1940 II**, 1176—1178. — *Pette, H.:* Z. Neur. **92**, 346—372 (1924). — Handbuch der Neurologie von *Bumke* u. *Foerster*, Bd. 10, S. 268—412. Berlin: Springer 1936. —

Pentschew, A.: Arch. Psychiatr. (D.) **101**, 80—136 (1934). — *Pirilä, P.:* Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors (D.), N.F. **3**, 461—472 (1925). — *Rach, E.:* Jb. Kinderhk. **75**, 222—231 (1912). — *Ranke, O.:* Histologie und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde. Herausgeg. von *Nissl*, Bd. 2, S. 252—347. Jena 1908. — Z. jug. Schwachsinn **2**, 32 (1909). — *Rédalié, L.:* Rev. neur. (Fr.) **1921**, 241—266. *Ricker, G.:* Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Springer 1927. — *Rintelen, W.:* Virchows Arch. **299**, 629—636 (1937). — *Robustow:* Z. Neur. **102**, 757—777 (1926). — *Rössle, R.:* Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg, **1914**, 557—558. — Wien klin. Wschr. **1932 I**, 610—613, 648—651. — Virchows Arch. **288**, 780—832; **291**, 1—46 (1933); **311**, 252—284 (1943). — Klin. Wschr. **1935 I**, 769—773. — *Sagel, W.:* Z. Neur. **1**, 367—375 (1910). — *Santa, K. v.:* Virchows Arch. **287**, 405—420 (1933). — *Sarajoff, D.:* Virchows Arch. **286**, 314—332 (1932). — *Schaltenbrand, G.:* Die multiple Sklerose des Menschen. Leipzig: Georg Thieme 1943. — *Schmaus, H.:* Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarks. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1901. — *Schmidt, B.:* Beitr. Klin. Tbk. usw. **96**, 124—138 (1941). — *Schmincke, A.:* Z. Neur. **60**, 290—311 (1920). — *Schmorl, G.:* Die pathologisch-anatomischen Untersuchungsmethoden. Berlin: F. C. W. Vogel 1934. — *Schob, F.:* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. XI, Berlin: Springer 1930. — *Scholz, W.:* Handbuch der Geisteskrankheiten von *O. Bumke*, Bd. XI, S. 716—762. Berlin: Springer 1930. — *Schosnig:* Virchows Arch. **286**, 291—313 (1932). — *Schulz, M.* u. *F. Klinge:* Virchows Arch. 288, 717—779 (1933). — *Schürmann, P.* u. *H. E. MacMahon:* Virchows Arch. **291**, 47—218 (1933). — *Schwartz, Ph.:* Erg. inn. Med. **31**, 165—372 (1927). — *Seitlenock, M. A.:* Russ. Arch. path. Anat. u. path. Physiol. **7**, 82 (1941). — Zbl. Path. **79**, 320 (1942). — *Singeisen, F.:* Arch. Psychiatr. (D.) **106**, 106—140 (1937). — *Sioli, F.:* Arch. Psychiatr. (D.) **66**, 318 (1922). — *Sittig, O.:* Z. Neur. **23**, 511—538 (1914). — Handbuch der Neurologie von *O. Bumke* u. *Foerster*, Bd. 12. Berlin: Springer 1935. — *Spaar, R.:* Arch. Psychiatr. (D.) **116**, 1—17 (1943). — *Spatz, H.:* Zbl. Neur. **28**, 519 (1922).; — Z Neur. **80**, 285—288 (1923); **101**, 644—670 (1926); **167**, 301—351 (1939). — Dtsch. Z. Nervenhk. **136**, 86—131 (1935). — Lehrbuch der Geisteskrankheiten von *O. Bumke*. München: J. F. Bergmann 1942. — *Spielmeyer, W.:* Z. Neur. **1**, 105—115 (1910); **97**, 287—328 (1935); **142**, 159—199 (1932). — Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922. — *Ssolowjew, A.* u. *M. B. Ariel:* Virchows Arch. **295**, 201—210 (1935). — *Stender, O.:* Dtsch. Z. Nervenhk. **141**, 217—226 (1936). — *Strassmann:* Beitr. path. Anat. **49**, 430—436 (1910). — *Sträussler, E.:* Mschr. Psychiatr. **19**, 244—269 (1906); **27**, 20—53 (1910). — Z. Neur. **12**, 365—387 (1912). *Tuthill, C. R.:* J. Neur. (Brit.) **26**, 268—278 (1931). — *Urechia, E.-J.* et *S. Mihalescu:* Rev. neur. (Fr.) **1**, 522—526 (1988). — *Vaubel, E.:* Beitr. path. Anat. **89**, 374—408 (1932). — *Versé, M.:* Beitr. path. Anat. **56**, 580—601 (1913). — *Weintraut:* Z. klin. Med. **26**, 258—266 (1894). — *Wernicke, C.:* Lehrbuch der Gehirnkrankheiten, Bd. 1. Kassel: Fischer 1881. — *Wertham, F.:* Arch. Neur. (Am.) **26**, 549—582 (1931). — *Wertheim-Salomonsohn, J. K. A.:* Handbuch der Neurologie, Bd. 2. Berlin: Springer 1911. — *Werthemann, A.:* Virchows Arch. **270**, 604 (1928). — *Westphal, A.* u. *F. Sioli:* Arch. Psychiatr. (D.) **66**, 336 (1922). — *Weygandt, W., A. Jakob* u. *V. Kafka:* Münch. med. Wschr. **1914 II**, 1608—1613. — *Weyl, B.:* Jb. Kinderhk. **68**, 444—461 (1908). — *Winkelmann, N. W.* and *J. L. Eckl:* Brain **50**, 608—622 (1927). — Arch. Neur. (Am.) **28**, 844—870 (1932). — Amer. J. Syph. **19**, 223—237 (1935). — *Wohlwill, F.:* Arch. Psychiatr. (D.) **59**, 753—772 (1918). — Z. Neur. **68**, 384—415; **73**, 360—418 (1921). — Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin Springer 1936. — *Wolff, K.* u. *H. J. Greul:* Z. Neur. **149**, 490—495 (1934). — *Zülch, K. J.:* Z. Neur. **172**, 407—482 (1941).

(Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena [Direktor: Prof. Dr. *W. Fischer*].)

Über einen polygnathen Epignathus.

Von

Dr. Günter Bruns.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Juli 1946.)

Wir bekamen bei einem Säugling eine seltene Mißbildung im Bereich des Oberkiefers zur Sektion, die in ihrer Art bisher noch nicht beschrieben worden ist.

Auszug aus der Krankengeschichte:* 19 Tage altes, erblich nicht vorbelastetes Mädchen. Aus dem Munde des sonst normal entwickelten Kindes ragt ein zylinderförmiger, rüsselartiger Auswuchs von knöcherner Konsistenz, der vorwiegend von der rechten Seite des harten Gaumens auszugehen scheint. An seiner Unterseite befindet sich ein weicher Wulst, der vorn in eine pilzförmige Bildung übergeht. Eine Spaltbildung ist nicht sichtbar. Die Zunge ist normal groß; lediglich der rechte Unterkieferwinkel flacher als links. Röntgenologisch wird eine Thymushyperplasie festgestellt, der Thymus im Hinblick auf die in Aussicht genommene Exstirpation der Mißbildung prophylaktisch bestrahlt. Während einer 16tägigen Beobachtungszeit nimmt die Mißbildung angeblich rasch an Größe zu. Im Anschluß an eine Bronchopneumonie Tod infolge Kreislaufschwäche. Die Obduktion (S. Nr. 889/45) wurde 16 Stunden nach dem Tode durchgeführt.

Auszug aus dem Obduktionsbefund: Kind in stark reduziertem K.Z. bei voll entwickelten Reifezeichen. Die äußere Haut bläulich violett, turgorarm. Totenstarre in allen Muskelgruppen vorhanden. Weitklaffende Schädelfontanellen. Die Schädelkalotte in sich verschieblich. Die rechte Iris im unteren Sektor keilförmig ausgespart, die Pupille entrundet. Aus der Mundhöhle ragt eine bolzenartige Mißbildung, die mit dem Oberkiefer im Zusammenhang steht. Durch sie ist der Zugang zur Mundhöhle verlegt. An ihren freien, sichtbaren Teilen erkennt man eine nahezu kuppelförmig gebogene Knochenplatte, der am oralen Ende ein pilzförmiger, feinbehaarter Hautspiegel aufsitzt (s. Abb. 1).

Herz: Beide Herzkammern erweitert. Klappen zart. Herzmuskel fest, Schnittfläche feucht, ohne erkennbare Einzelheiten.

Lunge: Linke Lunge o. B. Die rechte Lunge sinkt schlecht zurück. Ihre Oberfläche ist mit gelblichen Fibrinbelägen bedeckt. Auf Einschnitten fleckige Zeichnung mit kleinen, vorspringenden, graugelblichen Herden von derbkörniger Konsistenz.

Halsorgane: Zunge zart. Knopfförmige, glatte Tonsillen. Die Speiseröhre glattwandig. Die Trachea zart gerötet, ihre Schleimhaut sauber. Die Schilddrüsenlappen walnußgroß. Der Thymus 4 g schwer, lappig, weich, ohne erkennbare Einzelheiten.

---

* Herrn Prof. Dr. med. *Guleke*, Direktor der Chir. Univ.-Klinik Jena, danke ich für Überlassung der Krankengeschichte.

Bauchorgane: Die Milz normal groß, fest. Die Schnittfläche scheckig, mit blutreichen und blutarmen Bezirken. Die Nebennieren hart, die Rinde auffallend dünn, das Mark fest. Die Nieren embryonal gelappt, blutreich, mit deutlicher Zeichnung. Die Leber geschwollen, vergrößert. Auf Einschnitten feucht, braun, deutliche Läppchenzeichnung. Der Magen schlaff, Schleim enthaltend. Der Darm hauchdünn und leer. In der Schleimhaut des Ileums sagokorngroße, vorspringende Knötchen und größere, kokardenförmige Platten mit feinporiger Oberfläche.

Beckenorgane: Die Blase dünnwandig, zart. Das Rectum stark gefältelt. Die Geschlechtsorgane ohne besondere Einzelheiten.

Gehirn. Die weiche Schädeldecke feucht und blutreich. Weiche und harte Hirnhäute o. B. Sehr weiche Konsistenz des Gehirns. Mangelhafte Rindenzeichnung und Markreife.



Abb. 1. Ansicht von vorn und oben.

Hierauf wurde folgende pathologisch-anatomische Diagnose gestellt: Lobäre konfluierte Bronchopneumonie des rechten Ober- und Unterlappens mit diffuser fibrinöser Pleuritis. Akute Dilatation des Herzens. Akute Leberschwellung. Hyperplasie der Schilddrüse. Lipoidverarmung der Nebennierenrinde. Hyperplasie der Solitärfollikel und *Peyer*schen Haufen des Ileums.

Doppelbildung des harten Gaumens. Rechtsseitiges Iriskolobom.

Die Klinik faßte die Mißbildung als Epignathus auf und vermutete in dem Hautspiegel an seiner Unterseite eine zweite Nasenanlage. Die Mißbildung aber allein nach ihrer äußeren Form als Epignathus zu bezeichnen, erscheint unbegründet. Außerdem weicht sie nicht nur von den bekannten Formen der Epignathie ab, sondern zeigt auch einige Sonderheiten. Deshalb wird sie unter Einbeziehung des gesamten Gesichtsschädels genauestens untersucht.

Auf einem durch die Schädelbasis hinter der Sella turcica gelegten Frontalschnitt ist zu erkennen, daß die geschilderte Knochenplatte

mit dem harten Gaumen in Verbindung steht. Die gesamte Mißbildung besteht 1. aus der kuppelförmig gebogenen Knochenplatte und 2. einem von ihr teilweise umfaßten, mit ihrer Unterseite verwachsenen, rüsselförmigen Hautwulst, der an seinem oralen Ende den bereits beschriebenen, pilzförmigen Hautspiegel bildet (s. Abb. 2). Die Mißbildung liegt 2 cm frei außerhalb der Mundhöhle und geht hinten mit einem breiten Ansatzstiel in die Basis des Keilbeinkörpers über. Sie ist 5,5 cm lang, 2,8 cm breit und 2,2 cm hoch. Der Hautwulst, anfangs

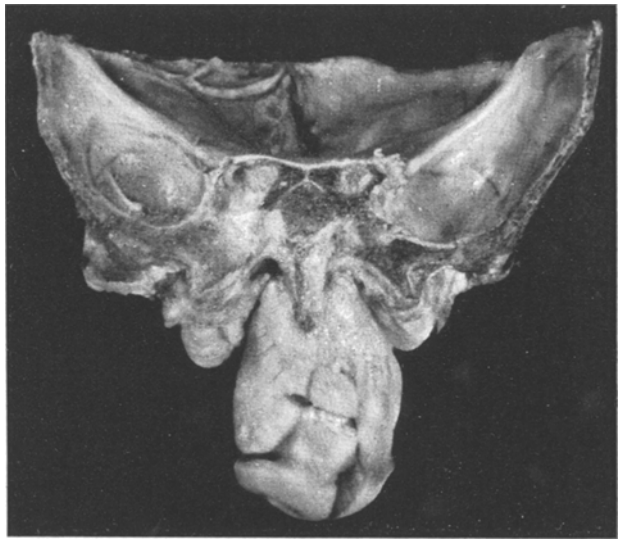


Abb. 2. Ansicht von hinten. Die Mißbildung hängt an ihrem Ansatzstiel.

1,5 cm breit, geht, nach hinten zu schmaler werdend, in den Ansatzstiel der Mißbildung über. Diese wird im Bereich der Mundhöhle von den Alveolarfortsätzen des Oberkiefers überlagert. Mit ihrer Längsachse verläuft sie, von der Basis des Keilbeinkörpers ausgehend, schräg nach vorn durch den rechten Mundwinkel. Dabei drückt die Knochenplatte den rechten Gaumen kuppelförmig nach oben, während die linke Gaumenhälfte fast frei bleibt und dadurch breiter als rechts erscheint. Im ganzen wirkt der Oberkiefer von rechts oben nach links unten gekantet und der ganze Gesichtsschädel asymmetrisch, mit einer kleineren rechten Hälfte (s. Abb. 1). Die Mißbildung scheint mit dem harten Gaumen fest verbunden zu sein, wobei ihr die Gaumenwölbung als Basis dient. Die rechte Choane ist durch die mehr rechtsseitige Lagerung der Mißbildung verlegt, eine Verbindung mit der Nasenhöhle nicht herzustellen. Die linke Choane bleibt in ihren lateralen Teilen gerade noch für einen Sondenknopf durchgängig (s. Abb. 2 u. 2a).

Bei näherer Untersuchung ist die anscheinend feste Verbindung zwischen Mißbildung und Oberkiefer beweglich, die Knochenplatte aus ihrem Gaumenbett herauszuklappen, wodurch die Verhältnisse jetzt klar zu übersehen sind (s. Abb. 3). Die Mißbildung liegt zum Oberkiefer wie ein zweiter, caudal verlagerter, harter Gaumen und besteht aus zwei miteinander verwachsenen Gaumenhälften, die vorn einen Zwischenkiefer einschließen. Die freie Oberfläche zeigt nach Abklappen vom harten Gaumen folgendes Bild (s. Abb. 3a). Die beiden stumpfwinklig, in Form einer Kuppel miteinander verwachsenen Hälften der

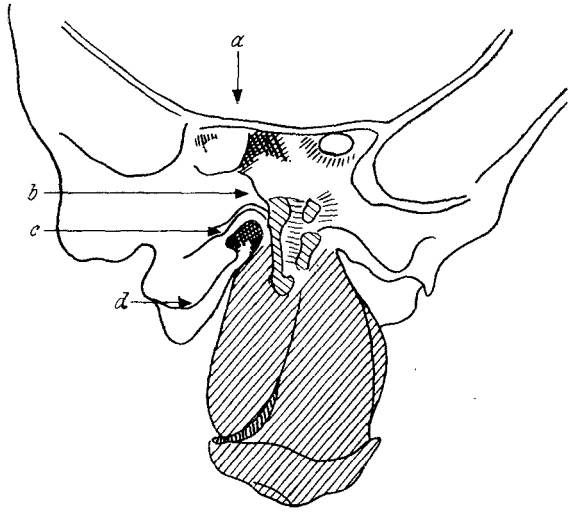


Abb. 2a. Pause der Abb. 2. Links schraffiert Vomer, rechts schraffiert Gaumenleiste und Rüssel. *a* Can. opticus, *b* Proc. vagin., *c* freie Choane, *d* li. Gaumenhälfte.

Knochenplatte (rechts schraffiert) stehen mit dem Gaumenpaar des Oberkiefers in freier Verbindung. Zwischen sie ist von oben der Vomer (links schraffiert) mit der Lamina perpendicularis (waagerecht schraffiert) des Gesichtsschädels eingewachsen und dadurch Knochenplatte und Oberkiefer miteinander knöchern verbunden. Das Vomerfragment durchsetzt die Knochenplatte der Länge nach, teilt sie in gleiche Hälften und faßt zwischen seine Blätter die unteren Anteile der Lamina perpendicularis und Keilbeinkante. Hinten geht die Oberfläche der Knochenplatte kontinuierlich in das Rachendach über und ist mit den Flügelspitzen des Vomer, dem Processus vaginalis sowie dem Boden des Keilbeinkörpers verbunden (s. Abb. 3 u. 3a). Der Oberkiefer besitzt keine mediane Gaumennaht, d. h., die Gaumenleisten haben sich mit der Bodenkante der Nasenscheidewand nicht vereinigen können, da die Knochenplatte den Verschluß durch Zwischenlagerung verhindert. Es liegt also eine vollständige bilaterale

Gaumenspalte vor. Zwischen den beiden Gaumenleisten des Oberkiefers sieht man das obere Ende der Lamina perpendicularis (waagerecht schraffiert). Diese ist vorn mit den beiden Gaumenhälften verbunden und hängt hinten frei herab, wo sie von den oberen Enden der beiden Vomerblätter (links schraffiert) eingefaßt wird. Ein zweiter Frontalschnitt geht durch den Limbus sphenoidalis und die Gegend vor dem Processus pyramidalis und trifft den Ansatzstiel der Mißbildung in seiner schrägen Ebene. Er kappt dabei beide Flügel des

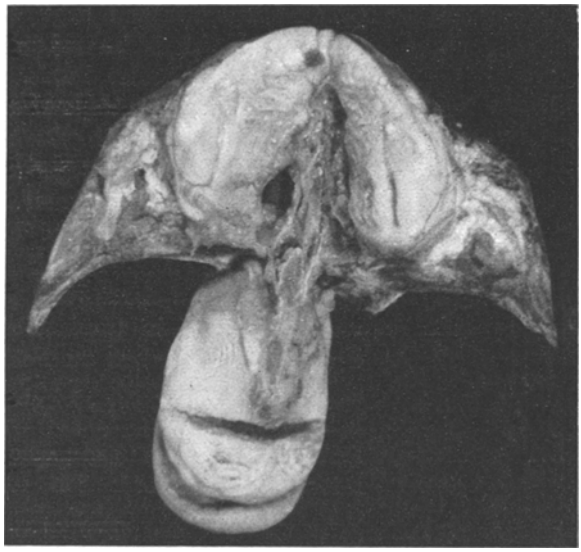


Abb. 3. Ansicht von unten. Die Knochenplatte ist abgeklappt und hängt an ihrem Ansatzstiel.

Vomer (s. Abb. 2 u. 2a). Die Mißbildung hängt mit ihrem Ansatzstiel an der Basis des Keilbeinkörpers, links die Choane freilassend. Man erkennt außerdem, wie der in sich gedrehte Hautwulst (rechts schraffiert) an der Unterseite der Knochenplatte in den Ansatzstiel übergeht. Dieser besteht zum größten Teil aus dem Körper des Vomer (links schraffiert), dessen freier, hinterer Rand im Schnitt sichtbar wird. Ein Längsschnitt durch den Hautwulst zeigt in den Außenschichten offenbar Epidermis, in der Mitte fettträubchenähnliches Gewebe. Weitere Schnitte durch den mittleren Keilbeinkörper und das Hypophysenlager sind ohne Befund.

Histologie.

1. Zusammenhängender Frontalschrägschnitt durch den vorderen Keilbeinkörper, den Ansatzstiel und den hinteren Teil des Hautwulstes (s. Abb. 2). Man erkennt knorpelig präformierten und bindegewebigen

Knochen, die beide durch ein breites Bindegewebsband voneinander getrennt sind. Der knorplig präformierte Knochenteil gehört dem Keilbeinkörper an. Ihm sitzt ein parallelfaseriges Bindegewebe mit fischzugartig angeordneten Kernen auf, das der Dura entspricht. Diese geht an der Knochengrenze in ein schmales Periost über, dem sich nach innen Faserknorpel anchließt. An anderen Stellen findet sich typischer Säulenknorpel. Dem Faserknorpel folgt nach unten ein regelmäßiges Bälkchenwerk von osteoider Substanz bzw. fertigem Knochen. Im bereits ausgebildeten Markraum liegt ein lockermaschiges Fasergewebe und zum Teil zellreiches, blutbildendes Mark. Innerhalb des Knochens liegen an zahlreichen Stellen große Knorpelinseln. Der zweite, auf bindegewebiger Grundlage aufgebaute Knochen gehört bereits zum Ansatzstiel und entspricht dem Vomer. Ein breites, dickfilziges und kernreiches Bindegewebe, das den ganzen Ansatzstiel durchsetzt, verdichtet sich in unmittelbarer Nähe der Knochenbälkchen zu Periost; darin sieht man stellenweise schmale Knochenbälkchen mit Osteoblastensäumen. Neben Anbau findet sich auch Knochenabbau mit lacunärer Resorption und großen Osteoklasten. Die Markhöhlen des Vomer enthalten ein voll ausgebildetes Knochenmark. Das Epithel des Hautwulstes ist mehrschichtiges, typisches Plattenepithel mit Stachel- und Basalzellen. In Höhe des Ansatzstiels wird es schmaler und entspricht hier dem Typ des Rachendachepithels. In der Subcutis des Hautwulstes, der Submucosa des Ansatzstiels und Rachendachs liegen Schleimdrüsen.

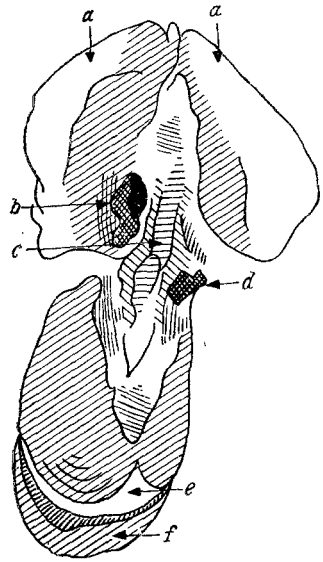


Abb. 3a. Pause der Abb. 3. Links schraffiert Vomer, rechts schraffiert Gaumenleiste, waagerecht Lamina perpendicularis. *a* Alveolarfortsätze, *b* bedeckte Choane, *c* Ansatzstiel, *d* freie Choane, *e* Zwischenkiefer, *f* Rüssel.

2. Frontalgestelltes, keilförmiges Knochenstück aus der Knochenplatte (s. Abb. 3). Der Schnitt hat die Form eines etwa gleichseitigen Dreiecks. Durch eine der Mittelsenkrechten entsprechende Knochenleiste, die dem Körper des Vomer entspricht, wird der Schnitt in zwei symmetrisch gleiche Hälften zerlegt. Zu beiden Seiten lagert sich Knochen der Knochenplatte in lockeres Bindegewebe mit Knochenanbau- und -abbauzonen. Unter einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel mit hohen Bindegewebspapillen liegen Schleimdrüsen in dichter, netzförmiger Anordnung.

3. Längsschnitt durch den Hautwulst (s. Abb. 1 u. 2). Im Übersichtsschnitt erkennt man zwei Oberflächen. Die eine entspricht dem gesamten Hautwulst einschließlich dem an seinem oralen Ende gebildeten pilzförmigen Hautspiegel, die andere, viel kürzere, dem Ansatz des Hautspiegels an der Knochenplatte. Beide Oberflächen gehen ineinander über. Mikroskopisch zeigt die größere Oberfläche typische Epidermis. In der zugehörigen Subcutis liegen fötale Haaranlagen (Lanugohaare), Talg- und Knäueldrüsen aller Größen. Die Epidermis geht in ein hochgeschichtetes, zum Teil verhorntes Plattenepithel der kleineren Oberfläche über, das erheblich dicker und mit besonders hohen Bindegewebspapillen ausgestattet ist. In der zugehörigen Submucosa liegen Schleimdrüsen. Das Zwischengewebe besteht zum größten Teil aus Fett und einem lockeren Bindegewebsnetz.

An den übrigen Körperorganen wird histologisch eine lobäre konfluierte Bronchopneumonie, fibrinöse Pleuritis, Markhyperplasie des Thymus sowie eine hochgradige Hyperämie der Leber diagnostiziert. Fassen wir makroskopische und mikroskopische Untersuchungsergebnisse zusammen, so besteht kein Zweifel, *daß es sich bei der vorliegenden Mißbildung nur um einen zweiten Gaumen handeln kann*, der aus zwei Gaumenleisten und einem Zwischenkiefer besteht. Der mit der Unterseite des Gaumens verwachsene Hautwulst entspricht mikroskopisch zwei miteinander verschmolzenen Oberlippenanlagen, wobei der am oralen Ende gebildete Hautspiegel den Oberlippenanteil des Zwischenkiefers darstellt.

Wie ist nun die eigenartig geformte Mißbildung in ihren Anteilen entwicklungsmechanisch zu erklären? Aus den paarigen Oberkieferfortsätzen, den medialen und lateralen Nasenfortsätzen entwickelt sich gegen Ende der fünften Embryonalwoche der sog. primäre Gaumen, aus dem sich Oberlippe und Zwischenkiefer bilden, die beide die definitive Mundöffnung darstellen. Eine Alveolo-labial- oder auch Lippenfurche, die parallel zum Außenrand der Mundöffnung verläuft, grenzt weiterhin einen Zahnfleisch- und Lippenanteil der Oberlippe ab. Der hintere Gaumen entsteht gegen Ende des zweiten Monats, indem zwei sekundäre Gaumenleisten von der Innenseite des Primärgaumens in die Alveololingualfurche in sagittaler Richtung vorwachsen, später transversal verlaufen und unter sich bzw. mit der Nasenscheidewand des mittleren Stirnnasenfortsatzes verwachsen.

Die Kuppelform des überzähligen Gaumens unseres Falles ist entwicklungsmechanisch durch Anpassung an den für seine Entwicklung beschränkt zur Verfügung stehenden Raum in der Mundhöhle zu erklären, der größtenteils von dem gleichzeitig mitwachsenden Oberkiefer, vor allem aber dessen Gaumen in Anspruch genommen wurde. Dessen paarige Gaumenleisten schieben beim Vorwachsen in transversaler

Richtung die in der Tiefe der Mundhöhle stehenden Gaumenleisten des zweiten Gaumens vor sich her (s. Abb. 4). Diese schwenken in eine vertikale Ebene ein und werden gleichzeitig nach oben abgedrängt (s. Pfeilrichtung in Abb. 4a). Beide Bewegungen folgen damit dem noch verbliebenen freien Raum in der Mundhöhle. So ist die Giebelstellung des überzähligen Gaumenleistenpaares zu erklären. Der unpaare Vomer und die Nasenscheidewand sind dagegen in ihrer Wachstumsrichtung festgelegt. Sie stehen zwischen dem höher gerückten zweiten Gaumenleistenpaar und verwachsen schließlich mit ihm. Dieser Vorgang macht die oben beschriebene, knöcherne Fixation zwischen Mißbildung, Vomer und Lamina perpendicularis verständlich. Nach

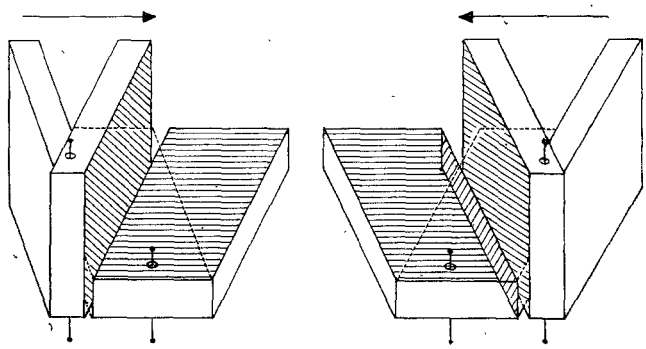


Abb. 4. Schematischer Frontalschnitt durch beide Gaumenleistenpaare in einer Ebene hinter dem Zwischenkiefer. Ansicht von vorn und oben. Die allgemeine Wachstumsrichtung der Gaumenleisten folgt den Pfeilen und geht in diesem Entwicklungsstadium um eine frontal gestellte Achse vor sich. Waagerecht schraffiert entspricht dem zweiten Gaumenleistenpaar, rechts schraffiert der Lippenfurche der zweiten linken Gaumenleiste (rechts nicht eingezeichnet), links schraffiert den Gaumenleisten des Oberkiefers.

Verwachsung dieser zweiten Gaumenleisten mit dem Vomer und der Nasenscheidewand ist dem weiteren Vorrücken der Gaumenleisten des Oberkiefers Einhalt geboten. Die Mißbildung führt also durch Zwischenlagerung zu einer vollständigen bilateralen Gaumenspalte des Oberkiefers. In der weiteren Entwicklung kommt dem Oberkiefer nur noch eine modellierende Wirkung auf den zweiten Gaumen zu, indem sich beispielsweise die nach unten auswachsenden Alveolarfortsätze über diesen legen, ihn weiter einengen und zu seiner späteren Gestalt umformen. Der Zwischenkiefer bildet den Scheitelpunkt der ursprünglich divergent verlaufenden Gaumenleisten, deren Drehbewegungen er aber nicht mitmacht. Bei der Drehbewegung der Gaumenleisten aus einer horizontalen in eine vertikale Ebene gehen auch beide Oberlippenhälften mit (s. Lippenfurche in Abb. 4 u. 4a) und kommen nach Abschluß der Entwicklung unter den zweiten Gaumen zu liegen, wo sie miteinander verwachsen, und die beiden Oberlippenanteile des Zwischenkiefers den Hautspiegel bilden.

So ist nach dem makroskopischen Befund und den feingeweblichen Untersuchungen auch durch die entwicklungsmechanischen Deutungen bewiesen, daß es sich bei der vorliegenden Mißbildung um einen zweiten Gaumen handelt, dem miteinander verschmolzene Oberlippenanteile angehören und der außerdem noch wegen besonderer Entwicklungsverhältnisse mit Teilen der Nasenscheidewand und des Vomer verwachsen ist, die ihn beide sagittal durchsetzen.

Den nun folgenden Erörterungen soll die Fragestellung zugrunde liegen, ob es sich bei der beschriebenen Mißbildung um eine echte

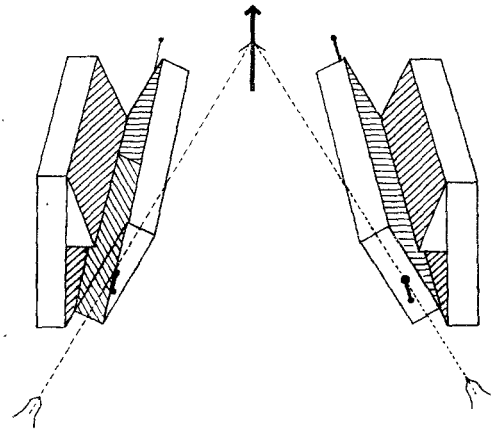


Abb. 4a. Gleicher schematischer Frontalschnitt der Abb. 4 in einem späteren Entwicklungsstadium. Die Gaumenleisten des Oberkiefers (rechts schraffiert) entwickeln sich gerade in transversaler Richtung, worauf sich das zweiten Gaumenleistenpaar (waagerecht schraffiert) um eine sagittale Achse dreht und in eine vertikale Ebene einstellt. Es rückt dabei nach oben (s. Pfeilrichtung). Die Lippenfurche (links schraffiert) wird entsprechend der Drehbewegung nach unten verlagert (nur rechts eingezeichnet).

Doppelbildung handelt oder ob lediglich eine Organverdoppelung vorliegt. Daß es sich im vorliegenden Falle um eine wenn auch nur teilweise Verdoppelung der Körperachse handelt als ein für Doppelbildungen zutreffendes Kriterium, ist abzulehnen. Bestimmend ist hier die Art und der Ort der Befestigung der Mißbildung, die sie unschwer als Epignathus und damit als echte Doppelbildung erkennen läßt. Als solcher sitzt er mit einem bindegewebigen Ansatzstiel am Keilbeinkörper der Schädelbasis und ist in weniger charakteristischer Weise mit dem Oberkiefer knöchern verbunden. Will man in der Doppelbildung des harten Gaumens das besondere Kennzeichen der Mißbildung sehen, so stellt sie andererseits auch einen Polygnathus dar. Dieser Begriff ist von *Geoffroy St. Hilaire*[6] geprägt worden, der darunter echte Doppelbildungen des Ober- oder Unterkiefers verstand. Die deutsche Teratologie betrachtet die echte Polygnathie als Doppelbildung des Oberkiefers und unterscheidet parasitische und symme-

trische Formen. Eine selbstständige Gruppe stellt sie aber nicht dar, da sie von den ihr übergeordneten Begriffen, nämlich der Diprosopie für die symmetrische und der Epignathie für die parasitische Polygnathie, nicht zu trennen ist. Das heißt, auf unseren Fall bezogen, daß nicht die Doppelbildung des Gaumens, die Polygnathie, das charakterisierende Kennzeichen der Mißbildung ist, sondern die Art und Weise ihrer Verbindung mit dem Schädel des Trägers, wie sie allein den Epignathus auszeichnet; also ist die Epignathie der übergeordnete Begriff, und die Mißbildung demnach als polygnather Epignathus zu bezeichnen.

Wenden wir uns nun der Frage der Zugehörigkeit unseres Epignathus zu, so legen wir ihr die *Schwalbe*sche[24] Gruppeneinteilung für Epignathi zugrunde. Diese ist oft kritisiert worden (*Nather*[19], *Gruber*[9] *Feller*[5]). Ob zu Recht oder Unrecht, bleibt dahingestellt. Eine entsprechende Untersuchung gehört nicht zum Thema dieser Arbeit. Übersieht man aber die Entwicklung der Lehre von den Doppelbildungen, so ist die *Schwalbe*sche Auffassung einer einheitlichen Morphologie und Formalgenese für alle Gruppen der Epignathi bisher nicht übertroffen worden.

Schwalbe unterscheidet vier Hauptgruppen:

1. Gruppe. An dem Gaumen oder in der Nachbarschaft des Gaumens in der Mundhöhle eines Individualteils (Fetus) ist der Nabelstrang eines zweiten Individualteils befestigt. Dieser zweite Individualteil kann mehr oder weniger gut ausgebildet sein.

Zu dieser Gruppe sind 2 Fälle im letzten Sammelreferat über Mißbildungen von *Hübner*[11] veröffentlicht worden. Hierzu wird auch oft die Vierlingsgeburt von *Baart de la Faille* als weiterer 3. Fall gezählt. Sie stellt aber eine Kombination von Akardii mit einem epignathischen Teratom dar. Die neue Auffassung über diesen sicher einzigartigen Fall ist bei *Gruber* nachzulesen.

2. Gruppe. Aus der Mundhöhle eines Individualteils hängen Körperteile eines zweiten Individualteils, die sich ohne weiteres als ausgebildete Organe bzw. Körperteile (untere Extremitäten, Geschlechtsteile usw.) erkennen lassen.

Hierzu sind 6 Fälle veröffentlicht, davon 4 bei *Hübner*, der 5. von *Kidd*[13] und der 6. von *Pilshofer*[20] beschrieben. Mit dem von uns bearbeiteten Fall erhöht sich die Gesamtzahl auf 7.

Ein weiterer Fall, der morphologisch zwischen den Gruppen 2 und 3 steht, ist bei *Hübner* beschrieben.

3. Gruppe. Aus der Mundhöhle eines Fetus ragt eine unförmliche Masse, an der keine organähnlichen Teile zu erkennen sind. Die Untersuchung ergibt den Bau eines Teratoms.

Hierzu sind 27 Fälle veröffentlicht, davon 22 bei *Hübner*, die restlichen 5 von *Marchand*[17], *Goto*[8], *Nather*, *Stahnke*[26] und *Gerlinghoff*[7] beschrieben.

Weitere 8 Fälle, die morphologisch zwischen den Gruppen 3 und 4 stehen, sind der Reihe nach von *Studenki*[27], *Sonnenburg*[25], *Arnold*[1], *Thellung*[28], *Meyjes*[18], *Schückry*[23], *Feller* und *Euler*[4] beschrieben. Der *Euler*sche Epignathus ist nur makroskopisch bearbeitet. Danach findet er seinen Platz in der *Schwalbe*schen Gruppeneinteilung.

4. Gruppe. Ein größerer oder kleinerer Tumor befindet sich am Gaumen oder in der Mundhöhle, die Untersuchung ergibt eine mehrgewebige Zusammensetzung, den Typus der Mischgeschwülste.

Hierzu sind 28 Fälle veröffentlicht, davon 20 bei *Reuter*[21], die restlichen 8 von *Manché*[16], *Kan*[12], *Hanssel*[10], *Levinger*[26], *Axhausen*[2], *Driessen*[3], *Lichtenstein*[15] und *Stahnke* beschrieben.

Der beschriebene Epignathus besticht zweifellos durch seine Organähnlichkeit und eine fast vollständige Ausdifferenzierung aller seiner Gewebe. Danach erfüllt er die Bedingungen der 2. Gruppe der *Schwalbe*schen Einteilung und ist hier einzuordnen.

Seine teratogenetische Terminationsperiode ist demzufolge in eine sehr frühe Embryonalzeit zu verlegen, und zwar in die Zeit vor der Differenzierung des Oberkieferfortsatzes aus dem Mandibularbogen. Diese geht in der zweiten Hälfte der dritten Embryonalwoche vor sich. Bei Annahme eines späteren teratogenetischen Terminationspunktes würde eine doppelte Anlage der Oberkieferfortsätze als hauptsächlichster formalgenetischer Faktor der Mißbildung nicht mehr zustande kommen. Die zweite Mißbildung, ein Kolobom des rechten Auges, steht mit dem Epignathus in keinem Zusammenhang. Sie stellt eine typische Hemmungsmißbildung dar, deren teratogenetischer Terminationspunkt in die Mitte bis Ende des zweiten Embryonalmonats fällt.

Es bleibt uns noch die Beantwortung der Frage nach etwaigen Vergleichsfällen. Die einzige mir zugängliche Beobachtung gehört der Tierreihe an und ist von *Schlegel*[22] beschrieben worden. Ein normal gestalteter Kalbskopf zeigte einen überzähligen linken Zwischenkiefer, der genau ventral und parallel zu dem sonst normal ausgebildeten Zwischenkiefer lag, leistenförmig mit diesem verbunden war und im übrigen aus dem Maul ragte. Er saß wie ein Keil zwischen Ober- und Unterkiefer und verhinderte dauernd das Schließen der Maulhöhle. Außen war er von behaarter Haut überzogen, innen und vorn von glatter Schleimhaut bedeckt. Am oralen Ende zeigte er einen kleinen Nasenspiegel mit einem blind endenden Nasenloch.

Zusammenfassung.

1. Es wird über eine Mißbildung des Oberkiefers bei einem 19 Tage alten Mädchen berichtet.

2. Die Mißbildung, eine Doppelbildung des harten Gaumens und der Oberlippe, ist ein polygnather Epignathus.

3. Es wird die Entwicklungsmechanik der Mißbildung besprochen. Ihre teratogenetische Terminationsperiode fällt in die zweite Hälfte der dritten Embryonalwoche.

Literatur.

[1] *Arnold:* Virchows Arch. **111**, 176 (1888). — [2] *Axhausen:* Berl. klin. Wschr. **1911 II**, 2337. — [3] *Driessen:* Zbl. Path. **33**, 208 (1922/23). — [4] *Euler:* Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1933 I**, 856. — [5] *Feller:* Beitr. path. Anat. **81**, 658 (1928/29). — [6] *Geoffroy St. Hilaire:* Zit. nach *Hübner.* — [7] *Gerlinghoff:* Frankf. Z. Path. **36**, 1 (1928). — [8] *Goto:* Arch. klin. Chir. **100**, 1137 (1913). — [9] *Gruber:* Beitr. path. Anat. **93**, 505 (1934). — [10] *Hanssel:* Wien. klin. Wschr. **1902 II**, 1332. — [11] *Hübner:* Erg. Path. **15**, 301 (1911). — [12] *Kan:* Zit. nach *Feller.* — [13] *Kidd:* Zit. nach *Feller.* — [14] *Levinger:* Münch. med. Wschr. **1908 I**, 1024. — [15] *Lichtenstein:* Klin. Wschr. **1922 II**, 2141. — [16] *Manché:* Inaug.-Diss. Berlin 1882. — [17] *Marchand:* Verh. dtsch. path. Ges. **1912**. — [18] *Meyjes:* Zit. nach *Feller.* — [19] *Nather:* Arch. klin. Chir. **119**, 73 (1922). — [20] *Pilshofer:* Wien. klin. Wschr. **1927 II**, 959. — [21] *Reuter:* Arch. Laryng. (D.) **17**, 233 (1905). — [22] *Schlegel:* Z. Inf.krkh. Haustiere **19**, 341 (1918). — [23] *Schückry:* Z. Neur. u. Psychiatr. **86**, 486 (1923). — [24] *Schwalbe:* Die Morphologie der Mißbildungen. Bd. 2, S. 314. Jena: Gustav Fischer 1906. — [25] *Sonnenburg:* Dtsch. Z. Chir. **5**, 99 (1875). — [26] *Stahnke:* Beitr. klin. Chir. **134**, 573 (1925). — [27] *Studenki:* Inaug.-Diss. Berlin 1834. — [28] *Thellung:* Dtsch. Z. Chir. **78**, 231 (1905).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. W. Huecк).

Zur Morphologie der epithelialen Tumoren, insbesondere der Basaliome *.

Von

Werner Hueck.

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1946.)

Einleitung.

Bei der umfangreichen Forschung auf dem Gebiet der Anatomie und Physiologie der Geschwülste muß man es als auffällig empfinden, daß man immer noch kein gemeinsames Einteilungsprinzip für die Geschwulstformen gefunden hat. Das zeigt jede Schilderung von Gewächsen eines bestimmten Organs in jedem größeren Lehr- und Handbuch. Gewiß bemühen sich die meisten Darstellungen, wenigstens die beiden großen Untergruppen der klinisch gut- und bösartigen Gewächse zu trennen, und jene als reif, homoiotyp, diese als unreif, heterotyp zu erfassen. Doch weist die Aufstellung einer Zwischenform, der paratypischen Gewächse (zu denen z. B. die Basaliome gerechnet werden), auf die Unsicherheit dieser Einteilung hin. Aber jede weitere Einteilung ist dann ein buntes Gemisch teils rein deskriptiver makroskopischer (z. B. uni- oder multilokuläre Kystome) oder mikroskopischer (z. B. Zylinderepithel- oder Plattenepithelcarcinom), teils histogenetischer (z. B. vom Oberflächenepithel oder vom Drüsenepithel abgeleitet), teils funktioneller (z. B. Arrhenoblastome zur Vermännlichung führend) Gesichtspunkte.

Die unlösbare Aufgabe. Der grundsätzliche Fehler ist klar: trotz aller Mühe sind die gewonnenen deskriptiven, funktionellen und histogenetischen Erkenntnisse nicht hinreichend, um ein durchgängig verwendbares Einteilungsprinzip zu ermöglichen.

Für jeden Kundigen ist sicher, daß das namentlich auf histogenetischem und funktionellem Gebiet in absehbarer Zeit auch nicht gelingen wird. Trotzdem erscheinen gerade diese Gebiete als die wissenschaftlich

* Herrn Prof. Robert Rössle zum 70. Geburtstag gewidmet.

Entwurf zu der Arbeit: Über das Mesenchym IV. Teil: Das Mesenchym in den epithelialen Tumoren. (Siehe W. Hueck: Über das Mesenchym. I. Teil in Beitr. path. Anat. **66** (1920); II. Teil in Beitr. path. Anat. **83** (1929); III. Teil in Beitr. path. Anat. **103** (1939.)

so bedeutsamen, daß man sie immer wieder — vorzeitig — zur Einteilung benutzt.

Die lösbare Aufgabe. Der Werdegang der Naturwissenschaft sollte aber doch eigentlich den rechten Weg zeigen. Eine Systematik des Pflanzen- und Tierreiches ist möglich geworden, längst bevor die funktionellen und histogenetischen Kenntnisse eine nennenswerte Höhe erreicht hatten. Systematik ist möglich durch genaue Erforschung der Form und durch Vergleich der einzelnen Formen. Die immer wiederkehrende Form bildet den Typus, die selteneren ermöglichen die Unterteilung in Gattung, Art usw. Läßt sich das bei den Geschwülsten nicht durchführen?

Da die für den Arzt wichtigste Frage nach der Gut- und Bösartigkeit eines Gewächses bis heute nur durch den mehr oder weniger leicht gelingenden Vergleich des Gewächses mit einem normalen Organ oder Gewebe — also durch Vergleich bestimmter Typen — beantwortet werden kann, wäre die rein morphologische Aufgabe der Bestimmung des Geschwulsttypus die vordringlichste und nächstliegende Lösung der Einteilungsfrage.

Ihre Schwierigkeit. 1. Sie scheitert an den vielen Wissenslücken, die auch in der Morphologie der Gewächse noch klaffen. Man beschreibt die Bestandteile — Zellen, Fasern usw. — der Geschwulst in Flächenbildern, ohne dadurch Klarheit über den räumlichen Aufbau zu erhalten. Denn dazu müßte zum mindesten Form, Lage und Ordnung des Bindegewebes mit seinen Blutgefäßen und Nerven bekannt sein. Davon sind wir aber noch weit entfernt. Zumal unter dem zunehmenden Einfluß der Cellularpathologie das form- und wachstumbestimmende Element im „Parenchym", d. h. den spezifischen Geschwulstzellen erblickt wurde, das Blutgefäßbindegewebe aber nur als das passive, unwesentliche, nur zur Stütze und höchstens zur Ernährung dienende „Stroma" angesehen wurde.

Das Irrige dieser Anschauung ist für die bindegewebigen Gewächse besonders von G. HERZOG immer wieder betont worden [besonders in Erg. Path., **21** (1925) und Handbuch der speziellen Pathologie und Anatomie Bd. 9, 5. Teil]. Das gleiche habe ich in Beitr. path. Anat., **103** für alle mesenchymale Tumoren darzulegen versucht; ESSBACH hat es in Erg. Path., **36** 1943 für die Meningeome getan. Es kann für den Kundigen nicht zweifelhaft sein, daß die auch heute noch herrschende, rein celluläre Betrachtung des Feinbaues der Geschwulst aber viel Schuld an der mangelnden Einsicht in die Bedeutung des Bindegewebes für *jede* Geschwulstform trägt.

Nur durch Gewinn exakt beweisbarer Vorstellungen über den *räumlichen* Feinbau der Geschwulst läßt sich aber die Verbindung mit der grob sinnlich erfaßbaren Form der Geschwulst finden und damit das ersehnte Ziel: Klarheit über die wirkliche Gestalt des Gewächses, erreichen.

2. Die Trennung von gut- und bösartigen Gewächsen entspringt einer ärztlichen Forderung und ist didaktisch eindrucksvoll. Aber es gibt doch in Wirklichkeit zwischen der Gutartigkeit einer kleinen im Wachstum völlig stillstehenden Hautwarze oder eines Knochenauswuchses („Exostose") usw. und der Bösartigkeit eines den Geschwulstträger in einigen Monaten zugrunde richtenden Hautkrebses oder Knochensarkoms eine Fülle von Übergängen.

Vom einfachen „Schönheitsfehler" bis zum tödlichen Gewächs kommen alle Grade der Bösartigkeit vor. Dieser Erscheinung wird eine Einteilung in reife homoiotypische und unreife hetero- oder atypische Gewächse nicht gerecht. Man spricht daher auch schon von „halbreifen", paratypischen. Aber auch das genügt noch nicht. Es gilt, auch eine wachsende, aber immer gutartig bleibende Geschwulst von einer vorübergehend stillstehenden, aber doch schließlich bösartigen zu unterscheiden.

Die Meinungen auch erfahrener Forscher über den Grad der Bösartigkeit mancher Gewächse gehen außerdem weit auseinander: Die als „Scirrhus" bezeichnete Carcinomform wird z. B. vielfach als nicht so bösartig wie das Medullarcarcinom angesprochen, während andere das genaue Gegenteil behaupten.

Auch scheint die Gleichung: „je differenzierter um so gutartiger" für die Carcinome keine Gültigkeit zu haben, denn allgemein hält man z. B. das Basalzellencarcinom für weniger hochdifferenziert als das verhornende Plattenepithelcarcinom und ist doch von der größeren Bösartigkeit der letzteren Form überzeugt.

Es wird im nachfolgenden zu zeigen sein, daß ein Teil der genannten Schwierigkeiten durch eine Vertiefung der Geschwulstmorphologie insbesondere durch eine stärkere Berücksichtigung des Gefäßbindegewebes behoben werden kann.

Ein anderer Teil der Schwierigkeit wird allerdings noch längere Zeit ungelöst bleiben, da die beweisbaren Erkenntnisse über das Schicksal der betreffenden Geschwulstträger noch fehlen. Denn das, was der einzelne Forscher seine „Erfahrung" nennt, beruht allzu sehr auf seinem Vermögen, einen ihm zur Beurteilung vorliegenden Geschwulstschnitt mit anderen ihm bekannten Bildern zu vergleichen. Er wird dann das in der Form Gleiche oder Ähnliche auch in seiner Wuchsart gleich und ähnlich beurteilen und danach die Gefahr für den Geschwulstträger beurteilen.

Aber zur Beweisbarkeit dieses Urteils würde gehören, daß er den tatsächlichen Krankheitsverlauf und besonders die Lebensdauer des früher von ihm beurteilten Geschwulstträgers genau kennt und angeben kann. Wie oft ist das bei den von ihm beurteilten Untersuchungen jedoch der Fall, da in den meisten Fällen sich der beurteilte Kranke längst seinen Nachforschungsmöglichkeiten entzogen hat? Allzu leicht wächst dann naturgemäß die Sicherheit des Urteils beim einzelnen Forscher einfach gefühlsmäßig mit der Zahl der Fälle, ohne daß auch der Grad der Richtigkeit damit gleichen Schritt zu halten braucht.

Eine sehr sorgfältige, sich über Jahrzehnte erstreckende Nachprüfung der Beurteilungen wäre also erforderlich. Eine Aufgabe, die unendliche Mühe erfordert bei scheinbar geringem Lohn und ohne die doch ein wirklicher Fortschritt nicht zu erwarten ist.

Grundsätzliches zur Morphologie der epithelialen Tumoren.

A. Allgemeines.

1. Alle Gesichtspunkte, die mit der morphologischen Methode allein nicht zu beweisbaren Ergebnissen führen können, müssen für die nachfolgenden Erörterungen ausscheiden. Es sind dies

a) die histogenetischen: unter epithelial ist also nicht die Abstammung vom Epithel, sondern nur die epitheliale Lagerung zu verstehen, d. h. des geschlossenen, höchstens durch capillare Spalträume getrennten Zellverbandes;

b) die organisatorischen: hierunter ist zunächst die Frage nach dem formbestimmenden Gewebe oder Zellverband zu verstehen. Vielfach wird — sicherlich mit guten Gründen — bei den fibroepithelialen Formen dem Epithel die formbestimmende Rolle zugewiesen und ihm ein organisatorischer Einfluß auf das Bindegewebe eingeräumt. insofern es nicht nur die Menge, sondern auch die Art dieses Gewebes (z. B. „Mischtumoren" der Speicheldrüsen) bestimmen soll. Die Morphologie als Gestaltlehre hat die epithelialen und bindegewebigen Anteile einer Gestalt nicht zu *werten*, sondern nach Menge, Art und Lage zu *beschreiben*.

c) Deshalb ist insbesondere die Scheidung von Parenchym und Stroma in einer fibroepithelialen Geschwulst verwerflich, wenn nur das Parenchym als der eigentliche aktive, Form und Wachstum bestimmende Anteil — das Stroma dagegen nur als der passive zum Wachstum mitgezwungene, in die Gestalt sekundär einbezogene Teil betrachtet wird. Für den Aufbau und für das Verständnis einer Gestalt sind alle Teile zunächst *gleich wichtig*.

2. Dagegen ist es die Aufgabe der Morphologie, den Typus der Gewächse festzulegen, d. h. durch Vergleich der einzelnen Geschwulstformen das Immer-Wiederkehrende als typisch aufzufinden, das nur Vereinzelt-zu-Findende als Spielart zu erfassen.

Mit dieser Methode des Typisierens und Vergleichens muß dann auch das für die betreffende Geschwulst vergleichbare regelrechte Körpergewebe aufgefunden oder der Vergleich mit einem bestimmten Entwicklungsstadium eines Gewebes ermöglicht werden. Will man aber das Auffinden des Typus oder des Bauplans der Geschwulst nicht zum Selbstzweck der Forschung machen (was mit einer „ästhetischen Bewunderung" des „Urbildes" enden würde), sondern sie für die ärztliche Tätigkeit nutzbar machen, so muß die Feststellung des Geschwulsttypus einen Schluß auf das voraussichtliche Wachstum (ob gut- oder bösartig)

ermöglichen. Dafür wird bekanntlich die Höhe der Differenzierung, der Grad der Geschwulstreife als maßgeblich betrachtet. Es ist aber nötig, die Bezeichnungen „typisch, ausdifferenziert, reif" und ihre Gegensätze genau zu bestimmen. Sind sie gleichbedeutend — und kann ihnen ein klarer, in jedem Fall eindeutiger Inhalt gegeben werden?

Es dürfte Einigkeit darüber bestehen, daß die Bezeichnungen: (homoio-)typisch, para- und a-(hetero-)typisch sich auf den Grad der Ähnlichkeit oder Abweichung der Geschwulstform von dem Bau des entsprechenden, ausgewachsenen Körpergewebes beziehen. Aber es wäre gut, „typisch" nicht als gleichbedeutend mit „reif" oder als gleichwertig mit „ausdifferenziert" anzusehen. Es kann so sein, muß es aber nicht.

Was reif ist, dürfte mit seinem Wachstum zu Ende gekommen sein, braucht es aber nicht mit seiner Ausgestaltung, seiner Differenzierung. Diese ist abhängig von den Entwicklungsmöglichkeiten, den Potenzen, die in seinen Gliedern stecken. Erst deren gesamte Entfaltung bedeutet das Ende der Differenzierung. Das erreicht nicht jedes „reife" Gewebe.

Die Schwierigkeit steckt bekanntlich darin, daß die gegebene Form nicht ohne weiteres den Schluß auf die in ihr liegenden Entfaltungsmöglichkeiten gestattet. Denn das Urteil hierüber muß zwischen der Beurteilung einer Gestalt als Ganzem und der ihrer einzelnen Glieder unterscheiden: Zum Beispiel ist das verhornte Plattenepithel der Hautoberfläche als Ganzes zwar reif und ausgewachsen, die Basalzellen können aber noch zu Riffel- und Hornzellen werden, haben also noch weitere Potenzen in sich, sind noch nicht ausdifferenziert.

Es wäre also vor Abgabe der Urteile „typisch, reif, ausdifferenziert" gut, wenn zunächst klargestellt würde, wieweit sich das Urteil auf das Ganze der Geschwulstform und wieweit es sich auf seine einzelnen Bestandteile erstreckt. Deshalb soll im nachfolgenden mit der Bezeichnung

typisch-atypisch der Grad der Vergleichbarkeit des Ganzen mit dem Regelrechten,

differenziert-undifferenziert der Grad der Ausgestaltung seiner einzelnen Teile im Vergleich zu dem erfahrungsgemäß Möglichen,

reif-unreif der Grad des in Wirklichkeit vom Ganzen Erreichten gemeint sein.

B. Besonderes.

1. Die gutartigen, fibroepithelialen Tumoren.

Um den Typus der fibroepithelialen Tumoren zu kennzeichnen, muß von der normalen feingeweblichen Gestaltung der äußeren und inneren Oberflächen unseres Körpers ausgegangen werden.

Diese Flächen werden zunächst durch ein Epithel gebildet, worunter man eine ganz oder vorwiegend aus Zellen bestehende Fläche versteht.

Nur in diesem einfachen Sinne einer deckenden Zellschicht soll die Bezeichnung „Epithel" im folgenden beibehalten werden — unbeschadet der mancherlei sprachlichen und sachlichen Bedenken[1].

Von der Gewohnheit, die Epithelien der Binnenflächen des Körpers als Endothelien zu bezeichnen, wird dagegen im folgenden möglichst wenig Gebrauch gemacht werden, denn der Name Epithel wird nur zur Kennzeichnung der *räumlichen Lage* und der *Gestalt* der zelligen Masse (als Deckschicht) dienen, er soll aber nichts über die Leistung oder die entstehungsgeschichtliche Herkunft des Gewebes aussagen.

Der gewebliche Aufbau der Fläche ist nun verschieden, je nachdem, ob es sich um eine Außen- oder um eine Binnenfläche handelt.

Die bindegewebigen Anteile der Außenfläche unseres Körpers sind fast überall nicht glatt, sondern uneben, sei es feinhöckerig oder zottig, und nur das Epithel, das als eine mehrschichtige, dicke Zellage diese bindegewebigen Höckerchen bedeckt, stellt die glatte Oberfläche wieder her. Die durch diese Anordnung gegebene eigenartige Gestalt der epithelialen Deckschicht und ihrer bindegewebigen Unterlage ist in Abb. 1 schematisch wiedergegeben. Besonders kennzeichnend für die Gestalt dieser äußeren Oberflächen unseres Körpers ist auch die Ordnung der Blutgefäße, wie sie eben aus den Abb. 1 u. 2 hervorgeht. Das Bezeichnende besteht in der Durchblutung der bindegewebigen Warzen oder Zotten („Papillen") mit Capillaren, die *schlingenförmig* von den tiefergelegenen Gefäßnetzen senkrecht nach oben zur epithelialen Decke aufsteigen. Die Lage der Capillaren zum Epithel kann die in Abb. 9 wiedergegebene Verschiedenheit aufweisen, entspricht aber zumeist der in Abb. 9a gekennzeichneten.

Wesentlich verschieden ist der Aufbau der Binnenflächen unseres Körpers. Für die Zwecke der nachfolgenden Betrachtungen muß allerdings die Bezeichnung „Binnenfläche" oder „innere Oberfläche" noch der Einschränkung unterworfen werden, daß für sie ausschließlich auf die *Drüsen* und *Gefäße* als Beispiel verwieden wird, während die Schleimhäute zu den Außenflächen gerechnet, die Auskleidungen der großen Körperhöhlen und Gelenke aber nicht eingehender berücksichtigt werden.

Diese Binnenflächen begrenzen zumeist glatte, enge, röhrenförmige Kanäle („Drüsenausführungsgänge"), Schläuche („Tubuli") oder Bläschen („Alveoli"). Ihre zellige Deckschicht ist meist nur zwei-, vielfach nur einschichtig, die bindegewebige Grundlage glatt, die Gefäßanordnung netzartig (s. Abb. 1 u. 3).

Legt man diese Ausgestaltung der regelrechten Oberflächen als Typus zugrunde, so ergibt sich leicht, daß dafür nicht in einseitiger Weise nur die zellige Deckschicht als das formale Prinzip anerkannt werden

[1] Siehe Einzelheiten in Beitr. path. Anat. **103** (1939).

kann, denn es ist doch klar, daß *für diese Gestalt das die Deckschicht tragende und ernährende Bindegewebe ebenso bedeutungsvoll ist. Das muß dann in gleicher Weise auch für die hierhergehörigen Geschwulsttypen gelten.* Selbstverständlich kann das Mengenverhältnis der zelligen Deckschicht zum Bindegewebe in ihnen sehr wechseln und braucht keineswegs immer dem regelrechten Verhältnis der Abb. 1 zu entsprechen. Für die nachfolgenden Betrachtungen spielt aber das rein Mengenmäßige keine bedeutsame Rolle und bedarf daher keiner weiteren Beschreibung an dieser Stelle. Hier soll nur der Nachweis versucht werden, daß in jedem hierhergehörigen Geschwulsttypus die Beziehung der Deckschicht zum Gefäßbindegewebe grundlegend wichtig ist und die richtige Erkenntnis und Bestimmung der Gut- und Bösartigkeit gerade davon abhängt, ob das Bindegewebe seiner ganzen Gestalt nach mit der Deckschicht zusammen neu gebildet ist — wie es im gutartigen Tumor immer der Fall ist, der daher stets die Bezeichnung „fibroepithelial" verdient —, oder ob nur der epitheliale Anteil selbständig wächst, wie im bösartigen Tumor. Mit anderen Worten: das Ziel dieser Ausführungen ist der Nachweis, *daß in jedem gutartigen Tumor das „Parenchym" fibroepithelialer Natur, im bösartigen dagegen nur epithelialer Natur ist.*

Zunächst ist zur Gewinnung der richtigen Anschauung festzulegen, daß es gewächsartige Überschußbildungen — sog. „Hyperplasien" s. Abb. 1 u. 3 — und echte Gewächse an der Oberfläche und Binnenfläche unseres Körpers gibt, die den Typen der Abb. 4 u. 5 entsprechen, sog. Papillome, Polypen und Adenome. Alle Bildungen, die auf diese Typen gestaltlich zurückgeführt werden können, sind gutartig.

2. *Die Basaliome.*

Allgemeine Kennzeichen. Während die eben beschriebenen Geschwulstformen der Papillome, Polypen und Adenome als Kennzeichen ihrer *Reife* — und in Übereinstimmung damit ihrer Gutartigkeit — die fast gleiche Beziehung von Bindegewebe und zelliger Deckschicht und damit die fast gleiche Anordnung ihrer Capillaren wie an den normalen Oberflächen aufweisen, verhält es sich damit bei einem großen Teil praktisch sehr bedeutsamer Geschwülste namentlich an den Außenflächen unseres Körpers scheinbar ganz anders.

Es sei zunächst als Beispiel auf die äußere Haut verwiesen: Im Unterschied zu Abb. 4, der etwa die *juvenile Warze*, der gewöhnliche Schleimhautpolyp, das Blasenpapillom usw. entspricht, gleicht dem Typus der Abb. 6 etwa die *Verruca senilis.* Das Kennzeichnende ist jetzt das Vorherrschen des Epithels, das nicht mehr als Deckschicht einer bindegewebigen, warzenartigen Unterlage *auf*liegt, sondern breit *im* Bindegewebe selbst liegt, als sei es gleichsam „in die Tiefe gewachsen", eine Deutung, die allerdings die Bezeichnung Carcinom allzu nahe legen könnte.

Von einer solchen Verruca senilis scheinen sich bei einer ersten Betrachtung die Bildungen der Abb. 10—12 deutlich zu unterscheiden. Zwar ist auch ihnen die Lagerung der epithelialen Zellhaufen und Stränge im bindegewebigen Corium (daher der frühere Ausdruck „Coriumcarcinom") gemeinsam, aber während diese Haufen in der Abb. 6 deutlich die regelrechte Schichtung der Oberhaut (von Basal- über Stachel- zu Hornzellen mit der Bildung von Hornperlen (Abb. 18 rechts) erkennen lassen würden, würde sie in den Bildungen der Abb. 10—12 oftmals gänzlich fehlen. Nur eine Schicht von Basalzellen hebt sich am Rand gegen das Bindegewebe ab (Abb. 18 links); eine weitere Schichtung der Zellen scheint dann aber zu fehlen; auch erscheint die „raupen"- und „kolben"artige Form der Zellhaufen der Abb. 10, 12 von den plumpen Zapfen der Abb. 6 wesentlich verschieden. Doch wird die genauere Betrachtung zahlreicher, hierhergehöriger Einzelfälle bald davon überzeugen, daß alle diese Gewächse, die zwischen den beiden Extremen der Abb. 16 und der Abb. 6 liegen, im Einzelfall zahlreiche Übergänge erkennen lassen (s. Abb. 12, 14) und auch sonst vieles Gemeinsame haben. Dies besteht neben ihrer *Lagerung unter der normalen Epitheldecke* („endophytisches" Wachstum im Gegensatz zu den „exophytischen" des Typus der Abb. 4) in ihrer *innigen Beziehung zum Bindegewebe* — das sich bei sorgfältiger Untersuchung als ebenso neugebildet erweist wie ihr epithelialer Anteil — und in dem *scheinbaren Mangel an höherer Differenzierung* in den epithelialen Anteilen. Vernachlässigt man allerdings die innigen Beziehungen dieses epithelialen zum bindegewebigen Anteil der Geschwulst, so wird die Diagnose eines „Carcinoms" bei den Abb. 10—17 so nahe liegen wie bei der Abb. 6. So wird es zunächst verständlich, daß die ganze Gruppe (Abb. 10—17 u. Abb. 6) von KROMPECHER anfangs als „Basalzellencarcinom" bezeichnet wurde und sich unter diesen Namen zunächst rasch eingebürgert hat, weil in ihnen scheinbar nur das Epithel das formbestimmende Parenchym bildet.

Die Arbeiten KROMPECHERS, die in den Jahren 1900—1913 erschienen, sind in der Z. Krebsf. **19** (1939) zusammengefaßt. Sie zeigen, daß die Geschwulstgruppe in allen epithelhaltigen Teilen des menschlichen Körpers eine sehr bedeutsame Rolle spielt. Allerdings hat KROMPECHER selbst noch den Namen „Basalzellencarcinom" in die umfassendere Bezeichnung der „Basalzellengeschwülste" oder „Basaliome" abgewandelt.

Gegen beide Namen: „Basalzellencarcinom" und „Basaliom" sind aber immer wieder erhebliche Bedenken geäußert worden.

Die Gründe für diese Bedenken sind folgende:

1. Da heute mit einem Geschwulstnamen fast unwillkürlich bestimmte histogenetische Vorstellungen verbunden werden, müßte man unter „Basaliom" die von den Basalzellen des Epithels *abstammenden* Geschwülste verstehen. Das läßt sich aber für die „Basaliome" so gut und so schlecht beweisen, wie für fast alle anderen epithelialen Geschwülste — ermöglicht aber vor allem auch keine Grenzziehung zu den Stachel- und Hornzellengeschwülsten, da diese auch von den Basal-

zellen abstammen. Nimmt man — wozu KROMPECHER zweifellos neigte [1] — die Basalzellen als die indifferenten Zellen aller Epithelschichten an, aus denen letzten Endes die Epithelien aller Deck- und Drüsenschichten entstehen müssen, so ist überhaupt nicht einzusehen, weshalb man jene besondere Geschwulstgruppe mit dem Namen „Basalzellengeschwulst" belegen soll.

2. Aber auch abgesehen von der Histogenese ist eine Trennung in „basocelluläre" und „spinocelluläre" Typen nur nach Aussehen und Lagerung der Zellen nicht durchführbar, weil sie nur richtig wäre, wenn jene *nur* aus „Basalzellen", diese *stets* aus „Basal"- *und* „Stachel"zellen beständen. Das kann zwar im Einzelfall so sein, muß es aber nicht. Im Gegenteil sind gerade in vielen „Basaliomen" neben Zellhaufen und -strängen, die sich nur aus Basalzellen zusammensetzen (etwa der Abb. 18 links) auch solche zu finden, die die Übergänge der Abb. 18 rechts zu „Stachel"- oder der Abb. 19 zu Drüsenzellen zeigen.

3. Gegenüber den verhornten Plattenepithel- und den hohlen Drüsenkrebsen zeigen die aus Basalzellen bestehenden Carcinome angeblich eine *geringere Gliederung*, sind also „*weniger* hochdifferenziert". Das sollte eigentlich — wenn man den Grad der „Bösartigkeit" nach der Höhe der Differenzierung mißt — für eine besonders *große* Bösartigkeit sprechen. Anerkanntermaßen sind aber viele „Basaliome" wesentlich gutartiger als die genannten angeblich „hochdifferenzierten" Plattenepithel- und Drüsenkrebse. Während viele immer noch — wie es auch KROMPECHER anfangs tat — alle hierhergehörigen Geschwülste „Basalzellenkrebse" nennen, machen manche Forscher heute schon — wie das KROMPECHER in seinen späteren Arbeiten auch tut — eine Trennung von gutartigen Basaliomen und bösartigen Basalzellenkrebsen, ohne daß der Versuch einer beweisbaren morphologischen Kennzeichnung dieser Trennung klar geglückt wäre. Trotzdem ist sie unbedingt nötig, da mit der Ausdehnung der Bezeichnung „Basalzellenkrebs" auch auf die sicher gutartigen Fälle eine heillose Verwirrung angerichtet wird.

Trotz aller Bedenken gegen den Namen haben aber zahlreiche Forscher in den letzten Jahrzehnten die weite Verbreitung der „Basaliome" im menschlichen Körper nachgewiesen.

Einer Aufstellung bei FEYRTER [2] sei z. B. entnommen, daß dieser Typus etwa folgende Formen umgreift:

Die Basaliome der Haut, der Schleimhäute (Magen, Darm, Bronchien) des Uterus, der Ovarien; die Carcinoide des Darmes, der Gallenblase, der Bronchien; die Basalzelladenome des Pankreas; bestimmte solide Adenome der Nebenniere, der Schilddrüse (LANGHANS' „wuchernde Struma"), des Hypophysenganges und der Hypophyse; die Adamantinome und Mischgeschwülste der Speicheldrüsen.

Da die nachfolgenden Erörterungen ergeben werden, daß sich diese Formentafel noch vergrößern muß, so wird eine genaue Kennzeichnung der Merkmale erforderlich, durch die dieser Geschwulsttypus von anderen unterscheidbar ist. Das soll in Umrissen zunächst wie folgt versucht werden:

1. Lage und Aufbau des epithelialen Anteils:

a) Stets liegt dieser *unter* der Deckschicht der Oberfläche (s. Abb. 6 und 10—17) — also im Corium der Haut, Submucosa der Schleimhäute usw.

[1] KROMPECHER: Z. Krebsf. **19**, 2 (1939).

[2] FEYRTER: Beitr. klin. Chir. **170** (1939). — Erg. Path. **29** (1934).

Dadurch ändert sich auch der Feinbau dessen, was für das bloße Auge sich als Polyp oder Warze der Oberfläche darstellt (auch die als „tomaten"-artig beschriebenen multiplen Epitheliome der Kopfhaut, des Gesichtes, Rumpfes und der Extremitäten, gehören hierher[1]. Ebenso erklärt sich der vielgebrauchte Unterschied zwischen Verruca vulgaris = papilläres Fibroepitheliom (Abb. 4) und Verruca senilis = Basaliom (Abb. 6).

Will man aus dieser Lage auf ein bestimmtes Wachstum schließen, so handelt es sich bei den gewöhnlichen Warzen um ein exophytisches bei den Basaliomen um ein endophytisches Wachstum.

b) Mit dieser Lage ist zwar oft ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Deckschicht der Oberfläche oder dem Drüsengang (s. Abb. 6 und 7) verbunden, oft wird er aber auch vermißt (s. Abb. 10—17), so daß eine *ektopische Lagerung* des epithelialen Anteils möglich ist (man beachte die Gefahr, diese Lagerung in ein carciomatöses Wachstum umzudeuten!).

Auch verdrängt nicht selten der epitheliale Anteil der Basaliome die normale Deckschicht, breitet sich also seinerseits als Decke an der Oberfläche aus und neigt dann besonders leicht zu Ulcerationen („Ulcus rodens").

c) Besonders kennzeichnend für den Basaliomtypus ist aber vor allem die *Vielgestaltigkeit* im Aufbau des epithelialen Anteils[2]. Man kann im einzelnen unterscheiden: wenn man die Formen der epithelialen Zellhaufen als ganzes nimmt (in den Zeichnungen Abb. 10—17 einfach durch Darstellung als dunkle Schatten — also ohne Gliederung der einzelnen Zellen — wiedergegeben): ein Schwanken zwischen den als acinös-alveolär (Abb. 10) und als tubulär-gyriform (Abb. 12) bezeichneten Gegensätzen (jene vielleicht als „kolben"- oder „geweih"artige, diese als „stränge"-, „bänder"artige Formen beschrieben).

Beide können aber noch weitere Besonderheiten dadurch zeigen, daß sich die alveolär-acinöse Form zu einer spongioiden (s. Abb. 11) oder cribrösen (Abb. 14) („elchschaufel"-, „spitzentuch"artigen), die tubuläre zu einer „schlauch"- oder „röhren"artigen ausbildet, so daß nun einerseits eine gewisse Ähnlichkeit mit Drüsen (s. Abb. 16) entsteht, besonders dann, wenn sich (durch Zellverflüssigung) im Inneren der epithelialen Zellmassen Lichtungen, oder hyaline Abscheidungen im Inneren oder an den Basalmembranen (s. Abb. 15) bilden oder wirkliche Schleimbildung eintritt (s. Abb. 15).

Während diese Erscheinungen naturgemäß sehr wesentlich von Form und Lagerung der einzelnen epithelialen Zellen abhängen, muß

[1] Siehe FRIEBOES: Histopathologie der gutartigen Hautepitheliome. Berlin: S. Karger 1912.

[2] HAMPERL hat das bereits in einem trefflichen Schema, das in Virchows Arch. **300**, 67 (1937) wiedergegeben ist, hervorgehoben.

noch eine weitere Eigentümlichkeit der Gesamtform erwähnt werden: Die Neigung der Zellstränge und -haufen, den Zusammenhang untereinander zu wahren, also ein *Netzwerk* zu bilden (Abb. 10, 16). Doch macht sich zuweilen auch eine völlige Trennung in einzelne Gruppen und Haufen und dadurch in das „schwamm"artige der Abb. 11 (s. die sog. „Carcinoide"), ja sogar eine Aufteilung bis zu Einzelzellen (das „Dissoziierte" der Abb. 16 und Abb. 17, „Mischtumoren") bemerkbar.

d) Die Neigung zur *Vielgestaltigkeit* ist aber vor allem auch den einzelnen Zellen der epithelialen Anteile eigen. Dies wird durch die Abb. 18 bis 20 erläutert: bald sind diese Anteile nur ein regelloses Mosaik rundlicher oder ovaler Zellen (Abb. 18), bald zeigt sich wenigstens an der Bindegewebsgrenze eine deutliche Lage basaler kubischer bis zylindrischer Zellen (Abb. 18 links), bald sieht man im Inneren eine konzentrische, zwiebelschalenartige Schichtung, die bis zur Verhornung fortschreiten kann (Abb. 18 rechts); bald stellen sich die Zellen hier rosettenartig oder zeigen drüsenartige Lichtungen, sei es durch das Auftreten vielgestaltiger Hohlräume zwischen den Zellen (entstanden durch Erweiterung der capillaren Spalträume, s. Abb. 19 und 20), sei es durch Bildung gleichmäßiger runder Schläuche mit radiärer Lagerung der auskleidenden Zellen (Abb. 20). Auch Schleimbildung in diesen Drüsenzellen ist möglich (Abb. 15).

Aber auch in den Fällen, wo die Verhornung stellenweise durch eine Schichtung in basale, Stachel- und Hornzellen erfolgt — also dem verhornenden Plattenepithel weitgehend ähnlich wird —, oder sich die Drüsenbildung durch regelrechte röhrenförmige Lichtungen mit radiären Zellagen bemerkbar macht, immer werden diese Erscheinungen auf bestimmte *Teilgebiete* einer *Einzel*geschwulst beschränkt bleiben, nie sind sie so *durchgehend* im Einzeltumor zu finden, wie bei einem exophytischen Fibroepitheliom oder Adenom.

Die bisher am epithelialen Anteil beschriebenen Erscheinungen der Polymorphie rechtfertigen den Schluß, daß die *Pluripotenz* der *epithelialen Zellen* eine der *wichtigsten Eigenarten dieser Geschwulstgruppe* sein muß, daß aber eine allen Teilen *gemeinsame völlige Ausdifferenzierung* fast nie erreicht wird.

2. Fast ebenso bedeutsam wie diese Pluripotenz des epithelialen Anteils ist die Beschaffenheit des *mesenchymalen Anteils:*

a) Die tatsächlichen Verhältnisse dieses Anteils werden durch die Abb. 21 erläutert; es handelt sich entweder um ein stark von Wanderzellen durchsetztes retikuläres Bindegewebe, das alle Anzeichen des „Granulationsgewebes" erkennen läßt (Abb. 21 a), oder um ein sehr zellreiches, sehr feinfaseriges, aber doch schon geordnetes (Abb. 21b) — oder um ein typisches zellarmes, faserreiches, geordnetes Bindegewebe, (Abb. 21 c).

Wenn auch die erstere Erscheinung (Granulationsgewebe) meist eine Folge oberflächlicher Ulceration des Tumors sein wird, so ist doch auch an dem *mesenchymalen Anteil* eine gewisse *Polymorphie und Pluripotenz* unverkennbar. Diese ist am deutlichsten bei den sog. „Mischtumoren", wo neben faserigem auch schleimiges, knorpeliges oder gar knöchernes Bindegewebe zu beobachten ist. Immer ist es neugebildetes Gewebe, das sich deutlich vom ortseigenen durch Aussehen, Faserverlauf unterscheidet (daher ist in den Abb. 10—17 dieses Bindegewebe durch dichtere Strichelung von dem normalen, alten Bindegewebe mit seinen breiteren strafferen Bündeln unterschieden.

Aber noch wichtiger dürfte die Tatsache sein, daß der *mesenchymale Anteil* immer eine *sehr innige Beziehung zum epithelialen* erkennen läßt. In dieser Beziehung entspricht er stets viel mehr dem Verhalten in den typischen Warzen, Polypen und Adenomen, als dem in den Carcinomen, in denen das vorhandene Bindegewebe des Geschwulstortes einfach überdehnt, zerrissen und schließlich zertrümmert wird (Abb. 8), also keinesfalls irgendeinen bedeutsamen Anteil am Aufbau der Gestalt des Tumors hat.

In den Geschwülsten vom Basaliomtypus sieht man dagegen immer eine innige Beziehung der beiden geweblichen Anteile. Schon die Form des epithelialen Teils kann nur durch gleichzeitige Anteilnahme des mesenchymalen verstanden werden; die Zerlegung der großen epithelialen Haufen erfolgt stets unter Eindringen des Mesenchyms (Abb. 9b), dabei lassen sich im Fall des kernreichen Mesenchyms (Abb. 21a) deutliche Zellverbindungen in den Grenzgebieten im Fall des kernärmeren der Abb. 21b und 21c auch deutliche Basalmembranen mit geeigneten Methoden nachweisen.

c) Diese organische Zugehörigkeit des bindegewebigen zu dem epithelialen Anteil wird am klarsten bewiesen durch die Ausgestaltung der *Blutgefäße*. Größere Arterien und Venen findet man freilich selten, höchstens im Stil größerer Warzen, Polypen oder Knoten; etwas häufiger sieht man Arteriolen und Venulen, immer aber reichlich Capillaren. Ihre Lagebeziehung zum Epithel geht aus den Abb. 6 und 7 hervor. Es wäre naheliegend, hier einen Wachstumsvorgang oder gar Ausreifung ablesen zu wollen. Doch stimmt das nicht für alle Fälle.

Wichtig erscheint die räumliche Ordnung der Capillaren. Immer handelt es sich um eine netzartige, entspricht also der Capillarordnung im Drüsentypus. In der Regel verläuft die Hauptrichtung des Netzes gleichlaufend mit der Grundfläche der epitheloiden Zellhaufen. Erscheint sie senkrecht dazu, so als ob sie „einwüchsen", so liegt eine intracanaliculäre Papillenbildung vor. Jedenfalls hat man den Eindruck, daß die Capillaren mit dem gesamten mesenchymalen Anteil neugebildet sind und mit dem epithelialen Anteil zusammen geordnet

werden. Es ist also ein gemeinsames Gefüge, eine Harmonie, wie bei allen fibroepithelialen Tumoren, keine Dissoziation wie bei den Carcinomen.

d) Noch bedeutungsvoller dürfte die Beziehung zum *nervalen* Anteil sein, der seiner vorwiegenden Lage nach bei der Beschreibung des Mesenchyms nicht vergessen werden sollte.

Masson und Feyrter haben immer auf ihn hingewiesen. Mangels zureichender Methodik fehlt es an genügender Erfahrung, um ihn hier näher auszuführen. Doch muß dieser Punkt als eine der wichtigsten Zukunftsaufgaben auf diesem Gebiet angesprochen werden.

Während im vorstehenden die feingeweblichen Eigenarten des Basaliomtypus geschildert worden sind, sei in Kürze noch eine auffällige, leicht erkennbare Eigentümlichkeit erwähnt: die Neigung, gleichzeitig *an mehreren Stellen* der befallenen Körperflächen in Erscheinung zu treten. Bekannt ist dies von den Gewächsen der Haut, insbesondere der Kopf- und Gesichtshaut. Aber auch an den Binnenflächen kann man diese Neigung zur Multiplizität immer wieder beobachten.

Ein klassisches Beispiel bietet der von Frieboes eingehend beschriebene Fall (s. S. 5 unten) einer 72jährigen Frau, deren Kopf und Gesicht mit einer Unzahl kleiner und großer Geschwulstknoten bedeckt war, unter denen Frieboes mindestens sieben verschiedene histologische Typen beschreibt, die aber im Licht der vorstehenden Ausführungen alle zu den „Basaliomen" gerechnet werden müssen.

Auch auf die eigenartige Erscheinung, daß die Basaliome ihre größte Häufigkeit bei Menschen in *höherem Lebensalter* (jenseits der Lebenswende) und beim *männlichen* Geschlecht erreichen, kann hier nur kurz hingewiesen werden.

4. Was endlich die *Berechtigung* anbelangt, alle die geschilderten Formen in ihrer ganzen Vielgestaltigkeit zu einem *einzigen Geschwulsttypus* zu rechnen, und damit eine große Zahl von Gewächsen der Haut, Schleimhäute und innerer Organe zusammenzufassen, so leitet sie sich aus der Tatsache ab, daß häufig in ein und derselben Geschwulst die verschiedensten dieser Formen vereinigt sind. Hat man sich erst diese Anschauung zu eigen gemacht, so wird man z. B. überrascht sein, wie oft sich das Bild des scheinbar so streng von anderen Tumoren zu sondernden „Mischtumors" in vielen „Cylindromen" und „Basaliomen" der Haut wieder findet; oder wie die Geschwulstform der Abb. 13 mit ihren „Hornperlen" an anderen Stellen die Übergänge bis zu den Abb. 12 und 14 und bis zu dem Typus der Abb. 6 erkennen läßt. Von alledem sieht man in einem Papillom nichts.

Normales Vergleichsorgan für den Basaliomtypus. Es fragt sich nun, ob die eben geschilderten fibroepithelialen Tumoren vom Basaliomtypus einen Vergleich mit normalen Körperorganen zulassen.

Augenscheinlich war man hier lange in Verlegenheit oder half sich durch histogenetische Hypothesen, indem man sie von den Basalzellen der Deckschichten ableitete. Dann müßte aber ein atypisches Tiefenwachstum dieser Epithelien, also ein Carcinom vorliegen. Die zunehmende Kritik legte dann die Gedanken einer Ableitung von den Haarbälgen oder Schweißdrüsen der äußeren Haut und — soweit möglich — von entsprechenden Gebilden der Schleimhäute nahe. Aber eindrucksvoll war das alles höchstens für eine bestimmte kleine Gruppe von Geschwülsten, für den gesamten Typus war das gemeinsame Prinzip noch nicht gefunden. Hier brachten erst die Arbeiten von FEYRTER[1] einen bedeutsamen Fortschritt, der den Versuch gemacht hat, den gesamten Typus von den endokrinen Zellen abzuleiten, die nach ihm in allen epithelialen Organen vorkommen sollen. Zu seinen histogenetischen Ausführungen soll hier keine Stellung genommen werden, ebenso wie auch eine Erörterung seiner Behauptung von der endokrinen Funktion der von ihm anschaulich beschriebenen Zellformen und Gewebe hier unterbleiben muß.

Der Betonung der *endokrinen Organe* als mögliches *Vergleichsgewebe* für die Basaliome muß man sich aber anschließen, weil dieser Vergleich der bis heute beste für ein Verständnis der Geschwulstform zu sein scheint. Auch verhilft er am leichtesten zu einer Lösung der Frage weshalb das — angeblich — undifferenzierte Basalzellengewächs gutartiger ist als das — angeblich — höher differenzierte Drüsen- und Plattenepithelcarcinom. Die Ableitung von den — tatsächlich — noch undifferenzierten Basalzellen ist falsch. FEYRTER leitet die Gewächse von besonderen („mehr an der Basis als an der Lichtung gelegenen") Zellen, eben seinen in allen epithelialen Geweben liegenden endokrinen Zellen ab, die zwar selbst noch pluripotent, aber innerhalb des gesamten Deckzellenverbandes schon differenziert sind.

Bedenkt man die Entwicklung der meisten endokrinen Organe aus soliden Epithelsprossen, die von den zelligen Deckschichten der verschiedenen Keimblätter aus in die Tiefe wachsen, sich unter der Oberfläche netzartig verzweigen und von einem ungemein capillarreichen mesenchymalen Gewebe umhüllt werden, so drängt sich der Vergleich mit unserem Geschwulsttypus ohne weiteres auf. Dazu kommt, daß auch die reifen endokrinen Organe die völlige Ausgestaltung der normalen Deck- und Drüsenschichten nur rudimentär erreichen (z. B. die HASSALschen Körper in der Thymus im Vergleich zur Hornschicht der Epidermis, die meist soliden, selten hohlen Zellhaufen der Hypophyse im Vergleich zu den exokrinen Drüsen usw.), so daß die Vielgestaltigkeit der Gliederung in den einzelnen Basaliomen wohl verständlich wird.

[1] FEYRTER: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

Auch die Forderung, nur die Gewächse hierher zu rechnen, die eine innige Beziehung zu einem besonders capillarreichen mesenchymalen Stützgewebe erkennen lassen, gewinnt im Lichte dieser Erkenntnis erst ihre volle Berechtigung.

Da die Betonung der endokrinen Organe als morphologischer Vergleichstypus für die Basaliome sicher zu den üblichen Mißverständnissen führen wird, sei hier nochmals mit allem Nachdruck darauf hingewiesen, daß mit diesem Vergleich hier an dieser Stelle gar nichts über ihre Abstammung von diesen Organen ausgesagt wird, geschweige denn, daß hier etwa gar eine endokrine Funktion für diese Geschwülste in Anspruch genommen wird. Natürlich fordert der Vergleich zu einer Nachprüfung in den genannten Richtungen heraus. Diese muß aber mit anderen Mitteln als denen der anatomischen Methode versucht werden.

Läßt man den Vergleich mit den innersekretorischen Drüsen gelten, so wird auch heute die Namengebung durch ihn ermöglicht, nämlich „Adenoma solidum" — im Gegensatz zum „Adenoma apertum" der exokrinen Drüsen. Es steht vielleicht nicht zu erwarten, daß sich die Bezeichnung „Basaliom" bald verlieren wird, aber man sollte wenigstens hinzufügen „im Sinne eines Adenoma solidum".

Die Gut- oder Bösartigkeit des Basalioms. Das für die ärztliche Praxis wichtige Ergebnis der bisherigen Ausführungen muß darin gesucht werden, daß eine große Gruppe von Geschwulstformen den bedrohlichen Namen des „Carcinoms" verliert, und daß die Kennzeichen geschildert wurden, die es erlauben, das noch Gutartige von dem schon und sicher Bösartigen scharf zu trennen.

Freilich ist für jeden Sachkundigen klar, daß das in der Wirklichkeit nicht immer ganz leicht sein wird. Sieht man in der Heterotopie der Gewebs- und Zellagerung und der Heterotypie der Gewebs- und Zellgestaltung die Kennzeichen des Bösartigen, so wird gelegentlich eine Geschwulst eine sichere Zurechnung zur gut- oder bösartigen Gruppe nicht erlauben.

Das ist für das „Adenoma solidum" um so verständlicher, als in ihm das Epithel schon für gewöhnlich als heterotop anzusprechen ist und auch der Wechsel im Aussehen des Bindegewebes, der epithelialen Zellverbände, ja auch der einzelnen Zellen und Kerne oftmals sehr ausgesprochen ist. Was sich in den schematischen Zeichnungen leicht und scharf trennen läßt, ist in der Wirklichkeit durch zahlreiche Übergänge miteinander verbunden. Wie wäre es sonst auch möglich, daß anfangs viele erfahrene und geschulte Beobachter die Bezeichnung „Carcinom" für die später als gutartig erkannten Formen verwandt hätten?

Freilich wird man die Bezeichnung „gutartig" gerade im Licht der bisherigen Erörterungen einschränken. Denn wenn die gestaltliche Reife ein ungefährer Maßstab für die Art des Wachstums sein soll, so wird man geneigt sein, einem typischen Adenoma solidum nicht die Reife eines gewöhnlichen Adenoms, Papilloms oder Polypen zuzuerkennen.

Wachsen doch diese Formen vorwiegend exophytisch, nach außen über die Oberflächen, jene aber endophytisch, nach innen in das Gewebe, also schon infiltrierend. Auch zeigen die gutartigen, fibroepithelialen Formen eine so weitgehende Ausgestaltung ihrer Deck- oder Drüsenschichten, daß die Ähnlichkeit mit den entsprechenden normalen Geweben ohne weiteres einleuchtet, während in den Basaliomen die Gliederung oft so unbestimmbar und vieldeutig ist, daß das Vergleichsgewebe umstritten bleibt. Dadurch rechtfertigt sich ihre Zurechnung zu der Gruppe „halbreifer" Gewächse, zu der in der Bindegewebsreihe z. B. die Fibro-, Myxo-, Chondrosarkome gehören. Man kann allen diesen Formen zwar noch nicht die volle Gefährlichkeit der reinzelligen Sarkome zusprechen, da die Bedrohung des Lebens durch hämatogene Metastasierung auch nicht gegeben ist, kann ihnen aber auch die örtliche Bösartigkeit durch infiltrierendes Wachstum und Rezidivneigung oft nicht absprechen, ja man wird bei längerer Fortdauer ihres Wachstums schließlich auch mit Metastasierung rechnen müssen.

Das Bedeutungsvolle dieser Erörterung muß darin erblickt werden, daß die alte Bezeichnung „Basalzellencarcinom" für diese Gruppe zwar als falsch erkannt wird, daß aber dadurch die Verpflichtung nicht aufgehoben ist, den Einzelfall nach dem Grad seiner erkennbaren Reife auf seine Gut- oder Bösartigkeit abzuschätzen. Das wird viel Erfahrung fordern und auch beim Erfahrensten nicht immer ohne Fehlurteil abgehen. Aber es konnte den Anschein haben, als gelte die Regel „je unreifer, um so bösartiger" für die epitheliale Geschwulstgruppe weniger als für die bindegewebige. Die „Basaliome" scheinen unreifer als die „Plattenepithelcarcinome" und waren doch weniger bösartig. Die vorstehenden Betrachtungen sollen gezeigt haben, daß sie nicht so unreif sind, als es anfangs schien.

3. Die bösartigen epithelialen Tumoren.

a) Carcinoma simplex. Der Fehler in der Beurteilung des Reifegrades epithelialer Tumoren hat seinen Grund also darin, daß für dieses Urteil das epitheliale „Parenchym", seine Schichtung und Gliederung, sowie die Ausgestaltung seiner Zellen und Kerne als das *allein* Wesentliche betrachtet worden ist, dagegen seine Beziehung zum Bindegewebe allzusehr vernachlässigt wurde. Es sollte gezeigt werden, daß in den Basaliomen diese Beziehung zum Bindegewebe vorhanden ist, daß sie hier noch ebenso formbestimmend ist, wie im Vergleichsgewebe, wenn man hierfür nicht die Ober-, sondern die (drüsige) Binnenfläche des Körpers heranzieht. *Dann bleibt allerdings für das Urteil „Carcinom" die Beziehungslosigkeit zum Bindegewebe das Bestimmende.* Die Form des Tumors ist jetzt *nur* durch das Epithel bedingt, dies ist wahrhaft „das Parenchym". Es hat sich selbständig gemacht, ist unabhängig

von ihm gewachsen, ja es zerstört schließlich dieses Gewebe. So bleibt als Muster dieses Gewächses die Abb. 24 in der das Bindegewebe nur noch wie ein Trümmerhaufen aussieht; das Carcinom simplex. Hier wächst schließlich nur noch „die" Carcinom„zelle".

b) Das „Basalzellencarcinom" Carcinoma solidum oder Adenoma solidum carcinomatosum. Aber bei einer großen Reihe von Carcinomen in allen Organen des Körpers ist die Gestaltung eine wesentlich andere. Vor allem ist in ihnen oft noch eine deutliche Gliederung der einzelnen epithelialen Zellhaufen und eine sehr eigenartige Form dieser Haufen zu erkennen (Abb. 23). Sie erinnert ohne weiteres an die Muster der Abb. 22 und bedarf keiner näheren Beschreibung. Oft sind es schon die deutlichen netzartigen Zusammenhänge der Zellstränge untereinander, die an das bei den Basaliomen Betonte erinnern; dann wieder sind es die wechselnden Anläufe zu drüsenartigen Hohlräumen oder die Neigung zu konzentrischen Schichtungen, sowie umgekehrt die Neigung zum Auseinanderfallen, zur Dissoziation der Haufen, die fast bis zur Einzelzelle gehen kann — s. manche als „Scirrhus" im Magen bezeichnete Gewächse —, die die Erinnerung an den Basaliombau wecken. Fast noch wichtiger als die Neigung zur Polymorphie aber dürften die deutlichen *Beziehungen zum umgebenden Bindegewebe* sein (in Abb. 23 wieder durch andere Strichelung angedeutet). Von einer Unabhängigkeit der epithelialen Zellmassen, von einem Zerreißen und Zerfall des Bindegewebes kann keine Rede sein, vielmehr hat das umgebende Fasergewebe deutlich die Kennzeichen des jungen, neugebildeten Bindegewebes, — es ist ein mehr oder weniger zellreiches mesenchymales Gewebe (auch unabhängig von der durch einen geschwürigen Zerfall der Geschwulst auftretenden „Entzündung"). Auch schmiegt sich dieses Gewebe aufs engste den epithelialen Anteilen an, oft bis zu Bildungen, die an Basalmembranen erinnern. Für die Zusammengehörigkeit der beiden Anteile spräche vor allem auch das ausgebildete Gefäßnetz. Mag sein Aufbau auch noch kein so vollkommener wie in den Basaliommustern der Abb. 6 und 7 sein, so zeigt es doch andererseits die unverkennbaren Merkmale der Neubildung (Zellwachstum der Capillarwand) und der netzigen Anordnung.

Auch bei *Multiplizität* carcinomatöser Geschwülste sollte immer an die Möglichkeit ihrer Zugehörigkeit zur „Basaliom"-Gruppe gedacht werden. So gehören z. B. die von GULEKE[1] beschriebenen Fälle („gehäuftes Auftreten mehrfacher Krebsgeschwülste") höchstwahrscheinlich hierher, denn gerade der scheinbar verschiedene feingewebliche Bau der einzelnen Geschwülste ist, wie oben betont, bezeichnend für unsere Geschwulstgruppe.

[1] GULEKE: Dtsch. Gesdh.wes. 8, 200 (1946).

So kann die Ähnlichkeit mit den früher geschilderten „Basaliomen" sehr groß werden und man begreift die anfängliche Neigung, alle hierhergehörigen Formen als „Basalzellen-*Carcinome*" zusammenzufassen. Für die Geschwülste, die nach den geschilderten Kennzeichen den Namen des Carcinoma „solidum" verdienen (vielleicht wäre Adenoma solidum carcinomatosum besser), kann die alte Bezeichnung auch heute noch Geltung behalten.

Dann würde das Verdienst KROMPECHERS zu Recht bestehen, die Häufigkeit und große Bedeutung dieser Typen für den gesamten Organismus klar erkannt zu haben. Nur die Meinung, daß es sich um besonders undifferenzierte Formen — gegenüber einem Plattenepithel- oder Drüsencarcinom — handeln müsse, ist falsch. Der Reifegrad dieser Formen ist nicht höher als der des Carcinoma adenomatosum, aber immer noch so niedrig — gegenüber dem einfachen Adenoma solidum — daß mit Recht auf seine Bösartigkeit geschlossen werden kann. Immerhin mag es hier — was Schnelligkeit des Wachstums und Neigung gerade zur hämatogenen Metastasierung anbelangt — hinter dem Carcinoma simplex zurückstehen.

c) Praktische Schlußfolgerungen. Der Versuch einer Typisierung von Naturformen, wie er auch im vorstehenden mit den Abb. 22—24 gemacht wird, hat für jeden Sachkundigen das Bedenken, daß die in der Wirklichkeit von uns beobachteten Formen so zahlreiche „Übergänge" von einem zum anderen Typus zeigen, daß oftmals die Einzelform nicht ohne beträchtlichen Zwang in das gebotene Schema eingereiht werden kann.

Das Unbefriedigende liegt hier bei den Gewächsen aber schon auf dem Gebiet der rechtzeitigen Erkenntnis des voraussichtlichen Wachstums. Unterscheidet man nur die beiden Extreme des gut- und bösartigen Wachstums, so ist sicher, daß die Dynamik des Wachstums eine scharfe Grenzziehung, wann das eine endet, das andere beginnt, oft unmöglich macht. Erst recht schwierig wird dann der Schluß von der gegebenen Form, der Statik, auf das zu erwartende, dynamische Geschehen.

Will man der hier im Einzelfall auftretenden Schwierigkeiten etwas besser Herr werden, so empfiehlt sich vielleicht noch folgende Überlegung: viele Gewächse — namentlich die „gutartigen" — gelangen oft erst nach einem gewissen Abschluß des Wachstums zur ärztlichen Untersuchung (z. B. erst bei der Sektion), denn gerade weil sie nicht mehr wachsen, hat sich ihr Träger wie an einen „Schönheitsfehler" an sie gewöhnt, sie vielleicht gar nicht mehr beachtet. Ganz anders aber die „wachsenden" Geschwülste. Sie fordern ärztlichen Rat und Hilfe, sie werden operativ entfernt, sie kommen mitten während des Wachstums

zur ärztlichen Untersuchung. Sie stellen uns durch ihre morphologischen „Übergänge" zwischen den einzelnen Typen vor die oft kaum zu behebenden Schwierigkeiten der Beurteilung. Eine Trennung, gerade auch der gutartigen Geschwülste in „stillstehende und wachsende" findet sich bei der Schilderung ihrer Formen aber heute noch kaum.

Nur G. Herzog hat in seinen Arbeiten über die Knochentumoren das Vorkommen der „Wachstumszonen" betont und ihr Aussehen klar beschrieben und abgebildet.

Macht man den Versuch, auch für die fibroepithelialen Gewächse eine Trennung nach diesen Gesichtspunkten durchzuführen, so ist er vielleicht nach folgendem Muster möglich:

Das „ruhende" Fibroepitheliom würde die Formen der Abb. 10 bis 17 und insbesondere die Beschaffenheit des Bindegewebes der Abb. 21 b erkennen lassen.

Das „wachsende" Fibroepitheliom läßt — namentlich in seinen eigentlichen „Wachstumszonen" die Lagerung der Abb. 22 und die Beschaffenheit der Abb. 21 c erkennen.

Das „carcinomatöse" Gewächs wäre dann der Abb. 23 entsprechend.

Zusammenfassung.

Die Arbeit will zeigen, daß auch für die epithelialen Tumoren die Regel gilt, daß der Grad ihrer Bösartigkeit aus ihrem Aufbau, ihrer Gewebsreife abgelesen werden kann. Nur darf man diese nicht nach rein cellulären Gesichtspunkten beurteilen, wie sie gewonnen werden, wenn man nur den Aufbau des epithelialen Parenchyms betrachtet. Das bindegewebige Stroma mit seinen Blutgefäßen und Nerven muß die gleiche Berücksichtigung finden. Dadurch wird die große Bedeutung der Basaliome klar. Diese Geschwulstgruppe, die den Vergleich mit dem Bau der endokrinen Gewebe und Organe nahelegt, und deren Kennzeichen die Arbeit darlegt, nimmt eine Mittelstellung zwischen den völlig gutartigen Warzen, Polypen oder Adenomen einerseits und den mestasierenden Carcinomen ein. Gerade das Bindegewebe hat in ihnen noch einen wichtigen Anteil am Bau des Tumors. Es ist daher falsch, sie ohne weiteres als Basalzellencarcinom anzusprechen. Die Basaliome lassen sich als solide Adenome vielmehr deutlich von dem Adenoma solidum carcinomatosum trennen und dieses wieder von den reinzelligen Carcinomen, bei denen die epithelialen Zellen ganz unabhängig vom Bindegewebe die Gestalt des Gewächses allein bestimmen.

Wie im Grad der Bösartigkeit so gibt es also auch in der Gestalt der epithelialen Tumoren zahlreiche Zwischenstufen zwischen den höchst bösartigen, reinzelligen und den ganz gutartigen fibroepithelialen Bildungen.

Muster der Gefäßordnung.

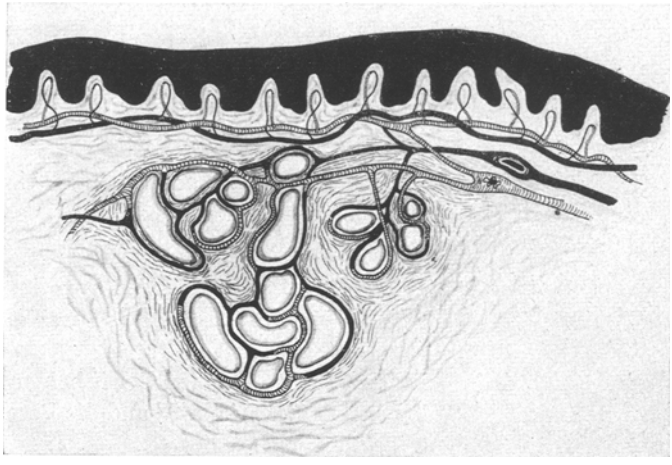


Abb. 1. In der normalen Haut (Deck- und Drüsenschicht).

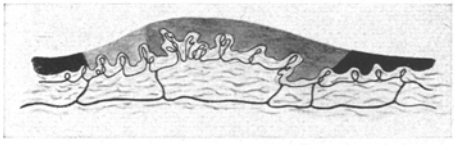


Abb. 2.
In papillärer Hyperplasie.

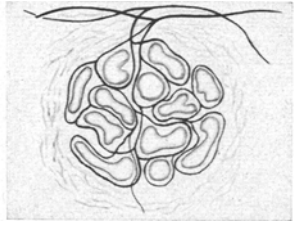


Abb. 3.
Im hyperplastischen Drüsenläppchen.

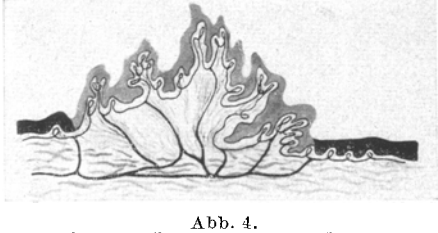


Abb. 4.
Im papillären Fibroepitheliom.

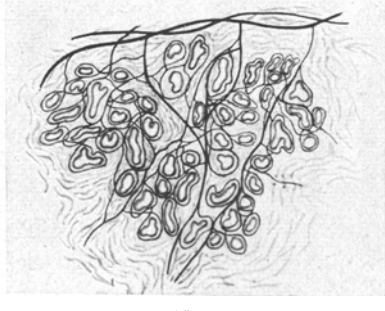


Abb. 5.
Im Fibroadenom.

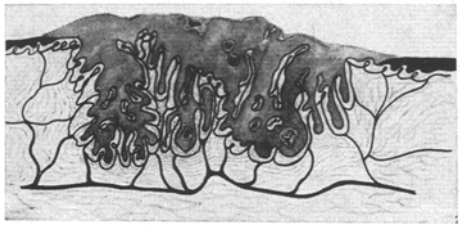


Abb. 6.
Im Adenoma solidum (der Deckschicht).

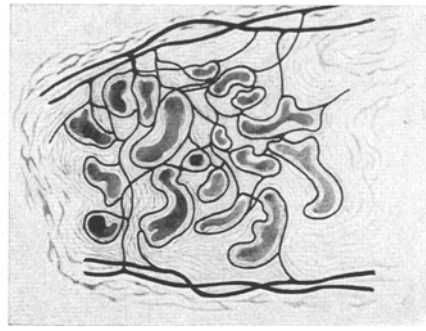


Abb. 7.
Im Adenoma solidum (der Drüsenschicht).

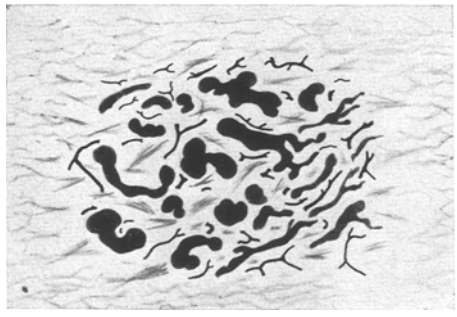
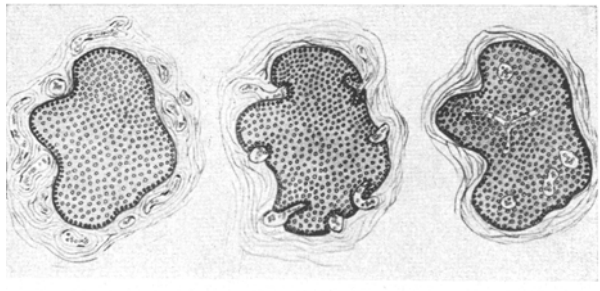


Abb. 8. Im Carcinom.

Muster der Capillarlagerung an der Bindegewebs-Epithelgrenze.



a b c

Abb. 9a—c. a Hypoepitheliale, b basale, c endoepitheliale Lagerung.

Muster der „Basaliom"-Formen.

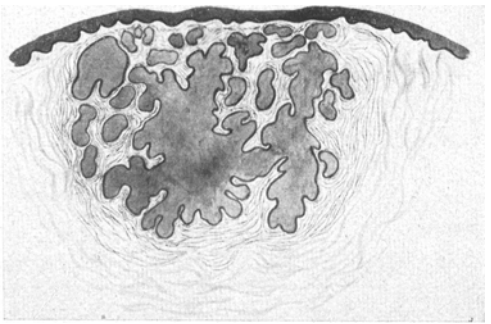


Abb. 10. Adenoma solidum alveolo-acinosum.

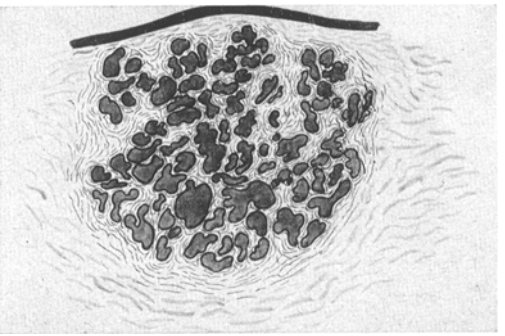


Abb. 11. Adenoma solidum spongioides („Carcinoid").

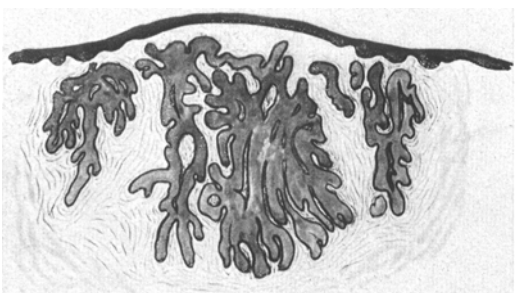


Abb. 12. Adenoma solidum gyriforme tubulare.

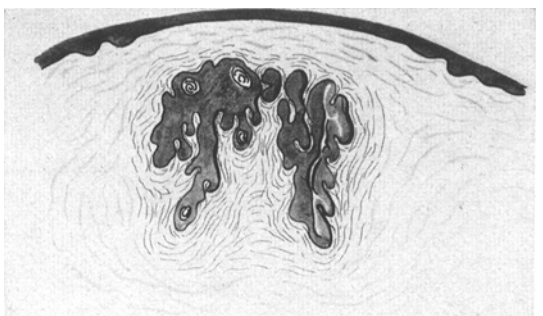


Abb. 13. Adenoma solidum keratosum cylindromatosum.

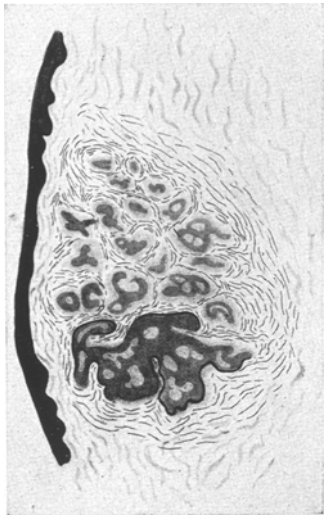


Abb. 15. Adenoma solidum gelatinosum.



Abb. 17. Adenoma solidum polymorphum („Mischtumor").



Abb. 14. Adenoma cribrosum.



Abb. 16. Adenoma solidum cysticum dissociatum.

Umlagerung des Epithels.

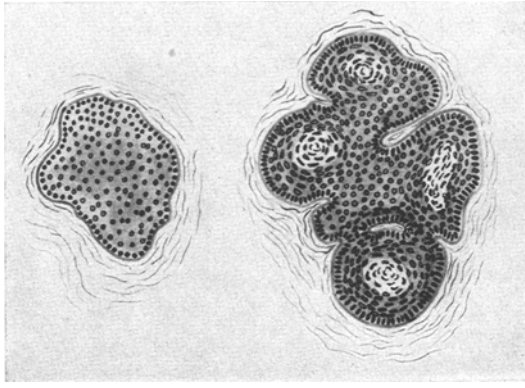


Abb. 18. In konzentrische Schichten.

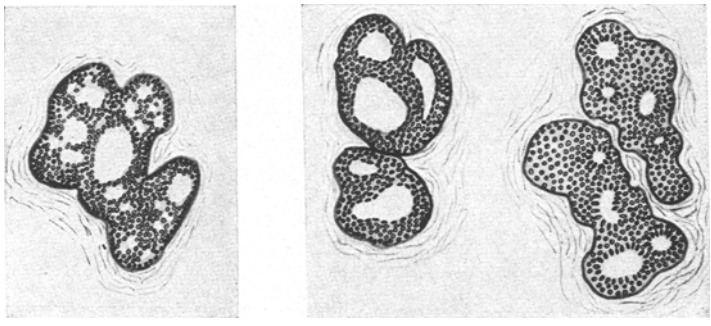


Abb. 19. Abb. 20.

Abb. 19 u. 20. Zu drüsenartigen Räumen.

Vergleichbarkeit des Bindegewebes.

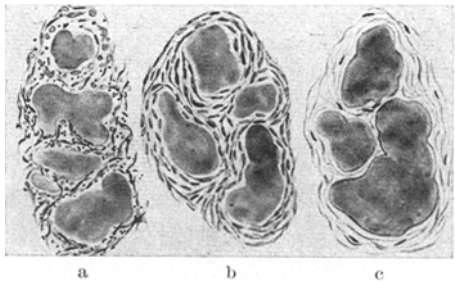


Abb. 21 a—c. a mit Granulationsgewebe, b mit jungem, kernreichem, lockerem Fasergewebe, c mit älterem, kernarmem, straffem Fasergewebe.

Muster der Epithel-Bindegewebsbeziehung.

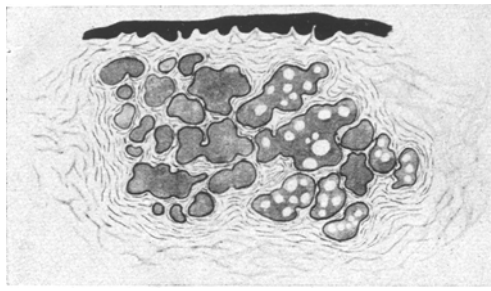


Abb. 22. Im Adenoma solidum.

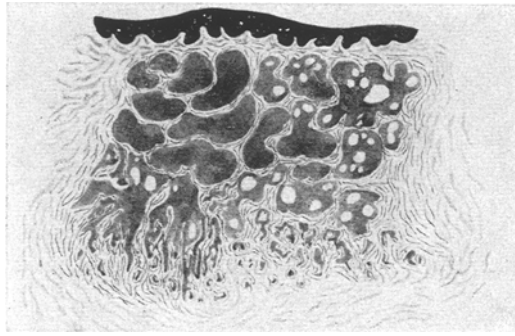


Abb. 23. Im Adenoma solidum carcinomatosum.

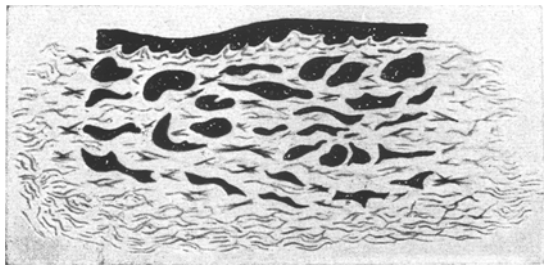


Abb. 24. Im Carcinoma simplex.

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. W. BARGMANN).

Über Milzveränderungen nach Zufuhr des Blutflüssigkeitsersatzes Periston.

Von

W. BARGMANN.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Oktober 1944.)

Das alte, besonders für die Kriegschirurgie dringliche Problem der Lebensrettung nach großen, akuten Blutverlusten hat eine ansehnliche Reihe von Bemühungen veranlaßt, dem Kreislauf einen kolloidalen, blutisotonischen Blutflüssigkeitsersatz zuzuführen. Neben der Serumkonserve hat sich in erster Linie der von HECHT und WEESE (1943) entwickelte Blutflüssigkeitsersatz Periston in der Praxis bewährt, eine wäßrige Lösung von polymerisiertem Vinylpyrrolidin (Kollidon) und Serumsalzen. Wie die Mitteilungen von ZIPF und seinen Mitarbeitern besagen (1943, 1944), lassen praktische Erfahrungen am Menschen und Tierexperiment Zweifeln an der günstigen hämodynamischen Wirkung des Peristons keinen Raum. Dagegen kann nach ZIPF die Frage etwaiger Neben- und Nachwirkungen noch zur Erörterung gestellt werden. Zu dieser Frage haben besonders KORTH und HEINLEIN (1943) in einer ausführlichen Veröffentlichung unter Heranziehung morphologischer Untersuchungen Stellung genommen.

Beide Autoren konnten weder nach Zufuhr von Periston im Tierversuch (Hund) noch nach Periston-Infusion beim Menschen morphologisch faßbare Kennzeichen einer Organschädigung oder einer Speicherung der Substanz, z. B. im retikuloendothelialen System, feststellen. Die Notwendigkeit genauester Kenntnis von dem Verbleib des Ersatzmittels in den Geweben des Empfängers rechtfertigt den Hinweis auf histologische Untersuchungen, die an dem von ZIPF bearbeitetem Tiergut vorgenommen und mit dem Resultat pharmakologischer Versuche von ZIPF verglichen wurden.

Die Ergebnisse der von ZIPF ausgearbeiteten Methode, die Ausscheidung des Peristons im Harn zu ermitteln (Peristonfällung im schwefelsauren eiweißfreien Harn durch konzentrierte Trichloressigsäure und anschließende Bestimmung des Peristongehaltes durch Mikro-N-Analyse) lehren (Versuche an normalen, parenteral mit 3,5%iger

Peristonlösung behandelten Hunden), daß innerhalb von 5—6 Tagen rund die Hälfte des verabfolgten Kollidons ausgeschieden wird. Da ein chemischer Abbau des Peristons bzw. Kollidons seitens des Gewebes nicht anzunehmen ist, muß mit einer Speicherung der Substanz gerechnet werden. Die Möglichkeit geweblicher Reaktionen auf das im Organismus zurückgehaltene Periston ist somit grundsätzlich nicht von der Hand zu weisen.

Unsere histologischen Untersuchungen erstreckten sich auf Leber, Milz, Lunge, Schilddrüse und Niere von erwachsenen weißen Ratten und Hunden, welche durch Nackenschlag bzw. Entbluten getötet worden waren. Stückchen der Organe von Kontroll- und Versuchstieren wurden in üblicher Weise in BOUINscher Flüssigkeit, Formol 10% und Alkohol 100% fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Untersuchung der Lymphknoten mußte aus äußeren Gründen unterbleiben.

Die Färbung der 6—8 μ dicken Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin, Azan (M. HEIDENHAIN). Gefrierschnitte wurden zum Fettnachweis mit Sudan III gefärbt. Dem Eisennachweis am Schnitt diente die Reaktion nach TIRRMANN und SCHMELZER, anschließend Kernechtrot-Färbung.

1. Kurzfristige Versuche an weißen Ratten.

Fünf weiße Ratten erhielten 5 Tage lang täglich 700 mg Kollidon je Kilogramm Körpergewicht als 7%ige Lösung intravenös injiziert. Auffällige Organveränderungen sind in Leber, Lunge, Niere und dem an Histiocyten besonders reichen Bindegewebe der Schilddrüse nicht zu beobachten (Vergleich mit 5 Kontrolltieren). Dagegen fand ich in der *Milz* regelmäßig eine in ihrem Ausmaße schwankende *Vakuolisierung der Retikulumzellen* der roten Pulpa. Die Vakuolen sind im Cytoplasma aufgeblähter Retikulumzellen gelegen. Ob sie Periston enthielten, läßt sich in Ermangelung eines spezifischen histochemischen Nachweises dieser Substanz nicht entscheiden. Die Vakuolisierung der Retikulumzellen ist besonders in den peripheren subkapsulären Organabschnitten auszumachen.

2. Dauerversuche an weißen Ratten.

Fünf weißen Ratten wurden im Laufe von 5 Wochen jeden 2. Tag 350 mg Kollidon je Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert (Serie P 3,5%). Eine zweite Serie erhielt Injektionen von 700 mg je Kilogramm Körpergewicht (Serie P 7%).

In der Leber der Versuchstiere beider Reihen werden gelegentlich geschwollene Sternzellen beobachtet, die kleine Vakuolen enthalten. Niere und Lunge (Alveolarphagocyten) weisen keine auf die Peristonzufuhr zu beziehenden Veränderungen auf.

Die *Milzen* sämtlicher mit Periston behandelter Versuchstiere dagegen zeigen bei schwacher Vergrößerung eine Vakuol sierung, die sich

über das gesamte Gebiet der roten Pulpa erstreckt. Die Milzknötchen sind ausgesprochen vakuolenarm. Wenige Vakuolen liegen zwischen

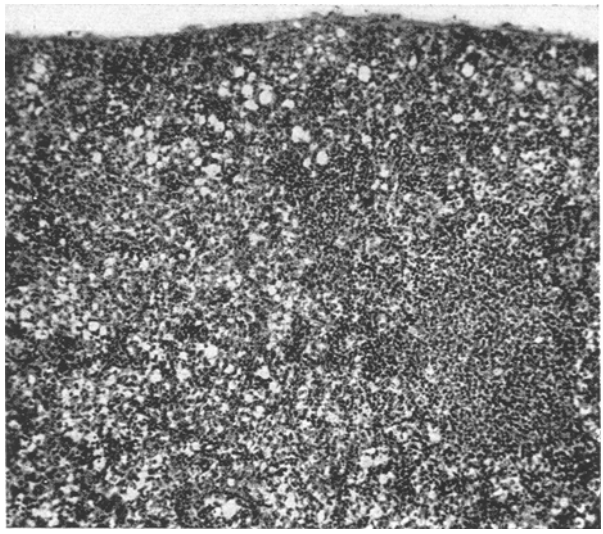


Abb. 1. Milz einer 5 Wochen mit 3,5%igem Periston (intravenös) behandelten Ratte. (Zeiß Obj. Apochr. 10, Auszug 47 cm).

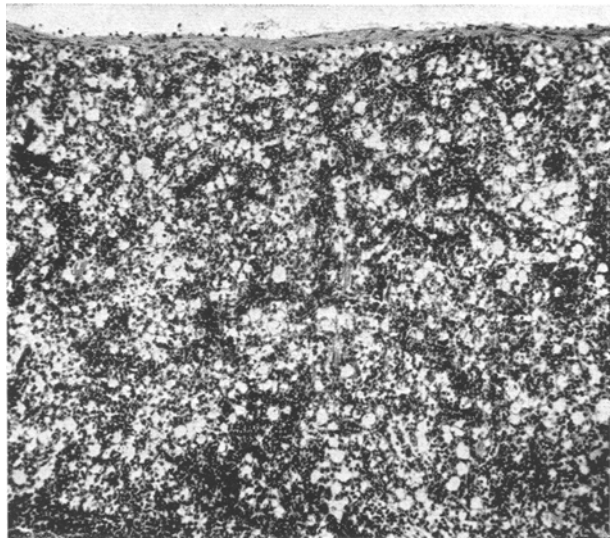


Abb. 2. Milz einer 5 Wochen mit 7%igem Periston behandelten Ratte. (Zeiß Obj. Apochr. 10, Auszug 47 cm).

Knötchenzentrum und Lymphocytenwall. Die Vakuolisierung ist auch in den zentralen Organbezirken deutlich ausgesprochen. Die Milzen

der Reihe P 3, 5% sind deutlich schwächer vakuolisiert als die der Reihe P 7% (s. Abb. 1 u. 2). Immersionsbetrachtung ergibt, daß die vermeintlichen Vakuolen vergrößerten, blasig aufgetriebenen Elementen entsprechen, die als teilweise abgelöste vergrößerte Retikulumzellen aufzufassen sind. Das Cytoplasma der Zellen ist auf ein zartes, optisch meist leere Räume umschließendes Wabenwerk beschränkt. Zwischen weniger auffälligen kleinvakuolären Elementen und großvakuolären Zellen vom Typus der Schaumzellen (Abb. 3) bestehen alle möglichen fließenden Übergänge. In vielen Fällen sind die Retikulumzellen zu großen blasigen Gebilden umgestaltet, deren Kerne gelegentlich die Kennzeichen der Pyknose und Karyorrhexis tragen. Ein sudanophiler, als Fettablagerung zu deutender Inhalt ließ sich nicht darstellen. Ob die in manchen Zellvakuolen vorhandene zarte Gerinnselbildung als ausgefälltes Periston oder Cytoplasmarest zu deuten ist, bleibt offen. Unterwirft man die Schnittpräparate der Eisenreaktion, so tritt im Cytoplasma mancher Schaum- oder Blasenzellen eine intensive, fein- bis grobkörnige Blaureaktion in Erscheinung. Sie entspricht mit der Bevorzugung der Zellperipherie der in manchen Präparaten sichtbaren intracellulären braunen Pigmentablagerung. Die eisenpositiven Einschlüsse in den vakuolisierten Zellen möchte ich als Hämosiderin ansprechen.

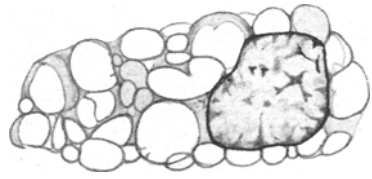


Abb. 3. Schaumzelle aus der Milz einer mit Periston behandelten weißen Ratte (Serie P 3,5%, vgl. Text, Zeiß Immersion H I 20, Ok. 10fach, gez. BARGMANN).

Gegenüber der Norm scheint die eisenhaltige Substanz nicht vermehrt zu sein (vgl. auch den an der Hundemilz erhobenen Befund).

3. Versuche am Hund.

Da die Angaben von KORTH und HEINLEIN über das Fehlen struktureller Gewebsveränderungen nach Peristonzufuhr sich auf den Hund beziehen, lag es nach den an der Ratte gemachten Erfahrungen nahe, auch die Organe des mit Periston behandelten Hundes histologisch zu bearbeiten. Bei einem 13 kg schweren Hunde, der insgesamt 129,85 g Kollidon intraperitoneal erhalten hatte, konnte wie bei der Ratte eine zahlenmäßige Zunahme vakuolenhaltiger Retikulumzellen gegenüber der Milz eines Kontrolltieres nachgewiesen werden, dem im gleichen Zeitraum 10mal 471 ccm Normosal intraperitoneal injiziert worden waren. Die beim Hunde stärker entwickelten, als Verdichtungen retikulären Gewebes anzusprechenden Capillarhülsen (vgl. BARGMANN 1941) erwiesen sich als völlig vakuolenfrei. Der Eisennachweis fiel an den Milzen beider Tiere völlig gleichartig aus. Leber, Lunge und Niere boten keine Besonderheiten.

Zusammenfassung.

Die parenterale Zufuhr von Periston ruft eine mit der Substanzmenge zunehmende Vakuolenbildung im Milzretikulum hervor *(Schaumzellen)*. Zunächst treten die Schaumzellen besonders im peripheren Organbereich in Erscheinung. Es ist anzunehmen, daß die Schaumzellen gespeichertes Periston enthielten. Die Anzeichen für eine Gewebsschädigung beschränken sich, selbst nach einer lang anhaltenden intravenösen Verabreichung, auf degenerative Veränderungen einzelner Schaumzellen. Der histologische, den Angaben von Korth und Heinlein widersprechende Befund steht mit der Feststellung von Zipf in Einklang, derzufolge das parenteral verabfolgte Kollidon zu nur rund 50% im Harn ausgeschieden wird.

Literatur.

Bargmann: Z. Zellforsch. **31** (1941). — Hecht u. Weese: Münch. med. Wschr. **1943 I**, 11. — Korth u. Heinlein: Arch. klin. Chir. **205**, 230—286 (1943). — Riedel u. Zipf: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **203**, 25 (1944). — Zachowski: Habilitationsschrift, Königsberg i. Pr. (Pharmakolog. Inst., noch unveröffentlicht).

Kriegsniere.
Über die Veränderungen der Glomeruli.

Von

G. W. Günther, Köln-Lindenthal.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Februar 1944.)

Wie erst unlängst wieder durch Hückel (1941) ausgeführt wurde, gilt für die bei der diffusen Glomerulonephritis (diff. Gl.ne.) anzutreffenden glomerulären Veränderungen immer noch die Schilderung Löhleins aus dem Jahre 1907. In der Tat hat die Kriegsniere der Jahre 1914—1918 die Lehre vom anatomischen Bild der diff. Gl.ne. unbeinflußt gelassen. Die epidemischen Nierenerkrankungen des jetzigen Krieges werden sich anders verhalten.

In dieser I. Mitteilung soll hauptsächlich auf die glomerulären Veränderungen eingegangen werden. Gelegenheit dazu bieten 2 Fälle mit verhältnismäßig kurzer Krankheitsdauer (9 und 10 Tage). Die Anatomie des zweiten Falles macht insofern besonders neugierig, als dieser zu den Verlaufsformen der Kriegsnephritis gehört, die einen auffallend geringen Harnbefund aufweisen und zu den gar nicht so seltenen Fällen überleiten, bei denen der Harn selbst längere Beobachtungszeit hindurch ohne krankhafte Beimengungen bleibt.

Anatomisch scheinen die Unterschiede zwischen den beiden Fällen zunächst sehr kraß, was schon aus dem Vergleich der beiden Übersichtsabbildungen 1 und 2 hervorgeht. Dem zweiten Fall fehlt vor allem die Kernvermehrung der Glomeruli, die schon vor Löhlein eine große Rolle gespielt hat und nach Ehrich und Sommer, wie Hückel anführt, „die erste mit Sicherheit diagnostizierbare und damit für die Diagnose entscheidende Veränderung" der diff. Gl.ne. sein soll.

Wenn eine Kernvermehrung der Glomeruli vorhanden ist, so bedeutet das eine große Erleichterung der anatomischen Diagnostik insofern, als die Aufmerksamkeit des Untersuchers sofort auf die Harnknäuel gelenkt wird. Die Kernvermehrung kennzeichnet aber längst nicht das *Wesen* der bei der diff. Gl.ne. vorkommenden glomerulären Veränderungen. Löhlein und besonders Fahr haben versucht, die Anatomie der diff. Gl.ne. in bestimmten Formeln unterzubringen, die jedoch in wesentlichen Punkten voneinander und von den Auffassungen anderer abweichen. Die Gründe für diese Abweichungen sollen später angeführt werden.

Eigene Untersuchungen.

Methodik. In der Feldprosektur: Gefrier- und Celloidinschnitte (H.-E., v. Gieson, Sudan, Berliner-Blau, Oxydase). Die für das Studium des Bindegewebes der Glomerulusschlingen notwendigen 3—4 μ dicken Paraffinschnitte (H.-E. und Azan) wurden durch Frl. ZERBEL an meiner früheren Arbeitsstätte, dem Path. Inst. der Militärärztl. Akad. (damaliger Leiter: Oberfeldarzt Prof. SCHÜRMANN), angefertigt, nach gütiger Erlaubnis von Herrn Oberfeldarzt Prof. LAUCHE. Da sich die Azanpräparate schlecht photographieren lassen, ein Zeichenapparat aber nicht zur Verfügung stand, sind wir bezüglich des Verhaltens des Schlingenbindegewebes ausschließlich auf die schriftliche Wiedergabe angewiesen.

Vorgeschichte, Klinik und makroanatomische Diagnose.

1. Fall (191/42) Sch. H. 22jähriger Mann, am 15. 4. 42 erkrankt mit Schwellung der Beine und des Gesichts. Vorher keine Angina. Am 19. 4. in das Kriegslazarett aufgenommen. Hustenreiz. Haut zeigt krätzeähnlichen urticariellen Ausschlag. Gedunsenes Gesicht. Ödem der Beine und des Scrotums. Puls 92. Blutdruck 160/100. Urin: Eiweiß kräftig positiv, im Sediment besonders Leukocyten, nur wenige Erythrocyten und ganz wenig hyaline und granulierte Zylinder. Klinische Diagnose: Nierenentzündung, Urticaria. Aderlaß (450 ccm). 20. 4. Blutdruck 160/90. 23. 4. Blutdruck 165/95. Nachts plötzlich einsetzende starke Kurzatmigkeit und leichter Kopfschmerz. Lungenödem. Aderlaß (450 ccm). Morgens 11,30 Uhr plötzlich Dyspnoe, Cyanose. Blutdruck 160/90. Kleiner Aderlaß. 15,00 Uhr Rasseln über beiden Lungen. Cyanose der Lippen zurückgegangen. 17,00 Temperatur, die am 20. 4. auf 39,6 stand, am 21. und 22. 4. bis auf 38,5 bzw. 38,8 gesunken war, zeigt jetzt 40,2. Verdacht auf Pneumonie. 24. 4. zunehmende Verschlechterung. Röcheln, blasses Gesicht mit cyanotischen Lippen. Dyspnoe. Puls 92. Blutdruck 125/70. 12,45 Uhr Schmerzen in der Herzgegend und große Schwäche. 13,00 Uhr plötzlicher Tod.

Makroanatomische Diagnose. Mäßige Ödeme des Gesichts, der Arme, der Bauchwand, des Hodensacks; stärkere Ödeme des Unterhautzellgewebes der Lenden und der unteren Extremitäten; Ödem des Halsbindegewebes.

Schwellung der inguinalen, iliacalen, paraaortalen, axillaren und cervicalen Lymphknoten; leichte Schwellung der Lymphknoten der Leberpforte.

Petechiale Blutungen der Schleimhaut der Nierenbecken; unregelmäßige Blutfüllung des abgeblaßten, wie verkochten Herzmuskels; subepikardiales Ödem (Herzgewicht 430 g); Sehnenflecke der Adventitia der Aorten- und Pulmonaliswurzel; Erweiterung der Herzhöhlen; starkes Ödem der Lungen mit Übergang in graurote Hepatisation des rechten Unterlappens und mehr graue Hepatisation des rechten Oberlappens; Blähung der vorderen Lungenpartien; eitrige Bronchiolitis des rechten Ober- und Mittellappens; schleimig-eitrige Tracheitis; stärkere Schwellung der Lymphknoten des Lungenlymphabflusses; graue Erweichung der Milzpulpa (Milzgewicht 180 g); starke Blutüberfüllung der Leber (1775 g); leichte diffuse Entfettung der Nebennieren; Cyanose und leichtes Ödem der Schleimhaut des Rachenringes; starke Blutüberfüllung und trockene Schwellung des Gehirns. Spulwurm im Dünndarm.

2. Fall (169/42) S. H. 23jähriger Mann, seit 2. 4. 42 erkrankt mit zunehmender Schwellung der Beine. Vorher keine Angina. Am 9. 4. in das Kriegslazarett aufgenommen. Klagt über Atemnot. Gedunsenes Gesicht. Untere Extremitäten und Hodensack geschwollen. Klappender zweiter Ton über der Aorta. Puls 104. Blutdruck 140/100. 10. 4. Abendtemperatur 37,4. Puls 80. Urin: Eiweiß nur in Spuren, im Sediment einige Leukocyten und ganz spärliche Erythrocyten. 11. 4. Blutdruck 135/100. Im Sediment Eiweiß wiederum nur in Spuren, Erythrocyten in mäßiger

Zahl, desgleichen nur wenige Zylinder. 12. 4. um 5,30 Uhr morgens steht Pat. kurz auf und legt sich plötzlich röchelnd wieder in sein Bett. 20 Min. später Tod. Die Klinik vermutet Sekundenherztod.

Makroanatomische Diagnose. Mäßig starke Ödeme des Gesichts, der Arme, der Brust, stärkere des Bauches und der unteren Extremitäten; Ödem des Halsbindegewebes und des Mediastinums, weniger des retropritonealen Gewebes; starke Schwellung der Lymphknoten des Halses, der Achsel, der Leiste sowie der iliacalen und paraaortalen Lymphdrüsen; allseitige Dilatation des ödematösen Herzens (475 g); Blutüberfüllung und Ödem, Blähung und geringes interstitielles Emphysem der Lungen; geringer klarer Erguß in den beiden Pleuraräumen und

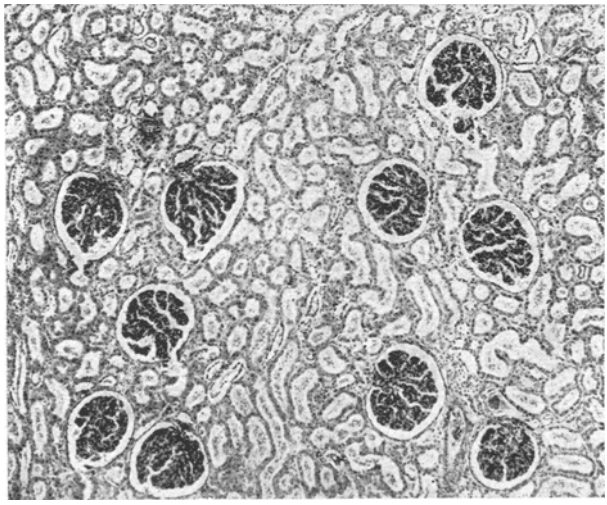


Abb. 1. (Fall 1; 191/42.) Kriegsnephritis, Tod am 9. Krankheitstag. Typische diffuse Glomerulonephritis. Glomeruli sofort auffällig, vergrößert, segmentiert, ihre Kerne vermehrt. Vgl. dazu Abb. 2.

im Herzbeutel; leichte schleimige und ganz wenig eitrige Bronchitis; mäßige Schwellung der Lymphknoten des Lungenlymphabflusses; stärkste akute Stauungsblutüberfüllung der Bauchorgane (Gewicht der Leber 2520 g), auch der Nieren; akute Stauungsblutüberfüllung der Halsorgane und des Gehirns; Cyanose des Gesichts.

Makroskopische Befunde der Nieren. Im Fall 1 sind die Nieren etwas zu groß, sie wiegen zusammen 360 g. Sie sind gut zu entkapseln, ihre Oberfläche glatt und mit deutlicher Venenzeichnung. Ober- und Schnittfläche der Nieren blaßgraublaurötlich. Konsistenz der Nieren etwas schlaff, Schnittflächen mäßig feucht, die Rinde etwas vorquellend, die intertubulären Capillaren mäßig stark blutgefüllt. Die Außenzone des Markes ziemlich dunkelrot.

Die leichte Nierenvergrößerung hat im ersten Fall offensichtlich andere Ursachen wie im zweiten Fall. Hier ist die Vergrößerung der Nieren, die zusammen 370 g wiegen, ohne weiteres auf einen erhöhten Blutgehalt zurückzuführen. Nierenoberfläche glatt, dunkelblaurot, die Venae stellatae stark gefüllt. Auch die Nierenschnittfläche dunkelblaurot, blutreich und mit starker Gefäßzeichung des Markes. Zarte Verkalkungen an zahlreichen Papillenspitzen.

Die Schleimhaut der Nierenbecken und der Kelche zeigt in beiden Fällen einzelne feinste, bis stecknadelkopfgroße Blutungen. Im zweiten Fall ist die Schleimhaut außerdem ziemlich stark capillär injiziert.

Mikroskopische Befunde der Nieren (Übersicht). Im ersten Fall sieht man am H.-E.-Schnitt schon mit bloßem Auge die Glomeruli als gleichmäßig über die Rinde verteilte blaue Pünktchen, das gleiche ist am Oxydasepräparat der Fall. Dementsprechend sind die Glomeruli mikroskopisch vergrößert, sehr kernreich (s. Abb. 1). Der Kernreichtum erstreckt sich über sämtliche Schlingen, allerdings sind die Kerne dieser oder jener Schlinge einzelner Glomeruli besonders stark vermehrt. In den etwa 15 μ dicken Oxydaseschnitten zeigen die meisten Harnknäuel 20—30

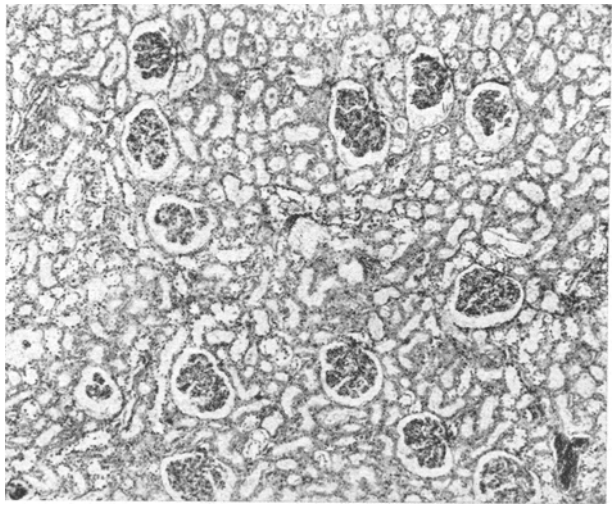


Abb. 2. (Fall 2; 169/42.) Kriegsnephritis, Tod am 10. Krankheitstag. Glomeruli gegenüber denen der Abb. 1 unauffällig, kaum vergrößert und nur angedeutet segmentiert, ohne Kernvermehrung. Der Vergleich von Abb. 1 und 2 (gleiche Schnittdicke und gleiche Vergrößerung!) läßt ferner erkennen, daß in Fall 1 nicht nur die Glomeruli, sondern auch die Tubuli insgesamt mächtiger sind als im Fall 2.

und sehr oft um 50 Leukocyten, wobei wieder einzelne Schlingen von der Leukocytenansammlung besonders bevorzugt sein können. Vielfach sind die einzelnen Schlingen verlängert und auffallend scharf voneinander abgegrenzt (Segmentierung des Glomerulus). Sie sind im allgemeinen arm an roten Blutkörperchen. Nicht wenige Glomeruli zeigen den Prolaps einer Schlinge in den Anfangsteil des Hauptstücks.

Der erste Fall zeigt also das schon bei kleiner Vergrößerung erkennbare, lehrbuchmäßige Verhalten einer diff. Gl.ne. Der zweite Fall verhält sich ganz anders (s. Abb. 2). Die Glomeruli sind weder im H.-E.- noch im Oxydasepräparat mit bloßem Auge erkennbar. Mikroskopisch enthält die Mehrzahl der Harnknäuel keine oder nur ganz wenige Leukocyten. Es werden bis 7 und ganz selten einmal bis 22 oder 25 Leukocyten in einem Glomerulus gezählt. Dabei kann sich auch hier wieder die Leukocytenansammlung auf eine einzige Schlinge beschränken. Bei näherem Zusehen und nach längerem Suchen muß man nun sagen, daß doch eine gewisse Vergrößerung und Schlingenverlängerung mancher Glomeruli vorliegt. Hin und wieder kommt es auch einmal zum Prolaps einer Glomerulusschlinge in den Anfangsteil des Hauptstücks. Auch findet man die Segmentierung der

Glomeruli wieder. Wie im ersten Fall sind die Glomeruli im allgemeinen arm an roten Blutkörperchen.

Bei weiterer eingehender Betrachtung der Nieren des zweiten Falles finden sich nun Veränderungen, die wie die Erythrocytenarmut tatsächlich an so gut wie allen Harnknäueln vorkommen und in mehr oder minder starker Ausprägung sämtliche Schlingen des einzelnen Glomerulus betreffen. Gemeint ist eine Vergrößerung der Schlingenkerne und eine blaßeosinrote Verbreiterung der Wand der Schlingencapillaren. Diese Befunde sind auch an den Glomeruli des ersten Falles zu erheben, allerdings laufen sie hier Gefahr, infolge der viel stärker in die Augen springenden Kernvermehrung übersehen zu werden. In den nicht kernvermehrten Harnknäueln des zweiten Falles treten die Veränderungen wesentlich klarer in Erscheinung.

Der Blutgehalt der Schlingencapillaren.

Die letzterwähnte Verdickung der Wand der Capillaren bedingt eine gewisse Blässe der Glomeruli. Diese sind aber auch arm an Erythrocyten, wiewohl es in beiden Fällen Harnknäuel gibt, deren Capillaren nicht nur gut, sondern sogar vermehrt mit roten Blutkörperchen gefüllt sind.

Die Erythrocytenarmut der Glomeruli ist etwas sehr Auffälliges, die Capillaren sind dabei jedoch nicht schlechthin blutarm oder -leer, sondern mit einer meist blassen, mitunter aber auch intensiver gefärbten, d. h. eiweißreicheren Blutflüssigkeit (Serum bzw. Plasma) gefüllt. Nur in dünnen Paraffinschnitten erscheinen die Schlingencapillaren manchmal leer, was offenbar als ein im Verlauf des histologischen Verfahrens entstandenes Kunstprodukt zu werten ist. Wenn im Serum der Schlingencapillaren geformte Blutelemente vorkommen, so handelt es sich dabei weniger um Erythro- als um Leukocyten; die intracapilläre Anschoppung der letzteren erreicht mitunter stärkere Grade, zeigt aber nicht selten trotz diffuser Kernvermehrung des ganzen Glomerulus eine deutliche Bevorzugung dieser oder jener Schlinge.

Wenn somit auch die reine bzw. von mehr oder weniger Leukocyten und nur wenigen Erythrocyten durchsetzte Serum- oder (seltener) Plasmafüllung der Capillaren die Regel ist, so muß doch zugegeben werden, daß bei stärkerer Abblendung und vor allem im Azanpräparat oft genug mehr Erythrocyten in den Schlingencapillaren sichtbar werden, als in normal beleuchteten H.-E.-Schnitten zunächst vermutet. Die Erythrocyten liegen entweder einzeln oder zu wenigen zusammen. In letzterem Falle scheinen sie mitunter zu einer einheitlichen Masse verschmolzen. Sie sind ganz unterschiedlich und im allgemeinen schlecht gefärbt. Mitunter sind sie kaum noch zu erkennen, obgleich die roten Blutkörperchen der benachbarten periglomerulären und intertubulären Capillaren tadellos gefärbt sind. Diese Befunde sprechen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für einen intravitalen Untergang von Erythrocyten in den Capillaren der Glomeruli und für eine schon während des Lebens vor sich gegangene Ausschaltung der Harnknäuel aus der normalen Blutzirkulation. Die Richtigkeit der letzteren Annahme wird noch unter-

strichen durch die Tatsache, daß im zweiten Fall die Glomeruli an der durch die kardiale Insuffizienz bedingten hochgradigen Blutüberfüllung der intertubulären und medullären Capillaren überhaupt nicht teilnehmen, ein Befund, der die Beobachtung älterer Autoren (LÖHLEIN) zu bestätigen scheint, daß es bei der Gl.ne. nicht gelingt, die Glomeruli künstlich zu injizieren.

Der „Blutarmut", die seit KLEBS (1870) in der Pathologie der diff. Gl.ne. eine Rolle spielt und endlich von VOLHARD zur Stütze seiner Spas-

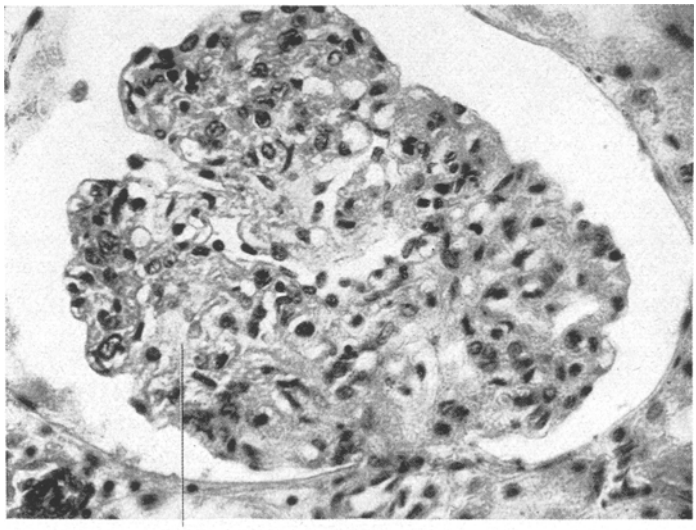


Abb. 3. (Fall 2; 169/42.) Kriegsnephritis, Tod am 10. Krankheitstag. H.-E.-Färbung. Kernschwellung des Glomerulus, aber keine diffuse Kernvermehrung. Umwandlung der Schlingen in ein „protoplasmatisches Netzwerk" (LÖHLEIN) oder „Syncytium" (FAHR). *KU* Kernuntergang.

mentheorie herangezogen worden ist, würde man besser die *Blässe* der Glomeruli gegenüberstellen. Diese Blässe ist ganz unterschiedlich bedingt, einmal durch die Verdickung des Capillargrundhäutchens und die Schwellung der Deckzellen, dann aber auch durch die Erythrocyten-(nicht Blut-)armut des Capillarinhalts. Im übrigen hat auch LÖHLEIN (1907) nicht von einer Blutarmut, sondern lediglich von dem geringen Erythrocytengehalt der glomerulären Capillaren gesprochen. Das Blut dieser Capillaren hat eben seine normale Zusammensetzung verloren, es ist „entmischt" (RICKER). Dabei dürfen die Serum- bzw. Plasmafüllung, ebenso wie eine stärkere Leukocytenanschoppung der Capillaren als Zeichen peristatischer Blutumlaufsstörungen aufgefaßt werden. Inwieweit letztere mit einem Spasmus der Arteriolen (VOLHARD) in Zusammenhang stehen könnten, soll hier nicht erörtert werden.

Die Deckzellen.

In beiden Fällen lassen die Deckzellen zwei grundsätzlich verschiedene Verhaltungsweisen erkennen: 1. Protoplasma und Kern vergrößert und gleichmäßig gefärbt, Kernplasmarelation nicht gestört. Mitunter Kerne der Deckzellen einwandfrei vermehrt. 2. Protoplasma und Kerne vergrößert. Die Vergrößerung manchmal sehr stark. Im Protoplasma unregelmäßig verteilte und wechselnd große und feinste blasse, eosinrot und azanschmutziggraublau gefärbte Körnchen, ferner kleinere

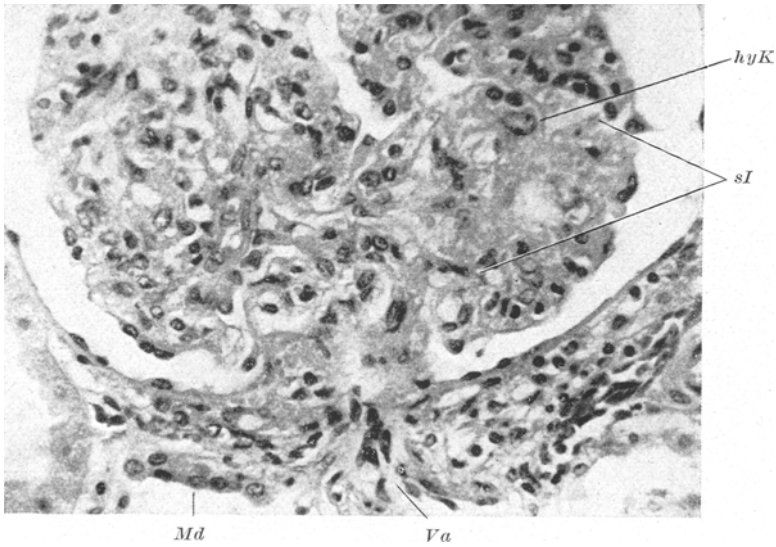


Abb. 4. (Fall 2; 169/42.) Kriegsnephritis, Tod am 10. Krankheitstag. H.-E.-Färbung. Glomerulus; Mehr Kernschwellung als diffuseKernvermehrung und sogar Kernschwund im Bereich einer „serösen Infarzierung" (*s.I.*). *hyK* stark hydropischer Kern. Fortsetzung des glomerulären Ödems bis in das Bindegewebe des Gefäßstiels. Zartes Ödem und beginnende Cellulation im periglomerulären Gewebe. *Md* Macula densa. *Va* Vas aff.

und größere Vakuolen. Die Kerne mitunter vermehrt, aber nicht normal gefärbt, sondern klein, hyperchromatotisch, ganz unregelmäßig konturiert, offenbar auch bröcklich zerfallend. Andererseits — und dies ist der häufigere Vorgang — starke Blähung der Kerne, netzartige Auflockerung ihres Chromatingerüsts unter gleichzeitigem besonders deutlichen Hervortreten von bis 3 Nucleolen; die Auflockerung der Kerne ist bisweilen so stark, daß ihr Chromatin sich im gleichfalls stark abgeblaßten Plasmaleib der Deckzellen aufzulösen scheint. In der Tat zeigen manche Schlingen nicht nur keine Kernvermehrung, sondern sogar einen völligen Kernverlust, hauptsächlich Fall 2 (s. Abb. 3 und 4).

Die unter 1 beschriebenen Veränderungen wären als Hypertrophie bzw. Hyperplasie, und die unter 2 angeführte Umwandlung der Deckzellen als Degeneration zu bezeichnen.

Schließlich wäre noch zu betonen, daß die teils hypertrophen bzw. hyperplastischen, teils degenerativen Veränderungen der Deckzellen einen wesentlichen Anteil an der Umgestaltung der Glomeruli haben, vor allem an der durch die Verdickung der Capillarwand bedingten Blässe derselben. Dasselbe gilt, allerdings in etwas geringerem Maße, vom

Grundhäutchen der Capillaren.

Ob man das zwischen Endothel und Deckzellen der Schlingen befindliche, als Streifen oder als Membran erscheinende Bindegewebe mehr zum Endothel oder mehr zu den Deckzellen gehörig rechnen soll, ist vorläufig eine müßige Frage. Wahrscheinlich gehört es zu beiden, indem die Verhältnisse hier grundsätzlich nicht anders, aber nicht so übersichtlich liegen, wie dies von HUECK und MUTO für andere Körpergewebe geschildert wird, d. h. die zwischen Deckzellen und Endothel gelegene solartige Bindesubstanz verdichtet sich teilweise zu feinsten (argyrophilen) Fäserchen, die dann in je eine gegen das Endothel wie gegen die Deckzellen gerichtete, von konstanten oder flüchtigen Poren durchsetzte (azanblaue) Bindegewebsplatte übergehen. Wahrscheinlich liegen die Verhältnisse hier ähnlich wie zwischen Capillarendothel und Epithel des tubulären Systems, nur sind sie im Augenblick nicht zu durchschauen, was an der Unzulänglichkeit unserer optischen Hilfsmittel liegt (s. FAHR 1942). Diese lassen das zwischen Endothel und Deckzellen eingespannte Bindegewebe als einheitliches Gebilde (Grundhäutchen) erscheinen.

Bei der diff. Gl.ne. hängen die Veränderungen des Grundhäutchens mit denen der Deckzellen eng zusammen. Auch am Grundhäutchen lassen sich mehr hypertrophe von mehr degenerativen Vorgängen unterscheiden 1. Hypertrophie: Trotz Verbreiterung und Verlängerung der Schlingen, wobei man eigentlich eine Verdünnung des Grundhäutchens erwarten sollte, ist dieses kräftig azanblau verdickt. 2. Degeneration, a) Verquellung des Grundhäutchens, zwischen dessen azanblauen Konturen ein leuchtend azanroter Achsenfaden sichtbar wird, wie er ähnlich, aber in viel stärkerem Maße und manchmal in plumpe Verbreitungen übergehend, in den frisch hyalinisierten Arteriolen der Milz (bei Diphtherie, Verbrennung) zur Beobachtung kommt. b) Noch stärkere Verquellung des Grundhäutchens, das dann als unregelmäßig breites schummeriges azan-blaßschmutzigblaues Band vom Protoplasma der Deckzellen und vom intracapillären Serum kaum noch abzugrenzen ist.

Das Bindegewebe und die „seröse Infarzierung" der Schlingen.

KLEBS, der die Gl.ne. erstmalig erwähnt, sah in ihr eine durch „Vermehrung der Zellen im interstitiellen Gewebe des Glomerulus" gekennzeichnete Entzündung.

Löhlein und Fahr sind, was die Beteiligung des Schlingenbindegewebes an den glomerulären Vorgängen anbelangt, einer Meinung. Löhlein kennt zwar die hinsichtlich des Vorhandenseins eines Bindegewebes im Glomerulus bejahende Auffassung Keys, auf den sich Klebs berief, ebenso wie die Arbeit Herings, der auf Grund seiner Untersuchungen an jungen menschlichen Nieren mit der Möglichkeit rechnet, daß auch im Glomerulus des Erwachsenen Bindegewebe vorkommt. Löhlein selbst ist jedoch von der Anwesenheit von Bindegewebe im normalen Glomerulus nicht überzeugt. Fahr hält dementsprechend die Klebssche Auffassung von der interstitiellen Glomerulitis für endgültig abgetan. Die Ansicht Suzukis, der die Kernvermehrung der Glomeruli schon im frischen Stadium der Gl.ne. auf vom Gefäßpol in den Knäuel hineinwucherndes kernhaltiges Bindegewebe zurückführt, hat keine Bestätigung gefunden (Hückel).

Die Dinge liegen nun so, daß Zimmermann (1929, 1933) erst gelehrt hat, das in der Achse normaler Glomerulusschlingen (intralobulär) ansäßige Bindegewebe richtig zu sehen. Die Menge dieses Bindegewebes ist noch strittig, seine Existenz schlechthin jedoch im allgemeinen anerkannt (s. v. Möllendorf, Clara).

Das intralobuläre Bindegewebe ist unter normalen Umständen nicht leicht und nur bei günstiger Schnittrichtung zu sehen. Auch kann ein intralobuläres Bindegewebe dadurch vorgetäuscht werden, daß bei mangelnder Füllung der Capillaren die Grundhäutchen derselben aneinanderrücken, so daß die Kerne des Capillarendothels und die Deckzellen, von denen die letzteren ja nicht nur tief zwischen die verschiedenen Schlingen, sondern auch zwischen die Capillaren der einzelnen Schlingen eindringen, wie in einem azanblauen Grundgerüst gelegene Bindegewebskerne erscheinen.

Deutlicher als am normalen Glomerulus wird die Existenz des intralobulären Bindegewebes unter gewissen ungewöhnlichen oder pathologischen Bedingungen. Bei einer 102jährigen Frau sah Zimmermann eine „unzweideutige Faserung der Grundsubstanz des intralobulären Bindegewebes". Besonders aufdringlich aber tritt das Vorhandensein eines solchen in Erscheinung bei der sog. intercapillären Glomerulosklerose [s. W. H. Günther, Fahr (1942)]. Hierbei ist das Bindegewebe der Schlingenachse mehr oder minder stark hyalin verbreitert, seine Kerne dabei oft noch gut erhalten, möglicherweise sogar vermehrt, vor allem gegen die Capillarwand hin. Eine sehr übersichtliche Darstellung des hyalin verbreiterten intralobulären Bindegewebes findet sich in der Abb. 1 der Arbeit von W. H. Günther. Hier ist die trommelschlegelartige Verdickung des distalen Ausläufers des Schlingeninterstitiums in der Tat etwas sehr Eindrucksvolles.

Daß es bei der glomerulären Kernvermehrung der Gl.ne. vielfach schwierig und oft unmöglich ist, die Zellzugehörigkeit aller Schlingenkerne einwandfrei auszumachen, wird nicht nur von LÖHLEIN, sondern auch von FAHR zugegeben, und gilt vor allem für jene Schlingen, die in ein einziges „zartes Netzwerk nicht ganz bestimmter, anscheinend protoplasmatischer Natur" (LÖHLEIN) oder „Syncytium" (FAHR) umgewandelt scheinen. Je stärker die Vermehrung der Kerne, um so schwieriger ist im allgemeinen die Bestimmung ihrer Zellzugehörigkeit, um so schwieriger auch die Beurteilung der Gesamtstruktur der Schlingen. Bezüglich der letzteren bedeutet daher unser zweiter Fall mit seiner mangelnden bzw. nur auf diese oder jene Schlinge einiger weniger Glomeruli beschränkten, also keineswegs als diffus zu bezeichnenden Kernvermehrung eine wesentliche Erleichterung.

Bei sorgfältiger Betrachtung verschieden gelagerter Kriegsnierenfälle erhellt, daß die Umwandlung der Schlingen in ein „protoplasmatisches Netzwerk" oder „Syncytium" auf einer Durchtränkung der Schlingen mit mehr oder minder eiweißhaltigem Blutserum bzw. -plasma zurückgeht, das im allgemeinen nur wenige oder überhaupt keine Erythrocyten führt. Innerhalb einer solchen *serösen* oder seltener *plasmatischen Infarzierung* sind die Schlingenkerne meist hell gequollen, es kommen aber auch Pyknosen und Kernzerfall vor. Am ehesten gelingt noch die Identifizierung der Deckzellkerne, wenigstens an der freien Kuppe oder der dem parietalen Kapselblatt zugekehrten Seite der Schlingen. Auch diejenigen Leukocyten, von denen festgestellt werden kann, daß sie mitten im intracapillären Blutserum oder Plasma gelegen sind, können neben geschrumpften stark geschwollene und dabei ihre Segmentierung rückgängig machende aufgehellte Kerne aufweisen. Besonders wenn letzteres der Fall ist, sind sie als Leukocyten oft schwer auszumachen, so daß sich nur mit Hilfe der Oxydasereaktion einigermaßen abschätzen läßt, wie groß der Anteil der Leukocyten an der Kernvermehrung sein mag. Mit der Aufquellung und Schrumpfung der Kerne verhalten sich die Leukocyten, trotzdem sie intracapillär gelegen sind, wie im Speichel oder im Exsudat, auch dann, wenn direkt nach dem Tode seziert wird. Das spricht für eine intravitale Stagnation des Capillarinhalts. In ähnlichem Sinne dürfte das oben geschilderte Verhalten der Erythrocyten zu werten sein.

Manchmal kann nicht entschieden werden, ob es sich bei den intracapillär gelegenen Kernen um gequollene Leukocyten- oder geschwollene und deformierte Endothelkerne handelt. Immerhin läßt sich eine Schwellung von Capillarendothelkernen einwandfrei nachweisen. Aber nicht jede nichtleukocytäre Kernvermehrung im „Innern einer Schlinge" bedeutet eine „endotheliale Proliferation", wie FAHR meint. LÖHLEIN ist ja wesentlich vorsichtiger, wenn er von Zellen von

„endothelialem Typus" spricht, die in einem „protoplasmatischen Netzwerk" liegen.

Unsere Untersuchungen machen es sicher, daß in dem „protoplasmatischen Netzwerk" nicht nur das Protoplasma der Deckzellen und das verquollene Grundhäutchen der Capillaren, sondern auch das von serösem oder mehr plasmatischem Exsudat durchtränkte Bindegewebe der Schlingenachse enthalten ist, und daß sich unter den Zellen von „endothelialem Typus" neben echten Endothelkernen nicht nur geschwollene, sondern auch vermehrte und zerfallende Kerne des intralobulären Bindegewebes befinden.

Die Kerne des Schlingenbindegewebes häufen sich dabei an bestimmten Stellen. Sie liegen mit Vorliebe 1. in dem zur freien Kuppe der Schlinge gehörigen Teil der Schlingenachse, dort also, wo die intercapilläre Glomerulosklerose mitunter die trommelschlegelartige Auftreibung zeigt; 2. dort, wo das Bindegewebe der Schlingen in dasjenige des Gefäßstiels übergeht.

Eine seröse oder mehr plasmatische bzw. histiocytäre Infiltration kann sich, im Bindegewebe der Schlingenachse beginnend, durch das Bindegewebe des Gefäßstiels bis in das zwischen Gefäßpol des Glomerulus und Macula densa des Schaltstücks gelegene Interstitium fortsetzen.

Die hämatoxylingefärbten Körnchen der Glomeruli.

Beide Fälle zeigen im Bereich der Glomeruli feinste ungleich große hämatoxylingefärbte Körnchen, bei denen es sich zum Teil um Chromatinbröckel zerfallener Kerne handelt. Manchmal jedoch imponieren sie als das verdickte Ende fädig ausgezogener Leukocytenkerne. Ein Teil von ihnen ist sicher identisch mit den von hellem Hof umgebenen Zentriolen der geschwollenen Deckzellen. Die Mehrzahl der Körnchen läßt sich jedoch hinsichtlich ihrer Art und Lagerung nicht mit Sicherheit bestimmen.

Parietales Kapselblatt der Glomeruli und tubuläres System.

Hierüber ist im zweiten Fall nicht viel zu berichten. An dünnen Paraffinschnitten scheint die Lichtung der gewundenen Kanälchen und der Kapselraum der Harnknäuel ähnlich wie viele der glomerulären Capillaren leer, was als Kunstprodukt zu werten ist. An dickeren Schnitten erweisen sich Kapselraum der Glomeruli und Lichtung der Tubuli contorti gefüllt mit blaßeosinrotem, azanblaßgraublauem, homogenem oder scholligem bzw. körnigem bis feinfädigem Material. Es dürfte kaum zu entscheiden sein, was davon auf die glomerulonephritische Exsudation, und was auf die hochgradige Blutstauung zurückgeht, wobei im letzteren Falle eine Ausschwitzung aus den periglomerulären Capillaren in den Kapselraum in Frage käme. Man muß lange suchen,

bis man einmal einige Erythrocyten in einem gewundenen Kanälchen findet, wogegen Leukocyten hier überhaupt nicht angetroffen werden. Das Epithel der Hauptstücke ist eher hoch als niedrig, seine Kerne mitunter etwas zu dunkel, mit radspeichenartiger Randstellung des Chromatins. Das Epithelplasma ist wechselnd dicht und im Azanschnitt oft von feinsten roten Tröpfchen durchsetzt, die im Bereich mancher Epithelien zu dichten homogenen Massen zusammenfließen. Das periglomeruläre und intertubuläre Gewebe ist, abgesehen von der starken Füllung der Capillaren, nicht verbreitert. Die Capillarendothelkerne treten nur ganz selten einmal etwas zu deutlich hervor. Der Leukocytengehalt der intertubulären Capillaren ist äußerst gering. Die Kanälchen der Markstrahlen haben ebenso wie diejenigen der Labyrinthe eine mäßig weite Lichtung.

Fall 1 zeigt ein anderes Verhalten. Trotz der geringen Blutfüllung der Capillaren findet sich eine insgesamt geringbleibende, nur hin und wieder etwas deutlichere ödematöse Verbreiterung des periglomerulären und intertubulären Gewebes vieler Labyrinthe bei gleichzeitiger Weitstellung der Lichtung der Hauptstücke und im Verhältnis dazu hohen Epithel der letzteren. Zweifellos ist in diesen Vorgängen der Grund für die Vergrößerung des Organs zu suchen. Das Grundhäutchen der intertubulären Capillaren ist manchmal leicht verdickt und von der ebenfalls verdickten Basalmembran der Kanälchen durch einen feinen, eiweißarme Flüssigkeit führenden Spalt getrennt. Die intertubulären Capillaren führen Serum und guterhaltene Erythrocyten, außerdem zu viel Leukocyten. Die Kerne des Capillarendothels sind geschwollen. Außerdem liegen intertubulär mitunter spindelige Elemente, die offensichtlich keine Blutcapillarendothelien sind. Von ihnen ist schwer zu sagen, ob es sich um einfache Bindegewebszellen oder um Endothelien von Lymphcapillaren handelt. Zusammen mit einem zarten periglomerulären Ödem findet sich manchmal eine Verbreiterung der Basalmembran und blasse Schwellung der Kerne des parietalen Kapselblattes. Die Kerne des Epithels der Hauptstücke sind durchschnittlich groß, ungleichmäßig gefärbt, das Chromatin oft randständig, das Protoplasma mäßig dicht, bisweilen von ganz blaßazanroten Körnchen erfüllt. In der Lichtung der Kanälchen liegt im allgemeinen eine blasse schollige oder mehr körnige bzw. schlierige Masse, mitunter auch abgestoßenes Epithel, ganz selten einmal einzelne Erythrocyten oder Leukocyten.

Echte hyaline Tropfenbildung wird in keinem der beiden Fälle beobachtet, ebensowenig Verfettung oder Hämosiderose der Niere.

Das Nierenmark.

Das Nierenmark zeigt in beiden Fällen eine starke Blutfüllung der Gefäßbüschel der Außenzone. Im zweiten Fall ist diese Blutfüllung besonders hochgradig, sie findet sich hier auch in den kleinen Gefäßen des übrigen Markes, in besonders

hohem Maße aber im Bereich der Papillenspitzen, die in beiden Fällen, im zweiten Fall allerdings stärker, außer einem zarten interstitiellen Ödem und leichter Schwellung kleiner sternförmiger Bindegewebszellen Verkalkungen aufweisen. Im zweiten Fall finden sich ferner mitunter recht deutliche kleinzellige Infiltrate in der Umgebung der Gefäßbüschel der Außenzone, wie auch um einzelne marknahe Glomeruli. In beiden Fällen sind die Markkanälchen eng und ohne fremden Inhalt.

Die Nierengefäße.

An den kleinen und größeren Gefäßen der Nieren nichts Auffälliges, vielleicht eine Schwellung der Endothelkerne der Vasa aff., in deren Adventitia manchmal große hellkernige Zellen gelegen sind, besonders im ersten Fall. Die mittleren Arterien sind eher eng als weit, meist mit rotem Blut gefüllt. Von einer Engstellung der Arteriolen kann nicht die Rede sein, ihre Lichtung enthält mehr Serum als Erythrocyten, im ersten Fall auch etwas mehr Leukocyten. Die Venen sind mit rotem Blut gefüllt, besonders stark im zweiten Fall.

In der äußersten Schicht der Adventitia der Vasa arciformes findet sich mitunter ein zartes azanblaues, seltener leuchtend rotes und dann fleckweise eigentümlich gekörntes Ödem (oder Lymphe?) bei gleichzeitiger Anwesenheit großer heller und vermehrter kleiner dunkelkerniger histiocytärer Elemente, von denen die letzteren bisweilen einen stärker eosinroten und granulierten Zelleib aufweisen. Die adventitiellen Veränderungen verstärken sich in Richtung des Nierenhilus, sind aber im zweiten Fall insgesamt noch geringer als im ersten Fall.

Das hiläre Fettgewebe und die Wand der Kelche.

Diese zeigen in beiden Fällen gleichartige Veränderungen. Zwischen den Fettzellen des Hilus mitunter ein zartes Ödem. Weit auffälliger sind die Befunde in der Kelchwand. Diese ist, einschließlich der Muskulatur, mehr oder weniger stark von eiweißarmem Ödem und von geschwollenen hellen spindeligen und kleineren dunkelkernigen Histiocyten durchsetzt. Letztere sind oft rund, offenbar mobilisiert und haben manchmal einen besonders scharf konturierten, stark eosinroten Plasmaleib. Die zellige Infiltration ist am stärksten in der Submucosa. Hier liegen mitunter dichte knötchenförmige Rundzellenansammlungen (Lymphstationen). Innerhalb der submukösen Infiltrate, aber auch außerhalb derselben sieht man weite blutgefüllte Capillaren und kleine Venen. Stellenweise auch Blutaustritte. Ob es zu einer Durchwanderung von Erythrocyten durch das Kelchepithel kommt, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, da das Epithel nur zu geringen Teilen erhalten ist (Leichenniere!).

Schlußbetrachtungen.

Angesichts der Vielfalt der in beiden Fällen erhobenen glomerulären Befunde fragt es sich, warum frühere Untersucher der Gl.ne. mitunter mit so großer Hartnäckigkeit die ausschließliche Beteiligung dieser oder jener Zelle an der Veränderung der Glomeruli verfochten haben. Die Antwort darauf geben folgende Tatsachen:

1. Die Arbeiten früherer Autoren krankten teilweise an untersuchungstechnischen Mängeln, die mitunter zeit- oder situationsbedingt waren. Jedenfalls geben 10—15 μ dicke Gefrierschnitte keine hinreichend genaue Auskunft über die strukturellen Umwandlungen der Glomeruli. 2. Nur wenigen Untersuchern haben wirklich frische, d. h. nach kurzer Krankheitsdauer zur Obduktion gekommene Glomerulonephritiden zur Verfügung gestanden. 3. Aber haben viele Untersucher die Gl.ne. als rein anatomisches und speziell die Niere angehendes Problem

aufgefaßt, wobei sie sich von dem durch KLEBS entworfenen anatomisch-klinischen Gesamtbild mehr und mehr entfernten.

Dieser Fehler ist auch durch die Bemühungen FAHRS, die Glomerulonephritiden nach „diffusen" und „herdförmigen" Veränderungen einzuteilen, nicht wieder gutgemacht worden.

KLEBS (1870) hat die Gl.ne., die heute durch das Beiwort „diffus" noch besonders gekennzeichnet wird, als für die Desquamations- bzw. postexanthematische Periode des Scharlachs kennzeichnend beschrieben. Dabei hatte er auch die klinischen Erscheinungen im Auge: Oligurie, Anurie, Ödeme, Konvulsionen. Der einzige, der die frische Gl.ne. an solchen Fällen studierte, deren klinisches Bild dem von KLEBS entworfenen entsprach, ist LÖHLEIN, der danach folgende Merkmale der frischen diff. Gl.ne. feststellt:

1. Erhebliche Volumzunahme aller oder doch fast aller MALPIGHIscher Knäuel, die wesentlich auf einer Verbreiterung und Verlängerung ihrer sämtlichen Schlingen beruht.

2. Überhaupt keine oder nur äußerst spärliche rote Blutkörperchen in den Schlingen.

3. Im stark erweiterten Lumen der Capillaren mehr oder weniger zahlreiche, aber immer gegen die Norm ganz erheblich vermehrte zellige Elemente, d. h. teils polynukleäre Leukocyten, teils Zellen von endothelialem Typus. Die Zellen liegen meist in einem ziemlich starken Netzwerk nicht ganz bestimmter, anscheinend protoplasmatischer Natur.

4. An Intensität sehr wechselnde Veränderungen am Knäuelepithel, von einer geringen Schwellung bis zu deutlicher Proliferation und Desquamation.

Nach KLEBS haben andere Untersucher bald die Wucherung des Capillarendothels (LANGHANS), bald die Vermehrung des Deckepithels der Schlingen (RIBBERT, HANSEMANN) als das an der Entzündung der Harnknäuel Wesentliche hingestellt. Über die Entwicklung und Mannigfaltigkeit der damaligen Meinungen unterrichtet am besten REICHEL (1905). Hier ist lediglich von Belang, daß sich diese Meinungen von einem keineswegs einheitlichen Untersuchungsgut herleiteten. So betrieben z. B. LANGHANS und HANSEMANN ihre Studien rein anatomisch, losgelöst von allen klinischen Rücksichten, wobei sie die Nierenbefunde weniger Scharlachfälle mit denen einer Mehrzahl anderer Erkrankungen (Diphtherie, Typhus, Sepsis usw.) in einen Topf warfen. Es wäre nicht notwendig, hier noch einmal auf die damaligen Gepflogenheiten hinzuweisen, wenn ihre die Pathologie der Gl.ne. verwirrenden Folgen nicht heute noch spürbar wären. Denn auch die Wortführer derer, die sich im Weltkriege 1914—1918 mit der Morphologie der Nierenentzündungen befaßt haben, nämlich HERXHEIMER und KUCZYNSKI, haben sich in ihren Anschauungen über die ersten Anfänge und die Pathogenese der diff. Gl.ne. weniger auf die Kriegsnephritis als auf die bei Meningitis, Ruhr, Grippe u. dgl. erhobenen glomerulären Befunde berufen.

FAHR hat nun geglaubt, die oben wiedergegebene Aufstellung von Befunden, mit der LÖHLEIN das anatomische Bild der frischen diff. Gl.ne. umreißen wollte, vereinfachen zu können, indem er die Vorgänge im Innern der Glomeruluscapillaren ganz in den Vordergrund stellte und so eine a) mehr exsudative (leukocytäre) von einer b) mehr proliferativen (endothelialen) diff. Gl.ne. unterschied.

Es darf aber nicht übersehen werden, daß auch FAHR wieder die glomerulären Befunde bei Grippe, Meningitis usw. der Schilderung des histologischen Bildes der frischen diff. Gl.ne. mit zugrunde legt. Wenn FAHR sagt, der Weltkrieg 1914—1918 habe mit den gehäuft auftretenden Fällen von Kriegsnephritis auch Gelegenheit gegeben, die allerersten Stadien der Gl.ne. zu beobachten, so zitiert er als Beispiel dafür eine Beobachtung HERXHEIMERS, die aber keine Kriegsnephritis sondern eine eitrige Meningokokkenmeningitis ist, bei der in den Nieren Glomeruli gefunden wurden, die teils blutreich waren, teils 50—60 Leukocyten enthielten.

Nach HÜCKEL kommt bei der diff. Gl.ne. zu den „intracapillär"- bald exsudativ-, bald proliferativ-) entzündlichen Vorgängen eine mehr oder minder ausgeprägte degenerative Komponente (Glomerulonephrose, FAHR), das sei Endothelschwellung, Endothelzerfall und Schlingenverbreiterung. Die „Schlingenverbreiterung" ist aber etwas genau so Unbestimmtes wie die „Capillarwand". Allgemeine Aussagen über die „Capillarwand" besagen daher nicht allzuviel. Immerhin mag erwähnt werden, daß LÖHLEIN Veränderungen der „Wand der Schlingencapillaren" bei der frischen diff. Gl.ne. vermißt, während FAHR meint, daß eine zu Beginn leichte Verdickung der Schlingenwand im weiteren Verlauf der Erkrankung mehr und mehr in Erscheinung tritt.

Wenn man von der Frage ausgeht, welche glomerulären Veränderungen bei der als diff. Gl.ne. bezeichneten Allgemeinerkrankung vorkommen können, so bietet sich als Teilergebnis der eigenen Untersuchungen und zwar an Hand des zweiten Falles, zunächst die Feststellung, daß eine Kernvermehrung keineswegs zwangsläufig in den Rahmen der glomerulären Vorgänge hineingehört, eher handelt es sich um eine Kernschwellung. Liegt aber, wie im Fall 1, eine Kernvermehrung vor, so ist sie nicht ausschließlich intracapillärer Natur, vielmehr sind an ihr auch die Kerne der Deckzellen und des Bindegewebes der Schlingen beteiligt. Letzteres besagt, daß die Ansicht von der interstitiellen Glomerulitis bis zu einem gewissen Grade zu Recht besteht, wenn auch nicht mit der von KLEBS gewollten Ausschließlichkeit.

Das Gesamtergebnis der vorliegenden Untersuchungen geht dahin, daß die vereinfachende Formel FAHRS dem komplexen Geschehen der diffusen Glomerulitis weniger gerecht wird als die Befundberichte LÖHLEINS. Die Sichtung und

Zusammenfassung.

der eigenen Befunde würde etwa folgendermaßen lauten müssen: Die frische diff. Gl.ne. (als allgemeines Krankheitsbild mit Neigung zu Hypertonie und Ödemen) zeigt an den Glomeruli

1. *hypertrophe bzw. hyperplastische Vorgänge* an den Deckzellen, den Grundhäutchen, dem Endothel und schließlich am ganzen Glomerulus, dessen Capillaren dabei gut oder auch übermäßig mit Erythrocyten

gefüllt sein können. Die Kernvermehrung der Deckzellen kann sich unabhängig von einer endothelialen Proliferation vollziehen.

2. *Degenerative Vorgänge* an den Deckzellen, deren Protoplasma dabei durch unregelmäßige Granulierung und Vakuolisierung auffällt, während die Kerne ebensowohl Schwellung und Auflockerung wie pyknotische Deformierung und Zerfall erkennen lassen. Die Degeneration des Grundhäutchens äußert sich in einer unregelmäßigen Verquellung desselben mit Sichtbarwerden eines azanroten „Achsenfadens" zwischen azanblauen Konturen. Die Degeneration des Capillarendothels wird weniger an dessen Protoplasma als an der Umgestaltung seiner Kerne kenntlich, die mit derjenigen der Deckzellkerne übereinstimmt.

3. *Kreislaufstörungen und Entzündung.* a) Falsche Zusammensetzung des Inhalts der Schlingencapillaren; Füllung derselben mit Blutserum oder -plasma, das auffallend wenig oder gar keine Erythrocyten mit sich führt, mitunter auch frei ist von Leukocyten, die aber in anderen Schlingen um so stärker angeschoppt sein können. b) Serös-zellige Infiltration des Bindegewebes der Schlingen. Diese Infiltration kann sich durch das Bindegewebe des Gefäßstiels bis in das zwischen diesem und der Macula densa des Schaltstücks gelegene Bindegewebe fortsetzen.

4. *Histolytische und nekrotisierende Vorgänge.* Seröse oder mehr plasmatische Infarzierung einzelner Schlingen, d. h. Anschoppung von Serum oder Plasma in der Lichtung der Capillaren, gleichzeitig aber auch seröse oder mehr plasmatische Durchtränkung des Schlingenbindegewebes, des Endothels und der Deckzellen bis zur völligen Auflösung der Schlingenkerne (also Kernlosigkeit statt Kernvermehrung).

Die Mannigfaltigkeit der bei der diff. Gl. ne. angetroffenen glomerulären Veränderungen bedingt, daß auch die obige Einteilung den natürlichen Verhältnissen nur unvollkommen gerecht wird. Wenn Kreislaufstörungen und Entzündung unter 3 gemeinsam untergebracht wurden, um ihre nahe Verwandtschaft und die Übergänge zwischen diesen beiden zum Ausdruck zu bringen, so muß auch auf den nur gradweisen Unterschied zwischen Kreislaufstörungen einerseits und histolytischen bzw. nekrotisierenden Vorgängen andererseits hingewiesen werden. Ähnlich nahe Beziehungen und fließende Übergänge bestehen zwischen den hypertrophen bzw. hyperplastischen und den degenerativen Veränderungen.

Von all den genannten Befunden für die Diagnostik am wichtigsten ist der Nachweis der Veränderungen der Deckzellen bzw. die Neigung der Glomeruli zu hypertrophischen Vorgängen, nicht zuletzt aber auch die schon von KLEBS und LÖHLEIN betonte Erythrocytenarmut der Schlingencapillaren bzw. die vorwiegend seröse oder plasmatische Anschoppung derselben.

Ob man, entsprechend der klinischen Erfahrung und im Anschluß an den zweiten der hier mitgeteilten Fälle, der ja keinerlei diffuse Kernvermehrung aufwies, eines Tages zu Obduktionen kommen wird, die überhaupt keine anatomische Nierenbeteiligung aufweisen, müssen weitere Beobachtungen lehren. Jedenfalls wäre der hier wiedergegebene zweite Fall nach der bisherigen Definition (intracapilläre Cellulation sämtlicher Schlingen der Glomeruli) kaum noch als diff. Gl.ne. anzusprechen.

Die Krankheitsdauer der beiden Fälle betrug 9 bzw. 10 Tage. Der erste Fall starb an kardial-pulmonaler Dekompensation, der zweite einen reinen Herztod.

Vor allem im zweiten Fall scheint der zunächst wenig auffällige glomeruläre Befund mit dem klinisch festgestellten geringen Harnbefund in Einklang zu stehen. Dennoch dürfte es angebracht sein, auf die in beiden Fällen so auffällig früh vorhandene ödematös-celluläre Infiltration und die Hämorrhagien der Wand der Nierenkelche hinzuweisen. Vielleicht stammt ein Teil der Eiweiß- und Erythrocytenbeimengungen des Urins auch bei frischen Kriegsnierenfällen gar nicht aus der Niere, sondern aus der Kelch- bzw. Nierenbeckenwand. Eine solche Annahme würde in den hier vorliegenden beiden Fällen dadurch gestützt, daß in den Markkanälchen kein fremder Inhalt nachgewiesen werden konnte. Die frühzeitige Affektion des Beckenkelchsystems würde unter Umständen auch die dysurischen Beschwerden, über die manche Kriegsnephritiker klagen, erklären können, ohne daß man dabei an eine ascendierende Affektion, etwa im Sinne Naunyns, zu denken braucht.

Literatur.

Clara, M.: Z. mikroskop.-anat. Forsch. **40** (1936). — Fahr, Th.: Henkes Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. VI, Teil I. 1925. — Virchows Arch. **309** (1942). — Günther, W. H.: Virchows Arch. **307** (1941). — Hansemann, D.: Virchows Arch. **110**. — Herxheimer, G.: Beitr. path. Anat. **64** (1918). — Hückel, R.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie von Kaufmann, Bd. II, Teil I, 3. Liefg. 1941. — Hueck, K.: Virchows Arch. **296** (1935). — Klebs, E.: Handbuch pathologischer Anatomie. 1870. — Kuczynski, M.: Arch. klin. Med. **128** (1919). — Langhans, Th.: Virchows Arch. **76**, 99, 112. — Löhlein, M.: Arb. path. Inst. Leipzig **1907**. — Möllendorf, W. v.: Lehrbuch der Histologie. 1940. — Muto, K.: Virchows Arch. **300** (1937). — Naunyn: Dtsch. med. Wschr. **1917** I, 385. — Reichel, H.: Z. Heilk. **26** (1905). — Volhard, F.: Handbuch innerer Medizin, Bd. VI, Teil I und II. 1931. — Zimmermann, K. W.: Z. mikroskop.-anat. Forsch. **18** (1929); **32** (1933).

Die Beteiligung des Lymphgefäßsystems an den Organentzündungen des Flecktyphus und der Kriegsniere.

Von
G. W. Günther, Köln-Lindenthal.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Juli 1944.)

Beim Studium der Kriegs- und Fleckfieberniere ergaben sich an den intrarenalen Ästen der Nierenvenen ganz eigentümliche Befunde, die zunächst an wandständige hyaline Thromben denken ließen. Diese Annahme lag um so näher, als man in ihnen den Ausgangspunkt jener ausgedehnten Nierenvenenthrombosen hätte vermuten können, wie sie nach eigenen Beobachtungen in der Fleckfieberniere und nach dem Bericht Siegmunds (1935) bei den protrahierten Verlaufsformen der diffusen Glomerulonephritis vorkommen.

Die eingehendere Betrachtung der H.-E. und azangefärbten Präparate ließ jedoch erkennen, daß es mit den in Rede stehenden Gebilden eine andere Bewandtnis haben müsse, da sie anscheinend mit dem Lymphgefäßsystem der Niere in Beziehung stehen. Die Ähnlichkeit der Gebilde mit hyalinen Thromben ist jedoch so groß, die Möglichkeit, sie mit echten Thromben zu verwechseln, so sehr gegeben, daß man sie zunächst rein beschreibend als „Thromboide" bezeichnen mag. Schürmann (s. Abb. 31a seiner Arbeit) sah die Thromboide auch bei der malignen Sklerose und brachte sie schon mit jenen Befunden in Zusammenhang, die Siegmund und Dietrich nach Sensibilisierung mit Bakterien und totem Eiweiß erhalten bzw. bei verschiedenartigen Grundkrankheiten beschrieben haben. Schürmann deutete sie als Fibrinknötchen mit Anwesenheit von „Fibrin auch in der tieferen Wandschicht" der Nierenvene. Die Thromboide bestehen jedoch nicht aus echtem Fibrin.

Die Thromboide entwickeln sich *paravenös* und *unter* dem Endothel der Venen, das erst bei stärkerer Entwicklung der Thromboide von diesen in der Gefäßlichtung vorgewölbt wird. Die Thromboide ragen dann knopf-, buckel- oder polypartig in die Lichtung der Venen hinein. Die Frage, ob es sich nicht um hyaline Thromben handeln mag, die sekundär vom Endothel der Venen überwachsen werden, ist berechtigt, muß aber, wie die weiteren Ausführungen zeigen, verneint werden. Der Verdacht, daß man es doch mit Thromben zu tun hat, die erst später

endothelialisiert werden, entsteht vor allem dann, wenn Thromboide ohne oder mit nur stellenweise nachweisbarem Endothelüberzug gefunden werden. Um sich hier vor Fehldeutungen zu schützen, muß man sich daran erinnern, daß das Endothel der größeren Gefäße, wenn die Fixation nicht bald nach dem Tod erfolgt, bei der histologischen Verarbeitung des Materials leicht verloren geht.

Die Thromboide können an allen Ästen der Nierenvenen vorkommen, an den Venae radiatae und arcuatae ebenso wie an den hilusnahen Venenästen.

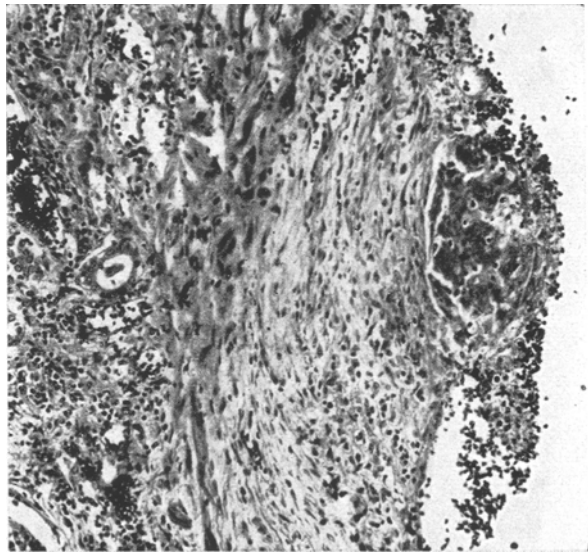


Abb. 1. Flecktyphus (207/42), Tod am 28. Krankheitstag. Thromboid eines hilusnahen Astes der Nierenvene.

Abb. 1 zeigt beim Flecktyphus ein Thromboid an einem hilusnahen Venenast. Das Endothel ist über dem Thromboid, aber auch an der übrigen Vene schlecht erhalten. Auf dem Thromboid liegt Blut, es handelt sich aber nicht um eine sekundäre Anlagerung echten thrombotischen Materials. Im Innern des Thromboids finden sich zwischen stark eosinroten und azanblauen, in sich etwas körnigen Massen Spalten, die spärlich kleinkernige, nicht näher differenzierbare Zellen enthalten. Das Gebilde kann den Eindruck erwecken, als sei hier thrombotisches Material aus der Lichtung in die Wand der Vene „eingepreßt". Offenbar aber ist das Umgekehrte der Fall: das Thromboid hat sich in Richtung des geringsten Widerstandes in das Gefäßlumen vorgewölbt. Zwischen Thromboid und Nierenparenchym liegt ein sklerosiertes Bindegewebe, das von groß- und hellkernigen spindeligen und kleinen dunkelkernigen lymphoiden, zum Teil plasmacellulären Elementen durchsetzt ist.

Bei der Mehrzahl der Thromboide läßt sich über die Art ihrer Entstehung nichts aussagen. Viele von ihnen entsprechen dem fibrinoiden „Früh"stadium der Aschoffschen Knötchen. Immer sind jedoch, wenn

noch so spärliche Schwellungen und Proliferationen von Zellen damit verbunden. Die retikulären Ausläufer dieser Zellen von den auf gesplitterten und verquollenen, zum Teil fibrinoiden Fibrillen des „Bindegewebes" zu unterscheiden, ist unmöglich. Das wurde schon an anderer Stelle hervorgehoben (s. GÜNTHER, 1944). Die dort getroffenen Feststellungen finden in den im folgenden zu besprechenden Abb. 2 und 3 eine willkommene Ergänzung. Hier handelt es sich um ein aus fibrinoiden und hyalinen wulstigen Strängen bestehendes paravenöses Knötchen,

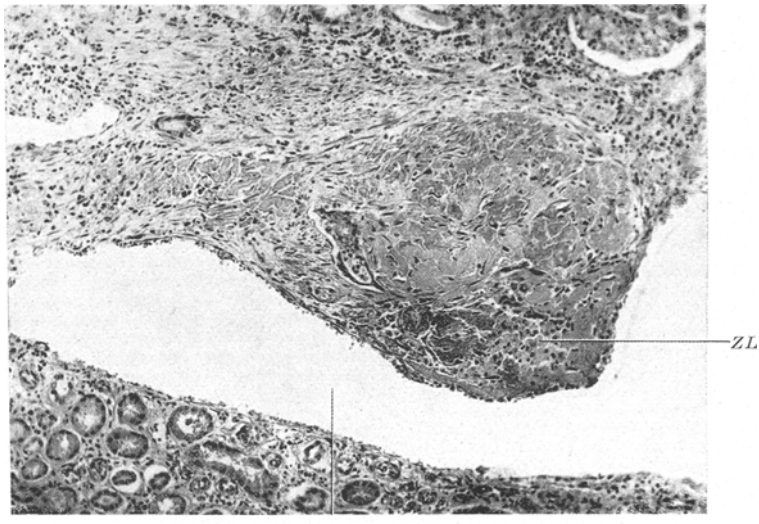


Abb. 2. Flecktyphus (163/42), Tod am 18. Krankheitstag. Paravenöses Granulom mit Vorbuckelung des Endothels in die Lichtung der Vena arcuata (*Va*). H.-E.-Färbung. Die fibrinoiden Stränge dunkel und schlierig, die hyalinen Stränge im Zentrum des Knötchens heller, mehr homogen und an den Rändern wie Wachszylinder eingekerbt. *ZL* Zellager (s. Abb. 3).

welches das Endothel weit in die Venenlichtung vorbuckelt. Das knötchenförmige Thromboid ist noch nicht ganz fertig, es befindet sich sozusagen in statu nascendi. Es zeigt nämlich außer den fibrinoiden und hyalinen Strängen an einer Stelle (Abb. 2) eine Anhäufung von Zellen, die in Abb. 3 bei stärkerer Vergrößerung wiedergegeben sind. Diese Zellen sind von wechselnder Größe, manche sind sehr groß. Sie stehen zum Teil in retikulärem Verband, zum Teil aber sind sie auch mehr schollig, epitheloid. Ihre Kerne sind meist länglich, oval oder unregelmäßig eingebuchtet, das Chromatin ungleichmäßig verteilt. Stellenweise hat man den Eindruck von Kernpyknose und -zerfall. Auffallend ist besonders die Beschaffenheit des Protoplasmas dieser Zellen. Es besteht aus feinen Körnern oder Tröpfchen, die sich azanblau, aber auch blaßrot anfärben. Das Bild erinnert an die hyaline Tropfen-

bildung in den Epithelien der Hauptstücke. Bemerkenswert ist ferner das weitere Schicksal der Zellen. Die Tropfen rücken näher aneinander und konfluieren schließlich zu dichten, immer noch granulierten oder auch mehr schummerigen, schlierigen leuchtend azanroten fibrinoiden Massen, innerhalb derer die ursprünglichen Zellkerne nur noch schattenhaft oder überhaupt nicht mehr erkennbar sind. Aus den fibrinoiden Substanzen werden dann die azanblauen hyalinen Stränge. Diese bilden den Kern und offenbar den ältesten Teil des Thromboids.

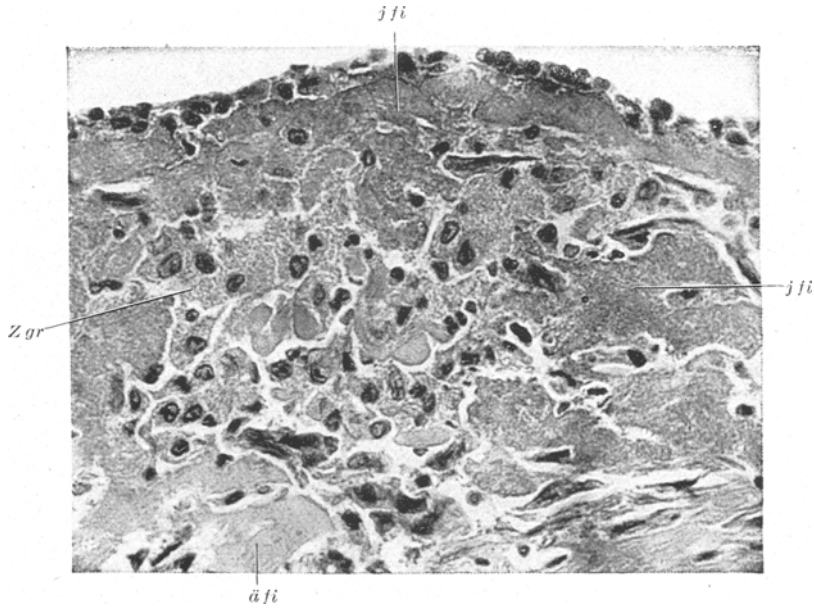


Abb. 3. Stärkere Vergrößerung des Zellagers aus Abb. 2. H.-E.-Färbung. Schollige Zellen mit granuliertem Protoplasma (*Z gr*). Junge schlierige (*j fi*) und ältere (*ä fi*) fibrinoide Stränge.

Überblickt man die Gesamtheit der Befunde, so erkennt man, daß sich die Bildung der Thromboide in der Weise vollzieht, daß retikuläre und epitheloide Zellen durch eine intensive Eiweißspeicherung in zunächst fibrinoide und später hyaline Schollen und Stränge umgewandelt werden. Das Thromboid sintert dann zu einer immer dichteren hyalinen Masse zusammen. Die einzelnen Entwicklungsphasen bis zum hyalinen Endstadium werden offenbar sehr schnell durchlaufen, so daß der Mehrzahl der Thromboide die Art ihrer Entstehung nicht anzusehen ist. Immerhin darf man sagen, daß in der auch manchen älteren Thromboiden noch eigenen balkigen und scholligen Struktur der ursprünglich retikuläre und epitheloide Zellverband wiederzuerkennen ist. Ein Teil der Thromboide entwickelt sich schubweise. Im Zentrum liegen dann alte, wie Wachszylinder eingekerbte hyaline Stränge (Abb. 2), während

in der Peripherie neue Eiweißsubstanzen gespeichert werden, wodurch das Knötchen wächst und entsprechend dem geringsten Widerstand immer weiter gegen die Lichtung der Vene vorgetrieben wird.

Die Thromboide kommen bei solchen Nierenerkrankungen vor, bei denen eine serös-zellige oder auch vorwiegend seröse interstitielle Entzündung mit im Spiele ist. Die Mitbeteiligung der capillären Lymphgefäße an den interstitiellen Organentzündungen ist morphologisch im allgemeinen schwer zu beurteilen. Es scheint jedoch, daß es sich bei den Thromboiden um Gebilde handelt, die im Verlauf des Lymphabflusses der Niere, wahrscheinlich im Bereich intraorganärer Lymphstationen entstehen. Letztere sind zwar unter normalen Verhältnissen ebensowenig nachweisbar wie die intraorganären Lymphgefäße, es dürfte ihnen jedoch eine ähnliche Aufgabe zukommen wie den in den Verlauf der extraorganären Lymphgefäße eingeschalteten Lymphknötchen, indem sie nämlich als Klärbecken für die in den Organen abströmende Lymphe wirken.

Die gewohnte Vorstellung, daß Lymphgefäße besonders mit den Venen in engster nachbarlicher Beziehung stehen, erweist sich nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen auch für die Niere als durchaus irrig, meint KAISERLING (1942), der jedoch wenige Zeilen später selbst darauf hinweist, daß die Venae arciformes von ganz besonders zahlreichen Lymphgefäßen umgeben sind. Aber auch weiter rindenwärts stößt man immer wieder auf Lymphgefäße, die den Venen dicht anliegen. Die Lymphgefäße kommen dabei sehr häufig — ähnlich wie die Kanälchen und Glomeruli — ganz nah an das Endothel der Venen heran. In die gestreckt verlaufenden Lymphbahnen der Niere sind nun offensichtlich immer wieder Lymphstationen eingeschaltet, in deren Bereich sich die Lymphe oder auch den Lymphgefäßen sonst fremdes Material, wie z. B. Bakterien und Carcinomzellen, zu stauen vermögen. Diese Stauungen haben dann ganz wie die Thromboide die Tendenz zu paravenöser Knötchenbildung, die das Venenendothel in die Gefäßlichtung vorwölbt (s. Abb. 14 und 19 der Arbeit HELMKES, 1938).

Neben diesen allgemeinen gibt es auch noch spezielle Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Annahme, daß sich die Thromboide im Bereich von Lymphstationen entwickeln, die in den Verlauf der Nierenlymphgefäße eingeschaltet sind. Mitunter ziehen nämlich parallel zur Vene dünnwandige Gefäße, die keine Erythrocyten führen und schließlich in die Thromboide einmünden (Abb. 4). Es kann sich hier nur um Lymphgefäße handeln. Durch ihre Lichtung ziehen manchmal zarte bindegewebig-zellige Querstreben, welche die gegenüberliegenden Gefäßwände miteinander verbinden. Im übrigen zeitigen die in die Thromboide hineinziehenden Lymphgefäße grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie die Thromboide selbst. Ihr Endothel schwillt unter gleich-

zeitiger Auflockerung und Proliferation der Kerne. In ihrer Lichtung liegen neben kleinen protoplasmaarmen polymorphkernigen Zellen [1] auch größere Elemente mit intensiv eosinrotem feingekörntem Protoplasma (Abb. 4). Offenbar findet hier eine ähnliche Eiweißspeicherung statt wie im Thromboid selbst. Über Eiweiß- und Lipoidspeicherung in capillären Lymphgefäßen der Nierenrinde berichtet FRESEN. Leider fehlen uns Fettfärbungen bei Thromboiden, so daß nicht zu sagen ist,

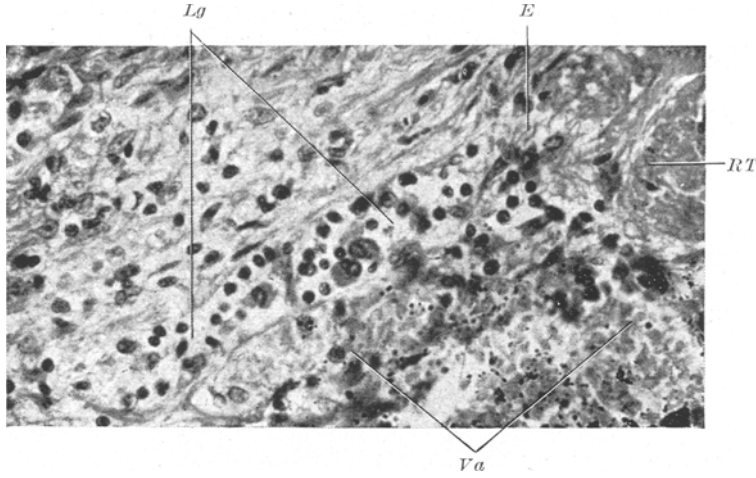


Abb. 4. Kriegsniere (152/42), Tod am 36. Krankheitstag. *Va* Lichtung der Vena arcuata. *RT* Randbezirk eines Thromboids. *Lg* paravenöses Lymphgefäß. *E* Einmündung des Lymphgefäßes in das Thromboid. Lymphgefäßendothelien mit Kernproliferation. In der Lymphgefäßlichtung kleine gelapptkernige Elemente und große Mastzellen mit dunklem Plasmaleib.

ob in diesen neben der Speicherung von Eiweiß auch eine solche von Lipoiden stattfindet. Im Anschluß an die Eiweißspeicherung erfahren die

[1] Ob es sich hierbei um Leukocyten handelt, ist aus Mangel an Oxydasepräparaten ebenso schwer zu entscheiden wie bei den nicht selten in den Spalten der Thromboide gelegenen gelapptkernigen Zellen. Immerhin ist es möglich, daß es Leukocyten sind. KAISERLING (1942) hat auf die Ergebnisse von MENKIN, VALY und FREUND und JULES hingewiesen, nach denen bei der Entzündung in die Lymphe Leukocyten einwandern und über die Lymphbahnen dem Blute zugeführt werden. An sich ist auch nicht einzusehen, warum die kleinen Lymphgefäße sich anders verhalten sollen wie die großen, an denen doch ganz massive Leukocytenfüllungen vorkommen können, wie die folgenden Beobachtungen zeigen: 1. (431/43) Schußverletzung der Leber mit Absceßbildung und Sepsis. Tod am 20. Krankheitstag. Die Lymphknoten an der Leberpforte sind vereitert, der Ductus thoracicus bleistiftdick und mit Eiter gefüllt. 2. (14/44) Leistenhernie, die 12 Tage nach der Operation starb. Klinisch: Erysipel, anatomisch: streptokokkenhaltige sulzige Phlegmone der Operationswunde und ihrer Umgebung, die iliakalen und paraaortalen Lymphknoten geschwollen und gerötet; die Cysterna Chyli imponiert als übermandelkerngroßer Eitersack, während der Ductus thoracicus in eine fast kleinfingerdicke, mit Eiter gefüllte Röhre umgewandelt ist.

Lymphgefäße eine ähnliche Umwandlung wie die Thromboide. Der ursprüngliche Verlauf der paravenösen Lymphgefäße ist dann an einer aus hyalinen Schollen und Strängen bestehenden Straße kenntlich, die in das Thromboid hineinzieht (Abb. 5). Was nun die Kriegsniere anbelangt, so findet die Annahme, daß es sich bei den Thromboiden um besonders geartete Veränderungen intraorganärer Lymphstationen handelt, eine weitere Stütze in der Beobachtung, daß auch die extraorganären Lymphstationen, d. h. die paraaortalen und wahrscheinlich der

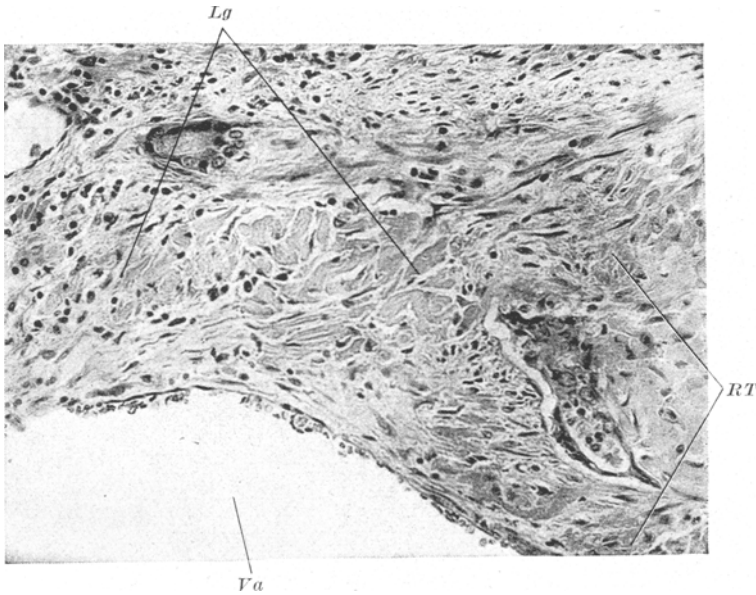


Abb. 5. Stärkere Vergrößerung aus Abb. 2. *RT* Randbezirk des Thromboids. *Lg* in hyaline Schollen und Stränge eingewandeltes Lymphgefäß mit Übergang in das Thromboid. *Va* Lichtung der Vena arcuata.

Niere regionären Lymphknoten ganz ähnliche hyaline Umwandlungen erfahren können (Abb. 6).

Das weitere Studium der Präparate lehrt nun, daß dieselben umschriebenen, gestreckten oder mehr knötchenförmigen paravenösen Gewebsbezirke, welche die Thromboide hervorbringen, noch einer Vielzahl anderer Veränderungen fähig sind. Bald werden hier ausschließlich Flüssigkeitsansammlungen, bald auch kleine Blutungen angetroffen. Die Abb. 3 und 13 bei HELMKE (1938) geben diese Befunde sehr gut wieder. Mit Rücksicht auf die Anschauungen HELMKEs (s. u.) sei jedoch betont, daß es nicht notwendig ist, eine Harnstauung als Voraussetzung für die Entstehung dieser Veränderungen anzunehmen. Außer Flüssigkeitsansammlungen und Blutungen lassen die erwähnten paravenösen Gewebsbezirke die Bereitschaft zu ausschließlich zelligen Reaktionen

erkennen. Oft buckeln ganze Haufen lymphoider Zellen, die von feinsten azanblauen Fibrillen und einzelnen großen retikulären Zellen durchzogen sind, das Venenendothel ebenso stark vor, wie es die Thromboide tun können. Mitunter findet sich auch eine Kombination zwischen lymphzelliger Reaktion und fibrinoider bzw. hyaliner Speicherung. Die Thromboide stellen lediglich eine besondere Spielart jener Veränderungen dar, deren die paravenösen Gewebsbezirke fähig sind. Berücksichtigt man, daß auch die Thromboide eine zellige Reaktion darstellen,

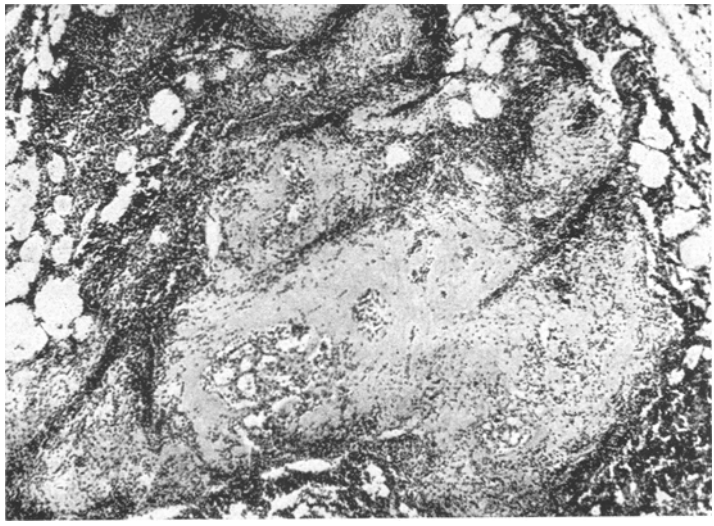


Abb. 6. Kriegsniere (86/44), Tod nach mehrmonatiger Krankheitsdauer (sekundäre Schrumpfniere, Gesamtgewicht beider Nieren 160 g). Hyalinisierter Bezirk aus einem paraaortalen Lymphknoten.

so ist man wohl berechtigt, die Gesamtheit der Veränderungen, die sich in den paravenösen Gewebsbezirken abspielt, als entzündlich zu bezeichnen. Es ließe sich von einer Paraphlebitis nodosa und der thromboiden Form einer solchen reden mit der Betonung, daß sie sich nicht an beliebigen Stellen des paravenösen Bindegewebes, sondern im Bereich intraorganärer Lymphstationen abspielt.

Im Zusammenhang mit den Thromboiden wäre noch auf die Arbeiten von Helmke und Siegmund einzugehen. Man braucht nur unsere Abb. 1 mit Fig. 8 der Arbeit Helmkes (1938) zu vergleichen, um sich der Ähnlichkeit der Befunde bewußt zu werden. Helmke steht nun ganz unter dem Eindruck der Fornixruptur, er versucht geradezu eine pathologisch-anatomische Fundierung dieses klinisch und experimentell gut beobachteten Vorganges. Die strangartigen homogenen Massen, die er in Harnstauungsnieren in der Nachbarschaft der Venen gefunden hat, deutet Helmke als eine Ausfüllung von Lymphgefäßen mit Harn. Dieser sei hauptsächlich durch die Fornixrupturen in die paravenösen Lymphgefäße eingebrochen, hier gestaut und dann eingedickt worden. Daß diese Auffassung von der Entstehungsweise

der die Venen begleitenden mucicarmin-leuchtendroten homogenen Stränge kaum haltbar ist, soll an anderer Stelle durch ein inzwischen gesammeltes geeignetes Material gezeigt werden. Lediglich der Vollständigkeit halber sei vermerkt, daß die in den Nieren von Fleckfieber- und Kriegsnierenkranken gefundenen Thromboide mit Mucicarmin nicht färbbar waren, und daß kein Anlaß vorlag, in den betreffenden Nieren eine Harnstauung anzunehmen. Hier ist nur von Belang, daß HELMKE die paravenösen homogenen Stränge als Veränderungen gedeutet hat, die im Bereich der Nierenlymphgefäße entstanden sind, und daß man dieser Deutung sicherlich Recht geben muß, obwohl sie weniger anatomisch begründet, als unter dem Eindruck des der Klinik röntgenologisch wohl bekannten pyelolymphatischen Reflux zustande kam. HELMKE fand nun auch noch solche homogene Massen, die nicht strangartig die Venen begleiten, sondern ähnlich wie die Thromboide an umschriebener Stelle das Venenendothel weit in die Gefäßlichtung vorzubuckeln vermögen. Er erklärt diese Befunde in dem Sinne, daß sich der Nierenbeckendruck über die Fornixruptur bis in die Lymphgefäße fortpflanzt und deren Wand an verschiedenen Stellen zum Einreißen gebracht habe, so daß sich der in den Lymphgefäßen gestaute Harn in die „Wand" und bis unter das Endothel der Venen ergoß. Inwieweit die Annahme einer Harnstauung und -eindickung in den Lymphgefäßen zu Recht besteht, soll — wie schon angedeutet — bei anderer Gelegenheit erörtert werden. Wesentlich ist nur, daß auch HELMKE eine Verbindung zwischen den Lymphgefäßen und den subendothelialen polyp- oder auch thrombusartig (s. HELMKE, 1938, S. 347) in die Venenlichtung hineinragenden Gebilden angenommen hat. Diese Verbindung dürfte jedoch nicht erst die Folge einer mechanischen Zerreißung der Lymphgefäßwand sein. Vielmehr muß sie wohl nach den weiter oben mitgeteilten Befunden (zu Abb. 4 und 5) als präexistent und als Einmündung der Lymphgefäße in intraorganäre Lymphstationen angesehen werden.

Auf der Tagung der pathologischen Anatomen in Breslau (3.—4. Juni 1944) machte DIETRICH in einer Diskussionsbemerkung darauf aufmerksam, daß die von uns bei Fleckfieber- und Kriegsnierenkranken an den Nierenvenen gefundenen Gebilde, die hier als Thromboide bezeichnet wurden, etwas ähnliches darzustellen scheinen, wie die von SIEGMUND bei anderer Gelegenheit an den Lebervenen angetroffenen Knötchen. Das pathologisch-anatomische Schrifttum war unserer im 5. Jahre unter feldmäßigen Bedingungen arbeitenden Prosektur nicht immer zugänglich.

Die nachträgliche Durchsicht der SIEGMUNDschen Arbeit (1923) gibt Veranlassung, das Gemeinsame und die Unterschiede zwischen den dort beschriebenen Knötchen und den Thromboiden der Nierenvenen der Fleckfieber- und Kriegsnierenkranken zu beleuchten. SIEGMUND fand die Knötchen an kleineren und mittleren Lebervenen schon nach zwei- oder dreimaligen intravenösen Injektionen geringer Mengen von Coli- oder Typhusbacillen bei Kaninchen und Meerschweinchen. Aber auch bei der spezifisch-immunisierten Maus ließen sich im Verlauf der Pneumokokkeninfektion ganz die gleichen Veränderungen erzeugen. In einigen Fällen kämen ähnliche Prozesse an den Lungenvenen vor. Bei menschlichen Allgemeininfektionen seien ganz analoge Gebilde an gleicher und anderer Stelle zu finden. SIEGMUND erklärt die beim Abdominaltyphus an den Milzvenen beschriebenen Knötchen mit den von ihm experimentell erzeugten Gebilden identisch. Wenn SIEGMUND seine Befunde an den kleinen und mittleren Lebervenen dahin beschreibt, daß es sich um herdförmige zellige Proliferationen handelt, die sich subendothelial entwickeln und knopf- oder pilzähnlich ins Gefäßlumen hineinragen, so entspricht

das zunächst den an den Venen der Fleckfieber- und Kriegsniere geschilderten Veränderungen. Der Hinweis SIEGMUNDS, das zellige Stadium der Herde sei meist nur von kurzer Dauer, da das ganze Knötchen oder zumindest seine zentralen Abschnitte rasch einer eigenartigen Koagulationsnekrose verfallen, die nur ganz verwaschen noch die Konturen ehemaliger Zellen erkennen läßt, erinnert ebenfalls weitgehend an die bei den Thromboiden der Nierenvenen geschilderten Vorgänge. Man könnte sogar auf den Gedanken kommen, daß es sich bei der „eigenartigen Koagulationsnekrose" in den SIEGMUNDschen Knötchen um die bei den Thromboiden beschriebene intracelluläre Eiweißspeicherung handelt, die schließlich die fibrinoide und hyaline Umwandlung der speichernden Zellen bedingt. Ob der Kernschwund der letzteren gleichbedeutend ist mit endgültigem Zelltod, oder ob sich die hyalinisierte Zelle unter Wiedererscheinen des Kerns des gespeicherten Eiweiß wieder entledigen kann, ist schwer zu beurteilen. Es ergeben sich aber noch andere, deutlichere Unterschiede zwischen den SIEGMUNDschen Knötchen und den Thromboiden.

SIEGMUND hält die primäre zellige Proliferation seiner Knötchen für „endotheliogen". Welches Endothel als Proliferationsquelle in Betracht kommt, geht aus den SIEGMUNDschen Ausführungen nicht klar hervor. Demgegenüber wäre noch einmal zu betonen, daß die Thromboide der Nierenvenen aus Lymphgefäßendothelien bzw. aus den retikulären Zellen von Lymphstationen entstehen. Dies und noch ein anderer Grund hindert daran, nach dem Vorgang SIEGMUNDS von einer Intimaproliferation oder Endophlebitis statt von einer thromboiden Paraphlebitis nodosa zu sprechen. Die Nierenvenen haben nämlich oft gar nichts, was der Intima anderer Venen vergleichbar wäre. Ihr Endothel ist nicht selten von den benachbarten Harnknäueln und Kanälchen lediglich durch ein feines Grundhäutchen getrennt. Will man dieses der Intima zurechnen, so wäre zu betonen, daß es in einer ganzen Reihe von Fällen ähnlich wie das Endothel in Richtung des Venenlumens verdrängt wird, daß es aber im übrigen unverändert und an der Bildung der Thromboide unbeteiligt bleiben kann.

Es fragt sich natürlich, ob sich nicht unter Umständen echte Thromben auf die Thromboide aufpfropfen können. Trotz darauf gerichteter besonderer Aufmerksamkeit konnten wir einen solchen Vorgang bisher kein einziges Mal nachweisen. SIEGMUND sagt, daß sich nur selten die Entwicklung kleiner Plättchenthromben oder größerer gemischter Thromben an den Vorgang anschließt, den er als knötchenförmige Endophlebitis bezeichnet. HELMKE (1936) bringt in Abb. 7 eine mantelförmige Fibrinabscheidung um ein „homogenes Gerinnsel" in einer Nierenvene. Daß es sich bei dem „homogenem Gerinnsel" um eingedickten Harn handelt, der vom Nierenbecken über eine Fornixruptur bis in die Vene gepreßt wurde, ist äußerst zweifelhaft und sogar unwahrscheinlich. Dies ist jedoch weniger von Belang als die Tatsache, daß HELMKE eine echte Thrombenbildung im Anschluß an die von ihm als „Venenzylinder" bezeichneten und in Form sowie Lokalisation den Thromboiden

nahestehenden Gebilde für relativ häufig hält. SIEGMUND und HELMKE berichten nun in gleicher Weise von Veränderungen im Parenchymbereich, die in Abhängigkeit von den an den Venen angetroffenen Knötchen und sekundär angeschlossenen echten Thromben stehen sollen. SIEGMUND spricht dabei von infarktähnlichen Zirkulationsstörungen und herdförmigen anämischen Fleckungen der Leber. HELMKE beobachtete in der Nierenrinde Hämorrhagien in Kanälchen und Kapselraum der Glomeruli, die er als „Stauungsblutungen" deutet. Zu all dem wäre zu

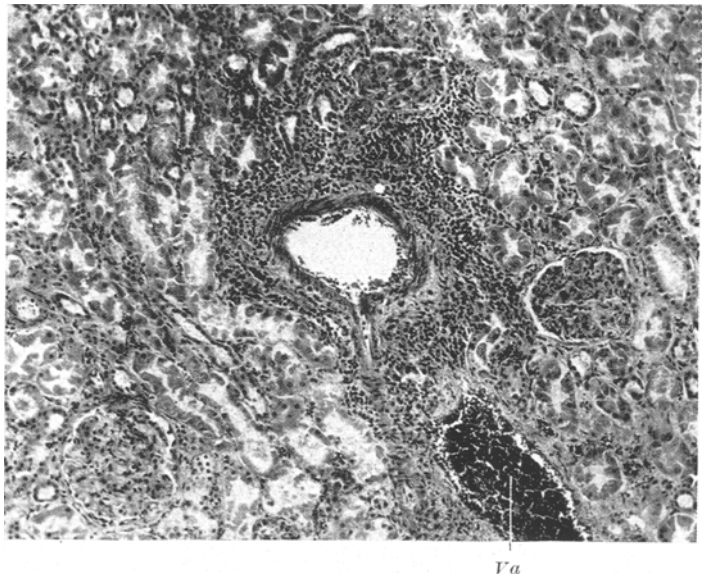


Abb. 7. Flecktyphus (183/42), Tod am 15. Krankheitstag. Periarterielles Infiltrat an einer Arteria arcuata und einem Ast derselben. *Va* Vena arcuata.

sagen, daß hier die Frage, was sekundär und was primär ist, nicht ohne weiteres entschieden werden kann. Was die Thromboide anbelangt, so wurde schon betont, daß sie nur bei solchen Nierenerkrankungen vorkommen, bei denen eine — sei es mehr zellige, sei es mehr seröse — interstitielle Nephritis mit im Spiele ist. Eventuell auftretende capilläre Blutungen und Venenthrombosen könnten als Zeichen der die Entzündung begleitenden lokalen Störung des Blutkreislaufes aufgefaßt werden, während in den Thromboiden ein Hinweis auf die gleichzeitige Störung des intraorganären Lymphgefäßsystems gegeben wäre.

Nun haben in der Niere die Lymphgefäße nicht nur Beziehungen zu den Venen, sondern auch zu den Arterien. KAISERLING hat darauf besonders hingewiesen. Es ist daher zu erwarten, daß in Anlehnung an die Arterien ähnliche Veränderungen vorkommen wie an den Venen.

Tatsächlich gibt es für die bekannten para- und periarteriellen Infiltrate in der Fleckfieberniere (Abb. 7) keine bessere Erklärung als die, daß es sich hier um eine para- oder auch perivasculäre Lymphangitis handelt. Dieselben Infiltrate finden sich bei der Kriegsniere. Sie begleiten die Arterien in streifiger Form, gehen aber stellenweise, besonders an Gefäßgabelungen, in mehr knötchenförmige Zellansammlungen über. Auf die engen Beziehungen zwischen adventitiellen Lymphstauungen und offenbar von außen nach innen fortschreitenden serösen Durch-

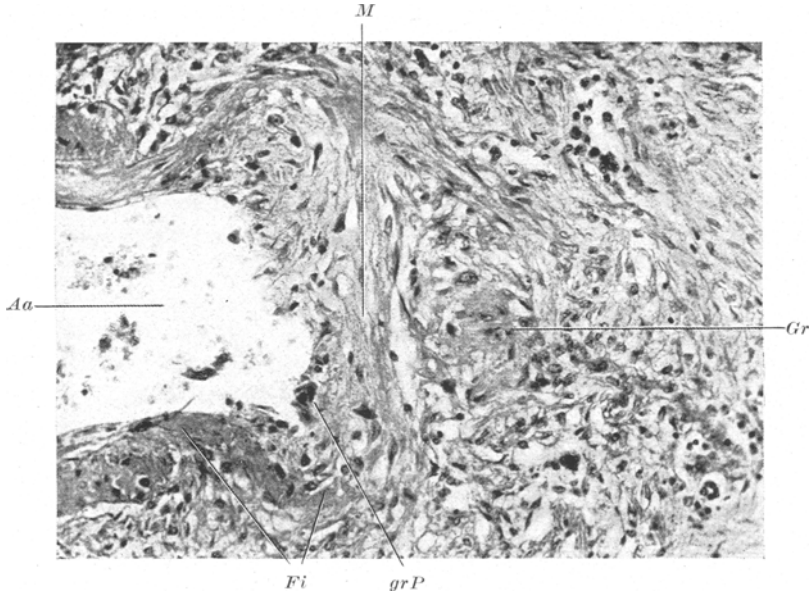


Abb. 8. Kriegsniere (189/42), Tod am 34. Krankheitstag (große weißgelbe und bunte Nieren mit einem Gesamtgewicht von 640 g). A. arcuata (*Aa*) mit adventitiellem Granulom (*Gr*), Sklerosierung der Media (*M*) und großzelliger Proliferation (*gr P*) der Intima. *Fi* Fibrinoid.

tränkungen der Wand kleiner Arterien sei an Hand der Abb. 8 einer früheren Arbeit über die Diphtherie des Menschen (GÜNTHER 1940), hingewiesen. Daß die Entzündung der Lymphgefäße gern auf die Umgebung derselben übergreift, nimmt bei der Dünnwandigkeit der Lymphgefäße kein Wunder (s. KAISERLING). Ob eine solche Lymphangitis auf sich selbst beschränkt bleibt oder nicht, dürfte natürlich auch von der Heftigkeit der Entzündung abhängen. Greift der primär-lymphangitische Prozeß auf die Gefäßwand über, so entsteht das Bild der Para- oder Periarteriitis nodosa. Beim Flecktyphus sind derartige Veränderungen an den Arterien bekannt. Sie kommen auch in der Niere der Fleckfieberkranken vor, sind aber ganz allgemein seltener, als früher angenommen wurde und haben entgegen früheren Annahmen mit einer primären Endothelschädigung der Arterien nichts zu tun. Auch bei

der Kriegsniere kommt es mitunter zu Veränderungen, die der Periarteriitis nodosa sehr nahe stehen (Abb. 8). Umgekehrt gibt es bei der Periarteriitis nodosa gerade an den Nierenvenen eine gleichzeitige Paraphlebitis nodosa (s. Abb. 8 bei Künzli und frühere ähnliche Beobachtungen Rössles). Ob man diese Veränderungen in Anbetracht des besonderen Baues der Nierenvenen als Intimagranulome (Künzli) bezeichnen darf, ist eine Frage, die bereits oben berührt wurde.

Ergeben sich so in der Niere von der thromboiden oder auch reinzelligen Paraphlebitis nodosa Beziehungen zur Periarteriitis nodosa

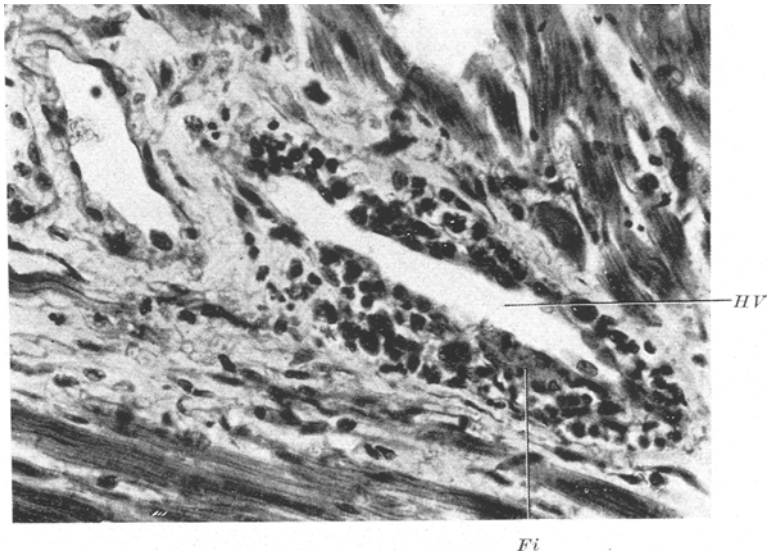


Abb. 9. Flecktyphus (25/44), Tod am 8. Krankheitstag. Großzellige Proliferation anscheinend in einem Spaltraum (Lymphspalt?), der eine kleine Herzvene (*HV*) umgibt. *Fi* Fibrinoid.

und umgekehrt, und finden die Knötchenform und die eigentümliche Bindung der Prozesse an Venen und Arterien durch die Berücksichtigung des Lymphgefäßsystems die beste Erklärung, so fragt sich, ob diesen Befunden nicht über die Niere hinaus eine allgemeinpathologische Bedeutung zukommt. Veranlassung zu dieser Frage geben gewisse anatomische Erhebungen beim Fleckfieber und bei Allgemeininfektionen. In beiden Fällen findet man am Herzen an den Verlauf von Venen und Arterien gebundene „adventitielle" Veränderungen, die denen an den Nierengefäßen weitgehend gleichkommen. Thromboide haben wir im Herzen nicht gefunden, wohl aber umschriebene ödematöse Auflockerungen im Begleitbindegewebe der Arterien und in der Nähe des Venenendothels. Häufig finden sich im Bereich des umschriebenen Ödems zwischen den auseinandergedrängten Bindegewebsfibrillen dieser und

jener blasse spindelige Kern und einzelne kleine Rundzellen. Bei diesen unbedeutenden Veränderungen kann es bleiben. Mitunter aber entwickeln sich an den gleichen Stellen großzellige Infiltrate (s. Abb. 9—12). Das Protoplasma dieser Zellen ist zuweilen leicht basophil, kann Vakuolen aufweisen, gewinnt aber nicht selten auch eine starke eosinrote, geradezu fibrinoide Dichte. Die Zellkerne sind dabei vielgestaltig, hyperchromatotisch.

Was den Flecktyphus anbelangt, so haben die angeführten Infiltrate nichts zu tun mit den bekannten Fleckfieberknötchen, deren durch-

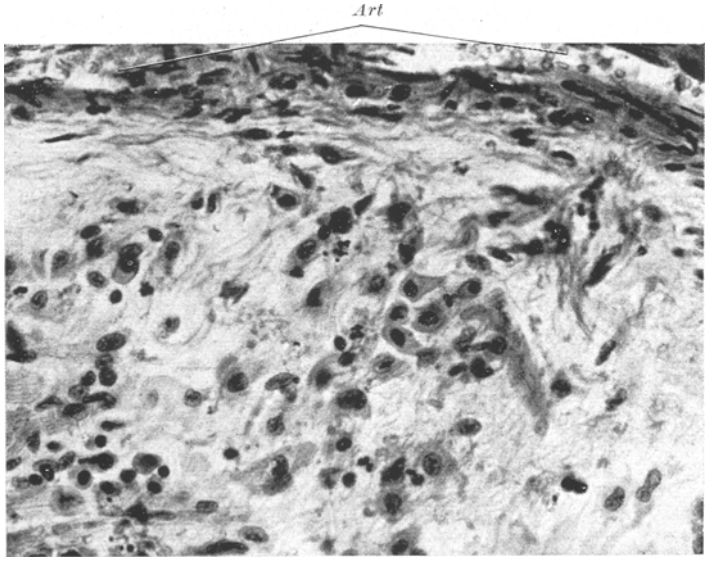


Abb. 10. Derselbe Fall wie Abb. 9. Großzellige Proliferation in der Adventitia einer Arterie (*Art*) des Herzens.

schnittlich hoher Leukocytengehalt entgegen früheren Ansichten noch einmal hervorgehoben werden soll. Zwar finden sich in den paravenösen und paraarteriellen Herden zwischen den großen Zellen manchmal auch gelapptkernige Elemente, sie sind jedoch selten, ganz abgesehen davon, daß wir aus mangelnder Oxydasereaktion nicht zu entscheiden vermögen, ob es sich dabei wirklich um Leukocyten handelt. Die hier in Rede stehenden Gebilde sind den Aschoffschen Knötchen identisch. Auf die Unspezifität der letzteren noch einmal hinzuweisen, ist nicht unsere Absicht. Siegmund, Masugi und neuerdings Klinge und Apitz haben das zur Genüge getan. Es sind lediglich einige Fragen, die sich aufdrängen. Steht es wirklich fest, daß das Fibrinoid des „Früh"infiltrats rein extracellulär entsteht? Oder könnte es sich hier nicht ähnlich wie bei den Thromboiden der Nierenvenen um eine unter schnellem

Kernschwund verlaufende fibrinoide Umwandlung eiweißspeichernder retikulärer Zellen handeln? An den Thromboiden wurde gezeigt, wie schwer es ist, den rapid verlaufenden fibrinoiden Prozeß als zelligen Vorgang zu entlarven, bei dem eine Unterscheidung zwischen Zellausläufern und Bindegewebsfibrillen unmöglich ist. Vermittelt nicht Abb. 9 den Eindruck, als entwickle sich die paravenöse Zellulation in einem venennahen präformierten Spalt, und erinnert dieser nicht weitgehend an die als Begleiter der Nierenvenen anzutreffenden

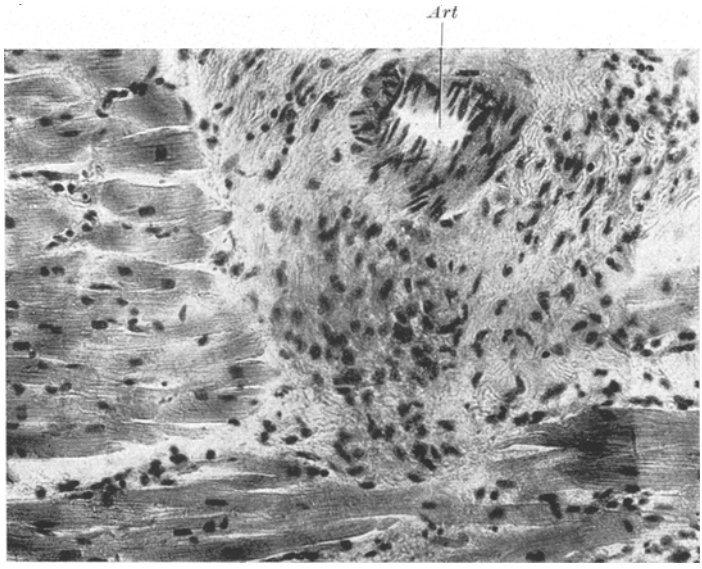


Abb. 11. Flecktyphus (58/43), Tod am 8. Krankheitstag. Umschriebenes großzelliges Infiltrat in der Adventitia einer Arterie (*Art*) des Herzmuskels.

Lymphräume? Handelt es sich bei den ASCHOFFschen Knötchen um Zellulationen an beliebiger Stelle des perivasculären Bindegewebes oder sind sie in ihrer Entwicklung an die Lymphabflußbahnen gebunden? Sind sie vielleicht lediglich eine der vielen Reaktionsformen, deren die intraorganären Lymphstationen fähig sind? Darf man nicht sagen, daß die ASCHOFFschen Knötchen bei all jenen Erkrankungen aufsprießen können, die zu serös-zelligen oder vorwiegend serösen Gewebsentzündungen neigen? Die Art des Exsudates dürfte dabei die Reaktion der an seiner Aufsaugung beteiligten Lymphbahnen bestimmen. Man kann sich vorstellen, daß ein für die Lymphbahnen schwer verdauliches Exsudat an diesen bzw. an den Lymphstationen eine makrophage Reaktion in Form der ASCHOFFschen Knötchen auslöst. Es ist vielleicht nicht allzu abwegig, wenn man die an die Lymphbahnen der Niere gekoppelten thromboiden Granulationen als besonders

grobe, an den histologischen Präparaten mitunter schon mit bloßem Auge sichtbare Aschoffsche Knötchen bezeichnet.

Es muß zugegeben werden, daß sich im Laufe des zuletzt Ausgeführten mehr Fragen als Antworten ergeben haben. Dies liegt nicht allein an den beschränkten technischen Mitteln einer Feldprosektur. Die schönen Untersuchungen von Kaiserling sind erst ein Anfang in dem Bemühen, der im Rahmen einer speziellen Organpathologie bisher vernachlässigten Bedeutung des intraorganären Lymphgefäß-

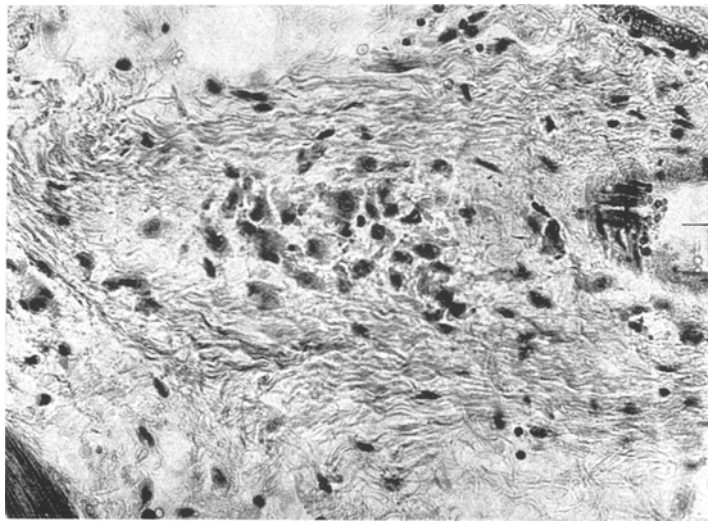


Abb. 12. Großzelliges Knötchen in der Adventitia einer Arterie (*Art*) des Herzmuskels bei vereiterter Schußfraktur des linken Unterarms (Tod an Allgemeininfektion 6 Wochen nach der Verletzung).

systems gerecht zu werden. Letzteres ist unseren üblichen morphologischen Methoden nicht direkt oder nur gelegentlich unter besonders günstigen Bedingungen zugänglich. Um so mehr besteht Veranlassung, diejenigen Befunde weiter im Auge zu behalten, welche — wenn auch zunächst nur auf Umwegen — dazu zwingen, an eine Pathologie der intraorganären Lymphwege zu denken. In diesem Sinne mögen die hier vorgetragenen Analogien zwischen Nieren- und Herzbefunden gewertet werden, wenn sie zu der Frage Anlaß geben, ob nicht in der Funktion des intraorganären Lymphgefäßsystems unter anderem der Grund für die Entstehung zelliger, fibrinoider und hyaliner paravasculärer Knötchenbildungen zu suchen ist.

Zusammenfassung.

Es wird über eigentümliche fibrinoide und hyaline Gebilde berichtet, die an den Nierenvenen von Fleckfieber- und Kriegsnierenkranken

vorkommen und einem Abscheidungsthrombus täuschend ähnlich sehen (Thromboide). Ihre Entstehungsweise zu durchschauen, ist nicht leicht, da sie die einzelnen Phasen ihrer Entwicklung bis zum hyalinen Endstadium offenbar sehr schnell durchlaufen. Es ließ sich jedoch zeigen, daß den Thromboiden eine zellige Reaktion unter dem Endothel der Venen zugrunde liegt. Der Proliferation folgt eine Eiweißspeicherung der Zellen, die auf diese Weise fibrinoid und später hyalin umgewandelt werden.

Dieselben umschriebenen, gestreckten oder mehr knötchenförmigen paravenösen Gewebsbezirke, welche die Thromboide hervorbringen, sind noch einer Vielzahl anderer Veränderungen fähig. Die Thromboide sind nur eine Spielart dieser Veränderungen, die manchmal auch in ausschließlich lymphoiden Zellulationen bestehen, von denen dann das Venenendothel ebenso in die Gefäßlichtung vorgewölbt wird, wie von den Thromboiden. Es wird darauf hingewiesen, daß man diese endothelnahen paravenösen Zellulationen nicht ohne weiteres als Intimagranulome bezeichnen kann. Besser wäre es, von einer Paraphlebitis nodosa und der thromboiden Form einer solchen zu sprechen.

Die Beziehungen der Paraphlebitis zur Para- bzw. Periarteriitis nodosa, zu den sog. Lymphgefäß- und Venenzylindern HELMKEs wie zu den SIEGMUNDschen und ASCHOFFschen Knötchen werden erörtert.

Die Paraphlebitis nodosa und die Thromboide der Nierenvenen kommen nur bei solchen Nierenerkrankungen vor, bei denen eine seröszellige oder vorwiegend seröse interstitielle Nephritis mit im Spiele ist. Es werden allgemeine und spezielle Anhaltspunkte aufgeführt, welche dafür sprechen, daß sich die paravenösen Granulationen und Thromboide nicht an beliebigen Stellen des paravenösen Bindegewebes, sondern im Verlauf des Lymphabflusses der Niere bzw. im Bereich intraorganärer Lymphstationen entwickeln. Die Beschaffenheit des interstitiellen Exsudats dürfte maßgeblich sein für die Art, mit der das an seiner Aufsaugung beteiligte Lymphgefäßsystem reagiert. Es wird die Frage aufgeworfen, ob nicht außer den Thromboiden auch noch andere zellige, fibrinoide und hyaline paravasculäre Knötchenbildungen in ihrer Entstehung an die Funktion des intraorganären Lymphgefäßsystems gebunden sind.

Literatur.

FRESEN, O.: Virchows Arch. **308** (1941). — Beitr. path. Anat. **1943**. — GÜNTHER, G. W.: Frankf. Z. Path. **54** (1940). — Dienstbesprechung der deutschen Pathologen, Breslau 2.—3. Juni 1944. — Z. Ur. **1947** (im Druck). — HELMKE: K. H.: Verh. dtsch. path. Ges., 29. Tagg, Breslau **1936**. — Virchows Arch. **302** (1938). — KAISERLING, H. u. TH. SOOSTMEYER: Wien. klin. Wschr. **1939** II. — KAISERLING, H.: Virchows Arch. **306** (1940); **309** (1942). — KÜNZLI, J. K.: Frankf. Z. Path. **57** (1943). MASUGI, M., MURASAVA u. YÄ-SCHU: Virchows Arch. **299** (1937). — SCHURMANN, P.: Virchows Arch. **291** (1933). — SIEGMUND, H.: Verh. dtsch. path. Ges., 16. Tagg, Göttingen **1923**. — Verh. dtsch. path. Ges., 28. Tagg **1935**.

Über eine ausgedehnte Ödemnekrose des Hemisphärenmarks bei subakuter Nephritis*.

Von

ALBERT BECKMANN.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Oktober 1944.)

Im Verlaufe eines subakuten oder chronischen Nierenleidens sind Ausfallserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems (ZNS) im Sinne flüchtiger Paresen oder auch regelrechter Halbseitenlähmungen wiederholt beschrieben worden. Zwei eindrucksvolle Fälle solcher urämischer Hemiplegien wurden zuerst von PAETSCH 1881 mitgeteilt. In einem Falle berichtet PAETSCH über einen 30 Jahre alten Mann, der 14 Monate nach einer akuten Nephritis über heftige Kopfschmerzen mit Sehstörungen klagte; später kam es zum Auftreten eklamptischer Anfälle und einen Tag vor dem Tode entwickelte sich schließlich eine rechtsseitige Hemiplegie. Die zweite Beobachtung zeigte einen ganz ähnlichen klinischen Verlauf. In beiden Fällen ergab die makroskopisch-anatomische Untersuchung des Gehirns als Ursache der Lähmung keine Blutung, sondern lediglich eine Blässe der einen Gehirnhälfte und eine seröse Durchtränkung der Gehirnsubstanz. ROSENBLATH hat dann 1927 an Hand von 12 Fällen, von denen 11 an einer chronischen Nierenentzündung litten, vergleichend das klinische und das anatomische Bild der apoplektiformen, nicht embolischen und vorwiegend unblutigen Gehirnerweichung herausgearbeitet. Das klinische Bild zeigt nicht immer gleich die Entwicklung des ganzen Symptomenkomplexes, sondern die Lähmung kann in Schüben, mit Remissionen oder doch progredient verlaufen. Anatomisch fand ROSENBLATH Erweichungen in verschiedenen Stadien und verschiedenster Lokalisation. Disseminierte kleine Erweichungsherde in Mark und Rinde sind bei Hypertonie auch von SPIELMEYER, NEUBÜRGER sowie KEITH, WAGNER und KERNOHAN u. a. beschrieben worden. In diesem Zusammenhang kann auch auf die Gehirnerweichungen hingewiesen werden, die von WOLF und SIRIS u. a. infolge funktioneller Durchblutungsstörungen beobachtet wurden.

* Die Arbeit wurde in dem Pathologischen Institut der früheren deutschen Karls-Universität in Prag (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL) auf Anregung und unter Leitung von Prof. Dr. H. MEESSEN (Neustadt im Schwarzwald, Hirnforschungsinstitut) ausgeführt.

Nach VOLHARD sind diese Ausfallserscheinungen des ZNS den eklamptischen Phänomenen sehr ähnlich, auch in bezug auf ihre Pathogenese. Er stellt dabei angiospastische Durchblutungsstörungen, die zu einem extra- und intracerebralen Ödem führen können, in den Vordergrund. VOLHARD vertritt die Ansicht, daß „bei genügend langer Dauer und genügendem Grade der Ischämie es zu irreparablen Schädigungen kommen kann bis zur Erweichung oder Infarzierung auch ohne jede Thrombose, im Gehirn leichter und früher als bei jedem anderen Organ, da es für die Absperrung der Blut- und Sauerstoffzufuhr weitaus am empfindlichsten ist". ROSENBLATH betonte, daß die in seinen Fällen häufig nachgewiesene „Arterio-capillary fibrosis" die Erkrankung nicht erklären kann. Auch VOLHARD sagt, daß die Befunde nicht an arteriosklerotische Gefäßveränderungen gebunden sind, sondern auch bei ganz zartem Gefäßsystem auftreten können; ebenso glaubt er, der toxischen Einwirkung von Harnbestandteilen, selbst beim Vorliegen einer Urämie, keine wesentliche Bedeutung beimessen zu können. Pathogenetisch stehen also funktionelle Kreislaufstörungen, die zu einem Sauerstoffmangel des Gewebes führen, und eine seröse Durchtränkung des Gewebes im Vordergrund. Während nun der Sauerstoffmangel sich besonders an den Ganglienzellen des Graus auswirkt, ist in neuerer Zeit die Bedeutung eines Gehirnödems gerade für die Pathologie der weißen Substanz als wichtiges Moment erörtert worden. Die Schäden nach seröser Durchtränkung des Marks aus verschiedener Ursache brauchen sich nicht auf eine einfache Auseinanderdrängung der Nervenfasern zu beschränken, sondern je nach Grad und Dauer des Ödems kann es zum Zerfall der Markscheiden und schließlich zu Erweichungen kommen.

Bei der Ödembereitschaft der großen Hemisphärenlager (JABUREK) kommt diesem Faktor für die zentralen Entmarkungskrankheiten geradezu eine ausschlaggebende Bedeutung zu, wie auch HALLERVORDEN betont. Durch die neueren Arbeiten von SCHEINKER und GREENFIELD sowie von ZÜLCH ist die Histologie des Hirnödems und seiner Folgeerscheinungen weiter geklärt worden.

Von besonderem Interesse sind die diffusen Hemisphärenmarkerkrankungen, wie sie JACOB u. a. nach Kohlenoxydvergiftung mit klinisch intervallärem Verlauf beobachteten. GRINKER hat diesen Befund als Myelopathie bezeichnet und als inkomplette Erweichung aufgefaßt. Während nun JACOB den Erkrankungsprozeß auf eine direkt toxische Einwirkung des Kohlenoxyds auf das Mark zurückführt, erörtern LHERMITTE und seine Mitarbeiter für eine gleiche Beobachtung ursächlich ein Hirnödem. Auch HALLERVORDEN nimmt an, daß durch ein nach CO-Intoxikation auftretendes Hirnödem sich eine diffuse Markdestruktion entwickeln kann. Besonders eindrucksvoll ist dann die Beobachtung von JACOB, der bei einem walnußgroßen Meningeom über

dem linken Frontalpol eine ausgedehnte ödematöse Anschwellung des Marklagers der linken Hemisphäre beobachtete, die zu einer diffusen Markdestruktion geführt hatte. Für diese Beobachtung nimmt nun JACOB an, daß ein Ödem den lücken- und zerfallshöhlenartigen Markscheidenuntergang einleite und verursache, und prägt dafür den Begriff der diffusen *Ödemnekrose* des Hemisphärenmarkes. JACOB sieht das Charakteristische seiner Beobachtung darin, daß unabhängig von dem Versorgungsgebiet der großen Gefäßstämme ein diffuser, die U-Fasern und das tiefe Mark verschonender Markscheidenzerfall eintritt mit nachfolgender Gliazellwucherung und geringgradiger Gliafaserbildung. Das Mesoderm zeigt dagegen so gut wie keine Reaktion. Diese diffuse Ödemnekrose des Hemisphärenmarks stellt JACOB den bekannten herdförmigen Prozessen gegenüber.

In diesem Zusammenhang scheint uns folgende kasuistische Beobachtung bemerkenswert.

Auszug aus dem Krankenblatt. Ein 29 Jahre alter Soldat kommt am 24. 11. 42 zur Lazarettaufnahme, weil er auf seiner Fahrt in den Urlaub merkte, daß Gesicht und Füße anschwollen und sein Leib stärker wurde. Schon seit etwa 16 Tagen — angeblich nach einer Erkältung — bestanden Atembeschwerden bei körperlicher Anstrengung. Die weitere eigene Anamnese und die Familienanamnese ergaben sonst keine Besonderheiten.

Aufnahmebefund: 184,5 cm großer, 83 kg schwerer, kräftiger junger Mann (Sportler, seit 1934 aktiver Soldat). Am Gesicht, am Hals und an den Beinen Ödeme. Leber vergrößert und druckschmerzhaft, Nieren schlagempfindlich. Herztöne leise, Aktion regelmäßig. Über beiden Lungen, deren Grenzen gut verschieblich sind, Giemen und Brummen. Gebiß intakt, Rachenring ohne Besonderheiten. Reflexe normal auslösbar, keine pathologischen Reflexe. Temperatur 39°; Puls 80; RR. 150/70. Im Urin Eiweiß positiv (Esbach 6‰), Zucker negativ; im Sediment massenhaft Erythrocyten, hyaline und granulierte Cylinder. Urinmenge am Tage der Aufnahme 600 ccm, spezifisches Gewicht 1025. Wa.R. negativ. Blutsenkungsreaktion 27/60. Hämoglobin 69% bei 3,5 Mill. Erythrocyten. 8200 Leukocyten, davon 5 Stab-, 58 Segmentkernige und 37 Lymphocyten. Rest-N auf 75 mg-% erhöht, Harnsäure auf 5,2 mg-%.

Verlauf. Schon nach 3 Tagen fällt die Temperatur auf 37°. Die Ödeme gehen zurück und auch subjektiv tritt Besserung ein. Trotz entsprechender Nierentherapie bleibt aber der Blutdruck erhöht und auch der Urinbefund ist unverändert.

17. 12. 42. Körpergewicht auf 73,5 kg zurückgegangen. Temperatur 36,6°, Puls 64, RR. 160/110, Esbach 12‰, im Sediment Erythrocyten und granulierte Cylinder, Blutsenkungsreaktion 30/62, Rest-N 40 mg-%, Harnsäure 4,6 mg-% Kochsalzspiegel im Blut 680 mg-%. — 5. 1. 43. RR. 130/90. Hämoglobin auf 54% abgesunken. Die Röntgenuntersuchung ergibt keine Herzvergrößerung; Lungen o. B. Augenhintergrund normal. Wegen Verdachts auf Fokalherd Zahnextraktion. 1. 2. 43. Temperatur und Puls o. B. Urinbefund unverändert. RR. 165/115. Hämoglobin 43% bei 3,2 Mill. Erythrocyten, 10300 Leukocyten, davon 4 Eosinophile, 7 Stab- und 58 Segmentkernige, 29 Lymphocyten und 2 Monocyten. Rest-N 46,2 mg-%. — 1. 3. 43. Parästhesien der gesamten rechten Körperhälfte und Sehstörungen. Die grobe Kraft herabgesetzt. — 4. 3. 43. Lähmung des rechten Armes und des rechten Beines. — 10. 3. 43. Die neurologische Untersuchung zeigt die Sensibilität rechts etwas herabgesetzt. Arm-, Patellar- und Achillessehnenreflex

rechts gesteigert, außerdem rechts Fußklonus. Augenhintergrund o. B. — 15. 3. 43. Die anfänglich totale Lähmung der rechten unteren Extremität so weit zurückgegangen, daß Kniegelenk und Zehen wieder etwas bewegungsfähig sind. — 8. 4. 43. Deutliche Zunahme der Lähmung. Das rechte Bein kann nur noch ganz wenig gebeugt werden, im rechten Arm ist die grobe Kraft völlig verschwunden. Einige Tage später wird die Lähmung der rechten Extremitäten eine vollständige, es treten Facialisparese und vollständige motorische Sprachstörung hinzu. — 2. 5. 43. Puls und Temperatur unverändert. RR. 140/90, Hämoglobin 56% bei 2,7 Mill. Erythrocyten, Rest-N 45,9 mg-%. — 26. 5. 43. Sehstörungen und Doppeltsehen. Augenhintergrundsuntersuchung ergibt Retinitis angiospastica. — 3. 6. 43 (5 Tage vor dem Tode). Temperatur 37,2°, Puls 96, RR. 140/90. Im Urin Eiweiß stark positiv, Zucker negativ, im Sediment reichlich Erythrocyten, Leukocyten und granulierte Cylinder. Spezifisches Gewicht 1013. Blutsenkungsreaktion 97/111. Rest-N 44,3 mg-%. Patient klagt über Kopfschmerzen und muß wiederholt erbrechen. — 6. 6. 43. Bei zunehmender Apathie beginnende Parese auch der linken Extremitäten. — 7. 6. 43. Zunahme der Lähmungserscheinungen links. Patient ist bewußtlos und läßt Stuhl und Urin unter sich. — 8. 6. 43. Tod.

Sektionsdiagnose (Obduzent: Prof. Dr. H. MEESSEN). Subakute Glomerulonephritis: Große bunte Niere mit geringer Schwellung der Nierenrinde (Nierengewicht 300 g). Dilatation der linken Herzkammer ohne deutliche Hypertrophie (Herzgewicht 250 g). Lungenödem beiderseits. Akute Stauung der Leber. Ganz zartes Gefäßsystem. Ödem und unvollkommene Erweichung fast des ganzen linken Hemisphärenmarks.

Mikroskopischer Nierenbefund. Histologisch zahlreiche Glomeruli mit verklumpten und verbackenen Schlingen, die auch teilweise mit der BOWMANschen Kapsel verlötet sind. Nur vereinzelte Kapselepithelwucherungen. In den Kapselräumen und in zahlreichen Kanälchen Eiweißmassen, die in den Kanälchen die Form der Cylinder angenommen haben. Einzelne Kanälchen enthalten auch Erythrocyten und Leukocyten. Die Kanälchenepithelien zeigen stellenweise tropfige Verfettungen; an anderen Stellen sind sie zu atrophischen Drüsenschläuchen umgewandelt; hier finden sich auch vollständig fibrös-hyalin verödete Glomeruli. Das Interstitium ziemlich gleichmäßig verbreitert und lebhaft von Rundzellen, vorwiegend Lymphocyten, durchsetzt. An den Gefäßen keine besonderen Wandveränderungen.

Makroskopischer Gehirnbefund. An Dura, Arachnoidea und Pia von Gehirn und Rückenmark ist kein besonderer Befund zu erheben. Das Gehirn im ganzen etwas geschwollen, besonders aber die linke Hemisphäre, deren Windungen bei sonst regelrechter Zeichnung leicht abgeplattet sind, und die die rechte Hemisphäre über die Mittellinie nach rechts verdrängt. Die Tonsillen des Kleinhirns im Foramen occipitale etwas abgeformt. Die Basalzisterne verquollen mit geringer Uncusfurche links. Die Arterien der Gehirnbasis ganz zart und blau durchscheinend. Die Lichtung in allen eben noch aufschneidbaren Ästen nirgends verlegt, auch der Siphon der Carotis nicht verstopft. Auf den angelegten Frontalschnitten ist die Schwellung der linken Hemisphäre besonders gut sichtbar. Das Septum pellucidum nach rechts verschoben, das Corpus callosum etwas abgeknickt, die Seitenventrikel dadurch in ihrer Form verändert. Das Marklager der linken Hemisphäre im Stirnpol deutlich verbreitert, aufgelockert und von klebriger Beschaffenheit. Rechts im Mark keine besonderen Veränderungen. Auf weiteren Frontalschnitten treten dann in dem verbreiterten Marklager unregelmäßig begrenzte, eingesunkene, matschig erweichte Stellen hervor. Diese fließen schließlich zu einer großen, das ganze Centrum semiovale einnehmenden Erweichung zusammen. Die tiefen Markstrata sind auch in die Erweichung einbezogen, ebenso

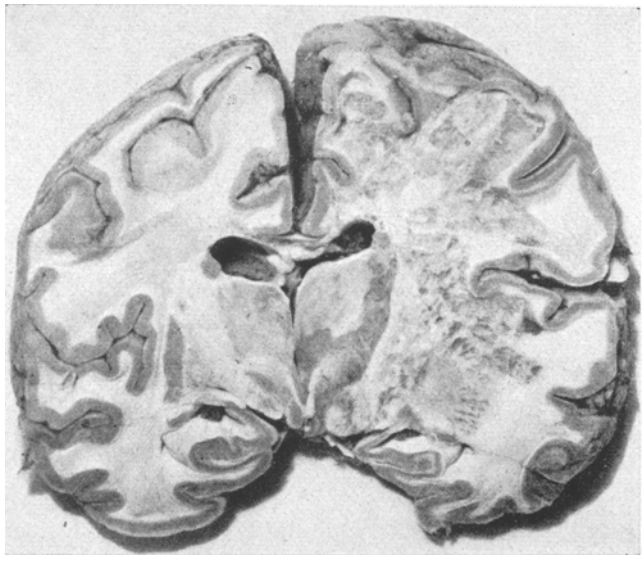


Abb. 1. Frontalschnitt in Höhe der Corpora mammillaria von vorn gesehen. Ausgedehnte Erweichung des Marklagers der linken Hemisphäre, bis in die Stammganglien hineinreichend. Aussparung der Rinde im Bereich der Erweichung.

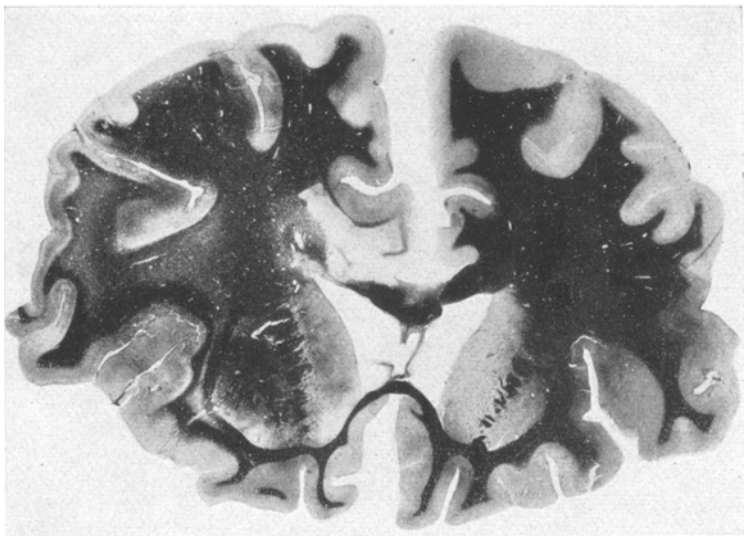


Abb. 2. Frontalschnitt in Höhe des Caput nuclei caudati. Ödematöse Auflockerung des Centrum semiovale links. Erweichungsherd unter dem Gyrus fornicatus. Rinde und U-Fasern gut erhalten. Markscheidenpräparat.

Teile der weiter frontal noch gut erhaltenen Stammganglien (Abb. 1). Auch das im Schnitt getroffene Corpus mammillare ist erweicht. Die Rinde überall trotz der diffusen Markzerstörung gut abgrenzbar und nicht in die Erweichung

einbezogen. Eine Beziehung zu einem Gefäßversorgungsgebiet ist für die ödematös aufgelockerte und erweichte Markzone nirgends zu erkennen. Auch im Occipitalpol links noch einzelne Marknekrosen und Verquellungen. Der Pes pedunculi links auf der Schnittfläche ganz verwaschen gezeichnet. Auf einem senkrecht durch die Mitte der Brücke geführten Schnitt finden sich die Pyramidenbahnen links eingesunken, während sie rechts erhalten sind. Diese Erweichung ist auch in Höhe der Decussatio pyramidum noch zu erkennen, um sich in weiteren Schnitten in Höhe des Halsmarks ganz zu verlieren. Das Kleinhirn an Rinde, Mark und Kernen ohne besonderen Befund.



Abb. 3. Frische ödematöse Auflockerung des Marks mit Schwellung der Oligodendroglia. Markscheidenpräparat.

Mikroskopischer Gehirnbefund. Abb. 2 zeigt einen Frontalschnitt dicht vor dem Chiasma opticum. Die Vorderhörner der Seitenventrikel sind getroffen, ebenso der Kopfteil des Caudatum. Die linke Hemisphäre ist im Vergleich zur rechten beträchtlich vergrößert, die Medianlinie verschoben und der linke Seitenventrikel leicht verdrängt. Die Vergrößerung der linken Hemisphäre geht auf eine ödematöse Auflockerung des linken Marklagers zurück, die im Markscheidenpräparat deutlich zu erkennen ist. Während das rechte Marklager gleichmäßig schwarz erscheint mit nur ganz kleinen weißen Fleckchen, die Kunstprodukte darstellen, sind die Markfasern links auseinandergedrängt und aufgelockert. Fast das ganze Centrum semiovale ist davon betroffen; nur die Markfasern dicht unter der Rinde zeigen eine regelrechte dichte Schwärzung. Auch die tiefen Markteile der Capsula externa und interna sind aufgelockert und verbreitert, so daß Caudatum und Putamen im Vergleich zu rechts eine verwaschene Zeichnung aufweisen. Unter dem Gyrus fornicatus, dessen Rinde mit den zugehörigen U-Fasern gut erhalten ist, findet sich eine fleckförmige Erweichung mit vollständiger Zerstörung der Markfasern, die sich auch in die Commissurfasern fortsetzt. Bei stärkerer Vergrößerung tritt die Auflockerung des Gewebes mit wabenförmigem Auseinanderrücken der Markscheiden deutlicher hervor. Eine Beziehung zum Gefäßsystem ist dabei nirgends zu erkennen. Es finden sich dann alle Übergänge zu einem ausgedehnten Markscheidenzerfall. Die Markscheiden sind teils schaumig und wabig aufgelockert; in anderen Bezirken finden sich reichlich kleinere und größere Brocken und Kugeln in dem lockeren Markscheidengerüst (Abb. 4). Der Markscheidenzerfall ist in gleicher Weise auch in der Capsula externa zu erkennen, wo er stellenweise besonders stark ist. Solche Veränderungen sind im allgemeinen nur in der linken Hemisphäre nachzuweisen. An einzelnen Stellen ist aber auch rechts eine frische Auflockerung des Marks mit Schwellung der Oligodendroglia und Erweiterung der pericellulären Räume zu finden (Abb. 3). Ein fortgeschrittener Markzerfall ist aber

nirgends zu erkennen. Bei der VAN GIESON- und der MASSON-Färbung sieht man im Marklager der linken Hemisphäre einzelne Gefäße mit erweitertem VIRCHOW-

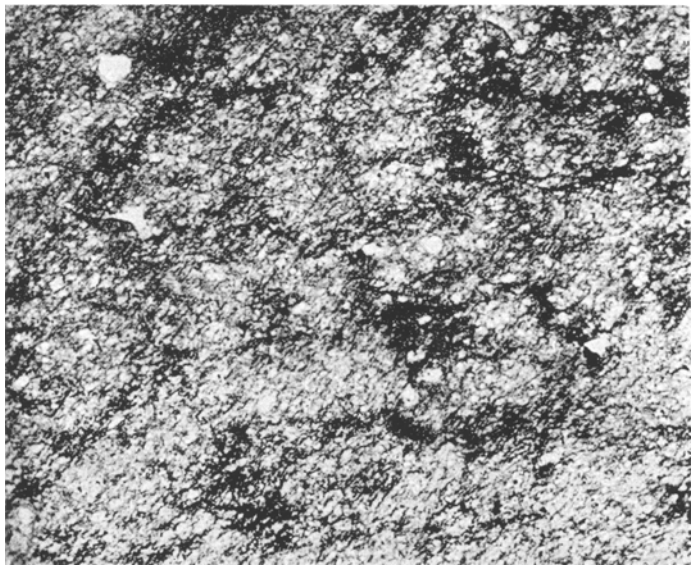


Abb. 4. Markscheidenzerfall mit fleckiger Auflösung der Markscheiden unter Bildung von feinen und gröberen Schollen und Brocken. Markscheidenpräparat.

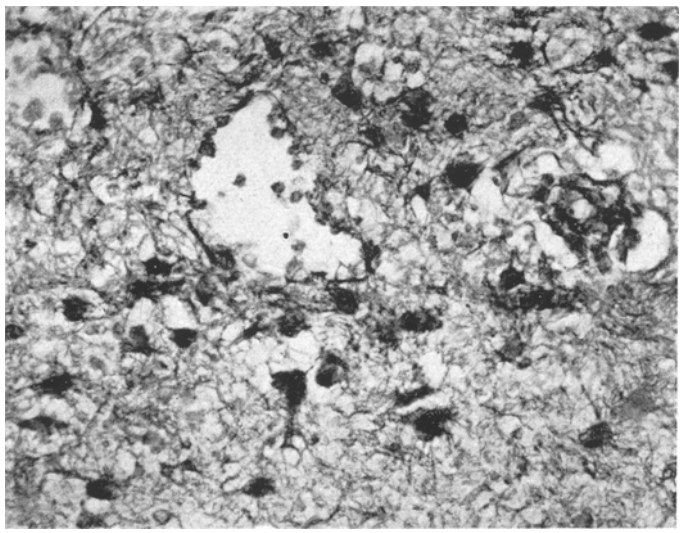


Abb. 5. Schwellung der Astroglia und geringe Faserbildung. HOLZER-Präparat.

ROBINschen Raum, in dem körnige Eiweißmassen niedergeschlagen sind. An anderen Stellen zeigt besonders die MASSON-Färbung um Capillaren angeordnete

blaßrote Ödemmassen. Der große Protoplasmaleib der Astroglia tritt im MASSON-Präparat gut hervor und zeigt vielfach eine blaßblaue Färbung. Die Astroglia ist deutlich gewuchert; das HOLZER-Präparat zeigt eine geringe Faserbildung (Abb. 5). Vom Markscheidenzerfall finden sich außerdem alle Übergänge zur Erweichung mit reichlich gemästeten Gliazellen und zahlreichen Körnchenzellen. Der Abbau des Myelins zu Neutralfett erscheint weitgehend ungestört. Im Fettpräparat sind stellenweise massenhaft Fettkörnchenzellen nachzuweisen, auch ist ein lebhafter Abtransport mit ausgesprochen perivasculärer Lagerung von Gitterzellen zu erkennen (Abb. 6). Auch in den Bezirken der Erweichung sind kaum junge Gefäßsprossen zu finden. Der Zerfall ist schließlich bis zur Bildung einzelner cystischer Kammern, die teilweise mit Fettkörnchenzellen noch ausgefüllt sind, fortgeschritten.

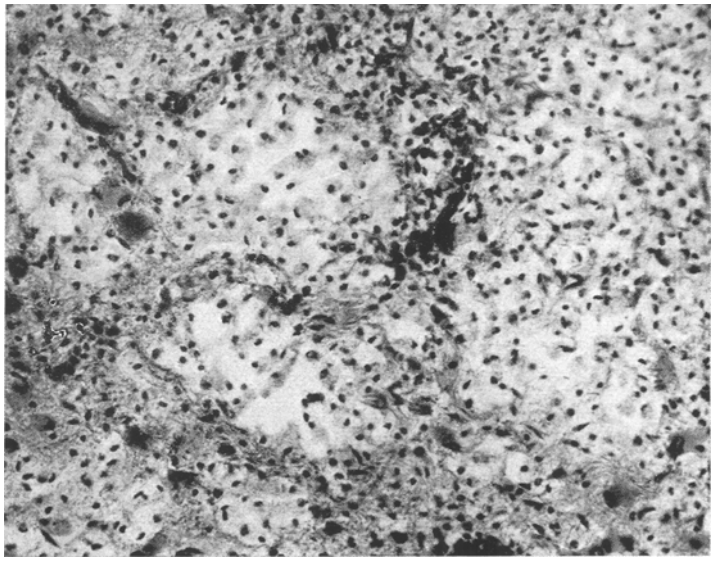


Abb. 6. Lebhafter gliöser Abbau mit zahlreichen Gitterzellen und beginnender Erweichungscystenbildung. HE-Präparat.

Auch hier ist nur eine geringe Gliafaserbildung zu erkennen, eine mesenchymale Narbenbildung fehlt dagegen fast vollkommen. In der Brücke ist der Abbau der Markscheiden der Pyramidenbahnen bis zum Auftreten zahlreicher fettbeladener Gliazellen fortgeschritten. Während das Mark schwerste Veränderungen aufweist, sind die Befunde am Grau der Rinde relativ geringfügig. Die Ganglienzellen der verschiedenen Schichten sind im NISSL-Präparat meist noch gut erhalten, nur in den unteren Rindenschichten ist ein Ganglienzellzerfall mit Chromatolyse zu erkennen. An anderen Stellen ist die Ganglienzellzahl, besonders in der dritten und fünften Schicht, reduziert. Vollständige Zerstörungen der Rinde sind selbst dort nicht zu erkennen, wo das Mark bis auf die erhaltenen U-Fasern ganz erweicht ist. An den grauen Hirnkernen, insbesondere am untersuchten Caudatum, ist der Zellgehalt regelrecht. Im Kleinhirn sind auch an den empfindlichen PURKINJE-Zellen keine Veränderungen zu erkennen. In allen Präparaten wurden die Gefäße besonders beachtet; nirgends finden sich Wandveränderungen im Sinne der Arteriosklerose oder Hyalinose, wie überhaupt das Gefäßsystem sich auch mikroskopisch als weitgehend intakt erweist und nirgends durch Thromben oder Emboli verlegt ist.

Fassen wir die Angaben der Vorgeschichte, die klinischen und anatomischen Befunde zusammen, so kommen wir zu folgenden Feststellungen. Bei einem bisher gesunden 30 Jahre alten Soldaten treten im Verlaufe einer subakuten Nephritis zunächst leichte Lähmungserscheinungen der rechten Körperhälfte ein, die dann nach verschiedenen Remissionen zu einer vollständigen Lähmung fortschreiten und über drei Monate bis zum Tode anhalten. 48 Stunden vor dem Tode treten auch paretische Erscheinungen der linken Körperhälfte hinzu. Anatomisch findet sich an den Nieren eine subakute Glomerulonephritis mit großer bunter Niere und vorwiegend intraglomerulären Schlingenverwachsungen.

Das anatomische Substrat der Lähmung ist ein ausgedehnter eigenartiger Zerfallsprozeß fast des ganzen linken Hemisphärenmarks. In einem räumlichen Nebeneinander sind alle Stadien der Markdestruktion nachzuweisen. In einzelnen Bezirken findet sich eine perivasculäre seröse Durchtränkung, in anderen eine Auflockerung des Markes mit Schwellung der Oligodendroglia. Die Markscheidenauflösung zeigt alle Übergänge von wabiger Auflockerung bis zum Zerfall in Brocken und Schollen. Schließlich ist es in großen Bezirken der Markzerstörung zu einem lebhaften gliösen Abbau im Sinne der Erweichung bis zur Erweichungscystenbildung gekommen. Das Fortschreiten des Abbaus bis zu diesen Stadien erscheint uns nach der klinischen Verlaufsdauer von über drei Monaten durchaus verständlich.

Der Markerweichungsprozeß zeigt keine Bindung an einen Gefäßversorgungsbezirk und verschont immer die Rinde und die dicht unter der Rinde gelegenen U-Fasern; die Erweichung erfaßt auch die tiefen Markanteile. Offenbar als Folge der Erweichung ist es zur absteigenden Degeneration der linksseitigen Pyramidenbahnen gekommen. Der Erweichungsprozeß ist durch eine geringe Gliafaserbildung und eine so gut wie fehlende mesenchymale Reaktion gekennzeichnet. Als anatomisches Substrat der zuletzt eingetretenen Lähmung der linken Körperhälfte findet sich auch im Marklager der rechten Hemisphäre eine geringe Ödembildung, aber ohne Abbauprozesse. Bei den Veränderungen handelt es sich um eine fast reine Erkrankung der weißen Substanz des Gehirns, das Grau dagegen wurde im Großhirn, im Kleinhirn und auch in den Stammganglien weitgehend unverändert gefunden.

Nach allen, insbesondere den histopathologischen Befunden, können wir den ausgedehnten Entmarkungsprozeß des Centrum semiovale der linken Hemisphäre nur als diffuse Ödemnekrose im Sinne Jacobs deuten. Bei der Klassifizierung, die Ferraro für die Entmarkungskrankheiten des Menschen gegeben hat, würde unser Fall vielleicht in die Gruppe mit unbekannter toxischer Ätiologie einzuordnen sein und entsprechend könnte man die Bezeichnung Encephalopathie anwenden. Für eine

infektiöse Ursache im Sinne einer Encephalitis oder für eine Einordnung in die Gruppen der sporadischen oder familiären Fälle von Entmarkungskrankheiten endogener Genese haben wir auch keinen sicheren Anhalt.

In der formalen Genese und — wie weiter unten noch zu erörtern ist — auch kausal steht ein Ödem des Hemisphärenmarks im Vordergrund und leitet die weiteren Veränderungen, die von Ausdehnung und Dauer der serösen Durchtränkung abhängig sind, ein. Unsere Beobachtung schließt sich unseres Erachtens den eingangs besprochenen Fällen von zentralen Entmarkungsprozessen an, wie sie von JACOB u. a. nach CO-Vergiftung mit langer Latenz mitgeteilt wurden, und besonders der Beobachtung von JACOB über eine diffuse Ödemnekrose des Hemisphärenmarks in einem Falle mit walnußgroßem Meningeom über einem Frontalpol. Es erscheint uns dabei immerhin bemerkenswert, daß in dieser Beobachtung von JACOB — abgesehen von dem Meningeom — klinisch eine Blutdrucksteigerung von 180/100 und anatomisch arteriolo-arteriosklerotische Schrumpfnieren nachgewiesen wurden. Da in unserem Falle als Grundkrankheit eine subakute Nephritis vorliegt, könnte diesen Befunden doch eine zusätzliche pathogenetische Bedeutung für das Auftreten des Hirnödems zukommen. Die Besonderheit unserer Beobachtung liegt wesentlich auch darin, daß die Ödemnekrose sehr weit fortgeschritten ist und der Gewebsuntergang zu regelrechten Erweichungen mit lebhafter Umwandlung des Myelins in Neutralfette und zur Entwicklung von Erweichungscysten geführt hat. Auch JACOB gibt für eine zweite, nicht ausführlich veröffentlichte Beobachtung die Umwandlung der Markzerfallsprodukte zu Neutralfetten an. Bei der fehlenden mesenchymalen Reaktion und der nur geringen Gliafaserwucherung erinnert unser Befund auch an die Markerweichungsprozesse bei Markporencephalie des jugendlichen Gehirns.

Als Ursache der Ödembildung des Hemisphärenmarks müssen wir in unserem Falle die Grundkrankheit, die subakute Nephritis, ganz in den Vordergrund stellen. Da Gefäßveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose oder Hyalinose nicht nachzuweisen waren, kann dieser Faktor bei der Erörterung der Entstehung des Marködems vollständig ausscheiden. Die Nierenerkrankung hatte nicht zu einer Urämie geführt. Noch 5 Tage vor dem Tode betrug der Reststickstoff im Blut 44,3mg-%. Ein toxisches Moment durch irgendwelche retinierte Gifte scheidet dadurch für die Entstehung der Markerweichung ebenfalls aus. Schwieriger bleibt die sich im Laufe der subakuten Nephritis entwickelnde Anämie mit etwa 56% Hämoglobin in ihrer pathogenetischen Bedeutung abzuschätzen. Ihr dürfte vielleicht eine zusätzliche Bedeutung beim Auftreten angiospastischer Durchblutungsstörungen im Sinne VOLHARDs für die Entwicklung eines ischämischen Ödems zukommen. Das Auftreten eines solchen Ödems infolge Ischämie kann an der Retina nach Druck

auf den Bulbus (WEGNER) oder nach Durchblutungsstörungen im Histaminkollaps beim Hund (MEESSEN und SCHMIDT) beobachtet werden. Die Auffassung einer ischämischen Entstehung des Marködems ließe eine Verbindung schlagen zu den weitgehend ähnlichen Markveränderungen bei der CO-Vergiftung, bei der ein Sauerstoffmangel der Gefäßwand und des Gewebes durch die Entwicklung von Kohlenoxydhämoglobin sicher eintritt. Bei der Herausstellung des Sauerstoffmangels als Ursache des Gehirnödems ergibt sich aber die Schwierigkeit, daß die Ganglienzellen des Graus in unserer Beobachtung und auch in den schon vorliegenden Fällen von Veränderungen weitgehend verschont geblieben sind, obwohl gerade für diese Elemente eine besondere Empfindlichkeit gegen primären und sekundären Sauerstoffmangel nach Befunden am Menschen (SCHOLZ) und am Tier (BÜCHNER und Mitarbeiter) anzunehmen ist. Es ergibt sich also die interessante Tatsache, daß eine Ischämie, wenn sie zu einer serösen Durchtränkung führt, die weiße Substanz in ausgedehnterem Maße schädigen kann als die Rinde. Eine Wirkung durch primären Sauerstoffmangel auf die Markscheide ist nach Experimenten von WYNDHAM, der bei Entmarkung durch Kaliumcyanidvergiftung an Affen keine Abnahme der oxydativen Fermentleistung feststellen konnte, nicht weiter zu stützen. HURST, der sich eingehend mit der Pathogenese der Entmarkungskrankheiten beschäftigt hat, kommt zu dem Schluß, daß der Entmarkungsprozeß nur auf biochemischer Basis verstanden werden kann. Er denkt an eine Störung von wichtigen Enzymleistungen, wobei er es offenläßt, ob eine spezifisch toxische Hemmung anzunehmen ist, oder aber verschiedene Ursachen wirksam sein können. Eine vorübergehende Phase von Anoxie — wie dies in unserm Falle in erster Linie als Ursache für die Entwicklung des Gehirnödems angenommen werden kann — könnte nach HURST durchaus eine solche Störung des cellulären Fermentgleichgewichtes bewirken. PETTE hat für den Entmarkungsprozeß die Theorie entwickelt, daß ein gewebsallergischer Zustand von ausschlaggebender Bedeutung sein müsse.

Außer den besprochenen Allgemeinfaktoren sind örtliche Bedingungen für das Auftreten des Marködems hervorzuheben. Die Bedeutung solcher örtlicher Faktoren wird schon durch die Tatsache unterstrichen, daß die Ödembildung zunächst einseitig blieb und nur in einer Hemisphäre zur Ödemnekrose führte. Die Ursache für das vorwiegende Befallensein einer Seite bleibt schwer zu klären. VOLHARD hat für die ja auch oft einseitigen Ödembildungen bei pseudourämischen und eklamptischen Erscheinungen darauf hingewiesen, daß schon die Lagerung des Kopfes des Patienten für den Ort der serösen Durchtränkung des Gehirngewebes von Bedeutung sein kann. Ein weiterer wichtiger örtlicher Faktor liegt aber offenbar in der Eigenart des anatomischen Aufbaus

der weißen Substanz und mehr noch in der Besonderheit ihrer chemischen Zusammensetzung. Auf solche Verschiedenheiten zwischen grauer und weißer Substanz des Gehirns ist vielfach hingewiesen worden (v. BALÓ u. a.). Alle diese Unterschiede bewirken, daß im Sinne der Pathoklisenlehre C. und O. VOGTS das Mark als eine topistisch systematische Einheit für das Auftreten einer serösen Durchtränkung disponiert ist, bzw. daß in der weißen Substanz auf Grund ihrer besonderen physikochemischen Feinstruktur sich bei einem Gehirnödem leicht weitgehende Folgeerscheinungen mit Zerstörung der Markscheiden entwickeln.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von einseitiger ausgedehnter Ödemnekrose des Hemisphärenmarks bei subakuter Nephritis berichtet, bei dem die seröse Durchtränkung des linken Hemisphärenmarks zur Markdestruktion bis zur cystischen Markerweichung führte. Die Markerweichung ist an kein Gefäßversorgungsgebiet gebunden und läßt Rinde und U-Fasern verschont. Der Erweichungsprozeß ist durch eine geringgradige Gliafaserbildung und fehlende mesenchymale Reaktion charakterisiert. Die verschiedenen pathogenetischen Faktoren zur Entstehung des Marködems und der Markerweichung werden erörtert.

Literatur.

BALÓ, J. v.: Die Erkrankungen der weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks. Leipzig 1940. — BERTHEAU, H.: Münch. med. Wschr. **1944 I**, 66. — BÜCHNER, F.: Klin. Wschr. **1942 I**, 721. — FERRARO, A.: Arch. Neur. (Am.) **37**, 1100 (1937). — GREENFIELD, I. G.: Brain **62** (1939). — GRINKER: Z. Neur. **98**, 433 (1925). — HALLERVORDEN, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 201 (1940). — HURST, E. W.: Med. J. Austral. **2**, 661 (1941). — JABUREK, A.: Arch. Psychiatr. (D.) **104** (1936). — JACOB, H.: Z. Neur. **167**, 161 (1939); **168**, 382 (1940). — KAMMY, E.: Beitr. path. Anat. **100**, 248 (1938). — LHERMITTE, MONIER-VINARD et AJURIAGUERRA: Rev. neur. (Fr.) **71** (1939). — MEESSEN, H. u. R. SCHMIDT: Arch. Kreisl.forsch. **10**, 255 (1942). — PAETSCH: Z. klin. Med. **3**, 209 (1881). — PETTE, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig 1942. — ROSENBLATH: Z. klin. Med. **106**, 482 (1927). — SCHEINKER: Dtsch. Z. Nervenhk. **147**, 148 (1938). — SPATZ, H.: Z. Neur. **53**, 363 (1920). — SPRUTH, H.: Frankf. Z. Path. **58**, 452 (1944). — VOGT, C. u. O. VOGT: J. Psychol. u. Neur. **50**, 161 (1942). — VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV, Teil I, S. 565. 1931. — Nierenerkrankungen und Hochdruck. Leipzig 1942. — WEGNER: Arch. Augenhk. **98**, 514 (1928). — WOLF, A. and J. SIRIS: Bull. neur. Inst. N. Y. **6**, 42 (1937). — WYNDHAM, R. A.: Austral. J. exper. Biol. a. Med. Sci. **19**, 243 (1941). — ZÜLCH, K. J.: Virchows Arch. **310**, 1 (1943).

Über Zirkulationsstörungen des Zentralnervensystems bei experimenteller Fett- und Luftembolie*.

Von

LISELOTTE HARTER.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Oktober 1944.)

Für die Pathogenese der Gehirnerweichungen nach Fett- oder Luftembolie des Zentralnervensystems (ZNS) stehen zweifellos Kreislaufstörungen im Vordergrund, die sich nach Art des embolisierten Materials vorwiegend im capillären Gefäßnetz abspielen. Die Capillarbezirke des Gehirngraus — besonders die der Rinde — sind offenbar auf Grund ihrer besonderen Angioarchitektonik bevorzugt betroffen.

Die Folgeerscheinungen im Parenchym lassen sich für die Fettembolie des ZNS nach Untersuchungen am Menschen (GRÖNDAHL, NEUBÜRGER, WEIMANN, G. MÜLLER, ROSENHAGEN, WEISSENRIEDER, CAMMERMEYER, KRÜCKE) sowie nach Experimenten (BODECHTEL und G MÜLLER, BROMAN u. a.) in Anlehnung an KRÜCKE etwa folgendermaßen kurz darstellen. In einem ersten Stadium — analog der Einteilung der Gehirnerweichungen nach SPATZ — kommt es zu Erbleichungen, unvollkommenen oder vollkommenen Erweichungen. Die regressiven Veränderungen an den Ganglienzellen und zum Teil auch an der Glia beherrschen das Bild. BROMAN konnte außerdem an den Gefäßen eine Permeabilitätssteigerung mit Austritt von Plasma, Fibrin und Blut nachweisen. Im zweiten Stadium — ungefähr 24 Stunden bis 4 Tage nach Eintritt der Embolie — treten Resorptionsvorgänge auf mit progressiven Veränderungen des Stützgewebes. Es kann zur Entwicklung eines Gliastrauchwerks kommen, auch können Gefäßwandwucherungen und Gefäßneubildungen beobachtet werden. Das dritte Stadium ist bei größeren Herden durch die Entwicklung einer Glianarbe charakterisiert. Die Folgeerscheinungen bei cerebraler Luftembolie stimmen nach den Befunden von SPIELMEYER, SCHOTTMÜLLER, NEUBÜRGER, BODECHTEL und G. MÜLLER, WEISSENRIEDER, AMEUILLE, LHERMITTE und KRUDELSKI, SCHNITTERT, BROMAN sowie neuerdings von RÖSSLE im wesentlichen mit denen bei der Gehirnfettembolie überein. Auch hier

* Die Arbeit wurde in dem Pathologischen Institut der früheren deutschen Karls-Universität in Prag (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL) auf Anregung und unter Leitung von Prof. Dr. H. MEESSEN (Neustadt im Schwarzwald, Hirnforschungsinstitut) ausgeführt.

läßt sich eine gleiche Stufenfolge im Sinne der drei Erweichungsstadien erkennen.

Während nun die Folgeerscheinungen am Parenchym bei der Fett- und Luftembolie des ZNS als weitgehend erforscht anzusehen sind, ist die Frage nach Art, Ausdehnung und Dauer der Durchblutungsstörungen, die die Parenchymschäden erst bedingen, noch nicht eindeutig geklärt. Für die Fettembolie werden von den verschiedenen Untersuchern (NEUBÜRGER, WEIMANN, KRÜCKE u. a.) — abgesehen von der mechanischen Gefäßverstopfung durch Fetttropfen — noch weitere Störungen in der terminalen Strombahn gefordert, um die Gewebsschäden und ihren Sitz erklären zu können. Für eine zusätzliche Wirkung von Angiospasmen ist bei der Fettembolie auf Grund von Lebendbeobachtungen der zugänglichen Piagefäße (JAKOBI und MAGNUS, STRUPPLER, BROMAN kein Anhalt gegeben. Auch die Beobachtungen am Augenhintergrund bei Fettembolie zeigten keine spastischen Gefäßreaktionen (v. OPPOLZER, URBANEK, STRUPPLER), dagegen kommt nach den Experimenten von BROMAN dem Auftreten von Stasen und Prästasen eine besondere Bedeutung zu. BROMAN beobachtete auch als Folge der Stase vor den Embolien ein Abrahmen des Plasmas und schließlich eine Gefäßwandschädigung mit Durchtritt von Plasma oder Diapedeseblutungen. Die besondere Form der Ringblutung bei Fettembolie konnte er darauf zurückführen, daß die schon von Plasma durchdrängten Gewebsbezirke von der Blutung ausgespart werden. Für die Luftembolie im Gehirn liegen die Bedingungen ähnlich wie bei der Fettembolie. Da die Grenzflächenspannung einer Luftmischung bedeutend größer ist als die eines Öltropfens, werden bei der Luftembolie wahrscheinlich schon größere Gefäße verlegt als bei der Fettembolie; auch könnte der Kontakt der Gefäßwand mit Luft eine besondere Gefäßreaktion auslösen. Im Gegensatz zur Fettembolie, die beim Menschen in Schüben verlaufen kann, ist die Luftembolie meist ein einmaliges Ereignis. Zum Unterschied von der Luft bleibt aber das Fett meist längere Zeit in den Capillaren liegen. Für die Luftembolie ist — abgesehen von einer mechanischen Verlegung der Gefäße — eine zusätzliche Durchblutungsstörung durch Angiospasmen nicht sicher abzulehnen (BROMAN). Sie nähert sich damit den Verhältnissen bei grobkörnigen Suspensionsembolien, für die spastische Gefäßreaktionen sichergestellt sind (JAKOBI und MAGNUS, VILLARET und CACHERA, STRUPPLER, BROMAN). Auch die anderen ererörterten Faktoren wie Stase und Plasmadurchtritt sind bei der Luftembolie von Bedeutung. Berücksichtigt man noch, daß bei der Gehirnfettembolie und auch bei der Luftembolie allgemeine Zirkulationsstörungen im Sinne einer venösen Stauung (TOENISSEN) oder kardialer Insuffizienzerscheinungen (PAUL und WINDHOLZ, WALDER, FRIEDBERG) hinzutreten können, so ergibt sich ein ganzer Faktorenkomplex, der die jeweilige Art und Ausdehnung des Gewebsschadens bedingen kann.

Zur Klärung der Pathogenese der Gehirnveränderungen nach Fett- und Luftembolie hielten wir es für wünschenswert, weitere Unterlagen für die ersten, pathogenetisch offenbar entscheidenden Zirkulationsstörungen zu erbringen. Die Anwendung der Benzidinmethode nach PICKWORTH bzw. SLONIMSKI und CUNGE schien uns zum Nachweis von Zirkulationsstörungen bei Fett- und Luftembolie besonders aussichtsreich zu sein. Die Methode von SLONIMSKI und CUNGE, die durch die Benzidinreaktion der roten Blutkörperchen eine gute Darstellung der Gefäßfüllung gibt, hat durch die Arbeiten von NEUBÜRGER und DRESZER, SCHOLZ, SCHOLZ und DRESZER, CAMPBELL, FAZIO, SCHEIDEGGER, DRETLER, BJERNER und SWENSSON schon eine eingehende Kritik ihrer Anwendungsmöglichkeiten erfahren. Nach SCHOLZ sind besonders im Experiment die Bedingungen zur Vermeidung agonaler oder postmortaler Fehlfaktoren gegeben und beim Vergleich mit normalen Äquivalentbildern brauchbare Resultate zu erwarten. In den von uns ausgeführten Versuchen über Fett- und Luftembolie des Gehirns bei Meerschweinchen glauben wir, alle bisher als notwendig erkannten methodischen Bedingungen erfüllt zu haben.

Versuchsanordnung.

Zu unseren Versuchen verwandten wir 29 Meerschweinchen im Gewicht von 340—950 g. In leichter Chloroformnarkose wurden die Tiere in Rückenlage auf ein Operationsbrett geschnallt und die Arteria carotis communis in üblicher Weise freigelegt.

Bei 14 Tieren injizierten wir kopfwärts 0,05—0,45 ccm Meerschweinchenfett verdünnt mit einigen Tropfen Paraffinum liquidum; nur bei 2 Tieren nahmen wir reines Paraffinum liquidum. Die Injektion erfolgte in die linke Arteria carotis communis, bei 3 Tieren in die rechte. Bei einem Tier erwies sich nach einem Injektionsversuch eine Unterbindung der Arterie auch der nicht injizierten Seite als nötig.

Acht Tieren brachten wir durch Injektion von Blutschaum eine Luftmenge von 0,1—0,3 ccm ein; auch hier erfolgte die Injektion in die linke Arteria carotis communis, nur bei 3 Tieren in die rechte, nachdem links die Injektion mißlungen war und die Arterie unterbunden werden mußte.

Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion durch Dekapitation getötet. 1 Tier ging während eines klonischen Krampfes zugrunde. Die Gehirne wurden vorsichtig entnommen, nach den Angaben von SLONIMSKI und CUNGE fixiert und naeh deren Benzidinmethode gefärbt. Es wurden Schnitte aus dem Rückenmark, der Medulla, aus Groß- und Kleinhirn hergestellt. Wir untersuchten vor allem die Schnitte, bei denen die beiden Hemisphären zusammenhängend blieben, so daß Teile des Frontal- und Occipitalhirns wegfielen. Ein Teil der Schnitte wurde mit der Kresylviolett- und Markscheidenfärbung behandelt. Bei den Tieren mit Fettembolie fertigten wir außerdem Fettschnitte von Gehirn und Lunge an. Insgesamt lagen von jedem Gehirn etwa 60—70 Schnitte zur Beurteilung vor.

Weiter wurden 4 Kontrolltiere mit einseitiger Unterbindung der Arteria carotis communis untersucht, 1 Tier mit doppelseitiger Unterbindung und 2 Normaltiere. Die Tötung und Gehirnuntersuchung dieser Kontrolltiere erfolgten auf die gleiche Weise wie in den Versuchsreihen.

Versuchsergebnisse.

Die klinischen Erscheinungen bei der Fett- und Luftembolie waren grundsätzlich dieselben; sie unterschieden sich nur in bezug auf Intensität und zeitliches Auftreten. Bei den Luftemboliefällen setzte schlagartig nach der Injektion eine starke motorische Unruhe ein, die wir im selben Maße bei den Fettemboliefällen nie sahen. Klonische Krämpfe traten bei beiden Embolieformen auf. Sie erreichten aber bei der Luftembolie wesentlich höhere Grade und setzten meist kurz nach der Injektion ein, während die Krämpfe bei den Fettemboliefällen erst nach 10 Min. bis 1 Stunde auftraten. Dreh- und Kreisbewegungen sahen wir vorwiegend bei den Tieren mit Fettembolie. Auffällig war bei den Tieren mit Luftembolie das Einsetzen einer starken Dyspnoe nach Abklingen der Cerebralsymptome. Die letale Dosis betrug für die Fettemboliefälle 0,45 ccm, für die Luftemboliefälle mehr als 0,3 ccm. Wurde die Embolie überstanden, so klangen die Erscheinungen bei der Luftembolie schon nach 20—35 Min. ab, bei der Fettembolie zum Teil erst nach 3 Stunden.

Die Kontrolltiere mit einseitiger Carotisunterbindung zeigten klinisch nichts Besonderes. Die Tiere waren kurze Zeit nach der Unterbindung wieder munter. Bei Kontrolltieren, die nur narkotisiert waren, ließen sich die Erscheinungen der Narkose von denen der Embolie deutlich unterscheiden.

Makroskopisch fanden sich nach Fett- und Luftembolie am Gehirn nur wenig Veränderungen. Die Piagefäße der Hemisphäre, in die hinein die Embolie erfolgte, zeigten eine geringe Zunahme der Gefäßfüllung, ein Befund, der aber auch schon nach einfacher Unterbindung der Carotis zu erheben war. Einmal fand sich auf der Schnittfläche des rechten Stirnpols eine kleine frische Blutung. Ein extraduraler Prozeß mit Verwachsungen und Eindellung der rechten Kleinhirnhemisphäre bei einem Tier schien für den Versuch ohne Bedeutung. Bei den Fettemboliefällen sahen wir flohstichartige Blutungen auf der Oberfläche der Lunge. Die Lungen der Tiere mit Luftembolie waren häufig blutig angeschoppt.

Mikroskopisch stellt sich die normale Angioarchitektonik des Großhirns beim Meerschweinchen im Benzidinbild etwa folgendermaßen dar. Auf gelblichem Grund zeichnen sich die Gefäße durch Anfärbung der Erythrocyten dunkelbraun ab. Die Gefäßwand ist als kaum erkennbare dunklere Linie zu sehen. Es finden sich Gebiete mit wechselndem Capillarreichtum, je nach der besondern Angioarchitektonik von Rinde, Mark und Kerngebieten. Das mit der Benzidinmethode gewonnene Gefäßbild stimmt in den wesentlichen Punkten mit den Befunden von PFEIFER nach vollkommener Injektion der Hirngefäße überein.

Im Benzidinpräparat ist schon unmittelbar nach der Fettembolie im Versorgungsbereich der embolisierten Arteria carotis die normale Gefäßzeichnung vollständig zerstört. Am drastischsten sind die Befunde in der Hirnrinde der embolisierten Seite, etwa in der Area limbica anterior und posterior und in der Area praecentralis und postcentralis. Aber auch in der Area limbica der anderen Seite, die offenbar von der Carotis der Gegenseite mitversorgt wird, ist die normale Gefäßzeichnung zerstört. Vergleicht man das Normalbild (Abb. 1) mit dem Bild nach frischer Fettembolie, so sieht man einen deutlichen Unterschied. Nach Injektion von 0,25 ccm Paraffinum liquidum findet sich auch 1 Stunde und 50 Min. nach der Embolie das Capillarnetz der Area limbica nur ganz mangelhaft gefüllt. Zahlreiche anämisierte Bezirke sind zusammengeflossen. Nur noch einzelne geschlängelte Venen und kleine Arterienstümpfe sind mit Erythrocyten angefüllt. Das Gefäßbild bekommt dadurch ein eigenartig struppiges Aussehen (Abb. 2). In der angrenzenden Markzone ist der Füllungsdefekt ebenfalls deutlich. Solche Ausfälle in der Gefäßfüllung mit Erythrocyten treten bei der Fettembolie unmittelbar nach der Injektion auf und bleiben in den ersten Stunden nach der Embolie deutlich

erhalten. Nach 26 Stunden kann das Gefäßbild wieder annähernd normal erscheinen. Das Auftreten solcher Füllungsdefekte ist weitgehend unabhängig von der Menge

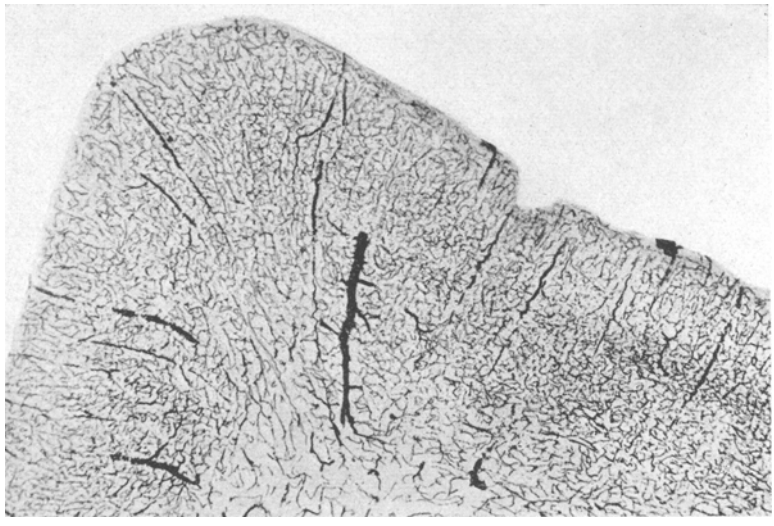


Abb. 1. Normalbild der Großhirnrinde im Bereich der Area limbica beim Meerschweinchen, sog. Tiefenfeld nach PFEIFER mit guter Kapillarisierung auch der angrenzenden Markzone. (Benzidinpräparat nach SLONIMSKI und CUNGE, 120 μ.)

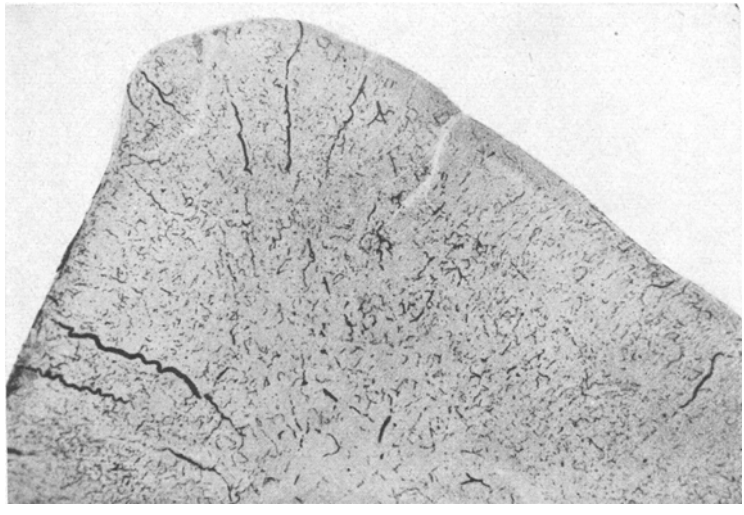


Abb. 2. Ausgedehnte Füllungsdefekte des Capillarnetzes im Bereich der Area limbica nach Fettembolie. (Vergr. wie Abb. 1; SL. u. C., 120 μ.)

des zur Embolie verwandten Fettes (0,05—0,45 ccm). Der Unterschied des Gefäßfüllungsbildes stellt sich besonders deutlich an der Grenze des Embolieberichs dar, da hier fast unmittelbar ein Übergang zur normalen Angioarchitektonik zu

erkennen ist. Auch im Nucleus caudatus ist die Verschiedenheit der Füllung des Capillarnetzes beim Vergleich der embolisierten Seite mit der nichtembolisierten im selben Präparat ganz eindeutig. Fern von dem Embolieberеich haben wir keine

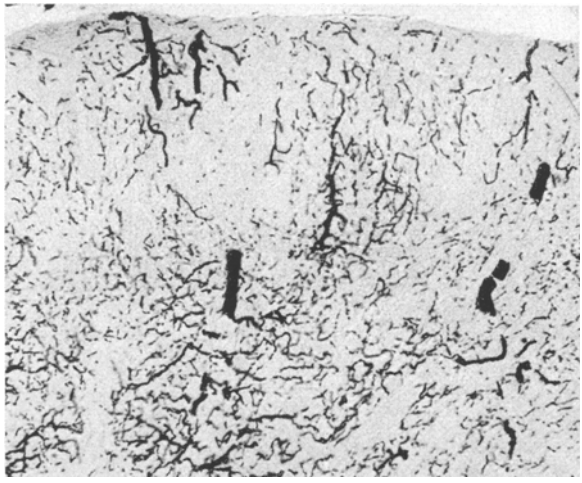


Abb. 3. Herdförmiger, anämischer Füllungsdefekt im Capillarnetz der Gehirnrinde mit angedeutetem hyperämischen Hof; daneben größeres, teilweise mit Fett verstopftes Gefäß. (SL. u. C., 120 μ.)

Füllungsdefekte oder anämisierte Bezirke feststellen können. Die regelmäßigen Aussparungen in der Umgebung größerer Gefäße bei der Darstellung des Capillarnetzes lassen sich als normale Befunde leicht von den Füllungsdefekten durch

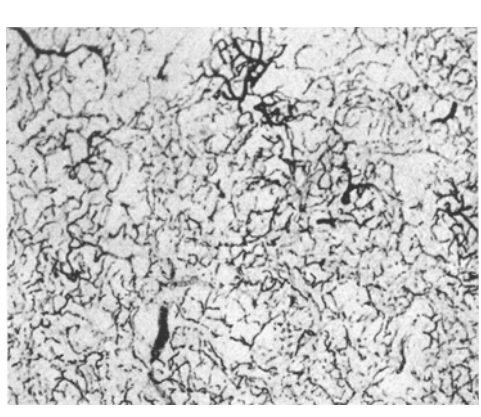


Abb. 4. Umschriebene, erweiterte Capillarbezirke im Nucleus caudatus nach Fettembolie. (SL. u. C., 120 μ.)

Embolie unterscheiden. Im allgemeinen besteht im Embolieberеich in den verschiedenen Gehirnbezirken ein ziemlich gleichmäßiger Füllungsdefekt. Jedoch konnten wir gelegentlich auch eine mehr kreisrunde anämische Herdbildung feststellen, die sich durch eine stärkere Füllung von den Gefäßen der Nachbarschaft

deutlich abhebt (Abb. 3). Im gleichen Präparat ist auch in einem größeren Gefäß die Fettembolie in Form eines Fetttropfens mit spiegelförmiger Abgrenzung gegen die dicht gedrängten Erythrocyten gut zu erkennen. In einem späteren Stadium — nach 24 Stunden — tritt eine stärkere capilläre Gefäßfüllung in den Vordergrund, wobei einzelne Capillarschlingen und Capillarnetze sich durch besondere Weite und Füllung im Sinne einer Stase auszeichnen (Abb. 4).

Bei der Fettembolie wurden in mehreren Fällen Diapedeseblutungen unmittelbar nach der Embolisierung beobachtet. Solche Diapedeseblutungen sind nur innerhalb des Emboliebereichs auf die Embolie selbst zu beziehen. Diapedeseblutungen im Hirnstamm konnten wir in den Versuchsreihen wie auch im Kontrollmaterial beobachten, sie können also schon durch die Dekapitation entstehen. Die

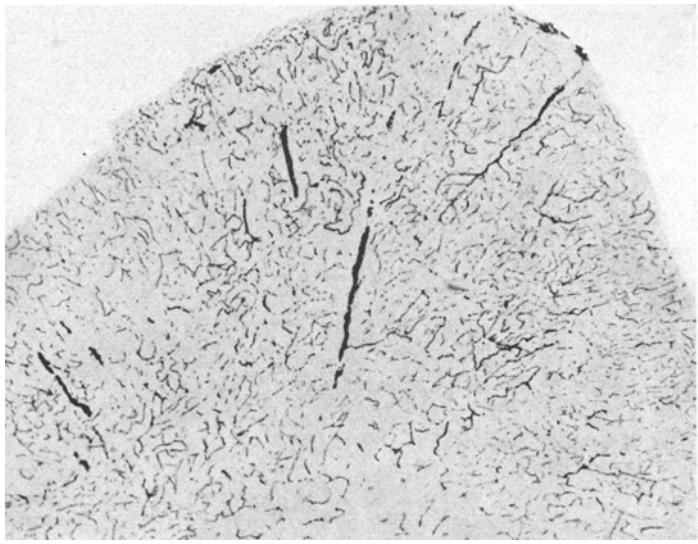


Abb. 5. Füllungsdefekte im Capillarnetz der Hirnrinde im Bereich der Area limbica nach Luftembolie. (Vergr. wie Abb. 1; Sl. u. C., 120 μ.)

Diapedeseblutung unter der Wirkung der Fettembolie kann zu feinen kugelförmigen Ansammlungen von Erythrocyten um Capillaren oder um größere Gefäße führen. Treten solche Blutungen gehäuft auf, so findet sich um ein Gefäßbäumchen eine traubenartig angeordnete Blutung.

Parenchymschäden sahen wir nach Fettembolie frühestens nach 1 Stunde und 50 Min. Die Ganglienzellen der Rinde erscheinen dabei durch Ödem auseinandergedrängt. Die Fortsätze sind als lange, geschlängelte Gebilde gut zu erkennen, die Kernblasen können noch gut erhalten sein. Nach 6 Stunden oder später finden sich ischämische Ganglienzellerkrankungen, wie sie als Folge der Fettembolie schon bekannt sind.

Bei Fettfärbung mit Sudan läßt sich die Gehirnfettembolie immer nachweisen. Schon 3 Stunden nach der Embolie werden aber oft nur wenige Capillaren durch Fett verstopft gefunden, wenn auch das Benzidinpräparat entsprechend den ausgedehnten Füllungsdefekten noch zahlreiche, durch Fett verlegte Capillaren vermuten läßt. Unsere Versuche, durch Kombination der Benzidin- und Fettfärbung die Beziehungen der blutleeren Capillarbezirke zu den verstopften weiter zu klären, lieferten keine brauchbaren Resultate.

Bei der Luftembolie sind die mikroskopischen Befunde im Benzidinpräparat unmittelbar nach der Embolisierung denen bei Fettembolie außerordentlich ähnlich. 5 Min. nach Injektion von 0,3 ccm Luft als Blutschaum sieht man in der Gehirnrinde der Area limbica beträchtliche Ausfälle in der capillären Füllung, die sich nur graduell von den Ausfallserscheinungen nach Fettembolie unterscheiden (Abb. 5). Der Vergleich mit dem Normalbild (Abb. 1), das die Area limbica der Gegenseite darstellt, läßt den Unterschied klar erkennen. Bei der Luftembolie ist bemerkenswert, daß die Ausfälle in der Gefäßfüllung nur in den ersten 30 Min. nach Embolisierung festzustellen sind. Später werden nur noch streifenförmig angeordnete Füllungsunterschiede in der Rinde gesehen, für die die Luftembolie als Ursache nicht sicher zu beweisen ist. Nach 2 Stunden imponiert das Gefäßbild bei der Luftembolie meist durch eine starke, gleichmäßige Füllung der Capillaren wie bei Hyperämie. In dieser Phase dürften auch noch Stasen eintreten, die für Blutungen von Bedeutung sein können. 12 Stunden und 10 Min. nach der Embolisierung findet sich um einzelne Capillaren ein dunkel gefärbter, feinkörniger Hof, in dem keine Erythrocyten zu erkennen sind, und der auf eine Benzidinreaktion mit ausgetretenem Hämoglobin bezogen werden kann. In der Nachbarschaft sieht man gröbere Blutungen von kugelschalenförmiger Gestalt, die Ringblutungen entsprechen dürften. Abb. 6 zeigt eine capilläre Stase und anschließend daran ein Gefäßstück mit Wandschädigung und Diapedeseerscheinungen; dicht dahinter liegt eine kugelförmige Blutung.



Abb. 6. Stase in einer Capillarschlinge, Gefäßwandschädigung mit Austritt von Plasma sowie Blutung nach Luftembolie. (SL. u. C., 120 μ.)

Im Zellbild sehen wir nach Luftembolie schon nach 2 Stunden und 40 Min. ischämische Ganglienzellenerkrankungen mit Schrumpfung des Zelleibes und Ausbildung einer dreieckigen Zellform, die von der verdichteten Kernblase wiederholt wird. 24 Stunden nach der Embolisierung ist der herdförmige Charakter der Erbleichungen oder späteren Erweichungen an einzelnen Stellen schon angedeutet.

Erörterung der Versuchsergebnisse.

Die Befunde bei Fett- und Luftembolie des Gehirns gestatten aus verschiedenen Gründen eine gemeinsame Erörterung. Für beide Mikroembolien wird — wie eingangs erörtert wurde — eine Störung im terminalen Stromgebiet angenommen. Bei der Fettembolie soll diese Zirkulationsstörung wesentlich durch die Verstopfung von Präcapillaren und Capillaren mit Fett bedingt sein. Bei der Luftembolie könnten Luftbläschen in gleicher Weise wirken. Die Anwendung der Benzidinmethode nach SLONIMSKI und CUNGE erlaubt nun, die Zirkulationsstörungen des ZNS bei experimenteller Fett- und Luftembolie auch morphologisch zu belegen. Die bisherigen Lebendbeobachtungen an der Netzhaut oder an der Gehirnoberfläche (JAKOBI und MAGNUS, STRUPPLER, URBANEK, BROMAN u. a.) werden dadurch ergänzt. Unmittelbar nach der Fett- oder Luftembolie kommt es im Versorgungs-

bereich der Arteria carotis communis, in die hinein die Injektion erfolgte, zu beträchtlichen Füllungsdefekten im Capillarnetz und in kleineren und größeren Arterien und Venen. Diese Defekte sind im Benzidinbild klar zu erkennen. Es bleiben meist nur noch kleine, dicht mit Erythrocyten angefüllte Gefäßstümpfe erhalten, wodurch das eigenartig struppige Gefäßbild entsteht. Die Befunde im Experiment geben durch die Möglichkeit des Vergleichs mit dem normalen Äquivalentbild und auch durch die Unterschiede zwischen den embolisierten Gebieten und den unveränderten im gleichen Schnitt eindeutige Resultate. Das Benzidinpräparat erlaubt also die Diagnose einer schweren terminalen Durchblutungsstörung, ohne allerdings die Ursache sicher erkennen zu lassen. Für die Fettembolie gibt uns das Fettpräparat einigen Aufschluß, bei der Luftembolie verfügen wir aber über keine Methode, die Ursache der Zirkulationsstörung zu erfassen. In beiden Fällen gelingt es, für die durch die Embolie hervorgerufene Zirkulationsstörung einen klaren morphologischen Befund zu erheben. Zu diesem Zeitpunkt sind irgendwelche Folgeerscheinungen am Parenchym noch nicht nachzuweisen. Erste Parenchymschäden nach Fettembolie sahen wir nach 1 Stunde und 50 Min. Eine deutliche ischämische Ganglienzellerkrankung nach Luftembolie fand sich bei einem Tier 2 Stunden und 40 Min. nach der Embolie. Diese Befunde am Parenchym stimmen in etwa überein mit den frühesten Veränderungen, wie sie von SPIELMEYER, NEUBÜRGER, WEISSENRIEDER, BROMAN, KRÜCKE u. a. beschrieben worden sind. Auf den Nachweis weiterer Folgeerscheinungen am Parenchym waren unsere Versuche nicht abgestellt.

Es liegt nun nahe, die Versuchsergebnisse auch für die Frage auszuwerten, ob die terminalen Füllungsdefekte nur durch mechanische Gefäßverstopfungen oder aber zusätzlich — etwa angiospastisch — bedingt sind. Nach unseren Befunden können wir nicht annehmen, daß als Folge der Embolie spastische Durchblutungsstörungen auftreten, die etwa zu Füllungsdefekten an anderen Gefäßprovinzen als an dem von der Embolie betroffenen Versorgungsbereich der Arteria carotis führen. Für Fernreaktionen haben wir also keinen Anhalt gewinnen können. Werden bei der Fettembolie des Gehirns zusätzlich funktionelle Zirkulationsstörungen wirksam, so müssen diese in einem Gebiet liegen, das auch mechanische Gefäßverstopfungen aufweist. Die Anwendung der Benzidinmethode gibt nun keine unmittelbaren Aufschlüsse, wodurch die jeweiligen Füllungsdefekte verursacht sind. Eine Kombination der Benzidin- und Fettfärbung, die vielleicht die Beziehung zwischen Füllungsdefekt der Capillaren und mechanischer Verstopfung durch Fett hätte klären können, ist uns nicht gelungen. Für die Erörterung der Frage zusätzlicher Wirkungen von Angiospasmen beim Zustandekommen des jeweiligen Gefäßbildes nach Fettembolie — und auch

nach Luftembolie — sind wir also ganz auf eine indirekte Beweisführung angewiesen. Wir haben uns bei Durchsicht der Präparate des Eindruckes nicht erwehren können, daß die tatsächlich feststellbaren Füllungsdefekte des Capillarnetzes größer sind, als durch rein mechanische Verstopfung mit Fett zu erwarten wäre. Es scheint uns schon beim Abschätzen der notwendigen Fett- oder Luftmenge wenig wahrscheinlich, daß das von Erythrocyten leere Capillarnetz mit Fett oder Luft ausgefüllt ist. Ein Leerlaufen des Capillarnetzes nach Verlegung größerer vorgeschalteter Arterien ist bei dem Anastomosenreichtum auch kaum vorstellbar. Wir möchten daher doch eine zusätzliche Wirkung von Angiospasmen für die Ausdehnung der Füllungsdefekte annehmen, wie das ja auch von verschiedenen anderen Untersuchern vermutet wird. Für eine solche Ansicht spricht auch bei der Fettembolie, daß nach Stunden, wenn die Verstopfung der Gefäße durch das Fett sicher noch besteht, die Füllungsdefekte wesentlich geringer werden, um schließlich ganz zu verschwinden. Bei der Luftembolie geht der anfängliche Füllungsdefekt des Capillarnetzes noch rascher zurück. Schon nach 30. Min. kommt es zu einer gleichmäßigen, verstärkten capillären Füllung, wie sie schon WEISSENRIEDER beobachtete. Alles dies bestärkt uns in der Meinung, daß bei der Fett- und Luftembolie des ZNS die Ausdehnung der anfänglichen Zirkulationsstörungen der terminalen Strombahn durch mechanische *und* funktionell angiospastische Komponenten bedingt ist.

Es wäre auch die Frage zu erörtern, inwieweit die Füllungsdefekte des Capillarnetzes die später so charakteristischen herdförmigen Parenchymausfälle nach Fett- und Luftembolie schon vorgebildet erkennen lassen. Eine solche herdförmige Anämie, die den späteren fleckförmigen Erbleichungen entspricht, ist aber kurz nach der Embolie in der Regel im Benzidinpräparat nicht deutlich. Die Abnahme der Füllung des Capillarnetzes mit Erythrocyten ist zwar nicht so gleichmäßig, wie dies MEESSEN bei der allgemeinen Durchblutungsstörung im orthostatischen Kollaps des Kaninchens sah, sondern entspricht mehr dem Gefäßbild, das SCHOLZ infolge Angiospasmen beim Cardiazolkrampf in Versuchen an der Katze gezeigt hat. Ausnahmsweise finden sich aber doch anämische Bezirke in der Hirnrinde (Abb. 3), die zum Teil auch von einem etwas hyperämischen Hof umgeben sind, und die vielleicht der späteren herdförmigen Erweichung entsprechen. Der im Benzidinpräparat erfaßbare Moment der Zirkulationsstörung belegt zunächst nur die initiale, pathogenetisch sehr wichtige Phase der Anämie und Ischämie. Wir müssen aber damit rechnen, daß die späteren Gewebsschäden durch weitere Zirkulationsstörungen und Folgeerscheinungen mitbedingt sind. Der Nachweis auffallend weiter Capillarschlingen und Gefäßbäumchen 24 Stunden nach der Embolie ist dafür ein Beleg (Abb. 4). Es kommt

zur Prästase und Stase mit Austritt von Plasma oder zur Diapedeseblutung. Auch diese Phase der Kreislaufstörung ist im Benzidinpräparat nachweisbar. Wenn durch die Gefäßwand ausgetretenes Plasma Hämoglobin mitführt, findet sich das Gefäß von einem dunkel gefärbten Hof umgeben. Gleichzeitig zu beobachtende Ringblutungen zeigen im Benzidinpräparat eine Kugel- oder Kugelschalenform. Diese Form der Blutung haben wir sowohl bei der Fett- wie bei der Luftembolie erst Stunden nach der Embolie gesehen. Sie sind gut zu unterscheiden von den rauhreifartig den Gefäßen aufsitzenden Diapedeseblutungen, die unmittelbar nach der Embolie auftreten können. Nach Embolieversuchen von BROMAN kommt es nach einer anfänglichen Phase der Anämie oder Ischämie zu Zirkulationsstörungen mit Stasen, Gefäßwandschädigungen und Austritt von Gefäßinhalt. Diese verschiedenen Stadien der Zirkulationsstörungen glauben wir, auch in unseren Befunden zu erkennen. Am Anfang der Veränderungen steht der durch die Anämie bedingte Sauerstoffmangel, der bei der Fettembolie über längere Zeit durch die mechanische Verstopfung der Capillaren mit nachfolgendem Abrahmen des Plasmas (BROMAN) unterhalten wird. Wir möchten nun annehmen, daß diese späteren Zirkulationsstörungen für die endgültigen Parenchymschäden ebenso wichtig sind wie die erste Phase der Anämie.

Bei unseren Befunden machten wir uns den kritischen Einwand, daß die Narkose und besonders auch die Unterbindung der Arteria carotis der einen Seite sich störend auswirken könnten. Die Narkose könnte die Versuchsergebnisse so beeinflussen, daß die Reaktionen nach der Embolie abgedämpft würden. Wir glauben, diesen Faktor dadurch vermieden zu haben, daß wir bei allen Tieren die Narkose sehr vorsichtig dosierten und die Tiere vor der Injektion fast aufwachen ließen. Füllungsunterschiede im Capillarnetz, die lediglich auf die Narkose zu beziehen wären, haben wir durch Kontrollen ausschließen können. Auch die Unterbindung einer Arteria carotis, die nach Injektion von Fett oder Luft notwendig war, hat in unseren Versuchen keinen nachweisbaren Einfluß gehabt. Beim Meerschweinchen übernehmen die intakten Gefäße die Blutversorgung des Gehirns so vollständig, daß die capillare Gefäßfüllung unverändert bleibt, wie uns Kontrollen mit einfacher Carotisunterbindung zeigten. Wie bedeutungslos der Ausfall einer oder auch beider Carotiden beim Meerschweinchen für die Ernährung des Gehirns ist, geht aus den Versuchen von HOPPE, BECKER u. a. hervor, die am ZNS nach der Unterbindung niemals Parenchymschäden sahen. Wenn SCHOLZ bei der Katze nach einseitiger Carotisunterbindung kleine anämische Capillarbezirke beobachtete, so liegen diese Befunde wohl schon an der Grenze der Leistungsfähigkeit der angewandten Methode.

Eine Übertragung und Anwendung unserer experimentellen Untersuchungen auf den Menschen ist aus methodischen Gründen nur

begrenzt und mit größter Vorsicht möglich. Immerhin dürfte es zum Nachweis einer Luftembolie des ZNS bei akut zum Tode führenden Luftemboliefällen lohnend sein, die Benzidinmethode anzuwenden, zumal wir über keine andere Nachweismöglichkeit für eine cerebrale Luftembolie verfügen.

Zusammenfassung.

1. Es wird über Untersuchungen des ZNS beim Meerschweinchen nach Fett- und Luftembolie durch Injektion in eine Arteria carotis berichtet.

2. Durch die Anwendung der Benzidinmethode nach SLONIMSKI und CUNGE können bei der Fett- und Luftembolie die Durchblutungsstörungen im terminalen Gefäßgebiet durch den Nachweis von Füllungsdefekten im Capillarnetz histologisch belegt werden.

3. Diese Füllungsdefekte treten unmittelbar nach der Embolie ein, sie sind bei der Fettembolie besonders deutlich und über Stunden nachweisbar, bei der Luftembolie dagegen verschwinden sie nach der ersten halben Stunde.

4. Nach der initialen Durchblutungsstörung mit Anämie und Ischämie kommt es bei Fettembolie und Luftembolie zum Auftreten von Stase, Plasmaaustritt aus den Gefäßen und Blutungen.

5. Die Anwendung der Benzidinmethode ergibt bei Fett- und Luftembolie keinen Anhalt für einen Einfluß angiospastischer Fernreaktionen außerhalb des Versorgungsbereichs der embolisierten Arteria carotis. Im Versorgungsbereich der Arteria carotis sind die Füllungsdefekte des Capillarnetzes ausgedehnter, als durch einfache mechanische Verstopfung zu erwarten wäre. Zusätzliche Wirkungen von Angiospasmen sind hier also wahrscheinlich.

6. Für die später sich entwickelnden Parenchymschäden nach Fett- und Luftembolie des ZNS sind — abgesehen von der Durchblutungsstörung mit Anämie und Ischämie — weitere Folgeerscheinungen wie Auftreten von Stasen sowie Gefäßwandschäden mit Plasmaaustritt von Bedeutung.

Literatur.

Zusammenfassende Arbeiten.

BENEKE, R.: Die Embolie. Handbuch der allgemeinen Pathologie von KREHL-MARCHAND, Bd. 2, S. 300. 1913. — CEELEN, W.: Handbuch der allgemeinen Pathologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 3, S. 1. 1931. — FREY, S.: Die Embolie. Leipzig 1933. — GRÖNDAHL, N. B.: Dtsch. Z. Chir. **11**, 56 (1911). — HANSER, R.: Erg. Path. **19**, 147 (1921). — HILLER, F.: Handbuch der Neurologie von BUMKE-FOERSTER, Bd. 11, S. 178. 1936. — HOFFHEINZ, S.: Die Luft- und Fettembolie. Neue deutsche Chirurgie, S. 55. Stuttgart 1933. — KILLIAN, H.: Dtsch. Z. Chir. **231**, 97 (1931). — LANDOIS, F.: Erg. Chir. **16**, 99 (1923). — MEIXNER, K.: Handwörterbuch gerichtlicher Medizin. Berlin 1940. — PFEIFER, A.: Die Angioarchitektonik der Großhirnrinde. Berlin 1928. — Die Angioarchitektonik des menschlichen

Gehirns. Berlin 1930. — Die areale Gliederung der Großhirnrinde. Berlin 1940. — SPIELMEYER, W.: Die Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1921. — STRUPPLER, V.: Fettembolie. Stuttgart 1940. — WINKLER, C. und A. POTTER: An Anatomical Guide to Experimental Researches on the Rabbit's Brain. Amsterdam 1911.

Übrige Literaturangaben.

AMEUILLE, P., J. LHERMITTE et KRUDELSKI: Revue neur. (Fr.) **63**, 867 (1935). BECKER, H.: Z. Neur. **167**, 546 (1939). — BJERNER, B. u. A. SWENSSON: Acta psychiatr. (Dän.) **15**, 210 (1940). — BODECHTEL, G. u. G. MÜLLER: Z. Neur. **124**, 764 (1930). — BRAUER, L.: Dtsch. Z. Nervenhk. **45**, 276 (1912). — BROMAN, T.: Acta Path. et microbiol. scand. (Dän.) Suppl. **42**, (1940). — BUSCH, F.: Virchows Arch. **35**, 321 (1866). — CAMMERMEYER, J.: Acta psychiatr. (Dän.) **12**, 333 (1937. — CAMPBELL, P., A. COLIN, L. ALEXANDER and J. PUTNAM: Arch. Neur. (Am.) **39**, 1150 (1937). — DIETRICH, A.: Z. Neur. **68**, 351 (1921). — DRESZER, R. u. NEUBÜRGER: Z. Kreisl.forsch. **30**, 318 (1938). — DRESZER, R. u. W. SCHOLZ: Z. Neur. **164**, 140 (1939). — DRETLER, J.: Z. Neur. **163**, 542 (1938); **168**, 112 (1940). — FAZIO, C.: Z. Neur. 164, 678 (1939). — FRIEDBERG, J.: Dtsch. Z. Chir. **255**, 239 (1942). — HOPPE, H. J.: Beitr. path. Anat. **101**, 13 (1938). — JAKOBI, W. u. G. MAGNUS: Arch. klin. Chir. **136**, 211 (1925). — Dtsch. Z. Nervenhk. **91**, 219 (1926). — KRÜCKE, W.: Zbl. Path. **83**, 67 (1945). — LINDAU, A.: Frankf. Z. Path. **30**, 271 (1942). – MEESSEN, H.: Zbl. Path. **83** 57 (1945) — MELCHIOR, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **38**, 178 (1925). — MÜLLER, G.: Z. Neur. **124**, 1 (1930). NEUBÜRGER, K.: Z. Neur. **95**, 278 (1925). — OPPOLZER, R. v.: Arch. klin. Chir. **179**, 176 (1934). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **44**, 192 (1935/37). — PAUL, F. u. F. WINDHOLZ: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **38**, 615 (1925). — PICKWORTH, F. A.: J. Anat. (Brit.) **69**, 62 (1934). — PONSOLD, A.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **32**, 255 (1939/40). — RECKLINGHAUSEN, F. v.: Zit. nach BUSCH. — RENNER, C.: Beitr. klin. Tbk. **85**, 226 (1934). — ROSENHAGEN, H.: Dtsch. Z. Nervenhk. **114**, 29 (1930). RÖSSLE, R.: Virchows Arch. **303**, 1 (1944). — SCHEIDEGGER: Schweiz. med. Wschr. **1939**, 731. — SCHNITTERT, H.: Beitr. Klin. Tbk. **93**, 441 (1939). — SCHOLZ, W.: Z. Neur. **162**, 694 (1938); **164**, 117 (1939); **167**, 424 (1939). — SCHOLZ, W. u. D. NIETO: Z. Neur. **162**, 675 (1938). — SCHOTTMÜLLER: Zit. nach WEISSENRIEDER. — SCRIBA, S.: Dtsch. Z. Chir. **12**, 118 (1880). — SIEGMUND, G.: Dtsch. mil.ärzt. Z. **47**, 407 (1908). — Münch. med. Wschr. **1918 II**, 1076. — Jkurse ärztl. Fortbild. **22**, 8 (1941). — SLONIMSKI, P. u. M. CUNGE: Fol. morph. (Pol.) **7**, 1 (1937). — SPATZ, H.: Z. Neur. **167**, 301 (1939). — SPIELMEYER, W.: Verh. Dtsch. Kongr. inn. Med. **30**, 359 (1913). — Z. Neur. **99**, 756 (1925). — TOENNISSEN, O.: Münch. med. Wschr. **1921 II**, 1280. — URBANEK, J.: Arch. Augenhk. **131**, 147 (1933). — VILLARET, M. et R. CACHERA: Les embolies cérébrales. Paris 1939. — WALCHER, K.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **5**, 561 (1925); **25**, 31 (1935). — WALDER, R.: Beitr. path. Anat. **102**, 485 (1939). — WEIMANN, W.: Z. Neur. **120**, 68 (1939). — Dtsch. Z. gerichtl. Med. **13**, 95 (1929). — WEISSENRIEDER, M.: Diss. München 1934. — WEVER, E.: Beitr. klin. Tbk. **31**, 156 (1914).

Ein Beitrag zur Kenntnis des sogen. papillären Schilddrüsencarcinoms mit besonderer Berücksichtigung der Lungenbefunde*.

Von

ERWIN DISSMANN.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. November 1944.)

Vor einigen Jahren hat HAMPERL darauf hingewiesen, daß bei der Aufstellung der uns so geläufigen Begriffe „bösartiger" und „gutartiger Tumor" in erster Linie das Lebensschicksal des Geschwulstträgers als Maßstab diente. Das Gutachten „Gutartigkeit" bzw. „Bösartigkeit" ist aus der Erfahrung mit ähnlichen oder gleichen, früher beobachteten Geschwülsten abgeleitet und stellt somit mehr eine Prognose, als eine auf allgemeinen, gewissen Geschwülsten zukommende gewebliche Besonderheiten begründete Diagnose dar. Freilich wird in lehrbuchmäßigen Darstellungen immer darauf hingewiesen, daß dem „bösartigen Tumor" gewisse anatomische und histologische Eigenschaften zukommen, die für Bösartigkeit an sich kennzeichnend sein sollen; es hat sich aber zeigen lassen, daß so gut wie alle diese besonderen Eigenschaften gelegentlich bei Tumoren anzutreffen sind, denen die Bezeichnung „bösartig" in dem Sinn, daß die Geschwulst dem Leben des Trägers in kurzer Frist ein Ende setzt, nicht zukommt. Während man nirgends auf Widerspruch stoßen wird mit der Behauptung, daß infiltrierendes Wachstum auch bei gutartigen Geschwülsten manchmal geradezu als Regel zu finden ist, wird das Auftreten von Metastasen doch allgemein als sicheres Kennzeichen dafür angesehen, daß eine bösartige Geschwulst vorliegt. In der Tat ist es HAMPERL auch nur gelungen, wenige Beispiele dafür beizubringen, daß auch Metastasenbildungen bei gutartigen Tumoren — gemessen am Lebensschicksal des betreffenden Geschwulstträgers — vorkommen können. Wenn man von dem Sonderfall der Implantationsmetastasen in der Bauchhöhle bei einem geplatzten Ovarialcystom absieht, so handelt es sich bei diesen Beispielen um Lymphdrüsenmetastasen von einem Appendixcarcinoid und einem papillären Schilddrüsencarcinom. Zur Erklärung dieser Vorkommnisse muß man

* Die Arbeit wurde in dem Pathologischen Institut der früheren deutschen Karls-Universität in Prag (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL) ausgeführt.

annehmen, daß ein relativ langsam wachsender Tumor an irgendeiner Stelle in die Lymphbahn einbricht und dann lebensfähige Geschwulstteile verschleppt werden, die sich an ihrem Ansiedlungsort ebenso langsam weiterentwickeln, ja manchmal auch ihr Wachstum völlig einstellen wie der primäre Tumor.

Zwei Beobachtungen, über die im folgenden eingehender berichtet werden soll, zeigen nun, daß das papilläre Schilddrüsencarcinom ebenso wie in die Lymphbahnen, so auch in die Blutbahn einbrechen und hämatogene Lungenmetastasen setzen kann, die dann jahrelang bestehen bleiben und das Lebensschicksal des Trägers nicht wesentlich zu beeinträchtigen brauchen. Wenn wir dabei besonders auf die nachweisbaren Lungenveränderungen eingehen, so geschieht dies nicht nur, um diese Veränderungen als Lungenmetastasen zu charakterisieren und röntgenologische Anzeichen aufzuzeigen, die eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Tuberkulose und ähnlichen Veränderungen im Röntgenbilde erlauben. Es geschieht vielmehr auch um ein leicht mit Tuberkulose zu verwechselndes Krankheitsbild in seiner klinischen Erscheinung näher zu umschreiben.

Beobachtung I. J. F., geb. 1913. Als Kind Masern, Scharlach. Im Alter von 9 Jahren kleine, nicht sichtbare und nur tastbare Halsdrüsen beiderseits. 1931, im Alter von 18 Jahren, Anschwellung der rechten cervicalen Drüsen am Kieferwinkel und unter dem Ohr auf Haselnußgröße. Links lediglich tastbare, über linsengroße Drüsen hinter und unter dem Ohr. Keinerlei Krankheitssymptome. Wegen der Drüsenschwellung 1931 Tonsillektomie. Keine Rückbildung der Halsdrüsen, deshalb 4—5 Röntgenbestrahlungen der Halsdrüsen rechts. Weiter langsames Wachstum der rechten Halsdrüsen bis auf Walnußgröße im Jahre 1932. November 1932 Rippenfellentzündung rechts. Knapp vor und nach der Rippenfellentzündung wird auffallend rasches Drüsenwachstum vermerkt. Januar 1933 erstmalige Röntgenkontrolle der Lunge und Feststellung eines Lungenbefundes, der als „doppelseitige, herdförmige, infiltrative Miliartuberkulose beider Lungen" aufgefaßt wird. Ein vom 10. 8. 33 vorliegender Röntgenfilm (Abb. 1 [1]) zeigt eine Durchsetzung beider Lungen mit zahlreichen bis linsengroßen mäßig intensiven und intensiveren, zumeist gut begrenzten Fleckschatten, die besonders dicht in beiden Unterfeldern stehen. Verbreiterung der Hili. Die Patientin steht seither in ständiger Fürsorgebeobachtung. Anschließend 1933 5 Monate Heilstättenbehandlung. 1933/34 weitere Anschwellung der rechtsseitigen Halsdrüsen auf Kleinapfelgröße. 1934 Auftreten der ersten haselnußgroßen, bis auf Taubeneigröße anwachsenden Halsdrüsen links cervical hinter dem Ohr und am Kieferwinkel. 1935 nochmals 5 Monate Heilstättenbehandlung. In den folgenden Jahren ist der Drüsenbefund im wesentlichen unverändert, jedoch bemerkt die Patientin, daß die ursprünglich freien Drüsen allmählich untereinander verbacken. März 1938 Probeexcision mehrerer linksseitiger Halsdrüsen am hinteren Rande des Sternocleidomastoideus hinter dem Ohr. Die histologische Untersuchung ergab „Schilddrüsengewebe mit reichlich Kolloidbildung ohne Anzeichen von Bösartig-

[1] Der Röntgenfilm wurde am Gesundheitsamt Bremen angefertigt. Für die Überlassung der Röntgenfilme und Krankheitsgeschichte bis 1938 nach der Übersiedlung der Patientin bin ich dem Staatl. Gesundheitsamt in Syke, Grafschaft Hoya, zu Dank verpflichtet.

keit". Es wurde eine dystopische Schilddrüse angenommen[1]. Allgemeinbefinden in der Folgezeit ständig gut. Kein Husten, früh manchmal etwas Auswurf, mäßiggradige Kurzatmigkeit, die sich nur beim Bergsteigen störend bemerkbar macht. Versagen der Atmung beim Schwimmen 1938. Bis dahin auch ohne Beschwerden Radfahren. Blutsenkung, alljährlich mehrmals durchgeführt, ständig normal, zumeist zwischen 2 und 5, Moro positiv. Sputum ständig negativ. Oktober 1939 nach Übersiedlung in eine gebirgigere, rauhere Gegend Grippe mit starkem Husten.

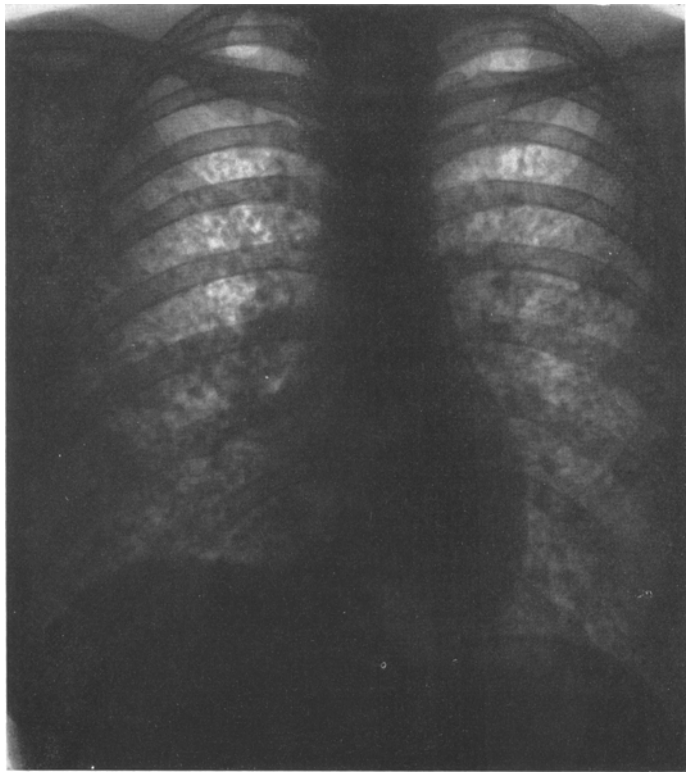


Abb. 1.

Erstmalig geringfügige Lungenblutung, deshalb Krankenhausaufnahme. Der angefertigte Röntgenfilm zeigt keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem Röntgenfilm vom Jahre 1933. Blutsenkung, mehrmals durchgeführt, normal. Blutbild 11. 10. 39: Sahli 88, Rote 3350000, F.I. 1,01, Weiße 5200, Eo 5, St 9, Seg 63, Ly 20, Mon 3. Wiederholte Larynxabstrichkulturen zur Zeit der Krankenhausbeobachtung negativ. Januar 1940 prämenstruell neuerlich geringfügige Lungenblutung. Anschließend 2 Monate Erholungsheim mit Liegekur. Danach verrichtet die Patientin Büroarbeiten ohne Beschwerden bis 1942. 1942 wahr-

[1] Laut Aktenvermerk der Tuberkulosefürsorgestelle Syke. Infolge der Kriegsverhältnisse war es leider nicht möglich, einen ausführlichen histologischen Befund dieser Untersuchung zu erhalten bzw. die Revision des histologischen Präparates durchzuführen.

scheinlich kriegsbedingte Gewichtsabnahme um 5 kg. Gleichzeitig stärkeres Hervortreten des rechtsseitigen Drüsenpaketes, jedoch kein sicher nachweisbares Drüsenwachstum. Da das Drüsenkonglomerat seit Anbeginn eine ständige Schiefhaltung des Kopfes verursacht, entschließt sich die Patientin aus kosmetischen Gründen zur Entfernung der Drüsen rechts. (Derzeit etwa 10 cm lange zarte Schnittnarbe am Vorderrand des Sternocleidomastoideus vom Kieferwinkel bis

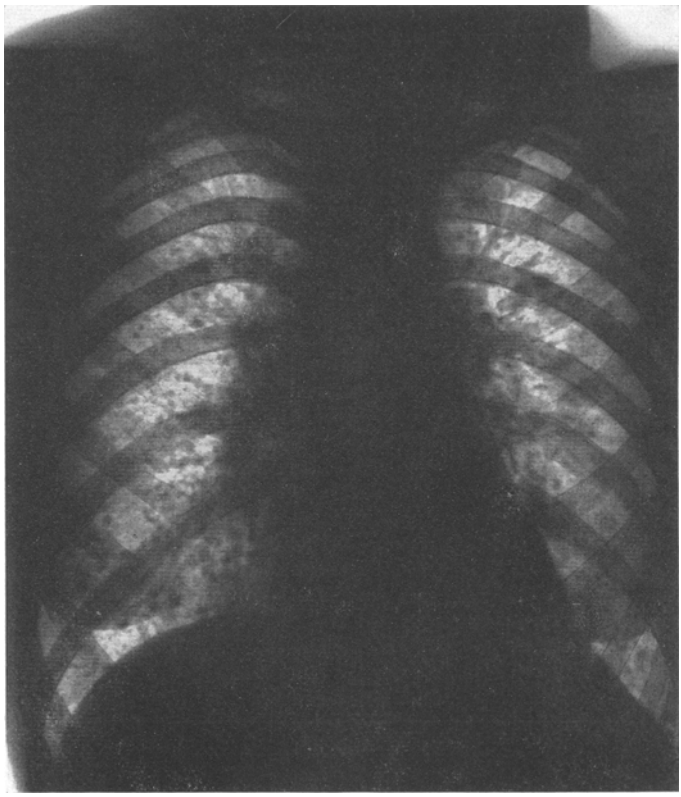


Abb. 2.

in die Halsmitte reichend.) Die histologische Untersuchung derselben ergab folgenden Befund (Pathologisches Institut Prag) Prot.-Nr. 418/42: „Histologisch handelt es sich um ein teilweise von einer fibrösen Kapsel umschlossenes Geschwulstgewebe. Dieses ist aus verschiedenen Anteilen aufgebaut. In einigen überwiegen epitheliale, von kubischem, bis niedrig cylindrischem Epithel ausgekleidete Schläuche, welche stark mit Eosin färbbare kolloide Massen enthalten. An anderen Stellen sind diese Drüsenräume erweitert und bilden dann Cysten verschiedener Größe, in die sich von der Wand her zarte, von Epithel überkleidete Papillen hineinerstrecken. Der Inhalt dieser Räume ist ebenfalls von Kolloid gebildet, das allerdings dort, wo es dem Epithel ziemlich anliegt, von zahlreichen Blasen durchsetzt erscheint. Außerdem liegen in den Lichtungen rote Blutkörperchen und hier und da einzelne geschichtete oder amorphe Kalkkonkremente. Das Stroma

zwischen den epithelialen Anteilen ist im allgemeinen sehr spärlich, nur im Bereiche der papillären Wucherungen enthält es etwas mehr hyalines Bindegewebe oder Ödemflüssigkeit. Hier und dort treten auch große Zellen mit schaumigem, fetthaltigen Protoplasma auf. Es handelt sich um die Metastase eines papillären Schilddrüsencarcinoms." Nach Entfernung der Drüsen arbeitet die Patientin neuerdings ohne Beschwerden. Sie hat in den folgenden Jahren, Frühjahr und Herbst, leichte Erkältungen und Bronchialkatarrhe. Der Röntgenbefund ist auch



Abb. 3.

zu dieser Zeit praktisch unverändert [1]. Juni 1944 plötzlich starker Bronchialkatarrh mit mehrtägigem hohem Fieber. Die Erkrankung wird auf vorher durchgemachte Aufregungen zurückgeführt. Gelegentlich einer im September 1944 durchgeführten Kontrolluntersuchung gibt die Patientin eine nach der fieberhaften Bronchitis im Juni allmählich entstandene leichte Vergrößerung des rechten Schilddrüsenlappens an, in dem sich 3 kleine Knoten tasten lassen. Die jetzt durchgeführte Röntgenuntersuchung (Abb. 2) zeigt wohl im wesentlichen den gleichen Befund wie in den vergangenen Jahren. In beiden Lungen linsen- bis erbsengroße Fleckschatten, die besonders dicht in den medialen Unterfeldern stehen. Beide Hili verbreitert, unscharf begrenzt. Zwerchfell glattrandig. Die Spitzengebiete relativ frei. Bei einem genauen Vergleich mit den früheren Filmen vom Jahre 1942 bzw. 1933 besteht jedoch der Eindruck, daß im rechten Unterfeld besonders an der Grenze des rechten Mittel- und Unterfeldes einige grobknotige neue Herde auf-

[1] Von der Wiedergabe dieses Filmes muß aus raumbedingten Gründen abgesehen werden.

getreten sind, die früher hier nicht vorhanden waren. Ein Vergleich der Übersichtsfilme ist allerdings infolge der nicht immer gleichen Filmtechnik sehr erschwert. Jetzt erstmalig angefertigte Röntgenschichtaufnahmen in $6^1/_2$, 8 und $9^1/_2$ cm Schnitthöhe zeigen (Abb. 3): Beide Lungen durchsetzt von verschieden großen zumeist linsen- bis erbsengroßen Herden, die in den Spitzengebieten beiderseits nur spärlich, höchstens hanfkorngroß nachweisbar, in beiden Mittel- und Unterfeldern wesentlich reichlicher vorhanden sind. Sie stehen in den lateralen Lungenpartien und besonders im rechten Unterfeld dichter beisammen und konfluieren im rechten Mittelfeld. Das linke Unterfeld in den mehr ventral gelegenen Schichten emphysematisch aufgehellt. Die Herde erscheinen vielfach intensiv kompakt, kalkdicht, in vielen Herden, besonders im rechten Unterfeld, sieht man innerhalb der gut begrenzten erbsengroßen Flecken kalkdichte, feine körnelige Einlagerungen, stellenweise in schalenförmiger Anordnung. Die Hiluslymphknoten sind deutlich vergrößert und zeigen besonders in der ventralen Schicht fingernagelgroße, sehr intensive, scharf begrenzte knollige Konglomerate, besonders im Bereich des rechten Hilus. Innerhalb der einzelnen Drüsenschatten stellenweise krümelige kalkdichte Einlagerungen. Am 4. 9. 44 Blutbild: Sahli 87, Rote 4750000, F.I. 0,91, Weiße 6311, Eo 24, My 1, St 1, Seg 44, Ly 25, Mon 5. Blutsenkung nach WESTERGREEN 2. Wiederholte Larynxabstrichkulturen 1943 und 1944 negativ. Vitalkapazität 1800. Gewicht 48 kg, Höhe 163 cm. Die Schilddrüse zeigt erstmalig eine leichte Vergrößerung des rechten Schilddrüsenlappens, der etwa daumenballengroß sich abgrenzt und von 3—4 kleinen haselnußkerngroßen harten Knoten durchsetzt ist. Linker Schilddrüsenlappen normal, nicht verändert. Größe des linksseitigen Halsdrüsentumorrestes unterhalb des Ohres haselnußgroß, unverändert gegenüber 1931. Eine wenige Wochen zuvor durchgeführte Grundumsatzbestimmung am 15. 7. 44 ergab eine leichte Erhöhung um + 16%. Blutbild am 28. 9. 44: Sahli 91, Rote 5530000, F.I. 0,82, Weiße 9000, Eo 3, Ba 5, St 3, Seg 73, Ly 14, Mon 2. Die Schwellung der Schilddrüse jetzt etwas geringer.

Es handelt sich demnach im vorliegenden Falle um das Zusammentreffen von Tumoren der beiderseitigen Halsdrüsen bei anfangs nicht wahrnehmbarer Schilddrüsenvergrößerung mit einem verstreutherdigen Lungenbefund, die beide durch 12 Jahre klinisch und röntgenologisch beobachtet werden konnten. Während die histologische Untersuchung der Halsdrüsen den eindeutigen Befund von Metastasen eines papillären Schilddrüsencarcinoms ergab, ist die Deutung des Lungenröntgenbefundes nicht ohne eingehendere differentialdiagnostische Erwägungen möglich. Als besonders charakteristisch kann im Röntgenbilde folgendes hervorgehoben werden:

Es handelt sich um ziemlich grobknotige Herde, von Hanfkorn- bis Erbsengröße, die meist gut begrenzt sind und zumeist eine höhere Schattendichte zeigen. Bei manchen Herden besteht der Eindruck kleinster intensiver, kalkdichter Einlagerungen innerhalb der Herde. Die Verteilung der Herde ist auf beiden Seiten ziemlich regelmäßig symmetrisch. Charakteristisch ist die auffallend spärliche, fast vollkommen fehlende Herdbildung in den Spitzengebieten. Erst infraclaviculär im Mittelfeld treten die Herde zahlreicher auf und stehen besonders dicht im Unterfeld, wo sie in den medialen Partien fast konfluieren. Es besteht gleichfalls eine deutliche Vergrößerung der

Hiluslymphknoten, die im allgemeinen gut begrenzt sind und auf Grund der Intensität auf diffuse Kalkeinlagerungen schließen lassen.

Es lag nahe, bei der erstmaligen Untersuchung und Betrachtung der Röntgenbilder an eine *tuberkulöse* Lungenerkrankung im Sinne einer hämatogenen Streuung zu denken. Dagegen lassen sich jedoch schon rein röntgenologisch Einwände erheben, da die Anordnung der Herde mit Bevorzugung der Unterlappen nicht den üblichen Bildern der hämatogenen Streuung entspricht, wo gerade die Spitzenfelder die dichteste Herdbildung aufweisen. Auch die weitere klinische Untersuchung und Beobachtung zeigt, daß eine tuberkulöse Lungenerkrankung nahezu mit Sicherheit auszuschließen ist. Die weitgehende Gleichheit der 11 Jahre auseinanderliegenden Röntgenfilme ist bemerkenswert. Man müßte wohl annehmen, daß eine Lungentuberkulose innerhalb dieser Zeit röntgenologisch Veränderungen der Herdbildung zeigen würde, und daß bei einem tuberkulös entzündlichen Prozeß von dem vorliegenden Ausmaße die Blutkörperchensenkung während der Beobachtungszeit wenigstens zeitweise beschleunigt gewesen wäre. Jedoch auch hier hat die durch 11 Jahre jährlich mehrmals durchgeführte Blutsenkung immer vollkommen normale Werte ergeben, was gegen entzündliche Lungenveränderungen spricht. Bei dem Ausmaße der Herdbildung müßte man im Falle einer Lungentuberkulose auch im Laufe der Jahre mittels Sputumuntersuchungen doch Tuberkelbacillen haben nachweisen können. Sämtliche Sputumuntersuchungen, die von den verschiedenen Stellen und von uns in den letzten 5 Jahren — auch wiederholt kulturell — auf Tuberkelbacillen durchgeführt wurden, hatten jedoch stets ein negatives Ergebnis. Die positive Tuberkulinreaktion nach MORO ist bei der erwachsenen Patientin für die Diagnose einer Tuberkulose nicht mehr verwendbar. Es läßt sich daher weder klinisch noch röntgenologisch die Annahme einer Tuberkulose rechtfertigen.

Hingegen zeigt das Röntgenbild eine gewisse Ähnlichkeit mit dem von *Pneumokoniosen* und *Speicherungserkrankungen* der Lunge. Das Freibleiben der Spitzengebiete und vorwiegende Befallensein der mittleren und unteren Lungenpartien, die grobknotigen intensiven, gut begrenzten Herdbildungen, die Hilusbeteiligung, könnten in diesem Sinne gewertet werden. Aber auch hier spricht das dichtere Auftreten der Herde in den medialen Unterfeldern bereits röntgenologisch eher gegen eine solche Erkrankung. Arbeitsanamnestisch lassen sich für eine Staublungenerkrankung nicht die geringsten Anhaltspunkte aufzeigen. Die Patientin hat niemals in einem Staubberuf gearbeitet und war immer nur häuslich oder mit Büroarbeiten beschäftigt. Es kann demnach auch eine Pneumokoniose wohl mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Weitere röntgenologisch-differentialdiagnostische Erwägungen können nur seltenere Krankheitsbilder betreffen. In der Gruppe der grob- und feinfleckigen Verschattungen gibt es wohl Erkrankungen wie die multiplen Bronchopneumonien, die Bronchiolitis bei Kampfgasschädigungen, das generalisierte Miliarlupoid, die miliare Form der Lungenlues und Lymphogranulomatose, Stauungslungen neben den verschiedenen Speicherungskrankheiten, an die gedacht werden könnte. Sie lassen sich jedoch eindeutig durch

Anamnese, klinischen Verlauf und die übrigen klinischen Untersuchungen ausschließen.

Einzig und allein stehen die Tumorformen, besonders die *Tumormetastasen*, in differentialdiagnostischer Hinsicht zur engeren Diskussion. Hier finden wir Röntgenbilder vor, die mit unseren Röntgenaufnahmen weitgehende Ähnlichkeit haben. Während die Lymphangitis carcinomatosa durch ihre mehr streifig-fleckigen Röntgenbilder ausscheidet, kommt in erster Linie die Lungencarcinose bzw. miliare Tumormetastasen in Frage. SCHMIDT bildet einen solchen Fall von miliaren Tumormetastasen bei einer malignen Struma ab, der mit unseren Röntgenbildern weitgehende Ähnlichkeit zeigt. Leider liegen Angaben über den klinischen Verlauf dieses Falles nicht vor. Auch ein von TESCHENDORF mitgeteilter Fall von primärer Lungencarcinose, der nach Ausschluß aller differentialdiagnostischen Möglichkeiten infolge Fehlens eines Primärtumors als solcher aufgefaßt wurde, ist unseren Röntgenbildern sehr ähnlich. Es kann auch hier auf das von ESSBACH wiedergegebene Röntgenbild bei einer wuchernden Struma hingewiesen werden sowie auf die Röntgenbilder von EIMER und KESTERMANN, die jedoch grobknotigere Herde zeigen.

Unter Berücksichtigung dieser klinisch-röntgenologischen Erwägungen des histologischen Drüsenbefundes und der pathologisch-anatomischen Erfahrung über die Bevorzugung der Lunge bei der Metastasierung der Schilddrüsentumoren kann man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die auf unseren Röntgenbildern nachweisbaren Herdbildungen gleichfalls Lungenmetastasen des Schilddrüsencarcinoms entsprechen.

Man geht nicht fehl anzunehmen, daß die in den Drüsenmetastasen histologisch nachgewiesenen Kalkeinlagerungen in den intensiven vielfach kalkdichten Schattenbildern der Lungenherde ihre Parallele haben und daß die Lungenmetastasen ähnlich beschaffen sind wie die Halsdrüsenmetastasen, bei welchen wir gleichfalls auch röntgenologisch die Kalkeinlagerungen feststellen konnten.

Bei epikritischer Betrachtung des Falles fällt besonders die lange, mit relativ geringen Beschwerden verbundene Krankheitsdauer auf. Die 6 Jahre nach dem ersten Auftreten gelegentlich der Probeexcision noch stehengebliebenen linksseitigen Drüsen blieben auch die weiteren 6 Jahre unverändert und die fast 10 Jahre in unveränderter Größe bestehenden rechtsseitigen Drüsen zeigten 2 Jahre nach ihrer operativen Entfernung keine lokalen Rezidive. Auch der Lungenbefund war durch die gleiche Zeit, also 12 Jahre hindurch, im wesentlichen unverändert röntgenologisch nachweisbar. Man kann vielleicht annehmen, daß Halsdrüsen und Lungenmetastasen zu ungefähr gleicher Zeit entstanden sind. Die in der Anamnese angegebene Pleuritis zu Beginn der Drüsen-

schwellung ist möglicherweise als Symptom der damals entstandenen Lungenherde aufzufassen, um so mehr als in diese Zeit das stärkste Wachstum der Halsdrüse fällt. Im 12. Krankheitsjahr tritt im Sommer 1944 erstmalig eine geringe Schwellung von adenomartigem Charakter des rechten Schilddrüsenlappens auf, der eine kurze fieberhafte Lungenerkrankung wenige Wochen vorausging. Röntgenologisch besteht jetzt der Verdacht einer vermehrten Lungenherdbildung an umschriebener Stelle. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang zu dieser Zeit das Blutbild, das eine auffallende Eosinophilie von 24% zeigt. Wenn auch bereits 4 Jahre zuvor eine ganz geringe Eosinophilie von 5% vorhanden war, so könnte doch daran gedacht werden, die derzeit starke Vermehrung der Eosinophilen mit der vor 2 Monaten durchgemachten fieberhaften Lungenerkrankung und dem nachfolgenden Schilddrüsenwachstum in Zusammenhang zu bringen. Ob es sich bei den Lungenveränderungen um eine Art eosinophiler Infiltrate handelt oder ob die Eosinophilie als allergische Reaktion auf körpereigene Eiweißstoffe im Sinne plötzlich einsetzenden Tumorwachstums oder neuer Metastasenabsiedlung erklärt werden kann, läßt sich vorläufig noch kaum entscheiden. Jedenfalls ist 4 Wochen später die Eosinophilie wieder verschwunden und auch die Schwellung des rechten Schilddrüsenlappens etwas zurückgegangen, was auch subjektiv vermerkt wird. Da die Patientin nach wie vor beschwerdefrei ist und sich nicht zu einer Operation der geringfügig vergrößerten Schilddrüse entschließen kann, wird erst die weitere Beobachtung in der Zukunft darüber entscheiden, ob diesen zuletzt aufgetretenen Symptomen eine wesentliche Bedeutung im Krankheitsablauf zukommt.

Den zweiten Fall von papillärem Schilddrüsencarcinom konnten wir infolge seiner Ähnlichkeit mit dem eben beschriebenen Krankheitsfalle als solchen aufklären. Auf Grund eines vorgelegten Röntgenfilms mit Gutachten, in dem besonders die lange bestehenden Halsdrüsenschwellungen vermerkt waren, konnten wir bereits den Verdacht eines metastasierenden Schilddrüsenadenoms aussprechen und die Kranke anstatt in eine Tuberkuloseheilstätte, wie ursprünglich geplant, zur Krankenhausbeobachtung und Operation einweisen.

Beobachtung II. M. M, geb. 1909. Mit 8 Jahren Masern, mit 13 Jahren 1922 Rippenfellentzündung, 1935 Appendektomie. 1928/29 erkrankte die damals 18jährige Patientin an Halsdrüsenschwellungen. Innerhalb eines Vierteljahres entwickelten sich auf beiden Seiten gleichzeitig, links jedoch stärker als rechts, taubeneigroße Drüsen. Die Schwellung nahm links noch zu, so daß die ganze linke Halsseite verschwollen und die Beweglichkeit des Kopfes stark beeinträchtigt war. In den folgenden Jahren blieben besonders links cervical ein aus walnußgroßen Knoten bestehendes, fast faustgroßes Drüsenkonglomerat und rechts haselnuß- bis walnußgroße Drüsen entlang dem Sternocleidomastoideus bestehen. Sie sind seit vielen Jahren in Beschaffenheit und Größe unverändert, im Sommer werden sie etwas mehr hervortretend als im Winter angegeben. Trotz der Drüsenschwellungen

arbeitet die Patientin ununterbrochen und verrichtet zumeist schwere Arbeiten in der Landwirtschaft. Sie ist nach schwerer Arbeit lediglich etwas müde und hat sonst keine Beschwerden, insbesondere niemals Husten und Auswurf. Mai 1943 Probeexcision einer lateral supraclavicular gelegenen linksseitigen Halsdrüse. Die histologische Untersuchung (7. 5. 43) ergab: „Adenomknoten fast zur Gänze hyalinisiert mit mörtelartigen Einlagerungen von Kalksalzen". Der Patientin wurde anschließend eine Röntgenbestrahlung vorgeschlagen, die sie jedoch nicht durchführen ließ. Sie arbeitete weiter. Erstmalige Lungenröntgenuntersuchung wegen Ansuchens um Ausstellung eines Ehetauglichkeitszeugnisses beim Gesundheitsamt im März 1944. Hierbei wurde eine Lungentuberkulose festgestellt und in Unkenntnis des bereits früher an anderer Stelle erhobenen histologischen Halsdrüsenbefundes wegen „tuberkulöser Halslymphome und disseminierter lymphogener und hämatogener Lungentuberkulose" ein Heilverfahren beantragt. Gelegentlich der darauf eingeleiteten Krankenhausbeobachtung konnte folgendes festgestellt werden: Fast faustgroßes Konglomerat von über walnußgroßen relativ gut verschieblichen Drüsen links unmittelbar am und hinter dem Sternocleidomastoideus sowie mehrere haselnuß- bis walnußgroße Knoten entlang dem Sternocleidomastoideus rechts und eine walnußgroße gut verschiebliche Drüse in der rechten Clavikelgrube. Eine Übersichtsröntgenaufnahme (Abb. 4 [1]) der Lunge zeigt in beiden Lungen verstreut zahlreiche zumeist hanfkorn- bis linsengroße Fleckschatten, die ziemlich gleichmäßig symmetrisch verstreut sich in beiden Lungen vorfinden, jedoch im Mittel- und Unterfeld besonders entlang dem Herzrand dichter beisammenstehen. Rechts in Nähe des oberen Hiluspoles sowie links im Mittelfeld in der Umgebung des linken Hilus finden sich weichere, unscharf begrenzte bis fingernagelgroße umschriebene Verschattungsbezirke. Eine große Zahl besonders der linsengroßen Herde ist sehr scharf begrenzt und ziemlich intensiv; im rechten Unterfeld hat man den Eindruck von kalkdichten Einlagerungen innerhalb der Herde. Der Hilus beiderseits vergrößert, unscharf begrenzt. In den linksseitigen oberhalb der Spitzenkuppel nachweisbaren faustgroßen Weichteilschatten der cervicalen Drüsen finden sich feine, krümelige, stellenweise angedeutet schalenförmig angeordnete kalkdichte Einlagerungen.

Die Schichtaufnahmen, die parallel zur Frontalebene in $6^1/_2$, 8 und $9^1/_2$ cm Schnitthöhe geführt wurden, zeigen in $9^1/_2$ cm Schnitthöhe bis daumenballengroße Hiluslymphknoten, die den rechten Hilus mit seinem eparteriellen und hyparteriellen Bronchus umscheiden. Auch oberhalb des linken Hauptbronchus an der Abgangsstelle des Oberlappenbronchus ein walnußgroßer Drüsenschatten. In beiden Lungenfeldern in allen Schnitten zahlreiche hanfkorngroße, zumeist jedoch linsengroße, scharf begrenzte Fleckschatten von stellenweiser ziemlicher Intensität. Die Fleckschatten stehen vielleicht etwas dichter in den corticalen Lungenpartien, besonders bei ventraler Schnittführung. Der dorsale Schnitt zeigt auch hier in den medialen Partien des Unterfeldes Herdbildung. In dieser Schicht ist ferner die Auflösung des rechten Hilus in ein Konglomerat von bis über daumennagelgroßen, scharf umrandeten, ziemlich intensiven Schatten, innerhalb deren sich krümelige, diffuse kalkdichte Einlagerungen vorfinden, bemerkenswert. Neben dem linken Hilus im Mittelfeld finden sich einige fingernagelgroße, mäßig intensive, gut begrenzte Rundherde, im Anschluß an den rechten oberen Hiluspol eine daumengliedgroße, homogene, bandförmig bis streifig lateral ausstrahlende Verschattung, deren Deutung nicht ganz klar ist und die vielleicht interlobären Veränderungen entspricht. Auch auf harten Schnittaufnahmen sind in $9^1/_2$ cm Höhe außerhalb des Thorax oberhalb der Spitzenkupel krümelig diffuse kalkdichte Einlagerungen

[1] Für die Überlassung dieses ersten Röntgenfilms bin ich Herrn Kollegen Dr. NITTNER, Passek, zu besonderem Dank verpflichtet.

zu sehen, die den cervicalen bzw. supraclaviculären Drüsen entsprechen. Die Kalkeinlagerungen sind viel weniger intensiv, mehr diffus und dadurch von den häufigeren groben kompakten Kalkeinlagerungen in tuberkulösen Drüsen unterschieden. Die beiderseitigen Halsdrüsen wurden bis auf eine walnußgroße supraclaviculäre Drüse rechts und einiger über kirschkerngroße Drüsen im Nacken hinter dem Sternocleidomastoideus links exstirpiert. Es wurde folgender histologischer Befund erhoben (Pathologisches Institut Prag) Prot.-Nr. 6623/44: „Beide

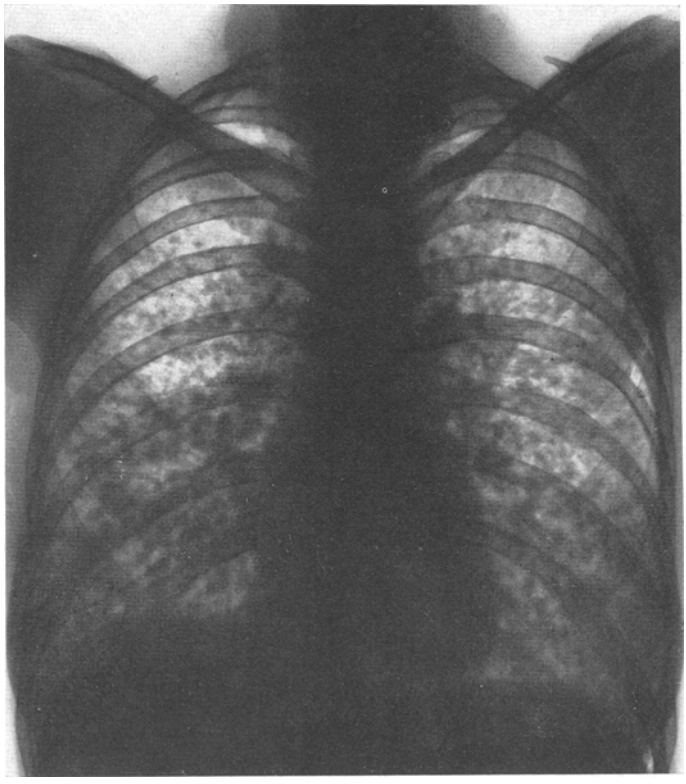


Abb. 4.

übersandten Gewebsstückchen bestehen aus einem knollig gebauten Geschwulstgewebe, das nach außen zu vielfach durch eine zarte bindegewebliche Kapsel gut abgegrenzt ist. Die Hauptmasse des Geschwulstgewebes ist aus drüsenartigen Schläuchen und Hohlräumen gebildet, die von einem kubischen bis niedrig cylindrischen Epithel ausgekleidet werden. In ihrer Lichtung gut färbbares Kolloid oder rosarot gefärbte krümelige Massen. An manchen Stellen sieht man Verzweigungen dieser Lichtungen bis zur Bildung von Hohlräumen, in die sich dann von der Wand her zarte Papillen hinein erstrecken. Auch hier läßt sich meist noch ein blaßrot färbbarer, kolloider Inhalt nachweisen, dem rote Blutkörperchen und hier und da auch Kalkkörnchen beigemengt sind. Während im allgemeinen das Stroma sehr zart und spärlich ist, erscheint es in den papillären Vorragungen in die größeren cystischen Hohlräume stark ödematös, so daß die Papillenspitzen

unförmig klobig werden. An manchen Stellen ist das Auftreten von hämosiderinführenden Zellen im Stroma und braune Pigmentierung von epithelialen Tumorzellen zu beobachten. In dem kleinen Stückchen erkennt man noch Reste von lymphadenoidem Gewebe mit Keimzentren, die wohl Überbleibsel des Lymphknotenparenchyms darstellen. Es handelt sich um die Metastase eines papillären Schilddrüsencarcinoms.

Von den übrigen klinischen Befunden sei besonders auf die auch schon früher am Gesundheitsamt erhobenen negativen Sputumbefunde hingewiesen. Auch die wiederholten, während der zweimonatigen Beobachtungszeit durchgeführten Larynxabstrichkulturen waren ständig negativ. Blutbild (5. 7. 44): Sahli 88, Rote 5270000, F.I. 0,84, Weiße 8044, Eo 4, St 2, Seg 76, Ly 17, Mon 1. Tuberkulinreizschwellenprüfung schwach positiv, bei 1:1000. Die Blutsenkung, mehrmals wiederholt, anfangs leicht erhöht 14, 18, 19, zuletzt 7 im Mittelwert. COSTA-Reaktion ständig negativ. Grundumsatz leicht erhöht: + 18%. Vitalkapazität 2200 ccm. Schilddrüse nicht vergrößert, nicht tastbar. Ernährungszustand gut. (Höhe 159 cm, Gewicht 55,5 kg.) Von seiten der Lunge keine Beschwerden, insbesondere keine Atemnot. Eine 5 Monate nach dem ersten Röntgenfilm angefertigte Kontrollaufnahme zeigt keine Veränderungen des Lungenbefundes.

Auch in diesem 2. Falle handelt es sich um eine seit mehr als 15 Jahren bestehende Halsdrüsenschwellung, die sich bei der histologischen Untersuchung als Metastasen eines papillären Schilddrüsencarcinoms erwiesen hat. Der Lungenbefund wurde erst viel später zufällig — erstmalig 1944 — bei der 35jährigen Patientin erhoben und als hämatogene, lymphogene, tuberkulöse Streuung aufgefaßt. Auch hier ergaben sich fast dieselben röntgenologischen und klinischen differentialdiagnostischen Erwägungen wie im ersten Falle, auf Grund deren insbesondere die Tuberkulose und Pneumokoniose ausgeschlossen werden konnten und nach welchen alle Anzeichen für das Vorliegen von Lungenmetastasen des Schilddrüsentumors sprechen.

Wenn das Gemeinsame der beiden beschriebenen Krankheitsfälle, nicht nur in einem fast vollkommen gleichen histologischen Untersuchungsbefund der Drüsenmetastasen gesehen, sondern auch in der Krankengeschichte sowie in dem klinischen und röntgenologischen Befund gesucht wird, so kann zur weiteren Umschreibung des Krankheitsbildes folgendes besonders hervorgehoben werden: 1. die lange, zwischen 12 und 15 Jahre währende Dauer der Erkrankung; 2. das Fehlen einer klinisch wahrnehmbaren Schilddrüsenschwellung oder einer Schilddrüsenerkrankung zu Beginn der Halsdrüsenschwellungen und während eines mehr als 1 Jahrzehnt langen Bestandes; 3. das Vorkommen einer Rippenfellentzündung in der Krankheitsvorgeschichte vor oder unmittelbar beim Auftreten der Halsdrüsenschwellung; 4. der auffallend gute Allgemeinzustand der während des langen Krankheitsverlaufes nur mit geringen Unterbrechungen die volle Arbeitsfähigkeit erlaubt; 5. jahrelang fehlende objektive und subjektive Lungenerscheinungen, insbesondere starke Atemnot, die sonst bei Lungenmetastasen von Schilddrüsencarcinomen im Vordergrund des Krank-

heitsbildes steht, seltene geringfügige Lungenblutungen, die erstmalig nach mehrjährigem Krankheitsverlauf aufgetreten sind; 6. die durch Jahre hindurch niedrige Blutsenkung, der ständig negative Sputumbefund und der geringfügig erhöhte Grundumsatz; 7. das Röntgenbild, das charakterisiert ist durch die Form der Herdbildung, die Anordnung der Herde, die Beteiligung der Hilusdrüsen.

Unterschiede zwischen beiden Krankheitsfällen sind wohl vorhanden, aber im allgemeinen mehr quantitativer als qualitativer Art. So erweist sich röntgenologisch die Herdbildung im ersten Fall reichlicher, dichter, gröber und etwas mehr massierter im Unterfeld als im 2. Fall. Im letzteren dagegen sind wiederum die Hilusdrüsen etwas stärker vergrößert als im 1. Fall. Auch die Lokalisation der Halsdrüsen zeigt gewisse Unterschiede. Im ersten Fall lagen die Drüsen mehr am Kieferwinkel und sub- bzw. retroauriculär, im letzteren Falle auch tiefer, wobei sie den Supraclavicularraum beiderseits weitgehend ausfüllten. Mit den quantitativen Unterschieden im Röntgenbild gehen Unterschiede der Vitalkapazität parallel, die auch subjektiv im Unterschiede der Atembeschwerden zum Ausdruck kommen.

Bevor wir der Frage nähertreten, ob die Tumoren in den eben beschriebenen Fällen als gutartig oder bösartig zu bezeichnen sind, soll zunächst einmal auf Grund des vorhandenen Schrifttums geprüft werden, ob jene von uns beachtete Verlaufsform der Geschwulst eine Ausnahmeerscheinung darstellt, oder ob vielmehr hier eine ganz bestimmte Tumorart und ein für diese kennzeichnendes Verhalten vorliegt.

Histologisch bietet das papilläre Schilddrüsencarcinom ein außerordentlich kennzeichnendes Bild, wie es in zahlreichen Beschreibungen und Abbildungen niedergelegt ist: es handelt sich um eine teils drüsige, vorwiegend aber papilläre Wucherung von kubischen bis zylindrischen Epithelien, die in den Lichtungen Kolloid enthält. Dabei besteht immer Neigung zur Verkalkung und Blutung, in deren Gefolge dann Hämosiderin in epithelialen und bindegewebigen Zellen sowie Cholesterinkrystalle zu finden sind. Klinisch fällt oft das jugendliche Alter der Kranken auf und — zunächst wenigstens — die Symptomenarmut der Geschwulst. Gewöhnlich ist das erste Krankheitszeichen eine Vergrößerung von Halslymphdrüsen, die unter den verschiedensten Diagnosen, meist in der Annahme einer Tuberkulose, entfernt und zur histologischen Untersuchung eingesandt werden, während der Primärtumor selbst, wie in unseren Fällen und im Falle HAMPERL, erst verhältnismäßig spät in Erscheinung tritt. Ja, manchmal mag er als einer von vielen Knoten in einer resezierten Schilddrüse auch dem Pathologen entgehen (s. Fall FOSSEL). Nicht wenige Fälle von Lymphdrüsenmetastasen sind sicherlich auch von pathologisch-anatomischer Seite verkannt und als papilläre Adenome in einer Nebenschilddrüse

beschrieben worden, eine Fehldeutung, vor der die doch noch immer nachweisbaren Reste von Lymphdrüsengewebe am äußersten Rande eines solchen Knotens schützen sollte.

Was den hier besonders interessierenden klinischen Verlauf anlangt, so sind gerade in den wenigen diesbezüglich zu verwertenden, genau beobachteten Fällen eine auffallend lange Krankheitsdauer und ein „gutartiger" Verlauf beschrieben worden.

So erwähnt WEGELIN einen Fall von BACKER, der in 9 Jahren 5 mal operiert wurde, und einen gleichen Fall von WÖLFLER und SMOLA, der 27 Jahre beobachtet wurde; der Fall von HAMPERL blieb 5 Jahre rezidivfrei. Leider liegen bei diesen Beobachtungen keine Angaben über den Röntgenbefund der Lunge vor, so daß über das Vorhandensein von gleichzeitigen Lungenmetastasen — was bei der Symptomlosigkeit derselben durchaus möglich wäre — nichts ausgesagt werden kann. Der Fall von EIMER und KESTERMANN gehört wohl nach dem histologischen Befund nicht sicher zu dieser Tumorgruppe, zeigt aber ebenfalls nach dem Auftreten der Lungenmetastasen noch eine Lebensdauer von mehr als $2^1/_2$ Jahren, wobei ein deutliches Wachstum der einzelnen Metastasen und eine zahlenmäßige Vermehrung derselben im Laufe dieser Zeit beobachtet wurde. Ein bei einem unserer Fälle nachgewiesenes, mehr als 12 Jahre langes Bestehen der Lungenmetastasen dürfte bisher wohl kaum beobachtet worden sein.

Soweit wir über verläßliche Angaben verfügen, scheint also tatsächlich das papilläre Schilddrüsencarcinom durch ein außerordentlich langsames Wachstum sowohl im Primärtumor als auch in den einmal entstandenen Metastasen gekennzeichnet zu sein. Dabei dürften Wachstumsschübe bzw. Ausschwemmungen in die Lymph- und Blutbahn mit völligem Wachstumsstillstand abwechseln. Auf der einen Seite können wir darauf hinweisen, daß z. B. eine Vergrößerung der einmal gesetzten Lungenherde in einem unserer Fälle an den sich über 12 Jahre erstreckenden Röntgenbildern nicht beobachtet wird. Andererseits war aber in allerjüngster Zeit bei einem unserer Fälle ein Wachstum der Schilddrüse mit Entwicklung von kleinen Knoten zu bemerken und wir halten es für durchaus nicht unwahrscheinlich, daß mit dieser erstmaligen Manifestierung des Primärtumors ein neuer Metastasenschub zur Entwicklung kam, worauf auch gewisse Anzeichen des Lungenbefundes hinweisen.

Besteht nun bei dieser Sachlage überhaupt noch die Bezeichnung „Carcinom" zu Recht? Wenn wir vom pathologisch-anatomischen Befund ausgehen, so scheint diese Frage, wenigstens bei Fällen, in denen hämatogene Lungenmetastasen vorhanden sind, geradezu vermessen. Wir sollten aber doch bedenken, daß der Begriff „Bösartigkeit" nicht vom pathologisch-anatomischen Bild, sondern einzig vom klinischen Verlauf hergeleitet wurde, deshalb müssen wir uns freimachen von pathologisch-anatomisch begründeten Urteilen bzw. Vorurteilen, wenn es sich darum handelt, eine Geschwulstart unvoreingenommen zu klassifizieren. Jede Geschwulstart hat gewissermaßen ihr eigenes Gesicht, das

für sich enträtselt und gedeutet sein will. Beim papillären Schilddrüsencarcinom ist der Verlauf ausgesprochen gutartig insofern, als es das Lebensschicksal des Geschwulstträgers keineswegs innerhalb kürzerer Frist ungünstig beeinflußt. Man könnte nun allen diesen Umständen Rechnung tragend sagen, es handle sich um ein Carcinom, d. h. einen bösartigen Tumor von besonders gutartigem oder schlechtweg gutartigem Verlauf; dies bedeutet aber einen Widerspruch in sich selbst, den man doch nur deswegen auf sich nimmt, um mit jenem, ich möchte sagen, dogmatisch definierten Carcinombegriff des Pathologen nicht in Konflikt zu kommen. Wir sind daher der Ansicht, daß für den in Rede stehenden Tumor trotz der Metastasenbildung die Bezeichnung „Carcinom" vermieden und er besser als „papilläres, metastasierendes Adenom der Schilddrüse" bezeichnet werden sollte. Es würde auch schon genügen, ihn als „sogenanntes papilläres Schilddrüsencarcinom" von den wirklich bösartigen und schnell zum Tode führenden anderen Tumoren dieses Organs abzugrenzen[1].

Eine solche Abgrenzung wäre nicht bloß sachlich gerechtfertigt, sondern auch von wesentlicher praktischer Bedeutung. Kommt doch der Pathologe nicht so selten in die Lage, Metastasen derartiger papillärer Schilddrüsentumoren zu begutachten. Mit dem einmal ausgesprochenen Wort „Carcinommetastase" ist aber der Fall für den Arzt gewöhnlich schon als hoffnungslos abgestempelt. Er wird sich berechtigt fühlen, den Angehörigen, vielleicht auch den Kranken selbst von dem ihm drohenden Unheil Kenntnis zu geben und müßte eigentlich statt dessen beruhigend wirken; er wird eine weitere Entfernung von Lymphdrüsenmetastasen als ohnehin sinnlos ablehnen und könnte doch dadurch sicherlich oft den Kranken auf Jahre hinaus Erleichterung schaffen; er wird — bei bestehender „Krebsmetastase"! — eine radikale Entfernung des noch dazu oft gar nicht klinisch in Erscheinung tretenden Primärtumors samt den Lymphdrüsenmetastasen gar nicht in Erwägung ziehen und könnte doch wahrscheinlich durch einen solchen Eingriff einen neuerlichen Schub von Absiedlungen verhindern. All diese Maßnahmen werden aber durch das Gutachten „Carcinom" vom Pathologen aus verhindert oder verzögert.

Zusammenfassung.

Es wird über 2 Fälle von 12—15 Jahre lang bestehenden Halsdrüsenschwellungen berichtet, die sich bei der Excision als Metastasen eines

[1] Bemerkenswert ist, daß auch andere Tumoren der Schilddrüse sich in das übliche Schema von Gut- und Bösartigkeit nicht recht einordnen lassen: es sei nur auf die sog. metastasierenden Adenome hingewiesen; für diejenigen von folliculärem Typ hat VON GIERKE jüngst eine eigene interessante Erklärungsmöglichkeit aufgezeigt.

papillären Schilddrüsencarcinoms erwiesen haben. Ein Primärtumor in der Schilddrüse konnte dabei nicht nachgewiesen werden. In beiden Fällen lag ein verstreutherdiger Lungenröntgenbefund vor, der auf Grund differentialdiagnostischer Erwägungen nur als Lungenmetastasen des papillären Schilddrüsencarcinoms aufgefaßt werden konnte. Der in einem der Fälle durch 12 Jahre hindurch mit Röntgenfilmserien belegte, unverändert stationäre Lungenbefund sowie die relative Beschwerdefreiheit in beiden Krankheitsfällen sprechen für einen gutartigen Krankheitsverlauf. Auf die Sonderstellung dieser Tumorart unter den metastasierenden Geschwülsten wird hingewiesen und vorgeschlagen, entweder von „papillärem sogenannten Schilddrüsencarcinom" oder besser von „metastasierendem papillären Adenom der Schilddrüse" zu sprechen.

Literatur.

EIMER u. KESTERMANN: Fschr. Röntgenstr. **45**, 407—415 (1932). — EISELSBERG, A. v.: Arch. Chir. **46**, 48. — Dtsch. Z. Chir. **1901**. Zit. bei KAUFMANN. — ESSBACH, H.: Virchows Arch. **305**, 20 (1940). — FOSSEL: Siehe HAMPERL (1). — HAMPERL, H.: (1) Virchows Arch. **304**, 34. — (2) Klin. Wschr. **1940**, 929. — KAUFMANN: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1931. — SCHMIDT, G. S.: Differentialdiagnostik der Lungenerkrankungen, S. 61. Leipzig 1942. — TESCHENDORF, W.: Lehrbuch der röntgenologischen Differentialdiagnostik der Brustorgane, S. 246, 247. Leipzig 1939. — WEGELIN, C.: In HENKE-LUBARSCHs Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. VIII, S. 1. 1926.

Die bösartigen Geschwülste, Lungenkrebse und tödlichen Lungenembolien unter den Prager Leichenöffnungen 1894—1943*.

Von

A. Jeuther, H. Koeper und H. Piontek.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Dezember 1944.)

Auf Grund der an pathologischen Instituten ausgeführten Leichenöffnungen etwas über das Verhalten der *bösartigen Geschwülste*[1] in der Gesamtbevölkerung auszusagen, ist schwierig, da die Träger solcher Geschwülste zu verschiedenen Zeiten in verschiedenem Ausmaß die Kliniken aufsuchen, von denen das Leichenöffnungsgut eines pathologischen Institutes stammt. Es findet also schon in den Krankenabteilungen eine nicht genauer bestimmbare Auslese statt, die wir durch Anwendung statistischer Methoden kaum ausschalten können. Immerhin ist es zur Beantwortung gewisser Fragen, besonders hinsichtlich der Häufigkeitsschwankungen einzelner Tumoren, wichtig, einen Überblick über alle an einem Institut zu verschiedenen Zeiten obduzierten malignen Tumoren zu gewinnen.

Zu diesem Zweck haben wir die Obduktionsprotokolle der Jahre 1894 bis 1943 gesichtet. Sie betreffen die Verstorbenen an den Prager deutschen Kliniken, in beiden Kriegen zusätzlich die Toten der Prager Reservelazarette, bis 1920 auch die des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, des Handelsspitals und des Israelitenkrankenhauses, ab 1940 zum Teil auch die im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern verstorbenen, vorwiegend älteren Kranken.

Als bösartige Tumoren wurden gezählt: Carcinome (einschließlich Hypernephrom, Seminom und maligne Struma), Sarkome, Chorionepitheliome, Endotheliome der serösen Häute, bösartige Mischgeschwülste, nicht aber Gliome, Lymphogranulome und Leukämien. Die Carcinome wurden schließlich noch gesondert gezählt (s. Tabelle 1).

Um alle zufälligen Schwankungen des Obduktionsgutes von vornherein auszuschalten, drücken wir in den Kurven die Anzahl der Tumoren immer in Prozent der Gesamtobduktionen aus. Es hat sich

---

* Die Arbeit wurde in dem Pathologischen Institut der früheren deutschen Karls-Universität in Prag (Direktor: Prof. Dr. H. Hamperl) ausgeführt.

[1] Genaue Zahlenangaben bei Koeper, H.: Inaug.-Diss. Prag 1944.

dabei als vorteilhaft herausgestellt, nur die Erwachsenen über 20 Jahre zu berücksichtigen, da die jüngeren Jahrgänge einmal nur wenig bösartige Geschwülste aufweisen, zum anderen aber gerade die Zahl der Kinderobduktionen besonders großen Schwankungen unterworfen ist. Weiters haben wir auch an Soldaten während der beiden Kriege vorgenommenen Obduktionen ausgeschaltet, um eine möglichst einheitliche Grundlage zu erreichen.

Bei der Aufstellung der Säulenreihen wurde das Verfahren der sogenannten gleitenden Mittelwerte angewendet, das darin besteht, daß

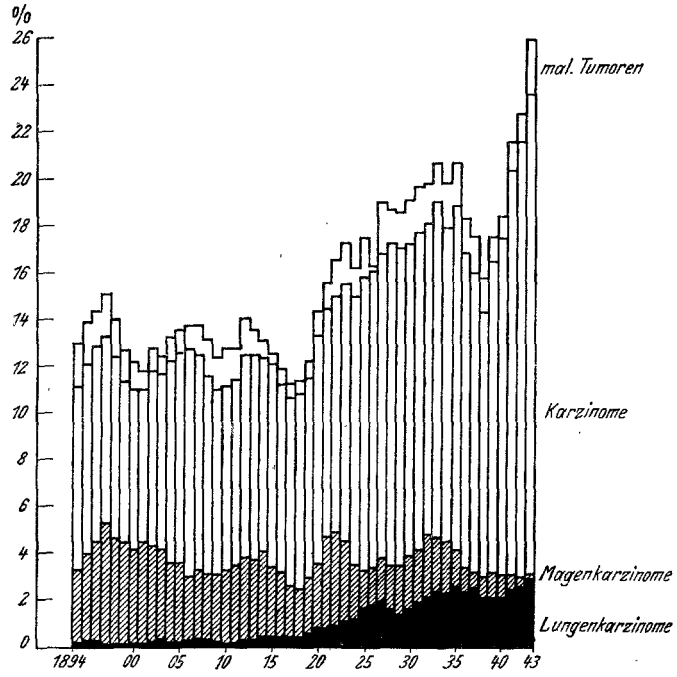


Abb. 1. Prozentverhältnis der malignen Tumoren, Carcinome, Magencarcinome und Lungencarcinome zu den Gesamtobduktionen der Erwachsenen.

die für ein bestimmtes Jahr (b) eingesetzte Prozentzahl als arithmetisches Mittel zwischen dem vorangegangenen (a) und nachfolgenden (c) Jahr berechnet wird nach der Formel

$$b\,\% = (a + b + c) : 3.$$

Eine nach diesen Grundsätzen aufgestellte Säulenreihe zeigt die Abb. 1. In der Zeit von 1894—1914 schwanken die Werte nur geringfügig, dann folgt ein leichter Abfall bis zum Jahre 1918; er geht wohl auf das Überwiegen der infektiösen Erkrankungen während des Krieges zurück und ist auch an anderen Instituten beobachtet worden (Bilz-Jena, Thomas-Düsseldorf).. Hierauf folgt ein stetiger, nur durch die

für den böhmisch-mährischen Raum so bedeutungsvollen Krisenjahre 1938/39 unterbrochener Anstieg, der ebenfalls an anderer Stelle in gleicher Weise auftrat (Eichengrün und Esser-Köln; Eichhorn-Konstanz; G. B. Gruber-Innsbruck; Junghanns-Dresden-Friedrichstadt; Petzold-Harms-Kiel; Schmitt-Hannover). Im Verhältnis der

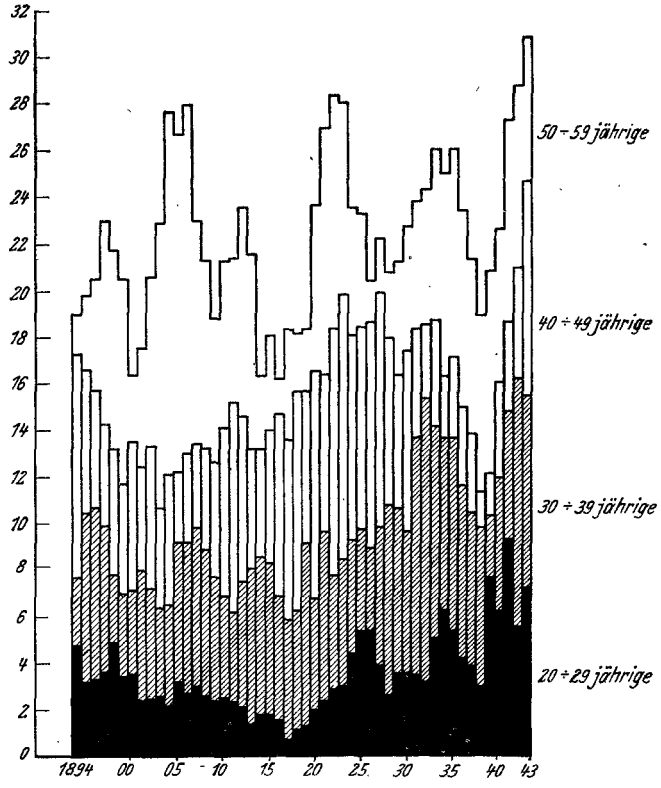


Abb. 2. Prozentverhältnis der malignen Tumoren zu den Obduktionen in einzelnen Lebensjahrzehnten.

Carcinome zu allen bösartigen Tumoren tritt keine Änderung während dieses Zeitraumes auf (Abb. 1).

Wenn wir zu näheren Einsichten über die Ursachen des Anstiegs gelangen wollen, müssen wir die Säulenreihe nach verschiedenen Gesichtspunkten aufgliedern.

Eine Aufgliederung nach *Geschlechtern* zeige, daß beide Geschlechter etwa gleichmäßig an den Schwankungen der Kurve beteiligt sind, wenn auch beim weiblichen Geschlecht im allgemeinen die Häufigkeit der malignen Tumoren etwas größer ist als beim männlichen.

Die Aufgliederung der Zahlen nach *Altersklassen* über den ganzen Zeitabschnitt ergibt folgendes Bild (Abb. 2 und 3): während die Zahlen

für die 50—70jährigen über den ganzen Zeitraum hin eine ziemlich gleichmäßige, nicht weiter gerichtete Schwankung zeigen, ist bei den 20—29 und 30—39jährigen der an der Gesamtkurve in die Augen springende Anstieg in den Jahren nach dem Weltkrieg ebenfalls deutlich ausgesprochen; auch die Kurve der 40—49jährigen zeigt ihn noch,

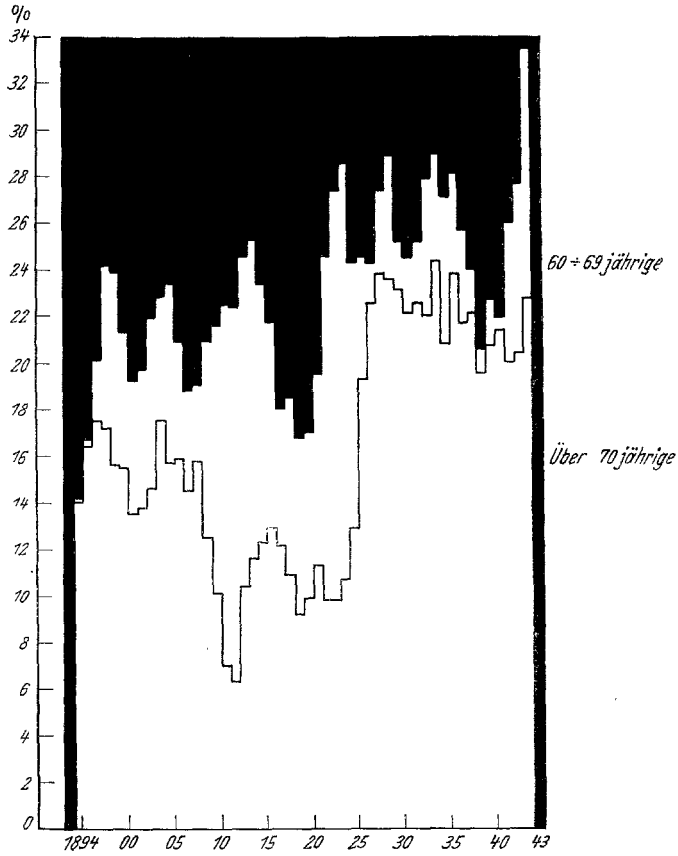


Abb. 3. Prozentverhältnis der malignen Tumoren zu den Obduktionen in einzelnen Lebensjahrzehnten.

allerdings unterbrochen durch den tiefen Einschnitt der Krisenjahre und der Jahre kurz vorher. Bemerkenswert ist der starke Anstieg der Prozentzahlen in der Kurve der über 70jährigen um die Jahre 1925—1927, der dann so ziemlich auf der gleichen Höhe bleibt.

Man wird aus diesen Zahlen den Schluß ziehen können, daß für den Anstieg der Gesamtkurve in erster Linie die vermehrten bösartigen Gewächse der 20—40 (vielleicht bis 50jährigen) und der Kranken über 70 Jahren maßgebend sind.

Eine Aufgliederung in Lebensjahrzehnte *und* Geschlechter ist an unserem Material kaum mehr mit Aussicht auf Gewinn durchzuführen, wie uns ein Versuch mit den am stärksten besetzten Altersklassen gezeigt hat, da sich dabei der Fehler der kleinen Zahl schon zu stark bemerkbar macht.

Die an dem Obduktionsgut des Prager pathologischen Instituts gemachte Feststellung berechtigt uns natürlich nicht, auf eine gleichartige Zunahme der bösartigen Geschwülste in der Gesamtbevölkerung zu schließen, da bei unseren Kurven die Auslese eine zu große Rolle spielt. Der Pathologe kann höchstens sagen, daß jetzt bedeutend mehr Geschwulstkranke in den Kliniken und Krankenabteilungen sterben als vor 30—40 Jahren. Als Ursache hierfür können ebenso wie die verschiedensten sozialpolitischen Veränderungen fürsorgerechtliche Maßnahmen und andere Lebensumstände in Betracht kommen sowie eine wirkliche Vermehrung der malignen Tumoren in bestimmten Altersgruppen der Gesamtbevölkerung.

Eine Zunahme der tödlich verlaufenen malignen Tumoren in den letzten Jahrzehnten wird sowohl von klinischen wie pathologischen Instituten allgemein bestätigt. Die Erklärung dafür sehen amerikanische und englische Statistiker in einer wirklichen Zunahme des Krebses in der Gesamtbevölkerung, während die überwiegende Zahl der deutschen Autoren die bessere Diagnostik und besonders die Altersumschichtung der Bevölkerung als ausreichende Erklärung für die Zunahme der rohen Krebszahlen ansieht Der Pathologe, der ja nur ein ausgelesenes Material zu Gesicht bekommt, vermag natürlich zu diesen Fragen nicht abschließend Stellung zu nehmen und kann höchstens darauf hinweisen, daß in der pathologisch-anatomischen Praxis keine so grundlegenden Neuerungen die Diagnostik verbessern konnten, wie es z. B. in der Klinik die Einführung des Röntgenverfahrens tat. Er kann aber doch Stellung nehmen zu der Frage, ob die Zunahme der von ihm beobachteten bösartigen Geschwülste auf eine Überalterung bzw. Vergreisung in seinem Leichenöffnungsgut zurückgeht.

An unserem Obduktionsmaterial läßt sich tatsächlich eine *Altersverschiebung* in die höheren Lebensjahrzehnte nachweisen. So hatten von 1900—1923 etwa 63% aller obduzierten Erwachsenen das 40. Lebensjahr überschritten; von diesem Zeitpunkt an steigt die Prozentzahl der über 40jährigen stetig an, um im Jahre 1940 einen Gipfel mit 82,3% zu erreichen. Da somit die von bösartigen Geschwülsten hauptsächlich betroffenen Altersklassen reichlicher vertreten sind, ist — bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen — eine Zunahme der absoluten Zahlen durch die malignen Tumoren und auch ihrer Prozentzahl bezogen auf das Gesamtobduktionsmaterial zu erwarten.

Nach dem Vorbilde DORMANNS ist diese zu erwartende Zunahme leicht zu errechnen, indem wir für die Jahre 1900—1913 den Prozentsatz der bösartigen Geschwülste in den einzelnen Altersklassen feststellen und diesen dann auf das in seiner Alterszusammensetzung veränderte Obduktionsgut der Jahre 1924—1937 anwenden. Beide Male handelt es sich um Zeitspannen verhältnismäßiger — innerer und äußerer — Ruhe. Dabei zeigt sich nun, daß in der zweiten Zeitspanne mehr maligne Tumoren gefunden wurden, als zu erwarten waren. Der Überschuß verteilt sich, wie schon aus der früher gegebenen Altersaufgliederung zu vermuten war, in verschiedener Weise auf die einzelnen Lebensjahrzehnte. Am stärksten ist der „Überschuß" an bösartigen Gewächsen für das 3. und 4. Lebensjahrzehnt (80% und 51%) sowie für die über 70jährigen, während die mittleren Lebensjahrzehnte geringere „Überschüsse" zeigen, die aber immerhin noch im 5. Lebensjahrzehnt 7% betragen. Man kann also sagen, daß die Altersumschichtung in unserem Obduktionsmaterial zwar eine Zunahme der rohen Tumorzahlen und der Gesamtprozentzahl hervorrufen mußte, daß aber die tatsächlich beobachtete Zunahme über das berechnete Maß bei weitem hinausgeht, und zwar deshalb, weil in einzelnen Altersgruppen die Prozentzahl der obduzierten malignen Tumoren nicht gleichgeblieben ist, sondern zugenommen hat.

Da für die Jahre 1868—1870 und das erste Halbjahr 1871 die von EPPINGER veröffentlichten „Sektionsergebnisse der Prager pathologisch-anatomischen Anstalt" vorliegen, ist es möglich, unser aus demselben Institut stammendes Material mit dem dieser früheren Jahre zu vergleichen. Nimmt man an den von EPPINGER mitgeteilten Zahlen dieselben Korrekturen vor, wie wir sie an unseren durchgeführt haben (Ausschaltung der Obduktionen unter 20 Jahren usw.), so ergibt sich folgendes:

Tabelle 1.

1868—1871	10,2%	Carcinome (EPPINGER),
1900—1903	11,3%	„ „
1930—1933	17,5%	„ „
1940—1943	21,5%	„ „

Bemerkenswert ist an dieser Aufstellung hauptsächlich die Tatsache, daß der Prozentsatz der bösartigen Gewächse unter den Gesamtobduktionen offenbar über lange Zeit etwa gleichgeblieben ist, und daß jener oben erörterte Anstieg tatsächlich erst um das Jahr 1920 in Prag eingesetzt hat.

Hinsichtlich des *Lungenkrebses*[1] liegen aus dem Prager Institut bereits zwei Mitteilungen vor, die die Jahre 1895—1924 (HOLZER) und 1925—1931 (DISSMANN) betreffen. Die vorliegende Mitteilung, die die

[1] Genaue Zahlenangaben bei PIONTEK, H.: Inaug.-Diss. Prag 1944.

Jahre 1894—1943 umfaßt, ist aber nicht bloß als Fortsetzung dieser früheren Veröffentlichungen anzusehen, da, um eine einheitliche Grundlage zu gewährleisten, die Zahlen an Hand der Obduktionsprotokolle für den ganzen Zeitraum noch einmal erhoben wurden. Einige Abweichungen unserer Darstellung von der Holzers und Dissmanns beruhen auf anderer Berechnungsweise oder früher unterlaufenen kleinen Irrtümern. Als Grundlage aller Berechnungen dienten uns aus den schon früher angegebenen Gründen die Obduktionsprotokolle der über 20jährigen (ohne Soldaten). — Gezählt wurden (s. Tabelle 1).

1. Lungenkrebse. Nach der heute herrschenden Anschauung sind die meisten Lungenkrebse als Bronchialcarcinome aufzufassen, während eine von den Alveolarepithelien abzuleitende Krebsform der Lunge als selten gilt. Im großen gesehen deckt sich also die Bezeichnung Lungencarcinom mit Bronchuscarcinom.

2. Endotheliome der Pleura.

3. Sarkome der Lunge.

4. Sonstige bösartige Tumoren des Brustraums wie Carcinome des Thymus, Sarkome des Mediastinums, Lymphosarkome des Brustraums usw.

5. Magencarcinome.

Die kurvenmäßige Darstellung verwendet wieder den gleitenden Mittelwert.

Betrachten wir zunächst die festgestellten 369 Fälle von Lungencarcinom für sich allein, d. h. ohne Bezugnahme auf die übrigen Obduktionen: das *Durchschnittsalter*, in dem die Lungenkrebskranken ihrem Leiden erliegen, ist auf Grund von 359 Fällen mit genauen Altersangaben auf 53,3 Jahre zu berechnen — mit geringen Schwankungen in den einzelnen Zeitperioden. Unser Wert stimmt ziemlich genau mit dem von Nowicki und Hintze angegebenen überein. Jedenfalls ist keine Verschiebung der Todesfälle an Lungenkrebs in jüngere Lebensjahrzehnte im Laufe der untersuchten 50 Jahre festzustellen. Dementsprechend zeigt die Aufgliederung der Fälle nach Lebensjahrzehnten einen Gipfel zwischen 50. und 60. Lebensjahr, um vorher und nachher ziemlich steil abzufallen. Der jüngste Fall betraf einen 25jährigen, der älteste einen 81jährigen Mann.

Von den 369 Lungenkrebsfällen betrafen 289 das männliche, 80 das weibliche *Geschlecht*. Das Verhältnis ist also wie 3,6:1 zugunsten der Männer. Allerdings ist dieses Verhältnis in den einzelnen Zeitperioden nicht gleich (Tabelle 2).

Setzen wir nicht die absoluten Zahlen zueinander in Beziehung, sondern das Prozentverhältnis der männlichen und weiblichen Lungenkrebsfälle zu der Gesamtzahl der obduzierten Männer und Frauen über

Tabelle 2.

1894—1899	3: 3 = 1,0:1;	0,016%	:0,014%	~1,1 :1
1900—1909	8: 7 ~ 1,1:1;	0,21%	:0,20%	= 1,05:1
1910—1919	17:10 = 1,7:1;	0,37%	:0,29%	~1,3 :1
1920—1929	72.17 ~ 4,2:1;	1,9%	:0,5%	= 3,8 :1
1930—1939	117:34 ~ 3,4:1;	3,1%	:1,1%	~2,8 :1
1940—1943	72: 9 = 8,0:1;	3,1%	:0,7%	~4,4 :1
1894—1943	289:87 ~ 3,6:1;	1,43%	:0,47%	~3,1 :1

20 Jahre, so ändern sich diese Zahlen etwas, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist. Das Geschlechtsverhältnis in unserem Material, das insgesamt 3,1:1 beträgt, deckt sich vollkommen mit den Angaben W. FISCHERs.

Der Lungenkrebs war 209mal in der rechten, 160mal in der linken Lunge lokalisiert, was einem Verhältnis von 131:100 zugunsten der rechten Lunge entspricht. Das ist etwas mehr, als man nach dem mit 116—125:100 angegebenen Volumenverhältnis der rechten zur linken Lunge erwarten konnte. Unter den einzelnen Lappen führen die Oberlappen.

Metastasen wurden bei Männern in den Jahren 1925—1933 in 91% der Fälle nachgewiesen. Die hämatogenen Metastasen traten der Häufigkeit nach in Leber, Gehirn, Wirbelkörpern, Nieren und Nebennieren auf. Bei 28 Fällen standen die klinischen Symptome der Hirnmetastasen so im Vordergrund, daß ihre Diagnose Tumor cerebri, Encephalitis usw. lautete.

Nur 224 Fälle konnten wir *histologisch* aufgliedern. Davon waren 124 kleinzellige Krebse, 58 Plattenepithelkrebse, 26 mehr drüsige Formen und 15 polymorphzellige unreife Krebse.

In 358 Fällen war aus den Obduktionsprotokollen die *klinische Diagnose* ersichtlich. Dabei zeigt sich, daß die Zahl der Fehldiagnosen, die 1894—1899 noch 100% betrug, schrittweise bis auf 37% in den Jahren 1940—1943 abgesunken ist. Hier ist wohl nicht bloß die Verbesserung der klinischen Diagnostik, sondern auch der Umstand von Bedeutung, daß infolge seiner Häufigkeitszunahme das klinische Bild des Lungencarcinoms den Internisten und Röntgenologen immer geläufiger wurde. Jetzt ist eher der umgekehrte Zustand eingetreten, daß nämlich manchmal ein Lungencarcinom angenommen wird, wo in Wirklichkeit eine andersartige Krankheit vorliegt.

Schon bei einem flüchtigen Überblick über die in der Tabelle 1 mitgeteilten absoluten Zahlen fällt eine *Zunahme der bei der Leichenöffnung festgestellten Lungenkrebse* im Laufe des ganzen Zeitraums in die Augen. Allerdings warnte schon FEYRTER davor, „die Zahlen so zu nehmen, wie sie sind", und SITSEN hat an Hand statistischer Berechnungen nachgewiesen, daß trotz einer anscheinend sehr augenfälligen Zunahme der Lungenkrebse in Innsbruck eine wirkliche Vermehrung

nicht angenommen werden kann. Wir werden deshalb auch unsere Zahlen kritisch betrachten müssen, indem wir auf alle Ursachen Bedacht nehmen, die eine Zunahme der Lungenkrebse im Leichenöffnungsgut bloß vortäuschen könnten.

Es ist klar, daß eine Zunahme der Leichenöffnungen auch eine Zunahme der obduzierten Lungenkrebse herbeiführen müßte. Wir drücken deshalb die Zahl der Lungenkrebse in Prozent der Gesamtobduktionen bei Erwachsenen aus und sehen dabei einen sehr deutlichen Anstieg von etwa 0,1% im Jahre 1894 auf 2,9% im Jahre 1943 (Abb. 4), so daß also dieser Einwand ausgeschaltet werden kann.

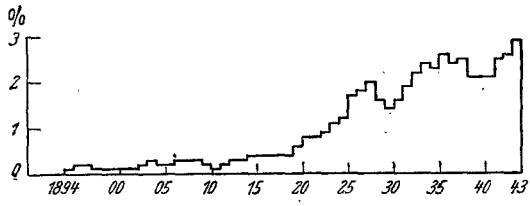


Abb. 4. Prozentverhältnisse des Lungenkrebses zu den Gesamtobduktionen von Erwachsenen.

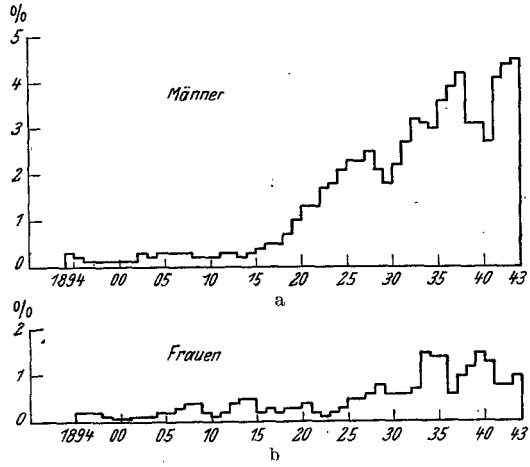


Abb. 5 a u. b. Prozentverhältnisse des Lungenkrebses bei Männern und Frauen zu den entsprechenden Gesamtobduktionen.

Da, wie früher festgestellt, das Lungencarcinom bei Männern überwiegt, wäre es denkbar, daß seine Zunahme durch eine Zunahme der Leichenöffnungen von Männern bedingt sein könnte. Setzen wir daher die an Lungenkrebs verstorbenen Männer bzw. Frauen zu der Gesamtzahl der Leichenöffnungen an Männern bzw. Frauen in Beziehung! Dabei zeigt sich, daß die Prozentzahlen für das Lungencarcinom bei den Männern etwa denselben, ja noch deutlicher ausgesprochenen Anstieg zeigen, während die Zunahme bei den Frauen viel geringer ist (Abb. 5). Wir können also die Angaben von Hintze und v. Glinski diesbezüglich nur bestätigen.

Aus unserer Abb. 1 ist ersichtlich, daß mit der prozentualen Zunahme der Lungenkrebse gleichzeitig ein Anstieg der bösartigen Gewächse und der Krebse überhaupt erfolgt. Es wäre daher denkbar, daß die Zunahme der Lungenkrebse nichts anderes darstellte als einen Sonderfall der Lokalisation im Rahmen der Gesamtzunahme der malignen Tumoren und Carcinome in unserem Obduktionsmaterial überhaupt.

Wäre das der Fall, dann müßte der Prozentsatz der Lungenkrebse bezogen auf die Gesamtzahl aller bösartigen Geschwülste und Krebse etwa derselbe bleiben. Gerade das Gegenteil ist der Fall. Im Rahmen der bösartigen Geschwülste und Krebse zeigt das Lungencarcinom etwa von den Jahren 1912 bis 1916 an einen deutlichen Anstieg, indem es von etwa 2% auf 12—16% hinaufschnellt. Das ist insofern bemerkenswert, als in anderen Instituten der Anstieg der Lungenkrebse erst in einem viel späteren Zeitpunkt (zwischen 1920—1930) begonnen hat. Merkwürdigerweise nimmt im Rahmen der Krebslokalisationen das Magencarcinom fast in dem Maße ab, in dem das Lungencarcinom zunimmt; man hat fast den Eindruck, als käme der Verlust des Magencarcinoms dem Bronchialcarcinom zugute (Abb. 6).

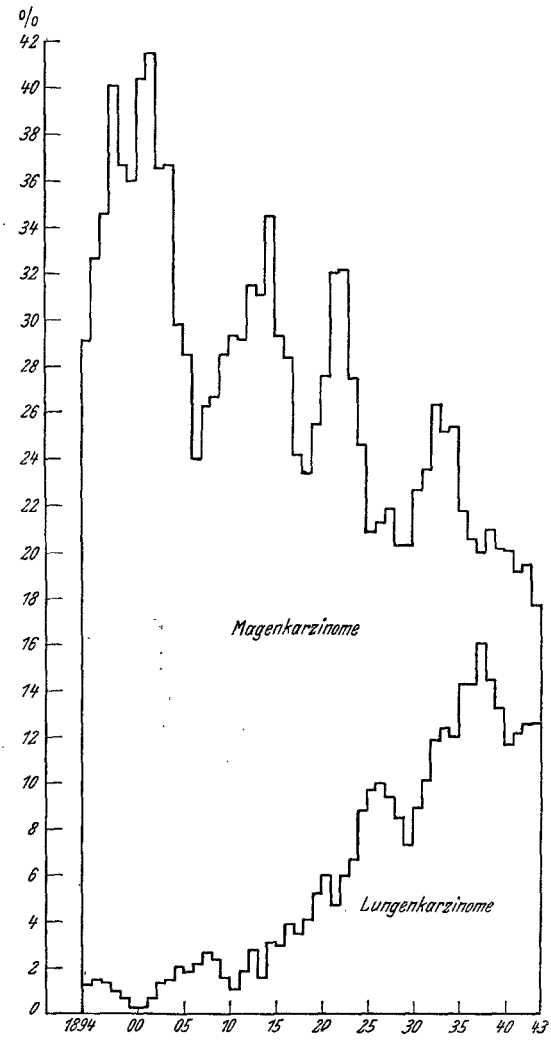


Abb. 6. Prozentverhältnis der Lungencarcinome (unten) und Magencarcinome (oben) zu sämtlichen Carcinomen.

Vielleicht ist aber die Zunahme des Lungenkrebses nur ein Spiel des Zufalls, also statistisch nicht gesichert (s. SITSEN). Wir haben deshalb in Anlehnung an SITSEN für eine Zeitspanne vor dem deutlichen Anstieg des Lungencarcinoms (1894—1918) und die darauffolgende Zeitspanne mit vermehrten Lungenkrebsen (1919—1943) zunächst die Häufigkeit des Lungenkrebses in Prozenten der Gesamtobduktionszahl (0,224% bzw. 1,776%) und die mittleren Fehler berechnet. Die Differenz (1,552%) ist etwa 15mal größer als

der mittlere Fehler der Differenz (0,103), so daß also ein Zufall auszuschließen ist.

Peery hat gemeint, daß die Zunahme der Lungencarcinome darauf zurückzuführen sein könnte, daß ihnen jetzt verschiedenste, früher unter anderen Bezeichnungen registrierte Geschwülste des Brustraums zugezählt werden. Auf der anderen Seite wies Feyrter darauf hin, daß die kleinzellige Wuchsform des Lungencarcinoms früher oft verkannt und als Sarkom bezeichnet worden sei, so daß also die früheren Zahlen für die Lungenkrebse — verglichen mit den jetzigen — zu klein ausfallen müssen. Gegenüber dem möglichen Einwand, wir hätten im zweiten Zeitraum verschiedene andere Tumoren des Brustraums zu Unrecht den Lungencarcinomen zugezählt, weisen wir darauf hin, daß in unserer Aufzählung (Tabelle 1) eben diese anderen Tumoren getrennt aufgeführt werden. Um dem Einwand Feyrters zu begegnen, wollen wir einmal annehmen, daß die im ersten Zeitraum (1894—1918) beobachteten, nicht als Lungenkrebse diagnostizierten Tumoren des Brustraums sämtlich Lungenkrebse gewesen seien und stellen mit dieser Zahl unsere Vergleichsberechnung noch einmal an. Die Prozentzahlen sind dann 0,432% und 1,776%. Der mittlere Fehler der Differenz (0,108) ist dann noch immer 12mal größer als die Differenz der Prozentwerte (1,334), so daß also der Unterschied ebenso statistisch gesichert ist.

Schließlich wäre es noch möglich, daß eine Veränderung der Altersgliederung des Obduktionsmaterials zugunsten älterer, krebsanfälligerer Jahrgänge eine Zunahme des Lungenkrebses vortäuschen konnte, worauf Feyrter hingewiesen hat. Wir haben deshalb in zwei Zeitabschnitten des Anstiegs der Lungenkrebse (1925—1933 und 1935—1943) unsere Zählung auf die Männer zwischen 50 und 69 Jahren beschränkt. Im ersten Zeitraum wurden 2,83%, im zweiten 5,25% Lungencarcinome festgestellt. Der mittlere Fehler der Differenz (0,701) ist dabei noch immer 3,45mal so groß als die Differenz (2,42%), so daß also auch hier die Zunahme statistisch gesichert erscheint.

Ein Vergleich mit der Dormannsschen Reichscarcinomstatistik ergab, daß der Lungenkrebs am Prager pathologisch-anatomischen Institut in den Jahren 1925—1933 bei erwachsenen Männern nur etwas häufiger (um etwa 5‰) war, als dem Durchschnitt der 42 pathologisch-anatomischen Institute des Reichs entspricht.

Ein Blick in die Prager Statistik von Eppinger (1868—1871) zeigt, daß der Lungenkrebs auch damals schon bemerkt wurde und etwa so häufig war (0,1% aller Obduktionen) wie in der ersten Hälfte des von uns bearbeiteten Zeitraumes. Allerdings fanden sich neben den drei erkannten Lungencarcinomen noch zwei „pleurogene Carcinome".

Da sich im Schrifttum zahlreiche Angaben über eine Zunahme der tödlichen *Lungenembolien* (L.) in den Jahren nach dem Weltkrieg finden, haben wir das Leichenöffnungsgut des Prager pathologischen Instituts auch in dieser Richtung durchgesehen[1].

Unter tödlicher L. verstehen wir mit BODON alle die Fälle, bei denen entweder der Stamm der Arteria pulmonalis oder beide Hauptäste (Ramus dexter et sinister) verstopft waren, oder bei denen zahlreiche, auf einen oder mehrere Lungenlappen verbreitete, kleinere Embolien zu finden waren und auch klinisch Zeichen einer plötzlichen Kreislaufinsuffizienz auftraten.

In den Jahren 1894—1943 wurden insgesamt 746 derartige Fälle bei Erwachsenen über 20 Jahren — Soldaten nicht mitgezählt — beobachtet (s. Tabelle 3). 518 Fälle betrafen das weibliche, 228 das männliche *Geschlecht*. Das entspricht 2,9% bzw. 1,2% der Gesamtobduktionen der Frauen bzw. Männer über 20 Jahren. Mit anderen Worten: auf eine L. bei einem Mann entfallen 2—3 bei Frauen.

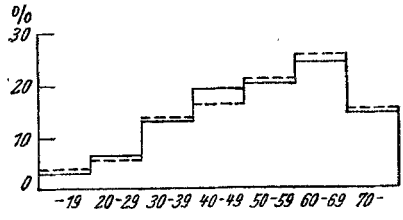


Abb. 7. Prozentuale Verteilung der Lungenembolien auf die einzelnen Lebensjahrzehnte. ——— Männer, ·····Frauen.

In 681 Fällen von L. lagen uns genauere *Altersangaben* vor. Aus ihnen ist das durchschnittliche Lebensalter für die L. auf 60,6 Jahre zu errechnen. Gliedern wir die Fälle nach Altersjahrzehnten auf und berechnen wir den prozentualen Anteil der einzelnen Jahrzehnte an der Gesamtzahl der Emboliefälle nach Geschlechtern getrennt, so erhalten wir die Abb. 7. Aus ihr ist ersichtlich, daß die Altersverteilung bei beiden Geschlechtern grundsätzlich dieselbe ist insofern, als beide Kurven ganz gleichmäßig zu einem Gipfel im 7. Lebensjahrzehnt ansteigen und dann steil abfallen. PUTNOKY und FARKAS haben — allerdings an einem kleineren Material — die größte Häufigkeit der L. im 5. Lebensjahrzehnt festgestellt.

Der *Sitz* der L. war nur in 411 Fällen aus den Protokollen genauer zu ersehen. 141 betrafen den Stamm der Pulmonalarterie, 59 den rechten, 33 den linken Hauptast und 54 beide Hauptäste gleichzeitig. Das Überwiegen der rechten Seite, das BELA ebenfalls beobachtet hat, zeigt sich auch, wenn man die Verstopfung mehrerer größerer Äste einer Lungenarterie betrachtet: 78mal waren die in der rechten Lunge gelegenen, 46mal die in der linken gelegenen Äste der Pulmonalarterie betroffen. Dieses Verhalten erklärt sich wahrscheinlich aus den anatomischen Verhältnissen, bildet doch der Ramus dexter der Arteria pulmonalis die unmittelbare Fortsetzung des Hauptstammes (CORNING).

[1] Genaue Zahlenangaben bei JEUTHER, A.: Inaug.-Diss. Prag 1944.

Tabelle 3. *Obduktionen der Erwachsenen über 20 Jahre (ohne Soldaten).*

Jahr	Obduktionen	Maligne Tumoren	Ca.	Lungen-Ca.	Endotheliom der Pleura	Lungensarkome	Sonstige Tumoren des Brustraumes	Magen-Ca.	Embolie der A. pulm.
1894	712	93	79	1	2	—	1	23	13
1895	776	102	95	2	1	—	—	26	13
1896	727	113	94	1	—	1	3	39	21
1897	745	107	100	1	1	1	—	35	11
1898	725	110	98	1	2	1	1	43	6
1899	758	93	79	—	—	—	—	24	7
1900	802	86	80	—	—	—	—	35	14
1901	754	104	95	1	—	1	2	36	20
1902	794	87	84	1	—	—	—	36	4
1903	753	103	93	2	—	1	—	27	11
1904	791	102	94	1	—	1	2	36	11
1905	774	103	96	3	3	1	1	21	7
1906	680	100	91	1	—	—	—	23	13
1907	692	93	85	2	—	—	—	21	10
1908	707	93	83	4	—	1	—	24	19
1909	715	92	76	—	—	—	—	21	19
1910	712	79	76	—	—	—	—	21	19
1911	749	108	92	3	1	—	—	29	14
1912	712	91	81	2	1	—	—	22	12
1913	612	92	85	2	1	—	—	27	20
1914	625	82	76	2	—	1	—	23	7
1915	684	79	75	3	1	1	—	28	5
1916	650	86	79	2	—	—	—	16	22
1917	727	78	76	4	4	—	1	21	41
1918	799	80	77	2	1	—	—	19	22
1919	763	102	95	6	—	—	—	17	12
1920	704	94	91	6	1	—	—	31	20
1921	640	104	92	6	—	—	—	27	3
1922	608	104	100	4	—	—	—	33	9
1923	636	104	93	7	—	—	1	32	7
1924	693	128	105	9	1	—	2	22	17
1925	718	99	87	9	1	1	1	16	22
1926	748	150	129	12	—	1	—	30	22
1927	741	130	117	11	—	—	—	26	20
1928	821	158	149	14	4	1	—	30	34
1929	812	157	146	11	1	—	—	27	29
1930	703	121	107	6	1	2	—	24	25
1931	788	164	148	20	—	—	4	39	27
1932	739	156	144	16	—	—	3	32	16
1933	719	126	118	13	1	1	2	36	18
1934	742	174	158	23	—	4	1	36	17
1935	769	136	123	14	—	1	—	28	8
1936	762	159	147	23	—	—	—	29	11
1937	689	115	105	16	—	—	1	20	8
1938	531	81	71	12	—	1	—	15	14
1939	496	76	70	8	—	—	—	16	13
1940	815	190	180	21	1	2	—	30	10
1941	554	99	91	11	—	1	1	19	10
1942	774	190	177	23	—	—	2	30	8
1943	669	173	158	20	—	2	1	28	5
	35819	**5646**	**5140**	**362**	**29**	**27**	**30**	**1349**	**746**

Betrachten wir nunmehr die Verteilung der L. in den einzelnen Jahren von 1894—1943. Um von den Schwankungen der Gesamtobduktionszahl unabhängig zu sein, drücken wir wiederum die Zahl der L. in Prozenten aller Leichenöffnungen der über 20jährigen aus. Eine nach dem Verfahren der gleitenden Mittelwerte aufgestellte Kurve zeigt die Abb. 8. Sie läßt ganz deutlich vier *wellenförmige Schwankungen* in der Häufigkeit der L. erkennen: eine erste flache und breite Welle zwischen 1906 und 1915 mit einem Gipfel um 1909, eine zweite sehr steile und hohe Welle zwischen 1916 und 1920, eine dritte breite und hohe Welle zwischen 1922 und 1936 mit einem Gipfel im Jahre 1929

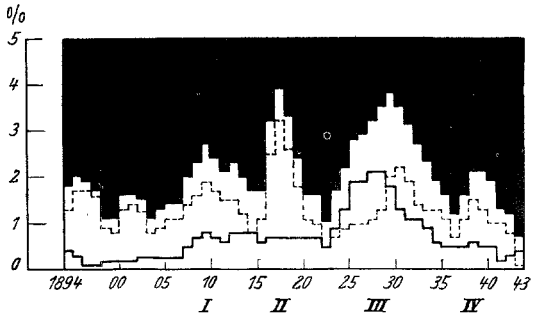


Abb. 8. Oberste Säulenreihe: Prozentverhältnis der Lungenembolien zu den Obduktionen. -------- Prozentverhältnis der Lungenembolien mit interner Grundkrankheit zu den Obduktionen. ——— Prozentverhältnis der postoperativen Lungenembolien zu den Obduktionen.

und schließlich eine vierte kleine Welle zwischen 1936 und 1942. Von zwei anfänglichen kleineren Schwankungen um 1895 und 1901 haben wir abgesehen.

Um der Ursache der Häufigkeitsanstiege näherzukommen, müssen wir die Emboliefälle nach verschiedenen Gesichtspunkten aufgliedern. Zunächst haben wir die 746 Fälle von L. nach dem Vorschlage von BODON geschieden in postoperative Embolien (247 Fälle), Embolien bei interner Grundkrankheit (483 Fälle) und Embolien nach Geburt (16 Fälle). Während eine weitere Unterteilung der Gruppe der postoperativen Embolien keine bemerkenswerten Aufschlüsse ergibt, überwiegen bei einer Aufgliederung in Einzelkrankheiten in der Gruppe der Embolien bei interner Grundkrankheit bei weitem die Herz- und Gefäßkrankheiten (172 Fälle), wie es auch sonst im Schrifttum angegeben ist (OBERNDORFER, KUHN, MARTINI-OPITZ, MORAWITZ, SCHLEUSSING, BELA). Tragen wir nun diese Aufgliederung der Emboliefälle in zwei Hauptgruppen — die Embolien nach Geburt können wir wegen ihrer geringen Zahl vernachlässigen — in Prozenten in unsere Kurve ein, so ergibt sich eine überraschende Tatsache: die Zahl der postoperativen Embolien bleibt von 1894—1922 ziemlich konstant und

klettert erst dann entsprechend dem Anstieg der dritten Welle in die Höhe. Es ist klar, daß diese Zunahme der postoperativen Embolien die Chirurgen alarmieren mußte, und tatsächlich sind auch jene Jahre im Schrifttum mit einschlägigen Berichten, Kongreßreferaten, Vorschlägen zur Abhilfe usw. erfüllt. Der bald darauf eingetretene Abfall der postoperativen Embolien geht wohl zum größten Teil auf die getroffenen Maßnahmen zurück. Betrachten wir dagegen den Anteil der Embolien nach interner Grundkrankheit, so zeigt sich, daß die Welle I und II in unserem Material diesen Emboliefällen zur Last fällt. Aus der genaueren Analyse der Protokolle geht hervor, daß jene erste Welle durch eine nicht weiter erklärbare Zunahme der L. bei Paralytikern bedingt war, während die zweite, in die Kriegsjahre fallende Welle auf eine Zunahme der L. bei Phthisikern zurückgeführt werden kann; in den Jahren 1915—1918 wiesen 31 der 90 an L. Verstorbenen Tuberkulose als Grundkrankheit auf, während in den Jahren 1920 bis 1943 nur ein einziger derartiger Fall beobachtet wurde. Auch an der dritten Welle nehmen die Embolien bei innerer Grundkrankheit teil, allerdings hinken sie in Anstieg und Abfall den postoperativen Embolien um 5—6 Jahre nach. Die vierte, schwach ausgeprägte Welle geht auf eine Zunahme der L. bei interner Grundkrankheit zurück, für die wir aber aus den Protokollen keine einleuchtende Erklärung finden konnten.

Am meisten wurde die an vielen Orten beobachtete Zunahme der L. in den Nachkriegsjahren, also unsere dritte Welle, im Schrifttum erörtert. Besonders Rössle hat sie in ursächliche Verbindung gebracht mit der Besserung der Ernährungslage und der Zunahme der Fettleibigkeit, die das Auftreten der Embolie begünstigen soll (Hammer-Oltmanns, Klinge, Payr, Prochnow und Snell). Wir haben deshalb unsere Obduktionsprotokolle auch hinsichtlich des Ernährungszustandes durchgesehen, konnten uns aber leider nicht wie Rössle des Rohrerschen Indexes bedienen, weil zu oft genaue Angaben über Körpergewicht und Körperlänge fehlten. Unter 746 Embolien vermißten wir sogar in 173 Fällen jegliche Angabe über den Ernährungszustand; die übrigen 573 Fälle konnten wir nach den Protokollangaben in magere (45%), fette (31%) und normale, d.h. in mittlerem Ernährungszustand befindliche (24%) Individuen unterteilen. Ihre Verteilung auf die drei Hauptgruppen der L. ergibt folgendes Bild:

1. 383 L. bei innerer Grundkrankheit: 210 mager (55%), 87 normal genährt (23%), 86 fett (22%).

2. 179 postoperative L.: 44 mager (25%), 49 normal genährt (27%), 86 fett (48%).

3. 11 L. nach Geburt: 2 mager, 2 normal genährt, 7 fett.

Unter den Embolien nach innerer Grundkrankheit überwiegen also die mageren, bei den postoperativen die üppigen Individuen, was mit den Angaben BODONs durchaus übereinstimmt. Da die Zunahme der L. in der Nachkriegszeit — unsere dritte Welle — vor allem und zunächst auf einer Zunahme der postoperativen L. beruht, können wir uns also der Meinung RÖSSLEs anschließen, daß sie mit der sich bessernden Ernährungslage und zunehmenden Fettleibigkeit in Zusammenhang steht. Damit stimmt auch überein, daß HAMPERL in der Sowjetunion, deren Bevölkerung jene Besserung der Ernährungslage gegenüber der Kriegszeit nicht in dem Ausmaße mitmachte, keinen entsprechenden Anstieg der Emboliehäufigkeit finden konnte.

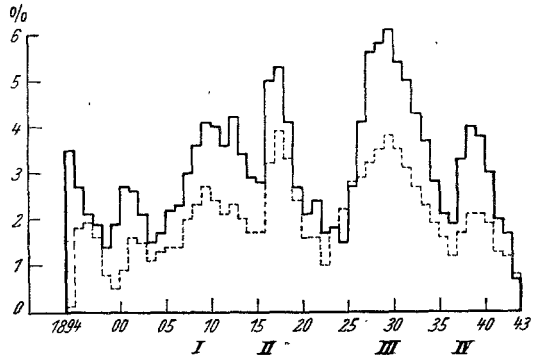


Abb. 9. Prozentverhältnis der Lungenembolien bei Männern und Frauen zu den entsprechenden Gesamtobduktionen.
——— Frauen; ·-·-·-·-· Männer.

Schließlich soll noch erwähnt werden, daß jener Anstieg der L. in der Nachkriegszeit auf eine Überalterung bzw. Vergreisung der Bevölkerung zurückgeführt wurde (SITSEN). In der Tat ist ja, da die L. einen Altersgipfel zwischen 60 und 70 Jahren aufweist, bei einer Zunahme dieser höheren Altersklassen im Obduktionsgut auch eine Zunahme der Emboliefälle zu erwarten. Daß eine Verschiebung innerhalb des Obduktionsgutes zu höheren Altersklassen stattgefunden hat, läßt sich tatsächlich nachweisen (s. o.). ZINCK hat aber schon an Hand statistischer Berechnungen dargetan, daß zumindest — im Berliner Obduktionsgut — die Zunahme der L. durch Überalterung nicht erklärt werden kann. Wir möchten uns für Prag seinen Ausführungen anschließen und außerdem noch darauf hinweisen, daß ja nicht bloß ein Anstieg, sondern auch ein Abfall der Emboliehäufigkeit zu beobachten ist, und zwar in einer Zeit, in der das Überwiegen der älteren Jahrgänge im Obduktionsgut noch weiter anhält, ja sogar zunimmt.

Wir haben nun noch versucht, die Beteiligung der Geschlechter an den Schwankungen der Emboliekurve während der Jahre 1894 bis

1943 festzustellen. Dazu setzen wir die in den einzelnen Jahren aufgetretenen Embolien bei Männern und Frauen in Beziehung zur Gesamtobduktionszahl der Männer und Frauen. Die kurvenmäßige Darstellung unserer Ergebnisse zeigt, daß Welle I und IV so gut wie ausschließlich auf eine Vermehrung der weiblichen Emboliefälle, der Anstieg der Emboliekurve zwischen 1916 und 1918 — unsere zweite Welle — hauptsächlich auf die Vermehrung der männlichen Emboliefälle zurückgeht. Nur an dem Aufbau der dritten Welle sind beide Geschlechter entsprechend beteiligt (Abb. 9). Bei dieser Sachlage braucht es nicht wunderzunehmen, daß die einzelnen Autoren sich verschieden über die Beteiligung der Geschlechter an der L. äußern. Örtliche und zeitliche Bedingungen spielen doch offenbar beim Geschlechtsverhältnis eine sehr bestimmende und im einzelnen oft nicht näher zu ergründende Rolle.

Zusammenfassung.

Auf Grund der in den letzten 50 Jahren (1894—1943) in Prag durchgeführten 35800 Obduktionen bei Erwachsenen über 20 Jahren und durch Vergleich mit Eppingers Prager Statistik der Jahre 1868—1871 wurde festgestellt, daß die *malignen Tumoren* offenbar über lange Zeit im Leichenöffnungsgut prozentual gleich häufig vorgekommen sind, seit 1920 aber fast kontinuierlich zugenommen haben. Der Anstieg, der Männer und Frauen in gleichem Maße betrifft, ist in erster Linie hervorgerufen durch eine Vermehrung der bösartigen Gewächse bei 20—40jährigen und bei Personen über 70 Jahren. Die im Obduktionsgut festgestellte Altersumschichtung kann aber die Zunahme nur zu einem Teil erklären.

Lungenkrebse wurden seit 1894 an 369 Leichen festgestellt. Das Durchschnittsalter dieser Fälle betrug 53,3 Jahre. Der Lungenkrebs war bei beiden Geschlechtern am zahlreichsten zwischen 50 und 60 Jahren, bei Männern etwa 3mal so häufig wie bei Frauen. Die klinische Diagnostik des Lungenkrebses hat sich in dem untersuchten Zeitraum ständig gebessert; 1940—1943 betrugen die Fehldiagnosen nur noch 37% gegenüber 100% in den Jahren 1894—1899. — Von 0,1% im Jahre 1894 nahm das Verhältnis der Lungenkrebse zu den Obduktionen auf 2,9% im Jahre 1943 stetig zu; der Anstieg betrifft vor allem das männliche Geschlecht und ist weder durch die Zunahme aller malignen Tumoren oder etwaige frühere Fehldiagnosen, noch durch eine etwaige Überalterung des Obduktionsgutes vorgetäuscht. Die Zahl der männlichen Lungenkrebsfälle liegt nur wenig höher als dem Durchschnitt von 42 deutschen pathologischen Instituten entspricht.

Bei 746 tödlichen *Lungenembolien* war das weibliche Geschlecht 2—3mal so häufig betroffen wie das männliche. Das Durchschnittsalter

betrug 60,6 Jahre. Bei Männern und Frauen trat die L. am häufigsten zwischen 60 und 70 Jahren auf. Die Prozentwerte der L. zu den Obduktionen ergaben einen Anstieg der Embolie um 1909 vor allem bei Paralytikern, um 1917 besonders bei Phthisikern und in der Zeit nach dem Weltkrieg bei postoperativen Fällen, bei denen wohlgenährte Personen häufiger vertreten waren als bei den Embolien mit innerer Grundkrankheit. Die Ursache einer durch Vermehrung lediglich der weiblichen Emboliefälle hervorgerufenen kleineren Welle um 1938/39 konnte nicht ermittelt werden. Die im Obduktionsgut laufend beobachtete Überalterung kann die Häufigkeitsschwankungen der tödlichen Emboliefälle nicht erklären. Die festgestellte wechselnde Beteiligung der Geschlechter mit den Grundkrankheiten an der Zahl der L. erklärt wohl die diesbezüglichen abweichenden Angaben im Schrifttum.

Literatur.

Bela, Helmut: Virchows Arch. **292**, 629 (1934). — Bilz, Georg: Z. Krebsforsch. **19**, 282 (1923). — Bodon, G.: Arch. klin. Chir. **163**, 329 (1930). — Corning, H. K.: Lehrbuch der topographischen Anatomie, 18. und 19. Aufl., S. 299. 1939. — Dissmann, Erwin: Z. Krebsforsch. **36**, 563 (1932). — Dormanns, Ernst: Z. Krebsforsch. **39**, 40 (1933). Ref. II. Internat. Kongr. Krebsforsch. u. Krebsbekämpf. **1**, 460 (1936). — Eichengrün: Z. Krebsforsch. **24**, 63 (1927). — Eichhorn: Z. Krebsforsch. **33**, 555 (1931). — Eppinger, Hans: Vjschr. prakt. Heilk. **1** u. **2** oder der ganzen Folge **113** u. **114** (1872). — Feyrter, F.: Die Volksgesundheit im Reichsgau Danzig-Westpreußen, 1. Jahrg., 5. H., S. 113. Februar 1940. — Danzig. Ärztebl. III. F. 4, 1 (1937). — Fischer, Walther: Z. Krebsforsch. **53**, 1 (1943). — In Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. III/3, S. 509. 1931. — Glinski, v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 73 (1939). — Gruber, G. B.: Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1641. — Hammer-Oltmanns: Z. Path. **1925**, Nr 415, 136. — Hamperl, Herwig: Dtsch. med. Wschr. **1942 I**, 407. — Harms: Z. Krebsforsch. **33**, 158 (1930). — Hintze, Arthur: Z. ärztl. Fortbild. **40**, Nr 11 (1941). — Holzer, Hedwig: Med. Klin. **1925 II**, 1255. — Junghanns: Z. Krebsforsch. **29**, 623 (1929). Klinge: Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1699. — Kuhn: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **4**, 387 (1929). — Martini-Opitz: Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1593. — Morawitz: Zit. nach Bodon. — Nowicki, Witold: Z. Krebsforsch. **37**, 83 (1932). — Oberndorfer, S.: Münch. med. Wschr. **1928 I**, 683. — Payr: Zit. nach Bodon. — Peery, Thomas M.: Arch. Path. (Am.) **29**, 625 (1940). Ref. Z. Krebsforsch. **51**, 133 (1941). — Petzold: Z. Krebsforsch. **19**, 245 (1923). — Prochnow: Zit. nach Bodon. — Putnoky-Farkas: Virchows Arch. **287**, 400 (1933). — Rössle, Robert: Sonderausgabe S.ber. preuß. Akad. Wiss., Berl., Physik. math. Kl. **1935**, IV. — Schleussing, H.: Klin. Wschr. **1929 II**, 2125. — Schmitt: Z. Krebsforsch. **33**, 663 (1931). — Sitsen, A. F.: Virchows Arch. **285**, 506 (1932). — Z. Krebsforsch. **36**, 313 (1932). — Klin. Wschr. **1935 II**, 1172. — Snell: Zit. nach Bodon. — Thomas, Lorenz: Z. Krebsforsch. **39**, 168 (1933). — Zinck: Virchows Arch. **296**, 289 (1935).

Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing
(Vorstand: Prof. Dr. L. SINGER).

Messungen der Substanzdichte am menschlichen Gehirn mittels des spezifischen Gewichts.

Ein Beitrag zur Diagnostik der Hirnschwellung.

Von

L. BURKHARDT,

z. Z. am Pathologischen Institut der Universität München.

(Eingegangen am 18. Dezember 1944.)

Der einfachste zahlenmäßige Ausdruck für die physikalische Dichte, eines Körpers ist sein spezifisches Gewicht. Seine Bestimmung vermittelt bei nicht homogenen Körpern eine für das betreffende Gebilde im ganzen geltende Durchschnittszahl. Ein solcher nicht homogener Körper ist auch das Gehirn. Doch läßt sich erwarten, daß eine Serie von Messungen des spezifischen Hirngewichtes bei Anwendung gewisser Maßnahmen Vergleichswerte ergibt, aus denen sich Schlüsse ziehen lassen auf den besonderen physikalischen Zustand des einzelnen Organs. Der vorliegenden Arbeit lag die Frage zugrunde, ob gewisse durch das Geschlecht, das Lebensalter und durch Krankheit, insbesondere auch durch Trauma und Intoxikation bedingte Zustände des Gehirns sich durch einen zahlenmäßigen Ausdruck für die spezifische Dichte kennzeichnen lassen.

Im neueren Schrifttum ist das Problem der Hirnschwellung wieder mehr in den Vordergrund getreten, namentlich auch die Frage einer Abgrenzbarkeit gegen das Hirnödem. Nachdem seinerzeit zunächst SPITZER die Bedeutung der sog. Hirnschwellung oder des „Pseudotumor cerebri" für den tödlichen Ausgang verschiedener hirnschädigender Prozesse ins Licht gerückt hatte, ist es vor allem REICHARDT gewesen, der sich um eine Präzisierung dieses Zustandsbegriffes bemüht hat. Das Verdienst, das ihm damit zukommt, rechtfertigt die Bezeichnung: REICHARDTsche Hirnschwellung. Er hat im Rahmen seiner von ihm sog. physikalischen Hirnuntersuchung als ein Maß der Hirnschwellung die Verhältniszahl zwischen Schädelbinnenraum und Hirnvolum dargestellt. Seine Begriffsbestimmung, die Hirnschwellung sei Folge einer Schwellung der protoplasmatischen nervösen Substanz, durch intraplasmatischen Wasserbindung, — im Gegensatz zum Hirnödem mit freien Flüssigkeitsansammlungen in den Gewebsräumen zwischen der Zellsubstanz — ist allgemein in das Schrifttum übergegangen. Viele

Beschreibungen des Zustandsbildes haben seither die eigentümliche Trockenheit, Klebrigkeit und gewöhnlich als vermehrt geschilderte Konsistenz der Schnittflächen, besonders der Marksubstanz, bei der Hirnsektion hervorgehoben. Zahlreiche Untersucher haben sich damit befaßt, histologische Merkmale des Schwellungszustandes herauszuarbeiten. Hier seien ALZHEIMER, PÖTZL und SCHÜLLER, STRUWE, PENFIELD, SPATZ und — aus jüngster Zeit — ZÜLCH genannt. Als Ergebnis der Arbeiten läßt sich zusammenfassen, daß die amöboide Umwandlung der Makroglia (ALZHEIMER), die sog. Klasmatodendrose, und insbesondere eine Quellung der Marksubstanz der Nervenfasern eine wesentliche Rolle spielen, während sichtbare Schädigungen von Ganglienzellen sekundärer Natur sind, und daß einer Alteration des peripheren Gefäßsystems im Gehirn, einer zum Teil vielleicht vasomotorischen, zum Teil möglicherweise mechanischen — nach REICHARDT infolge Mißverhältnisses zwischen Hirnvolum und Schädelinnenraum — Zirkulationsstörung dabei ursächliche Bedeutung zukommt. Neuere physikalisch-chemische Methoden, ausgehend von Arbeiten aus dem Laboratorium von SCHADE, wurden namentlich von SELBACH zur Kennzeichnung von physikalisch-chemischen Vorgängen im Gehirn als Begleiterscheinung oder sogar Ursache der Schwellung herangezogen. SELBACH zieht den Schluß, daß die Hirnschwellung vielleicht als Alkaliquellung besonders der Marksubstanz aufzufassen sei, während er bei Hirnödem — nach Hirntrauma am Versuchstier — schon nach wenigen Minuten eine Säuerung des Hirngewebes feststellen konnte.

Eine weitere wesentliche Frage, deren Schwierigkeiten gleichfalls mit der nicht recht befriedigenden Abgrenzbarkeit des Begriffs zusammenhängen, ist die nach den Umständen, unter denen es zur Hirnschwellung kommt. In den früheren Mitteilungen des Schrifttums ist ihr Vorkommen bei letalen katatonen Anfällen, bei epileptischen und epileptiformen Anfällen, im Gefolge einer Syphilis des Gehirns, ferner bei gewissen Toxikosen hervorgehoben und als unmittelbare Todesursache in Anspruch genommen worden. Wie steht es aber mit der sog. posttraumatischen und postoperativen Hirnschwellung? Gibt es eine solche im strengen Sinn und spielt sie praktisch eine wichtige Rolle? Das Problem ist auch gegenwärtig noch ungenügend geklärt, obgleich die Formulierungen posttraumatische und postoperative Hirnschwellung von vielen Praktikern und Autoren verwendet werden. Neuerdings haben SELBACH und PETERS auf Grund ihrer histologischen und vor allem physiko-chemischen Untersuchungen am Tier die Seltenheit einer echten posttraumatischen Hirnschwellung gegenüber einem posttraumatischen Ödem behauptet. Andere Beobachter wie TÖNNIS sowie ZÜLCH sehen eine akute Schwellung als nicht ungewöhnlichen Folgezustand eines Traumas oder operativen Eingriffs.

Trotz allen Versuchen, die Natur der fraglichen Hirnprozesse zu erfassen, sind ihr Wesen, ihre Diagnostik und ihre Abgrenzung problematisch geblieben. Eine gesteigerte Wasseraufnahme durch die Zellsubstanz bei der Hirnschwellung ist wohl unbestritten. Doch handelt es sich dabei ganz sicher um eine Flüssigkeit, die, aus dem Gefäßlumen durch die hierfür passierbar gewordene gliomesenchymale Grenzschicht in das Hirngewebe übertretend, außer Wasser zahlreiche andere Substanzen, Eiweißkörper und Salze, enthält. Hier liegt, wie RÖSSLE gelegentlich angemerkt hat, das gleiche Problem wie vor bei der von ihm und EPPINGER so genannten serösen Entzündung. Eine echte Substanzvermehrung, -verdichtung, nicht lediglich eine wäßrige Aufquellung, ist als Grundphänomen bei der Hirnschwellung in Betracht zu ziehen, eine Auffassung, die namentlich auch BERGNER aus der REICHARDTschen Klinik vor kurzem eingehend begründet hat.

Hier setzt die vorliegende Untersuchung ein. Durch Bestimmung des spezifischen Hirngewichtes soll festgestellt werden, ob unter gewissen Umständen eine deutliche Vermehrung oder Verminderung der Substanzdichte des Gehirns im ganzen vorkommt. Der Methode haften ziemlich grobe Fehler an, die sich wohl auf keine Weise völlig ausschalten oder extrapolieren lassen. Sie mögen andere vielleicht davon abgehalten haben, solche Messungen zu machen. In dem mir zugänglichen Schrifttum fand ich lediglich in RÖSSLE-ROULETs „Maß und Zahl in der Pathologie" einige von RÖSSLE stammende Angaben über das spezifische Gewicht einzelner Hirnteile, wobei auf die Schwebemethode von ELLERMANN hingewiesen wird, und eine kleine Zusammenstellung von Durchschnittszahlen für das spezifische Gewicht des Gehirns und seiner Teile in VIERORDTs Tabellen [1]. — Einige der Fehlerquellen seien hier vorweggenommen: Vor allem besteht das Hirngewebe im ganzen nicht nur aus Hirnsubstanz im engeren Sinn, sondern auch aus Bindegewebe mit Gefäßen und deren von Fall zu Fall wechselndem Inhalt, wozu noch die weichen Hirnhäute mit ihren Gefäßen kommen. Ferner zeigt das Ventrikelsystem des Gehirns eine recht variable Ausbildung. Nach Abfluß des inneren Liquors wird es meist nicht völlig kollabieren, sondern sich mit Luft füllen, die das spezifische Gewicht sehr merklich beeinflussen wird, wenn sie nicht völlig beseitigt werden kann. Daneben gibt es noch — wie aus dem Folgenden hervorgeht — einige durch technische Einzelheiten der Gewichtsbestimmung bedingte Fehlerquellen, die sich nicht restlos ausmerzen lassen.

[1] Es ist hier noch anzumerken, daß RÖSSLE die Methode der Bestimmung des spezifischen Gewichtes des Gehirns und die dazu von RIEGER, dem Lehrer und Amtsvorgänger REICHARDTs, angegebene Waage in ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. VIII, 1927 (Technik der Obduktion), beschrieben hat.

In der Absicht, eine gewisse Kontrolle über einige Fehlerquellen zu haben, besonders über den durch den verschiedenen Ausbildungsgrad des Ventrikelsystems bedingten Einfluß auf das Ergebnis, das Verfahren aber mit Rücksicht auf die praktische Anwendbarkeit so wenig wie möglich zu komplizieren, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Als Waage diente ein von der Firma Wagner und Munz in München nach meinen Angaben hergestelltes Instrument mit langen, kräftigen, auf einem hohen Sockel montierten Waagebalken. An Stelle der einen Waagschale mit ihrem Halter kann ein diese kompensierendes Gewicht angehakt werden, an dessen unterem Ende sich ein Haken zur Befestigung eines Tragnetzes für das Gehirn befindet. Das sehr weitmaschige Netz war aus Garn hergestellt worden, ist etwa quadratisch und kann an seinen vier Ecken vermittels langer Schlaufen an dem Haken montiert werden. Die Waage arbeitet mit einer Genauigkeit von etwa $\pm$ 10 mg. Das zu untersuchende Gehirn wurde möglichst sogleich im Anschluß an die Sektion nach Herausnahme aus dem Schädel, im allgemeinen etwa 5—24 Stunden nach dem Tod, mit dieser Waage unseziert gewogen. Es handelt sich um Gehirne, die in der üblichen Weise durch einen Querschnitt caudal von den Oliven vom Rückenmark abgetrennt worden waren. Nach Feststellung des absoluten Gewichts wurde das Gehirn in das beschriebene Netz gelegt und darin frei in ein hohes, mit physiologischer Kochsalzlösung gefülltes, zylindrisches Glas nach der Befestigung des Netzes am Waagebalken hineingehängt. Nach möglichster Beseitigung der an den weichen Hirnhäuten und am Netz haftenden Luftblasen wurde nun das Gewicht des völlig in der Lösung untergetauchten Gehirns, einschließlich des Netzes, bestimmt. Nun wurde das Gehirn herausgenommen und in Schnitte zerlegt. Die Großhirnschenkel wurden durchtrennt, der 4. Ventrikel und der Aquädukt durch einen Medianschnitt durch Kleinhirnwurm und Vierhügelplatte eröffnet, die beiden Kleinhirnhemisphären, die Brücke und der Bulbus des verlängerten Markes eingeschnitten, der 3. Ventrikel und die beiden Seitenventrikel wurden durch drei bis vier Frontalschnitte durch die Großhirnhemisphären eröffnet. Das somit durch eine ziemlich regelrechte Sektion zerlegte Gehirn wurde von neuem in das Netz gelegt und nach Aufhängung in physiologischer Kochsalzlösung und Beseitigung möglichst aller Luftblasen wieder gewogen. Das Gewicht des in der physiologischen Kochsalzlösung aufgehängten Netzes wurde von den jeweils erhaltenen Zahlen vor ihrer Auswertung abgezogen. Die Gewichtsbestimmungen erfolgten bei Zimmertemperatur.

Somit ergaben sich zwei Messungsreihen mit einer gewissen gegenseitigen Kontrolle. Bei der einen Messung war das Gehirn intakt, aber die meist eingedrungene Luft aus den Ventrikeln und auch aus den Gefäßen der Hirnhäute nicht entfernt. Bei der anderen Messung war dieser Fehler praktisch ausgeschaltet. Dafür waren nun Verluste an flüssiger und mitunter auch an fester Substanz unvermeidlich. Auch war mit einem Diffusionsvorgang zwischen Hirnschnitt und umspülender physiologischer Kochsalzlösung zu rechnen. Diese letztgenannte Fehlerquelle scheint allerdings ziemlich unerheblich zu sein, da bei längerem Verweilen der Hirnschnitte in der physiologischen Kochsalzlösung nur minimale Gewichtsverluste zu beobachten und auf Diffusionsvorgänge zurückzuführen waren.

Fast in allen Fällen ergab die 2. Ablesung, nach Sektion des Gehirns, einen höheren Gewichtswert als die erste Bestimmung. Bei einem Mittelwert von etwa 40 g — nach Abzug des Netzgewichtes — lag die 2. Ablesung im Durchschnitt um 1—3 g höher als die erste. Es zeigt sich also, daß der Luftgehalt der Gehirne bei der 1. Wägung fast immer noch so groß ist, um Substanzverluste bei der Sektion vor der 2. Wägung mehr als auszugleichen. Noch größere Differenzen sind nicht ganz selten vorgekommen. Eine Gegenüberstellung der Werte aus den beiden Messungsreihen ergibt mit wenigen Ausnahmen ein befriedigend gleichsinniges Verhalten. Niederen Werten der 1. Messung entsprechen im allgemeinen niedere Zahlen der 2. Messung und gleiches gilt für überdurchschnittliche Werte. Es erschien aber begründet, die Resultate der 2. Messung als die zuverlässigeren zu bewerten. An ihnen wurden daher die im folgenden wiedergegebenen zahlenmäßigen Zusammenstellungen orientiert, während die aus der 1. Messung erhaltenen Zahlen in allen Fällen zum Zweck des Vergleiches und der Kontrolle mit herangezogen sind. Die Zeitdauer zwischen Tod und Gewichtsbestimmung, die unmittelbar oder bis zu 3 Stunden nach der Sektion zu erfolgen pflegte, hat keinen deutlichen Einfluß auf das Messungsergebnis erkennen lassen.

Die Vergleichszahlen für die spezifische Dichte des Gehirns wurden aus diesen Messungen vermittels einer einfachen Rechenformel erhalten: Die Grammzahl für das Hirngewicht in physiologischer Kochsalzlösung wird, mit 100 multipliziert, durch die Grammzahl für das absolute Hirngewicht dividiert. Die somit gewonnenen Vergleichszahlen, mit denen in den folgenden Ausführungen gearbeitet werden wird, sind also auf das 100fache vergrößert.

Die nunmehr darzustellenden Ergebnisse beziehen sich auf Dichtemessungen an einer Anzahl von 200 Fällen. Dazu kommen die 30 zuerst bearbeiteten Fälle, in denen nur die 1. der beiden Messungen, am unsezierten Gehirn, durchgeführt worden war. Es war zunächst eine größere Messungsreihe geplant gewesen, doch mußte die Untersuchung aus zeitbedingten Gründen abgebrochen werden. Die Messungen wurden ausgeführt in der Zeit vom Januar bis Oktober 1944. — Die 1. Messung am unsezierten Gehirn wurde in 124 männlichen und 106 weiblichen Fällen, die 2. Messung, am sezierten Gehirn, an 107 männlichen und 93 weiblichen Fällen ausgeführt. Was die *Altersverteilung* der Gehirne betrifft, so konnten beide Messungen verwertet werden in 41 Fällen unter 20 Jahren (29 männlich, 12 weiblich), und in 159 Fällen des Alters ab 20 Jahre (87 männlich, 81 weiblich). Unter den kindlichen Gehirnen dieser Reihe stammen 3 von Kindern unter 1 Jahr (2 männlich, 1 weiblich). Von diesen Fällen war nur der weibliche Säugling wesentlich jünger als 1 Jahr. In 11 Fällen dieser Reihe war das Lebensalter niedriger

als 3 Jahre (7 männlich, 4 weiblich). Die Zahl der frühkindlichen Gehirne ist also gering, so daß auf Fragen, die aus der Gehirnentwicklung, insbesondere vielleicht der Markreifung, sich ergeben könnten, hier nicht weiter eingegangen werden kann Dafür wäre ein eigens daraufhin angelegtes Material erforderlich. -- Das höhere Alter der mehr als 70jährigen ist in der Anzahl der Gehirne, für die beide Messungen verwertet wurden, mit 36 Fällen vertreten (13 männlich, 23 weiblich), davon sind 6 Fälle über 80 Jahre alt gewesen (2 männlich, 4 weiblich). 70 von den 200 Fällen (42 männlich, 29 weiblich) entstammen dem jüngeren und mittleren Erwachsenenalter von 20—50 Jahren.

Wesentlich für die Beurteilung der vorliegenden Auswahl von Fällen ist auch ihre Zusammenstellung unter dem Gesichtspunkt der *pathologisch-anatomischen Hauptdiagnose*[1]. Hält man sich an diejenigen Hauptdiagnosen, die in den einzelnen Altersgruppen der insgesamt 230 Fälle mit einer Häufigkeit von mehr als 10% vertreten sind, als Leitmerkmale, so sind für die einzelnen hier unterschiedenen Altersstufen folgende pathologische Hauptbefunde — in der Reihenfolge der jeweils nachgewiesenen Häufigkeit — kennzeichnend: für das jugendliche Alter bis 19 Jahre bei beiden Geschlechtern zunächst Diphtherie, dann herdförmige oder generalisierte eitrige Entzündung — unter Ausschluß der Fälle von Meningitis, die eigens rubriziert sind, — beim weiblichen Geschlecht ferner Endo- und Myokarditis und Tuberkulose, — für das jüngere und mittlere Alter — 20—50 Jahre — beim männlichen Geschlecht: maligne Tumoren, eitrige Entzündungen, Tuberkulosen, Hirntraumen, Endo- und Pankarditis, — beim weiblichen Geschlecht: Tuberkulosen, maligne Tumoren und eitrige Entzündungen, — für die Altersstufe 51—70 Jahre beim männlichen Geschlecht: maligne Tumoren, eitrige Entzündungen, Gefäßerkrankungen, besonders Arteriosklerose, Tuberkulosen, — beim weiblichen Geschlecht: eitrige Entzündungen, maligne Tumoren, Tuberkulosen, Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, — für das späte Alter, jenseits 70 Jahre beim männlichen Geschlecht: Gefäßerkrankungen, besonders Arteriosklerose, eitrige Entzündungen, maligne Tumoren, senile Veränderungen, — beim weiblichen Geschlecht: Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, maligne Tumoren und senile Veränderungen. Somit treten zahlenmäßig unter den Fällen jüngeren und jüngsten Alters, besonders hervor: extracerebrale eitrig-entzündliche Prozesse, Diphtherie, Tuberkulose, — unter den Fällen des mittleren und späteren Alters ebenfalls extracerebrale, eitrig-entzündliche Prozesse, besonders aber maligne Tumoren, Tuberkulose, Arteriosklerose. — Bei der Beurteilung dieser Aufstellung ist zu berücksichtigen, daß sie keinen Anspruch auf Auslesefreiheit machen kann, — einmal, wegen des Fehlers der kleinen Zahlen, vor allem aber, weil für die Messungen Fälle bevorzugt wurden, in denen Hirnschwellungszustände nach den derzeitigen Erfahrungen besonders wahrscheinlich sind oder zur Diskussion stehen. Dies gilt namentlich für Traumen im allgemeinen und für Hirnverletzungen im besonderen, wobei schwere Hirnverletzungen mit größeren Blutungen und Zertrümmerungen übrigens ausgeschlossen waren, — für entzündliche Prozesse größerer Ausdehnung, für Intoxikationen, Erstickungen u. dgl.

Bei der Bewertung der *Durchschnittszahlen* für das spezifische Hirngewicht *in den einzelnen Altersklassen* und in beiden Geschlechtern[1] darf die Tatsache, daß es sich meist um pathologische Veränderungen

[1] Die vorgesehene Tabelle entfällt wegen Platzmangels.

handelt, nicht außer acht bleiben. — Zunächst ist bemerkenswert, wie nahe die Durchschnittszahlen für die Dichte, besonders jene aus der 2. Messung, am sezierten Gehirn, beisammen liegen. Aus diesen minutiösen Unterschieden der Dichtezahlen darf freilich nicht auf eine Geringfügigkeit der ihnen zugrunde liegenden realen Verschiedenheiten der substantiellen Zusammensetzung der einzelnen Gehirne geschlossen werden. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß hier ganz bedeutende Zustandsunterschiede der Hirnsubstanz zum Ausdruck kommen.

Das Studium der aus der 2. Messung — am sezierten Gehirn — erhaltenen Durchschnittszahlen ergibt für beide Geschlechter ein *Absinken des spezifischen Hirngewichtes im höheren Alter.* Die durchschnittlichen Zahlenunterschiede sind besonders bei den Männern sehr gering. Auch schwanken die für die einzelnen Jahrzehnte errechneten Durchschnittszahlen in engen Grenzen anscheinend unregelmäßig. Was aber den Dichtschwund im höheren Alter betrifft, so verhalten sich beide Geschlechter gleichsinnig und auch aus später noch vorzubringenden Gründen läßt sich mit Sicherheit annehmen, daß ihm reale Bedeutung zukommt und daß der Erscheinung, mindestens zum Teil, echte Altersveränderungen zugrunde liegen. Die entsprechenden Zahlen aus der 1. Messung — am sezierten Gehirn — zeigen einen gleichsinnigen Schwund noch deutlicher, ganz besonders für das weibliche Geschlecht. Doch ist hier die durchschnittliche Erweiterung der Hirnkammern infolge Altersschwund des Hirnvolumens im ganzen und der damit im allgemeinen zu erwartende verhältnismäßig höhere Luftgehalt als wesentlicher Faktor zu berücksichtigen. — Aus den Dichtezahlen für das männliche Geschlecht ergibt sich der Eindruck, daß auch im frühkindlichen Zustand die Substanzdichte des Gehirns durchschnittlich geringer ist als im reifen Jugendalter und später. Die weiblichen Zahlen sprechen indessen nicht in diesem Sinne und das Material ist somit uz klein, um diesen Eindruck sehr wahrscheinlich zu machen.

Als Durchschnittszahl für das jugendliche und mittlere Erwachsenenalter von 20—50 Jahre ergibt sich aus der 2. Messung für das *männliche* Geschlecht: *3,14*, für das *weibliche 3,19*. Der Geschlechtsunterschied zwischen diesen Zahlen hat an sich keine Beweiskraft. Doch ist die Anzahl der höheren Dichtewerte bei den weiblichen Fällen im ganzen auffallend größer als bei den männlichen. Vielleicht kommen hier Unterschiede der Labilität gegenüber gewissen, im weiteren Verlauf dieser Ausführungen noch näher zu kennzeichnenden Einwirkungen während des Lebens zum Ausdruck

Zur Untersuchung der Frage, ob bei der Wirksamkeit krankhafter oder äußerer — traumatischer oder toxischer — Schädlichkeiten Zustände des Gehirns vorkommen, die durch eine Vermehrung oder Verminderung der Hirnsubstanzdichte, des spezifischen Gewichts, bezeichnet sind,

Tabelle 1. *Durchschnittswerte in den pathologischen Befundgruppen.*

		Männlich				Weiblich			
		1. Messung		2. Messung		1. Messung		2. Messung	
		Zahl der Fälle	Durchschnittsergebnis	Zahl der Fälle	Durchschnittsergebnis	Zahl der Fälle	Durchschnittsergebnis	Zahl der Fälle	Durchschnittsergebnis
I	Unfälle, Trauma (ohne Hirn)	8	3,13	7	3,19	1	3,60	1	3,53
II	Hirntrauma	9	3,07	9	3,17	4	3,22	4	3,28
III	Meningitis	3	2,86	2	3,00	1	3,08	1	3,38
IV	Encephalitis	1	3,38	1	3,44	1	2,94	1	3,41
V	Schizophrenie, Katatonie	1	3,03	1	3,15	2	3,32	2	3,40
VI	CO-Vergiftung	2	3,30	2	3,29	4	2,98	2	3,20
VII	Tetanus	1	2,91	1	3,02				
VIII	Eitrige Entzündung usw.	29	2,97	24	3,10	17	2,99	16	3,26
IX	Diphtherie	12	3,08	11	3,10	6	3,03	3	3,22
X	Verbrennung und andere Intoxikationen	6	3,18	6	3,25	4	3,00	2	3,32
XI	Schrumpfnieren-Urämie	2	2,90	2	3,16	5	3,07	4	3,34
XII	Diabetes					5	3,10	4	3,29
XIII	Lymphogranulomatose	3	2,93	2	3,08				
XIV	Leukämie	1	3,22	1	3,28				
XV	Tuberkulose (ohne Meningitis)	14	2,92	12	3,08	23	2,96	21	3,06
XVI	Magenulcus					1	2,91	1	3,19
XII	Maligne Tumoren	21	3,18	17	3,12	17	3,01	15	3,12
XVIII	Endokarditis	7	3,12	6	3,14	8	2,74	8	3,02
XIX	Gefäßschäden-Sklerose	15	2,84	13	3,04	19	2,67	17	2,99
XX	Senium	2	2,80	2	2,98	5	2,62	5	3,07

wurden zunächst die Fälle nach der pathologisch-anatomischen Hauptdiagnose in eine größere Anzahl von Gruppen unterteilt. Für jede Gruppe wurden — nach Geschlechtern getrennt — die Durchschnittswerte für die beiden Messungen errechnet. Das Ergebnis ist in Tabelle 1 enthalten. Auch hier gilt, daß einzelne Fälle, in denen mehrere maßgebende pathologische Befunde verzeichnet sind, in mehreren Rubriken vorkommen. — Legt man die soeben mitgeteilten Mittelwerte aus der 2. Messung — am sezierten Gehirn — für das jüngere und mittlere Erwachsenenalter als Maßstab zugrunde, so ergibt sich — unter den Gruppen, die mehr als nur einzelne Fälle enthalten, — ein verhältnismäßig hohes spezifisches Durchschnittsgewicht beim männlichen Geschlecht für Todesfälle nach Trauma, nach Verbrennungen und sonstigen Intoxikationen, beim weiblichen Geschlecht für Todesfälle nach Traumen, nach eitrigen Entzündungen, nach Diphtherie, nach Urämie und nach schwerem Diabetes. — Ein verhältnismäßig niedriges spezifisches Durchschnittsgewicht stellt sich heraus beim Mann für Todesfälle nach Tuberkulose, nach krankhaften peripheren Kreislaufveränderungen (insbesondere Arteriosklerose), vielleicht auch nach eitrigen Entzündungen, — bei der Frau nach Tuberkulose, nach Endokarditis, nach peripheren

Kreislaufschäden (Arteriosklerose), ferner im Gefolge von senilen Organveränderungen und nach malignen Tumoren (hauptsächlich Carcinomen). Diese Aufstellung ist zunächst nur mit größter Zurückhaltung zu werten wegen der meist nur kleinen Unterschiede der Durchschnittszahlen und wegen des Fehlers der kleinen Zahl. Immerhin ist die Übereinstimmung des Ergebnisses für die beiden Geschlechter in einigen Hauptzügen bemerkenswert. Es werden dabei doch wohl Faktoren offenbar, die den Zustand des Gehirns, soweit er in der spezifischen Dichte zahlenmäßig zum Ausdruck kommt, beeinflussen.

Doch soll eine Analyse dieser Faktoren erst nach Vorführung einer Reihe von besonders ausgezeichneten Einzelfällen fortgesetzt werden. Hier handelt es sich um Gehirne, die ein auffallend hohes oder niederes spezifisches Gewicht aufgewiesen haben. Da die ausführlichere Darstellung dieser Fälle wegen Raummangels nicht veröffentlicht werden kann, sind sie in der Reihenfolge des Geschlechtes und Alters mit stichwortartigen Angaben über den pathologischen Befund in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Unter die Fälle mit besonders hohem spezifischem Gewicht wurden solche aufgenommen, bei denen sich aus der 2. Messung — am sezierten Gehirn — ein Wert von mindestens 3,30 ergab, — unter die Fälle mit besonders niedrigem spezifischem Gewicht solche, in denen aus der 2. Messung ein Wert von höchstens 3,00 abgeleitet worden war.

Tabelle 2 a. *Gruppe mit besonders hohem spezifischem Gewicht.*

Zur Beschriftung der Tabelle 2a u. b. Die Zahlen beziehen sich in der vorliegenden Reihenfolge jeweils auf folgende Angaben: Laufende Nummer, Alter, absolutes Hirngewicht, Maßzahl aus der 1. Messung (am unsezierten Gehirn), Maßzahl aus der 2. Messung (am sezierten Gehirn). — Angaben über den pathologischen Befund.

Männlich:

A/1, 12j., 1275, 3,36—3,56. Augedehnte Verbrennung. Prämature Nahtsynostose. — A/2, 13j., 1500, 3,45—3,39. Explosionsverletzungen. Verbrennung. Hirnblutungen. — A/3, 17j., 1414, 3,28—3,33. Splitterverletzungen. Brust- und Bauchraum-Anämie. — A/4, 20j., 1498, 3,50—3,33. Diphtherieallgemeininfektion. Hochtoxischer Zustand. Kollaps. — A/5, 28j., 1533, 3,27—3,30. Frakturen, besonders Schädel. Hirnkontus. Schock. — A/6, 23j., 1259, 3,38—3,44. Lyssa. — A/7, 42j., 1393, 3,40—3,51. Staphylokokkeninfektion. Lungenabscesse. — A/8, 42j., 1397, 3,38—3,38. Akute CO-Vergiftung. — A/9, 49j., 1450, 3,35—3,33. Schädelbruch. Hirnkontus. Asthmatischer Zustand. — A/10, 53j., 1449, 3,33—3,31. Retropharyngeale Phlegmone. Lungenabscesse. — A/11, 62j., 1372, 3,44—3,55. Chronische rezidivierende Endokarditis. Streptokokkeninfektion. Hochtoxischer Zustand. — A/12, 65j., 1359, 3,00—3,31. Ausgedehnte Verbrennung. Kollaps. — A/13, 67j., 1364, 3,37—3,33. Bronchialcarcinom, eitrige Retentionspneumonie. Pl.empyem. — A/14, 73j., 1133, 2,99—3,47. Carcinom. Gallenblasenhals. Ausgedehnte regionäre Infiltration. Chronische Pyelitis.

Weiblich:

A/15, 2 Monate, 535, 3,37—3,55. Pneumonie. Keuchhusten. Cyanose. — A/16, 3j., 1125, 3,35—3,32. Akute, hochtoxische Diphtherie. Myokardschaden. — A/17,

Tabelle 2a (Fortsetzung).

9j., 1209, 3,08—3,38. Miliartuberkulose. Meningitis. — A/18, 21j., 1307, 3,38—3,44. Katatonie. Kollaps. — A/19, 27j., 1254, 2,97—3,33. Exsudative, kavernöse Lungentuberkulose. Akuter Verlauf. — A/20, 33j., 1218, 3,35—3,34. Appendicitis-Empyem. Leberabscesse. — A/21, 37j., 1032, 3,11—3,32. Exsudative, kavernöse Lungentuberkulose. Akut. Diabetes. — A/22, 38j., 1438, 3,26—3,37. Katatonie. Elektroschocks. Pneumonie. — A/23, 39j., 1422, 3,25—3,39. Pyonephrosis. Lithiasis. Urämie. — A/24, 40j., 1173, 3,22—3,42. Chronische Glomerulonephritis. Urämie. — A/25, 42j., 1156, 3,05—3,32. Chronische Pneumonie mit Abscessen. Toxischer Zustand. — A/26, 42j., 1290, 3,34—3,42. Knochenfrakturen. Schädelbruch, innere Blutungen. — A/27, 43j., 1429, 2,94—3,41. Maligne Nephrosklerose. Urämie. — A/28, 48j. 1089, 3,38—3,35. Magencarcinom. Carcinose. Bauchraum. Kachexie. — A/29, 53j., 1322, 3,60—3,53. Zustand nach Verschüttung. „Typische Hirnschwellung". — A/30, 60j., 1246, 3,32—3,41. Ileus nach Darmeinklemmung. Kollaps. — A/31, 62j., 1055, 3,45—3,56. Carcinom. Ovarcystom im Zerfall. Toxische Schäden. — A/32, 62j., 1356, 2,94—3,41. Lues. Zentralnervensystem. Paralyse, chronische Meningitis. Adipositas. — A/33, 62j., 1378, 3,26—3,38. Akute CO-Vergiftung. Verbrennung. Adipositas. — A/34, 63j., 1178, 3,04—3,33. Pneumonie. Nephrose. Adipositas. — A/35, 65j., 1168, 3,14—3,43. Ileus. Operation. Coma diabeticum. — A/36, 79j., 997, 3,01—3,53. Pericholecystitis. Empyem. Hochfieberhaft. Psychose.

Tabelle 2b. *Gruppe mit besonders niedrigem spezifischem Gewicht.*

Männlich:

B/1, 1$^{3}/_{4}$j., 1312, 2,75—2,86. Schädelbruch. Hirnkontusionsherde. „Ödem". — B/2, 2j., 1053, 2,57—2,77. Tuberkulöse Meningitis und Encephalitis. Miliartuberkulose. — B/3, 3j., 1319, 2,44—2,80. Gangrän. Erysipel. Zustand nach Pleuraempyem. Erschöpfung. — B/4, 3j., 1106, 2,62—2,77. Diphtherie. Kehlkopf. Haut. Toxischer Herzschaden. Erschöpfung. — B/5, 3j., 1196, 2,60—2,85. Toxische Diphtherie. 12 Tage Myokardschaden. — B/6, 4j., 1244, 2,84—2,93. Scharlach. Rachendiphtherie. 8 Tage krank. — B/7, 4j., 1209, 2,52—2,76. Ulceröse Enterocolitis. Pneumonie. 12 Tage krank. — B/8, 5j., 1172, 2,92—3,00. Subchronische Glomerulonephritis nach Scharlach. Urämie. — B/9, 5j., 1355, 2,55—2,58. Schwerste Miliartuberkulose, tuberkulöse Sepsis. Thrombosen. Kachexie. — B/10, 12j., 1761, 2,76—2,87. Chronische Pankarditis. Stauung. — B/11, 22j., 1298, 2,77—2,81: Carcinom linke Colonflexur. Kachexie +++. — B/12, 23j., 1375, 2,74—2,83. Chronische Endocarditis ulcerosa. Stauung. term. Urämie. — B/13, 31j., 1510, 2,76—2,86. Chronische Lungentuberkulose. Marasmus +++. Amyloidose. — B/14, 35j., 1395, 2,99—2,99. Chronische Endo- und Myokarditis. Stauung +++. — B/15, 42j., 1423, 2,54—2,97. Lungengangrän nach früherer Gastroenterostomie. — B/16, 43j., 1386, 3,02—3,00. Bronchuscarcinom. Verschluß der Vena cava superior. Stauung im Kopfbereich. — B/17, 45j., 1511, 3,26—3,00. Knochenbrüche und Verbrennung nach Luftangriff. — B/18, 49j., 1368, 2,77—2,84. Hämorrhagischer Darminfarkt bei ulceröser Atheromatose der Aorta. — B/19, 53j., 1474, 3,04—2,94. Allgemeine Infektion. Staphylokokken. Lungenabscesse. — B/20, 62j., 1453, 2,62—2,91. Magencarcinom. Peritonitis, carcinomatöse Kachexie, Anämie. — B/21, 66j., 1406, 2,69—2,79. Universale Arteriosklerose. Myodegeneratio fibrosa. Chronischer Magenulcus. — B/22, 67j., 1293, 2,53—2,99. Carcinom. Prostata. Arteriosklerose. Stauung. Kachexie. — B/23, 68j., 1166, 2,85—2,89. Bronchialcarcinom. Chronische Endokarditis. Arteriosklerose. Kachexie. — B/24, 70j., 1212, 2,74—2,92. Arteriosklerose. Senile Demenz. Osteoporose. — B/25, 76j., 1425, 2,78—2,88. Myodegeneratio fibrosa

Tabelle 2b (Fortsetzung).

cord. Coronarsklerose. Stauung. — B/26, 78j., 1387, 2,77—2,91. Allgemeine Arteriosklerose. Hydrocephalus internus. Prostatahypertrophie. — B/27, 87j., 1363, 2,74—2,88. Allgemeine Arteriosklerose. Presbyophrenie. Kachexie.

Weiblich:

B/28, 5j., 938, 2,72—2,98. Chronische Endo- und Myokarditis. Stauung +++. — B/29, 12j., 1260, 2,46—2,76. Chronische Pankarditis. Stauung +++. Kachexie. — B/30, 24j., 1324, 2,71—2,78. Chronische Lungentuberkulose. Amyloid. Mäßige Kachexie. Anämie. +++. — B/31, 36j., 1243, 2,85—3,00. Exsudative kavernöse Lungentuberkulose. Kachexie +++. Anämie. — B/32, 42j., 1230, 2,92—2,98. Chronische Lungentuberkulose. Tuberkulöse Peritonitis. Adnexitis. Stauung. — B/33, 52j., 1358, 2,59—2,91. Gefäßthrombose und Embolien bei Paratyphus. B. Herz- und Hirnatrophie. — B/34, 55j., 1175, 2,91—2,95. Cirrhotische und verkäsende Lungentuberkulose, kleine cystische Hirnherde. — B/35, 62j., 1072, 2,71—3,00. Chronische Glomerulonephritis. Stauung. Urämie. — B/36, 62j., 1242, 2,69—2,95. Carcinom. D. choledochus. Lymphknotenmetastasen. Ikterus. Kachexie +++. — B/37, 67j., 1263, 2,63—2,67. — Generalisierte Tuberkulose, besonders im Darm. Harnorgane. Nebennieren. Kachexie. — B/38, 64j., 1090, 2,30—2,68. Gen. Tuberkulose, seröse Häute. Brust und Bauch. Cystische Hirnerweichung. Anämie. Kachexie. — B/39, 69j., 1221, 2,64—2,99. Arteriosklerose. Senile Demenz. Kachexie. — B/40, 70j., 1186, 2,68—2,97. Carcinom. Corpus uteri. Peritonitis. Kachexie. — B/41, 71j., 1214, 1,83—2,92. Chronische Cholecystitis. Ikterus. Kachexie. — B/42, 1238, 73j., 2,26—2,99. Cor. skler. +++. Herzschwielen. Pneumonie. — B/43, 73j., 1124, 2,79—2,95. Allgemeine Arteriosklerose. Fußgangrän. Kachexie. Anämie. — B/44, 75j., 1127, 2,77—2,96. Stenosierendes Magencarcinom. Chronische Endokarditis. Allgemeine Arteriosklerose. Marasmus +++. — B/45, 76j., 1234, 3,07—2,98. Carcinom des Coecum. Arteriosklerose. Marasmus. — B/46, 76j., 1200, 1,88—2,74. Chronische Endokarditis. Allgemeine Arteriosklerose. Pneumonie. — B/47, 76j., 1341, 2,51—2,73. Seniler Marasmus. Pneumonie. Kleine alte Hirnerweichung. — B/48, 77j., 954, 2,62—2,94. Senium. Allgemeine Arteriosklerose. Stauung. — B/49, 78j., 1159, 2,88—2,90. Arteriosklerose. Schrumpfnieren. Hypertonie. Stauung. — B/50, 81j., 1072, 2,71—3,00. Allgemeine Arteriosklerose, mäßig. Alte Hirnerweichung. Stauung.

Die Gruppe A mit hohen Werten für das spezifische Gewicht enthält 14 männliche und 22 weibliche Fälle. Unter den männlichen Fällen sind alle Altersstufen vertreten, doch sind offenbar die jüngeren Jahre bevorzugt. 6 von diesen Fällen sind jünger als 30 Jahre gewesen. Mit Ausnahme von 2 Fällen sind auch die Maßzahlen aus der 1. Messung verhältnismäßig hoch. — Die 22 Fälle der weiblichen Reihe sind ebenfalls über alle Altersstufen verteilt, und zwar anscheinend mehr wahllos. In 2 von diesen 23 Fällen sind die aus der 1. Messung erhaltenen Zahlen auffallend niedrig, — in allen übrigen gleichfalls ziemlich hoch.

Eine Durchsicht dieser insgesamt 36 Fälle mit besonders hohem spezifischem Hirngewicht lehrt, daß hier geradezu eine Auslese von Zuständen vorliegt, die nach derzeitigen Erfahrungen zur sog. Hirnschwellung disponieren. Ganz besonders gilt das für den Fall A/1 mit dem groben Mißverhältnis zwischen Schädelinnenraum und Hirnvolum

bei ausgedehnten Verbrennungen und prämaturer Nahtsynostose, ferner für die Fälle A/2 und A/3: Tod nach schweren Verletzungen und (Fall A/3) Verbrennungen im Knaben- und Jünglingsalter. Weiter sind aus der männlichen Reihe hervorzuheben Fall A/9: schweres Trauma mit Asthmaanfall; Fall A/12: Kreislaufkollaps nach ausgedehnten Verbrennungen; Fall A/8: akute Kohlenoxydvergiftung; Fall A/4: toxische Allgemeininfektion mit Diphtheriebacillen und Fall A/6: Lyssaencephalitis mit schweren Erregungszuständen. — Aus der weiblichen Reihe sei vor allem erinnert an Fall A/29: Spättod nach Verschüttung mit dem besonders eindeutigen Bild der Hirnschwellung, an die Fälle A/18 und A/22: akute Katatonie, an Fall A/33: akute Kohlenoxydvergiftung und Verbrennungen, Fall A/26: Tod 10 Stunden nach schwerem Trauma mit Brustkorbquetschung, Fälle A/23, A/24 und A/27: Urämie, Fall A/25: toxischer Zustand bei Pneumonie, Fall A/36: hochfieberhafter Zustand mit symptomatischer Psychose bei Empyem im Oberbauch und Fall A/16: akute toxische Diphtherie.

Zur Gegenprobe dienen nun die Fälle der Gruppe B, in denen ein *besonders niedriges spezifisches Hirngewicht* festgestellt wurde. Es läßt sich zeigen, daß diese Gruppe in Hinsicht auf den pathologischen Befund ihre besonderen Merkmale aufweist, ohne daß — im Vergleich zur Gruppe mit hohem spezifischem Gewicht — eine vollständige Gegenauslese behauptet werden kann.

Diese Gruppe mit niedrigem spezifischem Hirngewicht — bis zur Vergleichszahl 3,00 — enthält 27 männliche und 23 weibliche Fälle. Mit Ausnahme von 2 Fällen ist auch die aus der 1 Messung — am unsezierten Gehirn — abgeleitete Maßzahl besonders niedrig. In dem einen dieser Ausnahmefälle (B/17) ist das Resultat aus beiden Messungen so gegensätzlich, daß an einen Irrtum gedacht werden muß, worauf bei Besprechung des Falles noch zurückzukommen ist. — In der weiblichen Reihe ist das Durchschnittsalter hier wesentlich höher als in der Gruppe der spezifisch schweren Gehirne. Das Verhältnis zwischen den mehr als 60jährigen und den jüngeren beträgt für die 1. Gruppe 2,3:1,0, für die 2 Gruppe der spezifisch leichten Gehirne 1,0:2,5. Für das männliche Geschlecht ergibt sich ein gleichsinniger, doch weit geringerer Unterschied. Während der hier zum Ausdruck kommenden Verschiedenheit in der Alterszusammensetzung zwischen den beiden Gruppen zweifellos wesentliche Bedeutung zukommt, ist es fraglich, ob der verhältnismäßig große Anteil des Kindesalters an der männlichen Reihe dieser Gruppe mehr als ein Zufall ist.

Es fällt nicht besonders schwer, die ausschlaggebende Mehrzahl dieser Fälle aus beiden Reihen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Standen in der zuerst dargestellten Gruppe mit hohem spezifischem Gewicht Fälle von traumatischen und toxischen Läsionen des Gehirns

zahlenmäßig im Vordergrund, so wiederholen sich in dieser Gruppe der spezifisch leichten Gehirne immer wieder die Zustände der Kreislaufstauung und des Marasmus, deren gewöhnliche Ursachen in den zugehörigen pathologischen Befunden am häufigsten vorkommen. In kurzer Zusammenfassung sind hier zu nennen: Chronische Endokarditis und Pankarditis, schwerer Myokardschaden: Fälle B/5, B/7, B/10, B/12, B/14, B/23, — B/28, B/29, B/46. — Arteriosklerosen: Fälle B/21, B/22, B/24, B/25, B/26, B/27, B/39, B/42, B/43, B/44, B/45, B/46, B/49, B/50, — dekompensierte Hypertonie: Fälle B/35, B/49, — andere Kreislaufstörungen auf Grund von Gefäßschäden: Fälle B/18, B/33. — Hochgradige Stauung im Zuflußgebiet der oberen Hohlvene durch Krebswachstum: Fall B/16. — Marasmus infolge auszehrender Krankheiten: chronische Tuberkulosen, zum Teil ebenfalls mit Stauungszuständen: Fälle B/9, B/13, B/30, B/31, B/32, B/34, B/37, B/38. — Carcinom: Fälle B/16, B/20, B/22, B/23, B/36, B/40, B/44, B/45. — Schwere Erschöpfungszustände bei eitrig-entzündlichen oder akut-infektiösen Prozessen: Fälle B/2, B/4, B/15, B/41. — Seniler Marasmus: Fälle B/24, B/27, B/47, B/48, B/50. — Mit dieser Aufzählung sind die meisten Fälle dieser Gruppe bereits erfaßt. Es sei außerdem noch darauf hingewiesen, daß bei fast allen Fällen sich ein Vermerk über mehr oder weniger hochgradige Auszehrung findet.

Welche Besonderheiten des Gehirns können diesen Stauungs- und Auszehrungszuständen gemeinsam sein? Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um eine Verminderung der eigentlichen Hirnsubstanz zugunsten wäßriger, salz- und eiweißarmer Bestandteile handelt. Diese Substanzverminderung kann eine relative sein. In solchen Fällen liegt das eigentliche und echte Hirnödem vor, — soweit nicht eine chronische Kreislaufstauung im Gehirn allein schon durch hochgradige Füllung des Hirngefäßsystems mit — spezifisch leichterem? — Blut ein niedrigeres spezifisches Hirngewicht bedingt. — So sei hier der Satz ausgesprochen, daß sich *das echte Hirnödem bei Vermehrung des Hirnvolums und des absoluten Gewichts durch ein verhältnismäßig niedriges spezifisches Hirngewicht auszeichnet.* HALLERVORDEN hat vor kurzem die Meinung geäußert, daß Hirnödem bei längerer Dauer zum Status spongiosus des Gehirns führen könne, indem die ödematösen Flüssigkeitsansammlungen hauptsächlich in der Marksubstanz — teils mechanisch durch Druckwirkung — eine Atrophie des Marklagers mit Bildung eines schwammartigen Gefüges kleinster, mit wäßriger Flüssigkeit gefüllter Kammern zur Folge haben. Solche Gehirne brauchen nicht vergrößert, — sie können und werden schließlich atrophisch sein bei herabgesetztem spezifischem Gewicht. Mit dieser Veränderungsreihe, die vom Hirnödem ausgeht, trifft sich die marantische und senile Atrophie. Hier ist der Abbau von Hirnsubstanz als der primäre Prozeß anzunehmen, der begleitet ist von

einer vikariierenden Vermehrung wäßriger, seröser Flüssigkeit. Der Enderfolg ist auch hier ein verhältnismäßig kleines und spezifisch leichtes Gehirn.

Eine besondere Frage ist nun, wie die Fälle zu verstehen sind, in denen bei Intoxikationen und dergleichen nach gegenwärtiger Erfahrung zu Hirnschwellung disponierenden Zuständen ein ausgesprochen niedriges spezifisches Hirngewicht nachgewiesen wurde. Ihre Zahl ist sehr gering. Vor allem sind hier schwere Toxikosen bei Infektionskrankheiten zu nennen: Fall B/3 mit gangräneszierendem Erysipel, B/4: Kehlkopf- und Hautdiphtherie, B/5: toxische Diphtherie. Für sie wurde das Ergebnis der Messung zunächst als Folge eines schweren Erschöpfungszustandes (Fall B/3 und B/4) und eines schweren Myokardschadens mit Kreislaufstauung (Fall B/5) gedeutet. Ein hochgradiger Erschöpfungszustand ist auch im Fall B/9 anzunehmen: tuberkulöse Sepsis. Mehr akute infektiös-toxische Zustände liegen vor in den Fällen B/6: Scharlach und Rachendiphtherie und B/7: ulceröse Enterocolitis, ferner bei Fall B/19: Staphylokokkeninfektion mit Lungenabscessen. Mit Ausnahme dieses zuletzt genannten Falles handelt es sich hier durchwegs um Kinder. — Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang noch, daß auch ein Fall von tuberkulöser Hirnhautentzündung (B/27), mit beginnenden Erweichungen zu dieser Gruppe mit besonders niedrigem spezifischem Hirngewicht gehört. Auch andere Fälle von Meningitis bei Kindern besonders scheinen vorwiegend unter die ödematösen Gehirne einzureihen zu sein. — Von andersartigen Toxikosen kommen in dieser Gruppe vor und sind besonders zu erwähnen: Urämie im Falle B/35, wobei allerdings das Stauungssyndrom als Entstehungsbedingung für das Hirnödem in Betracht kommt, — ferner: schwerer Ikterus in den Fällen B/36 und B/41 (Choledochuscarcinom bzw. Cholelithiasis, — in beiden Fällen aber Kachexie!).

Es läßt sich kaum bestreiten, daß es Fälle gibt, in denen es zum Hirnödem kommt unter anscheinend für die Entwicklung einer echten Hirnschwellung geeigneten Bedingungen. Die im vorausgegangenen Abschnitt zusammengefaßten Beispiele lassen insbesondere an eine solche Möglichkeit denken. Auch die Hirnhautentzündung scheint mindestens gelegentlich ein echtes Hirnödem herbeizuführen, — wie denn überhaupt bei Kindern im Gefolge von schweren Infekten ein Hirnödem vielleicht verhältnismäßig häufig vorkommt. Mit ZÜLCH, der sich mit der histologischen Kennzeichnung des Hirnödems befaßt hat, wäre demnach ein entzündliches und ein hämodynamisches Hirnödem zu unterscheiden.

Ein Wort gebührt hier noch der Frage der sog. traumatischen Hirnschwellung. SELBACH und PETERS haben aus Experimenten an Kaninchen gefolgert, daß Hirnveränderungen im Gefolge von Hirnkontusionen u. dgl. sich in der Regel als echtes Ödem erkennen lassen, während

Hirnschwellung ungewöhnlich sei. Sie haben diesen Schluß auch für die Verhältnisse beim Menschen gelten lassen. Aus den hier mitgeteilten Befunden ergibt sich indessen, daß posttraumatische Zustände, die als echte Hirnschwellung aufzufassen sind, unter gewissen Voraussetzungen beim Menschen vorkommen und vielleicht nicht besonders selten sind. Es sei hingewiesen auf die Fälle A/5 und A/9: Schädelbruch und Hirnkontusionen bei 28 und 49jährigem und auf Fall A/26 Schädelbruch bei einer 42jährigen, ferner auf Fall A/29 Zustand nach Verschüttung bei einer 53jährigen, — sämtliche Fälle aus der Gruppe mit besonders hohem spezifischem Hirngewicht. — In die Gruppe mit besonders niedrigem spezifischem Hirngewicht gehört von den Schädeltraumen dagegen einwandfrei nur Fall B/1: Schädelbruch bei einem $1^3/_4$jährigen. — Messungen an einzelnen Hirnteilen könnten in Zukunft Aufschluß geben über räumliche Beziehungen zwischen dem Sitz des Traumas im Gehirn und der Ausbreitung einer Hirnschwellung oder der Bildung eines Ödems.

Nach allem, was gegenwärtig darüber bekannt ist, läßt sich eine prinzipielle Grenze zwischen den Zuständen des Hirnödems und der Hirnschwellung nicht ziehen. Es ist anzunehmen, daß eines ins andere übergehen kann, insbesondere vielleicht das Hirnödem in die Hirnschwellung, — ein Standpunkt, den namentlich TÖNNIS vertritt. Damit ist selbstverständlich nicht gesagt, daß die Begriffe Hirnödem und Hirnschwellung im Grund das gleiche bedeuten, wie JABUREK u. a. gemeint haben. Die hier dargelegten Ergebnisse der spezifischen Gewichtsbestimmung weisen entschieden darauf hin, daß im Gegensatz zum Hirnödem der ausgeprägte Zustand der Hirnschwellung durch eine echte Substanzzunahme des Gehirns ausgezeichnet ist. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen Übertritt an Eiweißkörpern reicher Plasmasubstanzen aus der peripheren Blutbahn durch die permeabel gewordene gliomesenchymale Grenzschicht hindurch in das Hirngewebsmilieu hinein, so wie es für die seröse Entzündung angenommen wird und wie es SCHÜRMANNS Dysoriebegriff entspricht.

Eine andere oder zusätzliche Erklärungsmöglichkeit für die Veränderung des spezifischen Gewichtes unter den angeführten Umständen ist hier noch kurz zu besprechen. Es fragt sich nämlich, ob eine Eindickung des Blutplasmas innerhalb der Gefäßbahn beim Kollaps (SCHWIEGK) die beobachtete Steigerung des spezifischen Organgewichtes im ganzen bewirken könnte. Dem würde dann bei Herabsetzung des spezifischen Gewichtes eine Verdünnung, vielleicht auch eine bloße Vermehrung der Blutflüssigkeit entsprechen. Nicht das spezifische Gewicht der Hirnsubstanz im engeren Sinn, sondern das der im Gehirn vorhandenen Blutmenge wäre hier entscheidend. Sehr wahrscheinlich ist diese Hypothese wohl nicht. Der Zustand der Hirnschwellung kommt offenbar mit Cyanose des Gehirns gelegentlich zusammen vor. Andererseits hätte man sich bei Eindickung des Blutes durch Serumverlust in das Gewebe doch wohl auch die Gehirnsubstanz, insbesondere das Gefäßmesenchym des Gehirns beteiligt zu denken, woraus aber der Zustand des Ödems folgen

würde. Wesentlich für die Beurteilung dieser Erklärungsmöglichkeit ist vor allem, daß niederes spezifisches Hirngewicht besonders an chronische Stauungsveränderungen und an marantische Zustände gebunden ist, nicht aber an akute Stauungshyperämie.

Ungewiß bleibt zunächst, unter welchen Umständen bei Trauma und Intoxikation an Stelle einer Hirnschwellung mit Substanzverdichtung sich ein Hirnödem entwickelt. Es ist die Möglichkeit zuzugeben, daß in gewissen Fällen primär ein Ödem entsteht, das dann in echte Schwellung übergeht.

Zusammenfassung.

Bestimmungen des spezifischen Gewichtes am „intakten" und am sezierten Gehirn haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Die Dichte der Hirnsubstanz nimmt im höheren Alter im allgemeinen ab. Das weibliche Geschlecht zeigt diese Erscheinung im Durchschnitt deutlicher als das männliche.

2. Ein besonders hohes spezifisches Hirngewicht wurde nachgewiesen in Fällen von schweren Traumen, — teils mit Gehirnläsionen, — von Verbrennungen und von Toxikosen anderer Genese, insbesonders auch bei Katatonie, ferner in Fällen von Encephalitis (Lues, Lyssa).

3. Ein besonders niedriges spezifisches Hirngewicht wurde gemessen namentlich in Fällen von chronischen Kreislaufschäden mit Stauung bei auszehrenden Krankheiten und bei senilem Marasmus.

4. Das weibliche Geschlecht zeigt eine größere Variabilität des spezifischen Hirngewichtes als das männliche, was nicht nur nach der Seite der geringeren Substanzdichte, sondern auch in Richtung einer Substanzzunahme zum Ausdruck kommt.

5. Unter den Fällen mit besonders niedrigem spezifischem Hirngewicht, also geringer Substanzdichte, finden sich — allerdings in reiner Ausprägung nur verhältnismäßig selten — auch Zustände nach Trauma und Toxikose.

6. Die Unterschiede der Vergleichszahlen für das spezifische Hirngewicht sind sehr gering.

Aus diesen Beobachtungen werden folgende Schlüsse gezogen:

Ein besonders niedriges spezifisches Hirngewicht entspricht im allgemeinen dem Zustand des Hirnödems mit Zunahme der wäßrigen Gewebsbestandteile oder des fortgeschrittenen Substanzabbaues bei Marasmus und bei chronischer Kreislaufstauung. Ein besonders hohes spezifisches Hirngewicht trifft im allgemeinen für den Zustand der Hirnschwellung zu. Es ist demnach anzunehmen, daß in der Hirnschwellung eine echte Substanzzunahme, eine Verdichtung des Hirngewebes zum Ausdruck kommt, — im Gegensatz zum Hirnödem. Zustände von Hirnschwellung scheinen im jüngeren Alter und beim weiblichen Geschlecht etwas häufiger vorzukommen als im späteren Alter und

beim männlichen Geschlecht. — Im weiblichen Geschlecht kommt ein Altersabbau der Hirnsubstanz durchschnittlich stärker zur Geltung als im männlichen Geschlecht. Es ist wahrscheinlich, daß es neben einer toxischen Hirnschwellung gelegentlich auch ein toxisches Hirnödem gibt und daß neben einem traumatischen Hirnödem eine echte traumatische Hirnschwellung nicht selten vorkommt. — Über die Quantität der zugrunde liegenden stofflichen Umsetzungen läßt sich aus diesen Gewichtsbestimmungen keine Aussage machen. Es handelt sich hier um ziemlich grobe qualitative Feststellungen. Da die spezifischen Gewichte der hauptsächlich in Frage kommenden Substanzen, namentlich Eiweißkörper, ziemlich nahe beieinander liegen dürften, ist zu vermuten, daß in den kleinen Zahlenunterschieden ziemlich erhebliche Verschiedenheiten der stofflichen Zusammensetzung zum Ausdruck kommen. — Die Bestimmung des spezifischen Hirngewichtes in der hier geschilderten einfachen Ausführung erweist sich als brauchbares Hilfsmittel für die Diagnose der Reichardtschen Hirnschwellung.

Literatur.

Bergner: Z. Neur. **169**, 208 (1940). — Greenfield: Brain **62** (1939). — Hallervorden: Zit. nach Selbach. — Jaburek: Arch. Psychiatr. (D.) **104**, 518 (1936). — Penfield: Zit. nach Struwe. — Perret u. Selbach: Arch. Psychiatr. (D.) **112**, 441 (1940). — Pötzl u. Schüller: Z. Neur. **3**, 139 (1910). — Reichardt: Allg. Z. Psychiatr. **75**, 1 (1911). — Beitr. path. Anat. **71**, 522 (1923). — Rössle: Virchows Arch. **311**, 252 (1943). — Schürmann u. McMahon: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — Schwiegk: Klin. Wschr. **1942 I**, 741, 765. — Selbach: Arch. Psychiatr. (D.) **112**, 409 (1940). — Selbach u. Peters: Zbl. Neurochir. 8 (1943). — Spatz: Arch. Psychiatr. (D.) 88 (1929). — Spitzer: Über Migräne. Jena 1901. — Struwe: Z. Neur. **133**, 503 (1931). — Tönnis: Z. Neur. **167** (1939). — Zülch: Virchows Arch. **310**, 1 (1943).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
(Leiter: Professor Dr. W. HUECK).

Zur Morphologie der Cystenniere.

Von
H. H. HENNEMANN,
Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. August 1946.)

Es liegt ein so umfangreiches Schrifttum über die Cystenniere und besonders über die Frage nach ihrer Genese vor, daß ein weiterer kasuistischer Beitrag eher das Bild zu verwirren als zu vervollkommnen scheint. Mit dem vorliegenden Fall kann aber ein morphologisch besonders eindrucksvolles Beispiel dieser Erkrankung geschildert werden, wobei Gedanken über die Pathogenese der Cysten abzuleiten sind. Gleichzeitig sei auf das eigenartige Bild, das die Glomeruli innerhalb der Cysten boten, hingewiesen.

Den Wandel in der Anschauung der Cystennierenentstehung haben DUNGER, GRUBER u. a. aufgezeigt. Es erscheint im Rahmen dieser Mitteilung müßig, auf die Retentions- und Geschwulsttheorie näher einzugehen. Sie verdienen nur noch historisches Interesse. Führend ist heute die Anschauung, welche die Cystenniere als Mißbildung deutet. Außerordentlich befruchtend auf diese Vorstellung wirkte die Lehre von der dualistischen Entstehung der Nieren, da es doch durchaus denkbar erschien, daß beide Nierenteile — der metanephrogene und der ureterogene — sich mangelhaft oder überhaupt nicht vereinigten, so daß bei erhaltener Glomerulusfunktion eine cystische Umwandlung des sezernierenden Abschnittes eintreten muß (HILDEBRAND).

Für die Nichtvereinigung der beiden Anlageteile machte man das in fast allen geschilderten Fällen stark vermehrte Bindegewebe verantwortlich (RIBBERT, BERNER), welches BUSSE als embryonal liegengeblieben, RIBBERT als Restzustand nach Entzündungen deutete. Dieser Grundgedanke der Nichtvereinigung des metanephrogenen mit dem ureterogenen Teil wurde dann in zahlreichen Arbeiten insofern modifiziert, als man das mechanische Moment in der Ausbildung der Cysten mehr außer acht ließ und stärker auf ein aktives Wachstum der Cystenwand hinwies (RIBBERT), Mißbildungs- und Geschwulsttheorie dadurch kombinierend. Die Diskussion der Frage, wieweit der

Cystenniere als Ausdruck einer Mißbildung ein geschwulstartiger Charakter zukomme, zieht sich wie ein roter Faden durch das einschlägige Schrifttum.

In neueren Arbeiten wird wieder stärker das Moment der Mißbildung als das allein Wesentliche betont, indem man auf die schon früher bekannte Vererbbarkeit dieses Leidens (Literatur bei DUNGER, GRUBER, RISSEL, NOSZKAY, KAUFMANN, SCHOCH und LIEBEGOTT) und auf das Zusammentreffen der Cystennieren mit anderen Mißbildungen hinweist (TEUSCHER, WACKERLE), wie es ja auch schon früher lange Zeit beobachtet worden war (Literatur bei DUNGER). So erwähnt GRUBER die Vergesellschaftung der Cystennieren mit Encephalocele, Störungen der Bulbusausbildung und der Sehnerven, Arhincephalie und polydaktilen Erscheinungen.

Ähnliches berichtet RÜMLER, der das gemeinsame Vorkommen von polycystischen Verbildungen der Leber, der Nieren und des Pankreas mit angiomatösen Netzhaut- und Kleinhirngeschwülsten im Sinne der von HIPPEL-ARVID-LINDAUschen Krankheit beschreibt. GRUBER faßt diese Mißbildungen als das Ergebnis einer Kopplung von Erbfehlern auf, für die er eine besondere Gen-Konstellation verantwortlich macht.

Auch der von uns beobachtete Fall zeichnet sich durch eine Kombination verschiedener Mißbildungen aus:

Es handelt sich um einen 3 Monate alten Säugling, der mehrfache umschriebene Aneurysmen der Aorta ascendens infolge mangelnder Ausbildung der elastischen Lamellen, Osteogenesis imperfecta, linksseitige Cheilognatoschisis und Cystennieren aufwies.

Zunächst das Ergebnis der Leicheneröffnung:

Sekt.-Nr. 267/41. Ausgedehnte konfluierende Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen bei akuter Tracheobronchitis. Mehrfache Aneurysmen der aufsteigenden Aorta mit relativer Insuffizienz der Aortenklappen. Offenes Foramen ovale. Starke Dilatation aller Herzhöhlen. Blutstauung der Milz. Trübung und Ödem des Leberparenchyms. Linksseitige Cheilognatoschisis mit Uvula bifida. Osteogenesis imperfecta: Mangelhafte Ausbildung der Spongiosa der langen Röhrenknochen. Mehrfache Defekte des knöchernen Schädels. Coecum mobile. Cysten der Nierenrinde.

Nieren (da beide das gleiche Erscheinungsbild boten, werden sie zusammen besprochen):

a) *Makroskopisch:* Die Größe der Nieren ist beiderseits regelrecht, doch findet sich ausgesprochene Renkulifurchung. Schon von außen erkennt man zahlreiche kleine mohnsamen- bis stecknadelkopfgroße, mit einer klaren Flüssigkeit gefüllte Cysten, welche auch auf der Schnittfläche in großer Zahl über die gesamte Nierenrinde verstreut liegen. Die Grenze von Mark und Rinde ist deutlich. Die Nierenbecken sind beiderseits nicht erweitert, in der Einzahl vorhanden und frei durchgängig.

b) *Mikroskopisch:* Die Rinde ist im Verhältnis zum Mark schmal. Eine Cortex corticis ist noch nicht vorhanden. Man erkennt in der Rinde zahlreiche wohlgeformte Glomeruli, dazwischen gut ausgebildete Harnkanälchen, d. h. Haupt- und Schaltstücke. Gleichzeitig sieht man in ihr cystische Hohlräume, im Blickfeld

ungefähr 2—6, die — verschieden groß — die Fläche von einem bis zu etwa vier Glomeruli einnehmen, vereinzelt aber auch deutlich größer sind. Die größeren unter ihnen liegen unmittelbar unter der Kapsel, diese manchmal noch vorwölbend. Überhaupt sind die Cysten in den Außenteilen der Rinde weit zahlreicher als in ihren marknahen Abschnitten. Stellenweise sind sie gruppenförmig zusammengelegen. In vielen dieser Cysten sind Glomeruli vorhanden, teilweise von normaler Form und Größe, teilweise klein, zellarm und nur aus wenigen Gefäßschlingen bestehend. Besonders die letzteren tragen in der Mehrzahl einen deutlich kubischen Epithelbesatz, aber auch an größeren Glomeruli in Cysten erkennt man diesen, während er an den Glomeruli in normal weiten BOWMANschen Kapselräumen nicht vorhanden ist. Ganz besonders fällt aber auf, daß in einzelnen Cysten mehrere (2—3), teils scharf voneinander getrennt, teils „höckerige", anscheinend ineinander übergehende Glomeruli vorhanden sind. Die Form der Cyste im Schnitt ist rund bis oval. Die kleinen und mittelgroßen unter ihnen sind ausgekleidet mit einem flach-kubischen, die größeren mit einem flachen Epithel, das fast stets einschichtig ist. Nur manchmal ist bei kleinem cystischen Hohlraum das Epithel mehrschichtig, wobei aber sofort — ohne Beurteilung der Serienschnitte — der Eindruck entsteht, als ob es sich hierbei um Tangentialschnitte durch Cysten handle, die Mehrschichtigkeit damit nur eine scheinbare sei. Das Epithel sitzt einer etwas verdickten Membrana propria auf. Es ist stellenweise von ihr abgelöst, im eigenen Zusammenhang getrennt und ragt in das Innere der Cyste vor — kurz, Bilder, deren Entstehung eindeutig als durch artefizielle Vorgänge hervorgerufen zu bewerten sind. Manche Cysten sind im Schnitt leer. In vielen dagegen ist etwas bröckelig-klecksiger, mit Eosin gleichmäßig rosa gefärbter homogener Inhalt. Außerdem finden sich vereinzelte, von jedem Zusammenhang gelöste Zellen in ihnen. An diese Cysten angrenzend sind normal weite Harnkanälchen und Glomeruli erkennbar, die keinerlei Zeichen von Verdrängung aufweisen.

Das Mark bietet das typische Bild dicht nebeneinander liegender Sammelröhren. Cystische Hohlräume sind hier nicht vorhanden.

Besonders hervorzuheben ist, daß entzündliche Vorgänge oder Folgezustände davon — etwa in Form von Bindegewebe oder Rundzellinfiltraten — vollständig fehlen.

Man hat bei Außerachtlassen der Cysten den Eindruck, daß es sich um völlig gesunde und normale, dem Alter des Kindes entsprechende Nieren handle (siehe Übersichtsbild, Abb. 1).

Es war nun die Frage nach der Art der Cysten und ihrer Entstehung zu untersuchen. Allein die Kleinheit der Cysten und ihr offenbar jugendliches Entwicklungsstadium sowie das gleichzeitige Fehlen anderer krankhafter Veränderungen an der Niere schien ihre Beantwortung zu erleichtern. Endgültig konnte dies aber nur durch eine räumliche Untersuchung der Cysten geschehen:

Es wurde daher das Material in Paraffin eingebettet und davon Serienschnitte von 10 μ Dicke hergestellt. Von diesen wurden immer je 3 aufeinander folgende Schnitte abwechselnd mit Hämalaun-Eosin und nach VAN GIESON gefärbt. Wir verfolgten nun mehrere Cysten durch eine Serie von Schnitten hindurch, wobei die einzelnen Schnittbilder mit dem ZEISS-ABBÉschen Zeichenapparat festgehalten wurden. So erhielten wir ein getreues Abbild der räumlichen Verhältnisse. Die größte von 10 untersuchten Cysten war durch 64 Schnitte hindurch zu verfolgen. Sie lag direkt unter der Kapsel der Niere und wölbte diese empor. Die kleinste konnte nur durch 14 Schnitte hindurch beobachtet werden, die übrigen durch 16—26 Schnitte. Sie lagen sämtlich in der Nierenrinde dicht unter der Kapsel.

Ihre Form war im allgemeinen kugelig, etwas gestreckt, einzelne waren beinahe eiförmig. Während 4 Cysten leer waren, befand sich in den übrigen der oben beschriebene Inhalt. In 9 der untersuchten Cysten waren Glomeruli vorhanden, und zwar in 6 Cysten je einer, in 2 Cysten je 3 scharf voneinander abgesetzte Glomeruli, in einer weiteren Cyste waren 2 deutlich geschiedene Glomeruli, von denen ein weiterer dritter unscharf getrennt war. An der Basis fast aller dieser Glomeruli war ein Gefäß im Sinne eines Vas afferens oder efferens nachzuweisen. Der Nachweis von Erythrocyten in den Glomerulusschlingen sämtlicher als Glomeruli bezeichneten Gebilde berechtigt deshalb zu der Feststellung, daß diese echte Gefäßeinstülpungen darstellen und Anschluß an das übrige Gefäßsystem gefunden haben.

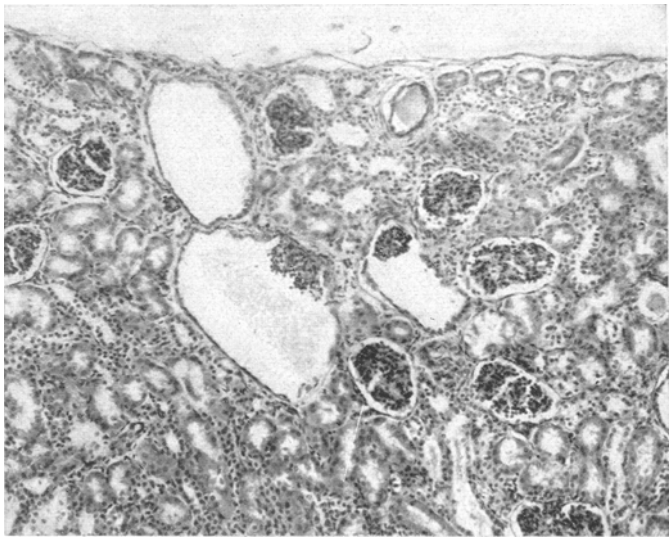


Abb. 1. Übersichtsbild mit drei Nierencysten. Das übrige Nierengewebe erscheint völlig normal. Färbung: Hämalaun-Eosin.

Eine Cyste zeigte etwas Besonderes: Obgleich sie im Erscheinungsbild den übrigen völlig glich, war kein Glomerulus vorhanden. An einer Stelle sah man nur eine pilzartig gestielte papilläre Bildung, aus nur 4 Zellen bestehend, doch ohne Capillaren. Im nächsten Schnitt hatten sich die Zellen vom Epithel gelöst und lagen im Cysteninneren. Wieder im nächsten Schnitt erkannte man eine kleine keilartige Vorwölbung des Cystenepithels in das Cysteninnere auf einer bindegewebigen Basis aufsitzend, ebenfalls ohne Gefäße. Hier hatte man den Eindruck, daß es sich bei dem zuletzt geschilderten Bild um einen verbildeten Glomerulus, der ohne Capillaren geblieben ist, handeln könnte, während das erste mehr den Eindruck einer papillären Epithelformation machte.

In einer anderen der gezeichneten Cysten mit Glomerulus war gleichzeitig an einer anderen Stelle ein vom Cystenepithel nach innen sich vorwölbender Zellkomplex, aus 10 Zellen bestehend ohne Gefäßschlingen, der im nächsten Schnitt nicht mehr sichtbar war. Hier war die Frage, ob verbildeter Glomerulus oder papilläre Epithelbildung nicht sicher zu entscheiden.

Wir haben daher — abgesehen von der einen, nicht ganz sicher zu beurteilenden Cyste — allseitig abgeschlossene cystisch erweiterte

BOWMANsche Kapselräume vor uns, aus denen kein Harnkanälchen herausführt.

Es ist denkbar, daß ein mehr oder weniger kurzes, blind endigendes Harnkanälchen in die Cystenbildung mit einbezogen worden ist, wie BROMAN es zeigte, doch sprach uns die Einheitlichkeit des räumlichen Baues und vor allem des Epithels (bei Fehlen aller Zeichen von Druck!) dafür, daß es sich bei unseren Cysten allein um BOWMANsche Kapseln handelt.

Da im vorliegenden Falle also jede feingewebliche Veränderung, wie die Entwicklung von Bindegewebe oder ein chronisch-entzündlicher Prozeß fehlt, also mechanische Momente für die Störung in der Entwicklung des Nephrons fehlen, muß man annehmen, daß die Bildung oder Differenzierung der Tubuli aus dem metanephrogenen Gewebe aus inneren Ursachen unterblieben ist.

Wie die dualistische Theorie von der Entwicklung der menschlichen Niere lehrt, entwickeln sich aus dem metanephrogenen Gewebe die BOWMANschen Kapselräume und Harnkanälchen bis zu den Schaltstücken, während das Sammelröhrensystem zusammen mit dem Nierenbecken aus der Knospe des Urnierenganges (ureterogener Anteil) herauswächst. Das metanephrogene Gewebe sitzt der ureterogenen Knospe kappenförmig auf und wird entsprechend der Ausbildung des Ureterbäumchens, in so viel Teilstücke zerlegt, als Sammelröhren vorhanden sind, wobei die Differenzierung der metanephrogenen Kappe nur erfolgt, wenn ein Sammelrohr an dieses heranwächst, während sie sonst ausbleibt. In der metanephrogenen Gewebskappe bildet sich bei weiterer Differenzierung ein kugelförmiger Zellhaufen aus, der bald eine Lichtung erkennen läßt, und sich — jetzt in etwa birnenförmiger Gestalt — an das blinde Ende des Sammelröhrchens heranlegt. Normalerweise streckt sich dieses sog. Nachnierenbläschen in die Länge und bekommt die Gestalt einer S-förmigen Schleife, deren unterer Bogen sich löffelartig einstülpt und zur BOWMANschen Kapsel wird, während der obere Bogen die Harnkanälchenanlage darstellt. Es erfolgt nun Wachstum und Streckung der Anlage, die Differenzierung der einzelnen Kanalabschnitte und noch vor Abschluß dieser bricht dann die trennende Epithelwand zwischen Harnkanälchen und Sammelröhrchen durch, womit die beiden getrennt entstandenen Teile vereint sind.

Aus dem metanephrogenen Gewebe ist demgegenüber im eigenen Falle allein die Differenzierung der BOWMANschen Kapsel erfolgt. Da keine Reste dieses Keimgewebes, z. B. in Form von Zellhaufen, mehr gefunden wurden, da weiter nur schwer vorstellbar ist, daß das für die Tubulusbildung erforderliche Keimmaterial in der Anlage vollständig fehlt, erscheint die Vorstellung gerechtfertigt, daß die zur Bildung von Kanälchen bestimmten Zellkomplexe infolge fehlerhafter Differenzierung zur Speisung des Wachstums der BOWMANschen Kapseln dienten und somit für deren cystische Umbildung verantwortlich sind (s. Schema Abb. 2).

Einen ähnlichen Gedanken äußerten schon BERNER und FR. SCHÄFER mit der Behauptung, daß derartigen fehl- und nicht ausdifferenzierten Geweben noch eine gewisse Wachstumsenergie innewohnt, die sich beim metanephrogenen Gewebe eben in einer Wucherung der alleine

differenzierten Bowmanschen Kapseln bzw. in cystischer Erweiterung nicht voll zu Ende differenzierter Harnkanälchenanlagen (E. Mayer) äußert, doch war daraus eine bestimmte räumliche Vorstellung noch nicht abzuleiten.

Aus der Lage der Cysten in Oberflächennähe, also in den zuletzt und wachstumsmäßig spät entstandenen Teilen der Niere, kann außerdem gefolgert werden, daß das Ausbleiben der Tubulusdifferenzierung erst

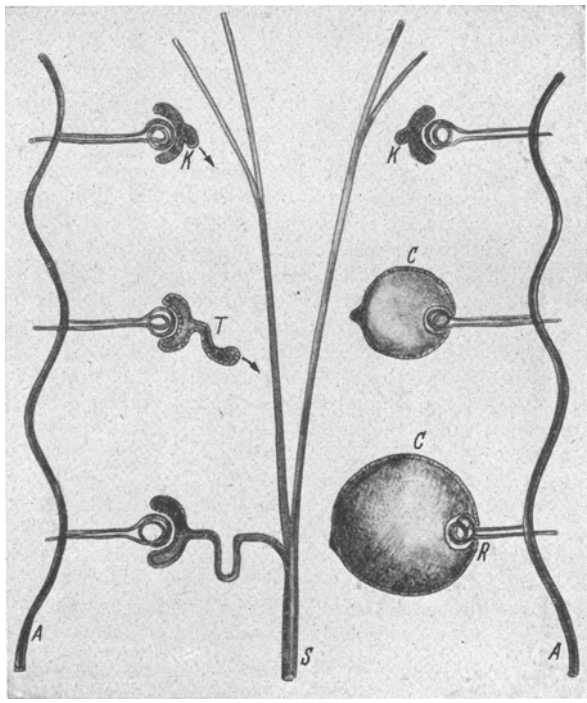


Abb. 2. Entstehung der Cystenniere. *A* Arterie; *S* Sammelrohrsystem; *K* Keimmaterial zur Tubulusbildung; *T* Tubulus contortus; *C* Cyste; *R* Glomerulus. Links normale, rechts cystische Nierenentwicklung.

verhältnismäßig spät erfolgt ist; möglicherweise ist hierfür eine im Ablauf der Nierenentwicklung zunehmende Erschöpfung der Bildungsfähigkeit des metanephrogenen Gewebes oder aber irgendeine während der Embryogenese erfolgte Schädigung desselben anzunehmen.

Man muß bei dieser Überlegung das gemeinsame Vorkommen der Cystenniere mit anderen angeborenen Mißbildungen — in unserem Falle die Kombination mit der Osteogenesis imperfecta, einer Cheilognatoschisis sowie mit wahrscheinlich ebenfalls anlagebedingten mehrfachen Aortenaneurysmen im Auge behalten und auf diesem Wege weiter forschen, um für alle diese Fehlbildungen den gemeinsamen Nenner zu finden.

Es bleibt das Größerwerden der Cysten zu erörtern. Diese Frage ist zum Teil schon beantwortet durch die Erklärung der Cystenentstehung überhaupt (s. Schema), indem hierfür das sich fehldifferenzierende, für die Tubulusbildung bereitstehende Keimmaterial dient. Daß außerdem noch Urinretention eine Rolle spielen soll, ist für unser Beispiel nicht anzunehmen, da das Sekret fehlt und, wie schon erwähnt, Zeichen von Druck (abgeflachtes Cystenepithel, Verdrängungserscheinungen in der Umgebung) nicht vorhanden sind. Diese Feststellung trifft sich mit den Beobachtungen und den Ergebnissen experimenteller Untersuchungen von RIBBERT, PETTERSSON, THIEMANN, E. MEYER u. a. Das Wachstum der Cysten ist also in der Tat ein aktives — wobei die an einzelnen Stellen beobachteten papillären Erscheinungen des Cystenepithels im Gesamtbild der Cysten weitaus im Hintergrund stehen.

Zu beachten ist schließlich das eigenartige Bild, das die Glomeruli innerhalb der Cysten boten. Das kubische Epithel, mit dem die meisten überzogen sind, zusammen mit ihrer im Durchschnitt etwas herabgesetzten Größe läßt ihr Stehenbleiben auf einer frühen Entwicklungsstufe vermuten. Wieweit die von STOERK, HERXHEIMER und SCHÄFER geschilderten verkümmerten Glomeruli mit den von uns beobachteten, oft kleinen und nur aus wenigen Schlingen bestehenden Glomeruli identisch sind, ist nicht sicher zu sagen. Wahrscheinlich gehören aber viele dieser Bilder hierher.

Als Wesentlichstes muß aber das *Vorkommen mehrerer Glomeruli in einer Cyste* hervorgehoben werden. DUNGER und BERNER hatten schon zwei Glomeruli in einer Cyste beobachtet, wobei DUNGER vermutet hatte, daß die beiden Gefäßknäuel zu dem Anfangsstück eines Harnkanälchens in Beziehung getreten sein könnten. Gleichzeitig beschrieb er in einem anderen Falle schlanke Papillen mit Gefäßstrang, die in die Cysten hineinragten.

Auch v. KAHLDEN hatte gefäßhaltige Papillen beobachtet, die in das Lumen der Cysten hineinragten. Leider liegen von beiden Beobachtungen keine Bilder vor, so daß ein Vergleich schwierig ist. Auch BUSSE zeigte papilläre Erhebungen der Cystenwand, die eine Capillare hatten und deutete sie als deformierte Glomeruli. JÄGEROOS bildete ebenfalls sehr breite und stark zerklüftete Glomeruli in einer Cyste ab, die manchen der von uns beobachteten Bilder ähneln. In normal weiten BOWMANschen Kapselräumen beschrieb LENHOSSEK zwei Glomeruli und SCAGLIOSI beobachtete Zwillingsglomeruli innerhalb einer BOWMANschen Kapsel, die er durch abnorme Verzweigung des Vas afferens erklärt.

Weitere derartige Berichte liegen in der uns zur Zeit zugänglichen Literatur nicht vor. Der Gedanke, daß durch Verschmelzung mehrerer Cysten eine größere mit mehreren Glomeruli entstehen könnte, liegt nahe. Doch müßten dann an irgendeiner Stelle noch Reste der Scheidewände vorhanden sein, und das ist nicht der Fall. Außerdem brauchten dann nicht die Glomeruli innerhalb der Cyste in der Mehrzahl dicht nebeneinanderzuliegen.

Die Beurteilung der Serienschnitte ergab nun hierzu folgendes: Die bereits in der mikroskopischen Übersicht geschilderten höckerig unterteilten Glomeruli wurden häufig in den seitlichen Serienschnitten durch eine derartige Cyste beobachtet, während sich zur Cystenmitte hin die Spaltung immer mehr vertiefte, bis schließlich 2—3 scharf abgesetzte Glomeruli entstanden. Verfolgt man die Schnittserien weiter, so wiederholen sich die Bilder in umgekehrter Richtung, indem die Glomeruli allmählich wieder zu einem höckerigen Gebilde zusammenfließen und entweder als solches enden oder aber unter völliger Abrundung in ein einheitliches Gefäßknäuel ausmünden. Weiter kam vor, daß die Spaltung eine unvollständige blieb und eben der Eindruck z. B. zweier getrennter Glomeruli mit einem weiteren unscharf davon abgesetzten Dritten davon entstand. (Bei Verfolgung dieser Bilder wurde selbstverständlich das gesamte vorliegende Material durchuntersucht und das Ergebnis nicht nur aus den 3 der 10 gezeichneten Cysten, in denen mehrere Glomeruli waren, abgeleitet.) So erklärt es sich auch, daß die Glomeruli in einer Cyste meistens dicht nebeneinanderlagen, daß außerdem mehrere Glomeruli in einer Cyste meist klein, zell- und gefäßschlingenarm waren, oder daß zwei etwas größer als ein dritter besonders kleiner waren, während in Cysten, in denen nur ein Glomerulus war, dieser nur etwas kleiner als normal erschien (s S. 285, Abb. 3).

Eine klare räumliche Vorstellung dieser eigenartigen Bilder zu gewinnen, ist bei ihrer Vielfältigkeit verhältnismäßig schwierig. Es kann sich jedoch nur darum handeln, daß die mehrfachen Glomerulusbildungen in Form von länglichen Wülsten oder Falten zustande kommen, die in der Mitte durch tiefere Kerben schärfer und weiter voneinander abgetrennt sind als an den Enden und im Querschnitt dann als 3 getrennte Glomeruli erscheinen (s. S. 285, Abb. 3).

Die Entstehung dieser Wülste oder Falten, die im Querschnitt als mehrere Glomeruli imponieren, ließe sich bereits mechanisch erklären: durch das Wachstum der Cystenwand wird der Glomerulus auseinandergezogen, erscheint breitbasig und „platzt" oder „reißt" dann auseinander. Aber außer dieser mechanischen Erklärung kann auch der Gedanke erörtert werden, daß es aktive Ab- oder Einschnürungsprozesse am Glomerulus selbst sind, die diese Aufspaltung hervorrufen — möglicherweise ausgelöst oder angeregt durch das Wachstum der BOWMANschen Kapseln. Diese Erklärung würde sich im wesentlichen anlehnen an die von HEIDENHAIN geschilderten eigenartigen Entwicklungs- und Wachstumsprozesse, wie er sie besonders am Sammelrohrsystem der Nieren beobachtet hat. Nach seiner Lehre gehört dieses nämlich zu den organischen Formwerten (Histiosystemen), deren Wachstum durch Teilung erfolgt, und zwar in der Form, daß ein Sammelrohr sich

an einem Ende einkerbt und daß diese Aufspaltung dann weiter basalwärts fortschreitet. Zur völligen Spaltung, d. h. zur Ausbildung zweier getrennter Röhrchen, führt dieser Vorgang nicht, sondern die Teilung ist nur eine partielle, die, da sie sich an den Enden mehrfach wiederholt, zu einem büschelartig geformten System von Kanälchen führt. HEIDENHAIN betonte aber, daß nur das „Teilkörpersystem" der Sammelröhren

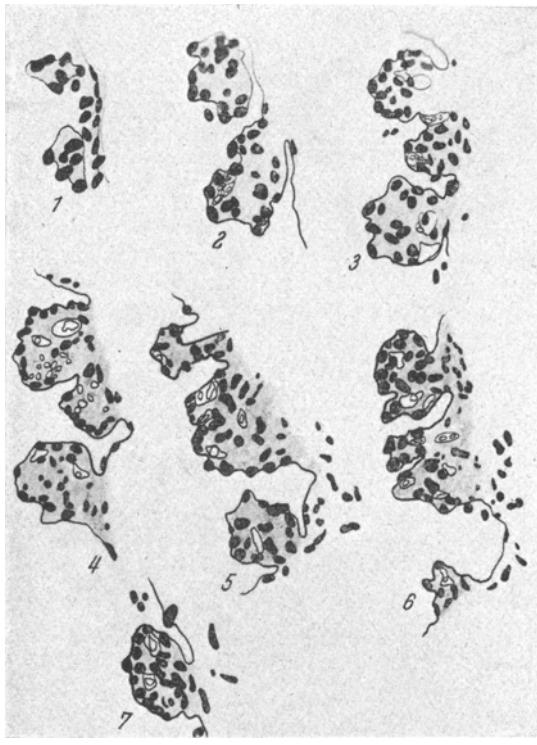


Abb. 3. Serienschnitt durch einen Glomerulus, um die Teilung der Capillaren in drei Gefäßwülste zu zeigen. Zeichnung nach Präp. mit Zeichenapparat, Zeiß Ok. 15×, Obj. 40.

in der Niere spaltbar sei, während im Gegensatz dazu dies für den sekretorischen Abschnitt nicht bewiesen werden könne.

Die eigene Beobachtung von Spaltungsprozessen an den Glomerulusrudimenten von Nierencysten könnte darauf hinweisen, daß die HEIDENHAINsche Lehre auch auf den metanephrogenen Anteil des Nierenparenchyms anwendbar ist. Dies würde den Beobachtungen von NIESSING entsprechen, der bei kompensatorischer Hypertrophie von tierischen Nieren in diesen eine fortschreitende Spaltung sogar der Glomeruli *und* der BOWMANschen Kapseln, also des ganzen MALPIGHIschen Körperchens einschließlich des Anfangsteils des abführenden Harnkanälchens beobachtete. Wenn wir auch irgendwelche Gesetzmäßigkeiten

in der Form der von uns beobachteten Teilung nicht mit Sicherheit nachweisen konnten, so mag der Hinweis auf diese Theorie doch immerhin als Beispiel dienen, wie diese eigenartigen Bilder zu deuten sind. Ein gültiger Schluß kann aber aus dieser Einzelbeobachtung nicht gezogen werden, doch dürfte sie eine Anregung sein, die ins Stocken geratene Bearbeitung des Problems der Cystenniere unter neuen Gesichtspunkten wieder aufzunehmen.

Literatur.

Berner: Virchows Arch. **211**, 265 (1913). — Die Cystenniere. Jena: Gustav Fischer 1913. — Broman: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1911. — Busse: Virchows Arch. **175**, 442 (1904). — Dunger: Beitr. path. Anat. **35**, 445 (1904). — Gruber: Med. Klin. **1935**, 833. — Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 1 u. 2. — Z. ur. Chir. **15**, 246 (1924). — Heidenhain: Klin. Wschr. **1925 I**, Nr 3 u. 11. — Herxheimer: Virchows Arch. **185**, 52 (1906). — Hildebrand: Arch. klin. Chir. **48**, 343 (1894). — Hueck: Naturw. **14**, 149, Nr 9 (1926). — Jägeroos: Arb. path. Inst. (D.) Univ. Helsingfors **2**, 1, H. 1 (1907). — Kahlden, v.: Beitr. path. Anat. **13**, 291 (1893); **15**, 626 (1894). — Kaufmann: Z. ur. Chir. **34**, 259 (1932). — Lenhossek: Virchows Arch. **68**, 370 (1876). — Lenz: Zbl. Path. **61**, 113 (1934). — Liebegott: Beitr. path. Anat. **101**, 606 (1938). — Meyer, E.: Virchows Arch. **173**, 209 (1909). — Niessing: Gegenbaurs morph. Jb. **85**, 296 (1941). — Noszkay: Z. ur. Chir. **35**, 238 (1932). — Pettersson: Beitr. path. Anat. **33**, 605 (1903). — Ribbert: Verh. dtsch. path. Ges. **2**, 187 (1899). — Rissel: Wien. klin. Wschr. **1939 I**, 401. — Rümler: Virchows Arch. **292**, 151 (1934). — Scagliosi: Virchows Arch. **150**, 426 (1897). — Schäfer: Frankf. Z. Path. **26**, 128 (1922). — Schoch u. Schweizer: Schweiz. med. Wschr. **1937 I**, 652. — Stoerk: Beitr. path. Anat. **43**, 393 (1908). — Teuscher: Beitr. path. Anat. **75**, 459 (1926). — Thiemann: Z. ur. Chir. **36**, 433 (1933). — Wackerle: Virchows Arch. **262**, 508 (1926).

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. HERZOG) und der Hautklinik Gießen (ehem. Direktor: Prof. Dr. SCHULTZE).

Quecksilbergranulom der Haut*.

Von

ERNST HOLZBACH.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Oktober 1946.)

Obwohl Hautverletzungen durch zerbrochene Quecksilberthermometer mit Einfließen metallischen Quecksilbers (Hg) in die Wunde gerade in Kriegszeiten bei Vermehrung des ungeübten Sanitätspersonals nicht besonders selten gewesen sein dürften, fehlen Mitteilungen über nachfolgende Schäden. Bei Durchsicht eines umfangreichen Schrifttums über Hg im menschlichen Körper finde ich nur eine Mitteilung FÜRBRINGERS, der an zwei Armhautstellen „braunrote, mit Fisteln durchsetzte und schlaffen Granulationen bedeckte indolente Knoten", aus denen sich stecknadelkopfgroße Hg-Kügelchen entleerten, bemerkte. Das Hg war hier eineinhalb Jahre vorher zur *Heil*behandlung subcutan injiziert worden. Ein zweiter, mir zur Zeit nicht zugängiger Fall könnte in dem Aufsatz ROTHS über „Granuloma mercuriale" enthalten sein. Eine dritte Beobachtung artifizieller Einbringung von metallischem Hg in die Haut mit ähnlichen Folgen wie im vorliegenden Fall sollte nach Mitteilung von Herrn Professor LAUCHE als Dissertation aus dem Pathologischen Institut Frankfurt a. M. 1945 erscheinen.

Die Ursache für die Seltenheit derartiger Beobachtungen dürfte in mehreren Gründen zu suchen sein:

1. Die Hg-Teilchen fließen bei glatten Wunden wahrscheinlich zusammen und werden mit dem Blutstrom sofort ausgeschwemmt.

2. Fremdkörper, die nur in die Epidermis eindringen, können durch natürliches Wachstum letzterer wieder entfernt werden (POLLAND).

3. Hg-Kügelchen, die bis ins Corium eindringen, eitern wahrscheinlich bald heraus und werden dann unbeachtet beim Verbandwechsel in Krusten- und Salbenresten mitentfernt.

4. Auch metallisches Hg wird aus dem menschlichen Gewebe resorbiert. Das zeigen uns Beobachtungen CHOTZENS u. a. nach Injektionen von Calomel. Unter dem Einfluß der Gewebsflüssigkeiten wird nämlich das Calomel in Sublimat übergeführt und dabei fällt „regulinisches"

* Abgeschlossen 1944.

Hg aus (ALLGEYER). Dieses kommt dann wieder, ebenso wie das direkt injizierte metallische Hg und auch das Ol. ciner. als Sublimat zur Resorption (WOLTERS).

Bei der histologischen Reaktion auf Hg muß daher auch an direkte Sublimatwirkung gedacht werden. LOMBARDO nimmt allerdings die Absorption des Hg durch Rund- und Bindegewebszellen über den Weg von Albuminatverbindungen zum Teil als Präcipitat an. Daneben besteht noch die Möglichkeit der Resorption von Hg in Dampfform nach Erwärmung durch die Haut (ALMKVIST).

Bezüglich der Resorptionsgeschwindigkeit des Hg in der Haut liegen nur hier nicht verwertbare Befunde über Hg-Salben vor. Die Resorptionsgeschwindigkeit in der *Muskulatur* scheint maßgeblich von dem benutzten Vehikel abzuhängen. Unter anderem ergab sich LOMHOLT im Tierversuch eine Ausscheidung von $^1/_3$ der Menge des injizierten Ol. cinereum nach 17 Tagen. WOLTERS konnte beim Menschen 2 Jahre nach Anwendung des Salicylquecksilbers in Paraff. liquid. kein metallisches Hg in der sonst noch typisch veränderten Muskulatur feststellen. Bei fibröser Abkapselung fand CHOTZEN noch nach 6 Jahren Hg-thymolic.-Krystalle im menschlichen Muskel.

In unserem Fall einer Zufallsverletzung der Haut handelt es sich um folgendes:

M. B., geb. 17. 10. 92, verh., kaufm. Angestellte, zerbrach während ihres Einsatzes als Krankenschwester auf einer Tbc.-Station im Januar 1944 ein Quecksilber-Fieberthermometer und zog sich dabei eine etwa $^1/_2$ cm große Rißwunde am li. Mittelfinger zu. Es trat Gefühlsverlust an diesem Finger auf. Die Wunde heilte trotz Seifenbädern, Ichthyol- und Borsalbenverbänden nicht ab. Der behandelnde Arzt dachte an Tuberculosis cutis verrucosa und überwies die Pat. der Gießener Hautklinik.

Hier fand sich am 21. 8. 44 über der Streckseite des li. Mittelfinger-Grundgelenks ein fast markstückgroßer, etwa 1 mm erhabener, auf der Unterlage verschieblicher, bräunlicher Herd. Die Oberfläche desselben war leicht feinhöckerig, die Epitheldecke geschlossen. Röntgenologisch stellten sich feine Hg-Tröpfchen im Herdbereich dar (Abb. 1).

Da eine Abheilung anders nicht zu erwarten war und mikroskopisch eine Tuberkulose ausgeschlossen werden mußte, wurde der ganze Herd in 3,5 : 1,8 cm Umfang und 0,3 cm Tiefe chirurgisch excidiert. Bei offener Wundbehandlung war das Operationsgebiet noch nach 4 Wochen nur mit hypertrophischen, stark sezernierenden Granulationen ohne jede Epithelisierung bedeckt. Es wurde daher eine Röntgenkontrolle zur Klärung der Frage vorgesehen, ob Fremdkörper im Gewebe verblieben sind.

Die histologische Untersuchung des Operationsmaterials im Pathologischen Institut Gießen (IN 1930/44, Oberarzt Dr. med. habil. ROTHMANN) ergab ein Quecksilbergranulom der Haut.

Auf nachfolgend angefertigten Serienschnitten konnte ich im einzelnen folgenden *mikroskopischen Befund* erheben:

Bei schwacher Vergrößerung (Leitz-Objektiv 1) zeigt die von einzelnen Eiterkörperchen und lymphocytären Elementen durchsetzte *Epidermis* Akanthose (Verbreiterung), Parakeratose (kernhaltige Hornhautschichten) und — nach der Mitte

des Excisionsstückchens hin zunehmende — in die Lederhaut vordringende, vorwiegend scharf begrenzte, zapfenförmige Wucherungen, mehrfach mit Hornperlenbildungen innerhalb der Zapfen.

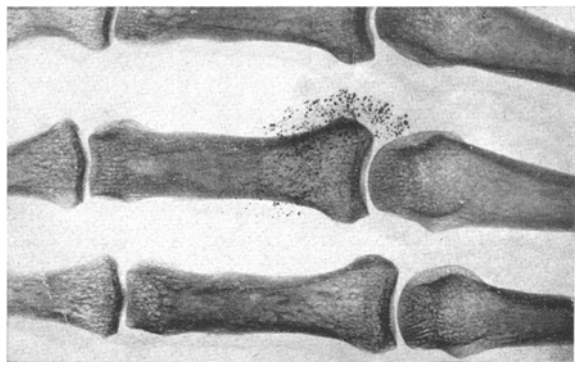


Abb. 1. Röntgenbild des Hg-Granuloms in situ. Originalgröße.

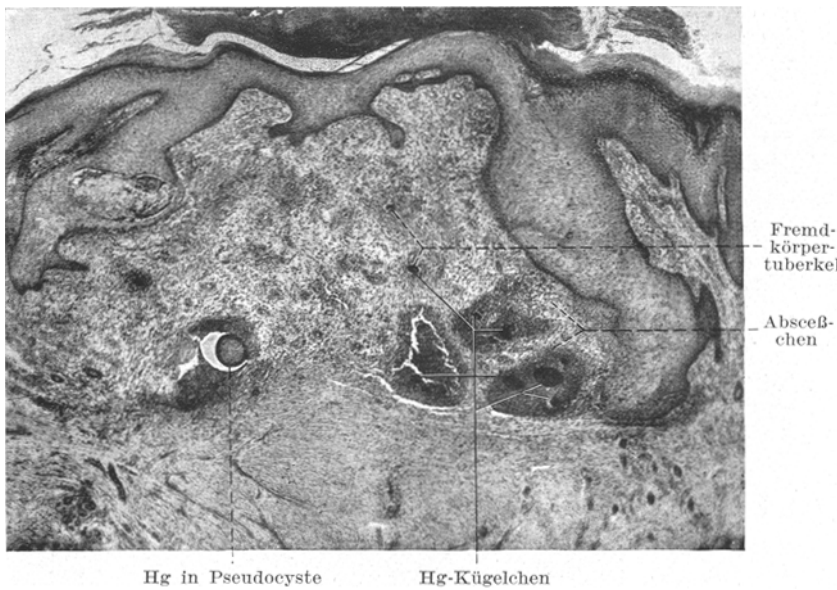


Abb. 2. Mikrophoto 23mal. Sagittalschnitt durch das Granulom.

Die Fortsätze dieser atypischen Epithelwucherungen reichen auffällig an zellreiche *Corium*-Infiltrate heran (Abb. 2), in deren Bereich eben erkennbare stecknadelkopfgroße, runde und ovale, schwarze, spiegelnde, metalldichte Körperchen zum Teil über die Schnittebene hervortreten. Bei auffallendem Licht erscheinen diese Körperchen silbrig und zum Teil von einer dünnen, opaken Flüssigkeitsschicht überzogen.

Die Körperchen sind von zweierlei Zellgruppen umgeben. Einerseits finden sich regelrechte *Fremdkörpertuberkelbildungen* aus epitheloiden und Riesenzellen (Abb. 2), in deren weiterer Umgebung auch Plasmazellen und Lymphocyten, die offenbar adventitiell gebildet sind, auftreten. Vereinzelt zeigt sich auch Hämosiderin in diesem Bereich. Mitunter treten Riesenzellhaufen auch ohne Metallteilchen in Erscheinung. Andererseits finden sich *Absceßchen* aus Leukocyten mit meist hochgradigem Kernzerfall, Makrophagen und vereinzelten epitheloiden Zellen, häufig begleitet von Hämorrhagien, gleichfalls mitunter ohne Metallteilchen.

Im *Stratum reticulare* ziehen, stellenweise gehäuft, Capillaren parallel zueinander, senkrecht zur Epidermis hin. Die nach VAN GIESON dargestellten kollagenen Fasern sind hier reichlich, die nach WEIGERT gefärbten elastischen Fasern fehlen im Bereiche der Infiltrate. Bei stärkerer Vergrößerung bestätigt sich die Beschaffenheit der Absceßchen und der Knötchenbildungen. Auch in der weiteren Umgebung dieser Herde sind Lymphocytenanhäufungen festzustellen, die ebenfalls an den Gefäßen der sonst unveränderten Schweißdrüsen auffallen. Die Gefäßwandzellen selbst sind in mehreren Hautbezirken gewuchert.

Während einige der genannten Metallklümpchen von mehreren Riesenzellen kreisförmig umlagert werden, sind andere von einer einzelnen, meist wenig kernreichen Riesenzelle teilweise oder völlig eingeschlossen. Die Oberfläche der großen Fremdkörper erscheint glatt, die der kleineren ist eckig mit pseudopodienartigen Fortsätzen oder spießförmig. Auf einem Schnitt sind die Fasern eines Musculus arrector pili durch kleinzellige Infiltrate auseinandergedrängt und zeigen vereinzelt beginnenden Zerfall. Tuberkelbacillen sind bei ZIEHL-NEELSEN-Färbung nirgendwo zu erkennen.

Die Vorgeschichte, die metalldichten Röntgenschatten, die infolge der hohen Oberflächenspannung typische runde Form und der metallische, spiegelnde Glanz der Fremdkörperteilchen in der Lederhaut, lassen den Schluß zu, daß es sich hier um Hg und nicht etwa um Glassplitter handelt, die bei dem Bruch des Thermometers ja ebenfalls in die Wunde eingedrungen sein könnten. Glassplitter hätten außerdem infolge des Reizes ihrer Kanten und Spitzen zu stärkerer bindegewebiger Abkapselung und Ausstoßung geführt (POLLAND).

Nachdem DOHI schon 24 Stunden nach Injektion von grauem Öl beim Kaninchen Kristalle im Muskel gefunden hatte, während hier 7 Monate seit dem Eindringen des Hg in den Organismus verstrichen sind, interessierte nun besonders die Resorptionsfrage.

Zu diesen Untersuchungen wurden ungefärbte Schnitte verwandt, bei denen also Reaktionen mit den Färbeflüssigkeiten ausscheiden. Das zur Fixierung der Präparate benutzte Formaldehyd kommt ebenso wie Celloidin als Fehlerquelle wohl nicht in Frage, da beide mit dem Hg keine Salze bilden.

Der von dem Mineralogen Professor Dr. RÖSCH (Wetzlar) erhobene Befund lautet:

„Die Beobachtung der Präparate von Hg-infiltriertem Gewebe im Polarisationsmikroskop läßt nirgendwo Andeutungen von Hg-Verbindungen wie Hg_2Cl_2 oder $HgCl_2$ erkennen, die durch starke Doppelbrechung und Krystallform auffallen müßten, abgesehen von den Absorptionserscheinungen. Im übrigen ist zu beobachten, daß mit der Abnahme der Absolutgröße die Tendenz zum Abweichen von

der Kugelgestalt bei den Hg-Teilchen zunimmt. Dies scheint sich durch Änderung der Oberflächenspannung zu erklären, hervorgerufen durch eine Fremdsubstanzschicht auf dem Hg, die bei wachsendem Verhältnis Oberfläche: Volumen mehr und mehr wirksam werden muß. Ob diese Fremdsubstanz (‚Schmutzschicht') ein Reaktionsprodukt des Hg ist oder ein Film einer beliebigen Gewebsflüssigkeit, läßt sich durch einfache Beobachtungen nicht entscheiden."

Mikrochemisch ist somit eine stärkere Resorption des Hg, die nach dem vorher Gesagten in Form von Sublimat vor sich gehen müßte, unwahrscheinlich.

Vom *biologischen* Standpunkt aus ist es jedoch nicht unmöglich, daß die Absceßbildung um die Hg-Teilchen — neben möglichen bakteriellen Einflüssen — eine Abwehrreaktion gegen dissozierende Hg-Salze darstellt. Nach SCHUHMACHER wirft der Körper nämlich gerade Leukocyten wegen ihres hohen Nucleinsäuregehalts dem Hg entgegen, um seine Gewebe vor der Bildung nucleinsauren Hgs zu schützen.

Klinisch ist die Resorption des Hg aus den Ausscheidungen der Patientin wegen Unterlassung entsprechender Analysen nicht mehr zu erschließen. Ein mengenmäßig bedeutsamer Übergang des Metalls in den Körper ist bei dem anamnestisch nachgewiesenen Fehlen stärkerer Vergiftungserscheinungen abzulehnen. Dagegen könnte der angegebene Gefühlsverlust im verletzten Finger auf einer örtlichen resorptiven Nervenschädigung beruhen.

Zusammenfassend wird nach allem wahrscheinlich, daß das 7 Monate vor der Untersuchung der Haut einverleibte Hg sich noch vollständig an Ort und Stelle befindet. Seine Entfernung wäre schließlich wohl doch auf dem Wege des Herauseiterns erfolgt, wozu die Absceßbildungen den ersten Schritt darstellen.

Interessant ist, daß trotz der zweifellos starken Bewegung der Fremdkörper im verletzten, nicht geschonten Finger, keine sichere Cystenbildung auftrat, wie sie nach v. BAYER zu erwarten gewesen wäre. Der in Abb. 2 dargestellte Hohlraum muß aus dem Vergleich mit ähnlichen Erscheinungen in den Serienschnitten als Kunstprodukt angesehen werden. Wahrscheinlich ist beim Schneiden des Gewebes mit dem Mikrotom der einzelne Hg-Tropfen durch Abquetschen eines Teils verkleinert worden, auf Grund seiner Konsistenz und Oberflächenspannung aber wieder zur Kugelform zurückgekehrt. Weiter kann nach dem Auftauen der Gefrierschnitte bzw. beim Färben auch der Celloidinschnitte — beide Methoden wurden angewandt — das schwere Hg-Teilchen das leichtere umgebende Gewebe zusammengedrückt und damit den umgebenden Hohlraum vergrößert haben. FÜRBRINGER hat bei subcutaner Injektion von bis zu 4,0 (0,3 ccm) Hg beim Menschen in mehreren Fällen auch keine Cysten beobachtet. Bei CHOTZEN, der

als einziger außer FÜRBRINGER *Subcutis*-Befunde, allerdings nach therapeutischer Anwendung von Hg-*Salzen* beschreibt, sind dagegen stärkere Absceßbildungen aufgetreten. Diese müssen aber wohl auf die direkte Sublimatanwendung bezogen werden. In der *Muskulatur* hat DÜRING nach Injektionen metallischen Hgs — FÜRBRINGERS Befunden entsprechend — nur kleinzellige Infiltrationen um mit Hg-Kügelchen gefüllte Lymphlücken gefunden, zusätzlich aber so starke Bindegewebs- und Gefäßentwicklung, daß hühnereigroße Tumoren entstanden. Diese Gefäßentwicklung ist in unseren Präparaten gleichfalls vorhanden, aber offenbar nicht auf den Fremdkörperreiz allein hin erfolgt. Vielmehr muß der unabhängig von der Fremdkörperanordnung senkrecht zur Oberfläche gerichtete Gefäßverlauf diese Gefäße wohl vor allem als zum Wundverschluß gebildete Granulationsgewebsteile ansprechen lassen.

Für eine direkte Phagocytierung, wie sie BRISSY und BIRGER fanden und die wohl ebenso aus LUKASIEWICZS Beschreibung feiner Hg-Kügelchen in großen, flachen, zum Teil mehrkernigen Zellen (nicht in Riesenzellen!) abzuleiten ist, waren im vorliegenden Fall die bei der Verletzung in die Wundtaschen geflossenen Hg-Partikelchen offenbar zu groß. Bekanntlich ist das Hg im Ol. cinereum, wie es LUKASIEWICZ verwandte, ja äußerst fein verrieben. Als größere Fremdkörper benötigten die Hg-Teilchen in unserem Fall eben die Leistung der größeren Protoplasmamassen von Riesenzellen zu ihrem Abtransport (MARCHAND). Es bleibt trotzdem bemerkenswert, daß der osmotische Druck der Zellzusammenschlüsse von Riesenzellen imstande war, die Oberflächenspannung des Hg bei seiner Einschließung zu überwinden.

Die übrigen mikroskopischen Befunde sind mit einem zum Teil eitrigen Granulationsgewebe zusammenfassend gekennzeichnet. Insbesondere ist die atypische Epithelwucherung am Rande von länger bestehenden Granulationsflächen häufig (MARCHAND).

Daß neben der Fremdkörperreaktion gleichzeitig eine Hauttuberkulose besteht, kann ausgeschlossen werden. Es fehlen jegliche Zeichen von Kolliquationsnekrose (Verkäsung), Tuberkelbacillen lassen sich nicht darstellen, die Anwesenheit der Riesenzellen und epitheloiden Zellen ist durch den Fremdkörperreiz des Hg erklärt. Die Unterhaltung der Granulation durch als Fremdkörper wirkende Hg-Teilchen läßt somit die Diagnose „Quecksilbergranulom" zu.

Zusammenfassung.

Es wird eine durch Verletzung mit einem Fieberthermometer entstandene Quecksilbergranulationsgeschwulst der Haut beschrieben und ihre Histogenese besprochen.

Literatur.

ALLGEYER: Arch. Derm. (D.) **55** (1901). — ALMKVIST: Quecksilberbeschädigung. Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. VIII. Berlin 1928. — BAYER, v.: Beitr. klin. Chir. **58** (1908). — BRISSY u. BIRGEL: Zit. nach LOMHOLT. — CHOTZEN: Vjschr. Derm. **1888**. — Arch. Derm. (D.) **61** (1902). — DOHI: Derm. Z. **16** (1908). — DÜRING: Zit. nach WOLTERS. — FÜRBRINGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **24** (1879). — HERZOG: Beitr. path. Anat. **61** (1915). — JADASSOHN u. ZEISING: Vjschr. Derm. **1888**. — LOMBARDO: Zit. nach LOMHOLT. — LOMHOLT: Quecksilber usw. im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XVIII. Berlin 1928. — LUKASIEWICZ: Zit. nach WOLTERS. — MARCHAND: Prozeß der Wundbehandlung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1901. — POLLAND: Fremdkörper der Haut. Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. IV/3. Berlin 1932. — ROTH: Schweiz. Korresp.bl. **1893** u. **1894**. — SCHUHMACHER: Zit. nach LOMHOLT. — WOLTERS: Arch. Derm. (D.) **32** (1895).

Aus dem Stadtkrankenhaus Hanau a. M. (Leitender Arzt: Privatdozent Dr. med. habil. L. WENDT).

Vergleichende histologische Messungen an normalen und hypertrophischen Herzen.

Von

L. WENDT und H. HESSE.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. September 1946.)

Das „Wesen der Hypertrophie des Herzens" besteht in der Vergrößerung der Muskelzellen (TANGL [1]). HASENFELD und ROMBERG [2] halten es nach der Arbeit TANGLs, der die Untersuchungen von GOLDENBERG [3] vorausgegangen waren, für endgültig bewiesen, „daß die Hypertrophie des Herzens in der Hauptsache durch Verdickung und nicht durch Vermehrung der Herzmuskelfasern zustande kommt" (MÖNCKEBERG [4]).

Bei den Arbeiten TANGLs, die den späteren Untersuchern stets als Hinweis gegolten haben, handelte es sich um die Durchmesserbestimmung der aus dem syncytialen Zellverband gelösten Muskelfaserteile. Einem Teil der zur Untersuchung gelangten 16 Kaninchen wurde eine künstliche Aorteninsuffizienz gesetzt. Die Durchmesser der Muskelfaserteile dieser nun hypertrophischen Kaninchenherzen verglich TANGL mit dem Durchmesser der Muskelfasern nicht hypertrophierter Herzen.

Seit der Arbeit TANGLs sind systematische Messungen an Herzmuskelfasern an einem größeren Untersuchungsmaterial nicht mehr angestellt worden; an Menschenherzen durchgeführte histologische Reihenuntersuchungen fehlen ganz.

Die histologischen Messungen an Herzmuskelfasern der Leipziger Schule (ROMBERG [5], KREHL [6], VON DEHIO [7], STADLER [8], E. ALBRECHT [9] und MÖNCKEBERG [10]) bestätigen zwar an Hand der Ergebnisse ihrer Einzeluntersuchungen die Resultate TANGLs, diesen Arbeiten lag aber eine andere Fragestellung zugrunde: die Einordnung des hypertrophischen Prozesses in die Pathologie.

Die jüngeren Forschungen auf dem Gebiete der Pathologie und besonders der Elektrophysiologie verlangen eine Bestätigung ihrer neuen durch klinische und physikalische Untersuchungsmethoden gewonnenen Ergebnisse auf anatomischem Gebiet. Die Erkenntnis über das „Wesen der Hypertrophie" allein kann hier keine befriedigende Antwort geben.

Angeregt von den elektrophysiologischen Untersuchungen des einen von uns (L. WENDT [11]), haben wir in der vorliegenden Arbeit versucht, neben einer Überprüfung der TANGLschen Ergebnisse mit anderen Methoden und unter anderen Gesichtspunkten zusätzliche Fragen von Problemen zu beantworten, deren Kenntnis für unsere elektrokardiographischen Untersuchungen eine notwendige Voraussetzung bilden.

Der erste Teil dieser Arbeit wird sich mit der Frage nach einem möglichen Unterschied in der Muskelfasergröße zwischen rechter und linker Kammer beschäftigen. Histologische Vergleichsmessungen an Muskelfasern des rechten und linken Ventrikels liegen wohl deshalb nicht vor, weil sie offenbar an der Schwierigkeit scheiterten, verschiedene Kontraktionszustände beider Kammern auszuschalten.

Im zweiten Teil wird einem eventuellen Unterschied in der Fasergröße der Herzmuskulatur einer Kammer nachgegangen durch Messung der Faserdicke an Basis und Spitze eines Ventrikels. Derartige Untersuchungen sind uns ebenfalls in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht bekannt geworden.

Die Beantwortung der Frage nach dem möglichen Unterschied in der Größe der Herzmuskelfasern in beiden Kammern steht und fällt mit der Ausschaltung der verschiedenen Kontraktionszustände beider Ventrikel in der Totenstarre. Über die verschiedenen Kontraktionszustände beider Kammern hat besonders ROTHBERGER [12] an Hand von Tierversuchen gearbeitet. Er fand, daß sich bei der Sektion die linke Kammer in systolischer Stellung, die rechte im Mittel zwischen Diastole und Systole befinde. Bewiesen ist dieser Unterschied im Kontraktionszustand der rechten und linken Kammer jedoch nicht. Außer grob mechanischen Anhaltspunkten, welche angeführt werden, existieren keine exakten makroskopischen oder mikroskopischen Messungen, welche diese angeblich verschiedenen Kontraktionszustände beider Kammern erfassen.

Auch über die Ursache der unterschiedlichen Kontraktionsphasen beider Kammern werden verschiedene Ansichten mitgeteilt. Nach RIBBERT [13] soll der linke Ventrikel zuerst erlahmen und damit eher der Totenstarre anheimfallen. KAUFMANN [14] gibt an, daß die vermehrte Blutfüllung des rechten Ventrikels und des Vorhofs in der Leiche dabei eine nicht geringe Rolle spielt.

Es ist auch zu bedenken, daß die rechte Kammer schon intra vitam eine geringere Kontraktionskraft entwickelt. Bei gesundem Herz und Kreislauf hat die rechte Kammer nur etwa $^1/_4$ bis $^1/_3$ der Kontraktionsarbeit zu leisten, die die linke vollbringt. Auch wenn in der Totenstarre beide Kammern ihren höchsten Kontraktionsgrad gleichzeitig erreichen würden, mag dieser maximale Kontraktionszustand makroskopisch und palpatorisch in der Konsistenz so verschieden sein, daß er bei der linken

Kammer Kontraktion, bei der rechten Erschlaffung oder wenigstens nur unvollkommene Kontraktion vortäuscht.

Und noch ein zweiter Unterschied zwischen der rechten und linken Kammer kann zu einer irrtümlichen Beurteilung des Kontraktionszustandes beider Ventrikel auf Grund makroskopischer und palpatorischer Befunde führen: Die Anordnung des Geflechtwerkes der Muskelfasern der linken Kammer hat intra vitam und in der Totenstarre eine maximale Kontraktion zur Folge, so daß die Wandungen fest aufeinanderliegen und ein Hohlraum zur Zeit maximaler Kontraktion fehlt. Im Gegensatz dazu ist das Syncytium der Muskelfasern der rechten Kammer nicht in der Weise ausgerichtet und angeordnet, daß eine volle Entleerung der Ventrikelhöhle bei maximaler Kontraktion der Muskelfasern möglich erscheint (R. Rössle *). Wir finden deswegen auch auf der Höhe der Totenstarre in der rechten Kammer des gesunden Herzens immer ein mehr oder weniger großes Blutgerinnsel, während die linke Kammer stets leer ist. Aus dieser unterschiedlichen Anordnung des Muskelfasergeflechtes der rechten und linken Kammer in Übereinstimmung mit dem regelmäßigen Fehlen von Blutgerinnseln in der linken Kammer und seinem Vorhandensein in der rechten Kammer auf der Höhe der Totenstarre darf man folgern, daß auch intra vitam bei der Kontraktionsarbeit das gesunde Herz unter physiologischen Bedingungen nur die linke Kammer vollkommen entleert, während die rechte Kammer auch bei optimaler Tätigkeit ein konstantes Restblut behält (R. Rössle). Da also die Muskelwandungen der rechten Kammer dünner sind und auch auf der Höhe der Kontraktion bzw. der Totenstarre nicht fest aufeinanderliegen, sondern einen nur verkleinerten Ventrikelraum umschließen, werden sie bei der Palpation einen geringeren Kontraktionszustand vortäuschen als die Muskelfasern in den fest aufeinanderliegenden Wandungen der linken Kammer.

Beide Faktoren könnten trotz gleicher Kontraktionszustände eine verschiedene Konsistenz beider Kammern hervorrufen.

Die Vorversuche zur Erfassung eines unterschiedlichen Einflusses der Totenstarre auf den Kontraktionszustand beider Kammern wurden an 10 Katzenherzen vorgenommen.

Durch eine künstliche Starre (Chloroformstarre) wurde bei 6 Katzenherzen eine maximale Kontraktion erreicht und diese mit Herzen verglichen, bei denen die unbeeinflußte Totenstarre abgewartet wurde.

4 Katzenherzen wurden nach Betäubung der Tiere mit 2,5 ccm Evipan-Natrium intraperitonaeal in schlagendem Zustand herausgenommen, das Absterben des Herzens und die Totenstarre abgewartet, welche nach 4 Stunden eingetreten war und mit der Schere vom rechten und linken Ventrikel Gewebsstückchen entnommen. In einem Arbeitsgang wurden

* Rössle, R.: Mündliche Mitteilung an die Verfasser.

anschließend Gefrierschnitte hergestellt, an diesen je 100 Fasern ausgezählt und die mittlere Faserbreite errechnet *.

Faserbreiten von Katzenherzen mit unbeeinflußter Totenstarre.

linker Ventrikel	rechter Ventrikel
μ	μ
7,4	5,6
7,6	5,8
8,0	5,7
8,4	6,0

Weitere 6 Katzenherzen wurden ebenfalls, noch schlagend, mit dem Herzbeutel entnommen und in 3%ige Chloroformlösung gebracht. Hier wurde der Herzbeutel eröffnet. Durch tropfenweise Zugabe derselben Menge Chloroform wurde die Konzentration der Lösung auf 6% gesteigert. (3% Lösung = 1500 ccm 0,9% NaCl-Lösung und 50 ccm Chloroform; 6% Lösung = 1500 ccm 0,9% NaCl-Lösung und 100 ccm Chloroform.)

Faserbreiten von Katzenherzen in Chloroformstarre.

linker Ventrikel	rechter Ventrikel
μ	μ
8,8	7,0
9,0	7,1
9,4	7,4
9,4	7,2
9,6	7,0
9,9	7,9

Bevor Folgerungen aus den gefundenen Werten gezogen wurden, wurde mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate (GAUSS) geprüft, ob der Mittelwert der Faserbreite ein verläßliches Maß für die Größe der Muskelfasern ist [15].

Die Ausgleichung ergab bei den 4 normalen Herzen eine Dispersion für die Werte der rechten Kammer von $m = \pm 1{,}4$, für die der linken Kammer $m = \pm 0{,}5$ (m = Dispersion oder mittlerer Fehler der Einzelbeobachtung). Beide Versuchsreihen sind einwandfrei, da links sämtliche Fehler, rechts $^3/_4$ der Fehler kleiner sind als die errechnete Dispersion. Die Entscheidung, ob zwischen den beiden Meßreihen der rechten und linken Kammer ein systematischer Unterschied besteht oder nicht, ergibt sich aus der Bildung des Quotienten $\frac{E(D)}{D}$ (D = Differenz zwischen den ausgeglichenen Mittelwerten M beider Reihen, $E(D)$ = mittlerer Fehler dieser Differenz $E(D) = \pm \sqrt{M_1^2 + M_2^2}$). Dieser beträgt 4,4, ist also größer als 3: ein Unterschied in der Fasergröße der rechten und linken Kammer ist demnach sicher vorhanden.

* Die Methode der histologischen Untersuchung ist ausführlich weiter unten bei der Behandlung der Menschenherzen geschildert.

In beiden Versuchsreihen der mit Chloroform vorbehandelten Herzen sind $^3/_4$ aller Werte innerhalb der Dispersion, was besagt, daß auch diese Messungen einwandfrei sind. Der gebildete Quotient beider Reihen ist $\frac{D}{E\,(D)} = 4{,}3$. Aus der geringen Abweichung beider Quotienten (Herzen mit unbeeinflußter Totenstarre 4,4, Herzen in Chloroformstarre 4,3) läßt sich folgern, daß die künstliche Starre auf beide Ventrikel in derselben Weise eingewirkt hat wie die normale Totenstarre. Durch die Chloroformstarre wird lediglich eine stärkere Kontraktion erzielt, wie der höhere mittlere Wert der Faserbreite bei den 6 der Chloroformstarre unterzogenen Herzen ergibt.

Bei dieser Arbeit, welche im ersten Teil eine Antwort auf die Frage geben will, ob ein Unterschied in der Fasergröße zwischen rechter und linker Kammer besteht, kommt es weniger auf die tatsächlichen als vielmehr auf die relativen Werte an, die einen Vergleich zwischen denen der rechten und der linken Kammer zulassen. Aus den Voruntersuchungen an Katzenherzen geht klar hervor, daß die Totenstarre auf beide Ventrikel gleich einwirkt, sonst würde die künstlich erzeugte Chloroformstarre ein anderes Verhältnis $\left(\text{ausgedrückt durch den Quotienten } \frac{D}{E\,(D)}\right)$ der Fasergröße beider Ventrikel ergeben als bei den unbeeinflußten Herzen.

Auf Grund dieser Voruntersuchungen glauben wir berechtigt zu sein, vergleichende Größenbestimmungen an Herzmuskelfasern der rechten und linken Kammer von Menschenherzen vornehmen zu können.

Während der nun folgenden Untersuchungen wurden 70000 Herzmuskelfasern an 60 Menschenherzen nach den noch näher zu beschreibenden Methoden ausgezählt und gemessen, bei denen die Totenstarre 24 bis 36 Stunden post mortem eingetreten war.

Von diesen 60 Herzen waren durch klinische und pathologisch-anatomische Befunde festgelegt:

1. 6 normale Herzen in den Lebensaltern 15 Tage bis 15 Monate;
2. 11 normale Herzen in den Lebensaltern 6—42 Jahre;
3. 6 Herzen mit Hypertrophie beider Kammern;
4. 27 Herzen mit ausschließlicher Hypertrophie des linken Ventrikels;
5. 10 Herzen mit Hypertrophie beider Kammern und vorwiegender Rechtshypertrophie.

Die Größe des Herzens ist abhängig vom Alter und vom Grad seiner Hypertrophie. Anatomisch läßt sich die Herzgröße ausdrücken durch:

1. das Herzvolumen mittels der Bestimmung des Längs- und Querdurchmessers;
2. das Herzgewicht;
3. die Dicke der Herzwände.

Die Bestimmung des Herzvolumens sagt etwas aus über die Herzgröße im allgemeinen, nichts aber über ihre Ursache. Einer Größenzunahme des Herzens kann sowohl eine myogene wie eine tonogene Dilatation des Herzens zugrunde liegen, ohne daß sie sich in einer Änderung des Volumens ausdrücken muß.

Das Herzgewicht, in Beziehung gesetzt zum Körpergewicht, zum Gewicht beider Nieren usw., ist sicher das verläßlichste Maß, weil es die Fehler ausschließt, welche dadurch entstehen, daß das Herz nach dem Tode in Systole oder Diastole stehen bleiben kann.

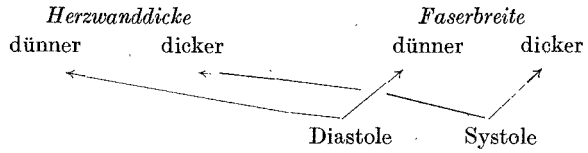
Die Vorversuche an Katzenherzen haben aber gezeigt, daß beide Herzkammern im gleichen Kontraktionszustand in der Totenstarre verharren.

Das Herzgewicht wird durch die verschiedenen Kontraktionszustände des Gesamtherzens nicht beeinflußt. Der sich aus Systole und Diastole ergebende Fehler tritt aber bei den histologischen Messungen an den Herzmuskelfasern in Erscheinung, da Systole und Diastole auf der Kontraktion oder Erschlaffung der einzelnen Muskelelemente beruhen.

Bei dem Vergleich „Herzgewicht—Faserbreite" sind nur die histologischen Messungen den Schwankungen unterworfen, die sich aus Systole und Diastole ergeben:

Herzgewicht	*Faserbreite*	
	dünner	dicker
unbeeinflußt	↖	↗
	Diastole	Systole

Bei dem Vergleich „Herzwanddicke—Faserbreite" sind beide Messungen den sich aus den Kontraktionszuständen ergebenden Fehlern ausgesetzt. Die Beeinflussung findet aber sowohl bei den makroskopischen wie bei den mikroskopischen Messungen in der gleichen Richtung statt:



Wenn sich ein Fehler auf zwei zu vergleichende Messungsreihen in gleicher Richtung auswirkt, so sind diese beiden Messungsreihen eher miteinander zu vergleichen, als wenn der Fehler nur eine Messung beeinflussen würde. Die durch Systole und Diastole hervorgerufenen Unterschiede der Kammerwanddicke und der Faserbreite könnten hierbei höchstens Veranlassung geben, die Richtigkeit des absoluten Meßwertes der Einzeluntersuchung anzuzweifeln. Es ist aber nicht die Absicht der vorliegenden Untersuchungsreihe, absolute Maße aufzustellen; diese findet der Leser in „Maß und Zahl in der Pathologie" (R. Rössle und

Roulet [16]). Die uns interessierende Frage ist der Vergleich der Muskelfaserbreite verschiedener Herzteile. Diese Vergleichswerte aber sind unabhängig von der Einzelmessung und unabhängig von absoluten Werten. Schrumpfungs- und Quellungsvorgänge, die durch die Methodik (Gefrieren, Färben, Schneiden usw.) hervorgerufen werden, beeinflussen die untersuchten Herzteile in derselben Weise und verändern darum nicht vergleichende Untersuchungen, sondern nur das absolute Maß der Einzeluntersuchung.

Auf Grund der Vorversuche an Katzenherzen und der oben angestellten Überlegungen über die Festlegung des Hypertrophiegrades des jeweilig untersuchten Herzens (wobei der Vergleich Kammerwanddicke — Muskelfaserbreite nur einen gegenseitigen Hinweis darstellen soll) ist die notwendige Voraussetzung gegeben, aus den nun folgenden Untersuchungen Schlüsse auf die Herzmuskelfaserbreite der rechten und linken Kammer ziehen zu können. Zuvor soll jedoch die mikroskopische Bearbeitung und Auswertung des Materials kurz beschrieben werden.

Bei der mikroskopischen Auswertung sind zwei Wege möglich:

1. Die Isolierung der Zellelemente und ihre Größenbestimmung;
2. Die Auszählung der im Zellverband verbliebenen Muskelfasern.

Die Größenbestimmung an isolierten Muskelfasern bietet den Vorteil klarer Übersichtsverhältnisse. In jedem Fall läßt sich der Zellteil in seiner ganzen Begrenzung darstellen, was an mikroskopischen Schnitten nicht möglich ist. Jedes aus seinem Verband isolierte Zellelement ist aber anderen Bedingungen unterworfen, als wenn es in demselben verblieben wäre; dies gilt in besonderem Maße für die Muskelfaser. Um auf diese Verhältnisse, die sich aus der Isolierung ergeben, näher eingehen zu können, wurden Untersuchungen an Katzenherzen vorgenommen.

Von Katzenherzen wurden verschiedene Stückchen der Wand des rechten und linken Ventrikels entnommen und 45 Min. in 33%ige Kalilauge gelegt. Dann wurden Zupfpräparate hergestellt und diese ohne Einwirkung irgendwelcher Färbemethoden im alkalischen Medium (33%iger Kalilauge) unter das Mikroskop gebracht. Im mikroskopischen Bild zeigen sich fast rechteckige Muskelfasern, die durch die Kalilauge aus dem syncytialen Zellverband herausgelöst sind. Die oberen und unteren Begrenzungen sind scharf, glattrandig und gehen winklig in die Längsbegrenzungen der Muskelfaserteile über. Man gewinnt nicht den Eindruck einer selbständigen Zelle, vielmehr ist der syncytiale Zellverband in seinen Kittlinien durch die Kalilauge gesprengt worden. Stellenweise finden sich noch zusammenhängende Einheiten mit Kittlinien. Nicht immer ist in den Muskelfasersegmenten ein Kern nachzuweisen. Bei der Auszählung der isolierten Muskelfasersegmente finden sich:

42% Muskelteile mit einem Kern,

42% Muskelteile mit zwei und mehr Kernen,

16% Muskelteile ohne Kern bei 100 ausgezählten Fasersegmenten. Bei den Muskelteilen mit mehreren Kernen liegen diese verschieden weit auseinander, manchmal sieht man teilweise Einkerbungen und Einschnürungen des Kernplasmas, die als Stadien amitotischer Kernteilungen aufgefaßt werden können. Auch SOLGER (1902) nimmt an, daß die Doppelkerne wohl sicher durch Amitose entstehen. Ebenso weist BENNINGHOFF darauf hin, daß dicht beieinander liegende Kerne, die offenbar durch Amitose entstanden sind, nichts Seltenes sind. Der Kern verändert sich je nach der Dicke des Faserteils, so daß man den Eindruck gewinnen könnte, in irgendeinem Stadium fixierte Kontraktionsphasen vor sich zu haben, zumal die breiteren Faserteile kürzer sind als die schmalen.

Bei der „Isolierung der Muskelfasern" kommen demnach nur Bruchstücke zur Messung — und zwar die aus dem syncytialen Zellverband an den Kittlinien gelösten Muskelsegmente, welche nur Teile der Muskelfasern darstellen. Diese können zwar die trophische und genetische, nicht aber die funktionelle Einheit des syncytialen Herzmuskelgewebes sein. Die Muskelfaser aber als funktionelle Einheit des Herzmuskels läßt sich weder durch Isolierung noch durch irgendwelche anderen Methoden trennen. Die Erfassung des kontraktilen Zellelementes ist daher nur innerhalb des geweblichen Zusammenhanges möglich und auch da nur in ihrer Breite; die Länge der Herzmuskelfaser zu erfassen ist unmöglich.

Die Auszählung der im Zellverband verbliebenen Muskelfasern geschah an Gewebsstückchen, von denen mit Hilfe der Gefrierschnittmethode mikroskopische Schnitte angefertigt wurden. Diese bietet gegenüber der Paraffineinbettung den Vorteil, daß das Schnittmaterial nicht den durch die Einlagerung in hochprozentigen Alkohol und Xylol zwangsläufig herbeigeführten Schrumpfungsprozessen ausgesetzt wird. Bei der Gefrierschnittmethode ist eine Vorbehandlung des Materials nicht notwendig, die frisch entnommenen Gewebsstückchen werden auf dem Mikrotom gefroren und geschnitten.

Zur Färbung der mikroskopischen Präparate wurden zwei Verfahren angewendet. Die mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) gefärbten Schnitte wurden mit solchen verglichen, denen lediglich ein wäßriger basischer Farbstoff beigegeben wurde (Methylenblau), um etwaige Schrumpfungsprozesse zu erfassen, die durch die bei der H. E.-Färbung stattfindenden Entwässerungsvorgänge auftreten könnten. Bei einem Vergleich von H. E.-Schnitten mit den durch Methylenblau angefärbten Präparaten ergab sich, daß das Schrumpfungsmoment, hervorgerufen durch den Färbegang, gegenüber frischen mit Methylenblau angefärbten Präparaten im Durchschnitt eine Differenz in der Faserbreite von 0,2 μ ausmacht. Stellt man dieses Schrumpfungsmoment in Rechnung, so lassen sich ohne weiteres Schnitte beider Färbemethoden miteinander vergleichen.

Die Auswertung der Schnittpräparate geschieht mit Hilfe des als Mikroskopaufsatz zu verwendenden prismatischen Zeichenapparates von E. Leitz, Wetzlar. Dieser gibt das mikroskopische Bild dann verzerrungsfrei wieder, wenn der Winkel

Mikroskoptubus—Ausfallstrahl des Zeichenaufsatzes 45° beträgt. Die Größenordnung der auf der Zeichenfläche wiedergegebenen Bilder läßt sich z. B. durch eine unter das Mikroskop gebrachte Zählkammer festlegen, die man unter den

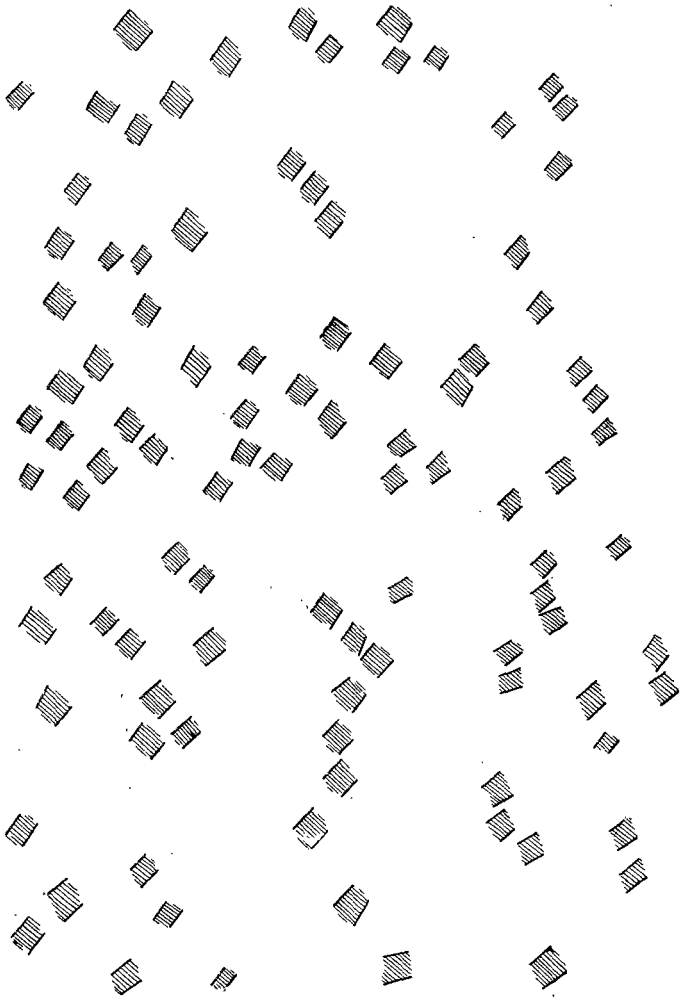


Abb. 1.

obengenannten Voraussetzungen abzeichnet und dann in Millimeter ausmißt. Bei den Untersuchungen wurden folgende Größenordnungen verwendet:

Objekt 40/0.65/0.17; Ok. 5;
1 mm auf der Zeichenfläche = 2 μ im Mikroskop.
Objekt HI 90/1.25; Ok. 5;
1 mm auf der Zeichenfläche = 1,2 μ im Mikroskop.

Es gelingt nicht immer, jede im Gesichtsfeld sichtbare Muskelfaser in ihrer Breite exakt zu bestimmen. Es wird deshalb nur die Faser

aufgezeichnet, bei der eine exakte Begrenzung ihrer Breite gelingt. Sind 100 Fasern aufgezeichnet, so werden sie auf der Zeichenfläche in Millimeter ausgemessen (s. Abb. 1), die durchschnittliche Faserbreite errechnet und auf μ bezogen gemäß den festgesetzten Größenordnungen. Diese indirekte Methode hat gegenüber der direkten Messung im Mikroskop den Vorteil, daß sich — von den einmal festgesetzten Vergleichsgrößen „mm $= \mu$" abgesehen — die Messungen auf Millimeterpapier mit der bestmöglichen Genauigkeit durchführen und die gewonnenen Werte jederzeit an Hand der aufgezeichneten Größen nachkontrollieren lassen.

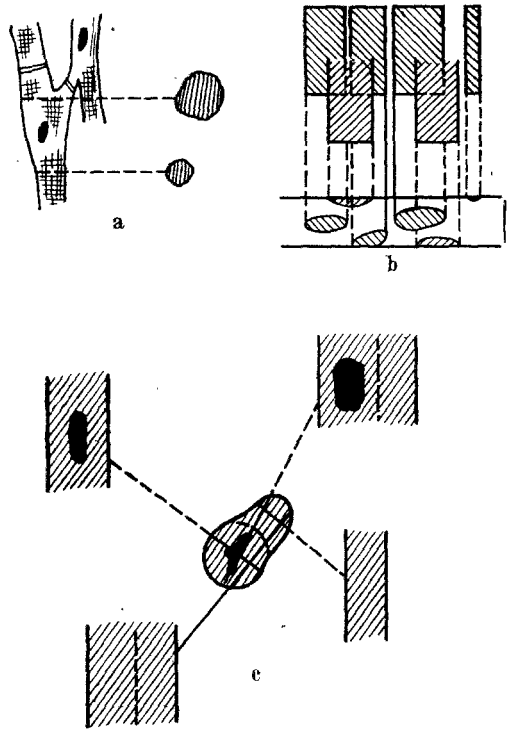


Abb. 2a—c. a von der Schnitthöhe ist das jeweilige Querschnittsbild der Herzmuskelfaser abhängig; b ebenso wird auf Längsschnitten nicht jede Faser in ihrer ganzen Breite getroffen; c das Querschnittsbild einer Muskelfaser ist aber auch abhängig von der Schnittrichtung. Wird die Muskelfaser tangential getroffen, so wird ein Durchmesser des Querschnitts größer und je nach der Schnittrichtung entstehen in der Breite gänzlich verschiedene Faserbilder.

Die Breite der Muskelfasern läßt sich an Faserquerschnitten oder längsgetroffenen Fasern bestimmen. Die Gegenüberstellung der hierbei auftretenden Fehler ließ die Messungen an längsgetroffenen Muskelfasern günstiger erscheinen (s. Abb. 2). Bei Faserquerschnitten ist die Faserbreite abhängig von der jeweiligen Schnitthöhe, in der die Muskelfaser getroffen ist (Abb. 2a).

Ebenso trifft die Auszählung und Messung längsgetroffener Muskelfasern diese nicht alle in ihrem breitesten Durchmesser (Abb. 2b). Das aus 100 gemessenen Fasern gezogene Mittel muß sowohl bei Längs- wie bei Querschnittsmessungen einen Durchschnittswert ergeben. Bei Querschnittsmessungen wird aber die Bestimmung der Faserbreite noch dadurch erschwert, daß für jede einzelne Faser ein mittlerer Durchmesser errechnet werden müßte, weil die Fasern niemals rund sind. Diese Entrundung der Faserquerschnitte kann eine natürliche sein; sie kann aber auch dadurch entstehen, daß die Muskelfaser

tangential geschnitten wird (Abb. 2c). Der errechnete Durchmesser würde dann zu groß ausfallen. Dieser Fehler läßt sich nicht ausschalten wegen der unregelmäßigen Verlaufsrichtung der Muskelfasern und der Unmöglichkeit, beim Schneiden eine mikroskopische Kontrolle auszuüben, inwieweit jede einzelne Faser in ihrem Querschnitt im rechten Winkel getroffen wird.

Auf Grund dieser Überlegungen wurden Längsschnitte (Gefrierschnitte) ausgewertet und in der beschriebenen Weise die durchschnittliche Faserbreite in μ bestimmt.

Die folgende Untersuchungsreihe bringt gleiche (in anatomischer und funktioneller Hinsicht) Stellen der rechten und linken Kammerwand von Menschenherzen zur Untersuchung. Von der rechten und linken Ventrikelwand wurden 1 cm unterhalb des Anulus fibrosus an gegenüberliegenden Orten Gewebsstückchen entnommen. Die Ergebnisse der Messungen an den Muskelfasern beider Kammern sind in 5 Tabellen zusammengestellt. Diese Zusammenstellung dient der besseren Übersicht des Materials und der gefundenen Werte. Als Hinweis dienen die in Zentimeter gemessenen Wanddicken der Kammern. Sie sind in den Tabellen mitangeführt und ermöglichen einen annähernden Vergleich mit den gefundenen mikroskopischen Werten.

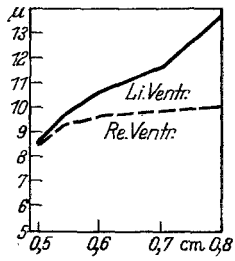


Abb. 3.

Tabelle 1. *Nr. 1—6: Normale Herzen in den Lebensaltern 15 Tage bis 15 Monate.*

Nr.	Wanddicke in cm		Faserbreite in μ		Alter
	links	rechts	links	rechts	
1	0,50	0,23	8,2	8,1	15 Tage
2	0,50	0,25	8,8	8,6	1 Monat
3	0,55	0,30	9,6	9,2	2 Monate
4	0,60	0,30	10,4	9,4	$2^1/_2$ „
5	0,70	0,30	11,4	9,5	4 „
6	0,80	0,35	13,6	9,8	15 „

Tabelle 1 zeigt die im Verlauf des Wachstums zunehmende Verbreiterung der Herzmuskelfasern. Während im frühesten Lebensalter die Herzmuskelfasern der rechten und linken Kammer fast gleich groß sind, werden sehr bald nach der Geburt die Fasern des linken Ventrikels zunächst zunehmend breiter.

Mit dem 6. Lebensjahr ist das Wachstum der Herzmuskelfasern im großen und ganzen abgeschlossen. Die Fasern der linken Kammer sind durchschnittlich 3—4 μ breiter als die Fasern des rechten Ventrikels.

Tabelle 2. *Nr. 7—17: Normale Herzen in den Lebensaltern 6—42 Jahre.*

Nr.	Wanddicke in cm		Faserbreite in μ		Alter
	links	rechts	links	rechts	
7	1,00	0,40	15,0	12,4	6 Jahre
8	1,00	0,40	15,8	11,5	10 ,,
9	1,30	0,50	16,0	12,0	12 ,,
10	1,35	0,50	16,2	12,5	26 ,,
11	1,35	0,65	16,5	12,0	29 ,,
12	1,40	0,55	16,4	13,1	32 ,,
13	1,40	0.60	16,8	12,8	32 ,,
14	1,40	0,65	16,5	12,8	36 ,,
15	1,40	0,65	16,8	12,0	29 ,,
16	1,45	0,60	17,2	11,5	42 ,,
17	1,50	0,65	17,2	11,8	40 ,,

Tabelle 3. *Nr. 18—23: Herzen mit Hypertrophie beider Kammern.*

Nr.	Wanddicke in cm		Faserbreite in μ	
	links	rechts	links	rechts
18	1,80	0,70	17,6	14,6
19	1,80	0,70	18,0	14,5
20	1,80	0,70	18,0	14,2
21	1,90	0,80	18,5	15,1
22	1,95	0,75	19,4	15,0
23	2,00	0,80	20,5	15,5

Bei den hier aufgeführten Herzen handelt es sich um eine Hypertrophie beider Kammern derart, daß das Verhältnis beider Ventrikel unverändert bleibt, wie bei den in Tabelle 2 untersuchten normalen

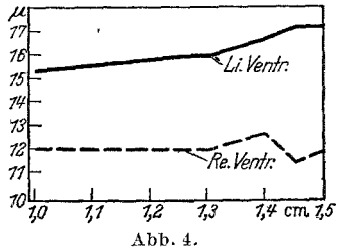


Abb. 4.

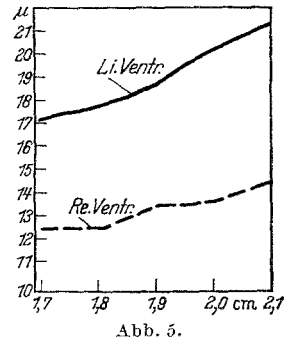


Abb. 5.

Herzen. Dementsprechend ist der Unterschied in der Faserbreite rechts und links nicht mehr als 3—4 μ. Die Hypertrophie findet ihren Ausdruck in der gleichen Größenzunahme der Faserbreite rechts und links.

Der zunehmenden Linkshypertrophie des Herzens entspricht die sich vergrößernde Faserbreite. Die jeweiligen nichthypertrophischen rechten Kammern bleiben in der Faserbreite zurück.

Tabelle 4. *Nr. 24—50: Herzen mit ausschließlicher Hypertrophie des linken Ventrikels.*

Nr.	Wanddicke in cm		Faserbreite in μ	
	links	rechts	links	rechts
24	1,70	0,40	17,2	12,0
25	1,70	0,40	17,2	11,5
26	1,70	0,50	17,0	13,0
27	1,70	0,60	17,2	13,0
28	1,80	0,40	17,5	12,0
29	1,80	0,40	17,5	12,4
30	1,80	0,45	17,8	12,4
31	1,80	0,50	17,6	12,0
32	1,80	0,55	18,0	12,4
33	1,80	0,60	17,8	12,2
34	1,80	0,60	18,0	12,6
35	1,85	0,50	18,0	12,8
36	1,85	0,55	18,0	13,0
37	1,85	0,55	18,2	13,0
38	1,90	0,50	18,8	13,2
39	1,90	0,50	18,6	11,8
40	1,90	0,60	18,4	11,4
41	1,90	0,60	18,4	13,2
42	1,90	0,70	18,8	14,0
43	1,90	0,70	19,0	14,2
44	1,95	0,60	19,3	13,4
45	1,95	0,65	20,0	13,5
46	2,00	0,50	19,0	13,4
47	2,00	0,60	20,4	14,1
48	2,00	0,65	20,2	13,2
49	2,00	0,65	20,0	12,5
50	2,10	0,70	21,4	14,5

Tabelle 5. *Nr. 51—60: Herzen mit Hypertrophie beider Kammern und vorwiegender Rechtshypertrophie.*

Nr.	Wanddicke in cm		Faserbreite in μ	
	links	rechts	links	rechts
51	1,60	0,85	17,2	15,5
52	1,70	0,90	17,5	16,2
53	1,80	0,95	18,0	16,0
54	1,80	0,95	18,0	16,6
55	1,60	1,00	16,5	16,6
56	1,50	1,05	16,0	17,4
57	1,55	1,10	16,2	18,2
58	1,70	1,10	17,0	18,6
59	1,55	1,20	17,0	21,0
60	1,60	1,20	16,5	22,0

Bei Herzen mit Hypertrophie der rechten Kammer, die auch hier nach dem Grad der Hypertrophie aufgeführt sind, werden die Fasern

zunehmend breiter. Bei den mittleren und stärksten Rechtshypertrophien sind die Fasern der rechten Kammer breiter als die des zugehörigen linken Ventrikels.

Die Ergebnisse für die rechte und linke Herzkammer fassen die beiden folgenden schematischen Kurven zusammen (Abb. 7 und 8), bei denen auf der Ordinate die Faserbreiten in μ, auf der Abszisse die Ventrikelwanddicken in cm angegeben sind. Danach steigt die Kurve an beiden Enden steil an. Der Anstieg am Beginn stellt die Vergrößerung der Fasern während des Wachstums dar (Tabelle 1). Der mittlere, sanft ansteigende Verlauf ist bedingt durch die physiologische Schwankung der Faserbreite in normalen Herzen, andererseits scheint

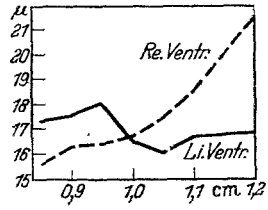


Abb. 6.

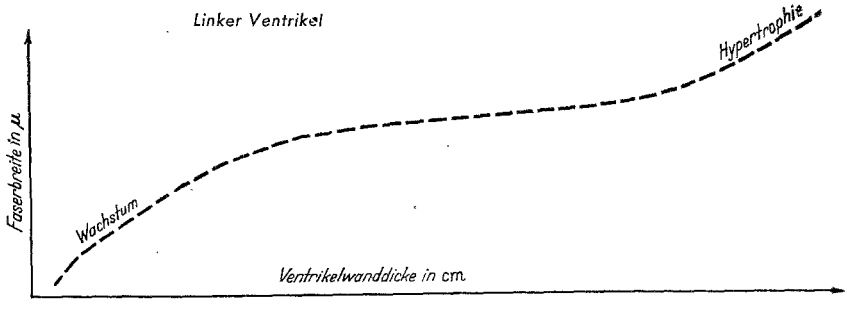


Abb. 7.

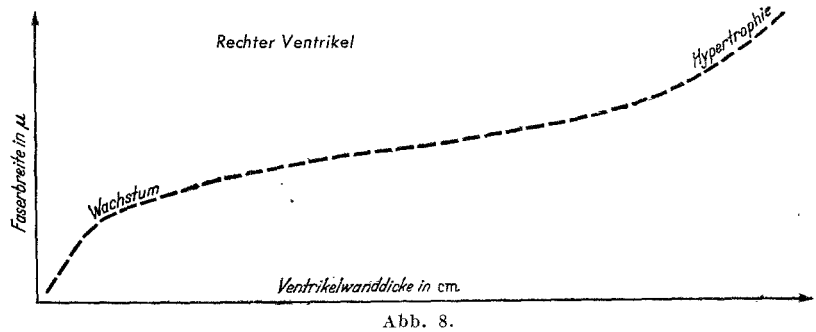


Abb. 8.

aber das zunehmende Alter ebenfalls einen Einfluß auszuüben, indem es zu einer, wenn auch recht geringen Zellverbreiterung führt (Tabelle 2). Der Anstieg am Ende der Kurve bedeutet die durch die Hypertrophie bedingte Faservergrößerung (für die linke Kammer Tabelle 4, für die rechte Tabelle 5).

Aus dem Verlauf der Kurven erkennt man, daß das Prinzip der Anpassung der Muskelzelle an vermehrte Belastung in beiden Ventrikeln

grundsätzlich das gleiche ist und daß bei den hier untersuchten Herzen mit Rechtshypertrophie die Muskelfasern der rechten Kammer größe sind als die des nichthypertrophischen linken Ventrikels.

Wenn dieses Ergebnis sich bei größeren Untersuchungsreihen bestätigt, so wird seine Begründung darin zu sehen sein, daß die Herzmuskelfasern des nichthypertrophischen rechten Ventrikels kleiner sind als die des nichthypertrophierten linken, daß aber die Grenzen, die der Zellhypertrophie gesetzt sind, für beide Kammern gleich sind, und zwar unabhängig von der Ausgangsgröße der Zellen.

Einen Beweis für die Brauchbarkeit dieser Messungen und die geringe Beeinflussung der Messungsergebnisse durch die verschiedenen Kontraktionszustände der rechten und linken Kammer in der Totenstarre kann man — abgesehen von den eingangs erwähnten Voruntersuchungen — in der Tatsache sehen, daß bei Hypertrophie der linken Kammer die Faserbreite ebenso zunimmt wie umgekehrt bei vorwiegender Hypertrophie der rechten (vgl. Tabelle 4 und 5).

Das Gesamtergebnis dieser Untersuchungsreihe ist:

1. Die Muskelfasern der normalen linken Kammer sind gegenüber der normalen rechten Kammer durchschnittlich 3—4 μ größer. Bei jugendlichen Herzen ist dieser Unterschied in der Faserbreite geringer.

2. Die Hypertrophie beruht auf einer Vergrößerung der Herzmuskelfasern.

Ebenso wie bei den Voruntersuchungen an Katzenherzen wurde durch die Ausgleichsrechnung geprüft, ob der aus jeweils 100 gemessenen Faserbreiten gezogene Mittelwert ein sicheres Maß für die Größe der Muskelfasern ist. Bei sämtlichen nachgeprüften Messungsreihen waren $^3/_4$ der Fehler kleiner als die errechnete Dispersion, so daß die hier aufgeführten Messungsresultate als einwandfrei bezeichnet werden können.

Durch physikalische Ekg-Analyse wies WENDT[18] nach, daß die Verlagerung der ST-Strecke im Ekg vom hypertrophischen Herzen einer Potentialdifferenz ihre Entstehung verdankt, deren umgekehrte Richtung von der Spitze nach der Basis der hypertrophischen Kammer gerichtet ist. Diese Potentialdifferenz entsteht durch eine Erhöhung des Erregungspotentials in den Spitzengebieten der betreffenden Kammer. Der Verfasser nimmt an, daß die Energieentwicklung für die Kontraktion und der Aktionsstrom durch denselben chemischen Vorgang entstehen und darum stets parallel verlaufende Prozesse darstellen, so daß man aus der stärkeren Potentialsteigerung der Spitzenmuskulatur bei Hypertrophie auf eine stärkere Steigerung der Energieentwicklung in der Spitzen- als in der Basismuskulatur schließen müßte.

Wie immer man sich nun die Energieentwicklung für die Muskelkontraktion und für den Aktionsstrom vorstellen mag, in jedem Fall

muß die Energieentwicklung im Zellinnern stattfinden. Weiterhin ist es eine physikalische Notwendigkeit, daß die Übertragung der im Zellinnern entwickelten chemischen Energie in kinetische Energie nur über die Muskelzellwand erfolgen kann, denn nur die Verformung der Zellwände durch den intracellulären energetischen Vorgang kann den Druck auf das Blut in den Ventrikelhöhlen ausüben, der den Kreislauf in Bewegung setzt. Nun ist die Substanz des Muskels und sind insbesondere seine Zellwände, chemisch-physikalisch betrachtet, ein hochelastischer Körper (WÖHLISCH). Wird auf einen solchen Körper ein Zug ausgeübt, so dehnt er sich entsprechend der Größe des ausgeübten Zuges und der Größe des Elastizitätskoeffizienten der gedehnten Substanz. Wenn nun die elektrophysiologischen Untersuchungen am hypertrophischen Herzen ein höheres Aktionspotential in der Spitzenmuskulatur der hypertrophischen Kammer ergeben (dies ist experimentell erwiesen, WENDT) und wenn weiterhin die Höhe des Aktionspotentials direkt proportional der Größe der entwickelten Kontraktionsenergie ist (dieses wird von der Theorie der Muskelkontraktion- und Aktionspotentialentstehung von L. WENDT behauptet), dann muß man folgern, daß infolge des größeren intracellulären energetischen Vorganges in der Spitzenmuskulatur auch eine größere Dehnung der Zellmembranen in diesen Kammerteilen zustande kommt.

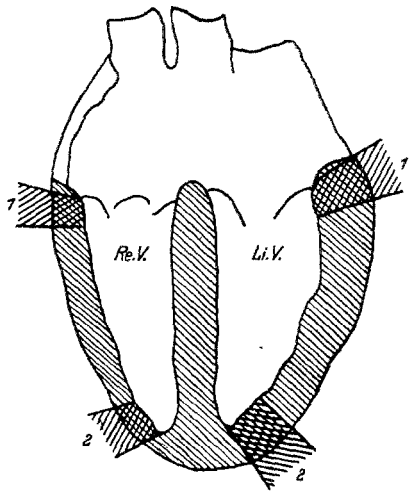


Abb. 9. Die schematische Zeichnung veranschaulicht die zur mikroskopischen Untersuchung gewählten Stellen an den Ventrikelwänden. *1* Basis, *2* Spitze.

Sofern diese vermehrte Energieentwicklung in den Zellen der Spitzenmuskulatur ein Dauerzustand ist (wie dies bei der Hypertrophie einer Kammer der Fall ist), sollte man eine Anpassung der Herzmuskelfasern an diese vermehrte Dauerbelastung in Form und Größe erwarten. Als Modellversuch für den Einfluß einer Druckerhöhung in einem Raum mit elastischen Wänden sei auf einen Kinderluftballon verwiesen, in dem der Gasinnendruck das eine Mal größer, das andere Mal geringer ist: bei ansteigendem Innendruck nimmt der Ballon an Größe zu.

In den folgenden Untersuchungen wird versucht, die Frage zu beantworten, ob die bei hypertrophischen Herzen elektrokardiographisch nachgewiesenen Potentialdifferenzen in histologischen Unterschieden

in der Struktur des Herzmuskelgeflechtes oder seiner Einzelelemente ihren Ausdruck finden.

Bei 20 Herzen aus der ersten Untersuchungsreihe wurden neben der gemessenen Faserbreite an der Herzbasis unter den gleichen Voraussetzungen auch die Muskelfasern der Spitzenmuskulatur der betreffenden Kammer in ihrer Breite bestimmt (s. Abb. 9). Voraus gingen wieder die Messungen an den Ventrikelwänden (Festlegung der Kammerwanddicke in Zentimetern), die auch hier infolge ihrer Elastizität nur ungenau sein können. Sie zeigen aber übereinstimmend mit den von BIZOT, VIERORDT, CREUTZFELDT und BENEKE[19] durchgeführten Messungen, daß die Breite der Kammerwand rechts wie links nach der Spitze hin abnimmt. Demgegenüber verhalten sich die einzelnen Muskelfasern an Basis und Spitze anders, wie die Bestimmung der Faserbreite ergab:

Tabelle 6.

Nr.	Linker Ventrikel Wanddicke in cm		Linker Ventrikel Faserbreite in μ	
	Basis	Spitze	Basis	Spitze
3	0,55	0,30	9,6	8,6
4	0,60	0,40	10,4	9,5
5	0,70	0,45	11,4	10,6
6	0,80	0,70	13,6	12,2
7	1,00	0,70	15,0	15,1
9	1,30	0,70	16,0	16,0
11	1,35	0,80	16,5	16,7
14	1,40	0,80	16,5	16,3
17	1,50	0,90	17,2	17,0
57	1,55	1,00	16,2	19,0
55	1,60	1,00	16,5	20,2
25	1,70	1,10	17,2	21,6
27	1,70	1,10	17,2	21,9
52	1,70	1,10	17,5	21,6
19	1,80	1,20	18,0	22,0
31	1,80	1,30	17,6	22,4
21	1,90	1,10	18,5	21,5
39	1,90	1,30	18,6	23,1
43	1,90	1,40	19,0	24,0
47	2,00	1,10	20,4	24,8

Die Ergebnisse der Messungen der Faserbreite zeigen an der linken (Abb. 10) und rechten Kammer (Abb. 11) prinzipiell das gleiche Resultat. Bei jugendlichen Herzen sind die Muskelfasern an der Spitze beider Kammern um ein geringes kleiner als an der Herzbasis. Die normalen, ausgewachsenen Herzen weisen keine Unterschiede in der Faserbreite der Muskulatur an Basis und Spitze auf. Bei den hypertrophischen Herzen sind die Muskelfasern an der Herzspitze bis zu 5 μ größer als an der Herzbasis.

Tabelle 7.

Nr.	Rechter Ventrikel Wanddicke in cm		Rechter Ventrikel Faserbreite in μ	
	Basis	Spitze	Basis	Spitze
3	0,30	0,20	9,2	7,0
4	0,30	0,20	9,4	7,4
5	0,30	0,25	9,5	7,5
6	0,35	0,25	9,8	7,2
7	0,40	0,30	12,4	12,3
25	0,40	0,30	11,5	11,5
9	0,50	0,25	12,0	11,8
31	0,50	0,30	12,0	12,2
39	0,50	0,30	11,8	12,0
27	0,60	0,40	13,0	13,2
47	0,60	0,40	14,1	13,8
11	0,65	0,45	12,0	12,2
14	0,65	0,40	12,8	12,5
17	0,65	0,50	11,8	12,2
19	0,70	0,45	14,5	15,5
43	0,70	0,45	14,2	15,3
21	0,80	0,50	15,1	16,2
52	0,90	0,70	16,2	20,0
55	1,00	0,70	16,6	20,5
57	1,10	0,80	18,2	22,8

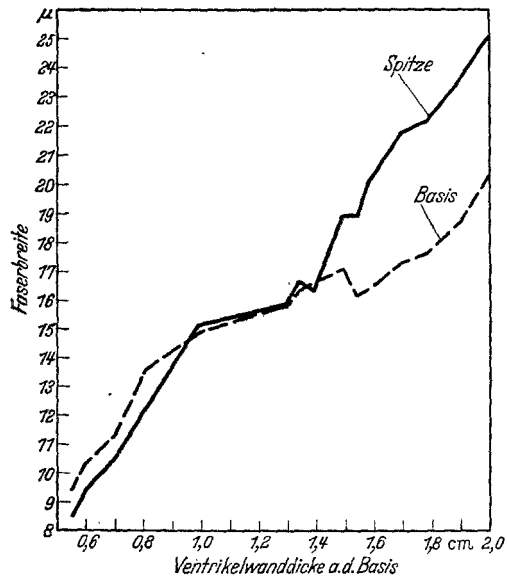


Abb. 10. Die graphische Darstellung zeigt das Verhalten der Herzmuskelfasern an Basis und Spitze von jugendlichen, normalen ausgewachsenen und hypertrophischen Herzen des linken Ventrikels.

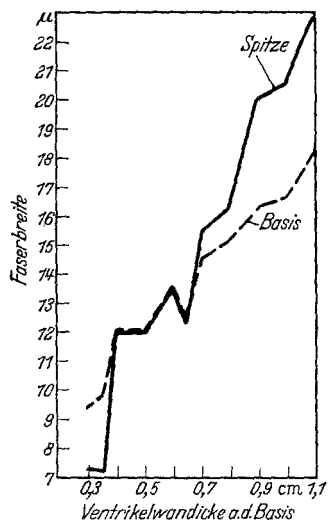


Abb. 11. Die graphisch dargestellten Faserbreiten in μ an Basis und Spitze des rechten Ventrikels.

Die vergleichenden Messungen der Breite der Herzmuskelfasern an der Herzbasis und Herzspitze ergaben:

1. Größere Muskelfasern an der Kammerbasis bei jugendlichen Herzen;
2. Gleiche Faserbreiten an Herzbasis und Herzspitze bei nichthypertrophischen Herzen Erwachsener;
3. größere Muskelfasern an der Herzspitze bei hypertrophischen Herzen.

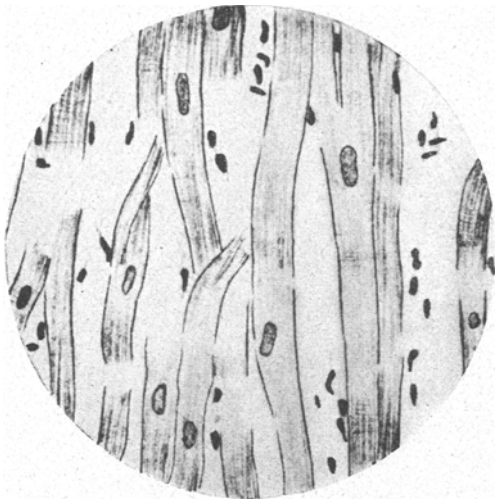


Abb. 12. Basismuskulatur der linken Kammer eines Hypertrophieherzens. Durchschnittliche Faserbreite 18 μ. Vergr. 270 ×.

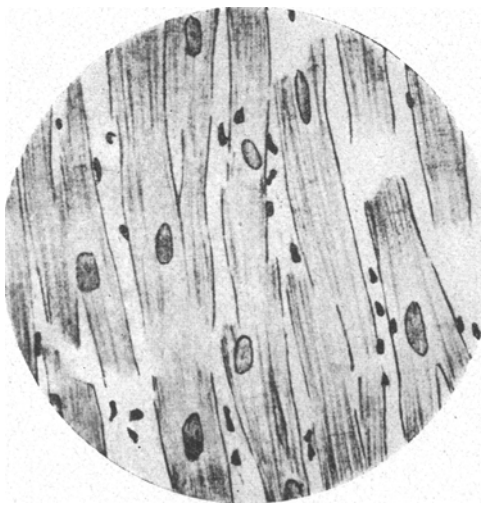


Abb. 13. Spitzenmuskulatur der linken Kammer desselben Herzens. Durchschnittliche Faserbreite 22 μ. Vergr. 270×.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse bestätigen die TANGLschen Untersuchungen, daß „das Wesen der Hypertrophie des Herzens in der Vergrößerung der Muskelfasern besteht". Eine gleichzeitige Vermehrung der einzelnen Zellelemente findet bei der Hypertrophie sicherlich nicht statt. Mitosen fanden sich lediglich bei den jüngsten Herzen. Bei den 4 und 5 Monate alten Herzen ließen sich keine Mitosen mehr nachweisen.

Während des physiologischen Wachstums wachsen die Herzmuskelfasern der linken Kammer zunächst schneller, offenbar auf Grund der stärkeren funktionellen Beanspruchung des linken Ventrikels im extrauterinen Leben.

Bei normalen, ausgewachsenen Herzen zeigt sich ganz ausgesprochen ein Unterschied in der Fasergröße der rechten und linken Kammer.

In Prozenten ausgedrückt sind die Muskelfasern der linken Kammer durchschnittlich um 25% breiter als die der rechten. Da mit Ausnahme der Herzen mit Rechtshypertrophie die Muskelfasern der rechten Kammer in jeder der 60 Untersuchungsreihen in der Breite gegenüber denen der linken Kammer zurückbleiben, ist der Unterschied in der Fasergröße beider Kammern offensichtlich. Dieser anatomische Befund in der Struktur der Herzkammern deckt sich mit den auf Grund elektrophysikalischer und physiologischer Methoden erzielten Ergebnissen, nämlich daß die linke Kammer ein höheres Aktionspotential als die rechte entwickelt (L. WENDT [11]) und die Muskelzellen der linken Kammer 3—4mal mehr Kontraktionsenergie entwickeln (EB. KOCH [20]).

Die zweite Untersuchungsreihe beantwortet die Frage nach einem Unterschied in der Muskelfasergröße zwischen Basis und Spitze einer Kammer dahin, daß bei hypertrophischen Herzen die Muskelfasern an der Herzspitze größer sind als an der Herzbasis.

Die Veränderungen, die die Hypertrophie einer Kammer einerseits morphologisch-histologisch, andererseits elektrophysiologisch auslöst, sind demnach gleichgerichtet: die Muskelfaserbreite und das Aktionspotential der Muskelfasern in den Spitzengebieten der hypertrophischen Kammer nehmen stärker zu als an der Basis. Da aber die Hypertrophie des Muskels ein Maßstab für seine Belastung und die Größe der von ihm entwickelten Kontraktionsenergie ist (Kreislaufsuffizienz und leistungsfähiger Herzmuskel vorausgesetzt), geht hieraus hervor, daß in den Muskelfasern der Spitzenteile der hypertrophischen Kammer eine größere Kontraktionsenergie entwickelt wird als in denen der Basis. Für die Höhe des Aktionspotentials trifft das gleiche zu (L. WENDT [11]). Die vorliegenden Untersuchungen deuten also auf eine direkte Proportionalität zwischen der Größe der Kontraktionskraft und der Höhe des Aktionspotentials, die die Theorie [21] der Muskelkontraktion- und Aktionsstromentstehung von L. WENDT behauptet.

Zusammenfassung.

Vergleichende histologische Messungen über die Herzmuskelfasergröße der rechten und linken Kammer an totenstarren und chloroformstarren Katzenherzen zeigen, daß die Totenstarre auf beide Ventrikel gleich einwirkt.

An 60 Menschenherzen wurde die mittlere Faserbreite an der Basis der rechten und linken Kammer ermittelt, errechnet aus 70 000 mikroskopischen Einzelmessungen. Es ergibt sich, daß die Muskelfasern der linken Kammer durchschnittlich um 25% breiter sind als die der rechten. Bei der Hypertrophie einer Kammer nimmt entsprechend dem Grad der Hypertrophie die Muskelfaserbreite zu. Dies gilt für die Hypertrophie der linken wie der rechten Kammer.

An 20 Menschenherzen wurde einerseits am rechten, andererseits am linken Ventrikel die Faserbreite an der Herzspitze und Herzbasis der gleichen Kammer verglichen. Auf Grund der angestellten histologischen Messungen fanden sich gleiche Faserbreiten an Basis und Spitze der Kammern nichthypertrophischer Herzen, größere Muskelfasern an der Spitze der jeweils hypertrophischen Kammer.

Literatur.

[1] TANGL, F.: Virchows Arch. **116**, 432 (1889). — [2] HASENFELD, A. u. E. ROMBERG: Arch. exper. Path. (D.) **39**, 333 (1891). — [3] GOLDENBERG, B.: Virchows Arch. **103**, 88 (1886). — [4] MÖNCKEBERG, I. G.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 240. — [5] ROMBERG: Krankheiten der Kreislauforgane. In EBSTEIN-SCHWALBES Handbuch, Bd. 1. 1899. — [6] KREHL-MARCHAND: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 2, 2. Abt. 1913. — [7] DEHIO, K.: Dtsch. Arch. klin. Med. **62**, S. 1 (1899). — [8] STADLER, ED.: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 98 (1907). — [9] ALBRECHT, E.: Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Berlin: Springer 1903. — [10] MÖNCKEBERG, I. G.: Erkrankungen des Myokards und des spezifischen Muskelsystems. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, 3. Abtl. 1924. — [11] WENDT, L.: Die physikalische Analyse des EKG vom gesunden und kranken Herzen. Leipzig: Georg Thieme 1946. — Die Muskelzelle, ihre Funktion und ihre Regulationen. Leipzig: Georg Thieme 1946. — [12] ROTHBERGER: Kreislauf. In LÜDKE-SCHLAYERS Lehrbuch der pathologischen Physiologie. Leipzig 1922. — [13] RIBBERT, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Berlin: Springer 1944. — [14] KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1. Berlin: G. Remier 1911. — [15] v. MURALT, A.: Praktische Physiologie. Berlin: Springer 1944. — [16] RÖSSLE, R. u. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin 1932. — [17] DIETLEN: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7. 1926. — [18] WENDT, L.: Arch. Kreisl.forsch. **10**, 154 (1942). — [19] VIERORDT, H.: Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. Jena: Gustav Fischer 1906. — [20] KOCH, EB.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **62**, (1933). — [21] WENDT, L.: Die Muskelzelle, ihre Funktion und ihre Regulationen. Leipzig: Georg Thieme 1946.

Aus dem Pathologischen Institut im Städt. Krankenhaus Berlin-Spandau
(Direktor: Prof. Dr. C. FROBOESE).

Kongenitale Herz- und Darmsyphilis einschließlich Mesenteriallymphknoten.

Von

Prof. Dr. **C. FROBOESE.**

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Dezember 1946.)

I. Darmsyphilis.

Die Angabe EUGEN FRAENKELS (1923), er habe während seiner ganzen langjährigen Tätigkeit nicht mehr als 5 Fälle von Darmsyphilis gesehen, wobei noch zu bemerken ist, daß die angeborenen und erworbenen Fälle darin zusammengefaßt sind, zeugt von der strengen Kritik dieses Forschers und verpflichtet zur Auswertung und literarischen Niederlegung jedes neuen Falles.

Andere Autoren, die ein großes Obduktionsmaterial überblicken, waren nicht glücklicher; „glücklicher" insofern, als es zur einprägsamen Erfassung eines Krankheitsbildes nicht gleichgültig ist, ob man es in übergroßen zeitlichen Abständen, etwa durch je einen ähnlichen Fall in der Jugend und im hohen Alter, oder durch eng aufeinanderfolgende Serien von Fällen, wie die Lungentuberkulose, kennenlernt und durchforscht. So sind die meisten neueren Darsteller der kongentialen Darmsyphilis in Sammelwerken wesentlich auf die zeitlich und örtlich weit verstreut liegenden Beobachtungen anderer angewiesen. Eine zahlenmäßige Erfassung muß weit ins vorige Jahrhundert zurückgreifen. Den errechneten Prozentsätzen haften die hiermit zusammenhängenden Mängel an: heterogenes Material, ungleiche Untersucher, Zweifel an der Diagnose infolge verfeinerter heutiger Ansprüche.

Die Angaben älterer Autoren über die *Beteiligung* des *Darms* an der kongenitalen Syphilis schwanken sehr, nach P. SCHNEIDER zwischen 5 und 14%. SCHNEIDER selbst, der, wie ich es miterlebte, ein sehr großes Material von allen Orten zusammengetragen hatte, unterläßt es in seinem Referat 1928, einen eigenen Beitrag zu dieser Statistik zu liefern, sondern begnügt sich mit der Bemerkung, daß die kongenitale (Magen- und) Darmsyphilis „also nicht ganz so selten" sei, „wie gewöhnlich angenommen wird". SIEGMUND (1929) hält diese Zahlen nach seinen Kölner Erfahrungen für „eher zu hoch als zu niedrig". Er beschränkt sich aufs Referat; eigene Fälle vermag er offenbar nicht anzuführen und abzubilden. ED. KAUFMANN scheint bis 1931 mindestens 3 eigene Fälle mit positivem Spirochätenbefund gesehen zu haben (einer davon wurde von SPIEKERMANN 1925 publiziert).

Seitdem sind nur wenige Fälle hinzugekommen, die meisten, und zwar sieben aus dem *Auslande* *:

Vier Fälle von D. Y. KU (1931), der sie innerhalb eines Jahres in *Shanghai*, drei davon laut Sektionsnummer fast unmittelbar hintereinander, beobachtete, und die keine Mehrlingsgeburten waren. Ob sie der gelben Rasse angehörten, wird nicht mitgeteilt. Nur zwei Fälle hatten einen *positiven* Spirochätenbefund.

* Soweit in Deutschland veröffentlicht oder referiert, also vielleicht ergänzungsbedürftig.

Drei Fälle von D'AUNOY und PEARSON (1938), die frühgeborene *Neger*kinder betrafen und *positiven* Spirochätenbefund hatten.

Aus *Deutschland*, entsprechend dem damaligen starken Rückgang der kongenitalen Syphilis, nur 2 Fälle:

KERNAU (1935). 3 Wochen alte ♀ Frühgeburt. Wa.R. bei Mutter, einem Geschwister und Kind selbst *stark* +. Drei von fünf älteren Geschwistern innerhalb von einigen Wochen gestorben. *Flüssige*, zum Schluß weiche *Stühle*. Makulöses Exanthem, besonders an den Fersen. *Periostitis* tibialis ossificans syphilitica. Milzschwellung. Geschwürige *Dünn*darmveränderung, besonders der *unteren* Abschnitte, durch Soor kompliziert, *Spirochäten* +. Dickdarm nicht erwähnt. Keine syphilitische Erkrankung anderer Organe.

DONATH (1946). Vier Monate ♀. Wa.R. +++. *Pemphigus* syphiliticus mit sekundären Hautabscessen und -phlegmonen. Schwerste, parenchymatöse und ulceröse *Keratitis*. Milzschwellung. „Große gummöse Hautulceration am rechten Oberschenkel". Außer der geschwürigen, an das *Lymphgewebe* (PEYERsche Plaques und Solitärfollikel) gebundenen Dünn- und Dickdarmveränderungen „keine syphilitischen Prozesse an den übrigen inneren Organen (Milz, Leber, Nieren, Herz, Knochenknorpelgrenze, Gehirn)". *Spirochäten* wurden sowohl im Granulationsgewebe als auch vereinzelt in der unveränderten Darmschleimhaut *nachgewiesen*.

Das ist spärlich genug. Während es fraglich ist, ob man die den farbigen Rassen zugehörigen Krankheitsfälle nicht besser für sich betrachtet, sei den beiden deutschen Fällen ein selbst beobachteter dritter angefügt und in erster Linie zu ihnen und den früheren Lehrmeinungen in Beziehung gesetzt:

S.-Nr. 527/43. 3 Monate, ♂. Wa.R. ++++, 55 cm Länge, 3450 g. Dünne *Stühle*. Geringe Kachexie. Starke Anämie. *Abschilferung* an *Hand*flächen und *Fuß*sohlen. Chronisch-indurative und infiltrative hyperplastische *Rhinitis* syphilitica, *Spirochäten* ++, hauptsächlich in Schleimdrüsen. Schwere *Periostitis* ossificans syphilitica beider Oberschenkel; Reste von Osteochondritis. Chronische hyperplastische *Splenitis* infiltrativa, weich, 45 g ($^1/_{80}$ des Körpergewichtes), Spirochäten ∅. Schwere *Myocarditis* infiltrativa *syphilitica* mit Hyperplasia cordis, 45 g (statt etwa 28 g), *Spirochäten* ++. Doppelseitige *Pneumonia* alba, *Spirochäten* ++. *Nephritis* interstitialis syphilitica, *Spirochäten* ++. Leber 160 g, weich, ohne syphilitische Veränderungen, auch Spirochäten ∅. *Nebennieren* unverändert, aber *Spirochäten* in der Rinde ++++. Hirn und Häute o. B. Magenschleimhaut o. B.

Was die *Darm*erkrankung betrifft, so fanden sich flach*ulceröse*, zum Teil nur erosive und hauchartig-schorfige, gerötete *Infiltrationen* in Form plattenförmiger Verdickungen der PEYER*schen Haufen* des *Ileum*, so daß in der Beschreibung ausdrücklich auf das durchaus „*typhus*ähnliche Bild" der ganzen Veränderung hingewiesen wurde. Der übrige Dünndarm war nur katarrhalisch affiziert. Die Dickdarmschleimhaut zeigte einige verstreut liegende, verwaschene rote Flecken von Linsen- bis Fingernagelgröße, von denen es fraglich war, ob sie mit einer Verdickung verbunden waren. Hier störten bereits bedauerliche Fäulnisveränderungen die klare Beurteilung.

Lag somit der Schwerpunkt der Darmaffektion im Ileum und erweckte sie vollkommen den Eindruck einer elektiv an die PEYERschen Haufen gebundenen Erkrankung, so zeigte die *histologische* Untersuchung, daß die Bestätigung dieser topographischen Beziehung außerordentlich erschwert war dadurch, daß das zusammengesetzte, oberflächlich verschorfende und ulcerierende, auch in der Tiefe stippchenförmige Nekrosen aufweisende (im ganzen aber eher sklerosierende als zerfallende, zellreiche) *Granulationsgewebe* den *ganzen* Schleimhaut- und Unterschleimhautbezirk eingenommen und die dort vermutlich vorhanden gewesenen PEYERschen Haufen

offenbar in toto zerstört hatte*. Ich bin also nicht in der Lage, das makroskopisch ohne weiteres einleuchtende Gebundensein an die PEYERschen Haufen histologisch nachzuweisen, möchte es aber dennoch für wahrscheinlich halten, da andernfalls angenommen werden müßte, daß das Trugbild durch eine Erkrankung gleich großer und gleichartiger Schleimhautstellen *zwischen* den PEYERschen Haufen, und zwar in den normalen Abständen derselben und mit der bekannten Zunahme an Zahl und Größe in distaler Richtung, hervorgerufen wurde und die PYERschen Haufen selbst so stark der Atrophie anheimgefallen wären, daß sie nicht mehr gesehen werden könnten, — was wohl weniger Wahrscheinlichkeit für sich hat.

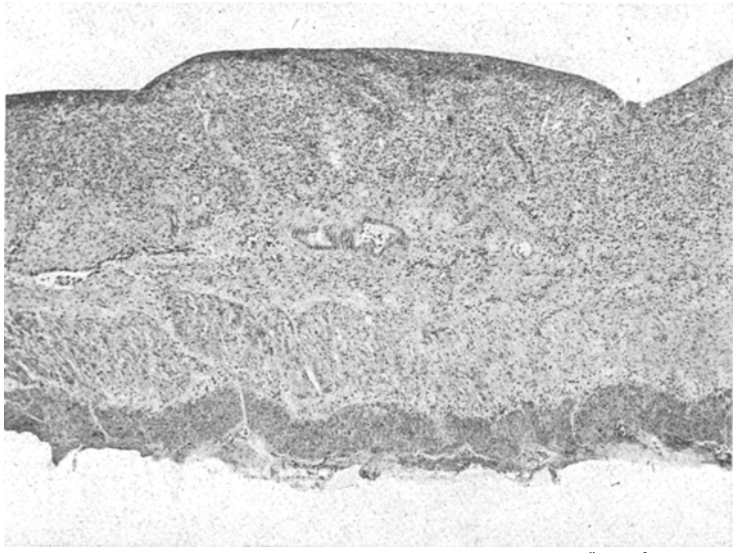


Abb. 1. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂). Kongenitale Darmsyphilis. Ileum. Verschorfend-ulcerierendes, gefäßhaltiges, gemischt-zellig histiocytäres Granulationsgewebe der Mucosa und Submucosa. Geringe Infiltrate in Muscularis und Submucosa. Häm.-Eos.-Färbung; etwa 60fache Vergr. Es empfiehlt sich, alle Abbildungen auch mit der Lupe zu betrachten.

Während ich so mit der Publikation des Falles zögerte und — naturgemäß vergeblich — auf etwas ähnliches mir Begegnendes wartete, kam der zuletzt und erst vor kurzem mitgeteilte Fall von DONATH zu Hilfe. DONATH stellte ihn direkt als eine „eigenartige, in den PEYERschen Plaques und Solitärfollikeln lokalisierte Form der angeborenen Darmsyphilis" heraus und konnte noch von unversehrter Schleimhaut überzogene PEYERsche Haufen wie auch solche, bei denen noch ein schmaler, peripherischer Wall von der Geschwürsbildung übriggelassen war, erkennen. Auf der anderen Seite bestätigte er mir, daß das lymphatische Gewebe der befallenen PEYERschen Haufen „vielfach ganz ersetzt" sein kann durch das Granulationsgewebe, so daß ich keine Bedenken mehr trage, meinen Fall mit dem seinigen, dem er außerordentlich ähnlich ist, zu parallelisieren. Hierdurch wird zugleich die von DONATH erteilte (positive) Antwort auf eine in dem neueren Schrifttum noch offen gebliebene und eher etwas skeptisch beurteilte Frage, die des Befalls der

* Das lymphatische Gewebe hat bei der kongenitalen Syphilis, wie es scheint, überhaupt etwas die Neigung, der Atrophie anheimzufallen, auf keinen Fall hyperplastisch zu reagieren, vgl. auch später unter II. Lymphknoten.

PEYERschen Haufen überhaupt, doppelt unterstrichen. Während sehr lange zurückliegende Publikationen (FOERSTER 1863, MRACEK 1883 und auch KUNDRAT, zitiert nach SIEGMUND ohne Literaturangabe) auf diese besondere Form der kongenitalen Darmsyphilis hingewiesen haben — nach FOERSTER seien die PEYERschen Haufen sogar der Hauptsitz (!) der Erkrankung —, haben spätere Untersucher solche Fälle anscheinend nicht mehr zu Gesicht bekommen, weshalb ihre Existenz den letzten Referenten als fraglich erscheinen mußte, um so mehr, als andere spätere das Freibleiben der lymphatischen Anhäufungen in ihren ebenfalls nur spärlichen Fällen wiederum besonders betonten. KU und KERNAU sahen *auch* keine deutliche Beziehung zum lymphatischen Gewebe. D'AUNOY und PEARSON konnte ich im Original nicht einsehen. Das kurze Referat spricht nur von „gelblichen, bandartigen Schleimhautplaques des Dünndarms, meist des *Ileums*".

Es ist also durch die neueren Feststellungen augenscheinlich gemacht, daß die kongenitale Darmsyphilis an *allen* Stellen des Dünndarms (und Dickdarms) in Form rundlicher und bandartiger, teils quer, teils längs gestellter, auch „ring"- und „gürtel"förmiger, ulceröser Schleimhautplatten (Infiltrate) auftreten, hierbei das angehäufte Lymphgewebe umgehen, aber auch elektiv befallen kann, so daß ein typhusartiges Bild entstehen kann. (Ein während der jetzigen Typhusepidemie gesehener Säuglingstyphus hat diesen Vergleich makroskopisch — und beinahe auch mikroskopisch, das liegt an der Reaktionsweise des Säuglings und an der Sekundärinfektion der Geschwüre — ausgehalten.)

Es kommen auch — selten — diffus stenosierende Verdickungen größerer Darmabschnitte, sowie — nicht so selten — Perforation von Geschwüren vor. In einigen Fällen war der obere Dünndarm, sogar das *Duodenum* (neuerdings von KU beobachtet) bevorzugt (wie es ja auch eine kongenitale Magensyphilis gibt).

Der *Dickdarm* ist nach der älteren Literatur selten beteiligt. Das haben auch die neuen Fälle bestätigt. Von den 4 KUschen Fällen war er nur in einem, und zwar der Mastdarm, in leichtester Form und nur mikroskopisch beteiligt. Er zeigte Verdickung der Schleimhaut an einzelnen Stellen durch zelliges Granulationsgewebe. Die Einzellymphknötchen waren zentral nekrotisch und mit Kerntrümmern durchsetzt. Bei KERNAU war der Dickdarm anscheinend unbeteiligt, da er nicht erwähnt wird, bei DONATH wieder insofern befallen, als hier die Solitärfollikel die lokalisatorische Grundlage bildeten. In meinem Fall hat sich auch mikroskopisch kein klares Bild gewinnen lassen, da die Schleimhaut zur guten Hälfte abgedaut war. Die Unterschleimhaut war stellenweise zellreich und auf Granulationsgewebe verdächtig. Auch wurde die Schleimhautseite bei der Fixation versehentlich gedrückt. Ich möchte den Dickdarm außer Betracht lassen. Er scheint im Bereich der roten Flecke leicht verändert gewesen zu sein.

Als eine Form relativer Ausheilung oder eines Endzustandes des granulierenden Prozesses, vielleicht aber auch eine Reaktionsform für sich — wofür der zweite spirochätenhaltige Fall einer 13 Stunden alten Frühgeburt von KU spricht — muß eine „ziemlich *gleichmäßige* Verdickung der ganzen Dünndarmwand durch vorwiegende Wucherung des *Bindegewebes* in Schleimhaut und Unterschleimhaut unter starkem Zurücktreten lymphzelliger und leukocytärer Ansammlungen" (KU) angesehen werden, die auch abschnittweise bei den plattenförmig granulierenden Formen in der Nachbarschaft der Herde beobachtet wird. SCHNEIDER erwähnt dies schon. Mein Fall zeigt dies auch. In KUs zweitem Fall war dies die einzige Veränderung, wenn man von der wahrscheinlich durch sie bedingten Schleimhautatrophie absieht. Daß sie spezifisch ist, beweist vielleicht die reichliche Anwesenheit von Spirochäten, z. B. in KUs Fall.

Was das *syphilitische Granulationsgewebe* meines Falles betrifft, so entspricht es nach Ausdehnung und Beschaffenheit durchaus den Beschreibungen der älteren

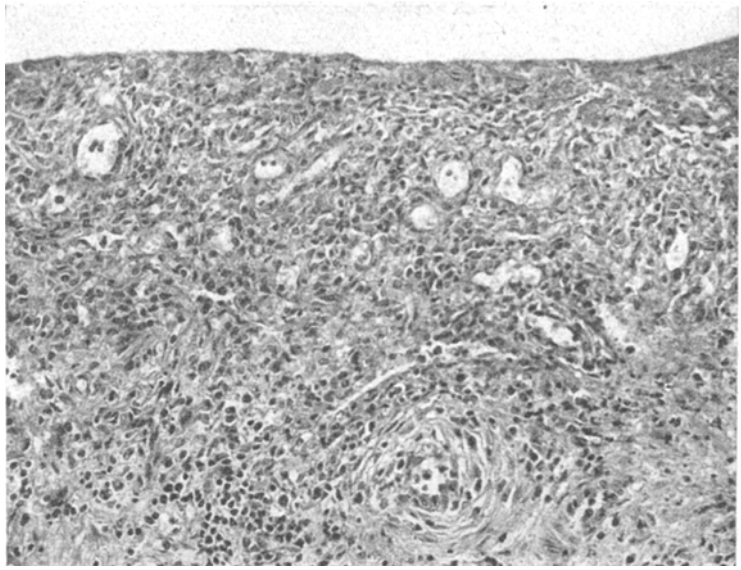


Abb. 2. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Kongenitale Darmsyphilis. Ileum. Leicht verschorfend-ulcerierendes, zellreiches (histiocytäres), gefäßhaltiges Granulationsgewebe der Mucosa und Submucosa. Perivasculitis tief liegender Submucosagefäße. Häm.-Eos.-Färbung; etwa 200fache Vergr. Mit Lupe betrachten!

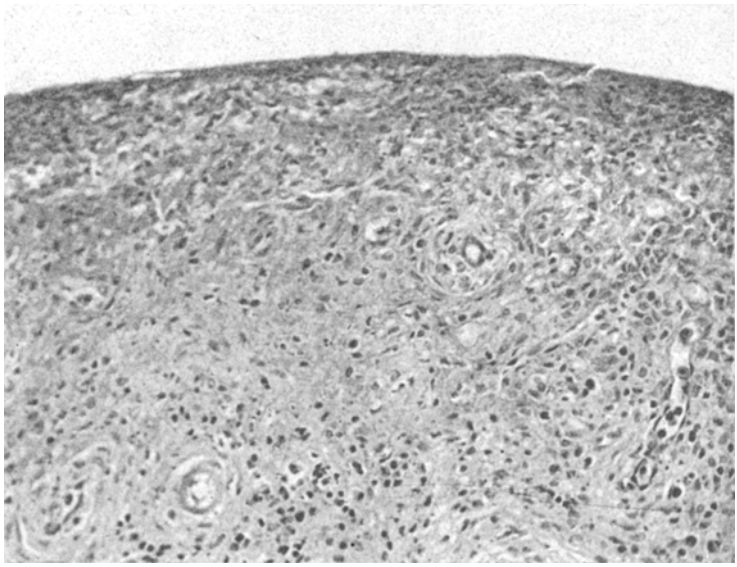


Abb. 3. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Kongenitale Darmsyphilis. Ileum. Verschorfend-ulcerierendes histiocytäres Granulationsgewebe der Muscularis und Submucosa. Kleine Nekrosen und Karyorhesis in der Mitte und links, Bindegewebsproduktion (Sklerose) rechts. Häm.-Eos.-Färbung; etwa 230fache Vergr.

Autoren, der Referenten und den Fällen von KERNAU und DONATH*. Es nimmt die ganze Mucosa und Submucosa ein, macht sie durch Zerstörung der Detailstruktur unkenntlich und dringt auch mit Ausläufern, die allerdings mehr einfache chronisch-entzündliche Zellinfiltrate sind, in das Interstitium der Muskelschicht und bis in die Subserosa vor. Es ist zellreich, und zwar fibroblastisch, histiocytär-epitheloidzellig, lymphocytär, leukocytär, plasmocellulär gemischt, Fäserchen bildend und gefäßhaltig, wobei chronische (celluläre und fibroplastische) Perivasculitis und besonders große intimale Endothelzellen (nicht nur „Schwellung", sondern auch große Kerne!) der häufig zusammengepreßt erscheinenden Blut- und Lymphgefäßchen, an denen eine reichliche Sprossung und Neubildung im Grunde der Submucosa zu bemerken ist, auffallen. Einige submuköse Gefäße sind auch erweitert und zeigen Wandeinbrüche durch nekrotisierendes Zellmaterial. Da dasselbe in den Sinus der Gekröselymphknoten wiedergefunden wird, mögen es Chylusgefäße sein. Außer der oberflächlichen schorfigen Nekrose nebst kleinen Blutaustritten und etwas Fibrin finden sich auch winzige Zell- und Gewebsnekrosen, viel Karyorhexis in der Tiefe. Von dem Übergang in bindegewebige Sklerose, die den Zellreichtum ablöst, wurde schon gesprochen. Keine Abscesse, keine knötchenartige Formationen, keine „Gummibildungen", welche Bezeichnung wir überhaupt angesichts der „sekundär"-syphilitischen, septischen Durchseuchung und der massenhaft spirochätenhaltigen Prozesse, die mehr an Papeln und breite Kondylome erinnern, lieber vermeiden. Keine eosinophilen Zellen außer ganz vereinzelten Exemplaren. Keine Riesenzellen. In den zur Muscularis und Subserosa vordringenden Zellinfiltrationen viele auf der Wanderung befindliche Leukocyten. Großer *Spirochäten*reichtum fast allenthalben, im spezifischen Granulationsgewebe in Form von massigen Lagern, die bereits mit starken Trockensystemen zu sehen sind. Weniger zahlreich sind sie in den mehr sklerotischen, zellarmen Submucosagebieten der Nachbarschaft der „Plaques", äußerst spärlich in den Muscularisinfiltraten, die mehr durch Sekundärinfektion vom Geschwürsboden aus veranlaßt sein können.

Wir stellen also fest, daß die Erscheinungsform der kongenitalen Darmsyphilis sehr *mannigfaltig* ist, daß ein Ausschließungsverhältnis nach der einen oder anderen Richtung, besonders in bezug auf die PEYERschen Haufen, *nicht* existiert und daß das Richtige, wie so oft, bereits KAUFMANN in seiner knappen summierenden Form 1931 getroffen hat, indem er einfach sagt: „Die Gummen können *in* den PEYERschen Haufen oder *außerhalb* derselben liegen." Das sollte durch die vorliegende Mitteilung nochmals bestätigt werden. Ferner fehlte es an brauchbaren Abbildungen des syphilitischen Granulationsgewebes bei Darmsyphilis.

II. Mesenteriallymphknoten.

Die Frage der regionären Lymphknotenbeteiligung bei kongenitalen syphilitischen Prozessen, hier der *mesenterialen*, kann der Vollständigkeit wegen nicht übergangen werden. Sie gilt als unergiebig, die beobachteten Veränderungen wurden meistens als uncharakteristisch und unspezifisch angesehen, was für einen großen Teil der Fälle wohl zutrifft.

SIEGMUND (1929) und KERNAU (1935) erwähnen sie gar nicht, D'AUNOY und PEARSON (1939) offenbar auch nicht. KU (1931) nimmt in einem seiner 4 Fälle eine Atrophie an, im übrigen seien sie etwa „linsengroß und etwas gerötet" gewesen, über eine histologische Untersuchung ist nichts bemerkt. In DONATHS Fall (1946) waren sie etwas vergrößert, hyperämisch und zeigten histologisch „nur etwas

* Daß die Arbeit von D'AUNOY und PEARSON nicht erhältlich ist, ist hier besonders bedauerlich, da sie nach dem Referat hauptsächlich der Histologie gewidmet ist.

Schwellung und Wucherung der Sinusendothelien" (sowie viele eosinophile Leukocyten, die DONATH, ebenso wie diejenigen in Milz und Leber, als Folge der Sulfonamidtherapie deutet).

Hiernach scheint in Vergessenheit geraten zu sein, daß auch durchaus *syphilitische* Veränderungen in den regionären Lymphknoten bei kongenitaler Darmsyphilis früher beobachtet und insbesondere von SCHNEIDER (1929) ziemlich genau beschrieben wurden. Auch STERNBERG (1926) und KAUFMANN (1931) berichten, daß ältere Autoren (BARTEL und STEIN, THOMSEN, KURZ) übereinstimmend starke *Endothelproliferation* und -desquamation sowie -verfettung in den *erweiterten* Sinus

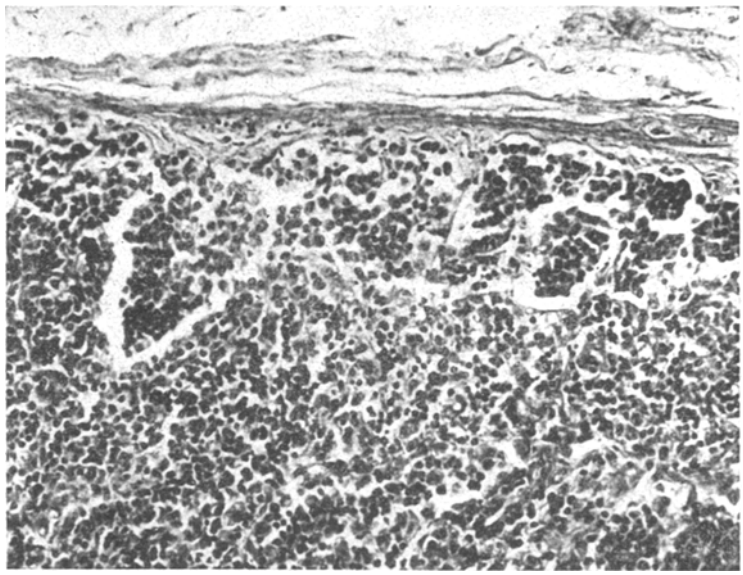


Abb. 4. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Lymphadenitis syphilitica mesenterialis bei kongenitaler Darmsyphilis. Starke Sinuszellwucherung. Erweiterung der Sinus. Häm.-Eos.-Färbung; etwa 200fache Vergr.

unter Zurücktreten des lymphatischen Gewebes und mit Phagocytose von Lymphocyten, ferner auch geringe Bindegewebssklerose, leichtes Ödem und Zellreichtum der Kapsel *(Periadenitis)* sowie kleine, an „Miliarsyphilome" erinnernde *Nekrosen*, zum Teil mit *Spirochäten* (KURZ) in den Zellhaufen der Sinus, umgeben von Lymphocyten und Leukocyten oder auch Epitheloid- und Spindelzellen, gefunden hätten. SCHNEIDER sah selbst bei einer nicht macerierten Totgeburt mit schwerer Darmsyphilis ein *großes* verbackenes *Konglomerat* „schwerst veränderter Mesenterialdrüsen mit ganz ausgedehnten *Nekrosen* und *miliaren Syphilomen* am Rande", die reichlich Spirochäten, zum Teil mit sichtlicher Phagocytose, enthielten; zum Teil fanden sich ganze Spirochätennester.

Die leicht geschwollenen mesenterialen Lymphknoten meines Falles zeigen ebenfalls eine beträchtliche *Erweiterung* und pralle *Ausfüllung*, hauptsächlich der subkapsulären *Sinus*, zum Teil mit gewucherten, mittelgroßen chromatinreichen Zellen, zum Teil mit nekrobiotisch verändertem Zellmaterial, welches einerseits aus den gewucherten Sinuszellen hervorzugehen scheint, andererseits aber demjenigen entspricht, welches in Form kleinerer Zellgruppennekrosen unter dem Darmschorf und

auch im übrigen syphilitischen Darmgranulationsgewebe im Zusammenhang mit seinen Einbrüchen in erweiterte submuköse Lymph- bzw. Chylusräume (s. oben) gesehen wurde. Hier ist sowohl eine örtliche, analoge Zellwucherung als auch eine chylogene Verschleppung anzunehmen. Die Markstränge sind reich an lymphocytären Reizformen, vielleicht auch in leichter myeloischer Umwandlung begriffen. Das eigentliche *lymphatische* Gewebe ist *reduziert*. Man sieht keine sich gut abzeichnenden Lymphknötchen, keine „Reaktionszentren". Die Randsinus, ihre Wände und Inhalt, sind *spirochäten*haltig. Auch aus diesem Grunde möchte ich annehmen, daß die Mikroben hier eine lokale Wirkung ausgeübt haben, wenn auch vielleicht erst nach der Resorption des infizierten Zelldetritus.

III. Herzsyphilis.

Nicht so selten wie die kongenitale Darmsyphilis, aber dennoch selten genug, ist die kongenitale *Herz*syphilis. SCHNEIDER zählt auch dieses Organ, wie den Darm, zu den Organen „zweiter Wahl". Man muß mit 5% Beteiligung rechnen. Gleichwohl ist die interstitielle infiltrative und produktiv-fibröse Myocarditis syphilitica congenita ein fester Bestand unseres Wissens und dokumentiert sich sowohl in Form zahlreicher circumscripter kleinerer, diffus verstreut liegender, als auch einzelner größerer kompakter Herde, durch die der Herzmuskel makroskopisch gefleckt erscheint, bei reichlicher Anwesenheit von Spirochäten (s. MRACEK, ADLER, SIMMONDS und SCHNEIDER). Unter Umständen kann auch nur ein einziger größerer Herd vorhanden sein. Ihn deswegen als „Gummi" zu bezeichnen und von einer dritten, „gummösen Form" der kongenitalen Herzsyphilis zu sprechen, ist nicht gerechtfertigt. Es bedeutet schon eine, meiner Meinung nach unnötige Klassifizierung, die infiltrative (akute) und produktiv-fibröse (chronische) Myokarditis als besondere Formen zu trennen, da die letztere nur ein späteres Stadium der ersteren darstellen dürfte, nachdem schon ADLER 1898 die Umwandlung der Infiltrate in kleine Schwielen auch bei dieser Entzündung genauer studiert hat. Degenerationen, fettige, atrophisierende und nekrotisierende Veränderungen der Muskelfasern gehen nebenher (ASCHOFF spricht von Riesenzellbildungen „myoblastischen" Ursprungs). Sie sind aber nicht das Wesentliche, sondern die Folge der sich interstitiell ausbreitenden Entzündungsherde. Diese entwickeln sich vom Epikard, besonders den Adventitien seiner Gefäße aus und können sich, wenn sie größer sind, einerseits nach außen epikardial vorbuckeln, andererseits auch das Endokard erreichen und, meist fibroplastisch, in Mitleidenschaft ziehen (DRESSLER). Epikardiale und myokardiale Gefäßwände werden oft ödematös und adventitiell verdickt angegeben. Perivasculitis infiltrativa und Endovasculitis productiva, untermischt mit akuten Entzündungszellen, aber ohne Thromben, sind häufig; stärkere Endarteriitis sah DRESSLER. Nekrosen der Infiltrationsherde dagegen scheinen — hier im Herzen — selten zu sein. BUSCHKE und FISCHER sahen dergleichen. Offenbar handelte es sich, wie SCHNEIDER meint, um Miliarsyphilome. Spirochäten wurden überall, besonders um die Gefäße herum, und zwar in reichlichster Menge, gefunden.

Zwei neuere Fälle (2 Monate ♂ und 8 Tage ♀) wurden nach langer Pause von v. TÖRNE 1937 publiziert. Der erste zeigt die Veränderung spritzerförmig diffus in der linken Kammer, der andere herdförmig, und zwar in der Form *eines* Herdes von 18:11 mm Größe in der linken Kammer. Die histologischen Befunde stimmen unter sich und mit dem oben wiedergegebenen Ergebnis der früheren Beobachter überein. Zwei gute Abbildungen der Herzvergrößerung, auf der man sogar die glasigfleckige Parenchymveränderung gut erkennt, und der histologischen Veränderung („herdförmige perivasculäre Myokarditis" und Endovasculitis) sind eine wertvolle Bereicherung.

Was das Herz meines Falles — es ist der gleiche wie der oben geschilderte — betrifft, so verdient er insofern eine besondere Besprechung, als von ihm neben der

hochgradigen Myokarditis, wie es scheint erstmalig, auch über erhebliche syphilitisch-granulierende Veränderungen des *Endokards* in Knötchenform, eine zellige „*Endocarditis granularis*" *syphilitica*, die der Myokarditis nebengeordnet ist, zu berichten ist.

SCHNEIDER, der ein sehr sorgfältiger Referent ist, weiß von einer solchen Endokarditis nichts, von einer anderen kaum etwas zu berichten, sondern sagt nur, daß „primäre Endokarditis, insbesondere der Klappen, durch Spirochätenwirkung *unbekannt*" ist. Daß größere interstitielle Myokarditisherde die ganze Muskelwand durchsetzen, das Endokard erreichen und, meist fibrös, in Mitleidenschaft ziehen können, wurde schon erwähnt. Aber auch das ist nicht die Regel. Auch v. TÖRNE betont für seine beiden Fälle, daß von einer Beteiligung des Endokards nichts zu sehen war.

Das Herz unseres dreimonatigen Kindes wog 45 g, statt etwa 28 g, war also beträchtlich *vergrößert*, sonst nach Form und Relation etwa regelrecht. Auch die

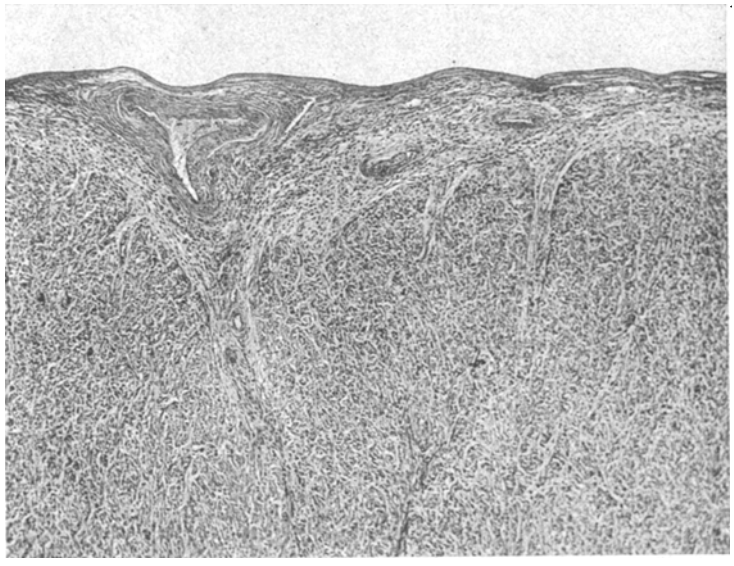


Abb. 5. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Kongenitale Herzsyphilis. Linker Ventrikel. Starke retrahierende, fibroplastische und infiltrative, viscerale Perikarditis (Epikarditis), „Granularatrophie", Septenausstrahlung ins Myokard. Häm.-Eos.-Färbung; etwa 70fache Vergr.

rechte Kammer erschien verstärkt. Das *Epikard* war grauweiß *verdickt*, nicht ganz glatt, sondern an vielen Stellen im Sinne einer arteriolosklerotischen Nierenrinde feinst gekörnt bzw. pockennarbig eingezogen, besonders am rechten Ventrikel. Das *Myokard* war auffallend hell, glasig graugelb, fleckig, strukturell völlig verwaschen, ohne Neigung zur Auffaserung. Herzgefäße sowie Klappen und Sehnenfädenapparat o. B.

Das parietale *Endokard* beider Kammern, besonders der rechten, zeigte teils wechselnde ödematöse (?) Beschaffenheit, Verdickung, Quellung, teils, besonders an den Trabekeln und in den Furchen zwischen ihnen, zarteste Körnchen-„Aussaat", wie wenn sich Tautröpfchen oder feinste glasig-hellgraue submiliare Tuberkel auf ihm angesiedelt hätten. Das Bild ist mit der Ependymitis granularis am meisten vergleichbar.

Histologisch erweisen sich *beide* Kammern als stark befallen, die *rechte* jedoch sowohl durch ältere, fibröse als auch frischere, zellig-granulierende Prozesse in allen Teilen bei weitem am *stärksten*, was auch eine Besonderheit dieses Falles darstellt. Hier nimmt die chronisch-interstitielle myokardiale Entzündung, besonders die Fibrose, neben einer grobfächrigen Aufspaltung vorwiegend in den äußeren epikardialen und mittleren Wandabschnitten, direkt den Charakter einer „*monocellulären Cirrhose*" (analog der schweren Form der Feuerstein-Leber) an, und

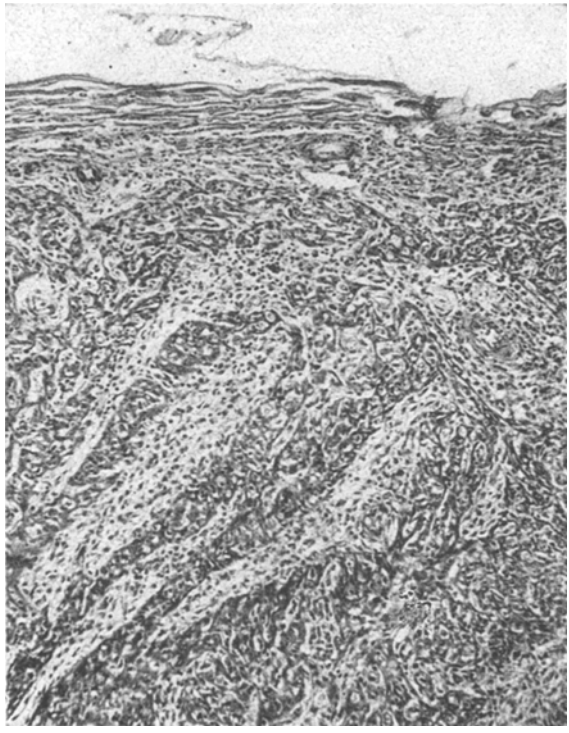


Abb. 6. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Kongenitale Herzsyphilis. Rechter Ventrikel: Großfächerige interstitielle, produktiv-fibroplastische und infiltrative Myokarditis nahe dem Epikard. Häm.-Eos.-Färbung; etwa 60fache Vergr.

zwar hauptsächlich in den subendokardialen Lagen. Im übrigen finden sich fast alle sonst bei der syphilitischen Myokarditis und Perikarditis beschriebenen Veränderungen, also die größeren zellig-infiltrativen Herde, die Schwielen mit ihrer septenförmigen Verankerung im Epikard (s. Abb. 5 u. 6), die starke Perivasculitis; dagegen keine Nekrosen oder Zerfallsherde, auch keine „Miliarsyphilome". Der Fall ist, was das Epi- und Myokard betrifft, überwiegend durch chronische und meist bereits fibroplastische Entzündungsprodukte gekennzeichnet. In diesem Zusammenhang ist die durch Bindegewebsschrumpfung hervorgerufene, körnige Oberflächenbeschaffenheit der Herzaußenhaut, die die Anwendung der Bezeichnung „Granularatrophie" nahelegt, eine dritte Besonderheit, von der in der Vergangenheit noch nicht die Rede war. Muskelzellwucherungen, Regenerate, Hypertrophien, Riesenzellen und dergleichen wurden nicht gesehen.

Während der sklerosierende (ältere) Prozeß der weitgehendsten interstitiellen, fibroplastischen Aufsplitterung (monocellulären „Cirrhose") häufig bis unmittelbar an das Endokard heranreicht, zeigt dieses nun selbst — teils durch einige neue Bindegewebslagen getrennt, teils fast unmittelbar angrenzend und durch die Elastica getrennt — die *frischen,* rein *zelligen,* knötchenförmigen *Granulome.* Sie bestehen überwiegend aus *histiocytären* Elementen, d. h. mittelgroßen bis großen polymorph- und kugelkernigen, auch epitheloiden, mit eosinfärbbarem Plasmaleib ausgestatteten Zellen verschiedenen Chromatingehaltes, ferner einigen Leukocyten und Lymphocyten. Lymphocytäre Zellen finden sich hauptsächlich auf der Kuppe der abgestumpften, kegelförmigen Knötchenspitze. Thrombotische Auflagerungen

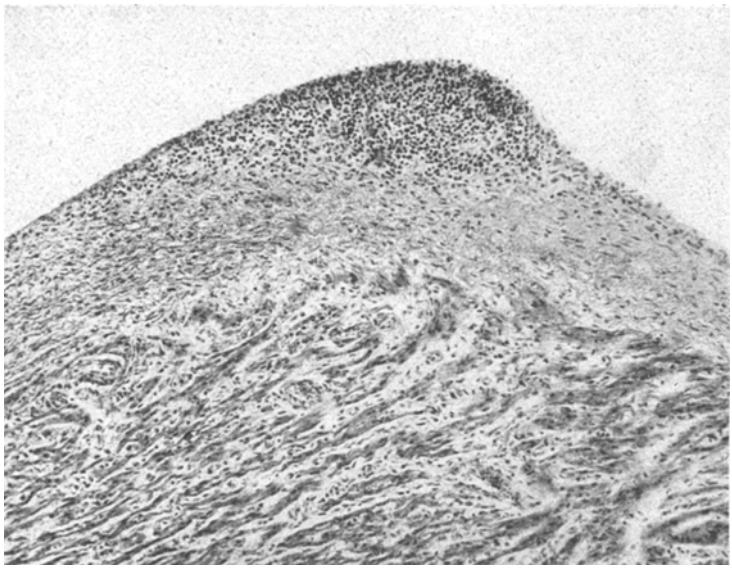


Abb. 7. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Kongenitale Herzsyphilis. Rechter Ventrikel: Frisches endokardiales Zellknötchen auf chronisch verdicktem, gefäßreichem, parietalem Endokard eines durch Myocarditis productiva cirrhotisierten Trabekels, „Endocarditis granularis". Häm.-Eos.-Färbung; etwa 110fache Vergr.

fehlen. Zwischen den Granulomzellen entwickeln sich ein feines Fasernetz, das bereits schwach van Gieson-positiv ist, und einige Blutgefäße (s. Abb. 7 u. 8). Man findet einzelne und zusammengeballte Spirochätentrümmer. — Neben diesen knötchenförmigen Granulomen zeigt das Endokard hier und da auch eine mehr *diffuse,* frische zellige Infiltration von mittlerer Mächtigkeit.

Anhang.

Nachdem ich die kongenitale Herzsyphilis jetzt aus eigener Anschauung kennengelernt und erfahren habe, wie stark auch der rechte Ventrikel, was bei anderen Myokarditiden ungewöhnlich ist, dabei betroffen sein kann, möchte ich ergänzend auf eine 1932 von mir in diesem Archiv 284, 361 unter dem Titel „Fibrosis myocardii congenita (angeborenes Schwielenherz) oder Säuglingsmyokarditis" veröffentlichten Fall kurz zurückkommen. Er betraf einen 6 Monate alten, weiblichen Säugling, der seit Geburt kurzatmig war und dessen rechte Herzkammer *allein* eine sehr

starke Hypertrophie und disseminierte kleinherdige Fibrose als abgelaufenen myokarditischen Prozeß darbot, mit dem ich ätiologisch damals nichts anzufangen wußte. Da weder anatomisch noch anamnestisch irgend etwas für Syphilis sprechendes nachzuweisen war, habe ich diese Erkrankung nicht in Betracht gezogen, glaube aber jetzt, daß man sie auf Grund des histologischen Bildes (vgl. die nach einem MALLORY-Schnitt gemachte Farbaufnahme der damaligen Veröffentlichung) durch-

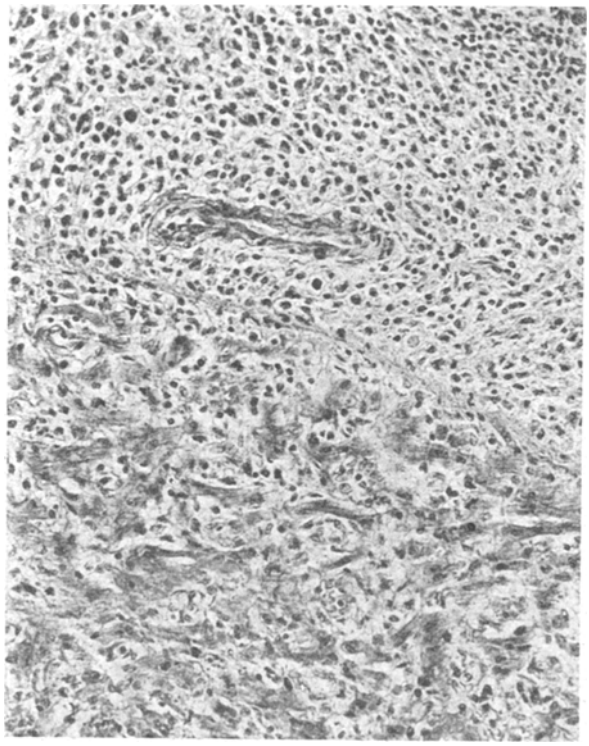


Abb. 8. (S.-Nr. 527/43, 3 Monate, ♂.) Kongenitale Herzsyphilis. Rechter Ventrikel: Grenze von endokardialem (gefäßhaltigem, histiocytärem) Granulom („Endocarditis granularis") und „monocellulärer Myokardcirrhose". Häm.-Eos.-Färbung; 200fache Vergr.

aus, vielleicht zu allererst, hätte berücksichtigen müssen, ganz besonders auch deshalb, weil die Herzsymptome bis in die Zeit der Geburt zurückreichen. Will man also nicht eine myokardiale Gewebsmißbildung (Hamartie) annehmen, so bleibt beinahe keine andere bekannte Erkrankung übrig, die dieses Bild um diese Zeit erzeugen könnte. Eine ausgeheilte Syphilis muß es aber erzeugen.

Ergebnis.

Kongenitale Herz- und Darmsyphilis sind sehr selten. Jeder neue Fall bedarf einer ins einzelne gehenden Auswertung und Darlegung. Bei einem 3 Monate

alten, männlichen Säugling waren beide Erkrankungen, neben anderen Organerkrankungen, in hohem Grade vorhanden. Ihre syphilitische Natur ist sicher.

*Darm*syphilis tritt in lokalisatorisch wechselnder Form am ganzen Darm, am wenigsten am Dickdarm, auf. In einigen Fällen bevorzugte sie oder befiel ausschließlich die lymphatischen Schleimhauteinlagerungen, PEYERschen Haufen und Solitärfollikel, was nach der neueren Literatur nicht mehr zweifelhaft sein kann, aber nicht die Regel, sondern eher die Ausnahme ist. Es kann dabei sogar ein äußeres typhusähnliches Bild entstehen. Auch qualitativ finden sich Verschiedenheiten, die jedoch mehr durch die wechselnde Akuizität und Chronizität, sowie Intensität des Prozesses, der mehr cellulär-infiltrativ, nekrobiotisch-degenerativ, fibroplastisch sein kann, bedingt sind. Das Maßgebliche ist die Entwicklung eines die Schleimhaut und Unterschleimhaut bis zur Unkenntlichkeit ersetzenden und in die Interstitien des Myokards und bis zur Subserosa auslaufenden, gefäßführenden und spirochätenhaltigen Granulationsgewebes, das oberflächlich erodiert oder ulceriert und leicht verschorft. Die kleinen Gefäße sind zum Teil neu gebildete Blut- und Lymph- (Chylus-) Gefäße. Soweit Nekrotisierungen stattfinden, können kleine Einbrüche in Gefäßwände und die durch Abschnürung erweiterten Lichtungen erfolgen.

Die regionären *Mesenteriallymphknoten* können durch Resorptionsleistung sowohl unspezifische als auch spezifische Veränderungen im Sinne von Sinuszellwucherungen und Nekrobiosen, ferner Atrophie des Lymphgewebes sowie Periadenitis dabei aufweisen.

*Herz*syphilis kann ebenfalls in etwas wechselnder Bildform, als mehr zelliginfiltrative oder mehr fibroplastische, diffuse oder mehr herdförmige, interstitielle Entzündung in Erscheinung treten und beide Kammern, unter Umständen die rechte sogar stärker, befallen. Qualitativ verschiedene „Formen" zu unterscheiden, ist nicht zwingend. Die Entzündung ergreift stets stark auch das viscerale Perikard, zuweilen, und zwar leichter, auch das parietale Endokard, allerdings nur in Form einer fortgeleiteten bindegewebigen Verdickung. Durch wechselnde grobe, feine und feinste fibroplastische Endaufspaltung des Myokards kommt es zu einer mehr grobfächrigen, mäßig feinen oder auch äußerst feinen, „monocellulären" Cirrhotisierung. Die mittelgrobe kann eine Art Granularatrophie der epikardialen Oberfläche erzeugen.

Anscheinend erstmalig beobachtet wurde eine, dem schon länger währenden fibroplastischen Prozeß aufgepfropfte, *frische* knötchenförmige *Endocarditis granularis* syphilitica, die dem mitgeteilten Falle, neben anderen erörterten Eigenschaften, sein besonderes Gepräge gibt.

Literatur.

Darm:

D'AUNOY, R. and B. PEARSON: Arch. Path. (Am.) **27**, 239 (1939), Original nicht erhältlich. Ref. Zbl. Path. **73**, 345 (1939). — DONATH, R.: Dtsch. Gesdh.wes. **1946**, 437. — FOERSTER: Würzburg. med. Z. **1863**, H. 1. — FRAENKEL, E.: Ärztl. Verein Hambg. **1923**. Ref. Münch. med. Wschr. **1923**. — KAUFMANN, ED.: Spezielle pathologische Anatomie. 9. u. 10. Aufl., Bd. 1, S. 744 (1931). — KERNAU, TH.: Zbl. Path. **64**, 5 (1935). — KU, D. Y.: Virchows Arch. **280**, 179 (1931). — KUNDRAT: Zit. nach SIEGMUND, keine Literaturangabe dort. — MRACEK: Vjschr. Derm. u. Syph. **1883**, 2. — SCHNEIDER, P.: Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 219. — SIEGMUND: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. IV/3, S. 390. 1929. — SPIEKERMANN: Diss. Göttingen **1925**. Zit. nach KAUFMANN.

Lymphknoten,
soweit nicht unter *Darm* aufgeführt.

Bartel u. Stein: Wien. klin.Wschr. **1908 I**, 20. — Kaufmann, Ed.: Spezielle pathologische Anatomie. 9. u. 10. Aufl., Bd. 1, S. 244. 1931. — Kurz: Schweiz. med. Wschr. **1924 II**, 776. — Schneider, P.: Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 210. — Sternberg, C.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I/1, S. 304. 1926. — Thomsen: Beitr. path. Anat. **38**, 524 (1905).

Herz,
soweit nicht unter *Darm* und *Lymphknoten* angeführt.

Adler: N. Y. med. J. **1898**, Okt. 22. — Aschoff: Pathologische Anatomie, 8. Aufl., Bd. 2, S. 32. 1936. — Birker: Diss. Heidelberg 1920. — Buschke u. Fischer: Dtsch. med. Wschr. **1906**. — Dressler: Frankf. Z. Path. **27**, 56 (1922). — Froboese, C.: Virchows Arch. **284**, 861 (1932). — Kaufmann, Ed.: Spezielle pathologische Anatomie, 9. u. 10. Aufl., Bd. 1, S. 73. 1931. — Mönckeberg: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 453. 1924. — Mracek: Arch. Derm. u. Syph. **1893**, Orig. Erg-Bd., 279. — Schneider, P.: Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 214. — Seitz: Diss. Göttingen 1922, nicht gedruckt. Zit. nach Kaufmann. — Simmonds: Münch. med. Wschr. **1906 II**, 1550. — Törne, v.: Verh. dtsch. path. Ges. **1937**, 390.

Aus der II. Chirurg. Universitätsklinik Budapest (Dir.: L. v. BAKAY, o. ö. Prof.).

Die parafollikulären Zellen des Kropfes.

Von

L. v. BAKAY jr.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Mai 1944.)

Die parafollikulären (NONIDEZ) oder interstitiellen (WEBERschen) Zellen, auch Makrothyreocyten (ZECHEL) genannt, sind eigenartige Gewebselemente der Schilddrüse. Sie wurden 1877 von BABER, 1894 von HÜRTHLE ausführlich beschrieben, später wurden sie von TAKAGI eingehend studiert, sie sind aber erst ungefähr vor 10 Jahren, vor allem durch die Untersuchungen von ZECHEL und NONIDEZ bekanntgeworden. Ihr Plasma ist erheblich größer als das der follikulären Zellen. In den Schnitten haben sie eine runde oder — infolge des erlittenen Druckes — polygonale Form. Der Kern ist groß, rundlich oder oval, bläschenartig, mit einem deutlichen Nucleolus. Das Protoplasma ist dicht granuliert. Die Granulation ist von der der follikulären Zellen verschieden. NONIDEZ, der die parafollikulären Zellen mit der CAJALschen Imprägnierung untersuchte, fand in ihnen eine dichte und grobe argyrophile Granulation, wodurch in den imprägnierten Schnitten der helle Kern deutlich erscheint. Manchmal sind sie in der Follikelwand gelegen, in derselben Reihe, wie die auskleidenden Zellen. Sie bevorzugen die kleinen Follikel, deren Wand oft ausschließlich von diesen großen Zellen gebildet wird. Am häufigsten aber findet man sie im Interstitium zwischen aneinanderliegenden Follikeln in einem aus dem Aneinanderliegen von 2—3 Follikeln entstandenen Dreieck. Ihre Zahl ist verschieden: in einem Häufchen sieht man zumeist 2—3, seltener 10—20 Zellen.

Besonders oft werden sie in der Schilddrüse von Hunden, Katzen, Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen beobachtet. Bei Hunden variiert ihre Zahl auch abhängig von der Art des Hundes (VICARI.) Bei Menschen kommen sie im allgemeinen vor dem 45. Lebensjahr nicht (OKKELS) oder nur vereinzelt (ZECHEL) vor.

Ihre physiologische Rolle ist noch nicht geklärt. Einige Verfasser schreiben ihnen eine innersekretorische Rolle zu. Während der Schwangerschaft ist ihre Zahl, wahrscheinlich im Gefolge der gesteigerten Sekretion, erhöht (VICARI). ALLARA glaubt, daß ihr Sekret bei Funktionssteigerung direkt in die Blutbahn übertritt. NONIDEZ ist der Ansicht, daß sie Stoffe aus dem Kolloid aufnehmen und dem Kreislauf übergeben. Hierfür spricht, daß die parafollikulären Zellen im Interstitium

zumeist den kleinen Schilddrüsengefäßen dicht anliegen. Zweifellos geht ihre Vermehrung mit der gesteigerten Schilddrüsenfunktion Hand in Hand. Thomas behauptet, daß sie ihr Sekret in die Follikel entleeren. Auf dieser Grundlage läßt sich aber der Umstand, daß ihre Zahl bei dem mit Exophthalmus einhergehenden Kropf zunimmt, nicht auslegen.

Zahlreiche Verfasser schreiben den parafollikulären Zellen eine Rolle in der Regeneration zu; sie sollen an dem Aufbau der neuen Follikel beteiligt sein. Zechel erblickt in ihrer Vermehrung einen Prozeß zur Ersetzung der zerfallenen Follikel Bailiff beobachtete, als er die Schilddrüse mit Kälte reizte, daß an der Bildung der neuen Follikel eine Anzahl der parafollikulären Zellen teilnahm. Falin steigerte die Schilddrüsenfunktion bei Hunden mit Kohlehydratfütterung und beobachtete die Vermehrung der parafollikulären Zellen an dem Ort der Follikelneubildung. Ähnliche Erfahrungen machte Genova bei Hunden nach partieller Schilddrüsenentfernung. Der belassene Teil soll nicht groß sein; mindestens 50—75% der Drüse sind zu entfernen, um die Zahl der parafollikulären Zellen erhöhen zu können (Else, Grow und Lemery). Godwin glaubt, die von Nonidez als parafollikuläre Zellen bezeichneten Elemente seien mit den grauen Zellen (grey cells) des ultimobranchialen Körpers identisch; ihnen komme eine Fähigkeit zur Follikelbildung zu. In einem Fall fand Vicari auch in der Nebenschilddrüse des Hundes gut imprägnierbar parafollikuläre Zellen. Diese Beobachtung läßt sich im Sinne der Theorie von Nonidez auswerten: die parafollikulären Zellen entstehen im Wege der Auswanderung der vollentwickelten follikulären Zellen. Thomas vertritt hingegen die Ansicht, daß diese Zellhaufen aus den Divertikeln der Follikelwand durch Abschnürung entstehen.

Florentin und Grujic betonen die regenerative Funktion der interstitiellen Elemente. Sie führten ihre kernvariationsstatistischen Untersuchungen an trächtigen Meerschweinchen durch, da das Interstitium der Schilddrüse sich während der Trächtigkeit vermehrt. Sie fanden für die Follikelzellen eine eingipfelige (durchschnittlich 86 μ^3 Volumen), für die interstitiellen Zellen eine fünfgipfelige Kernvariationskurve. Die Maximalwerte entsprechen einem Kernvolumen von 34, 66, 120, 221 bzw. 449 μ^3; sie sind deshalb der Ansicht, daß die verschiedenen Größen der interstitiellen Zellen sich im Sinne der Heidenhainschen Regel durch rhythmische Verdoppelung ausgestalten. Da der für die follikulären Zellen kennzeichnende Wert bei den interstitiellen Zellen nicht vorkommt, legen sie den zwei Zellformen funktionelle Unterschiede zugrunde. In ihren anderen Untersuchungen wollten sie an den Schilddrüsenzellen der trächtigen Meerschweinchen die Kernplasmarelation erforschen. Zunächst ist ihnen aufgefallen, daß sich bei diesen hyperfunktionierenden Schilddrüsen in der Follikelwand unter anderen auch Zellen mit einem großen Kern finden lassen. Bei den Follikelzellen beträgt das Verhältnis Kern: Plasma 1:6, bei diesen Riesenzellen 1:3. Auch mehrere Zellplasmodien wurden gefunden, wo die Addition des Kernvolumens ähnliche Werte lieferte wie bei den Riesenkernen. In den chromatinarmen Kernen der großen Zellen beobachteten sie zum Teil eine sektorartige Gruppierung des Chromatins, zum Teil andere Zeichen der Zerstückelung. Nach ihrer Ansicht kommt die Regeneration in der Entwicklung und Teilung der Riesenzellen zum Ausdruck.

Schließlich gibt es Ansichten, nach denen die parafollikulären Zellen aus der Follikelwand ausgestoßene, dem Untergang anheimfallende Zellen darstellen.

Was nun das Vorkommen der parafollikulären Zellen bei Menschen betrifft, sind die Meinungen hierüber ziemlich widersprechend. Es ist noch durchaus zweifelhaft, ob diese Zellen in der menschlichen Schilddrüse zu finden sind. Thomas behauptet auf Grund seiner gründlichen Untersuchungen, daß sie bei gesunden Menschen bis zum Alter von 45 Jahren nicht auftreten. Dagegen erscheinen sie unter pathologischen Verhältnissen in der Nähe der kleinen Follikel. Da sie besonders

in toxischen Strumen gefunden werden, gilt ihr Erscheinen als ein Zeichen der gesteigerten Funktion. Über eigentümliche Kropfelemente wurde schon früher, vor der Erkenntnis der parafollikulären Zellen berichtet. Es heißt bei TROELL: „Der eine oder der andere seltene Strumafall zeigt hier und da eigentümliche Epithelformationen, deren Bedeutung sich gegenwärtig einer sicheren Beurteilung entzieht. Ich meine kompakte Inseln großer, polymorpher Zellen, die durch ihr helles Protoplasma und ihre stark gefärbten Kerne gegen die Follikelepithelzellen im übrigen grell abstechen." Nur selten beobachtete er diese Zellen in seinem großen Kropfmaterial; dieses aber waren stark hyperfunktionierende (Basedow- oder Basedowrezidiv-) Fälle. An den Mikrophotogrammen sind die in inselartigen Nestern liegenden Zellen deutlich zu sehen, sie entsprechen vollkommen den parafollikulären Zellen.

SUNDER-PLASSMANN konnte diese Zellen an gewissen Stellen der menschlichen Schilddrüse in jedem Alter auffinden. Bei Aktivierung der Schilddrüse nimmt ihre Zahl zu: auf die Wirkung der sie umgebenden eosinophilen Leukocyten geben sie ihr Sekret unmittelbar in die Gewebe ab. Im Falle einer erhöhten Parasympathicuserregung (Darreichung von Vitamin B_1 oder körperfremdem Eiweiß) fallen sie im Gefolge der angestrengten Zelltätigkeit der Degeneration anheim und in diesen Fällen zeigen sie mit den Onkocyten von HAMPERL eine auffallende Ähnlichkeit. SUNDER-PLASSMANN nennt die parafollikulären Elemente neurohormonale, zum Vagussystem gehörende Zellen, da sie über ein reichliches Nervennetz verfügen und ihre Zahl nach Durchschneidung der Vagusäste angeblich abnimmt. Er mißt ihnen in der Kolloidresorption eine Bedeutung bei. Die Thyreocyten stellen ein beständiges, die neurohormonalen Zellen ein labiles System dar. Die gereizte Schilddrüse (thyreotrope Hormonwirkung) wird von den neurohormonalen Zellen wahrlich überschwemmt, zugleich aber auch kolloidarm. Wird jetzt der Halsvagus durchgeschnitten, so nimmt das Kolloid wieder zu, da die neurohormonalen Zellen entarten und aus der Follikelwand in das Interstitium abgestoßen werden. Im Basedowkropf ist die Zahl der neurohormonalen Zellen hoch (obwohl zahlreiche von ihnen entartet sind), der Kropf ist kolloidarm. Hingegen kommen diese Zellen im Kolloidkropf selten vor. Auf Jodwirkung gehen die neurohormonalen Zellen zugrunde; sie büßen ihre kolloidresorbierende Fähigkeit ein, wodurch das Kolloid wieder zunimmt. Nach Vagusdurchschneidung kann in der Kaninchenschilddrüse weder das thyreotrope Hormon, noch die partielle Resektion zu einer Hypertrophie führen, zugleich verschwinden die neurohormonalen Zellen vollständig aus der Follikelwand. Was die Herkunft der Zellen betrifft, so wandern sie nach der Ansicht von SUNDER-PLASSMANN aus der Thymusdrüse entlang der Nervenstämme in die Schilddrüse unter normalen und pathologischen Verhältnissen ein. Er zieht aus dem histologischen Bild einer Thymusgeschwulst den Schluß, daß in den neurohormonalen Zellen Nervenpotenzen verborgen seien; bei tumoröser Entartung nehmen sie die Gestalt von rudimentären Ganglienzellen an.

Andere Verfasser versuchen die Synthese und betrachten die parafollikulären Zellen als ein umfangreiches, diffuses endokrines Zellsystem. FEYRTER stellt sich die längst bekannten gelben (chromaffinen, argentaffinen) Zellen des Verdauungstraktes, ferner die in der Papilla Vateri und dem Ausführungsgangsystem der Bauchspeicheldrüse und in der Gallenblasenschleimhaut befindlichen hellen Zellen als die Teile eines Systems vor. Ihre wesentlichen morphologischen Eigenschaften sind die Reduktionsbereitschaft (Chrom, Silber), die Lokalisation an der Basis der Epithelzellen, das helle Plasma und die von dem Epithel gegen das Interstitium hin gerichtete Knospenabschnürung (Endophytie, bourgeonnement Masson). Sie stehen mit dem Nervensystem in einer engen Verbindung. In ihrer Abschnürung läßt sich ein gewisser Neurotropismus beobachten, wie es MASSON im Fall des Wurmfortsatzes nachweisen konnte. Ähnliche helle Zellen fand SCHLEMMINGER in dem Eileiter,

Giesemann in der Gebärmutter, in beiden Fällen an der Schleimhautbasis. Die Mitglieder dieses Feyrterschen zerstreuten endokrinen Epithelorgans können tumorös entarten, wodurch Inseladenome, Darm-, Appendix-, Bronchus- oder Gallenblasen karzinoide oder Krompecherscher Basaliome entstehen. Altmann rechnet auch die parafollikulären Zellen zu diesem System. Er unterscheidet helle und dunkle Zellen. Bei Menschen lassen sich beide finden. Ihre Lagerung und Form erinnern am meisten an die hellen Pankreaszellen. Die hellen Varianten sind den Hampeli schen Onkocyten ähnlich. Bei Basedowscher Krankheit kommt es zur Vermehrung beider Zellarten und sie weisen dann einen hochgradigen Polymorphismus auf. In nodösen Strumen fand er oft viele helle parafollikuläre Zellen. Er weist auf die Ähnlichkeit hin, die zwischen gewissen Kropfarten (Langhans), Schilddrüsenadenomen, soliden Krebsen und den Karzinoiden des Wurmfortsatzes und der Bronchien besteht.



Abb. 1. Helle und dunkle parafollikuläre Zellen im Interstitium der Hundeschilddrüse. Bensley-Färbung.

Bei Tieren hat die Entfernung eines größeren Teils der Schilddrüse die Vermehrung der parafollikulären Zellen in der restlichen Drüse zur Folge (Genova, Else, Grow und Lemery). Ich entfernte 50—75% der Schilddrüse bei 4 Hunden und untersuchte den Rest nach 1, 2, 3 bzw. 5 Monaten. Normalerweise enthält die Hundeschilddrüse ziemlich viele parafollikuläre Zellen; ihre Form und Anordnung weist mit dem histologischen Aufbau der menschlichen Schilddrüse eine Ähnlichkeit auf. Helle und dunkle Variationen kommen gleicherweise vor (Abb. 1), die hellen sind aber erheblich häufiger. Wie Altmann bemerkt, bilden die parafollikulären Zellen beim Hund — ähnlich wie beim Menschen und abweichend von der Ratte, der Katze und zahlreichen anderen Tieren — keine inselartigen Gruppen, sondern sie sind zerstreut gelegen. Im allgemeinen ist diese Beobachtung richtig, ich sah aber auch aus 10—20 Zellen bestehende Häufchen. Nicht selten sitzen sie in der Follikelwand, zumeist aber in dem Interstitium. Nach der Resektion nimmt ihre Zahl zu. Die Zunahme ist deutlich, aber nicht besonders auffallend oder massenhaft. Zum Teil erscheinen die kleinen (jungen) Follikel vermehrt mit zahlreichen großen parafollikulären Zellen in ihrer Wand, zum Teil nimmt die Zahl der aus 10—20 Zellen bestehenden Inseln zu. Das Plasma ist ausgedehnt; der Kern noch klein, kaum oder nicht größer als der Kern der Thyreocyten.

Insgesamt 50 Kröpfe wurden nach einer schonenden Fixierung mit Zenkerscher Lösung verarbeitet. Außer den üblichen wurde besonders

die BENSLEYsche Färbung verwendet. Diese Brazilin und Wasserblau enthaltende Lösung stellt nicht nur die Sekretionskörnchen der Schilddrüsenzellen dar (auf die Frage der basalen oder apikalen Sekretion möchte ich nicht eingehen), sondern sie eignet sich kraft der feinen Farbnuancen auch zur morphologischen Unterscheidung einzelner Zellarten. 20 Kröpfe waren klinisch hyperfunktionierend (40%), und zwar 10 (20%) ausgesprochene Basedowstrumen. Bei 24 (48%) war der Grundumsatz normal, bei 6 (12%) herabgesetzt. Die meisten Kranken wurden für die Operation mit einer Jod-Atoxylkur vorbereitet; die Wirkung dieser Behandlung auf die histologische Struktur des Kropfes kann nicht in Abrede gestellt werden. Darum sind wir nicht in der Lage, die Wirkung dieser Kur auf die parafollikulären Zellen zu beurteilen.

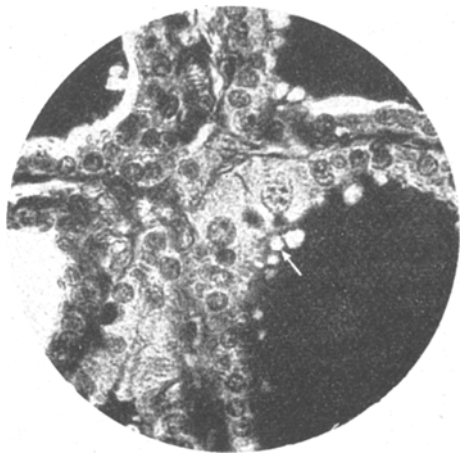


Abb. 2. Helle parafollikuläre Zellen in der Follikelwand eines menschlichen Kropfes. BENSLEY-Färbung.

In zahlreichen Fällen fand ich zerstreute parafollikuläre Zellen im Kropfgewebe; in einer hohen Zahl waren sie selten vorhanden. Zumeist sind sie in der Follikelwand gelegen. Die bei den Tieren beobachtete und als charakteristisch betrachtete interstitielle Lagerung habe ich nur vereinzelt gesehen. Darum scheint der Name Makrothyreocyt richtiger und kennzeichnender zu sein. Im hohen Cylinderepithel bzw. an dessen Basis konnte ich parafollikuläre Zellen in einer ähnlichen Lage wie die gelben Zellen nicht beobachten. Die zwei Erscheinungsformen der Zellen lassen sich gut unterscheiden. Die hellen Zellen sind häufiger. Ihr großes Plasma ist heller als das der Follikelzellen, es ist ein wenig granuliert oder wabig. Der Kern ist im allgemeinen — obschon nicht immer — größer, wie aufgedunsen (Abb. 2). Der Ton der dunklen Zellen ist verschieden. Von den hellen Körnchen bis zu den ganz dunklen sind zahlreiche Übergänge zu sehen. Die Farbe stimmt immer mit der des Kolloids überein, mit dem die Zelle in Berührung steht. Das im Follikel befindliche Kolloid erleidet im Laufe der Fixierung eine gewisse Schrumpfung, so daß zwischen Kolloid und Epithelauskleidung eine Lücke entsteht. Dennoch bleiben zwischen Kolloid und den dunklen parafollikulären Zellen Kolloidbrücken bestehen. Diese bisher nicht genügend bewertete Erscheinung beweist die zwischen Kolloid und dunklen Zellen

bestehenden engen Beziehungen. Oft stellt auch das Verhältnis der Kolloidzellen und des Kolloids ein ähnliches Bild dar.

In den meisten Kröpfen findet man einige ze streute, vorwiegend helle parafollikuläre Zellen. Manchmal aber überschwemmen sie das Grundgewebe, richtiger, das Follikelepithel wird zum großen Teil von diesen hellen und dunklen Zellen gebildet (Abb. 3). Die Vergleichung des histologischen Bildes mit den klinischen Symptomen würde zu interessanten Ergebnissen führen. Dunkle, helle oder beide parafollikuläre Zellen fand ich in 70% der hyperfunktionierenden und in 90% der mit Augensymptomen einhergehenden Kröpfen, während sie in den Kröpfen mit normaler oder herabgesetzter Funktion nur in 18,3% nachzuweisen waren. 75% der dunklen Zellen kamen in hyperfunktionierenden Kröpfen vor.

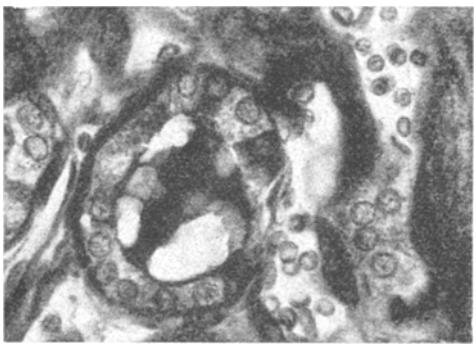


Abb. 3. Helle und dunkle parafollikuläre Zellen in der Follikelwand bei einem Basedowkropf. Bensley-Färbung.

Die parafollikulären (besonders die dunklen) Zellen sind in der überwiegenden Mehrheit der Fälle bei Hyperthyreose und Basedowkrankheit zu finden. Seltener sieht man sie in Strumen mit normaler oder verminderter Tätigkeit. Dies spricht nicht gegen ihre gesteigerte Funktion. Man findet nämlich in den letzteren Fällen neben den kolloidreichen Partien mit verminderter Sekretion auch kleine hyperfunktionierende Gebiete, in denen sich Regenerationstendenz und Hyperfunktion offenbaren. Die parafollikulären Zellen wurden immer in diesen Partien nachgewiesen, manchmal in einer überraschend hohen Anzahl. Diese Beobachtung spricht für ihre Rolle in der Regeneration.

Die immer in einem kubischen oder niedrigen Cylinderepithel gelegenen dunklen parafollikulären Zellen sind mit dem Kolloid — das in den Follikeln infolge der histologischen Verarbeitung der Schrumpfung anheimfällt — immer in Berührung. Ihre Körnchen färben sich identisch mit dem Kolloid. Sie sezernieren oder exzernieren, sie erzeugen Kolloid für den Follikel oder resorbieren Kolloid aus ihm — die Richtung des Prozesses kann nicht bestimmt werden. Da die normalen Follikelzellen in der bekannten Weise das Kolloid in das Follikellumen absondern, dürfte die Auffüllung der parafollikulären Zellen mit dem Kolloid theoretisch nur im Wege der Resorption aus dem Follikellumen stattfinden. Ihr entleerter bzw. Ruhezustand ist durch einen hellen Farbton gekenn-

zeichnet. Im Falle einer Hyperfunktion, besonders beim echten Basedow, lassen sich viele dunkle, oft aber auch helle Zellen finden. Im hohen Cylinderepithel äußert sich wahrscheinlich derselbe Prozeß in der Bildung von Kolloidzellen; diese sind, im Gegensatz zu den breiten großkernigen Follikelzellen, länglich und schmal, doch ebenfalls mit Kolloidkörnchen gefüllt und sie hängen mit dem Kolloid des Follikellumens zusammen. Möglicherweise gehen sie nach ihrer Entleerung oft zugrunde, sie können aber wegen ihrer hellen Form, selbst wenn sie nicht zerfallen, von den umgebenden hohen Cylinderzellen selten unterschieden werden.

Demnach sind die parafollikulären Zellen des menschlichen Kropfes nicht parafollikulär gelegen. Überdies sind sie an dem Kolloidhaushalt beteiligt, weshalb sie keinesfalls in den Rahmen des Feyerterschen diffusen epithelialen Systems gehören. Wahrscheinlich können alle primitiven Schilddrüsenzellen im Laufe des Funktionszyklus sich in diesem Sinne umwandeln und die Umwandlung geht im Falle erhöhter Forderungen bestimmt vonstatten. Aus diesem Grunde können wir der Sunder-Plassmannschen thymogenen Herkunft nicht beistimmen.

Nach unserer Ansicht sind die parafollikulären Zellen der Tiere mit den menschlichen verwandt, aber nicht vollkommen identisch. Bei den einzelnen Tierarten findet man in der Schilddrüse verschiedene histologische Bilder, eine verschiedene Zahl, Verteilung und Form der parafollikulären Zellen, wodurch die morphologischen Unterschiede hinreichend erklärt werden können. Die funktionellen Unterschiede ergeben sich aus der von der menschlichen zum Teil abweichenden Schilddrüsenfunktion (Periodizität, Winterschlaf usw.).

Problem der Angehörigkeit der parafollikulären Zellen.

Die *Kolloidzellen* sind zwischen den Follikelzellen der Schilddrüse gelegen. Sie unterscheiden sich von den Thyreocyten dadurch, daß ihr Plasma mit Kolloidschollen vollgepfropft ist, die nur den Kern frei lassen. Sie sind zumeist schmäler als die sie umgebenden Zellen. Sie zerfallen allmählich vollkommen. Sie werden von ihrem ersten Beschreiber auch Langendorffsche Zellen genannt. Die Kolloidzellen sind nach seiner Ansicht sezernierende Follikelelemente, die nach Auspressung des Kolloids regeneriert werden oder zerfallen. Bargmann lehnt die Möglichkeit ihrer Regeneration nach der Sekretabgabe ab. Andere erblicken das Wesen der Langendorffschen Zelle darin, daß die exzernierende Follikelzelle sich in eine sezernierende verwandele (Thomas). Im Wege ihrer Autolyse fördern sie die Verschmelzung der Follikel und die Progression der Capillaren. Keineswegs seien sie als eine besondere Zellart anzusehen. Thomas, Uhlenhuth, v. Hagen und Bargmann haben an Menschen und verschiedenen Tierarten nachgewiesen, daß die Anwesenheit bzw. die Zahl der Kolloidzellen mit der Menge des Kolloids

nicht zusammenhängt. In trächtigen Tieren findet man viele Kolloidzellen, die später zerfallen (Florentin). Auf Joddarreichung nimmt ihre Zahl gleichfalls zu (Webster). Hellbaum beobachtete die Zunahme ihrer Zahl nach der Injektion von Vorderlappenauszügen und legte dieser Erscheinung die durch Hyperfunktion bedingte Erschöpfung der Follikelzellen zugrunde. Severinghaus, ferner Bastenic, halten sie ebenfalls für nekrotisierende Epithelzellen.

Demnach ist die kolloide Degeneration, entsprechend der allgemeinen Auffassung, als ein Erschöpfungssymptom zu betrachten, das bei der erhöhten Funktion des Follikelepithels auftritt. Es sei hinzugefügt, daß ich diese Zellen in einem Teil der untersuchten Kröpfe (in 36%), gleichmäßig in denen mit gesteigerter bzw. verminderter Funktion, gefunden habe. *Eine kolloide Degeneration der Epithelzellen konnte ich nur in der Wand der mit hohem Cylinderepithel ausgekleideten Follikel beobachten, nie im niedrigen oder kubischen Epithel.* Sie sitzen im pathologisch hohen Cylinderepithel einzeln oder in kleinen Häufchen, fast immer zwischen zwei normalen Zellen, voll von Kolloidtropfen (Abb. 4). Zunächst ist der Unterschied nicht sehr scharf, nur eine geringe Änderung des Farbentons läßt sich wahrnehmen, sie erscheinen neben den gesunden Zellen wie verschattet. Mit dem Fortschreiten der Entartung werden sie immer dunkler und stärker granuliert, bis sie eine Farbe aufnehmen, die mit der des Kolloids im Follikellumen vollkommen identisch ist. Zugleich werden sie allmählich schmäler, besonders in ihrer Mitte, während die zwei Enden zumeist breiter sind. Nicht selten erscheinen sie in Form einer schmalen Linie zwischen zwei benachbarten Zellen. Ihre Form weicht also von der der parafollikulären Zellen wesentlich ab; letztere befinden sich nie zwischen hohen Cylinderzellen, sie sind zumeist größer als die Thyreocyten, rund, oval oder polygonal, aber nie länglich-zylindrisch. Auf diese morphologischen Unterschiede muß unbedingt hingewiesen werden, da die Kolloidzellbildung nach Sunder Plassmann nur in den neurohormonalen (parafollikulären) Zellen vorkommt, in den Thyreocyten nie. Diese Feststellung beruht auf einem Irrtum bzw. auf dem Umstand, daß die dunklen Varianten der parafollikulären Zellen

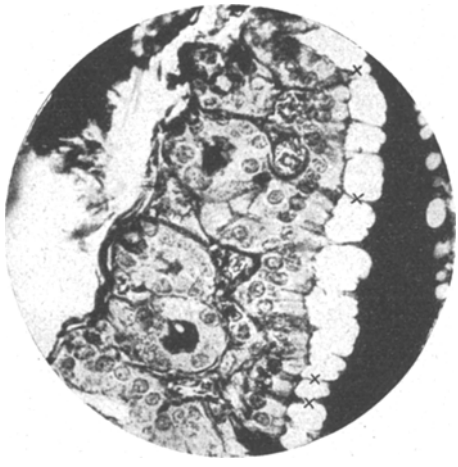


Abb. 4. Kolloidzellen im menschlichen Kropf. Bensley-Färbung.

sich wie das Kolloid färben, in dieser Hinsicht also, abgesehen von den morphologischen Unterschieden, den Kolloidzellen entsprechen. Die intracelluläre Kolloidvermehrung geht in beiden Fällen nach dem ähnlichen Mechanismus vor sich, gleich ob sie durch Erschöpfung oder andere Umstände bedingt ist. Demnach sind die dunklen parafollikulären Elemente ähnlich wie die LANGENDORFFschen Zellen als kolloiddegenerierte parafollikuläre Zellen anzusehen.

Onkocyten. HAMPERL fand im Jahre 1936 eigentümliche Zellen in der Speicheldrüse mit geschwollenem, fein gekörntem Plasma und einem polygonalen, manchmal pyknotischen Kern. Ähnliche Zellen fand er auch im exokrinen Teil des Pankreas, in den Nebenschilddrüsen (oxyphile Zellen), der Hypophyse, Schilddrüse und dem Eileiter; er nannte diese Zellen Onkocyten. Nach seiner Ansicht sei die Verwandlung der Organzellen zu Onkocyten eine Art Umdifferenzierung zu einer primitiveren Form. In diesem Prozeß komme der Veralterung des Organismus eine bedeutsame Rolle zu. Die Onkocyten können, zum Teil in einer veränderten Form, auch in den Geschwülsten der erwähnten Organe aufgefunden werden; das LANGHANSsche metastasierende großzellige Schilddrüsenadenom soll aus diesen Zellen bestehen. ALTMANN findet eine Ähnlichkeit zwischen den hellen parafollikulären Zellen und den HAMPERLschen Onkocyten, sie dürften vielleicht identisch sein. SUNDER-PLASSMANN hält sie für degenerierte „neurohormonale" Zellen. SCHLEMMINGER glaubt, daß die im Eileiter vorkommenden hellen Zellen zum Teil mit den Onkocyten identisch seien.

Wegen der unklaren Definition der Onkocyten ist die Klärung des Problems besonders schwer. Beinahe in allen endokrinen Organen sind mehrere Zellarten zu finden. Die größeren, mit einem körnigen Plasma und dunklen Kern, können für Onkocyten gehalten werden, ein Schluß aber, der den in verschiedenen Organen zerstreut liegenden Zellen identische Eigenschaften zuschreibt, ist kaum zulässig. In einem Kropf fand ich zahlreiche als Onkocyten erscheinende Zellen, die dem an den Mikrophotogrammen HAMPERLs gesehenen Bild vollkommen entsprachen.

J. L., 38jähr. Frau. Seit 6 Monaten Halsanschwellung, seit 3 Wochen zeitweise Atembeschwerden. Starkes Schwitzen. Mittelmäßig entwickelt und ernährt. Herzschläge: 74 Min., rhythmisch. Glänzende, ein wenig feuchte Haut. Schilddrüse gleichmäßig vergrößert, stellenweise von dichterer Konsistenz, hier und da nodös. GU: + 46%. Nach Jod-Atoxyl-Kur + 18%. Operation: ausgiebige Resektion.

Histologisch ist das Bild kolloidarm, aus 30—50 Zellen bestehende Inseln sind zu beobachten, die wie in einem Lymphocytenmeer liegen. Die Zellen sind untereinander gleich, von den normalen Schilddrüsenzellen weichen sie erheblich ab. Sie sind groß, rund oder polygonal, ihre Kerne befinden sich in verschiedenen Stadien der Entartung. Einige Zellen sind wie aufgetrieben, voll von Vakuolen, ihre Form ist unregelmäßig. Andere Kerne sind im Begriffe zu zerfallen oder beinahe schon

resorbiert, wieder andere sind geschrumpft, rund, dunkel. Die Kerne sind im allgemeinen größer als in den Thyreocyten, das Plasma aber ist beträchtlich stärker vergrößert, fein granuliert, ähnlich wie in den parafollikulären Zellen, insbesondere ihren hellen Varianten. Die Prüfung der Kernvariation ergab, ähnlich wie beiden parafollikulären Zellen, eine sich flach hinziehende Kurve, entsprechend den Kernen von großem Volumen (Abb. 5). Die meisten Kerne haben ein Volumen von 56—143 μ^3, das von dem der Thyreocyten wesentlich abweicht. Die Kurve hat einen ähnlichen Verlauf wie in unserem Fall von Langhansschem Kropf. Das histologische Bild und die Kernvariationsmessungen legen gleicherweise den Gedanken nahe, daß die Onkocyten der Schilddrüse als eine Form der parafollikulären Zellen betrachtet werden sollten.

Thymus. Sunder-Plassmann hält die parafollikulären Zellen für eingewanderte Elemente, die im embryonalen und Neugeborenenleben in der Thymusdrüse liegen. Von hier wandern sie über einen zwischen Schilddrüse und Thymus befindlichen, angeblich auch mit dem unbewaffneten Auge sichtbaren hellen Strang („weiße Thymusstraße") in die Schilddrüse. Die in der Thymus zurückgebliebenen Reste dieser neurohormonalen Zellen gehen in den Hassalschen Körpern zugrunde. Bei Funktionssteigerung wandern die neurohormonalen Zellen aus dem Thymusbehälter in die Schilddrüse, überwiegend entlang den Nervenstämmen. Die Thymusdrüse wird in diesen Fällen fast vollkommen entleert. Diese Zellen seien mit den normalen Thymuszellen nicht identisch, eher seien sie neurogener Abstammung. Ich habe die Thymusdrüsen von Feten und Neugeborenen, ferner die Epithelinseln der degenerierten Thymusdrüsen von Erwachsenen verarbeitet, ohne den parafollikulären Zellen entsprechende Elemente gefunden zu haben. Die normalen Thymuszellen sind aber von diesen hinsichtlich Form und Färbung wesentlich verschieden, sie entsprechen der Ordnungsgröße nach (das häufigste Kernvolumen ist 40 μ^3) den kleinen Thyreocyten.

Das großzellige Adenom tritt in der Schilddrüse in Form von scharf abgesetzten Knötchen auf, die zumeist gleichförmige, von den Thyreocyten abweichende Zellen mit großem Plasma und Kern enthalten. Getzowa leitet sie aus den Resten der Kiemenbögen ab (Struma postbranchialis), aber Langhans fand solche Zellen vereinzelt auch in Kolloidstrumen. Nach Wegelin seien sie thyreogener Herkunft. In diese Gruppe gehört auch der Langhanssche großzellige, aus kleinen Alveolen aufgebaute Metastasen bildende Kropf. Im Gegensatz zu der Bezeichnung bildet dieser Kropf selten Metastasen und kann kaum als bösartig angesehen werden. Die Geschwulst erscheint im Bild von großen, scharf abgesetzten Knötchen, ihre Zellen sind groß, mit einem feinkörnigen eosinophilen Plasma und einem oft geschrumpften Kern. Die Zellen bilden kleine runde Follikel, manchmal dichte Zellstränge. Auffallend ist das homogene mikroskopische Bild. Wegelin hält auch diese Zellen für thyreogene Elemente, die sich aus den kleineren Zellen entwickeln. Die Kernschrumpfung sei eine Degenerationserscheinung.

ALTMANN fand zwischen den Zellen gewisser Strumen (LANGHANS) und Schilddrüsenadenome und den parafollikulären Zellen eine auffallende Ähnlichkeit; entsprechend seiner Auffassung soll auch mit den verschiedenen Karzinoiden eine Ähnlichkeit bestehen. HAMPERL hält dagegen die Zellen des Metastasen bildenden großzelligen Schilddrüsenadenoms für Onkocyten.

Im ersten meiner Fälle wurde das seit 2 Jahren im Wachstum befindliche klinisch gutartige Strumaknötchen einer 42jährigen Frau untersucht. In dem aus kleinen Follikeln bestehenden typischen Strumagewebe waren scharf umschriebene, aber bindegewebig nicht abgegrenzte Felder zu sehen, in denen unregelmäßige, größere, mehr Kolloid enthaltende, von sehr großen polymorphen Zellen ausgekleidete Follikel vorhanden waren. Die Kerne waren unregelmäßig. Ihre Größe betrug oft das 10fache der normalen. Sie waren zum Teil blasenartig geschwollen und mit einer gelockerten Chromatinstruktur, zum Teil geschrumpft und dunkel gefärbt. Das Plasma war sehr groß, ausgedehnt, fast in allen Fällen hydropisch degeneriert, voll von Vacuolen. Bei der Auswertung der Kernvariationsstatistik ist der Umstand zu beachten, daß das Material in Formol fixiert und im Rahmen der Routinearbeit angefertigt wurde, weshalb es schrumpfte; mithin waren die erhaltenen Werte etwas niedriger als in der Wirklichkeit. Die Zellen der nichtadematösen Schilddrüsenpartien lieferten eine abweichende Kurve. Die Größe entspricht ungefähr den normalen Verhältnissen; die Kurve ist erheblich flacher hingezogen. Die Kernkurve der adenomatösen Teile zieht sich weit in die Länge, ähnlich der Kurve der parafollikulären Zellen. Der ganze Charakter der Zellen erinnert an die parafollikulären; sie erscheinen wie ihre geschwulstig entarteten Abbildungen.

Der andere Fall war ein Sektionsfall, wo der Tod nicht mit der Schilddrüse zusammenhing. In der Schilddrüse befanden sich zwei adenomatöse Knötchen. Das histologische Bild der Schilddrüse war normal. Die Knötchen waren von einer dicken bindegewebigen Kapsel umgeben. Zwischen den Zellsäulen befinden sich ziemlich große, von einem dünnflüssigen Sekret ausgefüllte Gebiete. Die Knötchen haben eine papilläre Struktur. Das Sekret ist von dem Kolloid der übrigen Teile stark verschieden. Die Zellen sind einander ähnlich, groß, mit einem körnigen eosinophilen Plasma. Die Kerne sind groß, pyknotisch, mit verschiedenen Chromatingehalt. Es besteht eine weitgehende Ähnlichkeit mit den parafollikulären Zellen. In diesem Fall waren die adenomatösen Knötchen gut umschrieben und sie lagen in einer vollkommen normalen Schilddrüse. Dementsprechend war die Thyreocytenkurve normal (Abb. 5). Dagegen war die Kurve der Adenomzellen mit ihren mehreren Gipfeln und in die Länge gezogenen Verlauf bis in die Einzelheiten der der parafollikulären Zellen ähnlich. Aus diesem Grund dürfte zwischen den

parafollikulären Zellen und denen des großzelligen Adenoms eine nahe Verwandtschaft, eventuell eine Identität angenommen werden.

Diese Annahme wurde durch die histologische Untersuchung eines Kropfes bestätigt. In dem operativ entfernten, nicht hyperfunktionierenden Kropf wurde ein Adenomknoten gefunden. Der umschriebene Knoten war zellreich, von derber Konsistenz, er bestand aus kleinen runden Follikeln und enthielt wenig Kolloid. Die Zellen waren ziemlich groß, nicht polymorph. Viele Zellen waren geschwollen, granuliert, heller oder dunkler gefärbt. Diese zweifelsfrei einen parafollikulären Charakter besitzenden Zellen waren außer im Adenom auch im Schilddrüsengewebe zu finden, aber in einer erheblich kleineren Zahl.

Karzinoide. Altmann fand zwischen den aus parafollikulären Elementen bestehenden Strumen und den Karzinoiden des Wurmfortsatzes und der Bronchien eine auffallende Ähnlichkeit. Ohne auf das umfangreiche Schrifttum der Karzinoide einzugehen, sollen hier die klassischen Feststellungen Massons angeführt werden. Die Zellen der Wurmfortsatzkarzinoide trennen sich im Wege einer amitotischen Knospenbildung (bourgeonnement) von dem Epithel ab und bilden in der Submucosa, zusammen mit den Fasern des neuromartig wuchernden Plexus intramucosus, eine Geschwulst. Abhängig von dem Grad der Umwandlung läßt sich ein ganglionartiger, neurogliaartiger, glandulärer (neurokriner) und ein sog. intestinaler Typ unterscheiden. Von dem Plexus nimmt Masson an, daß er nicht aus dem Sympathicus, sondern einem Neuroentoderm (placode) herrührt. Das Karzinoid sei demnach das Paragangliom dieses Neuroentoderms. Feyrter und Klaus Unna sind der Ansicht, daß die Karzinoide einen adrenalinähnlichen Stoff absondern. Die morphologische Ähnlichkeit, die vermutete Sekretion und die neuralen Beziehungen sind die drei Pfeiler, auf denen die Verwandtschaft der parafollikulären Zellen und der Karzinoide aufgebaut wurde.

Ich hatte Gelegenheit, zwischen Schilddrüse und Appendixkarzinoid histologische Vergleichungen zu machen (Fall von M. Erdélyi). Zweifelsohne gibt es beim ersten Anblick eine Ähnlichkeit. Der große, helle, rundliche Kern, das umfangreiche, mild wabige Plasma sind allgemeine Merkmale der endokrinen Organe epithelialer Herkunft. Die Imprägnierbarkeit mit Silber ist schon eine feinere Ähnlichkeit der zwei Zellarten. Darf aber diese für das ganze Nervensystem und zahlreiche endokrine Zellen charakteristische Eigenschaft als spezifisch angesehen werden? Dagegen sei erwähnt, daß das Karzinoid Chromsalze reduziert und in Wood-Licht fluoresciert, während die parafollikulären Zellen keine von diesen zwei Eigenschaften besitzen. Neben einer oberflächlichen morphologischen Ähnlichkeit findet man also beträchtliche Unterschiede. Auch die Kernvariation bietet keine sichere Wegweisung. Die Kurve der

Karzinoidzellen ist eingipfelig, ziemlich regelmäßig (Abb. 5). Hieraus folgt, daß diese weniger polymorph sind, als die parafollikulären Zellen,

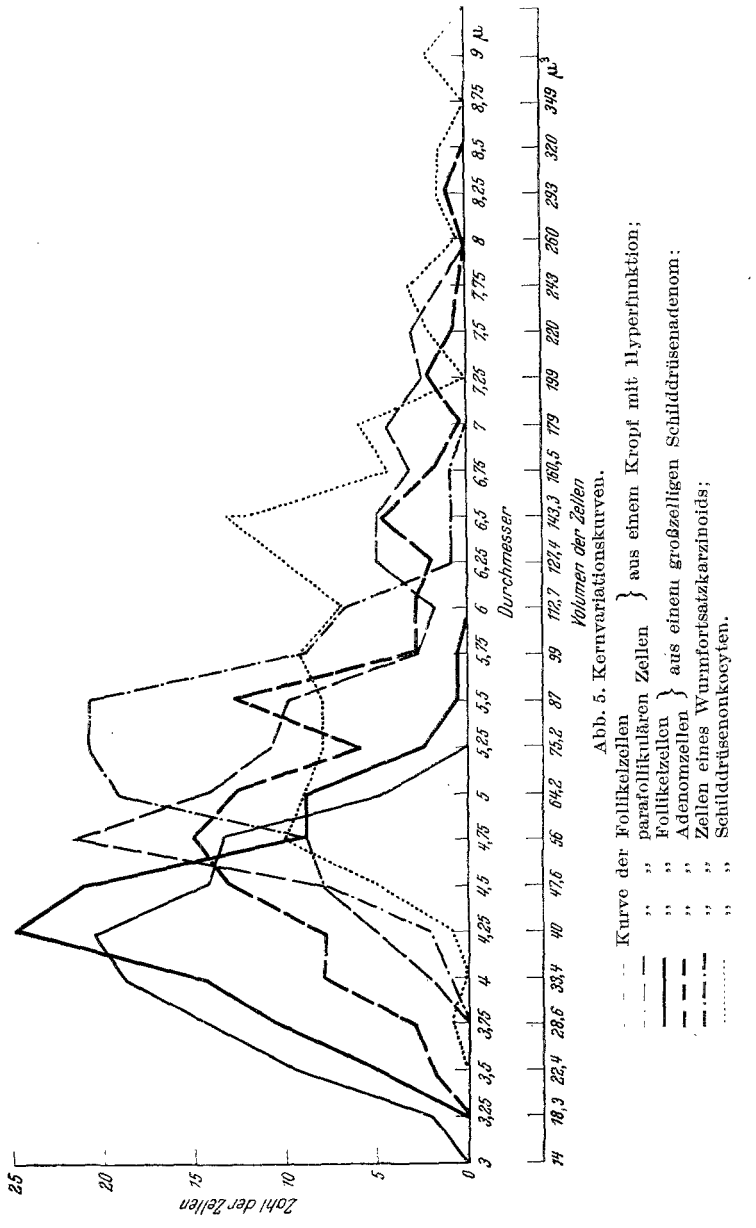


Abb. 5. Kernvariationskurven.

was schon aus den Schnitten klar ersichtlich ist. Der Gipfel liegt bei 64—87 μ^3. Die Kurve ist bei weitem nicht so breit, wie die

mehrgipfeligen, weitgehend unregelmäßigeren parafollikulären Kurven und geht über das Volumen von 160 μ^3 nicht hinaus. Obwohl das Ausdehnungsfeld dieser Kurve mit dem der parafollikulären Zellen zum Teil identisch ist, ist der Charakter des Kurvenverlaufes von dem anderen wesentlich verschieden.

Herkunft der parafollikulären Zellen.

Die Streitigkeiten um den Charakter, die Funktion und Bedeutung der parafollikulären Zellen sind auf ihre unbekannte Herkunft zurückzuführen. Verschiedene, einander grundsätzlich widersprechende Auffassungen stehen einander gegenüber. Sind sie fremde oder autochthone Elemente in der Schilddrüse? Sunder-Plassmann hält sie für eingewanderte Thymuselemente und lehnt die Theorie von ihrer Umwandlung aus dem Follikelepithel (Bargmann) ab. Das neurohormonale Zellsystem sei das Plasmodium junger, indifferenter Zellen, das aus dem ausgestalteten Epithel durch Endophytie, wie es von Masson und Feyrter behauptet wird, sich nicht abschnüren könne. Altmann hält es für wahrscheinlicher, daß die parafollikulären Zellen aus den weniger differenzierten Elementen des Follikelepithels entstehen (Aussprossungstheorie), obwohl die Endophytie nicht bewiesen ist.

Zweifellos werden Übergangsformen verhältnismäßig selten beobachtet. In einigen Fällen war ich aber in der Lage, die parafollikuläre Umwandlung der Thyreocyten zu beobachten. Die Umwandlung findet an verschiedenen Stellen statt. In einigen Fällen wandeln sich kleine, solide Zellhäufchen um, so daß das Plasma in einer Gruppe der Zellen heller wird und eine wabig-körnige Struktur aufnimmt. Hierauf folgt später das Wachstum und die Aufhellung der Kerne. In anderen Fällen kommt es zur partiellen oder vollkommenen Verwandlung der ganzen Auskleidung eines Follikels in ähnlicher Weise. Der Prozeß ist also von der Entstehung der Karzinoiden bzw. gelben Zellen wesentlich verschieden, da letztere nach Masson sich aus dem Epithel in einem indifferenten Zustand abschnüren und die Kernschwellung und das Erscheinen der Körnchen erst im Bindegewebe erfolgt. Selten findet man Follikel, deren sämtliche Zellen ein helleres, wabig-körniges Plasma haben. Die Kerne sind noch nicht stark geschwollen. Diese Umwandlung findet an Ort und Stelle in der Follikelwand statt, eine Endophytie kommt nicht in Frage. Ähnliche Erscheinungen beobachteten wir in dem Basedowkropf, dessen Follikel vorwiegend von dunklen parafollikulären Zellen ausgekleidet waren. Dieser Prozeß ist von der Entwicklung der Langerhansschen Inseln wesensverschieden. In den untersuchten menschlichen Kröpfen waren die parafollikulären Zellen zerstreut gelegen oder in der follikulären Struktur des Grundgewebes, ohne inselähnliche Gruppen gebildet zu haben.

Die Einwanderungstheorie ist nicht nur wegen der beobachteten Einzelheiten der Umwandlung unwahrscheinlich, sondern auch wegen der häufigen intrafollikulären Lagerung der parafollikulären Zellen. Die Ansiedelung einer fremden Zelle im Interstitium ist denkbar, ihr dürfte aber in der Ausgestaltung des Follikels kaum eine Rolle zukommen.

Zur Klärung der Herkunft der parafollikulären Zellen habe ich auch die Kernvariation herangezogen. Auf die Methodik und die Theorien über die Zellgrößenordnungen, die anderswo ausführlich erschienen sind, möchte ich hier nicht eingehen. Die Zellen der menschlichen Schilddrüse und des Kropfes liefern im allgemeinen eingipfelige Kernvariationskurven. Bei der von mir angewandten Fixierungs und Verarbeitungsmethode beträgt der durchschnittliche Durchmesser der Kerne 4,25 μ, ihr Volumen 40 μ^3. Die Kerne der parafollikulären Zellen sind erheblich größer und sie bilden keine regelmäßige Gausssche Kurve. Der Hauptgipfel liegt bei 56 μ^3, aber auch bei 87 und 140 μ^3 gibt es bedeutende Erhebungen. Diese Zahlen sprechen weder für ein rhythmisches Wachstum noch für eine sich regelmäßig potenzierende Volumzunahme; das Wachstum der Zellen gibt — im Verhältnis zu den Thyreocyten — zu einer derartigen Rechtsverschiebung der Kernvariationskurve Anlaß, die in der Variationsstatistik als Schwellung erwähnt wird. Ich nehme an, daß der eventuell rhythmisch wechselnde Schwellungsprozeß der Zellen durch ihre aktive Mitwirkung an dem Kolloidhaushalt bedingt sein dürfte.

Zusammenfassung.

Die ausgiebige Resektion der Hundeschilddrüse hat die Vermehrung der parafollikulären Zellen im restlichen Drüsengewebe zur Folge.

Bei der Verarbeitung von 50 menschlichen Kröpfen wurden parafollikuläre Zellen in 90% der Basedowstrumen, 70% der Hyperfunktionsstrumen und in 18,3% der normal oder vermindert funktionierenden gefunden. Die Zellen sind hell oder dunkler gefärbt, in der Follikelwand gelegen und sie hängen mit dem Kolloid zusammen. Bei Steigerung oder Veränderung der Funktion nimmt ihre Zahl zu. Ihre engen Beziehungen zum Kolloid weisen eine Ähnlichkeit mit der Rolle der Kolloidzellen auf.

Auf Grund ihrer Gestalt und der kernvariationsstatistischen Messungen kann angenommen werden, daß sie auf dem Wege über die Umwandlung der gewöhnlichen Schilddrüsenzellen entstehen.

Vergleichende Untersuchungen zeigen eine Ähnlichkeit zwischen den parafollikulären Zellen und den Schilddrüsenonkocyten, ferner den Elementen des großzelligen Schilddrüsenadenoms, dagegen weichen sie von den Zellen der Thymusdrüse und der Karzinoide wesentlich ab.

Literatur.

Allara: Monit. zool. ital. **48**, 115 (1938). — Altmann: Beitr. path. Anat. **104**, 420 (1940). — Baber: Philos. Trans. roy. Soc. Lond. **166**, 557 (1877). — Bailiff: Amer. J. Anat. **61**, 1 (1937). — Bakay, v., jr.: Verh. ung. Akad. Wiss. **61** (1942). Bargmann: Schilddrüse. Möllendorffs Handbuch mikroskopischer Anatomie des Menschen, Bd. VI, S. 2. Berlin: Springer 1939. — Bastenic: Ann. Soc. roy. sci. med. natur. **71** (1935). — Else, Grow and Lemery: Endocrinology **10**, 165 (1926). Falin: Beitr. path. Anat. **93**, 516 (1934). — Feyrter: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Feyrter u. Klaus Unna: Virchows Arch. **298**, 187 (1937). — Florentin: C. r. Soc. Biol. **94**, 73 (1926). — Florentin et Grujic: C. r. Soc. Biol. **102**, 849 (1929). — Genova: Monit. zool. ital. **40**, 525 (1929). — Getzowa: Zit. nach Wegelin. — Giesemann: Beitr. path. Anat **108**, 53 (1943). — Godwin: Amer. J. Anat. **60**, 299 (1937). — Hagen, v.: Zool. Jb. **61**, 467 (1936). — Hamperl: Virchows Arch. **286**, 811 (1932); **298**, 327 (1937). — Hellbaum: Anat. Rec. (Am.) **67**, 53 (1936). — Hürthle: Pflügers Arch. **56**, 1 (1894). — Langendorff: Arch. Anat. usw. **1889**, 219. — Langhans: Virchows Arch. **189** (1907). — Masson: Ann. d'Anat. path. **1**, 3 (1924). — Amer. J. Path. **4**, 181 (1928). — Nonidez: Anat. Rec. (Am.) **53**, 339 (1932); **56**, 131 (1933). — Okkels: La glande thyroide. Paris: Masson & Cie. 1936. — Schlemminger: Beitr. path. Anat. **108**, 131 (1943). — Severinghaus: Zit. nach Bargmann. — Sunder-Plassmann: Erg. Chir. u. Orthop. **33**, 268 (1941). — Sunder-Plassmann u. Richter: Klin. Wschr. **1943 I**, 484. — Takagi: Folia anat. jap. **1**, 69 (1922). — Thomas: Arch. Biol. (Fr.) **45**, 189 (1934). — Troell: Arch. klin. Chir. **155**, 614 (1929). — Uhlenhuth: Z. Zool. **125**, 483 (1925). — Vicari: Anat. Rec. (Am.) **64**, 53 (1936); **67**, 6 (1936). — Webster: Amer. J. Anat. **52**, 147 (1933). — Wegelin: Schilddrüse. In Henke-Lubarschs Handbuch pathologischer Anatomie, Bd. VIII. Berlin: Springer 1926. — Zechel: Surg. etc. **53**, 12 (1931). — Anat. Rec. (Am.) **56**, 119 (1933).

Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Westend,
Berlin-Charlottenburg (Leiter: Professor W. Koch).

Die Beziehungen des angeborenen Olfactoriusdefekts zum primären Eunuchoidismus des Mannes.

(Anatomische und experimentelle Beobachtungen *).

Von

Dr. med. habil. G. Köhne.

(Eingegangen am 27. Februar 1945 und 22. Januar 1947.)

Es sind heute bereits mehrere Sektionsfälle von Eunuchoidismus (E.) bekanntgeworden, bei denen gleichzeitig ein angeborener beidseitiger Olfactoriusdefekt vorgelegen hat. Auf dieses merkwürdige Zusammentreffen, für das bisher keine voll befriedigende Erklärung gefunden worden ist, hat als erster Weidenreich 1914 hingewiesen, welcher unter 11 in der Literatur ihm bekanntgewordenen Fällen von Riechnervenmangel 3 Eunuchoide, einschließlich eines eigenen Falles feststellte. Das Fehlen der Riechnerven wird erfahrungsgemäß bei der Obduktion leicht übersehen, so daß das tatsächliche Vorkommen dieses Syndroms vielleicht häufiger ist, als nach den bisherigen Mitteilungen angenommen werden kann. Jedenfalls ist es bemerkenswert, daß auch Altmann später unter 11 eigenen Beobachtungen, welche die verschiedensten primären und sekundären Eunuchoidismusformen enthielten, in einem Fall ein Fehlen beider Nn. olfactorii erwähnt, ohne daß er auf diese Fragestellung näher eingegangen ist.

Weidenreich hatte die Vermutung ausgesprochen, daß vielleicht eine gleichzeitig vorliegende Entwicklungsstörung der Hypophyse, welche auf dieselbe Ursache wie der Olfactoriusdefekt zurückzuführen wäre, die Hypoplasie der Geschlechtsorgane zur Folge gehabt haben könnte. Er dachte aber gleichzeitig auch schon an eine möglicherweise bestehende anatomische Verbindung zwischen Riech- und Genitalsphäre im Zentralnervensystem, die gestört sein könnte, ohne daß er aber nähere Untersuchungen hierüber anstellte.

Alle diese Fälle, die mit einem Olfactoriusdefekt einhergingen, sind nach Form und Verlauf jenem klassischen primären E. des Mannes zuzurechnen, bei dem nach anscheinend normaler Entwicklung bis

---

* Abgeschlossen am 15. Februar 1945. (Die tierexperimentelle Nachprüfung der Tierversuche von Koblanck und Roeder wurde am 31. Dezember 1946 abgeschlossen.)

zur Pubertät ohne erkennbare äußere Ursache eine fortschreitende Degeneration der Hoden mit allen ihren Folgen einsetzt.

Was nun die Hypophyse beim primären E. betrifft, so ist ihr nach den Ergebnissen späterer Untersucher eine entscheidende Rolle beim Zustandekommen der Hodenhypoplasie nicht beizumessen, ihr ist aber eine mehr oder weniger große Bedeutung für das Auftreten der eunuchoiden Symptome, wie Hochwuchs, Fettverteilung usw., eingeräumt worden (KRISCH, GARFUNKEL u. a.). Die erhobenen mikroskopischen Befunde an den Hypophysen, auch in Fällen von sekundärem E., widersprechen sich aber recht erheblich, so daß das histologische Bild der sog. menschlichen Kastrationshypophyse heute noch weitgehend ungeklärt ist. Jeder neue hierher gehörige Befund verdient deshalb mitgeteilt zu werden. Dabei darf aber an dieser Stelle schon darauf hingewiesen werden, daß die bisher üblichen Schätzungen der Zellzusammensetzung im Vorderlappen nur geeignet sind, weiterhin sich stark widersprechende Ergebnisse zu zeitigen. Um exakte Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wird es in Zukunft notwendig sein, bei derartig wichtigen Fragestellungen nur noch genaue Auszählungen, etwa nach der Methode von RASMUSSEN, vorzunehmen. Hierauf hat auch ROMEIS mit Nachdruck hingewiesen.

Abgesehen von der Hypophyse muß man heute bei Krankheiten, die wie der primäre E. mit genitaler Hypoplasie einhergehen, noch ein anderes wichtiges Zentrum mit in den Kreis der Betrachtungen einbeziehen. Das ist das von BUSTAMANTE, SPATZ und WEISSCHEDEL kürzlich entdeckte *Geschlechtszentrum im Tuber cinereum*, welches, wie in überzeugenden Gewebsausschaltungsversuchen am Kaninchen nachgewiesen wurde, für die normale Geschlechtsentwicklung des Kaninchens größte Bedeutung hat, ohne daß hier die Hypophyse primär mitbeteiligt zu sein braucht.

Ein eigener Fall von E., der ebenfalls mit einem beidseitigen Olfactoriusdefekt einherging, veranlaßte uns, den inneren Zusammenhängen dieses eigenartigen Syndroms nachzugehen. Dabei waren folgende Überlegungen maßgebend:

Es ist eine allgemeine Erfahrungstatsache, daß der Geruchssinn für die geschlechtlichen Funktionen vieler Tiere eine große Bedeutung hat. Darüber hinaus wissen wir heute, daß das hypothalamische Höhlengrau mitsamt dem auch beim Menschen im Tuber cinereum zu suchenden Geschlechtszentrum durch mannigfaltige Reflexbahnen mit dem Riechhirn verbunden ist. In diesem Sinne sprechen wir heute von einem *olfacto-autonomen Korrelationszentrum* (VILLIGER-LUDWIG). Man könnte demnach bei angeborenem oder künstlichem Defekt der Riechbahn an eine Funktionsstörung auch im Bereich des diencephalen Geschlechtszentrums denken, welches nunmehr keine physiologischen Impulse von

seiten der Peripherie mehr zugeleitet bekäme. Die Folge wäre möglicherweise eine Störung der normalen geschlechtlichen Entwicklung.

Sollten sich diese Überlegungen, insbesondere unter Zuhilfenahme des Tierexperiments, als richtig erweisen, würde der Olfactoriusdefekt bei primären E. eine ganz andere Bedeutung als bisher erlangen.

Eine andere zu erwägende Möglichkeit wäre aber die, daß es sich bei dem Olfactoriusdefekt und der Keimdrüsenhypoplasie lediglich um eine zufällige, miteinander gekoppelte, chromosomal begründete Mißbildungsanomalie handelt. Wir kennen ein solches, gelegentlich familiär auftretendes *Zusammentreffen* zweier und mehrerer *abnormer Erbanlagen* nebeneinander beispielsweise bei schon mehrfach beobachteten Fällen von FRIEDREICHscher Ataxie, welche mit Diabetes mellitus vergesellschaftet waren. Ein solches Geschwisterpaar hatten wir früher Gelegenheit anatomisch zu untersuchen (KÖHNE). Wir konnten dabei neben dem degenerativen Nervenleiden eine angeborene, bei beiden Schwestern gleichsinnig vorhandene Atrophie der LANGHANSschen Inseln feststellen. RÖSSLE, der diese beiden Schwestern unter anderen Gesichtspunkten untersuchte, faßte diesen bisher nicht bekannten Befund ebenfalls als Mißbildung im Sinne einer Hypoplasie des Inselorgans auf und stellte ihn den uns geläufigen Hypoplasien an anderen innersekretorischen Drüsen, wie beispielsweise der Hypoplasie der Keimdrüsen, an die Seite. Wie es hier also aus inneren, im Ei selbst zu suchenden Gründen, zu den degenerativen Organveränderungen, insbesondere der Erkrankung des Rückenmarks, des Inselapparates und zu Defektbildungen verschiedenster Art (Status dysraphicus!) gekommen war, so könnte man sich ähnliche Vorstellungen von der Entstehung des Olfactoriusdefektes und der gleichzeitigen, allerdings erst postpuberal manifest werdenden Hodenhypoplasie beim primären E. machen.

Zur endgültigen Klärung dieser Fragen mußte, vor allem wegen unserer neuen Kenntnisse über das diencephale Geschlechtszentrum, neben eingehender Untersuchung des Zwischenhirns in dem eigenen Fall, im Tierexperiment geprüft werden, ob die Ausschaltung bzw. Unterbrechung der Nn. olfactorii einen Einfluß auf die geschlechtliche Entwicklung haben würde. Wie diese Versuche auch ausfallen würden, das Ergebnis war, abgesehen von seiner Bedeutung für allgemeine hirnphysiologische Fragen, immer geeignet, einen besseren Einblick in das Wesen des eigenartigen hier in Frage stehenden Syndroms zu gewinnen.

Zuerst soll der eigene obduzierte Fall, dessen klinische Angaben insbesondere hinsichtlich der Familienanamnese leider spärlich sind, geschildert werden.

Es handelte sich um einen 43jährigen Mann, der wegen Kreislaufstörungen stärkeren Grades ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Die Feststellung der Vorgeschichte soll sehr schwierig gewesen sein, da der Pat. geistig zurückgeblieben erschien und widersprechende, ungenaue Angaben machte. Er war räumlich und zeitlich ausreichend orientiert, doch konnte er selbst mit einstelligen Zahlen nicht richtig rechnen. Er litt offenbar seit 10 Jahren an Anfällen, die mit Bewußtlosigkeit einhergehen und mit Schmerzen in der Herzgegend verknüpft sind. Das Herz war auskultatorisch und perkutorisch von gewöhnlicher Beschaffenheit, röntgenologisch sprach die Form der Aorta für eine Sklerose. Blutdruck und Puls bewegten sich innerhalb normaler Grenzen. Das Ekg aber zeigte tiefe negative T-Zacken in allen Ableitungen mit Senkung des S—T-Stückes.

Außer diesen Zeichen eines Herzmuskelschadens bestanden erhebliche Symptome eines Hypogenitalismus: Fast fehlende Bart- und Schamhaare, hohe Stimme, erbsengroße Hoden und ein unterentwickeltes Glied. Da außerdem in den ersten Tagen starker Schwindel bestand mit Unsicherheit beim Gehen, wurde ein Hypophysentumor ätiologisch in Betracht gezogen. Die darauf gerichteten Untersuchungen verliefen aber ergebnislos.

Nach anfänglicher Besserung traten plötzlich heftige, vom Oberbauch in die Herzgegend ziehende Schmerzen auf und unter Erbrechen trat der Tod ein. Es wurde klinischerseits ein Coronararterienverschluß bei älterem Myokardschaden angenommen.

Das gekürzte *Sektionsprotokoll* lautet: 43jähriger disproportioniert gebauter Mann mit leichtem Überwiegen der Unterlänge gegenüber dem Rumpf. Das Becken ist verhältnismäßig breit mit etwas stärkerer Fettansammlung an den Hüften. Die Extremitäten, insbesondere die Oberschenkel, erscheinen übermäßig schlank. Ein Bartwuchs fehlt völlig, die Achselhaare sind nur als spärlicher Flaum entwickelt und die Schambehaarung besteht nur in einzelnen, weit auseinanderstehenden kurzen Haaren in der näheren Umgebung der Peniswurzel.

Das *männliche Glied* entspricht in seinem Aussehen etwa dem eines 8- bis 10jährigen Knaben. Es ist 4 cm lang und kleinfingerdick. Die *Hoden* sind nur als erbsengroße Gebilde durchzutasten. Die Behaarung in der Umgebung des Afters fehlt.

Thymus weitgehend zurückgebildet. Die *Schilddrüse* zeigt einzelne bis kirschgroße, scharf umschriebene knotige Einlagerungen von glasigem Aussehen. Sie ist sonst klein und hat eine homogene, braune, glatte Schnittfläche. Der *Kehlkopf* ist auffallend klein und nicht verknöchert.

Das vergrößerte schlaffe *Herz* hat zarte Klappen und Segel. In der rechten erweiterten Kammer und im rechten Vorhof nur dunkelrotes flüssiges Blut. Dicke der rechten Kammerwand an der Basis 3 mm, der erweiterten linken Kammer 18 mm stark. Der vordere absteigende Kranzgefäßast ist unmittelbar hinter seinem Abgang aus der Aorta auf eine Strecke von 4 cm völlig durch ein mit der Innenhaut fest zusammenhängendes, derbes, grau aussehendes Füllgewebe verschlossen. Der Anfangsteil des linken umschlingenden Astes ist auf eine Länge von über 1 cm ebenfalls verschlossen durch grau-bläuliche, von der Innenhaut noch unter Materialverlust abzulösende, bröcklige Massen. Das rechte Kranzgefäß ist weit und hat im großen und ganzen eine zarte, fast fleckenlose Innenhaut. 4 cm unterhalb seines Abganges finden sich kleine braunrot aussehende, bröckelige, der Innenhaut nur leicht anhaftende Auflagerungen, durch welche die Gefäßlichtung stark eingeengt wird. Im Herzfleisch zahlreiche grobgefleckte schwielige Einlagerungen, hauptsächlich in der Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels und im Septum. Auch frischere, mehr gelbliche Herdbildungen sind sichtbar. Innenhaut der Brustaorta und der großen abzweigenden Gefäße fast fleckenlos und zart. Blutreichtum der parenchymatösen Organe. Die *Nebennieren* sind eher

klein, zeigen undeutliche Schichtung mit zwar schmaler, aber lipoidreicher Rinde. Die *Prostata* ist etwa nur haselnußgroß, Samenblasen entsprechend klein. Die *Hypophyse* erscheint eher etwas klein, das Hypophysenbett ist entsprechend geformt. Am *Gehirn* fällt lediglich ein Fehlen beider Nn. olfactorii auf, d. h. Bulbus und Tractus olfactorius sind nicht ausgebildet, wohingegen das Trigonum olfactorii wie auch das übrige Windungsrelief an der Basis des Stirnlappens unverändert erscheinen. Lamina cribrosa nicht untersucht.

Die Hoden sind nur je 14 : 10 : 8 mm groß. Demgegenüber treten die annähernd normal ausgebildeten Nebenhoden besonders deutlich hervor. Hodenhüllen glatt. Schnittfläche der sich fest-elastisch anfühlenden Hoden gleichmäßig grau-braun, völlig glatt, ohne daß Kanälchen ausziehbar sind.

Die zusammengefaßte *pathologisch-anatomische Diagnose* lautete: *Ausgesprochener E. mit Hypoplasie der Genitalien bei beidseitigem Olfactoriusdefekt.* Alter thrombotischer Verschluß des linken vorderen absteigenden Kranzgefäßastes. Thrombotischer Verschluß des linken umschlingenden Astes jüngeren Datums. Frische Thrombose im rechten Kranzgefäß. Ausgedehnte ältere und frischere Verschwielung bzw. Infarktbildung in der Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels sowie im Herzseptum. Schwere Dilatation aller Herzhöhlen, Stauung der parenchymatösen Organe.

Mikroskopische Befunde. Die *Hoden* zeigen beide ganz gleichsinnige Veränderungen. Die an Zahl verminderten Samenkanälchen sind auffallend klein und eng, teilweise völlig verschlossen und zeigen fortschreitende Degenerationserscheinungen. Die an vielen Stellen noch in mehrschichtigen Lagen erkennbaren Keimepithelien weisen keinerlei Differenzierung in die bekannten Entwicklungsstadien auf, sondern sehen wie geschrumpfte, völlig undifferenzierte Gebilde aus und enthalten gelegentlich einzelne Fetttröpfchen. Pigment fehlt. Die elastischen Fasern in der Tunica propria sind aufgesplittert bzw. zum Teil zugrunde gegangen, sie sind aber besonders an peripher gelegenen Kanälchen in ihren Umrissen noch deutlich erkennbar. Die Tunica propria erscheint im wesentlichen bindegewebig verdickt. Zwischen den meist etwas weiter auseinanderliegenden, sich gelegentlich auch fast berührenden Samenkanälchen liegen breite, zellarme Bindegewebszüge, in denen, auch auf engen Stufenschnitten Leydigsche Zwischenzellen nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden können. Die Kanälchen des *Nebenhodens* sind demgegenüber, wenn auch an Zahl vielleicht etwas vermindert, so doch wohl ausgebildet und zeigen einen 2—3schichtigen kubischen Epithelbelag, sie enthalten stellenweise eine serös-fädige, durchsichtige Flüssigkeit, ohne nachweisbare Spermatozoen. Der *Ductus deferens* hat normalen Bau. Die Prostata enthält spärliche Drüsenschläuche, welche von mehrschichtigem Epithel in unterschiedlicher Dicke ausgekleidet sind. Je vielschichtiger der Epithelbelag ist, um so mehr gewinnt er das Aussehen von Übergangsepithel wie in der Harnblase. Nur das einschichtige Drüsenepithel ist Cylinderepithel. In solchen Fällen haben die Drüsenschläuche ausgesprochen kindliche, noch unentwickelte Form. Zwischen den Kanälchen liegt kompaktes zellarmes Bindegewebe. Pigment und Corpora amylacea fehlen. *Samenblasen* o. B.

Die *Hypophyse* zeigt auffällig zahlreiche basophile Zellen im ganzen Vorderlappen mit Bevorzugung des normalen Ausbreitungsgebietes der Basophilen. Sie sind in manchen Exemplaren reichlich groß mit mehr homogenem Protoplasma, andere sind stärker vakuolisiert, viele zeigen die gewöhnliche Granulierung, was besonders gut mit modifizierter Mallory-Färbung nach Farkas und mit Azanfärbung zum Ausdruck kommt. Ausgesprochen degenerative Veränderungen fehlen sonst an den Basophilen. Es fällt ferner auf, daß die chromophoben Zellen zum größten Teil ungewöhnlich klein, meist wie sog. Stammzellen aussehen. Vielleicht spielt der nicht ganz einwandfreie Erhaltungszustand des Organs bei

diesen Veränderungen mit eine Rolle. Jedenfalls sind keine übermäßig geblähten oder stärker vakuolisierten Hauptzellen zu finden. Die an den richtigen Stellen liegenden Eosinophilen sind ohne wesentliche Besonderheit. Es besteht eine beträchtliche basophile Zelleinwanderung von der schmalen Zona intermedia aus bis weit in den Hinterlappen hinein. Sonst sind Hinterlappen und Zona intermedia ohne Besonderheit.

Die Auszählung der Vorderlappenzellen wurde nach dem von RASMUSSEN angegebenen Verfahren durchgeführt, nur mit dem Unterschied, daß nicht Horizontalschnitte, sondern Sagittalschnitte, aus den verschiedenen Organdritteln untersucht wurden. Das bedeutet aber nach den Untersuchungen von STEN FLODERUS im Endergebnis keinen ins Gewicht fallenden Unterschied. Die Mengenverhältnisse waren folgende:

	Basophile	Eosinophile	Chromophobe
Eunuch	35%	32%	33%
Normalwerte beim Mann	11%	37%	52%
	(Var. Breite 5—27%)	(Var. Breite 23—59%)	(Var. Breite 34—66%)

Die ganze *Zwischenhirnregion* wurde in einer laufenden frontalen Schnittserie untersucht. Es wurde ein Gewebsblock in Paraffin eingebettet, der die Stammganglien mitsamt den vegetativen Zentren in der Umgebung des 3. Ventrikels enthielt. Am weitesten oral lag dabei der Schnitt unmittelbar vor dem Chiasma opticum, caudal verlief die Schnittebene hinter den Corpora mammillaria. Zahlreiche auf die gleiche Art und Weise untersuchte Gehirne aller Altersklassen, wie sie von früheren Untersuchungen her noch zur Verfügung standen (KÖHNE), wurden zum Vergleich mit herangezogen. Denn gerade feinere Veränderungen, wie Ganglienzellausfälle, Lichtungsbezirke besonders in den Kerngebieten usw. sind im Gehirn oft nur auf Grund und im Vergleich mit entsprechenden normalen Präparaten zu diagnostizieren. An den so genauestens geprüften vegetativen Kernen des Zwischenhirns konnten faßbare morphologische Veränderungen nicht gefunden werden, insbesondere bestanden keine Störungen in der normalen Cytoarchitektonik oder irgendwelche Mißbildungen im Bereich der Kerne des Tuber cinereum. Anfänglich schien es, als wenn das zentrale Höhlengrau nach dem Infundibulum zu ungewöhnlich zellreich, fast etwas hyperplastisch sei, aber beim Vergleich mit anderen Gehirnen erwies es sich, daß dieses Bild noch der gewöhnlichen von Fall zu Fall verschieden stark ausgeprägten basalen Verdichtungszone des zentralen Höhlengraues entsprach.

Pankreas wegen stärkerer postmortaler Veränderungen nicht untersucht. Die *Nebennieren* haben an manchen Stellen eine stärker verschmälerte Rinde und sind teilweise bindegewebig durchsetzt. Die Rindenzellen sind bis an die Grenze der pigmenthaltigen Zona reticularis gleichmäßig dicht mit Lipoidtropfen angefüllt. Marksubstanz o. B. Die *Schilddrüse* ist deutlich atrophisch. Abgesehen von den einzelnen makroskopisch beschriebenen kolloiden Knoten sind die Follikel größtenteils nicht entfaltet, sehen wie kollabiert aus und enthalten dementsprechend auch kein Kolloid, so daß das Schilddrüsengewebe ein mehr kompaktes Aussehen gewinnt. Die Follikelzellen sind klein wie in einem kindlichen Organ.

Besprechung der Befunde.

Die geschilderte eigene Beobachtung ist jenen Fällen von sog. primären E. gleichzustellen, bei denen die Unterfunktion der Keimdrüsen formal-genetisch dadurch bedingt ist, daß eine mit Hypoplasie

und fortschreitender Degeneration einhergehende Entwicklungsstörung der Hoden vorliegt. Solche Fälle kann man aber nach den ihnen zugrunde liegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen weiter dahingehend unterteilen, daß sie einmal die Folge einer örtlichen Hemmungsmißbildung sein können, wie in den von ALTMANN und GARFUNKEL angeführten Beobachtungen von beidseitigen atrophierten Leistenhoden oder anderen *lokalen* Fehlbildungen. Eine zweite Gruppe stellen jene, nunmehr wohl charakterisierten Formen dar, welche mit einem angeborenen Olfactoriusdefekt einhergehen. Diesen beiden Gruppen kann man schließlich mit ALTMANN jene Fälle von E. gegenüberstellen, bei denen das Krankheitsbild erst durch sekundäre, äußere Einwirkungen an ursprünglich normal ausgebildeten Keimdrüsen ausgelöst wird. Hierunter würden also der sog. Späteunuchoidismus der Kastraten sowie die durch entzündliche oder sonstige Einwirkungen verursachten Keimdrüsenatrophien fallen.

Vergleicht man die bisher bekanntgewordenen Fälle von E. mit Olfactoriusdefekt untereinander, so stellt man eine auffällige Gleichsinnigkeit der gefundenen Hodenveränderungen fest. Wie in dem *eigenen* Fall, so zeigt auch der Fall 3 von ALTMANN typisch mangelhaft entwickelte Keimdrüsen mit sekundären degenerativen Veränderungen und vor allem mit Fehlen von Zwischenzellen. Die Hoden in der Beobachtung WEIDENREICHS verhalten sich ähnlich. Wie weit man dem Vorhandensein oder Fehlen von Zwischenzellen eine differentialdiagnostische Bedeutung hinsichtlich der Entstehung des Hodenprozesses, ob primär hypoplastisch oder sekundär durch äußere Einflüsse bedingt, beimessen kann, steht noch dahin. Auf die funktionelle Bedeutung der Zwischenzellen soll hier dabei gar nicht eingegangen werden. Fest steht jedenfalls, daß sowohl bei fehlenden wie bei reichlich vorhandenen und gewucherten Zwischenzellen E. vorkommt (GARFUNKEL, GRUBER, BERBLINGER u. a.). Es bleibt aber auffällig und muß weiter im Auge behalten werden, daß die Zwischenzellen bei primärem E. mit Olfactoriusdefekt in den bisherigen Beobachtungen fehlen oder zum mindesten äußerst spärlich sind.

Aus dem Vorhandensein elastischer Fasern und bindegewebiger Membranen in der Tunica propria der Tubuli will LÖWENTHAL auf Grund der Untersuchungen von PERUTZ und BENDA schließen, daß die Hoden sich bis um die Zeit der Pubertät normal entwickelt haben müssen, um dann erst ohne die volle Reife erlangt zu haben, einem fortschreitenden Degenerationsprozeß zu verfallen. Ähnliches hatte auch WEIDENREICH schon angenommen, und auch BERBLINGER weist darauf hin, daß die Hodenveränderungen erst postpuberal auftreten sollen, da die Kanälchen einander oft noch berühren. Auch in unserem Fall möchten wir aus dem histologischen Bild des Hodens mit zum Teil noch

deutlich vorhandenen elastischen Grundmembranen schließen, daß die Hoden „normal" angelegt wurden und sich bis zu einer bestimmten Reifestufe entwickelt haben müssen. Auf die Deutung der Ursache für das Ausbleiben der Reifung mit der nachfolgenden Degeneration kommen wir später zurück.

Da das histologische Bild der menschlichen *Kastrationshypophyse* noch weitgehend ungeklärt ist, wurde von uns eine genaue Auszählung der Vorderlappenzellen nach dem Verfahren von Rasmussen durchgeführt. Es stellte sich dabei eine starke Vermehrung der basophilen Zellen heraus, die zudem noch gelegentlich Veränderungen in Form von Homogenisierung und stärkerer Vakuolisierung des Protoplasmas zeigten. Auch nach Biggart und Munro soll die typische Veränderung der Kastratenhypophyse in einer Vermehrung der Basophilen bestehen, während Altmann und Garfunkel auch eine Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen feststellten. Nach Kon, Rössle, Berblinger, Olivet, Randerath, Schürmann, Wallart, Philipp soll dagegen bei Keimdrüsenmangel bzw. bei erloschener Keimdrüsenfunktion eine Vermehrung der eosinophilen Zellen vorhanden sein.

Es wurde in der Einleitung schon darauf hingewiesen, daß die bisher üblichen unvollständigen Zählungen und Schätzungen an beliebigen Schnitten nicht ausreichen, um genaue Unterlagen für Vergleiche zu bekommen. Auch die gewöhnliche H.-E.-Färbung allein reicht nicht aus, um sich ein richtiges Bild von der zelligen Zusammensetzung der Hypophyse zu machen.

Hinsichtlich der Größe der Hypophyse sind die Angaben beim Menschen ebenfalls uneinheitlich. Heute ist es, besonders nach Untersuchungen von Wagenseil am wahrscheinlichsten, daß keine Vergrößerung nach Kastration auftritt. Im eigenen Fall war die Hypophyse eher etwas klein.

Die tierexperimentellen Ergebnisse an der Ratte stimmen gut mit der von uns festgestellten Basophilie beim Menschen überein. Nach den Arbeiten von Addison, Elkison und Wolffe, Gatz u. a. bestehen die histologischen Veränderungen nach Kastration bei der Ratte in Vermehrung der Basophilen mit Vergrößerung des Zelleibes und schließlich mit beträchtlicher Vakuolisierung bis zu Siegelringformen, den sog. Kastrationszellen. Wenn auch diese typischen Kastrationszellen in unserem Fall nicht vorhanden waren, so sprechen die übrigen Veränderungen an den Basophilen doch für sich. Eine Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen war nicht festzustellen, ebenso waren die Eosinophilen an Zahl nicht vermehrt.

Fragt man sich nach der Bedeutung dieser beträchtlichen Basophilenvermehrung, so ist es naheliegend, sie, entsprechend der heute wohl als sicher geltenden gonadotropen Funktion der Basophilen,

mit der gestörten Korrelation zwischen Keimdrüse und Hypophyse in Verbindung zu bringen. Hierfür sprechen vielfach experimentell nachgewiesene erhöhte Werte von gonadotropem Hormon im Vorderlappen der Hypophyse wie auch im Blut und Harn nach vorheriger Kastration. Den Ablauf der zum obigen Hypophysenbild führenden Vorgänge darf man sich vielleicht so vorstellen, daß nach anfänglicher überschüssiger aber vergeblicher Hormonproduktion mit einer Hand in Hand gehenden Vermehrung der Basophilen es später, infolge Nichtansprechbarkeit der Keimdrüsen, zu Störungen in der Hormonabgabe innerhalb der basophilen Zellen kommt. Die Folgen sind die vom gewöhnlichen Bild abweichenden, oft hypertrophischen Zellen und die Ausbildung von Kastrationszellen. Jedenfalls sind die geschilderten Hypophysenveränderungen sicherlich sekundärer Natur und nicht primär für die Hodenhypoplasie verantwortlich zu machen, wie es WEIDENREICH noch erörterte.

Eine andere Frage ist die, inwieweit die bekannten eunuchoiden Symptome, insbesondere der Hochwuchs und die gelegentlich vorkommende abnorme Fettverteilung durch eine gestörte Hypophysenfunktion mit bedingt sind, was verschieden beantwortet wird. Die Schwierigkeit einer klaren Entscheidung besteht nicht zuletzt darin, daß Keimdrüse und Hypophyse schon physiologischerweise einen, zwar einander entgegengesetzten Einfluß auf das Skeletwachstum ausüben. Der hemmende Einfluß der Keimdrüsen, wie wir ihn besonders eindrucksvoll bei der Pubertas praecox in Form von vorzeitiger Epiphysenverknöcherung sehen, fällt beim E. fort. Wir können den Hochwuchs infolge eines verzögerten Epiphysenschlusses erklären, wobei wiederum hypophysäre Einflüsse mit im Spiele sein mögen. Wir wissen z. B., daß die enchondrale Ossifikation durch eine erhöhte Hormonproduktion der Eosinophilen gesteigert werden kann, und es kommt in solchen Fällen zu Riesenwuchs bzw. Akromegalie. Die von vielen Autoren beobachtete Vermehrung der Eosinophilen und der Hauptzellen bei Kastraten könnte als verbindendes Glied in der Kette so gedeutet werden, daß sie durch ihre erhöhte Hormonproduktion die äußeren Merkmale des Eunuchen mit bestimmt haben. Ihre normalen Zahlenwerte in anderen Fällen, wie in dem eigenen, besagen nicht, daß sie ehedem nicht ebenfalls vermehrt oder hormonal stärker tätig gewesen sein können.

Wegen der großen Bedeutung des Tuber cinereum für die geschlechtliche Reifung wurde die ganze Zwischenhirnregion in Serienschnitten untersucht. Bei der Beurteilung der tuberalen Hirnabschnitte muß man sich vor Augen halten, daß verschiedene kleinere Variationen sowohl im Aufbau dieser Gegend wie auch in der Dichte und Größe der vegetativen Kerne vorkommen können, wobei z. B. an variable Ausbuchtungen am Tuber in Form verschiedener Eminentiae caudal

und lateral vom Trichter erinnert sei. Eindeutige pathologische Veränderungen konnten wir nicht feststellen.

Das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen noch einmal kurz zusammenfassend, handelt es sich also um einen jener Fälle von primärem E., die mit einem beidseitigen Olfactoriusdefekt einhergehen. Ein äußeres Abhängigkeitsverhältnis zwischen diesem und der erst postpuberal einsetzenden Verkümmerung der Hoden ist durch die anatomische und histologische Untersuchung nicht nachzuweisen.

Um zu einem noch besseren Verständnis für das Wesen dieses Syndroms zu gelangen, wurden folgende Tierversuche angestellt:

Es wurden im ganzen 9 infantile und kurz vor der Geschlechtsreife stehende männliche und weibliche Kaninchen im Alter von 2—5 Monaten zur Operation benutzt. Kontrolltiere aus jeweils den gleichen Würfen wurden mit aufgezogen und gleichzeitig mit beobachtet. Die Riechnerven ließen sich von einer in Äthernarkose angelegten Trepanationsöffnung zu beiden Seiten der Mittellinie des Stirnhirns gut erreichen und konnten mit einem scharfen Löffel bis in die peripheren Nasendachausbuchtungen zerstört und breit ausgekratzt werden. Blutungen wurden gegebenenfalls leicht mit dem Thermokauter gestillt. Selbst kleine Tiere von gerade 2 Monaten vertrugen diesen Eingriff auffallend gut, fraßen unmittelbar hinterher wieder, entwickelten sich hinsichtlich ihrer Größe und ihres Gewichtes wie die Kontrolltiere und verhielten sich überhaupt unauffällig. Nur das Riechvermögen war deutlich aufgehoben, wie aus dem Verhalten gegenüber stark riechenden Substanzen geschlossen werden konnte. Bei der späteren Sektion war an Stelle der Bulbi olfactorii nur eine mit Liquor gefüllte Höhle mit brauner Innenwand zu finden.

Bei einem Teil der operierten Tiere wurde schon zu Lebzeiten um die Zeit des erwarteten Eintritts in die Geschlechtsreife ein einzelner Hoden herausgenommen, um die Entwicklung möglicher Veränderungen genauer studieren zu können.

Gleich die ersten beiden Versuchstiere ergaben einen zunächst überraschenden, sich dann aber bald als gewöhnlich herausstellenden Befund. Das im Alter von $4^1/_2$ Monaten operierte Männchen wurde einen Monat später, nachdem es keine Brunsterscheinungen gezeigt hatte, zusammen mit dem Kontrolltier, welches beginnende Brunst zeigte, getötet. Die Geschlechtsorgane mitsamt den Hoden waren nur etwa $^2/_3$ so groß wie bei dem Kontrolltier. Histologisch waren die Hoden aber völlig frei von atrophischen oder degenerierenden Prozessen. Die Spermiogenese war nur noch nicht bis zur vollen Reife fortgeschritten, was bei dem Kontrolltier trotz der größeren Hoden aber ebenfalls noch nicht der Fall war. Das zweite mit knapp 5 Monaten operierte Weibchen zeigte bei der 2 Monate später vorgenommenen Tötung an Stelle des rechten Ovars ein winziges, fadenförmiges Gebilde, bei gegenüber dem Kontrolltier normal großem linkem Eierstock. Die übrigen inneren Geschlechtsorgane sowie die Warzen an Brust und Bauch waren viel kleiner als bei dem unbehandelten Tier. Das vorhandene Ovar zeigte aber histologisch keinerlei Veränderungen, während das rechte Gebilde nur aus Bindegewebe bestand. Da ähnliche Befunde bei keinem der übrigen 7 operierten Tiere festgestellt werden konnten, wurden sie in Verbindung mit den normalen mikroskopischen Befunden als im Rahmen der gewöhnlich auftretenden Größenschwankungen liegend betrachtet und der Bindegewebsrest an Stelle des rechten Ovars als zufällige Mißbildung angesehen.

Bei den übrigen 7, im Alter von 2 und 3 Monaten operierten Tieren stellte sich zur erwarteten Zeit die Brunst ein, die Geschlechtsorgane und sekundären Geschlechtsmerkmale entwickelten sich normal. Die Spermiogenese verlief, wie aus den histologischen Schnittpräparaten hervorging, völlig ungestört, ebenso war die Follikelreifung unverändert. Es bedarf kaum der Erwähnung, daß das Tuber cinereum mikroskopisch keine Abweichungen von dem der Kontrolltiere aufwies.

Die Versuche lehren also, daß beim Kaninchen trotz breiter Unterbrechung der Riechbahn mit Aufhebung der Riechfunktion die geschlechtliche Entwicklung bis zur Reife normal verläuft. Das mit dem Riechhirn in enger anatomischer Verbindung stehende tuberale Geschlechtszentrum bleibt unbeeinflußt.

Dem gegenüber hatten früher KOBLANCK und ROEDER die sehr auffällige Beobachtung gemacht, daß schon Exstirpation nur *einer* unteren Nasenmuschel bei Kaninchen und Hunden ein Ausbleiben der normalen geschlechtlichen Entwicklung zur Folge hatte. Die Genitalorgane sollten auf embryonaler Stufe stehen geblieben sein. Mikroskopische Befunde von den Keimdrüsen dieser Fälle liegen leider nicht vor, so daß ein Vergleich mit dem histologischen Bild bei menschlichem E. nicht möglich ist. Die genannten Autoren versuchen, die von ihnen so erzeugte Hypoplasie der Geschlechtsorgane mit einer reflektorischen Einwirkung auf die Hypophyse zu erklären, die dann wohl nur auf dem Wege über den N. trigeminus möglich wäre. Diese Versuche sind damals unter dem Eindruck der FLIESSschen Lehre unternommen worden, die auf Grund rein klinischer Symptome angebliche gesetzmäßige Beziehungen zwischen bestimmten Stellen der Pars respiratoria der Nase und den weiblichen Geschlechtsorganen feststellte. Es ist heute unter den Frauenärzten und auch Ohrenärzten still um diese Dinge geworden. Die großen darauf gerichteten praktisch-therapeutischen Hoffnungen haben sich offenbar nicht erfüllt. Die Versuche von KOBLANCK und ROEDER, die, wie sie selbst betonten, noch unvollständig waren, verdienten jedenfalls mit ihren verblüffenden Ergebnissen und wegen ihrer allgemeinen Bedeutung, die sie gegebenenfalls auch für die Beurteilung menschlicher Fälle von Keimdrüsenatrophie erlangen konnten, unbedingt der Nachprüfung.

Es wurden deshalb von uns 8 Kaninchen aus zwei verschiedenen Würfen im Alter von 2—3 Monaten genau nach den Angaben KOBLANCKs und ROEDERS operiert. Einem Tier wurden beide unteren Nasenmuscheln, den übrigen 7 Tieren nur eine Muschel entfernt. Alle 8 operierten Kaninchen vertrugen den Eingriff ohne Folgen. Sie wurden bis zum Alter von 9 Monaten zusammen mit Kontrolltieren beobachtet. Der Eintritt der Geschlechtsreife erlitt entgegen der Mitteilung von KOBLANCK und ROEDER keinerlei Verzögerung und die Befunde an den Geschlechtsorganen waren dementsprechend in jeder Beziehung normal.

Nachdem die *eigenen* Tierversuche an Kaninchen gezeigt haben, daß ein künstlich erzeugter Olfactoriusdefekt und Entfernung der unteren Nasenmuscheln ohne Einfluß auf die geschlechtliche Entwicklung

bleibt, darf man hieraus in Verbindung mit den von uns erhobenen Befunden am Menschen wohl den Schluß ziehen, daß die Keimdrüsenhypoplasie zusammen mit dem beidseitigen Olfactoriusdefekt beim E. eine chromosomal begründete Mißbildung darstellt, welche an den Hoden erst um die Zeit der Pubertät manifest wird. Jedenfalls fehlt uns bis heute ein stichhaltiger Grund zu einer anderen Deutung.

Da das Syndrom nur beim Manne bekannt ist, dieser aber bei der Eigenheit der Anomalie als Überträger ausscheidet, wird das weibliche Geschlecht als latenter Konduktor zu gelten haben. Über die Erblichkeitsverhältnisse dieses E., der gelegentlich familiär auftreten soll, werden im einzelnen nur größere genealogische Untersuchungen Aufschluß geben können.

Zusammenfassung.

1. Der mit einem angeborenen Olfactoriusdefekt einhergehende E. des Mannes wird als eine Krankheit sui generis anderen Eunuchoidismusformen gegenübergestellt.

2. Ein hierher gehöriger eigener Fall wird ausführlich geschildert und dabei unter anderem eine erhebliche Vermehrung der basophilen Zellen im Vorderlappen der Hypophyse nachgewiesen, was erstmalig durch die exakte Methode von RASMUSSEN auch zahlenmäßig belegt wird. Die Veränderungen an den basophilen Zellen werden ursächlich auf eine gestörte Korrelation zwischen Hoden und Hypophyse zurückgeführt und mit einer gestörten Abgabe des gonadotropen Hormons infolge erloschener Keimdrüsenfunktion in Verbindung gebracht. Die äußeren eunuchoiden Merkmale können durch andere hypophysäre Störungen ebenfalls mitbestimmt werden.

3. Im Hinblick auf bestehende enge anatomische Beziehungen zwischen Riechhirn und diencephalem Geschlechtszentrum wird geprüft, ob die erst um die Zeit der Pubertät einsetzende fortschreitende Degeneration der Hoden eine Folge des Olfactoriusdefektes und einer damit verbundenen erloschenen Riechfunktion sein kann.

4. Die serienmäßige Untersuchung des Zwischenhirns im eigenen Fall, sowie der experimentell erzeugte Olfactoriusdefekt beim Kaninchen ergeben kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen gestörter Riechfunktion und Keimdrüsenhypoplasie.

5. Nach breiter operativer Ausschaltung der Nn. olfactorii verläuft beim Kaninchen die geschlechtliche Entwicklung bis zur völligen Reife normal.

6. Auch die einseitige wie beidseitige Entfernung der unteren Nasenmuscheln beim Kaninchen bleibt ohne Einfluß auf die geschlechtliche Entwicklung.

7. Die Keimdrüsenhypoplasie beruht ebenso wie der Olfactoriusdefekt beim E. des Mannes auf einer fehlerhaften, chromosomal bedingten Anlage. Wegen des häufigeren Vorkommens dieses Syndroms ist die Annahme berechtigt, daß hier ein tieferes, im Genotypus begründetes Abhängigkeitsverhältnis vorliegt.

Literatur.

ADDISON: J. comp. Neur. (Am.) **28**, 441 (1917). — ALTMANN: Virchows Arch. **276**, 455 (1930). — BENDA u. PERUTZ: Verh. physiol. Ges. Berlin **15** (1899). — BERBLINGER: Med. Klin. **17**, 612 (1921). — Klin. Wschr. **1931 II**, 1445; **1932 II**, 1329. — Erg. Vitaminforsch. usw. **1**, 191 (1938). — BUSTAMANTE, SPATZ u. WEISS-SCHÄDEL: Dtsch. med. Wschr. **1942**, 289. — ELLISON u. WOLFFE: Endokrinologie **19**, 160 (1935). — FLIESS: Über den ursächlichen Zusammenhang von Nase und Geschlechtsorgan. Halle 1910. — GARFUNKEL: Beitr. Anat. **72**, 475 (1924). — GATZ: Anat. Rec. (Am.) **67**, Suppl., 67 (1937); **70**, Suppl., 619 (1938). — GRUBER: Zit. nach GARFUNKEL. — KOBLANCK u. ROEDER: Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 1839. — KÖHNE: Dtsch. med. Wschr. **1941**, 177. — Endokrinologie **22**, H. 4 (1939). — KON: Beitr. Anat. **44**, 266 (1908). — KRISCH: Z. Neur. **45** (1919). — LÖWENTHAL: Beitr. Anat. **86**, 426 (1931). — MUNRO: Z. Konstit.lehre **14**, 401 (1928). — OLIVET: Frankf. Z. Path. **29**, 477 (1923). — PHILIPP: Zbl. Gynäk. **1930**, 3076. — RANDERATH: Virchows Arch. **254**, 798 (1925). — RASMUSSEN: Amer. J. Path. **5**, 263 (1929). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **26**, 424 (1929). — ROMEIS: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von MÖLLENDORFF, Bd. VI, Teil 3, Hypophyse. — RÖSSLE: Virchows Arch. **216**, 248 (1914); **308**, 516 (1942). — RÖSSLE u. WALLART: Beitr. path. Anat. **84**, 402 (1930). — SCHÜRMANN: Virchows Arch. **263**, 649 (1927). — STEN FLODERUS: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) **53**, Suppl. (1944). — VILLIGER-LUDWIG: Gehirn und Rückenmark, 11.—13. Aufl. 1940. — WAGENSEIL: Z. Morph. u. Anthrop. **26**, 264 (1927); **32**, 415 (1933).

Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Prof. Dr. J. WÄTJEN).

Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen über Veränderungen der Lymphknoten durch das Diphtherietoxin*.

Von
Dozent Dr. med. habil. LOUIS-HEINZ KETTLER,
Assistent am Institut.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Juli 1946.)

Es könnte auf den ersten Blick beinahe überflüssig erscheinen, neue Untersuchungen über die Veränderungen der Lymphknoten bei der Diphtherieerkrankung (Di.) anzustellen; denn die betreffenden anatomischen Befunde an denselben sind schon mehrfach Grundlage ausführlicher Arbeiten gewesen. Wir erinnern an die umfangreichen, viele Jahre zurückliegenden Veröffentlichungen von BIZZOZERO (1876), OERTEL (1887), BULLOCH und SCHMORL (1894) sowie BARBACCI (1896), an die Studien REIMANNS über die maligne, toxische Di. aus jüngerer Zeit (1933) und den Beitrag MUTOS (1940), um nur die wichtigsten zu nennen. Es dürfte auch schwierig sein, neue anatomische Zustandsbilder aufzuzeigen, die über die bekannten Nekrobiosen und Nekrosen des lymphatischen Gewebes, die Retikulumzellaktivierungen, Blutungen, Fibrinabscheidungen, Hyalinbildungen und Gefäßveränderungen hinausgehen. Auch die Lymphknotenkapsel mit den hyalinen Thrombenbildungen in den Kapselarterien (MUTO) und das periglanduläre Gewebe mit seinem Ödem, den entzündlichen Infiltraten und rückschrittlichen Fettgewebsveränderungen sind Gegenstand besonderer Aufmerksamkeit gewesen (SPONHOLZ, WÄTJEN und REIMANN).

So vertraut uns also das rein formale, pathologisch-anatomische Geschehen in den Lymphknoten bei der Di. auch ist, so viele Fragen stehen doch noch in bezug auf Einzelheiten der *Pathogenese* offen. Allerdings sind auch in dieser Hinsicht bereits Schritte zur Klärung unternommen, und es ist das unbestreitbare Verdienst von WÄTJEN und REIMANN, zwei besondere Formen der Affektion des lymphatischen Gewebes durch das Di.toxin als anatomisch getrennte Zustandsbilder voneinander

* Abgeschlossen am 22. Juni 1945.

abgegrenzt zu haben, für die sie auch eine verschiedene Entstehungsursache annehmen zu müssen glauben. Sie unterscheiden in den Halslymphknoten bei der Di. die sog. „Nekrosen vom Sinustypus" mit schwersten Zerstörungen des lymphatischen Grundgewebes in unmittelbarer Nachbarschaft der Lymphsinus von den „Nekrosen vom Gefäßtypus" mit den schon seit langem bekannten, allein auf die Sekundärknötchen beschränkten nekrobiotischen Veränderungen.

Während der sog. Sinustypus mehr bei der erst in den letzten Jahrzehnten als bedrohliches Krankheitsbild aufgetretenen „malignen, toxischen" Di. vertreten sein soll, haben sie den „Gefäßtyp" häufig bei der meist harmloseren „banalen" Form der Di. gesehen, welch letztere den älteren Autoren wohl fast ausschließlich vorgelegen haben dürfte. Die Ursache für die bei dieser so auffallend scharf auf die Zentren der Lymphfollikel beschränkten Nekrosen wollen beide Autoren ebenso wie MUTO in der Zuführung des Di.toxins auf dem *Blut*wege erblicken, während es beim sog. Sinustypus dem regionären Lymphknoten direkt auf dem *Lymph*wege zuströmen soll.

Die von WÄTJEN und REIMANN aufgestellte Hypothese bedeutet unzweifelhaft einen Fortschritt im Verständnis der verschiedenen anatomischen Krankheitsbilder bei der Di. Doch stützen sich ihre Erklärungsversuche wie auch die der anderen Autoren fast ausschließlich auf Untersuchungen der Halslymphknoten von Sektionsmaterial. Nur gelegentlich geschieht der Mesenteriallymphknoten Erwähnung (BARBACCI, BIZZOZERO, REIMANN), ohne daß aber der Versuch gelingt, die doch oft abweichenden Befunde in diesen gegenüber denen in den Halslymphknoten auszuwerten. Dasselbe gilt für die Milz, deren Veränderungen zwar häufig und genau beschrieben, aber ebenfalls selten folgerichtig in den Fragenkomplex zur Klärung der Verteilung des Di.toxins im ganzen Körper einbezogen werden.

Nun stellt aber die Di. bekanntlich eine schwere Allgemeinerkrankung dar, wie es uns die Klinik des Herzens, Zentralnervensystems, Gefäßsystems u. a. immer wieder vor Augen führt. Es ist deshalb unbedingt notwendig, auch in bezug auf das Lymphknotensystem den *Gesamt*organismus zu betrachten, und wir haben deshalb neben den Hals- und den oft auch noch „regionär" gelegenen Paratracheallymphknoten außerdem die mesenterialen, inguinalen und vor allem portalen Lymphknoten untersucht, aus welch letzteren wir auf Grund früherer Erfahrungen (s. unten) besonders aufschlußreiche Folgerungen ziehen zu können glaubten. Auf die Untersuchung weiterer Lymphknotengruppen (wie etwa axillare) konnten wir verzichten, da uns dieselbe — wie frühere Beobachtungen gezeigt haben — keine weiteren neuen Erkenntnisse vermittelt hätte. Wir erhofften, durch diese Untersuchungsmethodik insbesondere auch mehr Klarheit über das Problem der Nekrosen vom sog. Gefäßtyp gewinnen zu können und verabsäumten es deshalb auch in keinem Falle, die Milz als ein nur an das Blutgefäßsystem ange-

schlossenes Organ gewissermaßen als Kontrolle für die im Blute kreisenden Toxinmengen zu berücksichtigen.

Des weiteren erscheint uns das Tierexperiment als ein wichtiges Hilfsmittel, die Beziehungen des Di.toxins zu dem spezifisch zu schädigenden lymphatischen Gewebe im einzelnen zu überprüfen. Gerade die Lymphknoten haben sich uns im Tierversuch früher als ein sehr dankbares Objekt erwiesen, und die besonderen Vorteile, nämlich die Di.-toxindosen genau dosieren, den Zubringerweg übersichtlich wählen und den Versuch nach gewollter Zeit abbrechen zu können, sind bedeutend genug, um gewisse Schwierigkeiten, die sich beim kritischen Vergleich der beim Menschen einerseits, beim Tier andererseits vorliegenden Bilder ergeben, leicht mit in Kauf nehmen zu lassen. Zwar ist mit dem Di.-toxin, besonders wegen seiner hervorragenden karyoklastischen Eigenschaften, schon mehrfach mit Erfolg experimentiert worden, aber meist wurden dabei nur allgemeine Wirkungen nach Einverleibung in den Blutkreislauf, zum Teil auf dem Umwege über das Peritoneum überprüft (BYKOWA, GÜNTHER, JECKELN). Die älteren Autoren aber, wie BARBACCI (1896) sowie WELCH und FLEXNER (1891), welche sich besonders für die regionären Lymphknoten interessierten, arbeiteten mit nicht genau dosierbaren Di.bacillenkulturen bzw. nicht standardisierten Toxinen und konnten im übrigen zu den neuerdings durch die maligne, toxische Di. aufgeworfenen Fragen, da diese ihnen damals noch unbekannt war, auch nicht Stellung nehmen.

I. Befunde am Sektionsmaterial.

Um die Verteilung des Di.toxins und die dadurch bedingten pathologisch-anatomischen Veränderungen im gesamten Lymphknotensystem des menschlichen Körpers übersichtlich beurteilen zu können, wurden stets *alle* Halslymphknoten (Unterkieferwinkel- sowie obere und untere tiefe Halslymphknoten), paratrachealen, Bifurkations- und Hiluslymphknoten, die portalen, mesenterialen und inguinalen Lymphknoten untersucht. Stets kam die Milz mit zur Beurteilung.

Auch die axillaren Lymphknoten, die Tonsillen und die Appendix konnten mehrfach zum Vergleich mikroskopiert werden. Die Bearbeitung des während der Sektion in Formalin eingelegten Materials erfolgte nach den üblichen Einbettungs- und Färbungsverfahren.

Die Zahl der auf diese Art vollständig untersuchten Fälle unseres laufenden Sektionsgutes beträgt 38, wobei Kombinationen mit anderen Infektionskrankheiten (insbesondere mit Scharlach oder Tuberkulose) oder sog. septische Di.-erkrankungen mit Abscedierungen oder ähnliche ausgeschlossen wurden. (Ein einziger mit Masern zusammen verlaufener Fall ließ keine Abweichungen von unseren sonst erhobenen Befunden erkennen.)

Im einzelnen handelt es sich bei unserem Material um ein starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts (11 männliche: 27 weibliche Fälle). Die Altersstufen sind von 5 Wochen bis zu 54 Jahren vertreten, davon 24 Kinder bis zu 5 Jahren,

10 Frauen zwischen 13 und 25 Jahren und 4 Frauen von 34—54 Jahren. Die Krankheitsdauer beträgt 2—55 Tage, wobei die akuten Erkrankungen (2—8 Tage) überwiegen (26 Fälle). Die Diagnose einer *toxischen* Di. ist klinischerseits 17mal gestellt worden. Injektionen von Heilserum und vorgenommene Tracheotomien haben wir vermerkt und ausgewertet.

Es fällt uns bei Durchsicht unserer verschiedenen Fälle immer wieder auf, daß sich gewisse Kombinationen wichtiger anatomischer Befunde so häufig wiederholen, daß sich ohne Mühe und allzu große Schematisierung aus den Erkrankungen kürzerer Dauer 3 große Gruppen bilden lassen, innerhalb derer allerdings je nach Zeitpunkt der Infektion, Alter des Patienten u. a. einzelne Variationen vorkommen, und zwischen denen natürlich keine scharfen Grenzen, sondern wie überall in der Biologie allmähliche Übergänge bestehen.

Beginnen wir mit den *schwersten* Erkrankungen, die klinisch fast stets als *toxische Di.* eingewiesen und von uns auf Grund der von WÄTJEN und REIMANN herausgearbeiteten Kriterien auch anatomisch als solche erkannt wurden, so fallen die Bilder erheblicher Zerstörungen des lymphatischen Parenchyms in den *Halslymphknoten* sofort in die Augen.

In ihnen sind die sinusnahen Bezirke des lymphatischen Grundgewebes in frischeren Fällen mit Kerntrümmern übersät, in etwas älteren Stadien schon völlig nekrotisch. Oft finden sich hier nur weite blutgefüllte Seen ohne erkennbare feinere Strukturen. Die Orte der Lymphfollikel lassen sich allerdings noch angedeutet erkennen (s. unten). Inmitten der Erythrocyten liegen vereinzelte auffallend frische Lymphocyten, die aber wohl nicht ortsständig, sondern mit dem eingedrungenen Blute eingeschwemmt sein dürften. Die Ansammlungen roter Blutkörperchen in den schwerst geschädigten Lymphknoten erweisen sich im übrigen stets als echte Blutungen, die sich auch im periglandulären Gewebe finden. Wir müssen sie immer als Zeichen einer besonders starken Toxinwirkung werten. Seltener sind in entfernter liegenden Halslymphknoten die Bilder der Blutresorption ausgeprägt, und schon BULLOCH und SCHMORL haben die Differentialdiagnose beider Zustände besprochen.

Über eine eindeutige Bevorzugung entweder der Mark- oder der Rindensubstanz durch die Nekrosen läßt sich kein eindeutiges Urteil fällen. Allerdings hat man häufiger den Eindruck, daß die nekrotischen Bezirke in den peripheren Abschnitten die in den zentralen Anteilen an Ausdehnung überwiegen, doch kann in anderen Fällen das Gegenteil der Fall sein. — In bezug auf Fibrinabscheidungen, besonders in den Randsinus, und Veränderungen des periglandulären Gewebes kann nichts Neues gegenüber den Angaben der früheren Autoren berichtet werden.

Ein Befund aber bedarf — wie ich glaube — besonderer Beachtung, das ist das Verhalten der Sekundärknötchen. Diese sind oft innerhalb der sinusnahen Nekrosen deutlich ausgespart und relativ gut erhalten. In ihrem Zentrum, dessen Bezeichnung als sog. Keimzentrum (FLEMMING) bzw. Reaktionszentrum (HELLMAN) oder anderer in der Literatur immer noch umstritten ist, sind jedoch häufig weit lebhaftere und frischere Kernzerfallsvorgänge (bei übrigens nur geringer Phagocytose) als in den Nekrosen vom Sinustyp ihrer Umgebung im Gange, in denen bereits ältere Verödungen des lymphatischen Parenchyms vorzuherrschen pflegen. Doch sind andererseits mehrfach „schon in den Frühfällen ... Auspinselungs- und Verödungserscheinungen an einzelnen Lymphknötchen der

Rindengebiete zu bemerken", wie es bereits WÄTJEN und REIMANN angeben. Diese Befunde gehören zu den sog. Nekrosen vom „Gefäßtyp" beider Autoren, und es ist wichtig, auf das gleichzeitige Vorkommen beider Typen von Nekrosen in denselben Lymphknoten schon jetzt hinzuweisen.

Zuweilen findet man innerhalb völlig nekrotischer Gebiete umschriebene Anhäufungen dicht beieinanderliegender, noch gut erhaltener Lymphocyten. Diese Herde liegen nicht immer unmittelbar neben dem Randsinus und weisen im Gewebsschnitt Sichelform auf (Abb. 1), sind also bei räumlicher Betrachtung als Reste von Kugelschalen zu deuten. Dieser Befund ist auffallend genug: Das Erhaltenbleiben solcher Zellen innerhalb eines sonst vollständigen Trümmerfeldes

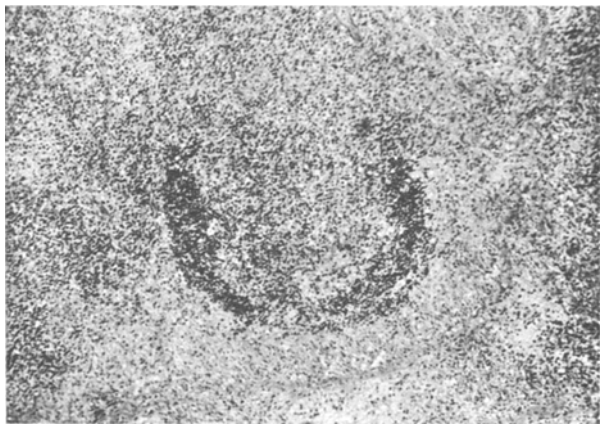


Abb. 1. Reste des Lymphocytenmantels eines Sekundärknötchens innerhalb toxischer Nekrosen. S. 118/45. Halslymphknoten IV b, Häm.-Eos. Obj. 2, Ok. 8, Balgauszug 35 cm, Vergr. 75fach. Leitz.

kann wohl nur mit einer besonders hohen Widerstandskraft gegenüber dem Di.-toxin erklärt werden, da benachbarte Blutgefäße nicht erkennbar sind, von denen eine entgiftende, also schützende Wirkung hätte ausgehen können (s. unten). Wir werden später die Vermutung zu bestätigen versuchen, ob es sich nicht um Reste des Lymphocytenmantels von Sekundärknötchen handeln könne.

Wie es uns weiterhin oft auffällt, sind die schweren Nekrosen der sinusnahen Abschnitte des lymphatischen Grundgewebes oft an einem Pol oder einer Breitseite des Lymphknotens, der sog. „Einstromseite", viel stärker ausgeprägt oder gar nur allein vorhanden, während die andere Seite keine nennenswerten toxinbedingten Schädigungen erkennen läßt. Man kann diesen Befund sehr gut als einen Beweis für die lymphogene Einschwemmung des Di.toxins in den Lymphknoten anführen. — Auch sei in diesem Zusammenhange die von WÄTJEN und REIMANN bereits niedergelegte Tatsache der Abnahme der Schwere der anatomischen Veränderungen entsprechend der zunehmenden Entfernung der betreffenden Lymphknoten vom Infektionsort (also meist der Tonsille) noch einmal bestätigt. Es gibt in der Gruppe der Halslymphknoten sogar viele einzelne, welche überhaupt keine Nekrosen vom Sinustyp aufweisen, sondern nur die Bilder des „Gefäßtyps" erkennen lassen.

So relativ gleichbleibend sich die Befunde in den Halslymphknoten bei der toxischen Di. darbieten, um so abwechslungsreicher sind die Bilder

in den *Paratracheal-* und *Lungenlymphknoten.* Hier ist für die Art der Veränderungen in erster Linie die Erkrankungsform von Trachea und Bronchien maßgebend:

Besteht nämlich — wie relativ häufig — in den tieferen Luftwegen eine ausgedehnte pseudomembranöse Entzündung, so sind auch die Veränderungen der paratrachealen Lymphknoten vielseitig und ziemlich schwer. In 2 Fällen haben wir in ihnen sogar deutliche Nekrosen vom Sinustyp erkannt, wie sie schon WÄTJEN und REIMANN als gelegentlichen Befund verzeichnen. Allerdings bieten sich die Nekrosen niemals in *der* Schwere und Ausdehnung wie in den Cervicaldrüsen dar, sind aber deutlich genug, um nicht als Besonderheit verkannt zu werden. Blutungen sind in einem Teil von ihnen vorhanden. Die Lokalisation der Nekrosen an nur *einem* Lymphknotenpol ist hier noch weit mehr auffallend als in den Halslymphknoten. Im übrigen sind immer nur wenige (höchstens 1—2) Paratrachealymphknoten nach Art des Sinustyps verändert.

An Stelle dieser Nekrosen vom Sinustyp — wir möchten fast sagen, als ihr Ersatz — ist aber in anderen Lymphknoten stets ein auffallend starker Sinuskatarrh vorhanden, der oft wegen seiner Schwere und deutlichen Fibrinbeimengungen als fast spezifisch für die Di. erscheinen könnte, in welcher Auffassung man noch durch ab und zu in seinem Bereich liegende Kerntrümmer bestärkt wird. Daneben bestehen die Zeichen der Blutresorption oft auch dann, wenn keine Tracheotomie vorgenommen worden ist. Allerdings sollte man kritisch genug sein und gestehen, daß die fast immer vorhandenen teils hämorrhagischen, teils eitrigen Herdpneumonien in ihrem Lymphabflußgebiet ähnliche Veränderungen setzen können.

In anderen Fällen fehlen aber nennenswerte Veränderungen der Trachea und Bronchien, die Erscheinungen der toxischen Di. sind also nur auf die Tonsillen beschränkt. Unter diesen Umständen vermissen wir in den paratrachealen Lymphknoten auch immer die Bilder des Sinustyps. Statt dessen treten jetzt gelegentlich Befunde an den Sekundärknötchen mehr in den Vordergrund, wie sie allerdings auch mit dem Sinustyp der vorigen Gruppe kombiniert vorkommen können. Es handelt sich um scharf auf die Zentren der Lymphknötchen beschränkte Nekrobiosen mit massenhaften Kerntrümmern. Stärkere Phagocytierung derselben durch Retikulumzellen, Blutungen oder nennenswerte Fibrinabscheidungen konnten wir nicht feststellen. Auf die Einzelheiten dieser nach WÄTJEN und REIMANN als „Nekrosen vom Gefäßtyp" zu bezeichnenden Veränderungen können wir erst weiter unten bei Besprechung der anatomischen Veränderungen der Lymphknoten bei der „banalen" Di.erkrankung eingehen.

Die *portalen, mesenterialen* und *inguinalen* Lymphknoten bieten bei der toxischen Di. ein im wesentlichen einheitliches Bild dar. Nekrosen des lymphatischen Grundgewebes, insbesondere in Nachbarschaft der Lymphsinus, haben wir niemals gefunden. Statt dessen sind die uns bereits in den Hals- und Paratracheallymphknoten bekanntgewordenen, auf die Knötcheninnenräume beschränkten Kernzerfallsvorgänge häufig vorhanden.

Diese Nekrobiosen sind in den inguinalen Lymphknoten stets am schwächsten, in mesenterialen und portalen Lymphknoten stärker vertreten. Ihre Ausbildung hängt offensichtlich von dem Zustande ab, in welchem sich die Lymphknötchen vor Beginn der Toxineinwirkung befunden haben (s. unten). Sind — wie so oft bei älteren Personen — gar keine deutlich abgegrenzten (Keim- bzw. Reaktions-)

Zentren vorhanden, liegen also sog. ruhende oder solide Knötchen, aufgebaut aus ausgereiften, kleinen Lymphocyten vor, dann ist Kernzerfall niemals zu beobachten. Die soliden Knötchen besitzen nämlich etwa dieselbe Toxinempfindlichkeit wie das lymphatische Grundgewebe, was wir weiter unten näher erläutern werden. Dagegen scheinen die jugendlichen Lymphzellen der eigentlichen lymphoblastischen Keimzentren FLEMMINGS auffällig empfindlich gegenüber dem Di.gift zu sein und ihm rasch zu erliegen. Die Lymphoblasten sind ja bekanntlich auch anderen Giften gegenüber besonders hinfällig, wie das WÄTJEN im Jahre 1925 in seinen Arsenversuchen bewiesen hat.

Da in den Mesenteriallymphknoten unseres Materials Keimzentren durchschnittlich zahlreicher und üppiger als in den Portallymphknoten vertreten sind, so finden wir erstere auch in bezug auf die Nekrosen vom Gefäßtyp häufig bevorzugt. In einzelnen Fällen aber nehmen die Portallymphknoten eine gewisse Sonderstellung ein: Es findet sich dann in ihnen ein deutlicher Sinuskatarrh, in einem Falle auch mit Blutresorption verbunden, wie er in mesenterialen und inguinalen Lymphknoten nicht gefunden wurde.

Über die Veränderungen der *Milz* bei der toxischen Di. können wir uns insofern kurz fassen, als diese den Befunden an den Sekundärknötchen in Portal- und Mesenteriallymphknoten annähernd parallel laufen.

Das soeben über die Voraussetzungen des Entstehens der Nekrobiosen in den Keimzentren Gesagte gilt in fast völlig gleichem Maße auch für die Milzlymphknötchen, in welchen wir die Kernzerfallsvorgänge allerdings stets noch um einen Grad kräftiger entwickelt fanden. Außerdem ist meist eine erhebliche passive Blutfülle der Milzpulpa vorhanden, wie sie GÜNTHER bei seinen experimentellen Untersuchungen mit dem Di.toxin ebenfalls aufgefallen ist.

Die beiden anderen der von uns auf Grund unserer pathologisch-anatomischen Befunde am Lymphknotensystem aufgestellten 3 Gruppen von Di.erkrankungen gehören klinisch dem Kreise der sog. „banalen" Di. an, wie sie in den Jahren vor dem epidemischen Auftreten der toxischen Di. (1926) als die Di. schlechthin bekannt war. Wie die Ergebnisse unserer Untersuchungen nun erweisen, müssen wir bei der banalen Di. noch zwischen *schweren* und *leichten* Fällen unterscheiden, eine Trennung, die nicht willkürlich und verschwommen erfolgt, sondern die durch ganz bestimmte pathologisch-anatomische Befunde eindeutig belegt und — wie hier vorweggenommen werden soll — durch verschieden hohe Toxinausschwemmung bedingt ist.

Bei den *schweren* Erkrankungsfällen *banaler* Di. bieten in der Gruppe der *Halslymphknoten* die Befunde an den Lymphknötchen das hervorstechendste Merkmal.

Es erübrigt sich aber, die makroskopischen und histologischen Bilder im einzelnen zu beschreiben, da den exakten Darlegungen der älteren Autoren, insbesondere BULLOCHS und SCHMORLS sowie BARBACCIS kein neues Material hinzugefügt werden kann. Lediglich einige Besonderheiten müssen betont werden, da sie für unsere späteren Folgerungen von grundlegender Bedeutung sind.

So sind zunächst in dieser Gruppe der schweren banalen Erkrankungen die degenerativen Veränderungen der Sekundärknötchen in der *Gesamtheit* aller

Halslymphknoten eines Patienten vorhanden. Man findet also — im Gegensatz zu der 3. Gruppe — keinen einzigen völlig unveränderten cervicalen Lymphknoten. Auch innerhalb der einzelnen Halslymphknoten sind jeweils *alle* vorhandenen Lymphknötchen gleichsinnig verändert; es gibt nicht — wie in der 3. Gruppe — am einen Pol nekrotische, am anderen unveränderte Lymphfollikel.

Des weiteren machen die Keimzentrumsveränderungen meist einen schweren Eindruck: Die Follikelzentren sind oft völlig nekrotisch und ab und zu auch durchblutet, gleiche Bilder, wie sie BARBACCI auf Tafel 1, Fig. 7 abbildet. Im übrigen scheint die Erkrankungsdauer für die Art der Veränderungen in den Lymphfollikeln nicht allein maßgebend zu sein; denn wir sahen einmal nach 14 Tagen noch frischere Nekrobiosen, während ein andermal bereits nach 7 Tagen ältere, gleichmäßige Nekrotisierungen in den Sekundärknötchen ausgebildet waren. Hier sei auch bemerkt, daß sich frischer Kernzerfall in den Keimzentren der Halslymphknoten auch dann noch finden läßt, wenn die entzündlichen Veränderungen im Rachen makroskopisch schon völlig abgeheilt sind (z. B. in einem Fall nach 18 Tagen).

Neben diesen durchaus im Vordergrund stehenden Erscheinungen an den Lymphknötchen kann man aber ab und zu auch kleinere, mit Blutungen vergesellschaftete Nekrosen des lymphatischen Grundgewebes teils in Nachbarschaft der Randsinus, seltener inmitten der Marksubstanz, zum Teil auch in Umgebung kleinerer Blutgefäße, antreffen. Sie können es keinesfalls mit den großartigen Nekrosen vom Sinustyp bei der toxischen Di. an Schwere und Ausdehnung aufnehmen, sind aber doch unverkennbare Zeichen einer Zufuhr größerer Toxinmengen auf dem Lymphwege. Ein bedeutender Sinuskatarrh ist öfters vorhanden. Deutliche Schwellung des Endothels kleinerer Blutgefäße konnten wir nach dem Vorgange BARBACCIS mehrfach beobachten.

Während in der (1.) Gruppe der toxischen Di. die Veränderungen in den *paratrachealen* und *Lungenlymphknoten* stets gegenüber denen in den Halslymphknoten zurücktreten, stehen in der (2.) Gruppe der schweren Erkrankung an banaler Di. die Paratracheallymphknoten oft an bevorzugter Stelle.

Das hat folgenden Grund: Bei der Mehrzahl unserer Fälle von banaler Di. ist die Haupterkrankung in Kehlkopf, Luftröhre und Bronchien in Form einer schweren pseudomembranösen Entzündung ausgebildet, während die Veränderungen an den Gaumenmandeln einen wesentlich schwächeren Eindruck machen, sei es, daß sie bereits weitgehend abgeheilt sind, die Krankheit also descendierend erst später die tieferen Luftwege erreichte, sei es, daß letztere primär und isoliert erkrankten. Wir finden dann in solchen Fällen die Kernzerfallsvorgänge von bedeutender Ausdehnung und Schwere, auch ist stets ein erheblicher Sinuskatarrh ausgebildet.

Ganz besonders auffallend ist aber das Auftreten von sinusnahen Nekrosen des lymphatischen Grundgewebes, wie wir sie sonst nur bei der toxischen Di. und da wieder vorwiegend in den Halslymphknoten zu sehen gewohnt sind. Der Seltenheit und besonderen Wichtigkeit wegen bilden wir diesen Befund in Abb. 2 ab und weisen auf die randsinusnahen, mit Blutungen, Fibrinabscheidungen und starker Leukocyteneinwanderung kombinierten Nekrosen hin. In anderen Fällen scheint der Erkrankungszustand der Paratracheal- und Cervicallymphknoten etwa von gleicher Schwere. Niemals aber haben wir es bei unserem Material beobachten können, daß etwa die Lymphknoten des Lungenabflußgebietes leichtere Befunde als die Halslymphknoten aufwiesen.

Von besonderer Bedeutung für die Abgrenzung dieser (2.) Gruppe der schweren Formen banaler Di. sind die Befunde an den *portalen*, *mesenterialen* und *inguinalen* Lymphknoten sowie der *Milz*.

Wie wir es bereits bei der toxischen Di. beobachtet und beschrieben haben, gehen auch hier die Veränderungen der genannten Organe sowohl qualitativ als auch quantitativ annähernd parallel, wobei die Milzveränderungen die der genannten Lymphknoten an Stärke wieder übertreffen. Anatomisch handelt es sich um die uns schon hinlänglich bekannten Kernzerfalls- und Verödungsvorgänge

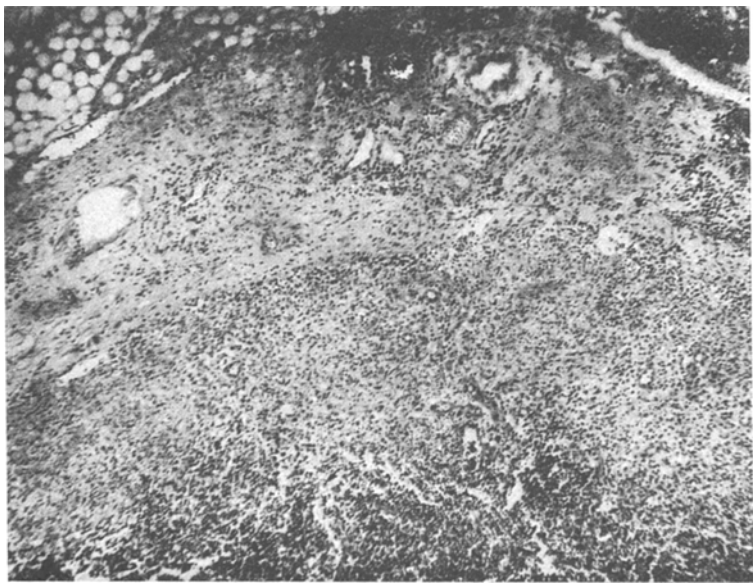


Abb. 2. Sinusnahe Nekrosen bei banaler Kehlkopfdiphtherie. S. 84/45. Paratracheallymphknoten Ib, Häm.-Eos. Obj. 2, Ok. 8, Balgauszug 35 cm. Vergr. 75fach. Leitz.

an den Zentren der Lymphknötchen, die bis zur Bildung ausgeprägter epitheloider Keimzentren gehen können. Eine Phagocytose von Kerntrümmern scheint übrigens in diesen Lymphknoten häufiger vorzukommen (s. unten).

Die derartig anatomisch kenntlichen zerstörenden Einwirkungen an den Lymphfollikeln lassen sich nun — das ist das Hauptkriterium dieser Gruppe — in jedem der erwähnten Lymphknotenpakete nachweisen. Allerdings sind nicht, wie bei den Hals- und Paratracheallymphknoten, stets *alle* Lymphknoten einer Region und in diesen wieder sämtliche Sekundärknötchen gleichmäßig verändert, sondern es finden sich immer wieder anscheinend unversehrte Lymphknötchen. Ob dabei der Grund für ihre Unberührtheit tatsächlich nur in ihrem cytologischen Aufbau begründet ist, wobei wir an die von uns weiter oben erwähnte herabgesetzte Toxinempfänglichkeit, z. B. der soliden Lymphknötchen erinnern, oder ob doch noch andere Gründe dabei mitspielen, können wir nicht entscheiden.

In 2 Fällen dieser Krankheitsgruppe tritt übrigens wieder eine gewisse Sonderstellung der portalen Lymphknoten hervor (s. hierzu den auffallenden Sinuskatarrh bei der toxischen Di.). Bei den schweren Formen der banalen Di. scheinen nämlich die toxischen Schädigungen an den Sekundärknötchen in Form von Follikelödem,

Kernzerfall und Verödungen etwas stärker als in den mesenterialen und inguinalen Lymphknoten ausgeprägt zu sein.

In die 3. und damit letzte Gruppe der Di.erkrankungen gehören die *leichten* Fälle der banalen Di. Es soll dabei an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß sich die Bezeichnungen „schwer" und „leicht" zunächst nur auf den anatomischen Befund an den Lymphknoten und — wie wir später erweisen werden — auf die zugeführte Menge bzw. die

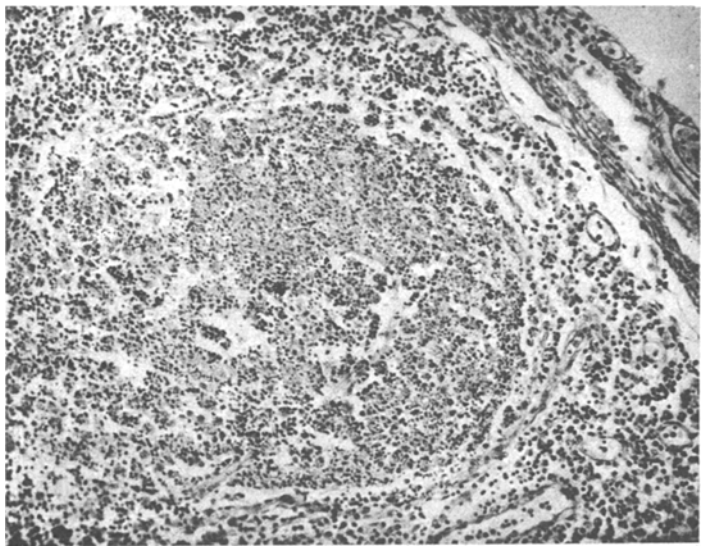


Abb. 3. Toxische Nekrose eines Sekundärknötchenzentrums bei banaler Rachendiphtherie an einem Pol desselben Lymphknotens wie in Abb. 4. S. 151/45. Halslymphknoten IIb, Häm.-Eos. Obj. 3, Ok. 8, Balgauszug 35 cm. Vergr. 135fach. Leitz.

Toxizität des Di.giftes beziehen. Klinisch aber mag mancher unserer „leichten" Fälle doch wohl einen schweren Eindruck gemacht haben, weil ja zu Lebzeiten außerdem andere, außerhalb der Di.toxinwirkung liegende Faktoren den Zustand für den Arzt als besorgniserregend beurteilen lassen, wie es ja auch der eingetretene Tod erweist. Solche Umstände können schwächliche Konstitution, zu große Jugend, schwere Pneumonien oder Störungen der mechanischen Atmung bei ungenügend wirksamer Tracheotomie oder durch letztere gesetztes, gewaltiges mediastinales und interstitielles Emphysem sein, die aber alle nichts über die zur Auswirkung gekommenen Toxinmengen aussagen. Diese letzteren aber sind es vorwiegend, die den von uns gefundenen Zustand des Lymphknotensystems bestimmen.

Bei den leichten banalen Fällen bieten sich auch die anatomischen Veränderungen der *Halslymphknoten* als unbedeutend dar.

Zwar finden wir vielfach die schon bei den schweren banalen Fällen geschilderten Zerstörungen der Lymphfollikelzentren. Diese sind aber längst nicht in allen Halslymphknoten vorhanden. Von besonderer Bedeutung erscheint uns jedoch ihre Lokalisation oft nur in *einer* Lymphknotenhälfte. Wir finden dann im selben Gewebsschnitt an einem Lymphknotenpol lebhafte Zerfallsvorgänge in den Sekundärknötchen mit reichlich Kernbröckeln, am anderen Pol hingegen deutliche, mit großen Zentren versehene Lymphknötchen, in welchen zwar ein gewisses Ödem, aber keinerlei Kerntrümmer zu erkennen sind. Als Beleg für diese Feststellung mögen die Abb. 3 und 4 dienen, welche Aufnahmen aus dem gleichen

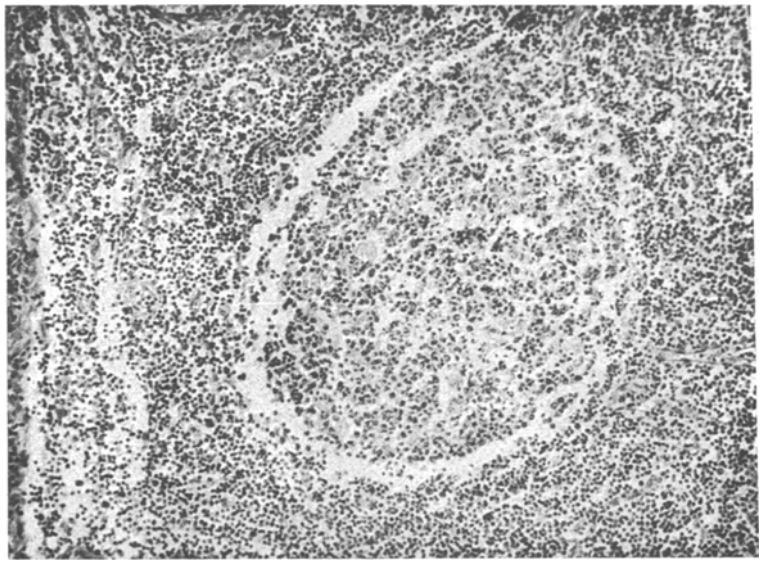


Abb. 4. Sekundärknötchen *ohne* toxische Nekrose am anderen Pol desselben Lymphknotens wie in Abb. 3. S. 151/45. Halslymphknoten IIb, Häm.-Eos. Obj. 3, Ok. 8, Balgauszug 35 cm. Vergr. 135fach. Leitz.

Gewebsschnitt eines Halslymphknotens bei banaler Di. darstellen. Diese vom Di.toxin nicht sichtbar angegriffenen Lymphfollikel besitzen nicht etwa degenerierte, epitheloide oder hyalin umgewandelte Zentren, die gar nicht mehr reagieren könnten; sie sind auch nicht kompakte, lediglich aus alten, kleinen Lymphocyten bestehende Knötchen, für welche wir eine fehlende oder zumindest herabgesetzte Reaktionsfähigkeit bereits weiter oben erschlossen haben, sondern besitzen deutlich ausgebildete Knötchenzentren, die zwar gelegentlich an Umbauknötchen (also nicht Keimzentren im eigentlichen Sinne, JECKELN) denken lassen, die aber nach unseren Erfahrungen auf das Di.toxin wohl reagieren könnten. Es müssen also Ursachen für ihr Verschontbleiben gesucht werden, die außerhalb ihrer eigenen Struktur liegen. Wir werden später nachzuweisen versuchen, daß hier doch wohl an eine lymphogene, also örtliche Zufuhr von Toxin zu denken ist.

Die *paratrachealen* Lymphknoten dieser Gruppe zeigen keinen prägnanten Befund, der etwa als Hilfsmittel für unsere Einteilung zu Rate gezogen werden könnte. Sie bieten vielmehr ähnliche Bilder dar, wie in der 2. Gruppe bereits geschildert: Neben Kernzerfallsvorgängen in vielen Sekundärknötchen werden Sinuskatarrh und mehrfach Blutresorption in den Sinus nach Tracheotomie beobachtet.

Von großer Wichtigkeit aber sind die Befunde an den *portalen*, *mesenterialen* und *inguinalen*, d. h. an den vom Einwirkungsort des Di.-toxins weit entfernten Lymphknoten sowie in der *Milz*. In all diesen Organen vermissen wir nämlich vollständig jede nennenswerte Steigerung des an sich ja immer in geringstem Umfange vorhandenen, nach FLEMMING als physiologisch zu bezeichnenden Kernzerfalls. Trotz gut ausgebildeter Sekundärknötchen fehlen alle auf Toxineinwirkung hinweisenden Veränderungen.

Die vorangehend in kurzen Zügen erfolgte Charakterisierung der verschiedenen anatomischen Befunde am Lymphknotensystem bei der Di. gilt zunächst nur für die akuten Erkrankungen (bis etwa zum Ablauf der 1. Krankheitswoche). In den späteren Tagen verwischen sich die im einzelnen dargelegten Beziehungen der verschiedenen Lymphknotengruppen untereinander etwas, ohne daß allerdings eine prinzipielle Änderung eintritt. Während aber anfangs besonders die in den Keimzentren lokalisierten nekrobiotischen Vorgänge überall annähernd gleichartig ablaufen, treten jetzt deutliche Verschiedenheiten zwischen Halslymphknoten einerseits, den entfernten Lymphknoten und der Milz andererseits hervor. Der Hauptbefund ist dabei das Verhalten der Retikulumzellen in den Sekundärknötchen, die in den Halslymphknoten fast völlig fehlen, während sie in Milz und genannten Lymphknoten durch erhebliche Wucherung zur Bildung sog. epitheloider oder Umbauknötchen (JECKELN) führen. Hierauf haben auch KLÖNE sowie WÄTJEN und REIMANN hingewiesen.

So erscheinen in einem Falle toxischer Di. nach 14tägiger Krankheitsdauer im Gewebsschnitt der *Halslymphknoten* die Keimzentren wie „ausgestanzte", völlig leere, mit Eosin rötlich gefärbte Kreisflächen inmitten eines lebensfrischen Lymphocytenrings. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man in den nekrotischen Bezirken ein aus knorrigen hyalinen Balken zusammengesetztes Netzwerk, in welchem oft viele Erythrocyten und vereinzelte frische Lymphocyten zu erkennen sind. Freie Kerntrümmer fehlen jetzt fast völlig, auch Retikulumzellen oder Kernbröckelphagocytosen werden vermißt.

Im Bereich der Nekrosen vom Sinustyp ist das lymphatische Gewebe wie „ausgepinselt", frei von Lymphocyten. Statt dessen liegen hier an Fibroblasten oder -cyten erinnernde Elemente, die genetisch wohl mit Retikuloendothelien in Zusammenhang gebracht werden können. Oft treten Ansammlungen von zerfallenden Leukocyten hervor. — Im übrigen sind die erhebliche Gefäßwandhyalinose sowie kranzartige Fibrinabscheidungen im Randsinus auffallend.

Während wir in frischen Stadien in *Milz* und *Portallymphknoten* lebhafte Kernzerfallsvorgänge in den Keimzentren fanden, die denen in den Halslymphknoten weitestgehend glichen, treten hier jetzt deutliche epitheloide Zentren in den Lymphfollikel hervor, wobei die Retikulumzellen erhebliche Kerntrümmerphagocytose erkennen lassen.

Wir finden also wieder dieselben Beziehungen der Lymphknoten untereinander wie in den akuten Fällen, nur mit einem Unterschied: Die sog. Nekrosen vom Gefäßtyp sind jetzt in den Halslymphknoten in

Form „leerer" nekrotischer Herde mit wenigen, frei in denselben liegenden Kerntrümmern ausgeprägt, während in den übrigen Lymphknoten und der Milz eine deutliche Retikulumzellwucherung mit Kerntrümmerphagocytosen zur Bildung sog. Umbauknötchen ansetzt. Dabei fällt eine beschleunigte Reaktion der Portallymphknoten und der Milz gegenüber den mesenterialen und inguinalen Lymphknoten auf, welche mit ihren anatomischen Veränderungen etwas nachhinken. Die Sonderstellung der Portallymphknoten vor den Mesenterial- und Extremitätenlymphknoten ist uns schon bei früheren Speicherungsversuchen nach intravenöser Injektion von Farbstoffen aufgefallen und muß auf die gesteigerte Funktion des „vorgeschalteten Lymphquellgebietes" (d. i. hier also der Leber) zurückgeführt werden (s. unten).

In noch späteren Stadien der Erkrankung, also nach völliger Abheilung der makroskopischen Befunde im Rachenraum und den tieferen Luftwegen sind die anatomischen Veränderungen im lymphatischen Gewebe völlig uncharakteristisch. Es kommt oft zu einer lymphatischen Hyperplasie der Halslymphknoten mit aufgelockerten, „verwischten" Strukturen und soliden Lymphfollikeln, an denen Zeichen des früheren schweren Zerfalls nicht mehr zu erkennen sind. In der Milz aber zeugen oft noch hyaline Zentren von den vorangegangenen, durch das Di.toxin gesetzten Veränderungen.

Einen Einfluß der Heilseruminjektion auf die Schnelligkeit der Abheilung der anatomischen Veränderungen der Lymphknoten konnten wir nicht beobachten, auch nicht beim Vergleich mit solchen Fällen, in denen nachweislich niemals Heilserum verabfolgt wurde.

Zusammengefaßt kommt dem Zeitfaktor zwar ein Einfluß auf die Feinheiten der geweblichen Befunde in den Lymphknoten bei der Di. zu, die großen Zusammenhänge in der Pathogenese der Reaktionen der verschiedenen Lymphknotengruppen und der Milz werden durch ihn aber nicht maßgeblich verändert.

II. Experimentelle Befunde am Kaninchen.

Um die Pathogenese der Toxinverteilung und -wirkung genau übersehen und vor allem über den sog. „Gefäßtyp" WÄTJENS und REIMANNS ein richtiges Urteil gewinnen zu können, halten wir eine weitere Klärung unserer Sektionsbefunde durch Tierversuche für unbedingt notwendig. Erst wenn wir es ganz in der Hand haben, alle uns vom menschlichen Leichenmaterial her gut bekannten Lymphknotenveränderungen bei der Di. nun auch stets mit gleichen Mitteln und gleichem Erfolg im Tierexperiment reproduzieren zu können, dürfen wir glauben, die tieferen Zusammenhänge zu beherrschen.

Von der in der Literatur schon oft geäußerten Annahme ausgehend, daß die schweren Zerstörungen des lymphatischen Gewebes nicht durch die Di.bacillen selbst, sondern durch die von ihnen produzierten Giftstoffe bewirkt werden, experimentierten wir ausschließlich mit reinem Di.toxin, welches uns dankenswerterweise von der I.G. Farbenindustrie,

Aktiengesellschaft, Abteilung Behringwerke, Marburg a. d. L., zur Verfügung gestellt wurde.

Für die ersten Versuche (1—17) kam das Di.toxin der Op.-Nr. 2315 mit einer Dosis letal. min. für Meerschweinchen von etwa 0,005 ccm, für die späteren (18—33) das der Op.-Nr. 2401 mit einer Dosis letal. min. von 0,01 ccm zur Anwendung. Das konzentrierte Toxin wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt; die nachstehend verzeichneten Gabengrößen beziehen sich jedoch stets auf das unverdünnte Toxin. Als Versuchstiere dienten 33 Kaninchen, von denen 26 nach verschiedenen zeitlichen Intervallen durch Luftembolie getötet wurden, während 7 infolge sehr hoher Toxindosen spontan endeten. Die Fixierung der Lymphknoten erfolgte lebenswarm bzw. bei Spontantod möglichst bald danach in 6%igem Formalin. Einbettungs- und Färbungsverfahren boten nichts Besonderes.

Die Versuche erfolgten in 2 Reihen: Einmal wurde in 23 Fällen das Di.toxin dem Popliteallymphknoten direkt *lymphogen* zugeführt, indem es distal von ihm in den gleichen Hinterlauf subcutan injiziert wurde. Es kamen dann der Popliteallymphknoten des anderen Hinterlaufs zu Kontrollzwecken, ferner die inguinalen, axillaren, mesenterialen, portalen und pulmonalen Lymphknoten sowie die Milz zur Untersuchung.

In der 2. Versuchsreihe, die nur 9 Fälle umfaßt, sollte das Di.toxin dem Popliteallymphknoten (welcher zu Vergleichszwecken mit der 1. Versuchsreihe wieder bevorzugt berücksichtigt wurde), sowie möglichst allen anderen Lymphknoten *hämatogen* zuströmen. Der scheinbar einfachste Weg, nämlich die intravenöse Injektion erwies sich aber als ungünstig, da hierbei der Spontantod des Tieres an Kreislaufkollaps eher erfolgte, als anatomisch erkennbare, vorgeschrittene Toxinschäden in den Lymphknoten ausgebildet waren. Auf dem anderen Wege, das Toxin subcutan unter die Rückenhaut zu injizieren, verzögerten wir zwar den Eintritt des Spontantodes und erzielten histologisch erkennbare Lymphknotenschädigungen, die im Popliteallymphknoten wohl nur durch hämatogen dorthin gelangtes Gift gesetzt sein konnten. Viele Lymphknotengruppen aber haben bei dieser Versuchsanordnung das Toxin doch lymphogen empfangen (z. B. die axillaren, zum Teil die inguinalen u. a.), so daß sie zu Vergleichszwecken ausfallen; und auch bei den übrigen ist eine, wenn auch nur geringe (vielleicht zum Teil auch retrograde) Toxinzufuhr nicht mit jener absoluten Sicherheit auszuschließen, die bei wissenschaftlichen Untersuchungen verlangt werden muß.

Einige Versuche wurden mit Heilseruminjektionen (Fermo-Serum der Behringwerke, 1000fach, XT, Kontroll-Nr. 5942) kombiniert, 1 Kaninchen wurde allein mit Heilserum, also ohne jegliche Toxingabe behandelt, und 4 Fälle wurden vorher mit Normal-Pferdeserum (Sächsisches Serumwerk AG., Dresden A 1) sensibilisiert.

Wie es sich im Laufe unserer 1. Versuchsreihe bald herausstellte, sind für das Ausmaß und die Schwere der toxischen Veränderungen in den Lymphknoten vorwiegend die Toxindosis, daneben aber auch die Versuchsdauer ausschlaggebend. So kann man mit kleineren Toxingaben (jedenfalls in gewissen Grenzen) nach längerem Intervall oft fast dieselben schweren Zerfallserscheinungen hervorrufen wie mit großen Mengen nach kurzer Zeit.

Werden sehr große Giftmengen (Kaninchen 1; etwa 40fache tödliche Dosis 0,2 ccm Di.toxin, verteilt auf 4 Male, bei einer Dosis letal. min. von 0,005 ccm)

subcutan verabfolgt, dann kommt es zur Ausbildung großartiger Veränderungen im *Poplitealllymphknoten*, wie wir sie selbst bei der toxischen Di. des Menschen in den Halslymphknoten niemals gesehen haben (Abb. 5): Der Lymphknoten ist bereits nach einer Versuchsdauer von 36 Stunden (Spontantod!) fast in seiner Gesamtheit nekrobiotisch verändert. Vorwiegend die Mark-, weniger die Rindensubstanz sind fleckweise wie „ausgepinselt", fast völlig leer, hier nur aus einem feinfädigen, mit Eosin rötlich gefärbten Netz bestehend. In bedeutenden Teilen liegen massenhaft Kerntrümmer angehäuft, an anderen Stellen sind großflächige

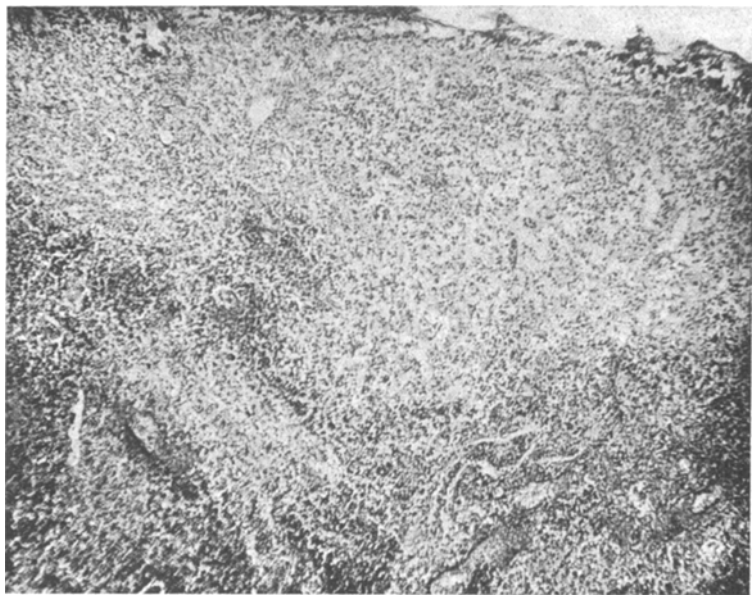


Abb. 5. Schwerste frische Nekrosen bei experimenteller Zufuhr hoher Diphtherietoxindosen auf dem Lymphwege. Kan. 1, rechter Poplitealllymphknoten. Häm.-Eos. Obj. 2, Ok. 8, Balgauszug 35 cm. Vergr. 75fach. Leitz.

Blutungen, in geringem Maße Fibrinabscheidungen erkennbar. In der Rindensubstanz des Lymphknotens sind Reste der Sekundärknötchen in Form mehrerer dicht beieinander liegender, noch relativ lebensfrisch aussehender, zum Teil jedoch schon etwas pyknotischer Lymphocyten erhalten. Kerntrümmer finden sich hier nur spärlich; keimzentrenartige zentrale Aufhellungen sind nicht auszumachen. — An dem einen Lymphknotenpol sind im übrigen die toxinbedingten Schäden weniger stark vorgeschritten, insbesondere befindet sich das lymphatische Grundgewebe in noch besser erhaltenem Zustande.

Aufmerksamkeit verdienen auch die Blutgefäße, welche im gleichen Lymphknoten zwei verschiedene Zustandsbilder darbieten: Inmitten schwerer geschädigter, oft völlig nekrotischer Partien befinden sie sich überwiegend im Zustand der Stase, sind überweit, prall mit Erythrocyten gefüllt. Die Gefäßwand ist dünn, nicht hyalinisiert; das Endothel ist flach, nur ganz vereinzelt geschwellt.

Andere Gefäße, bevorzugt die kleineren, sind kontrahiert. Ihre Gefäßwand wird durch leuchtend eosinrot gefärbtes Hyalin meist erheblich verdickt, so daß ihr Lumen eingeengt, einige Male sogar fast völlig verquollen ist. In einigen Fällen beobachteten wir auch hyaline Thrombenbildungen in den Gefäßen. Alle diese

Gefäße besitzen als auffälliges Kennzeichen einen dicht anliegenden, nicht zu breiten Mantel von Lymphocyten, die teils noch lebensfrisch, teils aber schon pyknotisch bzw. karyorrhektisch sind.

Ähnliche Befunde haben WÄTJEN und REIMANN bei der toxischen Di. besonders im periglandulären Gewebe erhoben und als Zeichen für einen Gifttransport auf dem Blutwege und für eine „über das Gefäßbereich hinausgehende Gifteinwirkung" angesprochen. Wir geben für unsere innerhalb des Lymphknotens erkannten Befunde jedoch auch der Annahme Raum, daß gleiche Veränderungen durch eine Toxineinwirkung von außen entstehen können. Jedenfalls spricht es in unseren Fällen doch gegen eine Toxinausschüttung aus dem Gefäß heraus, daß in unmittelbarer Nachbarschaft desselben ungeschädigte Lymphocyten, in weiterer Entfernung aber schwere Nekrosen liegen. Man könnte beinahe an eine Schutzwirkung des Gefäßes für seine unmittelbare Nachbarschaft denken, indem das in ihm befindliche giftfreie Blut toxinbindend wirkt.

Der Erwähnung wert sind in den etwas weniger toxingeschädigten Bezirken des Lymphknotens gelegene weite Lymphsinus mit hauchdünner Wandung, bestehend aus wenigen flachen Endothelien. Sie sind prall mit ausschließlich frischen Lymphocyten gefüllt. Solche Bilder haben wir beim Menschen besonders in den Tonsillen und mesenterialen Lymphknoten gesehen, auch GRIESHAMMER hat sie bei Säuglingen im lymphatischen Gewebe des Darms, der Appendix, der Tonsille und der Lymphknoten beschrieben. — Das periglanduläre Gewebe ist stellenweise ödematös und geringgradig von Lympho- und Leukocyten durchsetzt.

In früheren Untersuchungen hatte uns die Beobachtung hintereinander gelegener Lymphknotenketten — eine zuerst von WÄTJEN und EILERS im Experiment angewendete Methode — manche neuen Aufschlüsse über den Verbleib zahlreicher auf dem Lymphwege strömender Stoffe vermittelt, so daß wir auch jetzt neben einem Poplitealllymphknoten stets den „nachgeschalteten" *Inguinallymphknoten* besonders berücksichtigt haben. Diese Versuchsanordnung bietet gewisse Vergleichsmöglichkeiten zu den am Sektionsmaterial erhobenen, je nach der Entfernung von den Tonsillen verschieden stark ausgebildeten Toxinschäden der Halslymphknoten (WÄTJEN und REIMANN). Im eben beschriebenen Falle erweisen sich die Leistenlymphknoten als stark vergrößert und ebenfalls schwerst toxingeschädigt. Die histologischen Befunde gleichen denen im Poplitealllymphknoten fast völlig, lediglich nennenswerte Blutaustritte haben wir vermißt.

In dem als Kontrollorgan dienenden Poplitealllymphknoten der anderen Seite sind weder am lymphatischen Parenchym noch an den Blutgefäßen sicher toxinbedingte Veränderungen auffindbar. Nur die bereits im Kniekehlenlymphknoten der Versuchsseite erwähnten, prall mit Lymphocyten gefüllten Sinus sind auch anderseitig deutlich ausgebildet. — Als Zeichen der Toxinüberschwemmung des allgemeinen Blutkreislaufs läßt sich in der *Milz* ein schwerer Kernzerfall mit reichlich Kerntrümmern innerhalb der MALPIGHIschen Körperchen und in einzelnen Abschnitten der roten Pulpa erkennen. Letztere ist dabei hochgradig hyperämisch.

Bei Verminderung der Toxinmenge (Kaninchen 5; etwa 4fache tödliche Dosis: 0,02 ccm Di.toxin bei einer Dosis letal. min. von 0,005 ccm), aber Verlängerung der Versuchsdauer auf 5 Tage (Tötung durch Luftembolie) stehen die Zerstörungen des lymphatischen Gewebes im *Poplitealllymphknoten* an Schwere denen des vorigen Falles kaum nach. Im Gegenteil erscheint die Zertrümmerung der lymphatischen Rindenknötchen nachhaltiger; gut erhaltene Lymphocyten gibt es hier fast nicht mehr. Dafür treten die Blutungen stark zurück. Der Lymphknoten macht im ganzen einen mehr „aufgeräumten" Eindruck: Größere Rindenstreifen sind nunmehr völlig „leer", praktisch ohne alle Kernbröckel (Abb. 6). Mitunter sind übrigens in einzelnen Rindenabschnitten „sichelförmige", etwa parallel zur Lymphknotenkapsel gelegene, aber von ihr durch die Breite des Randsinus getrennte

Anhäufungen relativ gut erhaltener Lymphocyten angedeutet, wie wir sie in der Gruppe der toxischen Di. beschrieben und in Abb. 1 abgebildet haben. — Im periglandulären Gewebe erscheinen die schon im vorigen Falle beobachteten kleinzelligen Infiltrate hier etwas verstärkt.

Während beim Vergleich der beiden Popliteallymphknoten trotz erheblich variierter Versuchsbedingungen in bezug auf die histologischen Einzelheiten keine wesentlichen Unterschiede auszumachen sind, bietet die Untersuchung der zugehörigen *Inguinallymphknoten* eine große Überraschung: Im Gegensatz zum oben

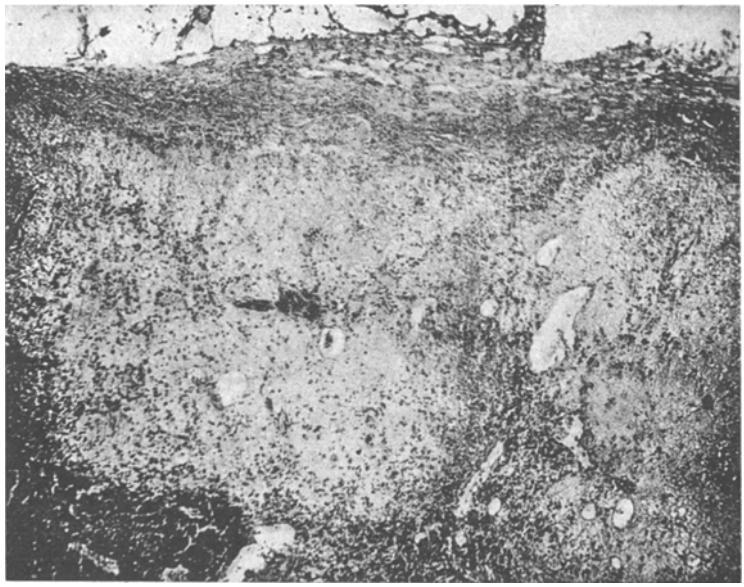


Abb. 6. Ältere experimentelle Nekrose nach lymphogener Zufuhr hoher Diphtherietoxindosen. Kan. 5, rechter Popliteallymphknoten, Häm.-Eos. Obj. 2, Ok. 8, Balgauszug 35 cm. Vergr. 75fach. Leitz.

geschilderten 1. Versuch mit den stark geschwollenen, schwerst toxinzerstörten Leistenlymphknoten sind dieselben in diesem Falle klein und mit Ausnahme eines unbedeutenden Randsinusabschnittes, der leichten Sinuskatarrh und ganz vereinzelten sinusnahen Kernzerfall aufweist, ungeschädigt. Der anderseitige Popliteallymphknoten (Kontrolle!) läßt ebensowenig wie die *Mesenterial-*, *Portal-* und *Pulmonallymphknoten* dieses Falles eine Steigerung des geringen, physiologischen Kernzerfalls erkennen. Auch das lymphatische Gewebe der *Milz* ist nicht im Sinne der Di.toxinwirkung umgewandelt. (Nur ein sehr starker Blutpigmentgehalt der roten Milzpulpa fällt auf.)

Es ist uns also durch subcutane Anwendung *großer* Di.toxindosen gelungen, schwerste Nekrosen im lymphatischen Gewebe des Popliteallymphknotens beim Kaninchen zu setzen, die — soweit menschliche und tierische Befunde überhaupt verglichen werden dürfen — weitgehend den sog. „Nekrosen vom Sinustyp" in den Halslymphknoten bei der menschlichen Di. gleichen.

Von größter Wichtigkeit ist es nun für uns, im Experiment auch die von WÄTJEN und REIMANN als „Nekrosen vom Gefäßtypus" bezeichneten Veränderungen erzielen zu können, ohne aber den Blutweg dazu zu benutzen! Bei *erheblicher Verringerung* der auf dem Lymphwege an den Popliteallymphknoten herangebrachten Di.toxinmengen können wir nämlich lebhafte, ausschließlich auf die Zentren der Rindenlymph-

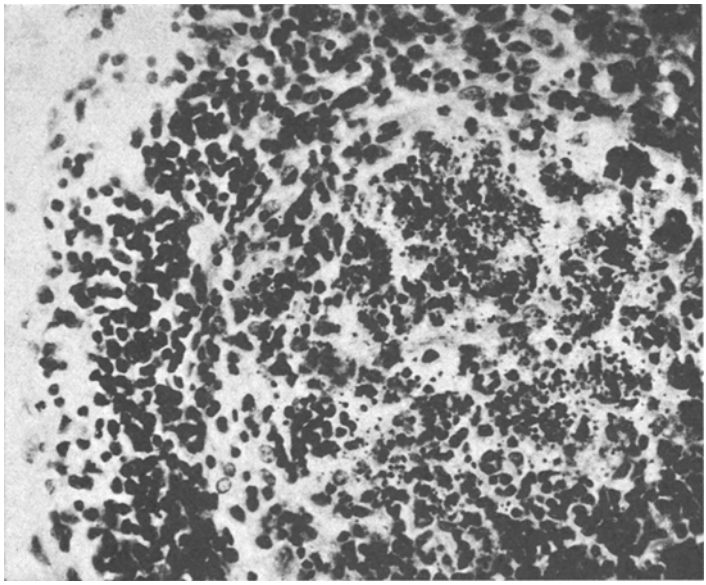


Abb. 7. Isolierte Nekrose eines Sekundärknötchenzentrums nach experimenteller Zufuhr niedriger Diphtherietoxindosen auf dem Lymphwege. Kan. 20, rechter Popliteallymphknoten, Häm.-Eos. Leitz-Apochromat 3 mm, Ok. 4, Balgauszug 30 cm, Vergr. 420fach.

knötchen beschränkte Kernzerfallsvorgänge hervorrufen, während das lymphatische Grundgewebe der Umgebung unverändert bleibt.

So finden sich bei einem Tiere (Kaninchen 20, etwa $^1/_2$fache tödliche Dosis: 0,005 ccm Di.toxin bei einer Dosis letal. min. von 0,01 ccm) nach 3tägiger Versuchsdauer an nur *einem* Lymphknotenpol mehrere Sekundärknötchen mit scharf begrenzten Zentren, in denen sich ein sehr starker, das physiologische Maß *weit* überschreitender Kernzerfall erkennen läßt (Abb. 7). Der dicht benachbarte Randsinus nebst angrenzendem lymphatischem Grundgewebe läßt ebensowenig wie die Keimzentren in den anderen Lymphknotenteilen irgendeinen pathologischen Befund erkennen. Auch der zugehörige Leistenlymphknoten, der als Kontrollorgan dienende anderseitige Popliteallymphknoten, die übrigen Körperlymphknoten (z. B. die axillaren, mesenterialen und portalen Lymphknoten) sowie die Milz besitzen zwar gut ausgebildete Lymphknötchenzentren, zeigen in denselben aber nirgends einen gesteigerten Kernzerfall.

Es muß hier zugegeben werden, daß die experimentelle Erzeugung solcher auf die Sekundärknötchen beschränkten Toxinwirkungen nicht bei *allen* Kaninchen gelingt. Das liegt an dem verschiedenen Zustand des lymphatischen Gewebes

vor Versuchsbeginn, worauf auch JECKELN nachdrücklich hingewiesen hat. Wir dürfen nur dann Toxinwirkungen erwarten, wenn auch tatsächlich „reaktionsfähige" Keimzentren vorliegen, welche die Einwirkung des Di.toxins mit Kernzerfall beantworten können (s. unten).

Wir haben es also ermöglicht, in mehreren Fällen durch *lymphogene* Di.toxinzufuhr beim Kaninchen Veränderungen auszubilden, die denjenigen bei den leichten Fällen der banalen Di. (unsere 3. Gruppe) mutatis mutandis gleichen: Im „regionären" Lymphknoten (beim Menschen Hals- bzw. Paratracheallymphknoten, beim Kaninchen Popliteallymphknoten) ist an *einem* Lymphknotenpol, der sog. Einstromseite des Giftes, in mehreren Sekundärknötchen ein erheblicher zentraler Kernzerfall ausgebildet, während die Keimzentren am anderen Pol desselben Lymphknotens sowie in allen übrigen Körperlymphknoten und in der Milz völlig ungeschädigt sind.

Die Ergebnisse unserer 2. Versuchsreihe, in der das Di.toxin dem Lymphknoten *auf dem Blutwege* zuströmen soll, sind aus den oben bereits erwähnten Gründen nicht von gleicher Übersichtlichkeit und Eindeutigkeit wie die vorstehend geschilderten der 1. Versuchsreihe.

Nach intravenöser Toxininjektion (Kaninchen 2; 15fache tödliche Dosis: 0,075 ccm Toxin in 2 Malen bei einer Dosis letal. min. von 0,005 ccm) erfolgt der Spontantod des Tieres schon nach 36 Stunden. Während in der Milz ein deutlicher Kernzerfall in den zentralen Teilen der MALPIGHIschen Körperchen ausgebildet ist, kann derselbe in den Rindenlymphknötchen des Popliteallymphknotens nur als sehr gering bezeichnet werden. Ein nennenswerter Sinuskatarrh wird vermißt. Den gleichen praktisch negativen Befund bieten inguinale, axillare und mesenteriale Lymphknoten.

Bei Herabsetzung der intravenös injizierten Toxinmenge (Kaninchen 28; 2fache tödliche Dosis: 0,02 ccm Toxin bei einer Dosis letal. min. von 0,01 ccm) ist die Lebensdauer etwas verlängert (Spontantod nach 41 Stunden), die Toxinschädigung in den Milzlymphknötchen aber nicht gesteigert. (Jetzt jedoch deutliche Phagocytierung der Kernbröckel durch Retikulumzellen.) Dafür lassen nunmehr die mesenterialen Lymphknoten einen deutlichen zentralen Kernzerfall in den Rindenknötchen erkennen, wie er etwas schwächer auch in den poplitealen und axillaren Lymphknoten festzustellen ist.

Über die letzten Versuche dieser Reihe mit subcutaner Injektion sehr hoher Di.toxindosen unter die Rückenhaut können wir uns kurz fassen, da die Annahme der hämatogenen Giftzufuhr nur für wenige Lymphknotengruppen zutrifft und auch da einer strengen Kritik nicht ganz standhält (s. oben). So weisen bei einem Tier (Kaninchen 15; 80fache tödliche Dosis: 0,4 ccm Di.toxin bei einer Dosis letal. min. von 0,005 ccm), welches 31 Stunden nach der Injektion spontan endete, ein Teil der *Lymphknoten der Achselhöhle* und des *Brustraumes* derart schwere Nekrosen und Blutungen im lymphatischen Parenchym auf, daß hier an einer direkten lymphogenen Schädigung wohl kaum gezweifelt werden kann. Für die übrigen Lymphknotengruppen darf man allerdings eine Giftzufuhr auf dem direkten Lymphwege mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen; doch fehlt eben die absolute Sicherheit für diese Annahme.

Im *Popliteallymphknoten*, welcher doch offensichtlich außerhalb des Lymphabflußgebietes der im oberen Teil des Rückens gesetzten Injektionsstelle gelegen ist, läßt sich nun außer einem mäßigen Kernzerfall in den lymphatischen Rinden-

knötchen, wie wir ihn bereits nach intravenöser Injektion sahen, auch in einem Bezirk des Randsinus ein Zerfall des sinusnahen lymphatischen Gewebes mit Deutlichkeit nachweisen. Außerdem besteht ein Sinuskatarrh mäßigen Grades in Rand- und Marksinus. — Im *Portallymphknoten* neben bedeutendem Sinuskatarrh ein erheblicher Kernzerfall im Lymphgewebe der Marksubstanz sowie in mehreren Rindenknötchen. — Die *Mesenteriallymphknoten* sind kaum, die *Milz* dagegen vorwiegend im Bereich der Lymphknötchen schwerstens geschädigt.

In einigen wenigen Fällen wurde der Versuch unternommen, durch Pferdeseruminjektionen eine lymphatische Hyperplasie des Popliteallymphknotens zu erzielen und dann die Toxinschädigungen zu prüfen. Soweit wir aus den wenigen Fällen überhaupt einen Schluß ziehen dürfen, scheint die Sensibilisierung mit artfremdem Normalserum die Toxinempfindlichkeit des Lymphknotens herabzusetzen. Wesentliche neue Gesichtspunkte konnten wir nicht gewinnen.

Auch die Heilserumwirkung auf den Ablauf der Toxinschäden wurde in einigen Versuchen überprüft. Nach einem Vorversuch mit Injektion von Heilserum in den Hinterlauf (Kaninchen 27; 1,0 ccm Fermoserum, Versuchsdauer 2 Tage), bei welchem sich im zugehörigen Popliteallymphknoten außer einer geringfügigen lymphatischen Hyperplasie kein pathologischer Befund erheben ließ, wurden Heilserum- und Toxininjektionen derart kombiniert, daß die erstere jeweils 1 Stunde vor der Toxingabe verabfolgt wurde. Auf diese Art gelang es, jegliche Toxinschäden im Lymphknoten zu verhüten. Beim Vergleich des Popliteallymphknotens der Versuchsseite mit dem Kontrollymphknoten des anderen Hinterlaufs waren keine Abweichungen festzustellen, obwohl solche Toxindosen gewählt wurden, die bei anderen Tieren erhebliche Nekrosen im Lymphknoten gesetzt hatten.

III. Ergebnisse der Untersuchungen.

Als das Hauptziel unserer Untersuchungen haben wir es angesehen, die seit alters in den Einzelheiten gut bekannten und in ihrem makroskopischen und histologischen Aufbau schon mehrfach exakt beschriebenen vielseitigen Veränderungen der Lymphknoten bei der Di.erkrankung des Menschen auf ihre wechselseitige Zusammengehörigkeit und Pathogenese hin zu überprüfen. Diese Aufgabe ist in heutiger Zeit dadurch erschwert worden, daß eine anscheinend neue, aus dem geläufigen Rahmen der Di. herausfallende Sonderform seit etwa dem Jahre 1926 aufgetreten ist, nämlich die maligne, toxische Di. Wätjen und Reimann haben mit der Schaffung des Begriffs der „Nekrosen vom Sinustypus" bzw. vom „Gefäßtypus" erstmalig den Versuch unternommen, auch pathologisch-anatomisch dementsprechend zwei verschiedene Formen der Di. aufzustellen (s. oben).

In Weiterführung des Bemühens dieser Autoren um Klärung der tieferen Ursachen für die verschiedenen morphologischen Befunde, besonders am Lymphknotensystem, glauben wir auf Grund neuerlicher Untersuchungen am Sektionsmaterial unseres Institutes bei der menschlichen Di. sogar *drei* verschiedene Gruppen unterscheiden zu müssen, deren charakteristische anatomische Kennzeichen wir oben eingehend dargelegt haben. Die Berechtigung zu unserem Vorgehen verleiht uns neben neu ausgewerteten Beobachtungen an den Halslymphknoten vor

allem das wechselnde Verhalten der vom Infektionsort (das ist Tonsille bzw. Trachea) weit entfernt liegenden Lymphknoten einschließlich der Milz, das bisher stets als unberechenbar und launisch erschien, jetzt aber von uns doch als gesetzmäßig erkannt wurde.

Bevor wir aber den Beweis für unsere Anschauungen antreten, müssen wir uns mit den Begriffen vom „Sinustyp" und „Gefäßtyp" auseinandersetzen. Der von WÄTJEN und REIMANN geprägte Ausdruck „Nekrosen vom Sinustyp" ist anatomisch eindeutig und pathogenetisch prägnant! Das haben sowohl unsere ausgedehnten pathologisch-anatomischen Studien am Sektionsmaterial wie auch die experimentellen Untersuchungen am Kaninchen mit Sicherheit bewiesen.

Die beiden Autoren führen die fast ausschließlich bei der malignen, toxischen Di. gefundenen sinusnahen Nekrosen des lymphatischen Grundgewebes auf eine direkte lymphogene Toxinüberschwemmung zurück: Das in die Rand- und Marksinus strömende Gift trifft zuerst und in stärkster Konzentration die „Uferpartien" des Lymphknotens, welche dann dementsprechend auch die schwersten Veränderungen aufweisen. Wir können diese Hypothese nun durch zwei neue Beweise festigen und glauben sie damit zu einer feststehenden Tatsache erklären zu dürfen.

Zuerst einmal haben wir Nekrosen vom Sinustyp stets nur in den Hals- und selten in den Paratracheallymphknoten gefunden, niemals aber in den Portal-, Mesenterial- und Inguinallymphknoten! Es treten also sinusnahe Zerstörungen des lymphatischen Grundgewebes nur in *solchen* Lymphknoten auf, in deren Lymphquellgebiet toxinproduzierende Di.bacillen zu haften pflegen, also Rachenraum und tiefere Luftwege. (Entsprechend könnte man erwarten, bei einer schweren Wunddiphtherie solche Nekrosen vielleicht auch einmal in anderen Lymphknotengruppen aufzufinden.)

Zum zweiten sind die Ergebnisse unserer Tierexperimente mit subcutaner Zufuhr von reinem Di.toxin beweisend. In dem zum Injektionsort „regionär" gelegenen Lymphknoten (in unserem Falle dem Poplitealлymphknoten) finden sich die gleichen schweren Zerfallserscheinungen im lymphatischen Grundgewebe wie in den menschlichen Halslymphknoten, wobei auch hier die sinusnahen Bezirke bevorzugt sind. Alle anderen, weiter entfernten Lymphknoten sind frei von gleichartigen pathologischen Veränderungen.

Es ist hier der Ort, die Befunde im Inguinallymphknoten anzuführen. Die von WÄTJEN und EILERS erstmalig angewendete und auch von *uns* ausgiebig benutzte experimentelle Methode der Untersuchung von Lymphknotenketten bietet Gelegenheit, die von WÄTJEN und REIMANN beobachtete Tatsache zu klären, daß die Halslymphknoten bei der toxischen Di. entsprechend ihrer zunehmenden Entfernung vom Infektionsort immer geringere anatomische Veränderungen aufweisen. Wir haben im Inguinallymphknoten, also dem 2. Gliede unserer Kette, nennenswerte Veränderungen nur dann gefunden, wenn sehr hohe Toxindosen

verabfolgt wurden. Da die Wanderungsgeschwindigkeit der toxinhaltigen Lymphe relativ groß ist (wie es aus früheren Untersuchungen hervorgeht), müssen andere Gründe für die bei niedrigen Toxingaben fehlende Reaktion im Inguinallymphknoten gesucht werden.

Es liegt nahe, hier die schon von anderer Seite geäußerte „Entgiftungsfunktion" des lymphatischen Gewebes zu berücksichtigen. Wir möchten aber auf Grund unserer Beobachtungen nicht so sehr an eine speziell auf die Innenräume der Lymphknötchen beschränkte Giftbindung glauben, wie es v. ALBERTINI annimmt, sondern vielmehr an eine dem gesamten lymphatischen Gewebe eigene Fähigkeit, die Giftwirkung des Di.toxins zu erschöpfen, vielleicht durch beim Zellzerfall freiwerdende Stoffe. Denn wenn dem nicht so wäre, so wäre es z. B. nicht zu verstehen, weshalb die nachgeschalteten Lymphknoten geringere toxinbedingte Schädigungen aufweisen als die dem Orte der Toxinausschüttung nähergelegenen, wie bei den Halslymphknoten beobachtet (s. oben).

Man könnte sich also vorstellen, daß kleinere Toxinmengen im Popliteallymphknoten abgesättigt werden können. Erst bei Erschöpfung dessen Entgiftungsfunktion bzw. perakuter Überschwemmung durch allzu hohe Toxindosen kann das Gift bis zum gleichseitigen Inguinallymphknoten weiterströmen und nun auch diesen entsprechend schädigen.

Was nun die „Nekrosen vom Gefäßtypus" anlangt, so wurden von uns anläßlich früherer experimenteller Untersuchungen über resorptive Leistungen der Lymphknoten Zweifel geäußert, ob dieser Begriff nicht hinsichtlich der Pathogenese etwas zu eng gefaßt wäre. Insofern ist zwar WÄTJEN und REIMANN unbedingt Recht zu geben, daß bei toxischen Schädigungen in weit entfernten Lymphknoten, also z. B. den mesenterialen, portalen und inguinalen Lymphknoten, das Di.toxin nur auf dem Blutwege in deren Körpergegend gekommen sein kann ebenso wie zur Milz; denn eine *direkte* lymphogene Beziehung zwischen Tonsille bzw. Trachea und diesen Organen besteht sicherlich nicht. — Es erklärt der Begriff des „Gefäßtyps" aber die Tatsache nicht hinreichend, daß in den erwähnten Lymphknoten nun ausgerechnet die Keimzentren isoliert erkranken und das lymphatische Grundgewebe frei bleibt.

Allerdings sind die Sekundärknötchen gut mit Blutgefäßen versorgt; die Annahme einer ihnen eigenen Zentralarterie wie in der Milz ist jedoch heute nicht mehr haltbar, wie es DABELOW nachgewiesen hat. Vielmehr können sich die allgemein vorhandenen Capillaren des Rindengefäßnetzes beim „Fluktuieren" der Keimzentren teilweise umlagern (v. ALBERTINI).

Mit der Annahme einer besonders bevorzugten Blutversorgung der Sekundärknötchen ist übrigens die experimentell erhärtete Tatsache nicht in Einklang zu bringen, daß z. B. bei intravenöser Carminzufuhr der Farbstoff überall in Sinus und lymphatischem Grundgewebe, aber *nicht* in den Keimzentren gespeichert wird (JECKELN), während er nach lymphogener Beibringung auch in den Sekundärknötchen aufzufinden ist (KETTLER). — Ebensowenig verständlich wäre dann die Tatsache, daß man bei experimenteller Fluorvergiftung (JECKELN) trotz Giftzufuhr auf dem Blutwege neben Keimzentrumsnekrosen auch solche des lymphatischen Grundgewebes findet.

Die Anatomie des Blutgefäßsystems bietet also keinen genügenden Grund für die so auffallend in den Zentren der Lymphknötchen isoliert liegenden Nekrosen.

Als weitere Hypothese mußte deshalb die besonders hohe Empfindlichkeit der Keimzentrumszellen gegenüber der relativ großen Giftfestigkeit der kleinen Lymphocyten des Grundgewebes herausgestellt werden, welche WÄTJEN schon bei seinen Arsenversuchen aufgefallen ist. Er erklärt ihre bevorzugte Zerfallsbereitschaft damit, daß „es sich bei den Lymphoblasten um teilungsbereite, in einer Entwicklungsphase sich befindende Zellen handelt, die in diesem Zustand leichter lädierbar sind" (Würzburg 1925).

Noch größere Schwierigkeiten bereitet die Deutung der Nekrosen vom Gefäßtyp dann, wenn dieselben bei Rachendiphtherie nur in den Halslymphknoten, bei Di. der tieferen Luftwege fast ausschließlich in den Paratracheallymphknoten (und kaum in den Halslymphknoten) vorhanden sind, in den mesenterialen, portalen, inguinalen Lymphknoten und der Milz aber völlig fehlen. Es ist nicht recht verständlich, warum das im allgemeinen Blutkreislauf strömende Toxin, welches doch dann überall im Körper die gleiche Konzentration besitzt, in der dem Infektionsort benachbarten Lymphknotengruppe so deutliche Nekrobiosen, in den entfernteren Lymphknoten aber keine solchen hervorruft. So wirft auch MUTO die Frage auf, warum sich „die hämatogene Giftüberschwemmung ausschließlich an den Halslymphknoten in hohem Grade äußert"; kann sie jedoch noch nicht „mit Gewißheit beantworten".

Der denkbare Erklärungsversuch, es lägen dann eben in den betreffenden weit entfernten Lymphknoten gerade keine „reaktionsfähigen" Keimzentren vor, dürfte wohl nicht ganz zureichend sein und gilt nur für einen geringen Teil der Beobachtungen.

Allerdings haben auch wir bei unseren Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß bestimmte Formen der Sekundärknötchen wenig oder gar nicht in anatomisch sichtbarer Form auf Di.toxinschädigungen reagieren. So können wir das von den hyalinen und zum Teil wenigstens auch von den ruhenden, soliden Keimzentren annehmen, welche eine etwa gleich geringe Toxinempfindlichkeit wie das lymphatische Grundgewebe besitzen. Daß die kleinen, im Randwall der Lymphknötchen gelegenen Lymphocyten eine besonders hohe Giftfestigkeit besitzen, kann man aus dem häufiger einmal zu erhebenden, z. B. in Abb. 1 abgebildeten Befunde erschließen. Diese in „Sichelform" beieinanderliegenden, kleinen Lymphocyten sind ungeschädigt, obwohl rings um sie herum ein nekrotisches Trümmerfeld ausgebreitet ist, welches dem lymphatischen Grundgewebe zurechnet. — Man könnte an Hand der Befunde direkt eine „Empfindlichkeitsskala" der Lymphzellen gegenüber dem Di.toxin aufstellen, welche von den Lymphoblasten über die Zellen des lymphatischen Grundgewebes sowie der soliden Lymphknötchen abnehmend bis zu den besonders giftresistenten Lymphocyten des Sekundärknötchenmantels führt. Ob diese aufgestellte Reihe auch gegenüber anderen karyoklastischen Giften gilt, müßte im einzelnen noch untersucht werden.

Wenn nun in den mesenterialen, portalen, inguinalen Lymphknoten und in der Milz Lymphknötchen mit wohl ausgebildeten Zentren vorliegen, die nach allen unseren Erfahrungen sehr gut auf Di.toxinzufuhr zu reagieren vermögen, diese jetzt aber keinerlei Kernzerfall oder ähnliches aufweisen, obwohl ein solcher in den Halslymphknoten rege im Gange ist, dann kann der Grund dafür nicht in den Keimzentren selbst gelegen sein, sondern muß auf den Mangel an Toxin an diesen Orten zurückgeführt werden.

Weitere Unklarheiten entstehen bei Heranziehung der Hypothese vom „Gefäßtyp" für solche Befunde, bei denen im *gleichen* Halslymphknoten am einen Pol erheblicher Kernzerfall in den Keimzentren, am anderen aber kein solcher vorliegt (s. Abb. 3 u. 4). Die Erklärung aller dieser eben aufgeführten Fälle von sog. Nekrosen des Gefäßtyps wird nun aber wesentlich klarer und eindeutiger, wenn man sich nicht so eindeutig an die alleinige Möglichkeit der Toxinzufuhr *auf dem Blutwege* klammert.

Wie es unsere Versuche am Kaninchen mit subcutaner Injektion *geringer* Mengen von Toxin zeigen, können die Keimzentren trotz erwiesener alleiniger Toxinzufuhr *auf dem Lymphwege* doch völlig isoliert geschädigt werden, ohne daß am umgebenden lymphatischen Grundgewebe Spuren einer Giftwirkung zu bemerken sind (Abb. 7). Wir haben damit also den experimentellen Beweis dafür erbringen können, daß der angeblich nur durch die besondere Gefäßversorgung der Keimzentren verständliche toxische Kernzerfall in denselben sich in gleichem Maße bei ausschließlich lymphogener Zufuhr von Toxin ausbilden kann!

Für die Gruppe der Hals- und Paratracheallymphknoten läßt sich auf diese Art die Entstehungsweise der zentralen Nekrosen in den Lymphknötchen leicht erklären, da ja das Toxin denselben ohne weiteres direkt lymphogen vom Produktionsort (Tonsille bzw. Trachea) aus angeboten wird. Fehlen nun in solchen Fällen entsprechende Veränderungen in den weit entfernten Lymphknoten und der Milz, wie wir es bei den leichten Erkrankungen an banaler Di. beobachet haben, so dürften die Verhältnisse folgendermaßen liegen:

Bei dieser Form der Di. wird nur wenig Toxin von den Di.bacillen produziert und den Lymphknoten lymphogen zugeführt. Dabei strömt das Gift oft nur von einer Seite her zum Lymphknoten und tritt hier an einem Pol oder einer Breitseite, der „Einstromseite", wie wir sie nennen wollten, durch die Vasa afferentia in den Randsinus ein. Es entstehen dann die isoliert in den Zentren der Rindenknötchen gelegenen bekannten Zerfallserscheinungen lediglich in *einer* Lymphknotenhälfte (Abb. 3) in der anderen, der Toxinzufuhr abgewandten Seite aber nicht (Abb. 4). *Wir* haben eine völlig gleichartige Lokalisation bei der experimentellen Zufuhr von kolloidalen Farbstofflösungen und Ölen bereits früher beschrieben.

Die nur geringen Toxinmengen (leichte banale Di.!) können in den Halslymphknoten weitgehend entgiftet werden, so daß über die Hauptlymphstämme (Ductus lymphaticus dexter und Ductus thoracicus) nur noch so wenig Di.toxin in den allgemeinen Blutkreislauf gelangt, daß dieses nicht mehr dazu ausreicht, in anderen Lymphknoten oder der Milz noch irgendwelche erkennbaren Schädigungen zu setzen.

Wie sind aber die Befunde bei jenen schweren Erkrankungsfällen an banaler Di. zu erklären, bei denen sich — ebenso wie ja auch bei der toxischen Di. — außer in Hals- und Paratracheallymphknoten nun auch noch in den weiter entfernten (also z. B. mesenterialen, portalen und

inguinalen Lymphknoten solche scharf auf die Zentren der Lymphfollikel beschränkten Nekrobiosen zeigen? Muß man in *diesen* Fällen nicht doch wieder zur „Gefäßtyptheorie" zurückkehren?

Wir glauben aber, daß es auch hier noch eine andere Möglichkeit der Erklärung für die alleinige Schädigung der Keimzentren in den Lymphknoten als nur die der Benutzung des Blutweges gibt. Wie früher bewiesen, wird ein bestimmter Teil der im Blute kreisenden, teils echt gelösten, teils in kolloider Phase befindlichen Stoffe auch in das Unterhautzellgewebe, in das lockere interstitielle Bindegewebe und in das Parenchym großer Organe ausgeschieden (man denke nur an die Myokarditis bei Di.) und kann dann, da ja alle diese Orte jeweils das Lymphquellgebiet für bestimmte Lymphknoten darstellen, somit auch auf dem Lymphwege zu diesen Lymphknoten strömen.

Der Beweis für diese Behauptung ist von HOFFMANN und LANGERHANS, SAMARAS und *uns* experimentell durch intravenöse Injektion von Farbstoffen erbracht worden, die sich dann zunächst in den Sinus, erst später auch im Bereich des lymphatischen Gewebes wiederfanden, Tatsachen, die auch von CHRIST und FRIEDHEIM nicht angezweifelt werden. — Das Di.toxin wurde allerdings in den Kreis unserer damaligen Untersuchungen nicht mit einbezogen. Eine prinzipielle Trennung zwischen Einflüssen, die den Lymphknoten auf dem Blutwege und solchen, die ihn auf dem Lymphwege treffen, kann deshalb heute kaum noch aufrechterhalten werden, wie es auch ASCHOFF, v. BAUMGARTEN, GIESE, ISELI und JECKELN anerkennen. Auch WÄTJEN äußert sich auf Grund seiner Arsenversuche dahingehend, daß „der Verbreitungsweg des Giftes, ob durch Blut oder Lymphbahn, von untergeordneter Bedeutung zu sein" scheint.

Es liegt nun bis jetzt keine gegenteilige Beobachtung vor, daß sich das Di.toxin grundsätzlich anders als die verschiedenen geprüften Stoffe verhält. Es besteht deshalb durchaus die Möglichkeit, daß auch das Di.gift zu einem bisher nicht genau zu errechnenden Teil *lymphogen* zu den mesenterialen, portalen, inguinalen und anderen Lymphknoten gelangen und dann innerhalb derselben relativ rasch vom Sinus durch das lymphatische Grundgewebe zu den Keimzentren wandern kann, eine Wanderungsrichtung, die wir ebenfalls im Experiment für verschiedene Stoffe früher nachgewiesen haben.

Auch gewisse andere Beobachtungen in den Lymphknoten lassen sich leichter verstehen, wenn man die eben erörterte lymphogene Zufuhr der zunächst nur im Blute kreisenden gelösten Stoffe als möglich unterstellt.

So sahen wir einige Male im Popliteallymphknoten einen Zerfall des randsinusnahe gelegenen lymphatischen Grundgewebes, obwohl die Toxininjektion in den oberen Teil des Rückens, also wohl sicherlich außerhalb des Lymphquellgebietes des Kniekehlenlymphknotens erfolgt ist.

Auch weist GÜNTHER bei Besprechung seiner Ergebnisse bei der intravenösen Di.toxinvergiftung darauf hin, daß „weit eindrucksvoller als die Vorgänge in den Follikeln vielfach die Befunde am interfollikulären Gewebe und in den Sinus" seien. Diese Befunde außerhalb der Follikel seien „um so auffälliger, als es sich

um eine rein hämatogene Beanspruchung der Lymphknoten handelt, bei der man noch die stärksten Veränderungen im Bereich der Follikel selbst erwarten sollte."

Nun ist uns schon bei Erörterung der Veränderungen in den Paratrachealymphknoten durch die toxische Di. der meist erhebliche Sinuskatarrh aufgefallen, und wir glaubten ihn als fast spezifisch für die Di. ansehen zu dürfen (s. oben). Man könnte deshalb den von GÜNTHER als so auffällig geschilderten Sinuskatarrh (trotz intravenöser Injektion des Toxins!) als die Auswirkung einer lymphogenen Giftzufuhr — allerdings auf dem beschriebenen Umwege — ansehen. Auch wir haben vorzugsweise im Portallymphknoten einen auffälligen, durch etwaige andere krankhafte Befunde nicht zu klärenden Sinuskatarrh beobachtet und als Besonderheit weiter oben hervorgehoben.

Veränderungen der Leber, besonders ihrer periportalen Felder sind ja bei der Di. durchaus bekannt (BARBACCI, KETTLER) und deuten auf eine Toxinresorption in derselben hin. Die portalen Lymphknoten als Lymphfilter der Leber bekommen also relativ große Giftmengen angeboten.

Die naheliegende Frage, warum es denn nun bei einer angeblich lymphogenen Toxinzufuhr zu diesen weit vom Infektionsort entfernt liegenden Lymphknotengruppen niemals zur Ausbildung der Nekrosen vom Sinustyp, oft aber zu Kernzerfall in den Keimzentren kommt, ist verhältnismäßig leicht zu beantworten: Wie die pathologisch-anatomischen Beobachtungen am Sektionsmaterial und die Ergebnisse unserer Tierversuche lehren, können Nekrosen des sinusnahen lymphatischen Grundgewebes nur durch sehr hohe Di.toxinkonzentrationen bewirkt werden, wie sie eben nur bei massiver lymphogener Zufuhr in den Lymphknoten des Abflußgebietes der Tonsille (und vereinzelt auch der Trachea) erreicht werden. Das im Blutkreislauf kreisende Toxin aber ist durch die gleichmäßige Verteilung auf die große Blutmenge derart verdünnt, daß es das resistente lymphatische Grundgewebe nicht mehr zu schädigen vermag.

Wenn wir in einzelnen *Tier*versuchen nach Zufuhr *außerordentlich großer* Toxindosen (wie sie beim *Menschen* niemals vorkommen dürften) unter die Rückenhaut auffallenderweise doch einzelne geringfügige Nekrosen des randsinusnahen lymphatischen Grundgewebes entdeckt haben (s. oben), so war eben hier die Toxinkonzentration im Blut derart hoch, daß es jetzt zu Schädigungen dieser sonst sehr widerstandsfähigen Zellen kommen konnte, — allerdings nur in geringem Umfange, da der durch toxischen Kreislaufkollaps bedingte Spontantod allzu rasch eintrat.

Fassen wir also das Ergebnis unserer kritischen Erörterungen über den Begriff der „Nekrosen vom Gefäßtypus" zusammen, so möchten wir denselben auf Grund unserer jetzigen Untersuchungsergebnisse als nicht ganz glücklich gewählt bezeichnen. Er scheint uns nämlich etwas zu eng gefaßt zu sein, da der Beweis für die *alleinige hämatogene* Entstehung der von ihm angesprochenen Veränderungen in den Lymphknoten bei der Di.erkrankung des Menschen nicht mit absoluter Sicherheit erbracht werden kann. Wie wir vielmehr aus vergleichenden Beobachtungen der Befunde in den Hals- bzw. Paratracheallymphknoten mit denen in den vom Infektionsort weit entfernt liegenden Lymphknoten sowie aus experimentellen, am Kaninchen erzielten Ergebnissen folgern müssen, ist für die zentral in den Lymphfollikeln vieler Lymphknoten gelegenen Kernzerfallsherde neben der auf *hämatogenem* Wege eindringenden Toxinschädigung sicherlich auch eine *lymphogene* vorhanden.

Wir schlagen deshalb vor, statt des Ausdrucks der „Nekrosen vom Gefäßtyp" den zwar über die Pathogenese nichts aussagenden, aber auch nichts Unbewiesenes voraussetzenden Begriff der „Nekrosen vom Sekundärknötchentyp" zu gebrauchen.

Am Schluß unserer Arbeit sind wir noch eine Erklärung für die von uns getroffene Einteilung der morphologischen Befunde bei der Di. in 3 Gruppen schuldig. Wie es aus unseren bisherigen Ausführungen hervorgegangen sein dürfte, ist für die Verschiedenartigkeit der pathologisch-anatomischen Bilder nicht der Zubringerweg maßgebend, auf welchem das Di.toxin zum Lymphknoten gelangt, sondern vielmehr neben der mehr oder weniger großen Giftresistenz der einzelnen Gewebe und gewisser, relativ geringfügiger Auswirkungen des Zeitfaktors (s. oben) fast ausschließlich die *Toxinkonzentration*. Das haben vor allem unsere Tierversuche mit lymphogener Zufuhr von Di.toxin zum Popliteallymphknoten bewiesen, in welchen wir mit *hohen* Toxindosen die „Nekrosen vom Sinustyp", mit *kleinen* Mengen desselben Toxins aber die „Nekrosen vom Sekundärknötchentyp" hervorrufen konnten. Entsprechend der Höhe der Giftzufuhr sind die Beeinflussungen aller Lymphknoten des Organismus nun recht verschieden:

In die 1. Gruppe sind die schwersten Erkrankungsfälle mit *auffallend starker* Toxinausschüttung einzureihen, welche klinisch meist als maligne, toxische Di. verlaufen. Durch die massive Toxineinschwemmung werden in den Halslymphknoten die schweren „Nekrosen vom Sinustyp" nebst ausgedehnten Blutungen als Zeichen der hohen Toxizität ausgebildet.

Es muß an dieser Stelle aber ausdrücklich betont werden, daß das Vorhandensein sinusnaher Nekrosen das Auftreten von Kernzerfallsvorgängen in den Keimzentren keinesfalls ausschließt. Im Gegenteil! WÄTJEN und REIMANN geben sogar ausdrücklich an, daß „diese Nekrosen vom Gefäßtypus . . . auch bei der malignen toxischen Di. zu finden sind, und im ganzen in ihrer Ausbreitung die bei der banalen Form vorkommenden übertreffen."

Solche Nekrosen vom Sekundärknötchentyp sind im gleichen Lymphknoten stets dann nachzuweisen, wenn nicht gerade hyalin veränderte und damit nicht reaktionsfähige Lymphfollikel vorliegen, oder wenn die allgemeinen Nekrosen des Grundgewebes nicht allzu weit ausgebreitet sind und dann die Rindenknötchen mit in sich einbeziehen. Aber selbst in solchen Fällen kann man die geschädigten Sekundärknötchen noch recht gut als selbständige Gebilde ausmachen, wie es oben beschrieben wurde. Auch an die auffälligen „Sichelformen" (Abb. 1) sei in diesem Zusammenhange erinnert.

Beide Formen der Nekrosen, die vom Sinus- und die vom Sekundärknötchentyp dürfen dabei im Halslymphknoten — das sei hier wiederholt — durch ausschließlich *lymphogene* Toxinzufuhr entstanden gedacht werden. Es ist nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht einzusehen, weshalb für sie zwei verschiedene Zubringerwege benutzt werden sollen, der Lymph- und außerdem der Blutweg.

Wegen der Stärke der Toxinwirkung sind die Halslymphknoten aber bei diesen schweren Fällen nicht in der Lage, alles Toxin zu entgiften,

so daß noch ein genügend großer Teil über die Vasa efferentia und die Hauptlymphstämme in den Blutkreislauf abfließen und nunmehr auf dem im einzelnen beschriebenen Wege in den weit entfernten Lymphknoten sowie in der Milz die Nekrosen vom Sekundärknötchentyp setzen kann. Findet man bei solchen toxischen Di.fällen einmal keine sichtbaren Schädigungen in den weitab liegenden Lymphknoten und der Milz, dann handelt es sich dort um nicht reaktionsfähige, giftresistente Lymphfollikel, wie bereits des Näheren erörtert.

Die 2. von uns aufgestellte Gruppe wird von Erkrankungsfällen mit einer Toxinausschwemmung *mittleren* Grades gebildet. Klinisch wären dazu die schweren Formen der banalen Di. zu rechnen. Für diese Fälle sind die zahlreichen, deutlich ausgebildeten Nekrosen vom Sekundärknötchentyp in allen Lymphknoten charakteristisch. Nekrosen vom Sinustyp werden fast stets vermißt.

Allerdings können ab und zu einmal in einem *Teil*abschnitt des Randsinus eines einzelnen Lymphknotens der „regionär" zum Erkrankungsherd gelegenen Drüsenpakete (also in einem Halslymphknoten bei Rachendiphtherie, in einem Paratrachealymphknoten bei Kehlkopf- und Luftröhrendiphtherie) sinusnahe Nekrobiosen des lymphatischen Grundgewebes entdeckt werden, aber stets nur mäßigen Ausmaßes. Es mag diese Veränderung dann durch eine örtlich eng begrenzte Häufung von Di.bacillen verursacht sein, deren Toxin durch die zugehörigen Vasa afferentia zum Lymphknoten gelangt und an der Einmündungsstelle derselben in den Randsinus noch eine genügend hohe Konzentration besitzt, um die träge reagierenden kleinen Lymphocyten anzugreifen. Der seltene Befund von Nekrosen vom Sinustyp allein in einem Paratracheallymphknoten bei banaler Di. (Abb. 2) dürfte so erklärbar sein.

Als wichtigstes Kriterium dieser 2. Gruppe gilt nun der Befund zahlreicher Nekrosen vom Sekundärknötchentyp auch in den weit von den Halsorganen entfernt liegenden Lymphknoten und in der Milz. Die Toxinproduktion der Bacillen ist eben auch bei diesen Fällen noch groß genug, so daß das Gift die Hals- (bzw. Paratracheal-) Lymphknoten überschwemmen und in den Blutkreislauf eindringen kann, wodurch die Voraussetzung für die Schädigungen der übrigen Lymphknoten und der Milz gegeben ist.

Für jene Fälle, in denen hier keine anatomisch erkennbaren Keimzentrumsschädigungen nachweisbar sind, gilt das bereits bei der 1. Gruppe über die Giftresistenz dieser Gewebe Gesagte.

Als 3. Gruppe glaubten wir nun noch eine Reihe von Erkrankungen abgrenzen zu müssen, die als leichte Formen der banalen Di. verlaufen. Pathogenetisch liegt jetzt nur eine *geringe* Toxinproduktion auf den erkrankten Schleimhäuten vor. Dementsprechend sind die bekannten Nekrosen vom Sekundärknötchentyp nicht einmal in *allen* Hals- (bzw. Paratracheal-) Lymphknoten zu finden. Es kommt hier sogar zu den auffallenden Befunden von Keimzentrumsnekrosen in der einen Hälfte und ungeschädigten Sekundärknötchen in der anderen Hälfte ein und

desselben Lymphknotens (s. Abb. 3 u. 4). Das Toxin ist bereits an der „Einstromseite" des Lymphknotens entgiftet, so daß es gar nicht in den Blutkreislauf gelangen kann. Aus diesem Grunde können wir auch in den Lymphknoten der Bauchhöhle, der Extremitäten usw. sowie in der Milz selbst dann keine Nekrosen in den Lymphknötchen erwarten, wenn große, reaktionsfähige Keimzentren vorhanden sind.

Mit dieser von uns geschaffenen Dreiteilung der Befunde bei der menschlichen Di.erkrankung wollen wir kein starres Schema schaffen, in welches nun jeder vorkommende Fall hineingepreßt werden müßte. Man wird immer wieder einmal Übergangsstadien antreffen, deren Zugehörigkeit zu einer Gruppe nur schwer zu bestimmen ist, besonders dann, wenn in den vom Infektionsort entfernten Lymphknoten und in der Milz gar keine reaktionsfähigen Keimzentren vorhanden sind, man also keinen Indicator dafür besitzt, ob Di.toxin überhaupt in den allgemeinen Blutkreislauf gelangt ist oder nicht.

Der tiefere Sinn dieser Aufstellung war es vielmehr zu zeigen, wie die allgemeinen anatomischen Veränderungen in den Lymphknoten bei der Di. vorwiegend von der Toxinmenge und daneben von der Giftresistenz bestimmter Zellen (oder besser gesagt: bestimmter „Lebensalter" von Zellen: Lymphoblasten — alte Lymphocyten) bestimmt werden; wie aber die Krankheitsdauer nur geringe und der Zubringerweg (ob lymphogen oder hämatogen) keine Bedeutung für die „topographische" Ausgestaltung der Befunde besitzen.

Zusammenfassung.

Entsprechend den pathologisch-anatomischen Befunden am Lymphknotensystem des Gesamtorganismus bei der menschlichen Diphtherie lassen sich drei verschiedene Gruppen unterscheiden, die hauptsächlich von der Menge des ausgeschütteten Di.toxins bestimmt werden:

Bei den durch *sehr große* Toxinmengen bedingten Erkrankungen, die klinisch meist unter dem Bilde der toxischen Di. verlaufen, finden sich in den Halslymphknoten neben Nekrosen in den Sekundärknötchen ausgedehnte toxische Schädigungen in den sinusnahen Abschnitten des lymphatischen Grundgewebes, die wir mit dem von WÄTJEN und REIMANN geschaffenen Ausdruck „Nekrosen vom Sinustyp" treffend bezeichnen. In den portalen, mesenterialen und inguinalen Lymphknoten sowie in der Milz fallen dabei deutliche Kernzerfallsvorgänge an den Orten der Keimzentren auf, für welche wir die Bezeichnung „Nekrosen vom Sekundärknötchentyp" als die geeignetste vorschlagen.

Diese Nekrosen können nicht nur auf dem Blutwege (WÄTJEN und REIMANN), sondern auch auf dem Lymphwege entstehen, wie wir es sowohl pathologisch-anatomisch wie tierexperimentell nachweisen konnten.

Bei *mittleren* Toxinkonzentrationen sind in allen Körperlymphknoten sowie in der Milz die Nekrosen vom Sekundärknötchentyp ausgebildet. Klinisch gehören hierzu die schweren Fälle der banalen Di.

Bei nur *geringen* Toxinmengen, also bei leichten Formen der banalen Di., findet man in Teilen einzelner Halslymphknoten Nekrosen vom Sekundärknötchentyp, in anderen Lymphknoten und Milz aber keine Veränderungen.

Je nach dem Sitz der Erkrankung im Rachenraum oder in den tieferen Luftwegen sind jeweils die Halslymphknoten oder die Paratrachealymphknoten bevorzugter Sitz der Hauptveränderungen.

Neben der Toxinkonzentration spielt der Zustand des lymphatischen Gewebes eine wesentliche Rolle, in welchem es sich im Augenblick der Toxineinwirkung befunden hat. Gewisse Zellen bzw. gewisse Lebensalter mancher Zellen lassen eine „Giftresistenz" erkennen.

Durch experimentelle Zufuhr von Di.toxin auf dem Lymphwege können wir in den Lymphknoten des Kaninchens anatomische Befunde erzeugen, welche nach großen Toxingaben den Nekrosen vom Sinustyp, nach kleinen Gaben desselben Toxins aber den Nekrosen vom Sekundärknötchentyp beim Menschen weitgehend gleichen.

Literatur.

(Ein Teil der angeführten Arbeiten konnte wegen der außergewöhnlichen Zeitverhältnisse nicht im Original nachgelesen werden. Sie sind durch * markiert.)

Albertini, v.: Beitr. path. Anat. **89**, 183 (1931). — Internat. Radiologenkongr. Zürich **1934**. — Schweiz. med. Wschr. **1936**, 305. — Aschoff: Beih. med. Klin. **1926**, 1. — Med. Klin. **1937**, 1521. — Verh. anat. Ges. **1938**, 152. — Barbacci: Zbl. Path. **7**, 321 (1896). — Baumgarten, v.: Verh. dtsch. path. Ges. **1906**, 5. — * Bizzozero: Med. Jb. **2**, Nr 11 (1876). — Bulloch u. Schmorl: Beitr. path. Anat. **16**, 247 (1894). — Bykowa: Virchows Arch. **265**, 226 (1927). — Christ: Frankf. Z. Path. **29**, 398 (1923). — Dabelow: Verh. anat. Ges. **1938**. — Flemming: Arch. mikrosk. Anat. **24**, 50 (1885). — Friedheim: Frankf. Z. Path. **35**, 548 (1927). — Giese: Beitr. path. Anat. **90**, 555 (1932). — Grieshammer: Beitr. path. Anat. **99**, 283 (1937). — Günther: Beitr. path. Anat. **105**, 256 (1941). — Hellman: Beitr. path. Anat. **68** (1921). — Kungl. Fysiografiska Sällskapets i Lund Förhandlingar **1**, Nr 12 (1932). — Verh. anat. Ges. **1938**. — Erg.H. Anat. Anz. **87**, 132 (1939). — Hoffmann u. Langerhans: Virchows Arch. **48**, 303 (1869). — Iseli: Inaug.-Diss. Zürich 1931. — Jeckeln: Beitr. path. Anat. **90**, 244 (1932); **94**, 51 (1934). — Kettler: Virchows Arch. **291**, 706 (1933); **297**, 40 (1936). — Beitr. path. Anat. **108**, 222 (1943). — Klöne: Beitr. path. Anat. **105**, 73 (1941). — Muto: Jap. J. med. Sci. Pathol. **5**, 259 (1940). — * Oertel: Die Pathogenese der epidemischen Di. München 1887. — Reimann: Inaug.-Diss. Halle 1933. — Samaras: Beitr. path. Anat. **99**, 385, 403, 431 (1937). — Sponholz: Med. Klin. **1936**, Nr 20. — Wätjen: Virchows Arch. **256**, 86 (1925). — Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 366. — Virchows Arch. **271**, 556 (1929). — Wätjen u. Eilers: Virchows Arch. **280**, 487 (1931). — Wätjen u. Reimann: Beitr. path. Anat. **99**, 115 (1937). — * Welch and Flexner: Bull. Hopkins Hosp. Baltim. **3** (1892).

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

Zur pathologischen Anatomie der sog. Amyloidnephrose.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der allgemeinen Amyloidose als Paraproteinose.

Von

E. RANDERATH*.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Januar 1947.)

Von allen Untersuchern, die sich in der letzten Zeit mit der Amyloidose der Nieren befaßt haben, ist darauf hingewiesen worden, daß zwischen den klinischen Befunden der Amyloidnephrose einerseits, den anatomischen Befunden andererseits keine Übereinstimmung besteht in der Hinsicht, daß sich die schwersten anatomischen Veränderungen dann fänden, wenn auch der klinische Symptomenkomplex der Nephrose besonders eindeutig nachweisbar war. Darüber hinaus stimmen die Meinungen darin überein, daß die anatomischen nephrotischen Veränderungen unabhängig von der örtlichen Amyloidablagerung zustande kommen (FAHR, F. KOCH, RANDERATH, SHAPIRO u. a.) und damit auch nicht als Folge einer durch das Amyloid erzeugten renalen Durchblutungsstörung anzusehen sind, wie von MARCOLONGO und ROTTA behauptet wurde. Es wird vielmehr angenommen, daß sowohl Amyloidentstehung als auch anatomisches nephrotisches Bild von einer *gemeinsamen extrarenalen Ursache* abhängig seien. Über diese gemeinsame Ursache sind jedoch bisher genügende Untersuchungen nicht angestellt worden. Es scheint fast so zu sein, daß man, von der Annahme einer „primär degenerativen" Natur der nephrotischen Veränderungen auch bei der „Amyloidnephrose", von der Vorstellung einer toxischen Bedingtheit derselben ausgehend, eine genauere Analyse derjenigen Vorgänge, die sich *vor* der Niere abspielen, und ihrer Beziehungen zu den morphologischen Nierenveränderungen als überflüssig angesehen hat. Wenn wir aber annehmen, daß Amyloid und Nephrose einer gemeinsamen extrarenalen Ursache zuzuordnen seien, ergibt sich die Notwendigkeit, die prärenalen Vorgänge bei der allgemeinen Amyloidose einerseits, die intrarenalen Vorgänge bei der gleichzeitigen Nephrose andererseits zu analysieren und in ihren Abhängigkeiten zu überprüfen.

* Herrn Prof. Dr. R. RÖSSLE in Dankbarkeit und Verehrung zum 70. Geburtstag am 19. August 1946.

Es wird dabei zu klären sein, ob die vor der Niere sich abspielenden Krankheitsvorgänge als die Ursache des anatomischen nephrotischen Bildes anzusehen sind oder umgekehrt die anatomischen Veränderungen als die Ursache des klinischen Symptomenkomplexes. Dabei wird auch zu der Frage Stellung genommen werden müssen, ob es möglich ist, die in den einzelnen Fällen von Amyloidniere wechselnden anatomischen nephrotischen Veränderungen im Anschluß an Th. Fahr als Stadien der Erkrankung in dem Sinne aufzufassen, daß der Gesamtablauf sich anatomisch in folgende Phasen, die sich auseinander entwickeln sollen, einteilen läßt: 1. die albuminöse Degeneration, 2. schwerere degenerative Veränderungen, 3. beginnende reparative Prozesse, 4. die Amyloidschrumpfniere. Die moderne Nephroseforschung hat viele Argumente beibringen können, die gegen ein derartiges Schema Bedenken erwecken müssen. Diese Bedenken finden ihre allgemeine Begründung darin, daß es mehr und mehr klar geworden ist, daß die anatomischen Veränderungen in den Nieren bei den Nephrosen überhaupt von Stoffwechselvorgängen vor der Niere bestimmt werden. Es wird daher auch für die Amyloidniere notwendig sein, zu versuchen, aus den morphologischen Befunden innerhalb der Nieren Rückschlüsse auf das prärenale Stoffwechselgeschehen zu ziehen und über die prärenale Stoffwechselstörung eine Verbindung zur Amyloidose zu gewinnen. Ich glaube, daß es auf diesem Wege sogar möglich sein wird, tiefere Einblicke in das Problem der Amyloidgenese zu gewinnen. Dabei ist es freilich notwendig, die von mir begründete Kritik an der Vorstellung von den Nephrosen als „primär degenerativen Erkrankungen der Nierenepithelien" als berechtigt anzuerkennen.

Von diesen Gesichtspunkten aus soll die vorliegende Arbeit eine Analyse der nephrotischen Veränderungen in der Amyloidniere darstellen. Sie wird darüber hinaus die Frage untersuchen, inwieweit die dabei sich ergebenden Befunde sich in die herrschenden Lehren von der Amyloidgenese einordnen lassen, bzw. ob und inwieweit sie unsere diesbezüglichen Vorstellungen zu beeinflussen vermögen. Dabei soll insbesondere geprüft werden, ob bisher erst in Einzelfällen von Amyloidniere (Randerath, Fresen) beschriebene Befunde intrarenaler Krystallisationen neue Gesichtspunkte hinsichtlich der Genese des Amyloids ergeben. Es sei hier vorweg betont, daß ich mit der kurzen Bezeichnung „Amyloid" jene amorphe Fällung eines Eiweißkörpers im Gewebe meine, die in der Niere als Teilerscheinung der sog. allgemeinen Amyloidose anzusehen ist. Ich grenze in völliger Übereinstimmung mit Apitz, der die Notwendigkeit dazu kürzlich noch unterstrichen hat, von der allgemeinen Amyloidose die Paramyloidose ab und werde das überall dort, wo die Verhältnisse der Paramyloidose zu Vergleichen herangezogen werden müssen, durch die Anwendung des Begriffes „Paramyloid" zum

Ausdruck bringen. Demgemäß stelle ich, ganz unter dem Eindruck der Inkonsequenz in dieser Hinsicht in der älteren Literatur, Amyloid und Paramyloid einander gegenüber.

Bei der Darlegung der morphologischen Befunde kann es sich nicht darum handeln, in der reichlichen Literatur über die Amyloidniere längst bekannte Dinge erneut ausführlich zu schildern. Vielmehr wird es darauf ankommen, neben der Mitteilung tatsächlich neuer oder erst sehr wenig beachteter Befunde die bekannten morphologischen Veränderungen daraufhin zu überprüfen, ob ihre Deutung noch in den Rahmen unserer heutigen Kenntnisse hineinpaßt. Als Punkte, die einer Besprechung bedürfen, sind zu nennen: Vorkommen und Bedeutung 1. von hyalinen Tropfen, 2. von Krystallbildungen, 3. einer lipoiden Verfettung, 4. intravasaler „Koazervate", 5. „eiweißreicher" Cylinder mit riesenzellhaltigen Fremdkörperreaktionen und schließlich 6. einer „Nephrohydrose" in Amyloidnieren.

Die Ausdehnung der Ablagerung des amorphen Amyloids wird zunächst unberücksichtigt bleiben können. Denn die Mehrzahl der Untersucher stimmt, wie schon betont wurde, darin überein, daß die nephrotischen Veränderungen nicht als Folge der örtlichen Amyloidablagerung in den Nieren anzusehen sind. Es sei hier nur eingefügt, daß ich die beiden von TERBRÜGGEN herausgestellten Typen der Amyloidablagerung in den Nieren in einer relativ großen Zahl von Fällen bestätigen kann, aber auch betonen muß, daß zwischen beiden Typen alle Übergänge vorkommen. Trotzdem scheint es mir berechtigt, von einem „Sagomilztyp" der Nierenamyloidose zu sprechen, bei dem eine geringe bis mittlere, nicht verödende Amyloidose der Glomeruli mit einer Amyloidose der Vasa afferentia und efferentia vorhanden ist, und ihm den „Schinkenmilztyp" mit ausgedehnter verödender Amyloidose der Glomeruli, ausgedehnter Amyloidose der Arteriolen und auch der größeren Gefäße sowie des intertubulären Bindegewebes gegenüberzustellen. Der Schinkenmilztyp der Nierenamyloidose findet sich demgemäß immer auch in jenen Fällen, die zur Amyloidschrumpfniere führen. Es sei das schon hier besonders unterstrichen, um Mißverständnissen hinsichtlich der Bedeutung der Nephrohydrose für die Entstehung der Amyloidschrumpfniere vorzubeugen.

Das dieser Studie zugrunde liegende Material umfaßt 20 systematisch durchuntersuchte Fälle von Nierenamyloid bei allgemeiner Amyloidose. Die Mehrzahl der Beobachtungen, nämlich 16, entsprach im wesentlichen dem Sagomilztyp im Sinne TERBRÜGGENS; bei den 4 übrigen handelte es sich um verödende Amyloidschrumpfnieren, d. h. um Fälle vom Schinkenmilztyp.

Hinsichtlich der Technik der Untersuchungen sei vorausgeschickt, daß an Gefrierschnitten sowie an paraffin- oder celloidineingebettetem Material folgende

Färbungen bzw. Reaktionen vorgenommen wurden: Elastica-Häm.-van Gieson, Häm.-Eosin, Fibrinfärbungen, Gramfärbung, Azanfärbung, Masson, Eisenreaktion (TURNBULL), Sudan III, Ciaccio, Lorrain-Smith-Dietrich, Spielmeyer, Benda-Fischler, Nilblausulfat, Silberimprägnation.

Außerdem wurde eine Reihe von Reaktionen an Nativschnitten zur Untersuchung bestimmter Krystallbildungen vorgenommen, auf die später hingewiesen werden soll.

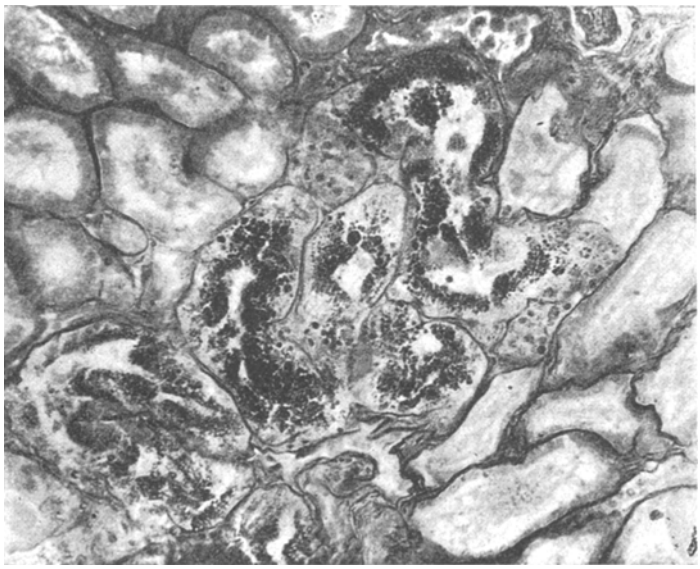


Abb. 1. S. 283/46. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Hyalintropfige Eiweiß-Koazervate in distalen Hauptstückabschnitten. Fibrinfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 250fach.

Wenden wir uns zunächst den in Amyloidnieren vorkommenden *hyalinen Tropfen* zu. Sie finden sich in der Regel sehr zahlreich in den gesamten Hauptstücken bis in die Übergangsabschnitte und die HENLEschen Schleifen hinein (Abb. 1). Ihr reichliches Vorkommen wird auch von LOESCHCKE betont. Diese durch die histochemischen Reaktionen als Eiweißtropfen charakterisierten Gebilde bieten auch in der Amyloidniere keinerlei Befunde, die die Auffassung, daß es sich um tropfig gespeichertes Eiweiß handele (RANDERATH, HEIN, KLEIER, HAVEMANN, APITZ, BRASS, LAMBERT), in Frage stellen könnten. Ich sehe bei eigens darauf gerichteten Untersuchungen keine Bilder, die hinsichtlich der Genese und Wertung der Tropfenbildung eine Zweiteilung im Sinne einer „infiltrativen Tropfenbildung" aus extracellulären Ursachen bei vermehrtem Angebot und einer „hyalintropfigen Degeneration" aus intracellulären Ursachen (FAHR, LAAS) rechtfertigen würden. Auch die von TEBBRÜGGEN vorgenommene Unterscheidung von „zum Zwecke der

Sekretion" gebildeten, von ihm als „Ausscheidungshyalin" bezeichneten, hyalinen Tropfen in den proximalen, glomerulusnahen Kanälchenabschnitten von dem „degenerativen" „tropfigen Zerfall" in den distaleren Abschnitten findet in den tatsächlichen Befunden keine Stütze. Sowohl in den proximalen als auch in den distalen Abschnitten finden sich hyaline Tropfen in geordneter oder ungeordneter Lage, sowohl ohne als auch mit Zeichen regressiver Veränderungen tropfenhaltiger Epithelzellen.

Wie in anderen Fällen hyaliner Tropfenbildung in den Nieren sind auch bei der Amyloidnephrose Unterschiede der Form und Färbbarkeit tropfenhaltiger Zellen von vollständigem Erhaltensein ohne Zeichen einer Zellschädigung bis zu völligem Zelluntergang und Zellzerfall zu beobachten. Die Deutung des Vorganges der Tropfenentstehung kann nur von den vollkommen erhaltenen tropfenhaltigen Zellen ausgehen. TH. FAHR stellt demgegenüber jene Befunde in den Vordergrund, wo tropfenhaltige Zellen bis zum Zelltod gehende regressive, von ihm als „degenerative" aufgefaßte Veränderungen aufweisen. Er sieht die Degeneration der Zellen als jenen Vorgang an, in dessen Ablauf aus dem Protoplasma hyaline Tropfen ausgefällt werden. Daß diese Auffassung nicht richtig sein kann, geht schon daraus hervor, daß, wie ich auch im Tierversuch zeigen konnte, die Tropfenbildung der Zellschädigung zeitlich vorangeht und erst ihrerseits sekundär zur Zellschädigung und zum Zelluntergang führt, bzw. führen kann. Die hyalinen Tropfen in menschlichen Nieren, und damit auch in Amyloidnieren, stimmen hinsichtlich Form, Lage und Färbbarkeit vollkommen mit den experimentell erzeugten hyalinen Tropfen (RANDERATH, HEIN, KLEIER, LAMBERT, HAVEMANN) überein, deren Entstehung nur im Sinne einer Rückresorption von Eiweißkolloiden aus dem Tubuluslumen und einer Speicherung derselben in den Tubulusepithelien gedeutet werden kann. Diese Rückresorption und Speicherung von Eiweißkolloiden muß als eine an sich physiologische Leistung des Tubulusepithels betrachtet werden, die erst in ihrer Folge zu einer Zellschädigung und damit zu einer krankhaften Nierenleistung führen kann, deren Entstehung sowohl als auch deren Grad von der Dauer und der Menge der Eiweißausscheidung bestimmt wird. Auch dann, wenn es infolge einer hochgradigen tropfigen Eiweißspeicherung zu einer ausgebreiteten Auflösung des Kanälchenepithels kommt, wird die Eiweißausscheidung nicht beeinflußt. Es kommt infolgedessen auch nicht zu einer Stickstoffretention, wie man sie zwangsläufig erwarten müßte, wenn die hyalinen Tropfen „zum Zwecke der Sekretion" im Sinne von TERBRÜGGEN gebildet würden und nun bei einem weitgehenden Zerfall der Tubulusepithelien nicht mehr „sezerniert" werden könnten. Die Eiweißausscheidung geht vielmehr unabhängig von dem Grade der sekundären Schädigung der

Tubulusepithelien vor sich. Es ändert sich lediglich das Maß der Rückresorption und damit die Menge des in den Blasenharn übertretenden Eiweißes. Diese Auffassung stimmt völlig mit derjenigen, die aus modernen Farbstoffspeicherungsversuchen in den Nieren (v. MÖLLENDORFF, GÉRARD und CORDIER) gewonnen wurde, überein. Das Auftreten der hyalinen Tropfen stellt damit auch in der Amyloidniere keine „primäre (toxisch bedingte) Degeneration" im Sinne FAHRs dar, sondern eine Eiweiß*speicherung*. Solange man an der Begriffsbildung der Speicherungsnephrosen festhält, muß somit die früher „hyalintropfige Degeneration" genannte Veränderung als „hyalintropfige Eiweißspeicherung" (RANDERATH) in die Gruppe der Speicherungsnephrosen eingeordnet werden.

Was die Natur der in tropfiger Form in der Amyloidniere gespeicherten Eiweißkörper betrifft, kann es heute als sicher angesehen werden, daß *die Ausscheidung normaler Serumeiweißkörper in den Nieren nicht zum Auftreten hyaliner Tropfen in den Tubulusepithelien führt*, daß es sich vielmehr *immer um plasmafremde Eiweißsubstanzen handeln muß*. Das ist einmal dadurch erwiesen, daß es im Tierversuch nicht gelingt, mit normalen, homologen Serumeiweißkörpern hyaline Tropfen zu erzeugen (HAVEMANN). Das geht ferner auch aus der vielfach völlig zu Unrecht gegen meine Auffassung vom Zustandekommen der hyalinen Tropfen vorgebrachten Tatsache hervor, daß die Abpressung normaler Serumeiweißkörper, z. B. in der Stauungsniere, nicht zur Bildung hyaliner Tropfen führt. TH. FAHR hat noch neuerdings (1944) diesen, früher auch von VOLHARD und von TERBRÜGGEN vertretenen Einwand, geltend gemacht, ohne zu beachten, daß wir denselben schon experimentell entkräftet hatten. Andererseits wissen wir aus den Tierversuchen eindeutig, daß es mit zahlreichen Eiweißkolloiden, die für die betreffenden Tiere *artfremd* sind, ohne weiteres gelingt, eine hyalintropfige Eiweißspeicherung zu erzeugen. In den eigenen Versuchen an Urodelen haben wir das mit Albumosen, Peptonen, Eiereiweiß, Serumalbumin und -globulin gezeigt. Es ist als sicher anzunehmen, daß *auch in der menschlichen Niere das Auftreten hyaliner Tropfen in den Tubulusepithelien für die Ausscheidung plasmafremder Eiweißstoffe durch die Niere beweisend ist.*

Mit dieser Erfahrung steht in Einklang, daß, worauf TERBRÜGGEN hinwies, hyaline Tropfen regelmäßig dann auftreten, wenn der Niere aus einem nierenfernen Eiweißzerfallsprozeß Eiweißabbauprodukte zur Ausscheidung angeboten werden. Die dabei im Plasma auftretenden polypeptidartigen Eiweißkörper werden nach ihrer glomerulären Ausscheidung und tubulären Rückresorption aus einer kolloidalen Lösung in die intracelluläre tropfige Speicherform übergeführt (RANDERATH). Auch LAMBERT hat die Meinung vertreten, daß die in menschlichen

Nieren vorkommenden hyalinen Tropfen gespeicherten Polypeptiden entsprächen, eine Anschauung, die in dieser allgemeinen Fassung nicht mehr als zutreffend angesehen werden kann.

Daß in der Amyloidniere eine Ausscheidung von Eiweißabbauprodukten polypeptidartigen Charakters vorkommt, ist für die zahlreichen Fälle allgemeiner Amyloidose als sicher anzunehmen, bei denen ein mit Eiweißzerfall verbundener, zumeist als die zur Amyloidose führende Grundkrankheit angesprochener, nierenferner Krankheitsprozeß mit Auftreten einer Polypeptidämie vorhanden ist. Man könnte demgemäß mit Recht in Analogie zu den Bezeichnungen „lipämische", „glykämische" oder „cholämische" Nephrose von einer „polypeptidämischen" Nephrose sprechen, vorausgesetzt, daß die in der Amyloidniere gespeicherten Eiweißtropfen ausschließlich aus Polypeptiden bestehen. Daß das offenbar nicht der Fall ist, geht aus Folgendem hervor: Die experimentelle Forschung hat, sowohl für kolloidale Farbstofflösungen (GÉRARD und CORDIER) als auch für Eiweißkörper (RANDERATH, HEIN) gezeigt, daß der Ort der Speicherung kolloidaler Substanzen in den Tubulusepithelien von der Molekulargröße des zur Speicherung angebotenen Kolloids abhängig ist, und zwar so, daß die niedrigmolekularen Kolloide in den Epithelien der proximalen Kanälchenabschnitte, die höhermolekularen um so weiter distal gespeichert werden, je größer ihr Molekül ist. Nach den Untersuchungen von LAMBERT und CAMBIER sind wir berechtigt, diese Erkenntnis auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen. Damit erklärt sich einmal, da eine mit chronischer Eiterung oder chronischem Gewebszerfall einhergehende Grundkrankheit mit dem Auftreten niedrigmolekularer Polypeptide im Blut in der Mehrzahl der Fälle von allgemeiner Amyloidose nachweisbar ist, die große Häufigkeit des Vorhandenseins hyaliner Tropfen in den proximalen Tubulusabschnitten bei dieser Erkrankung. Es ergibt sich aber ferner — und das erscheint mir bedeutend wesentlicher und sei deswegen hier besonders unterstrichen — aus der Tatsache, daß in den Amyloidnieren nicht nur in den proximalen, sondern in *allen* Hauptstückabschnitten hyaline Tropfen gefunden werden, daß in diesen Fällen außer den sicher vorhandenen, niedrigmolekularen und infolgedessen glomerulusnahe rückresorbierten und tropfig gespeicherten Polypeptiden *auch höhermolekulare Eiweißkörper* ausgeschieden und nach Rückresorption aus dem Tubulusharn *in tropfiger Form in den Tubulusepithelien gespeichert werden.* Damit entfällt für die Amyloidniere die Möglichkeit, die hyalintropfige Eiweißspeicherung kurz als „polypeptidämische Nephrose" zu charakterisieren. Es soll an dieser Stelle eingefügt werden, daß wahrscheinlich unter anderen Umständen reine polypeptidämische Nephrosen vorkommen. So scheint es mir durchaus berechtigt, die bei der Diphtherie auftretende

hyalintropfige Eiweißspeicherung als polypeptidämische Nephrose zu bezeichnen. Bei der Amyloidnephrose dagegen müssen neben den niedrigmolekularen Polypeptiden auch hochmolekulare Eiweißkörper in der Niere ausgeschieden werden und an der Eiweißspeicherung beteiligt sein. Nach unseren Kenntnissen über das Zustandekommen einer Albuminurie müssen auch diese hochmolekularen Eiweißkörper der Niere mit dem Blute zugeführt werden. Sie sind, da die normalen Plasmaeiweißkörper nicht zur Tropfenbildung führen, als *plasmafremde* Eiweißkörper aufzufassen.

Dürfen wir für die in den proximalen Tubulusepithelien vorkommenden hyalinen Tropfen nach dem oben Gesagten annehmen, daß sie aus den niedrigmolekularen, aus einem nierenfernen Eiweißzerfallsprozeß stammenden Polypeptiden entstehen, so läßt sich über Art und Herkunft dieser in den distalen Hauptstückepithelien gespeicherten hochmolekularen plasmafremden Eiweißkörper vorläufig Genaueres nicht aussagen. Es ist aber in diesem Zusammenhang an die seit langem bekannte Tatsache zu erinnern, daß bei der allgemeinen Amyloidose eine prärenale Eiweißstoffwechselstörung vorhanden ist. Diese stellt in ihrem Effekt im wesentlichen eine Abweichung des Plasmaeiweißspektrums in der Gruppe der Globuline, und zwar im Sinne einer Globulinvermehrung, dar und wird dementsprechend in der Regel als „Hyperglobulinämie" bezeichnet. LETTERER hat bekanntlich gezeigt, daß auch bei der experimentellen Erzeugung von Amyloid bei den Versuchstieren eine Globulinvermehrung im Plasma nachzuweisen ist. Im Hinblick auf die eben erwähnte Tatsache, daß bei der allgemeinen Amyloidose sicher hochmolekulare plasmafremde Eiweißkörper im Blute vorhanden sein müssen, ist diese „Hyperglobulinämie" von besonderem Interesse. Denn es ergibt sich daraus die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei dieser Globulinvermehrung nicht, jedenfalls nicht allein, um eine einfache quantitative Vermehrung normaler Serumglobuline handelt, sondern daß sich dahinter ein *Auftreten von abwegigen, plasmafremden Globulinen — „Paraglobulinen" — verbirgt.*

Mit Sicherheit geht jedenfalls zunächst schon aus dem Bilde der hyalintropfigen Eiweißspeicherung bei der Amyloidnephrose hervor, daß in diesen Fällen hochmolekulare, plasmafremde Eiweißkörper, die mit APITZ als *Paraproteine* zu bezeichnen sind, in der Niere ausgeschieden werden und damit auch im Blute vorhanden sein müssen. *Wir können geradezu aus den neueren Erkenntnissen über die Genese der hyalinen Tropfen in den Nieren die Schlußfolgerung ziehen, daß in solchen Fällen, in denen intraepitheliale hyaline Tropfen in den distalen Hauptstückabschnitten auftreten, eine „Paraproteinämie" besteht.*

Der Vorschlag von APITZ, an Stelle der alten Begriffsbildung der „Hyperproteinämie" bzw. „Hyperproteinose" beim Plasmocytom-

kranken von einer „Paraproteinämie" bzw. einer „Paraproteinose" zu sprechen und damit das Vorhandensein einer Abartigkeit des Plasmaeiweißbildes — den Ausdruck „Fremdblütigkeit" (APITZ) halte ich für nicht glücklich — bei der Plasmocytomkrankheit in der Namengebung kenntlich zu machen, ist zweifellos als ein wesentlicher Fortschritt anzusehen. Das ist schon deshalb der Fall, weil weder beim Plasmocytomkranken, noch beim Amyloidkranken die Paraproteinämie mit einer tatsächlichen Vermehrung der Plasmaeiweißkörper im Sinne einer Hyperproteinämie einhergehen *muß*. BRASS hat erst neuerdings derartige Plasmocytomfälle mit in absoluten Werten normalen Plasmaeiweißkörpern beschrieben. Der Albumin/Globulinquotient kann unverändert sein. Der wesentliche Faktor liegt danach in dem Auftreten plasma*fremder* Eiweißkörper. Solange aber für die pathologische Physiologie wie auch für die pathologische Morphologie der Paraproteinosen die *Abartigkeit* der Plasmaeiweißkörper entscheidend ist, muß die von BRASS vorgeschlagene Unterteilung der Paraproteinämie in eine „Hyperparaproteinämie, eine Iso- und eine Hypoparaproteinämie" unlogisch erscheinen; denn jede Paraproteinämie stellt ein „Zuviel" an *abartigen* Eiweißkörpern im Plasma dar, die eben im normalen Plasma fehlen. Eine andere Frage ist es, ob es in der Zukunft möglich oder notwendig sein wird, die Paraproteinämie je nach der Art der abwegig gebildeten Plasmaeiweißkörper in eine Paralbuminämie, Paraglobulinämie und Parafibrinogenämie aufzulösen. Nach unseren bisherigen Kenntnissen liegt es schon nahe, als eine für die hier zur Rede stehende allgemeine Amyloidose charakteristische Abartigkeit des Plasmaeiweißspektrums eine „*Paraglobulinämie*" anzuerkennen. Ich werde für diese Wahrscheinlichkeit im Folgenden noch weitere Beweise beibringen können.

Für die Amyloidnephrose halte ich mich damit für berechtigt, von einer „paraproteinämischen hyalintropfigen Eiweißspeicherung" bzw. einer „paraproteinämischen Nephrose" zu sprechen. Es ist jedoch zu betonen, daß die Bezeichnung „paraproteinämische Nephrose" nur für jene Bilder hyalintropfiger Eiweißspeicherung in der Amyloidniere anzuwenden ist, bei denen es sich um das Auftreten hyaliner Tropfen in den distalen Hauptstückepithelien handelt, während davon die, bei einer großen Zahl der verschiedenartigsten Krankheiten vorkommende und damit keineswegs für die hier zur Rede stehenden Paraproteinosen charakteristische, „polypeptidämische" hyalintropfige Eiweißspeicherung in den proximalen, glomerulusnahen Kanälchenabschnitten abzugrenzen ist. *Damit soll ausdrücklich gesagt sein, daß die „Polypeptidämie" nicht als eine Untergruppe der „Paraproteinämie" aufzufassen ist.* Denn wenn es sich auch in beiden Fällen um das Auftreten von plasmafremden Eiweißkörpern im Blute handelt, so besteht doch ein

grundsätzlicher Unterschied in bezug auf den Entstehungsmechanismus: Bei der „Polypeptidämie" liegt eine Änderung der Blutzusammensetzung vor, die durch *Zerfall* von körpereigenem Eiweiß zustande kommt; die als „Paraproteinämie" bezeichnete Dyskolloidose des Plasmas dagegen ist durch eine *abwegige Synthese* von Eiweißkörpern hervorgerufen. Damit ist zugleich gesagt, daß der Begriff der Paraproteinämie nicht durch die Molekulargröße der im Blute auftretenden abartigen Eiweißkörper begrenzt wird, sondern ausschließlich durch die Art ihrer Entstehung. In diesem Sinne ist demnach auch das Vorhandensein z. B. des BENCE-JONESschen Eiweißkörpers im Plasma als „Paraproteinämie" zu bezeichnen.

Wenn auch eine hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Nieren in der großen Mehrzahl der Fälle von allgemeiner Amyloidose nachweisbar ist, so ist es doch nicht möglich, ihr Vorhandensein als notwendige Etappe auf dem Wege zur Amyloidschrumpfniere, als ein Stadium dieses Prozesses (TH. FAHR), aufzufassen. Denn ihr Auftreten ist ausschließlich von dem Vorhandensein plasmafremder Eiweißkörper im Blute und der daraus folgenden Ausscheidung dieser Eiweißkörper in den Nieren abhängig, die Entwicklung der Amyloidschrumpfniere dagegen von der Ausdehnung der Amyloidose der Glomeruluscapillaren. Da diese aber nicht als Folge der hyalintropfigen Eiweißspeicherung auftritt, kann zwischen letzterer und der Entwicklung der Amyloidschrumpfniere ein direkter ursächlicher Zusammenhang nicht bestehen.

Können wir somit in der Amyloidniere eine Eiweißausscheidung und Eiweißspeicherung als sicher vorhanden ansehen, so erhebt sich die Frage, inwieweit diese Eiweißausscheidung als krankhafte Nierenleistung anzusprechen ist. Es seien deswegen zunächst diejenigen histologischen Veränderungen besprochen, die den *Ausscheidungsmechanismus der Eiweißkörper in der Amyloidniere* betreffen. Das Problem des Zustandekommens der Albuminurie an dieser Stelle noch einmal ausführlich darzustellen, erübrigt sich. Ich kann mich in diesem Zusammenhang auf einige Bemerkungen beschränken. Daß als Ort des Eiweißaustrittes in den Nieren die Glomeruli zu betrachten sind, kann nicht mehr bezweifelt werden. Neuere Untersuchungen, die für den Spezialfall der Hämoglobinausscheidung zu der Schlußfolgerung geführt haben, daß gleichzeitig eine glomeruläre und eine tubuläre Eiweißausscheidung stattfinde (E. FAHR), sind wegen der gewählten Versuchsanordnung vieldeutig. Beweise dafür, daß im Plasma vorhandene Eiweißkolloide durch einen als „Sekretion" aufzufassenden Vorgang in den Nieren eliminiert werden könnten, besitzen wir bis heute nicht. Ich halte also daran fest, daß auch die Eiweißausscheidung in der Amyloidniere, die sich nach meinen Ausführungen aus einer Proteinurie und einer Paraproteinurie zusammensetzen muß, als eine abwegige Filtrations-

leistung der Glomeruli aufzufassen ist, ein Standpunkt, der neuerdings auch von FRESEN sowie — für die Verhältnisse in der Plasmocytomniere — von APITZ, von BRASS und von MÜCKE vertreten worden ist. Wir finden dementsprechend bei der Amyloidnephrose histologisch Eiweißkolloide innerhalb der BOWMANschen Kapseln, manchmal in Form mehr fädig oder krümelig geronnener Eiweißmassen, aber auch als völlig homogene Ausgüsse des Glomeruluskapselraumes (Abb. 2). Es sei dabei ausdrücklich bemerkt, daß diese homogenen Eiweißmassen

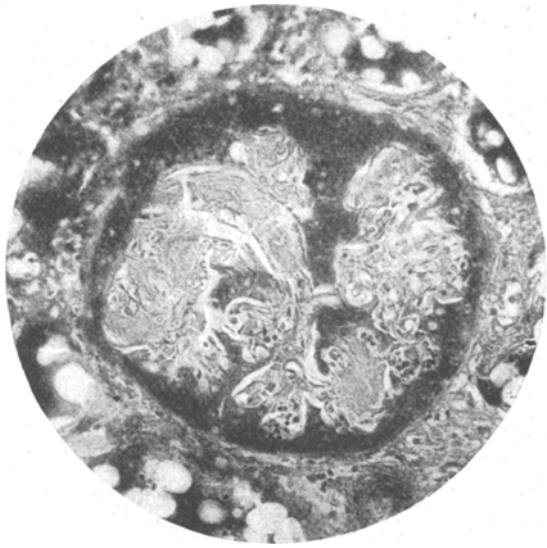


Abb. 2. S. 863/28. Nephrose bei ausgebreitetem Glomerulusamyloid. Starke homogene Eiweißausscheidung in die Räume der BOWMANschen Kapseln. Azanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 250fach.

innerhalb der BOWMANschen Kapseln sich auch in solchen Fällen nachweisen lassen, in denen eine Rückstauung, etwa als Ausdruck einer „Nephrohydrose", nicht anzunehmen ist. Auch die Tatsache, daß in manchen Fällen von Amyloidnephrose Eiweißkolloide innerhalb der BOWMANschen Kapseln zu fehlen scheinen, spricht nicht gegen die von mir in früheren Veröffentlichungen ausführlich begründete Annahme der glomerulären Natur der Albuminurie. Es kann kein Zweifel daran sein, daß die histologische Nachweisbarkeit einer glomerulären Eliminierung von Plasmakolloiden von der Konzentration der letzteren im Glomerulusfiltrat abhängig ist und daß geringe Kolloidkonzentrationen im Glomerulusfiltrat bei der technischen Verarbeitung des Materials verlorengehen. Morphologische Veränderungen an den Glomeruli brauchen im Beginn der Albuminurie nicht nachweisbar zu sein. Kommen sie, im Sinne einer Glomerulonephrose, zustande, so

sind sie eine *Folge* des Kolloiddurchtrittes durch die capilläre Glomerulusmembran und nicht umgekehrt dessen Ursache. Daraus ergibt sich, daß wir auch nicht berechtigt sind, die Albuminurie in der Amyloidniere etwa als eine Folge der Glomerulusamyloidose zu betrachten. Denn eine Albuminurie kann auch ohne jede morphologische Veränderung an den Glomeruli, d. h. auch ohne Amyloid derselben, vorhanden sein. Der Grad der Eiweißausscheidung ist auch in der Amyloidniere abhängig von der prärenalen Eiweißstoffwechselstörung und nicht vom Grade der lokalen Amyloidbildung, insbesondere nicht von der Ausdehnung der amorphen Amyloidfällung in den Glomeruli. Die von mir vorgetragene Anschauung, daß das Auftreten einer Albuminurie, und damit einer hyalintropfigen Eiweißspeicherung, in der Amyloidniere von einer „Paraproteinämie" (und „Polypeptidämie") abhängig sei, steht in völligem Einklang mit der immer wieder zu machenden Beobachtung, daß es in Amyloidnieren viel häufiger zu einer schweren tropfigen Eiweißspeicherung in solchen Fällen kommt, in denen das Glomerulusamyloid nicht hochgradig ausgeprägt ist, während umgekehrt in jenen Fällen schwerster Glomerulusamyloidose, die zur Amyloidschrumpfniere führen, intraepitheliale hyaline Tropfen sehr viel spärlicher auftreten, ja sogar völlig fehlen können. Auch daraus ergibt sich die Bedeutung prärenaler Stoffwechselvorgänge für die Ausbildung morphologischer Veränderungen nephrotischer Art.

Sprechen also auch die Befunde bei der Amyloidnephrose eindeutig dafür, daß die Albuminurie Ausdruck einer abwegigen Filtrationsleistung der Glomeruli ist, so wissen wir doch noch nichts Sicheres darüber, auf welche Weise diese abwegige Filtrationsleistung zustande kommt. Apitz vertritt neuerdings, von seinen Untersuchungen an der Plasmocytomniere ausgehend, den Standpunkt, daß die Niere eine spezifische Fähigkeit habe, die *blutfremden* Eiweißkörper zu eliminieren. Er hält es sogar für möglich, daß alle im Harn auftretenden Eiweißkörper plasmafremde Eiweißkörper, Paraproteine, seien. Morphologisch läßt sich das nicht beweisen. Vielmehr ist dagegen einzuwenden, daß, wenn diese Ansicht richtig wäre, bei *jeder* Albuminurie morphologisch hyaline Tropfen in der Niere nachweisbar sein müßten. Auch sprechen gewichtige Gründe aus der Kenntnis der Natur der Harneiweißkörper gegen diese Annahme. Wesentliche Faktoren für das Zustandekommen der glomerulären Albuminurie und dafür, welche Eiweißkolloide in den Harn übertreten, sehe ich in dem jeweiligen Permeabilitätszustand der Glomeruluscapillarwände einerseits, der Molekulargröße der auszuscheidenden Kolloide andererseits. Es ist sicher, daß ein Teil der Harneiweißkörper, und zwar jene, deren Molekulargewicht unter dem der Serumalbumine, d. h. unter 70000, liegt, für die somit die normalen Capillarwände permeabel sind (Lit. bei

RANDERATH 1935, 1937), im Glomerulus auch ohne Änderung der physiologischen Durchlässigkeit austreten können. Dazu gehören die in der Mehrzahl der Fälle von allgemeiner Amyloidose vorhandenen Polypeptide, dazu gehört aber auch der BENCE-JONESsche Eiweißkörper des Plasmocytomkranken. Werden höhermolekulare Eiweißkörper im Harn ausgeschieden, so ist Voraussetzung dafür eine über das physiologische Maß hinausgehende Permeabilität der Glomeruluscapillarwände oder, mit anderen Worten: Jede Eliminierung hochmolekularer Eiweißsubstanzen in den Nieren zeigt eine „Undichte" des in den Glomerulus zu lokalisierenden „Nierenfilters" an, und zwar unabhängig davon, ob es sich um „normale" oder um „abartige" Eiweißkörper handelt. Ob für die letzteren die Capillarwände der Glomeruli vielleicht deshalb durchlässig werden, weil sie „blutfremd" sind, ist mit morphologischen Methoden nicht zu entscheiden. In allen Fällen, in denen hochmolekulare Paraproteine durch die Capillarwände der Glomeruli hindurchtreten, müssen andererseits auch normale Plasmaeiweißkörper mit ausgeschieden werden.

Hinsichtlich des Mechanismus der Entstehung intraepithelialer hyaliner Tropfen in den Nieren schließe ich mich der Deutung dieser Gebilde als „Koazervate" (KRUYT) an. APITZ hat diesen Begriff bei der Besprechung der Plasmocytomniere in die Morphologie eingeführt. Eingehende kolloidchemische Untersuchungen über die „Koazervation", die morphologisch unter der Erscheinung der Tropfenbildung verlaufen kann, verdanken wir vor allem BUNGENBERG DE JONG. Er definiert Koazervate als „eine besondere Form von konzentrierten Solen, nämlich als solche, die mit Flüssigkeiten, die im Gleichgewicht sind mit dem jeweiligen capillarchemischen Zustand der Kolloidteilchen, nicht mischbar sind". Die Koazervation stelle einen Übergang von Kolloiden aus „einer flüssigen in eine weniger flüssige Phase" dar. Dieser Vorgang sei stets mit einer Dehydratation verbunden. Diese Angaben erinnern in auffälliger Weise an die von mehreren Seiten (FAHR, RANDERATH, LAAS) auf Grund histologischer Untersuchungen geäußerte Vorstellung, daß es sich bei der Entstehung der hyalinen Tropfen um eine Umwandlung von Kolloiden aus dem Sol- in der Richtung des Gelzustandes handele, wobei, wie schon aus der Charakterisierung der Bildungen als *Tropfen* hervorgeht, der Gelzustand nicht erreicht werde. Auch der Vorgang der Dehydratation ist in der Morphologie bei der Tropfenbildung angenommen worden. RANDERATH, HEIN und besonders KLEIER, der sich mit dem Abbau experimentell erzeugter hyaliner Tropfen in den Nierenepithelien befaßt hat, haben das beim Vorrücken hyaliner Tropfen von den apikalen Zellteilen zur Zellbasis hin zu beobachtende Kleinerwerden der Tropfen auf eine Wasserabgabe bezogen. Die Vorgänge bei der Bildung von Koazervaten scheinen demnach in weitem Maße

denjenigen bei der intracellulären Überführung von Kolloiden in die Speicherform zu entsprechen.

Die Bedingungen, unter denen im kolloidchemischen Versuch Koazervate erzeugt werden können, sind mannigfaltig. BUNGENBERG DE JONG sah sie z. B. dann entstehen, wenn positiv geladene Eiweißkörper mit negativen, positive Eiweißkörper mit negativen Nucleinsäuren, mit negativer Chondroitin- bzw. Mukoitinschwefelsäure, mit negativen Kohlehydraten oder mit Lipoiden reagieren. Es scheint danach durchaus denkbar, daß Koazervate als Effekte intravitaler kolloidchemischer Reaktionen auftreten können. Die Berechtigung, den Begriff der Koazervation in die Biologie einzuführen, ist um so mehr gegeben, als BUNGENBERG DE JONG selbst die Bedeutung solcher kolloidchemischer Reaktionen für die Biologie mehrfach untersucht und dargelegt hat. Für die Morphologie erscheint es dabei wesentlich, daß Koazervate sowohl intracellulär als auch extracellulär, z. B. im Blutplasma, auftreten können. Auf den letzteren Vorgang und seine Bedeutung in der Amyloidniere wird noch zurückzukommen sein. Es sei hier schon betont, daß intracellulär entstandene Koazervate unter Umständen beim Zerfall von Zellen aus den letzteren frei werden können. So ist es in der Niere möglich, daß intraepithelial entstandene Koazervate in den Harnstrom gelangen und frei im Tubuluslumen gefunden werden. Befunde von APITZ und von BRASS zeigen jedoch für den Spezialfall der Plasmocytomniere, daß mit sehr großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden muß, daß eine Koazervation auch primär im Tubuluslumen eintreten kann, daß somit keineswegs alle intratubulär liegenden hyalinen Tropfen intraepithelial entstanden und durch Zellzerfall frei geworden sein müssen.

Welche der zur Bildung von Koazervaten führenden Kolloidreaktionen in den Nieren unter krankhaften Bedingungen im allgemeinen, in der Amyloidniere im speziellen in Rechnung gesetzt werden müssen, ist naturgemäß auf Grund morphologischer Beobachtung allein nicht zu entscheiden, um so weniger, als mehrere der von BUNGENBERG DE JONG angeführten Versuchsbedingungen im Bereiche der Möglichkeiten liegen. So kommen kolloidchemische Reaktionen zwischen positiven und negativen Eiweißkolloiden, aber auch Reaktionen von Eiweißkörpern mit Chondroitinschwefelsäure, mit Nucleinsäuren, Lipoiden in Betracht. Wie dem auch sei, es muß heute als sicher angesehen werden, daß die hyalinen Eiweißtropfen kolloidchemisch gesehen Koazervate darstellen. Da ihr Auftreten, wie ich und andere gezeigt haben, *stets mit der Ausscheidung von Eiweißkolloiden im Glomerulus verknüpft ist, liegt es nahe, die Koazervatbildung in der Hauptsache einer kolloidchemischen intracellulären Reaktion rückresorbierter Eiweißkolloide mit denjenigen des Zellplasmas zuzuschreiben.* Die Koazervation ist dabei

nicht an bestimmte Molekulargrößen reagierender Kolloide gebunden. Die experimentellen Befunde haben eindeutig gezeigt, daß sowohl niedrig- als auch hochmolekulare Kolloide koazervieren können. Die hyalinen Tropfen stellen danach die intracelluläre *Speicherform* niedrig- oder hochmolekularer Eiweißkolloide dar. Ob darüber hinaus auch die in der Amyloidniere vorkommende trübe Schwellung vielleicht als eine feintropfige Koazervation gedeutet werden kann, muß ich vorläufig dahingestellt sein lassen. Es ist aber im Hinblick auf die später zu besprechenden Krystallbildungen in Amyloidnieren darauf hinzuweisen, daß im kolloidchemischen Versuch bei der Krystallisation von Kolloiden sehr häufig zunächst hyaline Tröpfchen oder Tropfen gebildet werden. Damit dürften sehr enge Beziehungen zwischen Koazervation einerseits, Krystallisation andererseits bestehen. BUNGENBERG DE JONG bezeichnet demgemäß die tropfigen Koazervate direkt als „Präkrystalloide". APITZ hat, auf diesen Untersuchungen fußend, auch in der Morphologie schon die hyalinen Tropfen als „Präkrystalloide" aufgefaßt. BRASS hat sich dieser Deutung angeschlossen. Bei der Besprechung und Deutung der Krystallbildungen in Amyloidnieren wird auf diese Zusammenhänge noch einmal zurückzukommen sein. In jedem Falle dürfte die Möglichkeit und Notwendigkeit, diese Erkenntnisse der Kolloidchemie auf die Deutung morphologischer Befunde zu übertragen, ein weiteres und sehr wesentliches Argument gegen die Richtigkeit der Vorstellung von der Bildung hyaliner Tropfen auf Grund einer „toxisch bedingten" „primären Degeneration" der Nierenepithelien enthalten. Dabei scheint mir das Vorkommen intravasaler hyaliner Tropfen mit den gleichen Farbreaktionen wie die intraepithelialen, auf das ich unten eingehen muß, ganz besonders geeignet, meine seit langem geäußerten und vielfach begründeten Zweifel an der Richtigkeit der FAHRschen Lehre von der Tropfenentstehung durch einen neuen Gesichtspunkt zu unterstützen.

Hinsichtlich der Färbbarkeit der hyalinen Tropfen ist im Gegensatz zu APITZ, der in seiner Studie über die Paraproteinose des Plasmocytomkranken angibt, die hyalintropfigen Koazervate seien mit Kongorot färbbar, und in Übereinstimmung mit BRASS, der ihre Kongorotfärbbarkeit bestreitet, zu betonen, daß es im eigenen Plasmocytom- und Amyloidnierenmaterial nicht gelungen ist, die Tropfen mit Kongorot darzustellen. Auch bei der MASSON- und bei der Azanfärbung sind sie nicht so regelmäßig und gleichmäßig rot, wie das von APITZ angegeben wird. Eine unterschiedliche Färbbarkeit hyaliner Tropfen bei der Azanfärbung von rot, orange, gelb oder blau hat auch TERBRÜGGEN gefunden. Das stimmt mit den eigenen Ergebnissen überein. Es ist aus diesem Grunde erforderlich, die aus dem Ausfall von Farbreaktionen auf die Natur paraproteinämischer Eiweißkörper gezogenen Schlußfolgerungen

einer Überprüfung zu unterziehen. Das scheint auch deshalb notwendig, weil BRASS, ebenso wie ich früher, daran denkt, daß die verschiedene Färbbarkeit der Koazervate bei der MASSON- oder der Azanfärbung mit einer intracellulären Umsetzung im Sinne eines Abbaues hyaliner Tropfen zusammenhängen könnte.

Fasse ich das über die Bildung intraepithelialer hyaliner Tropfen in Amyloidnieren Gesagte zusammen, so ergibt sich, daß im Ablaufe der zur Amyloidose führenden Krankheiten offenbar verschieden hoch molekulare Eiweißkolloide in der Niere ausgeschieden und, soweit sie „plasmafremd" sind, nach ihrer Rückresorption in den Tubulusepithelien in der Form von Koazervaten gespeichert werden können. Es fragt sich, was bei der Chronizität der zur Amyloidose führenden Grundkrankheiten in der Folge aus den hyalinen Tropfen wird. Greifen wir noch einmal auf die experimentellen Untersuchungen zurück, so besteht kein Zweifel, daß nicht nur aus niedrigmolekularen, sondern auch aus hochmolekularen Eiweißkolloiden entstandene Koazervate intracellulär abgebaut werden können. KLEIER hat das in vergleichenden Untersuchungen für verschiedene und verschieden hochmolekulare Eiweißkolloide eindeutig nachgewiesen und damit erstmalig den Beweis für die „Heilbarkeit" der hyalintropfigen Eiweißspeicherung gegeben. In seinen Untersuchungen, die zeigten, daß eine experimentell erzeugte hyalintropfige Eiweißspeicherung einige Tage nach Aufhören der Eiweißzufuhr wieder völlig aus den Zellen verschwindet, konnte allerdings der Weg bzw. der Mechanismus dieses Abbaues nicht genauer ermittelt werden. Es muß naturgemäß auch für die „Amyloidnephrose" angenommen werden, daß ein Teil der Koazervate intracellulär ständig verarbeitet wird, daß aber infolge der dauernden weiteren Zufuhr plasmafremder Eiweißkolloide immer neue hyaline Tropfen gebildet werden.

Im Hinblick auf die Lehre der Kolloidchemie von der präkrystalloiden Natur von Koazervaten erhebt sich die Frage, ob solche Zusammenhänge sich auch in der Morphologie ergeben können. Damit komme ich zu einem zweiten, nach meinen Erfahrungen sehr typischen Befund, nämlich zu dem *Vorkommen krystallinischer Abscheidungen in Amyloidnieren.* Bisher sind Krystallbildungen bei der Amyloidnephrose bemerkenswert selten beschrieben worden. Die erste Beobachtung (RANDERATH 1935) hat nur eine einzige weitere Mitteilung aus dem gleichen Institut (FRESEN 1943) zur Folge gehabt. Es sind zwar, zum Teil vor, zum Teil nach diesen Veröffentlichungen, eine Anzahl von Arbeiten erschienen, die sich mit dem Vorkommen von Krystallen in menschlichen Nieren beschäftigen (LÖHLEIN, WOLFF, RÖSSLE, REHSTEINER, KOCH, HARTMANN, APITZ, BRASS, MÜCKE u. a.). Bei der großen Mehrzahl dieser Fälle handelt es sich jedoch, soweit sie unseren heutigen

Anforderungen entsprechend geklärt sind, um Plasmocytomnieren, und es kann kein Zweifel daran sein, daß sich auch unter den übrigen, nicht hinreichend geklärten, Plasmocytomfälle befinden. APITZ hat zuletzt die Literatur daraufhin kritisch gesichtet. Er hat im Rahmen seiner Untersuchungen über die Paraproteinose des Plasmocytomkranken unsere Kenntnisse entscheidend gefördert. Seine Befunde sind im wesentlichen von BRASS bestätigt worden. Nur in einigen Punkten der Deutung weicht die Auffassung von BRASS von derjenigen von

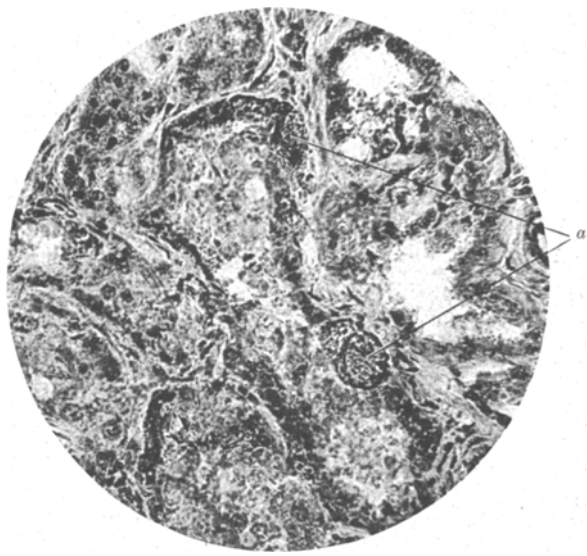


Abb. 3. S. 141/37. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Distaler Hauptstückabschnitt mit intraepithelialen Paraproteinlipoidkrystallen (*a*). Sudanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 250fach.

APITZ ab. Ich habe das eigene Plasmocytomnierenmaterial einschließlich der Präparate von experimenteller BENCE-JONES-Nephrose (1934) zum Vergleich mit den Befunden von APITZ und von BRASS einerseits, denjenigen in Amyloidnieren andererseits herangezogen. Das erschien wegen des Auftretens von Krystallablagerungen in den Nieren sowohl bei der Plasmocytomkrankheit als auch beim Amyloid notwendig und für die Deutung der Genese der nephrotischen Veränderungen in Amyloidnieren aussichtsreich.

Gehe ich zuerst auf die eigenen Befunde von Krystallvorkommen in Amyloidnieren ein, so erscheint es auf Grund des Ergebnisses meiner jetzigen Untersuchungen merkwürdig, daß früher auch von uns Krystallbildungen in amyloiden Nieren so selten beobachtet wurden. Das liegt sicher daran, daß ihnen nicht die notwendige Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Freilich kommt eine so ausgedehnte Krystallablagerung wie

in dem von mir 1935 und in dem von FRESEN 1943 mitgeteilten Fall selten zur Beobachtung. Immerhin habe ich in dem jetzigen Untersuchungsgut, in dem diese beiden früheren Beobachtungen nicht enthalten sind, auf den ersten Blick auffällige Krystallvorkommen in weiteren 4 Fällen gesehen. Untersucht man Amyloidnieren genau auf das Vorkommen auch geringfügiger Krystallablagerungen, so findet man sie nach meinen neuen Untersuchungen verhältnismäßig häufig.

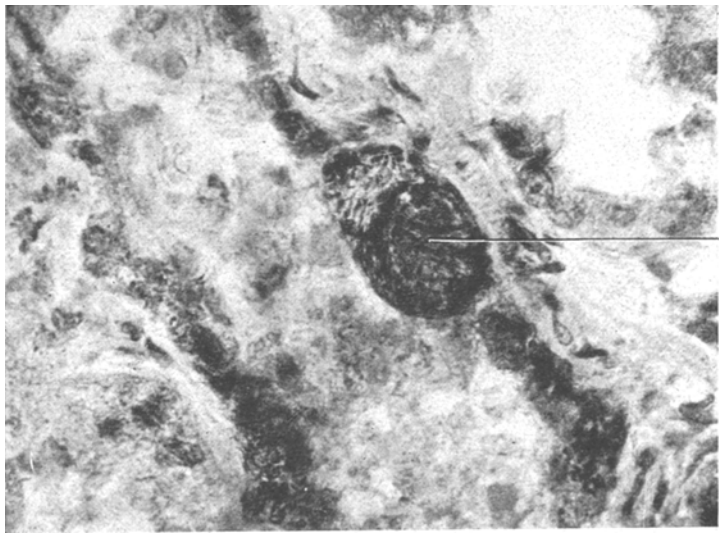


Abb. 4. S. 141/37. Dasselbe Präparat wie Abb. 3. Intraepitheliale Paraproteinlipoidkrystalle (*a*) im distalen Hauptstückabschnitt. Sudanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 600fach.

In dem hier verwendeten Material von 20 Amyloidnieren habe ich sie in 14 Fällen, zum Teil allerdings nur ganz vereinzelt, gesehen.

Was den *Ort der Krystallablagerungen* betrifft, so finden sie sich einmal in den *Tubulusepithelien*, zweitens in *Harnkanälchenlichtungen* und drittens im *interstitiellen Bindegewebe*. Die Lokalisation in den Tubulusepithelien zeigt eine ausgesprochene Bevorzugung der distalen Abschnitte der gewundenen Hauptstücke (Abb. 3 und 4) und der geraden Teile. Sowohl APITZ als auch BRASS haben gezeigt, daß die Krystallablagerungen in Plasmocytomnieren die gleichen Kanälchenstrecken bevorzugen. Die Befunde in Amyloidnieren stimmen mit denjenigen bei der Plasmocytomnephrose auch insofern überein, als in beiden Fällen Krystalle auch im Lumen von Harnkanälchen, und zwar vorwiegend in den distalen Abschnitten derselben, vorhanden sein können. Ein wesentlicher Unterschied besteht dagegen in der Hinsicht, daß die Krystalle in Amyloidnieren, besonders dann, wenn sie sehr

reichlich vorhanden sind, im Gegensatz zu den Befunden in Plasmocytomnieren, weniger in den Tubulusepithelien und im Lumen der Kanälchen sichtbar sind als im interstitiellen Bindegewebe (Abb. 5 und 6). Ich habe schon in meiner ersten kasuistischen Mitteilung, ebenso wie später FRESEN, betont, daß ein großer Teil der Krystalle im Niereninterstitium abgelagert ist, und zwar, worauf FRESEN in speziellen Untersuchungen eingegangen ist, in den Lymphgefäßendothelien. Auch für das dieser

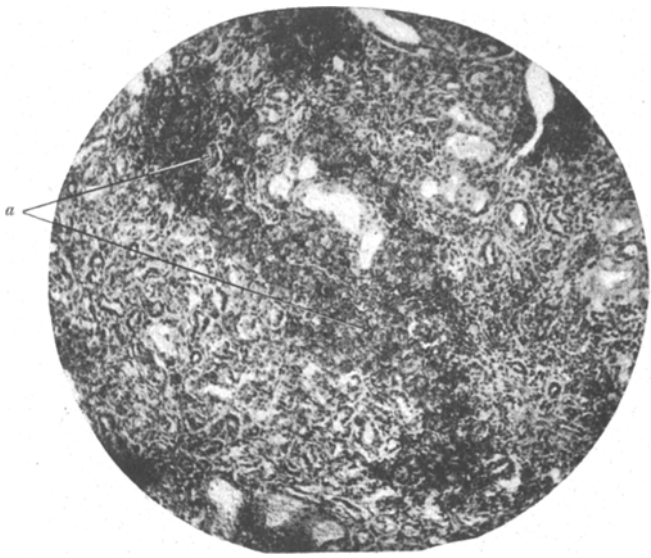


Abb. 5. S. 283/46. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Ausgedehnte interstitielle Paraproteinlipoidkrystallspeicherung (*a*). Übersichtsaufnahme. Sudanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 60fach.

Arbeit dienende Untersuchungsgut ist dieses Ergebnis zu bestätigen. Es läßt sich dabei, in Übereinstimmung mit den beiden früheren Mitteilungen, feststellen, daß in solchen Fällen, in denen die Krystallbildung infolge ihrer außerordentlichen Ausdehnung direkt in die Augen fällt, die Ablagerung der Krystalle in den interstitiellen Lymphgefäßendothelien im Vergleich zu derjenigen in den Tubulusepithelien ganz im Vordergrunde steht. Die Krystallablagerung gibt uns in solchen Fällen geradezu eine Vorstellung von der Lage und der Ausbreitung der Lymphcapillaren in der Niere. Dabei werden sehr eindeutig die engen Beziehungen zwischen dem tubulären epithelialen Parenchym der Niere und den Lymphgefäßen erkennbar. Darüber hinaus bestätigen die Untersuchungen dieses Materials meine frühere Angabe, daß die Krystalle in allen Lokalisationen nicht nur hinsichtlich der Form, sondern auch in bezug auf Färbbarkeit und histochemische Reaktionen

vollkommen übereinstimmen. Ich glaube, daraus schließen zu dürfen, *daß es sich bei den Krystallen in den Tubulusepithelien und in den Harnkanälchenlichtungen und bei denjenigen in den interstitiellen Lymphgefäßendothelien um identische Bildungen handeln muß*, die von der gleichen Muttersubstanz herzuleiten sind.

Es muß hier die Frage eingeschaltet werden, ob diese Krystallbildungen den aus der älteren Literatur über die Morphologie der

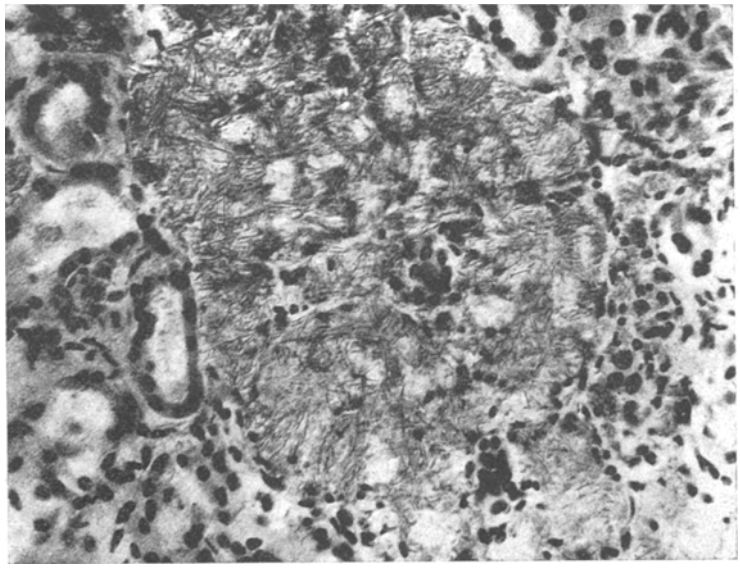


Abb. 6. S. 283/46. Dasselbe Präparat wie Abb. 5. Ausgedehnte interstitielle Paraproteinlipoidkrystalle. Starke Vergrößerung (510fach). Mikrophotogramm.

Amyloidsubstanz bekannten und auch beim experimentell erzeugten Amyloid beschriebenen krystallartigen Abscheidungen (Maximow, Schuster, M. B. Schmidt, Kuczynski, Leupold, Letterer) entsprechen. Diese von manchen Autoren als Vorstufe des amorphen Amyloids angesprochenen Gebilde liegen stets extracellulär im Bereiche der Amyloidablagerungen. Demgegenüber liegen die von uns beschriebenen Krystalle größtenteils intracellulär. Extracellulär gelagerte Krystalle finden sich nur gelegentlich innerhalb von Harnkanälchenlichtungen und haben damit naturgemäß ebensowenig wie die intracellulär gelagerten irgendeine Beziehung topographischer Art zum Amyloid. Ein weiterer wichtiger Unterschied liegt darin, daß die hier zur Rede stehenden Krystalle im Gegensatz zu den krystallinischen Strukturen im Bereiche des amorphen Amyloids keine positiven Amyloidreaktionen geben. Auch die Kongorotprobe fällt an diesen Krystallen

negativ aus. Ich glaube daraus mit Sicherheit schließen zu können, daß *die hier gemeinten Krystalle mit den krystallartigen Abscheidungen in der Amyloidsubstanz nicht identisch sein können.*

Hinsichtlich der *Form der Krystalle* ist zu sagen, daß es sich teils um nadel- oder spießförmige, manchmal büschelförmig gelagerte, teils um rhombische oder auch ganz unregelmäßig eckige Gebilde handelt. Auch innerhalb der einzelnen Amyloidniere besteht keine einheitliche Krystallform. In dieser Hinsicht stimmen die Befunde mit denjenigen in Plasmocytomnieren überein. APITZ betont zwar, daß es schwer sei, die Krystalle der BENCE-JONES-Niere gestaltlich sicher zu erfassen. Es handele sich wahrscheinlich um spindelförmige Bildungen mit quadratischem Querschnitt, sicher nicht um platte oder drehrunde Formen. BRASS hat sehr vielgestaltige Krystalle gesehen. Er gibt an, daß in den Hauptstücken und in den dünnen Schleifenschenkeln mehr nadel- oder reiskornartige Krystalle vorkämen, während in den distalen Kanälchenstrecken Rhomboeder, Sechsecke, polygonale oder große globuläre Formen aufträten.

Die *histochemische Analyse* der Krystallbildungen in Amyloidnieren bestätigt die auf Grund der Reaktionen des 1935 beschriebenen ersten Falles von mir gegebene, auch von FRESEN angenommene Deutung derselben als „komplexer" Krystalle: Sie bestehen einerseits aus einem Eiweiß-, andererseits aus einem Lipoidbestandteil. Ich habe 1935 von „Lipoideiweißkrystallen" gesprochen. Da in diesem ersten Fall auch im klinischen Sinne eine „lipoidnephrotische" Amyloidnephrose vorlag und das gleiche für die Beobachtung von FRESEN zutraf, lag es nahe, die Lipoide als die für die Krystallisation verantwortlichen Substanzen anzusprechen. Ich habe demgemäß, ebenso wie später FRESEN, geglaubt, daß es bei der Nephrose des Amyloidkranken zu einer Krystallisation intracellulär gespeicherter Lipoide komme und daß dieser Vorgang den wesentlichen Faktor bei der Krystallbildung darstelle, zumal der Lipoidkomplex in den Krystallen regelmäßig nachweisbar war.

Die Befunde an dem jetzt untersuchten Material von Amyloidnieren haben mich jedoch überzeugt, daß diese Vorstellung nicht richtig war. Denn es finden sich gelegentlich in Amyloidnieren, sowohl intraepithelial als auch interstitiell und intratubulär, *morphologisch völlig gleichartige Krystalle, die keinerlei Fett- oder Lipoidreaktionen geben, die vielmehr ausschließlich aus Proteinen bestehen.* Derartige lipoidfreie Eiweißkrystalle finden sich im ganzen außerordentlich selten. Sie sind um so eher nachweisbar, je geringer die einfach- oder doppeltbrechende Nierenverfettung an sich im einzelnen Falle ist. Es handelt sich dabei zum Teil um solche Nieren, in denen eine tropfige Eiweißspeicherung ganz im Vordergrunde des histologischen Bildes steht, während Krystalle erst nach langem Suchen, unter Umständen erst nach Durchmusterung

zahlreicher Präparate, gefunden werden. Die Eiweißkrystalle sind dann meist nur im abgeblendeten Mikroskop zu erkennen.

Der somit wechselnde, wenn auch in der übergroßen Mehrzahl der Krystalle sehr deutlich und leicht nachweisbare Lipoidgehalt zeigt, daß die wesentliche, zur Krystallisation Anlaß gebende Substanz nicht der Lipoidkomplex sein kann, sondern der regelmäßig vorhandene Eiweißkörper sein muß. *Ich schlage daher vor, die von mir und von* FRESEN *benutzte Bezeichnung „Lipoideiweißkrystalle" fallen zu lassen und statt dessen von „Proteinlipoidkrystallen" zu sprechen.*

Hinsichtlich der Einzelheiten der mikrochemischen Reaktionen und der Schlüsse, die daraus auf die Zusammensetzung der Krystalle gezogen werden können, stimmen die neuen Beobachtungen vollkommen mit der eigenen früheren Mitteilung und mit den Angaben von FRESEN, auf die ich deswegen verweisen kann, überein: Die Krystalle sind unlöslich in Wasser, Natronlauge, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure; ihr Lipoidanteil ist löslich in Alkohol, Aceton, Petroläther, Chloroform und Xylol; die Eiweißreaktionen mit Biuret, Xanthoprotein und Millon sind positiv, die PbS-Probe negativ. Es sei lediglich betont, daß die histochemische Analyse der jetzt untersuchten Fälle außer einem Eiweiß- und einem Lipoidkomplex auch einen kohlehydratartigen Komplex ergibt, auf den von FRESEN schon hingewiesen wurde. Ich halte diesen Befund aus später zu erörternden Gründen für die Deutung der Krystalle für wesentlich.

Eine wichtige, bisher nicht genügend untersuchte Frage ist diejenige nach den *Entstehungsbedingungen* und der *Bedeutung* solcher Proteinlipoidkrystalle in Amyloidnieren. Ihre Beantwortung hängt eng zusammen mit der Erörterung des Weges, auf dem die krystallinisch ausfallenden Substanzen in die Nieren bzw. in jene Zellen gelangen, in denen sie mikroskopisch nachweisbar sind. Nachdem die Krystalle aus einem Eiweiß-, einem Lipoid- und einem Kohlehydratkomplex bestehen, ist anzunehmen, daß Störungen des Stoffwechsels bei ihrem Zustandekommen eine entscheidende Rolle spielen. Die Möglichkeit, daß es sich dabei um eine lokale Störung des Zellstoffwechsels der Tubulusepithelien handeln könnte, die vielleicht im Sinne von TH. FAHR als toxisch bedingte, primär degenerative Erkrankung dieser Zellen zu bezeichnen und auf die gleiche Ursache zurückzuführen wäre wie die Amyloidentstehung, ist schon aus dem Grunde abzulehnen, weil, wie gesagt, Krystalle nicht nur in den Tubulusepithelien, sondern auch im interstitiellen Gewebe der Niere sowie im Lumen von Harnkanälchen vorkommen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zu prüfen, ob eine andere Deutung in dem Sinne möglich ist, daß die Krystallbildungen — entsprechend meiner Anschauung vom Zustandekommen des morphologischen Bildes in den Nieren bei den Nephrosen überhaupt und damit

auch bei der Amyloidnephrose — durch die krankhafte Ausscheidung von Stoffen hervorgerufen werden, die unter musterhaften Bedingungen in den Nieren nicht eliminiert werden, und ob damit das Vorkommen der Krystalle vielleicht eine besonders wertvolle Stütze für diese Auffassung ergeben kann.

Für eine solche Deutung spricht schon die aus der Kolloidchemie bekannte enge Verwandtschaft zwischen Krystallbildungen und Koazervaten als Präkrystalloiden, insofern, als ja die Abhängigkeit des Zustandekommens von Eiweißkoazervaten in Amyloidnieren von einer Ausscheidung plasmafremder Eiweißsubstanzen einwandfrei erwiesen ist. Dafür spricht ferner auch die genugsam bekannte Tatsache, daß bei der allgemeinen Amyloidose eine prärenale Eiweiß- und Fettstoffwechselstörung vorhanden ist, die in der Niere zu einer Eiweiß- und Fettausscheidung führt. Da die Krystalle in der Hauptsache aus einem Protein- und einem Lipoidkomplex bestehen, muß angenommen werden, daß ihr Zustandekommen mit dieser prärenalen Stoffwechselstörung ursächlich verknüpft ist. Dabei scheint mir hinsichtlich der bei der allgemeinen Amyloidose vorhandenen *Eiweißstoffwechselstörung* der Nachweis von Proteinlipoidkrystallen in Amyloidnieren von einer besonderen, bisher nicht erkannten Bedeutung. Denn, da normale Serumeiweißkörper innerhalb des menschlichen Organismus nicht in Krystallform sichtbar werden, gibt uns das Vorkommen der beschriebenen Proteinlipoidkrystalle — ebenso wie ich das für die hyalinen Tropfen bereits habe zeigen können — einen weiteren Beweis dafür, daß im Ablauf der allgemeinen Amyloidose im Plasma Eiweißkörper auftreten müssen, die im normalen Plasma fehlen, die somit als *plasmafremde* Eiweißkörper aufzufassen sind.

Im Hinblick auf die Beziehungen zwischen Krystallen und präkrystalloiden Koazervaten ist kurz darauf einzugehen, ob die Krystallbildungen aus den niedrigmolekularen Polypeptiden oder aus den hochmolekularen plasmafremden Eiweißkörpern, die ja, wie gezeigt wurde, beide bei der Amyloidose in der Niere ausgeschieden und in Form von Eiweißtropfen innerhalb der Tubulusepithelien sichtbar werden können, abzuleiten sind. Ich bin der Überzeugung, *daß die hochmolekularen plasmafremden Eiweißkörper*, die, wie ich oben bereits ausgeführt habe, wahrscheinlich, wenigstens zum Teil, als Paraglobuline zu deuten sind, *als die Muttersubstanz des Proteinkomplexes der Krystalle anzusprechen sind.* Denn die krystallinischen Proteinfällungen in den Tubulusepithelien bevorzugen ausgesprochen die distalen Hauptstückabschnitte, in denen wir ja auch für die Entstehung der hyalinen Tropfen hochmolekulare Eiweißkörper verantwortlich machen müssen. Die Anschauung, daß die aus dem nierenfernen Eiweißzerfallsprozeß stammenden Polypeptide nicht zur Krystallisation kommen, steht nicht nur in

Einklang mit der Tatsache, daß in vielen Fällen von Amyloidnieren im Bereiche einer hochgradigen hyalintropfigen Eiweißspeicherung in den glomerulusnahen Teilen der Hauptstücke Krystallbildungen völlig fehlen, sondern auch damit, daß Krystalle bei solchen Krankheiten bisher nie beobachtet wurden, bei denen wir nach unseren heutigen Kenntnissen eine reine Polypeptidausscheidung in den Nieren annehmen müssen. Ich verweise in dieser Hinsicht z. B. auf die „polypeptidämische Nephrose" bei der Diphtherie. Es scheint mir aus diesen Befunden jedenfalls die Schlußfolgerung notwendig, daß nicht die Polypeptidämie, sondern eine durch hochmolekulare Eiweißkörper verursachte Paraproteinämie und Paraproteinurie als Quelle der Krystallbildungen anzusehen ist. Die eigene frühere Beobachtung, der Fall von FRESEN und die gleichartigen Beobachtungen dieses neuen Materiales lassen geradezu den Gedanken aufkommen, daß in diesen Fällen ein leicht krystallisierender, daher abartiger, hochmolekularer Eiweißkörper, zum Teil in großen Mengen, den Nieren mit dem Plasma zur Ausscheidung angeboten wird. Daraus ergibt sich, *daß für das Wesen des Krankheitsgeschehens in den Nieren bei der allgemeinen Amyloidose hochmolekularen Paraproteinen eine entscheidende Bedeutung beizumessen ist, nicht dagegen den Polypeptiden.*

In diesem Zusammenhang muß mit Hinblick auf die zum Vergleich herangezogene Plasmocytomnephrose eingeschaltet werden, daß meines Erachtens die Frage einer weiteren Untersuchung bedarf, ob in der Tat, wie das zumeist angenommen wird, die Hauptmasse der Krystalle in den Plasmocytomnieren krystallisiertem BENCE-JONESschen Eiweißkörper entspricht. Nach den bereits angeführten Kenntnissen über die Zusammenhänge zwischen Rückresorptionsort und Molekulargröße kolloidaler Substanzen müßte gerade der BENCE-JONESsche Eiweißkörper mit seinem Molekulargewicht um 35000 in den glomerulusnahen Hauptstückabschnitten rückresorbiert werden und damit auch hier zur Krystallisation kommen. Die Krystallokalisation bevorzugt aber auch in der Plasmocytomniere ausgesprochen die distalen Abschnitte der gewundenen Hauptstücke und die geraden Teile, d. h. jene Kanälchenstrecken, die für die Rückresorption hochmolekularer Substanzen in Frage kommen. Auch von APITZ und von BRASS wird das Überwiegen hyalintropfiger Koazervate in den proximalen Teilen der Hauptstücke, das hauptsächliche Vorkommen von Krystallen in den distalen Teilen erwähnt. Daß in der Plasmocytomniere, ebenso wie in der Amyloidniere, hochmolekulare Paraproteine für die Krystallgenese in Rechnung gesetzt werden müssen, liegt auch aus mehreren anderen Gründen sehr nahe. Dafür spricht einmal die auch von APITZ anerkannte Bedeutung einer Paraglobulinämie beim Plasmocytomkranken sowie ferner die von BRASS erwähnte Beobachtung, daß bei Plasmocytomträgern außer dem

BENCE-JONESschen Eiweiß auch „höhermolekulare fremdartige Eiweißkörper im Harn abgesondert werden können". Daß es sich bei solchen hochmolekularen Paraproteinen beim Plasmocytomkranken um krystallisierbare Proteine handelt, haben in einer wichtigen Untersuchung v. BONSDORFF, GROTH und PACKALÉN gezeigt. Sie fanden beim Stehen- und Erkaltenlassen eines „hyperproteinämischen" Serums eines Plasmocytomfalles mindestens zwei, zur Globulinfraktion gehörige, Eiweißkörper in Krystallform, die sich durch ein völlig verschiedenes antigenes Verhalten gegenüber normalen Serumeiweißkörpern auszeichneten. Wir dürfen demnach annehmen, daß auch in der Plasmocytomniere hochmolekulare plasmafremde Eiweißkörper an der Krystallbildung zum mindesten beteiligt sind. Auch BRASS hält es in einem Fall von Plasmocytomniere für sehr wahrscheinlich, daß nur die in den proximalen Hauptstückepithelien aufgetretenen Krystalle dem BENCE-JONESschen Eiweißkörper entsprächen, während er die in den distalen Kanälchenepithelien vorhandenen von den abartigen Globulinen ableitet. Er weist zugleich auf eine ähnliche Beobachtung von MAHLE, SEED und WELKER hin. Bei der allgemeinen Amyloidose bestehen in dieser Hinsicht leichter zu überschauende Verhältnisse als bei der Plasmocytomkrankheit, insofern, als für die Amyloidose außer den als vorhanden anzunehmenden *Paraglobulinen* kein zweiter, als Muttersubstanz für die Krystallbildungen in Frage kommender, abwegiger Eiweißkörper im Plasma — wie etwa der BENCE-JONESsche Eiweißkörper bei der Plasmocytomkrankheit — *bisher bekannt ist.* Die Polypeptide sind ja aus den obengenannten Gründen für die Krystallisation nicht in Rechnung zu setzen. Es wird jedoch noch zu erörtern sein, ob es sich bei den krystallisierenden Proteinen der Amyloidnephrose ausschließlich um Paraglobuline handelt. Gegen die längst erwiesene Möglichkeit der Krystallisation des BENCE-JONESschen Eiweißkörpers soll mit diesen Ausführungen um so weniger etwas ausgesagt werden, als es mir ja früher selbst, ebenso wie anderen Untersuchern, gelungen ist, im Experiment mit krystallisiertem BENCE-JONESschem Eiweißkörper eine klassische glomerulotubuläre Nephrose zu erzeugen, die eindeutig dartat, daß die Nephrose beim Plasmocytomträger, wenigstens zum Teil, als eine Folge der BENCE-JONES-Proteinurie aufzufassen ist und nicht umgekehrt die BENCE-JONES-Ausscheidung als eine Folge der Nephrose. Diese Auffassung ist neuerdings auch von APITZ und von BRASS vertreten worden.

Für die Verhältnisse bei der allgemeinen Amyloidose dürfen wir jedenfalls als sicher annehmen, daß die auf einer Proteinkrystallisation beruhende Krystallablagerung in den Nieren eng mit der Ausscheidung von *hochmolekularen* plasmafremden Eiweißkolloiden, die wir in die Gruppe der *Paraproteine* einordnen müssen, durch die Nieren verknüpft ist. Die Krystalle wären danach folgerichtig nicht als Protein-

lipoidkrystalle, sondern als *Paraproteinlipoidkrystalle* zu bezeichnen. Auf Grund des Vorkommens dieser Paraproteinlipoidkrystalle in Amyloidnieren glaube ich, ebenso wie aus dem Auftreten von hyalinen Tropfen in den distalen Hauptstückabschnitten, *zu der Schlußfolgerung berechtigt zu sein, daß bei der allgemeinen Amyloidose eine Paraproteinämie besteht.* Daß es sich bei dieser Paraproteinämie wahrscheinlich, wenigstens zum Teil, um eine *Paraglobulinämie* handelt, wurde bereits gesagt. Darauf wird zurückzukommen sein.

Indem ich mich zunächst auf die Feststellung beschränke, daß bei der allgemeinen Amyloidose eine Paraproteinämie vorhanden ist, sei daran erinnert, daß auch APITZ schon an die Möglichkeit des Vorliegens einer Paraproteinämie bei der allgemeinen Amyloidose gedacht hat, sie jedoch nicht hat beweisen können. Schon auf Grund der bisher geschilderten Befunde bei der Amyloidnephrose glaube ich diese Vermutung als gesichert ansehen zu dürfen. Gerade die Häufigkeit, mit der ich in Amyloidnieren Paraproteinlipoidkrystalle nachweisen konnte, läßt es notwendig erscheinen, das Vorhandensein einer Paraproteinämie bei der Amyloidose besonders zu unterstreichen. Fragen wir uns, welche Bedeutung diese Paraproteinämie für das Problem der allgemeinen Amyloidose überhaupt haben muß, so folgt daraus, *daß auch die allgemeine Amyloidose in die Gruppe der Paraproteinosen einzuordnen ist.* Es ergeben sich damit enge verwandtschaftliche Beziehungen zwischen der Paraproteinose des Plasmocytomkranken im Sinne von APITZ und der allgemeinen Amyloidose. APITZ hat in Verfolgung analoger Gedankengänge daran gedacht, daß — entsprechend der von ihm für die Paraproteinose des Plasmocytomkranken aufgestellten Symptomentrias, die erstens durch das Auftreten krankhafter Eiweißkörper im Plasma, zweitens durch die BENCE-JONES-Proteinurie und drittens durch die amorphe Fällung des Paramyloids charakterisiert sei — auch bei der „echten Amyloidose" eine aus einer Paraproteinblütigkeit, einer Paraproteinausscheidung und einer Paraproteinspeicherung bestehende Trias vorhanden sein könnte. Ich werde für die Richtigkeit dieser Vermutung noch weitere Beweise anführen.

Aus der Erkenntnis, daß auch bei der allgemeinen Amyloidose eine Paraproteinose vorliegt, ergibt sich die Notwendigkeit, diese Paraproteinose von derjenigen bei der Plasmocytomkrankheit abzugrenzen. Ich möchte deshalb die Synthese abartiger Eiweißkörper mit ihren Folgen der Paraproteinämie, Paraproteinurie und Paraproteinspeicherung beim Plasmocytomkranken als *„Plasmocytom-Paraproteinose"* im Sinne von APITZ der Synthese plasmafremder Eiweißkörper mit den entsprechenden Folgen beim Amyloidkranken als *„Amyloid-Paraproteinose"* gegenüberstellen. Diese Gegenüberstellung enthält freilich eine Inkonsequenz insofern, als mit der Bezeichnung „Plasmocytom-

Paraproteinose" die *Genese* der Paraproteinämie in die Namengebung einbezogen wird, während die Benennung „Amyloid-Paraproteinose" eine ihrer *Folgen* in den Vordergrund rückt, und zwar jene Erscheinung, die bei der Plasmocytom-Paraproteinose in der „Paramyloidose" ihr Gegenstück findet. Die Beseitigung dieser Inkonsequenz, die ausdrücklich betont sei, dürfte erst dann möglich sein, wenn wir auch bei der allgemeinen Amyloidose über die Ursache der Paraproteinämie Genaues wissen.

Können wir nach den bisherigen Ausführungen keinen Zweifel daran haben, daß es sich bei den krystallbildenden Eiweißkörpern in Amyloidnieren um hochmolekulare, plasmafremde Eiweißkörper — Paraproteine — handelt, so ist doch dieser Schluß aus der Morphologie allein deshalb nicht präziser zu formulieren, weil wir aus der experimentellen Forschung über die Bildung hyaliner Eiweißtropfen in den Nieren zwar wissen, daß der Rückresorptionsort von Kolloiden aus dem Tubulusinhalt von der Molekulargröße abhängt, scharfe Grenzen sich aber in dieser Hinsicht nicht ziehen lassen. Die Rückresorptionsorte der verschieden hoch molekularen Kolloide überschneiden sich vielmehr in den Grenzzonen. Ich konnte demgemäß, ebenso wie das für die Verhältnisse bei der Farbstoffrückresorption (GÉRARD und CORDIER, HEIN) gilt, nur das allgemeine Gesetz aufstellen, daß kolloidale Eiweißsubstanzen um so weiter distal aufgesaugt werden, je größer ihr Molekül ist. Aus der Tatsache, daß die Krystalle — soweit sie in den Tubulusepithelien abgelagert sind — vorwiegend in den *distalen* Hauptstückabschnitten lokalisiert sind, habe ich daher, zusammen mit der Kenntnis der Amyloidlehre von der Bedeutung einer „Hyperglobulinämie", geglaubt schließen zu dürfen, *daß es sich bei den krystallisierenden Eiweißkörpern wahrscheinlich um solche handeln müsse, deren Molekulargewicht demjenigen der Globuline entspricht oder nahesteht*, bzw. daß abartige Globuline, *„Paraglobuline"*, bei der Krystallbildung eine wesentliche Rolle spielen.

In diesem Zusammenhang scheint mir der Umstand von ganz besonderem Interesse, *daß die in Amyloidnieren vorkommenden Krystalle fast regelmäßig einen histochemisch und färberisch nachweisbaren Lipoidkomplex enthalten.* Durch diesen Lipoidkomplex unterscheiden sich die Krystalle in Amyloidnieren deutlich von denjenigen in Plasmocytomnieren. Das berechtigt jedoch nicht dazu, einen grundsätzlichen Unterschied hinsichtlich der Entstehung der beiden Krystallarten anzunehmen. *Es ist vielmehr sowohl bei der Plasmocytomkrankheit als auch bei der allgemeinen Amyloidose das Vorhandensein einer Paraproteinämie als Voraussetzung für das Auftreten krystallinischer Ausfällungen in den Nieren anzusehen.* Das Vorkommen des Lipoidkomplexes in den Krystallen der Amyloidniere führt jedoch zu der Frage, welche Herkunft

wir für ihn annehmen müssen und welche Bedeutung ihm zuzusprechen ist.

Wenn ich geglaubt habe annehmen zu müssen, daß die als Muttersubstanz des Eiweißkomplexes der Krystalle in Amyloidnieren anzusprechenden abwegigen Eiweißkörper im Plasma vorhanden sind und der Niere mit dem letzteren zugeführt werden, so dürfte eine gleichsinnige Annahme auch für die Lipoide zutreffen. Daß bei den nephrotischen Fällen der Amyloidkrankheit eine Lipoidämie, insbesondere eine Hypercholesterinämie, vorhanden sein kann, ist bekannt. Auch eine lipoide Verfettung der Nieren gehört bei der Nephrose des Amyloidkranken zu den gewöhnlichen Befunden, wenn auch ihr Grad und ihre Ausdehnung gegenüber derjenigen bei der sog. genuinen (Lipoid-) Nephrose zurücktritt (VOLHARD). Es kann demnach keine Frage sein, daß ebenso wie die krystallisierenden Proteine *auch die Lipoidsubstanzen der Niere mit dem Blute zur Ausscheidung zugeführt werden.*

Greifen wir auf die grundlegenden Untersuchungen BENNHOLDs über die Funktion der Plasmaeiweißkörper als Transportvehikel zurück, so scheint mir gerade das Vorhandensein des Lipoidkomplexes in den Krystallen für die genauere Definition der krystallbildenden Proteine von besonderer Bedeutung zu sein. BENNHOLD hat in seinen klassischen systematischen Untersuchungen eindeutig gezeigt, daß die Globuline als Träger des Lipoidtransportes, insbesondere des Cholesterintransportes, anzusprechen sind. Es wird später noch in anderer Hinsicht auf die Bedeutung dieser Erkenntnis für das Verständnis der Genese der nephrotischen Veränderungen in Amyloidnieren zurückzukommen sein. Für die Frage der Krystallgenese in Amyloidnieren ist die BENNHOLDsche Lehre deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil sie — im Hinblick auf den in den Krystallen fast regelmäßig nachweisbaren Lipoidkomplex und auf die bei der allgemeinen Amyloidose vorhandene „Hyperglobulinämie" — *der schon aus morphologischen Befunden vorsichtig gezogenen Schlußfolgerung, daß es sich bei den krystallisierenden Proteinen um „Globuline" handeln müsse, eine wichtige Stütze verleiht.* Wir können aber darüber hinaus eben aus der Tatsache, daß diese Eiweißkörper krystallisieren, schließen, daß es sich um *abartige* Globuline, „Paraglobuline", handeln muß, da normale Serumeiweißkörper innerhalb des menschlichen Organismus keine Krystalle bilden. Der Lipoidgehalt der Krystalle dürfte damit ganz besonders geeignet sein, meine Anschauung von der wesentlichen Bedeutung einer *Paraglobulinämie* für die Krystallbildung, wie für das Zustandekommen der anatomischen nephrotischen Veränderungen in der Amyloidniere überhaupt, zu unterbauen. Auf der anderen Seite scheint mir aber gerade das Vorkommen dieser, demnach als Paraglobulinlipoidkrystalle aufzufassenden Krystallbildungen in Amyloidnieren auch das Problem des

Lipoidtransportes im Plasma in einer über die bisherigen Kenntnisse und Annahmen hinausgehenden Weise zu beleuchten; denn die Tatsache, daß an diese krystallinisch ausgefällten „Paraglobuline" der *Lipoidkomplex — den wir als bei der Paraglobulinkrystallisation „mitgerissen" ansehen müssen* — gebunden ist, führt in Verbindung mit der Lehre BENNHOLDS zwangsläufig zu der weiteren, über das Problem der Amyloidnephrose hinausgehenden Erkenntnis, *daß außer den „normalen" Globulinen des Plasmas auch abartige Globuline, d. h. „Paraglobuline", als Transportvehikel für Plasmalipoide wirksam sein können.* Damit dürfte die nach den vielfachen Untersuchungen BENNHOLDS schon berechtigte Annahme, daß nicht die chemische Zusammensetzung, sondern die Molekulargröße der Kolloide für ihre Eignung als Transportvehikel ausschlaggebend sei, eine weitere Stütze erhalten.

Wenn die von mir gezogene Schlußfolgerung, daß die zur Rede stehenden Krystalle „Paraglobulinlipoidkrystalle" sind, richtig ist, so ergibt sich, *daß im Plasma des Amyloidkranken Globulin- und Paraglobulinlipoidkomplexe nebeneinander in kolloidaler Lösung vorhanden sein müssen.* Denn es ist natürlich unwahrscheinlich, daß *alle* Globuline des Plasmas von Amyloidkranken „Paraglobuline" bzw., allgemeiner gesprochen, alle Proteine „Paraproteine" sind. Mit dem damit anzunehmenden Protein/Paraproteinquotienten können wir vorerst nicht operieren, weil es methodisch unmöglich ist, die Paraproteine exakt und quantitativ neben den Proteinen zu bestimmen. Die Bedeutung der Bestimmung eines solchen Protein/Paraproteinquotienten liegt aber auf der Hand und wird möglicherweise, wenn die methodischen Schwierigkeiten einmal überwunden sein sollten, diejenige der bisher üblichen Bestimmung des sog. Albumin/Globulinquotienten übertreffen. Für uns ergibt sich aus der Tatsache, daß bei der allgemeinen Amyloidose im Plasma Globulin- und Paraglobulinlipoidkomplexe nebeneinander in kolloidaler Lösung vorhanden sein und damit auch der Niere zur Ausscheidung angeboten werden müssen, die Frage, welche Bedeutung den Globulinlipoidbindungen einerseits, den Paraglobulinlipoidbindungen andererseits für das Zustandekommen der morphologischen Nierenveränderungen bei der allgemeinen Amyloidose zukommt.

Gehen wir von der Erkenntnis aus, daß die Albuminurie im weitesten Sinne eine Änderung der glomerulären Funktion in der Hinsicht bedeutet, daß das capilläre Glomerulusfilter für Eiweißkolloide durchlässig geworden ist, so ergibt sich für die Albuminurie in der Amyloidniere, daß der Glomerulus- und Tubulusharn, ebenso wie das Plasma, neben anderen Eiweißkolloiden auch mit Lipoiden gekoppelte Globuline und Paraglobuline enthalten muß. Da wir ferner auf Grund unserer heutigen Kenntnisse folgern müssen, daß sowohl die Globulin- als auch die Paraglobulinlipoidkomplexe, wenigstens zum Teil, rückresorbiert

werden, ist zu erörtern, wie sich in beiden Fällen der intracelluläre Umsatz in den Tubulusepithelien auswirken muß. Beide werden morphologisch nephrotische Veränderungen herbeiführen. Es fragt sich jedoch, ob dabei hinsichtlich des Effektes Globulin- und Paraglobulinlipoidkomplexe gleich zu werten sind. Ich glaube diese Frage verneinen zu müssen.

Betrachten wir zunächst die Lipoidbindungen an „normale" Plasmaglobuline, so müssen wir aus der experimentell durch meine und meiner Mitarbeiter Untersuchungen gesicherten Erkenntnis, daß normale Plasmaeiweißkörper bei der Rückresorption keine hyalinen Tropfen erzeugen, schließen, daß das auch bei den normalen Plasmaglobulinen in der Amyloidniere nicht der Fall ist. Diesen Standpunkt, nach dem plasmaeigene Eiweißkörper bei der Ausscheidung durch die Nieren nicht zur Bildung von Koazervaten führen, haben bei Untersuchungen über die Plasmocytomniere neuerdings auch Apitz und Brass vertreten. Dagegen werden die an die Globuline gekoppelten Lipoide bei der Aufnahme in die Tubulusepithelien, um mit Bennhold zu sprechen, „abgehängt" und erscheinen intraepithelial als *Fetttropfen*. Neben den Lipoiden spielen dabei in der Amyloidniere auch tropfige Ablagerungen von Neutralfetten eine Rolle. Daraus ergibt sich, *daß von den rückresorbierten Globulinlipoidbindungen morphologisch nur der Lipoidkomplex in Form von Fetttropfen innerhalb der Tubulusepithelien sichtbar wird, während die Globuline nicht sichtbar werden.* Es sei hier eingefügt, daß diese, hier erstmalig ausgesprochene Folgerung zweifellos für das Problem der „Nierenverfettung" eine wesentliche Bedeutung haben muß. Ich brauche in diesem Zusammenhang nur an die noch umstrittenen Vorgänge bei der Nierenverfettung etwa beim Diabetes mellitus zu erinnern. Wenn wir bei dieser Erkrankung morphologisch in den Nierenepithelien in der Regel nur Fetttropfen vorfinden, so bedeutet das nicht, daß die Fette in diesen Fällen nicht auch an Plasmaeiweißkörper gebunden ausgeschieden und rückresorbiert werden, sondern ich glaube heute schließen zu können, daß diese „Fettausscheidung" bei der diabetischen Lipämie an „normale" Plasmaeiweißkörper gekoppelt vor sich geht. Kataphoretische Untersuchungen über den Transport von Neutralfetten durch Plasmaeiweißkörper liegen noch nicht vor. Jedoch muß nach den morphologischen Untersuchungen von M. B. Schmidt ein Transport von Neutralfetten durch Plasmaeiweißkörper als sicher angesehen werden, wobei nach M. B. Schmidt sowohl Globuline als auch Albumine als Vehikel in Rechnung zu setzen sind, unter denen auf Grund bestimmter morphologischer Befunde möglicherweise den Albuminen die größere Bedeutung beizumessen ist.

Anders liegen die Dinge bei den Paraglobulinlipoidkomplexen, die sich nach ihrem glomerulären Durchtritt ebenfalls noch kolloidal gelöst

im Glomerulusfiltrat befinden müssen. *Bei ihrer cellulären Aufnahme und Verarbeitung müssen andere Bilder auftreten, indem die Transportvehikel auf Grund ihres plasmafremden Charakters einmal zur Bildung „präkrystalloider" Koazervate, andererseits aber auch zur krystallinischen Fällung innerhalb der Tubulusepithelien Anlaß geben können, während die Fettsubstanzen entweder, wie im ersten Fall, intracellulär „abgehängt" und in Form von Fetttropfen sichtbar werden oder bei der Paraglobulinkrystallisation „mitgerissen" werden.* Ich glaube, daß es sich bei dieser Deduktion keineswegs mehr um eine theoretische Spekulation, sondern um eine experimentell und morphologisch durchaus fundierte Schlußfolgerung handelt, die geeignet ist, die Annahme, daß die in der Amyloidniere von mir 1935 zuerst beschriebenen Krystalle als paraproteinämischer, genauer paraglobulinämischer Natur zu betrachten sind, zu stützen. Indem wir somit zwei morphologisch verschiedene Folgen der (glomerulären) Eliminierung der Paraglobulinlipoidkomplexe in den Tubulusepithelien annehmen müssen, nämlich das Auftreten von Eiweiß- und Fetttropfen einerseits, die Bildung von Paraglobulinlipoidkrystallen andererseits, legen wir ausdrücklich fest, daß es nicht notwendig zur Krystallisation aller rückresorbierten Paraglobulinlipoidkomplexe kommen muß. Daß in der Tat bei der intracellulären Verarbeitung in den Tubulusepithelien eine Trennung der Lipoide von den Paraglobulinen als ihren Vehikeln vorkommt, daß damit aus den plasmafremden Globulinen Eiweiß-, aus den Lipoiden Fetttropfen gebildet werden, geht aus der systematischen Untersuchung von Amyloidnieren schon deshalb hervor, weil die Krystallbildung in der Mehrzahl der Fälle hinter der Bildung von Eiweiß- und Fetttropfen zurücktritt.

Es sei hier noch einmal betont, daß ich, im Gegensatz zu meiner früheren Auffassung, den Lipoidkomplex als „mitgerissen" und damit den Proteinkomplex als die eigentliche Muttersubstanz der Krystalle ansehe. Die Vermutung liegt nahe, daß der Kohlehydratanteil der Krystalle, auf den zuerst FRESEN hinwies, ebenso zu deuten ist, nämlich im Sinne bei der Krystallisation mitgerissener, vorläufig nicht genauer definierbarer, polymerer Kohlehydrate. Mit der Feststellung, daß in den Krystallen neben einem wahrscheinlich in der Hauptsache als Paraglobulin aufzufassenden Eiweißkörper Lipoidsubstanzen und ein Kohlehydratkomplex enthalten sind, stoßen wir auf eine auffällige Übereinstimmung zwischen der chemischen Zusammensetzung der Krystalle einerseits, der komplexen Konstitution der amorphen Amyloidsubstanz andererseits, insofern, als die letztere ja ebenfalls aus einem globulinartigen Eiweißkörper und daneben aus Lipoid- und Kohlehydratkomplexen besteht. Auf diese bemerkenswerte Parallelität, auf die hier schon ausdrücklich hinzuweisen ist, wird zurückzukommen sein,

weil sich daraus vielleicht zu beachtende Gesichtspunkte für die Deutung der Amyloidgenese ergeben können.

Wenn ich unter Zugrundelegung unserer heutigen Kenntnisse aus den morphologischen Befunden in der Niere bei der allgemeinen Amyloidose gefolgert habe, daß als Muttersubstanzen der Krystalle meist mit Lipoiden beladene abwegige, im normalen Plasma nicht vorkommende Eiweißkolloide aus der Globulinfraktion anzusehen seien, so bedarf doch die Frage einer Besprechung, ob außer den Globulinen vielleicht auch andere hochmolekulare, plasmafremde Eiweißkörper als Krystallbildner, bzw. für das Zustandekommen der nephrotischen Veränderungen in der Amyloidniere überhaupt, in Rechnung gesetzt werden müssen. Diese Möglichkeit liegt schon deshalb sehr nahe, weil, wie genugsam bekannt ist, bei der allgemeinen Amyloidose außer der früher fälschlich als „Hyperglobulinämie" bezeichneten Änderung des Plasmaeiweißbildes in der Globulinfraktion auch eine eindeutige Verschiebung in der Fibrinogenfraktion vorhanden ist. Rusznyak stellt für die Eiweißfraktionen im Plasma als Normalwerte und Werte bei der allgemeinen Amyloidose folgende Zahlen einander gegenüber:

	Albumin	Globulin	Fibrinogen
Normal	60—69	26—37	2,7—4,9
Allgemeine Amyloidose	26,6—47,5	28,2—54,7	18,8—24,3

Aus diesen Werten geht klar hervor, daß die Fibrinogenfraktion bei der Amyloidose prozentual eine noch stärkere Vermehrung erfährt als die Globulinfraktion. Die darüber hinaus bestehende Albuminverminderung ist wahrscheinlich im Rahmen der „Paraproteinose" des Amyloidkranken ohne entscheidendes Interesse. Dagegen beansprucht die „Hyperfibrinogenämie" unsere Aufmerksamkeit. Denn, wenn sich zeigen ließe, daß an der Krystallbildung in Amyloidnieren auch Eiweißkörper aus dem Fibrinogenspektrum teilhaben, so würde das mit Sicherheit bedeuten, daß es sich bei der Fibrinogenvermehrung im Plasma ebenfalls nicht um eine einfache quantitative Vermehrung „normaler" Fibrinogene, sondern um das Auftreten von „Parafibrinogenen" handelt. Es läßt sich jedoch mit den uns bisher zur Verfügung stehenden Mitteln morphologischer Forschung in dieser Beziehung keine sichere Entscheidung treffen. Die Tatsache, daß in Amyloidnieren bis in die geraden Tubulusabschnitte hinein Koazervate und Krystalle vorkommen, läßt, auf Grund unserer Kenntnisse über die Beziehungen zwischen Rückresorptionsort und Molekulargröße rückresorbierter Kolloide, eine solche Möglichkeit denkbar erscheinen, aber nicht beweisen. Ich habe demgemäß auch meine Schlußfolgerungen hinsichtlich der Bedeutung von Paraglobulinen für die Bildung von hyalinen Tropfen und Krystallen

nicht aus der Koazervat- und Krystallokalisation *allein* begründet, sondern dafür eine Reihe von beweisenden Momenten angeführt, vor allem den Lipoidgehalt der Krystalle mit Hinblick auf die Ergebnisse kataphoretischer Untersuchungen über den Lipoidtransport durch Globuline (BENNHOLD). Aus dieser Situation können wir aber nicht die Folgerung ziehen, daß außer abartigen Globulinen nicht auch andere hochmolekulare Paraproteine, vielleicht solche aus der Fibrinogengruppe, an der Krystallbildung teilnehmen könnten. Da lipoidhaltige Paraproteinkrystalle in den einzelnen Nephronen sehr weit distal in den Epithelien der geraden Abschnitte sichtbar sein können, würde eine positive Schlußfolgerung hinsichtlich der Beteiligung von Parafibrinogenen möglich sein oder naheliegen, wenn wir Beweise dafür hätten, daß auch Kolloide vom Molekulargewicht der Fibrinogene Lipoide adsorbieren und transportieren. Darüber wissen wir jedoch bisher nichts. BENNHOLD erwähnt jedenfalls das Fibrinogen als Transportvehikel von Lipoiden nicht, schließt es andererseits aber auch nicht ausdrücklich aus. Ich muß damit zwar die Möglichkeit zugeben, daß an der Paraproteinämie des Amyloidkranken außer den Paraglobulinen auch Parafibrinogene beteiligt sein *könnten*, sehe aber keinen Weg, diese Möglichkeit morphologisch weiter zu stützen. Es kann ja überhaupt nicht die Aufgabe einer ausschließlich morphologischen Forschung sein, die Abweichungen der Plasmaeiweißzusammensetzung bei der allgemeinen Amyloidose aufzuklären. Ich glaube trotzdem, aus der Morphologie der Nephrose bei der allgemeinen Amyloidose schon sehr wichtige Erkenntnisse gewonnen zu haben. Für die von dieser Studie bezweckten Ziele dürfte es vorab genügen, festzustellen, daß *die morphologischen Befunde bei der Amyloidnephrose das Wissen sichern, daß bei der allgemeinen Amyloidose eine Paraproteinose im Sinne von* APITZ *vorliegen muß*. Ich werde in der Folge für diese gedankliche Konsequenz noch weitere Argumente aus den morphologischen Befunden in der Amyloidniere beibringen können. Es mag daher verstanden werden, wenn ich die vorläufig nicht zu entscheidende Frage, ob außer den Paraglobulinen auch weitere plasmafremde Eiweißkörper, möglicherweise Parafibrinogene, für die Paraproteinose des Amyloidkranken in Rechnung zu setzen sind, als zunächst weniger wichtig ansehen zu dürfen glaube. Für das Vorliegen einer Para*globulin*ämie bei der allgemeinen Amyloidose glaube ich eindeutige Beweise erbracht zu haben. Es sei jedoch ausdrücklich bemerkt, daß, wenn ich in der weiteren Darstellung im Zusammenhang mit der allgemeinen Amyloidose verschiedentlich von „Paraglobulinen" bzw. einer „Paraglobulinämie" spreche, damit nicht gesagt sein soll, daß ich es nicht für möglich halte, daß außer den Paraglobulinen auch andere hochmolekulare plasmafremde Eiweißkörper an der Paraproteinämie des Amyloidkranken beteiligt sind.

Da mit dem Auftreten der beschriebenen Paraproteinlipoidkrystalle, bzw. der durch intracelluläre Abhängung der Fettsubstanzen von ihren Transportvehikeln entstandenen Fetttropfen, eine Fettausscheidung und Fettspeicherung in der Amyloidniere bereits als gegeben anzusehen ist, muß die Frage besprochen werden, auf welchem Wege die *Verfettung der Niere* bei der allgemeinen Amyloidose zustande kommt. Dabei ist zunächst zu erörtern, ob das Auftreten von Fetttropfen, und zwar sowohl von einfach- als auch von doppeltbrechenden, in den Tubulusepithelien bei der Amyloidnephrose im Sinne einer „infiltrativen" Verfettung aus „extracellulären Ursachen" oder einer „degenerativen" Verfettung aus „intracellulären Ursachen" (TH. FAHR) aufzufassen ist, sowie ferner, ob — eine „infiltrative" Verfettung angenommen — die Fettsubstanzen von den intertubulären Capillaren oder vom Tubulusinhalt aus in die Zellen hineingelangen.

Was die erste Frage angeht, so kann ich hier auf die an anderen Stellen ausführlich dargelegten Gründe hinweisen, aus denen ich die Verfettung der Tubulusepithelien als die Folge einer infiltrativen Aufnahme von Fettsubstanzen in diese Zellen ansehe. Auch die neuen experimentellen Forschungen über die Speicherung von Neutralfetten und Lipoiden in den Harnkanälchenepithelien (GÉRARD und CORDIER, HAVEMANN) sprechen eindeutig für die Richtigkeit dieser Auffassung. Eigene Untersuchungen (mit HAVEMANN) haben dabei ergeben, daß eine geordnete oder ungeordnete Lage von Fetttropfen in den Tubulusepithelien nicht im Sinne einer infiltrativen oder degenerativen Verfettung (FAHR, LAAS) gedeutet werden kann. Geordnete und ungeordnete Tropfenlagerung sind Phasen im Ablauf der Fettaufnahme und Fettspeicherung. Sie sind ferner abhängig von der Quantität des angebotenen Fettes. Regressive Veränderungen der fetthaltigen Tubulusepithelien sind im Experiment eindeutig Folge und nicht Ursache der Fettspeicherung.

Was den Weg betrifft, auf dem die Fettsubstanzen in die Tubulusepithelien gelangen, so glaube ich, daß ganz allgemein und damit auch in der Amyloidniere die Fetttropfen ebenso zustande kommen wie die Speicherung von Eiweißkolloiden in Form der „hyalinen Tropfen", nämlich, daß die Fettspeicherung als Ausdruck einer tubulären Rückresorption eines fetthaltigen kolloidalen Glomerulusfiltrates betrachtet werden muß. Diese Auffassung hat nach den Ergebnissen der angeführten experimentellen Untersuchungen sowohl für Neutralfette als auch für Lipoide Gültigkeit. Für die menschliche Pathologie ist ihr wegen der Schwierigkeit des histologischen Nachweises der glomerulären Fettausscheidung von TH. FAHR bis in die letzte Zeit (1944) widersprochen worden. FAHR hat vielmehr an der Meinung festgehalten, daß die Fettsubstanzen von den intertubulären Capillaren aus in die

Epithelien aufgenommen und dort basal gespeichert würden. Ich habe demgegenüber schon früher und zuletzt noch einmal eingehend[1] meinen abweichenden Standpunkt begründet. Daß die Fettausscheidung im Glomerulus so schwer nachzuweisen ist, liegt daran, daß die Fettsubstanzen im Glomerulusfiltrat einmal meist in sehr geringer Konzentration, andererseits in kolloidaler Lösung, an Eiweißkörper adsorbiert, enthalten sind und erst mit der Aufnahme in die Tubulusepithelien und der damit gegebenen Umwandlung in die Form von Fetttropfen leichter morphologisch darstellbar werden. Die Schwierigkeiten liegen somit sehr ähnlich wie für den Nachweis der glomerulären Genese der Albuminurie. Es lag jedoch, nachdem die letztere heute als gesichert anzusehen ist, nahe, anzunehmen, daß auch die Ausscheidung von Fettsubstanzen im Glomerulus stattfinden müsse, um so mehr, als wir durch die schon angeführten grundlegenden Untersuchungen BENNHOLDS über die engen Beziehungen zwischen Fetttransport und Plasmaeiweißkörpern als Transportmitteln darauf hingewiesen worden sind. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich auch, daß wir einen Durchtritt von Fetten, jedenfalls von Lipoiden, durch die Glomeruluscapillarwand und damit ihre Nachweisbarkeit innerhalb der BOWMANschen Kapseln nur dann erwarten können, wenn die Permeabilitätsstörung des glomerulären Filters einen Grad erreicht hat, der Kolloiden vom Molekulargewicht der Globuline — als Trägern des Lipoidtransportes — den Durchtritt gestattet.

M. B. SCHMIDT hat unlängst auf die Bedeutung der Lehre BENNHOLDS für die Morphologie aufmerksam gemacht und gerade für das Problem des Fetttransportes und der Fettablagerung gezeigt, daß sich auch morphologische Befunde zur Stütze der Lehre von der Vehikelfunktion der Plasmaeiweißkörper beibringen lassen. Gleichzeitig habe ich, von ähnlichen Gedanken ausgehend, für den Spezialfall der Kriegsnephritis gezeigt, daß in solchen Fällen, in denen im chronischen Stadium eine lipoide Verfettung der Nieren auftritt, in den Glomeruluskapselräumen an Stelle der im akuten Stadium vorhandenen fettfreien Eiweißkolloide nunmehr ein kolloidaler Inhalt nachweisbar ist, der sich mit Fettfarbstoffen färben läßt. Inzwischen habe ich das gleiche auch bei der pseudonephrotischen chronischen Friedensnephritis mehrfach gesehen.

Für das hier interessierende Problem der Nephrose bei allgemeiner Amyloidose kann ich den genannten Befunden die Mitteilung anschließen, daß es in manchen Fällen von Amyloidnephrose ebenfalls gelingt, mehr oder weniger kolloidale Inhalte innerhalb der BOWMANschen Kapseln nachzuweisen, die sich mit Sudan, je nach der Konzentration der enthaltenen Fettsubstanzen, mehr oder weniger intensiv

[1] Vgl. E. BECHER: Die Nierenkrankheiten, Bd. II. Jena: Gustav Fischer 1947.

gelb oder orange färben (Abb. 7). Diese Fettsubstanzen in den Glomeruluskapselräumen sind *teilweise* doppeltbrechend, bestehen also wohl zum Teil aus Lipoiden, zum Teil aus Neutralfetten. Eine Fettausscheidung im Glomerulus bei Amyloidnephrose ist übrigens bereits 1932 von EHRICH gesehen und abgebildet, jedoch in ihrer Bedeutung offenbar nicht erkannt worden. Abgesehen von dem Vorhandensein fetthaltiger kolloidaler Lösungen innerhalb der BOWMANschen Kapseln läßt sich

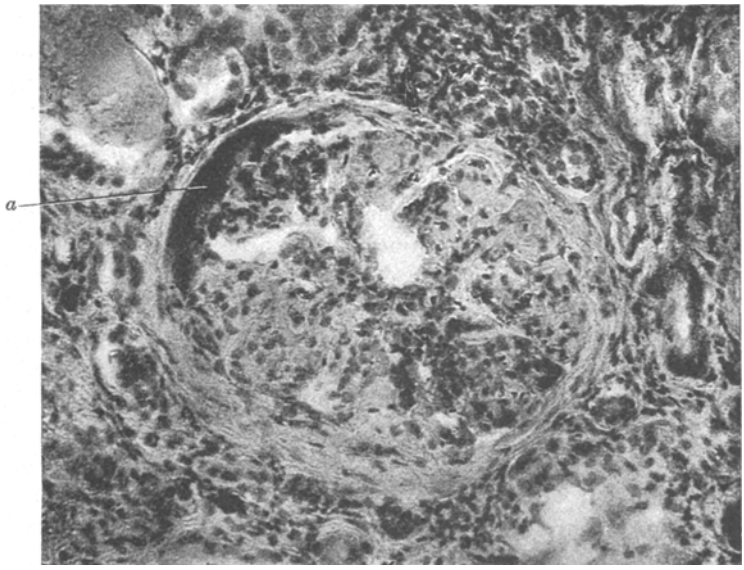


Abb. 7. S. 283/46. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Glomeruläre Proteinlipoidausscheidung (*a*). Sudanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 220fach.

in der Amyloidniere als *Folge* des Fettdurchtrittes in den Glomeruli eine in der Intensität wechselnde Verfettung der Endothelien und der Deckzellen der Glomeruluscapillaren nachweisen.

Diese Befunde zusammen lassen nur die Schlußfolgerung zu, daß — entsprechend den Ergebnissen experimenteller Untersuchungen über das Zustandekommen einer Nierenverfettung — die Ausscheidung der im Urin oder im Nierengewebe auftretenden Fette, ebenso wie diejenige der Eiweißkörper, in kolloidaler Lösung — an die letzteren adsorbiert — im Glomerulus erfolgt, ja, daß in solchen Fällen, in denen eine Lipämie und Lipoidämie vorhanden ist, eine glomeruläre Ausscheidung von Plasmaeiweißkörpern gleichzeitig eine glomeruläre Fettausscheidung zwangsläufig herbeiführen kann, da ja die Fettsubstanzen von den Plasmaeiweißkörpern transportiert werden. Mit dem Übertritt von Fettsubstanzen in das Glomerulusfiltrat ist aber gleichzeitig die Voraussetzung für eine Speicherung derselben nach Rückresorption gegeben.

Es sei hier eingeschaltet, daß man, abgesehen von dem fetthaltigen Glomerulusfiltrat und der Verfettung der Endothelien und Deckzellen der Glomeruluscapillaren, auch eine, ebenfalls wechselnd deutliche Färbbarkeit der amorphen Amyloidsubstanz in den Glomeruli mit Fettfarbstoffen finden kann. Sie beruht auf dem seit langem bekannten Lipoidgehalt des Amyloids. Dabei sei mit Hinblick auf die früheren Ausführungen über den Lipoidkomplex der Eiweißkrystalle in Amyloidnieren gesagt, daß der Lipoidgehalt des Amyloids unter Zugrundelegung der BENNHOLDschen Lehre, abgesehen von zahlreichen anderen diesbezüglichen Beweisen, dafür spricht, daß es sich bei der amorphen Amyloidsubstanz ebenfalls um einen globulinartigen Eiweißkörper handeln muß, der vielleicht zu den von mir als „Paraglobuline" charakterisierten Eiweißkolloiden des Plasmas in Beziehung steht.

Neben den tropfigen, einfach- oder doppeltbrechenden Fettablagerungen in den Tubulusepithelien, den intraepithelialen doppeltbrechenden Paraproteinlipoidkrystallen und den im Bereiche der Glomeruli vorkommenden Fettablagerungen finden sich in der Niere bei der Amyloidnephrose interstitielle — ebenfalls entweder einfach- oder doppeltbrechende — intracelluläre Fettvorkommen. Sie können, ebenso wie die intraepithelialen, entweder als Fetttropfen oder als Komplexe von Paraproteinlipoidkrystallen (Abb. 5 und 6) nachweisbar sein. Für die tropfigen interstitiellen Fetteinlagerungen hat schon FAHR die Meinung vertreten, daß es sich um Ablagerungen in Lymphgefäßendothelien handele. Daß die Krystalle sowohl in den von mir und von FRESEN früher beschriebenen Fällen als auch in dem jetzt untersuchten Material sich ebenfalls in den Lymphgefäßendothelien befinden, wurde oben bereits besprochen. FRESEN ist bei dem Studium seines Falles vor allem der Frage nach der Bedeutung der Lymphgefäßendothelbeteiligung bei der Krystallablagerung nachgegangen und hat aus dieser Beteiligung Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung der Lymphgefäße im Rahmen der Nierenfunktion unter krankhaften Bedingungen gezogen. Er ist der Ansicht, daß für den Abtransport aus dem Tubulusharn rückresorbierter Substanzen nicht nur das venöse Blut, sondern auch die Lymphe eine wahrscheinlich große, bisher nicht genügend gewürdigte Bedeutung habe. Gleichzeitig habe ich für den Sonderfall der chronischen pseudonephrotischen lipoidverfetteten Kriegsnephritis gezeigt, daß sich auch bei dieser Erkrankung Befunde nachweisen lassen, die auf einen Abtransport rückresorbierter Lipoide über das Lymphgefäßsystem schließen lassen. Diese Befunde bei der diffusen Glomerulonephritis und bei der Nephrose bei allgemeiner Amyloidose zeigen, daß ein Teil der glomerulär ausgeschiedenen Substanzen nach der Rückresorption in den Tubuli über die Lymphgefäße der Niere abtransportiert und dem Organismus wieder zugeführt werden kann. Auch die in den

jetzt untersuchten Amyloidnieren gesehenen Bilder einer teils tropfigen, teils an Eiweißkrystalle gebundenen Fett- und Lipoidspeicherung in den Lymphgefäßendothelien sprechen im gleichen Sinne. Diese Schlußfolgerungen aus morphologischen Befunden in menschlichen Nieren stehen in Einklang mit den Ergebnissen morphologischer experimenteller Untersuchungen über die Lymphgefäße der Nieren (KAISERLING) und ihre physiologische Bedeutung (KAISERLING und SOOSTMEYER), die ebenfalls sehr für eine bisher nicht genügend erforschte Funktion der Lymphgefäße im Rahmen der Filtrationsrückresorptionstheorie der Nierenleistung sprechen.

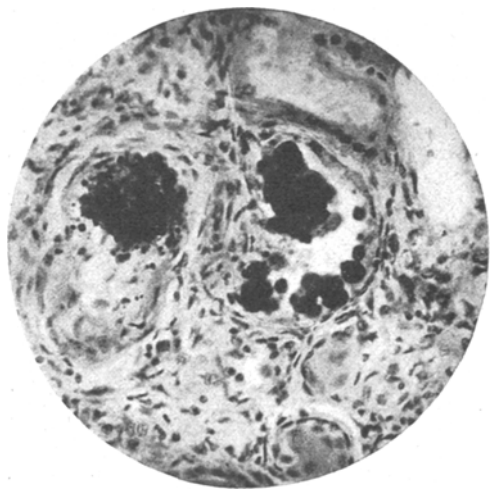


Abb. 8. S. 283/46. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Intravasale Eiweißkoazervate in der Niere. Fibrinfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 280fach.

Im Zusammenhang mit der Betrachtung der allgemeinen Amyloidose als Paraproteinose interessieren hier noch einige weitere Befunde in Amyloidnieren, die das Vorhandensein einer „Paraproteinämie" bei der Amyloidkrankheit sichern können. Im Rahmen der neueren Studien über die Paraproteinose des Plasmocytomkranken, die ich zum Vergleich schon mehrfach herangezogen habe, hat besonders BRASS auf das Vorkommen von tropfigen, verschieden großen Eiweißkoazervaten innerhalb der Blutbahn hingewiesen. BRASS hat derartige intravasale Tropfen auch außerhalb der Niere gefunden. APITZ hat sie besonders im Bereiche von Plasmocytomknoten gesehen. Es war zu prüfen, ob auch bei der allgemeinen Amyloidose intravasale tropfige Koazervate vorkommen. Da von den untersuchten Fällen nicht genügend Vergleichsmaterial aller Organe zur Verfügung stand, habe ich meine Nachforschungen zunächst auf die Nieren von Amyloidkranken beschränken müssen. Dabei habe ich festgestellt, daß in der Tat, wenn auch selten, *wechselnd große Eiweißkoazervate innerhalb der Nierengefäße gefunden werden können* (Abb. 8), die sich färberisch genau so verhalten wie die hyalinen Tropfen in den Tubulusepithelien: Sie lassen sich sehr deutlich durch die Fibrinfärbung blau, durch die Azanfärbung rötlich oder orangerot färben. Analoge Befunde sind meines Wissens in der Amyloidliteratur bisher nicht beschrieben. Ihr Vorkommen scheint mir wichtig genug, um

besonders darauf hinzuweisen; denn über die Erstmaligkeit der Festlegung dieses Befundes hinaus dürfte die Auffindung solcher Tropfen innerhalb der Blutbahn einen weiteren Beweis für das Bestehen einer Paraproteinämie bei der allgemeinen Amyloidose darstellen.

Setzen wir den gezogenen Vergleich mit der Paraproteinose des Plasmocytomkranken fort, so stoßen wir auf weitere bemerkenswerte Übereinstimmungen. Diese Übereinstimmungen betreffen gerade diejenigen Befunde in der Niere, die uns die Nephrose als „paraproteinämische" kenntlich machen. Es soll damit natürlich nicht gesagt sein, daß die beiden Nephrosen nicht doch — abgesehen von der Ablagerung des amorphen Amyloids — so wesentliche morphologische Unterschiede aufweisen, daß der Erfahrene nicht daraus allein schon die Differentialdiagnose zwischen Plasmocytomniere einerseits, Amyloidniere andererseits stellen könnte. Es braucht ja in dieser Hinsicht nur, um den eindeutigsten Unterschied zu erwähnen, auf die lipoide Verfettung der typischen Fälle von Nephrose bei allgemeiner Amyloidose hingewiesen zu werden.

Wenn ich bei der Durchführung dieses Vergleiches mehrfach von einer „Plasmocytomniere" oder von einer „Plasmocytomnephrose" gesprochen habe, so soll damit natürlich die Niere oder Nephrose des Plasmocytomkranken gemeint sein. Keinesfalls soll mit der Bezeichnung „Plasmocytomniere" etwa die Vorstellung eines innerhalb der Niere gelegenen Plasmocytoms erweckt werden. Es erscheint aber richtiger, von einer Plasmocytomniere oder -nephrose zu sprechen, als die bisher übliche, auch von mir früher gebrauchte Bezeichnung „BENCE-JONES-Niere" bzw. „BENCE-JONES-Nephrose" zu benutzen, nachdem es nach den neueren Untersuchungen von APITZ und von BRASS sicher sein dürfte, daß die morphologischen Veränderungen in der Niere bei der Plasmocytomkrankheit *nicht allein* durch die Ausscheidung des BENCE-JONESschen Eiweißkörpers hervorgerufen sind, sondern daß dabei auch andere Paraproteine eine Rolle spielen.

Ein für die Paraproteinose des Plasmocytomkranken besonders charakteristischer Befund in der Niere ist das Vorhandensein sog. „eiweißreicher" Cylinder in den ableitenden Harnkanälchen. Sie finden sich bei der Plasmocytomnephrose häufig und treten durch die Bildung großer, aus den mesodermalen (nicht, wie auch neuerdings irrtümlich angegeben wird, mesenchymalen) Nierenepithelien stammender Riesenzellen am Rande besonders hervor. Neben derartigen eiweißreichen Cylindern spielen bei der Plasmocytomnephrose noch intratubuläre Eiweißkoazervate sowie endlich eine Eiweißkrystallisation im Lumen von ableitenden Harnkanälchen eine Rolle. Sowohl eiweißreiche Cylinder mit epithelialen Riesenzellen als auch intratubuläre Eiweißtropfen als auch endlich — wenn auch sehr selten — intratubuläre

Krystallbildungen werden auch in Amyloidnieren gefunden. Das Vorkommen *eiweißreicher Cylinder* in der Amyloidniere ist von mir schon 1934 beschrieben worden und wurde auch von FAHR betont. In dem jetzt untersuchten Material fand ich derartige Cylinder in 4 von 20 Fällen von Amyloidnephrose (Abb. 9). Sie kommen somit auch in Amyloidnieren relativ häufig vor. Eiweißreiche Cylinder mit epithelialen Riesenzellbildungen habe ich ferner in Einzelfällen bei der chronischen diffusen



Abb. 9. S. 5/46. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Paraproteincylinder in der Marksubstanz mit epithelialen Riesenzellen. Häm. VAN GIESON. Mikrophotogramm. Vergr. 600fach.

Glomerulonephritis und bei der Eklampsie gesehen. FAHR erwähnt sie bei der hämoglobinämischen Nephrose, und neuerdings führt BRASS ihr Vorkommen in einem Falle von maligner Nephrosklerose an. Die Bildung derartiger eiweißreicher Cylinder ist somit keineswegs, wie EHRICH geglaubt hatte, der Plasmocytomnephrose eigentümlich. Es ist daher auch, wie ich schon 1934 betont habe, nicht möglich, ihr Auftreten mit seinen seit EHRICH von allen Autoren beobachteten Folgen der Harnrückstauung und der Entwicklung einer, von EHRICH folgerichtig „Nephrohydrose" genannten, herdförmigen Hydronephrose als einen für die Plasmocytomnephrose charakteristischen Befund zu betrachten und damit die Forderung einer Sonderstellung der Plasmocytomnephrose als einer vierten Krankheitsgruppe des Morbus Brightii zu begründen. FAHR, APITZ und BRASS haben meiner Kritik an der EHRICHschen Deutung zugestimmt. Sie schließen sich meiner Auffassung, daß auch die Plasmocytomnephrose eine Speicherungsnephrose

sei, an, wenn auch APITZ an dieser Begriffsbildung FAHRS „nicht ohne Bedenken" festhält. Die Nephrohydrose betrachten sie, ebenso wie ich, als einen Folgezustand der Nephrose. APITZ hat sich dahingehend ausgesprochen, daß der Nierenschaden bei der Plasmocytomnephrose als „Speicherungsnephrose mit Ausgang in chronische Nephrohydrose" aufzufassen sei.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Befundes eiweißreicher Cylinder in den abführenden Kanälchen bei der Amyloidnephrose im Vergleich zur Plasmocytomnephrose ist zu sagen, daß sie zwar bei der letzteren ebensowenig wie bei der ersteren regelmäßig vorkommen, daß sie aber offensichtlich in der Amyloidniere seltener beobachtet werden als in der Plasmocytomniere. Das führt zwangsläufig zu der Erkenntnis, daß die cylinderbildenden, offenbar hochmolekularen, Eiweißkolloide, die sowohl bei der Plasmocytom- als auch bei der Amyloidnephrose *paraproteinhaltig* sein müssen, bei der letzteren offenbar in geringerer Menge in die ableitenden Harnkanälchen gelangen als in der Plasmocytomniere. Es soll später eine Deutung dieses unterschiedlichen Verhaltens versucht werden, die vielleicht Ausblicke für die Frage der Amyloidgenese eröffnet. Aus dem selteneren Vorkommen eiweißreicher Cylinder ergibt sich ferner, daß auch die Folgeerscheinungen des Steckenbleibens der Cylinder und der anschließenden Entwicklung einer Nephrohydrose in der Amyloidniere relativ selten und weniger ausgedehnt und hochgradig als in der Plasmocytomniere in Erscheinung treten. Es kann somit auch eine nephrohydrotisch entstandene Nierenschrumpfung in der Amyloidniere keine entscheidende Bedeutung haben. Die Amyloidschrumpfniere ist vielmehr als eine aus einem hochgradigen Glomerulusamyloid entstehende, von der Glomerulusverödung abhängige Schrumpfniere anzusehen, während die Nephrohydrose bei ihrer Entwicklung höchstens eine untergeordnete Rolle spielt. In dieser Hinsicht besteht ein Gegensatz zu den Verhältnissen in der Plasmocytomniere, insofern, als bei der letzteren die Nephrohydrose der ausschlaggebende Faktor für das Zustandekommen einer Nierenschrumpfung ist. Ich schalte an dieser Stelle ein, daß im Ablauf der Entwicklung der Amyloidschrumpfniere ein Stadium einer serösen interstitiellen Nephritis eine Rolle spielt, auf dessen Entstehung und Deutung im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden soll.

Daß es sich bei den Riesenzellen an der Peripherie der eiweißreichen Cylinder um Bildungen zum Zwecke des Abbaues und der Resorption dieser Cylinder handelt, ist von Anfang an von allen Autoren angenommen und von APITZ mit besonders schönen Befunden in der Plasmocytomniere belegt worden. In Amyloidnieren habe ich ganz gleichartige Bilder gesehen und darüber hinaus ausgesprochene Fremdkörpergranulome mit zentralen, manchmal teilweise abgebauten,

riesenzellhaltigen Cylindern gefunden (Abb. 10). Auch bei der Plasmocytomnephrose beschränkt sich die Fremdkörperreaktion an eiweißreichen Cylindern nicht auf die Bildung epithelialer Riesenzellen, sondern es traten auch bei ihr, wie aus einer eigenen neuen Beobachtung (S. 141/46) hervorgeht, manchmal typische Fremdkörpergranulome in der Umgebung der Cylinder auf.

Solche Fremdkörpergranulome kommen in der Amyloidniere nicht nur an eiweißreichen Cylindern vor. In einem jetzt untersuchten Fall

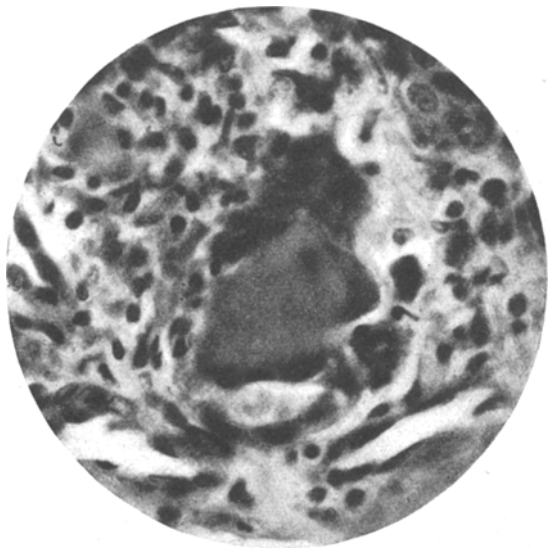


Abb. 10. S. 141/37. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Granulomartige Fremdkörperentzündung in der Umgebung eines Paraproteincylinders. Häm. VAN GIESON. Mikrophotogramm. Vergr. 600fach.

(S. 283/46) vorgeschrittenen Glomerulusamyloids mit deutlichen Zeichen der Entwicklung einer Amyloidschrumpfniere und fleckförmig verteilten intraepithelialen und interstitiellen Krystallablagerungen habe ich in der Marksubstanz an mehreren Stellen größere, umschriebene Fremdkörpergranulome gefunden, die sich von denjenigen an eiweißreichen Cylindern auf den ersten Blick unterscheiden lassen. Die zentralen Anteile dieser Fremdkörpergranulome erscheinen ausgefallen, wie ausgebrochen. An den Rändern der dadurch entstandenen kleinen Höhlen finden sich, besonders bei Sudanfärbungen, zahlreiche, zumeist spießförmige, im ganzen aber sehr unregelmäßig gestaltete Krystalle, die mit scharfen Kanten und Zacken in die zentralen, offenbar bei der technischen Verarbeitung entstandenen Höhlen hineinragen. Unmittelbar anschließend an diese Krystalle liegen, unregelmäßig verstreut, vielkernige Riesenzellen (Abb. 11). Außerdem zeigen die Ränder solcher

Herde eine mehr oder weniger dichte, aus ganz spärlichen Leukocyten, aus Lymphocyten, Makrophagen und Plasmazellen bestehende Zellinfiltration sowie eine von der Peripherie her fortschreitende Tendenz zur narbigen Abkapselung. Die Krystalle finden sich nicht nur im Inneren bzw. am Rand der Höhlenbildungen, sondern auch im Bereiche der entzündlichen Fremdkörperreaktion (Abb. 11). In bezug auf die mikrochemischen Reaktionen stimmen diese Krystallvorkommen mit

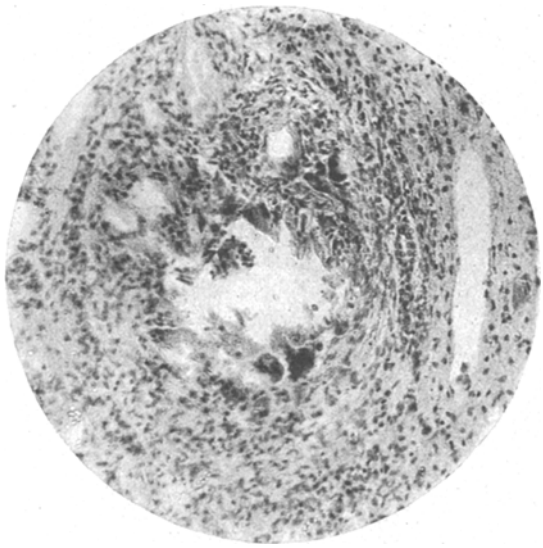


Abb. 11. S. 283/46. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Depotartige Krystallablagerung in der Marksubstanz. Fremdkörperreaktion in der Umgebung. Sudanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 130fach.

denjenigen in den Epithelien der Rindenkanälchen und in den interstitiellen Lymphgefäßendothelien überein.

Derartige Granulome um depotartige Krystallablagerungen in der Marksubstanz der Amyloidniere sind meines Erachtens nur als Fremdkörperreaktionen um krystallhaltige Sammelröhrchen zu verstehen, wobei mehrere benachbarte Sammelröhrchen in eine Herdbildung einbezogen sind. Ob die Riesenzellen in solch großen Fremdkörpergranulomen alle oder nur teilweise oder im einzelnen Herd vielleicht überhaupt nicht epithelialer Natur sind, läßt sich auf Grund des morphologischen Befundes nicht entscheiden. Da die Basalmembranen der in die Herde einbezogenen ableitenden Kanälchen zerstört sind, eine Kanälchengrenze sich also nicht mehr erkennen läßt, ist es durchaus möglich, daß an der Entstehung der Riesenzellen auch das mesenchymale Interstitium beteiligt ist. Ich muß demnach für diese Fremdkörperriesenzellen um depotartige Krystallherde in der Marksubstanz von

Amyloidnieren die Möglichkeit einer epithelialen oder mesenchymalen Genese offenlassen.

Bei diesen Krystallherden mit Fremdkörpergranulomen in der Marksubstanz von Amyloidnieren handelt es sich ebenfalls um einen meines Wissens bisher nicht beschriebenen morphologischen Befund. Sie kommen offenbar nur sehr selten zur Beobachtung, in dem dieser Untersuchung dienenden Material nur in einem Falle. Innerhalb des Lumens von unveränderten Kanälchen oder von solchen mit Fremdkörperriesenzellen an eiweißreichen Cylindern, bei denen jedoch die Kanälchenwand nicht zerstört war, habe ich bisher keine sicher intravital entstandene Krystallablagerung feststellen können. Das Auftreten von Krystallbildungen im Lumen der ableitenden Harnkanälchen ist demnach augenscheinlich in Amyloidnieren noch seltener als in Plasmocytomnieren. Es soll später versucht werden, diesen Unterschied zu erklären.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, muß hier eingeschaltet werden, daß man häufiger, sowohl in der Rinde, und zwar besonders im Lumen von Schaltstücken, als auch innerhalb von Markkanälchen, in manchen Fällen sogar gehäuft, eigentümliche nadelförmige krystallinische Ablagerungen sieht, die keine Lipoidreaktionen geben. Diese oftmals büschelförmig gelagerten Gebilde finden sich nicht nur im Lumen von Kanälchen, sondern greifen auch auf das umgebende Interstitium über. Sie halten sich nicht an irgendwelche Gewebsgrenzen. Ich habe sie auch niemals sicher intracellulär gesehen. Die ausgesprochen büschelförmige Lagerung findet sich ganz besonders deutlich im Lumen von Rinden- oder Markkanälchen. Es fällt ferner auf, daß diese Bildungen nicht nur keine Fettreaktionen geben, sondern sich auch bei Eiweißfärbungen negativ verhalten. Ich konnte sie nur in Fettfärbungen, die in Glyceringelatine eingedeckt waren, bei abgeblendetem Mikroskop und starken Vergrößerungen an der leicht gelblichen bis bräunlichen Eigenfarbe erkennen. Irgendwelche gewebliche Reaktionen fehlen in ihrer Umgebung regelmäßig. Ich bin daher der Überzeugung, daß diese Bildungen nicht intravital entstanden sind, sondern daß es sich um in den mikroskopischen Präparaten auftretende (aus Glyceringelatine ausfallende?) Kunstprodukte handelt, die mit den beschriebenen sicher intravital entstandenen Paraproteinlipoidkrystallen nicht identisch sind.

Die bisher beschriebenen Bilder intraepithelialer und intravasaler Eiweißkoazervatbildung, intraepithelialer, interstitieller und intratubulärer Paraproteinlipoidkrystallisation finden sich zumeist in solchen Fällen, in denen ein geringes bis mittelschweres Amyloid der Glomeruli mit einer unregelmäßigen körnigen, fädigen oder schaumigen Eiweißausscheidung in die BOWMANschen Kapseln, die jedoch nicht selten aus den schon dargelegten Gründen sich dem Nachweis entziehen kann, und in die Tubuli verknüpft ist. Innerhalb der letzteren kann es infolge Eindickung des Tubulusinhaltes im Verlaufe der Rückresorptionsvorgänge zur Bildung homogener Cylinder kommen. Dabei sind die Epithelien, besonders die tropfenhaltigen, *hochcylindrisch*, ihre Kuppen wölben sich deutlich in das Kanälchenlumen hinein vor. In manchen

Fällen — nach meiner Meinung solchen, in denen die Polypeptidausscheidung im Vergleich zur Ausscheidung hochmolekularer Eiweißkörper im Vordergrund steht, — tritt dabei die intraepitheliale Bildung hyaliner Tropfen in den proximalen, glomerulusnahen Hauptstückanteilen besonders hervor.

In anderen Fällen, in denen die Ausdehnung der Amyloidablagerung in den Glomeruli in der Regel hochgradig und die Neigung zur

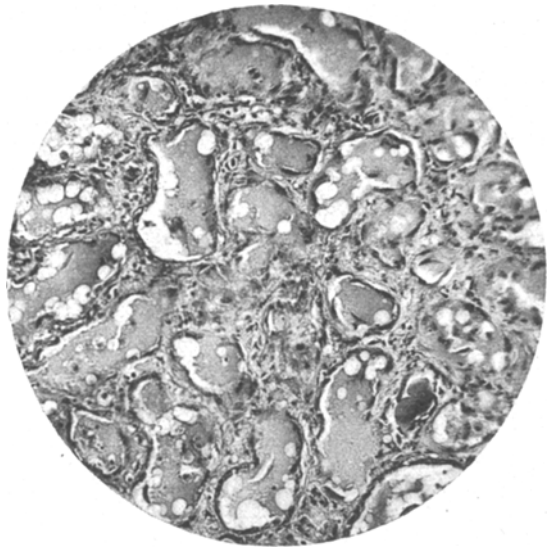


Abb. 12. S. 863/28. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Ausgedehnte homogene Eiweißmassen in allen Rindenkanälchen. Abgeflachtes kubisches bis endothelartiges Epithel. Häm. VAN GIESON. Mikrophotogramm. Vergr. 140fach.

Entwicklung einer Amyloidschrumpfniere deutlich oder eine solche schon ausgebildet ist, finden sich an Stelle der unregelmäßigen körnig-fädig-schaumigen Inhalte im Raume der BOWMANschen Kapseln ausgesprochen homogene, offenbar eiweißreiche Transsudate, die sich von den Glomeruli durch das ganze System der Kanälchen bis in die Marksubstanz hinein erstrecken (Abb. 12). Solche Befunde, die früher auch von TH. FAHR und von F. KOCH beschrieben und abgebildet worden sind, lassen sich auch dann erheben, wenn eine Nephrohydrose, d. h. eine Rückstauung infolge Verlegung der Markkanälchen, sicher nicht vorliegt. Trotzdem pflegen auch in solchen Fällen die Kanälchenlichtungen, besonders diejenigen der gewundenen Hauptstücke, auffallend weit zu sein, während die Epithelien flach, kubisch, manchmal fast endothelartig sind (Abb. 12). Zwischen den homogenen Eiweißmassen im Lumen der erweiterten Kanälchen und den flachen Epithelzellen sieht man vielfach ganz schmale

Eiweißbrücken (Abb. 13). Hin und wieder läßt sich in solchen Präparaten feststellen, daß von dem homogenen Inhalt fast genau zu jeder einzelnen Epithelzelle eine feine Eiweißbrücke hinzieht. Zwischen den homogenen zentralen Eiweißmassen, den Epithelzellen und den beide verbindenden Brücken sind rundliche oder ovale Hohlräume vorhanden. Möglicherweise sind solche Befunde so zu deuten, daß auch in derartig veränderten Kanälchen mit ganz flachen, kubischen oder

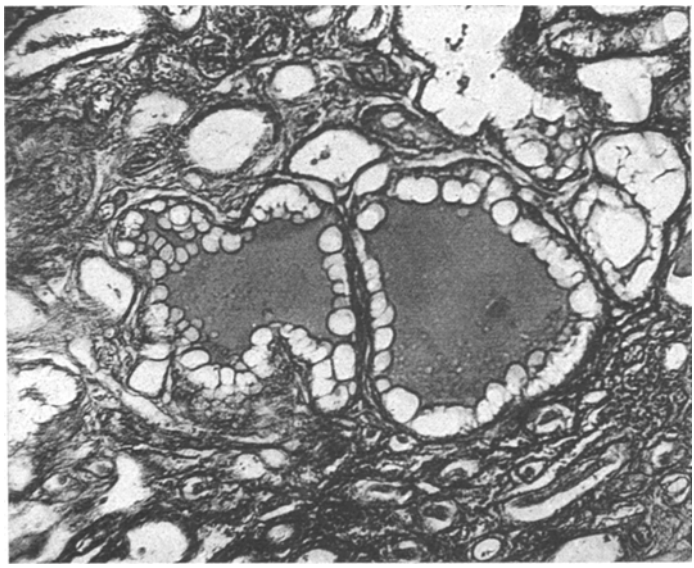


Abb. 13. S. 141/37. Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Homogene Eiweißcylinder in maximal erweiterten Rindenkanälchen. Brückenartige Verbindungen zwischen den homogenen Eiweißmassen im Lumen der Kanälchen und den abgeflachten, endothelartigen Tubulusepithelien. Azanfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 150fach.

endothelartigen Epithelien noch Rückresorptionsvorgänge stattfinden und daß demgemäß die morphologisch nachweisbaren Brücken zwischen den homogenen Kanälcheninhalten und den Epithelien als Hinweis darauf aufzufassen sind, daß auch aus den eiweißreichen, homogenen Inhalten solcher Tubuli noch rückresorbiert wird.

Auf diese Befunde und ihre Deutung weise ich deshalb hin, weil ganz analoge Bilder, wie sie hier für die Amyloidnephrose gezeigt werden, auch bei anderen chronischen Nephrosen vorkommen. Sie werden ferner bei der pseudonephrotischen chronischen intracapillären Glomerulonephritis gefunden, besonders wenn ein gewisser Grad der Schrumpfung erreicht ist. Es wird dann vielfach von „hypertrophischen Kanälchen" gesprochen (Fahr) und die Meinung vertreten, daß es sich um Kanälchen handele, die zu hyalinisierten Glomeruli gehören und

für die ausgefallene Funktion der letzteren vikariierend eingetreten seien. Eine Diskussion darüber, ob diese erweiterten Tubuli als „hypertrophische" zu bezeichnen sind, erübrigt sich. Da der Begriff der Hypertrophie an die Morphologie der Zellen gebunden ist, die Epithelien aber einen Zustand aufweisen, den man im Gegenteil eher als Atrophie bezeichnen könnte, besteht kein Zweifel, daß eine Hypertrophie nicht vorliegt. Eine solche wird höchstens durch die Erweiterung des Lumens vorgetäuscht. Es handelt sich somit um eine Dilatation bei abgeflachtem

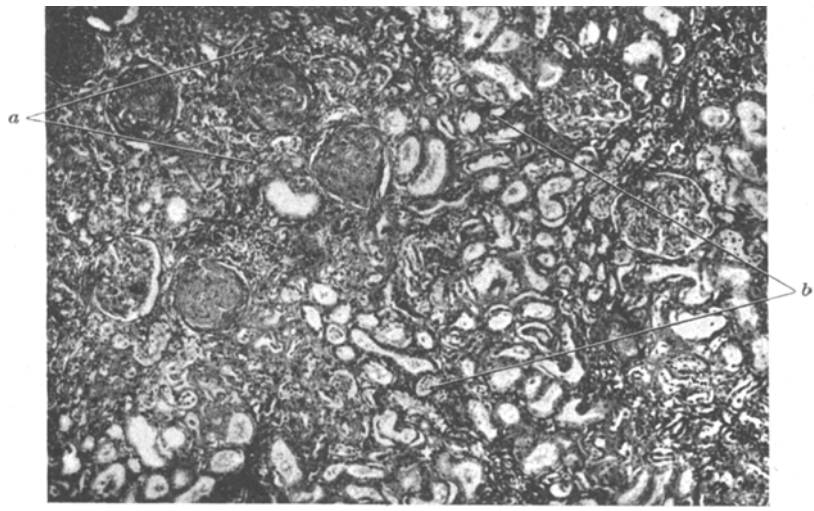


Abb. 14. S. 70/46. Amyloidschrumpfniere. Geschrumpfte Bezirke im Bereiche hyalinisierter Glomeruli (*a*), erhaltene Kanälchen im Bereiche noch nicht geschrumpfter Glomeruli (*b*). Übersichtsaufnahme. Häm. VAN GIESON. Mikrophotogramm. Vergr. 70fach.

Epithel. Sicher liegt hier ein Zustand einer funktionellen Anpassung vor. Im Zusammenhang mit diesen fälschlich als „hypertrophische" bezeichneten Tubuli findet sich ein weiterer Irrtum im Schrifttum insofern, als nach meinen Befunden, die ich hier für die schrumpfende Amyloidniere beschreibe, die aber auch für andere chronische Nephrosen und für die chronische pseudonephrotische Glomerulonephritis zutreffen, diese dilatierten Tubuli mit abgeflachten Epithelien sich dann finden, wenn der zugehörige Glomerulus noch ganz oder doch weitgehend erhalten und funktionstüchtig erscheint, dagegen nicht im Bereiche solcher Nephrone, deren Glomeruli vorgeschritten oder völlig hyalinisiert sind. Aus der von einer Amyloidschrumpfniere (S. 70/46) stammenden Abbildung 14 geht eindeutig hervor, daß in jenen Gebieten, in denen völlig hyalinisierte Glomeruli liegen, auch die betreffenden Kanälchen geschwunden sind, daß dagegen Bezirke, in denen sich die

sog. hypertrophischen Kanälchen erkennen lassen, auch relativ gut erhaltene Glomeruli aufweisen. Es ist demnach auch bei der Amyloidschrumpfniere nicht möglich, von dem vikariierenden Eintreten des Tubulus für den ausgefallenen Glomerulus *innerhalb eines Nephrons* zu sprechen. Möglich erscheint lediglich das vikariierende Eintreten ganzer noch funktionstüchtiger Nephrone für geschrumpfte. Die Hyalinisierung des Glomerulus führt in der Amyloidniere, ebenso wie bei anderen Nierenkrankheiten, zwangsläufig den Untergang des zugehörigen Kanälchens herbei.

Was die vom Standpunkt der Betrachtung der Amyloidnephrose als paraproteinämischer Nephrose beschriebenen Nierenbefunde der Koazervat- und Krystallbildung angeht, so lassen sich in diesen zur Schrumpfung neigenden Fällen mit weiten Kanälchen, flachen Epithelien und eiweißreichen, homogenen Inhalten in den Kanälchenlichtungen in der Regel folgende Feststellungen treffen: Hyaline Tropfen werden in den ausgesprochen flachen Epithelien meist nicht oder nur sehr spärlich gefunden. Jedenfalls gehört ihr Auftreten keineswegs zu den regelmäßigen Befunden. Es ist auch durchaus nicht so, daß in den schrumpfenden oder geschrumpften Amyloidnieren Paraproteinlipoidkrystalle besonders reichlich vorhanden wären. Dasselbe gilt für das Auftreten von „eiweißreichen" Cylindern mit Fremdkörperriesenzellen in den Markkanälchen.

Zwischen den wenig amyloidhaltigen und den amyloidreichen, schrumpfenden Glomeruli bei Amyloidnephrosen sowie zwischen den geschilderten verschiedenen Bildern der Kanälchenepithelien und der Tubulusinhalte gibt es naturgemäß alle Übergänge. Nach meinen Beobachtungen sind es gerade die Zwischenstufen im Grade der Amyloidablagerung, die am häufigsten und eindeutigsten diejenigen Befunde erkennen lassen, die bei der Untersuchung dieses Materials den Gedanken an das Vorliegen einer Paraproteinämie bei der allgemeinen Amyloidose aufkommen ließen.

Ehe wir uns der Frage zuwenden, welche Gesichtspunkte sich aus den vorliegenden Untersuchungen für die Amyloidgenese ergeben, muß noch ein Wort über die Zusammenhänge zwischen prärenaler Stoffwechselstörung bei der allgemeinen Amyloidose und anatomischen nephrotischen Nierenveränderungen gesagt sein. Aus den beschriebenen Befunden geht wohl eindeutig hervor, daß die bei der Amyloidnephrose am Nierenparenchym morphologisch sichtbar werdenden Veränderungen Folge einer geänderten Ausscheidungsfunktion der Niere sind. Bestimmend für das anatomische Bild ist ausschließlich das prärenale Stoffwechselgeschehen. Die von Fall zu Fall wechselnden histologischen Befunde sind Ausdruck der zwischen den einzelnen Fällen vorhandenen qualitativen und quantitativen Differenzen der

prärenalen Stoffwechselstörung und demgemäß nicht gesetzmäßig zu durchlaufende Etappen auf dem Wege von der „albuminösen Degeneration" zur „Amyloidschrumpfniere". Ich kann aus diesem Grunde eine Möglichkeit, im Sinne TH. FAHRS vier Stadien der Amyloidnephrose als „primär degenerativer" Erkrankung der Nieren aufzustellen, nicht anerkennen. Alle charakteristischen Merkmale der einzelnen Stadien FAHRS kommen vielmehr in buntem Wechsel nebeneinander vor. Die Art der Eiweißstoffwechselstörung, das Auftreten niedrig- und hochmolekularer abartiger Eiweißkörper im Plasma, das Vorhandensein einer Fett- und Lipoidstoffwechselstörung mit den daraus folgenden quantitativen und qualitativen Abweichungen im Plasma sowie schließlich Lokalisation und Ausdehnung des amorphen Amyloids und die daraus abzuleitenden Folgen bestimmen ein sehr weitgehend wechselndes anatomisches Bild. Die Entwicklung zur Amyloidschrumpfniere ist dabei von dem Grade des Glomerulusamyloids abhängig, die epithelialen Veränderungen haben dafür keine Bedeutung. Die „Nephrose" ist im wechselnden anatomischen Bild der Amyloidniere Ausdruck der Abartigkeit der Plasmazusammensetzung.

Diese Auffassung, die den Morphologen in recht weitgehender Weise dazu befähigt, allein aus dem histologischen Bilde der Niere auf die Natur der prärenalen Vorgänge zu schließen, lehnt damit auch für die Amyloidnephrose die Deutung als „primär-degenerativer" Erkrankung ab; sie kann darauf verzichten, unbekannte und deshalb „toxisch" genannte Faktoren als Ursache der anatomischen Nierenveränderungen anzusehen.

Was nun die Frage der *Bildung des amorphen Eiweißkörpers Amyloid* angeht, so ist zu prüfen, ob die mitgeteilten Befunde die bestehenden Vorstellungen von der Amyloidgenese zu beleuchten vermögen. Wenn die nephrotischen Veränderungen in den Nieren einerseits, das amorphe Amyloid andererseits nebeneinander geschaltete Folgezustände der gleichen prärenalen Stoffwechselstörung sind und wenn es möglich ist, in dem hier vorgetragenen Sinne aus den Nierenbefunden auf diese Stoffwechselstörung vor der Niere zu schließen, so müssen diese Rückschlüsse, zumindest zum Teil, auch das Problem der allgemeinen Amyloidose berühren. Überblickt man in dem Bestreben, diese Zusammenhänge aufzuklären, das sich mit dem Problem der Amyloidgenese auseinandersetzende Schrifttum, so lassen sich zwei Gruppen grundlegender Arbeiten unterscheiden: nämlich einmal diejenigen, die die chemische Struktur des Amyloids zu analysieren suchen (SCHMIEDEBERG, HANSSEN, EPPINGER, NEUBERG, MAYEDA, KRAWKOW u. a.), und zweitens jene, die von der morphologischen und experimentellen Seite her trachten, unsere Kenntnisse von der Bildung des Amyloids zu vertiefen (vor allem M. B. SCHMIDT, KUCZYNSKI, LEUPOLD, LETTERER).

Die Erforschung der chemischen Konstitution des Amyloids hat zu dem allgemein anerkannten und bestätigten Ergebnis geführt, daß dem Amyloid ein *globulin*artiger Eiweißkörper zugrunde liegt. SCHMIEDEBERG fand bei der chemischen Analyse eine Zusammensetzung, die derjenigen der Serumglobuline nahe steht. Er nimmt an, daß es infolge von Umlagerungen im Molekül, als deren Ursache er eine Fermentwirkung vermutet, zu einer „Umwandlung" von Eiweiß in Amyloideiweiß komme. Eine Entstehung von Amyloid „durch Spaltung des Eiweißmoleküls oder weitgehende Abspaltung seiner Komponenten" sei nicht denkbar. Es sei vielmehr gerade das Gegenteil, nämlich eine „verhinderte Spaltung", für die Amyloidgenese anzunehmen. NEUBERG definiert das Amyloid ebenfalls als einen „chemisch in bestimmter Richtung umgewandelten Eiweißkörper". Es besteht keine völlige Identität, sondern nur eine nahe Verwandtschaft zwischen Amyloid und Plasmaglobulinen. Darüber hinaus läßt sich in den einzelnen chemisch untersuchten Fällen keine völlige Übereinstimmung hinsichtlich der Spaltungsprodukte des Amyloids feststellen.

Auch diejenigen Autoren, die sich von der morphologischen und experimentellen Seite her mit dem Problem der Amyloidbildung befaßten, sehen das Amyloid als einen hochmolekularen Eiweißkörper an. LETTERER ist der sich mit der Auffassung der chemischen Untersucher deckenden Ansicht, daß das „Globulin als die Muttersubstanz des Amyloids" anzusehen sei. Er stützt sich dabei auch auf die Tatsache, daß die Grundkrankheiten, die am häufigsten zur Amyloidose führen, mit einer „Hyperglobulinämie" einhergehen, sowie darauf, daß alle bekannten Methoden, mit denen es im Experiment gelinge, Amyloid zu erzeugen, bei den Versuchstieren ebenfalls eine Hyperglobulinämie hervorriefen, die jedoch nach Ausbildung des Amyloids nicht mehr nachweisbar, sondern gewissermaßen als eine Vorbedingung der Amyloidentstehung anzusehen sei. Eine ähnliche Vorstellung, wie sie von SCHMIEDEBERG auf Grund chemischer Untersuchungen geäußert worden ist, hat — auf Grund der ergänzten Untersuchungen und Versuche GOLDMANNS — auch KUCZYNSKI vertreten, indem er als den wesentlichen Faktor bei der Amyloidgenese eine „Überschwemmung" des Organismus mit „abbaubedürftigem Eiweiß", einen Übertritt von „abbaubedürftigen Eiweißstoffen in den Kreislauf" ansieht. Diese Anschauung hat viele Anhänger gefunden und hat auch heute noch ihre Berechtigung. Vor KUCZYNSKI hatte schon LEUPOLD auf Grund des Nachweises von Abbaufermenten gegen Amyloid mit Hilfe des ABDERHALDENschen Dialysierverfahrens bei chronischen Eiterungen auf die Anwesenheit plasmafremder Eiweißkörper im Blute geschlossen. Es sei daran erinnert, daß sich diese Vorstellungen mit der schon 1904 von M. B. SCHMIDT geäußerten Ansicht decken, daß das Amyloid seine Entstehung einer

„Infiltration" des Gewebes mit einem im Blute flüssigen Eiweißkörper verdanke.

Von der Mehrzahl der genannten Autoren wird also das Vorhandensein eines hochmolekularen — globulinverwandten — Eiweißkörpers als Vorstufe des Amyloids, eines „Präamyloids", im Plasma angenommen. Bei der Amyloidentstehung muß dieser Eiweißkörper — entsprechend der „Infiltrationstheorie" M. B. SCHMIDTS — aus der Blutbahn ins Gewebe übertreten. M. B. SCHMIDT hat in diesem Sinne direkt von einer „Transsudation aus dem Blute" bei der Amyloidentstehung gesprochen. Er betont jedoch, daß es nicht angehe, das Amyloid „einseitig vom Blute oder vom Gewebe abzuleiten, sondern nur von beiden zusammen". Für die Bedeutung, die die vorstehenden Untersuchungen an Amyloidnieren für den Fragenkomplex der Amyloidgenese haben können, scheint dabei die Feststellung wesentlich, daß es nicht genügt, „einfach quantitative Ernährungsstörungen" bei der Amyloidentstehung anzunehmen, daß vielmehr „qualitative Veränderungen des Stoffwechsels" eine Rolle spielen müssen (M. B. SCHMIDT). Der Vorgang der Amyloidentstehung stelle keine Transformation des Organgewebes, sondern eine Infiltration dar, bei der die im Plasma flüssige Eiweißkomponente des Amyloids, das „Präamyloid", nach der Transsudation ins Gewebe auf Grund eines fermentativen Gerinnungsprozesses aus dem Sol- in den Gelzustand übergeführt werde. Bei diesem Fällungsvorgang werden andere Substanzen „mitgerissen", wodurch nicht nur die Lipoidbeimengungen, sondern der wechselnde chemische Aufbau des Amyloids überhaupt erklärt werden. Die erstarrende Substanz soll die Fähigkeit haben, in statu nascendi Chondroitinschwefelsäure zu binden (M. B. SCHMIDT).

Mit den Anschauungen der eben genannten Autoren stimmt die meinige insofern überein, als auch ich glaube, aus den oben geschilderten Nierenbefunden schließen zu müssen, daß der Entwicklung des anatomischen Bildes der Amyloidnephrose und damit auch der ihr parallel gehenden Amyloidfällung das Auftreten plasmafremder hochmolekularer Eiweißkörper im strömenden Blute vorausgeht. Diese Eiweißkörper müssen, zumindest zum Teil, Paraglobuline sein. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß sie im Sinne SCHMIEDEBERGS durch Umlagerungen innerhalb des Globulinmoleküls, d. h. durch eine Transformation normaler Serumglobuline, entstehen. Vielmehr glaube ich, daß die Ursache der „Paraproteinämie" des Amyloidkranken in einer *Fehlleistung in der Plasmaeiweißkörperbildung*, in einer *abartigen Synthese*, gesucht werden muß. Die *qualitative* Veränderung der Plasmaeiweißkörper bei der allgemeinen Amyloidose ist in Übereinstimmung mit dieser Auffassung auch durch die modernen Untersuchungen der Plasmaeiweißkörper mit Hilfe der Elektrophorese sicher nachgewiesen. WIEDEMANN und ebenso

WUHRMANN und WUNDERLY haben das erst neuerdings mit Hilfe der Apparatur und Methode von TISELIUS gezeigt.

Daß plasmafremde, hochmolekulare Eiweißkörper im strömenden Blute des Amyloidkranken vorhanden sein müssen, geht mit der gleichen Sicherheit aus dem Auftreten intraepithelialer Eiweißtropfen in den distalen Hauptstückabschnitten sowie insbesondere der beschriebenen Krystalle bei der Amyloidnephrose hervor. Für abartige Globuline habe ich das aus der Analyse der Krystalle eindeutig darlegen können. Ich glaube, daß diese *Paraglobuline als Muttersubstanz nicht nur der beschriebenen Krystalle, sondern auch des amorphen Amyloids angesprochen werden müssen, d. h. dem Präamyloid der Autoren entsprechen.* Diese Schlußfolgerung ist auch dann berechtigt, wenn — worauf ich schon 1935 hinwies und was auch für den Fall von FRESEN und das jetzt untersuchte Material gilt — die Krystallbildungen keine Amyloidreaktionen geben. APITZ hat ja erst neuerdings für die Plasmocytomnephrose gezeigt, daß der Ausfall von Farbreaktionen bei der gleichen Substanz in Abhängigkeit von der jeweiligen kolloidalen Struktur derselben wechseln kann. Es ist danach auch bei der Paraproteinose des Amyloidkranken keineswegs zu erwarten, daß krystallisierte Paraproteine die gleichen Farbreaktionen geben müssen wie als Amyloid amorph gefällte, auch dann nicht, wenn sie aus der gleichen Muttersubstanz hervorgingen. Sieht man von dem Ausfall der Farbreaktionen ab, so bestehen bemerkenswerte Übereinstimmungen zwischen dem extracellulären amorphen Amyloid einerseits, den zum größten Teil intracellulären Krystallen andererseits. Beide Bildungen bestehen mit Sicherheit aus einem hochmolekularen, globulinverwandten Eiweißkörper, aus einem Lipoidkomplex und aus einem Kohlehydratkomplex. Für das amorphe Amyloid haben die chemischen Analysen diese Zusammensetzung, insbesondere in der Hinsicht, daß sein wichtigster Bestandteil ein globulinartiger Eiweißkörper ist, eindeutig ergeben. Für die Krystalle habe ich gezeigt, daß auch bei ihrer Entstehung als wesentlichster Vorgang die krystallinische Umbildung eines globulinverwandten Eiweißkolloides anzusprechen ist. Für das amorphe Amyloid wissen wir ferner, daß ihm eine bei der Fällung mitgerissene Lipoidbeimengung eigentümlich ist. LETTERER gibt für die Amyloidsubstanz einen Cholesterinestergehalt von 2—5% an. Die Krystalle andererseits enthalten mit großer Regelmäßigkeit ebenfalls einen färberisch nachweisbaren Lipoidkomplex, der nach den histochemischen Reaktionen zwar nicht ausschließlich aber doch sicher zu einem Teil aus Cholesterinestern bestehen muß. Daneben wurden histochemisch in den Krystallen Phosphatide und Fettsäuren gefunden. Der Gehalt an Cholesterinestern war für die Deutung der globulinverwandten Struktur der krystallisierenden Proteine besonders wesentlich. Stimmen somit amorphes Amyloid und

Krystalle wahrscheinlich hinsichtlich des Haupteiweißkörpers und hinsichtlich des Vorhandenseins einer Lipoidbeimengung überein, so bleibt schließlich zu erwähnen, daß auch die Nachweisbarkeit eines Kohlehydratkomplexes sowohl für amorphes Amyloid als auch für die Krystalle in gleicher Weise zutrifft. Für das amorphe Amyloid sei in diesem Zusammenhang an das Hyaloidin, das wahrscheinlich als die Muttersubstanz der Chondroitinschwefelsäure zu betrachten ist (SCHMIEDEBERG), erinnert, d. h. an jene Substanz, an die nach den heutigen Anschauungen die Jodreaktionen des Amyloids gebunden sind. In den Krystallen wurde ein Kohlehydratanteil von FRESEN mit der Naphtholreaktion nachgewiesen.

Mit diesen Feststellungen scheint die Annahme zumindest einer sehr nahen Verwandtschaft zwischen dem amorphen Amyloid und den Krystallen durchaus vertretbar. Es liegt der Gedanke nahe, daß die Krystalle einer intracellulären Speicherform der im Plasma kolloidal gelösten Paraglobuline, in denen ich das Präamyloid der Autoren vermute, entsprechen. Man könnte sich vorstellen, daß im Rahmen der bei der Amyloidfällung im Glomerulus sich abspielenden Vorgänge im „Überschuß" transsudiertes — und infolgedessen nicht amorph gefälltes — flüssiges Präamyloid in den Glomerulusharn gelangt und nach der Rückresorption und der Aufnahme in die Tubulusepithelien und in die interstitiellen Lymphgefäßendothelien in diesen Zellen krystallinisch — oder auch in Form von Eiweißtropfen — gespeichert wird. Falls diese Annahme richtig ist, so bedeutet das einmal, daß der Eiweißkörper der Krystalle dem kolloidal gelösten Präamyloid des Plasmas entspricht, andererseits aber auch, daß eine Übereinstimmung zwischen den Krystallen und dem amorphen Amyloid bestehen muß, da das letztere ja ebenfalls einer Änderung der kolloidalen Struktur der im Plasma flüssigen Paraglobuline, des Präamyloids, beim Austritt aus der Blutbahn und bei der Fällung im Gewebe seine Entstehung verdankt. Ja, es drängt sich geradezu der Gedanke auf, daß wir in den Krystallen intracellulär gespeichertes krystallinisches Amyloid vor uns haben.

Damit würde auch eine seit langem bekannte Tatsache verständlich, nämlich die, daß nicht jede allgemeine Amyloidose klinisch und anatomisch mit einer Amyloidnephrose einherzugehen *braucht*. Denn nach dem Gesagten liegt es auf der Hand, daß die Amyloidnephrose als Folge oder Ausdruck einer Paraproteinurie nur dann auftritt, wenn die Ausscheidung der Paraproteine im Glomerulus nicht zu einer quantitativen amorphen Amyloidfällung führt, d. h. wenn sie im „Überschuß" erfolgt. Aus diesen Überlegungen heraus glaube ich darüber hinaus die jedem Morphologen bekannten häufigen und weitgehenden Unterschiede des anatomischen Bildes der Amyloidablagerung einerseits, der Nephrose andererseits verständlich machen zu können.

Diese Auffassung könnte uns ferner einige morphologische Befunde, die ich zum Teil schon erwähnt habe, auf die ich aber hier noch einmal eingehen muß, erklären. Ich habe mich bemüht, zu zeigen, daß — abgesehen von der Fällung des amorphen Amyloids in den Nieren — die Nephrose bei der allgemeinen Amyloidose recht charakteristische Befunde aufweist, die jedoch an auffällige Merkmale der Nephrose beim Plasmocytom erinnern. Die gemeinsamen Züge des morphologischen Bildes der Plasmocytomnephrose einerseits, der Amyloidnephrose andererseits kann ich kurz in folgenden Punkten zusammenfassen: Auftreten einer unter Umständen erheblichen glomerulären Eiweißausscheidung, eventuell mit Ausbildung des histologischen Bildes der Glomerulonephrose, Auftreten tropfiger Eiweißkoazervate in den Epithelien der proximalen und distalen Hauptstückabschnitte und in der Blutbahn, Auftreten von Proteinkrystallen in den Tubulusepithelien der Hauptstücke und in Kanälchenlichtungen der Marksubstanz, Auftreten von „eiweißreichen" Cylindern mit Fremdkörperriesenzellen in den Sammelröhren. Auf die demgegenüber bestehenden Unterschiede, die ihr wesentliches Gepräge durch die lipoide Verfettung der Niere bei der Amyloidnephrose infolge einer Hypercholesterinämie erhalten, gehe ich hier nicht ein. Ich muß jedoch noch einmal an die Bildung der eiweißreichen Cylinder mit Auftreten von Fremdkörperriesenzellen anknüpfen. Was die Herkunft dieser „eiweißreichen" Cylinder anbetrifft, so besteht Einigkeit unter den neueren Autoren, daß sie durch Eindickung glomerulär ausgeschiedenen Eiweißes entstehen. Diese eiweißreichen Cylinder müssen sowohl in der Plasmocytom- als auch in der Amyloidniere, zumindest zum Teil, paraproteinhaltig sein. Es liegt der Gedanke nahe, daß gerade die Paraproteine bei der Entstehung dieser Cylinderbildungen eine entscheidende Rolle spielen. Diese Annahme wird dadurch nicht entkräftet, daß eiweißreiche Cylinder mit Riesenzellen auch bei anderen Erkrankungen, z. B. bei der pseudonephrotischen diffusen Glomerulonephritis, bei der Eklampsie, bei der Hämoglobinurie und bei der malignen Nephrosklerose, wenn auch bisher nur in Einzelfällen, beschrieben wurden. Denn für einen Teil dieser Vorkommen, nämlich für die pseudonephrotische diffuse Glomerulonephritis und für die Nephrosklerose, wird neuerdings schon auf Grund elektrophoretischer Untersuchungen ebenfalls eine qualitative Veränderung der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper beschrieben (WIEDEMANN, WUHRMANN und WUNDERLY). Wenn damit auch noch nicht bewiesen ist, daß bei allen Krankheiten, bei denen in den Nieren „eiweißreiche" Cylinder mit Fremdkörperreaktionen gesehen wurden, eine „Paraproteinämie" vorhanden ist, so liegt doch diese Annahme nunmehr sehr nahe. Daraus wäre zu folgern, daß auch im Ablauf z. B.

der Eklampsie eine Fehlbildung von Plasmaeiweißkörpern vermutet werden muß.

Für die uns hier interessierenden Verhältnisse in der Amyloidniere und ebenso für die in der Plasmocytomniere kann meines Erachtens kaum daran gezweifelt werden, daß die Fremdkörperreaktion an solchen Cylindern auftritt, die aus *Para*proteinen bestehen oder doch solche enthalten, nicht dagegen an Cylindern, die aus normalen Serumeiweißkörpern bestehen. Es wird eine Aufgabe weiterer Forschung sein, diesen Dingen erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Bleiben wir bei den hier zu vergleichenden Paraproteinurien des Plasmocytomkranken und des Amyloidkranken, so erhebt sich die Frage, warum eiweißreiche Cylinder mit Riesenzellen und mit den Folgeerscheinungen der Harnrückstauung und der Entwicklung einer Nephrohydrose in der Amyloidniere seltener und weniger hochgradig in Erscheinung treten als in der Plasmocytomniere. Zur Erklärung dieses Unterschiedes erscheinen mir auf Grund der Ergebnisse der hier und der von APITZ durchgeführten Untersuchungen folgende Überlegungen berechtigt: Bei der allgemeinen Amyloidose werden die Paraproteine bei der Transsudation aus der Blutbahn zum größten Teil, in manchen Fällen vielleicht quantitativ, im Gewebe als amorphes Amyloid gefällt. Das bedeutet für die Transsudation in der Niere, daß die Paraproteine in der Regel nur in verhältnismäßig geringer Menge, nämlich soweit sie nicht in den Capillarwänden der Glomeruli amorph gefällt werden, in den Harn übertreten. Von diesen im „Überschuß" transsudierten Paraproteinen, die dann im Glomerulusharn ebenso wie im Plasma als flüssiges Kolloid enthalten sein müssen, wird intratubulär noch ein Teil rückresorbiert und intracellulär in Form von Eiweißtropfen oder von Krystallen gespeichert. Infolgedessen wird nur ein kleiner Teil der Paraproteine in die tiefen intrarenalen Harnwege gelangen und dort zur Bildung eiweißreicher Cylinder mit den zugehörigen Folgen führen können. In der Plasmocytomniere dagegen fehlt der Mechanismus der amorphen Fällung der auszuscheidenden Paraproteine im Nierengewebe. Es wird daher beim Plasmocytomkranken eher zu einem nicht rückresorbierbaren Gehalt des Glomerulus- und Tubulusharnes an Paraproteinen und damit um so häufiger und leichter zur Entstehung eiweißreicher Cylinder und ihrer Folgen kommen. Ja, ich möchte fast glauben, daß im Hinblick auf die Entstehungsbedingungen der sog. eiweißreichen Cylinder gerade die verschiedene Häufigkeit ihres Vorkommens in Fällen von Plasmocytom- und von Amyloidnephrose die schon ausgesprochene Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei diesen Gebilden um aus hochmolekularen plasmafremden Eiweißkolloiden entstandene „Paraproteincylinder" handeln müsse, fast zur Gewißheit werden läßt. Damit würden die „eiweißreichen Cylinder" der bisherigen Nomenklatur als „Paraproteincylinder" eine bisher nicht

erkannte diagnostische Bedeutung erlangen, ja es würde, wenn diese Deutung richtig ist, damit auch die Nephrohydrose im Sinne von EHRICH morphologisches Symptom einer Paraproteinämie und einer damit verknüpften Paraproteinurie.

Für den speziellen Fall der Amyloidniere erhält die Schlußfolgerung, daß es sich bei den sog. eiweißreichen Cylindern um „Paraproteincylinder" handele, auch dadurch eine Stütze, daß FRESEN in seinem Fall von Amyloidnephrose mit Krystallen Cylinder nachweisen konnte, die sich bei der Kongorotfärbung positiv verhielten, wodurch die Paraproteinnatur dieser Cylinder erwiesen ist. Auch ich habe in zwei Fällen des dieser Arbeit zugrunde liegenden Materials mit reichlichem Krystallvorkommen solche *kongorot-positive Cylinder* gesehen, an denen allerdings, wie betont werden muß, eine Fremdkörperreaktion nicht aufgetreten war. Diese kongorot-positiven Cylinder in der Marksubstanz lassen meiner Ansicht nach keine andere Deutung zu, als daß im Glomerulus nicht quantitativ als amorphes Amyloid gefällte, im „Überschuß" transsudierte und auch im Tubulus nicht vollständig rückresorbierte Paraproteine in die tiefen intrarenalen Harnwege gelangen und hier zur Cylinderbildung führen. Warum, jedenfalls im eigenen Material, diese kongorot positiven Paraproteincylinder im Gegensatz zu den sog. „eiweißreichen" — kongorot-negativen — „Paraproteincylindern" keine Fremdkörperreaktion auslösen, muß dabei vorläufig ungeklärt bleiben.

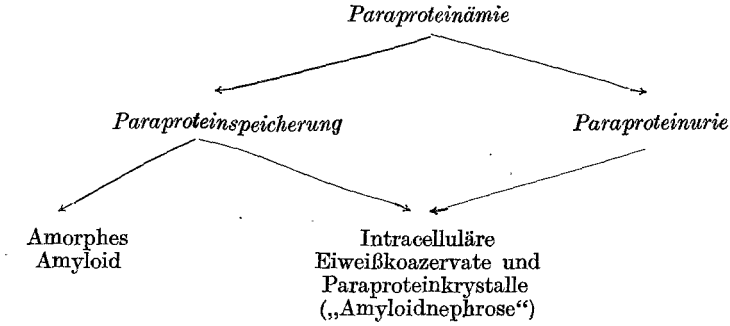
Die hier vorgetragene Anschauung gibt uns ferner eine Erklärung für die gelegentlichen Befunde *amyloider Eiweißsteine* im Nierenbecken. Ihre Entstehung wurde schon von LETTERER mit einem „Globulingehalt" des Harnes beim Amyloid in Zusammenhang gebracht. Diese Deutung entspricht der von mir begründeten Auffassung mit der Einschränkung, daß ich als notwendige Voraussetzung für die Entstehung auch von amyloiden Nierensteinen das Vorhandensein nicht von normalen Globulinen, sondern von Paraglobulinen im Harn glaube ansehen zu müssen. Ich kann aber LETTERER in einer anderen Hinsicht nicht zustimmen, nämlich in der Annahme, daß die für die Amyloidsteinbildung notwendigen „Globuline" in der Niere selbst cellulär gebildet würden. LETTERER lehnt zwar die Möglichkeit ihrer Herkunft aus dem Blutplasma nicht völlig ab, betont aber doch andererseits, daß eine Bildung der Globuline in den Nierenzellen „nicht ohne weiteres abzulehnen" sei. Ich glaube demgegenüber, daß die morphologischen Befunde in der Niere bei der Nephrose des Amyloidkranken dazu zwingen, eine glomeruläre Eliminierung der sowohl die kongorot-positiven Cylinder als auch die Amyloidsteine verursachenden Paraglobuline aus dem Blutplasma anzunehmen. Die von mir gegebene Darstellung dieser Befunde läßt ja geradezu den Weg der Paraglobuline innerhalb der

Niere von dem Augenblick an, in dem sie im Glomerulus das Blut verlassen, morphologisch verfolgen. Wenn ich oben zu erklären versucht habe, warum Paraproteincylinder mit Riesenzellen in der Amyloidniere seltener sind als in der Plasmocytomniere, so geht daraus zugleich auch die Erklärung für das seltene Vorkommen kongorot-positiver Cylinder einerseits, eiweißreicher, amyloidhaltiger Nierensteine andererseits hervor. Denn die als Muttersubstanz auch dieser Bildungen anzusehenden Paraproteine werden in der Regel entweder im Nierengewebe (und außerhalb der Niere) amorph gefällt oder, soweit sie im „Überschuß" kolloidal gelöst in den Glomerulusharn übertreten, im Tubulus rückresorbiert und können damit nur in seltenen Fällen in genügender Konzentration an die Bildungsstätten der kongorot-positiven Cylinder bzw. der sog. Amyloidsteine gelangen. Die gleichen Überlegungen dürften auch das im Vergleich zu den Verhältnissen in der Plasmocytomniere seltene Vorkommen von Proteinkrystallen im Lumen der ableitenden Kanälchen in der Amyloidniere verständlich machen.

Die auf Grund meiner Untersuchungen gewonnene Auffassung stellt damit *die Anwesenheit von Paraproteinen (Paraglobulinen) als flüssigem Präamyloid in der Blutbahn als Voraussetzung auch für die Amyloidbildung* in den Vordergrund der Betrachtung. Sie steht in Übereinstimmung mit der Anschauung jener Autoren, die das Vorhandensein hochmolekularer, globulinartiger Eiweißkörper im Blutplasma als wesentliche Vorbedingung der Amyloidgenese ansehen. Diese Auffassung deckt sich mit der Vorstellung eines „verhinderten Abbaues" hochmolekularer Eiweißkörper im Sinne von SCHMIEDEBERG ebenso wie mit der Lehre KUCZYNSKIS von einer „Überschwemmung" des Organismus mit „abbaubedürftigen" Eiweißkörpern. Indem ich aber diese Eiweißkörper als *Para*proteine (*Para*globuline) erkannt zu haben glaube, ergibt sich die Möglichkeit, zu erklären, warum es zu dieser Überschwemmung mit hochmolekularen Eiweißkolloiden, die abbaubedürftig sind, kommt. Ich glaube, daß daran die *Para*proteinnatur dieser Kolloide die Schuld trägt, insofern, als der Organismus nicht über die notwendigen fermentativen Spaltungsmöglichkeiten diesen präamyloiden Substanzen gegenüber verfügt. Mit anderen Worten, ich möchte annehmen, daß bei der allgemeinen Amyloidose ein Ferment*mangel* besteht, insofern, als die für die Spaltung der „normalen" Plasmaeiweißkörper wirksamen Fermente für den Abbau der *Para*proteine unwirksam bleiben, bzw. Fermente, die die letzteren zu spalten vermögen, fehlen. Es wird danach jene Überschwemmung des Blutes mit „abbaubedürftigen" Eiweißstoffen so lange anhalten müssen, als die Ursache der abwegigen Eiweißsynthese fortdauert. Damit wird die „Paraproteinämie" des Amyloidkranken verursacht einerseits durch eine abnorme Bildung von im normalen Plasma nicht

vorhandenen Proteinen, andererseits durch die Unfähigkeit des Organismus, diese Paraproteine fermentativ zu beseitigen. Der Körper wird dadurch gezwungen, der Paraproteinämie mit anderen Mitteln entgegenzutreten. Er tut das auf die Weise, daß er die plasmafremden Eiweißkörper in das Gewebe hinein transsudiert. Dadurch wird das Blut, wenigstens zum Teil, von den Paraproteinen (Paraglobulinen) befreit, die dann einerseits allgemein im Gewebe in der Form des amorphen Amyloids, andererseits lokal in der Niere daneben auch zu einem geringen Teil in der Form der beschriebenen Eiweißkoazervate und Krystallbildungen gespeichert werden.

Damit halte ich eine gleiche Auffassung vom Wesen der allgemeinen Amyloidose als „Paraproteinose" für möglich, wie sie von APITZ für die Paraproteinose des Plasmocytomkranken dargestellt worden ist. Der wesentliche Faktor im Krankheitsgeschehen ist auch bei der allgemeinen Amyloidose die Entwicklung einer *Paraproteinämie*. Die letztere führt einerseits zur *Paraproteinspeicherung*, andererseits — bei einer Transsudation der Paraproteine in der Niere im „Überschuß" — zur *Paraproteinurie* mit der Entwicklung einer charakteristischen „Amyloidnephrose". Die Paraproteinspeicherung findet ihren morphologischen Ausdruck einmal in der Fällung des amorphen Amyloids, zum zweiten aber auch — auf dem Wege über die Paraproteinurie — in dem Auftreten der intracellulären Koazervate und Krystalle in den Nieren. Diese Auffassung läßt sich in folgendem *Schema der Paraproteinose des Amyloidkranken* darstellen:



Zweifellos hat dieses Schema seine Mängel. Es bestehen wohl keine Bedenken, die Paraproteinämie als Folge einer Fehlbildung von Plasmaeiweißkörpern in den Mittelpunkt des krankhaften Geschehens zu stellen, da ja die beiden anderen Kardinalsymptome der Paraproteinose, nämlich die Paraproteinspeicherung und die Paraproteinurie von ihr abhängig sind. Für die Paraproteinspeicherung ergeben sich jedoch gewisse Schwierigkeiten insofern, als eine der beiden in dem Schema nebeneinander gestellten morphologischen Ausdrucksformen derselben zur

Kritik Anlaß geben könnte, nämlich diejenige der amorphen Amyloidbildung. Es liegt auf der Hand, daß die Fällung des amorphen Amyloids im Zwischengewebe keine Speicherung im Sinne derjenigen Autoren darstellt, die den Begriff der Speicherung auf die Vorgänge der Stoffaufnahme und -ablagerung *in Zellen* beschränkt wissen wollen. Das sei ausdrücklich betont, wenn ich die Ablagerung des amorphen Amyloids der Paraproteinspeicherung zuordne. Ich fühle mich dazu um so mehr berechtigt, als auch RÖSSLE die „Amyloidosis" (und „Paramyloidosis") in die Gruppe der Speicherungskrankheiten einordnet, insofern, als „jede allgemeine oder örtliche Stoffansammlung in die Gruppe dieser Krankheiten" einzubeziehen sei. RÖSSLE betont dabei ausdrücklich, daß der Vorgang der Speicherung bei den Speicherungskrankheiten nicht auf Zellen oder gar „Zellen besonderer Art" beschränkt sei. Für die intracellulären Eiweißkoazervate und Paraproteinkrystalle können Zweifel daran, daß sie Ausdruck einer Speicherung sind, nicht bestehen. Sie mußten daher zwangsläufig der Paraproteinspeicherung zugeordnet werden. Da sie aber zugleich die wesentlichsten morphologischen Merkmale der Amyloidnephrose sind und ihre Entstehung von der Paraproteinurie abhängig ist, mußten sie gleichzeitig der Paraproteinurie untergeordnet werden. Diese Doppelstellung ist in dem Schema dadurch kenntlich gemacht, daß die Koazervat- und Krystallbildung sowohl mit der Paraproteinspeicherung als auch mit der Paraproteinurie durch Pfeile verbunden wurde.

Der in dem Schema als „Paraproteinämie" bezeichnete Faktor der Paraproteinose des Amyloidkranken wird damit zu dem den Ablauf der Gesamtkrankheit bestimmenden Moment. Ich sehe in dem Auftreten dieser Paraproteinämie das zentrale Geschehen, von dem die Entwicklung sowohl der allgemeinen Amyloidose als auch der Amyloidnephrose abhängt. Zwischen Paraproteinämie des Amyloidkranken und allgemeiner Amyloidose bestehen die gleichen Beziehungen wie zwischen Paraproteinämie des Plasmacytomkranken und Paramyloidbildung. Auch die Nephrose ist in beiden Fällen als „paraproteinämische" Folge der Paraproteinämie. Ich sehe also mit M. B. SCHMIDT, LEUPOLD u. a. das Vorhandensein eines flüssigen Präamyloids *im Plasma* als notwendige Voraussetzung für die Amyloidentstehung an. In dieser Hinsicht unterscheidet sich meine Anschauung von der Amyloidgenese von derjenigen LETTERERS, der die Ansicht vertritt, daß das „Präamyloid" nicht im Blute kreise, „sondern sich zuerst gelöst und dann ausgefällt als Amyloid nur jenseits der Gefäßwand" bilde. Allerdings scheint mir die Anschauung LETTERERS aus seiner eigenen Darstellung nicht ganz klar hervorzugehen, wenn er auf der einen Seite zwar sagt: „Die vermehrte Abgabe von Globulinen ins Blut (Hyperglobulinose) schafft die Grundlage für die Amyloidose", auf der anderen Seite aber angibt,

daß bei der Amyloidose die Globuline nicht ins Blut überträten, sondern jenseits der Gefäßwand gefällt würden. LETTERER geht dabei von der Tatsache aus, daß die bei der experimentellen Erzeugung von Amyloid bei den Versuchstieren auftretende „Hyperglobulinämie" mit der Ausbildung der amorphen Amyloidfällung wieder verschwinde. Er nimmt an, daß die Globuline unter musterhaften Bedingungen, d. h. beim Gesunden, entweder direkt an den Bildungsstätten durch die Capillarwände hindurch oder auf dem Wege über die Lymphbahnen ins Plasma überträten. Das gleiche sei mit den vermehrt gebildeten Globulinen im Vorstadium der Amyloidkrankheit der Fall. Demgegenüber bleibe vom Augenblick der Ausbildung der Amyloidablagerung an dieser Übertritt in die Blutbahn aus. Die Globuline würden vielmehr gleich am Orte ihrer Entstehung, eben als amorphes Amyloid, im Gewebe gefällt und könnten damit auch nicht mehr zur Ausbildung einer „Hyperglobulinämie" führen. Die vermehrte „Globulinbildung" sieht LETTERER als eine „omnicelluläre" an und stützt sich dabei auf die damals herrschenden Vorstellungen von der Globulinbildung.

Es erscheint in diesem Zusammenhang nicht notwendig, die problematische Frage der Bildung der Serumeiweißkörper noch einmal im einzelnen darzulegen. Das ist im Zusammenhang mit der Paraproteinose des Plasmocytomkranken zuletzt durch APITZ und auch durch BRASS ausführlich geschehen. Auf diese Arbeiten sei deshalb verwiesen. Das Problem der Entstehung der Paraproteinose des Amyloidkranken soll hier um so weniger erörtert werden, als ich mich auf Grund des eigenen Materials mit diesem Fragenkomplex nicht habe beschäftigen können. Das muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. An dieser Stelle sei nur darauf hingewiesen, daß wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse über die Bildung der Serumeiweißkörper daran denken müssen, daß auch beim Zustandekommen der „Amyloidparaproteinose" abwegige Leistungen des plasmacellulären Systems — als der Bildungsstätte der Serumeiweißkörper — auf der Grundlage chronischer Krankheiten eine entscheidende Rolle spielen könnten. Eine solche Möglichkeit ist um so mehr zu erwägen, als es nach HEILMEYER „wahrscheinlich" ist, „daß das Amyloid einer pathologischen Eiweißstoffwechselfunktion der retikulären Plasmazellen seinen Ursprung verdankt", denn es ließe sich „bei allen Prozessen, die zu Amyloid führen, eine Veränderung der Retikulumzellen und besonders der plasmacellulären Formen im Knochenmark nachweisen". Diese Angabe HEILMEYERS findet sich freilich in dem Abschnitt über die Plasmocytomkrankheit und es ist nicht ganz klar ersichtlich, ob nicht mit „Amyloid", das ja beim Plasmocytom nicht vorkommt, vielleicht die der Plasmocytomkrankheit eigentümliche „Paramyloid"bildung gemeint ist. Dagegen spricht freilich, daß HEILMEYER die erwähnten Veränderungen der Plasmazellen

ausdrücklich für „alle Prozesse, die zu Amyloid führen", erwähnt. Wir müssen somit zugeben, daß wir hinsichtlich der Genese der „Amyloidparaproteinose" noch keine ausreichenden Untersuchungen besitzen, die wir etwa unseren heutigen Kenntnissen über die Genese der „Plasmocytomparaproteinose" aus neoplastisch wuchernden Plasmazellen an die Seite stellen könnten. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen und unserer heutigen Kenntnisse über die Globulinbildung kann ich aber jedenfalls die Anschauung LETTERERS, daß die normalerweise „omnicellulär" gebildeten Globuline „im Falle der Amyloidose" „im Bindegewebe nach dem Austritt aus den Zellen niedergeschlagen" würden, nicht als richtig anerkennen. Wir müssen vielmehr gerade aus den Nierenbefunden bei der allgemeinen Amyloidose schließen, daß die fehlgebildeten Globuline, d. h. die Paraglobuline, in die Blutbahn übertreten. Damit bin ich der Überzeugung, *daß die von früheren Autoren als Vorbedingung der Amyloidgenese anerkannte Überschwemmung des Organismus mit abbaubedürftigen Eiweißstoffen heute als eine Paraproteinose, bei der mit Sicherheit eine Paraglobulinämie eine hervorragende Rolle spielen muß, genauer definiert werden kann.*

Mit dieser Erkenntnis ist zumindest *eine* der Entstehungsbedingungen des Amyloids klarer umrissen. Indem ich dabei die Paraglobulinämie als den Hauptfaktor der Paraproteinose und als Voraussetzung der Amyloidgenese ansehe, sage ich zugleich, daß die extravasale amorphe Amyloidfällung auf einem Austritt des Präamyloids aus der Blutbahn in das Gewebe beruhen muß. Damit bekenne ich mich in der vorgetragenen Form zu der „Infiltrationstheorie" der Amyloidentstehung im Sinne von M. B. SCHMIDT.

Wenn diese Anschauung richtig ist, so ist damit natürlich nicht die Frage geklärt, welche Faktoren die im Plasma kolloidal gelösten Paraglobuline nach der Transsudation in das Gewebe als amorphes Amyloid zur Fällung bringen. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen kann zu ihrer Beantwortung nichts beigetragen werden. Ich muß es offen lassen, ob die Überführung der Paraglobuline aus dem Sol- in den Gelzustand vielleicht durch eine Fermentwirkung im Sinne von M. B. SCHMIDT und von SCHMIEDEBERG ausgelöst wird, ob sie möglicherweise, wie LEUPOLD annimmt, darauf beruht, daß infolge einer „Ausscheidungsinfussizienz" für Chrondroitinschwefelsäure eine Anreicherung des Gewebes mit dieser Säure stattfindet, die ihrerseits die Gerinnung bedingt, oder ob eine andere Ursache dabei eine Rolle spielt.

In diesem Zusammenhang ist zu prüfen, ob die Erkenntnis der Bedeutung einer Paraproteinämie (Paraglobulinämie) für die allgemeine Amyloidose mit der von LOESCHCKE vertretenen, von LOESCHCKE und LEHMANN-FACIUS begründeten Theorie der Amyloidentstehung als Präcipitatbildung im Ablaufe einer Antigen-Antikörper-Reaktion

vereinbar ist. LOESCHCKE hat bekanntlich in seinen interessanten Untersuchungen über die Genese des Hyalins und des Amyloids die Vorstellung zu begründen versucht, daß beide hyalinen Substanzen Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion seien, wobei er für den Fall der Amyloidbildung aus Leukocyten stammende Eiweißstoffe als Antigen annahm. Er legte dar, daß die Präcipitation zum Amyloid sich nicht am Orte der Antigenbildung, d. h. nicht an den Produktionsstätten des antigenen Leukocyteneiweißes, abspiele, sondern daß es infolge einer reichlichen Antigenausschüttung aus diesen Herden zu einer Antigenüberschwemmung des Organismus komme, die dann am Orte der Antikörperbildung zur Fällung des amorphen Amyloids führe. Als Ort der Antikörperbildung sah er das retikuloendotheliale System an. Die Antikörperbildung sollte sich in der Globulinfraktion abspielen, womit auch LOESCHCKE die Globulinverwandtschaft des Amyloids im Sinne der angeführten Autoren betonte.

Diese sehr bestechende, durch Reagensglasversuche bis zu einem gewissen Grade gestützte Theorie LOESCHCKES, die insbesondere die gegensätzliche Natur der lokalen Hyalinbildung einerseits, der allgemeinen Ausbreitung der Amyloidablagerung andererseits verständlich machen konnte, hat viele Anhänger gefunden. Es darf aber dabei nicht übersehen werden, daß sie die Amyloidentstehung doch nicht für alle Fälle befriedigend zu erklären vermag. Eine besondere Schwierigkeit liegt darin, daß es in der reichlichen kasuistischen Literatur über die allgemeine Amyloidose jedem Pathologen aus der eigenen Erfahrung bekannte Beobachtungen gibt, in denen die nach der LOESCHCKEschen Theorie notwendig zu fordernde chronische Eiterung als Produktionsort der die Antikörperbildung anregenden Leukocytenantigene nicht nachweisbar ist. M. B. SCHMIDT hat schon 1904 ausdrücklich auf das Vorkommen von Amyloidfällen „ohne jede Eiterung" hingewiesen. Es muß schon aus diesem Grunde sehr fraglich sein, ob wirklich Leukocyteneiweiß als Antigen bei der Amyloidentstehung eine Rolle spielt. Daß in der Tat bei einer großen Anzahl von Beobachtungen allgemeiner Amyloidose ein Eiweißzerfallsprozeß mit vielfach starker Beteiligung von Leukocyten vorhanden ist, ändert an dieser Tatsache nichts. Ich habe eingangs schon auf die Bedeutung dieses Eiweißzerfallsprozesses für die morphologischen Nierenveränderungen hingewiesen und die hyalinen Tropfen in den glomerulusnahen Tubulusepithelien als Polypeptidkoazervate auf den Eiweiß- und Leukocytenzerfall bezogen. Eine darüber hinausgehende Bedeutung von Eiweißzerfallsstoffen für die Amyloidgenese und das Zustandekommen der morphologischen nephrotischen Veränderungen glaube ich aber ablehnen zu müssen. In dieser Hinsicht befinde ich mich in völliger Übereinstimmung mit LETTERER, der zwar einen Zerfall von körpereigenem Eiweiß bei der allgemeinen

Amyloidose als in vielen Fällen vorhanden anerkennt aber „die Annahme direkter Zusammenhänge zwischen den Körpersubstanz konsumierenden Prozessen und Amyloidose als nicht bewiesen" ablehnt. Auch die Kenntnisse von den Möglichkeiten experimenteller Amyloiderzeugung sprechen gegen die Annahme einer Antigenbildung aus Leukocyteneiweiß. Es sei in diesem Zusammenhang besonders an die Experimente von KUCZYNSKI und von DOMAGK erinnert und nicht zuletzt an diejenigen von LETTERER, der beim Versuchstier ohne Eiweißzufuhr, z. B. mit kolloidalem Schwefel oder mit Selen, Amyloid erzeugen konnte Darüber hinaus zeigt die experimentelle Amyloidforschung, daß es auch bei der Amyloiderzeugung durch Eiweißzufuhr *keinen spezifischen*, zur Amyloidbildung führenden Eiweißkörper gibt. LETTERER hat mit Recht gerade auf Grund der Vielgestaltigkeit der Substanzen, mit denen beim Versuchstier Amyloid erzeugt werden kann, die Aufmerksamkeit von der verwendeten Substanz ab- und auf die Bedeutung der „Hyperglobulinämie" hingelenkt. Er sieht konsequenterweise in dieser regelmäßig nachweisbaren „Hyperglobulinämie" den wesentlichen Faktor bei der Amyloidentstehung. Ich schließe mich dieser Auffassung LETTERERS an, indem ich noch einmal unterstreiche, daß es sich bei dieser „Hyperglobulinämie" nicht um eine rein quantitative Vermehrung normaler Globuline handeln kann, sondern daß dabei Paraglobuline im Plasma auftreten müssen.

Wenn wir somit auf Grund der Ergebnisse der experimentellen und der menschlichen Amyloidforschung Zweifel daran haben müssen, daß die Vorstellung einer Präcipitation von Antikörpern globulinartiger Natur mit Leukocyteneiweiß als Antigen im Sinne von LOESCHCKE richtig sein kann, so ist damit doch die Möglichkeit, daß bei der Amyloidfällung eine Antigen-Antikörper-Reaktion vorliegen könnte, nicht ausgeschlossen. Da es wohl keinen Punkt in der gesamten Amyloidforschung gibt, in dem die Meinungen so sehr übereinstimmen, wie in jenem von der Bedeutung von „Globulinen" für die Amyloidgenese, und da, wie ich zeigen konnte, eine durch *Fehlbildung von Globulinen*, die Synthese von Paraglobulinen, verursachte Paraglobulinämie bei der allgemeinen Amyloidose als sicher vorhanden angesehen werden muß, liegt der Gedanke nahe, daß die Amyloidfällung auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhen könnte, bei der die Paraglobuline als Antigen in Rechnung zu setzen wären. Eine solche Auffassung wäre geeignet, die Brücke zum Verständnis jener Amyloidfälle zu bilden, in denen eine der gewöhnlich als Ursache der allgemeinen Amyloidose angesehenen Erkrankungen im Sinne einer chronischen Eiterung oder eines Gewebszerfalles nicht nachweisbar ist. *Ursache der Amyloidbildung könnten damit alle jene Krankheitsgeschehen sein, in deren Verlauf es zu einer abartigen Plasmaeiweißkörperbildung mit Synthese von Paraglobulinen*

kommt. Diese Erkrankungen sind, wie wir aus der menschlichen Krankheitslehre wissen, mannigfaltig. Das gilt zumindest, soweit es sich um die Entwicklung einer „Hyper"globulinämie handelt, deren Abartung zur Paraglobulinämie entscheidend wird. Damit stimmt die Vielgestaltigkeit der Ursachen der Amyloidentstehung beim Menschen mit der Vielfalt der Möglichkeiten, im Tierexperiment Amyloid zu erzeugen, überein. Mit chronischer Eiterung oder chronischem Gewebszerfall einhergehende Krankheiten sind solche Möglichkeiten aber nicht Notwendigkeiten. Sie sind ein so häufiges Vorkommnis bei der allgemeinen Amyloidose nur deshalb, weil es sich dabei um Erkrankungen handelt, die gleichzeitig zu einer Hyperglobulinämie führen (LETTERER). Diese Auffassung würde auch die Tatsache erklären, daß die gleiche Ursache unter uns gleich *erscheinenden* Bedingungen nicht regelmäßig den gleichen Effekt, nämlich die Bildung von solchen Paraglobulinen auslösen muß, die als Präamyloid die notwendige Voraussetzung für die Amyloidgenese darstellen. Es ist vielmehr durchaus wahrscheinlich, daß es untereinander sehr verschiedene Paraglobuline gibt, die nicht alle zur Amyloidbildung führen. Die neuen Ergebnisse elektrophoretischer Untersuchungen der Plasmaeiweißkörper lassen diese Annahme durchaus begründet erscheinen. Das würde, anders ausgedrückt, bedeuten, daß innerhalb der vorkommenden Paraglobuline eine Spezifität im Sinne eines Paraglobulins „Präamyloid" angenommen werden müßte.

Mit diesen Ausführungen soll gesagt werden, daß ich die LOESCHCKEsche Auffassung der Amyloidfällung als Antigen-Antikörper-Reaktion nicht als endgültig widerlegt ansehe. Sie könnte vielleicht unser Verständnis hinsichtlich der Amyloidgenese immer noch am ehesten und leichtesten befriedigen. Ich sehe aber andererseits keinen Weg, die theoretisch erwogene Möglichkeit, daß das Amyloid das Ergebnis einer Präcipitation darstellen könnte, bei der Paraglobuline als Antigen wirksam seien, aus den morphologischen Befunden zu stützen. Ich befinde mich damit in Übereinstimmung mit APITZ, der ebenfalls die Frage, ob die Amyloidbildung Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion sei, offen läßt, während er sie für die Paramyloidbildung mit Sicherheit verneint. Damit gebe ich zu, daß das Problem der amorphen Amyloidfällung einer weiteren Bearbeitung bedarf, und zwar in der Richtung, ob es sich dabei um eine fermentative Fällung (M. B. SCHMIDT) des transsudierten Paraglobulins „Präamyloid" handelt, ob eine Überladung des Gewebes mit Chondroitinschwefelsäure (LEUPOLD) dafür in Rechnung zu setzen ist, ob die Gelbildung des amorphen Amyloids auf Grund einer Antigen-Antikörper-Reaktion (LOESCHCKE), jedoch gegen Paraglobuline als Antigen, erfolgt oder ob endlich ein anderer, bisher nicht in Erwägung gezogener Mechanismus dabei eine Rolle spielt. Wenn ich oben von einem Ferment*mangel* bei der Amyloidose in dem Sinne gesprochen

habe, daß ein entscheidender Faktor der Amyloidbildung darin zu suchen sei, daß dem Organismus die für den Abbau der *Para*proteine erforderlichen spezifischen Fermente fehlen, so schließt das natürlich nicht aus, daß bei der Gelbildung ein Ferment wirksam sein könnte; denn bei den beiden Fermenten, von denen das eine — fehlende — eine Eiweißspaltung, das andere eine extravasale Eiweißfällung bewirken müßte, würde es sich ja sicher um zwei verschiedene Fermente handeln müssen.

Als ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung sehe ich die Erkenntnis an, *daß bei der allgemeinen Amyloidose eine Fehlleistung in der Synthese der Plasmaeiweißkörper, d. h. eine Paraproteinose im Sinne von* APITZ, *vorliegt, als deren wichtigsten Faktor ich eine Paraglobulinämie erkannt zu haben glaube.* Damit ist die Amyloidforschung zu einem Problem der Erforschung der Paraproteinosen geworden. APITZ hat eine derartige Vermutung am Schlusse seiner Darstellung der Plasmocytomparaproteinose schon ausgesprochen, ohne sie beweisen zu können. Er stützt sich dabei auch auf die Tatsache, daß bei der allgemeinen Amyloidose, ebenso wie bei der Plasmocytomparaproteinose, eine „Hyperglobulinämie" mit einer „sehr charakteristischen Nephrose" vorhanden sei. „Die Amyloidose würde so zu einer Stoffwechselkrankheit, verursacht durch die Bildung pathologisch beschaffener Eiweißkörper". Wie ich in der vorliegenden Arbeit gezeigt habe, deckt sich diese Auffassung von APITZ nicht nur weitgehend mit der meinigen, sondern ich konnte auch für diese Vermutung diejenigen Beweise erbringen, die aus morphologischen Befunden in den Nieren überhaupt zu erwarten waren. Als solche Beweise kann ich hier noch einmal zusammenfassen: Art und Lokalisation von Eiweißkoazervaten in den Tubulusepithelien, Auftreten solcher Koazervate in den Blutgefäßen, relativ häufige Bildung von intraepithelial oder interstitiell in den Lymphgefäßendothelien gespeicherten Paraproteinlipoidkrystallen, Vorkommen solcher Paraproteinlipoidkrystalle im Lumen der distalen Harnkanälchen, Auftreten von keine Kongorotreaktion gebenden, früher als „eiweißreiche Cylinder" bezeichneten „Paraproteincylindern" mit Fremdkörperreaktion und nachfolgender Nephrohydrose sowie — selten — Nachweisbarkeit von kongorotpositiven Paraproteincylindern.

Mit diesen Beweisen ist aber — in Übereinstimmung mit den Ergebnissen neuester elektrophoretischer Untersuchungen des Plasmaeiweißspektrums — die alte Vorstellung von einer rein quantitativen Globulinvermehrung beim Amyloid aus morphologischen Befunden endgültig widerlegt. Es wird in Zukunft Aufgabe der Amyloidforschung sein, den Paraproteinen des Plasmas, insbesondere den Paraglobulinen, erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Da nach der Analyse der Nierenveränderungen bei der allgemeinen Amyloidose gefolgert werden muß, daß derartige Paraproteine auch im Harn ausgeschieden werden, erscheint es notwendig, eine Überprüfung unserer Kenntnisse von den

Harneiweißkörpern bei der Amyloidnephrose vorzunehmen, bei denen es sich nach meiner Auffassung ebenfalls nicht *nur* um „normale" Serumeiweißkörper handeln kann.

Wenn ich auch glaube, daß die vorliegende Darstellung in einigen Punkten, besonders hinsichtlich der Deutung der morphologischen Veränderungen bei der Nephrose des Amyloidkranken, dazu hat beitragen können, unsere Kenntnisse zu vertiefen, so bin ich mir doch klar darüber, daß die geschilderte Auffassung, nicht nur vom Wesen der Amyloidnephrose, sondern vor allem auch von der Amyloidgenese, einer weiteren Bearbeitung bedarf. Es mögen deswegen zum Schlusse noch einige Bemerkungen darüber angefügt sein, in welchen Richtungen eine Ergänzung der morphologischen Befunde und eine Sicherung der gegebenen Deutungen notwendig erscheint oder möglich sein wird. Es handelt sich dabei für die Vorgänge bei der allgemeinen Amyloidose kaum mehr um Befunde, die aus den Nieren abzuleiten wären. Doch dürfte es z. B. notwendig sein, zu prüfen, ob die Deutung der „eiweißreichen" Cylinder als „Paraproteincylinder", die für die Plasmocytom- und die Amyloidnephrose sicher berechtigt ist, auch für diejenigen Erkrankungen (Eklampsie, Hämoglobinniere, chronische diffuse pseudonephrotische Glomerulonephritis, maligne Nephrosklerose) zutrifft, bei denen solche Cylinder sonst gelegentlich gesehen wurden. Das erscheint um so wichtiger, als eine qualitative Abartigkeit des Plasmaeiweißspektrums für einen Teil dieser Krankheiten bereits erwiesen ist. In diesem Zusammenhang verdient erwähnt zu werden, daß aus dem hiesigen Institut von FRESEN auch ein Fall chronischer diffuser pseudonephrotischer Glomerulonephritis mit ausgedehntem Krystallvorkommen in den Nieren, bei dem es sich ebenfalls um Proteinlipoidkrystalle handelte, mitgeteilt wurde. Ich glaube daher, daß denjenigen morphologischen Veränderungen, die wir nunmehr aus der Morphologie der paraproteinämischen Nephrosen des Plasmocytom- und des Amyloidkranken als Ausdruck einer Paraproteinausscheidung infolge einer Paraproteinämie kennen, erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Ich bin überzeugt, daß wir dabei zu neuen Erkenntnissen kommen werden, wenn wir uns von der Vorstellung der toxischen Genese und der primär degenerativen Natur der nephrotischen Veränderungen völlig frei machen und in dem von mir seit langer Zeit vertretenen Sinne das Stoffwechselgeschehen *vor* der Niere bei allen Nephrosen und bei der Pseudonephrose in den Vordergrund der Betrachtung stellen, da von ihm die morphologischen Nierenveränderungen bestimmt werden. In dieser Hinsicht scheint mir die Analyse der Amyloidniere in der hier durchgeführten Form einen neuen wichtigen Beitrag zu liefern.

Wichtig wäre aber vor allem eine Klärung der Frage des *Zustandekommens der Paraproteinämie* des Amyloidkranken. Voraussetzung für alle zukünftigen Untersuchungen in dieser Richtung ist eine scharfe

Abgrenzung der allgemeinen Amyloidose von der Paramyloidose. Im älteren Schrifttum ist diese Trennung nicht mit der notwendigen Konsequenz durchgeführt, so daß die meisten Arbeiten heute kaum mehr verwertet werden können. Es wird daher erforderlich sein, das notwendige Material neu zu sammeln. Im Rahmen dieser Untersuchungen wäre die Aufmerksamkeit besonders darauf zu richten, ob im Sinne HEILMEYERS bei „allen Amyloidfällen" eine pathologische Eiweißstoffwechselfunktion der retikulären Plasmazellen vorliegt. Die diesbezüglichen Nachforschungen wären naturgemäß nicht nur an der Leiche, sondern vor allem auch am Knochenmarkspunktat in bezug auf Zahl, Ausbreitung und Formen der Plasmazellen durchzuführen. An der Leiche hätten sie alle Plasmazellvorkommen physiologischer und pathologischer Art, insbesondere diejenigen im Knochenmark, in der Schleimhaut des Magen-Darmkanals, in den Lymphknoten, der Milz sowie in den chronischen Entzündungsherden des Amyloidkranken, zu berücksichtigen.

Das Vorkommen von Paraproteinkrystallen in den Nieren bei der allgemeinen Amyloidose sollte Veranlassung dazu geben, zu prüfen, ob sich auch in anderen Organen oder Geweben gleichartige Krystalle nachweisen lassen, zumal extrarenale Krystallablagerungen auch bei der Plasmocytomkrankheit beobachtet werden. Bis heute sind solche Vorkommnisse nicht beschrieben. Alle in der älteren Literatur vorhandenen Mitteilungen, die daran denken lassen könnten (GLAUS, v. WERDT, TSCHISTOWITSCH und AKIMOW-PERETZ, DÜRING u. a.), halten der Kritik nicht stand; entweder handelt es sich nicht um eine intracelluläre Krystallspeicherung oder — und manchmal gleichzeitig — es handelt sich nicht um Fälle allgemeiner Amyloidose. Die Tatsache, daß trotz der weitgehenden morphologischen Bearbeitung der allgemeinen Amyloidose Befunde extrarenaler Krystallbildungen bisher nicht mitgeteilt wurden, macht es aber nicht unnötig, nach ihnen zu forschen. Es ist ja auch das Krystallvorkommen in den Nieren bei der Amyloidose bisher nur in zwei Einzelfällen von mir und von FRESEN gezeigt gewesen, und erst diese Untersuchungen haben diese Befunde, sowohl hinsichtlich der relativen Häufigkeit als auch hinsichtlich der Deutung, als wesentlich, ja entscheidend für die Auffassung des Amyloidproblems dartun können. Ebenso wie auf die Möglichkeit des Vorkommens extrarenaler Krystallablagerungen wäre die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit des Auftretens extrarenaler Eiweißkoazervate („hyaliner Tropfen") nicht nur innerhalb der Blutbahn außerhalb der Nieren, in denen ich sie beschrieben habe, sondern auch in den Zellen des retikuloendothelialen Systems zu lenken. Es ist durchaus denkbar, daß das letztere sich an der Eliminierung der Paraproteine aus dem Plasma unter Bildung von Koazervaten und Krystallen beteiligen könnte. Freilich wird nach der von mir gegebenen Darstellung

der Zusammenhänge zwischen Paraproteinämie einerseits, Amyloidbildung und Zustandekommen des morphologischen Bildes der Amyloidnephrose andererseits das extrarenale intracelluläre Vorkommen sowohl von Eiweißkrystallen als auch von Eiweißtropfen außerordentlich selten, wenn überhaupt, zu erwarten sein. Zur Begründung dieser Annahme sei noch einmal ein Vergleich mit der Plasmocytomparaproteinose erlaubt. Bei der letzteren sind extrarenale Krystallvorkommen seit langem bekannt und zuletzt von APITZ eingehend untersucht worden. BRASS fand Krystalle neuerdings, manchmal zusammen mit Koazervaten, in den KUPFFERschen Sternzellen, in den Retikulumzellen der Lymphknoten, im Knochenmark, im lockeren Bindegewebe, im Fettgewebe und in der Rachenschleimhaut. Derartige Vorkommen sind schon bei der Plasmocytomparaproteinose selten; auch bei ihr steht die Lokalisation der Krystalle in den Nieren neben derjenigen innerhalb der Plasmocytomknoten ganz im Vordergrunde. Bei der allgemeinen Amyloidose dürfte aber eine extrarenale intracelluläre Paraproteinspeicherung in Form von Krystallen oder von Koazervaten noch seltener zu erwarten sein, da ja die wesentliche extravasale Umwandlungsform der Paraproteine bei der allgemeinen Amyloidose das amorphe Amyloid ist, das nach der hier vorgetragenen Anschauung aus der gleichen Muttersubstanz hervorgeht wie ein Teil der Koazervate und die Krystallbildungen auch. Dazu kommt, daß gerade die Organe und Gewebe, in denen wir die tropfenförmige oder krystallinische Speicherung der Amyloidparaproteine erwarten müßten, zugleich diejenigen sind, die bei der Lokalisation des amorphen Amyloids in der Regel besonders bevorzugt sind. Das sind aber andererseits die gleichen Organe, die bei der Paraproteinose des Plasmocytomkranken von der Paramyloidfällung frei bleiben. Es ist somit durchaus denkbar, daß bei der allgemeinen Amyloidose die intracellulären Koazervat- und Krystallbildungen außerhalb der Niere noch viel seltener als bei der Plasmocytomkrankheit oder auch überhaupt nicht zur Beobachtung kommen. Es wäre für eine derartige Koazervat- und Krystallspeicherung eine Transsudation der Paraproteine im „Überschuß" erforderlich in dem Sinne, daß in den betreffenden Organen „flüssiges kolloidales Präamyloid" außerhalb der Blutbahn nicht als Amyloid amorph gefällt, sondern in die Zellen aufgenommen und hier in Form von Eiweißtropfen oder -krystallen sichtbar würde. Eine derartige Transsudation im „Überschuß", d. h. eine Paraproteinurie, habe ich ja für das Zustandekommen der morphologischen Veränderungen in der Niere als wesentlich erkannt und daraus das Nebeneinander der beiden Umwandlungsformen der Paraproteine, nämlich die amorphe Amyloidfällung einerseits, die intracelluläre Paraproteinspeicherung (in Form von Tropfen oder von Krystallen) andererseits erklärt. Während ich es somit für fraglich halte, ob eine extrarenale intracelluläre Paraprotein-

speicherung bei der allgemeinen Amyloidose künftig wirklich wird nachgewiesen werden können, wird das Vorkommen intravasaler Koazervate eher zu erwarten sein, da die Bedingungen für die Entstehung intravasaler Koazervate innerhalb der ganzen Strombahn die gleichen sein dürften. Es ergibt sich aber aus den eben dargelegten Gründen, daß an dem Vorliegen einer Paraproteinose bei der allgemeinen Amyloidose auch dann nicht gezweifelt werden kann, wenn auch in der Zukunft eine extrarenale Paraproteinspeicherung in dem dargelegten Sinne nicht gefunden werden sollte.

Sehen wir von diesen Gesichtspunkten, die uns Wege weisen sollen, auf denen die Forschung das morphologische Bild der Amyloidparaproteinose abrunden könnte, ab, so werden ganz besonders kolloidchemische Untersuchungen der Plasmaeiweißkörper und der Harneiweißkörper auf ihren Paraproteingehalt sowie vergleichende Untersuchungen der beiden Eiweißvorkommen weiterführen können. Das anzustrebende Ziel müßte dabei nicht nur der Nachweis des Vorkommens von Paraproteinen im Plasma und im Harn, der für das Plasma ja auch schon vorliegt, sein, sondern — wenn möglich — die Trennung der „normalen" Plasmaproteine von den Paraproteinen. Möglicherweise würde es in Analogie zu der Beobachtung zweier globulinartiger krystallisierender Paraproteine im Plasma eines Plasmocytomkranken (v. BONSDORFF und Mitarbeiter) gelingen können, die nach meiner Überzeugung sicher vorhandenen und zu einem großen Teil zumindest ebenfalls in der Globulinfraktion liegenden Paraproteine des Amyloidkranken krystallinisch zu gewinnen. Von den gleichen Voraussetzungen ausgehend schiene mir ferner eine genaue Untersuchung der antigenen Eigenschaften der Paraproteine notwendig, auf deren Basis vielleicht auch das Problem der Amyloid*fällung* einer Klärung zugeführt werden könnte.

Zusammenfassung.

Auf Grund morphologischer Untersuchungen an sog. Amyloidnephrosen wird die von APITZ schon ausgesprochene Vermutung, daß bei der allgemeinen Amyloidose, ebenso wie bei der Plasmocytomkrankheit, eine Paraproteinose — mit den wesentlichen Kennzeichen der Paraproteinämie, der Paraproteinurie und der Paraproteinspeicherung — vorliege, bestätigt. Durch Analyse der in Amyloidnieren vorkommenden, als Eiweißkoazervate zu deutenden, hyalinen Tropfen wird dargelegt, daß an ihrer Bildung neben Polypeptiden auch hochmolekulare plasmafremde Eiweißkörper, Paraproteine, und zwar in den distalen Hauptstückabschnitten, beteiligt sind. Es wird ferner gezeigt, daß in Amyloidnieren, und zwar hauptsächlich in den Epithelien der distalen Hauptstückabschnitte und in den Lymphgefäßendothelien, recht häufig (unter 20 Fällen von Amyloidnephrose 14mal), wenn auch manchmal in sehr geringer Ausdehnung und erst nach langem Suchen auffindbar,

Krystallablagerungen vorhanden sind. Diese Krystalle bestehen nach den histochemischen Analysen im wesentlichen aus einem Eiweiß- und einem Lipoidkomplex und ihr Auftreten muß sicher mit der bei der allgemeinen Amyloidose vorhandenen prärenalen Eiweiß- und Fettstoffwechselstörung in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Für den Eiweißkomplex der Krystalle wird gezeigt, daß er höchstwahrscheinlich aus plasmafremden, hochmolekularen, globulinartigen Eiweißkörpern besteht; und zwar wird auf die *plasmafremde* Natur dieser Eiweißkörper aus dem Umstand geschlossen, daß sie innerhalb des menschlichen Organismus in Form von Krystallen sichtbar werden, auf ihre *hochmolekulare* Struktur daraus, daß diese Krystalle — soweit sie intraepithelial gelagert sind — ganz ausgesprochen die distalen Hauptstückabschnitte bevorzugen, sowie schließlich auf ihre *Globulin*verwandtschaft — unter Zugrundelegung der Lehre BENNHOLDS von dem Lipoidtransport durch Globuline — daraus, daß ihnen der Lipoidkomplex anhaftet. Aus diesen Besonderheiten ergibt sich, daß die Krystalle mit größter Wahrscheinlichkeit als aus dem Blutplasma stammende, krystallisierte Paraglobulinlipoidbindungen zu betrachten sind. Der Lipoidkomplex wird, ebenso wie ein außerdem in den Krystallen vorhandener Kohlehydratkomplex, als bei der Krystallisation der Paraproteine „mitgerissen" angesehen. Die Speicherung dieser, entsprechend ihrer Zusammensetzung als Paraproteinlipoidkrystalle (Paraglobulinlipoidkrystalle) zu bezeichnenden, Krystalle stellt, ebenso wie das Auftreten von Eiweißkoazervaten in den Epithelien der distalen Hauptstückabschnitte, einen sicheren Beweis für das Vorhandensein einer Paraproteinämie und einer daraus folgenden Paraproteinurie bei der allgemeinen Amyloidose dar. Als weiteres Zeichen des Bestehens einer Paraproteinämie beim Amyloidkranken werden intravasale Eiweißkoazervate in den Nieren nachgewiesen. Darüber hinaus wird gezeigt, daß mit größter Wahrscheinlichkeit auch das Auftreten sog. eiweißreicher Cylinder mit Fremdkörperriesenzellen und Fremdkörpergranulomen in den Markkanälchen als Ausdruck einer Paraproteinurie und damit einer Paraproteinämie zu deuten ist, und vorgeschlagen, statt von „eiweißreichen" Cylindern von „Paraproteincylindern" zu sprechen Schließlich werden auch in der Marksubstanz Ablagerungen von Paraproteinlipoidkrystallen nachgewiesen, die gelegentlich zur Bildung von Krystalldepots führen, an denen es ebenfalls zu Fremdkörperreaktionen kommt.

Auf Grund dieser Befunde wird auch für die „Amyloidnephrose" die Auffassung der morphologischen nephrotischen Nierenveränderungen als toxisch bedingter, primär degenerativer Prozesse abgelehnt. Die Nephrose bei der allgemeinen Amyloidose ist als „paraproteinämische" Ausdruck der prärenalen Stoffwechselstörung, nämlich Folge der renalen Ausscheidung abnormer Stoffwechselprodukte.

Es werden die Übereinstimmungen einerseits, die Unterschiede andererseits zwischen der paraproteinämischen Nephrose des Amyloidkranken und derjenigen des Plasmocytomkranken dargelegt; eine Deutung der vorhandenen Differenzen wird aus dem unterschiedlichen prärenalen Stoffwechselgeschehen bei der Amyloid- und bei der Plasmocytomparaproteinose gegeben.

Aus der Tatsache, daß auf Grund der Analyse der Nierenveränderungen des Amyloidkranken eine durch abartige Synthese von Plasmaeiweißkörpern verursachte Paraproteinämie, bei der eine Paraglobulinämie eine wesentliche Rolle spielen muß, bei der allgemeinen Amyloidose als sicher vorhanden angesehen werden kann, und im Hinblick auf die chemische Konstitution der amorphen Amyloidsubstanz wird geschlossen, daß diese Paraproteinämie (Paraglobulinämie) auch mit dem Zustandekommen der Amyloidablagerung in ursächlichem Zusammenhang stehen muß. Es wird sehr wahrscheinlich gemacht, daß amorphe Amyloidfällung einerseits, Amyloidnephrose andererseits verschiedene morphologische Ausdrucksformen der gleichen prärenalen Stoffwechselstörung sind, insofern, als die bei der allgemeinen Amyloidose im Blute vorhandenen, für das Zustandekommen der nephrotischen Nierenveränderungen verantwortlich zu machenden Paraproteine (Paraglobuline) zugleich als die Muttersubstanz des amorphen Amyloids, das „Präamyloid" der Autoren, zu betrachten sind, die bei der Transsudation aus dem Blute einmal als Amyloid amorph gefällt werden, zweitens aber auch zur Paraproteinurie und damit zur Entwicklung des morphologischen Bildes der Amyloidnephrose führen können. Es wird in diesem Zusammenhang auf bemerkenswerte Übereinstimmungen in der chemischen Zusammensetzung der in Amyloidnieren vorkommenden Krystalle einerseits, der amorphen Amyloidsubstanz andererseits hingewiesen. Die Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für die bestehenden Theorien der Amyloidgenese wird dargelegt. Endlich werden Wege gewiesen, auf denen die gezogenen Schlußfolgerungen weiter gesichert werden können.

Literatur.

APITZ, K.: Virchows Arch. **306**, 631 (1940). — BENNHOLD, H.: In BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — In Chemie und Physiologie des Eiweißes. (3. Frankfurter Konferenz für medizinisch-naturw. Zusammenarbeit.) Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1939**, 384. — BONSDORFF, v.: Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors (D.) **7**, 269 (1933). — BONSDORFF, v., GROTH u. PACKALÉN: Fol. haemat. (D.) **59**, 184 (1938). — BRASS, K.: Frankf. Z. Path. **57**, 367; **58**, 56 (1943). — BRÖDER, M. H.: Inaug.-Diss. Düsseldorf 1935. — BUNGENBERG DE JONG: Protoplasma **15**, 110 (1932). — Kolloid-Z. **79**, 223, 334 (1937); **80**, 221, 350 (1937). — DOMAGK, G.: Virchows Arch. **253**, 594 (1924). — DÜRING, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 76 (1918). — EHRICH, W.: Arch. int. Med. (Am.) **45**, 749 (1930). — Z. klin. Med. **121**, 396 (1932). — Virchows Arch. **287**, 333 (1933). — EPPINGER, H.: Biochem. Z. **127**, 107 (1922). — FAHR, E.: Frankf. Z. Path. **56**, 497 (1942). — FAHR, TH.: In HENKE-LUBARSCHS

Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. VI/1. Berlin: Springer 1925. — In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. VI/2. Berlin: Springer 1934. — Z. klin. Med. **134**, 404 (1938). — Klin. Wschr. **1941**, 873. — In E. BECHER: Die Nierenkrankheiten, Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1944. — FRESEN, O.: Virchows Arch. **308**, 344 (1941). — Beitr. path. Anat. **108**, 452 (1943). — Klin. Wschr. **1943**, 664. — GÉRARD u. CORDIER: Arch. internat. Méd. expér. (Belg.) 8, 225 (1933). — Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **9**, 110 (1934). — GLAUS, A.: Virchows Arch. **223**, 301 (1917). — HANSSEN, O.: Biochem. Z. **13**, 185 (1908). — HARTMANN, G.: Frankf. Z. Path. **55**, 317 (1941). — HAVEMANN: Z. exper. Med. **108**, 635 (1941). — HEILMEYER: In Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 513. Berlin: Springer 1942. — HEIN, A.: Virchows Arch. **301**, 339 (1938). — KAISERLING, H.: Virchows Arch. **306**, 322 (1940); **309**, 561 (1942). — KAISERLING u. SOOSTMEYER: Wien. klin. Wschr. **1939 II**, 1113. — KLEIER: Beitr. path. Anat. **103**, 559 (1939). — KOCH, F.: Z. Krankheitsforsch. **4**, 171, 321 (1927). KRAWKOW: Arch. exper. Path. (D.) **40**, 1897. — Zbl. Path. **6**, 337 (1895). — KRUYT: Zit. nach BUNGENBERG DE JONG. — KUCZYNSKI, M. H.: Virchows Arch. **239**, 185 (1922). — LAAS, E.: Virchows Arch. **286**, 426 (1932). — LAMBERT: C. r. Soc. Biol. **110**, 114 (1932); **114**, 1370 (1933). — Beitr. path. Anat. **98**, 103 (1936). — LAMBERT u. CAMBIER: Beitr. path. Anat. **101**, 470 (1938). — LEHMANN-FACIUS: Z. Immunit.forsch. **46**, 137 (1926). — LEHMANN-FACIUS u. LOESCHCKE: Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1578. — LETTERER, E.: Verh. dtsch. Path. Ges. **1925**, 301. — Beitr. path. Anat. **75**, 486 (1926). — Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — LEUPOLD, E.: Beitr. path. Anat. **64**, 347 (1918). — In LUBARSCH-OSTERTAG: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Bd. 21/I, S. 120. 1925. — LOESCHCKE: Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — LOESCHCKE u. LEHMANN-FACIUS: Klin. Wschr. **1926 I**, 41. — LÖHLEIN, M.: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 33. — Virchows Arch. **180**, 1 (1905). — Beitr. path. Anat. **69**, 295 (1921). — MAHLE, SEED and WELKER: Arch. Path. (Am.) **26**, 440 (1938). — MARCOLONGO e ROTTA: Arch. Sci. med. **60**, 17 (1935). — MAXIMOW: Zit. nach KUCZYNSKI. — MAYEDA, M.: Z. physiol. Chem. **58**, 469 (1908). — MÖLLENDORFF, W. v.: In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 7, Teil I. Berlin: Springer 1930. — MÜCKE, P.: Frankf. Z. Path. **58**, 119 (1943). — NEUBERG: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 19. — RANDERATH, E.: Z. klin. Med. **127**, 527 (1934). In LUBARSCH-OSTERTAG: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Bd. 32, S. 91. 1937. — Klin. Wschr. **1941 I**, 281, 305. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1943**, im Druck. — In E. BECHER: Die Nierenkrankheiten, Bd. II. Jena: Gustav Fischer 1947. — REHSTEINER, K.: Zbl. Path. **33**, 449 (1933). RÖSSLE, R.: Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 133. — RUSZNYAK, ST.: Zit. nach HERMANN. In LICHTWITZ, LIESEGANG und SPIRO: Medizinische Kolloidlehre. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1935. — In BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — SCHMIDT, M. B.: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 2. — Virchows Arch. **313**, 158 (1944). — SCHMIEDEBERG: Arch. exper. Path. (D.) **87**, 1 (1920). — SCHUSTER: Zit. nach KUCZYNSKI. — SHAPIRO: Arch. int. Med. (Am.) **46**, 137 (1930). — TERBRÜGGEN, A.: Virchows Arch. **290**, 574 (1930). — Beitr. path. Anat. **86**, 235 (1931). — Klin. Wschr. **1935 II**, 1305, 1348. — Zbl. Path. **83**, 64 (1945). — TISELIUS: Verhandlungsbericht der Kolloidgesellschaft, S. 129. 1938. — TSCHISTOWITSCH u. AKIMOW-PERETZ: Virchows Arch. **176**, 313 (1904). — VOLHARD, F.: In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, Teil I u. II. Berlin: Springer 1931. — Die Nephrosen. 3. int. Kongr. d. vergleichenden Path., Athen 1936. — WERTH, F. v.: Beitr. path. Anat. **43**, 239 (1908). — WIEDEMANN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1944**, 566; **1945**, 229; **1946**, 241. — WOLFF, K.: Zbl. Path. **64**, 70 (1935). — WUHRMANN u. WUNDERLY: Schweiz. med. Wschr. **1946**, 251.

Aus der Histopathologischen Abteilung für Hirnforschung z. Z. Dillenburg.

Über Leukodystrophie und Pelizäus-Merzbachersche Krankheit.

Von

MARIA JACOBI.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1947.)

Die Bezeichnung diffuse Sklerose stammt aus früheren Zeiten, als noch hauptsächlich der mikroskopische Befund maßgebend war, und bedeutet ursprünglich nur eine allgemeine Verhärtung des Marklagers der Großhirnhemisphäre. Die histologische Untersuchung zeigte dann meist ausgedehnte Entmarkungen mit entsprechender Gliafaserwucherung — eben die Sklerose. Es ließ sich bald erkennen, daß dieser Befund bei sehr verschiedenen Krankheiten vorkommt, gemeinsam ist ihnen nur die Schädigung der Markscheiden und deren unmittelbare Folgeerscheinung: der Markabbau und die Reparation durch Gliafasern. Dagegen sind die Vorgänge, die zur Erkrankung der Markscheiden führen, ganz verschieden. Man darf danach wohl zwei große Klassen von Sklerosen unterscheiden: 1. Infolge spezifischer, selbständiger Entmarkung und 2. infolge symptomatischer unselbständiger Entmarkung.

Bei der spezifischen Entmarkung handelt es sich um Krankheitsprozesse eigener Art mit klinisch progressivem Verlauf, bei welchen die Entmarkung *den* spezifischen pathologisch-anatomisch faßbaren Krankheitsvorgang darstellt: Die Markscheide geht unmittelbar zugrunde, sei es durch den Einfluß einer unbekannten Noxe, ähnlich wie bei der multiplen Sklerose, sei es durch einen degenerativen Prozeß; die Achsencylinder werden dabei gewöhnlich sehr viel weniger geschädigt. Im Großhirn finden sich ausgedehnte symmetrische Herde vom Ventrikel bis zur Rinde, oft auch im Kleinhirn; häufig ist eine Degeneration der Pyramidenbahn vorhanden und gelegentlich auch eine diffuse Entmarkung im Rückenmark. — Ausgedehnte blastomatöse Prozesse, welche ein ähnliches Bild erzeugen können, sollen hier außer Betracht bleiben.

Die symptomatischen Entmarkungen kommen dagegen nur gelegentlich als Folge von Ödem, Plasmaaustritt, Sauerstoffmangel und dergleichen bei ganz verschiedenartigen Krankheiten vor; sie sind kein kennzeichnendes pathologisch-anatomisches Merkmal der Krankheit,

sondern nur eine zufällige Kombination. Gewöhnlich handelt es sich dabei um Kreislaufstörungen bei Gefäßerkrankungen, Encephalitiden oder Meningitiden. Hierher gehören die häufigen Sklerosen bei der sog. cerebralen Kinderlähmung, die Marksklerosen bei der progressiven Paralyse und anderen Encephalitiden, die Ödemnekrose des Markes bei CO-Vergiftung (JACOB), die Markschädigungen in der Nähe von Abscessen, Tumoren usw. Im Gegensatz zur vorigen Gruppe sind die Entmarkungen viel häufiger einseitig und nicht so ausgedehnt, sie betreffen selten Groß- und Kleinhirn gleichzeitig, und eine sekundäre Degeneration der Pyramidenbahn ist keineswegs die Regel. Öfter ist die ganze Nervenfaser geschädigt, also auch der Achsencylinder.

Diese beiden Klassen von Sklerosen lassen sich pathologisch-anatomisch fast immer klar unterscheiden. Da die Sklerosen nach symptomatischer Entmarkung nur eine Komplikation und kein selbständiges Krankheitsbild darstellen, so sollten sie auch nicht als diffuse Sklerose bezeichnet werden, was leider noch öfter geschieht und nur zur Verwirrung der Begriffe beiträgt. Lediglich die spezifischen Entmarkungen bilden die Grundlage der diffusen Sklerose (im engeren Sinne).

Diese diffuse Sklerose (im engeren Sinne) ist aber auch nur ein Sammelbegriff für das morphologische Durchschnittsbild verschiedener ätiologisch noch nicht geklärter Krankheitsprozesse; es sind dies a) „entzündliche" und b) degenerative Prozesse.

Wegen der Unklarheit der Entstehung sind wir für die Unterscheidung beider Gruppen bisher auf morphologische Kennzeichen angewiesen. Die in vielen Fällen festgestellte Vererbung des Leidens kommt als Prinzip einer Einteilung nach morphologischen Gesichtspunkten nicht in Betracht, da es keine für Vererbung spezifischen histopathologischen Veränderungen gibt. Die bekannten Schwierigkeiten, eine selbständige Entzündung von einer reaktiven (symptomatischen) klar zu trennen, bedingen es, daß im Einzelfalle eine sichere Zuordnung zu einer dieser beiden Gruppen nicht möglich ist. Wir sind deshalb aus praktischen Gründen genötigt, den Sammelbegriff diffuse Sklerose einstweilen beizubehalten, so sehr es uns auch widerstrebt, einen so wenig präzisen Begriff zu verwenden.

Die „entzündlichen" Prozesse stellen eine Leukencephalitis dar und sind infektiöser Natur (Encephalitis im Sinne von SPATZ); sie haben enge Beziehungen zur multiplen und konzentrischen Sklerose; wir kennen aber bisher keine Erreger. Diese Form ist als SCHILDERsche Krankheit bekannt. (Die Ausdehnung der Bezeichnung auf die folgende Gruppe widerspricht der Darstellung SCHILDERS.)

Die degenerativen Prozesse sind Leukencephalosen; sie sind das umstrittenste Kapitel der diffusen Sklerose. Mangels der sicheren Abgrenzungsmöglichkeit der selbständigen von der unselbständigen Entzündung

werden hier 1. pseudodegenerative Fälle beschrieben, die nach ihrem klinischen Verlauf (akuter Beginn, Anschluß an eine Infektionskrankheit, eventuell Fieber u. dgl.) eine Infektion als Ursache vermuten lassen, in denen aber anatomisch die entzündlichen Erscheinungen stark zurücktreten oder fehlen (was manchmal auch eine Frage des Stadiums ist); ferner gehören hierher 2. anscheinend rein toxisch bedingte Erkrankungen.

Neben diesen nicht näher definierbaren gibt es besser charakterisierte Beobachtungen, bei denen klinisch teilweise Erblichkeit festgestellt wurde, nämlich 3. die Leukodystrophie und 4. die PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit. Es bleiben dann noch 5. Sonderfälle übrig, offenbar degenerativer Natur, deren nähere Einordnung noch unklar ist.

Hier soll nur von der Leukodystrophie und der PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit die Rede sein; die vorstehenden Bemerkungen waren indessen notwendig, um die Stellung dieser beiden Prozesse im Rahmen des so vielfach mißbrauchten Begriffes der diffusen Sklerose deutlich herauszuheben.

Die Leukodystrophie.

SCHOLZ beschrieb 1925 eine chronische familiäre Erkrankung von diffuser Sklerose, bei welcher die zerfallenden Markscheiden nur unvollkommen abgebaut werden und die „prälipoiden" Produkte größtenteils im Gewebe liegen bleiben; nur an Körnchenzellen im Adventitialraum der Gefäße war eine Umwandlung in Neutralfette in spärlicher Menge festzustellen. Er sah die Ursache in der Verlangsamung des normalen Abbauvorganges durch eine Insuffizienz der Glia. BIELSCHOWSKY und HENNEBERG, die eine ähnliche Beobachtung mitteilten, vermuteten außerdem eine Behinderung im normalen Aufbau der Markscheide und nahmen eine Störung des cerebralen Lipoidstoffwechsels an, was schließlich auch auf eine unzureichende Funktion der Glia hinausläuft. Sie bezeichneten die Krankheit als Leukodystrophia progressiva hereditaria, weil auch ihre Fälle erblich waren. Da aber eine Heredität nicht immer vorhanden und vor allem morphologisch nicht erweisbar ist, so empfiehlt es sich, diesen Zusatz fallen zu lassen und nur von einer progressiven Leukodystrophie zu sprechen.

Es wurde bisher eine ganze Reihe hierhergehöriger Fälle beschrieben. Immer handelt es sich dabei um ausgedehnte Entmarkungsherde im Groß- und Kleinhirn, die sich vom Ventrikel bis zur Rinde hinziehen. 1932 aber haben VAN BOGAERT und SCHOLZ eine Beobachtung mitgeteilt, in welcher sich der Prozeß keineswegs auf Herde im Marklager beschränkt, sondern die Gesamtheit der Markfasern im ganzen Zentralnervensystem in Mitleidenschaft zieht, wenn auch in wechselnder Intensität; damit gewinnt dieser Fall eine Sonderstellung innerhalb dieser Gruppe. Über

eine fast identische Beobachtung[1] ist im Folgenden zu berichten. Sie zeigt außerdem im peripheren Nerven die gleiche Stoffwechselstörung wie im Gehirn.

Manfred Sch., geb. 4. 4. 41. Der $2^1/_4$ Jahre alte Knabe wurde nach Angabe der Mutter normal geboren und hat sich auch anfangs richtig entwickelt. Mit 13 Monaten ist er allein gelaufen, hat aber die Beine so „komisch" gesetzt und ist auf den Zehenspitzen gegangen. Später trat eine Steifigkeit der Beine ein, und zwar vorwiegend links. Die sprachliche und geistige Entwicklung war anfangs ebenfalls regelrecht, nur wurde das Kind nie sauber.

Im März 1943 kam es zur ambulanten Untersuchung, es wurde eine Spastizität beider Beine festgestellt, Spitzfußstellung, gesteigerte Sehnenreflexe beiderseits, ebenso Babinski, spastischer und ataktischer Gang auf den Zehenspitzen, doch war das Kind noch imstande, allein zu laufen. Die geistige Entwicklung entsprach seinem Alter.

Vom 8. 4.—21. 4. 43 Aufnahme in die Nervenklinik der Charité. Hier wurde noch eine deutliche Erweiterung der linken Pupille gefunden, beiderseits abgeschwächte Licht- und Konvergenzreaktion, normaler Augenhintergrund. Der Tonus in allen 4 Extremitäten war erhöht. Liquor: Gesamteiweiß $^1/_3$ je Mille. Globulinreaktion: leichte Trübung, Zellzahl $^2/_3$, bei der Goldsolreaktion ziemlich starke Linkszacke. Die Encephalographie zeigte eine mäßige Füllung des Ventrikelsystems. Der linke Seitenventrikel war etwas weiter als der rechte, beide Vorderhörner und der 3. Ventrikel etwas erweitert. — Das Kind konnte ohne Unterstützung nicht mehr gehen und stehen.

Am 3. 7. 43 erfolgte die Aufnahme in die Neurologische Klinik am Hansaplatz in Berlin. Der Zustand des Kindes hatte sich wesentlich verschlechtert, der Pupillenbefund war noch der gleiche, im Augenhintergrund keine Veränderung. Hirnnerven o. B., kein Nystagmus; die Arme wurden ständig gebeugt gehalten und die Hände dorsal flektiert; der Tonus der Arme war erhöht, die Greifbewegungen gingen nur langsam und zitternd vor sich. Die Bauchdecken waren gespannt, die Reflexe nicht auszulösen. In beiden Beinen bestanden hochgradige Spasmen und Kontrakturen mit Spitzfußstellung, die Reflexe waren infolgedessen nicht konstant auslösbar; Babinski war beiderseits positiv, ebenso das Fächerphänomen. Die Sensibilität war nicht gestört. Bei passiven Bewegungen der Arme und bei jeder Berührung schrie das Kind heftig auf, Fragen wurden nur ab und zu mit Ja oder Nein beantwortet, die Sprache war verwaschen. Breiige Speisen wurden langsam geschluckt. Eine bestehende Nackensteifigkeit wurde auf Spastizität der Nackenmuskulatur zurückgeführt. Der Liquorbefund war der gleiche wie früher. Der Tod erfolgte am 31. 7. 43 an Pneumonie. Es wurde eine diffuse Sklerose angenommen.

Die Sektionsdiagnose lautet: Zentraler Tod, Mangel an Leichengerinnsel, Lungenblähung, Cyanose der Milz und Nieren, anämische Fettleber, Nebenmilz. — Die Nebennieren „richtig in Größe, Form und Schichtung".

Ein Frontalschnitt durch das Gehirn zeigt „klare Zeichnung, normale Konsistenz, richtig weite Ventrikel und klaren Liquor."

Am formolfixierten Gehirn sind die Ventrikel ein wenig, aber gleichmäßig erweitert. In den vorderen Schnitten ist in der Ecke des Seitenventrikels eine schmale halbmondförmige Zone leicht grau verfärbt, im übrigen ist die Marksubstanz nicht verändert; die Zeichnung ist überall normal.

---

[1] Für die Überlassung des Materials sind wir Herrn Prof. RÖSSLE zu besonderem Dank verpflichtet, die Krankengeschichte verdanken wir Herrn Prof. TÖNNIS.

Histologische Untersuchung. Ein Frontalschnitt durch eine ganze Hemisphäre in der Höhe der mittleren Stammganglien zeigt im Markscheidenpräparat bei Betrachtung mit bloßem Auge eine mäßige Erweiterung des Seitenventrikels und eine kaum merkliche Verkleinerung des Marklagers. Nirgends gibt es herdförmige Veränderungen, dagegen ist die gesamte Marksubstanz weniger gut angefärbt als gewöhnlich, etwa wie in einem zu stark differenzierten Schnitt: Die Markstreifen der Rinde sind nicht mehr zu sehen, die feinen Faserbündel im Striatum sind vermindert, doch sind die Faserzüge in dem aufgehellten Präparat überall deutlich zu erkennen, sogar klarer als gewöhnlich, weil sie sich nicht mehr so stark überdecken. Das gleiche gilt von den Markscheidenpräparaten des Kleinhirns, des Hirnstamms, der Brücke und der Medulla oblongata: Überall sieht man die normalen Strukturen, nur etwas gelichteter als sonst.

Die Ursache hierfür liegt in einer mehr oder weniger starken Schädigung sämtlicher Markscheiden. Am schwersten ist das kompakte Marklager des Groß- und Kleinhirns betroffen: Statt des dichten, unentwirrbaren Fasergeflechtes sieht man nur einen gleichmäßigen Teppich von Faserresten und Markbröckeln. Die erhaltenen Fasern sind ausgelaugt, vielfach aufgetrieben, dazwischen liegen massenhaft Markballen und Abbauprodukte, sowie gleichmäßig verstreut etwas kleinere kugelförmige Anhäufungen von feinen schwarzen Körnchen, welche vorwiegend Gitterzellen entsprechen. Die Gewebsstruktur ist jedoch nirgends vollständig zerstört, der Zusammenhang ist überall gewahrt, auch innerhalb von Faserzügen, da immer noch ein Teil der Fasern, wenn auch verschmälert, erhalten ist und die Zerfallsprodukte im Verlaufe des Bündels liegen bleiben. Wo es Markfasern gibt, begegnet man diesem Bild, nur in verschieden starker Ausprägung: In der inneren Kapsel, der Caspula externa und extrema, den Faserzügen des Pallidums und des Thalamus, der Brücke und der Medulla oblongata, weniger in der Hirnrinde und im Putamen, wo zwar auch die Markfasern bis auf dürftige Reste zugrunde gegangen sind, aber von Abbauprodukten weniger zu merken ist. Es besteht eine sekundäre Degeneration der Pyramidenbahn bis in das Rückenmark.

In den entsprechenden Zellpräparaten (Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson; die Darstellung mit Thionin ist unvollkommen) sind die Hirnrinde und die Stammganglien intakt, die Ganglienzellen sind gut erhalten und es gibt keine wesentlichen Ausfälle. Auch die Meningen sind unversehrt. Nirgends sind entzündliche Infiltrate vorhanden. In der Marksubstanz sind nur die Gefäßwandzellen tadellos dargestellt, während die Gliazellen so schwach angefärbt sind, daß man sie nur mit Mühe erkennen kann. Es fällt auf, daß die Oligodendrogliazellen außerordentlich vermindert sind, sie sind nur sporadisch anzutreffen; es überwiegen gemästete Astrocyten: Zellen mit bläschenförmigem, oft randständigem Kern und großem Plasmaleib, häufig liegen auch mehrere Kerne zusammen oder umgeben das Plasma kranzförmig. Verschiedentlich sieht man in ihnen am Rande des Plasmaleibs feine Körnchen gespeichert, die sich mit Eosin rötlich, öfter auch mit leicht bläulichen Farbton darstellen. Es sind dies die Vorstufen der überall vorhandenen großen Körnchenzellen, die in ziemlich gleichmäßigen Abständen im Gesichtsfeld ausgestreut sind, manchmal etwas häufiger in Gefäßnähe. Daneben gibt es zahlreiche Ballen mit scholligem Zerfall, die sich mit Eosin leicht rosa anfärben und im VAN GIESON-Präparat gelblich-bräunlich; mit Thionin oder Kresylviolett ließen sie sich nicht darstellen. Sie sind zum Teil größer als die Körnchenzellen, aber auch sehr viel kleiner und liegen in großer Zahl frei im Gewebe. Mitunter sind ihrem Rand große Astrocyten angelagert, man hat den Eindruck, daß sie von diesen Zellen angenagt werden. Die Gefäße zeigen keine Wandveränderungen. In dem etwas erweiterten Adventitialraum liegen öfter einzelne Körnchenzellen. Entsprechend der beschriebenen allgemeinen

Markschädigung sind die großen Körnchenzellen und die Abbauprodukte auch im Thalamus und im Pallidum zu finden, zwischen den Brückenganglien und den Faserzügen der Medulla oblongata und im Kleinhirn reichen sie bis in die kleinsten Läppchen, während die Rinde intakt geblieben ist.

Am eindrucksvollsten ist das Fettpräparat. Auf dem rötlich-bläulichen Grunde sieht man bei schwacher Vergrösserung überall die mittleren und kleineren Gefäße und einzelne Capillaren hervortreten durch leuchtend gelbrot angefärbte Fetttröpfchen, welche zum Teil die Gefäßwandzellen erfüllen, teils in einigen spärlichen Körnchenzellen im Adventitialraum gespeichert sind; freie Fetttropfen

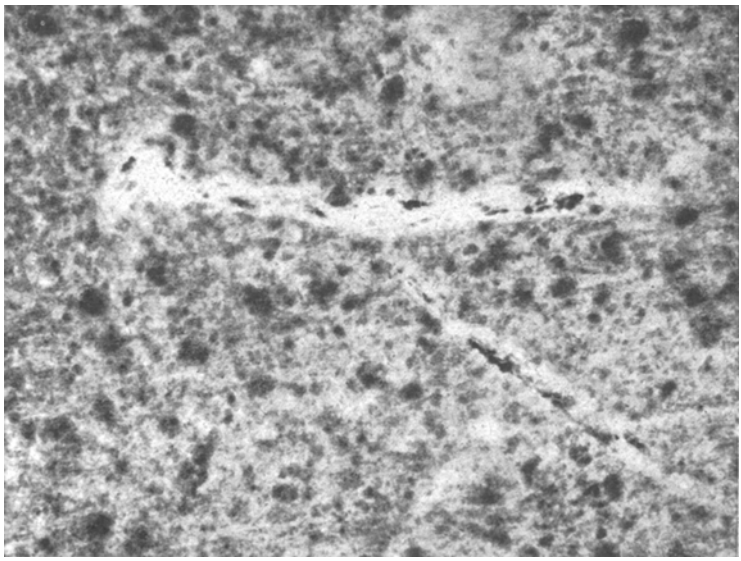


Abb. 1. Leukodystrophie. Manfred Sch. Hemisphärenmark. Fettpräparat 200 : 1. Zahlreiche Körnchenzellen und Schollen im Gewebe mit Hämatoxylin färbbaren Abbauprodukten.

waren nicht zu sehen. Im Gegensatz dazu ist der Inhalt der Körnchenzellen im Gewebe höchstens schwach hellgelb angefärbt, meist aber hat er einen mehr oder weniger blauen Farbton. Die vielen Abbauprodukte außerhalb der Zellen sind durchweg blau gefärbt und unterscheiden sich oft kaum von dem Grundton des Gewebes. Verschiedene rundliche scharf begrenzte Gebilde mit leuchtend hellem Rande in mäßiger Zahl dürften den Markscheiden- und Achsencylinderauftreibungen entsprechen (Abb. 1).

In dem mit Fettfarbe nachbehandelten BIELSCHOWSKY-Präparat lassen sich diese Einzelheiten noch besser erkennen. Gegenüber dem starken Markscheidenzerfall ist die relativ große Zahl der erhaltenen Achsencylinder doch überraschend, wenn sie auch deutlich vermindert sind, denn man begegnet noch vielen zerfallenen Fasern, verschieden großen Auftreibungen und kompakten Kugeln. Die Körnchenzellen treten hier scharf hervor mit ihrem schwach gelblichen Inhalt. Die Abbauprodukte sind gelblich bis braun tingiert, einige von ihnen sind mit feinen schwarzen Körnchen besät.

Das Gliafaserpräparat zeigt einen dichten Faserfilz und zahlreiche verstreute große Astrocyten mit zum Teil mächtigen Faserbündeln; diese sind namentlich

ausgeprägt an der Grenze zur grauen Substanz, unter der Rinde und am Rande des Putamens, aber sie fehlen auch nicht im Marklager. Wegen ihrer guten Darstellung scheinen die Astrocyten hier zahlreicher zu sein als in dem nur schwach gefärbten Zellpräparat. Die Abbauprodukte färben sich übrigens hier nicht und erscheinen hier als Gewebslücken, die von zarten Fasern umsponnen sind. Besonders dicht ist dieses Fasernetz in den Randgebieten des Gehirns, am Ventrikel und an der Hirnbasis, aber auch die Faserzüge des Pallidums, der inneren Kapsel, der Capsula externa und extrema sind auffallend gliafaserreich.



Abb. 2. Leukodystrophie. Manfred Sch. Lendenmark. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WOELCKE, 9 : 1. Degeneration der Pyramidenbahn, leichte diffuse Aufhellung. Entmarkung der vorderen und hinteren Wurzeln.

Auch im Rückenmark sind die Markscheiden durchweg geschädigt. Das Markscheidenpräparat ist wieder im ganzen etwas zu hell ausgefallen. Daneben aber ist infolge der Degeneration der Pyramidenbahn eine Aufhellung des Areals der Pyramidenseitenstränge zu sehen. Die vorderen und hinteren Wurzeln sind ebenfalls erheblich aufgehellt (Abb. 2).

In der grauen und weißen Substanz gibt es die gleichen Abbauprodukte und Körnchenzellen in annähernd gleicher Verteilung wie im Großhirn, was besonders an Längsschnitten gut zu sehen ist. Die Verminderung der Oligodendrogliazellen ist auch hier deutlich. Dagegen fehlen die plasmareichen Astrocyten ganz. Man sieht nur die gewöhnlichen Kerne, auch sie sind nicht auffallend vermehrt. Die Gliafaserwucherung ist erheblich und scheint stärker als der Zahl der Gliakerne entspricht. Die Körnchenzellen und Abbauprodukte sind hier im allgemeinen nicht ganz so groß wie im Marklager der Hemisphären. Die Ganglienzellen der grauen Substanz sind vollständig erhalten. In den Wurzeln sind die Fasern gequollen und ungleich angefärbt, zum Teil zerfallen; auch hier gibt es Körnchenzellen und Schollen. Ein Unterschied in der Intensität der Erkrankung ist zwischen vorderen und hinteren Wurzeln nicht festzustellen.

Periphere Nerven. Im Spielmeyer-Präparat sind die Nerven streifig und fleckig aufgehellt (Abb. 3).

In manchen Bündeln sind nur einige Fasern ganz ausgefallen, in anderen wieder sind kaum noch Markscheidenreste zu sehen. Die meisten Fasern sind aufgetrieben und verbreitert, zeigen kolbige Anschwellungen oder hören mit einer solchen auf. Sehr viele Fasern besitzen innerhalb ihrer nur noch schwach sichtbaren Grenzen eine oder mehrere Reihen von kleinen schwärzlich oder grau angefärbten Kugeln oder Ringen, oft auf weite Strecken hin, so daß man sie auf den ersten Blick bei schwacher Vergrößerung mit Blutgefäßen verwechseln



Abb. 3. Leukodystrophie. Manfred Sch. Ischiadicus. Markscheidenfärbung nach Spielmeyer. 200 : 1. Unregelmäßig verteilte Ausfälle und Degeneration der Markfasern (oben rechts ein mit roten Blutkörperchen gefülltes Gefäß).

könnte, in denen die roten Blutkörperchen schwarz gefärbt sind; öfter sind diese Kügelchen zu kleinen Haufen zusammengeballt. Seltener sind die Fasern in einzelne größere Brocken zerfallen. Zwischen diesen Trümmern sieht man die schattenhaften Reste völlig entmarkter Fasern. Es fällt auf, daß im Spielmeyer-Präparat die Abbauprodukte nicht dargestellt sind, obwohl sie sich z. B. im Fettpräparat mit Hämatoxylin anfärben[1].

Im Fettpräparat kommt die Schwere der Erkrankung weit deutlicher zum Ausdruck; es bietet zunächst wegen des bedeutenden Zellreichtums ein verwirrend buntes Bild. Zwischen den gelblich-rot gefärbten Markfaserresten liegen die erheblich vermehrten Zellen des Endoneuriums mit ihren langgestreckten, in der Faserrichtung orientierten Kernen in langen Reihen, welche infolge der Faserausfälle auch noch näher aneinander gerückt sind. Den Markfasern sind von Zeit zu Zeit Gitterzellen ein- und angelagert mit dunkelblau gefärbtem, körnigem Inhalt, der zu beiden Seiten des großen runden Kerns angeordnet ist. Solche Zellen könnten wohl den Schwannschen Zellen entsprechen, sicher

[1] Sicherlich hängen diese Differenzen mit dem chemischen und physikalischen Zustand der Stoffe zusammen.

sind aber auch viele Zellen des Endoneuriums an der Speicherung beteiligt. Auch die Gefäße sind mit Körnchenzellen besetzt, meist nur einreihig, aber doch wohl dichter als im Gehirn; sie enthalten stets kleine dunkelblaue Körnchen, zum Teil auch gröbere, rotbraun angefärbte Brocken, aber keine Fettsubstanz. Nur ganz vereinzelt begegnet man einmal einer Gefäßwandzelle oder einer Körnchenzelle, die mit fein verteilten, leuchtend roten Körnchen besetzt ist; sie kommen selten auch zwischen den Fasern vor. Die kleinen Kugeln und Ringelchen innerhalb der zerfallenen Markfasern sind teils blau, teils gelblich gefärbt. Die Achsencylinder sind im ganzen wohl etwas besser erhalten, aber

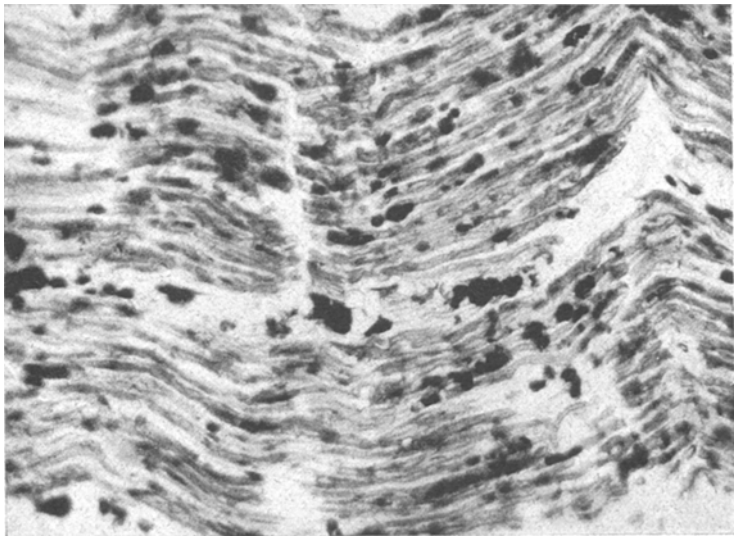


Abb. 4. Leukodystrophie. Manfred Sch. Ischiadicus. Färbung nach FEYRTER. 200 : 1. Die zahlreichen Abbauprodukte haben sich ebenso rotviolett angefärbt wie die Markscheiden, nur in etwas dunklerem Farbton.

vielfach verbreitert und aufgetrieben; hier und da begegnet man Achsencylinderkugeln. Den Reichtum an Abbauprodukten zeigt auch sehr schön das FEYRTER-Präparat (Abb. 4). Das Bindegewebe des Endoneuriums ist entsprechend dem Untergang der Markscheiden erheblich vermehrt und verdickt.

Zusammenfassung. Der $2^1/_4$ Jahre alt gewordene Knabe entwickelte sich im ersten Lebensjahr normal und lernte Laufen und Sprechen. Mit dem Beginn des zweiten Lebensjahres fing er an, auf den Zehen zu gehen, er bekam eine Paraparese mit Spitzfußstellung und weiterhin eine spastische Tetraplegie mit hochgradiger allgemeiner Empfindlichkeit (Schreien bei Berührung); keine Hirndrucksymptome und keine Stauungspapille.

Außer einener geringen Ventrikelerweiterung waren am Gehirn keine besonderen Auffälligkeiten zu bemerken; die Marksubstanz war weiß und glatt bis auf eine geringe Graufärbung in den Ecken des Seitenventrikels. — Die histologische Untersuchung deckte einen diffusen, nicht

herdförmigen chronisch progressiven Entmarkungsprozeß auf, welcher sämtliche markhaltigen Fasern im ganzen Gehirn, Rückenmark und peripheren Nerven ergriffen hat, wenn auch in örtlich wechselnder Stärke. Die Abbauprodukte der zerfallenden Markscheiden sind im „prälipoiden" Stadium liegengeblieben und werden zum Teil von Astrocyten aufgenommen; sie nehmen keine Fettfarbe an. Nur Gitterzellen an den Gefäßen und einige Gefäßwandzellen enthalten Fettkörnchen. Die Achsencylinder sind relativ besser erhalten, aber auch zum Teil geschädigt. Wo Markscheiden zugrunde gehen, tritt im Zentralnervensystem eine entsprechende Ersatzwucherung der Glia ein — oder des Bindegewebes in den peripheren Nerven.

Das Kennzeichen dieses Prozesses sind die Verzögerung des Markabbaues und die vorwiegende Beteiligung der astrocytären Glia an diesem Vorgang. Die Zerfallsprodukte der Markscheiden nehmen zum Teil noch das Hämatoxylin an, andererseits aber färben sie sich mit Fettfarbe noch nicht oder nur schwach gelborange, sie haben also den Zustand des Neutralfettes noch nicht erreicht, daher die Bezeichnung „prälipoid". Diese Substanzen sind nicht Ausdruck eines neuartigen Stoffwechsels, sondern entsprechen einem Durchgangsstadium des normalen Markscheidenabbaues, nur ist diese gewöhnlich sehr kurze Phase hier zu einem Dauerzustand geworden: Der Stoffwechsel ist außerordentlich verzögert, nur ganz geringe Mengen werden in Fett verwandelt und dies auch erst im Adventitialraum, so daß diese Produkte nicht mehr vollständig in Zellen gespeichert werden können und sich daher auch im Gewebe anhäufen. Die Zellen, welche hierbei in Tätigkeit treten, sind nicht, wie man erwarten sollte, Oligodendrogliazellen, sondern hauptsächlich Astrocyten. Sie sind nicht nur als Fibrillenbildner tätig, sondern sie speichern als gemästete Glia allmählich die prälipoiden Stoffe, bis sie zu Gitterzellen werden. Aber obwohl sie sich lebhaft durch Teilung vermehren, können sie doch die Massen nicht bewältigen und bleiben an Ort und Stelle liegen, denn nur wenige dringen bis zu den Gefäßen vor. Die Oligodendrogliazellen sind wohl nicht ganz von dieser Tätigkeit ausgeschlossen, aber ihre Zahl ist so auffallend gering, daß man annehmen möchte, es sei ein Teil von ihnen zugrunde gegangen, vielleicht bei den ersten Bemühungen, diesem Stoffwechsel gerecht zu werden. Sicher ist ein Teil der Zerfallsprodukte im Gewebe durch Untergang von Körnchenzellen frei geworden. — Die überwiegende Beteiligung der Astrocyten ist keineswegs ein Reservat dieses Prozesses, sondern kommt auch bei anderen Markerkrankungen vor (z. B. akute, multiple und konzentrische Sklerose); aber dort beteiligen sich auch mehr noch andere Zellen und sie stehen nicht so ausschließlich im Vordergrund des pathologischen Geschehens. Alle diese Vorgänge sind von Scholz in mehreren Arbeiten eingehend beschrieben und diskutiert worden, so daß dieser Hinweis hier

genügen mag. Es offenbart sich darin, wie er ausführt, die Unfähigkeit der Glia, mit der ihr obliegenden Aufgabe des Markstoffwechsels fertig zu werden.

Wie erwähnt, stimmt unsere Beobachtung mit dem von VAN BOGAERT und SCHOLZ beschriebenen Fall bis in alle Einzelheiten überein, insbesondere auch in der diffusen Ausbreitung des Prozesses über alle Markfasergebiete. Der einzige Unterschied besteht in einem etwas stärkeren Zerfall der Achsencylinder bei VAN BOGAERT und SCHOLZ. Die Untersuchung des Rückenmarkes, von dem sie nur das oberste Halsmark zur Verfügung hatten, bestätigt ihre Feststellung, daß sich der Prozeß in gleicher Weise in das Rückenmark hineinfortsetzt. Dieses ist bei uns — wie es in jenem Fall für das Kleinhirn geschildert war — durch die Spärlichkeit der progressiven Gliazellen gegenüber dem Großhirn ausgezeichnet, d. h. daß wahrscheinlich wieder eine Rückbildung der gemästeten Astrocyten eingesetzt hat; im übrigen aber sind dieselben Körnchenzellen und dieselben Abbauprodukte in gleicher Verteilung und Menge vorhanden. Sie stimmen genau überein mit der Beschreibung von VAN BOGAERT und SCHOLZ. Es sei noch besonders hervorgehoben, daß eine Metachromasie bei Kresylviolett- oder Thioninfärbung nicht vorhanden war.

Neu und bedeutungsvoll ist aber in diesem Fall die Beteiligung des peripheren Nervensystems an der Erkrankung. Sie ist nicht etwa die Folge der Degeneration der motorischen Bahnen — dagegen spricht schon die tadellose Erhaltung der Ganglienzellen im Rückenmark und die Mitbeteiligung der hinteren Wurzeln — sondern es handelt sich um denselben eigenartigen Zerfallsprozeß wie im Zentralnervensystem. Ein derartiger Befund ist unseres Wissens bisher im peripheren Nerven noch nicht beschrieben worden. Was im Gehirn die Glia leistet, vollbringen hier die SCHWANNschen Zellen und die Zellen des Endoneuriums. Sie sind erheblich vermehrt und nehmen die Abbauprodukte als Körnchenzellen auf, ohne sie in Fett verwandeln zukönnen; aber auch sie reichen nicht aus und so bleiben viele dieser Substanzen im Verlaufe der Markscheiden liegen. Auch die Körnchenzellen an den Gefäßen, die sich in langen Reihen sammeln — etwas reichlicher als im Gehirn — können die Produkte nicht bewältigen; nur selten einmal ist etwas Fett anzutreffen. Bei der Reparation tritt an die Stelle der Gliafibrillen das Bindegewebe, welches erheblich verdickt ist. Die Achsencylinder haben relativ wenig gelitten.

Diese auf das ganze Nervensystem ausgedehnte Schädigung der Markscheiden zwingt uns, die bisherige Erklärung einer lokalen Funktionsstörung der Glia oder des Gehirnstoffwechsels aufzugeben und mehr an eine Störung des allgemeinen Stoffwechsels zu denken. Die Sektion hat sonst hierfür keine Anhaltspunkte ergeben, weder waren in den Körper-

organen Ablagerungen vorhanden, wie in dem viel zitierten und bisher einzig dastehendem Fall von Witte, noch eine Erkrankung der Nebennieren (Siemerling-Creutzfeld, Pfister, Hampel, Fog). Man denkt natürlich zunächst an den Mangel eines Vitamins oder eines Fermentes, das die Ernährung und Erhaltung der Markscheide gewährleistet. Hier ist schon immer die amaurotische Idiotie zum Vergleich herangezogen worden, bei welcher die Ablagerung der Lipoide in der Zelle einem Fermentmangel im Zellstoffwechsel zur Last gelegt wird. Das Beispiel liegt um so näher, als diffuse Markerkrankungen bei der infantilen Form vorkommen können (Bielschowsky, Ostertag, Globus), andererseits in einigen Fällen von diffuser Sklerose „amaurotische" Ganglienzellblähungen mit Lipoidalablagerung gesehen wurden (Wicke, Inzer); von einem Verständnis dieser Beziehungen sind wir aber noch weit entfernt. Etwas mehr wissen wir von einer Tierkrankheit, die der diffusen Sklerose recht ähnlich ist. In den letzten Jahren hat man eine bei jungen Lämmern auftretende Gehirnkrankheit kennengelernt, welche mit Lähmungen einhergeht und daher Swayback genannt wird; im Gehirn finden sich große symmetrische Entmarkungsherde ohne entzündliche Erscheinungen (Innes). Scherer sagt darüber: „Was den Innesschen Untersuchungen besonderen Wert verleiht, ist die in sorgfältiger Analyse gewonnene Erkenntnis, daß Kupfermangel der Mutter während der Schwangerschaft die Ursache der Erkrankung darstellt. Ausreichende Kupfergaben während der Schwangerschaft verhüten mit Sicherheit das Auftreten des *Swayback* bei den Lämmern, auch in Gebieten, in denen die Kontrollmuttertiere einen hohen Prozentsatz erkrankter Lämmer zur Welt bringen." Wieweit es angängig ist, diese Krankheit mit der diffusen Sklerose des Menschen und speziell mit der Leukodystrophie zu identifizieren, läßt sich noch nicht beurteilen. Immerhin ist beiden gemeinsam die elektive Schädigung der Markscheiden bei fehlender Entzündung. Jedenfalls verdient diese Erkrankung größte Beachtung, schon deshalb, weil hier die Möglichkeit besteht, eine degenerative elektive Schädigung der Markscheiden experimentell zu studieren. Wie oben erwähnt, unterscheiden sich die Fälle von van Bogaert und Scholz sowie der unsrige von allen anderen mit den großen diffusen Herden, die vom Ventrikel zur Rinde fortschreiten, die übrige Marksubstanz aber intakt lassen, durch die allgemeine Schädigung der Markscheiden, welche durch die Miterkrankung der peripheren Nerven in unserem Falle noch unterstrichen wird. Das eine ist eine Erkrankung, die auf eine überall angreifende Stoffwechselstörung hindeutet, das andere eine mehr örtlich wirksame Schädigung, die von einer Stelle aus ihre Wirksamkeit zu entfalten scheint. Solange wir die Vorgänge aber nicht besser übersehen, können wir nicht wissen, ob diesem Unterschied in der Ausbreitung eine wesentliche Bedeutung zukommt. Wir haben deshalb bis jetzt keinen

zureichenden Grund, die allgemeinen von den mehr lokalisierten Entmarkungen bei der Leukodystrophie grundsätzlich zu trennen, um so weniger, als sie sonst im klinischen Verlauf, der bei beiden Formen vorkommenden Heredität und namentlich in der Art des Prozesses so vollständig übereinstimmen. Ähnlich haben sich auch VAN BOGAERT und SCHOLZ bei der Diskussion dieser Frage geäußert.

Endlich ist hinsichtlich der Beziehung des klinischen zum anatomischen Befunde zu sagen, daß der Krankheitsverlauf der progressiven Tetraplegie durch die fortschreitende Entmarkung hinreichend geklärt ist, wie schon vielfach, besonders auch von SCHOLZ, ausführlich erörtert worden ist. In einigen Fällen von diffuser Sklerose sind auch Muskelatrophien beschrieben worden (BIELSCHOWSKY und HENNEBERG, FOIX und Mitarbeiter); sie dürften häufiger sein, entziehen sich aber bei den oft stark abgemagerten und hinfälligen Patienten der Beachtung, wie das auch wohl in unserem Falle zutreffen dürfte. Die hier gefundene Miterkrankung der peripheren Nerven wird zukünftig auch klinisch zu berücksichtigen sein.

Die PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit wird von BIELSCHOWSKY und HENNEBERG als eine Untergruppe der Leukodystrophie aufgefaßt. Das Leiden zeichnet sich dadurch aus, daß inmitten der diffus entmarkten Gebiete einzelne, scharf umschriebene, intakte Markinseln um Gefäße erhalten bleiben, jedenfalls aber dem Untergange lange Widerstand leisten. In der Tat ist das gescheckte, tigerfellartige Bild der Markscheidenpräparate in den klassischen Fällen von MERZBACHER und SPIELMEYER-LIEBERS ungemein charakteristisch. Aber es gibt auch Beobachtungen, in denen die Markinseln bereits stark reduziert sind (BODECHTEL), manchmal so sehr, daß man Mühe hat, sie aufzufinden. Die Ausbreitung der Entmarkung entspricht aber in jeder Beziehung der diffusen Sklerose: Es sind dieselben Herde vom Ventrikel bis zur Rinde mit besserer Erhaltung der U-Fasern und Verschonung der Rinde, doch gibt es auch hier Fälle mit allgemein ausgedehntem Markschwund, wie in dem oben geschilderten Fall von Leukodystrophie.

Da sich der Abbau in sehr langen Zeiträumen und immer nur in geringer Menge vollzieht, sieht man im Gewebe nur wenige Fetttröpfchen in den Gliazellen und einige Fettkörnchenzellen an den Gefäßen in den entmarkten Gebieten; die reparative Gliafaserwucherung pflegt stets recht bedeutend zu sein. Von prälipoiden Substanzen ist nichts zu sehen; weder waren sie in den noch zu erwähnenden eigenen Beobachtungen aufzufinden, noch sind sie in den bisher beschriebenen Fällen der Literatur erwähnt, nur BIELSCHOWSKY und HENNEBERG haben in ihrem Fall in den Randgebieten einen anscheinend abweichenden Befund erhoben, der sie veranlaßte, das Leiden als eine Form der Leukodystrophie aufzufassen. Sie fanden nämlich bei sonst normalen Fettkörnchenzellen

innerhalb der Entmarkungszone in den Randgebieten Substanzen in in den Körnchenzellen, welche sich nach HERXHEIMER gelb, mit Hämatoxylin aber noch schwärzlich anfärbten. Dies entspricht aber dem gewöhnlichen Verhalten bei allen Entmarkungen; nur dann, wenn diese Abbauprodukte lange liegen bleiben, sich anhäufen und wenig Neigung zu weiterem Zerfall zeigen, gewinnen sie Wert für die Diagnose der Leukodystrophie. Hier aber trifft dies nicht in vollem Umfange zu, da im Innern der Herde reichlich Fett vorhanden ist. Jedenfalls ist die Deutung der beiden Autoren nicht durchaus überzeugend und somit auch kein zwingender Grund vorhanden, dieses Leiden als Leukodystrophie aufzufassen. Auch klinisch sind Abweichungen vorhanden: Der in früher Kindheit beginnende chronische Verlauf ist ausgezeichnet durch extrapyramidalmotorische Symptome mit Neigung zu progressiver Versteifung, Ataxie und Nystagmus; erbliches Vorkommen ist die Regel, doch gibt es auch genug sporadische Fälle.

Als Ausgangspunkt der folgenden Erörterungen soll hier die Beobachtung von WICKE kurz referiert werden, welche aus der von BOSTROEM beschriebenen Familie stammt:

Es handelt sich um einen 25 Jahre alt gewordenen Mann, von dessen 13 Geschwistern 5 Brüder an derselben Krankheit mit völlig übereinstimmendem Verlauf gelitten hatten, 3 Schwestern und 1 Bruder waren gesund, die übrigen klein gestorben.

Nach normaler Entwicklung zeigten sich die Erscheinungen in den ersten 13—15 Wochen: Zuckungen der Augäpfel und der Muskeln in Kopf- und Halsgebiet. Die Kinder konnten nicht sitzen, stehen und gehen und blieben geistig zurück, ohne gerade zu verblöden. In einigen Jahren stellte sich eine Kyphoskoliose ein, Abmagerung der Extremitäten und vertrackte Stellung der Hände und Füße, Spasmen der unteren Extremitäten mit Pyramidenzeichen; die oberen Extremitäten waren überstreckbar und zeigten Spasmus mobilis. Athetotische Mitbewegungen und ataktisches Wackeln; Sprache bradylalisch und skandierend. Es bestand temporale Abblassung der Papillen, Nystagmus; keine Sensibilitätsstörungen. Der hier beschriebene Kranke hatte als einziger der Geschwister in den letzten Jahren epileptische Anfälle.

Das Marklager des 1180 g schweren, etwas atrophischen Gehirns zeigte eine grau-rötliche gleichmäßige Verfärbung ohne herdförmige Veränderungen. Innere Organe o. B. In Markscheidenpräparaten bestand eine geringe diffuse Aufhellung etwa wie in einem wenig gelungenen Präparat. Die Schädigung betrifft alle Markscheiden bei besserer Erhaltung der U-Fasern, einzelner Faserzüge sowie einiger dichterer Markinseln. Beträchtliche Entmarkung der zentralen Partien des Tractus opticus. Sehr erhebliche Fasergliose des Markes. Fettkörnchenzellen an den Gefäßen im Mark, etwas weniger auch in der Rinde, sowie einzelne feine Fetttröpfchen in den Gliazellen der Molekularschicht; gröbere Abbauerscheinungen fehlten vollständig. Das gleiche Bild bot das Kleinhirn, wo besonders das Dentatumvlies nahezu völlig entmarkt war, und das Rückenmark. Die Achsencylinder waren recht gut erhalten.

Während hier der Befund die charakteristischen Markinseln noch erkennen läßt, war es in einer anderen eigenen Beobachtung des Instituts

schon wesentlich schwerer, die Zugehörigkeit zur PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit zu bestimmen; die genaue Schilderung soll anderweitig erfolgen, doch konnte ich die Präparate zum Vergleich heranziehen. Es handelt sich um 3 Geschwister im Alter von 7—1 Jahr. Bei allen zeigten die Markscheidenpräparate einen fast totalen Markmangel mit nur einzelnen spärlichen Faserresten, einige wenige Markinseln waren nur bei Anwendung der SPIELMEYERschen Methode deutlich zu machen, der Fettabbau war normal, aber sehr spärlich, die Gliafaserwucherung sehr stark. Auch das Rückenmark war fast markleer, nur die Wurzeln zeigten nahezu normalen Markgehalt. Während bei den älteren Geschwistern bereits eine fast vollständige Versteifung eingetreten war, bestanden bei dem Jüngsten noch athetoide Bewegungen und Nystagmus.

Hieran schließt sich die weitere Beobachtung eines Kindes, bei welchem sich der anatomische Befund noch weiter von dem klassischen Bilde enfernt; wir halten uns aber doch für berechtigt, ihn der PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit zuzurechnen, weil der Entmarkungsvorgang ähnliche Züge darbietet, und die klinische Symptomatologie dem Leiden entspricht.

Horst B., 5 Jahre alt. Eine Schwester des Vaters soll von Geburt an durch Verkürzung eines Beines lahm gewesen sein. Die Mutter hatte vor der Geburt des Pat. zwei Fehlgeburten gehabt. Die Geburt dauerte 48 Stunden, die Wehen mußten durch Spritzen hervorgerufen werden. Pat. wog 7 Pfund und wurde von Anfang an durch die Flasche ernährt; er hat auch gleich geschrien, sich aber nicht bewegt. Nach einem Vierteljahr fiel auf, daß er ständig die Augen bewegte, er konnte den Kopf nicht heben und mußte vollständig besorgt werden. Im 5. Lebensjahre kam er in die Wittenauer Anstalten und bald darauf nach Görden. Er konnte weder sitzen, noch stehen, noch gehen, gab keine sprachlichen Äußerungen von sich und mußte gefüttert werden. Er hatte Spasmen in den unteren Extremitäten, athetoide Bewegungen der oberen Extremitäten, Kopfwackeln und Dauernystagmus.

Der 95 cm lange Knabe von nur 13,5 kg Gewicht ist unterentwickelt, besitzt nur geringes Fettpolster und eine dürftige Muskulatur. Der Schädel ist makrocephal, Umfang 51 cm. Leerer, fast starrer Gesichtsausdruck. Die Blickrichtung nach außen ist beiderseits, vorwiegend aber rechts, eingeschränkt. Beim Blick nach oben sind die Augäpfel nach innen gewendet. Der schon in der Ruhe vorhandene rotatorische Nystagmus verstärkt sich beim Fixieren. Pupillen gleich weit, normale Lichtreaktion. Augenhintergrund: Scharf begrenzte Papillen. Kyphoskoliose der Brust- und Lendenwirbelsäule. Innere Organe o. B. Wa.R. in Blut und Liquor negativ. Er vermag völlig bewegungslos zu liegen. Die unteren Extremitäten werden dabei in Hüft- und Kniegelenk maximal gestreckt, Knickfußstellung beiderseits, rechts mehr als links. Mit den oberen Extremitäten werden häufiger als mit den unteren aktive Bewegungen ausgeführt; sie sind von athetoiden Bewegungen der distalen Extremitätenabschnitte begleitet, die Hand wird flektiert und proniert, die Finger athetoid gestreckt; in den unteren Extremitäten besteht BABINSKI-Stellung. Die tremorartigen Bewegungen des Kopfes treten anfallsweise auf. Tonus der oberen Gliedmaßen schlaff, bei langsamen

Beuge- und Streckbewegungen. Ellenbogen und Fingergelenke sind überstreckbar. Bei passiven Bewegungen einschießende Spasmen. Die Streckstellung der unteren Extremitäten ist nur bei Überwindung eines Widerstandes möglich, was anscheinend Schmerzen verursacht. Die Reflexe der oberen Extremitäten sind auslösbar. Bauchreflexe vorhanden; Cremasterreflex negativ. Sehnenreflex der unteren Extremitäten gesteigert; Patellarklonus beiderseits, rechts mehr als links. Fußklonus angedeutet. Babinski beiderseits positiv, ebenso Rossolimo; Gordon und Oppenheim negativ. Bei Anzeichen von Unlust verstärkt sich das Kopfwackeln und die athetoide Unruhe. Bei plötzlichen Geräuschen Zusammenfahren des ganzen Körpers. — Während der Untersuchung bekam er einen Anfall von Blässe des Gesichts, Streckstarre des Körpers mit Abspreizung des rechten Armes, dabei durchdringendes Schreien. Ein gleicher Anfall wiederholte sich nach 8 Tagen. Die Encephalographie ergab nur eine mäßige Erweiterung der Vorderhörner, im Liquor keine Zellen. — Pat. mußte vollständig besorgt werden. Eine Magen-Darmstörung führte zu leichten Temperatursteigerungen, die Nahrungsaufnahme machte große Schwierigkeiten, Pat. starb an Bronchopneumonie.

Sektion. Außer der Bronchopneumonie keine wesentlichen Veränderungen in den Organen. Hirngewicht 1130 g, mäßige Trübung der Meningen, Verschmälerung der Stirnwindungen; auf Frontalschnitten gleichmäßige Erweiterung aller Ventrikel. Das gesamte Marklager ist im ganzen beträchtlich verschmälert, eine Verfärbung des Marklagers war an dem fixierten Gehirn nicht festzustellen.

Histologische Untersuchung. Eine Übersicht über die Ausbreitung der Entmarkung gibt schon die makroskopische Betrachtung der Markscheidenpräparate. Ein Frontalschnitt durch die Mitte der Stammganglien zeigt eine diffuse Aufhellung des ganzen Marklagers, als ob das Präparat etwas zu stark differenziert wäre. Etwas kräftiger getönt heben sich die innere Kapsel und die durch das Zentrum semiovale in sie einströmenden Faserzüge hervor, ferner die das Unterhorn umgebende Sehstrahlung, die Faserzüge des Thalamus und die Linsenkernschlinge unterhalb des Globus pallidus, obwohl dieser selbst fast ganz markfrei ist. Das der Ventrikelecke anliegende Gebiet oberhalb des N. caudatus ist besonders stark aufgehellt, auch Balken und Fornix sind nur schwach mit Markfasern besetzt. Die feinen Markfasern der Rinde und die kleinen Bündel im Putamen sind mit bloßem Auge nicht zu erkennen. Der Querschnitt des Tractus opticus ist ebenfalls nur schwach tingiert. Weitaus besser als alle Markbündel in dem ganzen Präparat ist der hier noch an der Basis getroffene periphere Oculomotorius gefärbt, er erscheint tiefschwarz von normalem Aussehen; dies zeigt, daß das Präparat durchaus richtig differenziert war.

In Schnitten vom Frontal- und Occipitallappen besteht überall die gleiche Aufhellung des Marklagers, bis an die Rinde heran, Unterschiede in der Anfärbung der U-Fasern sind nicht vorhanden.

Die gleiche schwache Anfärbung der Markfasern sieht man auch im Mittelhirn, doch ist der Fuß erheblich dunkler ausgefallen als die Züge der Haube; aber daß auch er nicht den vollen Markgehalt besitzt, zeigt wieder der periphere Teil des Oculomotorius auch in diesem Schnitt. Die Brückenfaserung ist kräftig.

In der Medulla oblongata hebt sich die Olivenfaserung deutlich von den allgemein aufgehellten Markfasern ab. Wieder sind hier die angeschnittenen peripheren Hirnnerven intensiv schwarz gefärbt.

Im Kleinhirn ist die Aufhellung recht bedeutend, nur der mittlere Teil des Marklagers und der Läppchen zeigt einen etwas reichlicheren Markgehalt.

Auch im Rückenmark gibt es eine allgemeine Aufhellung, doch sind hier die Randpartien der Vorderseiten sowie der Hinterstränge ganz besonders entfärbt; auch die Faserung der grauen Substanz ist recht dürftig. Dagegen sind die Eigensysteme weit besser erhalten und treten um so deutlicher hervor. Eine systematische Faserdegeneration ist nicht vorhanden. Die vorderen und hinteren Wurzeln aber sind tiefschwarz und unversehrt (Abb. 5).

Bei stärkerer Vergrößerung sieht man im Marklager der Hemisphären statt der gewöhnlichen kompakten Bündel von Nervenfasern, die wegen ihrer Menge keine Einzelheiten mehr erkennen lassen, ein lockeres Maschenwerk von einzelnen

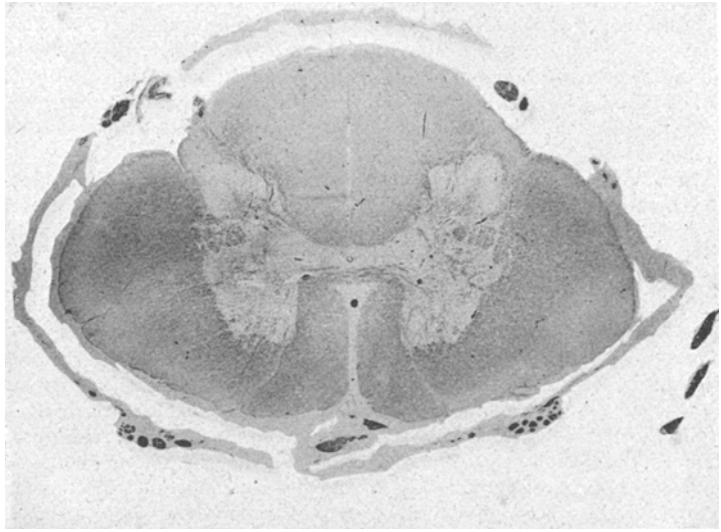


Abb. 5. PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit. Horst B. Rückenmarksquerschnitt. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WOELCKE. 9 : 1. Diffuse Degeneration der Markscheiden in Vorderseiten- und Hintersträngen mit besserer Erhaltung der Eigensysteme. Normaler Markgehalt der vorderen und hinteren Wurzeln.

gut erkennbaren Markfasern, sie sind aber nicht tiefschwarz wie sonst, sondern sehen ausgelaugt aus und zeigen vielfach perlschnurartige Auftreibungen (Abb. 6).

Die einzelnen Fasern sind in ihrem Verlauf sehr ungleich angefärbt, bald heller, bald dunkler; im allgemeinen sieht man weit weniger Markballen und schon gar keine jener massigen Abbauprodukte, wie man sie so reichlich bei der Leukodystrophie antrifft. Das gilt aber nicht nur von den markärmeren Gebieten, sondern auch von den besser erhaltenen Markzügen; sie sind durchsetzt von abgeblaßten und zugrunde gehenden Markscheiden und es gibt nur wenige normal gefärbte Fasern, was sofort deutlich wird, wenn man sie mit den peripheren vergleicht. Nirgends aber ist der Untergang ein so vollständiger, daß alle Markfasern zugrunde gegangen sind; auch in den markärmsten Bezirken wie der Rinde, im Putamen oder Pallidum sind immer noch einzelne, freilich abgeblaßte und geschädigte Bündelchen oder Reste zu erkennen.

Betrachtet man solche Gebiete bei Lupenvergrößerung, so fällt auf, daß die besser erhaltenen Markgebiete fleckförmig verteilt sind und so dem Bilde der PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit recht ähnlich sehen: Es sind, wenn

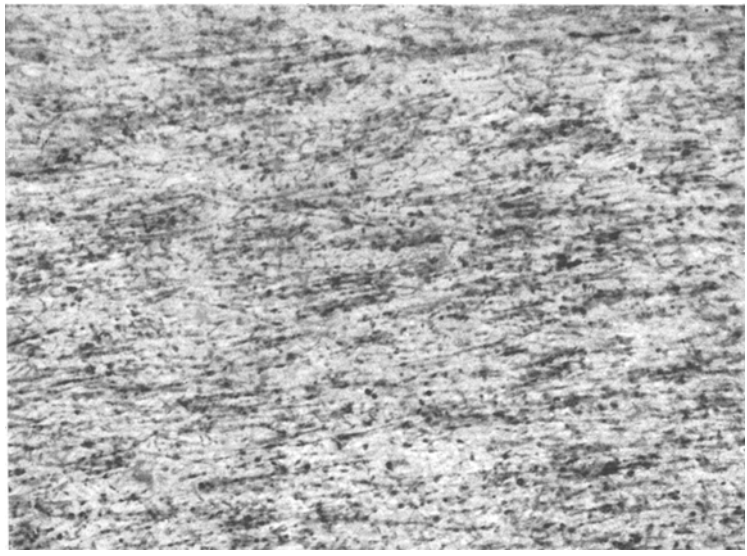


Abb. 6. PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit. Horst B. Hemisphärenmark. Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER. 150 : 1. Verdünnung und Aufhellung der Markfasern. (Die zahlreichen schwarzen Punkte sind quergetroffene Fasern.)

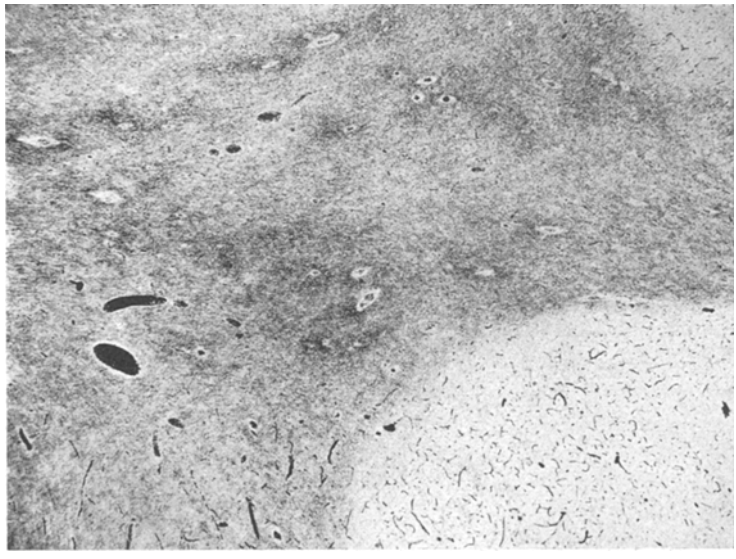


Abb. 7. PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit. Horst B. Hemisphärenmark. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WOELCKE. 20 : 1. Geschädigte, aber noch kenntliche Markinseln im stark aufgehellten Marklager.

auch abgeblaßte, Inseln in einem stärker entmarkten Bezirk. Das ist namentlich im Hemisphärenmark nicht zu verkennen (Abb. 7).

Nach dem Zellpräparat würde man diesen Verlust der Marksubstanz nicht erwarten, hier ist im ganzen Marklager nur eine mäßige Vermehrung von Gliakernen ohne alle progressiven Erscheinungen vorhanden. Nur dort, wo die Marksubstanz noch etwas besser erhalten war, in der inneren Kapsel, im Thalamus usw., sind die Gliakerne etwas reichlicher vertreten, aber nirgends begegnet man stärkeren gliösen Reaktionen, keiner Anhäufung von Gliazellen an den Gefäßen, progressiven Astrocyten, Knötchenbildung u. dgl. In der Hirnrinde gibt es hier und da einige fleckförmige Ausfälle von Ganglienzellen. Die Nervenzellen sind im ganzen leicht geschwollen, zeigen aber sonst nur postmortale Veränderungen, das gleiche gilt vom Kleinhirn und Rückenmark. Die Glia ist in den unteren Schichten etwas vermehrt, die Meningen sind völlig zart, die Gefäße frei von Wandveränderungen. Entzündliche Infiltrate fehlen überall.

Mehr Aufschluß geben die Fettpräparate. Da sind überall im Mark an den Gefäßen, auch an kleinen Capillaren Fettkörnchenzellen gespeichert, oft nur ein oder zwei, in den größeren Gefäßen auch mehrere, doch niemals in beträchtlicher Menge. Was diesem Befund aber seine Bedeutung gibt, ist die Tatsache, daß die Fettkörnchenzellen durchaus auf das Mark beschränkt sind und sonst nirgends vorkommen, auch nicht in der Rinde. In den Gliazellen sind nur hin und wieder einzelne kleine Fetttröpfchen zu sehen. Nur im Pallidum ist reichlich Fett vorhanden, gleichmäßig verteilt über das ganze Gebiet in kleineren und größeren Tropfen in den Gliazellen, jedenfalls erheblich mehr als dem physiologischen Fettgehalt dieses Zentrums entspricht; es ist auch in Körnchenzellen an den Gefäßen reichlicher anzutreffen. Das gleiche Bild bietet, wenn auch im abgeschwächtem Grade, die rote Zone der Substantia nigra.

Die Achsencylinder sind wesentlich besser und reichlicher erhalten als die Markscheiden, aber es ist keine Frage, daß auch sie im ganzen vermindert sind.

Es ist keine Frage, daß eine erhebliche reparative Gliafaserwucherung besteht, jedoch gelang es nicht, diese im HOLZER-Präparat klar darzustellen.

Zusammenfassung. Der 5 Jahre alt gewordene Knabe konnte sich angeblich von Geburt an nicht bewegen; er litt an Spasmen der unteren und athetoiden Bewegungen der oberen Extremitäten, Kopfwackeln und Dauernystagmus.

Im Gehirn fand sich eine mäßige Erweiterung der Ventrikel und eine gleichmäßige Verschmälerung der Marksubstanz, jedoch ohne Verfärbung. Die Markscheidenpräparate zeigten nur eine etwas schlechtere Anfärbung, aber die histologische Untersuchung deckte einen nicht entzündlichen, diffusen chronisch progressiven Entmarkungsprozeß mit fixem Fettabbau, wenn auch in örtlich wechselnder Stärke, auf; abnorme Abbauprodukte waren nicht vorhanden. Innerhalb der entmarkten Gebiete ließen sich besser erhaltene, wenn auch nicht mehr normale markhaltige Inseln erkennen. Großhirn, Kleinhirn und Rückenmark sind in gleicher Weise betroffen, wobei einzelne Fasersysteme, wie innere Kapsel, Linsenkernschlinge, Faserzüge des Thalamus, Sehstrahlung und Eigensysteme des Rückenmarkes etwas weniger angegriffen sind; dagegen besitzen die peripheren Teile der Hirnnerven und der Rückenmarkswurzeln ihren normalen Markgehalt. Die Achsencylinder sind ebenfalls gelichtet, wenn auch weit weniger als die Markscheiden.

Der prägnante Gegensatz zwischen total entmarkten Gebieten und erhaltenen Markinseln der typischen PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit ist hier stark verwischt, weil einerseits die Entmarkung unvollständig, andererseits aber die Markinseln selbst bereits aufgehellt sind; man erkennt aber die Grundzüge des charakteristischen Bildes doch noch wie durch einen Schleier. Die Schädigung der Markscheiden ist außerdem hier allgemein über Gehirn und Rückenmark verbreitet, im Gegensatz zu den klassischen Fällen, in denen die Entmarkung sich im wesentlichen auf das Hemisphärenmark beschränkt. In dieser Beziehung nimmt unser Fall Horst B. die gleiche Stellung in der Gruppe der PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit ein, wie das obenbeschriebene Kind Manfred Sch. und der Fall von VAN BOGAERT und SCHOLZ im Rahmen der leukodystrophischen Gruppe. Auffällig bleibt der gute Erhaltungszustand der Hirnnerven und Rückenmarkswurzeln; ob dies für alle Fälle bei der PELIZÄUS-MERZBACHERschen Krankheit zutrifft, hat sich nicht feststellen lassen. Der Charakter des Entmarkungstypus tritt aber deutlich genug hervor, um im Verein mit dem klinischen Befund die Einreihung in die PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit zu erlauben. Daß dieses Leiden aber von der Leukodystrophie hinreichend unterschieden ist durch den Mangel an atypischen Abbauprodukten und die Art der Entmarkung, wird auch durch diese Beobachtung erhärtet.

Zusammenfassung.

1. Die Hirnsklerosen infolge spezifischer selbständiger Entmarkung bilden die diffuse Sklerose im engeren Sinne. Sie unterscheiden sich grundsätzlich von den Sklerosen infolge symptomatischer unselbständiger Entmarkungen in Begleitung anderer Krankheiten, besonders auf Grund von Kreislaufstörungen.

2. Die diffuse Sklerose im engeren Sinne ist ein Sammelbegriff für das morphologische Durchschnittsbild verschiedener Krankheitsprozesse: a) entzündlicher (Leukencephalitis = SCHILDERsche Krankheit) und b) degenerativer Natur (Leukencephalosen). Zu diesen letzteren gehört unter anderem die Leukodystrophie und die PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit.

3. In einem neuen Fall von Leukodystraphie bei einem $2^1/_2$jährigen Kinde zeigte sich eine allgemein verbreitete Markschädigung mit den bekannten atypischen Abbauprodukten, ähnlich wie dies VAN BOGAERT und SCHOLZ beschrieben haben. Bemerkenswert ist, daß in unserem Falle auch die peripheren Nerven in gleicher Weise erkrankt waren.

4. Ein Entmarkungsprozeß bei einem 5jährigen Knaben wird als nicht ganz typische PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit aufgefaßt und

dem vorigen gegenübergestellt. Es ergibt sich, daß die PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit nicht als eine Untergruppe der Leukodystrophie anzusehen ist.

Literatur.

BALO, v.: Die Erkrankungen der weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1940. — BOUMAN: Diffuse Sclerosis. Bristol 1934. — GUTTMANN: Zbl. Neur. **41**, 1 (1925).

BIELSCHOWSKY u. HENNEBERG: Psychol. u. Neur. **36**, 131 (1928). — BODECHTEL: Z. Neur. **121**, 487 (1929). — VAN BOGAERT u. SCHOLZ: Z. Neur. **141**, 510 (1932). BOSTROEM: Dtsch. Z. Nervenhk. **100**, 63 (1927). — EINARSON u. NEEL: Act. Jutl. (Dän.) **10** (1938). — EINARSON u. NEEL: Contribution to the Study of Diffuse Brain Selerosis with a Comprehensive Review of the Problem in general and a Report of two cuses. Act. Jut. (Dän.) **14** (1942). — HAMPEL: Dtsch. Z. Nervenhk. **142**, 186 (1937). — INNES, SWAYBACK: J. Neur. (Brit.), N. s. **7**, No 4 (1939). — SCHERER: Vergleichende Pathologie des Nervensystems der Säugetiere. Leipzig: Georg Thieme 1944. — SCHOLZ: Z. Neur. **90**, 651 (1925). — WICKE: Z. Neur. **162**, 741 (1938).

Beitrag zur Frage der Bluttransfusionsschäden.

(Klinisch-anatomische Untersuchung zweier Fälle von Tod nach Konservenbluttransfusion.)

Von

WILHELM KRÜCKE und HERMANN SEMMELROCH.

Dillenburg Stade

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Oktober 1944.)

I. Klinischer Teil.

Von Dr. HERMANN SEMMELROCH.

Reaktionen und Zwischenfälle bei Bluttransfusionen können vom rein praktischen Standpunkt aus unterteilt werden in solche, die als vermeidbar gelten müssen, und solche, die trotz Einhaltung der für Indikationsstellung und Übertragungstechnik heute üblichen Sorgfalt nicht immer sicher vorausgesehen werden können.

Der für die *Frischblutübertragung* als häufigste und größte Gefahr angesehene akute Hämolyseunfall, der als charakteristische Sofortreaktion zu verlaufen pflegt, ist durch exakte Blutgruppenbestimmung und die zu Beginn der Übertragung vorzunehmende OEHLECKERsche Probe mit Sicherheit auszuschalten. Nicht so klar liegen die Verhältnisse dagegen bei jenen Störungen, die nach OEHLECKER als Nachreaktionen zusammengefaßt werden. Dazu gehören in erster Linie Temperatursteigerungen, Schüttelfröste, eventuell Exantheme und Kreislaufstörungen, letztere besonders auch bei der Entfieberung zusammen mit starken Schweißausbrüchen, ferner Übelkeit und Erbrechen. Sie pflegen meist nach der sonst störungsfrei verlaufenden Transfusion innerhalb der nächsten Stunden einzusetzen und unterscheiden sich darin von den Hämolysezeichen, die sich schon in den ersten Minuten bemerkbar machen. Wenn diese Nachreaktionen vielfach nur derart milde klinische Erscheinungen machen, daß man geneigt ist, sie als harmlos für den Patienten hinzunehmen, so darf doch der Hinweis nicht übersehen werden, daß es schon infolge gradueller Unterschiede dieser Reaktionen oder herabgesetzter Widerstandskraft des Empfängers zu einem ernsteren Zwischenfall kommen könnte. Als Ursache der Nachreaktionen gilt ganz allgemein eine „individuelle Empfindlichkeit gegen die körperfremden Eiweißstoffe (Proteine), abhängig vor allem auch vom Krankheitszustand des Empfängers". Besonders werden hier

Kachektische, intern Erkrankte mit Blutkrankheiten, Sepsis, Störungen von Leber und Milz häufiger zu diesen Nachreaktionen neigen, als solche Empfänger, bei denen lediglich eine Blutungsanämie vorliegt. Darauf wird bei der Indikationsstellung gegebenenfalls Rücksicht zu nehmen sein.

Wenn also schon die Frischbluttransfusionen nicht frei von sicher vermeidbaren unerwünschten Begleiterscheinungen sind, so erscheint vor allem die Frage angebracht, ob und inwieweit dieses Risiko bei der Anwendung von *Konservenblut* etwa vergrößert wird.

Nach HÖTZL „hat sich die Blutkonserventransfusion als der Frischbluttransfusion gleichwertig erwiesen". BALTA, BÉLA LÁSZLÓ, sahen nicht mehr Komplikationen als bei der direkten Transfusion. GOWIN, ELMER und HARDIN vertreten in einer Arbeit über 1600 Transfusionen die Ansicht, daß kein Parallelismus zwischen dem Alter der Konserve und der Häufigkeit der Reaktionen bestünde. Sie weisen ferner darauf hin, daß ein Teil dieser Reaktionen offenbar unabhängig von der Blutkonserve und dieser mit allen intravenösen Infusionen gemeinsam sei. Bei Salz- und Traubenzuckerinfusionen berechneten sie in 0,75%, bei Konservenblutinfusionen mit bis zu 30 Tage alten Konserven in 3,7% Reaktionen, meistens als Schüttelfröste mit oder ohne Temperatursteigerung sowie Urticaria. HOHENWALLNER sah bei 236 Frischbluttransfusionen 24mal Temperaturanstieg und 3mal Schüttelfrost, bei 120 Blutkonservenübertragungen von durchschnittlich 8 Tage altem Blut 11mal Temperatursteigerung und 2mal Schüttelfrost. OEHLECKER weist darauf hin, daß besonders der Schwerkranke sich viel besser stehe, wenn er dieselbe Dosis in Form von Frischblut erhalten würde. SCHULZ sagt, „einen Vergleich der Konserve mit Frischblut bezüglich der Wirkung und Sicherheit vornehmen zu wollen, wäre abwegig. Wir müssen uns angewöhnen, jede Methode nach ihrer Eigenart besonders zu beurteilen". SCHÜRCH, WILLENEGGER und KNOLL kommen zu der Feststellung, daß „innerhalb gewisser Schwankungen doch mit einer höheren Zahl von Nachreaktionen zu rechnen ist als bei der Transfusion mit frischem Blut". BRUNNER warnt vor der Gefahr, die durch toxische Wirkung nach längerem Liegen entstehen können. Auch EDWARDS, RONALD und DAVIS betonen die sich mehrenden Komplikationen bei älteren Blutkonserven. SPAANDER dagegen sieht die Ursache dafür nicht in der Menge des transfundierten Blutes, noch in Gruppenfehlern, noch abhängig von Injektions- und Aufbewahrungszeit, sondern höchstwahrscheinlich im Krankheitszustand des Patienten. Es gibt sogar Autoren, die geradezu betonen, daß eine längere Konservierungsdauer die Zahl der Reaktionen vermindere (VLADOS).

Wenn man also überhaupt Unterschiede in der Verträglichkeit des konservierten Blutes gegenüber Frischblut annimmt, so sind diese logischerweise in Veränderungen zu suchen, die eben durch den Konservierungsprozeß oder durch die Lagerung zustande kommen. Im übrigen sind natürlich die Gefahren des konservierten Blutes die gleichen wie sie auch dem Frischblut zu eigen sind. In erster Linie wäre also auch hier wieder der Hämolyseunfall zu bedenken, der bei dem vorzugsweisen Gebrauch von Universalspenderblut für die Konserve praktisch aber an Bedeutung zurücktreten dürfte. Ohne daß auf die Art der sekundären Veränderungen im Konservenblut genauer eingegangen werden muß,

erscheint es naheliegend, daß diese durch verschiedene Faktoren beeinflußt werden können, als da sind Herstellungstechnik, Art der zugesetzten sog. Stabilisatoren und antibakteriellen Mittel, ferner Aufbewahrungs- und Anwendungstechnik. Für unseren praktischen Gebrauch der Blutkonserve sind daher die Erfahrungen derjenigen besonders maßgebend, die wie REISSMANN eine in allen Zurichtungen gleiche Blutkonserve nach der gleichen Anwendungsvorschrift benützen wie wir. Er kommt zu der Feststellung, daß mit zunehmender Konservierungsdauer mit einem Ansteigen der *Reaktionszahlen* zu rechnen sei. REISSMANN beschreibt ferner als *spezifisch für Konservenbluttransfusionen*, daß in 30% aller Fälle ein vorübergehendes Wärmegefühl im Kopf, leichter Kopfschmerz und starke Gesichtsrötung von wenigen Minuten Dauer auftreten, die kein Grund zur Unterbrechung der Transfusion seien. In 11% aller Konservenblutübertragungen sah er echte Fieberreaktionen mit leichtem Frösteln bis zu stärkeren Schüttelfrösten. Diese Reaktionen seien nicht blutgruppenbedingt. Unsere eigenen Erfahrungen mit der relativ geringen Zahl von etwa 100 Konservenblutübertragungen waren durchweg gute, nur gelegentlich traten leichte sog. Nachreaktionen auf. In 2 Fällen jedoch, die aus ein und derselben Konserve je 250 ccm Blut bekommen hatten, nahm diese Nachreaktion bedrohlichen Charakter an und führte unter gleichartigen Erscheinungen zum Tode. Da die Grundkrankheit der Empfänger gänzlich verschieden war, da ferner kein nach den bisherigen Erkenntnissen vermeidbarer Fehler gemacht worden war, halten wir die Mitteilung dieser Fälle für angebracht, um einen Beitrag zu den oben aufgeführten Fragen nach den Gefahren eventuell sekundärer Veränderungen des Konservenblutes zu liefern, zumal die bisher vorliegende Kasuistik darüber spärlich und lückenhaft ist. Daß der Zwischenfall geradezu in Form eines Parallelversuches ablief, vermag unseres Erachtens die Vielzahl der dabei auftauchenden Fragen beträchtlich einzuengen.

Fall 1[1]. Vorgeschichte: Mutter an Lungentuberkulose gestorben. Pat. selbst wurde 1923 an tuberkulöser Bauchfellentzündung operiert, wobei angeblich 2 Liter Flüssigkeit abgelassen worden seien. Seitdem traten gelegentlich plötzlich krampfartige Schmerzen im Leib und Erbrechen auf. Nach derber Kost Zunahme der Beschwerden, weshalb schon längere Zeit Schonkost eingehalten wurde. — Am Einlieferungstag plötzlich kolikartige Leibschmerzen, Aufstoßen, mehrfach Erbrechen, Stuhl und Windverhaltung. Einlieferung unter Peritonitisverdacht.

Befund: Am 25. 7. 43: 37jähriger mittelkräftiger, blasser Mann. Zunge feucht, belegt. Thoraxorgane: klinisch und röntgenologisch ohne pathologischen

[1] Der Fall ist an sich wegen des interessanten Operationsbefundes bemerkenswert — mechanischer Ileus auf Grund eines retroperitonealen verkalkten tuberkulösen Abscesses im kleinen Becken. — Aus diesem Grund sei gestattet, den Verlauf etwas ausführlicher darzustellen, als es im Hinblick auf den Transfusionszwischenfall allein nötig wäre.

Befund. — Zwischen Nabel und Symphyse alte reizlose Operationsnarbe. Leib stark aufgebläht, Palpation überall schmerzhaft, dabei aber keine Abwehrspannung, keine Resistenzen. Insbesondere ist der rechte Unterbauch frei. Auskultatorisch hochgestellte, zum Teil klingende Peristaltik. Katheterurin: Alb. Opalescenz, Erythrocyten und Leukocyten; fadenziehender Schleim aus der Urethra. — Rectaluntersuchung: Es ist ein etwa billardkugelgroßer runder Tumor von knochenharter Konsistenz zu fühlen, dessen unterer Pol etwa in Höhe der Steißbeinspitze steht. Die Rectumschleimhaut ist über ihm verschieblich. Er engt das Rectum deutlich von oben her ein, gehört ihm aber offenbar nicht an. Er ist nur wenig beweglich. — Röntgenleeruntersuchung ergibt Zwerchfellhochstand und einige kleine Spiegelbildungen, die dem Dünndarm zugehören. Im re. und li. Unterbauch einige kleine Kalkschatten. Beckenübersichtsaufnahme: Im kleinen Becken re. kreisrunder billardkugelgroßer scharfbegrenzter Tumor, der von einem Kalkmantel umgeben ist. — Temperatur 37,1, Puls 67.

Verlauf. Mittels Darmrohr, Wärmeapplikationen, Hypophysininjektion usw. gelingt es, Stuhl- und Windverhaltung zu beseitigen. Am Abend des nächsten Tages ist der Bauch weicher. Peristaltik normalisiert. 30. 7. Pat. steht auf, Puls und Temperatur normal. Urin: Alb. neg. vereinzelt Leukocyten und Erythrocyten, Urobilinogen. Kontrasteinlauf ergibt keinen Zusammenhang des Tumors mit Rectum oder Sigma.

2. 8. Chromocystoskopie: Blasenkapazität 500 ccm. Der Fundus ist breitflächig vorgewölbt durch den bereits beschriebenen Tumor. Schleimhaut normal. Prompte Blauausscheidung aus beiden Ostien.

3. 8. Operation in Äthernarkose (Dr. WITTELER): Laparotomie durch medianen Unterbauchschnitt. Das Peritoneum und der Dünndarm weisen chronische Veränderungen mit teilweise breiten Verschwielungen im Sinne einer ausgeheilten Bauchfell-Tbc. auf. Nach Lösung von Adhäsionen gelingt es in Beckenhochlagerung, den Tumor einzustellen. Er sitzt fest im kleinen Becken, 2 Dünndarmschlingen sind breit und fest mit ihm verschwielt, so daß man zunächst den Eindruck hat, es handele sich um einen Dünndarmtumor. Mit der Hinterwand der Blase und dorsalwärts bestehen breite Verwachsungen. Der Tumor wird stumpf unter mehrfachen Ligaturen in der Tiefe aus dem kleinen Becken gelöst und vorgelagert. Es folgt die Resektion der mit ihm verlöteten Dünndarmschlingen. Anastomose. Nochmalige Revision ergibt keine Blutung im kleinen Becken. Verschluß der Bauchhöhle in Etagen.

4. 8. Leib weich, beginnende Peristaltik zu hören. Am Nachmittag Temperatur 38° rectal, Puls um 120. Zur Hebung des Allgemeinzustandes erscheint eine kleine Blutübertragung zweckmäßig. Der Pat., der der Blutgruppe 0 zugehört, bekommt aus einer *4 Wochen alten Konserve* mit Universalspenderblut vom Titer Anti A 1/16, Anti B 1/32 250 ccm nach vorsichtiger Erwärmung langsam infundiert. *Die Verwendungsfähigkeit des Blutes war mit 5 Wochen angegeben.* Makroskopische Veränderungen bekannter Art, die ein Hinweis auf sekundäre Umsetzungen sein konnten, waren nicht festzustellen. Die biologische Prüfung nach Art der OEHLECKERschen Probe ergab ebenfalls keine Anzeichen für Unverträglichkeit. Auch im weiteren Verlauf der Infusion ergaben sich keine subjektiven oder objektiven Störungen. Am Schluß der Übertragung werden leichte Kopfschmerzen geäußert. — Nach $^1/_4$ Stunde kommt es zum Erbrechen, Schüttelfrost, schwerstem Kollaps, außerordentlicher psychischer Unruhe. Trotz sofort einsetzender intensiver Kreislauftherapie, ist der Kollaps nur vorübergehend zu bessern. Unter eigenartigen krampfartigen Erscheinungen tritt $3^1/_2$ Stunden nach der Transfusion der Tod ein.

Fall 2. 23jähriger kräftiger, sehr gesund aussehender Mann mit einem Streifschuß am re. äußeren Knöchel. Außer einer 9 cm langen Weichteilwunde besteht

eine Fraktur beider Malleoli und des Fersenbeines. Die Wunde war bei der ersten Versorgung ohne vorausgehende Wundexcision nach Einstreuen von Marfanil-Prontalbinpuder vernäht worden. Einlieferung etwa 8 Stunden nach der Verwundung am 20. 6. 43 mit Temperatur von 38,5°. Sofortige Wiedereröffnung der Wunde und Excision des ganzen Wundtrichters. In der Tiefe der Wunde liegt der äußere Knöchel frei, dessen Oberfläche angerauht erscheint und an dem man eine Fissurlinie erkennt. Die Wunde bleibt offen, es wird Marfanilpuder eingestreut, Ruhigstellung der Extremität im gefensterten Gipsverband, dazu Hochlagerung auf BRAUNscher Schiene. 4tägiger Sulfonamidstoß mit insgesamt 20 g Eleudron.

Temperatur geht im Laufe der nächsten Tage zur Norm zurück und bleibt so. Urin o. B. Wunde sieht gut aus, nach 16 Tagen plötzlicher Fieberanstieg auf 40,2°, Puls 120, Zunge belegt, Pat. fühlt sich sehr mitgenommen. Die Wunde zeigt jetzt eine schwere Infektion mit eitrigen Belägen und starker Rötung der Umgebung. Sie entleert dünnflüssiges geruchloses Sekret und schmerzt heftig. Es entwickelt sich das Bild einer schweren Wundinfektion, das neben den lokalen Maßnahmen, die in operativer Eröffnung des durch Einbruch der Infektion ins Gelenk entstandenen Empyems bestehen, mehrfache Bluttransfusionen zur Hebung des Allgemeinzustandes nötig macht. Der Pat. gehört der Gruppe A an:

I. 7. 7. Frischbluttransfusion von 500 ccm Gruppe A, wird gut vertragen. Beginn eines 3tägigen Eleudronstoßes mit 14 Tabletten je Tag.

II. 13. 7. Allgemeinzustand sehr mitgenommen. Hohe Temperatur, Hämo 80%, Erythro 4,5 Mill., Leuko 14000, Konservenbluttransfusion — 7 Tage alte Konserve — 250 ccm wird gut vertragen.

III. 19. 7. Bei intermittierendem Fieber und Verschlechterung des Allgemeinzustandes 2. Konservenblutübertragung — 13 Tage alte Konserve — 500 ccm wird gut vertragen.

IV. 23. 7. 3. Konservenblutübertragung — 17 Tage alte Konserve — 400 ccm, wird gut vertragen.

V. 29. 7. Nachdem die Temperatur seit einigen Tagen im Rückgang begriffen ist, aber das Allgemeinbefinden noch nicht entspricht, heute 4. Konservenblutübertragung, 23 Tage alte Konserve — sie wird gut vertragen, später tritt Fröstelgefühl auf und Temperaturanstieg auf 40°, starker Schweißausbruch. Ein paar Stunden später ist die Temperatur wieder abgesunken.

VI. 4. 8. Temperatur in den letzten Tagen normal, Lokalbefund an der Wunde gebessert, ebenfalls das subjektive Befinden. Wegen des anämischen Zustandes (55% Hämo) wird heute die 5. Konservenblutübertragung — 30 Tage alte Konserve — gemacht. Es wird dazu der Rest der Ampulle von Fall I verwendet. Die Übertragung findet unmittelbar im Anschluß an die zunächst komplikationslos verlaufende Transfusion bei Fall I in einem anderen Zimmer statt. Eine erneute Erwärmung der Konserve wird dazu nicht vorgenommen.

Die biologische Probe verläuft auch hier ohne Symptome, bis zum Ende der Übertragung machen sich keine subjektiven oder objektiven Nebenerscheinungen bemerkbar. Menge des zugeführten Blutes 250 ccm. Nach $^1/_2$ Stunde Schüttelfrost, Erbrechen, zunehmende Kreislaufverschlechterung. Flüchtige Erytheme am Rumpf. Blutdruckmessung ergibt nach Stunden einen Wert von 30 mm Hg, Atmung oberflächlich, 44 je Minute, Pat. ist somnolent und unklar. Starker Schweißausbruch, kalte Stirn und Extremitäten. Er läßt unter sich. Trotz aller Maßnahmen der Kreislauftherapie tritt $4^1/_2$ Stunden nach der Transfusion der Tod ein.

Epikrise.

Zwei Fälle wurden eingehend beschrieben, bei denen nach Konservenblutübertragungen eine letal verlaufende sog. Nachreaktion auftrat. Indikation für die Blutzufuhr war das eine Mal ein postoperativer Schockzustand nach großer Laparotomie mit Darmresektion, das andere Mal ein allgemeiner Schwächezustand mit sekundärer Anämie bei schwerer Wundinfektion. Kontraindikation für eine Konservenblutübertragung, wie sie durch entzündliche Nierenerkrankungen (SCHÜRCH, WILLENEGGER und KNOLL), schwere Herzleiden (GOWIN, ELMER, HARDIN) usw. gegeben sein können, bestanden bei beiden Patienten nicht. Auch die Menge des zugeführten Blutes war mit je 250 ccm nicht so groß, daß man von einem Mißverhältnis zur Menge des überhaupt noch vorhandenen Empfängerblutes, wie es SCHALLOCK für bedeutungsvoll hält, sprechen kann. Bei der Konserve, die je zur Hälfte unmittelbar hintereinander an die beiden Patienten verabreicht wurde, handelte es sich um 4 Wochen altes Glucose-Citratblut der Gruppe 0 mit einem Titer Anti — A 1/16, Anti B 1/32, also Universalspenderblut, während Patient I der Gruppe 0 und Patient II der Gruppe A zugehörte. Die Nachprüfung durch die Hersteller bestätigte das und ergab überdies eine bisher immer gute Verträglichkeit der vom gleichen Spender entnommenen Konserve. Aus der gleichen Mitteilung geht zudem hervor, daß ein technischer Fehler bei der Herstellung weitgehend dadurch unwahrscheinlich ist, daß alle im gleichen Arbeitsgang erzeugten Blutkonserven ebenfalls einwandfrei vertragen worden waren. Die Konserve war in der üblichen Weise mit Rivanol als antibakteriellem Zusatz versehen und bakteriologisch untersucht. Nach vorschriftsmäßiger gebräuchlicher Aufbewahrung im elektrischen Kühlschrank zeigte das Blut bei der Prüfung vor dem Gebrauch keinerlei makroskopische Veränderungen, die auf „künstliche" Hämolyse oder sonstige Zersetzung hingedeutet hätten. Nach vorsichtiger Erwärmung in „bäderwarmem Wasser" wurde die Übertragung mit der biologischen Probe eingeleitet, die keinerlei subjektive oder objektive Symptome auslöste und dann die Menge von je 250 ccm langsam infundiert. Eine erneute Erwärmung der Ampulle zwischen den beiden unmittelbar hintereinander vorgenommenen Infusionen fand nicht statt. Der erste Patient äußerte am Ende der Transfusion leichte Kopfschmerzen, die nach REISSMANN relativ häufig auftreten. Eine viertel, bzw. halbe Stunde später setzte bei beiden Empfängern ein gleichartiges, bedrohliches Bild mit Erbrechen, Schüttelfrost, psychischer Unruhe, bzw. Somnolenz, Schweißausbruch, Absinken des Blutdruckes und Tachypnoe, bei Patient II dazu mit flüchtigen Erythemen ein. Trotz intensiver Kreislauftherapie (bei Fall I wurden dabei auch größere Mengen Tutofusin infundiert, dies sei wegen der Beobachtung RÖSSLES über Organveränderungen

durch größere Mengen solcher Flüssigkeiten und im Hinblick auf unsere Sektionsergebnisse besonders erwähnt), starben die Patienten $3^1/_2$ bzw. $4^1/_2$ Stunden später.

Mit Rücksicht auf gelegentlich veröffentlichte Beobachtungen, (TZANCK, MAYNER, SUREAU und MONTIS) bei denen Transfusionszwischenfälle als Folge einer durch wiederholte Blutübertragung erworbenen Sensibilisierung gedeutet werden, sei eigens erwähnt, daß es sich bei unserem Patienten I um eine Ersttransfusion handelte. Bei Patient II wurden dagegen eine Frischblut- und 5 Konservenblutübertragungen gemacht. Zufälligerweise hatten diese Konserven eine ansteigende Lagerungsdauer von 7, 13, 17, 23 und schließlich 30 Tagen. Während nun das Frischblut und die ersten 3 Konserven reaktionslos vertragen wurden, trat nach dem 23 Tage alten Blut bereits eine Nachreaktion mit Temperaturanstieg, Frösteln und starkem Schweißausbruch, aber ohne sonstige oder länger währende Störungen auf. Dieser echten Fieberreaktion folgte dann schließlich nach Gabe der 30 Tage alten Konserve die heftige tödliche Nachreaktion. Zusammenfassend läßt sich der klinische Verlauf allein zunächst dahingehend beurteilen, daß die beiden tödlichen Nachreaktionen Zwischenfälle darstellen, die nach der eingangs getroffenen Unterteilung trotz Einhaltung der für Indikationsstellung und Übertragungstechnik heute üblichen Sorgfalt und bei weitgehendem Ausschluß von Fehlern bezüglich der Konserve selbst, nicht vorauszusehen und vor allem in der Schwere ihres Verlaufs nicht zu erwarten waren. Ein wichtiger Hinweis für das Zustandekommen dieser Zwischenfälle scheint in der Tatsache gegeben, daß erfahrungsgemäß die Häufigkeit von sog. Nachreaktionen mit dem Alter der Konserve zunimmt, und daß in unseren Fällen eine relativ lang gelagerte, 4 Wochen alte Konserve, die außergewöhnlich heftigen Zwischenfälle mit tödlichem Ausgang auslöste. Diese Vermutung kann aber erst gemeinsam mit dem Pathologen erhärtet werden.

II. Anatomischer Teil.

Von Dr. WILHELM KRÜCKE.

Einwandfreie anatomische Befunde von Bluttransfusionsschäden sind selten, da im Einzelfalle oft nicht sicher zu entscheiden ist, ob die gefundenen Organveränderungen auf die bestehende Grundkrankheit oder auf die Bluttransfusion zurückzuführen sind. Besonders aus diesem Grunde waren die Beobachtung von 2 Fällen mit verschiedener Grundkrankheit und nach Transfusion der gleichen Dosis von der gleichen Blutkonserve für die anatomische Untersuchung so wertvoll und gab die Veranlassung, den Befund im einzelnen zu vergleichen. Zunächst soll der Befund der Leichenöffnung auszugsweise wiedergegeben werden.

Fall I. S.-Nr. 160/43. M. H. (Die Sektion wurde 13 Stunden nach dem Tode vorgenommen.) Die Herzhöhlen enthalten Leichengerinnsel und wenig flüssiges Blut. Die re. Herzkammer ist deutlich erweitert, besonders in ihrer Ausflußbahn. Unter der Innenhaut in der li. Herzkammer ausgedehnte fleckförmige und flächenhafte Blutungen. Die Randabschnitte beider Lungen sind deutlich gebläht. Auf dem Schnitt durch die Lungen läuft reichlich schaumige Flüssigkeit ab. In der re. Lungenspitze finden sich einige narbige Herde. Hier ist das Lungengewebe von schwieligen Narben durchzogen und stärker als das übrige Lungengewebe schiefrig und schwärzlich verfärbt. Im Bauchraum bestehen ausgedehnte Bauchfellverwachsungen, im unteren Teil, besonders im kleinen Becken, finden sich etwa 700 ccm flüssiges Blut. Die Leber zeigt an ihrer Oberfläche ausgedehnte Kapselverwachsungen und auf dem Schnitt ein etwas getrübtes Aussehen. Nahe der Oberfläche finden sich einige fleckige blaßgelbliche Herde. Die Leberläppchenzeichnung ist verwaschen, das Lebergewebe ist blutarm. Über der Milz bestehen ebenfalls flächenhafte Kapselverwachsungen, die Milz ist vergrößert und besitzt eine mittelfeste Konsistenz. Auf dem Schnitt zeigt sie eine blaurote Farbe, die Lymphknötchenzeichnung ist etwas verwaschen, das Milzgewebe nicht abstreifbar. Zustand nach Resektion eines unteren Dünndarmstückes und Anlegen einer Seit-zu-Seit-Anastomose. Im Dünndarmgekröse finden sich zwei, ein etwa pflaumengroßer und ein etwa kirschgroßer, verkalkter Lymphknoten. Zustand nach operativer Entfernung eines etwa apfelgroßen verkalkten Knotens aus dem kleinen Becken. An den bei der Operation gelösten Verwachsungsstellen über dem Promontorium und besonders an der Hinterwand der Harnblase ist das Bauchfell etwas eröffnet. Die Rinde beider Nebennieren zeigt eine fleckige Fettstoffverarmung. Die Nieren sind leicht zu entkapseln, ihre Oberfläche ist glatt. Auf dem Schnitt ist die Markrindenzeichnung deutlich, das Nierengewebe besitzt eine blaßrote Farbe.

Sektionsdiagnose. Zustand nach operativer Entfernung eines etwa apfelgroßen, alten, verkalkten Tbc.-Abscesses im kleinen Becken. Zustand nach Resektion eines unteren Ileumstückes und Anlegung einer Seit-zu-Seit-Anastomose. Zustand nach abgelaufener Peritonitis tuberculosa mit ausgedehnten peritonealen Verwachsungen, sowie einigen verkalkten mesenterialen Lymphknoten. Tbc. Spitzenschwielen in der re. Lunge. Hämatoperitoneum (700 ccm). Kollapsatelektasen (Aspiration) in beiden Unterlappen. *Ödem beider Lungen. Subendokardiale Blutungen in der li. Herzkammer. Dilatation der re. Herzkammer. Parenchymatöse Trübung der Leber mit fleckigen gelblichen Herden. Fleckige Lipoidverarmung der Nebennierenrinde.* Cholelithiasis (20—30 Cholesterinpigmentkalksteine). Rindenadenom der li. Nebenniere.

Fall II. S.-Nr. 161/43. Sch. L. (Die Sektion wurde 17 Stunden nach dem Tode vorgenommen.) Aus dem Befund der Leichenöffnung: Über dem re. Unterschenkel finden sich an der Innen- und Außenseite des Fußgelenkes je zwei 6—8 cm lange und bis zu 4 cm breite Wunden mit schmierig belegten Wundflächen. Das Sprunggelenk ist eröffnet, die knorpeligen Gelenkflächen sind angefressen. Der Talus und Calcaneus zeigen Splitterbrüche und eine eitrige Entzündung im Mark. Der re. Unterschenkel ist in seinem unteren Abschnitt angeschwollen. Über der re. Lunge bestehen flächenhafte Brustfellverwachsungen. Vermehrte Konsistenz der Lungen mit deutlicher Blähung ihrer Randabschnitte. Von der Schnittfläche, besonders der Oberlappen, läuft reichlich schaumige Flüssigkeit ab. In den Unterlappen finden sich einzelne kleine Herde von dunkelroter Farbe und vermehrter Konsistenz. Die Herzhöhlen enthalten reichlich flüssiges Blut und Leichengerinnsel. Beide Herzkammern sind erweitert, besonders die re. in ihrer Ausflußbahn. Unter der Herzinnenhaut in der li. Herzkammer findet sich auf der Kammerscheidewand eine etwa fünfmarkstückgroße fleckige

Blutung. Die Leber zeigt an ihrer Oberfläche einige gelbliche, fleckige Herde, die sich auf dem Schnitt auch in das Lebergewebe verfolgen lassen. Die Leberläppchenzeichnung ist verwaschen, das Lebergewebe etwas getrübt. Starker Blutreichtum der Leber. Die Milz ist vergrößert und besitzt eine weiche Konsistenz. Auf dem Schnitt ist die Lymphknötchenzeichnung noch erkennbar, das Milzgewebe leicht abstreifbar. Die Nebennieren zeigen eine geringe Fettstoffverarmung der Rinde. Die Nieren sind leicht zu entkapseln, ihre Oberfläche ist glatt. Auf dem Schnitt ist die Markrindenzeichnung deutlich, das Nierengewebe besitzt ein etwas getrübtes Aussehen.

Sektionsdiagnose. Zustand nach Streifschuß des re. Fußes mit Fraktur beider Knöchel und des Fersenbeines. Fußgelenkempyem und Osteomyelitis der Fußwurzelknochen. *Ödem beider Lungen.* Dilatation beider Herzkammern, besonders der re. *Hyperämie und fleckig-gelbliche Verfärbung des Lebergewebes.* Subendokardiale Blutungen im li. Ventrikel. Entzündliche Hyperplasie der Milz. *Geringe Lipoidverarmung der Nebennierenrinde.* Zustand nach alter Tonsillektomie. Lipoidose der Coronararterien und der Carotiden.

Die den beiden Fällen gemeinsamen makroskopischen Befunde bestehen also in einem ausgeprägten Lungenödem, subendokardialen Blutungen in der linken Herzkammer und einer gelblichen Fleckung und parenchymatösen Trübung des Lebergewebes. Außerdem fand sich eine Dilatation der rechten Herzkammer und eine, wenn auch im Fall II nicht so ausgeprägte, fleckförmige Lipoidverarmung der Nebennierenrinde. Das Gehirn beider Fälle zeigte makroskopisch keine Veränderungen. Die Frage nach der Todesursache war also bei beiden Fällen aus dem anatomischen Befund allein nicht ohne weiteres zu beantworten. Bei Fall I hätte das Grundleiden infolge des schweren operativen Eingriffes mit der nachfolgenden Blutung noch am ehesten das Kausalbedürfnis befriedigt und den Tod erklären können. Aber auch hier waren die Bedingungen für den so plötzlichen Eintritt des Todes, vor allem unter dem klinischen Erscheinungsbild, nicht unmittelbar gegeben. Diese Feststellung ist allerdings mit der Einschränkung zu versehen, daß wir nicht immer in der Lage sind, im Einzelfalle zu entscheiden, unter welchen Bedingungen (Schwere des operativen Eingriffes oder Ausmaß der Blutung) der Tod eintreten würde. Gerade bei einem größeren Material von Sektionen nach Kriegsverletzungen wird man immer wieder auf die Verschiedenheit der Faktoren hingewiesen, die beim einzelnen Menschen zum Tode führen. Es ist häufig sogar schwer oder gar unmöglich zu entscheiden, welcher Faktor als unmittelbare Todesursache anzusehen ist. KETTLER hat hierüber im „Militärarzt" einen lesenswerten Beitrag veröffentlicht. Bei unserem Fall II lagen aber die Verhältnisse wesentlich eindeutiger, es bestand viel weniger die Möglichkeit, den plötzlichen Tod aus dem bestehenden Grundleiden abzuleiten. Die hier vorliegende chronisch verlaufende Wundinfektion war bereits im Abklingen und eine Besserung des Allgemeinbefindens eingetreten. Erweckte schon allein der auffallende, bei beiden Fällen

übereinstimmende klinische Befund den Verdacht, daß der Tod infolge der Bluttransfusion eingetreten war, so fand diese Annahme eine Stütze durch den Sektionsbefund. Gab nun der anatomische Befund einen Hinweis, welcher Art die Schädigung durch das konservierte Blut war? Zunächst mußte an die Möglichkeit eines hämolytischen Schockes gedacht werden. Diese Frage ließ sich allein aus dem makroskopischen Befund nicht beantworten. Die weitere Möglichkeit, daß die Blutkonserve toxische Substanzen infolge bakterieller oder sonstiger

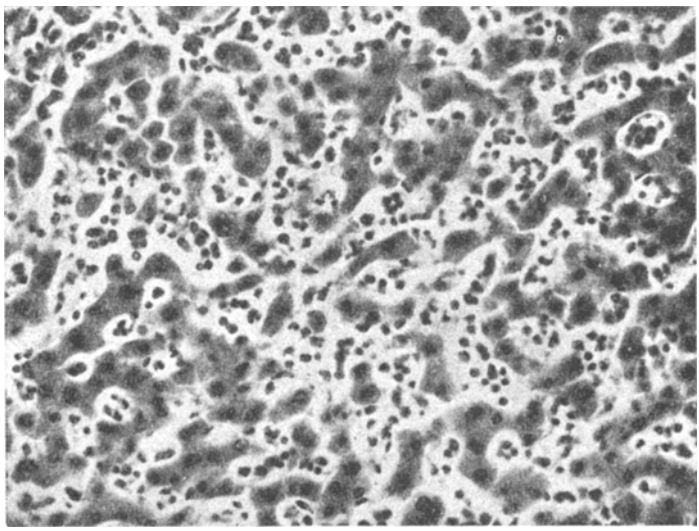


Abb. 1. Fall II, Leber, Paraffinschnitt, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 300mal. Hochgradige zellige Infiltration der erweiterten Lebercapillaren mit myeloischen Elementen. Fettfreie Vacuolen in den Leberzellen, besonders oben li. im Bilde.

Verunreinigungen enthielt, ist, wie bereits im klinischen Teil erwähnt, auszuschließen. Die Annahme der Sensibilisierung wurde ebenfalls ausgeschlossen, da bei Fall I erstmalig eine Transfusion durchgeführt wurde. Außer der Möglichkeit eines hämolytischen Schockes bleibt zu erörtern, ob im konservierten Blut infolge der Konservierung bei längerer Lagerungsdauer toxische Substanzen entstehen können, die eine derartige Reaktion auslösen. Hier ist in erster Linie an eine Änderung, eine Denaturierung der Eiweißkörper zu denken. Daß die Eiweißkörper im konservierten Blut Umlagerungsprozesse mitmachen, ist bei ihrer bekannten Labilität nicht zu verwundern. Die stärkeren klinischen Reaktionen nach Transfusion älterer Konserven (REISSMANN) sprechen zweifellos in diesem Sinne.

Es war Aufgabe der mikroskopischen Untersuchung, festzustellen, ob eine Klärung der Ursachen durch das mikroskopische Bild erfolgen

konnte. Aus dem makroskopischen Befund war nur zu entnehmen, daß der Tod infolge eines schweren Kreislaufkollapses eingetreten war.

Mikroskopischer Befund. Der mikroskopische Befund beider Fälle kann gemeinsam besprochen werden, da die Veränderungen prinzipiell die gleichen sind, nur im Fall II etwas ausgesprochener, als in Fall I. Es wurden vergleichend untersucht: Leber, Milz, Knochenmark, Niere, Lunge und Gehirn.

Leber. Schon bei schwacher Vergrößerung erkennt man besonders in den kapselnahen Gebieten stark erweiterte Capillaren, außerdem enthalten sämtliche Capillaren reichlich kernhaltige Zellen (Abb. 1). Bei stärkerer Vergrößerung

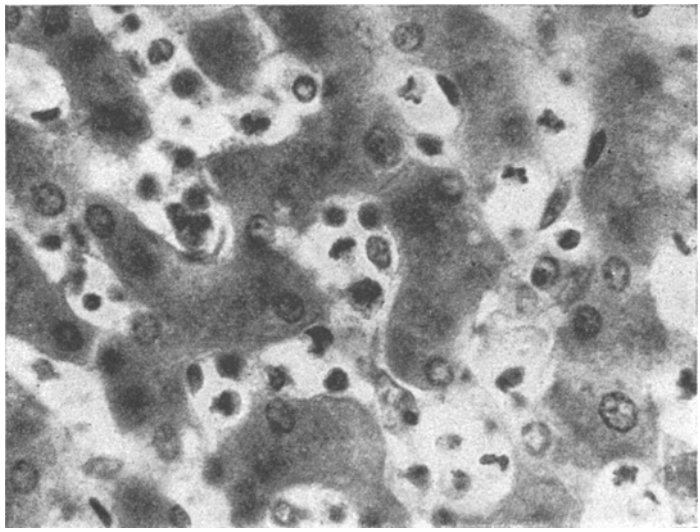


Abb. 2. Fall II. Leber, Paraffinschnitt, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 700mal. Kernzerfall und mitoseähnliche Formen der myeloischen Zellen in den Lebercapillaren. Proliferation und Loslösung von Capillarendothelien. Einzelne fettfreie Vacuolen in den Leberzellen.

zeigen diese Zellen ein mannigfaltiges Aussehen. In der Mehrzahl handelt es sich um plasmareiche Zellen mit dunklem runden Kern und meist deutlich eosinophilem Plasma. Bei einzelnen ist der Kern radspeichenartig oder das Chromatin bröckelig. Andere wieder besitzen einen etwas größeren nierenförmigen oder gelappten Kern von etwas hellerer Farbe. Der auffallendste Befund besteht in der Anwesenheit zahlreicher Zellen, deren Kerne zu unregelmäßigen Chromatinbrocken zerfallen sind. Einige dieser Bilder machen den Eindruck unregelmäßiger Mitosen (Abb. 2). An mehreren Stellen sind die eben beschriebenen Zellformen nur noch als Zellschatten erkennbar. Bei der Oxydasereaktion sind die Capillaren übersät mit oxydasehaltigen Zellen. Die Mehrzahl dieser Zellen ist also der myeloischen Reihe zuzurechnen. Die KUPFFERschen Sternzellen zeigen teils eine deutliche Schwellung und Loslösung aus ihrem Verbande, zum anderen Teil sind sie dagegen völlig unverändert (Abb. 2). Die Parenchymveränderungen bestehen in einem Auftreten fettfreier Vacuolen in den Leberzellen und leichter Dissoziation in den zentralen Läppchenabschnitten. Bei Fall I fanden sich darüber hinaus einzelne herdförmige, in der Peripherie gelegene, großtropfige Verfettungsbezirke.

Milz. Die Milzsinus sind mit zahlreichen zelligen Elementen ausgefüllt, die MALPIGHIschen Körperchen treten zurück. Die in den Sinus befindlichen Zellen zeigen die gleiche Zusammensetzung wie in den Lebercapillaren, ohne daß sie jedoch so deutlich hervortreten.

Knochenmark. Die Zahl der segmentierten Zellen ist auffallend gering. Es finden sich lediglich einige eosinophilgekörnte, leicht segmentierte Formen. Die Masse der vorhandenen Zellen zeigt runde Kerne von wechselnder Größe und wechselnder Färbbarkeit (Abb. 3). Bemerkenswert ist auch hier die häufig zu beobachtende Eosinophilie des Plasmas. Bei einer großen Zahl der vorhandenen

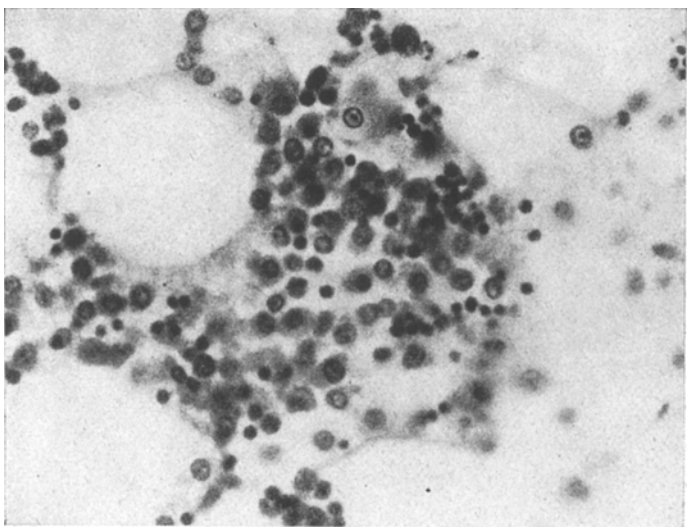


Abb. 3. Fall II. Knochenmark, Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 550mal. Fehlen der segmentkernigen Leukocyten.

Zellen handelt es sich vermutlich um Retikulumzellen. Eine genauere Differenzierung war an den Knochenmarksabschnitten an Hand der uns zur Verfügung stehenden färberischen Methoden leider nicht möglich. Jedenfalls war dem mikroskopischen Bild zu entnehmen, daß die weißen Blutelemente und ihre Vorstufen weitgehend verschwunden waren. Bei der Oxydasereaktion fanden sich nur einzelne oxydaseartige Zellen. Der Befund an den roten Blutelementen zeigte an einzelnen Stellen die Anwesenheit kleiner Erythroblastenhäufchen. Im übrigen zeigt er keine Besonderheiten. An einzelnen Stellen waren Megakaryocyten zu sehen.

Nieren. Das Interstitium erscheint etwas verbreitert, die Harnkanälchen besitzen eine enge Lichtung. Hämoglobincylinder oder Spuren von Hämoglobin sind innerhalb der Kanälchen nicht nachzuweisen. Die Glomeruli zeigen eine leichte Verquellung der Capillarschlingen, bei beiden Fällen sind einzelne hyalinisierte Glomeruli zu sehen. In den Blutgefäßen der Niere sind die gleichen Zellelemente wie in den Lebercapillaren nachzuweisen, nur in wesentlich geringerem Maße.

Lunge. Die Alveolen enthalten reichlich homogene Flüssigkeit, ihre Capillaren zeigen eine Verquellung der Wand. Das Blut in den Lungencapillaren, die

erweitert sind, zeigt die gleiche Zusammensetzung wie in den Lebercapillaren, nur ebenfalls in vermindertem Maße.

Gehirn[1]. Stücke aus verschiedenen Regionen von Groß- und Kleinhirn: Im Fettpräparat erkennt man in der Rinde eine deutliche feintropfige Verfettung zahlreicher Capillarendothelien. Im NISSL-Präparat sind besonders perivasculär gelegene herdförmige, blasser gefärbte Bezirke zu sehen. Die Nervenzellen zeigen insgesamt eine etwas geänderte Färbbarkeit, im Bereich der kleinen Herde zeigen sie beginnende ischämische Veränderungen. Hier finden sich deutliche Kernwandhyperchromatose und Karyorhexis.

Zusammenfassung des mikroskopischen Befundes. Hochgradige myeloische Infiltration mit besonderer Beteiligung von Leber und Nieren. Auffallende mitosenähnliche Kernformen (Kernzerfall) an den myeloischen Zellen. Verarmung des Knochenmarkes an segmentkernigen Leukocyten und myeloischen Formen. Stellenweise Proliferation und Mobilisation der Capillarendothelien der Leber. Feintropfige Verfettung der Capillarendothelien des Gehirns. Beginnende miliare Nekrosen des Gehirns und vakuolige Degeneration der Leber.

Epikrise des anatomischen Befundes.

Die anatomische Untersuchung engte die Ursachen der tödlichen Reaktion zunächst weiter ein. Vor allem die naheliegende Annahme eines hämolytischen Schockes ließ sich nach dem Nierenbefund weitgehend ausschließen. Die allgemeinen Organveränderungen deuteten auf einen schweren Kreislaufkollaps mit Sauerstoffverarmung und beginnender Zellschädigung. Darüber hinaus ging der Befund besonders von Leber und Milz und es erhob sich die Frage, ob die vorliegende hochgradige myeloische Infiltration und das Fehlen der segmentkernigen Leukocyten im Knochenmark in ursächlichen Zusammenhang mit der Transfusion gebracht werden können. Nach ROHR kann es infolge starker Blutverluste, Infektionen und Intoxikationen zu einer myeloischen Blutreaktion kommen, bei der eine myeloische Metaplasie besonders von Leber und Milz nachzuweisen sei. Auch nach Bluttransfusionen ist eine Leukocytose und eine Linksverschiebung im weißen Blutbild zu beobachten. Eine Erörterung der Ursachen für diese Reaktion würde an dieser Stelle zu weit führen, uns interessiert lediglich die Frage, ob bei der Grundkrankheit unserer beiden Fälle eine Leukocytose zu erwarten war und zweitens, ob es nach Transfusion von Konservenblut zu einem Leukocytenanstieg kommt. Für die Zeit vor der Transfusion liegen Leukocytenwerte bei beiden Fällen vor. Bei Fall I betrug ihre Zahl vor der Operation 8500, bei Fall II etwa 3 Wochen vor dem Tode 14000. Über die Leukocytenzahl nach der Transfusion liegen begreiflicherweise, obwohl dies von größtem Interesse gewesen wäre, keine Angaben vor. Nach dem mikroskopischen Befund der Organe ist jedenfalls eine erhebliche Vermehrung der weißen Blutelemente anzunehmen. Die

[1] Herrn Prof. HALLERVORDEN danken wir für die liebenswürdige Vornahme der mikroskopischen Bearbeitung der Gehirne.

Literaturangaben über den Leukocytenanstieg nach Konservenbluttransfusion sind nicht sehr aufschlußreich. REISSMANN äußert sich über die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Konservenbluttransfusion sehr zurückhaltend, sie seien nicht einheitlicher Natur und hingen ebenso, wie bei den Frischbluttransfusionen, stark vom Krankheitsbild ab. Nach HABELMANN ist die Leukocytose und die Linksverschiebung nach Transfusion konservierten Blutes stärker als nach Frischblut. Aus der Kasuistik in seiner Monographie geht jedoch hervor, daß bei einer Sepsis die Leukocytenzahl nach Transfusion deutlich abgenommen hat (Fall 16). Jedenfalls halten sich die Leukocytenwerte infolge Bluttransfusion in bescheidenen Grenzen und werden anatomisch in Leber oder Milz kaum faßbar sein. Vergleichende Untersuchungen, die noch nicht abgeschlossen sind, an einem Material von Sepsisfällen und Fällen nach akutem Blutverlust vor und nach der Transfusion ergaben bisher, obwohl zum Teil hohe Leukocytenwerte bestanden, niemals einen auch nur annähernd vergleichbaren Organbefund. Läge der myeloischen Reaktion in unseren Fällen an Leber und Milz nur eine Einzelbeobachtung zugrunde, so könnte ein Zufallsbefund nicht ausgeschlossen werden. Da sich aber bei beiden Fällen im Prinzip die gleichen Veränderungen fanden, ist dem Befund eine pathogenetische Bedeutung beizumessen. Wenn auch nach der Angabe ROHRs gelegentlich spontane myeloische Reaktionen vorkommen, über deren Ausmaß sich jedoch keine Angabe findet, so ist die Intensität der hier vorliegenden Reaktion mit der erheblichen Zellpolymorphie und dem Kernzerfall doch zweifellos auf die Wirkung der Konservenbluttransfusion zurückzuführen. Bei dem auffallenden Befund des Knochenmarkes, völliges Fehlen der segmentkernigen Leukocyten, denkt man zunächst daran, daß hier eine toxische Substanz mit starker Reizwirkung auf das Knochenmark, insbesondere seine myeloischen Bestandteile, eingewirkt hat. Hierzu muß aber noch eine Beobachtung erwähnt werden, die für die Beurteilung der Sektionspräparate des Knochenmarkes von Bedeutung ist und zur Zurückhaltung zwingt. Nach HAFTER und ROHR ist nach dem Tode eine fortschreitende Abnahme der segmentkernigen Leukocyten zu beobachten, ein sog. postmortaler Leukocytensturz. HABELMANN hält die Frage, ob eine agonale Ausschwemmung ins Blut stattfindet, für noch nicht entschieden. Jedenfalls ist durch diese Feststellung der Vergleich des Sektionspräparates mit den intravitalen Verhältnissen sehr erschwert. Dies auch noch aus einem anderen Grunde, nämlich der sehr häufigen Schwierigkeit an den Sektionspräparaten eine entsprechende Differenzierung der verschiedenen Zelltypen vorzunehmen. Aus beiden Gründen wird zwischen den im Leben gewonnenen Präparaten und den Sektionspräparaten eine unüberbrückbare Lücke klaffen, da es nicht gelingt, Äquivalentpräparate herzustellen. Demnach ist man also

nicht in der Lage, aus dem Befund des Fehlens der Segmentkernigen im Knochenmark eindeutige Rückschlüsse zu ziehen. So ist zwar zu vermuten, daß eine Reizwirkung, besonders auf die myelopoetischen Bestandteile des Knochenmarkes, durch die Konservenbluttransfusion bestanden hat, sie ist aber nicht sicher zu beweisen.

Läßt die anatomische Untersuchung Rückschlüsse zu, welcher Art die schädliche Substanz gewesen ist? Der Kreis der in Frage kommenden Ursachen ist, wie schon erwähnt, eingeengt auf die Frage nach Substanzen, die im konservierten Blut auftreten können, ohne daß sie äußerlich erkennbar sind. Betrachten wir die hier in Frage kommenden verschiedenen Faktoren. Zunächst kann die erhöhte Zerfallsbereitschaft der roten Blutkörperchen eine Rolle spielen, die allerdings anatomisch keinen sichtbaren Ausdruck gefunden hat, 2. kommen die Eiweißstoffe der zerfallenen Leukocyten in Frage, 3. als wahrscheinlich wesentlichster Faktor sind die Plasmaeiweißkörper anzusehen, die infolge der längeren Konservierung Denaturierungsvorgänge durchgemacht haben. Weiter muß die von verschiedener Seite betonte Möglichkeit der Unverträglichkeit kolloidaler Systeme ebenfalls in Betracht gezogen werden. Ein letzter Faktor der allerdings im vorliegenden Falle weitgehend ausgeschlossen ist, wäre durch Übertragung von Antikörpern gegeben, die zur Auslösung einer allergischen Reaktion führen könnten. Hiergegen spricht einmal, daß die übrigen Konserven von dem gleichen Spender reaktionslos vertragen wurden, und zum anderen der anatomische Befund. Welche der übrigen angeführten Möglichkeiten in unseren Fällen zu der Reaktion geführt hat, ist aber weder aus dem klinischen, noch aus dem anatomischen Befund mit Sicherheit zu entnehmen

Ergebnisse.

Der Beurteilung von Transfusionsschäden stellen sich häufig Schwierigkeiten entgegen, und zwar kann dies sowohl für das klinische Bild der Reaktion wie für die pathologisch-anatomischen Veränderungen zutreffen, besonders gilt dies natürlich bei der Verwendung konservierten Blutes. Eine Anzahl der hier möglichen Transfusionsfolgen kann zwar ohne weiteres in Parallele zu gleichartigen Reaktionen bei Frischblutübertragung gesetzt werden, darüber hinaus besteht aber noch eine Vielzahl von Möglichkeiten, die eine Beurteilung erschwert. In unserer vorliegenden Arbeit wird nun über zwei Fälle eingehend berichtet, die unseres Erachtens dadurch an Beweiskraft gewinnen, daß sie ein ungewöhnliches biologisches Experiment darstellen. Der plötzliche Tod nach einer Konservenblutübertragung ist erwiesenermaßen in beiden Fällen als unmittelbare Transfusionsfolge zu werten. Hierfür spricht, daß erstens beide Kranken von der gleichen Konserve die gleiche Menge

erhielten und in etwa der gleichen Frist unter ähnlichen Erscheinungen einer sog. Nachreaktion zu Tode kamen, zweitens der anatomische Befund, der bei völlig verschiedenen Grundleiden gleiche anatomische Organveränderungen aufwies, die nach dem histologischen Bild als eine akute myeloische Infiltration, besonders der Leber und Milz und Kollapsveränderungen, besonders am Parenchym und den Capillaren von Leber und Gehirn aufzufassen sind.

Die entscheidende Frage, zu welcher Art von Transfusionsreaktionen die beschriebenen zu zählen sind, glauben wir dahingehend beantworten zu müssen, daß weder der typische Hämolyseunfall, noch einer der anderen, nach bisherigen Erkenntnissen vermeidbaren Zwischenfälle vorgelegen hat. Dies schließen wir sowohl aus dem klinischen Bild einschließlich der Nachforschungen über Herstellung der Konserven, wie auch aus dem anatomischen Befund.

Damit rücken aber die sekundären Veränderungen des konservierten Blutes, und zwar jene in den Vordergrund des Interesses, die sich mit der bisher üblichen rein makroskopischen Untersuchung des Blutes vor seiner Verwendung und auch durch die biologische Probe nicht erkennen lassen. Deren gibt es mehrere. Eine Anzahl derselben steht in Beziehungen zu dem Begriff der Hämolyse. Die manifeste, sog. Eigenhämolyse oder „künstliche Hämolyse", die nach einer gewissen Lagerungsdauer von selbst in vitro aufzutreten pflegt, gilt bekanntlich als das Kriterium der Unbrauchbarkeit der Konserve. Ihr geht aber die sog. „latente Hämolyse" voraus, die sich nicht ohne weiteres der Konserve ansehen läßt. Ein weiterer hierher gehöriger Faktor ist die sog. Nachhämolyse, die bei länger konserviertem Blut nach der Übertragung durch Zerfall der Erythrocyten im Empfängerorganismus auftreten kann. Andere biologische Veränderungen werden unter den Begriff der „Eiweißdenaturation" (HESSE u. a.) zusammengefaßt, die möglicherweise in unserem Falle die Hauptrolle gespielt haben. Wir müssen darauf verzichten, die Bedeutung dieser genannten Faktoren im einzelnen zu diskutieren, zumal hier Sicheres und Hypothetisches noch immer nicht zu trennen sind. Es soll uns vorläufig genügen, daß die klinische Bedeutung jener „stummen" Veränderungen des Blutes überhaupt bekannt ist. Die von mehreren Seiten betonte Beobachtung, daß bei älteren Blutkonserven die Häufigkeit der sog. Nachreaktion zunimmt, läßt sich zwanglos mit den fortschreitenden biologischen Veränderungen des Blutes erklären. Die bisher vertretene Ansicht, daß „die Nachreaktionen" nach Konservenbluttransfusion als harmlose Begleiterscheinung gelten dürfen, erfährt durch unsere Beobachtung eine Korrektur. Mit der Dauer der Lagerung nimmt offenbar nicht nur die Zahl der sog. Nachreaktionen, sondern auch möglicherweise deren Gefährlichkeit zu. Wir müssen in den üblichen Reaktionen die Vorläufer

schwerer Zwischenfälle sehen und können im wesentlichen nur graduelle Unterschiede zwischen beiden anerkennen.

Die Forderungen, die wir daraus für die Praxis zunächst ableiten möchten, gehen dahin, vor allem die Indikationsstellung zur Blutübertragung dann besonders exakt zu handhaben, wenn von Konservenblut Gebrauch gemacht werden muß. Unser Fall II muß unter diesem Gesichtspunkt als ein vermeidbarer Zwischenfall angesehen werden, da eine unbedingte Notwendigkeit zur Transfusion nicht mehr bestanden hatte, er vielmehr die von dem ersten Patienten übriggebliebene Restkonserve zur Erzielung einer mehr „allgemeinen Reizwirkung" bekommen hatte, wobei gewisse ökonomische Gesichtspunkte diese Verwendung des einmal anfallenden Konservenblutes begünstigt hatten. Die Bevorzugung der Frischblutübertragung bleibt das erstrebenswerte Ideal. Wo eine Konserve angewandt wird, ist neben den bisherigen Kriterien ihrem Alter ganz besondere Bedeutung beizumessen, unabhängig von den sichtbaren Veränderungen. Uns auf eine bestimmte Lagerungsfrist festzulegen ist nicht möglich, wir glauben aber doch davor warnen zu müssen, die Konservierungsfähigkeit des Blutes mit den gegenwärtigen Mitteln zu überschätzen.

Zusammenfassung.

1. Es werden zwei Todesfälle nach Konservenbluttransfusion beschrieben, die unter Bedingungen stattfanden, welche einem ungewöhnlichen biologischen Experimente gleichkommen.

2. Nach der Transfusion von je 250 ccm der gleichen 30 Tage alten Blutkonserve trat bei verschiedenen Grundleiden (akuter Blutverlust und chronische Wundinfektion) der Tod innerhalb $3^1/_2$ bzw. $4^1/_2$ Stunden unter den klinischen Erscheinungen eines schweren Kreislaufkollapses ein.

3. Der anatomische Befund ergibt übereinstimmende Organveränderungen bei beiden Fällen, die einmal als Folge des Kollapses und zum anderen als eine hochgradige myeloische Infiltration besonders von Leber und Milz zu deuten sind und auf die Einwirkung toxischer Substanzen der Blutkonserve zurückgeführt werden. Die Ursachen für das Zustandekommen des anatomischen Bildes werden erörtert. Es wird angenommen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die Reaktion durch toxische Eiweißkörper entstanden ist, die sich infolge der längeren Lagerungsdauer in der Blutkonserve gebildet haben.

4. Die sich für die Praxis ergebenden Schlußfolgerungen werden besprochen.

Literatur.

Balta, Béla László: Ref. Z.org. Chir. **107**, 365. — Blinow: Ref. Z.org. Chir. **1942**, 705. — Brull, L. L., Dumont u. P. Moureau: Ref. Z.org. Chir. **1943**, 470. Brunn, v.: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Brunner, W.: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 149. —

Bucher, R.: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 1350. — Edwards, Ronald and Davis: Ref. Z.org. Chir. **1943**, 677. — Engel: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Fischer, A. W.: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Fischer, R.: Ref. Z.org. Chir. **107**, 72. — Gowin, L. de Elmer und R. C. Hardin: Ref. Zbl. Hyg. **1942**, 222. — Habelmann, G.: Blutverlust. Blutersatz. Leipzig: Georg Thieme 1942. — Ref. Zbl. Chir. **1943**, 151, 1416, 1417. Hohenwallner: Ref. Zbl. Hyg. **1942**, 158. — Holle: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Holnbec, K.: Ref. Chirurg **1943**, 471. — Hötzl: Dtsch. med. Wschr. **1942 II**, 789. Jorns u. Greis: Dtsch. Mil.arzt **1943**, 355. — Karitzky: Chirurg **1943**, 21. — Kettler, L.: Dtsch. Mil.arzt **1942**, 511. — Koeth: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 1346. — Lang: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Lang, K. u. H. Schwiegk: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 155. — Chirurg **1943**, 39. — Liesegang, R. E. u. H. Lampert: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 1352. — Mahonny, E. B., H. D. Kingsley u. J. W. Howland: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 1417. — Mayner, F.: Ref. Chirurg **1942**, 605. — Nöller, F.: Ref. Z.org. Chir. **107**, 364. — Oehlecker: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Oehlecker, F.: Chirurg **1941**, 604. — Osswald: Zbl. Chir. **1942**, H. 42. — Papa, A.: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 156. — Piechl, N.: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 1348. — Pietrusky: Ref. Z.org. Chir. **107**, 265. — Reissmann: Münch. med. Wschr. **1943**, 323. — Reissmann, K.: Ref. Zbl. Chir. **1943**, 1353. — Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. — Schallock: Mil.arzt **1943**, 545. — Schilling, V.: Ref. Zbl. Hyg. **1941**, 421. — Schulz: Mil.arzt **1941**, 214. — Schürch, Willenegger u. Knoll: Blutkonservierung und Transfusion von konserviertem Blut. Berlin: Springer 1942. — Spaanger, J. u. P. G. Hoorweg: Ref. Zbl. Hyg. 1942. — Sureau, M. u. L. de Montis: Ref. Z. org. Chir. **107**, 563, 564. — Tominaga, Yossinobu: Ref. Zbl. Hyg. **1941**, 84. — Urban, N.: Ref. Zbl. Hyg. **1942**. — Willenegger: Ref. Z.org. Chir. **107**, 602.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Vorstand: Prof. Dr. *H. Groll*).

Über die Fett- und Luftembolie.

Von
E. Fahr, Hamburg.

(Eingegangen am 17. November 1944.)

In neuerer Zeit gewinnt das Problem der Luft- und ganz besonders der Fettembolie an Interesse. In den letzten Jahren vor dem Kriege war die Zunahme der Motorisierung der Grund für das gehäufte Auftreten von Fettembolien im Anschluß an Unfälle, und im Kriege versteht sich dieses vermehrte Auftreten ganz von selbst. So oft aber auch die Diagnose Fettembolie gestellt wird, ist man doch zu der Annahme berechtigt, daß in Wirklichkeit noch weit mehr Fettembolien vorkommen, als klinisch erkannt werden. Auch in der Literatur wird auf diesen Punkt häufig hingewiesen (Mech u. a.). Der Grund hiefür ist in der recht schwierigen Diagnose der Fettembolie zu suchen. Es gibt nur wenige objektive Anhaltspunkte, die auf das Vorliegen einer Fettembolie hindeuten. Als sicheres Zeichen wird nur das Auftreten von Fetttröpfchen in den Gefäßen des Augenhintergrundes angegeben, außerdem das Beobachten von Fetttropfen in Capillaren mit Hilfe des Capillarmikroskopes. Im wesentlichen dürfte die richtige Diagnostik von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängen. Auch für den Pathologen gibt es sowohl bei der Luft- als auch der Fettembolie noch einige wesentliche, nicht völlig geklärte Punkte. Wir werden sehen, daß man mit der rein mechanistischen Betrachtungsweise, so und so viel Luft oder Fett ist in das Capillargebiet eingedrungen und führt dadurch zu einer mehr oder weniger erheblichen Funktionsstörung der Lungen und des Kreislaufs, nicht auskommt. Um die Erklärung mancher widersprüchsvoll scheinenden Tatsachen zu finden, muß man sich über verschiedene pathologisch-physiologische Verhältnisse beider Embolieformen klar geworden sein. Bei der Luft- und Fettembolie handelt es sich um ein Eindringen von mehr oder weniger blutfremden Stoffen in die Blutbahn, welche im Blut nicht oder nur kaum löslich sind und daher zu einer Verlegung von Capillargebieten führen können. Da, von Ausnahmen abgesehen, die fraglichen Stoffe in das Venensystem eindringen, ist in der Mehrzahl der Fälle das Capillargebiet der Lunge der Ort des ersten Hängenbleibens

der Luftblasen und Fetttröpfchen. Bei Durchsicht der Literatur ergibt sich, daß die Lunge unter allen Umständen der Ort des Steckenbleibens der fraglichen Stoffe ist, ganz gleich, ob der Einbruch in das venöse oder in das arterielle System erfolgt ist. Die Lungencapillaren müssen also als Prädilektionsort für das Abfangen im Blut kreisender Luft- oder Fettmengen angesehen werden. In der Literatur sind die verschiedensten Gründe für dieses Verhalten der Lungengefäße angegeben worden, die ich ganz kurz streifen möchte. Teilweise wird die starke Schlängelung der Lungencapillaren verantwortlich gemacht (Shinkai). Andere denken an den äußerst geringen Druck in der Arteria pulmonalis, der nur 9—12 mm Hg beträgt (Reuter, Nakata), weiterhin wird als Ursache erwogen, daß auf den Lungencapillaren ein geringerer Gewebsdruck ruhe (Fischer). Nur die Untersuchungen Balóghs möchte ich eingehender erwähnen, der beim Kaninchen diese Verhältnisse bei der Luftembolie untersucht hat und die Ansicht vertritt, daß in den Lungengefäßen besondere Sperrvorrichtungen vorhanden seien, welche durch den Reiz des Fremdkörpers die Gefäße zur Kontraktion brächten. Ob diese Verhältnisse allerdings auch ohne weiteres auf andere Tiere oder gar den Menschen übertragen werden dürfen, erscheint fraglich. Der Bau der Lungengefäße bei Kaninchen, anderen Tieren und Mensch ist jedenfalls sehr verschieden. Auf diesen Punkt werde ich weiter unten noch zurückkommen.

Ich möchte nun auf die oft diskutierte Frage zu sprechen kommen, ob der Sitz der Hauptschädigung die Lunge oder das Herz ist, bzw. ob ein Lungen- oder Herztod bei den beiden Embolieformen vorliegt. Balógh konnte am im Überdruckverfahren freigelegten Herzen nach intravenöser Luftinjektion beobachten, daß eine fast augenblicklich auftretende Sperre im kleinen Kreislauf eintrat, welche zu einer sofortigen starken Dehnung und peristaltikartigen Bewegung der Arteria pulmonalis führte und nach kurzer Zeit eine Überdehnung des rechten Ventrikels bewirkte. Wenn man das Tier nicht behandelte, trat sehr bald durch Versagen des rechten Herzens der Tod ein.

Ein anderer Untersucher (Martin) konnte nach Injektion von Bariumsulfat, welches auch zur Verlegung des kleinen Kreislaufes führt, mit Hilfe des Röntgenschirmes beobachten, daß, sobald das Kontrastmittel die Lunge erreicht hatte und zur Verlegung der Capillaren führte, eine starke Dehnung der Arteria pulmonalis und des rechten Ventrikels auftrat. Diese Untersuchungen scheinen den in der Literatur immer wieder ausgetragenen Streit der Meinungen zugunsten der Herzschädigung und des Herztodes zu entscheiden. Das klinische Bild der experimentellen Luftembolie beim Kaninchen weist auch absolut in die Richtung des Herzversagens.

Zu überlegen wäre noch, ob auch die Fettembolie zu ähnlichen Erscheinungen im kleinen Kreislauf führt. Direkte oder Röntgenbeobachtungen liegen über diese Frage nicht vor, aber aus dem anatomisch-histologischen Bilde, nämlich der Verlegung weiter Capillargebiete der Lungen, darf man schließen, daß es auch bei der Fettembolie zu der gleichen Überlastung und Überdehnung vom rechten Herzen und der Arteria pulmonalis kommen dürfte, wie bei Luft- und Bariumbreiembolie beobachtet wurde. Umstritten ist weiterhin noch die Art des Zustandekommens des Mühlengeräusches bei der Luftembolie. Von den meisten Autoren wird angenommen, es sei durch eine relative Tricuspidalinsuffizienz bedingt. Ich kann mich dieser Meinung nicht anschließen, da bei der Fettembolie, die ja auch so gut wie sicher zu dem gleichen anatomischen Bilde wie die Luftembolie führt, das Mühlengeräusch nie gehört wird. Ich möchte daher glauben, daß doch die im Herzen befindlichen Blutschaummassen für das Zustandekommen des Geräusches verantwortlich sind.

Es muß nun auf die Frage eingegangen werden, inwieweit sich Luft- und Fettembolie überhaupt miteinander vergleichen lassen. Wie wir sahen und sehen werden, scheinen im endgültigen Erfolg keine großen Unterschiede zu bestehen, aber in einigen Punkten finden wir doch Abweichungen, auf die ich besonders hinweisen möchte. Luft und Fett sind zwei sehr verschiedene Körper, und es ist verständlich, daß der Organismus bei beiden Embolieformen nicht völlig gleich reagieren kann. Für das Verhalten der genannten Körper in der Blutbahn sind namentlich drei Unterschiedspunkte wesentlich. 1. Luft ist in ungelöster Form etwas völlig Blutfremdes, während Fett doch wenigstens in emulgierter Form normalerweise im Blute vorkommt, manchmal sogar in recht beträchtlicher Menge, man denke nur an die Lipämie. 2. Luft ist sehr elastisch, sie läßt sich durch entsprechenden Druck auf einen kleinen Raum zusammenpressen, während Fett völlig unelastisch ist. 3. Luft kann durch die Lungen ausgeschieden werden, kann die Blutbahn also sehr rasch verlassen, während Fett nur langsam aus der Blutbahn verschwindet. Das Fett wird nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse auf verschiedene Arten aus dem Blut entfernt. Zum Teil wird es durch die Blutalkalien verseift (Bèneke), zum Teil phagocytiert, schließlich kann es noch, soweit es in den großen Kreislauf gelangt, von den Nieren ausgeschieden werden. Daß gasförmige, ins Blut gelangte Körper rasch durch die Lungen ausgeschieden werden, zeigen die Experimente von Iljin, der Acetylen und Wasserstoff intravenös injizierte und sehr bald beide Stoffe in der Atemluft nachweisen konnte.

Der Reiz, den Luft auf die Gefäßwand ausübt, scheint ein ungleich größerer zu sein als der durch Fett ausgelöste. Stargardt konnte

beobachten, daß Luftbläschen, welche in die Retinagefäße eingedrungen waren, zu heftiger Kontraktion der Gefäße führten. Andere Untersucher wollen in der Lunge Gefäßkontraktionen in Gefäßgebieten beobachtet haben, in welche gar keine Luftbläschen gelangt waren (Jacobi und Magnus). Namentlich auch Balógh konnte sehr ausgedehnte Gefäßkontraktionen in der Kaninchenlunge feststellen. Es scheint also die Luft einen Gefäßspasmus auslösen zu können. Hierfür sprechen auch in der Literatur übereinstimmende Angaben, daß Luft nur ausnahmsweise im großen Kreislauf angetroffen wird, im allgemeinen also den Lungenkreislauf nicht oder nur kaum passieren kann. Nach den neuesten Untersuchungen Rössles scheint eine Passage der Lungen durch Luft doch häufiger zu sein, als im allgemeinen angenommen wird, wenngleich auch Rössle bei der betonten häufigeren „Undichtigkeit" der Lungen für Luft mehr an einen Übertritt derselben von den Alveolen in die Capillaren denkt, als an ein Überwechseln von Luft vom kleinen Kreislauf in den großen unter Durchbrechung der Lungenschranke. Anders liegen die Dinge beim Fett. Man findet in der Literatur keine Angaben, daß das Fett zu Gefäßspasmen führt, auch spricht dagegen die Tatsache, daß häufig Fett im großen Kreislauf angetroffen wird, man spricht ja bekanntlich sogar von einer pulmonalen und cerebralen Form der Fettembolie. Zum Teil mag dies an den verschiedenen Verhältnissen der Oberflächenspannung und Viskosität liegen, ein sehr wesentliches Moment scheint mir aber doch die Fähigkeit der Luft, Gefäßspasmen auszulösen, zu sein. Ich finde die Vorstellung, daß Fett einen geringeren Gefäßreiz darstellt als Luft, auch gar nicht gezwungen. Es konnte beobachtet werden, daß die Luftblasen der Gefäßwand fast immer direkt anliegen, während die Fetttröpfchen häufig vom Blut eingehüllt waren (Jacobi und Magnus). Weiterhin scheint mir für dieses Problem nicht unwesentlich zu sein, daß das Fett, wenn auch in emulgierter Form, immerhin normalerweise im Blut vorkommt, der Gefäßwand also sicher weniger fremd ist als Luft.

Bei beiden Embolieformen steht jedoch *eine* gleiche schädliche Wirkung im Vordergrund: Die Verlegung des kleinen Kreislaufs und das dadurch bedingte Versagen des rechten Herzens.

Gegen diese Behauptung scheint zunächst manches zu sprechen. Wir finden große individuelle Unterschiede in der Verträglichkeit von Fett und Luft, denn sowohl Fett wie Luft werden von verschiedenen Tierarten in sehr wechselnder Menge, bezogen auf das Kilogramm Körpergewicht, vertragen. Weiterhin ist der Befund, den ich erheben konnte, daß Mäuse keine Caissonkrankheit bekommen, schwer verständlich und zunächst mit der Behauptung, daß letzten Endes immer das Herzversagen ausschlaggebend sei, nicht ohne weiteres zu vereinen.

(Die Caissonkrankheit ist ja bekanntlich nichts anderes als eine besondere Form der Gasembolie.)

Schon diese Tatsachen verleiten einen dazu, Besonderheiten der Lungenanatomie als ausschlaggebendes Moment in die Waagschale zu werfen. Ganz besonders BALÓGH Untersuchungen der Lungengefäße der Kaninchen scheinen in diese Richtung zu weisen. Er stellte, wie schon erwähnt, fest, daß in den Pulmonalarterien der Kaninchenlunge Sperrvorrichtungen seien, welche bei der Luftembolie zum Verschluß der Gefäße führten.

Wie soll man diese Tatsachen nun mit der Behauptung vereinen, das ausschlaggebende Moment sei letzten Endes doch immer das Versagen des rechten Herzens? Warum verträgt, rund gerechnet, das Pferd 10 ccm Luft je Kilogramm seines Körpergewichts (KITT), während Kaninchen nur 2—3 ccm vertragen? Warum kann man einem Kaninchen je Kilogramm seines Körpergewichtes nur 1—1,5 ccm Olivenöl injizieren, während die Maus 3 ccm verträgt? Warum bekommen Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten schon nach kurzer Verweildauer in einem Luftüberdruck von 2—3 Atmosphären bei raschem Druckabfall eine Caissonkrankheit, während Mäuse, die 1—2 Stunden bei 6—8 Atmosphären sich befanden, nach raschestem Druckabfall nicht die leisesten Störungen zeigen? Die Versuchung ist groß, das wesentliche Moment in der Verschiedenheit der Lungenanatomie zu sehen, die sehr beträchtlich ist, wovon man sich beim Studium der einschlägigen Literatur überzeugen kann. Das Kaninchen hat z. B. sehr dickwandige, äußerst muskelstarke Pulmonalarterien (BENNINGHOFF), bei welchen BALÓGH auch noch Sperrvorrichtungen beschrieben hat. Die Maus zeigt Lungengefäße, welche sich von denen des Menschen nicht wesentlich unterscheiden, verfügt aber, wie alle kleinen Säuger, über sehr zahlreiche Capillaren. Im Gegensatz dazu hat das Pferd zwar ziemlich weite, aber zahlenmäßig auch für große Säuger auffallend spärliche Capillaren, so daß seine Lungenstrombahn im Vergleich zur Maus und selbst auch zum Menschen als eng gelten darf (SUSDORF). Nach meiner Überzeugung reicht die Verschiedenheit der anatomischen Verhältnisse der Lungengefäße aber nicht aus, um dieses unterschiedliche Verhalten zu erklären. Eine Sonderstellung nimmt zweifellos das Kaninchen mit seinen muskelstarken Arterien ein (A. BENNINGHOFF), die es auch ohne Sperrvorrichtungen glaubhaft erscheinen lassen, daß bei einem Spasmus dieser Gefäßapparate zum mindesten bei der Luftembolie eine völlige Sperre des Lungenkreislaufs zustande kommt. Diese Dickwandigkeit der Gefäße fehlt indessen bei der Maus und auch beim Menschen, auch Sperrvorrichtungen konnte ich bei beiden trotz Anfertigung lückenloser Serienschnitte nicht wahrnehmen. Ungeachtet dieses ähnlichen Baues der

Lungengefäße verhalten sich Maus und Mensch völlig verschieden bei der Caissonkrankheit. Es scheint also dem anatomischen Bau der Lunge nur eine graduelle, aber keine prinzipielle Bedeutung zuzukommen, denn wenn die starke Gefäßwandmuskulatur und die von BALÓGH beobachteten Gefäßsperren das allein ausschlaggebende wären, müßten Individuen mit gleichem oder ähnlichem Bau der Lungengefäße sich in bezug auf Kreislauferscheinungen bei den Embolien auch gleich oder ähnlich verhalten. Das ist aber nicht der Fall.

Das entscheidende Moment scheint mir das Verhältnis zwischen Herzkraft und nicht durch Luft oder Fett verlegter Lungenstrombahn zu sein. Einen wichtigen Anhalt für die absolute Herzkraft gibt das Verhältnis von Herzgewicht zu Körpergewicht. Vergleicht man diese Verhältniszahlen, so findet man beim Menschen das Verhältnis 1:200, beim Kaninchen 1:200, bei der Maus 1:120, beim Pferd 1:116. Betrachten wir dagegen die Ölmengen, die Maus und Kaninchen im Experiment vertragen, so finden wir, daß auch hier ähnliche Verhältnisse herrschen Das Kaninchen verträgt, bezogen auf das Kilogramm Körpergewicht, 1—1,5 ccm, die Maus 2,5—3 ccm. Ich fand diese Zahlen für Kaninchen in der Literatur bestätigt, bei Mäusen muß ich mich auf meine eigenen Ergebnisse verlassen. Das Pferd mit seinem auffallend starken Herzen verträgt die sehr große Menge von 10 ccm Luft intravenös (bezogen auf das Kilogramm Körpergewicht), während Kaninchen schon bei 2—3 ccm sterben. Versuche mit Öl liegen beim Pferd nicht vor.

Beim Vergleich dieser Zahlen glaube ich die Lösung der Frage, warum Mäuse keine Caissonkrankheit bekommen, gefunden zu haben und stelle mir den Vorgang folgendermaßen vor: Bei den unter hohem Luftdruck befindlichen Mäusen löst sich genau wie bei jedem anderen Säugetier Stickstoff im Blut und perlt auch bei Nachlassen des Druckes genau wie bei jedem Tier aus. Nur ist das Verhältnis der durch den ausperlenden Stickstoff verlegten Lungengefäßpartien zur vorhandenen Herzkraft so günstig, daß es nicht zu lebensbedrohlichen Stauungszuständen kommt, sondern die Zirkulation in ausreichendem Umfange erhalten bleibt. Diese Annahme wird noch wahrscheinlich durch die Tatsache, daß die kleinen Säugetiere ein dichteres Capillarnetz haben (A. FLEISCH), so daß natürlich auch bei Verlegung eines Teiles der Capillaren immer noch ein verhältnismäßig reichlicher Rest für die Zirkulation zur Verfügung steht. Möglicherweise liegen bei den kleinen Säugetieren die Verhältnisse auch dadurch günstiger, daß sie eine auffallend hohe Atemfrequenz haben, wodurch die Abatmung des langsam im Blute ausgasenden Stickstoffes erleichtert wird und eben nie so große Gasmengen im Blute auftreten, daß sie zu einer ernsten, klinisch in Erscheinung tretenden Kreislaufbedrohung führen können.

Wenn diese theoretischen Überlegungen richtig sind und die Maus nur aus graduellen, aber nicht aus prinzipiellen Gründen keine Caissonkrankheit bekommt, muß diese unter verschlechterten Lungenkreislaufbedingungen, die zu einer fühlbaren Mehrbelastung des Herzens führen, auch bei ihr auftreten. Ich konnte diese theoretische Vorstellung durch das Experiment erhärten, und zwar durch folgende Versuchsanordnungen: Mäusen wurden 0,02 ccm Olivenöl in die Schwanzvene injiziert. Diese Ölmenge wird von den Tieren anstandslos vertragen und führt zu keiner sichtbaren Störung ihres Wohlbefindens. (Die sicher tödliche Dosis, welche ich bei etwa 20 Mäusen ausprobiert habe, liegt bei 0,05—0,06 ccm). Bringt man so vorbehandelte Mäuse in eine Druckkammer und setzt sie eine Stunde lang einem Druck von 6 Atmosphären aus, sieht man nach raschem Ablassen des Druckes eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens bei allen Tieren. (Ohne Fettvorbehandlung wurde das gleiche Ereignis von allen Tieren, die zur Untersuchung kamen, gut vertragen.) Das hervorstechendste Symptom ist schnappende Atmung. Von 8 in Versuch befindlichen Mäusen sterben 2 unter den typischen Erscheinungen der Caissonkrankheit, bei der Sektion findet sich im rechten Vorhof und Ventrikel reichlich schaumiges Blut.

Durch die Ölinjektion kommt es also zur Verlegung eines Teiles der Lungenstrombahn, so daß auch das verhältnismäßig stärkere Herz der Maus unter ähnlichen Belastungsbedingungen arbeiten muß wie das Herz eines Kaninchens oder eines Menschen. Der nun zusätzlich auftretenden Belastung, bedingt durch Verlegung des von Fett freigebliebenen Restes der Lungenstrombahn, ist auch das Herz der Maus nicht gewachsen. Es kommt zur Rückstauung des Blutes in das rechte Herz, die Abatmung des Stickstoffs ist durch die verschlechterte Zirkulation auch verzögert, inzwischen kommt es wieder zur weiteren Ausperlung von Gasblasen mit erneuter Kreislaufeinengung, bis das Tier diesem Circulus vitiosus erliegt. Durch diesen Versuch glaube ich überzeugend dargetan zu haben, daß das ausschlaggebende Moment für die Frage der Verträglichkeit in die Blutbahn geratender Luft- und Fettmengen das Verhältnis der nichtverlegten Lungenstrombahn zur Herzkraft ist. Man darf meiner Überzeugung nach annehmen, daß die mengenmäßige Verträglichkeit injizierter Fettmassen von der vorhandenen Herzkraft abhängt, und daß die Verhältniszahl von Herzgewicht zu Körpergewicht gewisse Rückschlüsse auf die wahrscheinliche Verträglichkeit bestimmter Fettmengen zuläßt. (Interessant wäre es nachzuprüfen, wie sich das Pferd zur Caissonkrankheit verhält, da es auch ein auffallend starkes Herz besitzt. Bei Pferden finden wir nämlich nach den Angaben von SUSDORF verhältnismäßig spärlich Capillaren, so daß die Verhältnisse bei ihnen nicht ganz

so günstig liegen wie bei der Maus mit ihren sehr reichlichen Capillaren.) Bei der Luftembolie liegen die Dinge etwas verwickelter, weil bei ihr noch die Bereitschaft der Gefäße hinzuzukommen scheint, spastisch zu reagieren. Es ist natürlich schwer, diese Annahme zu beweisen, mir scheinen aber die Untersuchungen Balóghs in diese Richtung zu weisen, weiterhin die Beobachtung der Kontraktion von Retinagefäßen nach Eindringen von Luftbläschen.

Zum Schluß möchte ich noch einige therapeutische Versuche streifen. Alle therapeutischen Bestrebungen müssen letzten Endes darauf abzielen, den verlegten Lungenkreislauf wieder freizumachen, um das an der oberen Grenze seiner Leistungsfähigkeit arbeitende rechte Herz zu entlasten. Zwei Wege stehen offen: 1. Den strombahnverlegenden Stoff zu entfernen, 2. den nicht verlegten Rest der Strombahn möglichst gut auszunützen. Bei der Luftembolie ist es Balógh gelungen, zu zeigen, daß beide Wege zum Ziel führen können. Er stellte seine Versuche an Kaninchen an, denen er Luft intravenös injizierte. Wie oben schon erwähnt, beobachtete er das im Überdruckverfahren freigelegte Herz direkt und sah, daß gleich nach der Injektion schwere Störungen von seiten des Herzens auftraten. Nach Gaben von Amylnitrit beobachtete er, daß die Herzstörung sich besserte und die von ihm beschriebenen peristaltischen Bewegungen der Arteria pulmonalis nachließen. Auch sah er gute Erfolge, wenn er außer der Amylnitritmedikation noch physiologische Kochsalzlösung in den linken Ventrikel injizierte, um den leergelaufenen großen Kreislauf aufzufüllen. Bei der Luftembolie ist man aber nach den Untersuchungen Balóghs in der glücklichen Lage, den ersten von mir erwähnten Weg einzuschlagen, nämlich den die Strombahn verlegenden Körper zu entfernen. Es ist dies auch schon von anderer Seite versucht worden (Neumeyer, Demons, Begouin), und zwar durch Punktion der Arteria pulmonalis und Absaugen der Luft, eine Methode, welche sehr eingreifend ist und sich in der Praxis wohl kaum durchführen lassen wird. Die Balóghsche Methode ist ebenso elegant wie einfach: Man bringt die Tiere unter Überdruck und erreicht dadurch, daß die elastischen Luftblasen so klein werden, daß sie kein Hindernis mehr darstellen und eine schlagartige Freigabe des kleinen Kreislaufes eintritt. Das Ausschleusen aus der Kammer erfolgt nach etwa 20—30 Min. und hat natürlich langsam zu geschehen, damit nun nicht die Erscheinungen der Caissonkrankheit auftreten. Diese Methode läßt sich beim Menschen ohne weiteres anwenden.

Wesentlich schwieriger liegen die Dinge bei der Fettembolie. Eine Entfernung des Fettes aus dem Lungenkreislauf mit Hilfe des Überdruckverfahrens ist nicht möglich, da Fett einen vollkommen unelastischen Körper darstellt und sich nicht auf einen kleineren Raum zusammen-

pressen läßt. Manche Autoren (WEGELIN, RAPPERT, FAZEKAS) haben nun versucht, das Fett durch Verseifung wasserlöslich zu machen und auf diese Weise den sowieso nach einiger Zeit einsetzenden natürlichen Vorgang zu unterstützen. Es ist versucht worden, durch Einspritzen von Suprachol oder Sodalösung diesen Vorgang auszulösen. Naheliegend ist es auch, bei der Fettembolie zu versuchen, mit Hilfe von Spasmolyticis eine Verbesserung des Lungenkreislaufes zu erzielen. Dieser Versuch wurde auch bereits unternommen. FAZEKAS berichtet über gute Erfolge mit Corrediol zusammen mit Suprachol, ich habe beim Kaninchen in Anlehnung an BALÓGH Amylnitrit bei der Fettembolie gegeben und den Eindruck gewonnen, daß eine Besserung des Befindens der Tiere eintrat. Die Zahl meiner Versuchstiere ist keineswegs so groß, daß ich genauere Angaben über die Wirkungsbreite dieser Therapie machen möchte (7 Kaninchen und 20 Mäuse kamen in Versuch), sondern mir genügte die Tatsache, daß tatsächlich eine deutlich wahrnehmbare Besserung des Allgemeinbefindens der Tiere eintrat, außerdem die behandelten Tiere (namentlich die, welche nach dem Vorschlage BRÜCKEs außerdem noch reinen Sauerstoff einatmeten) wesentlich länger lebten (7—8 Stunden lebten die unbehandelten, 15—48 Stunden die behandelten Tiere). Mich interessierten hauptsächlich zwei andere Fragen: 1. Ist die Erweiterung der Lungenstrombahn objektiv nachweisbar? 2. Wirkt das Amylnitrit dadurch kreislaufverbessernd, daß erhebliche Fettmengen aus der Lunge in den großen Kreislauf ausgeschwemmt werden, oder wird nur der unverstopfte Gefäßrest durch das Amylnitrit erweitert und dadurch die Zirkulation gehoben? Die Nachprüfung der 2. Frage ist namentlich im Hinblick auf den Versuch, die Therapie einmal bei Menschen anzuwenden, wichtig. Denn wenn die Spasmolytici, in unserem Falle das Amylnitrit, womöglich eine Fettembolie des großen Kreislaufes erzeugen sollten, müßte man dem Kliniker von einem derartigen Versuch entschieden abraten.

Um den ersten Punkt zu klären, stellte ich folgende Überlegung an: Wenn durch das Amylnitrit eine nennenswerte und praktisch ins Gewicht fallende Erweiterung der Lungenstrombahn stattfindet, muß eine meßbare Beschleunigung der Blutumlaufsgeschwindigkeit eintreten, d. h. Stoffe, die in eine Ohrvene injiziert werden, müssen in dem anderen Ohr rascher und vor allem in größerer Menge in der Zeiteinheit auftreten als beim unbehandelten Tier. Sehr geeignet für diesen Nachweis ist das Fluorescein, das die Physiologen für die Messung der Blutumlaufsgeschwindigkeit benutzen. Ich konnte nun in der Tat beobachten, daß beim fettembolisierten Tier das Fluorescein nur sehr spärlich in den Ohrvenen nachzuweisen war, während nach der Behandlung mit Amylnitrit fast kein Unterschied gegenüber der Norm auftrat. Die Versuchstiere

waren mit 0,8 ccm Öl pro Kilogramm Körpergewicht vorbehandelt und erhielten 0,25 ccm einer Fluoresceinlösung in die Ohrvene injiziert. Während beim normalen Tier nach 4—5 Sek. eine helle Grünfluorescenz des Ohrvenenblutes der anderen Seite festzustellen war, kam das Blut des ölbehandelten Tieres über eine ganz schwache Fluorescenz nicht hinaus. Gab man dann dem gleichen Tier Amylnitrit und wiederholte den Versuch, trat nach einigen Sekunden eine helle Fluorescenz auf. (Fluorescein verschwindet nach kurzer Zeit aus dem Blut, so daß man das gleiche Tier nach Feststellung der verschwundenen Blutfluorescenz unbedenklich wieder verwenden kann; man hat dann auch den Vorteil, den individuellen Schwankungen verschiedener Tiere nicht ausgesetzt zu sein.)

Mit Hilfe dieser Versuche glaube ich, objektiv bewiesen zu haben, daß die Lungenstrombahn tatsächlich erheblich durch das Amylnitrit erweitert wird.

Nun zu der zweiten Frage, ob die Verbesserung der Lungenstrombahn auf einer Ausschwemmung des Fettes beruht, oder ob lediglich der unverlegt gebliebene Gefäßrest sich maximal erweitert und dadurch die Zirkulation verbessert wird. Zu dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt: Es wurden die Organe von 10 Mäusen und 4 Kaninchen, welche alle mit Amylnitrit behandelt waren und welchen die gleichen Mengen Olivenöl je Kilogramm Körpergewicht injiziert worden waren, mit unbehandelten fettembolisierten Tieren verglichen. Es fand sich, daß sowohl bei Mäusen als auch bei Kaninchen nach intravenöser Ölinjektion Fett im Gehirn und den parenchymatösen Organen nachweisbar ist. Hauptsächlich in den Nieren war stets mehr oder weniger reichlich Fett in den Glomeruli zu sehen. Die gefundenen Fettmengen schwankten. Das liegt wohl zum Teil daran, daß die Verteilung des Fettes in den Organen ungleich ist und man nur bei Serienschnitten sich einen Überblick über die tatsächlich vorhandenen Fettmengen schaffen könnte, zum Teil liegen aber auch sicherlich individuelle Unterschiede vor. Ein völlig gleiches Bild bot sich mir bei den mit Amylnitrit behandelten Tieren, und ich glaube mit größter Wahrscheinlichkeit sagen zu können, daß durch das Amylnitrit keine zusätzliche Ausschwemmung zustande kommt.

Nach diesen Darlegungen scheint es angängig, vom Standpunkt des Morphologen nichts gegen den Versuch einer Anwendung dieser Therapie beim Menschen einzuwenden, wenngleich sicherlich noch eine ganze Reihe von auf pharmakologischem und klinischem Gebiet liegenden Schwierigkeiten zu überwinden sind.

Zusammenfassung.

1. Es wird auf die Schwierigkeit der klinischen Diagnostik der Fettembolie hingewiesen.

2. Es werden pathologisch-anatomische und pathologisch-physiologische Einzelheiten bei der Fettembolie besprochen.

3. Zwischen relativem Herzgewicht und pro Kilogramm Körpergewicht verträglicher intravenös injizierter Luft- und Fettmenge scheint ein bestimmter Zusammenhang zu bestehen.

4. Es wird experimentell nachgewiesen, daß die Caissonkrankheit bei Mäusen nur dann auftritt, wenn vorher eine erhebliche Kreislaufbelastung durch eine Fettembolie erzeugt wird.

5. Es wird durch die Bestimmung der Blutumlaufgeschwindigkeit mit Hilfe des Fluoresceins nachgewiesen, daß bei der Fettembolie nach Amylnitritgaben eine erhebliche Verbesserung des Lungenkreislaufs beim Kaninchen eintritt.

6. Die kombinierte Sauerstoff-Amylnitritbehandlung bessert den Zustand der Versuchstiere (Mäuse und Kaninchen) bei experimenteller Fettembolie deutlich.

7. Durch Amylnitrit erfolgt keine vermehrte Ausschwemmung von Fett in den großen Kreislauf. Die Besserung des Lungenkreislaufes wird durch die Bestimmung der Blutumlaufsgeschwindigkeit mit Fluorescein objektiv nachgewiesen.

Schrifttum.

Balogh, E. v.: Virchows Arch. **307**, 362 (1941). — Veröff. Berl. Akad. ärztl. Fortbild. **1940**, Nr 6, 181. — Bergstrand, H.: Acta path. et micrpbiol. scand. (Dän.) **1**, H. 1 (1924). — Beneke, R.: Zbl. Path. **6**, 713 (1895). — Benninghoff, A.: Verh. Ges. Kreisl.fosch. **1925**, 13. Tagg. — Böhm, F.: Mschr. Unfallhk. **50**, 176 (1943). — Brücke, H. v.: Klin. Wschr. **1942 II**, 771. — Colley, F.: Dtsch. Z. Chir. **36** (1893). — Demons et Begouin: Soc. Biol. Paris **1898**. Ref. Zbl. Path. **11**, 290. — Domanig: Dtsch. Z. Chir. **236**, 639 (1932). — Ellenberger-Baum: Vergleichende Anatomie der Haustiere, S. 621. 1943. — Fahr, E.: Zbl. Path. **75** (1940). — Fazekas, I. Gy.: 5. Tagg ung. path. Ges. Ref. Zbl. Path. **66**, 306. — 8. Tagg ung. path. Ges. **1939**. Ref. Zbl. Path. **74** (1940). — Fleisch, H.: Handbuch der normalen und pathologischen physiologischen Inl. Eppinger, 1927. — Fischer: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 279, 17. Tagg; **1925**, 291, 20. Tagg. — Berl. klin. Wschr. **1921 I**, 31, 41. — Hauer, A.: Z. Heilk. **11**, 159. Ref. Zbl. Path. **1** (1890). — Hoffheinz, S.: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 55. 1933. — Hutter, K.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, H. 2 (1927). — Iljin, F. J.: Ref. Zbl. Path. **25**, 284 (1914). — Jocobi u. Magnus: Dtsch. med. Wschr. **1925 II**, 1361. — Jehn, W. u. Th. Naegeli: Z. exper. Med. **6** (1918). — Karitzky: Med. Klin. **1941 II**, 707. — Kilian: Dtsch. Z. Chir. **231**, 97 (1931). — Kitt: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, 2. Aufl. 1912. — Kleinschmidt,

O.: Arch. klin. Chir. **106**, 782 (1915). — Martin: Arch. klin. Chir. **155**, 57 (1929). — Merkel, H.: Virchows Arch. **308**, 303 (1941). — Mech, H.: Beitr. klin. Chir. 8 (1891). — Nakata: Rev. méd. Suisse rom. **38** (1918). — Festschr. f. A. Sata 1920. — Neumeyer, G.: Münch. med. Wschr. **1936 I**, 927. — Pfanner, W.: Münch. med. Wschr. **1936 I**, 591. — Rappert: Zit. nach Fazkas: 8. Tagg ung. Ges. **1939**. — Reuter, G.: Frankf. Z. Path. **17**, H. 1 (1915). — Rössle, R.: Virchows Arch. **313**, H. 1 (1944). — Rowlands, R. A. and C. P. C. Wakely: Lancet **1941 I**, 502. — Shinkai, T.: Beitr. path. Anat. **73**, 109 (1927). — Stargardt: Beitr. Klin. Tbk. **28**, 479 (1913). — Susdorf: Zit. in Ellenberger: Lehrbuch der mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere von Oppel, Bd. 6. 1905. — Thomasen, K.: Ref. Zbl. Path. **71** (1939). — Urbanek, I. u. Oppolzer: Klin. Mb. Augenhk. **89** (1932). — Wegelin, C.: Schweiz. med. Wschr. **1923 I**, Nr 6. — Wolf, L. P.: Virchows Arch. **173**, H. 3 (1904).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Prof. R. Rössle).

Ursachen und Folgen der arteriellen Luftembolien des großen Kreislaufes.

Von

R. Rössle.

Mit 9 Textabbildungen.

In einer Ende 1943 abgeschlossenen Arbeit über die Luftembolie der Capillaren des großen und des kleinen Kreislaufes[1] habe ich auf Grund eigener autoptischer und experimenteller Untersuchungen und unter Berücksichtigung des damals erreichbaren in- und ausländischen Schrifttums versucht, zu zeigen, daß die Bedeutung der arteriellen Luftembolie aus der Lunge durch das linke Herz noch unterschätzt wird. Vor allem fehlte es erstens an einer hinreichenden Kenntnis über die Ursachen für das Eindringen der Luft in die Blutbahn. In Analogie zu der viel besser erforschten „venösen Luftembolie" aus Verletzungen von Venen des großen Kreislaufes stellte man sich als Grundlage der „arteriellen Embolien" in seinem Bereich auch gerne Verletzungen venöser oder capillärer Lungengefäße in Form von „Löchern" vor, etwa in der am besten bekannten Art ihrer Verwundung bei Lungenoperationen, Pneumothoraxbehandlung, Rissen der Alveolarwandungen bei Überdehnungen durch Blähung oder bei Quetschung des Brustkorbs. Schon Ewald und Kobert haben aber in ihrer grundlegenden Untersuchung von 1883 über die Frage, ob die Lunge „luftdicht" sei, auf das Ungenügende solcher Vorstellungen aufmerksam gemacht und diese Frage für Erhöhungen des intraalveolären Luftdrucks verneint. In meiner eingangs angeführten Arbeit habe ich mir schon vorbehalten, auf diese Frage auf Grund eigener Erfahrungen zurückzukommen. Damals mußten diese Befunde, weil sie im Rahmen eines geheimen Forschungsauftrages der Sanitätsinspektion der Luftwaffe erhoben worden waren, noch zurückgehalten werden. Wie weiter unten bei der Besprechung der Ursachen der „arteriellen Luftembolien" gezeigt werden wird, vervollständigen oder verbessern sie wenigstens unsere Vorstellungen über die Physik des Einbruchs von Luft in die Blutbahn der Lungen in wesentlicher Weise.

Die zweite Lücke in unseren Kenntnissen über die arterielle Luftembolie, welche jetzt etwas verkleinert werden kann, betrifft deren

[1] Rössle, R.: Virchows Arch. **313**, 1—27 (1944).

Folgen für die beiden unmittelbar betroffenen, lebenswichtigsten Organe, Gehirn und Herz. Zwar sind die Folgen, allerdings nur die kurzfristigen Folgen der Luftembolien der beiden Organe, aus Tierversuchen zum Teil bekannt (Spielmeyer, Jacobi und Magnus, Broman u. a.); wir besitzen aber nur wenige Erfahrungen über die entsprechenden Befunde beim Menschen. Es dürfte zweckmäßig und heute möglich sein, die experimentellen Befunde mit den histologischen Bildern beim Menschen zu vergleichen und diese auch zeitlich zu ordnen. Dieses soll für das Gehirn in einer sich anschließenden Mitteilung geschehen.

1. Die Ursachen der arteriellen Luftembolien des großen Blutkreislaufes.

Sehen wir von der doppelten Möglichkeit ab, daß solche arteriellen Luftembolien erstens im Zusammenhang mit einer primären venösen Luftembolie aus Körpervenen durch ein offenes Foramen ovale der Vorhofwand (paradoxe Luftembolie) (z. B. O. Schmidt 1929, Neubürger, Ponsold), zweitens durch Übertritt der Luft von den Lungenarterien zu den Lungenvenen durch die Capillaren des kleinen Kreislaufes oder durch arteriovenöse Anastomosen daselbst entstehen können, so sind bisher folgende Ursachen bekannt:

1. Eindringen von Luft bei ärztlichen Eingriffen am Brustkorb: Thorakotomien mit Operationen an der Lunge selbst, wie Lobektomien, Eröffnung von Abscessen, sodann Anlegung oder Nachfüllung eines Pneumothorax u. dgl.

Das oft zitierte Schrifttum braucht hier nicht nochmals wiedergegeben zu werden, zumal im Zusammenhang mit dem histologischen Nachtrag zu dieser Arbeit mehrere eigene Beobachtungen angeführt werden müssen.

Zum Unterschied von dieser ersten Form handelt es sich bei den nächsten Ursachen arterieller Luftembolien um Lungenluft als ihre Quelle, mithin um ein Undichtwerden des Atmungsorgans, in den meisten Fällen um einen Übertritt von Alveolarluft in die Lungencapillaren. Aber auch mit dem Einbruch von Luft im Bereich der übrigen Atemwege kann zuweilen gerechnet werden.

2. Quetschungen der Lungen *von außen* durch Zusammenpressen des Brustkorbes (passive Kompression). Unfälle dieser Art geschehen durch Überfahren, Pufferverletzung, Sturz aus großer Höhe, künstliche Beatmung, besonders bei Neugeborenen, etwa durch Schultzesche Schwingungen, brustkorbnahe Explosionen mit einseitigen Wirkungen auf den Thorax.

3. Quetschungen der Lungen *von innen* durch maximale Anspannung der Exspirationsmuskulatur, unter der Voraussetzung einer Preßatmung bei gesperrten Luftwegen durch Fremdkörper oder krampfigem Verschluß der Stimmritze (aktive Kompression). Bekannt ist diese Form beim Keuchhusten der Kinder (Neubürger, geleugnet von Husler

und SPATZ), bei Bronchitis der Erwachsenen (KNAPP), in der Austreibungsperiode der Gebärenden, bei Erstickungsgefahr infolge Kampfgasvergiftung (HEUBNER), beim Sporttod im Ringkampf (RÖSSLE).

4. Aufblähung der Lungen im Tierversuch (EWALD und KOBERT), durch Einblasung von Luft mittelst Katheter bei der Asphyxie der Neugeborenen, durch unzulässig rasche Ausschleusung bei Unterwasserarbeiten (Caissonkrankheit), durch fehlerhaften Gebrauch von Taucherhelmen oder anderen Rettungsapparaten aus Wassertiefen (MOMSEN — Lunge der amerikanischen Marine), durch sonstwie verhinderten Ausgleich starker Differenzen des intra- und extrapulmonalen Gasdruckes (Druckfallkrankheit der Flieger, Drucksturzapoplexie in der Unterdruckkammer).

5. Luft- und Wasserstoß infolge Detonationen (Luftkrieg, Torpedierungen und Minenkrieg).

Die große Mehrzahl der aufgeführten Ursachen der arteriellen Luftembolien des großen Kreislaufs sind wohlbekannt oder durch kasuistische Mitteilungen im Schrifttum belegt. In dieser Hinsicht mag es genügen, auf meine vorige Arbeit (1944) und die monographischen Zusammenfassungen unserer derzeitigen Kenntnisse über Luftembolie hinzuweisen (S. FREY, S. HOFFHEINZ, H. KILIAN u. a.). Sie bieten im allgemeinen auch wenig Problematisches, abgesehen von zwei Punkten in ihrer Pathogenese. Diese sind aber durch die zuletzt aufgezählten Kategorien einem Verständnis nähergebracht und daher müssen die unter 4. und 5. aufgezählten Formen genauer analysiert werden. Diese beiden unklaren Punkte in der Pathogenese der arteriellen Luftembolie betreffen:

1. Die Bedeutung des oft gleichzeitigen interstitiellen Emphysems.
2. Die Rolle der gleichzeitigen Blutungen des Lungengewebes.

Nicht selten sind beide Veränderungen zusammen neben arterieller Luftembolie zu finden. Es kann nicht wundernehmen, daß beide als verantwortlich für das Eindringen von Luft in die Gefäßbahn gemacht wurden, und zwar bald das Emphysem, nämlich dann, wenn Blutungen nicht vorhanden waren und bald die Blutungen, wenn das Emphysem fehlte.

Arterielle Luftembolien mit Emphysem und ohne Lungenblutungen.

Man stellte sich einerseits vor, daß Kontusionen der Lunge imstande seien, solche Gefäßrisse zu verursachen, welche nicht nur zum Austritt von Blut in das Lungengewebe, sondern zum Eintritt von Luft in die Lungengefäße führen. Aber abgesehen davon, daß es Formen der pulmogenen Luftembolie gibt, wo Blutungen regelmäßig vermißt werden, gibt es viele Fälle von Blutungen der Lungen mit feineren und gröberen Gefäßverletzungen, wo es nicht zu Luftembolien kommt. So sind meines Wissens bisher keine Fälle von solchen infolge von Lungen-

schüssen bekannt[1]. Die Seltenheit wäre verständlich: solange der Blutstrom austritt, wird keine Luft in das Gefäßloch eintreten und wenn die Alveole oder gar der Bronchiolus mit Blut gefüllt ist, wird das Loch abgeriegelt sein. Verletzte nicht capillare Gefäße ziehen sich zusammen und dasselbe ist für verletzte Lungenteile wahrscheinlich gemacht worden. Zudem geht aus den klassischen Tierversuchen von Ewald und Kobert hervor, daß künstliche Beatmung unter abnormen Drucken zwar die Lunge für Luft undicht macht, daß mit dem dabei entstehenden interstitiellen Emphysem zwar eine arterielle Luftembolie, aber keine Blutung erzeugt wird.

Die Drucke, unter denen die Lunge undicht wird, sind von Ewald und Kobert für verschiedene Tierarten bestimmt worden, er beträgt für Hunde 30 mm Hg, für Kaninchen 25 mm Hg, für Ratten und Meerschweinchen 20 mm Hg (vgl. Abb. 4 und 5). An den frischen Leichenlungen von lungengesunden Menschen (Kindern und Erwachsenen) habe ich den durchschnittlichen Grenzwert für Austritt von Luft unter und durch die Pleuren und in das Interstitium (mikroskopisch nachgeprüft) mit 80 mm Hg bestimmt.

Wegen des besseren Verständnisses der oben unter 3. aufgezählten Ursachen für arterielle Luftembolien sei an dieser Stelle eingeschaltet, daß nach Ewald und Kobert Hunde bei forcierter Atmung einen weitaus stärkeren Exspirationsdruck aufzubringen vermögen, als jener oben angegebene Druck für Undichtwerden der Lunge beträgt, nämlich 50—90 mm Hg. Für den Menschen hat Marey (1881) den größtmöglichen Expirationsdruck mit 120—140 mm Hg bestimmt.

Die Versuche von Ewald und Kobert fanden fast ausschließlich an frisch getöteten Tieren statt. Wichtig für das Verständnis des Folgenden ist, daß sie meist auf längere Zeit ausgedehnt wurden und nur wenige mit akuten Blähungen gemacht sind. Dabei dringe die Luft viel leichter durch die Pleura als ins Blut! Über die Wege dorthin soll in späterem Zusammenhang etwas gesagt werden. Wenn Luft im Herzen gefunden wurde, fanden sie immer Pneumothorax, was nach den Erfahrungen beim Menschen nicht zutrifft und auch nicht für die eigenen Tierversuche mit akut erzeugten Luftembolien nach Art der obigen Kategorien 4 und 5.

Unter Nr. 4 ist dort auch die Caissonkrankheit aufgeführt als eine Ursache von arteriellen Luftembolien. Es geschah, um als Vergleich zu der hernach zu besprechenden „Drucksturzapoplexie" zu dienen. Sogar Todesfälle ereignen sich bekanntlich bei Arbeitern, die nach einem längeren Aufenthalt in der komprimierten Luft von Taucherglocken zu rasch in normalen Atmosphärendruck zurückversetzt werden. Die heutige Erklärung für die besser als Gasembolien bezeichneten, unter

[1] *Anmerkung bei der Korrektur.* In einer demnächst erscheinenden Arbeit Zbl. Chir. **1947**, Nr 36) berichtet Felix über mehrere Fälle von schweren Lungenschüssen aus dem Kriege, die kurz nach der Einlieferung unter Bewußtlosigkeit und Gliedmaßenkrämpfen verstarben und von ihm als Luftembolien des Gehirns aus der Lunge gedeutet werden.

Umständen lebensgefährlichen Verlegungen von Hirn- und Rückenmarkscapillaren ist die, daß es sich bei der zu rasch vorgenommenen Ausschleusung aus der Taucherglocke um Freiwerden von Blutgasen, speziell von Stickstoff, und zwar sowohl aus den Körperflüssigkeiten als aus Gewebe handelt (sog. autochthone Entbindung von Stickstoff z. B. aus Lipoiden) (BORNSTEIN, GERBIS und KÖNIG). Damit wird besonders auch der Befund von ausgedehntem Gewebsemphysem, z. B. des subcutanen Gewebes erklärt. In der Zusammenstellung von 137 Fällen akut tödlicher Caissonkrankheit in der bekannten Schrift von HELLER, MAGER und v. SCHRÖTTER (1900) findet sich eine größere Anzahl von Sektionen mit allgemeinem Emphysem des Unterhautgewebes neben Luftembolie. Ob diese Deutung die ganzen Vorgänge erklärt, scheint fraglich angesichts der Möglichkeit, daß bei zu rascher Dekompression sich ausdehnende abgeschlossene Alveolarluft in die Capillaren diffundieren kann. Es ist überhaupt zu fragen, ob nicht bei Arbeiten unter stark erhöhtem Luftdruck dauernd Luft diffundiert, aber wegen des hohen Druckes in so kleinen Bläschen wandert, wenn einmal Sättigung eingetreten ist, daß die Capillaren nicht, jedenfalls nicht vor der Dekompression verlegt werden und daß sie schon während der Arbeit resorbiert werden; auch innerhalb der Strombahn können natürlich Gasblasen dabei entstehen, wenn die Sättigung vorgeschritten ist; inwieweit subcutanes, mediastinales und retroperitoneales Emphysem zu Gasembolien dabei führen kann, ist nicht entschieden. Diese Frage müßte auch bei andersartigen Emphysemen derselben Orte untersucht werden. Jedenfalls gibt es viele Beispiele dafür, daß ausgedehnte interstitielle Emphyseme vorliegen können, ohne daß es zu venösen oder arteriellen Luftembolien kommt. Dies ist offenbar selbst dann der Fall, wenn es von der Lunge her oder aus einer Tracheotomiewunde zu ausgedehntem Emphysem des Mediastinums und des Halsbindegewebes kommt. Daher ist wohl auch bei Keuchhusten und anderem Krampfhusten mit interstitiellem Emphysem die arterielle Luftembolie ein seltenes Ereignis. Das rührt wohl davon, daß das interstitielle Emphysem zunächst kein eigentliches Emphysem der periarteriellen und peribronchialen Lymphgefäße, sondern der bindegewebigen Septen der Lungen, also eine Zerspaltung des Lungengerüstes ist; dazu stimmt auch die gelegentlich dabei zu sehende blasige Abhebung des Lungenfells.

Das Vorkommen von arterieller Luftembolie neben starkem vesiculärem und interstitiellem Emphysem braucht also nicht unbedingt zu bedeuten, daß dieses letztere die Ursache der Embolien ist; jedenfalls sind die bei der akuten Lungenüberblähung möglichen Zerreißungen von Alveolarsepten weder die Orte des Lufteintrittes in das Blut, noch die Quellen der bei Luftembolien gesehenen Blutungen (s. unten).

Gleichzeitiges Vorkommen von interstitiellem Emphysem und Blutungen der Lunge.

Wenn nun von den beiden Begleiterscheinungen anatomisch nachgewiesener arterieller Embolien bald das Emphysem, bald die Blutung in der Lunge überwiegt, welches sind dafür die Gründe?

Einen Anhaltspunkt zu einer Erklärung geben auch da die alten Versuche von EWALD und KOBERT. Sie stellten fest, daß bei großen Drucken nur kurze Zeit, bei kleinen Drucken lange Zeit für das Auftreten der Luft im Blut nötig war. In je kürzerer Zeit dies aber geschehen kann, desto unwahrscheinlicher ist es, daß ein langer Umweg der Luft über die lymphatischen Gefäßscheiden erfolgt und es wird weiter unten gezeigt werden, daß es eine Form der arteriellen Luftembolie gibt, bei der eine Lungenblähung überhaupt keine Rolle spielt und die Lungenblutungen nur eine Nebenrolle.

Das Ergebnis hinsichtlich der Beziehung von Lungenblähung und Lungenblutung als Ursachen der arteriellen Luftembolien wäre dahin vorwegzunehmen, daß schwache aber andauernde intraalveoläre Überdrucke am ehesten zu Embolien mit interstitiellem Emphysem führen, starke und plötzliche bevorzugt zu solchen mit Blutungen. Wir kommen auf diese Frage bei der Analyse der Luftstoßverletzung der Lunge zurück.

Zwei typische Beispiele für die Entstehung von Luftembolien mit Gewebsemphysem und Lungenblutungen durch plötzliche Ausdehnung der Alveolarluft bieten die schon früher (1944) zitierten Beobachtungen von POLAK und ADAM (1932) und eigene Beobachtungen bei experimentell an Tieren erzeugten Drucksturzverletzungen der Lungen.

Bei Verwendung eines bestimmten Rettungsapparates in der amerikanischen Marine (sog. MOMSEN-Lunge), der z. B. nach Untergang eines Unterseebootes dessen Besatzung das gefahrlose Auftauchen ermöglicht, waren durch falschen Gebrauch während des Aufstiegs Marineangehörige verunglückt. Der Apparat sichert bei richtiger Verwendung einen genügend regulierten Ausgleich des Lungenluftdruckes mit dem normalen Atmosphärendruck. Wird dies durch Anhalten des Atems verhindert, so dehnt sich beim Auftauchen die Luft in den Alveolen bis zu einem Grade aus, daß sie in genügenden Mengen in die Capillaren diffundiert, um Luftembolien zu erzeugen.

Die Bedeutung der Undurchgängigkeit der oberen Atemwege, also der Luftstauung ist für den Verlauf von Lungenkontusionen schon sehr früh erkannt worden. Nach R. STERN (1913) hat bereits GOSSELIN (1847) auf die Begünstigung der Lungenzerreißung aufmerksam gemacht, wenn gleichzeitig eine Verengerung oder ein Schluß der Stimmritze vorliegt.

POLAK und ADAMS haben diesen Vorgang im Versuch an Hunden nachgeahmt und mit einer sehr anschaulichen Anordnung sichtbar gemacht durch Einschaltung einer Glaskanüle in die Carotis. Die Undichtigkeit der Lunge, welche bei Erhöhung des intratrachealen Druckes auf 80—90 mm Hg beim Hunde auftritt, verrät sich sehr bald durch Auftreten von sichtbaren Blasen im Carotisblut. Die Sektionen der durch Luftembolie umgekommenen Tiere ergaben Luftgehalt peripherer subpleuraler Lungengefäße, mediastinales Emphysem, Blutungen der Lungen und der Pleura, sowie um die Bronchien, Luft in beiden Herzhälften,

in Kranzgefäßen, Meningen und Gekrösearterien. In den Lymphgefäßen und im Ductus thoracicus fanden POLAK und ADAMS keine Luft, aber außer in den Coronararterien, in den Gefäßen der Meningen und des Mesenteriums, in beiden Herzkammern. Als Ursache sehen sie die Zerreißung der Capillaren der Alveolarsepten an. Fixation des Brustkorbes verhindere die Luftembolie. Darnach wäre das Anhalten des Thorax beim Husten nützlich und erkläre die Seltenheit der Luftembolie beim Husten.

Der anatomische Befund bei der Drucksturzapoplexie.

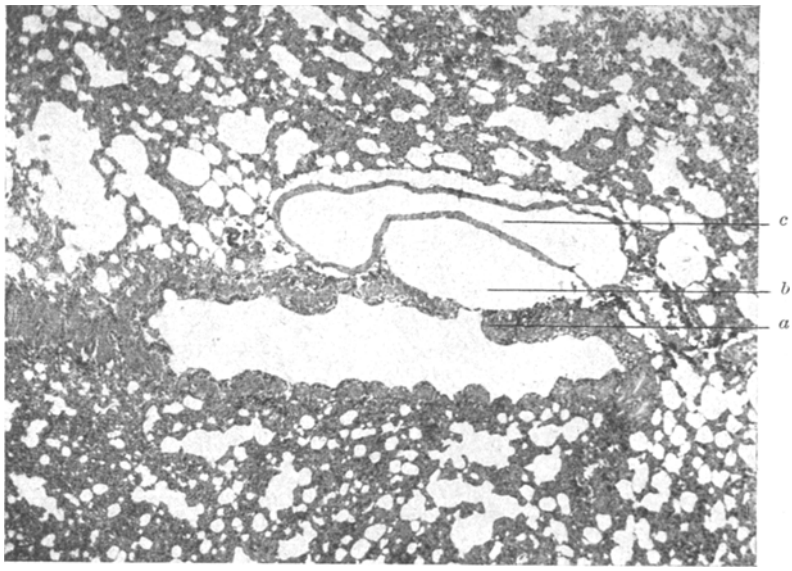
In Selbstversuchen über die Erträglichkeit von Druckstürzen in der Unterdruckkammer in dem Flugmedizinischen Institut der Erprobungsstelle der deutschen Luftwaffe in Rechlin (Leiter Dr. med. et phil. TH. BENZINGER) war festgestellt worden, daß nach schnellem Aufstieg in mehr als 8000 m (wie in Flugzeugen auf gleiche Höhe) trotz ausreichendem Sauerstoffdruck Krankheitserscheinungen auftraten, die von der schon bekannten Höhenkrankheit zu unterscheiden waren. Sie glichen den Beschwerden der Caissonarbeiter und der Taucher und wurden als „Druckfallkrankheit" bezeichnet (HORNBERGER). Das Übel trat nur auf, wenn der Druckabfall mehr als 60% des Ausgangsdruckes betrug. Praktisch war damit nur bei Höhen über 8000 m zu rechnen. In Höhen von 8000—12000 m kann Höhenkrankheit noch durch Sauerstoffatmung verhindert werden.

Zum Unterschied von den gewöhnlichen Erscheinungen der Druckfallkrankheit erlebten nun nach zahlreichen glatt verlaufenen Stürzen die Mitarbeiter Dr. HORNBERGER, Dr. DÖRING und Dr. KÖNIG Unfälle mit schlagartiger Bewußtseinsstörung im Augenblick des Druckabfalls. Sie schilderten nach ihrer Erholung, daß sie einen heftigen Stoß im Brustkorb und im Hals verspürt hatten, dessen Nachwirkungen sich noch längere Zeit hinzogen. Blutungen sind, so viel ich erinnere, in Form von Hämoptoe oder Nasenbluten nicht aufgetreten (meine Unterlagen darüber sind im Kriege verlorengegangen). Dr. BENZINGER unterzog diese Vorkommnisse einer experimentellen Nachprüfung an verschiedenen Tierarten und forderte mich auf, den anatomischen Befund bei den Versuchstieren zu klären. Bei den Hunden wurde die oben angegebene Versuchsanordnung von POLAK und ADAMS getroffen und im Moment des Druckabfalls in der Kammer, beispielsweise von Bodennähe auf 10—12000 m, die bloßgelegte Luftröhre verschlossen. In diesem Fall erblickte man fast unmittelbar darauf größere und kleinere Luftblasen im Blut der in die Carotis eingebundenen Glaskammer. Der Versuch konnte am selben narkotisierten Tier bei zuerst geringeren Druckstürzen wiederholt werden. Ich hatte bei den Sektionen den Eindruck, daß in letzterem Falle das Emphysem schwerer und ausgebreiteter war, allerdings vielleicht schon wegen der längeren Dauer des Versuchs.

Es muß angenommen werden, daß bei Beschuß von gekammerten Flugzeugen in der Stratosphäre oder bei sonstigem Versagen der

Abdichtung der Apparate dieselbe Form von Ohnmacht die Insassen der Flugzeuge befallen und Ursache des tödlichen Absturzes werden kann.

Die Sektionsbefunde (von mir nur in einer Diskussion zu einem Vortrag von Th. Benzinger (1942) kurz mitgeteilt) waren folgende: Die Lungen der im Versuch umgekommenen oder gleich darnach getöteten Tiere zeigten unregelmäßige Blutungen, bei einiger Versuchsdauer auch Ödem, starke Blähung (ob nur von dem Drucksturz mit Luftstauung ist bei der Versuchsanordnung fraglich); das hintere



Abbl. 1. Platzungsstelle eines Bronchiolus bei Drucksturz (*a*), peribronchiale Luftblase (*b*), komprimiertes und luftgefülltes Blutgefäß (*c*) (Hund), kleine Blutungen des umgebenden Lungengewebes.

Mediastinum (ein vorderes gibt es bei Hunden nicht) war regelmäßig hochgradig emphysematös, desgleichen das Halsbindegewebe; aus dem Jugulum neben der Tracheotomie perlten dauernd größere und kleine Luftblasen. Die Pleura wies häufig bluthaltige Luftblasen auf. Bei wiederholter Anwendung von Preßluft in beiden Herzhälften Luftblasen im Blut.

Mit Hilfe von mikroskopischen Untersuchungen sind die Orte des Ausbruchs der Atemluft aus den Atemwegen in großer Zahl und in verschiedensten Abschnitten derselben nachzuweisen, was schon aus der Massigkeit der die Carotis passierenden Luftmengen erhellt. Die Passage von Luft hört aber nach dem Drucksturz sehr bald auf; d. h. die Atemwege werden sofort wieder dicht! Es konnten sowohl in den großen wie in den kleinen Bronchien Platzungsstellen gefunden werden. Ein Beispiel gibt die Abb. 1: man sieht die auseinandergewichene Schleim-

hautstelle, die peribronchiale Luftblasenbildung und die hiedurch bedingte Eindrückung und Luftfüllung der begleitenden kleinen Arterie. Abb. 2 zeigt, wie die Bronchusschleimhaut teils durch Dehnung geglättet, teils durch den Stoß der gestauten Luft zusammengestaucht ist, eine Veränderung, die sich besonders auch an den großen Bronchien mit teilweiser Verschiebung der Bronchialknorpel bemerkbar machte; dort war auch oft das Eindringen der Luft in die Schleimdrüsen zu

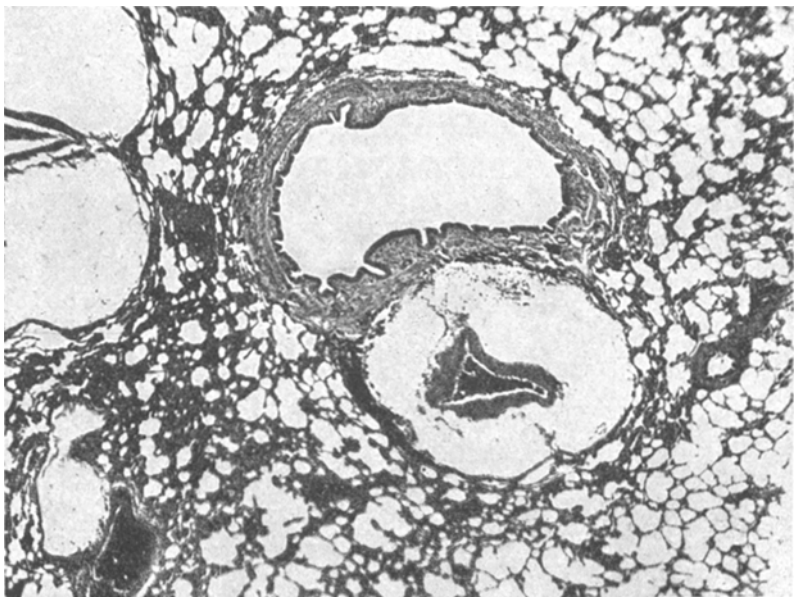


Abb. 2. Luftfüllung der perivasculären Lymphscheide bei Drucksturz mit verhindertem Druckausgleich durch Verschluß der oberen Luftwege. Interstitielle Blutungen der Nachbarschaft (kein alveoläres Emphysem).

beobachten. Die Abb. 2 zeigt weiter den Druck der perivasculär angesammelten Luft auf die Arterie [1] und die interstitiellen Blutungen des Lungenparenchyms; endlich ist der Mangel eines stärkeren alveolären Emphysems hervorzuheben; dies ist durch die Schnelligkeit des Drucksturzes (meist in der Größe von 2000—60000 m/Sek.) und durch die kurze Dauer der künstlichen Absperrung der Lungenluft sowie durch die verhältnismäßige Trägheit des elastischen Lungengerüstes bedingt. Dieselben Umstände gefährden aber gleichzeitig die Blutgefäße, und zwar nicht nur die Capillaren, welche durch die Quetschung des Lungengewebes bersten, sondern auch, wie Abb. 3 erweist, Venen. Die Quetschung ist ihrerseits bedingt durch die Anpressung der Lungen an die träge Brustwand und das Zwerchfell, das einerseits durch die

[1] Dasselbe mikroskopische Bild erhält man in künstlich geblähten menschlichen Leichenlungen.

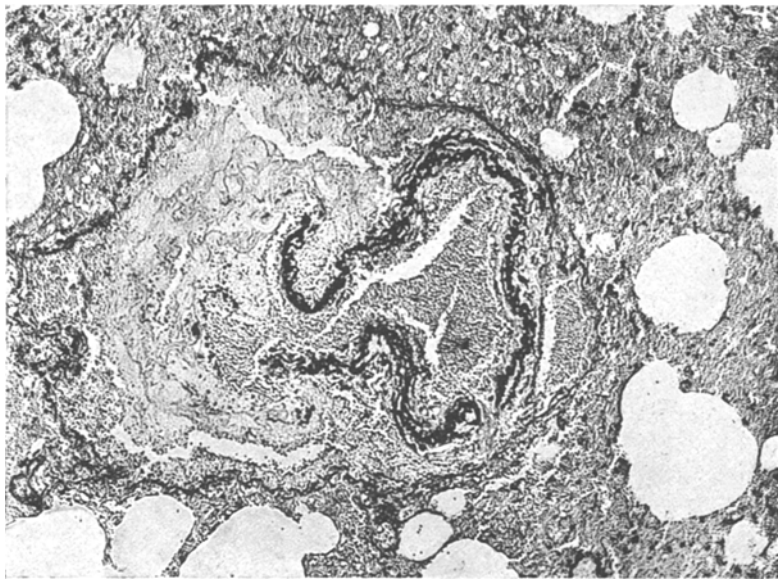


Abb. 3. Zerreißung einer Lungenvene bei sog. Drucksturzapoplexie.

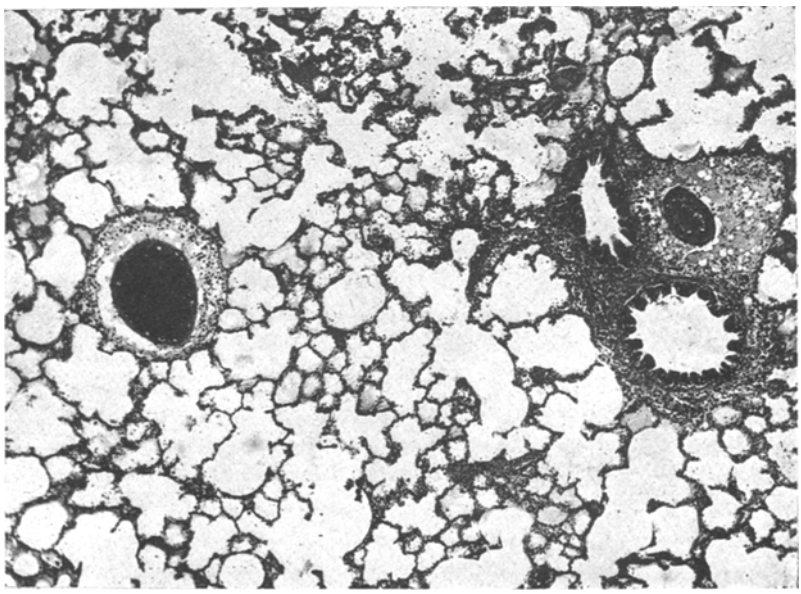


Abb. 4. Schaumfüllung von perivasculären Lymphscheiden einer Rattenlunge infolge ihres Undichtwerdens bei kurzer Erhöhung des intratrachealen Druckes auf 20 mm Hg.

auch von den Fliegern subjektiv als sehr unangenehm empfundene Blähung der gashaltigen Baucheingeweide infolge des Absinkens des äußeren Luftdruckes nach oben gedrängt wird. Die Abb. 4 vermittelt

einen Begriff über die Folgen einer kürzer dauernden einfachen Erhöhung des intratrachealen Druckes, der ohne wesentliche Überdehnung der Alveolarwände die Folgen des Undichtwerdens der Lunge in Form eines schaumigen Ödems der periarteriellen Scheiden bei einer Ratte zeigte. Sie war kurze Zeit (1 Sek.) einer Erhöhung des intratrachealen Druckes auf 20 mm Hg unterworfen worden. Der benachbarte Bronchus hat sich hier offenbar zusammengezogen. Dasselbe ist auf Abb. 5 bei

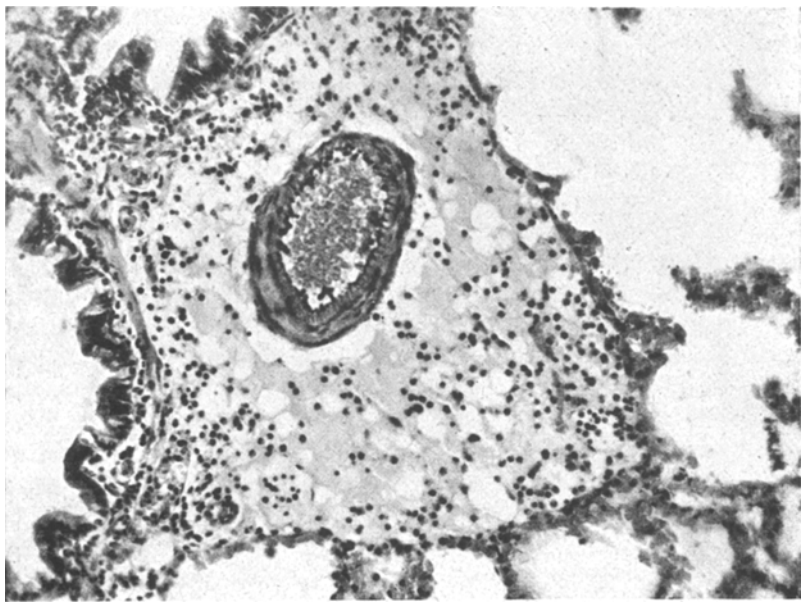


Abb. 5. Perivasculäre Lymphschaumansammlung bei experimentell erzeugter Undichtigkeit der Lunge (Ratte) durch Erhöhung des intratrachealen Druckes auf 20 mm Hg.

stärkerer Vergrößerung zu erkennen, die deshalb wiedergegeben wird, weil derselbe Befund beim Luftstoß (vgl. S. 529) erhoben werden kann.

Endlich sei noch erwähnt, daß sowohl bei einfacher solcher Druckerhöhung, wie in den Versuchen zur Nachahmung der Drucksturzapoplexie, Füllungen mehr oder minder ausgedehnter Gebiete von pleuranahen Lungencapillaren mit Luft gefunden wurden, die bemerkenswerterweise sich mindestens Tage lang halten können. Sie sind in meiner vorigen Arbeit (1944) erörtert und abgebildet worden.

Arterielle Luftembolie mit Blutungen ohne ausgesprochenes alveoläres Emphysem.

Im Gegensatz zu den Ursachen arterieller Luftembolien, bei denen die Undichtigkeit der Atemwege durch eine Überdehnung der Lufträume der Atemwege bedingt ist, gibt es eine Form des Übertritts von

Luft ins Blut, bei der ein alveoläres Emphysem oder eine Ektasie der groben Atemwege keine Rolle spielt, bei der dafür aber Hämorrhagien der Lunge im Vordergrund nicht nur des anatomischen Bildes, sondern auch klinisch im Vordergrund der Verletzung stehen.

Es handelt sich um die *Wirkung von nahen Explosionen* auf die Brust- und Bauchorgane. Obwohl angenommen werden muß, daß Gelegenheiten zu solchen Beobachtungen bereits im ersten Weltkrieg gegeben gewesen sein müssen, hat der erste Weltkrieg so gut wie gar nichts zu der schon vorhandenen geringen Kenntnis über stumpfe Verletzung der Lungen durch die Gewalt von nahe explodierenden Geschossen beigetragen [1]. Wahrscheinlich hat man Todesfälle dabei als tödliche Schockwirkungen oder bei überlebenden Fällen die Blutungen aus der Lunge als Folgen des Anpralls von Geschoßteilen oder der Schleuderung und des Falles der menschlichen Körper angesehen. Eine grundlegende experimentelle Arbeit aus dem Pathologischen Institut und der Chirurgischen Klinik in Bern von Franceschino Rusca aus dem Jahre 1914 ist ganz unbeachtet geblieben. Von ihm wurden im Anschluß an Beobachtungen, die er auf dem Kriegsschauplatz eines Balkankrieges gemacht hatte, Versuchstiere nahe Explosionen in Luft und Wasser ausgesetzt und der anatomische Befund erhoben. Er bestand in typisch angeordneten Hämorrhagien des Lungengewebes. Bei Rusca findet man auch ältere, bis in die Mitte des 18. Jahrhunderts reichende Angaben über Kontusionen der Brusteingeweide durch sog. „Lungenstreifschüsse"; damals ist bereits der Mangel äußerer Verletzungen ganz richtig mit der Expansion der in der Flugbahn einer Kugel zuerst verdichteten Luft (Luftstoß, englisch „blast") erklärt worden. Aus Friedenszeiten sind bei großen Massenexplosionen durch Gasdruck erfolgte Abrisse von Kleidern, Haaren, Haut bekanntgeworden. Nach der Oppauer Katastrophe von 1928 beschrieb Hanser eine Häufung von Pneumonien, die er als Kontusionspneumonien deutete.

Der Luftkrieg des zweiten Weltkrieges brachte mit seinen Luftminen eine Waffe, welche, ohne äußerlich zu verletzen, töten konnte. Die Kenntnis davon verbreitete sich sehr bald unter der Zivilbevölkerung und gab merkwürdigerweise zu einer im Grunde nicht unrichtigen Vorstellung Veranlassung, nämlich daß der Luftstoß die getroffenen Menschen durch „Lungenzerreißung" töte.

In England hatten die deutschen Luftangriffe das „Ministery of Home Security" zu einer wissenschaftlichen Untersuchung der „Blast"-Wirkungen veranlaßt; es wurden in ausgezeichneter Weise systematische Tierversuche angestellt (Zuckermann in Oxford) und außerdem klinische Untersuchungen und in Todesfällen Sektionen ausgeführt. H. Desaga hat einen zusammenfassenden Bericht über diese Arbeiten 1944 in der Klinischen Wochenschrift erstattet. In Deutschland ist es wegen

[1] Trommelfellzerreißungen sind natürlich schon lange bekannt gewesen.

Kompetenzschwierigkeiten zwischen Wehrmacht und Polizei erst sehr spät gelungen, unter Führung der Luftwaffe eine Organisation zur Erfassung der durch Luftstoß umgekommenen Personen zu schaffen. Unterdessen hatten aber in geheim gehaltenen getrennten Unternehmungen von seiten sowohl des Landheeres wie der Luftwaffe experimentelle Arbeiten zur Aufklärung der Detonationswirkungen eingesetzt. Unabhängig von den Engländern und von den Untersuchungen der Physiologischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie (Dr. WERNER) untersuchte Dr. BENZINGER (Rechlin) experimentell in systematischer Weise die Wirkungen des Luft- und Wasserstoßes auf Versuchstiere. Über die anatomischen Veränderungen berichte ich im Folgenden. Wir entdeckten 1943 die dabei entstehenden arteriellen Luftembolien, die den englischen Forschern offenbar entgangen waren. Der Befund wurde dann von SCHÄFER und AMMANN, sowie von DESAGA in einer größeren Versuchsreihe bestätigt. Die Organe der Versuchstiere DESAGAS (Versuche im Auftrage des Heereswaffenamtes) habe ich makro- und mikroskopisch zu untersuchen Gelegenheit gehabt. So kenne ich aus eigener Anschauung aus den beiden Serien neben einigen anderen Tierversuchen (Ratten, Schafe) den Befund an rund 90 Hunden.

Über die Versuchsanordnung, die Feststellung der überraschend scharfen Todesgrenze bei gegebener Menge des Explosionsstoffes und gegebener Entfernung des Versuchstieres vom Detonationsherd, über die pathologisch-physiologischen Beobachtungen während und nach den Versuchen (Kreislauf, Atmung, Nervensystem) wird BENZINGER an anderer Stelle zusammenfassend berichten [1].

Um eine Vorstellung von der Größe der Gefahr zu geben, seien einige Kennzeichnungen der Todesgrenzen aus den Hundeversuchen für Luftstoß wiedergegeben. Um mit Sicherheit einen Hund in der Entfernung von 5 m zu töten, mußte eine Menge von 50 kg Explosivstoff zur Detonation gebracht werden; jenseits von 10 m töteten 200 kg nicht mehr und jenseits von 25 m 2000 kg nicht mehr. Die Versuchstiere befanden sich im Freien, am Boden gefesselt, dem Luftstoß ausgesetzt; der Wasserstoß aus bestimmter Wassertiefe und Entfernung traf sie schwimmend in möglichst senkrechter Körperhaltung. Der Explosivstoff wurde dabei „unverdämmt", d. h. ohne jede Hülle zur Entzündung gebracht. Schon aus diesen Zahlen geht hervor, wie verhältnismäßig selten ein reiner Luftstoßtod vom Menschen bei Luftangriffen vorkommen konnte. In der Tat hat praktisch diese Todesart zahlenmäßig unter den Opfern der Luftangriffe keine Rolle gespielt gegenüber den Tötungen durch Verletzungen aller Art, Verwundungen, Verschüttung, Verbrennung, CO-Vergiftung. Nur der Staubtod ist noch seltener. Ich habe mich von der Seltenheit des

[1] Englisches Schrifttum: ZUCKERMANN; KROHN, WHITTERIDGE u. ZUCKERMANN.

Detonationstodes durch Besuch der Friedhöfe, wo nach großen Luftangriffen auf Berlin die Toten gesammelt wurden, überzeugen können. Tote, die äußerlich unverletzt waren oder nur Blutungen aus Nase und Mund aufwiesen, wurden nach Möglichkeit unserem Institut zugeführt und obduziert. (Die meisten unverletzten Toten waren an CO-Vergiftung, manche, besonders Herzkranke, an Herzschlag gestorben.) In den seltenen Fällen eines reinen Detonationstodes des Menschen stimmt der Sektionsbefund genau mit dem des Tierexperimentes überein (siehe unten).

Überlebt das Tier den Luft- oder Wasserstoß, so pflegt es, sogar in der Nähe der empirischen Todesgrenze, entweder keinerlei Erscheinungen zu zeigen oder es kränkelt eine Reihe von Stunden und erholt sich dann. Die Spätwirkungen in den Grenzfällen haben wir nicht studiert. Eine Ausnahme ist jedoch von Desaga beobachtet worden (vgl. S. 530).

Der Sektionsbefund beim Detonationstod.

Der auffälligste und regelmäßigste Befund sowohl beim Luft- wie beim Wasserstoß sind die großen Lungenblutungen. Sie sind schon von Rusca in seiner S. 522 erwähnten Arbeit beschrieben und farbig abgebildet. Es sind parenchymatöse Blutungen, die sich bis zur Infarzierung an bestimmten Stellen verdichten können. Nur weit innerhalb der Todesgrenze pflegen sie mit Lungen- und Pleurarissen und mit Hämatothorax verbunden zu sein. (Das gleiche gilt von äußeren Verletzungen, wie Versengungen des Felles, Abrissen der Haut, Rippenbrüchen u. dgl.). Hier handelt es sich nur um die Frage der reinen Detonationswirkungen.

Die Blutungen der Lungen finden sich besonders in den unteren Teilen der Unterlappen, im rechten Mittellappen, also zwischen den beiden benachbarten Lappen und an den Berührungsflächen der Lungen mit dem Herzbeutel, nicht oder nur wenig in den Oberlappen. Häufig zeichnen sich die Blutungen, dem Rippenverlauf entsprechend, in und unter der Pleura pulmonalis in Streifenform ab. Ebenfalls in Streifen begleiten in der Pleura costalis Blutungen die Rippenränder.

Da weitere schwere Blutungen in Nase und Nebenhöhlen (beim Schaf bis in die Paukenblase), ferner im Rachen, in Kehlkopf und Trachea (hier wieder längs der Ringknorpel) gefunden werden, liegt auf den ersten Blick der Gedanke nahe, die Luftstoßwelle gehe durch die Atemwege von oben in die Lunge. Aus physikalischen Gründen und bestätigt durch bestimmte Versuchsanordnung (Zuckermann, Benzinger, Desaga) konnte dies ausgeschlossen werden; besonders eindrucksvoll durch die Tatsache, daß bei den im Wasser schwimmenden Hunden alle Teile, welche sich über der Wasseroberfläche befanden, also auch die oberen Luftwege frei von Blutungen blieben.

Die geschilderten Hämorrhagien des Lungengewebes sind von verschiedenen Seiten als die eigentliche Todesursache beim Detonationstod angesehen worden. Es läßt sich dagegen aber eine größere Zahl gewichtiger Einwände erheben, die nicht alle hier angeführt werden können, vor allem die Schnelligkeit des Todes, das Überleben trotz besonders schwerer Lungenblutung, die mangelnde Erstickung (CO-Sättigung des arteriellen Blutes nicht regelmäßig und nicht hinreichend) und — nicht zuletzt — *die bessere Erklärung des Todes durch die fast regelmäßig von uns gefundene Luftembolie in Herz- und Hirnarterien.*

Die Bedeutung des Befundes ergibt sich nicht nur aus der Lebenswichtigkeit von Herz und Gehirn und der tatsächlichen Ausschaltung ihrer Funktion durch die sofort tödliche Wirkung einer unmittelbaren Einspritzung von Luft in die Lungenvenen (BENZINGER, eigener Versuch), sondern aus den Erfahrungen der menschlichen Pathologie, wie sie oben angeführt worden sind.

Was die Häufigkeit der Luftembolie bei dem Detonationstod anbelangt, so ist sie in zwei Fällen nicht festzustellen, nämlich erstens wenn der Tod augenblicklich mit Herzstillstand erfolgt. Dieser reflexartige Tod ist von uns nicht aufgeklärt worden, ich nehme an, daß es ein Herztod ist; das Herz findet sich regelmäßig akut dilatiert, besonders rechts; die Zeit, welche notwendigerweise verstrich, bis man aus dem schützenden Bunker die Versuchsstelle erreichen und das Tier bergen konnte, betrug immerhin einige wenige Minuten im Freien oder auf dem Wasser. Zweitens gelingt der Nachweis dann nicht, wenn die Luftembolie zu lange her oder zu klein ist und dabei ein lebenswichtiges Zentrum betroffen hat. Durchaus nicht immer fanden wir Luft noch im linken Vorhof und der linken Kammer, hier auch nur in Fällen sehr rascher Tötung, niemals bei längerem Überleben; an sich kann sie dort allein auch kaum tödlich wirken; niemals zeigte sie sich dort in der von der phlebogenen Embolie des rechten Herzens her bekannten Form eines feinblasigen Blutschaumes, sondern als freie größere oder kleinere Blasen; meist war sie an den Coronarien und an der Hirnbasis und Hirnoberfläche am besten zu sehen, schon seltener an den feinen Gekröseschlagadern. Die Abb. 6 vermittelt den Eindruck einer schweren Luftembolie der rechten Coronararterie mit völliger Ausfüllung des Gefäßrohrs mit Luft, so daß es hell erscheint (ähnlich wie seinerzeit STARGARDT ihr Bild am Augenhintergrund als Silberstreifen geschildert hat). Meist zeigen die Arterien unterbrochene Blutsäulen, Ketten von Bläschen, die sich verschieben lassen durch Betasten des Organs (Abb. 7).

Unter den 42 Fällen der Serien BENZINGERS über Luft- und Wasserstoß mit tödlichem Ausgang gelang der Nachweis von Luftembolie in 32 Fällen, darunter bei den 17 tödlichen Wasserstoßversuchen 16mal; DESAGA gibt unter seinen 23 durch Luftstoß getöteten Hunden 17mal Luftembolien an. (Als Todesursache schätzt er sie nicht so hoch ein wie wir.)

Obwohl es sich hier um das Problem der arteriellen Luftembolien und ihre Folgen handelt, sei zum besseren Verständnis ihrer Entstehung und zur Abrundung des Bildes des Detonationstodes kurz noch auf wichtige Nebenbefunde eingegangen. Im Bauchraum fanden sich, wiederum mit besonderer Regelmäßigkeit beim Wasserstoß Blutungen und blutige Einrisse in den gashaltigen Abschnitten der Gedärme, in

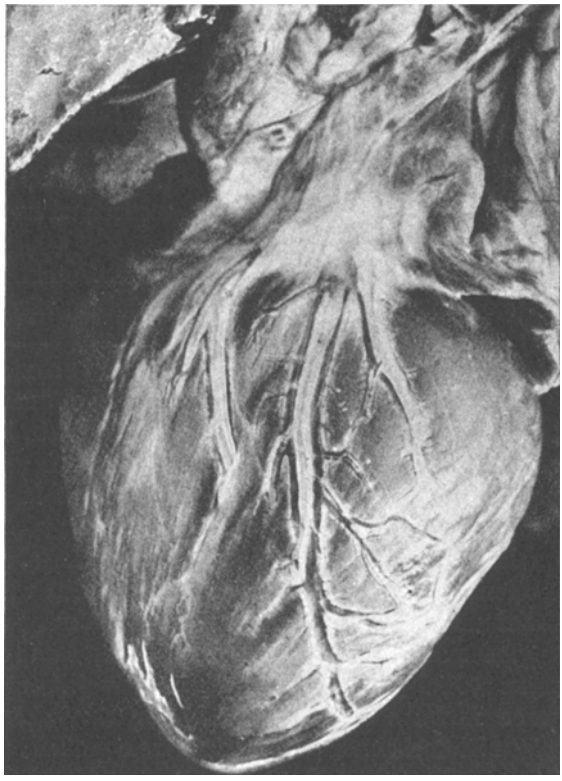


Abb. 6. Luftembolie der rechten Kranzschlagadern des Herzens (heller Streifen zwischen zwei Coronarvenen). Wassersprengung 1,25 kg, Entfernung 2,75 m. (Phot. Benzinger.)

erster Linie im Magengrunde, sogar mit Zertrümmerung der Leberunterfläche, mit Rissen im Zwerchfell, Platzwunden im Dünndarm, Dehiszenzen und Hämorrhagien am Wurmfortsatz, oft besonders starke oder gar alleinige Blutungen am Mastdarm. Niemals waren gleichartige Schäden am Gehirn, der Gallen- und Harnblase oder in den festen Parenchymen zu sehen, mit Ausnahme von Oberflächenblutungen am Herzmuskel (Contusio cordis) und Kapselrissen von Milz, Leber und Nieren (sekundär!).

Somit ergibt sich, daß es die plötzlichen Ausdehnungen der gashaltigen Innenräume des Körpers vom Kopf bis zum Enddarm sind,

welche den Verletzungen (Blutungen und Einrissen) zugrunde liegen. Es ist hier nicht der Ort, auf die physikalische Deutung der Verletzungen durch den Luft- und Wasserstoß und die physikalischen Unterschiede in den beiden Medien näher einzugehen[1]. Es sei nur kurz auf die hübsche gemeinverständliche Erklärung hingewiesen, die SUTHERLAND im „Lancet" gegeben, ZUCKERMANN ergänzt hat. Sie bezieht sich im wesentlichen



Abb. 7. Luftembolie der Basisarterien des Gehirns: Art. basilaris, communicantes, cerebri mediae. Hund. Luftsprengung von 4 × 100 kg in 10 m Entfernung. (Phot. BENZINGER.)

auf die Abstoßungswirkungen, die ein Stoß auf hintereinandergelegene Körper hat, wie etwa hängende, sich berührende Kugeln oder in Reihen gelegte Münzen. Wenn man die erste in der Reihe anstößt, so wird die letzte der Reihe abgestoßen; so müssen hintereinander vom Luft- und Wasserstoß getroffene Gewebe zuerst zusammengestaucht und dann auseinandergerissen werden. Der Physiker Prof. SCHARDIN (Ballistisches Institut Gatow) nennt das den Abplatzeffekt; liegen zwei Gewebe

[1] Kurz gesagt ist bei einer Luftsprengung die Höhe einer tödlichen Druckwelle beispielsweise bei 100 kg um mehr als die Hälfte niedriger als bei Wassersprengung mit 1,25 kg; dabei der Abfall der Druckwelle in Luft weit langsamer.

von verschiedener Dichte nebeneinander, so werden sie wegen ihrer verschiedenen Trägheit bis zur Zerreißung ihrer Verbindungen verschoben (Trägheitseffekt). Eine Anschauung davon gibt die Abb. 8, welche die Grenzstelle von dem Luftschwamm des Lungenparenchyms zu dem Gefäß- und Bronchialbaum der Lunge zerrissen zeigt. Der genannte Effekt muß jeweils sich dort besonders auswirken, wo Teile verschiedener Dichte und Aggregatzustände aneinandergrenzen, daher z. B. die Randblutungen an den Rippen und Trachealknorpeln. In den

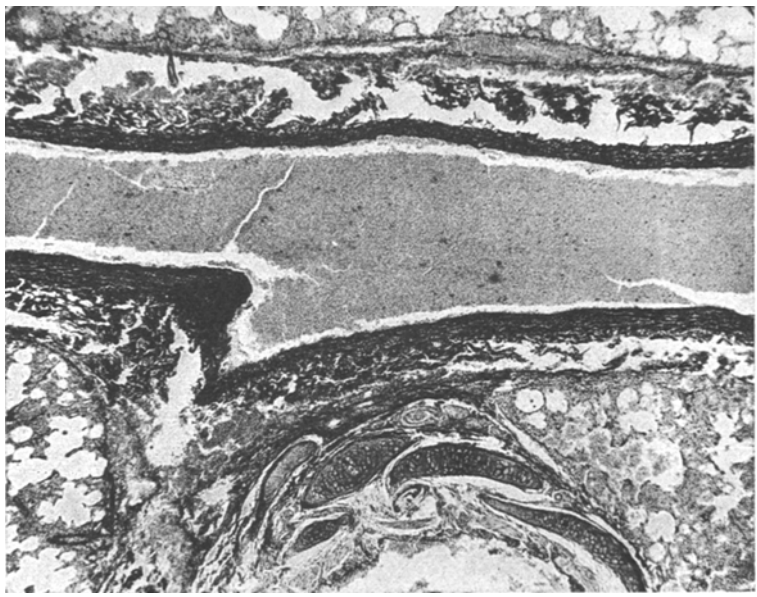


Abb. 8. Luftstoßverletzung der Lunge. Frische Zerreißung der Grenzscheide einer Lungenarterie. Hund. Vergr. 37fach. Unten ein Bronchus.

Schleimhäuten des Nasenrachenraumes dürfte auch der Sog als Ursache der Blutungen eine Rolle spielen.

Das Eindringen der Luft in die Gefäße ist hier ebensowenig wie bei der Drucksturzapoplexie eine Folge der Blutungen und somit von Capillarrissen in den Alveolarsepten. Auch hier sieht man Luftfüllungen von Capillarbezirken ohne Blutungen und ohne akutes Emphysem, die Blutungen sind in schwächeren Stellen oft nur in den Alveolarsepten. Verletzte Tiere bluten oft noch längere Zeit aus Maul und Nase, erleiden aber offenbar keinen wiederholten Lufteintritt in die Blutbahn. Das spricht dafür, daß nur im Augenblick des Luft- und Wasserstoßes die Bedingungen für die Luftembolie gegeben sind in dem durch den weit über den höchstmöglichen Exspirationsdruck hinaufgeschnellten Alveolardruck. Eine dauernde „Pneumathämie" (Class 1854) gibt es also wenigstens bei dieser Ursache der Luftembolie nicht, zumal bei

geringem Sättigungsgrad ungebundenes Gas in Perlen sich nicht lange im Blut halten könnte.

Die mikroskopische Untersuchung der Lungen ergab weiter dieselben interstitiellen Ödeme und Emphyseme, wie sie bei der Drucksturzapoplexie beschrieben wurden (S. 518). Abb. 9 zeigt die Umgebung einer hilusnahen Arterie, durch eine größere Ansammlung lufthaltigen Ödems ausgeweitet, von einem Hunde, der einem Luftstoß in 12 m durch Sprengung einer Ladung von 40 kg ausgesetzt wurde und kurze Zeit überlebte.

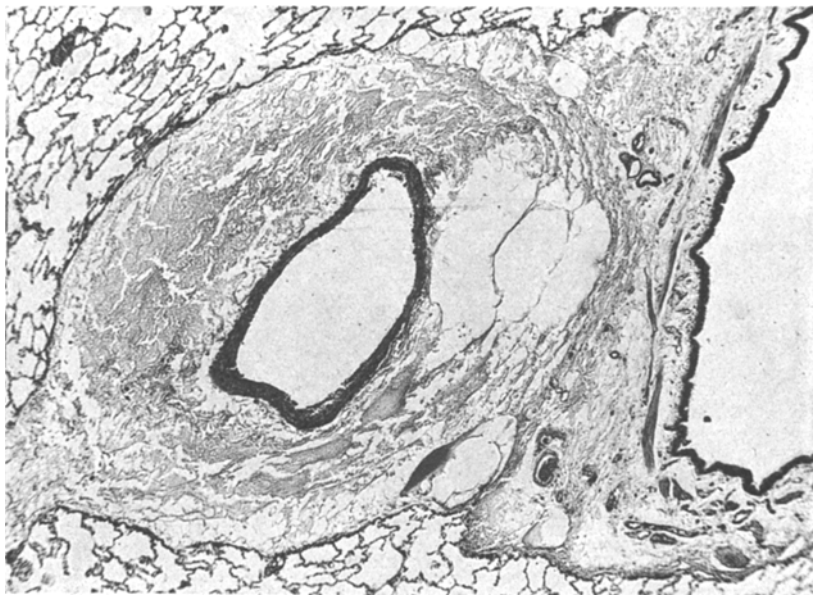


Abb. 9. Luftstoßverletzung der Lunge. Hund. Sprengung 12 m Abstand. 2 × 20 kg. Füllung der Arterienscheide mit schaumiger Lymphe.

Im ganzen erhielt man den Eindruck, daß die Luftembolie des Herzens lebensgefährlicher ist als diejenige des Gehirns, was mit der Zusammensetzung des Gehirns aus ungleich lebenswichtigen Teilorganen oder Zentren zusammenhängt. Es mag sein, daß manche perakute, anatomisch nicht aufgeklärte Tötung durch Luft- und Wasserstoß ihre Ursache gerade in einer Hirnembolie hatte, die ein lebenswichtiges Zentrum traf; aber was wir an Erholung der Hirnembolien nach anfänglich schweren neurologischen Symptomen, wie tiefer Bewußtlosigkeit, Krämpfen, Aufheulen, Zwangsbewegungen, Nystagmus u. dgl. gesehen haben, stimmt zu den Beobachtungen des freigelegten Gehirns durch Jacobi und Magnus, Broman, Villaret und Cachera u. a. nach Einflößung von Luft in die Carotis: ein großer Teil der sichtbaren Luftembolien in den meningealen Gefäßen verschwindet nach kurzer Zeit.

Ordnet man die Gesamtheit der Befunde nach der Schwere der Verletzung, so beschränken sich die leichtesten, überlebenden Grade auf Lungenblutungen, im nächst schweren Grade kommen die Darm- und Magenblutungen, sodann die Darmrisse hinzu; es folgen die Lungenrisse, in dieser Stufe werden erst die tödlichen Luftembolien regelmäßig und in den schwersten Fällen haben wir (immer noch ohne obligate äußere Verletzungen) den sofortigen Tod, fast immer zwar mit einigen Lungenblutungen (oft erst beginnend), aber unter Umständen ohne nachweisbare Luftembolie.

Töteten wir die überlebenden Tiere später als eine halbe Stunde nach Beschuß, so waren nie Luftembolien zu finden[1]; auch das spricht für diese als die wichtigste Todesursache; dabei konnten merkliche Lungenrisse und große Lungenblutungen vorhanden sein. Deutsche und englische Kliniker haben das Schwinden der blutigen Lungenverdichtungen bei luftstoßverletzten Menschen röntgenologisch verfolgt.

Da es zunächst nicht unsere Aufgabe war, die Spätveränderungen bei Detonationen zu klären, so sind Untersuchungen an länger überlebenden Versuchstieren unterblieben, zumal bei der fast regelmäßigen raschen Erholung derselben nicht viel zu erwarten war.

In zweifacher Hinsicht kann aber diese Lücke ausgefüllt werden: erstens durch einen von Desaga beobachteten Ausnahmefall über Nachwirkung der Luftembolie des Herzens auf das Myokard und zweitens durch die Wiedergabe der Untersuchungsergebnisse an mehreren menschlichen Gehirnen nach Luftembolie.

Der von mir mikroskopisch nachuntersuchte Fall Desagas betrifft einen kräftigen gesunden Hund, der einen mehrmaligen Luftstoß an der Grenze der Erträglichkeit überlebte und eine diffuse, wohl anoxämische Verfettung des Myokards davontrug.

Das gesunde kräftige Tier (Desaga, Versuch 25) wurde zuerst einer Detonation, von 1000 kg in 30 m, dann einer solchen von 2000 kg in gleicher Entfernung, drittens einer sog. kombinierten Sprengung (verteilte untertödliche gleichzeitige Sprengungen), dann zwei Nahsprengungen von 50 kg in 6,25 und 50 kg in 6,3 m, zuletzt 25 kg in 5 m Entfernung ausgesetzt. Erst bei dem vorletzten Versuch wurde es merklich geschädigt, hatte Blutschaum vor dem Maul, taumelte, erholte sich aber rasch; bei dem 2 Tage darauf erfolgten 6. Luftstoß bekam er Krämpfe der Vorderläufe, Lähmung der Hinterbeine, starre Pupillen und starren Blick. Nach weiteren 2 Tagen war er wieder munter und wurde nun getötet. Die an drei verschiedenen Stellen des Herzmuskels vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab eine diffuse, offenbar anoxämische Verfettung der Capillaren; in der Lunge ältere, von den früheren Luftstößen herrührende Blutungen (kein fertiges Blutpigment); verschiedene Hirnteile waren ohne Veränderungen. (Nirgend mehr eine Luftfüllung von Blutgefäßen nachweisbar.)

Was die Spätwirkungen auf das menschliche Gehirn anbelangt, so sollen diese in einer folgenden eigenen Arbeit besprochen werden.

[1] In den Versuchen von Ewald und Kobert mit künstlicher Beatmung unter erhöhtem Druck fand sich Luft im Herzen nur, wenn der Druck bis zuletzt erhöht eingehalten wurde.

Zum Schluß seien noch kurz die Sektionsbefunde wiedergegeben, die bisher über tödliche Luft- und Wasserstöße beim Menschen gesammelt werden konnten. Sie beschränken sich auf einige wenige englische Veröffentlichungen und auf vereinzelte eigene Fälle, sowie Mitteilungen von Fachgenossen und Sektionsprotokolle von Luftgauärzten, die geheim gehalten worden waren. Es ist sehr zweifelhaft, ob mir alle Befunde bekanntgeworden sind. Fast alle Fälle entbehren aus begreiflichen Gründen der genauen Angabe über die Größe der Sprengladung und die genaue Entfernung der Explosion, sowie der hinreichenden Beschreibung des Fundortes des Verletzten und weiterer Umstände, die den Hergang der Verletzung rekonstruieren ließen; z. B. kommen in gemauerten oder umwallten Orten noch die reflektierten Stoßwellen als Verstärkung des direkten Luftstoßes in Betracht.

Die ersten englischen Veröffentlichungen aus dem August 1940 betrafen nur klinische Beobachtungen (Dean, Thomas und Allison); sie sprachen von einem traumatischen Emphysem. Osborn (1940) sah röntgenologisch zuerst die infarktähnlichen, basalen Lungenblutungen und nannte sie Kontusionspneumonien. Die ersten autoptischen Befunde wurden von Hadfield und Mitarbeitern veröffentlicht: Unter 30 sezierten Opfern durch Luftangriff waren 8 Tote ohne äußere Verletzungen; bei 22 von ihnen waren Lungenblutungen vorhanden; in 4 von diesen gleichzeitig CO-Hämoglobinvergiftung; 3mal sah Hadfield schwere chronische Bronchitis und Emphysem nach Überstehen der Blutungen. Bei akut Getöteten waren die Blutungen geringer. Die Blutungen erfolgten ohne Zerreißung von Alveolarwänden; 2mal verzeichnet Hadfield ein interstitielles, bzw. mediastinales Emphysem.

O. Reilley und Gloyne berichten von einer größeren Gruppe von Soldaten, die in einer Hütte durch eine nahe Bombe getötet waren und dabei Blut in Nase und Mund aufwiesen, von der Sektion von 4 Fällen, die etwas später dabei unter Zeichen von Lungenverletzungen zugrunde gingen. Sie fanden blutige Anschoppungen der Lungen, streifige Blutungen unter dem Lungenfell, Bluterguß im Mediastinum, Hämatothorax, Hämorrhagien der Schleimhäute von Bronchien und Luftröhre, Hämatom der Gefäßscheide der Halsarterien (Tod 4 Stunden nach der Bombe). Klinisch wurden beobachtet außer Hämoptoe Unruhe, Atemnot, Schmerzen im Unterleib, Pneumothorax, Muskelzuckungen im Gesicht, Doppeltsehen. Die Leibschmerzen verführten zu Laparotomien (die dabei nur selten wirklich indiziert sind); die Sektionen ergaben höchstens Kapselblutungen an Leber, Milz und Nieren.

Wilson und Tunbridge veröffentlichten (1943) die autoptischen Befunde an 7 Erwachsenen und 5 Kindern, von denen 11 durch die Explosion sofort, die einzige Überlebende nach 8 Stunden gestorben waren; auch hier regelmäßig Lungenblutungen, 6mal auch Blutungen in der Bauchhöhle, 3mal im Mediastinum, einmal ein Aortenklappenriß und Blutung in den Herzbeutel.

Tödliche Fälle von Wasserstoß beim Menschen mit Sektionsbefund sind mir aus der ausländischen Literatur nicht bekannt.

Die Obduktionsprotokolle von rund 30 Fällen von tödlichem Luftstoß bei Fliegerangriffen sind mir aus den Berichten der Sammelstelle der deutschen Luftwaffe zugänglich gewesen; da die Befunde mit den englischen Berichten und mit unseren Erhebungen bei Tierversuchen genau übereinstimmen, brauchen sie um so weniger wiedergegeben zu werden, als es sich hier schließlich nur um die Frage der Luftembolien

nach Luft- und Wasserstoß, also darum handelt, ob solche dabei auch beim Menschen vorhanden sind und als Todesursache in Betracht kommen.

Dies ist nun in der Tat der Fall, wie ich an der Leiche eines 40jährigen Mannes (S.-Nr. 1204/43) zeigen konnte, der 2 Stunden nach dem Luftangriff starb. Es fanden sich ausgedehnte Blutungen und blutige Verdichtungen der Lungen, besonders des rechten Mittellappens und beider Unterlappen streifige subpleurale, dem Rippenverlauf entsprechende Blutungen (keine Rippenbrüche, aber Muskelrisse in der Intercostalmuskulatur oberer Rippen), mäßige zentrale Lungenrisse, Lungenödem und ganz frische blutige Anschoppungen, starke Durchblutung des hinteren Mediastinums, nach oben in das periösophageale Gewebe fortgesetzt, Blutungen der Luftröhre parallel den Trachealringen, Blutungen in der Nase. *Luftembolien von Herzarterien und meningealen Blutgefäßen.* Im Gehirn mikroskopisch Luftaustritt aus den Blutgefäßen in die Virchow-Robinschen Gefäßscheiden und in die Glia.

In einem zweiten und einem dritten Fall habe ich die Luftembolie bei Opfern eines Luftangriffes wenigstens sehr wahrscheinlich machen können, beim zweiten durch typische frische Erbleichungsherde im Gehirn.

Aus Berichten des damaligen Luftgaupathologen Dr. Kloos (Münster) sind mir 2 weitere sichere Fälle von Luftembolie infolge von naher Detonation bekannt. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß die Entfernung von 4 m und die Ladung von 500 kg dabei angegeben waren. Bemerkenswert ist in seinem zweiten Fall der Befund einer Infraktion des Siebbeindaches in Hinsicht auf die Mitteilung von Hansemann aus dem ersten Weltkrieg, wonach er bei Matrosen, die durch Explosion von Schiffen umgekommen waren, mehrfach Siebbeinfrakturen, sogar mit Rindenquetschungen der Stirnlappenunterflächen gesehen hat. Dies ist die einzige sichere anatomische Notiz aus dem ersten Weltkrieg über Luftstoßverletzung.

Zwei klassische Beispiele von tödlichem Wasserstoß konnte der Luftgaupathologe Dr. Ehrhard Ende des zweiten Weltkrieges melden (der Befund von Luftembolie war damals noch nicht bekanntgegeben und wurde deshalb weder gesucht noch ausgeschlossen).

Ein mit Munition beladener Frachter explodierte; mehrere tote Besatzungsmitglieder mit Schwimmgürteln wurden aufgefischt; bei zweien wurde nach 2 Tagen die Sektion ausgeführt, sie ergab in beiden Fällen Lungenblutungen und grobfleckige Schleimhautblutungen des Darmes, bei dem einen auch blutigen Darminhalt. Es ergibt sich mithin auch da eine völlige Übereinstimmung mit unseren Tierversuchen.

Ein italienischer Marinearzt, Gardini, hat bei 8 Schiffbrüchigen, die bei der Explosion ihres Dampfers ins Meer geschleudert waren, ein mediastinales und subcutanes Emphysem mit Ausgang in Heilung gesehen. Eine gleiche Beobachtung stammt von Reilley.

Zusammenfassung.

Die bisher bekannten Ursachen der arteriellen Luftembolien des großen Kreisumlaufs werden nach Kategorien zusammengestellt.

Die Ursachen des Eindringens von Luft ins Blut aus den Atemwegen sind verschieden.

Der Begriff des „Undichtwerdens" der Lunge für die Atemluft wird kritisch geprüft.

Die durch plötzliche Erhöhung des Exspirationsdruckes entstehenden Formen der arteriellen Luftembolien sind, meist gleichzeitig, mit interstitiellem Emphysem und Blutungen des Lungengewebes verbunden. Es wird an einer Reihe von teilweise neuartigen Vorkommnissen gezeigt, daß weder das Emphysem noch die Hämorrhagien als solche die Entstehung der Luftembolien zu erklären vermögen.

Dies ergab sich aus einer anatomischen Nachprüfung von Versuchstieren, die einem Absturz des atmosphärischen Druckes in der Unterdruckkammer bei gleichzeitigem Verschluß der oberen Atemwege ausgesetzt worden waren, um die bei Fliegern und Kammerversuchen infolge Drucksturz beobachteten Bewußtseinsstörungen durch Luftembolien des Gehirns nachzuahmen (sog. Drucksturzapoplexie BENZINGER und HORNBERGER).

Gleichartige anatomische Befunde fanden sich bei Mensch und Tier bei dem sog. Detonationstod infolge Luftstoß oder Wasserstoß. Hier erwies sich die Luftembolie von Myokard und von Gehirn als die wichtigste der in Betracht kommenden Todesursachen. Die anatomischen und mikroskopischen Veränderungen an den lebenswichtigen Organen werden geschildert.

Literatur.

BENZINGER, TH.: Schr. dtsch. Akad. Luftf.forsch. **7**, H. 2 (1943). — BROMAN, TORE: Acta path. scand. Suppl. **42** (1940). — DEAN, A., THOMAS ROBINSON and R. S. ALLISON: Lancet **1940**, 224—226. — DESAGA: Klin. Wschr. **1944**, 297. — EWALD, J. R. u. KOBERT: Pflügers Arch. **31**, 160 (1883). — FREY, S.: Die Luftembolie. Leipzig 1933. — GARDINI, GIOVANNI F.: Ann. Med. nav. e colon. **47**, 462—466 (1941). — HADFIELD, G.: Lancet **1941**, 110. — HADFIELD, G., R. A. SWANI, J. M. ROSS and J. N. DRURY-WHITE: Lancet **1940**, 478. — HELLER, MAGER u. v. SCHRÖTTER: Luftdruckerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der sog. Caissonkrankheit, S. 1066. Wien 1900. — HEUBNER, W.: Durchlässigkeit der Lunge für fremde Stoffe. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. I. Berlin: Springer 1925. — HOFFHEINZ, S.: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 55. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933. — KILLIAN, H.: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 60. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — KROHN, P. L., D. WHITTERIDGE and S. ZUCKERMANN: Lancet **1942**, 252. — LINDBLOM, A.: Virchows Arch. **252**, 197 (1924). — MAREY: La circulation du sang. Paris 1881. — OSBORN, G. R.: Brit. med. J. **1940**, 317. — POLAK and ADAMS: U.S. nav. med. Bull. **30**, 165 (1932). — PONSOLD, ALB.: Z. gerichtl. Med. **32**, H. 4/5, 255. — REILLEY, O. and GL'YNE: Lancet **1941**, 423. — RÖSSLE, R.: Diskussion zur Drucksturzapoplexie, zu BENZINGERS Vortrag in Schr. dtsch. Akad. Luftf.forsch. — Virchows Arch. **313**, 1 (1944). — SCHMIDT, O.: Z. gerichtl. Med. **31**, 231 (1929). — STERN, R.: Traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Jena: Gustav Fischer 1913. — ZUCKERMANN, S.: Lancet **1940**, 219—224.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Prof. Dr. R. Rössle.)

Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen*.

Von

Dozent Dr. A. J. Linzbach,

Oberarzt am Institut.

Mit 18 Abbildungen und 1 Tabelle im Text.

(Eingegangen am 19. August 1946.)

Inhalt.

1. Physiologische Vormerkungen S. 534. — 2. Historische Beleuchtung des quantitativ-morphologischen Problems der Herzhypertrophie S. 539. — 3. Beschreibung der Methode S. 541. — 4. Die Herzmuskelfaserzählungen S. 546. — a) Ergebnisse der Faserzählungen S. 546. — b) Mathematische Voraussetzungen und Verifikation S. 548. — c) Hypertrophie S. 549. — d) Hyperplasie S. 550. — e) Das kritische Herzgewicht, die physiologische und pathologische Hypertrophie S. 550. — 5. Die Herzmuskelkernzählungen S. 552. — 6. Die Capillarzählungen S. 554. — 7. Zusammenfassung der Messungsergebnisse S. 558. — 8. Ursachen des Versagens hypertrophischer Herzen S. 559. — a) Die Myokarditis S. 559. — b) Die relative Coronarinsuffizienz S. 559. — c) Die Präarteriolosklerose S. 563. — d) Die Blutstauung S. 564. — e) Der O_2-Verbrauch des Herzens unter verschiedenen Arbeitsbedingungen S. 564. — 9. Die makroskopischen Veränderungen bei der Herzhypertrophie S. 566. — 10. Die mikroskopischen Veränderungen bei der Herzhypertrophie S. 567. — a) Die Sarkoplasmavermehrung der Herzmuskelfasern S. 568. — b) Die Gestalt der Herzmuskelfasern S. 573. — c) Die Fibrillenkoagulation S. 573. — d) Die vacuolige Degeneration S. 574. — e) Die basophile Degeneration S. 576. — f) Die Verfettung S. 578. — g) Die Pigmentierung S. 578. — h) Die herdförmigen Nekrosen S. 579. — i) Die Myofibrose und die Gefügedilatation S. 581. — k) Die Kernveränderungen S. 583. — l) Befunde bei Hyperplasie: Karyodiarhexis, Karyodiastase und Inodiastase S. 584. — 11. Epikrise S. 587. — 12. Versuch einer Theorie der Herzmuskelhypertrophie S. 588. — 13. Die sog. idiopathische Herzhypertrophie S. 591. — 14. Die Schlagvolumenhypertrophie S. 591. — 15. Zusammenfassung S. 591. — 16. Literatur S. 593.

1. Physiologische Vorbemerkungen.

Jede länger dauernde Erhöhung der Leistung des einzelnen Herzschlages führt schließlich zu einer Massenzunahme der Herzmuskulatur. Bei dieser, mit einer wirklichen Gewichtszunahme einhergehenden Herzvergrößerung sprechen wir von Herzhypertrophie im

* Herrn Professor Dr. R. Rössle zum 70. Geburtstag gewidmet.

Gegensatz zur Dilatation, bei welcher nur eine Ausweitung der Herzhöhlen mit Wandverdünnung vorhanden ist, ohne Gewichtszunahme. Die Massenzunahme der Muskulatur kann bei der Hypertrophie recht beträchtlich sein.

Wenn man das normale Herzgewicht mit 300 *g* (MÜLLER, RÖSSLE) veranschlagt, so sind Hypertrophien fast bis zum fünffachen des ursprünglichen Gewichtes beobachtet. Von diesem enormen Gewichtszuwachs kann man sich erst ein rechtes Bild machen, wenn man einmal einen ganzen Menschen „verfünffacht". So wird aus einer 150 Pfund schweren Person ein 7,5 Zentner wiegender Riese. Umgekehrt könnte man sagen, daß ein solch gewaltig hypertrophes Herz in der Lage wäre, die Kreislaufarbeit eines solchen Riesen zu bewerkstelligen.

Man hat früher die Herzhypertrophie funktionell als reine Arbeitshypertrophie definiert und nach COHNHEIM gibt es außer der vermehrten Arbeit kein physiologisches und pathologisches Moment, das eine Massenzunahme eines Muskels bewerkstelligen kann. Das ist nicht ganz exakt. Die Herzarbeit ist gekennzeichnet durch das Produkt des gegen einen bestimmten Druck p geförderten Blutvolumens V + dem sog. Beschleunigungsfaktor, den wir aber vernachlässigen wollen.

Unter Herzleistung würde man nun die in der Zeiteinheit geleistete Arbeit verstehen. Wenn aber die Herzleistung nur durch eine Erhöhung der Schlagfrequenz ansteigt, so beobachtet man nie eine Herzhypertrophie. Ähnliches gilt auch für die Skeletmuskulatur. THÖRNER weist darauf hin, daß z. B. die Beinmuskulatur eines Läufers immer schlank bleibt und kaum hypertrophiert.

Beim Herzen kommt es nur auf die erhöhte *Arbeit des einzelnen Herzschlages* an. VON WEIZSÄCKER hat in seinem Referat eingehend darauf hingewiesen. Noch genauer könnte man die Vorbedingungen für das Zustandekommen einer Herzhypertrophie definieren, wenn man den Begriff der Schlagleistung in Anlehnung an den Begriff des Schlagvolumens einführte. Man müßte darunter die in der Systolenzeit geleistete Arbeit verstehen.

Eine Erhöhung der Schlagleistung, die bei längerer Dauer zu einer Hypertrophie führt, ist in folgenden 3 Fällen gegeben:

1. Bei Erhöhung des Widerstandes im arteriellen System (z. B. Widerstandshochdruck),

2. bei Erhöhung des Schlagvolumens (z. B. Klappenfehler, Elastizitätshochdruck, Basedow),

3. bei Verkürzung der Auswurfzeit (vielleicht ist diese Bedingung manchmal beim Basedow gegeben).

Der Haupteinwand gegen die COHNHEIMsche Definition der Arbeitshypertrophie ist von BOHNENKAMP gemacht worden. Durch die Untersuchungen von A. W. MEYER ist bekannt, daß durch alleinige, länger

dauernde Spannung eines Skeletmuskels eine Hypertrophie ohne vermehrte Arbeitsleistung, ja sogar überhaupt ohne Arbeit, erzeugt werden kann. Von Froboese wurden die Muskeln der Meyerschen Versuchstiere untersucht und die Veränderung als echte Hypertrophie gekennzeichnet. Er fand histologisch eine Verdickung der Muskelfasern, die nach 2 Wochen 10—20%, nach 3 Wochen 20—40% betrug. Bohnenkamp weist darauf hin, daß gemäß der Helmholtzschen Gleichung jede Erweiterung der Herzhöhlen die Fasern der Herzmuskulatur unter eine vermehrte Spannung setzt und sieht deshalb in der erhöhten Spannung die alleinige Grundbedingung für das Zustandekommen einer Hypertrophie. Er löst den Hypertrophiebegriff vollständig von den Kategorien der Arbeit und der Leistung ab. Er behauptet, daß es auch beim Herzen ohne vermehrte Arbeitsleistung, allein unter Spannungszunahme der Fasern, zur Hypertrophie kommen kann. Aus diesem Grunde negiert er z. B. das Vorkommen von Herzhypertrophie bei Sportlern. Als weiteres Argument führt er das Zustandekommen der Herzhypertrophie bei Klappenfehlern an, die sich auch bei bettlägerigen Patienten entwickeln und daher bei einer Herzleistung, die unter der eines normal arbeitenden Menschen liege. Gegen diese Annahme lassen sich sehr schwerwiegende Einwände machen. Obwohl auch wir die Grundbedingung für das Zustandekommen einer Herzhypertrophie in einer vermehrten Faserspannung erblicken, möchten wir die Herzhypertrophie doch nicht vom physikalischen Arbeits- und Leistungsbegriff abtrennen. Wir schließen uns von Weizsäcker an, der sagt:

„Die Entstehung der Hypertrophie wird ganz gewiß korrekterweise nach dem heutigen Wissensstande auf den in der Dehnung gegebenen Reiz zurückgeführt, aber die vermehrte Energieänderung ist ja zwangsläufig mit dieser verbunden und so sind diese beiden Dinge nicht nur miteinander vereinbar, sondern sogar notwendig verknüpft."

Soll das Herz, entweder durch vermehrten venösen Zufluß ein höheres Schlagvolumen bei gleichbleibendem Druck fördern oder durch Erhöhung des arteriellen Druckes bei gleichbleibendem Schlagvolumen, eine vermehrte Arbeit leisten, so paßt es sich, wie die experimentellen Untersuchungen am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat ergeben haben, in jedem der beiden Fälle durch eine vergrößerte *Anfangsspannung* seiner Fasern an. Nach H. Straub führt im ersten Falle ein vermehrter venöser Zufluß direkt zu einem vermehrten diastolischen Volumen und damit zu einer größeren Anfangsspannung der Herzmuskelfasern. Bei Druckerhöhung wird die vermehrte Anfangsspannung dagegen auf dem Umweg über einen systolischen Rückstand erreicht, der ebenfalls zu einem vermehrten diastolischen Volumen führt. Das Resultat ist in beiden Fällen das gleiche, eine verlängerte, unter größerer Spannung stehende Faser vor Eintritt der Systole.

Ebenso wie die Skeletmuskelfaser bei größerer Ausgangsspannung, energetisch betrachtet, eine wirkungsvollere Kontraktion zustande bringt, tut dies auch die Herzmuskelfaser. Der Ausgangsspannung entspricht beim Herzen der Grad der *tonogenen Dilatation*. Der energetische Wirkungsgrad verbessert sich mit zunehmender Faserspannung, der Muskel arbeitet somit bei erhöhten Anforderungen immer sparsamer. Das heißt der Sauerstoffverbrauch, der nach dem STARLING-VISSCHERschen Gesetz mit der diastolischen Faserlänge wächst und wahrscheinlich in direkter Abhängigkeit von dem Oberflächenmaß der Fasern steht, steigt nicht linear mit der vermehrten Arbeitsleistung an. Die Energieumsetzungen, gemessen am Sauerstoffverbrauch, sind also in höheren Arbeitsbereichen geringer als man erwarten sollte.

Dieses gesetzmäßige Verhalten, welches von FICK am Skeletmuskel gefunden wurde und im FICKschen Moment seinen Ausdruck findet, gilt auch für den Herzmuskel. In der Fähigkeit, durch vermehrte Anfangsspannung eine, energetisch betrachtet, wirkungsvollere Leistung zu vollbringen, liegt das Wesen der *Reservekraft*.

Einer solchen Anpassung des Herzens an vermehrte Arbeit sind natürlich Grenzen gesetzt, die durch die sog. *Anpassungsbreite* umschrieben sind.

Am Herz-Lungen-Präparat des Hundes fand GREMELS bei zunehmender Arbeitsleistung in Verbindung mit steigender Energieumwandlung einen vermehrten Sauerstoffverbrauch. Bei Vermehrung des Minutenvolumens stieg in den gemessenen Arbeitsbereichen von 0,2 bis 2,4 kgm/Min. der Wirkungsgrad an, während bei vermehrter Arbeitsleistung durch Steigerung des Aortendruckes, gemessen im Arbeitsbereich von 0,2—0,9 kgm/Min. der Wirkungsgrad unverändert blieb. Bei geschädigten Herzen dagegen wird schon in niederen Arbeitsbereichen ein Zustand erreicht, bei welchem trotz steigender Herzleistung der Wirkungsgrad ständig geringer wird, d. h. also, der Sauerstoffverbrauch steigt mehr und mehr, schließlich sogar rapide an, und das FICKsche Moment ist gewissermaßen durchbrochen. In diesem besonderen Verhalten des Energieumsatzes muß das erste Anzeichen der beginnenden Insuffizienz des Herzmuskels gesehen werden. Bei weiterem erzwungenem Anstieg der Herzleistung kommt es dann bald zum offensichtlichen Versagen des Herzens und zu einem Zustande, der als *myogene Dilatation* definiert werden kann. Während bei geschädigten Herzen die Grenze der Anpassung schon in niederen Arbeitsbereichen erreicht wird, liegt sie bei gesunden Herzen erheblich höher. Im Grunde genommen ist aber das Versagen des gesunden Herzens in höchsten Arbeitsbereichen dem des geschädigten Herzens in niederen Arbeitsbereichen gleichzusetzen.

Die Abnahme des energetischen Wirkungsgrades und die schnelle Zunahme des Sauerstoffverbrauches in hohen Arbeitsbereichen ist von

Gollwitzer-Meyer und ihren Mitarbeitern für vermehrte Druck- und Volumenarbeit experimentell nachgewiesen worden. Das Herz arbeitet somit in höchsten Arbeitsbereichen unökonomisch. Es kann also allein durch vermehrte Arbeitsleistung ein Punkt erreicht werden, wo die Reservekraft des Herzens aufgezehrt ist und das Herz bei weiterer erzwungener Leistungssteigerung insuffizient werden muß.

Die vergrößerte diastolische Füllung und die dadurch bedingte vermehrte Anfangsspannung kann im Bereich der Anpassungsbreite des Herzens als tonogene Dilatation (Moritz) definiert werden. Jenseits der Anpassungsbreite kommt es dagegen zur myogenen Dilatation, als Ausdruck des Herzversagens. Als weiterer Unterschied kommt hinzu, daß die tonogene Dilatation in kurzer Zeit reversibel ist, während das bei der myogenen Dilatation nicht immer der Fall ist.

In den Experimenten am Herz-Lungen-Präparat konnte das Herz natürlich nur über kurze Zeit unter vermehrten Arbeitsbedingungen beobachtet werden. Wenn das Herz dagegen länger unter Bedingungen einer vermehrten Arbeitsleistung im Bereich seiner Anpassungsbreite arbeitet, kommt es schließlich zu einer dauerhaften, *strukturellen Anpassung* an die erhöhte Funktion. Diese Anpassung nennen wir *Hypertrophie*. Man kann nun mit Krehl sagen, daß ein hypertrophes Herz auf ein höheres Arbeitsniveau eingestellt ist. Ein solches Herz leistet also von vornherein die geforderte Arbeit, ohne daß es sich erst anzupassen braucht. In dieser Hypertrophie muß man also durchaus einen sinnvollen Vorgang erblicken.

Es ist weiterhin verständlich, daß ein hypertrophes Herz auch noch über eine gewisse Reservekraft verfügt und es besteht sogar die Möglichkeit, daß die Grenze der Anpassung bei hypertrophen Herzen in höheren Arbeitsbereichen liegen kann, als bei normalen Herzen. Die Reservekraft braucht bei den niederen Graden von Hypertrophie also keineswegs verringert zu sein und sie ist auch von Hasenfeld und Romberg nachgewiesen worden. Es ist nur die Frage zu beantworten, wie sich hochgradig hypertrophe Herzen in bezug auf ihre Reservekraft verhalten, und es ist einleuchtend, daß nicht nur die funktionelle Anpassungsbreite überschritten werden kann, wie in den Versuchen von Gollwitzer-Meyer, sondern auch die strukturelle Anpassung. Es ergeben sich also für die länger dauernden Leistungssteigerungen im Grunde dieselben Probleme wie für die kurz dauernden. Schon Weizsäcker und Edens vermuten, daß der Hypertrophie eine Grenze gesetzt ist. Bei struktureller Anpassung an höchste Arbeitsbereiche müßte somit die Anpassungsbreite aufgezehrt sein und schließlich die Reservekraft gleich Null werden. Diese Herzen könnten also ohne weiteres sehr hohe Leistungen von vornherein dauernd vollbringen, Leistungen, die wahrscheinlich sogar über der Anpassungsbreite normaler Herzen liegen.

Sie unterscheiden sich aber von den nicht hypertrophen dadurch, daß sie ihre Reservekraft gewissermaßen aufgeschluckt haben, so daß auch eine verhältnismäßig kleine Mehranforderung nur noch durch unökonomische Arbeitssteigerung möglich ist. Diese Herzen würden mit den Worten Rössles „sozusagen nur der Forderung des Tages genügen und nichts darüber hinaus leisten". Die in der Literatur häufig behauptete Minderwertigkeit der hypertrophen Herzen kann sich also nur auf die hohen Grade der Hypertrophie beziehen und nur für diese Herzen gilt der Satz, daß sie „den Keim des Todes in sich tragen".

Welcher Grad von Hypertrophie für ein Herz noch tragbar ist, wird starken individuellen Schwankungen unterworfen sein, ebenso wie bei den kurzdauernden, rein funktionellen Anpassungen. Hier wie dort hängt diese Größe vom gegebenen Zustand des Herzens ab. In beiden Fällen ist die Bestimmung des Umkehrpunktes vom suffizienten Herzen zum insuffizienten ein quantitatives Problem.

Bei der rein funktionellen Anpassung kann dieser Wert im Experiment durch Angabe der bestimmten Arbeitsleistung in kgm/Sek. gegeben werden. Für die strukturelle Anpassung der Hypertrophie ist eine Bestimmung dieses Punktes in Leistungseinheiten naturgemäß mit großen technischen Schwierigkeiten verknüpft, da die zur Hypertrophie notwendigen Beobachtungszeiten am Herz-Lungen-Präparat nicht möglich sind und die Arbeitsleistungen bei der Hypertrophie in verschiedenen Arbeitsbereichen nur am intakten Tier bzw. an Versuchspersonen gemessen werden können. In Zukunft wird dies mit den von Wezler und Böger ausgearbeiteten Methoden möglich sein.

Da die strukturelle Anpassung morphologisch durch die Massenzunahme des Herzens ihren Ausdruck findet, besteht die Möglichkeit, durch Messungen jene Grenze der strukturellen Anpassung exakt zu bestimmen.

Wir sehen somit das Problem der Herzhypertrophie in bezug auf seine Leistung als ein hauptsächlich quantitatives an. Durch eine exakte Bestimmung jenes Grenzwertes ließen sich auch die zahlreichen, in der Literatur zu findenden Widersprüche über „das Gute oder Böse" der Herzhypertrophie lösen. Ohne eine zahlenmäßig definierte Grenzbestimmung ist eine weitere Diskussion unfruchtbar und unnütz.

2. Historische Beleuchtung des quantitativ-morphologischen Problems der Herzhypertrophie.

Die makroskopische Morphologie der Herzhypertrophie ist von Eugen Kirch und seinen Schülern in zahlreichen Arbeiten eingehend und mit exakter Methodik studiert worden. Die von uns skizzierte Problemstellung kann aber nicht aus den makroskopischen Verhältnissen allein erschlossen werden, sondern nur durch eine Zusammenschau der makroskopischen und mikroskopischen Strukturveränderungen.

Die obenerwähnte enorme Variationsbreite des Herzgewichtes hat schon frühzeitig die Neugierde der Morphologen geweckt. Seit langem bewegt sie die Frage, wodurch die Massenzunahme des Herzens hervorgerufen ist. Es gibt drei Möglichkeiten:

1. Eine Hypertrophie der Fasern. Das bedeutet: Jede einzelne Faser wird größer und dicker.

2. Eine Hyperplasie, die Anzahl der Fasern vermehrt sich.

3. Ist vorstellbar, daß jede der beiden Möglichkeiten bei der Herzhypertrophie verwirklicht wird.

Über diese wichtigen Fragen ist von seiten der Morphologen sehr viel diskutiert worden, ohne daß bis heute der exakte Beweis für die eine oder andere Ansicht geliefert worden ist. Rokitanski, Koellicker, Zenker, Rindfleisch, Orth, Vogel, Leber, Hyrtl u. a. traten für eine Hyperplasie durch Abfurchung neuer Muskelfasern ein. Die eingehenden experimentellen und morphologischen Untersuchungen von Zielonko am hypertrophen Froschherzen sprachen ebenfalls für eine Zellneubildung. Erst die exakten Breitenmessungen hypertrophischer Herzmuskelfasern von Goldenberg (1886), von Tangl (1889) und von Letulle (1897) sprachen für ein Überwiegen der Hypertrophie, also für eine Volumenzunahme der einzelnen Muskelfasern als wesentlichem Faktor. Die numerische Vermehrung (Hyperplasie) der Muskelzellen durch Abfurchung wird von allen dreien ausdrücklich nicht ausgeschlossen. Tangl bemerkt, daß er eine Teilung nicht nachweisen konnte und er sagt „mir scheint es wahrscheinlicher zu sein, daß sie überhaupt nicht stattfindet". Die Messungen von Tangl beziehen sich auf experimentelle Hypertrophien an Kaninchenherzen. Er führte die Messungen an Herzmuskelfasern durch, die durch 33%ige Kalilauge isoliert wurden. Goldenberg betrachtet ebenfalls die Volumenzunahme als den wesentlichen Faktor und läßt eine Abfurchung neuer Muskelzellen in den Hintergrund treten. Obwohl beide Untersucher sehr ausgedehnte, genaue Fasermessungen vorgenommen haben, ist es ihnen nicht gelungen, einen exakten Beweis für die eine oder andere Ansicht zu erbringen. Beide sind in ihren Schlußfolgerungen wohltuend kritisch. Beide haben eine Verdickung der Fasern der hypertrophen Herzen festgestellt, sind sich aber dabei bewußt, daß sie die Frage, ob diese Dickenzunahme ausreichend ist, um das erhöhte Herzgewicht zu erklären, nicht mit ihrer Methode lösen konnten.

Die folgenden Arbeiten von Wiederoe und von Karsner, Saphir, Todd lehnen auf Grund von 3 mikroskopisch untersuchten Herzen eine Vermehrung der Muskelfasern ab. Von Karsner und Mitarbeitern wurden ein Normalherz, ein atrophisches und ein hypertrophisches Herz gemessen. Sie setzten zum ersten Male das vermehrte Faservolumen des hypertrophen Herzens zum Gesamtherzgewicht in Beziehung und konnten an dem 500 g schweren Herzen eine Faservermehrung ausschließen.

Eine erste genaue mikrometrische Analyse über die Aktivitätshypertrophie der Skeletmuskulatur bringt Morpurgo im Jahre 1897. Mit exakter Methodik weist er nach, daß eine experimentell erzeugte Arbeitshypertrophie am Musculus sartorius des Hundes bloß durch Verdickung der vorher bestehenden Elemente zustande gekommen ist. Die Verdickung kommt nach Morpurgo ausschließlich durch Vermehrung des Sarkoplasmas ohne merkliche Vermehrung oder Verdickung der Primitivfibrillen zustande. Inwieweit diese für den Skeletmuskel bestehenden Verhältnisse auf das Herz Anwendung finden können, bleibt dahingestellt.

Im Gegensatz zu den kritischen Arbeiten von Tangl und Goldenberg wird in der Folgezeit, hauptsächlich auf Grund ihrer beiden Messungsergebnisse, in den

neueren Arbeiten mehr und mehr die Ansicht der reinen Hypertrophie vertreten, ohne daß der Versuch gemacht wird, neue Beweise durch exakte Messungen beizubringen (ROMBERG, ALBRECHT, ASCHOFF). Nach MÖNCKEBERG gehören die Erkenntnisse von GOLDENBERG und TANGL zum „eisernen Bestand" unserer Erkenntnis.

Die gegebene Fragestellung kann nur gelöst werden:

1. Durch Bestimmung der Anzahl der gesamten Muskelfasern des Herzens. Nur wenn diese Anzahl bei der Hypertrophie konstant bleibt, ist erwiesen, daß die Gewichtszunahme durch eine Faserverdickung ausreichend erklärt ist.

2. Man könnte auch *bei Annahme einer Konstanz der Anzahl der Herzmuskelfasern* errechnen, ob die gemessene Verdickung der Herzmuskelfasern ausreichend ist, um das erhöhte Herzgewicht zu erklären. Bleibt bei Voraussetzung einer Konstanz der Faserzahl die Volumenzunahme der Fasern bei Herzen hohen Gewichts unter dem theoretisch zu erwartenden Wert, und fehlen anderweitige Gründe für eine Gewichtszunahme, wie Bindegewebsvermehrung oder ausgedehnte entzündliche Prozesse, so muß die Voraussetzung falsch sein und eine Faservermehrung stattgefunden haben. In unseren Untersuchungen haben wir den zweiten Weg beschritten.

3. Beschreibung der Methode.

Zur Veranschaulichung des morphologischen Substrates, an welchem die Messungen vorgenommen werden müssen, sei das in Abb. 1 entworfene dreidimensionale Schema des mikroskopischen Aufbaues der Herzmuskulatur in vereinfachter Form gegeben.

Unter Weglassung des Bindegewebes erkennt man die durch Brücken verbundenen Säulen der Herzmuskulatur mit dem Netzwerk der Capillaren. Die inmitten der Fasern liegenden Kerne sind auf den oberen Querschnitten in ihrer zentralen Lage erkennbar und können nicht auf jedem Anschnitt getroffen sein.

Legt man auf die Querschnittsfläche ein Meßquadrat von gleichbleibender Größe, so wird dieses Quadrat eine bestimmte Anzahl von Querschnitten enthalten. Vergrößert oder verkleinert man nun das im Schema gegebene Paket von Herzmuskelfasern, unter Wahrung ihres Verhältnisses von Länge und Breite, so erscheinen in dem Meßquadrat entsprechend der Vergrößerung oder Verkleinerung weniger oder mehr Querschnitte. Bei der Annahme einer konstanten Anzahl von Herzmuskelfasern in sämtlichen menschlichen Herzen müßte man also bei niederem Herzgewicht viel mehr Querschnitte im Meßquadrat erblicken als bei hohem Herzgewicht.

In Abb. 2 sind diese Verhältnisse unter Vorwegnahme der folgenden Messungsergebnisse schematisch für ein Herz von 220 g und 550 g dargestellt.

Ähnlich wie die Herzmuskelfasern müssen sich auch die Herzmuskelkerne verhalten unter der Annahme, daß immer der gleiche Prozentsatz der Querschnitte einen angeschnittenen Kern enthält. Außerdem muß man theoretisch das gleiche Bild für die Kerne der Capillaren und des Bindegewebes erwarten, wenn der Abstand der Endothelkerne in der Länge der Capillaren einigermaßen konstant bleibt. Wenn man die Herzmuskelfasern aus dem Bindegewebsgerüst des Herzens entfernt, so hat man ein leeres, röhrenförmiges Wabensystem vor sich und es ist

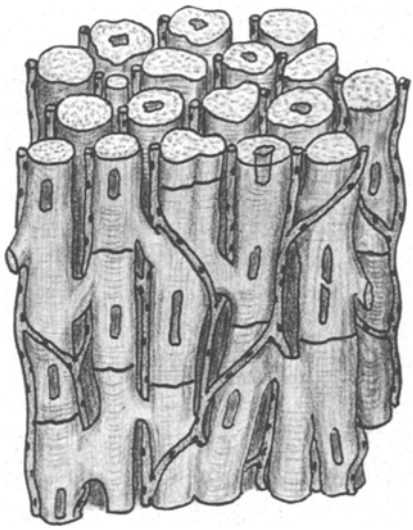


Abb. 1. Dreidimensionales Schema der Herzmuskelfasern mit capillärem Netzwerk.

verständlich, daß die Weite der Wabenlichtungen von der Größe der Herzmuskelfasern abhängig ist. Bei gleichbleibender Kernzahl müßte man also auf den Querschnitten ein verschieden weites Bindegewebsnetzwerk und Capillarwerk nachweisen können, dessen Kernzahl je Flächeneinheit proportional der Weite der Maschen abnehmen müßte.

Praktisch sind wir folgendermaßen vorgegangen: Aus 28 Herzen im Gewichtsbereich von 45—1120 g wurden, möglichst wenige Stunden nach dem Tode, sehr vorsichtig, ohne Quetschungen, zahlreiche Stücke entnommen. (Linker vorderer Papillarmuskel, Hinterwand der linken Kammer, Kammerseptum, Vorderwand der rechten Kammer und vorderer rechter Papillarmuskel.) Die Stücke wurden in Müllerscher Flüssigkeit fixiert und gleichmäßig und vorsichtig in Celloidin-Paraffin eingebettet und auf dem Mikrotom bei Einstellung von 3 μ erst bei konstanter Schnittfolge weiter verarbeitet. Am linken und rechten vorderen Papillarmuskel erhält man bei einiger Übung sehr gute, fast

reine Querschnitte und an diesen wurden die Zählungen vorgenommen. Die übrigen Schnitte dienten hauptsächlich zur Orientierung, um über den Zustand des Herzens im ganzen ein Bild zu bekommen. Eine exakte Gewichtsbestimmung der einzelnen Herzteile nach der MÜLLERschen Methode konnte leider aus äußeren Gründen nicht bei allen Herzen vorgenommen werden, so daß also nur das Gesamtherzgewicht nach Abtrennung an der Aortenwurzel angegeben ist.

Zur Auszählung der Querschnittsbilder wurde in Ermangelung eines Meßquadrates ein solches mit einem Diamanten auf ein Deckglas geritzt. Nach einigen Versuchen gelang es zufällig, ein Quadrat von

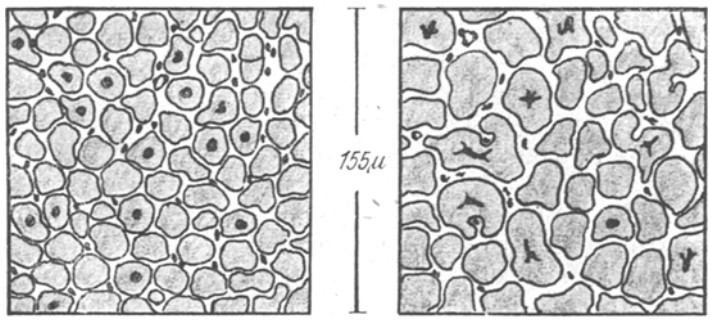


Abb. 2a u. b. Herzmuskelfaserquerschnitte bei verschiedenem Herzgewicht im Meßquadrat von 155 μ Kantenlänge. a Herzgewicht 220 g, 69 Querschnitte, 16 Muskelkerne, 38 Bindegewebskerne; b Herzgewicht 550 g, 40 Querschnitte, 9 Muskelkerne, 22 Bindegewebskerne.

155 μ Kantenlänge herzustellen, das nur wenige μ^2 von einem idealen Quadrat abwich, wie nachträgliche mikrometrische Untersuchung ergeben hat. Dieses Deckglasquadrat wurde im Okular befestigt. Es wurden nur solche Bezirke der Herzmuskelquerschnitte ausgezählt, die praktisch bindegewebsfrei waren, wo also die Muskelfasern fast unmittelbar einander anliegen.

Zur Ermittlung eines möglichst genauen Mittelwertes wurden bei den meisten Herzen 165 Quadrate ausgezählt. Das ist notwendig, da die Querschnittsflächen der Muskelfasern von wechselnder Größe sind und oft auch Anastomosen im Anschnitt getroffen werden. Die starke Variation der Fasern ist aber durch die sehr große Anzahl der Messungen eher überkompensiert. Es wurden insgesamt an linken Papillarmuskeln nahezu $^1/_2$ Million Elemente ausgezählt (251 367 Muskelfasern, 124 798 Bindegewebskerne und Endothelkerne, 57 025 Herzmuskelkerne).

Die vorgenommenen Messungen, am *rechten Papillarmuskel* sind in dieser Arbeit nicht mit verwertet worden.

Über die einzelnen Fälle und die Messungsergebnisse orientiert die folgende Tabelle.

Ta-

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Herzgewicht in Gramm	Anzahl der ausgezählten Flächeneinheiten von 155 $\mu\square$	Insgesamt gezählte Herzmuskelfaser-querschnitte	Mittlere Anzahl der Faserquerschnitte je 155 $\mu\square$	Theoretisch zu erwartende Anzahl Faserquerschnitte je 155 $\mu\square$	Prozentuelle Abweichung vom theoretischen Wert	Insgesamt gezählte Bindegewebskerne
1	♀	5	45	70	12862	184,0	211,0	— 12,7	4629
2	♂	6	97	125	15199	121,5	126,0	— 3,6	6163
3	♂	7	98	125	15200	121,5	125,0	— 2,8	5917
4	♂	15	145	100	9850	98,5	97,0	+ 1,6	4621
5	♀	5	160	165	16708	101,2	91,0	+ 11,2	6834
6	♀	58	195	165	12215	74,0	79,0	— 6,3	6951
7	♀	29	220	165	11262	68,2	73,0	— 6,6	6628
8	♂	30	280	165	8982	54,5	62,5	— 12,8	5136
9	♀	69	290	165	10575	64,0	61,0	+ 4,9	4286
10	♀	55	305	165	9763	59,1	59,1	0,0	4182
11	♂	55	335	165	8704	52,7	55,5	— 4,9	4379
12	♂	26	397	165	9408	57,0	49,3	+ 15,6	4191
13	♀	59	400	165	7653	46,5	49,2	— 5,5	3902
14	♀	17	425	165	7380	44,7	47,0	— 4,9	3593
15	♂	45	426	165	8156	49,5	47,0	+ 5,3	3065
16	♂	59	427	165	8004	48,5	47,0	+ 3,2	3841
17	♂	44	470	165	8118	49,2	44,2	+ 11,3	3713
18	♂	49	500	165	7584	46,0	42,4	+ 8,5	3818

belle 1.

Mittlere Anzahl der Bindegewebskerne je 155 $\mu\square$	Insgesamt gezählte Herzmuskelkerne	Mittlere Anzahl der Muskelkerne je 155 $\mu\square$	Diagnose	Herzbefund
66,0	3272	46,7	Meningitis	o. B.
49,3	3927	31,4	Tetanus traumaticus	o. B.
47,3	3775	31,0	Bösartiges Meningeom	Herz anämisch sonst o. B.
46,2	2173	21,7	Erysipel	o. B.
41,3	2919	17,7	Myokarditis (wahrscheinlich nach Diphtherie)	Hypertrophie und Dilatation des ganzen Herzens
42,0	2873	17,4	Hunger. Chronische ruhrartige Colitis	Atrophisch, trüb, braun
40,0	3123	18,9	Ependymom des 3. Ventrikels	o. B.
31,1	2367	14,4	Kehlkopfexstirpation wegen Carcinom. Anämie	Anämie und geringe Dilatation
26,0	2164	13,1	Myokarditis re. Wassersucht	Trübung des Myokards und geringe Tigerung
25,3	2024	12,3	Urämie bei Ureterstenose nach Exstirpation Collumcarcinom	o. B.
26,6	1953	11,8	Acusticusneurinom	Kräftige li. Kammer, sonst o. B.
25,4	1807	10,9	Arteriovenöses Aneurysma Carotis externa und Vena jugularis nach Granatsplitter 1943	Reine Schlagvolumenhypertrophie. Hypertrophie des ganzen Herzens, besonders re. Tonogene Dilatation
23,6	1626	9,8	Kombiniertes Mitralvitium. Abgelaufene Endokarditis der Aortaklappen	Li. Kammer: Hypertrophie und Dilatation. Re. Kammer: Dilatation
21,8	1478	9,1	Mitralinsuffizienz und geringe Aorteninsuffizienz	Dilatation und Hypertrophie beider Herzkammern, besonders re.
18,6	1463	8,9	Hochdruck RR 240/150. Apoplexie	Li. Kammer: konzentr. Hyper., re. Kammer: Spur Hyper.
23,3	1459	8,8	Subakute Glomerulonephritis RR 230/120	Li. Kammer: konzentr. Hyper., re. Kammer: kräftig
22,4	1809	10,99	Subakute Glomerulonephritis	Li. Kammer: konzentr. Hyper., re. Kammer: gering Hyper.
23,1	1833	11,1	Rheumatische alte Endokarditis Insuffizienz und Stenose. Aorta und Mitralis	Li. Kammer: Hyper., re. Kammer: stark Hyper.

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Herzgewicht in Gramm	Anzahl der ausgezählten Flächeneinheiten von 155 $\mu\square$	Insgesamt gezählte Herzmuskelfaserquerschnitte	Mittlere Anzahl der Faserquerschnitte je 155 $\mu\square$	Theoretisch zu erwartende Anzahl Faserquerschnitte je 155 $\mu\square$	Prozentuelle Abweichung vom theoretischen Wert	Insgesamt gezählte Bindegewebskerne
19	♂	27	540	165	6675	40,5	40,5	0,0	3586
20	♂	40	550	165	6863	41,5	40,0	+ 3,7	4193
21	♂	44	600	165	6539	39,6	37,7	+ 5,0	3642
22	♀	63	620	165	7619	46,2	37,0	+ 24,9	4366
23	♂	60	650	165	5998	36,3	35,7	+ 1,6	3523
24	♀	49	660	165	6291	38,1	35,5	+ 7,3	3745
25	♂	55	750	165	5358	32,5	32,4	+ 0,33	3951
26	♂	42	780	165	7485	45,3	32,0	+ 41,5	4338
27	♂	35	995	165	6296	38,2	27,0	+ 41,5	4564
28	♂	60	1120	165	4620	28,0	25,0	+ 12,0	3041
Summe:					251367				124798

4. Die Herzmuskelfaserzählungen.

a) Ergebnisse der Faserzählungen.

Auf Abb. 3 ist der Mittelwert der Anzahl der Herzmuskelfaserquerschnitte je 155 $\mu\square$ (Ordinate) für die untersuchten Herzgewichte (Abszisse) angegeben.

Man erkennt deutlich, daß mit steigendem Herzgewicht die

(Fortsetzung.)

Mittlere Anzahl der Bindegewebskerne je 155 $\mu\square$	Insgesamt gezählte Herzmuskelkerne	Mittlere Anzahl der Muskelkerne je 155 $\mu\square$	Diagnose	Herzbefund
21,7	1421	8,6	Entzündliche Schrumpfnieren	Hypertrophie des ges. Herzens
25,4	1551	9,4	Chronische Nephritis Urämie	Li. Kammer: konzentr. Hyper., re. Kammer: kräftig
22,1	1609	9,75	Coronarsklerose, Rel. Mitralinsuffizienz, Schwielen	Li. Kammer: exzentr. Hyper., re. Kammer: Hyper.
26,5	1801	10,9	Maligne Sklerose Urämie	Li. Kammer: starke, fast konzentr. Hyper. re. Kammer: Hyper. Hyperplasie!
21,4	1390	8,4	Luische Aorteninsuffizienz	Li. Kammer: exzentr. Hyper. re. Kammer: Hyper.
22,7	1585	9,6	Hypertonie. RR 220/140	Li. Kammer: fast konzentr. Hyper. ger. Dil. re. Kammer: konzentr. Hyper.
23,9	998	6,05	Dekompensierter Hypertonus Coronarsklerose	Li. Kammer: exzentr. Hyper., re. Kammer: exzentr. Hyper.
26,3	1992	12,1	Lues. Aneurysma der Bauchaorta. Einengung beider Arteriae renales. Drosselungshochdruck	Li. Kammer: höchstgradige, fast konzentr. Hyper. re. Kammer: stark Hyper. Hyperplasie!
27,6	1614	9,8	Alte rheumatische Endokarditis, Mitral und Aorteninsuffizienz	Hochgradige Hypertrophie des ganzen Herzens mit Dil., Hyperplasie!
18,4	1019	6,2	Aorteninsuffizienz mit Fensterung der Klappen bei alter, abgelaufener Endokarditis Relat. Mitralinsuffizienz.	Höchstgradige exzentr. Hyper. des ganzen Herzens. Schwerste diffuse Verschwielung.
	57025			

Anzahl der Muskelfaserquerschnitte je Flächeneinheit abnimmt. *Die Fasern sind also bei höherem Herzgewicht im Durchschnitt dicker als bei niederem Herzgewicht.* Es fragt sich nun, ob die von uns beobachtete Zunahme des Volumens der Herzmuskelfasern ausreichend ist, um das vermehrte Herzgewicht zu erklären. Zu diesem Zwecke muß man eine Beziehung zwischen Faserquerschnitt und Fasergewicht aufstellen.

b) Mathematische Voraussetzungen und Verifikation.

Da die einzelne Herzmuskelfaser keine eindeutig bestimmte Länge hat, schneiden wir aus dieser, wie bei einer Wurst, eine beliebig dicke

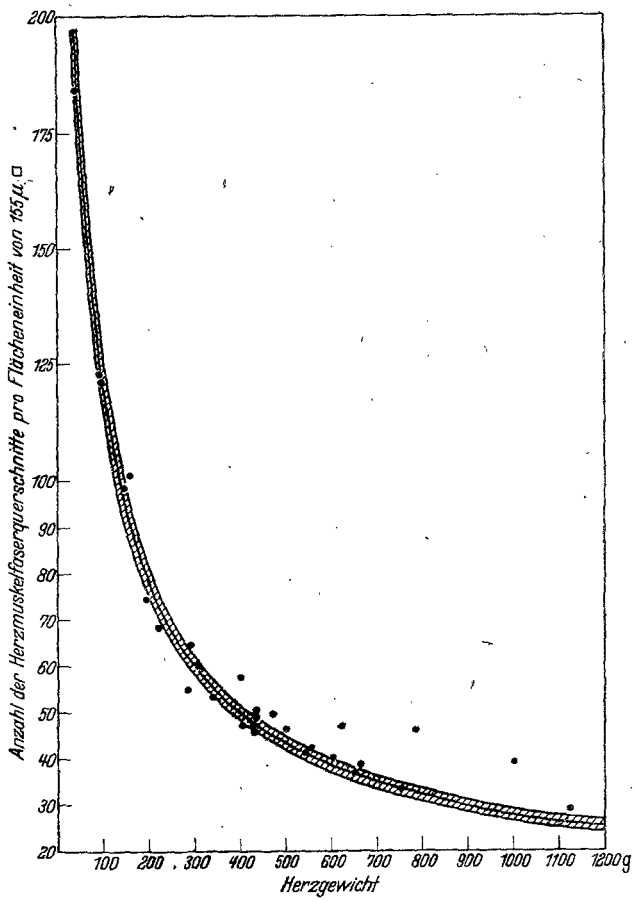


Abb. 3. Anzahl der Herzmuskelfaserquerschnitte je Flächeneinheit (Ordinate) bei steigendem Herzgewicht in Gramm (Abszisse). Die ausgezogene mittlere Kurve stellt die theoretisch zu erwartenden Werte dar, gemäß der Gleichung

$$\text{Faserquerschnitte je Flächeneinheit} = \frac{1}{\left(\sqrt[3]{\text{Herzgewicht}}\right)^2 \cdot \pi} \cdot \text{Konstante}.$$

Die Punkte entsprechen den empirisch gefundenen Werten. Das graue Band zu beiden Seiten der Kurve stellt, unter Ausschluß der 3 Hyperplasiefälle, den Zufallsbereich des Mittelwertes bzw. des theoretischen Wertes dar, bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit = 0,0027. (Nach KOLLER bestimmt.)

Scheibe heraus. Diese Scheibe kann man größer und kleiner werden lassen bei gleichbleibendem Verhältnis von Länge und Breite. Auf Abb. 4 ist dieses beliebig lange Stück dargestellt.

Der Radius des kreisförmig gedachten Querschnittes sei r und die Höhe $h = \frac{1}{\pi} \cdot r$. Das Volumen ($V$) dieses Zylinders ist $V = \pi r^2 \cdot h$. Setzen wir den Wert $\frac{1}{\pi} \cdot r$ für h ein, so ergibt sich $V = \pi r^2 \cdot \frac{1}{\pi} \cdot r$. Durch Kürzung erhalten wir $V = r^3$. Danach ist der Radius $r = \sqrt[3]{V}$, der Querschnitt $\pi r^2 = (\sqrt[3]{V})^2 \cdot \pi$, die Anzahl der Querschnitte je Flächeneinheit ist durch den reziproken Wert der letzten Gleichung gegeben. Querschnitte je Flächeneinheit $\frac{1}{(\sqrt[3]{V})^2 \cdot \pi}$ · Konstante.

Durch Einsetzen der verschiedenen Gewichte für V in unserer Gleichung ergeben sich bestimmte Werte für die Anzahl der Querschnitte bei verschiedenem V.

Diese Werte müssen, um mit den von uns empirisch gefundenen Werten vergleichbar zu sein, mit einer Konstanten multipliziert werden. Diese Konstante haben wir an einem uns normal erscheinenden Herzen von 305 g mit dem Wert 8400 bestimmt und dadurch die Werte der Gleichung gewissermaßen geeicht. Multipliziert man die aus der Gleichung errechneten Werte für die verschiedenen Größen von V = Herzgewicht in Gramm, mit der Konstanten 8400, so erhält man die in Abb. 3 dargestellte Kurve. Man erkennt, daß die empirisch gefundenen Werte nur wenig von den Errechneten abweichen, bis auf 3 Fälle, und zwar die Herzen Nr. 22, 26, 27.

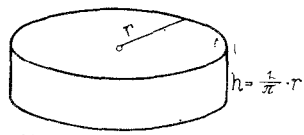


Abb. 4. (Erklärung im Text.)

Unter Ausschließung der genannten 3 Fälle ergibt sich für die übrigen eine mittlere Abweichung von dem durch die Gleichung gegebenen Mittelwert von etwa $\pm$ 7,6%, bei einem mittleren Fehler des Mittelwertes von $\pm$ 1,52%.

c) *Hypertrophie.*

Die größte Anzahl der Punkte lehnt sich eng an die theoretisch geforderte Kurve an. Damit ist erwiesen:

1. Bei nicht zu hohem Herzgewicht stimmt unsere Voraussetzung, wonach alle Herzen eine gleich große Gesamtanzahl von Muskelfasern haben.

2. Das Herzgewicht wird bei nicht zu hohem Gewicht durch die Größe der Einzelfaser bestimmt. Daher liegt einer Zunahme des Herzgewichtes (Hypertrophie) gewöhnlich ein Wachstum der einzelnen Herzmuskelfaser zugrunde.

Die mittlere Abweichung von 7,6% liegt durchaus innerhalb des Bereiches biologischer Fehlerquellen. Man muß bedenken, daß wir unseren Untersuchungen nur das grobe Gesamtgewicht des Herzens zugrunde gelegt haben. Oft schließt sich an eine Hypertrophie des linken Ventrikels in späteren Stadien, bei eintretender Dilatation, eine relative Insuffizienz des Mitralostiums an, mit ihren Folgen und einer Rechtshypertrophie. Diese beeinflußt natürlich das Gesamtgewicht des

Herzens. In den Fällen müssen sich für die linke Kammer niedrigere Relativgewichte ergeben als bei reiner Linkshypertrophie.

Im ganzen fallen diese Abweichungen nur wenig in die Waagschale. Auch der Unterschied zwischen dilatierten und nicht dilatierten Herzen ist nicht besonders wesentlich. Einem Längenzuwachs der Fasern durch Dilatation um 50% steht eine Verkleinerung des Faserradius von nur 20% gegenüber. Einer Verlängerung jeder Einzelfaser um nur 20% entspricht schon eine erhebliche Dilatation. Aus diesem Grunde hält sich die gesamte Fehlerquelle bei unseren Herzen in mäßigen Grenzen; weiter unten werden wir auf diese Sachlage bei Besprechung eines Falles von reiner Schlagvolumenhypertrophie bei arteriovenösem Aneurysma noch zurückkommen.

d) Hyperplasie.

Ganz anders verhalten sich die genannten 3 Herzen Nr. 22, 26 und 27. Das Herz Nr. 22 mit 620 g zeigt eine Abweichung von 24,9%, die Herzen Nr. 26 mit 780 g und Nr. 27 mit 995 g eine Abweichung von 41,5%.

Diese Abweichungen liegen sehr wahrscheinlich, besonders was die Fälle Nr. 26 und 27 betrifft, außerhalb der zufälligen Schwankungsbreite, soweit dieser Wert bei der kleinen Anzahl der gesamten Fälle exakt bestimmbar ist. Die Tatsache, daß das Herz von 780 g kaum eine Dilatation zeigte, und daß weiterhin mikroskopisch sich nur eine geringe Bindegewebsvermehrung und nur kleinste Schwielen finden, sichert die Annahme, daß das vermehrte Gewicht tatsächlich allein durch ein vermehrtes Muskelgewicht zustande gekommen ist. Eine hochgradige Dilatation könnte theoretisch den Querschnitt der Fasern verringern. Aber, um den Querschnitt auf die Hälfte zu verkleinern, müßte die Faser fast um das 3fache in die Länge gezogen werden. Dies bedeutet aber einen Grad von Dilatation, wie er praktisch nicht beobachtet wird. Außerdem zeichneten sich die beiden Herzen, insbesondere aber das 780 g schwere Herz, durch einen bei dieser Muskelmasse auffallend geringen Grad von Dilatation aus.

Die große Anzahl der Faserquerschnitte in diesen 3 Fällen bzw. die beobachtete Schmalheit der Fasern kann nur durch eine Vermehrung von Fasern, also *eine wahre Hyperplasie* erklärt werden und diese ist damit erstmalig exakt *bewiesen*. Die Faserdicke in den 3 Fällen entspricht etwa der eines Herzens zwischen 450 und 500 g.

e) Das kritische Herzgewicht, die physiologische und pathologische Hypertrophie.

Auffallend ist an unseren Ergebnissen, daß die Werte der Herzen oberhalb 450 g fast ausnahmslos über den theoretischen Werten liegen.

Auch bei den gekennzeichneten hyperplastischen Herzen ist nur eine Faserdicke erreicht, die einem 450 g schweren Herzen entspricht. Unterhalb dieses Wertes liegen die Punkte gleichmäßig verteilt wenig ober- und unterhalb der der theoretischen Kurve, ausgenommen der Fall 12 bei arteriovenösem Aneurysma.

Dieses Verhalten kann nur so gedeutet werden, daß bis zum Herzgewicht von 450 g der Gewichtszuwachs durch reine Volumenvermehrung zustande kommt, besonders deutlich während der Wachstumsperiode. Erst die Herzen über 450 g sind solche mit Zeichen von Faservermehrung. Wegen dieses besonderen Verhaltens und auf Grund der Tatsache, daß die Herzen über 450 g ausnahmslos mikroskopisch faßbare degenerative Veränderungen an den Fasern in mehr oder weniger großem Ausmaß erkennen lassen, berechtigen uns zu der oben schon theoretisch geforderten Annahme, daß *bei einem Herzgewicht 450—500 g die strukturelle Anpassungsmöglichkeit erschöpft ist.* Die 500-g-Grenze möchten wir in Anlehnung an physikalische Begriffe, als *„kritisches Herzgewicht"* definieren. Hypertrophe Herzen unterhalb dieses Gewichtes brauchen keine krankhaften Veränderungen zu zeigen, oberhalb der Gewichtsgrenze von 500 g sind sie die Regel. Deshalb müssen diese hypertrophen Herzen als krankhaft angesehen werden. Sie haben ihre strukturelle Anpassungsbreite überschritten und tragen damit den „Keim des Todes" in sich. Daher trifft auf sie die weit verbreitete Annahme einer verminderten Reservekraft, natürlich mit geringen individuellen Schwankungen zu.

Ein weiterer wichtiger Beweisgrund für die Bedeutung des gekennzeichneten Grenzwertes von 450—500 g liegt darin, daß dieses Herzgewicht nur durch wirklich krankhafte Überbelastungen, wie bei Klappenfehlern oder Hochdruckfällen zustande kommt. Weshalb eine Hypertrophie über 500 g zur Schädigung der Herzmuskelfasern führen muß, wird weiter unten besprochen.

Auch die Gruppe unter dem besagten Grenzwert liefert eine Fülle von Beweisen für unsere Ansicht. Das normale Herzgewicht des Mannes wird im Mittel mit etwa 300 g angegeben. Bis zu diesem Werte kann man also mit einem reinen physiologischen Wachstum rechnen. Das gilt auch für einzelne Personen mit Herzgewichten über 300 g, da ja der Wert von 300 g ein Mittelwert ist. Von besonderem Interesse sind nun die Herzgewichte zwischen 350 g und unserem Grenzwert bei ausgewachsenen Personen. Hier wird man Herzen antreffen in wenig ausgeprägten Fällen von Hochdruck und bei kleineren Klappenfehlern, z. B. bei Fensterung der Aortenklappen. Außerdem, und das ist besonders wichtig, fallen in die Gewichtsgruppe zwischen 350 und unter 500 g jene viel diskutierten Fälle von reiner Arbeitshypertrophie, wie sie von Aschoff und Bohnenkamp geleugnet, von Kirch aber einwandfrei in

15 Fällen bei Sportlern nachgewiesen werden konnten. Deshalb möchten wir in diesen Bereichen von *physiologischer Hypertrophie* sprechen, *im Gegensatz zur pathologischen Hypertrophie* oberhalb des Grenzwertes.

Reine Arbeitshypertrophien wurden von Secher, Thörner und Kirch auch einwandfrei, experimentell durch vermehrte Skeletmuskelarbeit erzeugt. Von Külbs wurden sie an den Ziehhunden in Flandern während des 1. Weltkrieges beobachtet.

Diese physiologischen Hypertrophien müssen immer unter dem von uns genannten Grenzwert bleiben, weil die Skeletarbeit gar nicht in dem Maße gesteigert werden kann, daß sie ein Herz über 500 g auf die Dauer erfordert. Solche extremen, dauernden Arbeitsbelastungen ohne Nachtruhe sind für das Herz nur bei pathologischen Kreislaufbelastungen im engeren Sinne gegeben. Die Skeletmuskulatur würde vorher ermüden. Das ist der Grund, weshalb eine ausschließlich körperliche Arbeitsbelastung niemals eine pathologische Herzhypertrophie hervorrufen kann. Auch bei extremer körperlicher Belastung bleibt das Herz fast immer im Bereich seiner Anpassungsbreite. Diese physiologisch hypertrophen Herzen gelten sogar mit Recht als besonders leistungsfähig, da ihnen noch eine breite Spanne von Reservekraft zur Verfügung steht und sogar ihre Anpassungsbreite wahrscheinlich absolut über der normaler Herzen liegt. Ob die Ursache dafür nur im Training zu suchen und rein funktioneller Natur ist, kann jetzt noch nicht entschieden werden. Das trainierte Herz fördert ein notwendiges größeres Minutenvolumen durch ein erhöhtes Schlagvolumen, oft sogar unter Herabsetzung der Schlagfrequenz. Das untrainierte Herz dagegen durch Steigerung der Schlagfrequenz. Energetisch betrachtet ist die Leistungssteigerung des trainierten Herzens, wie zahlreiche Versuche ergeben haben, höchst ökonomisch, die des untrainierten dagegen sehr unsparsam, da durch alleinige Erhöhung der Schlagfrequenz der Sauerstoffverbrauch des Herzens unnötig erhöht wird. Bei durchtrainierten menschlichen Herzen kann sogar während Hoch- und Dauerleistungen die Schlagfrequenz sehr niedrig sein. Es ist deshalb denkbar, daß für die funktionelle Anpassung und für die ökonomische Herzarbeit ein geringer Grad von struktureller Anpassung, also von physiologischer Hypertrophie, nicht ungünstig ist.

5. Die Herzmuskelkernzählungen.

Gleichzeitig mit den Herzmuskelfasern wurden die Herzmuskelkerne gezählt. Schon oben erwähnten wir, daß nur in einem bestimmten Prozentsatz der Querschnitte Herzmuskelkerne getroffen sind. Je weiter die Abstände der Kerne in den einzelnen Muskelfasern sind, um so weniger Kerne werden auf den Querschnitten getroffen sein. Sind die Abstände der Kerne dagegen eng, so werden auf den Querschnitten

mehr kernhaltige Muskelfasern erscheinen. Durch die Anzahl der getroffenen Kerne je Flächeneinheit bei den verschiedenen Herzgewichten kann man also eine Aussage über die Kernverhältnisse des hypertrophischen Herzens machen.

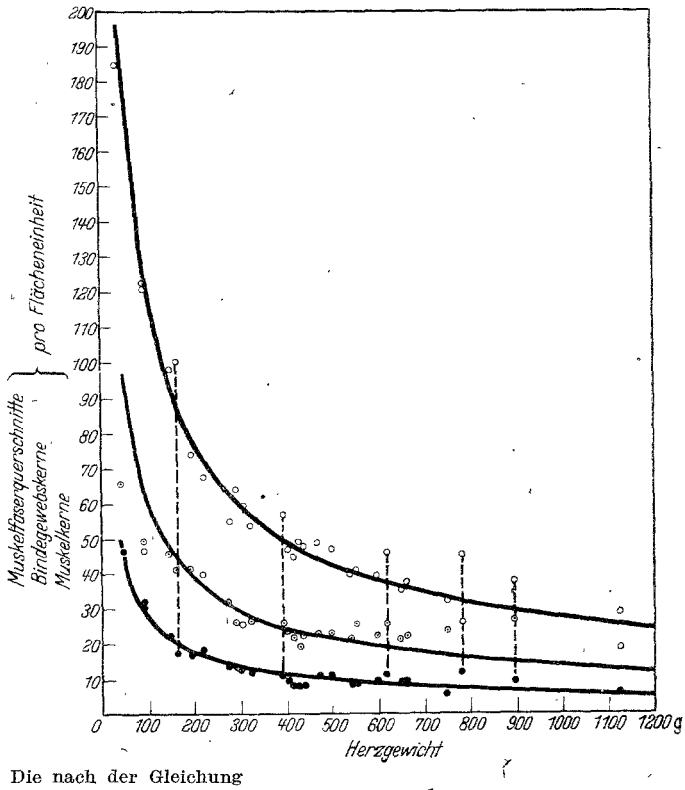


Abb. 5. Die nach der Gleichung

$$\text{Elemente je Flächeneinheit} = \frac{1}{(\sqrt{\text{Herzgewicht}})^2 \cdot \pi} \cdot \text{Konstante}$$

berechneten Werte sind für die Herzmuskelfaserquerschnitte (oben), die Bindegewebskerne (Mitte), und die Herzmuskelkerne (unten) kurvenmäßig dargestellt. Die zugehörigen empirischen Werte sind jeweils durch kleine Kreise bzw. Punkte dargestellt. Bei Herzen, die im Text besonders erwähnt werden, sind die zusammengehörigen Werte durch eine senkrechte Linie verbunden. Ordinate: Mittelwerte der Elemente je 155 $\mu\square$. Abszisse: Herzgewicht in Gramm. (Herz Nr. 27 mit 995 g ist irrtümlich bei 900 g eingezeichnet.)

Gegen unsere Methode läßt sich folgender Einwand machen: Die Kernzahl wird natürlich von der Schnittdicke abhängen. Veranschlagt man aber den Abstand der Kerne in den Muskelfasern auf etwa 30 μ, so wird ersichtlich, daß bei einer Schwankung der Schnittdicke von 3 μ diese Fehlerquelle kaum in Betracht zu ziehen ist. Die Variation unserer Schnittdicken liegt wahrscheinlich noch unter diesem Wert. Daher braucht diese Fehlerquelle nicht berücksichtigt zu werden. Im

Durchschnitt entfielen bei unseren Zählungen auf 1 Muskelkern 4,5 Muskelfasern. Die gefundenen Schwankungen sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Irgendwelche sicheren Rückschlüsse, die auf ein besonderes Verhalten hinweisen, lassen sich noch nicht machen.

Um die empirischen Werte mit den theoretischen zu vergleichen, muß die Faserkonstante unserer Gleichung durch 4,5 dividiert werden. Das ergibt für die Kernzählungen eine Kernkonstante von 1867, mit welcher die Werte der Grundgleichung bei verschiedenem V multipliziert werden müssen. In Abb. 5 sind in der unteren Kurve diese Werte eingetragen und man erkennt eine ziemlich genaue Übereinstimmung der theoretischen und empirischen Werte. Nur die 3 Fälle mit gleichzeitiger Hyperplasie zeigen erhöhte Kernzahlen. Dies entspricht durchaus der Erwartung. Die gefundenen Kernzahlen der 3 Fälle stimmen mit denen der Herzen an der 500-g-Grenze überein. Das bedeutet, daß sich Kerne und Fasern gleichsinnig vermehrt haben und hierdurch wird die Tatsache einer wahren Hyperplasie noch weiter erhärtet.

In der Literatur finden sich wenig Angaben über die Kernverhältnisse. Nur Schiefferdecker erwähnt eine Abnahme der Kernzahl in Beziehung zur Faserzahl mit steigendem Lebensalter, und nach dem 16. Lebensjahr eine Abnahme der relativen Kernmasse. Edens legt der Abnahme der Kernmasse in hypertrophen Herzen eine wesentliche Bedeutung für eine Mißfunktion bei. Aus unseren Untersuchungen ist aber nur zu entnehmen, daß die Kerne ebenso größer werden wie die Muskelfasern. Jedoch besteht sicher eine Abnahme des Kernvolumens in Beziehung zum Faservolumen, da die Kerne bei höheren Graden von Hypertrophie nicht mehr einfache Rotationsellipsoide darstellen sondern tiefe, einschnürende Längsrillen aufweisen. Sehr wahrscheinlich kommt dieser Abnahme der relativen Kernmasse im Laufe der Hypertrophie eine funktionelle Bedeutung zu.

6. Die Capillarzählungen.

Schon oft ist der Versuch gemacht worden, festzustellen, ob bei der Hypertrophie eine wirkliche Capillarvermehrung stattfindet, die über die reine regulationsmäßige Eröffnung vorher geschlossener Capillaren hinausgeht. Dieser Mechanismus ist durch Krogh in seinen klassischen Untersuchungen analysiert. Bei der Hypertrophie erhebt sich aber die Frage, ob es auch zu einer tatsächlichen Vermehrung der Capillaren kommt, also zu einer Capillarneubildung. Es sind viele Versuche zur Klärung dieser wichtigen Frage mit verschiedener Methodik unternommen worden.

Es liegt nahe, die Capillaren durch Injektion zur Darstellung zu bringen. Wie die Versuche von Krogh gezeigt haben, ist eine quantitative Füllung der Capillaren durch Injektionsmasse nur sehr schwer

zu erreichen. Vorbedingung ist eine Injektion des lebenden Gewebes während der Funktion. Diesen Anforderungen entsprechen nur die Untersuchungen von J. T. WEARN, METTIER, KLUMP, ZSCHIESCHE; SHIPLEY, SHIPLEY, WEARN. Sie fanden bei Injektion schlagender Rattenherzen bei der Geburt etwa 1 Capillare auf 5 Muskelfasern, später jedoch bei normalen und hypertrophischen Herzen ein Verhältnis von etwa 1 Capillare je Muskelfaser. Dieses Verhältnis bleibt etwa konstant. Auch durch Injektion schlagender menschlicher Herzen wurde das Verhältnis von 1 Capillare je Muskelfaser bei der Auszählung gefunden. Die Technik, ein Leichenherz wieder zu beleben, gelingt nur in seltenen Fällen und daher sind diese Zählungen der Amerikaner besonders wertvoll. Capillarzählungen bei hypertrophen menschlichen Herzen liegen noch nicht vor, und es ist fraglich, ob die technischen Schwierigkeiten überhaupt überwunden werden können. Jedenfalls sind die genannten Werte WEARNs von den bisher vorliegenden am sichersten und insbesondere ist die Tatsache einer Konstanz der Capillarzahl für das hypertrophische Herz der Ratten sehr bemerkenswert.

In den Abbildungen von WEARN fällt die peinliche Regelmäßigkeit der Capillarverteilung auf. Man sieht mit exakter Regelmäßigkeit eine Capillare je Herzmuskelfaser. Capillarfreie Bezirke von der Größe zweier Herzmuskelfaserquerschnitte kommen überhaupt nicht vor. Diese Regelmäßigkeit macht die Ergebnisse und die daraus gezogenen Rückschlüsse der Untersuchungen von PETRÉN, SJÖSTRAND und SYLVÉN fraglich.

Als Versuchstiere dienten den letzteren Meerschweinchen, die durch Histaminschock getötet wurden. Es wird angenommen, daß durch Histamin sämtliche Capillaren geöffnet sind. Nach Fixierung der Muskelstückchen mit 20%iger Formalinlösung, Einbettung und Färbung der Schnitte erfolgte die Auszählung der mit Blutkörperchen gefüllten Capillaren je Flächeneinheit. Es erscheint uns fraglich, ob mit dieser Methode, wie die Untersucher meinen, die Capillaren tatsächlich quantitativ erfaßt werden, denn aus den beigefügten Abbildungen ergibt sich im Vergleich zu den Bildern von WEARN eine ziemliche Unregelmäßigkeit der Capillaranordnung, die meines Erachtens nur durch eine nicht vollständige Öffnung der Capillaren erklärt werden kann. Deshalb ist auch die Schlußfolgerung der genannten Autoren, daß es über eine vermehrte Öffnung hinaus zu einer Neubildung von Capillaren kommt, nicht bindend. Dies um so mehr, als der Vorgang angeblich reversibel sein soll. In Übereinstimmung mit WEARN fanden sie dagegen vor der Geburt und in der Wachstumsperiode weniger Capillaren je Flächeneinheit als bei erwachsenen Tieren.

Auch die sehr zahlreichen Untersuchungen von VANNOTTI halten einer Kritik nicht stand. In den ersten Arbeiten wird die Capillarzählung auf Grund von Erythrocytenfärbung durchgeführt und auf die

Schwierigkeiten und die Problematik der Injektionsmethode hingewiesen. In den späteren Arbeiten wird jedoch auf die Injektionsmethode zurückgegriffen. Außerdem sind die Zählungen an sich sehr unbefriedigend, weil sie in viel zu geringer Anzahl durchgeführt wurden. Die Capillarwerte je Flächeneinheit schwanken zwischen 118 und 200, während die gezählten Muskelfaserwerte selbst bei deutlich hypertrophen Herzen sich weniger von denen normaler Herzen unterscheiden. Als Gesamtzahlen von gezählten Querschnitten in 50 Gesichtsfeldern werden etwa 890 Fasern angegeben. Bei der großen Variationsbreite der Muskelfasern ist eine Zählung von nur annähernd 900 Einheiten zu gering, um einen brauchbaren Mittelwert zu erhalten. Besonders skeptisch stimmt die unmögliche Angabe einer Dickenzunahme der Muskelfasern ohne gleichwertige Abnahme der Querschnitte je Flächeneinheit. Einzig die exakten Untersuchungen Wearns geben bisher ein richtiges Bild.

Wie verhalten sich nun die Capillaren des hypertrophen menschlichen Herzens? Eine Injektion schlagender hypertropher menschlicher Herzen ist heute kaum durchführbar und damit entfällt also die Möglichkeit einer quantitativen Injektion. Folgende Überlegung schien uns weiter zu bringen.

Soweit wir über das Capillarwachstum orientiert sind, erfolgt es durch zunächst solide Sprossenbildung der Endothelzellen und nachträgliche Lumenbildung vom Stamm der Capillare aus. Dieser Vorgang ist auch für das Wachstum der Gefäßgeschwülste von Werthemann und später von Rozyneck beobachtet worden. Hierdurch ist erwiesen, daß das Capillarwachstum mit einer Zellenvermehrung einhergeht und es erscheint unwahrscheinlich, daß neu gebildete Capillaren zellfreie röhrenförmige Auswüchse einer Stammcapillare darstellen ohne gleichzeitige Vermehrung der Endothelzellen. Außerdem ist es unwahrscheinlich, daß die Capillaren sich nur in die Länge ziehen und auf diese Weise eine größere gesamtcapilläre Wegstrecke zustande kommt. Ein bestimmter mittlerer Abstand der Endothelkerne der Capillaren scheint immer eingehalten zu werden. Wenn diese Voraussetzungen stimmen, müssen die im Querschnittsbild des Herzmuskels getroffenen Endothelkerne, wie sich aus unserem dreidimensionalen Schema ergibt (Abb. 1), ein Maß für die Dichte der Capillaren abgeben. Nur wenn die Endothelkerne vermehrt sind, sind auch die Capillaren vermehrt. Die Endothelkerne sind aber einwandfrei auf gefärbten Querschnitten zu zählen. Die einzige Schwierigkeit besteht darin, sie von den Bindegewebskernen immer exakt zu trennen. Um diese Fehlerquelle zu umgehen, haben wir die Bindegewebskerne einfach mitgezählt. Ihre Anzahl ist in den von uns ausgezählten Bezirken, wo Herzmuskelfaser an Herzmuskelfaser stößt, sehr gering und dadurch kann der Fehler nicht ausschlaggebend sein. Jedenfalls müssen sich mit dieser Methode schließlich eindeutige

Werte ergeben. Weiterhin spricht die Einfachheit der Auszählung, die man später ohne Zweifel noch verfeinern und präzisieren kann, für die Brauchbarkeit der Methode, ein Bild über die Capillardichte zu erhalten.

Die empirisch gefundenen Mittelwerte der Kerne je Flächeneinheit sind mit der zugehörigen theoretisch zu erwartenden Kurve in Abb. 5 in der mittleren Kurve angegeben. Da im Mittel auf etwa 2 Muskelfaserquerschnitte ein Bindegewebs- bzw. Endothelkern kommt, ergibt sich eine Capillarkonstante von 4150, mit welcher die errechneten Werte unserer Gleichung multipliziert werden müssen.

Man erkennt in der Kurve eine sehr gute Übereinstimmung im Herzgewichtsbereich von 150 bis etwa 500 g. Dieser Gewichtsbereich entspricht der nachkindlichen Wachstumsperiode, den erwachsenen Herzen und den physiologisch hypertrophen Herzen. Auch hier tritt das kritische Herzgewicht deutlich in Erscheinung. Denn die Werte der pathologisch-hypertrophen Herzen über 500 g bleiben fast konstant und entsprechen den Verhältnissen der Grenzherzen. Die Vermehrung der Kerne der pathologisch-hypertrophen Herzen kommt aber nur in den Fällen von Hyperplasie auf das Konto der Endothelkerne der Capillaren. In den anderen Fällen handelt es sich großenteils um eine Vermehrung von Bindegewebs- und Entzündungszellen sowie von basophilen Zellelementen, die durch sekundär entzündliche Prozesse infolge Zugrundegehens von Herzmuskelfasern hervorgerufen ist.

Im ganzen ergibt sich mit unserer sehr einfachen Methode das gleiche Bild wie es von WEARN entworfen wurde, nämlich eine Konstanz der Capillarzahl. Das bedeutet *für das hypertrophe Herz sogar* eine *Abnahme der Capillardichte*, auf die absolute Flächeneinheit bezogen. Diese Tatsache ist für die Theorie und das Verständnis des schließlichen Versagens hypertropher Herzen unseres Erachtens von grundlegender Bedeutung.

Die relative Capillararmut kindlicher Herzen kommt ebenfalls durch unsere einfachen Zählungen deutlich zum Ausdruck und wir möchten diese Besonderheit im Sinne des Ökonomieprinzipes im Bauplan der tierischen Organisation deuten. Hierüber wird an anderer Stelle im Zusammenhang mit der Sauerstoffversorgung der Niere berichtet.

Bemerkenswert ist weiterhin die verhältnismäßig *dichte Capillarisierung der hyperplastischen Herzen.* Dies erklärt sich aus der Engmaschigkeit des bindegewebigen und capillären Wabenwerkes dieser Herzen, worauf oben schon hingewiesen wurde. Die hyperplastischen Herzen entsprechen also in der Ausdeutung ihrer Muskelfaserquerschnittszahlen, ihren Muskelkernzahlen und ihren Bindegewebs- bzw. Endothelkernzahlen durchaus den theoretischen Erwartungen. Deshalb ist der Nachweis einer echten Hyperplasie in unseren Fällen, ganz abgesehen von der statistischen Sicherung, voll ausreichend. Weitere

rein histologische Merkmale der Hyperplasie werden weiter unten im histologischen Teil der Arbeit besprochen. Auf eine Frage muß in diesem Zusammenhang noch hingewiesen werden. Heben sich die Fälle von Hyperplasie noch durch irgendwelche Besonderheiten aus den übrigen Fällen heraus? In pathogenetischer Hinsicht sind diese Fälle verschiedenartig. In 2 Fällen handelt es sich um maligne Sklerosen, in dem anderen um einen Klappenfehler. Ob das Alter von Bedeutung ist, kann aus unseren Fällen nicht entnommen werden. Theoretisch wird man wahrscheinlich bei jugendlichen Individuen eher eine Hyperplasie finden als bei älteren Menschen.

7. Zusammenfassung der Messungsergebnisse.

Die mikrometrische Untersuchung der Faserquerschnitte von 28 Herzen in den Gewichtsbereichen von 45—1120 g ergibt, daß der Gewichtszuwachs der Herzen im wesentlichen durch eine Faserverdickung erfolgt.

Die Messungsergebnisse lassen sich in einer mathematischen Funktion ausdrücken. Der Radius der Herzmuskelfaserquerschnitte ist gleich der 3. Wurzel aus dem Herzgewicht in Gramm (V), mal einer Konstanten. Die Messungsergebnisse bestätigen die Voraussetzung, daß alle menschlichen Herzen unter 500 g dieselbe Anzahl von Herzmuskelfasern haben. Das menschliche Herz ist daher ein zellkonstantes Organ.

Die mittlere Abweichung der Messungsresultate von den theoretisch geforderten Werten beträgt 7,6%.

In 3 Fällen konnte eine wahre Hyperplasie durch numerische Vermehrung der Muskelfasern festgestellt werden.

Jeder funktionellen Anpassung des Herzens an eine erhöhte Arbeitsleistung entspricht bei längerer Dauer eine strukturelle Anpassung in Form der Hypertrophie bzw. Hyperplasie.

Die übergewichtigen Herzen bis 500 g werden als physiologische Hypertrophien aufgefaßt, die über 500 g liegenden als pathologische Hypertrophien.

Das Herzgewicht von 500 g wird als „kritisches Herzgewicht“ definiert.

Die Zählungen der Herzmuskelkerne je Flächeneinheit folgen den theoretisch zu erwartenden Werten.

Die Zählung der Bindegewebs- und Endothelkerne schließt eine Capillarvermehrung bei der reinen Hypertrophie aus. Durch die Zählungen werden die Untersuchungsergebnisse von Wearn unterstützt.

Bei der Herzhyperplasie findet eine numerische Vermehrung der Capillaren statt.

Das kindliche Herz hat weniger Capillaren je Herzmuskelfaser als die Herzen der Erwachsenen.

8. Ursachen des Versagens hypertrophischer Herzen.

Mit dem folgenden Abschnitt kommen wir zur Kernfrage unserer Bemühungen; weshalb versagt schließlich ein hypertrophisches Herz? Diese Frage hat Kliniker und Pathologen seit langem beschäftigt und bildete vor dem 1. Weltkriege einen der Mittelpunkte der medizinisch-wissenschaftlichen Diskussion (s. DIETLEN 1926).

a) Die Myokarditis.

Von ROMBERG und KREHL wurden um die Jahrhundertwende mehrere Arbeiten über dieses Thema veröffentlicht. Ihre klinischen und mikroskopischen Untersuchungen ergaben in zahlreichen hypertrophen Herzen teils herdförmige, teils diffuse entzündliche Veränderungen. Sie glaubten darin die Ursache für das Versagen der hypertrophen Herzen erblicken zu können. KREHL hat die Herzen sehr sorgfältig, fast quantitativ histologisch untersucht.

Schon SCHLÜTER machte gegen die Annahme „der Leipziger" Einwendungen, da in vielen Fällen entzündliche Prozesse nicht nachgewiesen werden können. Nach ihm ist die Myokarditis nur eine Hilfsursache der Herzschwäche. Er führt das Versagen des Herzens auf Veränderungen des Herz-Nervensystems zurück.

Endgültig wurde die These der Leipziger durch ASCHOFF und TAWARA widerlegt. Das Hauptargument der letztgenannten gegen die Ansichten der Leipziger bestand darin, daß die entzündlichen Veränderungen in hypertrophen Herzen niemals das Ausmaß erreichen, um ein Versagen derselben zu erklären. ASCHOFF weist darauf hin, daß manche Herzen von ziemlich großen Schwielen z. B. bei Coronarsklerose durchsetzt sein können, ohne insuffizient zu werden. Die entzündlichen Veränderungen bei hypertrophen Herzen seien meist geringer und für die Erklärung der Insuffizienz nicht ausreichend.

b) Die relative Coronarinsuffizienz.

Schon damals suchte man deshalb die Ursache des Versagens nicht im Herzen, sondern in der Peripherie. In der Folgezeit wurde diese Theorie besonders von EPPINGER und RÜHL ausgebaut. EPPINGER denkt vor allem an Stoffwechselstörungen in der Skeletmuskulatur, mangelnde Resynthese der Milchsäure und Überschwemmung der Körpergewebe mit Stoffwechselprodukten. Schließlich komme es zu einem Circulus vitiosus mit folgender Herz- und Kreislaufschwäche.

Erst in neuerer Zeit wandte sich die Aufmerksamkeit durch den Ausbau der Elektrokardiographie wieder mehr dem Herzen zu.

1918 konnte SMITH nach Unterbindung der Kranzgefäße auffällige und regelmäßige Veränderungen der Nachschwankungen im Ekg nach Unterbindung

der Kranzgefäße beobachten. Diese Ergebnisse wurden in Deutschland aufgegriffen und führten zu einem weiteren Ausbau der Lehre von der Coronarinsuffizienz. Vor allem sind hier die Arbeiten des Klinikers Dietrich zu nennen und die des Pathologen Büchner. Letzterer hat in zahlreichen Untersuchungen zum Teil in der Gemeinschaft mit der Klinik sehr fruchtbare Ergebnisse zutage gebracht.

Dietrich konnte durch Gaben von blutdruckwirksamen Hypophysenhinterlappenpräparaten, die zu einer temporären Drosselung der Coronargefäße führten, die von Smith beobachteten charakteristischen Veränderungen im Ekg hervorrufen. Mit Schwiegk zusammen ließen sich dieselben Veränderungen bei bestimmten Personen auch in der Unterdruckkammer im Sauerstoffmangel hervorrufen. Vielfach bekamen die Patienten dabei stenokardische Anfälle.

Büchner konnte dieselben Veränderungen bei Tieren nach Entblutung nachweisen und fand durch mikroskopische Untersuchungen am Herzmuskel in frischen Fällen zahlreiche, oft miliare Nekrosen, in späteren Stadien dagegen beginnende Schwielenbildung. Es gelang Büchner auch, dieselben Veränderungen in hypertrophen menschlichen Herzen nachzuweisen, ohne makroskopisch auffallende Veränderungen an den Coronararterien. Er stellte für das hypertrophe Herz den Begriff der relativen Coronarinsuffizienz auf. Damit soll ausgedrückt werden, daß der Blutstrom im Coronarsystem in extremen Fällen für die stark vermehrte Masse der Herzmuskulatur nur noch eben ausreicht. Jede folgende, aufgepfropfte, weitere Verschlechterung der Sauerstoffversorgung, die durch zahlreiche Ursachen hervorgerufen sein kann, führt zur absoluten Insuffizienz und damit zu Nekrosen im Herzmuskel. Diese These konnte Büchner durch elektrokardiographische und pathologisch-anatomische Untersuchungen an menschlichen Herzen stützen.

Von Weinschenk und Walder wurden die gleichen Veränderungen ausschließlich am rechten Ventrikel bei Rechtshypertrophie und experimenteller Belastung des rechten Herzens durch Luft- und Fettembolie nachgewiesen.

An Widersprüchen in der Deutung der elektrokardiographischen Befunde hat es in der Folgezeit nie gefehlt. Vor allem wird der Einwand gemacht, daß die charakteristischen Veränderungen auch allein durch Lageänderung des Herzens und allgemeine Stoffwechselstörungen zustande kommen können.

Aus diesem Grunde schien es uns wesentlich, festzustellen, ob die strukturellen feinbaulichen Veränderungen für eine relative Coronarinsuffizienz auch wirklich am Herzen gegeben sind. Wenn es im Laufe der Hypertrophie zu einer echten Capillarvermehrung käme, so spräche das gegen die Theorie der relativen Coronarinsuffizienz. Was sagen nun unsere Ergebnisse in bezug auf die Theorie der relativen Coronarinsuffizienz? Sind beim hypertrophen Herzen tatsächlich die Bedingungen für einen Sauerstoffmangel und für eine Verschlechterung des An- und Abtransportes der Stoffwechselsubstanzen gegeben?

Durch die Untersuchungen von Krogh ist erwiesen, daß das wesentliche Moment für die Höhe des Sauerstoffdruckes im Gewebe der Abstand des Gewebsortes von der nächstliegenden Capillare ist. Je länger die Wegstrecke, die die Sauerstoffmoleküle im Gewebe durch Diffusion zurücklegen müssen, um so niedriger ist die Sauerstoffspannung an dem bestimmten Gewebsort. Dieser Wert der Wegstrecke erscheint in der

bekannten KROGHschen Diffusionsgleichung in der zweiten Potenz, also als wesentlichster Faktor neben der Diffusionskonstanten des betreffenden Gewebes und der Sauerstoffausgangsspannung in der Capillare.

Was für den Sauerstoff gilt, bezieht sich auch auf alle übrigen Stoffe, deren An- und Abtransport vom Blut zur Zelle und umgekehrt erfolgen muß, sei es auf dem Wege reiner Diffusion oder selektiver Kräfte. Wir verbinden deshalb im Folgenden den Begriff der Coronarinsuffizienz nicht ausschließlich mit der Größe der Sauerstoffversorgung.

Wenn die Herzhypertrophie tatsächlich allein durch eine Volumenvermehrung der Fasern zustande kommt, wie wir es bei der Mehrzahl unserer Fälle mathematisch sicherstellen konnten, so wird verständlich, daß tatsächlich im hypertrophen Herzen die Diffusionswegstrecke für den Sauerstoff und andere Moleküle beträchtlich vergrößert wird. (Die schematischen Abbildungen bei EPPINGER verdeutlichen diese Gedankengänge.)

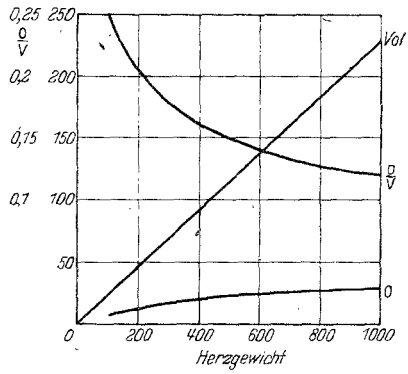


Abb. 6. Erklärung im Text.

Neben den erwähnten Gesichtspunkten möchten wir noch auf folgendes, wesentliche Moment aufmerksam machen: Die Herzmuskelfaser als zylindrisches System muß die lebensnotwendigen Stoffe aus dem umgebenden Bindegewebe in sich aufnehmen. Je größer die Oberfläche der Faser und je kleiner ihr Volumen, um so günstiger sind die Bedingungen. Wird die Faser hypertrophisch, so nimmt das Volumen erheblich stärker zu als die Oberfläche. Diese Verhältnisse sind in Abb. 6 dargestellt. Auf der Ordinate sind die Werte des Volumens und der Oberfläche einer Herzmuskelfaser, auf der Abszisse die verschiedenen Herzgewichte aufgetragen. Man erkennt einen linearen Anstieg des Volumens, während die Oberfläche bei stetigem Volumenanstieg einen immer kleiner werdenden Zuwachs erfährt. Das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen ist in der Kurve dargestellt und man sieht einen sehr steilen Abfall besonders bei den niedrigen Herzgewichten, während zwischen 300 und 400 g die Kurve langsam flacher verläuft. Dieser besondere Verlauf macht es uns verständlich, weshalb beim kindlichen Wachstum eine wirkliche Capillarvermehrung eintreten muß. Die Kurve weist, cum grano salis, auf einen Wendepunkt zwischen 400 und 500 g hin. In vielem gleichen die dargestellten Beziehungen den von mir aufgestellten Bedingungen für die Stoffdurchflutung der Arterienwand. Die dort gegebene kurvenmäßige Darstellung des Verhältnisses von

Oberfläche zu Volum der Gefäßwand gleicht im Wesen der obigen Kurve. Das gleiche gilt für die Darstellung von W. R. Hess.

Die angeführten Ergebnisse sprechen alle für die Theorie der relativen Coronarinsuffizienz der hypertrophen Herzen. Infolge des Mangels an Capillaren reicht die Versorgung schließlich bei höheren Graden von Hypertrophie nicht mehr aus. Dadurch kommt es zu den von Büchner beschriebenen Ernährungsstörungen der Herzmuskulatur.

Die funktionelle Anpassung durch Öffnung geschlossener Capillaren ist erschöpft, weil alle Capillaren geöffnet sind. Zur ausreichenden Versorgung sind bei weiterem Zuwachs des Herzgewichtes oder bei erhöhten Anforderungen neugebildete Capillaren notwendig.

Die vorgetragene Ansicht macht es verständlich, daß die relative Coronarinsuffizienz erst von einem bestimmten Herzgewicht an eintreten kann. Auch hier möchten wir das kritische Herzgewicht von 500 g als wesentlich ansehen. Das hypertrophe Organ wächst wegen seines erhöhten Stoffverbrauches schließlich bis an die Grenze seiner Existenz heran. Das bedeutet für das Herz, daß es gewissermaßen rein ernährungsmäßig die Möglichkeiten seiner Reserven erschöpft hat. Irgendwelche Ursachen, allgemeine Infekte mit seröser Entzündung, Störungen des Gasaustausches in der Lunge, Niereninsuffizienz und andere Störungen vermögen dann plötzlich die relative Insuffizienz zur absoluten zu machen. Die Klinik kennt zahlreiche Beispiele dieser Art. Die erwähnten Schädigungen können in den betreffenden Fällen sogar ausreichend sein, einen plötzlichen Herztod zu erklären. Rühl hat besonders auf die hinzutretenden zahlreichen Schädigungen hingewiesen, welche den Sauerstoffaustausch im Capillarsystem und in der Lunge verschlechtern können.

Die Ausführungen gelten natürlich nur für die reine Hypertrophie, also die Massenzunahme des Herzens, die mit einer Faserverdickung einhergeht. Bei der Hyperplasie dagegen ist die Versorgung eine erheblich bessere, trotz des oft abnorm hohen Herzgewichtes. Durch Muskelfaservermehrung infolge Muskelspaltung wird die Oberfläche der Fasern wesentlich vergrößert. Die Durchflutung des hyperplastischen Herzens muß daher weit besser sein als die eines gleich schweren, rein hypertrophen Herzens. Außerdem wurde am hyperplastischen Herzen sogar eine Capillarvermehrung festgestellt. Dieses verschiedene Verhalten ist sehr wichtig, denn immer wieder beobachtet der Kliniker abnorm große Herzen ohne irgendwelche Störungen im Elektrokardiogramm, die auf einen Sauerstoffmangel oder eine andere Stoffwechselinsuffizienz hinweisen. Auch die wenig ausgeprägten mikroskopischen Veränderungen degenerativer Natur sowie das häufige Fehlen einer Dilatation sehr schwerer hyperplastischer Herzen spricht im gleichen Sinne.

c) Die Präarteriolosklerose.

Neben den genannten Veränderungen kommt natürlich auch dem Zustand der Coronararterien und ihrer Äste eine große Bedeutung zu. Bei intaktem Coronarsystem ist eine größere Hypertrophie tragbar, ohne daß es zu Insuffizienzerscheinungen kommt, als bei pathologisch verändertem Coronarsystem. Deshalb müssen hypertrophe Herzen bei Coronarsklerose eher versagen. Die Feststellung BÄHRS, daß hypertrophe Herzen viel häufiger sklerotische Veränderungen an den Coronargefäßen aufweisen als normale ist deshalb wichtig. DOCK konnte nachweisen, daß das Strombett bei der Hypertrophie erheblich eingeengt ist. Alle diese Momente sind für das Versagen hypertropher Herzen von großer Bedeutung und müssen in Rechnung gestellt werden. In den meisten Fällen dürfte sich ein Circulus vitiosus entwickeln, der sehr schnell zum Herzversagen infolge Stoffwechselinsuffizienz führt. Hierin liegt die Hauptursache, daß man bei histologischen Untersuchungen oft nur verhältnismäßig geringgradige Veränderungen antrifft. Diese Befunde verleiten dann leicht zu der Annahme, daß die Herzen auch funktionell vollkommen intakt gewesen sind.

Auf eine bisher wenig beachtete Veränderung müssen wir in diesem Zusammenhang hinweisen: Sehr oft findet man die größeren Äste der Coronararterien intakt und ist überrascht über die hochgradigen Wandverdickungen mit Einengung des Lumens an den kleineren und kleinsten Ästen. Die Arteriolen sind dabei weniger verändert, an ihnen sieht man höchstens geringe Aufquellungen der Wand, wahrscheinlich infolge ödematöser Durchtränkung mit unregelmäßiger Lagerung der Muskelzellen und degenerativen Prozessen an denselben. Die Bilder gleichen manchmal denen, die MEESSEN in seinen Kollapsuntersuchungen nach großen einmaligen Gaben artfremden Serums gesehen hat. Hauptsächlich finden sich aber an den Präarteriolen, also den kleinen Coronararterienästen hochgradige sklerotische Veränderungen mit starker Einengung des Lumens, beträchtlicher Intimaverdickung und Ausbildung von Längsmuskulatur im Intimapolster. Auf den ersten Blick glaubt man Sperrarterien vor sich zu haben, aber man findet solche veränderten Gefäße in sehr großer Anzahl und kann sie unmöglich alle als Sperrarterien deuten. Im Fettschnitt sind öfters Lipoide im verdickten Intimapolster nachweisbar. Die Präarteriolosklerose des Herzens ist natürlich für die Entwicklung einer Coronarinsuffizienz von ausschlaggebender Bedeutung.

Bei Fällen von Hochdruck und besonders bei maligner Sklerose sind uns die starken Gefäßveränderungen der kleineren Äste geläufig. Die Nekrosen in den Fällen von maligner Sklerose, die schließ ich zum Fleckherz führen, möchten wir im Sinne von Infarkten deuten, die infolge einer absoluten lokalen Stoffwechselinsuffizienz entstanden sind.

d) Die Blutstauung.

Als weiteren wichtigen Hilfsfaktor für das Versagen der hypertrophischen Herzen sehen wir mit STADLER die Stauung im Herzmuskel an, besonders in den Fällen, bei welchen es infolge relativer Mitral- und Tricuspidalinsuffizienz zu einer Behinderung des venösen Rückflusses aus der Herzmuskulatur selbst in den rechten Vorhof gekommen ist. Die Blutstauung des Myokards ist schon oft untersucht worden, zuletzt durch THELEN von pathologisch-anatomischer Seite. Die aus der Stauung entstehenden Folgen für den Stoffwechsel des Herzmuskels können wir im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehend erörtern. Erwähnt sei nur die Übersäuerung des Herzmuskels und die Störung des Lymphabflusses. Besonders dem letzteren muß man eine große Bedeutung zumessen. In einem Fall von Lymphangiosis carcinomatosa des Herzens sahen wir ausgedehnte Schädigungen der Muskulatur, ohne daß es zu infiltrativem Wachstum der Krebszellen in die Herzmuskulatur gekommen war.

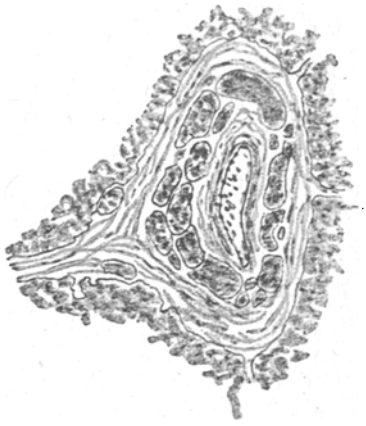


Abb. 7. S.-Nr. 651/43. ♂, 42 Jahre. Herzgewicht 510 g. Rechtshypertrophie bei Mitralstenose. Adventitieller Muskelmantel einer Herzvene in einem Papillarmuskel der rechten Kammer.

Im Laufe unserer Untersuchungen konnten wir an den kleinen Venen der Herzmuskulatur Veränderungen nachweisen, die für eine venöse Stauung im Herzmuskel charakteristisch sind. Neben Wandverdickungen erkennt man vor allem eine oft ganz enorme Hypertrophie der adventitiellen Venenmuskulatur. Diese Hypertrophie kann so hochgradig sein, daß die kleinen Herzvenen auf Querschnitten aussehen wie das Zentralgefäß der Nebenniere. Dicke Wülste von glatter Muskulatur umgeben teils ringförmig, teils mehr knotig die kleinen Venenstämme (Abb. 7).

Teleologisch könnte man die Veränderung so deuten, daß der erschwerte venöse Rückfluß eine aktive Mehrarbeit der Venenmuskulatur notwendig macht. Offenbar treten diese Veränderungen erst in späteren Stadien auf, nachdem zuvor durch Erweiterung der Venen die glatten Muskelbündel einer vermehrten Spannung ausgesetzt waren, welche die Ursache für die Hypertrophie abgegeben hat.

e) Der O_2-Verbrauch des Herzens unter verschiedenen Arbeitsbedingungen.

Neben den genannten Bedingungen, die oft im Sinne eines Circulus vitiosus zum schließlichen Versagen des hypertrophen Herzens führen,

liegen zahlreiche physiologische experimentelle Ergebnisse neueren Datums vor, durch welche weitere wesentliche Momente für das Verständnis des Versagens hypertropher Herzen klargelegt wurden.

Messungen der Coronardurchblutung am Herz-Lungenpräparat von STARLING ergaben, daß der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels unter den verschiedenen Arbeitsbedingungen nicht gleichmäßig ansteigt. Bei vermehrter Arbeitsleistung durch Erhöhung des Aortendruckes steigt der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels erheblich höher an als bei quantitativ gleicher Arbeitssteigerung durch reine Volumarbeit bei vermehrtem Zufluß und gleichbleibendem Druck (KIESE, GOLLWITZER-MEYER und Mitarbeiter). Die Leistungsgrenze ist also bei erhöhter Druckarbeit niedriger als bei vermehrter Volumarbeit. Unter diesen Gesichtspunkten gewinnt die fehlende Capillarvermehrung bei der Hypertrophie und die Verdickung der Fasern wesentlich an Bedeutung. Das gilt vor allem für jene Fälle von Herzhypertrophie, die infolge einer arteriellen Hypertonie entstanden sind, weniger für reine Schlagvolumenhypertrophien. Die Arbeitsweise des Herzmuskels muß mit einkalkuliert werden, wenn man ein Urteil über eine ausreichende Sauerstoffversorgung abgeben will. Nicht allein die Leistungshöhe ist maßgebend, sondern auch die Art, wie die Leistung vollbracht wird. Eine Gefahr droht dem Herzen viel eher durch die unökonomische Erhöhung der Schlagfrequenz und Steigerung der Druckarbeit, als durch Vermehrung des Schlagvolumens. Wenn die Sauerstoffversorgung des Herzens auf einem erhöhten Leistungsniveau, welches allein durch Vergrößerung des Schlagvolumens bewältigt wird, ausreichend ist, so braucht das keineswegs der Fall zu sein, wenn dieselbe Leistungssteigerung durch vermehrte Druckarbeit oder durch Erhöhung der Schlagfrequenz bewerkstelligt wird. Alle bisher aufgezeigten Bedingungen wirken gleichartig im Sinne einer Hypoxämie.

Bei biologischen Prozessen sehen wir häufig keine einzelnen Ursachen, sondern vielfältige Bedingungskomplexe, die notwendig sind, um irgendeine Wirkung hervorzurufen. Immer, wenn nicht ganz elementare, leicht übersehbare Ursachenwirkungssysteme vorhanden sind, muß man mit einem plötzlichen Einsetzen irgendeiner Wirkung, nur scheinbar „aus heiterem Himmel" rechnen. Viele zum Zustandekommen der Wirkung notwendige Bedingungen haben sich bereits erfüllt und zur endgültigen Auslösung bedarf es nur noch eines geringen Anstoßes. Diese Verhältnisse sind für das Herzversagen von wesentlicher Bedeutung. Der letzte Anstoß zur Realisation einer Wirkung bei einem mannigfachen Bedingungskomplex ist oft so geringgradig, daß er von uns übersehen und nicht als solcher erkannt wird. MITTASCH spricht in solchen Systemen von der Auslösungskausalität.

Die Wirkung kann plötzlich und so überraschend sein, daß sie nur geringe oder gar keine strukturellen Veränderungen hinterläßt. Aus diesem Grunde dürfen wir nicht ohne weiteres aus dem scheinbar mikroskopisch wie makroskopisch unveränderten oder nur geringfügig veränderten Herzmuskel falsche Schlüsse ziehen. Das Fehlen makroskopischer und mikroskopischer Veränderungen besagt nichts, da uns das ganze Gebiet der submikroskopischen und molekularen Morphologie des Herzmuskels quantitativ und qualitativ noch vollständig unbekannt ist. Ja, nicht einmal die feinere mikroskopische Analyse ist ganz geklärt. Vergleicht man allein die metrischen, uns zugänglichen Dimensionen des Makroskopischen und Mikroskopischen mit jenen des Submikroskopischen, so müssen wir feststellen, daß das größere Gebiet noch unerforscht ist und deshalb müssen wir mit voreiligen Schlußfolgerungen zurückhalten.

9. Die makroskopischen Veränderungen bei der Herzhypertrophie.

Auf die makroskopischen, von Kirch studierten Veränderungen wollen wir im Folgenden nicht eingehen, da sie ausgezeichnet beschrieben und bestätigt sind. An unseren Fällen konnten wir keine Befunde erheben, die nicht mit denen von Kirch übereinstimmten. Wir wollen uns nur auf eine besondere, makroskopisch leicht faßbare Veränderung des Myokards beschränken, die immer wieder an hypertrophen Herzen beobachet werden kann. Am Sektionstisch ist der Anatom meist in der Lage, allein aus der Farbe der Schnittfläche der Kammermuskulatur bei einem hypertrophen Herzen zu sagen, ob es sich um einen Herzmuskel bei Druckhypertrophie oder um eine Schlagvolumenhypertrophie bei Klappenfehlern handelt. Bei der Druckhypertrophie, besonders in den Fällen von reiner konzentrischer Hypertrophie der linken Herzkammer sieht das Herzfleisch eigenartig blaß und trübe aus, manchmal wie gekocht. Bei den Klappenfehlerherzen dagegen ist die Farbe fast immer deutlich rotbraun, wie beim normalen, gut durchbluteten Herzen oder sogar tief düsterrot. Dieses wechselnde Aussehen kann auf den verschiedenen Blutgehalt zurückgeführt werden. Wahrscheinlich liegt die Ursache in dem verschiedenen Grad der venösen Blutstauung der Herzmuskulatur. Die Herzen mit Klappenfehlern zeigen häufiger eine Rechtsbelastung mit relativer Tricuspidalinsuffizienz und damit stärkere Stauungserscheinungen. Bei reiner, sog. konzentrischer Linkshypertrophie wird bei der eintretenden Totenstarre, die durch die Kraft der vermehrten Muskulatur sehr beträchtlich sein kann, fast sämtliches Blut durch die Einengung der Capillaren, infolge Verkürzung der Muskelfasern, ausgetrieben. Bei Überfüllung des rechten Vorhofs scheint dieser Vorgang erschwert zu sein. Auch bei rein linkshypertrophen Klappenfehlerherzen kann die Herzmuskulatur ein

ähnliches Aussehen haben, wie bei den druckhypertrophen Herzen, wenn der Tod nicht unmittelbar auf ein Herzversagen zurückzuführen ist. Hierin scheint uns der Hauptbeweis für die von uns gegebene Deutung zu liegen.

10. Die mikroskopischen Veränderungen bei der Herzhypertrophie.

Das Bild der mikroskopischen Veränderungen der hypertrophen Herzmuskulatur ist äußerst bunt. Die Befunde sind in der Mehrzahl nicht nur bei hypertrophen, sondern mitunter auch an normalgewichtigen Herzen zu erheben und deshalb nicht in strengem Sinne spezifisch. Gemäß unseren theoretischen Erörterungen über die relative Coronarinsuffizienz und die Theorie der Hypoxämie möchten wir *die vielgestaltigen histologischen Veränderungen fast ausnahmslos als Folgeerscheinungen des Sauerstoffmangels und einer Erschwerung des An- und Abtransportes der Stoffwechselprodukte deuten.* Das scheint uns die gemeinsame Ursache aller dieser Veränderungen zu sein. Die Annahme ist durch die mitgeteilten Messungsergebnisse und die zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen so gut fundiert, daß zumindest unserem theoretischen Standpunkte der Wert einer Arbeitshypothese zukommt.

Wir beschreiten bewußt den, für morphologische Untersuchungen, ungewöhnlichen Weg der Erklärung des morphologischen Befundes aus den funktionellen Besonderheiten. Bei dem heutigen Stand der Forschung ist ein anderer Weg kaum möglich, da die funktionelle Betrachtungsweise weiter fortgeschritten ist als die morphologische. Damit ist keineswegs dem Primat der funktionellen Pathologie das Wort geredet. *Vielmehr glauben wir, daß jeder funktionellen Veränderung eine strukturelle zugrunde liegt, und jede strukturelle Veränderung auch im molekularen Bereich eine funktionelle nach sich ziehen muß. Struktur und Funktion zu sondern ist ein Unding.* Die heute schon faßbaren funktionellen Veränderungen sind größtenteils qualitativ morphologisch noch nicht faßbar, und darin liegt der tiefste Grund für unser Vorgehen.

In der morphologischen Forschung stand bisher die qualitative Betrachtungsweise im Vordergrund. Sie kann aber nur rein beschreibend exakt sein. Jede Deutung eines Ablaufes, allein auf Grund qualitativ charakterisierter morphologischer Serien, führt leicht zu Fehlschlüssen. Verbindet man aber die qualitativ-morphologische mit der bisher vernachlässigten quantitativ-morphologischen Betrachtungsweise, so ist der Schluß auf den Vorgang eher möglich. Denn jede exakt definierte quantitative morphologische Serie ist schon a priori dynamisch und damit gewissermaßen ein Teil der strukturell-funktionellen Erkenntnis.

Durch unsere Messungen haben wir die Vorgänge bei der Herzhypertrophie in einer exakt quantitativ-morphologischen Serie definiert. Diese Ergebnisse weisen aber in die gleiche Richtung wie die funktionelle

Betrachtungsweise, nämlich auf die relative und absolute Coronarinsuffizienz und auf Fehlleistungen des Stoffaustausches zwischen Bindegewebe und Herzmuskulatur.

Eine Theorie, die auf 3 Beinen zu stehen vermag, ist besser als eine, die auf zwei oder einem Bein steht. Wenn die qualitativ-morphologischen Serien im gleichen Sinn gedeutet werden können, wie die quantitativen und funktionellen, so muß man diesen Weg gehen.

Auf Grund der gegebenen Ausführungen halten wir uns berechtigt, die folgenden qualitativ histologischen Befunde als „morphologische Symptome" eines gestörten Stoffaustausches zu deuten. In einer früheren Arbeit über Arteriosklerose und anläßlich Untersuchungen über eine besondere Form der Dystrophie der Intercellularsubstanzen, wurde eine Definition des Begriffes „morphologisches Symptom" gegeben.

a) Die Sarkoplasmavermehrung der Herzmuskelfasern.

In einer, in der damaligen Zeit Aufsehen erregenden Arbeit über Herzhypertrophie veröffentlichte Ehrenfried Albrecht besondere Befunde an den hypertrophen Herzmuskelfasern. Er fand in zahlreichen Fasern eine starke Sarkoplasmavermehrung, durch welche die Myofibrillen auseinandergedrängt wurden. Die Veränderung trat besonders deutlich auf Querschnitten der Herzmuskulatur in Erscheinung. Die Fasern ähneln auf den ersten Blick stark den spezifischen Reizleitungsfasern, sind aber von diesen deutlich durch die fehlende bindegewebige Abgrenzung zu sondern. Albrecht gab diesem Befund eine sehr eigenwillige Deutung. Er faßte die Veränderung im Sinne einer parenchymatösen Entzündung der Herzmuskulatur auf und zog Vergleiche zur trüben Schwellung der Parenchyme. Nach ihm ist damit die Hypertrophie a priori ein Krankheitsvorgang, weil sie entzündlicher Natur ist. Aus diesem Grunde sei die Hypertrophie immer etwas Schlechtes und führe schließlich zum Versagen des Herzens.

Nach Albrecht kommt die Hypertrophie durch ausschließliche Vermehrung des Sarkoplasmas zustande, ohne gleichzeitige Zunahme der Myofibrillen. Die Herzmuskelfasern stellen schließlich sehr sarkoplasmareiche Säcke dar, mit relativ zu geringer fibrillärer Substanz. Infolge dieses Mißverhältnisses komme es zu funktionellen Störungen der Herzmuskulatur. Die letzte Deutung, ausgenommen die Entzündungstheorie, erscheint ziemlich plausibel, vorausgesetz, daß sich die Veränderungen auch in ausgedehntem Maße nachweisen lassen.

Fast einstimmig erhoben die Pathologen Einwendungen gegen die von Albrecht geäußerten Ansichten. Allen Kritikern voran stand Aschoff, welcher der Lehre Albrechts den endgültigen Todesstoß versetzte. Aschoff lehnt mit Recht zunächst die Entzündungstheorie von Albrecht ab. Außerdem behauptet er aber, daß die morphologischen

Untersuchungen und die Befunde der einseitigen Sarkoplasmavermehrung einer Kritik nicht standhalten. ASCHOFF konnte die Befunde über einseitige Sarkoplasmavermehrung nicht bestätigen. Einzig MORPURGO fand bei seinen subtilen und mit besonderer morphologischer Exaktheit durchgeführten Untersuchungen eines hypertrophischen Skeletmuskels des Hundes eine alleinige Vermehrung des Sarkoplasmas der Muskelfasern im Verlaufe der Hypertrophie. Den Untersuchungen von MORPURGO liegen sehr ausgedehnte Zählungen sogar der Myofibrillen der einzelnen Fasern zugrunde und er hat die Faserdichte je Skeletmuskelfaserquerschnitt am hypertrophen und nicht hypertrophen Muskel bestimmt. Er fand dabei eine Abnahme der Fibrillendichte und damit eine alleinige Sarkoplasmavermehrung bei der Hypertrophie.

Es lag nahe, für den Herzmuskel dieselben Veränderungen anzunehmen. Exakte Messungen über die Fibrillenzahl fehlen wegen der subtilen Methodik bis heute vollkommen, nur ASCHOFF hat einige Zählungen durchgeführt, die unseres Erachtens aber nicht eindeutig sind, ja sogar im Gegensatz zu seinen eigenen Auffassungen stehen und für ALBRECHT sprechen, obwohl ASCHOFF gerade das Gegenteil beweisen wollte.

ASCHOFF macht in seiner Arbeit zunächst ALBRECHT gegenüber folgenden Einwand: Er sagt, daß die Sarkoplasmavermehrung der Herzmuskelfasern bei der Hypertrophie immer nur an einzelnen Fasern nachweisbar sei und daß solche Fasern oft auch im gesunden Herzmuskel anzutreffen sind. Erst wenn die Veränderung wirklich in ausgedehntem Maße vorhanden sei, könne ihr eine funktionelle Bedeutung beigemessen werden, was aber nicht der Fall sei. Leider sind in der ASCHOFFschen Arbeit keine Angaben, aus denen hervorgeht, wie oft er die Veränderungen gesehen hat, bei welchen Fällen sie vorhanden sind und was besonders wichtig ist, bei welchen Herzgewichten man die Sarkoplasmavermehrung findet oder nicht.

Die Kritik ASCHOFFs an den Befunden von ALBRECHT erscheint uns nicht stichhaltig, obwohl wir zugeben müssen, daß ALBRECHT zur Begründung seiner These viel zu wenig Fälle untersucht hat und demgemäß seine Schlußfolgerungen zu weit gezogen hat.

Bezüglich der Frage der Sarkoplasmavermehrung und der relativen Fibrillenarmut sagt ASCHOFF: Bei Messungen zeigt es sich, „daß die Zahl der Muskelsäulchen in hypertrophischen Fasern wohl etwas geringer ist als in den normalen, daß dafür aber der gesamte Querschnitt der Faser so viel größer als in der Norm ist, daß in dem Querschnitt hypertrophischer Fasern eine gleiche Zahl, wenn nicht mehr Muskelsäulchen vorhanden sein müssen, als in dem Querschnitt der normalen Fasern". Mit diesen Worten bestätigt ASCHOFF unseres Erachtens im Grunde selbst den Befund von ALBRECHT, nämlich eine relative Fibrillen-

armut. Es sei bemerkt, daß in der Arbeit von Aschoff keinerlei zahlenmäßige Angaben über seine Messungen der Fibrillenzahl zu finden sind.

Bei unseren Untersuchungen haben wir ganz besonderen Wert auf die Beobachtung der von Albrecht entdeckten Sarkoplasmavermehrung gelegt und es sei vorweg genommen, daß wir seine Befunde der Sarkoplasmavermehrung bei der Hypertrophie, in noch größerem Ausmaße als er selbst, bestätigen konnten. Voraussetzung für die Darstellung dieser Veränderung ist es, hypertrophe Herzmuskulatur kurz nach dem Tode, in dünnen Scheiben, ohne Quetschung in einem milden, Schrumpfungsprozesse verhindernden, Fixationsmittel zu fixieren. Wir wählten dazu nach zahlreichen Proben Müllersche Flüssigkeit. Die nachfolgende Einbettung geschah sehr vorsichtig und langsam mit einer abgekürzten Celloidin-Paraffin-Methode. In dieser Weise präparierte, dünne Querschnitte aus dem vorderen Papillarmuskel zeigen fast bei jeder Hypertrophie, besonders aber bei höheren Graden, eine sehr ausgiebige Sarkoplasmavermehrung, die in der Mehrzahl der Fälle sich über den ganzen Querschnitt eines Papillarmuskels erstreckt. Ganz besonders deutlich tritt die Veränderung bei starken Rechtshypertrophien in Erscheinung und wir geben in Abb. 8 einen Teilausschnitt über die so veränderte Herzmuskulatur. In dem Bilde handelt es sich nicht um einen besonders gewählten Ausschnitt, da die Veränderung diffus ist. Zählungen der Myofibrillen haben wir nicht durchgeführt, weil die Befunde so offensichtlich sind. Technisch sind sie wahrscheinlich möglich. Ich möchte versuchen, solche Zählungen durchzuführen, da es sich offenbar um eine höchst bedeutsame, quantitativ-morphologische Veränderung handelt und sie als quantitativ morphologisches Substrat für eine Dysfunktion der Herzmuskelfaser sicher von Bedeutung ist.

Die Veränderung ist nicht unbedingt für den hypertrophen Herzmuskel spezifisch. Ebenso wie Aschoff, Mönckeberg und viele andere lehnen wir die Deutung als parenchymentzündlichen Prozeß ab. Gewiß bestehen Beziehungen zur trüben Schwellung, dafür sprechen auch die chemischen Befunde von Emmerich und Domagk bei Herzhypertrophie. Sie fanden eine Vermehrung des Eiweißgehaltes, ähnlich wie bei der trüben Schwellung. Die Werte des Wassergehaltes bzw. der Trockensubstanz sind in der Literatur nicht eindeutig. Auch unsere Untersuchungen, die wir im Anfang über die Trockensubstanz gemacht haben, ergaben kein eindeutiges Bild. Die Trockensubstanzbestimmungen wurden am Beginn unserer Untersuchungen angestellt und das zugehörige mikroskopische Material wurde größtenteils durch Bombenangriffe zerstört, so daß keine morphologischen Vergleiche gezogen werden konnten.

Da die Herzhypertrophie zunächst durch einen Volumzuwachs der einzelnen Fasern bedingt ist, muß eine Substanzaufnahme der

Herzmuskelfasern erfolgen. Dabei ist es wahrscheinlich, daß erst die kleinmolekularen, ungeordneten Baustoffe der Muskelzellen, also das Sarkoplasma, eine Vermehrung erfährt. Erst aus diesem bilden sich die geordneten Makromoleküle der fibrillären Substanz. So kann man sich vorstellen, daß es bei der Hypertrophie zunächst zu einer Sarkoplasmavermehrung kommen muß. Die primäre Sarkoplasmavermehrung wäre somit die Folge einer, in ihrem Wesen noch unklaren, nutritiven Reizung im Sinne Virchows.

Später scheinen aber Permeabilitätsstörungen der Muskelfasermembran mit im Spiele zu sein. Als Ursache einer erhöhten, einseitigen Permeabilität und folgender Quellung der Muskelfasern sehen wir eine Stoffwechselinsuffizienz mit Übersäuerung oder Vergiftung der Membranen durch andere Stoffwechselprodukte an. In den Fällen von Herzhypertrophie mit gleichzeitigem Nierenversagen muß man an eine Permeabilitätsstörung durch erhöhte Harnstoffwerte im Blut und Gewebe denken. Jedenfalls sind die pathologischen Vorbedingungen für eine Muskelfaserquellung neben den assimilatorischen Prozessen gegeben. Aus diesem Grunde sehen wir in der starken Sarkoplasmavermehrung der Spätstadien einen krankhaften Prozeß.

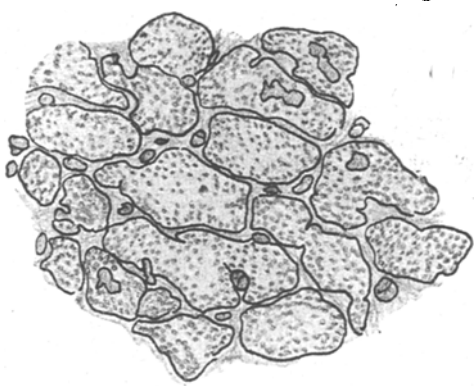


Abb. 8. S.-Nr. 651/43. ♂, 42 Jahre. Herzgewicht 590 g. Starke Rechtshypertrophie bei Mitralstenose. Sarkoplasmavermehrung der hypertrophen Muskelfasern. Querschnitt aus Papillarmuskel der rechten Kammer. Bei Ölimmersion gezeichnet.

Die rein assimilatorisch bedingte Vermehrung des Sarkoplasmas beschränkt sich nach unserer Ansicht auf die Fälle physiologischer Hypertrophien für die Gewichtsbereiche von 350—500 g, also unterhalb des kritischen Herzgewichtes. Darüber hinaus ist die Sarkoplasmavermehrung so beträchtlich, daß sie als pathologischer Quellungsvorgang gedeutet werden muß mit gleichzeitiger Veränderung der Beschaffenheit des Sarkoplasmas.

Wahrscheinlich ist überhaupt für die Entstehung, selbst einer physiologischen Hypertrophie, in den Gewichtsbereichen 350—500 g, eine leichte „Permeabilitätsstörung" der Fasermembran notwendig, hervorgerufen durch geringgradige lokale „Membranvergiftungen".

Die erwähnten Veränderungen fanden sich nicht ausschließlich bei hypertrophen Herzen, sondern wir sahen sie auch an zahlreichen Fasern in atrophischen Hungerherzen, über die in einer anderen Arbeit

berichtet wird, manchmal auch im linken Ventrikel bei Fällen enormer Rechtshypertrophien. Hier betrifft die Veränderung aber nicht alle Fasern der linken Kammer, da in den genannten Fällen keine Linkshypertrophie vorliegt. Wir möchten die Ursache der Faserquellung im linken Ventrikel bei Rechtshypertrophie, Versagen des rechten Herzens und hochgradiger peripherer Stauung eher in der allgemeinen acidotischen Stoffwechsellage suchen. Der bestehenden starken Blutstauung des Herzens selbst, mit ausgeprägten adventitiellen Muskelmänteln der kleinen Venen, legen wir dabei eine besondere ursächliche Bedeutung bei.

Im Fettschnitt sind die Muskelfasern im Beginn der Quellung fettfrei.

Die funktionelle Bedeutung der Veränderung liegt auf der Hand. Die relative Verminderung der Myofibrillen erschwert bei der reichlichen Sarkoplasmavermehrung eine Kontraktion der Herzmuskelschläuche, da jedesmal die gesamte Flüssigkeitsmenge der Faser während der Kontraktion bewegt werden muß. Durch das Stabwerk der Myofibrillen in diesen sarkoplasmareichen Schläuchen wird der Flüssigkeitsbewegung durch die große innere Oberfläche ein enormer Widerstand entgegengesetzt. Eine Muskelfaser mit reichlicher Sarkoplasmavermehrung schluckt offenbar einen großen Teil der Energie auf, so daß für die äußere Arbeitsleistung nur ein geringer Prozentsatz frei bleibt. Dies müßte in einer ausgesprochenen funktionellen Unökonomie seinen Ausdruck finden. Das schließliche Versagen eines pathologisch hypertrophen Herzens kann unseres Erachtens allein in dieser Veränderung seinen Ausdruck finden.

Man könnte gegen unsere Vorstellungen folgenden Einwand machen: Bei vielen Tieren gibt es sehr sarkoplasmareiche Muskelfasern, die normalerweise vorkommen. Es handelt sich um Muskeln, die besonders große und dauernde Arbeitsleistungen vollbringen und in schnell oszillierender Kontraktionsweise arbeiten. Hierzu gehören die Flügelmuskeln der Insekten und z. B. der Flossenmuskel von Hippocampus. Das mikroskopische Querschnittsbild dieser normalen Muskeln darf nicht dazu verleiten, das ähnliche Querschnittsbild der pathologisch hypertrophen Herzmuskelfaser als Ausdruck einer erhöhten Leistungsfähigkeit anzusehen. Es bestehen feinere histologische Verschiedenheiten. In den sarkoplasmareichen normalen Muskeln sind die Fibrillen meist in besonderen Paketen angeordnet. Schon allein diese morphologische Besonderheit beweist, daß die innere Fibrillenoberfläche in den normalen sarkoplasmareichen Muskeln anders gestaltet und wesentlich kleiner ist als im Innern der Herzmuskulatur. Das ähnliche Aussehen darf nicht zu falschen Rückschlüssen auf die Funktion führen.

b) Die Gestalt der Herzmuskelfasern.

Während in jugendlichen Herzen und den Herzen unterhalb der Gewichtsgrenze von 350 g sowie im rechten Ventrikel die Muskelfasern meist drehrund sind, ist das bei hypertrophen Herzen nicht mehr der Fall. Man findet auch auf exakten Querschnitten tief einschneidende Längsfurchen, so daß die Muskelfasern ein hochgradig gelapptes und buchtenreiches Aussehen haben. Dieser Veränderung kommt ohne Zweifel eine funktionelle Bedeutung zu. Durch die Längsfurchen wird die Oberfläche der Fasern beträchtlich vergrößert, was für den Stoffaustausch nicht ohne Bedeutung ist. Sehr oft erkennt man, wie in Abb. 9, daß die Herzmuskelfasern eine Capillare mantelartig umschließen. Auf Querschnitten kann so der Eindruck entstehen, als ob im Innern der Fasern eine Capillare verliefe.



Abb. 9. S.-Nr. 35/41. ♀, 59 Jahre. Herzgewicht 400 g. Kombiniertes Mitralvitium. Mantelartige Umschließung einer Capillare durch sarkoplasmareiche Muskelfaser. Koagulation von Myofibrillen. Querschnitt linke Kammer. Bei Ölimmersion gezeichnet.

Häufig beobachtet man besonders nahe Beziehungen der eingeschlossenen Capillare zum Herzmuskelkern. Der Abstand zwischen Capillare und Muskelkern kann oft geringer werden als in nicht hypertrophen Herzen. Das geht eindeutig aus der Abb. 9 hervor.

Die drehrunden *Fasern des rechten Herzens* zeigen bei Hypertrophien die gleichen beschriebenen Veränderungen und Lappungen wie die des linken.

c) Die Fibrillenkoagulation.

Auf Querschnitten sind die Fibrillen deutlich verändert. Im normalen Herzen sind die Fibrillen gleich groß. In hypertrophen Herzen beobachtet man dagegen häufig stark verdickte, zusammengeklumpte und manchmal unscharf begrenzte Fibrillenquerschnitte. Besonders eindringlich ist die verschiedene Dicke der Myofibrillen bei Sarkoplasmavermehrung zu beobachten. Die verdickte Faser in Abb. 9 und die Faserquerschnitte in den Abb. 8 und 10 zeigen besser als Beschreibungen solche verdickte Fibrillen.

Eine Deutung dieses Befundes ist sehr schwierig, da sie eine pathomorphologische Kenntnis der molekularen Dimensionen voraussetzt. Da die notwendigen Beobachtungen bis jetzt noch fehlen, kann die Deutung nur rein theoretischer Natur sein. In einem besonderen Kapitel am Schlusse unserer Arbeit werden wir auf diese Frage im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Theorie der Herzmuskelfaserhypertrophie zurückkommen.

Die erwähnte Fibrillenverdickung wird von zahlreichen Autoren, die sich mit der mikroskopischen Anatomie der Herzhypertrophie beschäftigt haben, angeführt (Romberg, Aschoff, Albrecht, Möckeberg u. a.).

d) Die vacuolige Degeneration.

In den einschlägigen Arbeiten über Herzhypertrophie wird meist in einem Satze auf die vacuolige Degeneration einzelner Herzmuskelfasern hingewiesen. Näher wird darauf nicht eingegangen. Wir möchten ihr aber eine große pathognomonische Bedeutung beimessen. Nach unseren Beobachtungen findet man die vacuolige Degeneration sehr häufig und wir möchten sie als fortgeschrittenes Zustandsbild der Sarkoplasmavermehrung deuten und als einen degenerativen Prozeß besonderer Art auffassen, der mit einem protrahierten Absterben der Herzmuskelfaser verbunden ist. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um einen Prozeß, bei welchem die Herzmuskelzelle noch sehr lange unter den Bedingungen einer Vita minima zu vegetieren vermag. Abb. 10 zeigt die vacuolige Degeneration in verschiedenen Fasern und ihre Entwicklung aus der Sarkoplasmavermehrung.

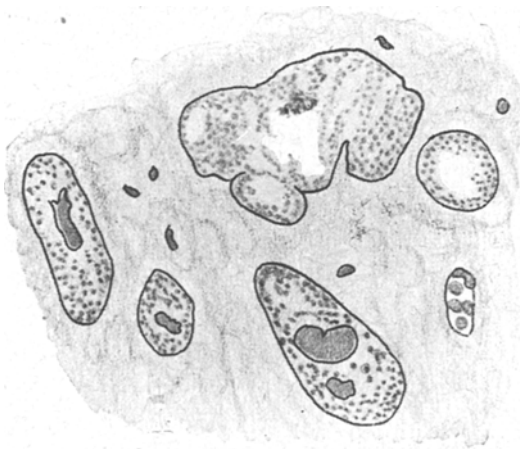


Abb. 10. S.-Nr. 553/43. ♂, 49 Jahre. Herzgewicht 500 g. Insuffizienz und Stenose der Aorten- und Mitralklappen. Übergang der Sarkoplasmavermehrung in die vacuolige Degeneration. Stark ödematöses Zwischengewebe. Querschnitt, linker vorderer Papillarmuskel. Bei Ölimmersion gezeichnet.

Man sieht, daß die zunächst ungeordneten, im vermehrten Sarkoplasma gelegenen Fibrillen sich schließlich ringförmig um Sarkoplasmaseen anordnen. Bei kleinen Fasern liegen die Myofibrillen meist in der Peripherie, während das Zentrum vacuolig verändert ist. Bei größeren Fasern können sich mehrere Vacuolen entwickeln. Die Kerne können in Mitleidenschaft gezogen werden. Sie sind gequollen und manchmal, wie in Abb. 11, ebenfalls vacuolig degeneriert.

Wir sagten schon, daß es sich bei diesem Vorgang um langsame Absterbeerscheinungen handelt. Die Ansicht gründet sich auf das Fehlen jeder bindegewebigen Reaktion im Sinne einer sekundären

Entzündung in Nachbarschaft der vacuolig degenerierten Muskelzellen. Man sieht vielmehr, wie das auch in Abb. 10 deutlich in Erscheinung tritt, ein stark ödematöses und eher kernarmes Zwischengewebe, also im Grunde genommen die gleiche Veränderung wie an den Herzmuskelfasern selbst.

Manchmal trifft man im Zwischengewebe abgerundete Reste von Muskelzellen an, die entfernt den von ANITSCHKOFF beschriebenen Myocyten gleichen. Auch dieser Befund spricht für eine Vita minima



Abb. 11. S.-Nr. 334/41. ♂, 44 Jahre. Coronarsklerose. Exzentrische Linkshypertrophie. Vacuolige Degeneration der Muskelfasern und der Kerne. Querschnitt, linker vorderer Papillarmuskel. Bei Ölimmersion gezeichnet.

in diesen Bezirken mit Anpassung der hoch differenzierten Muskelzellen, durch den Vorgang der Entdifferenzierung, an die schlechten Stoffwechselbedingungen des bestimmten Gewebsortes. Myocyten finden wahrscheinlich in diesem ödematösen Bindegewebe noch ausreichende Lebensbedingungen. Hierauf werden wir aber an anderer Stelle bei der Besprechung der morphologischen Befunde von Hungerherzen eingehen und verweisen darauf.

In der Mehrzahl der Fälle ist der Inhalt der Vacuolen leicht basophil gefärbt. Manchmal erkennt man noch Reste zugrunde gegangener Fibrillensubstanz in der Vacuolenflüssigkeit. Manchmal erscheinen die Vacuolen leer, und ihr Inhalt ist vollständig herausgelöst. In diesen Fällen muß man annehmen, daß es sich um Fettsubstanzen handelte, die bei der Bearbeitung in der Alkoholreihe extrahiert wurden. Die Betrachtung der Fettschnitte bestätigt das. Im großen und ganzen sind die Vacuolen jedoch fettfrei.

Der vacuoligen Degeneration der Herzmuskelfasern kommt nach den neueren Arbeiten von Müller und Rotter sowie Pichotka eine wesentliche Bedeutung zu. Es gelang diesen Autoren, die zum Arbeitskreis Büchners gehören, bei ihren Experimenten in der Unterdruckkammer sehr oft als Folge der Hypoxämie vacuolige Degeneration der Herzmuskelfasern und anderer Organe zu finden.

Die Ergebnisse legen den Gedanken nahe, daß es sich auch bei der vacuoligen Degeneration in unseren Fällen um ein fortgeschrittenes, morphologisches Symptom einer chronischen Stoffwechselinsuffizienz bzw. eines chronischen Sauerstoffmangels handelt.

e) Die basophile Degeneration.

Schon bei der einfachen vacuoligen Degeneration erwähnten wir, daß der Inhalt der Vacuolen eine leicht basophile Beschaffenheit aufweist. Es finden sich kontinuierliche Übergänge zu ausgesprochener basophiler Degeneration, einer eigenartigen, meist auf ganz vereinzelte Fasern beschränkten degenerativen Erscheinung, die mit Vacuolenbildung einhergeht. Der Inhalt der Vacuolen ergibt eine ausgesprochene Basophilie und ähnelt in seiner färberischen Beschaffenheit der mukoiden Grundsubstanz des Bindegewebes, die man z. B. bei der Arteriosklerose in der Zwischensubstanz der Gefäßwände vermehrt antrifft und die neuerdings als Heparin angesprochen wird. Manchmal konnten wir in unseren Fällen neben dem basophilen Inhalt auch Verfettungen in den Vacuolen nachweisen.

Zuerst sieht man, meist in Nachbarschaft des Kernes, eine längs gerichtete elliptische Vacuole mit homogenem, blaß basophilem Inhalt. In weiter fortgeschrittenen Stadien liegt auf Längsschnitten der Kern manchmal inmitten der Vacuole und zeigt deutliche degenerative Veränderungen. Anderen Ortes scheint es, als ob sich die Kernsubstanzen langsam in den basophilen Massen auflösen. Gleichzeitig damit nimmt die Basophilie der Vacuolensubstanz zu. In diesen Stadien trifft man außerdem degenerativ veränderte Myofibrillen und Myofibrillenanteile in der Vacuolensubstanz an. Die beschriebenen Kernveränderungen, die besonders auf den Querschnittsbildern der Abb. 12 deutlich zutage treten, legen den Gedanken nahe, daß die Basophilie der Vacuolensubstanz zum Teil durch Ausfließen von Nuclearsubstanzen hervorgerufen wird.

In späteren Stadien gehen die Kernumrisse schließlich vollständig in der basophilen Substanz auf und das letzte Bild der Abb. 12 zeigt auf dem Querschnitt neben sarkoplasmareichen Fasern eine vollständig basophil degenerierte Herzmuskelzelle, die sich bei der Bearbeitung vom umgebenden Bindegewebe stark retrahiert hat. In den basophilen

Substanzen sieht man noch deutliche Reste der eosinophilen zusammengeklumpten Fibrillen.

Eine Deutung der an sich nicht seltenen, jedoch schwer auffindbaren basophilen Degeneration der Herzmuskelfasern stößt auf große Schwierigkeiten. UMEDA hat sich vor einigen Jahren eingehend mit der Frage der basophilen Degeneration befaßt und hat sie fast in jedem Falle seiner zahlreichen sehr genau histologisch untersuchten Herzen gefunden. Wann die basophile Degeneration auftritt, vermag auch

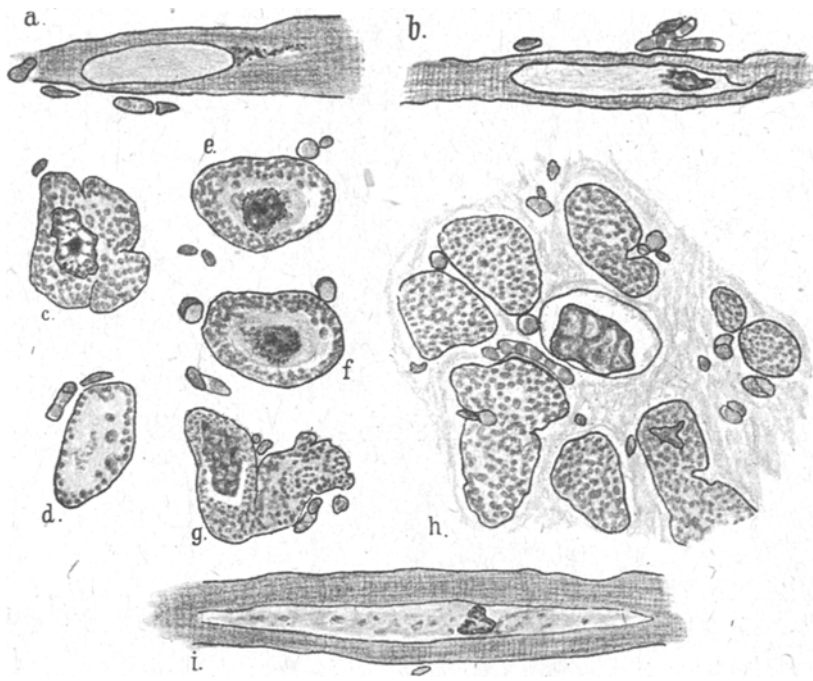


Abb. 12a—h. S.-Nr. 132/46. ♂, 60 Jahre. Herzgewicht 1120 g. Aorteninsuffizienz. Basophile Degeneration der Herzmuskelfasern auf Längsschnitten (*a, b, i*) und Querschnitten (*d, e, f, g*). Auflösung des Kernes (*B, f, i*). Vollständige basophile Degeneration einer Faser (*h*). Vacuolige Kerndegeneration mit Sarkoplasmavermehrung (*c*). Bei Ölimmersion gezeichnet.

UMEDA nicht zu sagen. Er fand sie bei Kachektischen, bei älteren Menschen in hypertrophen und in mehr oder weniger normalen Herzen. Das eigenartige an der Veränderung ist, daß immer nur eine einzelne Faser betroffen ist, während die umgebenden Herzmuskelfasern durchaus gesund erscheinen.

Wir haben in früheren Arbeiten das Auftreten der mucoiden Substanzen in sog. bradytrophen Geweben als morphologisches Symptom einer verlangsamten Saftdurchflutung der Gewebe gedeutet. Möglicherweise handelt es sich bei der basophilen Substanz in den Herzmuskelzellen um ähnliche Stoffe. Diese Ansicht ist nicht bewiesen. Sie würde nur zu der von uns vertretenen Anschauung der Stoffwechselzustände im hypertrophen Herzmuskel passen. Natürlich ist die basophile De-

generation keine nur für das hypertrophe Herz charakteristische Degenerationserscheinung. Bei diesem Prozeß scheint es sich ebenso wie bei der gewöhnlichen vacuoligen Degeneration um einen langsamen, über lange Zeiträume hin erstreckenden, degenerativen Vorgang zu handeln, da jegliche Gewebsreaktion in der Nachbarschaft solch degenerierter Fasern fehlt.

f) Die Herzmuskelverfettung.

In den hypertrophen Herzen über 500 g sind Verfettungen der Muskelfasern fast immer anzutreffen. Schon makroskopisch zeichnen sich diese Herzen häufig durch eine deutliche Tigerung, besonders der subendokardialen Herzmuskelabschnitte aus. Auf Schnitten erkennt man neben schwersten, diffusen, fein- und grobtropfigen Verfettungen, die typischen herdförmigen Verfettungen des Tigerherzens, die Ribbert eingehend beschrieben und in ihrer Anordnung durch die Gefäßverteilung des Herzens erklären konnte. Seit langem denkt man an den Sauerstoffmangel als Ursache.

Am einfachen HE-Schnitt ist die Herzmuskelverfettung auf den Querschnitten auch nach Extraktion der Fette deutlich von der Sarkoplasmavermehrung zu trennen. In beiden Fällen sieht man die Fibrillen als weit voneinander stehende kleine Stiftchen, bei der Verfettung ist aber die Anordnung eine andere. Außerdem ist die Sarkoplasmavermehrung mehr diffus, die fettige Degeneration dagegen oft herdförmig.

Inwieweit eine starke Verfettung der Herzmuskulatur die Funktion der Fasern einschränkt oder stört, ist noch nicht klar erwiesen. Aus dem morphologischen Bild erhält man den Eindruck, es handele sich wirklich in der Mehrzahl der Fälle um einen Prozeß mit starker Beeinträchtigung der Funktion.

g) Die Pigmentierung.

Fast regelmäßig findet sich in hypertrophen Herzen eine ausgesprochene Anhäufung von sog. Abnutzungspigment im Bereich der Kernpole. Selbst in jugendlichen hypertrophen Herzen tritt das Pigment in großen Mengen auf. Man weiß schon seit langem, daß sich die Pigmentierung nicht allein auf altersatrophische und kachektische Herzen beschränkt. Die Veränderung kann für das hypertrophe Herz nicht als spezifisch pathognomonisch angesehen werden.

Es erhebt sich die Frage, ob nicht dem Auftreten des Pigmentes im Alter und in atrophischen Herzen sowie in hypertrophischen eine gemeinsame Ursache zugrunde liegt. Die Untersucher, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, denken vor allem daran, daß die Ursache der Pigmentablagerung auf liegengebliebene Stoffwechselprodukte zurück-

zuführen ist. Solange keine andere Erklärungsmöglichkeit gegeben ist, möchten wir uns auch für das hypertrophe Herz zu dieser Ansicht bekennen.

h) Die herdförmigen Nekrosen.

Von BÜCHNER wurden zuerst die oft nur auf eine einzelne Faser beschränkten miliaren Nekrosen des Herzmuskels in hypertrophen Herzen beschrieben und auf eine lokale Anoxämie zurückgeführt. Im Auftreten dieser Nekrosen sieht BÜCHNER die Ursache für den Angina pectoris-Anfall, den er als einen Muskelschmerz deutet. Dieser Ansicht

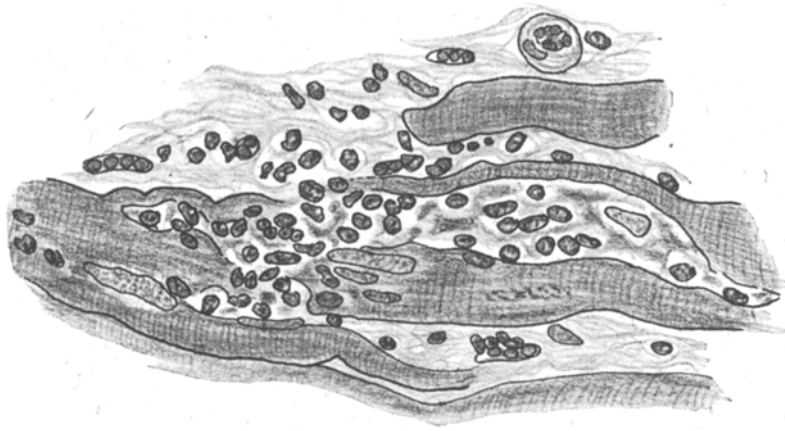


Abb. 13. S.-Nr. 686/43. ♂, 60 Jahre. Herzgewicht 650 g.
Luische Aortenklappeninsuffizienz. Miliare Nekrose mit Ruptur einer Herzmuskelfaser und reaktiver Entzündung. Linke Kammer. Bei Ölimmersion gezeichnet.

schließt sich DIETRICH an. In Abb. 13 geben wir der Vollständigkeit halber ein solches Bild von einer akuten Fasernekrose mit Faserruptur und reaktiver, lokaler Entzündung mit Vermehrung der Abraumzellen. In den Arbeiten von BÜCHNER finden sich zahlreiche sehr gute, auch schematische Bilder von diesen miliaren Nekrosen.

Nicht immer beschränken sich diese Nekrosen auf einzelne Muskelfasern. Öfters finden sich kleine miliare Nekroseherde einer Gruppe benachbarter Muskelfasern. Ein solcher Herd ist in Abb. 14 wiedergegeben. Man sieht die langsam zugrunde gehenden Muskelfasern bei fast fehlender bindegewebiger Reaktion im Gegensatz zu dem akuten Verlauf in Abb. 13.

Oft finden sich auch größere, manchmal miteinander konfluierende Herde. BÜCHNER wies schon darauf hin, daß die Nekrosen zeitlich nacheinander an benachbarten Stellen zustande kommen. Auf diese Art kann es durch Konfluenz und Fortschreiten schließlich zu gröberen Narbenbezirken kommen. Man muß annehmen, daß es sich hierbei um

Prozesse handelt, die jahrelang immerfort kleinste Veränderungen im Herzmuskel hervorrufen, ehe es schließlich zur Katastrophe kommt. Größere, einzeitig entstandene Herde wird man dann finden, wenn gleichzeitig eine Coronarsklerose oder Präarteriolosklerose besteht.

Große Schwierigkeiten macht die Erklärung der Herdförmigkeit der Prozesse. Bei allgemeiner Hypoxämie sollte man annehmen, daß die Herzmuskelfasern mehr oder weniger diffus zugrunde gehen. Das beobachtet man aber niemals. Immer trifft man diese typischen Herde,



Abb. 14. S.-Nr. 721/43. ♂, 40 Jahre. Herzgewicht 550 g. Konzentrische Hypertrophie der linken Kammer bei chronischer Nephritis. Schleichende miliare Nekrose.

die bei Herzen über 500 g fast regelmäßig bei genauem Suchen anzutreffen sind.

Von Zink wurden besondere Sperrmechanismen an den Coronargefäßen und ihren Ästen festgestellt, in Form kissenartiger Verdickungen an den Abgangsstellen der Coronaräste. Zink glaubt, das herdförmige Auftreten der degenerativen Prozesse mit diesen Sperrmechanismen in Zusammenhang bringen zu können. Wir weisen aber darauf hin, daß z. B. in einer isolierten Fasernekrose die Kreislaufstörung nur im capillaren Bereich gesucht werden kann und glauben, daß auch noch andere Bedingungen zum Zustandekommen der Fasernekrose notwendig sind, die wir noch nicht kennen. Die von Zink beobachteten Sperrmechanismen finden sich an kleineren Arterien. Man müßte annehmen, daß bei Absperrung kleiner Arterien eher größere Nekrosen zustande kommen, wenn nicht die Anastomosen vikariierend die Ernährung übernehmen.

i) Die Myofibrose und die Gefügedilatation.

Die kleinen Nekroseherde gehen in feinste Schwielenbildungen über. Wenn der Prozeß über Jahre fortschreitet, kann man sich vorstellen, daß es schließlich zu einer diffusen Verschwielung der Herzmuskulatur kommen kann. *Die sog. Myofibrose wurde schon frühzeitig von* DEHIO *in ihrer Bedeutung erkannt und eindeutig beschrieben.* Er trennt die diffuse Verschwielung scharf von den herdförmigen Schwielen größeren Ausmaßes ab. Heute muß man annehmen, daß der charakteristischen DEHIOschen Myofibrose eine sehr chronische Erkrankung des Herzmuskels zugrunde liegt. Sie ist wahrscheinlich das Endprodukt zahlreicher, miliarer, sukzessive auftretender Herzmuskelnekrosen. Man findet diese Veränderung vor allem in Spätstadien der hypertrophen Herzen, in jenen Herzen, die man als *exzentrisch hypertroph* bezeichnet.

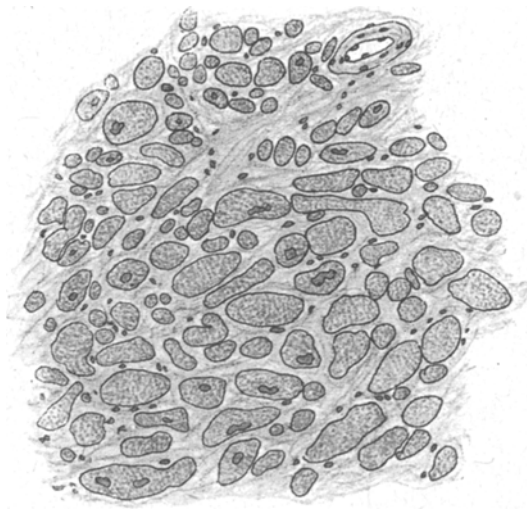


Abb. 15. S.-Nr. 334/41. ♂ 44 Jahre. Herzgewicht 600 g. Myofibrose der linken Kammer bei exzentrischer Hypertrophie.

Man muß die sog. exzentrische Hypertrophie scharf von einem myogen dilatierten hypertrophischen Herzen trennen. Die exzentrische Hypertrophie mit diffuser Fibrose ist sehr häufig und irreversibel. Diese Herzen sind oft gegen Digitalis refraktär.

Als Besonderheit findet man, daß die Herzmuskelfasern zwischen dem diffus schwieligen, bindegewebigem Netzwerk besonders stark hypertrophisch sind. Messungen der weniger schwieligen Bezirke, wo noch Herzmuskelfaser an Herzmuskelfaser grenzt, ergibt Werte, welche den rechnerisch zu erwartenden entsprechen. Es fehlen also hier Veränderungen, die im Sinne einer Hyperplasie zu deuten wären. Im Gegenteil, die Fasern sind manchmal noch breiter. Das ist besonders in den diffus schwieligen Bezirken der Fall, die einer Messung nicht zugänglich sind.

In Abb. 15 ist solch ein Bezirk wiedergegeben. Man sieht diffuse Bindegewebsvermehrung ohne wesentliche celluläre Reaktion, was für die Chronizität des Prozesses spricht. Außerdem fällt die sehr verschiedene Dicke der Herzmuskelfasern auf.

Weiterhin ist aus der Abbildung ersichtlich, weshalb auf Längsschnitten die Veränderung kaum zutage tritt, da hier Muskelfaser an Muskelfaser grenzen würde. Erst auf Querschnitten sieht man die Verdickung des bindegewebigen Netzwerkes, ohne zahlenmäßig faßbare Capillarvermehrung.

Die Entstehung der exzentrischen Hypertrophie, dieser sozusagen ausgelatschten Herzen, möchten wir folgendermaßen deuten: Eine einfache myogene Dilatation erscheint uns ausgeschlossen, da bei den oft sehr hochgradigen Dilatationen eine Faserverdünnung nachweisbar sein müßte. Diese Erklärung muß demnach ausscheiden. Es bleibt nur die Möglichkeit, daß durch dauernde kleinste Untergänge der Herzmuskelfasern, mal hier, mal dort, schließlich regelrechte *Gefügeverschiebungen der Muskelfasern* auftreten. Diese Gefügeverschiebungen sind zunächst rein lokal. Aber, da die Stellen der miliaren Nekrosen immerfort wechseln, kommt es schließlich zu einer das ganze Herz ergreifenden, irreversiblen Dilatation, gewissermaßen durch ein Aneinandervorbeigleiten der Herzmuskelfasern. Deshalb möchten wir die exzentrische Hypertrophie als eine *Gefügedilatation* definieren.

Daß es auch bei kleinen Nekrosen mit nachfolgenden Schwielenbildungen zu lokalen Dehnungen der Herzmuskulatur kommt, wird durch die isolierte Hypertrophie einzelner Herzmuskelfasern in der Nachbarschaft kleiner Schwielen bewiesen. Durch den herdförmigen Ausfall von Herzmuskelfasern kommt es zu einer lokalen Dehnung der Herzmuskulatur. Dieser Dehnung sind auch die dem Nekroseherd anliegenden noch intakten Muskelfasern ausgesetzt. Sie geraten unter eine erhöhte Spannung und damit ist für sie die Ursache für eine Hypertrophie gegeben. Man kann also nicht, wie früher, einfach sagen, die anliegenden Herzmuskelfasern müssen mehr arbeiten, weil Fasern zugrunde gegangen sind und deshalb hypertrophieren sie. Nach den neueren Anschauungen ist das Primäre die erhöhte Spannung. Infolge der erhöhten Spannung leisten die Fasern vermehrte Arbeit usw. Sie gleichen sich also dem Maß ihrer vorausgegangenen zunächst rein funktionell wirksamen, tonogenen Dilatation durch strukturelle Anpassung im Sinne einer Hypertrophie an. Erstreckt sich der sukzessive Untergang von Herzmuskelfasern über Jahre, so ist die Anzahl der ausgefallenen Fasern schließlich beträchtlich. Infolge der Gefügeverschiebung übernehmen die erhaltenen Fasern auf Grund erhöhter Ausgangsspannung, die Arbeit der zugrunde gegangenen Muskulatur. Der funktionellen Anpassung dieser Fasern folgt die strukturelle. Deshalb müssen die erhaltenen Fasern in exzentrisch hypertrophen Herzen besonders dick sein. Läge eine myogene Dilatation vor, so wären die Fasern dünn und vor allem müßte die Kerndichte je Flächeneinheit erniedrigt sein. Unsere Messungsergebnisse sprechen aber eindeutig für die erste

Annahme. Die Gesamtzahl der Muskelfasern dieser Herzen ist daher vermindert.

Neben dieser Gefügedilatation der exzentrisch hypertrophen Herzen kommt auch eine myogene Dilatation hypertropher Herzen vor. Der häufigere Befund ist die Gefügeverschiebung. Charakteristisch ist außer der DEHIOschen Myofibrose eine dem Herzgewicht etwa entsprechende Dicke der Herzmuskelfasern. Das kann nur der Fall sein, wenn die Anzahl der gesamten Fasern des Herzens kleiner ist, als in der Norm.

k) Die Kernveränderungen.

In allen Arbeiten über Herzhypertrophie werden die Leistenkerne beschrieben, die auf dem Querschnitt manchmal ganz bizarre, an Hirschgeweihe erinnernde Formen zeigen. Die Leisten stellen längs gerichtete, tiefe Einbuchtungen dar und man hat daran gedacht, ob vielleicht die hypertrophen Fibrillen durch Einschnürung die Längsrillen hervorgerufen haben. Diese Möglichkeit besteht. In Abb. 16 sind die Schattenrisse solcher Kerne bei einem hochgradig hypertrophen Herzen von 620 g und bei einem 280 g schweren Herzen wiedergegeben. Man sieht, daß die kleineren Kerne auch schon eine Andeutung von Leisten erkennen lassen diese aber erst am hypertrophen Herzen besonders plastisch sind. Diese Kernveränderung ist in ausgeprägter Form für das hypertrophe Herz charakteristisch und geht meist mit der obenbeschriebenen Einbuchtung der Muskelfasern einher. Durch die Furchen wird die Oberfläche des Kerns erheblich vergrößert, so daß man die Veränderung nicht ohne weiteres, wie ROMBERG das getan hat, als pathologisch bezeichnen kann. ASCHOFF sagt in seiner Arbeit, daß die Leistenkerne nicht ausschließlich bei hypertrophen Herzen vorkommen. Sie seien nur in ausgeprägter Form für die Hypertrophie charakteristisch. ASCHOFF spricht immer nur von „einfach hypertrophisch" und es ist nicht ganz klar, was er damit meint. Wahrscheinlich stellt er einfach hypertroph als gleichbedeutend mit nicht pathologisch. Durch unsere quantitativen Untersuchungen ist erwiesen, daß man „einfach hypertrophisch" nicht als Werturteil benutzen darf. Kommt es doch darauf an, welcher Grad von Hypertrophie vorliegt.

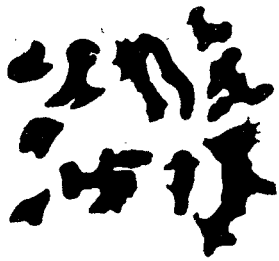


Abb. 16. S.-Nr. 687/43. ♀, 63 Jahre. Herzgewicht 620 g. S.-Nr. 542/43. ♂, 30 Jahre. Herzgewicht 280 g. Schattenrisse von quergeschnittenen Herzmuskelkernen bei verschiedenem Herzgewicht. Ölimmersion.

Die vacuolige Degeneration der Kerne und die Karyolyse bei der basophilen Degeneration wurde bereits oben besprochen. Diese Bilder beweisen das Vorkommen echter degenerativer Prozesse an den Kernen.

l) Befunde bei Hyperplasie.

Bisher war es nicht möglich, eindeutige histologiche Befunde für die Herzmuskelhyperplasie aufzuweisen, da eine Vermehrung der Fasern, allein aus dem histologischen Bild nicht bewiesen werden kann. Wir sind in einer besseren Lage, da wir durch andere Methodik zunächst die Hyperplasie klargestellt haben. Eine genaue histologische Untersuchung des sicher hyperplastischen Herzens Nr. 26 von 780 g ergibt folgende Befunde: Die Kernzählungen ergaben eine sicher nachweisbare Kernvermehrung. Es waren daher auch histologische Zeichen von Kernvermehrungen zu erwarten. Eine Durchsicht von Längsschnitten ergab tatsächlich besondere, eigenartige Vorgänge der Kernvermehrung.

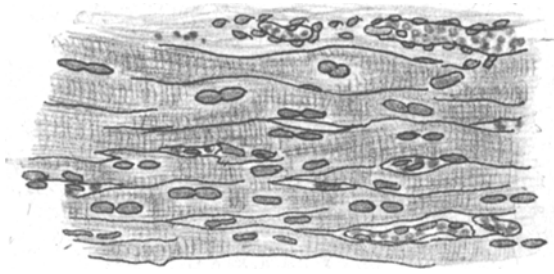


Abb. 17. S.-Nr. 203/41. ♂ 9 Mon. Herzgewicht 39 g. Zahlreiche, zum Teil voneinander getrennte Doppelkerne, auf einem Längsschnitt der linken Kammer. Bei Ölimmersion gezeichnet.

Mitosen wurden bisher nur an fetalen Herzen gefunden. MacMahon gelang es, an Säuglingsherzen ganz vereinzelte Mitosen nachzuweisen. In späteren Lebensaltern hat man aber trotz eifrigen Suchens niemals Mitosen nachweisen können. Statt dessen trifft man in Kinderherzen häufig sog. Doppelkerne, die manchmal zusammenhängen, manchmal nahe beieinander liegen. Histologisch erscheint dieser Kernteilungsprozeß als Amitose, wie in Abb. 17 an einem Säuglingsherzen dargestellt ist.

In unseren hyperplastischen Herzen finden sich ähnliche Kernbilder. Neben Doppelkernen sieht man regelrechte Kernfrakturen mit 3 und 4 Fragmenten. Die Bruchstücke liegen manchmal noch dicht zusammen und passen an der Bruchstelle genau aneinander. In etwas weiter fortgeschrittenen Stadien vergrößert sich der Abstand der Bruchstücke mehr und mehr. Die Bruchenden gleichen sich noch wie Positiv und Negativ, aber dazwischen erkennt man schon reichlich Abnutzungspigment. Die Kernfragmente von der Größe normaler Herzmuskelkerne weichen in der Folge immer mehr auseinander, zeigen aber zwischen sich immer noch einen Streifen braunen Abnutzungspigmentes als Beweis ihrer ursprünglichen Zusammengehörigkeit und, was uns besonders

wichtig erscheint, der intravitalen Entstehung der Frakturen. Die einzelnen Stadien sind in Abb. 18 gezeichnet und die Befunde sind so eindeutig, daß sich jede weitere Beschreibung erübrigt.

Diesem Vorgang der Kernteilung hat man bisher kaum Beachtung geschenkt. Als Amitose kann man ihn nicht auffassen. Das einzig richtige und bezeichnende Wort ist eine Kernfraktur. Deshalb schlagen

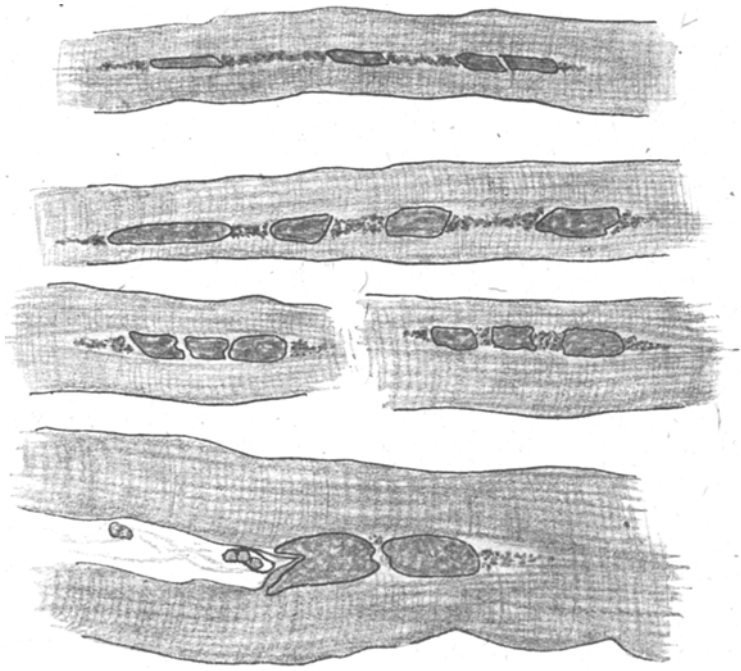


Abb. 18. S.-Nr. 288/46. ♂ 42 Jahre. Hyperplasie des Herzens. Einzelne Stadien mehrfacher Karyodiarhexis. Die untere Muskelfaser zeigt Längsspaltung mit Karyodiastase. Die Fasern sind bei Ölimmersion und gleicher Vergrößerung gezeichnet. Man beachte die etwa doppelte Dicke der unteren Faser. Längsschnitt, Hinterwand der linken Kammer.

wir für diese besondere Art der Kernteilung durch Querbruch die Bezeichnung *Karyodiarhexis* vor.

Die Karyodiarhexis bezeichnet also eine einfache oder mehrfache Querfraktur eines hypertrophen Herzmuskelkernes mit Bildung zweier oder mehrerer lebensfähiger Kernfragmente, die als Einzelkerne funktionieren können.

Schon früher war uns bei oberflächlicher Betrachtung die eigenartige viereckige Form der Herzmuskelkerne in hypertrophen Herzen aufgefallen. Die Karyodiarhexis gibt die Erklärung für diese eigenartigen Kerngrenzen. Die Kernenden sind deshalb so gerade und abschneidend, weil sie aus einer Fraktur hervorgegangen sind. In einfach hypertrophen

Herzen ist die Karyodiarhexis viel seltener zu beobachten als in hyperplastischen und beschränkt sich meist auf einfache Frakturen.

Zur Theorie der Karyodiarhexis kann man folgendes sagen: Im Laufe der Herzhypertrophie kommt es nicht nur zu einer Volumenvermehrung der Fasern sondern auch der Kerne. Die Kerne werden erheblich länger und breiter. Diese Tatsache geht nicht allein aus dem morphologischen Bild der hypertrophen Kerne hervor, sondern auch aus unseren Kernzählungen. Wenn die Kerne nicht gleichzeitig länger würden, müßte man bei hypertrophen Fasern, die ja gleichmäßig in die Länge und in die Breite wachsen, erheblich weniger Kerne auf den Querschnitten nachweisen, da in diesem Falle die Abstände der Kerne in den Herzmuskelfasern erheblich vergrößert wären. Die primäre Kernhypertrophie müssen wir uns als eine Reproduktion des vorhandenen Kernmaterials durch Autokatalyse vorstellen. Im hypertrophen Kern sind also mehrere Kerne präformiert. Wahrscheinlich wiederholt sich die Kernstruktur insgesamt in den hypertrophischen Kernen mehrmals. Nur so ist es erklärbar, daß einzelne Bruchstücke volle Kernfunktion übernehmen können und mehr oder weniger vollwertige Kerne darstellen.

Schwieriger ist der Nachweis der Faserspaltung, die wir als *Inodiastase* bezeichnen. Wegen der zahlreichen Anastomosen zwischen den Fasern und ihrer verschiedenen Dicke ist auch aus sehr gut getroffenen Längsschnitten nicht ohne weiteres ein Beweis für eine Faserspaltung zu entnehmen. Nur ganz besondere Stellen und Stadien sind beweisend. Solche Bilder hat Heller in seiner Arbeit über die Regeneration der Herzmuskelfasern, die Borst für unwahrscheinlich hält, gegeben. In unserer Abb. 18 ist eine solche Stelle gezeichnet, die beweisend ist. Man sieht eine gegabelte Muskelfaser. Im Winkel der Gabelung liegt ein Herzmuskelkern, der eine beginnende Längsspaltung erkennen läßt. Wir glauben, daß neben den Querbrüchen, die Kerne bei der Faserspaltung auch der Länge nach geteilt werden können und möchten diesen Vorgang der Kernteilung in der Länge, durch Spaltung, als *Karyodiastase* bezeichnen. Einen weiteren Anhalt für die vorgetragene Ansicht erblicken wir in der oft exzentrischen Lage der perlschnurartig angeordneten Muskelkerne am Rande der Fasern. Nach vollzogener Faserspaltung und Karyodiastase müssen die Kerne am Rande der Muskelfasern liegen und wandern wahrscheinlich erst später in die Mitte der Fasern. Solche exzentrische Lagerung ist in zwei Längsschnitten der Abb. 18 zu sehen.

Obwohl die Bilder bei gleicher Vergrößerung aus demselben Präparat der Hinterwand der linken Kammer gezeichnet wurden, fällt die verschiedene Dicke der Fasern auf. In Abb. 18 hat der nicht gespaltene Teil der unten gezeichneten Faser tatsächlich annähernd die doppelte Dicke wie die übrigen.

Es ist wahrscheinlich, daß zunächst die Längsspaltung von Fasern und Kernen eintritt; dann, infolge der Längsspaltung und einer eintretenden Dehnung der Faser, die Querbrüche der Kerne, die Karyodiarhexis.

Bemerkenswert ist an den von uns untersuchten Hyperplasieherzen die Geringgradigkeit der degenerativen Veränderungen. Man erkennt zwar am linken vorderen Papillarmuskel einzelne kleine Schwielen, aber sonst ist der Herzmuskel für das auffallend große Gewicht sehr gut erhalten. In den Fettschnitten sieht man allerdings eine diffuse Fettbestäubung der Fasern. Man gewinnt den Eindruck, daß diese Verfettung noch nicht lange besteht. Im Makroskopischen spricht das vollständige Fehlen einer Gefügedilatation oder gar einer myogenen Dilatation dieser Herzen für die Geringfügigkeit der degenerativen Prozesse. Trotz der hohen Herzgewichte fand sich das Bild einer konzentrischen Hypertrophie bzw. richtiger Hyperplasie.

Aus unseren obigen theoretischen Erwägungen geht hervor, daß die Versorgung eines hyperplastischen Herzens wegen der relativen Vergrößerung der Oberfläche der Fasern und der Verkleinerung der Diffusionswegstrecke besser sein muß als bei rein hypertrophen Herzen. Theoretisch müßten Elektrokardiogrammveränderungen im Sinne einer relativen Coronarinsuffizienz gering sein oder fehlen. Diese Frage wird erst an größerem Material entschieden werden können.

Die Gefahr für den Organismus besteht bei der Herzhyperplasie nicht so sehr im Herzversagen, als in Störungen von seiten des Gefäßsystems. Bei ihrer intakten Leistungsfähigkeit vermögen solche Herzen natürlich einen enormen Blutdruck über sehr lange Zeiträume zu unterhalten und es besteht daher die Gefahr einer Apoplexie oder einer malignen Sklerose mit Nierenversagen. Einer unserer Fälle Nr. 26 ging an seiner Niereninsuffizienz infolge einer hochgradigen mit Lues verbundenen Arteriosklerose zugrunde. Durch Verlegung der Nierenarterie entstand ein hoher Drosselungshochdruck. Fall 22 starb an einer Urämie infolge maligner Sklerose. Fall 27 allerdings an Herzversagen. Das Herz dieses Falles war mäßig dilatiert.

11. Epikrise.

Die mikroskopischen Veränderungen bei hypertrophen Herzen sind, wie sich aus den vorliegenden Aufzeichnungen ergibt, sehr bunt. Fast alle finden sich nicht allein im hypertrophen Herzen, sondern auch bei anderen, nicht mit Hypertrophie einhergehenden Erkrankungen. Das gemeinsame Moment sehen wir nur darin, daß sich fast sämtliche besprochenen Veränderungen durch eine gewebliche Stoffwechselinsuffizienz erklären lassen können. Dabei müssen wir offen lassen, ob wirklich der Sauerstoffmangel direkt als pathogenetisches Moment

wirksam ist. Man könnte auch daran denken, daß der Sauerstoffmangel erst auf einem Umwege wirksam ist. Die Ansicht Wendts, wonach die obenerwähnten charakteristische Elektrokardiogrammveränderungen als Symptom eines anoxybiotischen Herzmuskelstoffwechsels zu deuten sind, bedarf noch des Beweises.

12. Versuch einer Theorie der Herzmuskel-Hypertrophie.

Die nachfolgenden Ausführungen sind durchaus hypothetischer Natur und stellen nichts anderes als eine Arbeitshypothese dar, da exakte molekular-morphologische Grundlagen noch völlig fehlen. Wir halten es aber für angebracht, trotzdem den Versuch einer theoretischen Deutung im Sinne einer Arbeitshypothese zu wagen, da unter den heutigen Verhältnissen in absehbarer Zeit nicht an einen weiteren Ausbau der Grundlagenforschung zu denken ist.

Die Volumenvermehrung der Herzmuskelfasern im Laufe der Hypertrophie setzt einen vermehrten Stoffeintritt in die Herzmuskelfaser voraus. Zunächst treten kleinmolekulare Bausteine ein, Salze, Wasser, Aminosäuren, und bei erhöhter Permeabilität der Fasermembran größere Moleküle, wie z. B. Albumine. Hierdurch kommt es zu einer Vermehrung des Sarkoplasmas. Aus den Eiweißstoffen des Sarkoplasmas, die zunächst ungeordnet sind, bilden sich, auf eine bisher unbekannte Weise, die langgestreckten Myosinmoleküle, die Bausteine der Fibrillen. Die Myosinmoleküle sind nach den polarisationsoptischen Untersuchungen von W. J. Schmidt und den röntgenoptischen Untersuchungen im Röntgendiagramm von H. H. Weber achsenparallel geordnete Eiweißstäbchen, die nach Weber so dicht gepackt sind, daß Myogenmoleküle nicht in die Zwischenräume eindringen können (Frey-Weyssling).

Ohne Zweifel stellt das Sarkoplasma, trotz anderer chemischer Struktur, die Muttersubstanz der Myosinmoleküle dar, da die Fibrillen sich während der Entwicklung im Sarkoplasma ausbilden.

Wir stellen uns die Beziehungen zwischen Sarkoplasma und Myofibrillen im Sinne eines Gleichgewichtes vor. In einem stationären System wird ein gewisser Prozentsatz der Gesamtmoleküle einer Muskelzelle in fibrilläre Substanz ausdifferenziert sein, der Rest findet sich in ungeordnetem Zustand im Sarkoplasma. Der jeweilige Anteil an fibrillärer Substanz wird optimal an die durchschnittliche Leistung angepaßt sein. Wahrscheinlich bestimmt die Leistung, wieviel fibrilläre Substanz gebildet wird.

Wenn ein für die Funktion optimales stationäres Gleichgewicht zwischen ungeordneten Molekülen des Sarkoplasmas und den geordneten der contractilen Substanz besteht, so ist es verständlich, daß

bei Störung dieses Gleichgewichts sich ein neuer Gleichgewichtszustand einstellen muß.

Wir stellen uns die bei der Hypertrophie eintretende molekulare strukturelle Anpassung etwa folgendermaßen vor: Die erhöhte Permeabilität führt zu einer Vermehrung des Sarkoplasmas. Die tonogene Dilatation bedingt eine Streckung der Muskelzellen über das gewöhnliche Maß hinaus. Dauert dieser Zustand nur kurze Zeit, so passiert nicht viel. Hält dagegen die tonogene Dilatation über längere Zeiträume an, so kommt es zu einer Ausrichtung und zu einem chemischen Um- und Anbau der ungeordneten Moleküle des Sarkoplasmas und zur Bildung der Myosinfäden.

H. A. Stuart, der im Modellversuch Perlschnüre als Modelle von Fadenmolekülen in Kästen, die mit losen Perlen gleicher Größe (Moleküle des Lösungsmittels) gefüllt waren, geschüttelt hat, fand nach einiger Zeit Schütteldauer eine Ausrichtung und Streckung der Perlschnüre. Wenn man an diesen Perlschnüren außen weitere Perlen befestigt, also im Modell eine Solvathülle nachahmt, so findet diese Streckung schneller und leichter statt.

Durch die tonogene Dilatation und die Kontraktion ist eine Schüttelrichtung gegeben, in welcher sich die Moleküle des Sarkoplasmas ausrichten können. Infolge Vermehrung des Sarkoplasmas wird sich durch Anbau neuer Myosinmoleküle schließlich ein neues Gleichgewicht einstellen. Hierin sehen wir die tiefste Ursache der strukturellen Anpassung in den molekulären Dimensionen der Herzmuskelfasern. Diese ideale kontinuierliche Verschiebung des optimalen Gleichgewichtes auf höhere Ebenen liegt dem physiologischen Wachstum der Fasern zugrunde. Dabei entstehen auch neue Fibrillen.

In höheren Gewichtsbereichen ist es fraglich, ob neue Myofibrillen gebildet werden oder ob die alten durch Anlagerung neuer Myosinmoleküle verstärkt werden. Die Frage ist durchaus mit gewöhnlichen mikroskopischen Methoden zu lösen, da die Fibrillen der Herzmuskelfasern auf guten Querschnitten mit bester Optik auszählbar sind. Die Bilder, die wir auf Querschnitten der Herzmuskelfasern gesehen haben, sprechen mehr für eine Verstärkung der schon vorhandenen Myofibrillen als für eine Neubildung.

Läßt man nun diesen Vorgang kontinuierlich ablaufen und betrachtet sich gemäß unserer Arbeitshypothese die weitere Entwicklung der Herzmuskelfaserhypertrophie, so wird der Prozeß der Sarkoplasmavermehrung und der Anlagerung neuer Fibrillensubstanz an die alte, schließlich zu einem Gebilde führen, welches nicht mehr optimal an die Leistung angepaßt ist. Hinzutretende Disharmonien des Stoffwechsels führen zu Störungen im Molekularbau der Herzmuskelzellen, sobald die optimale Faserdicke der Myofibrillen überschritten ist. Wenn nun kein

weiterer Anbau von Fadenmolekülen mehr möglich ist, muß es zu einer progredienten Sarkoplasmavermehrung in der Herzmuskelfaser kommen und wir haben die obenbeschriebenen Bilder der Faserquellung und der vacuoligen Degeneration vor uns. Die strukturelle Anpassung der Herzmuskelfasern ist daher begrenzt. Die Grenze des Fibrillenkalibers ist durch das kritische Herzgewicht gekennzeichnet. Oberhalb dieses Gewichtes muß es deshalb, früher oder später, zur strukturellen Insuffizienz, oder wenn man will, zur funktionellen Insuffizienz der Herzmuskelfaser kommen.

Die verdickten Myofibrillen lassen schon bei unseren mikroskopischen Untersuchungen auf den Querschnitten unscharfe Grenzen und unregelmäßige Verdickungen erkennen. Diese Bilder deuten wir molekularpathologisch folgendermaßen: Im Bereich der erschöpften strukturellen Anpassung bzw. strukturellen Insuffizienz werden wahrscheinlich nicht mehr ganz einwandfreie und nicht mehr eindeutig ausgerichtete Myosinmoleküle außen an den Myofibrillen angelagert. Es kommt während der Kontraktionen zu Einrissen mit Lösung von Nebenvalenzen, so daß die Oberfläche der Myofibrillen nicht mehr die urtümliche, ihrer Kristallstruktur zukommende Glätte hat. Fehlgebildete Moleküle hängen außen den Fibrillen an und wir stellen uns eine solche Myofibrille etwa wie einen abgenadelten Christbaum vor. Wenn diese Strukturen mit den benachbarten im Laufe der Kontraktionen in Berührung kommen, so kommt es zu weiteren Absplitterungen von Molekülen an der Oberfläche und zu Verklumpung benachbarter Fibrillenbündel. So erklären wir die hochgradig verdickten Fibrillenquerschnitte. Gegen eine einfache Quellung durch Wasseraufnahme spricht die starke Färbbarkeit der Gebilde mit Eosin. Natürlich muß man an diese Möglichkeit denken. Die Abstände der Myosinmoleküle innerhalb der Fibrillen sind in normalem Zustande so eng, daß nur kleine Moleküle dazwischen Platz haben, also Wassermoleküle. Wenn dagegen die Quellung sehr hochgradig ist, besteht die Möglichkeit, daß auch größere Moleküle zwischen die geordneten Myosinmoleküle geraten und das Gebilde der Myofibrillen während der Kontraktion in Unordnung bringen.

Die erwähnten Anschauungen passen durchaus zu der von uns gegebenen Einteilung der Hypertrophie in eine physiologische und pathologische Hypertrophie. Die physiologische Hypertrophie liegt funktionell und strukturell diesseits des kritischen Herzgewichtes und der Anpassungsbreite, die pathologische jenseits. Im physiologischen Bereich ist eine Neueinstellung des Gleichgewichtes funktionell und strukturell möglich, im pathologischen Bereich dagegen nicht mehr. Die Bedingungen für die strukturelle Insuffizienz sind gegeben, wenn nicht eine Faserspaltung, wie bei der Hyperplasie mit einem Schlage die Ausgangsbedingungen wieder herstellt.

Betrachtet man den Kern unserer exakten und theoretischen Ergebnisse, so gibt er im Grunde eine volle Bestätigung der von RÖSSLE schon 1926 gegebenen Konzeption des Wesens der Hypertrophie wieder. Er sagt: „Man wird nicht fehlgehen, wenn man im allgemeinen eine Arbeitshypertrophie überhaupt mit einer Organgewichtszunahme von 30% zu den physiologisch möglichen Ausmaßen rechnet (dies gilt meines Erachtens auch für Leber, Pankreas, Herz). Darüber hinaus verliert die Hypertrophie ihren responsiven Charakter und wir sehen innere und äußere Disharmonien auftreten." Ausgang und Ende sind verbunden durch den Weg der exakten Analyse mit „Maß und Zahl".

13. Die idiopathische Herzhypertrophie.

Im Laufe unserer Untersuchungen hatten wir auch Gelegenheit, einen Fall von sog. idiopathischer Herzhypertrophie zu beobachten (Fall 5). Es handelte sich um ein 5jähriges Mädchen mit einem Herzgewicht von 160 g bei einem Sollgewicht von etwa 85 g.

Wir fassen die idiopathische Herzhypertrophie als eine postmyokarditische Hypertrophie auf. Wir bestätigen damit die Ansicht von MORITZ, der auch glaubt, daß eine lange genug anhaltende myogene Dilatation Ausgangspunkt einer Hypertrophie werden kann. Der Fall wird wegen seiner Wichtigkeit besonders bearbeitet.

14. Die Schlagvolumenhypertrophie.

Eine interessante Abweichung von den theoretischen Werten zeigt die reine Schlagvolumenhypertrophie des Falles Nr. 12 bei arteriovenösem Aneurysma. Die Muskelfaserwerte lassen eine Abweichung von + 15,6% erkennen, die auf die gleichzeitig bestehende starke tonogene Dilatation und die Rechtshypertrophie zu beziehen ist. In diesem Fall ist also die tonogene Dilatation der strukturellen Anpassung ein Stück voraus. Die Werte der Muskelkerne entsprechen dagegen genau dem Herzmuskelgewicht. Es muß daher eine Kernvermehrung stattgefunden haben. Dieser Befund entspricht der von THÖRNER beobachteten Kernvermehrung an trainierten Hundeherzen. Klinische Daten mit Angaben über den Blutdruck fehlen leider.

15. Zusammenfassung.

Nach einleitender Besprechung unserer physiologischen Kenntnisse über die funktionelle Anpassung des Herzens an geforderte Mehrleistungen wird die Massenzunahme des Herzmuskels als strukturelle Anpassung gedeutet.

Eine strukturelle Anpassung des Herzens erfolgt nur nach länger dauernder Erhöhung der „Schlagleistung".

Der oberen Grenze der Anpassung im funktionellen Bereich entspricht das „kritische Herzgewicht" im strukturellen Bereich.

Das kritische Herzgewicht des Menschen liegt zwischen 450 g und 500 g.

Die Annahme, daß alle menschlichen Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes eine gleich große Anzahl von Herzmuskelfasern haben, wird durch ausgedehnte Faser- und Kernzählungen bewiesen. Die Zählungen beziehen sich auf annähernd $^1/_2$ Millionen Elemente.

Wie die Messungen ergeben haben, erfolgt die Massenzunahme der Herzmuskulatur unterhalb des kritischen Herzgewichtes allein durch Massenzunahme der einzelnen Muskelfasern (Hypertrophie). Der durchschnittliche Radius der Herzmuskelfasern ist dabei für den vorderen linken Papillarmuskel gleich der dritten Wurzel aus dem Herzgewicht in Gramm (V) mal einer Konstanten.

Hiermit ist der Vorgang der Hypertrophie menschlicher Herzen bis zur Beschreibung durch eine mathematische Funktion analysiert.

Jenseits des kritischen Herzgewichtes wird bei einigen Fällen neben der Hypertrophie eine numerische Vermehrung der Fasern (Hyperplasie) nachgewiesen.

Die Zählung der Bindegewebs- und Endothelkerne schließt bei der Hypertrophie eine numerische Vermehrung der Capillaren aus.

Die Hyperplasie geht mit einer Capillarvermehrung einher.

Oberhalb des kritischen Herzgewichtes kommt es bei der Hypertrophie infolge der einseitigen Muskelfaserverdickung zu einer ungünstigen Verschiebung des Verhältnisses zwischen Capillar- und Muskelfaseroberflächen. Hierdurch sind die Bedingungen für eine Stoffwechselinsuffizienz und einen Sauerstoffmangel im Herzmuskel, besonders bei gleichzeitiger unökonomischer Arbeitsweise, gegeben.

Die degenerativen Veränderungen der Herzmuskelfasern und die Befunde am Elektrokardiogramm müssen deshalb als Folgeerscheinungen der Stoffwechselinsuffizienz bzw. des Sauerstoffmangels gedeutet werden.

Bei der Hyperplasie dagegen kann die Versorgung selbst bei hohen Herzgewichten ausreichend sein, weil diese Herzen eine relativ große Muskelfaseroberfläche und eine dichtere Capillarisierung besitzen als rein hypertrophe Herzen.

Die hyperplastischen Herzen neigen weniger zu degenerativen Veränderungen an den Muskelfasern und zur folgenden Dilatation. Theoretisch müßten deshalb der Hypertrophie entsprechende Befunde im Elektrokardiogramm fehlen.

In den Spätstadien der Hypertrophie kann es, infolge eines sich über lange Zeiträume hinziehenden Unterganges einzelner Herzmuskelfasergruppen, zu einer Verschiebung der Bauelemente des Herzmuskels

kommen. Die resultierende sog. exzentrische Hypertrophie wird deshalb als „Gefügedilatation" definiert.

Die mikroskopischen Veränderungen bei der Herzhypertrophie werden eingehend unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt der Stoffwechselinsuffizienz und des Sauerstoffmangels besprochen. Dabei wird der von EHRENFRIED ALBRECHT zuerst beschriebenen Sarkoplasmavermehrung der hypertrophen Herzmuskelfasern große Bedeutung beigemessen.

Besonders bei der Hyperplasie lassen sich an den Herzmuskelfaserkernen mehrfache Querbrüche (Karyodiarhexis) und Zeichen von Längsspaltung der Kerne und Fasern nachweisen (Karyodiastase, Inodiastase).

In Anlehnung an die Anschauungen über chemische Gleichgewichte wird ein Versuch einer Molekulartheorie der Muskelfaserhypertrophie entwickelt, die auf einer allgemeinen Theorie über „strukturelle Gleichgewichte" im Organismus basiert.

Literatur.

ALBRECHT, EH.: Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Berlin 1903. — ASCHOFF, L.: Verh. dtsch. path. Ges. 8, 46, (1905). — ASCHOFF, L. u. S. TAWARA: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena 1906. — ASCHOFF, L.: Verh. Sportärzte-Tgg **1928**, 62. — BÄHR, E.: Arch. Kreisl.forsch. **3**, 95 (1938). — BÖGER, A. u. K. WEZLER: Arch. exper. Med. **180**, 401 (1936). — BÖGER, A. u. K. WEZLER: Klin. Wschr. **1939 I**, 401. — BOHNENKAMP, H.: Klin. Wschr. **1929 I**, 433. — BORST, M.: Das pathologische Wachstum. In L. ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 7. Aufl., Bd. I, S. 611. Jena 1928. — BÜCHNER, F.: Beitr. path. Anat. **89**, 644 (1932); **92**, 311 (1933). — II. Oeynhauser Ärztevereinskurs, S. 5. Dresden u. Leipzig 1933. — BÜCHNER-WEBER-HAAGER: Coronarinfarkt und Coronarinsuffizienz. Leipzig 1935. — BÜCHNER, F.: Klin. Wschr. 1938 **II**, 1713; **1942**, 721. — Beitr. path. Anat. **93**, 169 (1934). — COHNHEIM, J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie, 2. Aufl. Berlin 1882. — DEHIO, K.: Dtsch. Arch. klin. Med. **62**, 1 (1899). — DIETLEN, H.: Herzgröße, Herzmeßmethoden; Anpassung, Hypertrophie, Dilatation, Tonus des Herzens. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/1, S. 306. Berlin 1926. — DIETRICH, S.: Z. exper. Med. **90**, 689 (1933). — DIETRICH, S. u. H. SCHWIEGK: Klin. Wschr. **1933 I**, 135. — Z. klin. Med. **125**, 195 (1933). — DOCK, W.: J. exper. Med. (Am.) **74**, 177 (1941). — EDENS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **111**, 288 (1913). — EMMERICH, E. u. G. DOMAGK: Klin. Wschr. **1924 I**, 62. — EPPINGER, H.: Zur Pathologie der Kreislaufkorrelationen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/2. Berlin 1931. — EPPINGER, H., FR. KISCH u. H. SCHWARZ: Das Versagen des Kreislaufes. Berlin 1927. — FREY-WYSSLING, A.: Die submikroskopische Morphologie des Protoplasmas und seiner Derivate. Berlin 1938. — FROBOESE, K.: Beitr. path. Anat. **71**, 170 (1922). — GOLDENBERG, B.: Virchows Arch. **103**, 88 (1886). — GOLLWITZER-MEIER, KL.: Klin. Wschr. **1939 I**, 225. — Pflügers Arch. **245**, 385 (1941). — GOLLWITZER-MEIER, KL., K. KRAMER u. E. KRÜGER: Pflügers Arch. **237**, 68 (1936); **238**, 251, 279 (1937). — GOLLWITZER-MEIER, KL. u. CH. KROETZ: Klin. Wschr. **1940 II**, 580, 616. — GREMELS, H.: Arch. exper. Path. **169**, 689 (1933). — HASENFELD, A. u. E. ROMBERG: Arch. exper. Path. **39**, 333 (1897). — HELLER, A.: Beitr.

path. Anat. **57**, 223 (1914). — Helmholtz, H. v.: Pflügers Arch. **1**, 48 (1868). — Karsner, H. T., O. Saphir and T. Todd: Amer. J. Path. **1**, 351 (1925). — Kiese, H. u. R. S. Garan: Klin. Wschr. **1937 II**, 1219. — Arch. exper. Path. **188**, 226 (1938). — Kirch, E.: Zbl. Path., Festschr. M. B. Schmidt **1923**, 126 — Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 351 (1924). — Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 211 (1937). — Nauheim. Fortbild.lehrg. **14**, 47 (1938). —Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig 1943. — Krehl, L. v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **46**, 454 (1890); **48**, 414 (1891). — Krogh, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin 1929. — Külbs: Arch. exper. Med. **55**, 288 (1906). — Münch. med. Wschr. **1915**, 1454. — Letulle, M.: Zit. nach Mönckeberg. Linzbach, A. J.: Virchows Arch. **308**, 629 (1942); **311**, 432 (1943). — Über die sogenannte idiopathische Herzhypertrophie (im Druck). — Mikrometrische und histologische Analyse menschlicher Hungerherzen (im Druck). — Das ökonomische Prinzip in der Sauerstoffversorgung der Nieren und des Herzens (im Druck). — Luft, U. C.: Beitr. path. Anat. **98**, 323 (1936/37). — MacMahon, H. E.: Amer. J. Path. **5**, 845 (1937). — Meessen, H.: Beitr. path. Anat. **102**, 191 (1939). — Meyer, A. W.: Dtsch. Z. Chir. **162**, 122 (1921). — Mönckeberg, J. G.: Myokard und spezifisches Muskelsystem bei Störungen des Klappenmechanismus und bei sonstigen zur Hypertrophie führenden Erkrankungen. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II, S. 349. Berlin 1924. — Moritz, A. R. u. D. v. Tabora: Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefäße. Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl u. Marchand, Bd. II, 2. Abt. (1913). — Morpurgo, B.: Virchows Arch. **150**, 522 (1897). — Müller, W.: Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig 1883. — Müller, E. u. W. Rotter: Beitr. path. Anat. **107**, 156 (1942). — Petrén, T.: Verh. anat. Ges. **43**, 165 (1936). — Petrén, T. u. B. Sylvén: Morph. Jb. **79**, 200 (1937); **80**, 439 (1937). — Pichotka, J.: Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — Rössle, Rob.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV/1, S. 940. Berlin 1926. — Rössle, Rob. u. F. Roulet: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin u. Wien 1932. — Romberg, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **48**, 369 (1891); **49**, 413 (1892). — Rozynek, M.: Virchows Arch. **307**, 678 (1941). — Rühl, A.: Arch. exper. Path. **164**, 695 (1932). — II. Oeynhauser Ärztevereinskurs. Dresden u. Leipzig 1933. — Schiefferdecker: Pflügers Arch. **165**, 449 (1916); **173**, 265 (1919). — Schlüter: Die Erlahmung des hypertrophen Herzmuskels. Leipzig u. Wien 1906. — Schmidt, W. J.: Naturw. **1938**, 481, 509. — Secher, K.: Z. exper. Med. **32**, 290, 296 (1923); **47**, 125 (1925). — Shipley, R. A., L. J. Shipley and J. T. Wearn: J. exper. Med. (Am.) **65**, 29 (1937). — Stadler, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 98 (1907). — Starling, E. H. and M. B. Visscher: J. Physiol. (Brit.) **62**, 243 (1926/27). — Straub, H.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/1, S. 237. Berlin 1926. — Stuart, H. A.: Naturw. **1943**, 123. — Sylvén, B.: Verh. anat. Ges. **45**, 163 (1938). — Tangl, F.: Virchows Arch. **116**, 432 (1889). — Thelen, A.: Virchows Arch. **300**, 243 (1937). — Thörner: Arb. physiol. **8**, 359 (1934). — Umeda, K.: Virchows Arch. **307**, 1 (1941). — Vannotti, A.: Z. exper. Med. **99**, 158, 371 (1936). — Verworn, M.: Allgemeine Physiologie, 7. Aufl. Jena 1932. — Walder, R.: Beitr. path. Anat. **102**, 485 (1939). — Wearn, J. T.: J. exper. Med. **47**, 273 (1928). — Wearn, J. T., S. R. Mettier, T. G. Klump and L. J. Zschiesche: Heart J. **8**, 143 (1933). — Weber, H. H.: Pflügers Arch. **235**, 205 (1933). — Weinschenk, K.: Beitr. path. Anat. **102**, 477 (1939). — Weizsäcker, V.: Dtsch. Arch. klin. Med. **133**, 1 (1920). — Erg. inn. Med. **19** (1921). — Wendt: Arch. Kreisl.forsch. **8**, 74 (1941). — Werthemann, A.: Virchows Arch. **270**, 615 (1928). — Wiederoe, S.: Virchows Arch. **204**, 190 (1911). — Zielonko, J.: Virchows Arch. **62**, 29 (1875). — Zink, K. H.: Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 479 (1937). — Virchows Arch. **305**, 288 (1939). — Klin. Wschr. **1940 I**, 577.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. R. Rössle).

Über die sog. idiopathische Herzhypertrophie.

Von

Dozent **A. J. Linzbach,**
Oberarzt am Institut.

(Eingegangen am 19. August 1946.)

Immer wieder tauchen in der Literatur Angaben über Fälle von sog. idiopathischer Herzhypertrophie bei Kindern auf. In diesen Fällen gelingt es nicht, eine Ursache für die Hypertrophie aufzufinden. Von vielen Untersuchern wird deshalb das Krankheitsbild geleugnet.

Ceelen veröffentlichte 1920 eine Reihe hierher gehöriger Fälle. Es handelte sich um vergrößerte Kinderherzen bei unklaren Todesursachen. Er erwähnt, daß die Hypertrophie der Herzen im Vergleich zur Dilatation zurücktritt. Herzgewichte sind leider nicht angegeben. In allen Fällen fand sich neben einer Thymushyperplasie eine solche des lymphatischen Systems und Ceelen glaubt deshalb an besondere Herzformen beim Status thymico-lymphaticus. Mikroskopisch konnte er lymphocytäre Infiltrate nachweisen. Frey äußert in seinem Herzbuch die Ansicht, daß es sich um Herzen bei Diphtherie-Myokarditis handelt. Der von uns beobachtete Fall bei einem 5jährigen Mädchen scheint diese Ansicht zu bestätigen.

Aus dem Krankenblatt der Kinderklinik der Charité, für dessen Überlassung ich Herrn Professor Dr. Stoeltzner danke, läßt sich folgendes entnehmen: Das Kind wurde in moribundem Zustand in die Klinik eingeliefert. Klinisch fand sich das typische Bild eines Myokardschadens bei Diphtherie. Im Ekg Abflachung der T-Zacke in allen Ableitungen. Die Reflexe fehlten. Die Leber war stark geschwollen. Abstriche aus Nase und Rachen waren negativ, ebenso die bakteriologischen Untersuchungen auf E-Ruhr und Flexner. Es bestand eine Tachykardie von 170 Schlägen in der Minute. Die Herzgrenzen waren verbreitert. Bei starker Cyanose der Lippen war der Puls kaum fühlbar. An den Tonsillen keine Beläge, am Hals keine Drüsenschwellungen. Blutbild: Hb 79%, Erythrocyten 3,8, Leukocyten 8,6, Lymphocyten 51%, Segmentkernige 42%, Stabkernige 3%, Jugendliche 1%, Monocyten 3%. Senkung 3 : 9. Der Urin war trübe, sauer. Die Untersuchung auf Eiweiß ergab eine geringe Trübung, im Sediment einige Leukocyten und Epithelien. Der Blutdruck ist nicht gemessen worden. Aus der Angabe, daß der Puls kaum zu fühlen war, ist aber zu entnehmen, daß der Blutdruck nicht erhöht gewesen ist. Das Kind verstarb am nächsten Tage unter den Zeichen der Herz- und Kreislaufschwäche.

Aus der Anamnese ist folgendes bemerkenswert: Den Eltern ist eine vorangegangene Diphtherie unbekannt. Vor 2 Jahren erhielt das Kind eine Diphtherieschutzimpfung und eine weitere Injektion 10 Tage vor seinem Tode. Im Herbst 1945 fand eine Typhusschutzimpfung statt.

Aus der Familienanamnese ist zu erwähnen, daß ein Bruder des Mädchens mit 11 Jahren an Herzinnenhautentzündung gestorben ist; ein Bruder des Vaters mit 18 Jahren an einem Herzfehler nach Gelenkrheumatismus.

Aus dem Sektionsbefund entnehmen wir: „Sekt.-Nr. 204/46. Wahrscheinlich postdiphtherische schwere Myokarditis mit hochgradiger Dilatation besonders des linken hypertrophischen Herzens, Ödem und ungleichmäßige Blähung der Lungen, Kollapsherde derselben, Tracheobronchitis, hämorrhagische Schwellung beiderseitiger Halslymphknoten, Verfettung und leichte Blutstauung der Leber, toxisches Ödem derselben und der Gallenblase. Blutstauung und geringe Schwellung der Nieren. Cyanose der Milz."

Länge	105 cm	Milz	60 g
Gewicht	14 kg	Leber	605 g
Herz	160 g	Nieren	100 g
rechte Lunge	190 g	Thymus	30 g
linke Lunge	150 g		

Herzbefund. Es fand sich eine ausgesprochene Hypertrophie sämtlicher Herzteile, besonders links, bei gleichzeitiger Erweiterung der Herzhöhlen. Die Herzspitze war deutlich abgerundet und das Herz hatte im ganzen ein plumpes, kugeliges Aussehen. Der Klappenapparat des Herzens und der großen Gefäße war überall zart und zeigte keine krankhaften Veränderungen. Das Herzfleisch war auf dem Schnitt stark cyanotisch und gefleckt. Bei Druck ließ sich aus den kleinen Venen tief düsterrotes Blut abpressen. Das Gewicht des an der Aortenwurzel abgetrennten Herzens betrug 160 g. Nach Rössle beträgt das Sollgewicht des Herzens bei einem 5jährigen Mädchen etwa 85—90 g. Es liegt damit im vorliegenden Falle eine Verdoppelung des Herzgewichtes vor.

Mikroskopisch findet sich neben einer sehr starken venösen Stauung das Bild einer geringen, fast rein serösen Myokarditis. Die Bindegewebsmassen des Perimysium internum sind durch die seröse Exsudation aufgelockert und lassen einen feinen Faserfilz erkennen. Zellige entzündliche Reaktionen fehlen fast vollkommen und sind nur in unmittelbarer Nachbarschaft der sehr wenigen zugrunde gehenden Herzmuskelfasern in geringem Grade zu erkennen. Im Fettschnitt sind kleintropfige herdförmige Verfettungen der Herzmuskelfasern nachweisbar, die sich manchmal nur auf einzelne isolierte Fasern beschränken. Für eine Faserquellung mit einseitiger Sarkoplasmavermehrung, wie sie von uns in Hungerherzen und pathologisch hypertrophen Herzen beobachtet und beschrieben wurde, besteht kein Anhalt. Der mikroskopische Befund entspricht dem Bilde einer nicht besonders ausgesprochenen, schleichenden, serösen Myokarditis, wie man sie häufig bei Spättodesfällen nach Diphtherie beobachten kann. Die Nieren wurden leider nicht mikroskopisch untersucht. Der klinische und der makroskopisch-anatomische Befund sprechen gegen eine mit Blutdrucksteigerung einhergehende Nierenkrankheit.

Das vermehrte Herzgewicht kann keinesfalls durch die Stauung und die entzündlichen Exsudationsprodukte seröser Natur allein erklärt werden. Es blieb schon nach der mikroskopischen Betrachtung keine andere Möglichkeit, als daß es sich im vorliegenden Falle um eine wahre Hypertrophie handelt.

Die, von uns an anderer Stelle methodisch beschriebene, mikrometrische Analyse der Größenverhältnisse der Herzmuskelfasern zeigte im vorliegenden Falle folgende Werte: Die Auszählung von 16 708 Muskelfaserquerschnitten aus dem linken vorderen Papillarmuskel ergab bei einem Mittelwert von 101,2 je Flächeneinheit 155 μ □ eine durchschnittliche Faserdicke, wie sie einem Herzen von 130 g zukommt.

Auch wenn diese Werte nicht dem Herzgewicht von 160 g entsprechen, ist damit eine wahre Hypertrophie der Herzmuskelfasern bewiesen.

Die an den gleichen Schnitten ausgezählten 6834 Bindegewebs- und Capillarkerne entsprechen mit einem Mittelwert von 41,3 auf die Flächeneinheit von 155 μ □, dem Herzgewicht von 160 g. Diese Zahl schließt eine Capillarvermehrung in unserem Falle aus.

Die Anzahl von 2919 Herzmuskelkernen ergibt eine mittlere Kerndichte von 17,7 Herzmuskelkernen je 155 μ □. Diese Anzahl entspricht einem Herzgewicht von 200 g, d. h. also, die Kerndichte ist in vorliegendem Falle verringert.

Die für das Herzgewicht 160 g zu geringe Herzmuskelfaserbreite und die zu geringe Herzmuskelkernzahl je Flächeneinheit ist zum Teil auf die Gewichtsvermehrung durch die seröse Entzündung und die Blutstauung, zum Teil aber auf eine gleichzeitig bestehende Dilatation des Herzens zu beziehen. Solche Werte ergeben sich, wenn man die Herzmuskelfasern in die Länge zieht. Dadurch wird der Querschnitt verkleinert und der Abstand der Kerne in den Fasern vergrößert. Deshalb finden sich je Flächeneinheit auf Herzmuskelfaserquerschnitten zu wenig Kerne.

Die mikroskopische Analyse ergibt also im vorliegenden Falle eine wahre Hypertrophie der Herzmuskelfasern, wie sie einem Herzgewicht von 130 g entspricht, bei gleichzeitig bestehender Dilatation.

Die mikroskopischen Veränderungen müssen im Sinne einer Myokarditis gedeutet werden. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um eine Myokarditis nach Diphtherie.

Vielleicht hängen die myokarditischen Veränderungen mit den mehrfachen Diphtherieschutzimpfungen zusammen, aber das ist nur eine Möglichkeit. Die letzte Schutzimpfung erhielt das Kind 10 Tage vor dem Tode. Diese Zeitspanne ist zu kurz, um eine solche Hypertrophie hervorzurufen. Nach eigenen Sektionserfahrungen aus dem Kriege an dem großen Krankenbestand eines Warschauer Nephritislazarettes braucht das Herz zur Entwicklung einer Hypertrophie mindestens 2—3 Wochen, auch bei jugendlichen Menschen. Da wir in unserem Falle außer der Myokarditis keine andere Ursache für die Hypertrophie kennen, muß schon vor der zweiten Impfung eine schleichende Myokarditis bestanden haben, die durch die Schutzimpfung vielleicht aktiviert worden ist.

Der vorliegende Fall ist von größter prinzipieller Wichtigkeit. Im allgemeinen geht die Ansicht dahin, daß nur die tonogene Dilatation der Schrittmacher einer wahren Hypertrophie sein kann. Diese tonogene Dilatation wird verursacht durch erhöhte Leistungsanforderungen an das Herz, sei es infolge Erhöhung des peripheren Widerstandes im arteriellen System, sei es infolge erhöhten venösen Zuflusses mit Vermehrung des Schlagvolumens auf Grund größerer diastolischer Füllung. Wenn die erhöhte Anforderung an die Herzleistung über längere Zeit

anhält, folgt der funktionellen Anpassung eine strukturelle Anpassung in Form der Herzhypertrophie. Für diese hypertrophen Herzen stellt die früher erhöhte Leistung jetzt das gewöhnliche Arbeitsniveau dar.

In unserem Falle fehlen die erhöhte Arbeitsleistung und die Ursachen für eine tonogene Dilatation im Beginn der Krankheit. Die bestehende Myokarditis, die, wie wir ausführten, längere Zeit bestanden haben muß, legt den Gedanken nahe, daß bei unserem Herzen im Anfang keine tonogene, sondern eine myogene Dilatation infolge Schädigung der Herzmuskulatur vorgelegen hat. Schon Moritz vermutete, daß auch eine myogene Dilatation des Herzens, wenn sie nur lange genug besteht, die Ursache für eine nachfolgende Hypertrophie abgeben kann. Durch die Erweiterung der Herzhöhlen bei einer myogenen Dilatation müssen die Fasern gemäß der Helmholtzschen Gleichung unter einer vermehrten Spannung stehen. Ist der Herzmuskelschaden nicht so hochgradig, um zum vollständigen Versagen zu führen, so ist es möglich, daß die vermehrte Faserspannung auch bei myogener Dilatation Ausgangspunkt einer Hypertrophie werden kann. Nur die Klippe der myogenen relativen Mitralinsuffizienz, die mit einer ziemlich plötzlichen, erhöhten Arbeitsbelastung einhergeht, müßte überstanden werden. Unter diesen Voraussetzungen ist nicht nur die vermehrte Faserspannung, sondern auch die vermehrte Arbeitsleistung gegeben. Die Herzen müssen sich dann an diesen Zustand anpassen und werdenhypertroph. Handelt es sich um Kinder, so besteht die Möglichkeit, daß bei Ausheilung der Myokarditis die Hypertrophie bestehen bleibt und das vergrößerte Herz gewissermaßen wartet, bis der übrige Organismus im Wachstum nachgekommen ist. Solche „Herzfehler" würden sich dann im wahrsten Sinne des Wortes „auswachsen", das scheint uns der Hauptgrund zu sein, weshalb man diese Fälle so ungeheuer selten zu Gesicht bekommt.

Der Anatom sieht gewöhnlich nur jene Fälle von Myokarditis, die infolge Herzversagens frühzeitig zum Tode führen. Deshalb fehlt die Hypertrophie, und die Dilatation überwiegt weitaus. Das vermehrte Herzgewicht wird meist stillschweigend auf eine Massenzunahme bezogen, die in der entzündlichen Exsudation ihre Ursache hat.

Die andere Gruppe von Myokarditisfällen, bei welchen die Erkrankung nicht zum Tode führt, heilt meist vollständig aus, und die Vorgänge, die sich dabei am Herzen abspielen, sind uns naturgemäß völlig unbekannt. Erst in neuerer Zeit schenkt man von klinischer Seite diesen Herzen größere Aufmerksamkeit, und es finden sich oft noch viele Monate nach überstandenen Infektionskrankheiten, vor allem bei Diphtherie, ausgesprochene Veränderungen im Ekg (Spang, Eckardt, Brednow).

Für die Klinik ergeben sich aus unseren Beobachtungen recht interessante Probleme. Solange eine relative Klappeninsuffizienz besteht, ist keine Ursache für eine Zurückbildung der Hypertrophie

gegeben. Wie verhalten sich aber die Grenzfälle, wo es noch nicht zu einer relativen Klappeninsuffizienz gekommen ist, wohl aber über längere Zeit eine myogene Dilatation bestanden hat mit nachfolgender Hypertrophie? Wenn das Herz in diesen Fällen hypertrophiert, so wird es scheinbar nicht gezwungen, eine erhöhte Arbeitsleistung zu vollbringen. Nach dem FICKschen Prinzip müßte aber eine Faser, die unter vermehrter Spannung steht und noch leistungsfähig ist, eine erhöhte Leistung vollbringen, allein aus dem Grunde, weil ihre Kontraktion von einer vermehrten Ausgangsspannung ausgeht. Wo bleibt diese vom Herzen kreislaufmechanisch gar nicht geforderte Mehrleistung?

Diese Mehrleistung wird unseres Erachtens von der vermehrten Restblutmenge verschluckt, die bei jeder Systole bewegt werden muß und eine Beschleunigung erfährt. Wenn es bei diesen Herzen tatsächlich nur infolge der vermehrten Faserspannung, ohne parallel laufende Leistungssteigerung zur Hypertrophie käme, so spräche dieses Verhalten sehr zugunsten der Auffassung BOHNENKAMPs.

Auf Grund unserer mikrometrischen und histologischen Analyse, bei der mit exakter Methodik eine wahre Herzhypertrophie bei Myokarditis (wahrscheinlich nach Diphtherie) nachgewiesen wurde, halten wir uns berechtigt, alle Fälle von sog. idiopathischer Herzhypertrophie als postmyokarditische Hypertrophien zu deuten.

Zusammenfassung.

Bei einem 5jährigen Mädchen wird eine wahre, besonders linksseitige Herzhypertrophie mit Verdoppelung des Herzgewichtes bei schleichender Myokarditis mikrometrisch festgestellt. Zur Frage der sog. idiopathischen Herzhypertrophie wird Stellung genommen und diese Herzhypertrophieformen werden als myokarditische Hypertrophien gedeutet. Als Ursache der Hypertrophie wird eine vermehrte Faserspannung infolge myogener Dilatation angenommen. Die Annahme von MORITZ, wonach auch eine myogene Dilatation, vorausgesetzt, daß sie lange genug besteht, zum Ausgangspunkt einer Hypertrophie werden kann, wird durch unseren Fall erstmalig bestätigt.

Literatur.

BREDNOW, W.: Ther. Gegenw. **1941**, H. 7, 273. — BOHNENKAMP, H.: Klin. Wschr. **1929 I**, 433. — CEELEN, W.: Berl. klin. Wschr. **1920 I**, H. 9, 197. — ECKARDT, P.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch., 12. Tagg **1939**, 388. — FREY, W.: Die Herz- und Gefäßkrankheiten. Berlin 1936. — HELMHOLTZ, H. v.: Pflügers Arch. **1**, 48 (1868). — LINZBACH, A. J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen (im Druck). 1946. — Mikrometrische und histologische Analyse menschlicher Hungerherzen (im Druck). 1946. — MORITZ, A. R. u. D. VON TABORA: Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefäße. In Handbuch der allgemeinen Pathologie von KREHL und MARCHAND, Bd. II, 2. Abt. 1913. — RÖSSLE, R. u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin u. Wien 1932. — SPANG, K.: Dtsch. med. Wschr. **1946 I**, 55.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. R. Rössle).

Mikrometrische und histologische Analyse menschlicher Hungerherzen.

Von

Dozent A. J. Linzbach,

Oberarzt am Institut.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. August 1946.)

Prym veröffentlichte im Jahre 1919 nach dem ersten Weltkrieg unter dem Titel „Allgemeine Atrophie, Ödemkrankheit und Ruhr" eine Reihe von Fällen. Sie zeigten neben einer allgemeinen Atrophie mit gewichtsmäßig festgestelltem starkem Schwund der inneren Organe ruhrartige Entzündungen des Dickdarms. Die Dickdarmerscheinungen deutet Prym als sekundär und glaubt, daß die obligaten Darmbewohner die Schranken der durch die Atrophie geschädigten Schleimhaut durchbrechen.

Auch nach diesem Kriege konnten wir sehr zahlreiche Fälle ähnlicher Art beobachten. Es handelte sich um Personen, die monatelang gehungert hatten und oft durch unerhörte Strapazen auf der Flucht vollständig heruntergekommen waren. Bei allen fanden sich klinisch unstillbare Durchfälle, höchstgradige Ödeme und Ergüsse in den Körperhöhlen, die oft relativ hohe Eiweißwerte aufwiesen. Bei manchen Patienten waren aber die Bluteiweißwerte bis auf etwa 3% heruntergegangen. Eine qualitative Analyse ergab, daß besonders die Albumine, also die kleinmolekularen Eiweiße, erniedrigt waren, manchmal bis unter 1%.

Anatomisch fanden sich starke Ödeme und allgemeiner Höhlenhydrops, die in Spätstadien und nach Behandlung abnahmen. Immer bestand hochgradige allgemeine Atrophie. Einer unserer Fälle wog nur noch 18,2 kg bei einer Körpergröße von 1,59 m. Bringt man den erhöhten Wassergehalt der Gewebe in Abzug, so erhält man ein noch geringeres Gewicht für die Körpersubstanz. Solche hochgradigen Atrophien wurden bisher wenig beobachtet, denn auch bei vollständigem Nahrungsentzug werden nicht solche Abmagerungen erreicht, da die Menschen vorher sterben. Ein weiterer Fall der hier beschriebenen Beobachtungen wog 22,8 kg.

Eigene Fälle[1].

Fall 1. Die Pat. wurde am 14. 11. 45 in hochgradig kachektischem Zustand in das Polizeikrankenhaus Berlin eingewiesen. Sie hatte schon seit Monaten eine starke Gewichtsabnahme beobachtet und es bestanden Ödeme an den Beinen. Seit April 1945 litt sie an einem Magen-Darmkatarrh mit fast ständigen Durchfällen.

Bei der Aufnahme war die Pat. so schwach, daß sie nicht mehr stehen konnte. Es bestand eine Achylia gastrica und eine hochgradige hyperchrome Anämie mit perniciosaähnlichem Sternalblut. Das Blutbild ergab folgende Werte: Hb 58%, Erythrocyten 2,78 Mill., Leukocyten 12 800, Stabkernige 13%, Segmentkernige 76%, Lymphocyten 11%. Der Blutzucker-Nüchternwert ergab 0,084% ohne wesentliche Steigerung bei Zuckerbelastung. Der Blutdruck ergab Werte von 95/75. Nach Buttergaben traten ausgesprochene Fettstühle auf. Alle therapeutischen Versuche waren erfolglos. Die Pat. starb nach dreiwöchigem Krankenhausaufenthalt. Klinische Diagnose: Verdacht auf Sprue.

Sektionsbefund Nr. 1267/45 vom 6. 12. 45. Schwere chronische hämorrhagische ruhrartige Colitis und hämorrhagische Enteritis des oberen Dünndarms. Atrophische Gastritis. Fortgeschrittene Kachexie und allgemeine Anämie. Hochgradige braune Atrophie des Herzens mit Gallertatrophie des epikardialen Fettgewebes. Blutstauung und Hämosiderose der Leber. Atrophie des Pankreas (Gewicht 23 g). Kleine Fettgewebsnekrosen am Pankreasschwanz. Blutstauung und geringe Lockerung der Milz. Ödem und Anämie der Nieren. Walnußgroße bronchiektatische Kaverne des linken Lungenoberlappens. Schiefrig indurierte tuberkulöse Narbenherde beider Lungenspitzen mit linksseitigem linsengroßem Kreideherd. Hypostase beider Lungenunterlappen. Blähung der Oberlappen. Beiderseitiger Hydrothorax, je 800 ccm. Allgemeine Enteroptose mit arteriomesenterialem Darmverschluß. Atrophie der Schilddrüse und des lymphatischen Rachenringes. Tiefgreifender Decubitus über dem Kreuzbein.

Eine Wägung der einzelnen Herzabschnitte nach der MÜLLERschen Methode ergab folgende Werte:

Gesamtgewicht	134,0 g,
linke Kammer	29,0 g,
rechte Kammer	17,5 g,
Kammerseptum	25,5 g,
Vorhöfe und Gefäßstämme der Aorta und Pulmonalis	38,0 g,
Epikardiales gallertatrophisches Fett	24,0 g,
für die Gesamtmuskulatur der Kammern ergibt sich somit ein Wert von nur	72,0 g.

Fall 2. Die Pat. wurde am 19. 2. 46 in stark abgemagertem Zustand in die II. Medizinische Klinik der Charité aufgenommen. Seit dem Sommer 1945 bestanden dauernd starke Durchfälle mit Anschwellung der Beine und des Gesichtes. Bei der Aufnahme bestand kein Ödem mehr. Im Urin fanden sich geringe Eiweißspuren. Das Blutbild hatte folgende Werte: Hb 65%, Erythrocyten 3,19 Mill., Leukocyten 9200, Segmentkernige 63%, Stabkernige 7%, Jugendliche 2%, Lymphocyten 24%, Monocyten 4%. Blutcalcium 7,6 mg-%, Kochsalz 523,6 mg-%. Der Blutdruck betrug 110/70. Im Ekg fanden sich die Zeichen eines Herzmuskelschadens. QRS 0,07, Überleitungszeit 0,12 Sek. Zwischenstrecken und Nach-

[1] Für die Überlassung der Krankenblätter spreche ich Herrn Professor Dr. ROGGENBAU (Nervenklinik der Charité), Herrn Dozent Dr. OETTEL (II. Medizinische Klinik der Charité) und Herrn Chefarzt Dr. W. SCHULZ (Innere Abteilung des Polizeikrankenhauses Berlin) meinen Dank aus.

schwankungen isoelektrisch. Die Urinmenge bewegte sich zuerst um 400 ccm, stieg später auf etwa 1000 ccm an. Kurz vor dem Tode trat unstillbares Erbrechen auf.

Sektionsbefund Nr. 278/46 vom 10. 4. 46. Inanition: Hochgradige Abzehrung und allgemeine Anämie. Extreme braune Atrophie des Herzens. Braune Atrophie, Ödem und Blutstauung der Leber mit verkalkter Kapselschwiele über dem rechten Leberlappen. Blutstauung und Atrophie der Milz. Ödem und Trübung der Nierenrinde. Seniles Lungenemphysem. Hypostase der Lungenunterlappen. Chronische katarrhalische Colitis mit follikulären Geschwüren der Rectumschleimhaut. Chronischer pigmentierter Magenkatarrh und Ekchymosen des Magenfundus. Atrophie der Schilddrüse. Pfröpfe der Tonsillen. Hirnödem.

Organgewichte:	Herz	140 g,
	Gehirn	1145 g,
	rechte Lunge	225 g,
	linke Lunge.	180 g,
	Milz	70 g,
	Leber.	740 g,
	Nieren	205 g.

Fall 3. Die Pat. wurde am 9. 1. 46 wegen einer bestehenden Depression in die Nervenklinik der Charité aufgenommen. Seit August 1945 bestanden Durchfälle und seit September Ödeme der Beine. Der Blutdruck betrug 120/75. In der Klinik bestanden die Durchfälle weiter fort.

Sektionsbefund Nr. 312/46 vom 23. 4. 46. Abzehrung. Chronische Colitis. Starke Atrophie der Dünndarmschleimhaut. Chronischer Katarrh des Pylorusmagens und des Duodenums. Hydroperikard 100 ccm. Obturierende Thrombose beider Vv. femorales einschließlich der unteren V. cava inferior. Hypostatisches Ödem der Lunge und schlaffe zentrale Pneumonie des linken Unterlappens. Chronische verruköse Endokarditis der Mitralis. Geringe Verwachsung der beiden vorderen Aortenklappen. Atrophie des Herzens und der Leber. Chronisches Emphysem. Geringe Hypertrophie und Fettdurchwachsung der rechten Herzkammer. Ödeme beider Beine.

Organgewichte:	Herz	195 g,
	Gehirn	1255 g,
	rechte Lunge	710 g,
	linke Lunge	480 g,
	Leber.	1110 g,
	Milz	90 g,
	Nieren	240 g.

Im Laufe meiner Arbeiten über Herzhypertrophie interessierten mich besonders die Herzen dieser hochgradig abgemagerten Personen. Es war zu vermuten, daß man hier Veränderungen fand, wie sie bisher noch nicht beobachtet wurden.

Die Literatur erwähnt beim atrophischen Herz nur die sog. Gallertatrophie des epikardialen Fettgewebes und die braune Atrophie des Herzens. Auf dem Schnitt sind diese Herzen deutlich braun und bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich eine sehr reichliche Ablagerung von braunem Pigment an den Polen der Herzmuskelkerne.

Im übrigen stellte man sich die Herzen einfach als eine verkleinerte Ausgabe eines normalen Herzens vor mit gleichmäßig kleiner gewordenen Fasern. Diese Auffassung können wir auch für die gewöhnlichen Atrophien bestätigen.

Für die extrem atrophischen Herzen dagegen, wir beobachteten zwei mit einem Herzgewicht von 134 und 140 g bei einem Sollgewicht nach RÖSSLE und MÜLLER von etwa 250 g, trifft das nicht zu. Schon makroskopisch sieht die Schnittfläche dieser Herzen anders aus als bei den gewöhnlich atrophischen Herzen. Die gleichzeitig bestehende hochgradige Anämie bringt es mit sich, daß die Herzen eine eigentümlich fahle, hellbraune bis graue Schnittfläche haben und einen ödematösen Glanz erkennen lassen.

Die *mikrometrische Analyse der Herzmuskelfaserdicke*, nach der von uns in den Untersuchungen über die Herzhypertrophie angegebenen Methode, ergab sehr bemerkenswerte Resultate, die aus der beigefügten Tabelle und Abb. 1 hervorgehen.

Tabelle 1.

Laufende Nummer	Sektions-Nummer	Geschlecht	Alter in Jahren	Länge in cm	Gewicht in kg	Herzgewicht in g	Anzahl der ausgezählten Flächeneinheiten	Insgesamt gezählte Herzmuskelfaserquerschnitte	Mittlere Anzahl der Faserquerschnitte je 155 μ □	Theoretisch zu erwartende Anzahl Faserquerschnitte je 155 μ □	Prozentuelle Abweichung vom theoretischen Wert	Insgesamt gezählte Bindegewebskerne	Mittlere Anzahl der Bindegewebskerne je 155 μ □	Insgesamt gezählte Herzmuskelkerne	Mittlere Anzahl der Muskelkerne je 155 μ □
1	1267/45	♀	36	159	18,2	134	165	10041	61,0	107,5	—43,2%	6050	36,7	2684	16,3
2	278/46	♀	50	157	22,8	140	150	11163	74,5	99,0	—24,8%	7268	48,5	2891	19,3
3	312/46	♀	58	169	39,9	195	165	12215	74,0	79,0	— 6,3%	6951	42,0	2873	17,4

In Abb. 1 sind auf der Ordinate die Mittelwerte, der je Flächeneinheit 155 μ □, ausgezählten Elemente (Herzmuskelfaserquerschnitte, Bindegewebskerne, Herzmuskelkerne) eingetragen. Auf der Abszisse das Herzgewicht in Gramm. Die ausgezogenen Kurven geben die theoretisch errechneten Werte für die einzelnen Elemente wieder. Sie ergeben sich aus der von uns gegebenen Gleichung: Anzahl der Elemente je 155 μ □ $= \frac{1}{(\sqrt[3]{\text{Herzgewicht}})^2 \cdot \pi} \cdot$ Konstante. Für die Herzmuskelfaserquerschnitte ist bei Herzgewichten bis 500 g mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von nur $\pm$ 4,55% des theoretischen Wertes zu rechnen. $\sigma_M = \pm$ 1,52%.

Die Differenz vom theoretisch geforderten Werte betrug bei Fall 3 für die Herzmuskelfasern 6,3%, d. h. die Fasern waren also etwas größer als man erwarten sollte. Eine ähnliche Abweichung zeigt, wie aus der Abbildung hervorgeht, der Mittelwert der Herzmuskelkerne

je Flächeneinheit. Auch dieser Wert entspricht einem höhergewichtigen Herzen, etwa einem solchen von 220 g. Die Bindegewebskerne je Flächeneinheit sind geringgradig vermehrt.

Sind in diesem Falle schon geringgradige Abweichungen in einer bestimmten Richtung festzustellen, die später durch die mikroskopische Untersuchung näher geklärt werden, so tritt die Veränderung bei den beiden hochgradig atrophischen Herzen ganz besonders deutlich in Erscheinung. Im Fall 1 betrug das Herzgewicht 134 g. Wie aus der Abbildung hervorgeht, entspricht aber die durchschnittliche Faserdicke auf Querschnitten des linken vorderen Papillarmuskels Werten, wie sie einem Herzgewicht von etwa 290 g zukommen. Die Fasern sind also für das beobachtete Gewicht von 134 g viel zu dick. Die Abweichung vom theoretisch zu erwartenden Werte beträgt 43,2%. Ein ähnliches Verhalten zeigt der Wert für die Muskelkerne je Flächeneinheit. Es ergab sich der Wert von 16,3 und dieser entspricht einem Herzgewicht von etwa 240—250 g. Eine ähnliche Abweichung zeigten die Bindegewebskerne. Sie liegen, wie aus der Abbildung ersichtlich ist, weit unter dem theoretisch zu erwartenden und entsprechen einem Herzgewicht von etwa 240 g.

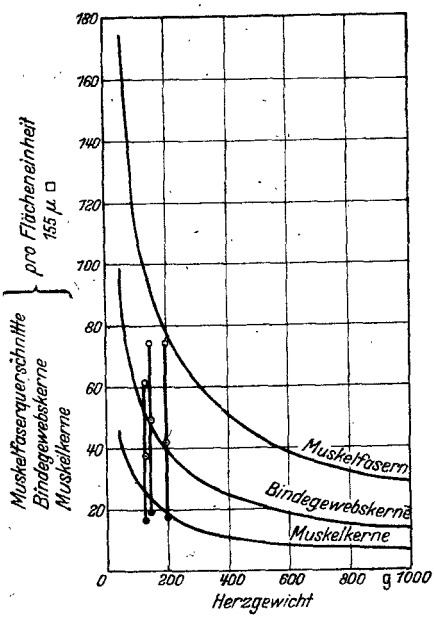


Abb. 1. Die in den 3 Herzen je Flächeneinheit ausgezählten Mittelwerte für Herzmuskelfasern, Bindegewebskerne und Muskelkerne sind durch senkrechte Linien verbunden und lassen die Abweichungen von den kurvenmäßig ausgezogenen theoretischen Werten erkennen.

Das Herz Nr. 2 ergibt einen ähnlichen Befund. Bei einem Herzgewicht von 140 g findet sich eine Muskelfaserdicke, die einem Herzen von 210 g entspricht. Die Abweichung vom theoretischen Wert beträgt 24,8%. Die Muskelkernzahl entspricht einem Herzen von etwa 180 g und die Bindegewebskernzahl je Flächeneinheit etwa dem theoretisch zu erwartenden Werte bei 140 g. Im Vergleich mit den übrigen beiden Werten bedeutet das eine relative Vermehrung der Bindegewebskerne.

Die großen Abweichungen der empirisch gefundenen Werte im Fall 1 und 2 liegen weit über der zufälligen durch die Methode bedingten Fehlerquelle. In unseren Untersuchungen über Herzhypertrophie errechneten wir an 25 Herzen (ausgenommen wurden die

Fälle von Herzhyperplasie) eine mittlere Abweichung von etwa 7,6%. Selbst bei der geringen Anzahl von 25 Fällen können wir sagen, daß zumindest die in Fall 1 beobachtete Abweichung von 43% sehr wahrscheinlich jenseits des Zufälligkeitsbereiches liegt.

Die Messungen besagen also, daß *die Herzmuskelfasern* der von uns untersuchten *atrophischen Herzen erheblich zu dick* sind für die niedrigen Herzgewichte.

Diese Diskrepanz kann nur durch eine *geringere Gesamtfaserzahl oder ungleichmäßige Faseratrophie* in den atrophischen Herzen erklärt werden. Nur so ist es möglich, bei niedrigem Herzgewicht, in großer Anzahl Herzfasern von vermehrtem Volumen zu finden. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt die aus den mikrometrischen Messungen gewonnene Annahme durchaus.

Damit ist erwiesen, daß die Hungerherzen nicht einfach verkleinerte Ausgaben des normalen Herzens darstellen.

Mikroskopische Befunde an Hungerherzen.

Auf die Veränderungen bei geringer Faseratrophie, auf die Pigmentablagerung und die manchmal auftretenden geringgradigen Faserverfettungen wollen wir nicht eingehen, da sie genügend bekannt sind. Auch die Bilder der vacuoligen Degeneration im Hungerherzen sind beschrieben, in ausgiebigem Maße die gleichen Veränderungen beim Beriberiherz durch Dürck, Wenckebach, Aalsmer und Wenckebach. Wir wollen uns im folgenden nur auf die Beschreibung der tatsächlich neuen Befunde beschränken, ausgenommen bei der Beschreibung des Faserödems bzw. der Sarkoplasmavermehrung der Muskelfasern.

1. Die Sarkoplasmavermehrung bzw. das Ödem der Herzmuskelfasern.

In den Untersuchungen über die Herzhypertrophie sind wir auf diese eigenartige, zuerst von Ehrenfried Albrecht genauer beschriebene Veränderung der Herzmuskelfasern eingegangen, die sich in hypertrophen Herzen fast regelmäßig findet. Bei den atrophischen Herzen war sie, vor allem im Bereich des vorderen linken Papillarmuskels nachweisbar. Infolge der Quellung nehmen die Fasern an Dicke zu und hierin liegt zum Teil der Grund für unsere von der Norm abweichenden Messungsergebnisse.

Die Ursache der Faserquellung, die bis zur vacuoligen Degeneration auch an atrophischen Herzen fortschreiten kann, muß in einer Permeabilitätserhöhung der Fasermembran gesucht werden, da mehr Stoffe in die Zelle eintreten als austreten. Sonst wäre die Volumenvermehrung gar nicht vorstellbar. Vielleicht steht die Ursache im Zusammenhang mit einem generalisierten Membranschaden in den Spätstadien des Hungers, hervorgerufen durch die hochgradige

Hypoproteinämie. Man könnte sich vorstellen, daß durch die enorme Eiweißarmut des Blutes besondere Eiweißstoffe aus den Membranen herausgelöst werden und dadurch größere Lücken entstehen. Auch ist an eine Störung der normalen Regeneration bestimmter Membraneiweißmoleküle zu denken. Hierdurch kann man sich die Permeabilitätsstörungen der Membranen des gesamten Organismus erklären, die schließlich auch hochmolekulare Eiweißstoffe durchtreten lassen, wie sich aus dem hohen Eiweißgehalt der manchmal gelartigen Transsudate in den Körperhöhlen ergibt. Die Erniedrigung des onkotischen Druckes des Blutplasmas reicht zur Erklärung dieser Permeabilitätsstörungen nicht aus. An der Niere konnten wir ähnliche Bilder einer abnormen Durchlässigkeit der Glomerulusschlingen feststellen, über die noch an anderer Stelle genauer berichtet wird.

Wir vermuten, daß neben der allgemeinen Hypoproteinämie auch eine Dysproteinämie besteht, wofür neuere Befunde von HERKEN und REMMER sprechen.

2. Die Hungerherde.

Die mikrometrischen Untersuchungen ließen ausgedehnte Zellenuntergänge bzw. ungleichmäßige Faseratrophien in den Hungerherzen vermuten. Eine genaue Durchsicht unserer Präparate bestätigte diese Vermutung vollauf. Die Zelluntergänge treten nicht diffus, sondern in ausgesprochenen Herden auf, ohne wesentliche nachweisbare Veränderungen an den Coronararterien und ihren Ästen. In Abb. 2 geben wir einen solchen Hungerherd wieder.

Es handelt sich um einen der besonders kleinen Herde, die sehr reichlich anzutreffen sind. Wir möchten diese Herde im Gegensatz zu den größeren, entsprechend den miliaren Nekrosen der hypertrophen Herzen, *miliare Hungerherde* nennen. Der abgebildete Herd zeigt die Veränderung erst im Beginn. Auffällig ist die ungewöhnliche Atrophie der Muskelzellen. Wir vermuten, daß die Herzmuskelzellen in solch einem Hungerherd eine Vita minima führen, und daß es sich um einen ganz langsam verlaufenden chronischen Prozeß handelt. Mit Kleinerwerden der Muskelzellen kommt es in den Herden, entsprechend der Atrophie, zu einem Ödem des Bindegewebes ex vacuo. Celluläre Reaktionen im Sinne einer sekundären Entzündung sind kaum nachzuweisen.

Schon bei Betrachtung dieses Herdes erkennt man Zellen, die als Myocyten aufgefaßt werden müssen. Man kann sich den Vorgang so erklären, daß die Lebensbedingungen im Bereich der erwähnten Herde immer schlechter werden, jedoch nicht schlecht genug, um die Zellen abzutöten. Die Zellen zeigen deshalb eine Anpassung an die schlechteren Lebensbedingungen, und diese Anpassung geht mit einer Entdifferenzierung einher. In einem Milieu, wo eine ausdifferenzierte

Herzmuskelzelle nicht mehr lebensfähig ist, vermag ein Myocyt noch sein Auskommen zu finden. Unter Verlust der Differenzierung werden die Ansprüche herabgesetzt mit dem Gewinn der Erhaltung des Lebens; ein Vorgang, der in der Natur und auch im menschlichen Leben nicht unbekannt ist. Im Prinzip spielt sich also hier an den Herzmuskelfasern genau dasselbe ab wie im heutigen wirtschaftlichen Dasein der Menschen Europas.

Abb. 3 zeigt einen solchen Herd in weiter fortgeschrittenem Stadium.

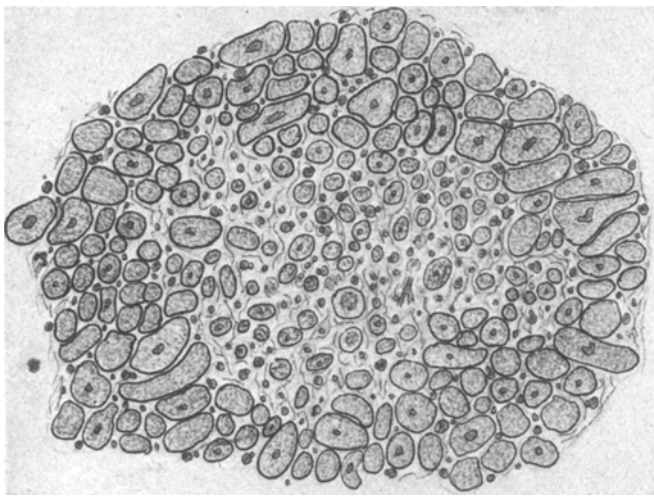


Abb. 2. Sekt.-Nr. 278/46. Vorderer linker Papillarmuskel. Hungerherd.

Der Herd hat schon mehr das Aussehen einer Narbe angenommen, das Bindegewebe ist ebenfalls locker, im ganzen erscheint aber der Herd zellreicher. Viele Kerne der Zellen im Bindegewebe unterscheiden sich bereits durch ihre Größe deutlich von den bindegewebigen Zellelementen, und manchmal erkennt man noch im Inneren der Zellen zahlreiche Körnchen von braunem Pigment. Einzelne Muskelzellen gehen über die vacuolige Degeneration zugrunde, was auch aus der Abbildung ersichtlich ist. Deshalb könnte man daran denken, daß das braune Pigment von zugrunde gegangenen Herzmuskelzellen stammt und nachträglich von Bindegewebszellen phagocytiert wurde. In VAN GIESON- und Azanschnitten sieht man aber an vielen dieser Zellen noch deutliche Reste von Sarkoplasma. Deshalb möchten wir die Zellen als pigmentbeladene Myocyten ansehen. Das Pigment gibt keine Eisenreaktion. An anderen Stellen der Präparate sieht man Hungerherde, die fast ausschließlich aus dicht gelagerten Myocyten bestehen und nicht mit gewöhnlichen Schwielen verwechselt werden können. Die Zellen liegen in diesen Herden so dicht, daß man in einem Gesichtsfeld fast den

Eindruck eines Tumors haben könnte. Die hier beschriebene Form der Atrophie, mit Umwandlung der Muskelfasern in Myocyten gehört in die Kategorie der „entdifferenzierenden Atrophie" Rössles.

Wieweit die Atrophie fortschreiten kann, ergibt sich aus der Abb. 4, in welcher im Längsschnitt ein atrophischer Bezirk aus dem rechten Herzen dargestellt ist.

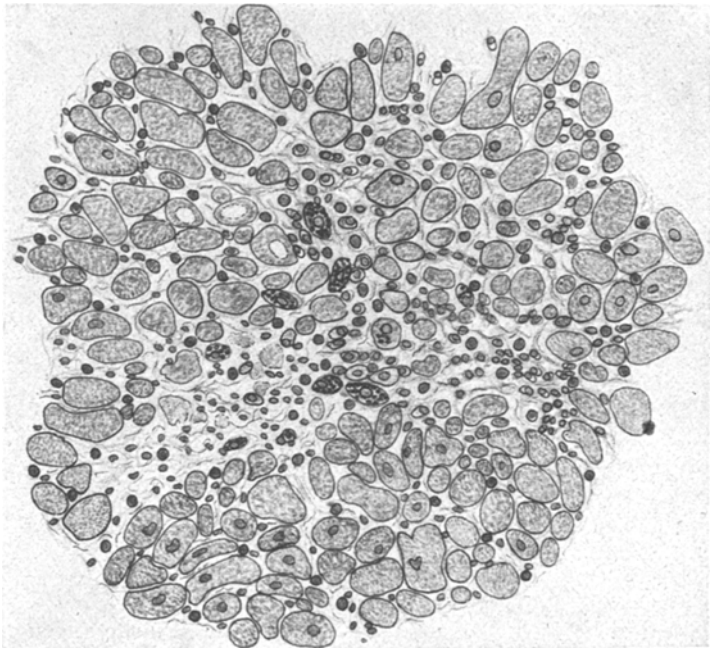


Abb. 3. Sekt.-Nr. 312/46. Vorderer linker Papillarmuskel. Hungerherd mit myocytärer Umwandlung und Untergang von Herzmuskelzellen.

Allein dieses mikroskopische Bild ist erschütternd und spricht für sich. Man sieht sehr stark mit Eosin angefärbte, offenbar in ihrer Substanz verdichtete, lockenartig gewellte, an verbogene Stricknadeln erinnernde Gebilde ehemaliger Herzmuskelfasern, die in einem lockeren, ödematösen Bindegewebe liegen. Die Herzmuskelzellen machen den Eindruck, als ob sie überhaupt nicht mehr in der Lage wären, abzusterben. Der Unterschied zwischen einer nekrotischen Herzmuskelfaser und einer solchen, unter den Bedingungen einer Vita minima dahinvegetierenden Faser, ist wahrscheinlich gar nicht groß. Man erkennt eine relative Zellarmut des Bindegewebes und jegliches Fehlen einer cellulären Reaktion.

Ob solche Herzmuskelfasern überhaupt noch funktionieren, mag dahingestellt sein. Klinisch wurden in solchen Fällen abnorm niedrige

Blutdruckwerte gemessen. Systolische Werte zwischen 70 und 90 mm Hg waren selbst bei poliklinischen Patienten keine Seltenheit.

Nachdem wir die Hungerherde beschrieben haben, müssen wir noch auf eine weitere mögliche Deutung des Zustandekommens der verdickten Muskelfasern eingehen. Wir erwähnten bereits, daß nicht nur solche kleinsten miliaren Hungerherde vorkommen, sondern auch größere atrophische Herde. Bei dem Ausfall einer größeren Anzahl von Herzmuskelfasern muß man mit einer Überbelastung der übrigen noch unter einigermaßen normalen Lebensbedingungen stehenden

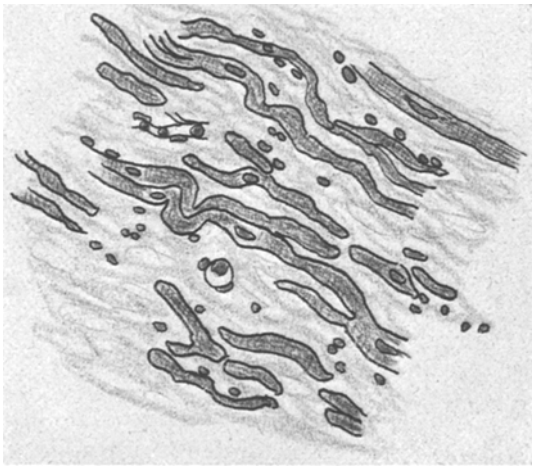


Abb. 4. Sekt.-Nr. 1267/46. Atrophische Muskelfasern der rechten Herzkammer im Längsschnitt.

Fasern rechnen. Wenn der Faserausfall ein bestimmtes Maß überschreitet, sind die Bedingungen für eine Erweiterung des Herzens im Sinne einer myogenen Dilatation gegeben. Die lebensfähigen Fasern geraten damit unter eine erhöhte Spannung und leisten vermehrte Arbeit. Sie übernehmen also die Funktion der ausgefallenen Fasern mit.

Die Erklärung der Entstehung der verdickten Fasern wäre dann ähnlich wie im hypertrophen Herzen. Zunächst käme es zu einer physiologischen strukturellen Anpassung an die erhöhte Arbeitsleistung und schließlich zu einer pathologischen Anpassung, genau wie bei der pathologischen Herzhypertrophie. Dieser Prozeß wurde von uns in der Arbeit über Herzhypertrophie eingehend beschrieben und wir müssen auf die dortige Beschreibung verweisen.

Die Hypertrophie der funktionstüchtigen Fasern im atrophischen Herzen ist, rein energetisch betrachtet, in bezug auf die Ökonomie der Herzarbeit wahrscheinlich nicht ungünstig. Wir wissen, daß eine Faser, deren Kontraktion von einer vermehrten Ausgangsspannung ausgeht,

gemäß dem Fickschen Moment, ökonomischer arbeitet als eine Faser unter gewöhnlichen Bedingungen. Das würde also für die Hungerherzen bedeuten, daß sie nur mit einem bestimmten Prozentsatz hypertropher Fasern die ganze Herzarbeit bewerkstelligen, die sonst von mehr Fasern geleistet wurde. Diese Überlegungen lassen uns also sogar in der Hungeratrophie des Herzens einen sinnvollen Anpassungsvorgang erblicken.

3. Die interstitielle Verfettung.

Neben geringgradiger Verfettung der Herzmuskelfasern kann man eigenartige interstitielle Verfettungen im Bereich des verbreiterten Bindegewebes, besonders in den subendokardialen Abschnitten des

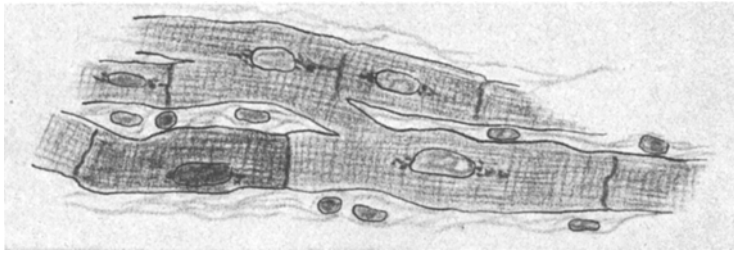


Abb. 5. Sekt.-Nr. 1267/45. Herzmuskelfasern der rechten Kammer im Längsschnitt mit umschriebener „Eosinophilie" zwischen zwei Glanzstreifen.

Papillarmuskels, beobachten. Hier findet sich bekanntlich in der Nähe der Ansatzstellen der Chordae tendineae der Papillarmuskeln vermehrtes, derbes Bindegewebe. In unseren Hungerherzen sieht man in diesen Bezirken neben zugrunde gehenden Muskelfasern Fettsubstanzen im Interstitium, die sich mit Sudan gelblich bis bräunlichrot anfärben und wahrscheinlich aus einem Gemisch von Neutralfetten und Lipoiden bestehen. Als Ursache kann man, ähnlich wie bei der Arteriosklerose, eine Ablagerung von Fettsubstanzen in verlangsamt durchfluteten Bezirken annehmen.

4. Die verschiedene Färbbarkeit der Muskelfasern.

In einem der untersuchten Fälle (Nr. 1) tritt eine deutliche verschiedene Färbbarkeit der Fasern mit Eosin in Erscheinung. Die Veränderung ist in Abb. 5 auf einem Längsschnitt, in Abb. 6 auf einem Querschnitt dargestellt.

In Abb. 6 erkennt man stark mit Eosin angefärbte Muskelquerschnitte neben großen gequollenen Fasern mit vermehrtem Sarkoplasma. Ob die färberische Besonderheit auf eine chemische Verschiedenheit der Eiweißstoffe der Muskelfasern zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Möglicherweise steht die Veränderung im

Zusammenhang mit dem Faserödem. Denn auf Abb. 6 erkennt man deutlich, daß die blaß gefärbten Muskelquerschnitte ödematös gequollenen Fasern angehören.

In Abb. 5 auf dem Längsschnitt tritt die verschiedene Färbbarkeit in besonders eigenartiger Weise in Erscheinung, und zwar beschränkt sie sich hier auf ein Muskelsegment zwischen zwei Glanzstreifen. Dieses Verhalten spricht dafür, daß die durch die Glanzstreifen abgeteilten Herzmuskelfaserbezirke tatsächlich isolierte Stoffwechselkammern darstellen.



Abb. 6. Sekt.-Nr. 1267/45. Papillarmuskel rechte Kammer. „Eosinophilie" und gequollene Herzmuskelfasern im Querschnitt.

Das verschiedene Aussehen der durch die Glanzstreifen begrenzten Herzmuskelkammern konnten wir auch in zahlreichen Fällen von degenerativer Herzmuskelverfettung nachweisen. Hierbei kommt es sehr oft vor, daß die Verfettungen sich nur in einer „Muskelzelle" finden lassen und an den Glanzstreifen plötzlich aufhören.

5. Das Mantelödem.

An überaus zahlreichen Muskelfasern konnten wir in allen 3 Fällen sowohl im linken als im rechten Ventrikel eine besondere Degenerationsform der Muskelfasern nachweisen, die bisher noch nicht beobachtet worden ist. Wir halten diese Degenerationsform für spezifisch pathognomonisch bei der Kachexie des menschlichen Herzens. Auf Abb. 7 und 8 ist die Veränderung auf dem Quer- und Längsschnitt dargestellt und wir möchten sie als *Mantelödem der Herzmuskelfasern* bezeichnen.

Auf den Querschnitten, wo die Veränderung oft sämtliche Fasern des Gesichtsfeldes betrifft, sieht man Folgendes: Inmitten der leicht verkleinerten Querschnitte sind im Hämalaun-Eosinschnitt die stark eosinophilen, gebündelten, sehr dicht beieinander liegenden Myofibrillen

zu erkennen. Zwischen der äußeren Begrenzung der Muskelfasern und den Myofibrillen findet sich ein Sarkoplasmasaum, in dem bei mittlerer Vergrößerung keine Formelemente zu erkennen sind. Dieser Sarkoplasmaring hat wechselnde Dicke. In den ausgeprägtesten Fällen beträgt seine Breite etwa das $1^1/_2$fache eines roten Blutkörperchens. Die Mäntel umgeben nicht immer das Fibrillenbündel in der ganzen Circumferenz, sondern manchmal erscheinen solche Streifen nur in einem Teil der Faser in mondsichelartiger Anordnung. Das erkennt man deutlich an dem großen Faserquerschnitt in Abb. 7.

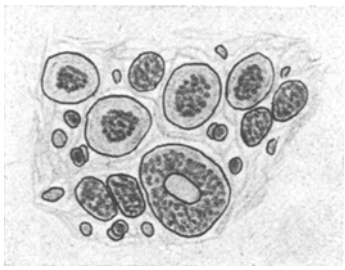


Abb. 7. Sekt.-Nr. 312/46. Papillarmuskel rechte Kammer. „Mantelödem" der Herzmuskelfasern im Querschnitt.

Vereinzelt sind solche Fasern auch in dem Hungerherd von Abb. 2 zu erkennen.

Mit Eosin färben sich diese Mäntel blaßrosa, genau wie das Sarkoplasma, in Azanschnitten leicht bläulich bis blaugrau und in van Gieson-Schnitten gelblich. Die Amyloidreaktion ist negativ. Bei Ölimmersion sieht man feinste *Körnchen und stäbchenförmige Gebilde*, die manchmal viel feiner als die Myofibrillen sind. Die Stäbchen haben schätzungsweise eine durchschnittliche Länge von etwa 3—4 μ. Sie sind auf Abb. 7 eben erkennbar angedeutet.

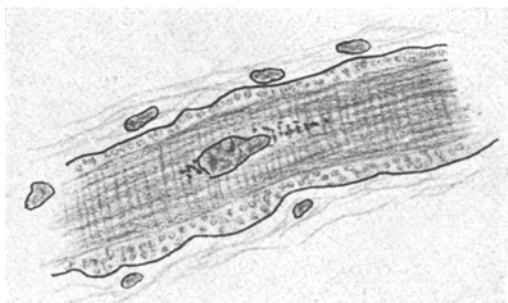


Abb. 8. Sekt.-Nr. 278/46. Hinterwand der linken Kammer. „Mantelödem" einer Herzmuskelfaser im Längsschnitt.

Viel besser treten diese Elemente auf Längsschnitten der Fasern zutage, da sie hier im Querschnitt getroffen sind. Sie verlaufen zum Teil zirkulär im Gegensatz zur achsenparallelen Ausrichtung der Myofibrillen. Die quer getroffenen Stäbchen färben sich mit Eosin stärker rot als das umgebende Plasma, also genau wie die Myofibrillen. Im Azanschnitt sind sie leicht rötlich, im van Gieson-Schnitt gelb. Auf Abb. 8 erkennt man sehr gut die mantelartige Hülle, welche die Myofibrillen einscheidet. Man sieht in der Zeichnung weiterhin, daß die Dicke des Mantels sehr stark schwankt. Die Färbbarkeit der stäbchenförmigen Elemente legt nahe, daß es sich um Bruchstücke oder sogar um neu gebildetes Fibrillenmaterial handelt.

Die Entstehung des Mantelödems.

a) Es ist möglich, daß es im Laufe der Atrophie zu einer Verdichtung der Myofibrillen innerhalb der Fasern kommt. Infolge der verkleinerten Abstände zwischen den Myofibrillen kann es zu Verklebungen benachbarter Myofibrillen und schließlich sogar zu Bindungen durch molekulare Nebenvalenzen kommen. Dies wird um so eher geschehen, wenn es zu strukturellen, mikroskopisch noch nicht faßbaren Veränderungen in der Anordnung der die Myofibrillen aufbauenden Myosinmoleküle gekommen ist. Tritt nun in späteren Stadien der Atrophie ein Membranschaden mit erhöhter Durchlässigkeit hinzu, so können sich die dicht gepackten Myofibrillen nicht mehr lösen und eine gleichmäßige Verteilung in dem vermehrten Sarkoplasma, wie in Abb. 6, ist unmöglich. Die Fibrillenbündel müssen dann als kompaktes Gebilde im Zentrum oder mit leicht exzentrischer Lagerung in der Herzmuskelfaser liegen.

Für die hier gegebene Erklärung der Entstehung des Mantelödems spricht folgender Umstand: Ein atrophisches Herz zeigt zunächst reine, fast gleichmäßige Atrophie der Fasern. Erst in späteren Stadien kommt es zu Zelluntergängen und Permeabilitätsstörungen der Membranen mit Quellungen der Fasern. Wenn die Quellung schon früher einsetzt, ehe eine Verklumpung der Myofibrillen stattgefunden hat, resultiert ein gleichmäßiges Faserödem. Diesen Vorgang veranschaulicht unsere Abb. 6. Sind dagegen die Fasern schon so hochgradig verändert, wie z. B. in Abb. 4, so muß ein Mantelödem entstehen.

Als einfaches Ödem ex vacuo, außerhalb der Muskelfasern, kann man die Veränderungen nicht erklären. Man müßte dann annehmen, daß die Ödemflüssigkeit allmählich zu einer Myolyse führt, indem zuerst die Membran der Muskelfasern und später die peripher gelegenen Fibrillenbündel gleichmäßig aufgelöst werden. Da aber eine trennende Membran zwischen Fibrillen und Mantelsubstanz nicht mit Sicherheit nachweisbar ist und die Begrenzung in vielen Bildern unscharf und fließend ist, glauben wir, daß es sich a priori um eine randständige ödematöse Quellung des Sarkoplasmas innerhalb der Fasern handelt mit sekundären Veränderungen an den Fibrillen.

b) Die zweite Erklärungsmöglichkeit, die unserer Ansicht nach weniger Wahrscheinlichkeit für sich hat, deutet die Veränderung als eine primäre Degenerationserscheinung der äußeren Myofibrillen. Die kurzen Stäbchen im Ödemmantel könnte man als Bruchstücke der peripher gelegenen Myofibrillen auffassen. Die Ursache der Degeneration müßte in Stoffwechselveränderungen und eventuell in der Dysproteinämie gesucht werden.

Gegen diese Deutung, die wir auch zuerst angenommen haben, dann aber als unbefriedigend wieder fallen ließen, lassen sich schwer-

wiegende Einwendungen machen. Ein Muskelschaden, der zu solch starker Frakturierung der Myofibrillen führt, müßte auch im Innern der Muskelfasern zu lichtoptisch faßbaren Veränderungen führen. Sie fehlen aber vollständig. Das innere Myofibrillenbündel erscheint vielmehr ganz intakt, ebenso die Kerne mit den Pigmentanhäufungen im Bereich der Kernpole.

Entsprechend der unter a) gegebenen Erklärung scheint uns die Bezeichnung *Mantelödem* für diese bisher nicht beobachtete Veränderung passend, weil dieser Ausdruck auch kurz die Genese der Veränderung kennzeichnet.

Das Mantelödem ist nicht zu verwechseln mit dem einfachen Ödem und den schlauchförmigen Herzmuskelfasern bei Beriberi. In den ausgezeichneten Abbildungen der Dürckschen Beriberi-Arbeit erkennt man deutlich, daß die dort beschriebene Veränderung ganz anderer Natur ist. Auf den gegebenen Abbildungen erkennt man, daß sich hier die Herzmuskelfasern gerade entgegengesetzt verhalten wie beim Mantelödem. Beim Beriberi-Herz liegen die intakten Fibrillen in der Peripherie der Fasern, während im Innern vacuolenartig vermehrtes Sarkoplasma nachweisbar ist. In unseren Fällen dagegen liegen die intakten Fibrillen zentral und das vermehrte Sarkoplasma in der Peripherie. Die beiden Veränderungen, einerseits die schlauchförmigen Muskelfasern bei Beriberi, andererseits das Mantelödem der atrophischen Herzen, sind daher leicht morphologisch voneinander abzugrenzen.

Über die Elektrokardiogrammveränderungen beim Hungerherzen.

Die von uns mikrometrisch und histologisch nachgewiesenen Befunde an extremen Fällen von Hungerherzen legen den Gedanken nahe, daß das typische Niedervolt-Ekg beim Hungerherzen auf diese eigenartigen Veränderungen der Herzmuskulatur zurückzuführen ist. Bisher denkt man nach Korth vor allen Dingen an eine Veränderung der Leitfähigkeit der Gewebe infolge ödematöser Durchtränkung. Durch das Mantelödem könnte eine Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit der Muskelfasern selbst zustande kommen.

Zusammfassung.

Es wird eine mikrometrische und mikroskopische Analyse von drei Hungerherzen gegeben. In 2 extremen Fällen werden im Vergleich zum Herzgewicht zu dicke Herzmuskelfasern nachgewiesen. Als Ursache findet sich eine ungleichmäßige Faseratrophie und ein Untergang von Herzmuskelfasern bei Verdickung der übrigen. Es werden mehrere, für atrophische Herzen typische und auffallende Degenerationserscheinungen erstmalig beschrieben. So vor allem die Hungerherde des

Herzmuskels mit myocytärer Umwandlung der Herzmuskelfasern und das charakteristische Mantelödem der atrophischen Herzmuskelfasern. An extrem atrophischen Herzen sind somit die von RÖSSLE geforderten 3 formalen Kategorien der Atrophie, 1. die entdifferenzierende Atrophie, 2. die degenerative Atrophie, 3. die numerische Atrophie, aufgezeigt.

Literatur.

ALBRECHT, E.: Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Berlin 1903. — DÜRCK, H.: Beitr. path. Anat. Suppl. 8 (1908). — HERKEN, H. u. H. REMMER: Dtsch. Gesdh.wes. **1946**, 683. — KORTH, C.: Klinische Elektrokardiographie, 2. Aufl. Berlin u.Wien 1944. — LINZBACH, A. J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen (im Druck), 1946. — PRYM, P.: Frankf. Z. Path. **22**, 1 (1919/20). — RÖSSLE, R.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV/1, S. 949. Berlin 1946. — RÖSSLE, R. u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin u. Wien 1932. — WENCKEBACH, K. F.: Das Beri-Beri-Herz. Berlin u. Wien 1934.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. R. Rössle).

Cholesterinkrystallembolie kleiner Organarterien und ihre Folgen.

Von

Dr. W. W. Meyer,
Assistent am Institut.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. November 1946.)

Seit der Entdeckung der thrombotischen Embolie vor 100 Jahren durch Virchow (1846), dem wir auch die Prägung des Begriffes und des Wortes „Embolie" verdanken, sind im vorigen Jahrhundert die wichtigsten Formen der Verschleppung mit dem Blutstrom entdeckt und erforscht worden. In dieser Zeitspanne standen vor allem die Thromboembolie, sowie Fett- und Luftembolie als klinisch wichtigste Formen im Mittelpunkt der pathologisch-anatomischen Forschung. Jedoch blieben andere ähnliche, theoretisch wichtige, praktisch zum Teil weniger bedeutsame Ereignisse auch nicht lange unbekannt. So erfolgte z. B. in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts die Entdeckung der Kalkembolie (Ponfick 1873), der Knochenmarkriesenzellenembolie (Aschoff 1883), der Leberzellenembolie (Turner 1884), der Placentarzellenembolie (Schmorl 1897) und der Krebszellenembolie der Lungen (Schmorl).

Sogar solche Seltenheiten wie Embolie mit Kleinhirnsubstanz in die Lungengefäße (Abrikosoff 1913) wurden beobachtet und beschrieben.

Um so mehr muß man sich wundern, daß die Möglichkeit einer embolischen Verschleppung der Zerfallsprodukte, die aus den geschwürigen Atheromen der Aorta in den arteriellen Blutstrom gelangen, bis jetzt vollkommen unbeachtet geblieben ist. Wenn man den ausgebreiteten geschwürigen Veränderungen der Aorta am Sektionstisch gegenübersteht, so drängt sich die Frage auf: Was geschieht denn mit diesen Zerfallsmassen, die bei bestimmten Formen der Atherosklerose wohl in größeren Mengen vom Blut abgeschwemmt werden? Wenden wir uns zur Klärung dieser Frage nun an unsere Lehr- und Handbücher, so finden wir dort lediglich eine ausführliche Aufzählung der morphologisch faßbaren Bestandteile des Detritus der

Atherome und eine Schilderung der formalen Genese der Geschwürsbildung, die gewöhnlich mit der Behauptung abgeschlossen wird, daß nach der Zerstörung der oberflächlichen Intimaschicht diese Detritusmassen in den Blutstrom gelangen. Vergebens werden wir aber nach irgendeinem Hinweis über ihr weiteres Schicksal suchen. Wenn wir bezüglich der amorphen Anteile der Atherome noch annehmen dürften, daß sie über kurz oder lang im strömenden Blut aufgelöst werden, so können wir dasselbe Verhalten von den krystallinischen Zerfallsprodukten, vor allem von den immer reichlich vorhandenen Cholesterinkrystallen nicht erwarten. In dieser Arbeit werden wir zeigen, daß die Cholesterinkrystalle der Aortenatherome mit dem Blut in die kleinen Organarterien verschleppt werden können und hier charakteristische Gefäßveränderungen hervorrufen, die nicht ohne Bedeutung für das Parenchym der betreffenden Organe bleiben.

Die Verschleppung der Cholesterinkrystalle aus den Atheromen der Aorta und ihr Steckenbleiben in kleinen Organarterien stellt eine besondere, bis jetzt noch unbekannte Form der Embolie im großen Kreislauf des Menschen dar und kann als „*Cholesterinkrystallembolie*" bezeichnet werden.

Die Cholesterinkrystalle stellen bekanntlich einen Stoff dar, der sich in den Säften des Organismus nicht löst und von den Zellen kaum resorbiert wird. Aus den exakten Tierversuchen von CORPER, der sich mit der subcutanen Einführung von Cholesterin beschäftigte, geht eindeutig hervor, daß sogar nach monatelangem Verbleiben im Tierkörper eine nur sehr geringe Resorption dieses Stoffes stattfindet und die eingeführte Cholesterinmenge mit nur geringen Verlusten wieder aus dem Gewebe gewonnen werden kann. CORPER hat nachgewiesen, daß sogar bei einer Versuchsdauer von 27 Monaten nur 16—20% des eingespritzten Cholesterins vom Gewebe abgebaut werden. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch BASTEN, ZINSERLING und KAROLINY gekommen.

Aus den Tierversuchen und aus zahlreichen Beobachtungen am menschlichen Körper geht hervor, daß die Cholesterinkrystalle, wo sie auch eingeführt werden oder spontan entstehen mögen, immer dieselbe, ziemlich typische Gewebsreaktion auslösen. Seit den Versuchen von BASTEN u. a. wissen wir, daß nach dem Abklingen der akut entzündlichen Veränderungen, die unmittelbar nach der Einführung der Cholesterinkrystalle in das subcutane Gewebe einsetzen, eine Abkapselung dieser schwer resorbierbaren Fremdkörper stattfindet, wobei die Cholesterinkrystalle von zahlreichen Riesenzellen umgeben werden.

Es kann uns also nicht wundern, wenn wir auch bei embolischer Verschleppung der Cholesterinkrystalle identische Gewebsreaktionen in den Lichtungen der kleinen Arterien beobachten oder Arterienveränderungen antreffen, die nach einer früher stattgefundenen Cholesterinkrystallembolie entstanden sind.

Ähnliche Gefäßveränderungen sind in Tierversuchen im Bereich des kleinen Kreislaufes schon vor vielen Jahren erzeugt und beschrieben worden (KLOTZ, WOHLWILL und HOLM, G. SEEMANN, MERKULOW). Es handelt sich aber dabei ausschließlich um Experimente, die aus anderen

Beweggründen vorgenommen wurden und nicht die Erzeugung einer Cholesterinkrystallembolie zum Ziele hatten. Die Arterienveränderungen stellten gewissermaßen ein Nebenergebnis der Experimente dar, die vor allem auf die Klärung einiger Stoffwechselfragen gerichtet waren. Die Erforschung der Atherosklerose, die am Anfang dieses Jahrhunderts besonders durch die grundlegenden Experimente von Chalatow und Anitschkow ihren besonderen Aufschwung genommen hat, brachte nämlich die Notwendigkeit mit sich, neben üblichen Fütterungsversuchen auch der Wirkung einer parenteralen Einführung mancher Fettsubstanzen nachzugehen. Dabei haben Klotz, Wohlwill und Holm, Seemann und Merkulow mit Cholesterinlösungen bzw. Cholesterinsolen gearbeitet.

Die eigenartigen Gefäßläsionen, die bei intravenöser Injektion von Cholesterinlösungen in den Lungenarterienästen zutage traten, haben diese Forscher nicht veranlaßt, nach ähnlichen Gefäßschädigungen bei Menschen zu fahnden, die spontan im großen Kreislauf bei gewissen Formen der Atherosklerose der Körperschlagader entstehen können.

Schon 1915 berichtet Klotz über seine sehr eindrucksvollen und exakt ausgeführten Experimente mit intravenöser Einführung von Cholesterin, das in Olivenöl oder Baumwollsamenöl gelöst war. In Reihenversuchen verfolgte Klotz die Resorption der eingeführten Emulsionen und fand, daß die Fettsubstanzen in der Hauptsache schon in den Lungen des Kaninchens abfiltriert und hier von der Lipase des Blutserums zum Teil abgebaut werden. Die ungelöst gebliebenen Fettemboli rufen nach Klotz eine starke Endothelwucherung hervor, die nach seiner Meinung durch die Anwesenheit des Cholesterins noch verstärkt wird. Während das angewandte Lösungsmittel (Olivenöl u. a.) schließlich vollkommen gelöst und von den Endothelzellen phagocytiert wird, bleibt das Cholesterin, das nun in krystallinischer Form ausfällt in der Gefäßlichtung liegen. Die rege Endothelproliferation, die unter Bildung zahlreicher Riesenzellen vor sich geht, bewirkt schließlich den Verschluß bzw. eine starke Einengung der Arterienlichtung.

Wohlwill und Holm fanden bei Hunden nach Anlegung einer umgekehrten Eckschen Fistel und Einführung einer Cholesterinemulsion in die Oberschenkelvene Zeichen der Fettresorption in kleinen Pfortaderästen mit Auftreten zahlreicher Riesenzellen, auch im periadventitiellen Bindegewebe.

G. Seemann befaßte sich mit der Rolle der Lungen im Lipoidstoffwechsel und kam bei der Verfolgung des Schicksals des ins Blut eingeführten Cholesterins zu Ergebnissen, die denen von Klotz sehr ähnlich sind. Die von Seemann zuerst in zahlreichen vorzüglichen Abbildungen dargestellten Gefäßveränderungen der kleinen Arterien von Kaninchen- und Hundelungen haben eine große Ähnlichkeit mit den von uns am Menschen beobachteten Cholesterinembolien, über die hier berichtet wird.

Während die eben angeführten Forscher nur spätere Stadien der Einheilung der Cholesterinkrystalle in den Lungengefäßen beobachteten, verfolgte Merkulow die unmittelbare Reaktion des Lungengewebes auf eine intravenöse Injektion des Cholesterinsols und stellte fest, daß schon in den ersten Stunden nach der Einführung viele kleine Lungengefäße des Kaninchens durch Leukocyten ausgestopft werden. Hin und wieder kam es auch zu ausgebreiteten Thrombosen der Lungenarterien des Versuchstieres.

Wie schon oben dargelegt wurde, handelt es sich bei allen angeführten Experimenten um Versuche, die sich vor allem mit den Fragen

des Cholesterinstoffwechsels befaßt haben und von dem Wunsche getragen waren, das Schicksal eines Stoffes zu verfolgen, welcher in der Entstehung der Atherosklerose eine entscheidende Rolle zu spielen schien.

Wie dem auch sei, Tatsache ist, daß ein Analogon der Gefäßveränderungen, die wir bei der Cholesterinkrystallembolie im großen Kreislauf des Menschen gefunden haben, zuerst aus dem Gebiete der experimentellen Forschung bekannt, jedoch als solches nicht ausgewertet wurde. — Wir stehen also vor dem eigenartigen Sachverhalt: die pathologischen Prozesse identischer Genese wurden zuerst experimentell hervorgerufen und sind nun erst wesentlich später beim Menschen festgestellt worden.

Auf die eigenartigen Arterienveränderungen, über die hier berichtet wird, sind wir zuerst bei systematischen Untersuchungen kleiner Organarterien gestoßen, die wir früher aus einem anderen Anlaß vorgenommen haben[1]. Die obenerwähnten experimentellen Arbeiten sind uns erst später bekanntgeworden. Es ist erstaunlich, daß diese so charakteristischen Arterienläsionen beim Menschen bis jetzt unbeachtet blieben oder nicht richtig erkannt bzw. gedeutet wurden. Trotz sorgfältigen Nachschlagens konnten wir weder in der deutschen noch in der uns zur Verfügung stehenden ausländischen Literatur aus der Vorkriegszeit irgend etwas über solche Gefäßläsionen beim Menschen finden.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist, das Vorhandensein dieser besonderen, bis jetzt unbekannten Form der Embolie — der Cholesterinkrystallembolie — zu beweisen und die Aufmerksamkeit auf die eigenartigen Gefäßveränderungen zu lenken, die durch solche Embolie in manchen Organen hervorgerufen werden. Es muß späteren systematischen Untersuchungen überlassen sein, die Häufigkeit und die Ausbreitung der Cholesterinkrystallembolien festzustellen. Wir glauben aber schon an Hand einzelner Beispiele, über die anschließend berichtet wird, den Beweis erbracht zu haben, daß die Cholesterinkrystallembolie für das Parenchym einiger Organe schwerwiegende und morphologisch feststellbare Folgen haben kann.

1. Beispiel. Cholesterinkrystallembolien der Nieren und der weichen Hirnhaut bei Mesaortitis syphilitica mit hochgradiger überdeckender geschwüriger Atherosklerose der Brust- und Bauchaorta. Auszug aus der Krankengeschichte 484/1946. Pat. N. ♂, 62 Jahre, Arzt, wird am 3. 6. 46 in die I. Medizinische Universitätsklinik (Charité) wegen einer stärkeren Herzdekompensation (Dyspnoe, Status anginosus, Leberschwellung) eingewiesen. Die ersten Herzbeschwerden traten vor einem Jahr auf, jedoch schon seit 1930 leidet der Pat. an Anfällen des intermittierenden Hinkens. 1943 „leichter" Schlaganfall. In der Klinik wird eine Mesaortitis luica (Nebenreaktionen im Blut 4fach positiv) mit diffuser Erweiterung der Aorta und einer Aorteninsuffizienz festgestellt. Gleichzeitig besteht ein Hypertonus (R.R. 230/130) und eine erhebliche Linkshypertrophie des Herzens. Das Ekg ergab einen Verdacht

[1] Siehe Virchows Arch. **314**, 1 (1947).

auf Coronarsklerose. Der Zustand des Pat. bessert sich zunächst in der Klinik; am 20. 6. 46 trat jedoch eine linksseitige Apoplexie auf. Der Pat. starb 3 Tage danach.

Klinische Diagnose. Luische Aorteninsuffizienz und Coronarsklerose. Apoplexie.

Pathologisch-anatomische Diagnose (466/46; 25. 6. 46; Pathologisches Institut der Universität, Charité): Verkalkende und obliterierende Sklerose der Coronararterien mit exzentrischer Hypertrophie beider Herzkammern und geringer Schwielenbildung der li. Kammermuskulatur (Herzgewicht: 465 g). *Mesaortitis syphilitica mit hochgradiger überdeckender geschwüriger Arteriosklerose der Brust- und Bauchaorta* und durch diffuses Aneurysma bedingter relativer Aorteninsuffizienz. Zeichen relativer Mitralinsuffizienz: Endokardsklerose des erweiterten li. Vorhofes. *Multiple hämorrhagische Erweichungsherde des re. Zentrum semiovale* (mit Übergreifen auf die Rinde im Bereich des Scheitellappens und starker blutiger Durchsetzung der weichen Hirnhäute hierselbst). Chronische Leptomeningitis der Stirnlappen, geringes Hirnödem. Chronisches Emphysem und Stauungsinduration der Lungen. Konfluierende Bronchopneumonie beider Unterlappen. Chronische Blutstauung der Milz, Leber und Nieren. Vereinzelte arteriosklerotische Narben der Nieren (Gewicht beider Nieren 225 g). Fleckförmige Entfettung der überfetteten Nebennierenrinde. Narbige Atrophie der Tonsillen. Exacerbierte Tuberkulose der rechtsseitigen paratrachealen Lymphknoten. Thoraxstarre.

Das Vorliegen ausgebreiteter atheromatöser Geschwüre fast der gesamten Aorta ließ uns schon bei der Sektion eine stärkere Ausschwemmung des Detritus aus den Geschwürsflächen vermuten und nach embolischer Verschleppung der Cholesterinkrystalle fahnden. Aus äußeren Umständen konnten in diesem Fall leider nur größere Teile der Nieren sowie einzelne Gewebsstücke des Gehirns untersucht werden.

Mikroskopischer Befund. Niere. Schon die Betrachtung der ungefärbten Gefrierschnitte ergibt in mehreren kleinen Arterien (überwiegend Aa. interlobulares) zahlreiche stark lichtbrechende Krystalle, die zum Teil frei in der Lichtung inmitten von Erythrocyten oder im Plasma liegen. Jedoch häufiger finden sich diese krystallinischen Einlagerungen fest in ein faseriges Füllgewebe eingeschlossen, das die Gefäßlichtung vollkommen verlegt. Daß es sich hier um Cholesterinkrystalle handelt, die aus den Geschwüren der Aorta herausgeschwemmt und verschleppt worden sind, liegt auf der Hand und bedarf wohl keiner weiteren Beweise, zumal da alle diese Krystalle bei der Untersuchung im polarisierten Lichte eine deutliche Doppelbrechung zeigen (Abb. 1 und 2). Das Füllgewebe, das die Cholesterinkrystalle einschließt und die Gefäßlichtungen verlegt, erweist sich in den meisten Arterien als ein faseriges, zellarmes Gewebe. Nur in wenigen kleinen Arterien werden die schmalen Gewebsbrücken, die zwischen den eingekeilten Krystallen von einer Gefäßwand zur anderen verlaufen, von protoplasmareichen Riesenzellen gebildet. Im Hämatoxylin-Fettponceau-Präparat zeigen sowohl diese Zellen als auch das faserige Bindegewebe keine Fetteinlagerungen.

Bei der Bearbeitung der Gefrierschnitte fallen nun einige Cholesterinkrystalle heraus, und man sieht dann im Füllgewebe charakteristische

enge, leere Spalträume mit parallel verlaufenden Rändern und spitzen Enden. Durch die schrumpfende Wirkung von Alkohol und Xylol wird die typische Form dieser Spalten bei der Einbettung stärker verunstaltet. In den Präparaten kommen dadurch solche Gewebsbilder zustande, die

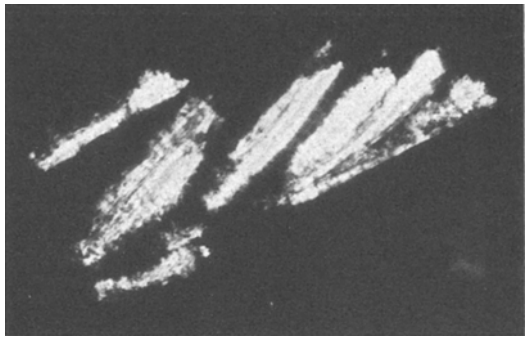


Abb. 1.

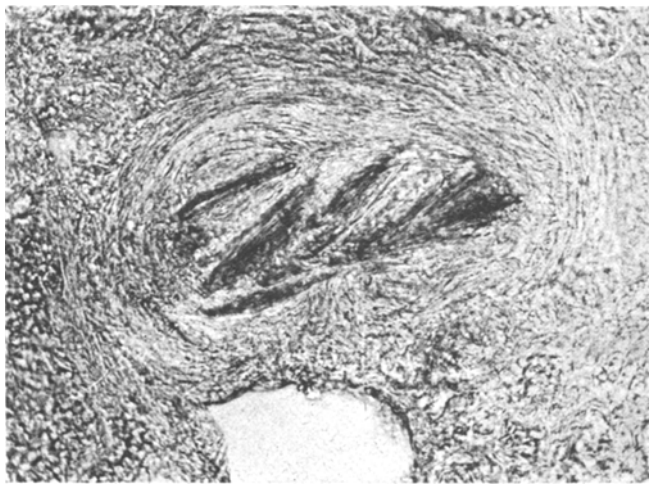


Abb. 2.

Abb. 1 u. 2. Eine durch Cholesterinkrystallembolie verlegte A. interlobularis der Niere. Cholesterinkrystalle sind in ein faseriges Füllgewebe eingebettet. Ungefärbter, etwa 30 μ dicker Gefrierschnitt. Oben dasselbe Präparat in polarisiertem Licht. 150×.

beim oberflächlichen Hinsehen andere Gefäßveränderungen vortäuschen können, und das ist wohl der Grund, warum diese an sich nicht seltenen Gefäßschädigungen bis jetzt falsch gedeutet oder verkannt wurden.

Die Veränderungen der ursprünglichen charakteristischen Form dieser Lücken besteht darin, daß ihre zunächst geraden Begrenzungen nach außen ausgebuchtet werden, wodurch sie bogenartige Konturen

annehmen. Ihre spitzen Enden runden sich dabei ab. Dadurch werden die Spalträume, die Cholesterinkrystalle enthielten, oval und erinnern jetzt sehr an kleine neugebildete Gefäßlichtungen, die man in organisierten Thromben zu sehen pflegt. Bei Betrachtung einer Arterie, deren Lichtung durch eine früher stattgefundene Cholesterinkrystallembolie verschlossen ist, kann leicht der Eindruck erweckt werden, es handele

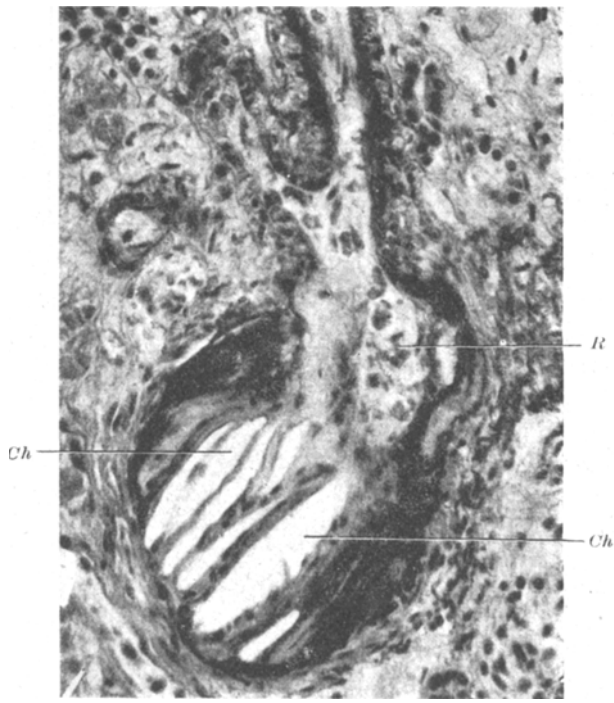


Abb. 3. Fast vollkommener Verschluß einer A. interlobularis der Niere bei einer älteren Cholesterinkrystallembolie. *Ch* Haftstellen der Cholesterinkrystalle, die bei der Einbettung gelöst sind; *R* kleine Restlichtung. Neubildung elastischer Membranen. Atrophie der Media. Elasticafärbung. 200×.

sich hier um eine rekanalisierte Gefäßlichtung, also um eine abgeklungene Thrombose (Abb 3, s. auch 2. Beispiel, Abb. 6).

Täuschend können kleine Erythrocytenansammlungen sein, die manchmal in solchen Spalträumen vorgefunden werden. Hin und wieder sieht man nämlich in den Hämatoxylin-Eosinschnitten Reihen von perlschnurartig angeordneten Erythrocyten, die dicht an der Wand eines Spaltraumes liegen, also in einer schmalen Lücke, die zwischen den eingeschlossenen Cholesterinkrystallen und dem Füllgewebe entstanden ist (s. 2. Beispiel, Abb. 6). Diese Lücke ist als ein Kunstprodukt zu deuten. Sie entsteht höchstwahrscheinlich erst nach dem Tode, möglicherweise

beim Aufschneiden des Organes, wobei die eingelagerten Cholesterinkrystalle gebrochen und etwas verschoben werden. Dabei kann das Blut in die entstehenden Lücken leicht einsickern.

Wie wir eben gezeigt haben, kommt es durch die Cholesterinkrystallembolie oft zu einer vollständigen Verlegung der Arterienlichtungen. Dadurch werden entsprechende Teile der Nierenrinde aus dem Kreislauf ausgeschaltet und fallen der Atrophie anheim. Da es sich bei den verlegten Arterien meistens um die Aa. interlobulares handelt, finden wir in der obersten Nierenrinde nur kleine keilförmige Narben, die reichlich hyaline Glomeruli und zusammengefallene Kanälchen enthalten. An einigen Stellen kommt es zu tiefen Einziehungen der Nierenoberfläche, die auch makroskopisch sichtbar sind und die bei der Sektion fälschlicherweise als arteriosklerotische Narben gedeutet wurden (Abb. 4). Es gelingt nicht immer, die entsprechende, durch Cholesterinkrystallembolie verschlossene Arterie schon in demselben Präparat zu erkennen

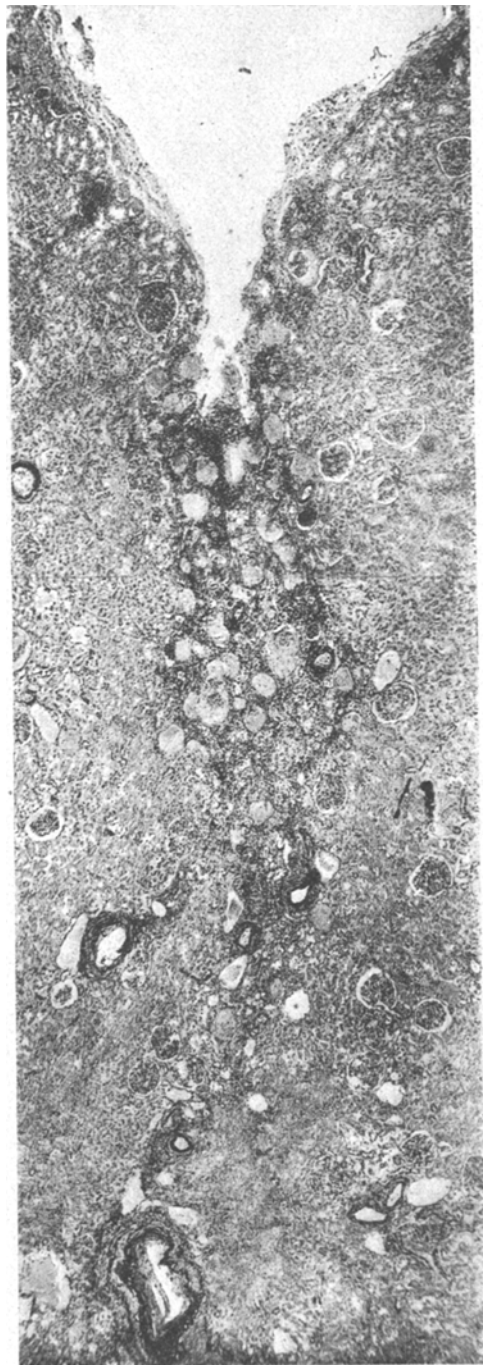


Abb. 4. Tiefe narbige Einziehung der Nierenoberfläche bei einem fast völligen, durch eine ältere Cholesterinkrystallembolie bedingten Verschluß der zugehörigen Läppchenarterie (unten). Elasticafärbung. Lupenvergrößerung.

und man bedarf öfters einiger Serienschnitte, um den verlegten Arterienabschnitt zu finden. Bei den meisten kleinen Narben der Nierenoberfläche in unserem Falle ist es uns auf diesem Wege gelungen, die räumliche Beziehung der embolisch verlegten Arterien zu den entparenchymisierten, narbigen Partien nachzuweisen.

Die Cholesterinkrystallembolie hat nicht immer einen vollständigen Verschluß der Gefäßlichtungen zur Folge. Die thrombotischen und reparatorischen Vorgänge, die im Anschluß an eine Cholesterinkrystallembolie in Erscheinung treten, führen manchmal nur eine Einengung der Lichtung oder eine Polsterbildung herbei. Die eigentliche Natur dieser Intimapolster offenbart sich ebenfalls in den schon beschriebenen Spalträumen, die solche Intimaverdickungen enthalten. Auch hier kann man zunächst an eine andere Entstehungsweise denken, jedoch gelingt es beim genaueren Hinsehen einige Feinheiten in der Form der Lücken zu erkennen, die uns schließlich doch zu einer richtigen Deutung der Gefäßveränderung führen.

Bemerkenswert ist noch die Neubildung der elastischen Membranen, die manchmal um die Ablagerung der Cholesterinkrystalle zustande kommt.

Wie schon oben erwähnt, stellen die Aa. interlobulares den Hauptsitz der Cholesterinkrystallembolien dar, und zwar kommt die Einkeilung von Cholesterinkrystallen am häufigsten hier in den mittleren Abschnitten vor. Hin und wieder findet man jedoch kleinere Bruchstücke der Cholesterinkrystalle und die entsprechenden Veränderungen der Lichtungen auch in den Endstücken dieser Arterien oder in ihren einzelnen kleinen Zweigen. Es fällt dabei auf, daß die Capillarschlingen der entsprechenden Glomeruli teils zusammengefallen, teils aneurysmatisch erweitert sind, und es liegt nahe, diese Glomerulusveränderungen auf embolische Verlegung der Abgangsstellen der Arteriolen zurückzuführen.

Im Gegensatz zu den Cholesterinkrystallen, die wegen ihrer relativen Größe nicht weiter als bis in die Verzweigungen kleinerer Arterien von einem bestimmten Kaliber gelangen, können andere Zerfallsprodukte der Atherome auch in das Gebiet der Arteriolen vordringen und bleiben vielleicht erst in den Capillaren stecken. Bei der Untersuchung in polarisiertem Licht gelang es uns tatsächlich in einzelnen Arteriolen dicht nebeneinander gelegene, kleine doppeltlichtbrechende Partikelchen zu sehen, die den Verlauf der Arteriole auch bei voller Kreuzung der Prismen deutlich kennzeichnen: die Arteriole erscheint im Dunkelfeld wie mit einer Leuchtfarbe markiert.

Einige Gruppen von Kanälchen zeigen ebenfalls feine doppeltlichtbrechende Fetttropfen, wobei natürlich nicht zu entscheiden ist, ob es sich hier um eine etwaige Ausscheidung der Zerfallsprodukte aus den

Atheromen der Aorta handelt, oder ob hier nur eine gewöhnliche degenerative Verfettung vorliegt.

Neben älteren Cholesterinkrystallembolien haben wir, wie schon eingangs erwähnt, auch ganz frische Verschleppungen der Cholesterinkrystalle beobachtet. Im Präparat sieht man dann in den betreffenden Gefäßen längliche, ebenfalls spaltförmige Aussparungen in den Erythrocytensäulen (Abb. 5) oder im Plasma. Besonders bemerkenswert erscheint, daß manche kleine Arterien, die verschleppte Krystalle enthalten, auf den Querschnitten nicht rund, sondern oval oder länglich sind. Die größere Achse des Gefäßovals liegt dabei in derselben Ebene wie die Längsachse des Krystalls. Wir haben den Eindruck bekommen, daß es sich nur in einem Teil der Gewebsbilder um Schrägschnitte der Arterien handelt und daß hier auch eine gewisse Anpassung der Arterie an eingekeilte Krystalle vorliegen kann. Die spasmische Kontraktion der Gefäßwand, die durch den mechanischen Reiz der spitzen Krystallkanten ausgelöst werden könnte, würde auch ebensolche Formveränderung des Arterienquerschnittes zur Folge haben.

Die von den Cholesterinkrystallembolien verschont gebliebenen Arterien weisen meistens nur mäßige Intimaelastose auf und sind nur etwas eingeengt. Diese Einengungen der Lichtungen können kaum als eine ernste Ursache der Rindenatrophien in Frage kommen, von denen wir oben bereits berichtet haben. Auch die Arteriolosklerose ist in diesem Falle eher gering. (Die Stämme der Nierenarterien enthielten zwar atherosklerotische Polster, zeigten jedoch keine wesentlichen Einengungen der Lichtungen.)

Von dem Nierenparenchym selbst, abgesehen von den obenerwähnten herdförmigen Veränderungen, ist nur noch trübe Schwellung der Kanälchenepithelien, sowie geringe diffuse Verbreiterung des Interstitiums zu erwähnen.

Bei der Untersuchung der *Gehirnstücke*, die uns zur Verfügung standen, fanden wir nur vereinzelte frische Cholesterinkrystallembolien in den Arterien der weichen Hirnhäute (Abb. 5). Das Hirngewebe und die weichen Hirnhäute weisen entsprechend dem makroskopischen Befund frische blutige Durchsetzung und zahlreiche Ringblutungen in den benachbarten, noch erhaltenen Hirnpartien auf.

Kurz zusammengefaßt läßt sich feststellen, daß wir in diesem Falle sowohl ganz frische, als auch ältere Cholesterinkrystallembolien der Niere beobachtet haben, welche zu Gefäßverschlüssen und herdförmigen Parenchymausfällen geführt haben. Die Ausbreitung der Cholesterinkrystallembolien im Gehirn und ihre mögliche Bedeutung für die Entstehung der Gehirnblutung läßt sich in diesem Fall nicht einschätzen, weil hier nur kleinere Organstücke untersucht werden konnten. Hinsichtlich der Bedeutung der Cholesterinkrystallembolien in der Genese

der Hirnerweichungen ist die anschließend berichtete Beobachtung viel ergiebiger.

2. Beispiel. Ausgebreitete Cholesterinkrystallembolien der kleinen Organarterien bei schwerster ulceröser Atheromatose der gesamten Aorta. Auszug aus der Krankengeschichte 24/1939. Pat. R. ♂, 67 Jahre, wird eine Woche vor dem Tode im schlechten Allgemeinzustand in die Klinik eingeliefert. Anamnestische Angaben fehlen. *Aufnahmebefund:* Fast bewußtlos, ausgesprochene Cyanose, Dyspnoe, Ödeme



Abb. 5. Frische Einkeilung eines Cholesterinkrystalles in einer kleinen Arterie der weichen Hirnhaut im Bereich der Blutung. Spaltförmige Aussparung der Erythrocytensäule an Stelle des bei der Einbettung gelösten Krystalls. Schrägschnitt oder Anpassung der Arterienwand an den eingekeilten Fremdkörper? Kontraktion der Arterie? Reichlich Formalinpigment. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 200×.

beider unterer Extremitäten und des Gesichts, Ergüsse in beiden Pleurahöhlen. R.R. 225/105. Puls 80. Hb 62%. Leukocyten 14200. Blutsenkung 47 mm je Stunde (nach Mikromethode). Harn: spez. Gew. 1010. Eiweiß 1,32‰. Am 10. 1. 39 tritt der Tod infolge Kreislaufschwäche ein.

Klinische Diagnose. Nephrosklerose. Kreislaufinsuffizienz. Linksseitige Pleuritis, rechtsseitiger Hydrothorax. Anasarka.

Pathologisch-anatomische Diagnose (29/39; 10. 1. 39, auswärts, Obduzent: Verfasser). Schwerste Atherosklerose der gesamten Aorta und ihrer Äste mit Ausbildung zahlreicher, dicht nebeneinander gelegener, weicher, stark vorspringender und geschwürig zerfallener Polster (zahlreiche Cholesterinkrystalle im Bereich der Geschwüre und unter der dünnen noch erhaltenen Intimaschicht schon mit unbewaffnetem Auge sichtbar. Walnußgroßes Aneurysma der Bauchaorta

Arterio- und arteriolosklerotische Schrumpfnieren (re. Niere: 10 × 5 × 2 cm, li. Niere: 9,5 × 4,5 × 2,5 cm). Starke Hypertrophie des Herzens (Gewicht 570 g). Coronarsklerose, Atherosklerose der Hirnbasisgefäße. Blutungen und Erweichungsherde der Basalganglien, ausgedehnte Blutung in der weichen Hirnhaut beider Konvexitäten mit Bluterguß im subduralen Raum. Beiderseitiger Hydrothorax. Hydroperikard. Hypostase und Ödem der Lungen. Blutstauung des Magen-Darmkanals. Atrophie der Leber (1090 g) und der Milz (60 g).

Mikroskopischer Befund. Eingehende Untersuchung fast aller inneren Organe ergab hier ganz frische und alte Cholesterinkrystallembolien in den *Nieren, im Gehirn, in der Milz* sowie im Gefäßsystem des *Herzens* und des *Magen-Darmkanals.* Das war angesichts der ungewöhnlich schweren geschwürigen Veränderungen der gesamten Aorta zu erwarten. Auf Grund mehrerer eindrucksvoller Bilder, die wir in diesem Fall besonders an den kleinen Hirnarterien beobachten konnten, lassen sich viele Vorgänge im Bereich der Gefäßlichtung, die durch eine Cholesterinkrystallembolie ausgelöst werden, in ihrer gesetzmäßigen Reihenfolge gut rekonstruieren.

Besonders schwer sind in diesem Falle die kleinen *Nierenarterien* betroffen, von denen mindestens die Hälfte der im Präparat sichtbaren Arterienquerschnitte ältere oder ganz frische Cholesterinkrystallembolien mit Verlegung der Lichtung aufweist. Wir finden hier im Grunde dieselben Veränderungen, über die wir schon im ersten Beispiel ausführlich berichtet haben, jedoch übertrifft hier der Grad und die Ausbreitung der Läsionen bei weitem die des vorigen Falles. Dem entsprechend sind auch die Parenchymuntergänge hier bedeutender: Wir sehen in der Nierenrinde zahlreiche, zum Teil keilförmige, verödete, narbige Bezirke, die ziemlich regelmäßig mit noch gut erhaltenen Parenchymteilen abwechseln. Die Parenchymuntergänge können in diesem Fall nicht allein auf die embolischen Verlegungen der Arterienlichtungen zurückgeführt werden. Wir finden hier nämlich im Gegensatz zu dem vorigen Fall auch eine ausgeprägte Arteriosklerose mit einer starken Intimaverdickung und entsprechender Einengung der Lichtungen der kleinen Nierenarterien. Diese Gefäßveränderungen treten natürlich besonders in den Arterienästen deutlich zutage, die von den Cholesterinkrystallembolien noch verschont geblieben sind und also eine noch freie Lichtung haben. Die durch die Intimasklerose bedingte Einengung der Lichtungen kleiner Arterien ist im Falle einer Cholesterinkrystallembolie recht schwerwiegend, weil die Cholesterinkrystalle dabei schon in den höher gelegenen Arterienästen stecken bleiben können, wodurch natürlich immer größere Parenchymbezirke aus dem Blutkreislauf ausgeschaltet werden. Während im ersten Fall nur die Aa. interlobulares von den Cholesterinembolien heimgesucht wurden, sehen wir in diesem Fall ähnliche Verlegungen der Gefäßlichtungen schon in den Aa. arcuatae.

Sonstiger Nierenbefund. Die besser erhaltenen Rindenpartien liegen oft in Form größerer Inseln zwischen den untergehenden Parenchymteilen. Die Glomeruli sind in den ersteren zum Teil größer als gewöhnlich, gut durchblutet, ohne entzündliche Veränderungen. Die Kanälchen weisen erweiterte Lichtungen auf, ihre

Epithelien sind niedriger als gewöhnlich und oft stärker verfettet. Viele Arteriolen zeigen subendotheliale Ablagerungen des Hyalins; hin und wieder stößt man

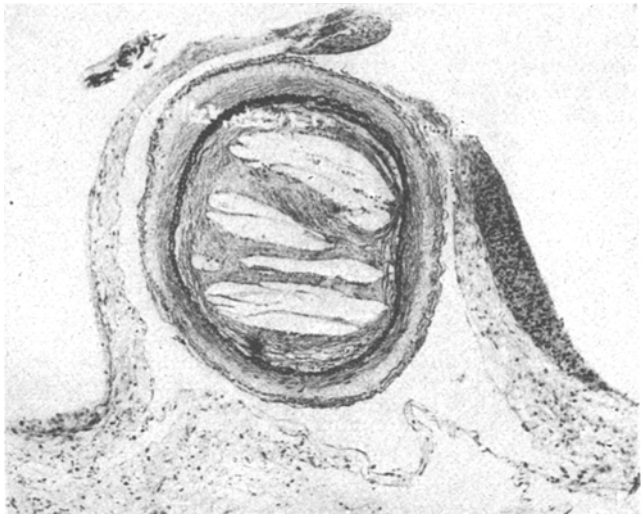


Abb. 6. Stark durch die Einbettung verunstaltete Haftstellen der Cholesterinkrystalle in einer durch Cholesterinkrystallembolie verschlossenen Arterie der Pia. Erythrocytenreihen entlang den faserigen Überbrückungen. Atrophie und Sklerose der Media. Rechts Metaplasie des Arachnothels. Elastica-van Gieson. 150×.

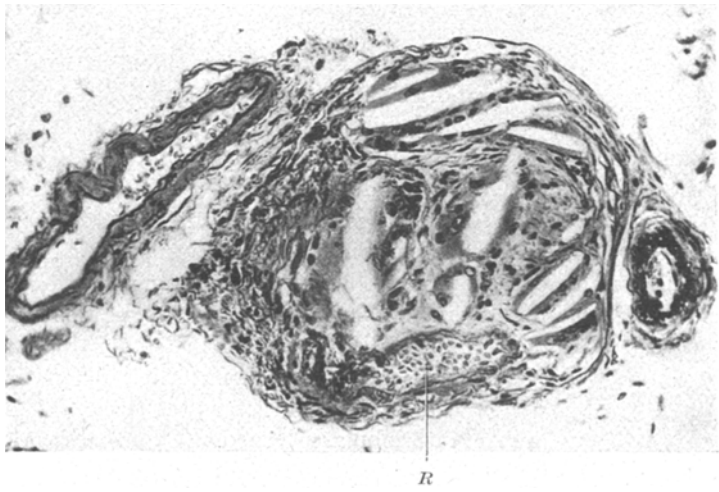


Abb. 7. Verunstaltung einer Arterie der Pia nach Cholesterinkrystallembolie. Zahlreiche Riesenzellen um Cholesterinkrystalle. Letztere bei der Einbettung gelöst. *R* kleine Restlichtung. Elastica-van Gieson. 200×.

auch auf eine Durchtränkung der Arteriolenwände mit einer fibrinoiden Substanz die sich bei Azanfärbung intensiv rot färbt und mehrere Xanthomzellen einschließt.

Es ist vielleicht von gewisser Bedeutung, daß die Xanthomzellen in diesem Fall auch bei sehr geringen Ablagerungen des Fibrinoids anzutreffen sind.

Weitere ausgebreitete und in diesem Fall wohl verhängnisvolle Cholesterinkrystallembolien fanden wir im *Gehirn* und in den Arterien *der weichen Hirnhäute*. Es erscheint besonders bemerkenswert, daß wir die durch Cholesterinembolien verlegten und verunstalteten Arterien oft genug gerade in unmittelbarer Nähe der Erweichungsherde gesehen haben. Der Gedanke liegt also nahe, die Entstehung dieser Erweichungsherde

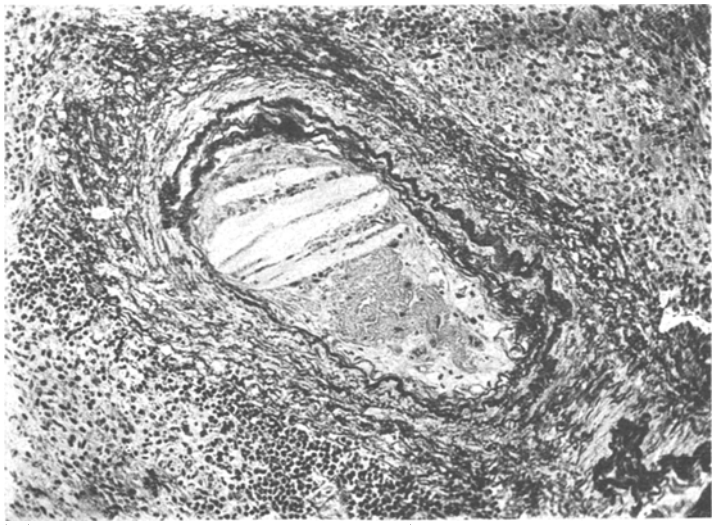


Abb. 8. Thrombose einer kleinen Milzarterie bei Cholesterinkrystallembolie. Elastica-van Gieson. 200×.

mit den Cholesterinkrystallembolien in eine ursächliche Beziehung zu bringen. Ein Teil der Gefäße zeigt hier ungefähr das gleiche Bild der Gefäßobliteration, die wir schon an den Nierenarterien kennengelernt haben (Abb. 6). Außerdem finden wir im Gehirn auch solche Arterien, die jüngere Stadien der reparatorischen Prozesse aufweisen, die sich in der Gefäßlichtung im Anschluß an eine Cholesterinkrystallembolie abspielen. Die in Abb. 7 dargestellte Arterie der Pia ist als solche auf den ersten Blick kaum zu erkennen. Nur die spärlichen Reste ihres elastischen Gerüstes, die eben noch sichtbar sind, und eine kleine Restlichtung verraten uns, daß der rundliche Gewebekomplex tatsächlich eine stark verunstaltete Arterie darstellt. Daß es sich hier um eine Cholesterinkrystallembolie handelt, ist schon aus den zahlreichen länglichen Spalträumen zu ersehen, die hier überall noch von dunklen Riesenzellen umsäumt sind. Auch hier tritt die erwähnte Veränderung der ursprünglichen Form der Räume, die die Cholesterinkrystalle

enthielten, in Erscheinung, jedoch ist die Verbreiterung der Spalträume und die Abrundung ihrer Endteile nicht so stark ausgeprägt wie an manchen anderen Arterien (Abb. 6). Das übrige zwischen den Spalträumen gelegene Füllgewebe ist faserig und mäßig zellreich. Der Umbau des Gefäßes, bei dem sowohl die elastischen Strukturen als auch die Muskelfasern der Media fast vollkommen zugrunde gegangen sind, deutet auf die schwere primäre Schädigung der Arterie und auf die Ausbreitung der entzündlich-organisatorischen Prozesse hin, die durch eine Cholesterinkrystallembolie ausgelöst werden.

Einen stärkeren Umbau finden wir auch an den Hirngefäßen. Die ursprünglichen Konturen der Arterien sind hier ebenfalls an den Resten der elastischen Lamelle noch erkennbar. Hin und wieder ist eine zumeist etwas seitlich gelegene kleine Restlichtung sichtbar. Bemerkenswert ist, daß die Cholesterinkrystalle manchmal auch außerhalb des Gefäßes im anliegenden Hirngewebe liegen, was ebenfalls auf die Schwere der Gefäßzerstörung hinweist, die durch die Cholesterinkrystallembolie ausgelöst werden kann.

Einen interessanten Befund bietet eine Trabekelarterie der *Milz* (Abb. 8). Ihre Lichtung ist durch einen Thrombus verlegt, in dem mehrere typische Lücken zu sehen sind (Haftstellen der Cholesterinkrystalle). Von der Intima her beginnt schon das lockere Bindegewebe in die thrombotische Masse einzudringen.

In den Gefäßen der übrigen obenerwähnten Organe (Herz, Magen-Darmkanal) finden sich im Grunde dieselben durch die Cholesterinkrystallembolie verursachten Arterienveränderungen, jedoch nicht so stark ausgebreitet, wie in der Niere und im Gehirn.

Besprechung.

Die formale Genese der Veränderungen kleiner Arterien bei der Cholesterinkrystallembolie geht in ihren wesentlichen Zügen schon aus den oben angeführten Befunden hervor und kann dahin zusammengefaßt werden, daß eine embolische Verschleppung der Cholesterinkrystalle in die kleinen Organarterien und ihr Steckenbleiben hier über das Stadium eines Fremdkörpergranuloms, einer eigenartigen Arteriitis obliterans (Riesenzellarteriitis), zu einem narbigen Verschluß der Arterienlichtung führt. Sehr charakteristisch für das frühere Stadium dieser Fremdkörperarteriitis ist das Auftreten zahlreicher Riesenzellen um die eingekeilten Cholesterinkrystalle. Später verschwinden anscheinend die Riesenzellen und man sieht dann die Krystalle von einem faserigen Bindegewebe umhüllt in der ehemaligen Gefäßlichtung liegen. Beobachtet man solche durch Cholesterinkrystallembolie verlegte Arterien in einem Präparat, das der Einwirkung des Alkohols, des Xylols oder dgl. Lösungsmittel ausgesetzt war, so erscheinen die

Haftstellen der Cholesterinkrystalle nunmehr leer. Durch die Schrumpfung runden sich die zunächst spaltförmigen Räume ab und bekommen dadurch eine große Ähnlichkeit mit Capillaren, zumal da an ihrer Innenfläche endothelartige Zellen zum Vorschein kommen und in den „Lichtungen" nicht selten Erythrocyten zu sehen sind, die hierher aus den benachbarten freien Gefäßabschnitten bei dem Aufschneiden des Organs gelangen können. In diesem Stadium kann eine durch Cholesterinkrystallembolie verlegte Arterienlichtung leicht für einen gewöhnlichen organisierten und kanalisierten Thrombus gehalten werden. Bis jetzt haben sich wohl viele mit solcher Deutung der vorliegenden Veränderung begnügt und dieser, nur auf den ersten Blick gewöhnlich erscheinenden Gefäßverlegung keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt. Ich verweise hier auf das Handbuch der pathologischen Anatomie, herausgegeben von HENKE und LUBARSCH, Bd. 6, S. 148, Abb. 13, in dem ein solches Gefäß in der Niere vom Zeichner meines Erachtens ganz richtig dargestellt ist, jedoch vom Verfasser ebenfalls für einen vascularisierten Thrombus gehalten wurde. In der Tat liegt hier aber nicht eine rekanalisierte, sondern eine fast vollkommen verschlossene Arterie vor, und die jetzt sichtbaren leeren Räume sind zumeist keine neugebildeten Gefäße, sondern verunstaltete Spalträume, Haftstellen der verschleppten Cholesterinkrystalle. Es kommt zwar auch vor, daß neben diesen endothellosen Spalten auch neugebildete Gefäße vorliegen können (Abb. 3).

Diese an den Gefäßen des großen Kreislaufes des Menschen festgestellten Gefäßveränderungen stimmen im allgemeinen mit den Befunden der Tierversuche überein, die das Schicksal des Cholesterins bei intravenösen Injektionen klären sollten und den Untersuchern eigenartige Gewebsbilder der Inkorporation der Cholesterinkrystalle in den Lungenarterien verschiedener Versuchstiere vor Augen führten.

Die eigenartige Gewebsreaktion, die sich im Anschluß an eine Einkeilung der Cholesterinkrystalle in den Arterien abspielt, ist nicht immer nur auf die eigentliche Gefäßlichtung beschränkt. Wie wir an unseren Beispielen zeigen konnten, kommt es zuweilen bei der Cholesterinkrystallembolie zu einer starken Verunstaltung der Arterien, die infolgedessen nicht immer als solche auf den ersten Blick zu erkennen sind (Abb. 7). Stärkere Schädigungen der Media der verlegten Arterien und die Unterbrechungen der inneren elastischen Lamelle kommen oft vor und weisen ebenfalls auf die Schwere des primären Gefäßschadens hin, der bei der Einkeilung der Cholesterinkrystalle eintritt und als Ursache für den späteren Umbau des Gefäßes betrachtet werden muß. Wenn wir über den Verlauf der späteren Stadien der Arterienveränderungen, die durch Cholesterinkrystallembolie ausgelöst werden, durch die Tierversuche und nun auch durch die Beobachtungen am menschlichen Körper gut informiert sind, so bleiben für uns die Vorgänge an

den Gefäßwänden, die sich unmittelbar und in den ersten Stunden und Tagen nach der erfolgten Cholesterinkrystallembolie ereignen, immer noch im dunklen.

Die Ergebnisse der Versuche mit subcutaner oder intravenöser Injektion des Cholesterins sind hinsichtlich des primären Schadens, den der eingeführte Stoff auf das Gewebe ausübt, nicht ergiebig genug. Von Basten wird zwar ausdrücklich betont, daß die subcutane Einspritzung einer Emulsion des Cholesterins in Äther zunächst eine Nekrose im Bereich der Injektionsstelle hervorruft, der sich eine stärkere Exsudation und Mobilisation der Zellelemente anschließt. Auch Zinserling, der eine Cholesterinlösung in Sonnenblumenöl subcutan injiziert hat, berichtet über die Nekrose des vom Fett infiltrierten Gewebes. Bei der intraperitonealen Einverleibung derselben Lösung stelle sich sehr bald eine heftige fibrinöse Entzündung des Bauchfells ein. Es ist aber leider nicht einzusehen, inwieweit alle diese Erscheinungen auf die Wirkung des Cholesterins selbst zurückzuführen sind. Es ist gut möglich, daß solche Lösungsmittel wie Äther schon allein eine stärkere Schädigung des Gewebes hervorrufen könnten. Bei der subcutanen Einverleibung von krystallinischem Cholesterin konnte Karolíny bei Mäusen nach 24 Stunden nur Hyperämie und Emigration beobachten. Andere Untersucher, die entsprechend den gesteckten Zielen ihrer Experimente nur spätere Stadien der Einheilung des Cholesterins beobachtet haben (Corper, Christianson) berichten nur über Wucherungen des Bindegewebes im Injektionsgebiet.

Aus den schon eingangs angeführten experimentellen Arbeiten geht hervor, daß beim Abfiltrieren der Cholesterinlösungen in den Lungen schon sehr früh neben einer leukocytären Durchsetzung der Gefäßwände eine Wucherung der Endothelien in Erscheinung tritt, die schließlich zur Bildung eines Granuloms führt. Durch diese proliferative Reaktion des Gefäßendothels allein können aber die schweren Umbauprozesse, die alle Gefäßwandschichten in Mitleidenschaft ziehen und deren Folgen wir an den Arterien des Menschen beobachtet haben, nicht befriedigend erklärt werden. Eine stärkere primäre Alteration der Gefäßwände, welche die darauffolgenden Umbauprozesse an den Arterien bestimmen würde, konnte aber in den Tierversuchen nicht beobachtet werden. Das kann uns auch nicht verwundern, wenn man bedenkt, daß der Prozeß der Einkeilung der Cholesterinkrystalle bei der Cholesterinkrystallembolie des Menschen nicht ohne weiteres gleichgestellt werden kann dem Abfiltrieren von Cholesterinlösungen oder Cholesterinsolen in den Lungenarterien und Capillaren des Versuchstieres. Bei der Injektion von Cholesterinlösungen entsteht bei den Versuchstieren zunächst eine Fettembolie der Lungen, die Ausfällung des krystallinischen Cholesterins findet erst im Verlauf der Resorption des Lösungsmittels statt. Die anfängliche Gewebsreaktion wird also vor allem durch das gleichzeitig eingeführte Lösungsmittel hervorgerufen und nicht durch die krystallinischen Produkte selbst, die erst zu einem etwas späteren Zeitpunkt in der Gefäßlichtung als solche zutage treten. Die Stärke dieser Gewebsreaktion ist je nach Art des Fettes, das als Lösungsmittel verwendet wurde, verschieden. Die Intensität der Endothelwucherung hängt

anscheinend mit dem Gehalt der betreffenden Fettsubstanz an freien Fettsäuren zusammen (WUTTIG, HIRSCH), soll aber in Anwesenheit des gelösten Cholesterins stärker ausgeprägt sein (KLOTZ). Die integrale Wirkung des Cholesterins als eines Reizstoffes läßt sich dabei jedoch nicht genau einschätzen.

Bei der intravenösen Einführung von Cholesterinsolen (SEEMANN, MERKULOW) fällt das krystallinische Cholesterin erst in den Lungengefäßen aus. Die zunächst auftretenden Krystalle sind klein und nehmen nur allmählich an Größe zu. Auch diese Versuche erinnern nur entfernt an die eigentliche Cholesterinkrystallembolie des Menschen.

Den Verhältnissen der Cholesterinkrystallembolie beim Menschen würde eher eine intravenöse Einführung von grob dispersen Cholesterinaufschwemmungen entsprechen und daher eher die dabei auftretenden Gefäßwandschäden klären können. Sie führt aber bei den Versuchstieren zu einer tödlichen Lungenembolie und wurde deswegen von den Untersuchern bis jetzt nicht angewandt. Auch von diesen Experimenten würde sich die Cholesterinkrystallembolie des Menschen dadurch unterscheiden, daß beim Durchbruch der Atherome nicht nur die krystallinischen Produkte allein, sondern auch die amorphen Zerfallsmassen in den Blutstrom gelangen, deren Wirkung auf das periphere Gefäßsystem noch ganz unerforscht ist.

Wir sind also bei der Klärung einiger strittiger Fragen der formalen Genese noch vorwiegend auf Beobachtungen an Menschen angewiesen. Unser Material ist nicht groß genug, um die gestellte Frage der Primäralteration der Gefäßwand bei der Einkeilung der Cholesterinkrystalle zu lösen. Aber schon auf Grund einiger Zustandsbilder können wir behaupten, daß in der Entstehung der Gefäßobliteration die Thrombose eine wichtige Rolle zu spielen vermag (2. Beispiel, Abb. 7). Das stimmt auch mit einigen Befunden der Tierversuche überein (s. oben). Dabei wollen wir nicht leugnen, daß die Verlegung der Gefäßlichtung gelegentlich auch auf eine andere Weise zustande kommen könnte.

Es ist noch schwer einzuschätzen, welchen Faktoren bei der Entstehung dieser Thrombose der Vorrang eingeräumt werden muß. Daß die Cholesterinkrystalle wie fast jeder ins Blut eingeführte Fremdkörper schon allein eine Thrombose hervorrufen können, leuchtet ein. Dazu kommt noch als ein begünstigender Umstand die Unregelmäßigkeit des Blutstroms in Form von Wirbelbildungen, die beim Steckenbleiben des Krystalls in der Gefäßlichtung nicht ausbleiben können. Es ist auch gut möglich, daß bei der Einkeilung der Cholesterinkrystalle die zarte Intima durch die scharfen Krystallkanten verletzt bzw. durchstochen werden kann. Diese Verletzung des Endothels würde dann einer Aufhebung der Blutgewebsschranke gleichbedeutend sein und zu verschiedenen dysorischen Schädigungen, z. B. zur Degeneration oder Nekrose der

Gefäßmuskulatur führen. Die Dysorie wird wahrscheinlich noch durch die spasmischen Vorgänge im Bereich der Einkeilungsstelle begünstigt. Schon Cohnheim hat seinerzeit darauf hingewiesen, daß beim Steckenbleiben eines Embolus eine Einengung der Gefäßlichtung vor und hinter dem Fremdkörper stattfindet. Infolge dieser Kontraktion der Gefäßwand kann die mechanische Schädigung der Intima durch die scharfen Ecken des Krystalls noch verstärkt werden.

Es ist also durchaus berechtigt, bei der Einkeilung der Cholesterinkrystalle stärkere Gefäßwandschäden zu erwarten, die das Übergreifen der Wucherungsprozesse über die innere elastische Lamelle hinaus bedingen könnten.

Es ist nicht zu leugnen, daß die Proliferation des Endothels und der Bindegewebszellen nicht allein durch Thrombose oder dysorische Vorgänge hervorgerufen wird. Schon die Anwesenheit der Cholesterinkrystalle als Fremdkörper dürfte allein einen gewissen Reiz für die Endothelien darstellen, dessen genauere Natur sich jedoch nicht näher bestimmen läßt. Es ist erwähnenswert, daß das Cholesterin, obwohl es im Gewebe kaum lösbar ist, einen stärkeren Reiz für das Bindegewebe bildet, als z. B. die Fettstoffe, die als Lösungsmittel des Cholesterins angewandt wurden (Klotz). Mit der Zeit läßt die Reizwirkung der Cholesterinkrystalle anscheinend nach. Das ist aus der Tatsache zu ersehen, daß die zunächst in größerer Zahl auftretenden Riesenzellen schließlich verschwinden und ihren Platz dem hyalinen Bindegewebe einräumen.

Eine Resorption der Cholesterinkrystalle findet kaum statt. Das geht aus den oben angeführten, experimentell gewonnenen Ergebnissen eindeutig hervor. Wenn eine langsame Aufräumung der Cholesterinkrystalle doch stattfinden sollte, so hätte das nur eine geringe Bedeutung, weil die Gefäßlichtungen dadurch nicht frei werden und die Einbuße des Parenchyms nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Die Veränderung der Form der Lücken, welche die Cholesterinkrystalle enthielten, darf nicht als Ausdruck ihrer Resorption gedeutet werden und ist ausschließlich die Folge von Schrumpfungen bei der Einbettung des Materials (s. oben).

Über die Häufigkeit der embolischen Verlegung kleiner Arterien durch Cholesterinkrystalle werden uns systematische Untersuchungen verschiedener Gefäßregionen aufklären.

Die Bedeutung der Cholesterinkrystallembolie ergibt sich aus der Tatsache, daß die Einkeilung der Cholesterinkrystalle meistens zu einem Verschluß der Arterienlichtung führt und in den Organen, deren Gefäßsystem nach dem Typ von Endarterien aufgebaut ist, zwangsläufig Parenchymausfälle verursacht. An unseren Beispielen konnten wir die

Auswirkungen der Cholesterinkrystallembolie für das Parenchym zweier lebenswichtiger Organe — der Niere und des Gehirns — zeigen.

Entsprechend dem häufigsten Sitz der geschwürigen Atherosklerose in der Aorta wird wohl die *Niere* eines der Organe sein, in denen die Cholesterinembolie am ehesten vorkommt. Der Anteil der Cholesterinkrystallembolie an den Parenchymeinbußen der Niere ist nicht immer leicht einzuschätzen, da sowohl die Arteriosklerose der großen Nierenarterien, als auch die Arteriolosklerose, die gleichzeitig vorkommen können, dieselben Ausfälle des Parenchyms verursachen. Bei unserem ersten Beispiel befanden wir uns in der günstigen Lage, die räumliche Beziehung der verlegten Arterien zu den Narben der Nierenrinde und zu den tiefen, makroskopisch sichtbaren Einziehungen der Nierenoberfläche direkt beweisen zu können (Abb. 4). Unsere Aufgabe war dadurch erleichtert, daß keine stärkere Sklerose der großen und mittleren Nierenarterien vorlag und die Arteriolosklerose nur mäßige Grade erreichte. Diesen Gefäßveränderungen war also keine wesentliche Bedeutung beim Zustandekommen der fein verteilten Parenchymausfälle zuzumessen. Viel schwieriger ist der Anteil der Cholesterinkrystallembolie bei den Parenchymausfällen einzuschätzen, wenn gleichzeitig schwere Atherosklerose der Nierenarterienstämme und der mittleren Arterien vorliegt, wie z. B. in unserem zweiten Beispiel. Hier lag eine vasculäre Schrumpfung der Niere vor mit starker Intimasklerose der mittleren und kleineren Nierenarterienstämme. Gleichzeitig waren zahlreiche Gefäße durch überwiegend ältere Cholesterinkrystallembolien verlegt. Dem letzteren darf man selbstverständlich keine geringere Bedeutung beilegen als der starken Intimasklerose, die lediglich eine Einengung der Arterienlichtung herbeizuführen vermag. Es erhebt sich somit die Frage nach der Bedeutung der Cholesterinkrystallembolie bei Entstehung mancher Formen de vasculären Schrumpfniere. Auf Grund des Studiums des einschlägigen Schrifttums haben wir feststellen müssen, daß trotz der beträchtlichen Zahl der Arbeiten, die sich mit der Pathologie der Nierengefäße befassen, die Cholesterinkrystallembolien auch in diesem Organ bis jetzt übersehen worden sind und die Parenchymausfälle bzw. Narben, die durch solche Gefäßverschlüsse hervorgerufen werden, früher anscheinend der Arteriosklerose der Nierengefäße zugeschrieben wurden.

Im Hinblick auf die Befunde, die wir an unserem ersten Fall festgestellt haben, drängt sich der Gedanke auf, daß die Cholesterinkrystalle für die experimentelle Erzeugung der vasculären Schrumpfnieren Verwendung finden könnten. Der chemisch wenig aktive Stoff wird kaum irgendwelche Nebenwirkungen auf das Nierenparenchym ausüben können und die Verstopfung der Arterien von einem ganz bestimmten Kaliber mit Sicherheit herbeiführen.

Nachdem wir in der Niere die Auswirkungen der Cholesterinkrystallembolien kennengelernt haben, können wir mit Recht behaupten, daß auch manche Erweichungsherde im *Gehirn* ebenfalls auf ähnliche Gefäßveränderungen zurückzuführen sind, vorausgesetzt, daß die embolisch verlegten Arterien in unmittelbarer Nähe der Herde zu finden sind. Im Gehirn treten die räumlichen Beziehungen der Erweichungsherde zu den verlegten Gefäßen zwar nicht so deutlich wie an der Niere zutage, aber bei der Ausbreitung der Arterienläsionen, die unser zweites Beispiel bietet, kann wohl nicht bezweifelt werden, daß mindestens ein Teil der Erweichungen durch die hier beschriebenen Arterienverlegungen bedingt sein muß. Bezüglich der Bedeutung der Cholesterinkrystallembolie für die Entstehung der Parenchymausfälle im Gehirn stehen wir also vor den selben Schwierigkeiten, wie bei der Beurteilung ähnlicher Parenchymverluste in der Niere. Auch hier ist der Anteil der anderen krankhaften Gefäßveränderungen nicht immer genauer zu bestimmen.

Ob die Cholesterinkrystallembolien auch für die Arterien der unteren Extremitäten von Bedeutung sind, läßt sich zur Zeit noch nicht übersehen. Da die schwersten Intimaschäden bei der Atherosklerose gerade in dem untersten Teil der Aorta vorkommen, ist zu erwarten, daß die Cholesterinkrystallembolien der kleinen Extremitätenarterien keine Seltenheit darstellen könnten.

Zum Schluß wollen wir noch auf die Form der Atherosklerose aufmerksam machen, die das embolische Material in besonders reichlicher Menge liefert und daher eine Aortenveränderung darstellt, mit der die Cholesterinkrystallembolie am häufigsten verknüpft ist. Diese Form lag auch in unseren Fällen vor. Sie ist durch Auftreten zahlreicher, sich stark vorwölbender rötlicher Intimapolster gekennzeichnet, durch deren dünne oberflächliche Gewebsschicht zahlreiche Cholesterinkrystalle durchschimmern. Wenn solche Polster dicht nebeneinander liegen, so erscheint die Aorteninnenfläche grobhöckerig und bekommt eine gewisse Ähnlichkeit mit manchen selteneren Formen der Darmpolypose. Nach Durchbruch der Atherome entstehen ausgebreitete Geschwüre, aus deren Boden große Mengen von Detritusmassen mit Cholesterinkrystallen herausgeschwemmt werden. Bei diesen „polypenartigen", weichen Intimapolstern handelt es sich sicherlich um eigenartige Umwandlung gewöhnlicher „flacher" atherosklerotischer Polster. Es ist auffallend, daß man zwischen diesen beiden Formen selten Übergangsstufen trifft. Das dürfte dahin gedeutet werden, daß diese Umwandlung der atherosklerotischen Herde sich ziemlich rasch vollzieht und mit Erscheinungen verknüpft ist, die eine schnelle Zunahme des atherosklerotischen Herdes und seine starke Erweichung bewirkt (Plasmadurchtränkung?). Wir können auf diese interessante Frage, die ihrer besonderen Bearbeitung

bedarf, hier nicht eingehen. Hinsichtlich der Cholesterinkrystallembolien ist aber die genaue Kenntnis dieser Form oder Phase der Atherosklerose wichtig, weil eben diese Form die ausgebreitetsten Verschleppungen der Cholesterinkrystalle zur Folge hat.

Bei Durchbruch solcher „polypösen" Polster gelangen nicht nur zahlreiche Cholesterinkrystalle in den Blutstrom, sondern auch beträchtliche Mengen von amorphen Zerfallsmassen, die volumenmäßig sicher den Hauptanteil des Detritus der Atherome bilden. Über das Schicksal dieser Zerfallsprodukte, die mit den Cholesterinkrystallen in das Blut gelangen, ist nichts bekannt. Es müßte zunächst festgestellt werden, ob diese Massen sich im Blut tatsächlich zu lösen vermögen, oder ob sie wenigstens zum Teil im ungelösten Zustande die Gefäßperipherie erreichen können. In diesem zweiten Falle müssen sich die Folgen dieser Embolien — entsprechend dem feinen Dispersionszustand — vor allem in den Capillaren auswirken. Welcher Art nun diese Auswirkungen sind und ob sie mit unseren morphologischen Methoden erfaßt werden können, muß noch dahingestellt bleiben. Von vornherein kann man aber annehmen, daß eine massive Embolie mit diesen amorphen Massen, die z. B. beim Durchbruch größerer Polster denkbar ist, nicht belanglos sein dürfte für manche gegen Anämie empfindliche Organe, z. B. das Gehirn. Ohne andere häufigere und anerkannte Entstehungsweisen einiger Kreislaufstörungen in Zweifel zu stellen, wollen wir hier darauf hinweisen, daß der „leichte" Schlaganfall, den der Patient (1. Beispiel) vor einigen Jahren erlebte, sowie Anfälle des intermittierenden Hinkens eben mit solchen Durchbrüchen der Atherome und mit embolischer Verschleppung ihres Inhaltes in die peripheren Arterien in irgendeinem Zusammenhang stehen könnten. Man muß dabei bedenken, daß neben rein mechanischer Wirkung auf die terminale Strombahn auch chemische Wirkungen nicht ausgeschlossen sind. Die chemische Zusammensetzung der Detritusmassen der Atherome ist kaum erforscht worden. Doch man kann wohl behaupten, daß sie neben Fettzerfallsprodukten auch verschiedene Eiweißsubstanzen, vielleicht auch histaminartige Stoffe enthalten. Daß wir in diesen amorphen Detritusmassen einen Stoff vor uns haben, der durch besondere biochemische Eigenschaften ausgezeichnet ist, geht schon aus der bekannten Tatsache hervor, daß die Thrombose, die bei ausgedehntesten Zerstörungen der Intima dieser Art durchaus zu erwarten wäre, vollkommen ausbleibt. Aptz glaubt in seiner Arbeit über die Arterienthrombose diese Tatsache mit der Annahme erklären zu können, daß die Thrombokinase, die in den Zerfallsmassen reichlich vorhanden sein müßte, mit dem Saftstrom in die äußersten Wandschichten fortgeschwemmt wird und erst dort tatsächlich eine Fibringerinnung bewirkt. Angesichts der manchmal enormen Intimadefekte erscheint aber diese Erklärung nicht erschöpfend

genug; deshalb sind wir geneigt, das Ausbleiben der Thrombenbildung vielmehr auf die besonderen Eigenschaften der Zerfallsstoffe der Atherome zurückzuführen.

Die Auffindung der Cholesterinkrystallembolie hat also eine Reihe von neuen Fragen gestellt, deren Lösung uns vielleicht in manchen Gebieten der Gefäßpathologie einen Schritt weiterbringen könnte.

Zusammenfassung.

Zu dem bekannten Formenkreis der Embolien des großen Kreislaufes ist noch die embolische Verschleppung der Cholesterinkrystalle aus den atherosklerotischen Geschwüren der Aorta hinzuzufügen. Diese Cholesterinkrystallembolie führt zu charakteristischen Veränderungen kleiner Organarterien, die in einem narbigen Verschluß der Lichtung ihren Ausklang finden. Auch in diesem Stadium läßt sich die eigentliche Natur der Gefäßobliteration durch die Anwesenheit von Cholesterinkrystallen im Gefrierschnitt beweisen.

Die Cholesterinkrystallembolie und die darauf folgende narbige Verlegung der Läppchenarterien der Niere hat Parenchymeinbußen zur Folge, die sich zum Teil in Form von makroskopisch sichtbaren, tiefen narbigen Einziehungen der Oberfläche offenbaren. Ein Teil der Erweichungsherde des Gehirns bei schwerer Atherosklerose der Brustaorta ist ebenfalls auf die Cholesterinkrystallembolien zurückzuführen.

Literatur.

Apitz, K.: Virchows Arch. **313**, 28 (1944). — Basten, G.: Virchows Arch. **220**, 176 (1915). — Beneke: Beitr. path. Anat. **22**, 343 (1897). — Christianson: Arch. Path. (Am.) **27**, 1011 (1939). — Cohnheim: Untersuchungen über die embolischen Prozesse. Berlin 1872. — Corper: J. exper. Med. (Am.) **21**, 179 (1915). — Hirsch: Arch. Path. (Am.) **21**, 765 (1936); **25**, 35 (1938). — Karoliny: Frankf. Z. Path. **48**, H. 3 (1935). — Klotz: J. med. Res. (Am.) **33**, 157 (1915). — Merkulow: Virchows Arch. **286**, 571 (1932). — Ponfick: Virchows Arch. **58**, 528 (1873). — Seemann, G.: Beitr. path. Anat. **83**, 705 (1929). — Wohlwill u. Holm: Verh. dtsch. path. Ges. 22. Tagg **1927**, 235. — Wuttig, H.: Beitr. path. Anat. **37**, 378 (1905). — Zinserling: Beitr. path. Anat. **71**, 292 (1923).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. R. Rössle).

Histologische Befunde an Tonsillen und peritonsillärem Gewebe bei maligner Diphtherie*.

Von

Dr. Ulrich Hühn,
Assistent am Institut.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1946.)

Wir hatten Gelegenheit während der ausgebreiteten Diphtherieepidemie der letzten Jahre an mehreren Fällen von maligner toxischer Diphtherie gewebliche Veränderungen in Tonsillen und in peritonsillärem Gewebe, hier besonders an der Muskulatur, zu studieren und teilen einige Ergebnisse unserer Untersuchungen mit.

Es darf als allgemein bekannt gelten, daß der Charakter der Diphtherie sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert hat. Seit den klassischen Untersuchungen Oertels über die Pathogenese und den Ablauf der epidemischen Diphtherie am Ende des vorigen Jahrhunderts war ein auffälliges Ansteigen der toxisch verlaufenden Fälle zu bemerken. Es schien daher notwendig, die sog. toxische Form von der banalen auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht schärfer abzutrennen, nachdem die Klinik mit Koenigsberger, Friedemann und v. Bokay das bereits getan hatte. Reimann konnte in einer Dissertationsschrift das Formenbild der malignen Diphtherie klar gegenüber der banalen Form herausarbeiten. Unsere Arbeit möchte dazu dienen, diese Unterscheidung in einigen Punkten noch zu vertiefen.

Untersuchungen an Tonsille und peritonsillärem Gewebe bei maligner Diphtherie sind schon deshalb sehr aussichtsreich, weil diese fast immer als eine reine Rachendiphtherie verläuft. Was zunächst das Verhalten der tonsillennahen *Muskulatur* angeht, so konnte Kurkhaus den Ablauf der malignen Diphtherie am Schleimdrüsengewebe des Rachens mit Hinweis auf ähnliche Veränderungen an der benachbarten quergestreiften Muskulatur schildern, wobei er auf letztere aber nicht näher einging. Im älteren Schrifttum findet man nur bei Oertel in der obenerwähnten Monographie einige diesbezügliche Bemerkungen; er spricht dort von einer nur selten beobachteten „hyalinen Degeneration" der Muskelfasern und will diese in Beziehung zur

* Herrn Professor Dr. R. Rössle zum 70. Geburtstag gewidmet.

Entartung der Muskelfasern bei Typhus setzen. Er faßt diese Muskelschädigung als „hochgradige Ernährungsstörung und Alteration durch Zersetzungsvorgänge infolge allgemeiner Erkrankung oder durch Aufnahme infizierender Stoffe in die Substanz der Muskelfasern" zusammen. Allerdings beschränke sich diese Erkrankung auf disseminierte Stellen. Neuere Untersucher stellen die begleitende entzündliche Komponente mehr in den Vordergrund. GÜNTHER spricht von Myositis, REIMANN und DIETRICH von Myositis und toxischer Myolyse, die sie den Herzmuskelveränderungen bei diphtherischer Myokarditis gleichsetzen. Genauere Angaben über Verlauf und Verbreitung der Erkrankung fanden wir nicht, insbesondere nicht im Hinblick auf die maligne Form der Diphtherie. Unsere Fälle ergaben jedesmal schwerste *Muskelnekrosen*, die zusammen mit den Schleimdrüsenveränderungen geradezu als ein Indicator für die Toxizität der Erkrankung zu werten sind. Ebenfalls erheblich sind die bekannten und von OERTEL, MEYER, REIMANN und CHIARI beschriebenen Gefäßveränderungen, auf die wir in Zusammenhang mit den Muskelveränderungen eingehen müssen, da sie nach unserer Meinung in einer gewissen Beziehung zueinander stehen.

Die zweite Beobachtung betrifft das häufige *Vorkommen von Riesenzellen* bei malignen Diphtheriefällen eines bestimmten Stadiums. Gelegentliche Angaben über sog. „Fremdkörperriesenzellen" in Tonsillen, die nicht tuberkulöser Herkunft waren, konnten wir zuerst bei WEX finden, der leider keinen Hinweis über eine vorhergehende Erkrankung hinzufügt. DIETRICH und GÜNTHER sahen Riesenzellen bei Diphtherie in der Tiefe der Krypten und gelegentlich innerhalb der Follikel. Sie vertreten dabei die Annahme, daß sie keine pathognomonische Bedeutung besitzen, sondern im Rahmen einer chronischen Entzündung lediglich resorbierende Aufgaben erfüllen. KURKHAUS erwähnt auch das Vorkommen von Riesenzellen bei der Regeneration von Schleimdrüsenepithel nach schwerer Diphtherie. Abgesehen von der Tonsille sind ja auch die Lungen als Sitz von Riesenzellen bei der sog. Riesenzellenpneumonie bei Diphtherie beschrieben worden (COLOMBINO, GÖRSCH). Hier spielt anscheinend das zugrunde gehende Alveolarepithel und die Resorption des eingedickten Fibrins bei der Entstehung solcher Riesenzellen eine Rolle. Weiter ist uns bekannt, daß Riesenzellen bei der Regeneration von Nierenepithelien und von Muskelfasern des Herzens bei Diphtherie vorkommen. So scheint uns doch eine gewisse Bereitschaft zu solchen Bildungen vorhanden zu sein, weshalb wir glauben, daß unsere Mitteilungen von Wert sind.

Zur Untersuchung kamen 22 Fälle von toxisch-maligner Diphtherie, wobei weitere 20 banale Diphtheriefälle zur Kontrolle herangezogen wurden. Wir unterscheiden nach der Krankheitsdauer 3 Gruppen.

Während die Fälle der ersten Gruppe mit einer Krankheitsdauer bis zu 4 Tagen, unter den Zeichen des akuten oder protrahierten Kollapses verstarben, war die zweite Gruppe mit einer Krankheitsdauer von 5—14 Tagen meist durch eine diphtherische Myokarditis als Todesursache ausgezeichnet. Zur dritten Gruppe rechneten wir alle Fälle, die eine längere Krankheitsdauer als 14 Tage haben. Hier waren die Todesursachen postdiphtherische Myokarditis und Pneumonie. Es wurden Paraffin- und Gefrierschnitte angefertigt und mit Hämalaun-eosin, Sudan III, Elastin, van Gieson und Masson gefärbt. Da die Arbeit sich durch äußere Umstände verzögerte, ging ein Teil der Schnitte und des Materials durch Kriegsereignisse verloren. Da die bereits fertiggestellten Aufzeichnungen jedoch verwendet werden konnten, bedeutete es nur einen Verlust an Illustrationen.

Zur Abgrenzung der toxischen von den banalen Diphtheriefällen wurde der klinische Verlauf und die klinische Beurteilung herangezogen. Wir rechneten alle Fälle als toxische, die klinisch frühzeitig die Zeichen schwersten Kreislaufkollapses zeigten. Regelmäßige Blutdrucksenkung ist dabei mit Cyanose, Kühle der Extremitäten und cerebralen Symptomen verbunden. Makroskopisch zeigen die Organe stärkste Trübung der Parenchyme, ausgedehntes toxisches Ödem der Halsweichteile und als charakteristisches Symptom grob- und feinfleckige Blutungen in Tonsillen, peritonsillärem Gewebe, cervicalen und paratrachealen Lymphknoten, Haut, Magen-Darmschleimhaut, Endokard und Pleura. Petechiale Blutungen kommen außerdem im Innern von Herz, Lunge und Nieren vor. Follikelnekrosen der Milz sind häufig mit bloßem Auge erkennbar. Fast regelmäßig besteht Cyanose und Schwellung des Gehirns. Zum Abschluß sei noch bemerkt, daß die von uns untersuchten Fälle durchweg mit Diphtherieserum behandelt waren.

Untersuchungsergebnisse.

Die erste Gruppe unseres Materials umfaßt 8 Fälle mit einer Krankheitsdauer von 40 Stunden bis 4 Tage. In diesem frühen Stadium steht die akute hämorrhagisch-pseudomembranöse Entzündung ganz im Vordergrund. Im mikroskopischen Bilde ist die fibrinreiche Durchtränkung der hyperämischen Tonsille mit Leukocytendurchwanderung des geschwollenen und mit Fibrinbelägen bedeckten Epithels verbunden. Das Epithel erscheint eigenartig glänzend und scharf konturiert, die Kerne sind blasig vergrößert und schlecht anfärbbar; schließlich lösen sich die obersten Epithelien ab und werden mitsamt der Fibrinauflagerung abgestoßen. In den Follikeln findet sich früh ein toxischer Zellzerfall mit Hyalinose und Schwellung der Retikulumfasern. Die zahlreichen blutüberfüllten Gefäße zeigen mehr oder minder starke Wandhyalinose mit umgebenden fleckigen, meist sehr ausgedehnten

Blutungen in das lymphatische und peritonsilläre Gewebe. Im letzteren fällt hauptsächlich ein mächtiges eiweißreiches Ödem auf, das zuerst zu einer rein mechanisch bedingten Auseinanderdrängung der Muskelfasern führt. An ihrem Protoplasma ist die beginnende Degeneration in Form von Verquellung und Homogenisierung erkennbar. Durch Sudanfärbung kann man schon frühzeitig eine feintropfige Verfettung des Myoplasmas nachweisen. Es folgen jetzt die Befunde einiger ausgewählter besonders charakteristischer Fälle.

1. S.-Nr. 701/44 (31 Jahre, männlich). 40 Stunden Krankheitsdauer. Tod im Kollaps. Pathologisch-anatomische Diagnose: Hämorrhagisch nekrotisierende Diphtherie des Rachenringes. Ödem des Kehlkopfeinganges und der Halsweichteile. Starke Schwellung der regionären Lymphknoten.

Histologisch findet man neben geschwollenem Epithel eine mächtige entzündliche Zellhyperplasie des ganzen lymphatischen Gewebes. Das Protoplasma der Lymphocyten ist durchsichtiger als gewöhnlich, manchmal körnig zerfallen. An den Kernen kann man die verschiedensten Degenerationen, wie Fragmentierungen und Wandhyperchromatose beobachten. Ausgedehnte Blutungen erstrecken sich weit in das peritonsilläre Gewebe hinein. Dort ist ein ausgebreitetes toxisches Ödem mit nur wenigen Entzündungszellen zu bemerken. Die Muskelbündel scheinen noch regelrechte Anordnung bis auf eine geringe Verbreiterung der Zwischenfaserräume zu haben. Bei stärkerer Vergrößerung fällt der teilweise Verlust der Querstreifung und eine Vergrößerung der Muskelfasern auf. Sie sind manchmal zu einer bizarren Größe aufgebläht, wobei die Sudanfärbung bereits feintropfige Verfettung anzeigt. Die tonsillennahen Bezirke sind besonders schwer betroffen, jedoch findet man schon in diesem Falle (wie in späteren noch deutlicher) eine eigenartige Auswahl der befallenen Fasern innerhalb der Muskelbündel. Oft scheinen einzelne Teile vollkommen gesund mit deutlicher Querstreifung. Dicht daneben liegen andere mit schweren Veränderungen. Die Gefäße sind im allgemeinen mächtig hyperämisch. Die feinere Struktur der Gefäßwände erscheint noch unverändert.

2. S.-Nr. 1247/45 (37 Jahre, weiblich), 4 Tage Krankheitsdauer. Tod im Kreislaufkollaps. Atemzentrumslähmung. Pathologisch-anatomische Diagnose: Toxische Diphtherie des Kehlkopfs und der Trachea mit hochgradigem Ödem der Halsweichteile.

Histologisch ergibt sich neben einer fibrinreichen Exsudation in das lymphatische Gewebe eine mächtige Zellhyperplasie wie im vorigen Fall. In den zellreichen Follikeln kommt eine Menge von Rundzellen, deren Kerne bereits deutliche regressive Veränderungen aufweisen, zur Beobachtung. In den Keimzentren trifft man auf ovale oder leicht polyedrische Zellen. Ihr Protoplasma enthält Fett und Eiweißkörnchen und manchmal mehrere kleine Kerne neben dem kernkörperhaltigen Kern. Einige von diesen Zellen schließen auch einige Blutkörperchen oder Blutpigmente ein. Die übrigen geschwollenen Follikelzellen setzen sich aus vergrößerten Lymphocyten und uncharakteristischen Monocyten zusammen. Im allgemeinen sind die Kerne dort, wo noch einigermaßen erhaltene Zellen vorliegen, etwa doppelt so groß wie gewöhnlich. Der größte Teil davon ist in lebhafter Teilung begriffen. Vereinzelt findet sich bereits Zerfall und Auflösung an ihnen. Das Ödem ist manchmal geronnen und überdeckt vollständig die Follikelzentren. In besser erkennbaren Partien setzt es sich aus dicken Balken zusammen, zwischen denen die veränderten Lymphocyten eingeschlossen liegen. Auch die Retikulumzellen sind geschwollen und hyalin degeneriert. Einzelheiten der Retikulumwucherung, die am Anfang der Riesenzellbildung steht, sind am besten an der noch erhaltenen Peripherie der

Follikel zu verfolgen. Die Retikulumkerne färben sich durch eine Vermehrung des Chromatins wesentlich dunkler als gewöhnlich. In unserem Falle sind die Gefäßveränderungen beträchtlich. Wir finden neben Hyalinisierung der Wandabschnitte kleinerer Arterien und Arteriolen regelmäßig Intima- und Mediaverquellung. Die Venen sind ebenfalls, wenn auch viel seltener der Ort solcher degenerativen Veränderungen. Im peritonsillären Gewebe fielen schon makroskopisch zahlreiche Blutungen auf. Bei schwacher Vergrößerung sind die Muskelbündel weitgehend aufgelockert, teilweise ohne Zusammenhalt, in einzelne Fasern oder Fasergruppen zerfallen. Dazwischen liegen aus den Gefäßen getretene Blutkörperchen. Bei starker Vergrößerung erkennt man eine trübe Verquellung des Protoplasmas der Muskelfasern. Das Sarkolemm ist teilweise verdickt, teilweise durch die voluminöse Blähung des Sarkoplasmas eingerissen. Die Querstreifung dabei stets sehr mangelhaft sichtbar. An anderen Stellen finden wir bereits eine feine Körnelung des Sarkoplasmas, die auf einen beginnenden Untergang der ganzen Muskelfaser hinweist. Noch ist der Zusammenhalt innerhalb der Muskelfaser einigermaßen erhalten. Besonders eindrucksvoll war stets die schon sehr früh auftretende wechselnde Färbbarkeit der Muskelfasern in der MASSON-Färbung. Vom leuchtenden Rot über Violett zum Blau sind alle Farbstufen vertreten, manchmal innerhalb einer einzigen Faser. Dabei waren die körnig degenerierten Faserbestandteile immer am leuchtendsten rot gefärbt. Auch hier nehmen die Veränderungen an den Muskelfasern mit zunehmender Entfernung von der Tonsille ab, während die Gefäßschädigung noch weit in der Rachenschleimhaut bzw. der Uvula anzutreffen ist.

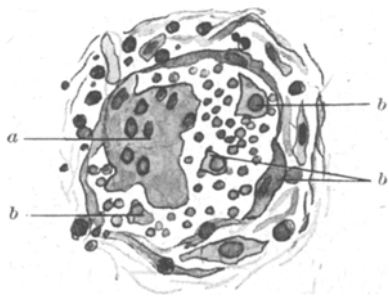


Abb. 1. S.-Nr. 687/44 (5. K.-T.) H.-E.-Färbung. Tonsille: Riesenzellartige Endothelwucherung (*a*) bei Schwellung und Ablösung der übrigen Endothelien (*b*) einer Capillare.

3. S.-Nr. 687/44 (39 Jahre, weiblich). 5 Tage Krankheitsdauer. Tod durch Kollaps während der Tracheotomie. Pathologisch-anatomische Diagnose: Nekrotisierende und hämorrhagische Tonsillitis bei hochgradiger Hyperplasie und Ödem beider Tonsillen. Ödem des Rachenringes und des Kehlkopfeinganges. Hämorrhagische Lymphadenitis der Halslymphknoten. Blutungen im Halszellgewebe.

Dieser Fall war durch eine purpuraartige Ekchymosierung am ganzen Körper ausgezeichnet. An den Arteriolen und Capillaren der Tonsille fiel schon bei geringer Vergrößerung die unregelmäßige Beschaffenheit der Gefäßinnenwand auf. Sie erwies sich bei starker Vergrößerung als eine knötchenartige intimale Proliferation, die meistens frei von Endothelbedeckung war. Unsere Abb. 1 zeigt ein solches Knötchen, wobei eine allgemeine Endothelwucherung vorliegt. Verschiedene geschwollene und abgelöste Endothelien flottieren im Lumen des Gefäßes und deuten auf eine starke Alteration dieser Zellen hin. Die Knötchen haben große Ähnlichkeit mit den von SIEGMUND beschriebenen Endothelknötchen bei Infektionskrankheiten und wir messen ihnen auch keine besondere pathognomonische Bedeutung für die Diphtherie zu. Wir glauben lediglich, daß sie in den Rahmen der auch sonst bei Diphtherie regelmäßig anzutreffenden Intimaproliferationen gehören. Neben Follikelzelldegenerationen findet sich an der Muskulatur ein körniger Zerfall des Sarkoplasmas, wobei die unregelmäßige Verteilung auffällt. Es gibt Muskelbündel, wo die Peripherie kaum noch anfärbbare Fasersubstanz aufweist, während das Zentrum verhältnismäßig unverändert erscheint. An anderen Bündeln ist mehr eine unregelmäßig fleckförmige Ausbreitung der

Faseruntergänge erkennbar. Dann wieder liegen dicht neben vollständig erhaltenen Bündeln andere, deren Faserquerschnitt ein wesentlich geringeres Volumen aufweist. Diese Bilder erinnern an atrophische Muskulatur. Eine Erklärung dieser Beobachtungen werden wir in der Besprechung zu geben versuchen. Die peritonsillären Gefäße sind hyperämisch.

Das zweite Stadium, welches 12 Fälle mit einer Krankheitsdauer zwischen 6 und 14 Tagen umfaßt, zeigt nun den Untergang der Muskelfasern bis zum völligen Faserschwund. Dabei ergibt sich eine Fülle der verschiedensten Bilder, von denen wir einige typische in unseren Abb. 2 und 3 wiedergeben. Der Höhepunkt dieses Verlaufes wird dargestellt durch eine völlige Auflösung der Muskelfasern ohne stärkere Zellreaktion bei besonders toxischen Fällen. Hinzu kommt jetzt das Auftreten von vielkernigen Riesenzellen in Krypten und Follikeln der Tonsille, wie wir sie in 10 Fällen unseres zweiten Stadiums beobachten konnten.

4. S.-Nr. 1013/44 (54 Jahre, männlich). 7 Tage Krankheitsdauer. Tod an toxischer Myokarditis. Pathologisch-anatomische Diagnose: Schwere nekrotisierende Diphtherie mit hämatomartiger Unterblutung der ganzen Rachenschleimhaut.

Hier ist das Sarkoplasma bereits weitgehend in einzelne Bruchstücke zerfallen, welche von sog. Sarkoplasten und anderen Freßzellen abgebaut werden, wobei einzelne Sarkolemmschläuche ganz leer erscheinen. An vielen Fasern fanden wir eine besondere Art des Unterganges, den discoiden Zerfall, der von LORENZ als durch Kreislaufstörung bedingt angesehen wird und bei dem es nicht ganz klar ist, ob er intravital oder postmortal entsteht. Der vorliegende Fall kam bereits 8 Stunden nach dem Tode zur Sektion, was die erste Annahme möglich erscheinen läßt. Reichliche Blutungen begleiten den Muskelzerfall. Gleichzeitig ist eine beträchtliche Vermehrung der Sarkolemmkerne zu beobachten. Erythrocyten und große Rundzellen mit ovalen hellen Kernen dringen in die zerrissenen Sarkolemmschläuche vor und beteiligen sich an dem Abbau des Sarkoplasmas, wobei Bilder wie bei lacunärer Resorption des Knochens entstehen (Abb. 2). Das feine interstitielle Bindegewebe beginnt sich zu vermehren und ersetzt teilweise den durch Muskelfaserschwund freiwerdenden Raum.

5. S.-Nr. 1173/45 (19 Jahre, weiblich). 9 Tage Krankheitsdauer.

6. S.-Nr. 976/43 (18 Jahre, männlich). 11 Tage Krankheitsdauer.

7. S.-Nr. 1044/45 (18 Jahre, männlich). 12 Tage Krankheitsdauer.

Diese Fälle sind hinsichtlich ihrer Muskelveränderungen sehr ähnlich. Wir schildern diese deshalb zusammenfassend. Das histologische Bild ergibt neben teilweise erhaltenen Muskelbündeln andere, an denen der Abbau soweit fortgeschritten ist, daß es schwer fällt, die noch vorhandenen körnigen Reste nach ihrer Herkunft zu erkennen. An diesen Stellen entsteht ein sehr lockeres, weitmaschiges alveolär gebautes Netzwerk, in dem wuchernde Kerne und spärliche Sarkoplasmareste liegen (Abb. 3). Das interstitielle Perimysium verstärkt sich dabei beträchtlich. In ihm liegen vereinzelte Lymphocyten und Histiocyten. Die Nekrosen sind wieder auffallend fleckförmig verteilt. Das toxische Ödem im Tonsillenbett hat einem vermehrten Bindegewebe Platz gemacht. Allenthalben deutet die Erweiterung der Lymphbahnen auf Abtransport eines feinkörnigen gelösten Materials. Frischere und ältere Blutungen liegen zwischen den untergehenden Muskelbündeln. Eine Berliner Blaureaktion überzeugt von einem reichlichen Blutuntergang. Die Gefäße, besonders die Arteriolen zeigen die verschiedensten Stadien der Intimahyperplasie. Fibrinoide Wandnekrosen mit gleichzeitiger Ektasie und Thrombosierung des Lumens sind auch in verhältnismäßig weiter Entfernung von der

Tonsille noch häufig zu bemerken. Die so veränderten Gefäßwände färben sich in Massons Trichromfärbung leuchtend rot, in van Gieson gelblich und es entstehen Bilder, wie wir sie von der malignen Sklerose her kennen: Durchsetzung der geschädigten Gefäßwand mit Erythrocyten und Austritt von Blutflüssigkeit und Blutkörperchen in das umgebende Gewebe.

8. Der Fall S.-Nr. 476/43 (18 Jahre, männlich), Tod an Myokarditis, Krankheitsdauer 13 Tage, zeigt den geschilderten Verlauf der Myolyse in einem besonders fortgeschrittenem Stadium. Aus der Krankengeschichte ergab sich, daß der Patient, der als Soldat an schwerster Diphtherie erkrankte und sofort in ärztliche Behandlung kam, fast die ganze Zeit der Krankheit dauernd in einem schweren Kollaps lag, aus dem er sich bis zu seinem Tode nicht mehr erholte.

Er verstarb unter den Zeichen des Kreislaufversagens und der Myokarditis. Neben vereinzelten hämorrhagischen Nekrosen des rechten Tonsillengewebes und

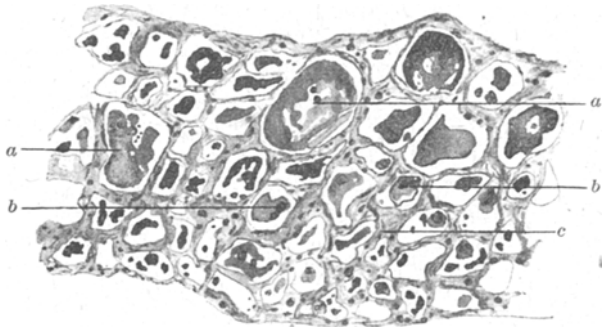


Abb. 2. S.-Nr. 1013/44 (5. K.-T.) Masson-Färbung. Vacuoläre Degeneration der Muskelfasern mit „lacunärer Resorption" (*a*). Beginnende Kernwucherung (*b*). Starke Vermehrung des Zwischenfasergerüstes (*c*) und entzündliche Infiltration.

markiger Schwellung der Halslymphknoten fand sich eine fleckförmig verkalkende Myokarditis schwersten Grades. Auch die nicht verkalkten Herzmuskelfasern waren schwer degeneriert, zeigten aber noch geringe Querstreifung. Bei der Schwere des Krankheitsbildes war es schon makroskopisch auffällig, keine der sonst so typischen schweren Blutungen zu finden. Lediglich in einigen cervicalen Lymphknoten, die entzündlich vergrößert waren, ganz vereinzelte Ekchymosen. In der histologischen Durchsicht der Tonsillen außer einigen Follikelblutungen und Fibrinresten im Kryptengrund kein besonders auffallender Befund, insbesondere keine entzündliche Zellhyperplasie mehr. Die Keimzellen der Follikel sind leer von Zellen, wie ausgepinselt. Das in Fetzen abgelöste Epithel zeigt nur geringe Regenerationstätigkeit. Das peritonsilläre Gewebe ist auf weiten Strecken vollständig frei von Muskelfasern. Bei starker Vergrößerung bietet sich hier ein eigenartiges, in dieser Ausdehnung sonst niemals beobachtetes Bild: *Die Muskelfasern sind in ganzen Bündeln wie weggeschmolzen*; dadurch ist ein ziemlich grobes alveolär gebautes Netzwerk ohne Inhalt übriggeblieben, das offenbar dem ehemaligen, jetzt mäßig gewucherten Zwischenfasernetz entspricht. Nur schwer findet man in diesem Retikulum ganz vereinzelt geringe Sarkoplasmareste und Sarkoplasten, die offenbar aus Bruchstücken der ehemaligen Muskelfasern entstanden sind und jetzt eine spindelige Form aufweisen. Auch in den längsgetroffenen Abschnitten ist dieses eigenartige retikuläre Netz zu beobachten. Es handelt sich hier offenbar um *das extremste Stadium der Myolyse*, wobei die mangelhafte Regeneration auffällt. Die feinere Struktur des Syncytiums zeigt außer Bindegewebsfasern noch andere, mehr ovale bis spindelige Zellen mit rundlichen, ziemlich dunklen

Kernen, die deutlich von den übrigen Fibroblasten und Fibrocyten abzutrennen sind. Aus ihrer Form und Lage sowie der Ähnlichkeit mit den übriggebliebenen Sarkoplasten möchten wir die Vermutung äußern, daß es sich hier um metaplastisch umgebildete Sarkoplasten handelt. Die Möglichkeit einer solchen Metaplasie von abgespaltenen Sarkoplasmateilen in Bindegewebszellen wird von KRÖSING und DURANTE bejaht. Noch in weiter Entfernung von den geschilderten Bezirken besteht stärkster körniger Zerfall und Schwund der Muskelfasern ohne nennenswerte Regeneration. Die noch erhaltenen Restfasern sind häufig ähnlich verkalkt wie die Herzmuskelfasern. An den peritonsillären Gefäßen sind fast alle beobachteten Gefäße durch Fibrinthromben verschlossen, wobei die Intimaproliferation sehr gering erscheint. An den benachbarten Schleimdrüsen findet sich Kollaps

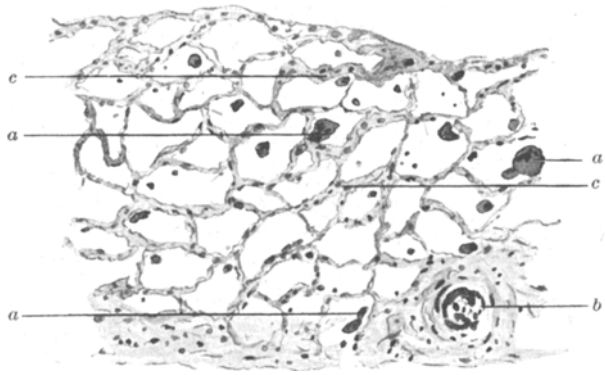


Abb. 3. S.-Nr. 1173/45. (9. K.-T.) MASSON-Färbung. Weit fortgeschrittener Abbau der nekrotischen Muskelfasern mit vereinzelter regenerativer Wucherung von Sarkoplasten (*a*). Fibrinoide Wandverquellung einer Arteriole (*b*). Mäßig gewuchertes alveolär gebautes Zwischenfasernetz (*c*).

und funktionelle Erschöpfung des Parenchyms sowie in manchen Teilen eine ähnliche Totalnekrose des Parenchyms, wie wir am Muskel beschrieben haben.

Die dritte Gruppe unserer Fälle umfaßt 2 Fälle mit einer Krankheitsdauer von weit über 14 Tagen. Hier bieten sich gewisse Schwierigkeiten hinsichtlich der Beurteilung, ob toxische Veränderungen vorlagen. Neben Regenerations- und Ausheilungsvorgängen am Schleimdrüsengewebe finden wir solche nun auch an der Muskulatur, was nach unserer Meinung immer auf einen toxischen Verlauf schließen läßt. Auch REIMANN zählt die Fälle mit Muskelveränderungen, Gefäßverquellungen und Schleimdrüsenregenerationen zu den toxischen Fällen. Aus erklärlichen Gründen findet man sie verhältnismäßig selten, da die maligne Diphtherie meist früher zum Tode führt. Ein Fall soll als Beispiel für die vorkommenden Veränderungen angeführt werden.

9. S.-Nr. 105/44 (32 Jahre, männlich), 35 Tage Krankheitsdauer. Tod an postdiphtherischer Myokarditis und Pneumonie. Der schwere klinische Verlauf berechtigt uns zur Einordnung in die toxische Form. Pathologisch-anatomische Diagnose: Kein Tonsillenbefund. Geringe Schwellung der oberen Hals- und bronchialen Lymphknoten.

Histologisch ist neben vollständig abgeklungener diphtherischer Entzündung, die durch starke Hyperämie und reichlich neugebildetes Epithel verdeutlicht wird,

eine Riesenzellbildung in Krypten und Follikeln auffallend (wir kommen darauf im folgenden Kapitel zurück). In der subepithelialen Schicht und im Tonsillenbett sowie an den Follikeln findet sich vermehrtes Bindegewebe. An der peritonsillären Muskulatur sind Ausheilungsvorgänge in Form von Narben und regeneratorischer Wucherung der Muskelfasern erkennbar. Neben verödeten Bezirken, die nur noch die ehemalige Struktur der Muskelbündel ahnen lassen und die durch eine starke Bindegewebsentwicklung von der Peripherie her eingeengt werden, liegen andere, in denen noch Muskelfaserreste enthalten sind. Hier sieht man neben breiteren Fasern ganze Züge junger, spindelförmiger oder zu langen schmalen Bändern ausgezogene Muskelfasern mit oft mehrfach aneinandergereihten Kernen. An anderen Stellen liegen undifferenzierte Sarkoplasmahaufen, die an den Enden manchmal knospenartig verdickt sind. In einiger Entfernung von diesen finden wir solche losgelösten vielkernigen und protoplasmareichen Muskelknospen, die Riesenzellen darstellen. Sie zeigen die verschiedensten Formen, sind länglich oder rundlich und von LANGHANSschen Riesenzellen manchmal nicht zu unterscheiden. Bei VAN GIESON-Färbung färbt sich das Protoplasma etwas dunkler als bei der normalen Muskelzelle. An den Schleimdrüsen, die zur Beobachtung herangezogen wurden, fanden sich ebenfalls vereinzelte Riesenzellen, die offenbar von regenerierendem Epithel herstammen. Nebenher geht eine sog. „Schleimdrüsencirrhose" (KURKHAUS), die ganz unseren muskulären Narben ähnelt.

Während wir die Bildung von muskulären Riesenzellen nur in einem Falle feststellen konnten, war das Vorkommen von tonsillären Riesenzellen bei Fällen des zweiten und dritten Stadiums sehr häufig. Wir trafen sie in 80% unserer Fälle an. Ihre Form bietet gegenüber den bekannten Riesenzellen keine Besonderheiten. Uns interessierte besonders ihre Entstehung im Zusammenhang mit der diphtherischen Entzündung, die eine besondere Bereitschaft zu solchen Bildungen zu schaffen scheint.

Wie wir beschreiben konnten, sind die Keimzentren schon frühzeitig der Ort von Schwellungen und Untergängen der dort befindlichen Zellen. Im weiteren Verlauf der malignen Diphtherie (die sich hier von der banalen Diphtherie deutlich unterscheidet), kommt es zu toxischen Zerfallserscheinungen an allen Follikelzellen. Dabei entsteht in der Mitte der Keimzentren eine feinkörnige oder mehr formlose Masse, in welche Kernfragmente, dunkel färbbare Schollen und nicht zu differenzierende Körnchen eingeschlossen sind. Das geronnene Fibrin bildet ein zartes Reiserwerk, das sich immer mehr verdickt und schließlich ein grobes Balkenwerk darstellt, welches sich entlang der stark gewucherten und teilweise losgelösten Retikulumzellen ausbreitet. Letztere vergrößern sich auf Kosten der übrigen Follikelzellen.

Im Fall S.-Nr. 1044/45 (s. oben) finden wir sehr häufig derartige Bilder. Das Zentrum des in Abb. 5 erscheinenden Follikels wird durchzogen von einem zusammenhängenden Gerüst hyaliner Substanz. Zwischen diesem sind Lymphocyten und Mastzellen in geringer Zahl eingeschlossen. In der Peripherie sieht man eine Reihe vielkerniger Riesenzellen mit peripher und zentral gelegenen Kernen. Wir konnten Zellen mit bis zu 50 Kernen finden.

Eine solche stark vergrößerte Zelle ist in Abb. 4 gezeichnet. Hier sieht man, daß die Außenfläche der Riesenzellen höchst unregelmäßig in pseudopodenartige Vorsprünge ausgezogen ist. Die benachbarten Zellen schmiegen sich dabei in die Buchten der Oberfläche ein und werden von dem offenbar veränderlichen Protoplasma umschlossen. So entstehen Bilder, die an eine Phagocytose denken lassen. Das Protoplasma der Riesenzellen erscheint bei starker Vergrößerung nicht homogen, sondern schaumig oder fein vacuolig. Manchmal sind, wie in unserer Abbildung, gewisse hellere Bezirke scharf abgrenzbar und besonders gefärbt: bei Masson rötlich, bei van Gieson dunkelgelb. Häufig gibt die Sudanfärbung hier einen positiven Fettnachweis. Die Verflechtung der Riesenzellen untereinander kommt gut in Abb. 5 zum Ausdruck. Ein größeres Konglomerat

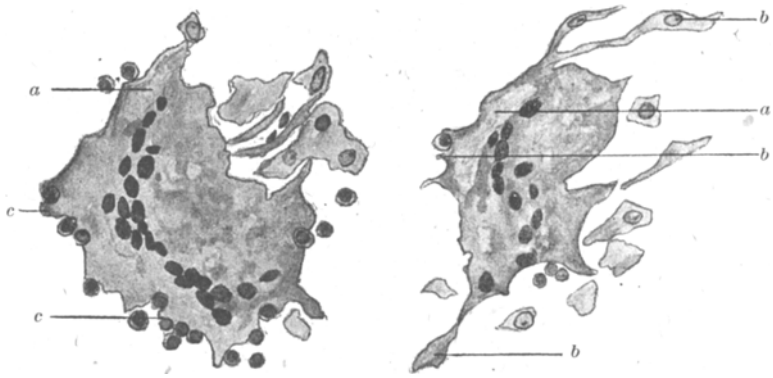


Abb. 4. S.-Nr. 1044/45. (12. K.-T.) MASSON-Färbung. Stark vergrößerte mehrkernige Riesenzellen aus Retikulumwucherung eines Follikels. Feinschaumiges Protoplasma und phagocytäre Einschlüsse (*a*). Pseudopodenartige Ausziehungen des Protoplasmas (*b*). Phagocytose von verschiedensten Follikelzellen, meist Lymphocyten (*c*).

von abgeblaßtem Protoplasma, das mit Vacuolen durchsetzt erscheint und im Zentrum des Follikels zu sehen ist, stellt eine untergehende Riesenzelle dar. Die Kerne der Riesenzellen sind im allgemeinen länglich und enthalten reichliche Chromatinnetze. Ein zentrales Kernkörperchen ist fast immer nachweisbar. Ob die Zellen durch Kernteilung oder durch Verschmelzung untereinander vergrößert werden, konnten wir bei uns nicht einwandfrei feststellen.

Noch lehrreicher in bezug auf die Entstehung solcher Riesenzellen bei Diphtherie waren jene, die in Tonsillenkrypten zu beobachten waren. Hier konnten wir 2 Arten der Entwicklung deutlich unterscheiden: 1. die durch vorhergehende teilweise Nekrose angeregte regenerative Epithelvergrößerung unter lebhafter Kernteilung und riesenzellartiger Ablösung, 2. die durch gestörte und verzögerte Resorption von ortsfremdem Material angeregte Epithelvergrößerung in Form von Riesenzellen.

Als Beispiel soll folgender Fall gelten:

10. S.-Nr. 1248/45 (21 Jahre, weiblich), 14 Tage Krankheitsdauer. Tod durch Myokarditis und Bronchopneumonie. Pathologisch-anatomische Diagnose: Im Abklingen begriffene pseudomembranöse Entzündung des Rachens mit vereinzelten Belägen im Bereich der linken Tonsille und geringer Schwellung der oberen cervicalen Lymphknoten.

Histologisch findet man neben vereinzelten Riesenzellen und Blutungen in den Follikeln eine beginnende Regeneration des Epithels. Besonders die Epithelien in der Tiefe der Krypten zeigen ein überstürztes Wachstum. Man sieht dort sehr kernreiche schmale Epithellagen, die sich manchmal knospenartig in das Lumen vorwölben. Das Protoplasma ist wie an der Keimschicht des Epithels dunkler gefärbt. Die Kerne haben brombeerartige Teilungsfiguren, was auf eine amitotische Zellteilung schließen läßt. Echte Mitosen waren nirgends nachweisbar. Abb. 6 zeigt solche regenerativ gewucherten Epithelien in einem Kryptengrunde.

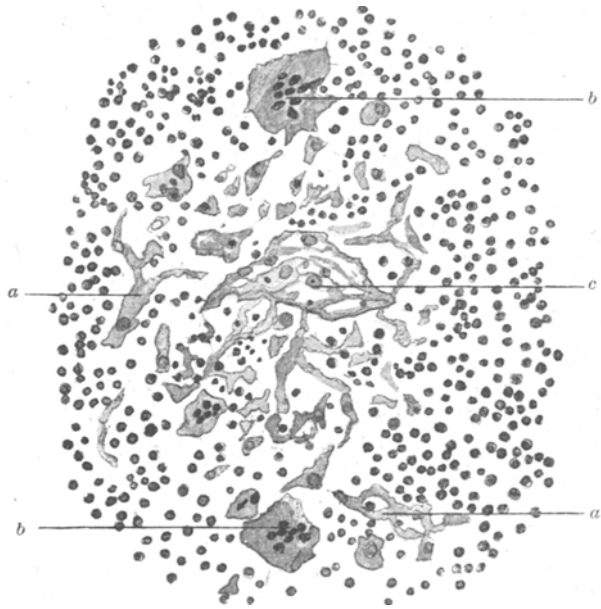


Abb. 5. S.-Nr. 1044/45. (12. K.-T.) MASSON-Färbung. Übersicht eines Follikels bei hyaliner Degeneration des Keimzentrums und Wucherung des Retikulums (*a*). Mehrkernige Riesenzellen in der Peripherie (*b*) und vacuolig degenerierte Riesenzelle im Zentrum des Follikels (*c*).

Die meisten von ihnen sind schon deutlich abgelöst oder in Ablösung begriffen, wobei riesenzellartige Gebilde mit zahlreichen Kernen entstehen. Am Ausgang des Kryptengrundes sieht man in der Abbildung den fließenden Übergang von diesen gewucherten über schnell degenerierende Epithelien zu typischen Riesenzellen. Ihre Kerne liegen fast immer zentral und enthalten ein deutlich rötliches Kernkörperchen. Sie gehen nach Ablösung aus dem Zellverbande schnell zugrunde, wie wir aus der Anwesenheit von zahlreichen Kerntrümmern in den Krypten schließen möchten. Phagocytäre Einschlüsse konnten in diesen Zellen nicht nachgewiesen werden. Anscheinend ist hier der Vorgang der Verschmelzung zweier Riesenzellen verhältnismäßig häufig. Meist handelt es sich dabei um eine untergehende Zelle, die sich mit einer noch lebenden vereinigt, so daß schließlich ganze Buchten eines Kryptengrundes von einer einzigen solchen Riesenzelle ausgefüllt werden.

Der zweite Vorgang der Entstehung von Riesenzellen durch verzögerte und gestörte Resorption konnte im Fall S.-Nr. 976/43 und

S.-Nr. 105/44 (s. oben) besonders deutlich beobachtet werden. In beiden Fällen lag ein chronischer Reizzustand des Epithels vor, für den uns der Ausdruck „Ekzem" (nach RÖSSLE) besonders treffend erscheint. Das Epithel ist hierbei in den oberen Schichten faserig degeneriert, häufig kernlos wechselnd verdickt mit kleinen papillären Erhebungen, dann wieder auffallend dünn und deutlich verschmälert; manchmal ist es auch bläschenförmig abgehoben. In den Buchten liegt zelliges Exsudat und viel Fibrin. Die zelligen Bestandteile setzen sich aus

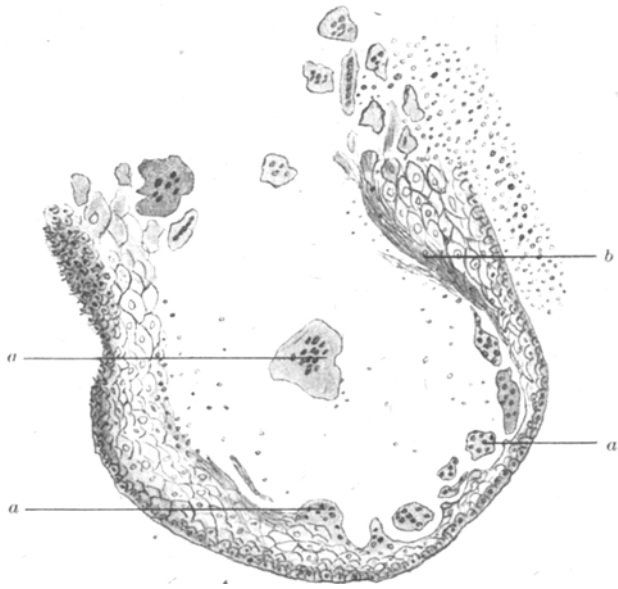


Abb. 6. S.-Nr. 1248/45. (14. K.-T.) H.-E.-Färbung. Regeneratorisch entstandene Riesenzellen (*a*) im Kryptengrund der Tonsille mit faseriger Entartung des Epithels (*b*).

zerfallenden, verfetteten und abgeschilferten Epithelien sowie vereinzelten Plasmazellen zusammen; RUSSELsche Körperchen, die von NAKAMURA in chronisch gereiztem Tonsillenepithel regelmäßig gefunden wurden, sahen wir reichlich. Manchmal kommt es zu einer Abschnürung des Kryptengrundes durch Verklebung der geschädigten höherliegenden Wandschichten. Man findet dort Ansammlung von älterem Fibrin mit zahlreichen abgelösten und riesenzellartig vergrößerten Epithelien an der Peripherie dieser Fibrinhaufen. Die konzentrische Lagerung der Riesenzellen um einen Fremdkörper legt den Gedanken an eine phagocytierende Tätigkeit nahe und in der Tat findet man im Zellinnern häufig kleine, besonders anfärbbare Einschlüsse in Vacuolen, die in manchen Fällen wohl Fetttröpfchen, häufig aber auch Fibrin darstellen. Auch hier liegen die Kerne zentral oder peripher ohne Regel; LANGHANSsche Riesenzellformen fanden wir aber niemals in typischer Ausbildung.

Besprechung.

Es geht nach unserer Meinung klar aus der Verbreitung und Abstufung des muskelschädigenden Reizes innerhalb des peritonsillären Gewebes hervor, daß es sich hauptsächlich um eine örtliche Veränderung handelt. Die geringer werdende Intensität der Nekrose mit abnehmender Entfernung von der Tonsille spricht für die entscheidende Wirkung des von dorther einwirkenden Diphtherietoxins, wobei die Muskulatur ähnlich wie die Schleimdrüsen zum Indicator für die Toxintiefenwirkung wird. Die zur Kontrolle herangezogenen banalen Diphtheriefälle zeigten keine oder nur ganz gering ausgebreitete Muskelveränderungen unmittelbar in nächster Umgebung der Tonsille. Sie gingen niemals über geringe Homogenisierung und Verquellung hinaus. So möchten wir die Anfangsstadien der banalen aber auch der malignen Diphtherie an den Muskelfasern in einer hyalinen oder wachsartigen Degeneration sehen, die durch eine Übersäuerung der Muskelfasern infolge Überschwemmung mit höchst toxischen Substanzen erzeugt wird, welche zu einer dauernden abnormen Reizung der Faserbestandteile und dadurch zu einem schnellen Erlahmen und zur Zerreißung führt mit allen Folgen des Abbaues. Aber der foudroyante Verlauf ebenso wie die Totalität der Nekrosen in manchen Fällen gehen weit über eine einfache Degenerationswirkung im Sinne Oertels hinaus. Es muß nach unserer Auffassung noch ein besonderer Faktor zu der geschilderten Reizung hinzutreten und wir wollen in den folgenden Ausführungen versuchen, einen solchen zu finden. Dazu müssen wir noch einmal auf die fleckförmige Ausbreitung, die wir in allen Fällen feststellen konnten, zurückkommen. Schon Oertel wies darauf hin, daß die Muskelschädigung nicht gleichmäßig erfolge, sondern sich auf disseminierte Stellen, die manchmal sogar weit voneinander ablagen, erstrecke. Wir sahen, daß sogar innerhalb einzelner Bündel die Muskelfasern sehr verschieden befallen waren; manchmal war die Peripherie bereits vollständig nekrotisch, während das Zentrum der Muskelbündel noch intakt erschien. Besonders die Totalnekrose, die wir im Fall 8 beobachteten, schien uns mit einer einfachen Giftwirkung durch das Diphtherietoxin nicht zu erklären. Wenn wir an die in diesem Falle so häufig beobachteten Fibrinthromben in den Gefäßen denken, möchten wir die Vermutung aussprechen, daß diese Gefäßschädigung als besonderer Faktor bei den schweren Muskelnekrosen eine wesentliche Rolle spielt. Bei malignen Diphtheriefällen kommt es, wie wir immer wieder sehen konnten, ganz akut zu thrombotischen Gefäßverschlüssen. Ob es sich dabei um eine echte Arteriitis handelt, wie Z. Winkel annimmt, oder lediglich um die Folge einer besonders schweren Stase durch die toxische Einwirkung, konnten wir nicht entscheiden. Wir glauben aber, daß die Tatsache dieser verhältnismäßig plötzlichen Blutstromunter-

brechung nicht ohne Folgen für das in diesem Bereich gelegene Parenchym sein kann. So kommt es wahrscheinlich zu einer ganz erheblichen Verstärkung der wachsartigen Degeneration dadurch, daß die bestehende toxische Säureüberladung durch die nun vollständig unzureichende Sauerstoffversorgung in den extremsten Fällen zu einer infarktartigen Nekrose führt. Entscheidend ist der akute Verlauf solcher Ereignisse. Die viel langsamer entstehende und ebenfalls bei Diphtherie so häufig beobachtete Intimawucherung wirkt eher hemmend auf die Regeneration, ohne zu einer totalen Nekrose zu führen. Wir fanden in solchen Fällen sehr zellarme, aber bindegewebsreiche Narben mit nur geringen Muskelregenerationen. Wir möchten mit GÜNTHER glauben, daß eine langsam einsetzende, nicht sehr intensive Blutstromverlangsamung zu einer weitgehend zellfreien serösen Entzündung führt, „ein Prozeß, der eine gewisse Verwandtschaft mit jenen Parenchymatrophien darstellt, die unter Zunahme des faserigen Bindegewebes als Folge einer länger dauernden Blutstromverlangsamung auftreten". Ganz ähnlich wie die geschilderten Muskelveränderungen (wenn auch nicht immer parallel wie die schweren Myokarditisfälle bei banaler Diphtherie beweisen) verlaufen gewisse Herzmuskelschädigungen. WEISER beschreibt einen Herzmuskelinfarkt bei Diphtherie als die Folge eines thrombotischen Verschlusses des Lumens einer Coronararterie. Er betont dabei, daß im Infarktbereich eine eigentliche Myokarditis (d. h. eine zellige Reaktion des Interstitiums) fehle. Die plötzliche Blutstromverlangsamung führte, ebenso wie in unserem Falle 8, zu einer vollständigen infarktartigen Nekrose der Herzmuskelfasern. Eine Vorstufe dieser extremen Muskelschädigung sahen wir in den bei Fall 3 beschriebenen Veränderungen, wo an einigen Muskelbündeln ein wesentlich geringerer Faserquerschnitt mit mäßiger, relativer Kernvermehrung neben anderen mit normalen Querschnitten zu beobachten war. Die peritonsillären Gefäße sind bei geringer Intimahyperplasie überwiegend ektatisch und hyperämisch, was wir auf eine allgemeine Stase zurückführen möchten. Vermutungsweise handelt es sich hierbei um eine geringere örtliche Kreislaufstörung, wie sie im Anfangsstadium einer schweren Muskelnekrose vorkommen kann.

Die starke Toxinwirkung bei maligner Diphtherie verändert nicht nur die normale Regenerationsfähigkeit, sondern stört auch die reguläre Resorptionstätigkeit der Zellen, wodurch es auffallend häufig zu Riesenzellbildungen kommt. Die banalen Kontrollfälle zeigten solche nur in etwa 5% der untersuchten Fälle, während wir bei den 14 malignen Fällen des zweiten und dritten Stadiums in 12 Fällen mesenchymale und epitheliale Riesenzellen in größerer Anzahl beobachten konnten; 2 Fälle waren bei genauester Durchsicht ohne solche Bildungen. Der Zeitpunkt ihrer Entstehung deutet auf einen wesentlichen Unterschied

zum Riesenzellvorkommen bei Masern hin, wie es von FINKELDEY u. a. bereits im Inkubationsstadium dieser Krankheit in Tonsillen beschrieben wurde. Wir konnten in Form und Lage allerdings keinen wesentlichen Unterschied zu unseren Riesenzellen bemerken. Phagocytäre Einschlüsse, die wir häufiger sahen, sollen bei Masernriesenzellen nicht vorkommen. Überwiegend wurden in allen Masernfällen follikuläre Riesenzellen und weniger epitheliale gefunden. Sie werden als Ausdruck allergischer Vorgänge betrachtet, und eine mögliche Spezifität für Viruserkrankungen diskutiert, da sie auch bei Varicellen gelegentlich gefunden wurden. Wir können dieser Deutung im Hinblick auf unsere Fälle nicht folgen. Aus unseren Beobachtungen ergibt sich eine zwangslose Erklärung zur Entstehung durch zwei Faktoren. Riesenzellen bei Diphtherie kommen vor: 1. durch gestörte und teilweise übertriebene Regenerationstätigkeit („Reizungszellen" nach LUBARSCH), 2. durch verzögerte und ungewöhnliche Resorption („Fremdkörperriesenzellen"). Während DIETRICH und GÜNTHER die Entstehung durch Fremdkörperwirkung in den Vordergrund stellen, möchten wir den ersten Faktor für weit wichtiger und charakteristischer halten. Wir sehen mit BUHL, OERTEL und BARBACCI in einer allgemeinen Protoplasmaschädigung, die mit einer nachfolgenden krankhaften Kernvermehrung verbunden ist, eines der Hauptmerkmale der diphtherischen Gewebsveränderung. BUHL beschreibt Vorstufen unserer Riesenzellen, die er „cytoide Körper" nennt, womit er offenbar vielkernige Mastzellen meint, die sich von mesenchymalen Zellen ableiten. Ähnliche vergrößerte Zellen mit mehreren Kernen werden von ARNOLD und OERTEL beschrieben; der erste sieht in ihnen einen Beweis für regenerative, der zweite für mehr degenerative Vorgänge. Wie wir bereits kurz erwähnten, wurden auch außerhalb der Tonsillen Riesenzellen bei Diphtherie häufiger beobachtet. HÄSSNER sah solche am regenerierenden Nierenepithel, GÖRSCH und COLOMBINO am abgelösten Alveolarepithel bei sog. Riesenzellpneumonien und HELLER an Muskelfasern bei diphtherischer Myokarditis. So kann man wohl von einer gewissen allgemeinen Bereitschaft zu Riesenzellbildungen bei Diphtherie sprechen, die ihren tiefsten Grund in einer durch das Di-Toxin hervorgerufenen Disharmonie der Kern- und Protoplasmafunktion hat, wobei die normale Zellteilung mit der gereizten Kernteilung offenbar nicht Schritt halten kann. Bei längerer Dauer der Erkrankung kommt es dabei zu abnormen riesenzellartigen Regenerationsformen der geschädigten Zellen; sie gehen schnell zugrunde, wie wir an den Riesenzellen des Kryptengrundes im Fall 10 gesehen haben. Bei gewisser Latenz kommt es außerdem durch die Fremdkörperwirkung der gerade bei maligner Diphtherie so zahlreichen Gewebstrümmer, insbesondere des Fibrins, zur Bildung von typischen Fremdkörperriesenzellen; sie sind nach unserer Meinung weit weniger charakteristisch für

Diphtherie und kommen auch bei anderen chronischen Entzündungen der Tonsille vor.

Zusammenfassung.

Es werden an Hand eines Untersuchungsmaterials von 22 Fällen maligner Diphtherie und 20 Kontrollfällen banaler Diphtherie von verschiedener Krankheitsdauer, die im peritonsillärem Gewebe entstehenden Muskelveränderungen beschrieben.

Die Schwere dieser Muskelschädigung geht parallel mit Schleimdrüsen- und Gefäßveränderungen und ist ebenso wie diese ein empfindlicher Indicator für die Toxintiefenwirkung bei Diphtherie.

Während die Anfangsstadien bei banaler und maligner Diphtherie sich durch degenerative Vorgänge im Sinne der hyalinen oder wachsartigen Degeneration mit ihren Folgen erklären lassen, bedürfen die schwereren Totalnekrosen, die in manchen Fällen beobachtet wurden, einer besonderen Deutung.

Es wird versucht, eine solche in der Kombination zwischen der bestehenden Toxinwirkung und einer akuten Sauerstoffverarmung durch Gefäßverschlüsse zu finden, analog zu gewissen bei Diphtherie vorkommenden infarktartigen Nekrosen an Herzmuskelfasern durch Coronarthrombosen.

Bei älteren Fällen werden reparative und regenerative Stadien beschrieben, unter anderem die Bildung von muskulären Riesenzellen.

Außer solchen Riesenzellen kamen in 12 von 14 Fällen des zweiten und dritten Stadiums der Krankheit andere Riesenzellen zur Beobachtung, die vom Epithel, Retikulum und vom Endothel abstammen.

Ihre Form und Entstehungsweise wird erörtert und eine gewisse Spezifität im Hinblick auf die maligne Diphtherie festgestellt.

Literatur.

Arnold: Virchows Arch. **93** (1883). — Barbacci, O.: Zbl. Path. **7** (1896). — Buhl: Z. Biol. **3** (1867). — Chiari, H.: Zbl. Path. **58**, 193 (1933). — Colombino: Dtsch. med. Wschr. **1910 I**, 5. — Dietrich, A.: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. IV, S. 1. — Durante, G.: Anat. path. d. muscles in Manuel d'histologie path. v. Conil et Rauvier. — Finkeldey: Virchows Arch. **281** (1931). — Görsch: Virchows Arch. **314**, 674 (1947). — Günther, G. W.: Z. Path. **54** (1940). — Hässner: Beitr. Klin. Infekt.krkh. **1** (1913). — Heller, P.: Zbl. Path. **23** (1912). — Beitr. path. Anat. **57** (1914). — Kurkhaus, E.: Beitr. path. Anat. **102** (1939). — Lorenz, H.: Die Muskelerkrankungen in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie, Bd. 11/III. 1904. — Oertel, M. J.: Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie. Leipzig 1887. — Reimann, W.: Zur pathologischen Anatomie der malignen toxischen Diphtherie. Inaug.-Diss. Halle 1933. — Siegmund: Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 260. — Weiser, F.: Zbl. Path. **71**, 380 (1938). — Wex: Z. Ohrenhk. **34** (1899). — Winkel, K.: Inaug.-Diss. Marburg 1915.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. R. Rössle).

Beiträge zur Kenntnis des Hungerödems*.

Von

Dr. med. Claus Overzier

jetzt Assistent der II. Medizinischen Univ.-Klinik (Charité) Berlin.

Die über Hungerödem und Inanition vorliegende Literatur ist sehr umfangreich. Neben Tierexperimenten (Chossat, Kerb, Lipschütz, Grubner, Heubner, Miescher, Morgulis, Kremer, Statkewitsch, Luckner und Scriba u. a.) wurden Geisteskranke (Stachastny), Anstaltsinsassen und Gefangene des ersten Weltkrieges (Krieger, Falta, Hülse, Lubarsch, Bettinger, Jaffé und Sternberg u. a.) untersucht. Stefko u. a. befaßten sich mit den Folgen der Hungerperiode in Rußland. Klinische Untersuchungen wurden unter anderen von Jansen, Knack, Neumann, Hülse, Bürger, Gerhartz, Jürgens, Mathias, Rumpel, Schiff, Maase und Zondek sowie in diesem Kriege in französischen Zuchthäusern und Altersheimen von Gounelle, Sassier, Marche, Bachet, Mande, Laroche, Bompard, Thrémolières, Codvelle u. a. durchgeführt. Lehmann, Müller, Munk, Senator, Zuntz wie auch Luciani untersuchten Hungerkünstler. Den Nachweis der ersten Schriften über den vorliegenden Gegenstand bis in die achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts findet man in dem „Index-Catalogue of the library of the Surgeongeneral's office" unter „Anasarca" und „Dropsy".

Den Untersuchern standen jedoch entweder keine Fälle mit kompletter Inanition zur Verfügung (Krieger), oder die Zahl der Fälle war zu gering bzw. nicht vielseitig genug untersucht, um die zur Aufstellung biologischer Gesetzmäßigkeit notwendige Reihe darzustellen. Im Vergleich zur klinischen Untersuchung bietet die Untersuchung an der Leiche zwar nur einen Zustand dar, aber den wissenschaftlich bemerkenswerten Extremzustand.

Der vorliegenden Arbeit liegen die Untersuchungen an 93 Leichen zugrunde, die mit hochgradiger Abmagerung zur Sektion kamen. Da nur ein einheitliches Material bündige Rückschlüsse erlaubt wurden nur

* Wegen der Zeitumstände können die umfangreichen Tabellen nicht gedruckt werden. Sie sind im Pathologischen Institut der Universität Berlin einzusehen.

männliche Leichen, und auch diese nur im jungen Mannesalter, berücksichtigt. 25 Fälle wurden besonders vielseitig untersucht. Unter diesen waren 3 ganz reine Fälle, in der Gesamtzahl 14. Die interkurrenten Erkrankungen waren meist eine besonders bösartige Form der Tuberkulose, seltener Ruhr.

Fragestellung.

Die Fragen, welche besser als bisher geklärt werden sollten, waren folgende: Es war zu untersuchen, bis zu welcher Gewichtsabnahme der menschliche Körper und seine Organe fähig sind und in welcher Weise sich diese hierbei histologisch verändern. Unter anderem war bei der Sektion eine ungewöhnliche Färbung bzw. eine Überfettung der Nebennierenrinde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (und im Gegensatz zu den meisten früheren Beschreibungen) aufgefallen. Dieser Befund sollte histologisch und chemisch geklärt werden. Ferner sollten etwaige chemische Veränderungen des Blutserums festgestellt und hier besonders die Möglichkeit einer quantitativen Beziehung der Cholesterinwerte zu den Nebennierencholesterinwerten überprüft werden.

Methodik.

Die Arbeit umfaßt drei Abschnitte: 1. Maß- und Gewichtsbestimmungen, 2. makroskopischer und mikroskopischer Befund und 3. chemische Untersuchungen.

1. Maß- und Gewichtsbestimmungen. Körperlänge und -gewicht sowie das Gewicht von Gehirn, Herz, Lungen (einzeln), Leber, Milz und Nieren wurden bestimmt und die Transsudate einzeln gemessen. Da die so gefundenen Werte durch das Ödem mit einem — verschieden großen — Fehler behaftet sind, wurde bei den 25 Fällen der Wassergehalt von Herz, Leber und Nieren bestimmt und mit den Normalzahlen von VOLKMANN und GORUP-BESANEZ verglichen. Die hierbei festgestellte Wasservermehrung wurde als Ödemfaktor bezeichnet und abgezogen. Bei den restlichen 68 Fällen wurden als Ödemfaktoren die Durchschnittswerte der 25 Fälle eingesetzt. Hier konnten auch die Fälle mit Ruhr verwertet werden, da entgegen der bisherigen Annahme, daß bei Ruhr der Körper austrockne, durch neuere Untersuchungen (RETZLAFF) nachgewiesen wurde, daß die Ruhr den Wassergehalt der Organe nicht beeinflußt. Vom Körpergewicht wurde die Transsudatmenge abgezogen. Diese Werte wurden, Alter und Länge berücksichtigend, mit den Normalzahlen von RÖSSLE und ROULET verglichen und die absolute wie auch relative Differenz errechnet. Fernerhin wurde in den 25 Fällen das spezifische Gewicht von Gehirn (Rinde und Mark getrennt), Herzmuskel, Leber und Nieren bestimmt und der Wassergehalt des Blutserums festgestellt.

Hier wurden auch die Nebennieren — jede für sich — gewogen, das Trockengewicht der rechten ermittelt und der relative Wassergehalt errechnet. Zur Bestimmung des Wassergehaltes wurden etwa 10 g Organbrei im Brutschrank bei ungefähr 60° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die rechte Nebenniere wurde in toto verarbeitet und ihr Brei bei Zimmertemperatur im Vakuumexsiccator getrocknet. Ebenso wurde auch der Wassergehalt des Serums im Vakuumexsiccator ermittelt. Das spezifische Gewicht wurde nach der Schwebemethode von BUCKNILL in der Modifikation von RIEGER und REICHARDT (Glycerin-Wassergemisch) bestimmt. Um brauchbare Werte zu erlangen, wurde die Messung schnell

und mehrfach durchgeführt, da die Gewebestücke bald Flüssigkeit aufsaugen. — Zur sauberen Blutgewinnung wurde beim Beginn der Sektion der Herzbeutel mit Tupfern getrocknet, dann das Herz an der Wurzel abgeschnitten und das durch Ausstreichen der großen Gefäße gewonnene Blut im Herzbeutel gesammelt und ausgeschöpft.

2. Mikroskopischer und makroskopischer Befund. Nach makroskopischer Beschreibung wurden die unten aufgeführten Organe regelmäßig untersucht und hierbei — je nach der Fragestellung — die notwendigen Färbungen angewandt: Hämalaun-Eosin, Berlinerblaureaktion, Scharlach- und Kongorot, Elastica-, VAN-GIESON-, Nilblausulfat- (LORRAIN-SMITH), SMITH-DIETRICH-Färbung, Digitoninfällung (auf Gesamtcholesterin) (WINDAUS, BRUNSWICK) auch mit Schlarlachrot kombiniert (auf freies Cholesterin) (LEULIER und REVOL), MASSON-Färbung und BESTsche Carminfärbung.

3. Chemische Untersuchungen wurden am Blut und an der rechten Nebenniere durchgeführt. *Blutserum* wurde durch mehrfaches ausgiebiges Zentrifugieren gewonnen. Die Gesamtlipoide wurden nach BLOOR aus 10 ccm Serum mit Äthylalkohol-Äthyläther 3 : 1 extrahiert, eine äquivalente Menge des Filtrats vertrieben und der feste Rückstand nach Aufschwemmung in 1—2%iger Salzsäure neuerlich mit Äther extrahiert. Freies und verestertes Cholesterin wurden nach TRAPPE bestimmt, einer colorimetrischen Methode (Farbreaktion mit $ZnCl_2$ und Acetylchlorid), bei welcher im Gegensatz zu der üblichen Digitoninfällung die Trennung der Cholesterinfraktionen nach den Prinzipien der „flüssigen Chromatographie" durchgeführt wird und welche bei Verwendung kleinster Substratmengen sehr genaue Werte liefert (Fehler $\pm$ 2%). Der Trockenrückstand der rechten *Nebenniere* (s. oben) wurde mit Seesand im Mörser zerrieben und mit Methylenchlorid so lange extrahiert, bis dieses farblos blieb und beim Verdunsten keinen Rückstand hinterließ, das Extraktionsmittel vertrieben und so die Gesamtlipoide bestimmt. Freies Cholesterin und Cholesterinester wurden ähnlich wie oben ermittelt, die Gesamtwerte ließen sich hieraus errechnen. — Die Untersuchungen wurden mit Kontrolle durchgeführt.

1. Maß- und Gewichtsbestimmungen.

Die Literaturangaben über Maße und Gewichte beim Hungerödem sind recht spärlich. Eine umfassende Untersuchung „über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition" wurde von MARIE KRIEGER unter RÖSSLE im ersten Weltkrieg durchgeführt, doch unterscheidet sie sich von der vorliegenden wesentlich dadurch, daß keine Fälle kompletter Inanition zur Verfügung standen. STSCHASTNY untersuchte einen Irren. In der Weltkriegsliteratur gaben besonders PRYM, JAFFÉ und STERNBERG sowie unter anderen auch BETTINGER Organgewichte an; von der Hungersnot in Rußland STEFKO, im Tierversuch als erster CHOSSAT, dem unter anderen VOIT, SEDELMAIR, KUMAGAWA, MIESCHER und in neuerer Zeit LUCKNER und SCRIBA folgten. Diesen Gewichtsangaben haftet als wesentlicher Fehler an, daß das Ödem nicht berücksichtigt wurde, worauf auch MATHIAS hinwies. So sind denn auch die — klinischen — Angaben von GERHARTZ zu verstehen, der eine Abnahme des Körpergewichts bestreitet und sogar für eine Gewichtszunahme bei der „essentiellen bradykardischen Ödemkrankheit" eintritt. LUCKNER und SCRIBA stellten im Tierversuch (Ratten) eine Körpergewichtsabnahme bis 30% fest, der ein Anstieg von 6—10 g (bis 20 g) durch Ödem folgte.

Beim Menschen bietet das *Körpergewicht* die größte Schwierigkeit. Das Gewicht der Transsudatmenge wurde abgezogen, doch sind die Ödemmengen der Muskulatur, des Unterhautzellgewebes, der Nieren-

lager, der Därme usw. nicht faßbar, da die Bestimmung des Wassergehaltes des Körpers in toto kaum durchführbar ist. (Nach ENGELS sind zwei Drittel des Depotwassers im Muskel gespeichert.) Bei der äußeren Inspektion fand man Ödeme an den Unterschenkeln am regelmäßigsten, es folgten die der anderen Extremitätenabschnitte, des Scrotums und des Gesichts. In einem Teil der Fälle wurden jedoch äußere Ödeme ganz vermißt, wohl ein Erfolg der Behandlung. Man muß sich also im klaren sein, daß die Körpergewichte (abzüglich Ödemfaktor) zu hoch und die Werte für die absolute und relative Körpergewichtsabnahme zu niedrig sind. Trotzdem findet man in 24 Fällen (also in rund 26%) eine relative Gewichtsabnahme von 40% und mehr, ja bis 46 und 49%. 38 Fälle wiesen eine relative Gewichtsabnahme zwischen 30 und 40% auf, 22 zwischen 20 und 30%. Diese Zahlen verschieben sich kaum, wenn man nur die reinen Fälle betrachtet. Hierbei mußten als ursprüngliches Gewicht die Normalzahlen von RÖSSLE und ROULET angenommen werden, die Körperlänge und Alter berücksichtigen, da sich kein Körperorgan als gewichtskonstant bei Hunger und brauchbar für Rückschlüsse auf das ehemalige Körpergewicht erwies.

KRIEGER errechnete für ihre 125 Fälle eine durchschnittliche Abnahme von 35,8—48 %, bei 55% als Extremwert. Dabei muß man berücksichtigen, daß KRIEGER die Normalwerte nach der GÄRTNERschen Formel berechnete, die einen kleinen Unterschied zu den von RÖSSLE und ROULET empirisch gefundenen aufweisen dürften. KRIEGER kann fernerhin keine reinen Fälle aufweisen: Die komplizierenden Erkrankungen sind (im Gegensatz zu dem wesentlichen Teil der vorliegenden Fälle mit interkurrenter Erkrankung) Teilursache und nicht Folge der Inanition.

Das *Gehirn* wurde gewogen und die absolute Gewichtsdifferenz zu den Durchschnittszahlen von RÖSSLE und ROULET bestimmt, die jedoch großen individuellen Schwankungen unterworfen sind. Die hierbei festgestellte durchschnittliche Gewichtsabnahme von 20 g (bei den reinen Fällen allein: 69 g) kann wegen der großen individuellen Schwankungen als belanglos angesehen werden (in einem Teil der Fälle lag Hirnödem vor). Andererseits kann aber auch, eben wegen dieser Schwankungen, das Gehirn nicht als Ausgangswert zur Berechnung des ehemaligen Körpergewichtes herangezogen werden, wenn auch feststehen dürfte, daß es weder durch Atrophie noch durch Ödem sinnfällig verändert wird. Die in 25 Fällen durchgeführten Bestimmungen des spezifischen Gewichtes ergeben geringe Veränderungen gegenüber dem Normalwert 1032. Doch dürfte die selbst bei allen Vorsichtsmaßregeln mangelhafte Genauigkeit der zur Verfügung stehenden Methoden wie auch die individuellen Schwankungen weder hier noch bei den spezifischen Gewichtsbestimmungen der anderen Organe sichere Rückschlüsse erlauben.

Andere Untersucher kommen zu den gleichen Ergebnissen: so KRIEGER (allerdings an einem Material, das viele Geisteskranke enthält), MARSHALL, BISCHOFF,

JAFFÉ und STERNBERG. Im Tierversuch glauben einige Untersucher eine geringe Abnahme festgestellt zu haben: CHOSSAT 2%, VOIT 3%, SEDELMAIR 1,14%; eine größere wurde nur beim Hunde von KUMAGAWA (22%) aufgezeichnet. MANASSEIN und BIBRA lehnen auf Grund eingehender Tierversuche eine Abnahme ab. Allein MATIEGKA glaubt an eine Abhängigkeit vom Ernährungszustand und gibt Zahlen für menschliche Gehirne an, die jedoch im Bereich der individuellen Schwankungen liegen und nicht als beweiskräftig angesehen werden können.

Der Wassergehalt des *Herz*muskels, der in den 25 Fällen festgestellt wurde, erwies sich gegenüber dem von VOLKMANN angegebenen Normalwert (79,3%) regelmäßig erhöht und zwar im extremsten Fall bis auf 85,35%. Zur Errechnung des wahren Herzgewichtes mußte diese Differenz abgezogen werden. Hierbei spielt die geringe Ödemmenge, die sich noch in dem gallert-atrophischen Epikardialfett befand, keine Rolle. Von den restlichen 68 Fällen, bei denen der Wassergehalt des Herzmuskels nicht festgestellt wurde, wurde ein durchschnittlicher Ödemfaktor von rund 3% abgezogen. Für die Bestimmungen des spezifischen Gewichtes gilt das beim Gehirn Gesagte: Rückschlüsse sind daraus kaum zu ziehen. Es war eine Gewichtsabnahme bis auf 160 g (nach Abzug des Ödemfaktors 155 g), das heißt um rund 50% festzustellen (dies in einem Fall, der durch Tuberkulose kompliziert war). Bei den reinen Fällen wurde als Extremwert 190 g (nach Abzug des Ödemfaktors 181 g) oder 42,5% Abnahme gewogen. In 13 Fällen lag die relative Gewichtsabnahme zwischen 40 und 50% (näher an 40%), in 36 Fällen zwischen 30 und 40% und in 19 Fällen zwischen 20 und 30%.

JAFFÉ und STERNBERG fanden als niedrigstes Gewicht 135 g oder 57,8% Abnahme, BETTINGER 160 g und HÜLSE 145 g. PRYM gibt für 18 Fälle den relativ hohen Durchschnittswert von 243 g an, JAFFÉ und STERNBERG einen solchen von 230 g. Bei den vorliegenden 14 reinen Fällen ergibt sich ein Durchschnittswert von 229 g bzw. 220,7 g nach Abzug des Ödemfaktors. PRYM, JAFFÉ und STERNBERG verfügten nicht über reine Fälle. Die Herzgewichte von KRIEGER lassen sich nicht einwandfrei verwerten, da ein Teil ihrer Fälle sogar noch einen Rest von epikardialem Fett aufwies. Bei 6 Männern ohne chronische Organerkrankung fand sie eine durchschnittliche Abnahme von 33%, klinisch wurde eine Verkleinerung des Herzens schon an dem Hungerkünstler *Succi* von *Luciani* durch Verengerung der Perkussionsgrenzen festgestellt. Im Tierversuch gelangten CHOSSAT (45%), KUMAGAWA (16%) und SEDELMAIR (55 bzw. 44%) zu ähnlichen Ergebnissen. Nur VOIT berichtet über eine Abnahme von nur 3%, woraus sich wohl die in der Literatur verbreitete Meinung herleitet, das Herz nähme als besonders wichtiges Organ nicht oder nur wenig an Gewicht ab.

Das *Lungen*gewicht war gegenüber der Norm durchweg erhöht (im Extrem bei den reinen Fällen 1169 g, bei den restlichen Fällen 1939 g), doch können diese Zahlen wegen der Verschiedenartigkeit der Ödeme bzw. der Hypostase nicht verwertet werden. Eine Gewichtsabnahme über die individuelle Schwankungsbreite hinaus war in keinem Fall zu verzeichnen, ist auch aus rein anatomischen Erwägungen nicht zu erwarten. Andere Untersucher geben keine Lungengewichte an.

In den 25 Fällen wurde der Wassergehalt der *Leber* bestimmt, der eine wesentliche Zunahme (bis 8,5%) gegenüber den Normalwerten von VOLKMANN (69,6%) und GORUP-BESANEZ (69,3%) aufwies. Der Ödemfaktor wurde abgezogen. Ein Fall mit Leberverfettung, der im ganzen als Übergangsfall anzusehen war, sprang aus der Reihe. Von den restlichen 68 Fällen wurde ein durchschnittlicher Ödemfaktor von rund 6% abgezogen. Für das spezifische Gewicht gilt das im Vorhergehenden Gesagte. Das niedrigste Lebergewicht wurde bei den reinen Fällen mit 595 g, nach Abzug des Ödemfaktors 560 g, und bei den anderen Fällen mit 755 g, nach Abzug des Ödemfaktors 710 g, gewogen, was einer relativen Gewichtsabnahme von 66 bzw. 56% entspricht. Eine Gewichtsabnahme von 60% und mehr fand sich nur in 2 Fällen, zwischen 50 und 60% in 7 Fällen, zwischen 40 und 50% wie auch zwischen 30 und 40% in je 25 Fällen, zwischen 20 und 30% in 20 Fällen. Das Durchschnittsgewicht der reinen Fälle beträgt ohne Abzug des Ödemfaktors 979 g.

JAFFÉ und STERNBERG fanden als niedrigstes Lebergewicht 650 g oder 56,6% Abnahme. PRYM ein durchschnittliches von 1403 g. STEFKO teilt in den Altersklassen von 23, 26 und 52 Jahren bei je 3—5 Fällen ein Durchschnittsgewicht von 914, 1045 und 1345 g mit. KRIEGER stellte bei 6 Männern ohne chronische Organerkrankung eine durchschnittliche Abnahme von 43,2% fest. Im Tierversuch errechnen CHOSSAT 52%, VOIT 54%, KUMAGAWA 50% und SEDELMAIR 72% Abnahme.

Bei der *Milz* wurde anders verfahren wie üblich: Wegen der großen individuellen Gewichtsschwankungen erübrigte sich ein genauer Vergleich mit den Normalzahlen. Die teilweise hohen Gewichte sind bei den vorliegenden reinen Fällen wohl auf eine überstandene oder terminale Infektionskrankheit zurückzuführen. Andererseits findet man in den reinen Fällen Minimalwerte von 55 und 40 g, die einer relativen Abnahme von 67 bzw. 74% entsprechen. Solche Werte dürften die eigentliche Milz bei Hungerödem darstellen. Hier war dementsprechend die Milz klein und schlaff, die Kapsel gerunzelt. Es ließ sich wenig Pulpa abstreifen.

In der gleichen Größenordnung liegen auch die Minimalwerte von KRIEGER. Die Durchschnittswerte von STEFKO (Russen! Malaria!) liegen höher, doch ist die Zahl der untersuchten Fälle gering. Auch geben PRYM, JAFFÉ und STERNBERG höhere Durchschnittswerte (112—135 g) an, doch dürften auch hier außer abgelaufener Malaria interkurrente Erkrankungen den Durchschnittswert wesentlich beeinflußt haben. Im Tierversuch findet CHOSSAT 71%, VOIT 67%, KUMAGAWA 57% und SEDELMAIR 74 bzw. 75% Abnahme.

Das Gewicht der *Nieren* wich — im Vergleich zu den bisherigen Zahlen — nur unwesentlich von der Norm ab, war auch in einigen Fällen höher. Rechnet man jedoch die durchschnittliche Gewichtsdifferenz der 93 Fälle aus, so stellt man eine Abnahme von 23 g (= 8 bis 9%) je Fall fest, die sich auf eine Abnahme von 45 g (= 13—19%) je Fall erhöht, wenn man nur die reinen Fälle berücksichtigt. (Niedrigstes Gewicht aller Fälle 135 g, d. h. über 50% Abnahme). Hieraus ist zu

schließen, daß auch die Nieren an Gewicht verlieren. Für die Bestimmung des spezifischen Gewichtes gilt das bei den anderen Organen Gesagte.

SCHMAUSS und OBERNDORFER erkennen eine solche Atrophie an. JAFFÉ und STERNBERG geben für ihre Fälle eine durchschnittliche Abnahme von 7,7% und eine extreme von 40% an. Jedoch lehnt PRYM jede Abnahme ab. Die Werte von KRIEGER, die auch einen Gewichtsverlust verzeichnet, sind nicht sehr maßgebend, da hier — neben interkurrenten Erkrankungen — ein zu hohes Alter in einem Teil der Fälle eine Fehlerquelle bietet. CHOSSAT fand im Tierversuch 32% Gewichtsabnahme, VOIT 26%, KUMAGAWA 55% und SEDELMAIR 58 bzw. 53%. Ein erhöhter Wassergehalt konnte beim Vergleich mit den Normalzahlen von VOLKMANN (83,45%) und GORUP-BESANEZ (82,7%) nicht festgestellt werden.

Die *Nebennieren* wurden nur in den 25 Fällen gewogen. Eine Gewichtsveränderung ist, wenn man die Normalzahlen von VON GIERKE (11,6 g), SCHEEL (11,2 g) und WIDEROE (12,1 g) zugrundelegt, nicht deutlich festzustellen. Für die vorliegenden Fälle errechnet sich ein Durchschnittswert von 10,5 g für die Altersklasse zwischen 20 und 30 Jahren und von 10,1 g für die Altersklasse zwischen 30 und 50 Jahren. Es ist in 20 Fällen die rechte Nebenniere leichter als die linke. Das Trockengewicht der rechten schwankt zwischen 0,54 und 1,57 g, ihr Wassergehalt zwischen 73,01 und 89,52% (Normalwert 75% — eigene Messung).

STEFKO fand bei den 1921—1922 in Rußland an Hungertod verstorbenen Männern niedrigere Werte: zwischen 20 und 30 Jahren 8,5 g und zwischen 30 und 50 Jahren 9,2 g durchschnittlich. KRIEGER stellte normale Nebennierengewichte fest.

Das *Transsudat* war gelblich und leicht trübe, im Herzbeutel stets bernsteingelb und krystallklar. Es wies in den hierauf untersuchten Fällen ein spezifisches Gewicht von 1009—1012 auf. MAASE und ZONDEK fanden 1009. Bei Berücksichtigung der Ausschwitzfläche konnte keine mengenmäßige Bevorzugung einer Höhle bemerkt werden. Als Extremwerte wurden gefunden: in reinen Fällen in einer Brusthöhle 2000 ccm, im Herzbeutel 150 ccm, in der Bauchhöhle 9000 ccm; bei den anderen Fällen in einer Brusthöhle 2300 ccm, im Herzbeutel 400 ccm und ein Ascites von 11000 ccm. Die Herzbeutelflüssigkeit war fast stets vermehrt, in 39 Fällen betrug sie über 100 ccm. SCHITTENHELM und SCHLECHT fanden hingegen nie Hydroperikard, nach LUCKNER ist es auch im Tierversuch nicht deutlich. Die größte Gesamtmenge betrug bei den reinen Fällen im Maximum 9500 ccm, bei den anderen Fällen 11100 ccm. Häufig waren die Pleuratranssudate leicht fadenziehend und gaben mit Essigsäure verschiedentlich einen Niederschlag. Bei einem mit Tuberkulose komplizierten Fall betrug die Viscosität des Herzbeuteltranssudates 1,2, die des Pleuratranssudates jedoch 3,0.

Die Bestimmung der *Blutmenge* bei der Sektion, wie sie am hiesigen Institut gebräuchlich ist (vgl. Böss), konnte wegen der geringen Menge

und des hierdurch gesteigerten Meßfehlers nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grunde unterbleibt hier eine Zahlenangabe. In den Herzkammern befand sich fast gar kein Blut. Die Organe selbst erschienen hyperämisch[1], worauf schon SCHMORL hinwies und darin ein Unterscheidungsmerkmal zu der bei den konsumierenden Erkrankungen auftretenden Atrophie erblickte. Klinisch sollen die Fälle als „echte" Anämie imponieren (KNACK). Der in den 25 Fällen untersuchte Wassergehalt des Serums überschritt den Normalwert (90%) fast immer (Extremwert 94,95%).

Die von STEFKO festgestellte Aufteilung in eine hydrämische und eine anhydrämische Form ließ sich bei den vorliegenden Fällen nicht bestätigen. JANSEN fand im Gesamtblut eine Erhöhung des Wassergehaltes um 5% und mehr. Dieses Ergebnis entspricht den Mitteilungen von FEIGL, MAASE und ZONDEK sowie KNACK und NEUMANN.

2. Makroskopischer und mikroskopischer Befund.

Die Beschreibung des histologischen Befundes geht von den reinen Fällen aus, die stets die Veränderungen besonders klar zeigen, und benutzt die restlichen Fälle als Bestätigung.

Das *Herz* war in allen Fällen stark verkleinert, es war gut totenstarr und enthielt auffallend wenig Blut (Cruor und Speckhautgerinnsel). Das epikardiale Fettgewebe war völlig gallertig atrophiert, die Kranzgefäße als Ausdruck der Herzverkleinerung geschlängelt, auf dem Schnitt sah der Herzmuskel braun und klar aus. Der Befund LEWYS aus dem Weltkrieg, das Herz sei schlaff und oft rechts dilatiert, läßt sich somit nicht bestätigen. Histologisch untersucht wurde die Hinterwand der linken Kammer. Als Ursache der Verkleinerung des Herzens findet man im histologischen Schnitt eine deutliche Verschmälerung der einzelnen Muskelfasern. Die Ablagerung des braunen Abnützungspigmentes an den Kernenden ist deutlich, jedoch schwächer als auf Grund des makroskopischen Bildes zu erwarten war. Eisenhaltiges Pigment fand sich in keinem Fall. Die Querstreifung war stets deutlich, die Längsstreifung — als Ausdruck der Verschmälerung der Muskelzellen — verstärkt. Die Kerne waren gut gefärbt und zeigten keinerlei Degenerationserscheinungen, wie auch im Sarkoplasma nie Anzeichen eines scholligen Zerfalls zu erkennen waren. Sudanophile Stoffe fanden sich in keinem der darauf untersuchten Probefälle.

ZANDER beschrieb bei Tauben eine fettige Degeneration des Herzmuskels, die jedoch EICHHORST nicht bestätigen konnte. LUCKNER und SCRIBA konnten bei

[1] Wie weit diese Hyperämie durch Bluteindickung vorgetäuscht wird, ist pathologisch-anatomisch nicht zu entscheiden, da die Zahl der Blutkörperchen an der Leiche nicht mehr festzustellen ist. Auch ist die Pigmentierung als Täuschungsmöglichkeit zu beachten. Histologisch erschien nur die Leber hyperämisch (Entlastungshyperämie?).

Ratten Fibrillenzerfall (Sarkolyse), Quellung der Muskulatur, Verlust der Quer- und Längsstreifung sowie grobkörnigen Zerfall nachweisen. Beim Menschen wurde der Herzmuskel wenig beachtet. LUBARSCH und PRYM wiesen auf das Abnützungspigment hin. PRYM sah auch, allerdings „nur vereinzelt, Zeichen fettiger Degeneration geringen Grades". Klinisch wurde Bradykardie beschrieben (FROSCHBACH, GERHARTZ u. a.).

Die *Leber* war stark verkleinert, ihre Kapsel glatt, von außen wie auf dem Schnitt sah sie dunkelbraun aus. Die Läppchenzeichnung war zu sehen. Die Farbe der Galle war nicht konstant, doch war sie häufig hell (vgl. KRIEGER und PRYM). Verschiedentlich war das Gallenblasenbett ödematös durchtränkt. Als Ausdruck der Verkleinerung der Leber fand sich eine starke Verschmälerung der Leberzellbalken. Die dazwischenliegenden erweiterten Blutstraßen waren im Sinne einer Entlastungshyperämie (RÖSSLE), und zwar im peripheren ebenso wie im zentralen Läppchenabschnitt dicht mit Blutkörperchen angefüllt. Die Leberzellen waren verkleinert, ihre Kerne gut gefärbt, das Plasma zeigte keine Veränderung. Die Berlinerblaureaktion fiel stets positiv aus, in einigen Fällen sogar sehr stark. Das Eisenpigment lag in den Leberzellen und besonders stark in den hierdurch aufgetriebenen Zellen des retikuloendothelialen Systems. Daneben fand sich reichlich braunes Abnützungspigment. Eine Verfettung war nur in dem Übergangsfall und von mäßigerem Grade in einem durch Miliartuberkulose komplizierten Fall festzustellen. Andere Probeschnitte enthielten keine sudanophilen Substanzen. Eine fettige Degeneration kann somit nicht als zum Bilde der Hungerleber gehörend angesehen werden.

Die ersten mikroskopischen Untersuchungen finden sich bei RINDFLEISCH, der feststellte, daß die Leberzellen bei Tieren im Hunger an Umfang abnehmen, ein Befund, den auch MORPURGO feststellte. Verschiedentlich findet man im Tierversuch die Beobachtung einer fettigen und körnigen Degeneration der Leber (JONES, BEALE, SCHULTZEN, HEUMANN, PARROT, MANASSEIN, PASSER, OCHOTIN, CARVILLE und ROCHEFONTAINE). In der menschlichen Pathologie beschreibt es PRYM. CESA-BIANCHI sah bei Mäusen Zellveränderungen, die der Autolyse ähneln sollen oder so aussehen, wie nach Behandlung mit anisotonischen Lösungen. Die von STEFKO bei Kindern und vereinzelt auch Jugendlichen gefundenen Blutbildungsherde konnten in den vorliegenden Fällen nie nachgewiesen werden, doch sollen sie vorzüglich im Pfortengebiet vorkommen, und die vorliegenden Schnitte wurden der Vorderfläche der Leber entnommen.

Die *Nieren* ließen sich gut aus der Faserkapsel lösen. Ihre Oberfläche war glatt, sie erschienen nicht verkleinert. Auf dem Schnitt richtige Verteilung und deutliche Abgrenzung von Mark und Rinde. In wenigen Fällen sahen sie leicht trübe aus. *Auffällig war, daß sie stets eigentümlich steif waren.* Im histologischen Schnitt erwiesen sich die Nieren immer — und besonders in den reinen Fällen — stark verändert: in fleckiger Verteilung sah man eine Aufhebung der Kernfärbung der Harnkanälchenepithelien. Dort, wo die Kernfärbung noch vorhanden war, war vielfach ein heller Hof um den Kern. In manchen

Harnkanälchen sahen die Zellen wie ausgewaschen aus. In den Harnkanälchenlichtungen lagen zusammengesinterte Zellen, doch fand man keine hyalinen Zylinder. Die Glomeruli waren nicht verändert, oft hyperämisch. In den Kapselräumen befand sich in einigen Fällen etwas Transsudat, wie es schon HÜLSE beschrieben hat. Das Interstitium der Harnkanälchen war nicht verbreitert. Die Blutgefäße waren — besonders an der Markrindengrenze — in fleckiger Verteilung stark mit Blutkörperchen ausgefüllt. In den mit Scharlachrot gefärbten Schnitten bot sich nie ein Anhaltspunkt für Verfettung. Um eine Amyloiddegeneration ausschließen zu können, woran man etwa wegen der eigentümlichen Steifheit der Nieren denken könnte, wurde in einigen Fällen eine Kongorotfärbung vorgenommen, doch stets ohne Erfolg. Auch konnte Eisenpigment in keinem Fall nachgewiesen werden.

Die Angaben in der Literatur sind widersprechend: während JANSEN und BETTINGER keine pathologischen Veränderungen an den Nieren nachweisen konnten, fand HÜLSE eine „gewisse Schädigung der Nieren", die in trüber Schwellung der Epithelien, der Tubuli contorti, die teils bis zur fettigen Degeneration ging, einfache Atrophie der Harnkanälchen, Blutreichtum der Markkegel und — in einigen Fällen — praller Injektion der Glomeruli sowie Kapseltranssudat und, in 50% der Fälle, hyalinen Zylindern bestand. Wenn auch PRYM betont, daß „insbesondere die Nieren niemals deutlich verändert" waren, so beschreibt er doch in dem Protokollmuster einen Fall, der einige Fetttröpfchen und wenig Pigment in den Schaltstücken enthalten haben soll. Im Tierversuch teilten SCHULTZEN, HEUMANN, PARROT, MANASSEIN und in neuerer Zeit LUCKNER und SCRIBA fettige Degeneration der Nieren mit. OBERNDORFER bezeichnet die Angaben über fettige Degeneration der Nieren als unverständlich. Im Harn konnten LEWY, HÜLSE, MAASE und ZONDEK nie Eiweiß nachweisen, KNACK und NEUMANN nur ausnahmsweise, doch fanden LEHMANN und Mitarbeiter bei der Untersuchung der beiden Hungerkünstler während der Hungerperiode meist Eiweiß im Harn, wenn auch in geringen Mengen. Im Tierversuch fand LUCKNER nie die Eiweißprobe positiv. In den vorliegenden Fällen wurde bei Stichproben stets eine deutliche Trübung des zentrifugierten Harns mit der Essigsäurekochprobe erhalten.

Die *Hoden* waren zumeist kleiner als normal und braun pigmentiert. Sie befanden sich im Hodensack, nur in einem Fall bestand ein einseitiger Leistenhoden, so daß die Beobachtung STEFKOS, daß Kinderhoden bei Inanition heraufwandern, für das Mannesalter nicht mehr zuzutreffen scheint. Beim Hoden sei noch einmal besonders darauf hingewiesen, daß die reinen Fälle das charakteristischste histologische Bild lieferten und daß somit eine Verwischung und Verschlimmerung des Bildes durch die Tuberkulose ausgeschlossen ist. Die Hodenkanälchen haben ihre runde Gestalt eingebüßt; sie sind vielgestaltig geworden. Das Epithel ist von der Basalmembran durch Ödem abgehoben. Die Zellen sind vielfach in die Lichtung abgestoßen. Manchmal ist das Ödem so stark, daß die Kanälchenlichtung fast ganz verschlossen ist. Zwei Erscheinungsbilder des Epithels sind zu unterscheiden: 1. ein einfach atrophisches Epithel, in dem keine Zellteilungen

zu erkennen sind und dessen Zellen teils verkleinert, teils im Untergang begriffen sind und 2. ein im Stillstand befindliches Epithel, das zwar keine Mitosen zeigt, dessen Zellen aber kaum verändert sind. Wenn man dennoch — sogar bei der ersten Gruppe — vereinzelte Samenfäden finden kann, so ist das nur dadurch zu erklären, daß sie liegengeblieben sind. Das Zwischengewebe ist durch Ödem stark verbreitert, eine Vermehrung der Zwischenzellen, in denen man Pigmentkörnchen sieht, ist jedoch in keinem Fall festzustellen, den kryptorchischen Hoden ausgenommen. In der Lichtung der Nebenhodenkanälchen findet man vereinzelt Samenfädenhäufchen. Das Epithel ist niedriger als normal, die einzelnen Zellen sind verkleinert, das Zwischengewebe ist nicht verbreitert. Im Hoden ist keine Vermehrung der Elastica festzustellen.

STEFKO beschreibt eine Atrophie der Kanälchen, Phagocytose der Spermatozoiden durch die SERTOLI-Zellen, Hineinwachsen des Bindegewebes und Vermehrung der LEYDIGschen Zwischenzellen. OBERNDORFER bestätigt diesen Befund nur zum Teil, insbesondere fand er keine amorphen Zellmassen in den Lichtungen, die SERTOLI-Zellen waren in den reinen Fällen nicht phagocytär und die LEYDIGschen Zellen nicht vermehrt. In den vorliegenden Fällen sind nun — wie beschrieben — amorphe Zellmassen häufig in der Lichtung anzutreffen, doch kann weder eine Phagocytose der SERTOLI-Zellen, noch eine Vermehrung der LEYDIGschen Zwischenzellen festgestellt werden. Auch sieht man nirgends eine Einwucherung des Bindegewebes in die Lichtung. Bei der Maus weist SALLER nach, daß das Zwischengewebe besonders stark geschädigt ist. SALLER lehnt die von ALLEN im Tierversuch gefundene Zwischenzellvermehrung ab. STIEVE führt die Größenabnahme des Hodens, die nie wesentlich gewesen sein soll, auf Fettschwund des Zwischengewebes zurück. Beim hungernden Rheinlachs findet MIESCHER die Hoden normal. BUCHNER, NOLLAN, WILAINS, COSTLE und ABDERHALDEN zeigten im Tierversuch, daß mangelhafte Eiweißernährung auf den Hoden wirkt.

Die *Prostata* ist stark atrophisch: die Drüsenlichtungen sind erheblich verengt, oft schlitzförmig. Das Epithel ist auffallend niedriger als normal. Die einzelnen Zellen sind kleiner, doch ist die Kernfärbung gut erhalten. In den Lichtungen befinden sich zahlreiche Prostatakonkremente, ein Befund, der besonders bei dem durchweg jugendlichen Alter der Personen auffällt. Durch die Verkleinerung des Drüsenteils tritt der muskulös-bindegewebige Anteil stärker hervor, ohne jedoch, wie die VAN GIESON-Färbung zeigt, absolut vermehrt zu sein. Über die Prostata finden sich meines Wissens weder aus der menschlichen Pathologie noch vom Tierversuch Angaben.

Die *Nebennieren* sahen makroskopisch fast immer überfettet aus, je reiner der Fall, um so deutlicher. Die Rinde war sichtlich verbreitert und ockergelb, die Farbe lag im Bereich von 10—15 des OSTWALDschen Farbkreises, etwa bei 12. Die Rinde war vom Mark scharf abgesetzt. Der histologische Befund bestätigte das Bild: im Hämalaun-Eosinschnitt sah man in fleckiger Verteilung die Gefäße der

Markrindengrenze stark mit Blutkörperchen ausgefüllt. Die Zona fasciculata war auf Kosten der stark zusammengesinterten Zona reticularis verbreitert. Das Nebennierenmark schien histologisch nicht verändert. Scharlachrot stellte einen breiten Saum dar, der das Gebiet der Zona fasciculata einnahm, aber auch auf die Zona glomerulosa und reticularis verschieden stark übergriff. Mit Nilblausulfat (LORRAIN-SMITH) war stellenweise eine deutliche Rosafärbung zu erzielen; mit SMITH-DIETRICH-Färbung eine tiefschwarze Körnung, die sich als breites Band durch die Zona fasciculata zog. Die Digitoninfällung, wie auch die mit Scharlachrot nachbehandelten Präparate, zeigten im NICOLSchen Prisma doppeltbrechende Fetttröpfchen, die zumeist in der Zona fasciculata lagen, in einigen Fällen jedoch deutlich in der Zona glomerulosa angereichert waren. Ein Teil der Fälle mit interkurrenter Erkrankung zeigte bei den Fettfärbungen eine fleckige Entfettung; verschiedentlich war hier die periphere Hälfte der Zona fasciculata fettreicher als die zentrale, eine Differenzierung, auf die schon LANDAU im allgemeinen hinwies. Die Fettfärbungen ergaben also einen Fettreichtum bzw. eine Überfettung der Nebennierenrinde in den reinen und einem Teil der anderen Fälle.

Die Rosafärbung bei Nilblausulfat zeigt Neutralfette an, die Blaufärbung erlaubt wegen der Anwesenheit von Cholesterin keine Schlüsse (KAUFFMANN und LEHMANN), freies Cholesterin und Cholesterinester war nur relativ wenig nachzuweisen. Wegen der Anwesenheit von Cholesterin lassen sich aus der SMITH-DIETRICH-Färbung keine weitgehenden Schlüsse ziehen. Es wurde im Gedanken an die Gelbfärbung der Hypernephrome nach Glykogen gefahndet (BESTsche Carminfärbung), doch in allen Probefällen ohne Erfolg. Die ockergelbe Farbe dürfte also alimentär bedingt sein (Carotin), da die Kost hauptsächlich aus Mohrrüben bestanden haben soll. Die Berlinerblaureaktion war in den darauf untersuchten Probefällen negativ. Die Pigmentierung der Zona pigmentosa entsprach — entgegen MATHIAS — dem Alter. Die Besprechung der Literatur über die Nebennieren erfolgt im 3. Teil.

Die nun folgenden Organe wurden nur in einigen Fällen untersucht:

Die *Hypophyse* wurde nur in 2 reinen Fällen untersucht und zeigte in dem einen Fall eine so starke Basophilie, daß bei mittlerer Vergrößerung nur 1—2 eosinophile Zellen im Blickfeld sichtbar waren. In der anderen Hypophyse waren jedoch eosino- und basophile Zellen normal verteilt.

Die *Milz* gab in den untersuchten Fällen eine starke Eisenreaktion.

Die *Schilddrüse* war stark kolloidhaltig, ihr Epithel flach, die Zellen klein. Der Befund entsprach dem von MARINE dargestellten.

Der *Magen* zeigte schon makroskopisch eine starke Erhöhung des Reliefs. Dem entsprach das mikroskopische Bild, das eine deutliche

ödematöse Auftreibung der Submucosa zeigte. Die Drüsen ließen normale Verteilung erkennen und für eine Vermehrung des Bindegewebes auf Kosten der Drüsen, wie sie GAGLIO beim hungernden Frosch feststellte, bestand kein Anhaltspunkt. Ein ähnliches Ödem zeigte auch die *Darmwand* in einigen Fällen. Das histologische Bild der Ruhr wich nicht von den üblichen Beschreibungen ab.

Das *Pankreas* zeigte makroskopisch keine Besonderheiten. Mikroskopisch wurde es in 5 Fällen untersucht, die alle das gleiche Bild boten: besonders fiel der große Reichtum der Drüsenzellen an Zymogenkörnchen auf, die jeweils die ganze Zelle ausfüllten, so daß eine Abgrenzung in eine zymogenkörnchenhaltige Innenzone und eine freie Außenzone nicht mehr möglich war. Hierdurch erhielten die Drüsenläppchen einen blauroten bis roten Farbton bei der Hämalaun-Eosinfärbung. Einige Zellen waren besonders stark eosinophil. Die Zellen selbst waren verkleinert und die Drüsenläppchen hierdurch verschmälert, ihre Kerne pyknotisch. Häufig waren die Zellen sehr dicht zusammengerückt. Die LANGERHANSschen Inseln hoben sich zum Teil klar von der Umgebung ab, zeigten aber auch verschiedentlich kontinuierliche Übergänge in das Drüsengewebe: Ihre Zellen glichen sich morphologisch denen des Drüsenapparates an und gingen auch topographisch in diese über. Besonders auffallend war das Vorhandensein von kleinen Zymogenkörnchen in Zellen, die sonst der Form und Lage nach einwandfrei einem LANGERHANSschen Zellhaufen angehören mußten. Diese Erscheinung war häufig so stark und über einen ganzen Zellhaufen verbreitet, daß man diese Gebilde weder mit Sicherheit als LANGERHANSsche Inseln noch als exkretorischen Drüsenanteil ansprechen konnte. Hierbei wurde auf den in der Literatur erhobenen Einwand einer Täuschung durch Überlagerung oder durch die Schnittrichtung geachtet. — Somit tritt bei Hungerödem das „Balancement" (LAGUESSE) zwischen Drüsen und Inseln besonders deutlich hervor.

LAGUESSE wies schon auf die verstärkte Umwandlung bei hungernden Tauben hin, und SEYFARTH beschrieb es bei einem an Inanition verstorbenen Kinde. Letzterer sowie HERXHEIMER gaben eine zusammenfassende Darstellung des Problems mit Literaturangabe, deren Wiederholung sich hier erübrigt. Abbildungen findet man bei LAGUESSE (schlechte Reproduktion) und SCHAFFER.

Die *Muskel*schnitte wurden den Adductoren entnommen. Die Muskelfasern sind durch Ödem stark auseinandergetrieben. Neben stark verschmälerten Muskelzellen sieht man solche von fast normaler Breite. Die Streifung tritt auffallend deutlich hervor. Kernveränderungen sind nicht festzustellen. Verschiedentlich findet man Kernhaufen (teils auch mit Protoplasmaresten) als Überreste untergegangener Muskelzellen.

Die von KREMER, KOTTMANN, STATKEWITSCH, GAGLIO und MORPURGO im Tierversuch nachgewiesenen Kern- und Plasmaveränderungen fanden sich in den vorliegenden Fällen nicht.

Auch die *Zwerchfellmuskulatur* bot das gleiche Bild: verschmälerte, aber sonst gut erhaltene Muskelfasern, die durch Ödem stark auseinandergetrieben sind.

3. Chemische Untersuchungen.

Zur Bestätigung und Erweiterung der histologischen Befunde wurden die 25 Fälle chemischen Untersuchungen unterworfen. Chemisch nachweisbare Fette sind nicht immer histologisch nachweisbar. In den Nebennieren stimmt die Nachweisbarkeit der ätherlöslichen Lipoide einigermaßen mit der histologischen Nachweisbarkeit überein (KUTSCHERA-AICHBERGEN).

Die rechte *Nebenniere* wies in den 3 reinen Fällen einen Gesamtlipoidgehalt von 194, 230 und 262 mg auf, was 21,80, 28,39 und 37,43% des Trockengewichtes entspricht. Die Gesamtlipoidwerte der anderen Fälle schwankten zwischen 13,60 und 37,85% des Trockengewichtes. Hier lagen 11 Fälle unter dem niedrigsten Wert der reinen Fälle, davon 5 merklich (mehr als 5%). Von diesen 5 Fällen waren 4 durch schwere Tuberkulose, einer durch eine Ruhr kompliziert. Der Lipoidgehalt ist also offensichtlich von dem Überwiegen oder Zurücktreten der interkurrenten Erkrankung wie auch ihrem Verlauf abhängig.

Das Gesamtcholesterin soll nach LANDAU 0,5 g (bei beiden Nebennieren) oder 0,4 % des Feuchtgewichts ausmachen; CHAUFFARD, GUY LAROCHE und GRIGAUT geben 4,2—4,5% des Feuchtgewichts als normal an.

In einem eigenen, einwandfreien Vergleichsfall (einem einen Tag nach einem Kopfschuß verstorbenen Soldaten) wurden 4,1% festgestellt. In den 3 reinen Fällen waren jedoch nur 1,4% des Feuchtgewichtes und in den anderen 2,2% des Feuchtgewichtes als Höchstwert nachzuweisen. Dennoch ist zwischen dem Gehalt an Gesamtcholesterin und an Gesamtlipoiden eine gewisse Parallelität zu erkennen. Mit Ausnahme von 3 Fällen, in denen es umgekehrt war, überwiegen die Cholesterinester das freie Cholesterin, und zwar so, daß bei $^2/_3$ verestertem Cholesterin $^1/_3$ freies Cholesterin vorhanden ist, ein Verhältnis, wie es im Blut als normal angesehen wird. Angaben über die normalen Cholesterinfraktionen werden für den Menschen in der Literatur vermißt.

In unserem Probefall stellten wir 61,75 mg oder 7,92% des Trockengewichts verestertes Cholesterin und 15,80 mg oder 2,03% des Trockengewichts freies Cholesterin fest, was einem Gesamtcholesterinwert von 77,61 mg oder 9,95% des Trockengewichtes entspricht. Der Gesamtlipoidwert betrug 229 mg, das Feuchtgewicht dieser Nebenniere 3,07 g bei einem Trockengewicht von 0,78 g.

Es läßt sich somit der von LUCKNER und SCRIBA im Rattenversuch beim Hungerödem erhobene Befund eines „beinahe vollständigen Lipoidverlustes der Neben-

nieren" bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme ebenso wenig wie der von OBATA erhobene Befund einer Gewichtszunahme mit Erhöhung des Gesamtcholesterins beim Menschen bestätigen. Aber auch im Rattenversuch stellten VINCENT und HOLLENBERG eine Zunahme des Nebennierengewichts fest, was wohl mit einer Lipoidzunahme zu erklären sein dürfte. Auch OKUNEFF (Kaninchenversuch) betont, daß keine Verminderung der Lipoide, speziell der Cholesterine, vielmehr im Zusammenhang mit Gewichtszunahme eher eine Fettzunahme festzustellen sei, ein Befund, der sich also zum Teil hier bestätigt. In der menschlichen Pathologie sind die Angaben widersprechend. STEFKO fand histologisch immer einen sehr geringen Fettgehalt in der Rinde. In der Zona fasciculata und reticularis konnte er in der Mehrzahl der Fälle nur sehr spärliche Mengen von Lipoiden feststellen, jedoch hielt er eine Fettanreicherung (in sehr variablen Mengen) in der Glomerulosa für charakteristisch. Die doppelbrechenden Lipoide in den Glomerulosazellen waren in vielen Fällen verschwunden. JAFFÉ und STERNBERG fanden makroskopisch in 44,2% das Nebennierenfett deutlich vermehrt, in 25% der Fälle normal, bei 14,7% etwas vermindert und bei 16,1% fast geschwunden. PRYM betonte den wechselnden Lipoidgehalt, beschreibt aber in dem beigegebenen Musterprotokoll einen reichlichen Lipoidgehalt der Nebennierenrinde. Einen „überaus reichlichen" Lipoidgehalt ermittelte auch LANDAU in einem Fall von Inanition. LUBARSCH und BETTINGER (letzterer auf Grund von Protokolldurchsichten) stellten einen Fettschwund der Nebennieren fest. PALTAUF fand die Nebennieren normal (10 bis 12 g). Der Widerspruch der Angaben dürfte seine Ursache darin haben, daß das menschliche Material verschieden stark mit interkurrenten Erkrankungen behaftet war.

Daß bei Tuberkulose der Fettgehalt der Nebennierenrinde herabgesetzt ist, wurde mehrfach beschrieben (LANDAU, KOHNO u. a.).

Was die Untersuchungen des Leichenblutes anbelangt, so wurden die Fälle, deren *Blut* Hämolyse zeigte, nicht verwertet. Im Blutserum waren die Gesamtlipoide gegenüber dem Normalwert (500—600 mg-%) stark herabgesetzt. In 8 Fällen (= 32%) — einschließlich 2 reinen — lag der Wert zwischen 100 und 200 mg-%, in 9 Fällen (= 36%) zwischen 200 und 300 mg-%, in 5 Fällen (= 20%) zwischen 300 und 400 mg-%, nur in 2 Fällen betrug er 408,0 mg-% (reiner Fall) bzw. 432,0 mg-%. Der Übergangsfall ist auch hier gesondert zu betrachten: mit 620,0 mg-% liegt der Wert an der oberen Grenze der Norm.

Für den Normalgehalt an Gesamtcholesterin errechnet HUECK einen Mittelwert von 160 mg-%, ROSENTHAL und PATRZEK stellten verschiedene Angaben zusammen: CHAUFFARD, LAROCHE und GRIGAUT (150—180 mg-%), WIDAL, WEIL und LANDAU (174—195 mg-%), BACMEISTER und HENES (110—118 mg-%), KLINKERT (140—240 mg-%) sowie STEPP (130—170 mg-%). SCHUBE hat im Blut von 10 gesunden Männern je 16 Wochen wöchentlich Cholesterinbestimmungen durchgeführt und weist auf die großen Schwankungen hin (z. B. von 100—198 mg-% bei einer Person). Dieser Schwankung trägt HENNING Rechnung und gibt 100—200 mg-% als normal an.

In den vorliegenden Fällen sind die Gesamtcholesterinwerte jedoch so sinnfällig und regelmäßig erniedrigt, daß kein Zweifel bleibt; allein der Übergangsfall kommt mit 107,32 mg-% den angegebenen Normalwerten nahe. Ein reiner Fall liegt mit 7,26 mg-% extrem niedrig, 2 weitere Fälle (= 8%) weisen Werte von 15,13 mg-% (reiner Fall)

und 18,31 mg-% auf, in 6 Fällen (= 24%) liegt der Wert zwischen 20 und 30 mg-%, in 8 Fällen (= 32%) zwischen 30 und 40 mg-% und in 4 Fällen (= 16%) zwischen 40 und 50 mg-%. Entsprechend dem Gesamtcholesterin sind auch die Fraktionen erniedrigt. Hier interessiert das Mengenverhältnis von Cholesterinester zu freiem Cholesterin, das normalerweise 2 : 1 bis 3 : 1 betragen soll. Ein derartiges Verhältnis kann hier aber nur in etwa 9 Fällen (= 36%) festgestellt werden. Die übrigen Fälle lassen einen deutlichen Estersturz (THANNHAUSER) erkennen, wie er in der Klinik z. B. als Ausdruck der Leberschädigung geläufig ist (ARTOM). In einigen Fällen überwiegt sogar das freie Cholesterin die Ester.

Untersuchungen liegen in neuerer Zeit aus französischen Kliniken an Zuchthäuslern und Insassen von Altersheimen vor. GUY LAROCHE, BOMPARD und THRÉMOLIÈRES geben (bei 8 Fällen) Gesamtlipoidwerte von 725—1100 mg-% an, das Gesamtcholesterin finden sie bei etwa normalen Cholesterinestern vermindert. GOUNELLE, SASSIER, MARCHE und BACHET finden bei 25 ödematösen Hungerkranken Gesamtlipoidwerte von 455—775 mg-%, das Gesamtcholesterin zwischen 135 und 225 mg-%. SHOPE, ROTHSCHILD, ELLIS und GARDNER stellten bei Menschen und im Tierversuch einen erheblichen Anstieg des Cholesterins im Serum fest, NEKLJUDOV jedoch eine Abnahme. Im Weltkrieg berichteten ROSENTHAL und PATRZEK über eine Abnahme des Gesamtcholesterins um das Zwei- bis Dreifache und über eine starke prozentuale Verminderung der Cholesterinester bei Hungerödemkranken, KNACK und NEUMANN hielten die Cholesterinwerte für normal. FEIGL fand auf durchschnittlich 200 mg-% (120—270 mg-%) herabgesetzte Gesamtlipoidwerte.

Besprechung.

Wenn die vorliegenden histologischen Befunde den in der Literatur beschriebenen zum Teil widersprechen, so liegt der Grund dafür hauptsächlich darin, daß jene sich auf Beobachtungen im Tierversuch stützen. Teils ist das Tier widerstandsfähiger, teils empfindlicher als der Mensch.

Die Widersprüche zwischen den vorliegenden eigenen chemischen Analysen und denen anderer Untersucher und dieser untereinander lösen sich zwanglos, wenn man bedenkt, daß die Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten des Hungerzustandes durchgeführt wurden. Stammen doch die meisten Ergebnisse aus der Klinik, wo der hier dargestellte Extremzustand noch nicht vorliegen kann! Dies ist am auffälligsten bei den Angaben über die Gesamtlipoide und die Cholesterinfraktionen: am Anfang des Hungerzustandes mobilisiert der Körper Fett aus den Depots, und es kommt zu einer Lipämie (VOLHARD). Schließlich sind aber alle Reserven aufgebraucht, und es muß dann auch zu einem Sturz der Fette im Blut kommen. Für den Estersturz im Cholesterinverhältnis kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: 1. kann er die Folge einer Leberschädigung sein (wie es der Kliniker kennt, ARTOM) und 2. besteht die Möglichkeit, daß bei diesen extremen Verschiebungen das

Verhältnis der Cholesterinfraktionen sich nicht so konstant erweist, wie man auf Grund der Befunde bei kleinen Schwankungen annimmt.

Wichtig für den Fetttransport im Körper sind die Nebennieren. „LASZT und VERZÁR fanden nämlich, daß nach der Exstirpation der Nebennieren keine Fettwanderung aus den Fettdepots in die Leber stattfindet, wie sie in charakteristischer Weise bei einer Phosphorvergiftung zu beobachten ist" (zitiert nach AMMON und DIRSCHERL). Hierin dürfte der Grund für den Fettreichtum bzw. die Überfettung der Rinde zu suchen sein, da eine Nebenniere, an die so hohe Ansprüche gestellt werden, auch über genügend Betriebsstoff verfügen muß. Diese Aussage soll nicht im Sinne der Schule von CHAUFFARD, LAROCHE und GRIGAUT zu verstehen sein, der gerade durch die vorliegenden Ergebnisse der Boden neuerlich entzogen wird, insofern, als sie als letzten Beweis ihrer Theorie angaben, im Hunger verarmen die Nebennieren, während das Blut an Cholesterin zunimmt. VON GIERKE faßt die heutige Erkenntnis, die sich im wesentlichen auf die Ergebnisse von ASCHOFF und LANDAU sowie WACKER und HUECK stützt, wie folgt zusammen: „Fütterungsversuche und sonstige Erfahrungen lassen keinen Zweifel, daß die Lipoide in der Nebenniere aus dem Blut infiltrativ gespeichert werden und freies Cholesterin verestert werden kann, sprechen aber sowohl gegen eine Cholesterinproduktion in der Nebenniere, wie auch gegen die Annahme, daß die Nebennierenrinde ein Zentralorgan des Cholesterinstoffwechsels sei"; dieser Darstellung kann man sich auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nur anschließen.

Es läßt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen schwer entscheiden, wie weit endokrine Störungen durch den Hungerzustand hervorgerufen werden, doch weisen die Befunde an Nebenniere, Pankreas, Schilddrüse, Hoden, Prostata und Hypophyse in diese Richtung.

Zusammenfassung.

Es wird über 93 Fälle mit Hungerödem berichtet.

1. Maß- und Gewichtsbestimmung. Der Wassergehalt von Herz, Leber und Serum ist erhöht, bei den Nieren normal. Die Blutmenge ist gering, die Transsudatmenge verschieden. Die Gewichtsabnahme betrifft am stärksten die Milz, es folgt die Leber, dann das Herz; sie ist bei Nieren und Nebennieren nicht eindeutig. Gehirn und Lungen sind nicht zu beurteilen.

2. Makroskopischer und mikroskopischer Befund. Alle Organe wurden untersucht und erweisen sich als verändert. Die Nebennierenrinde ist oft fettreich, der Cholesteringehalt jedoch erniedrigt. Magen und Darm zeigen häufig ein starkes Ödem der Submucosa. Im Pankreas sieht man viele Übergänge zwischen LANGERHANSschen Inseln und exkretorischen Drüsen.

3. Chemische Untersuchungen. Nebennieren. Der Lipoidgehalt ist in den reinen Fällen bis auf 37,43% des Trockengewichtes erhöht. Bei dem Rest teils ebenso und stärker, teils erniedrigt, was als Ausdruck interkurrenter Erkrankung angesehen wird. Das Gesamtcholesterin ist stark herabgesetzt. Cholesterin steht zu Cholesterinester in dem für Blut als normal angesehenem Verhältnis. — *Blut.* Die Gesamtlipoidwerte, insbesondere aber auch das Gesamtcholesterin, sind stark herabgesetzt. Nur in rund einem Drittel der Fälle ist das Verhältnis von Cholesterinester zu freiem Cholesterin normal erhalten geblieben, in den anderen Fällen ist ein deutlicher Estersturz zu beobachten.

Literatur.

ALLEN: Anat. Rec. (Am.) **16**, 93. — AMMON u. DIRSCHERL: Fermente, Hormone Vitamine. Leipzig 1938. — ARTOM: Arch. internat. Physiol. **22**, 173; **23**, 394. — BETTINGER: Virchows Arch. **234**, 195. — BÖSS: Virchows Arch. **297**, 305. — BRUCKMANN, D'ESOPO and PETERS: J. clin. Invest. (Am.) 88, 577, 591. — BÜRGER: Erg. inn. Med. **18**, 189. — CHAUFFART, GRIGAUT et LAROCHE: Ann. Méd. 8, 149. — CODVELLE: Rev. Serv. Santé mil. **1937**, 1. — FALTA: Wien. klin. Ges. Sitzg 19. Oktbr. 1917. Autorref. Münch. med. Wschr. **1917 II**, 1539. — FALTA u. QUITTNER: Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1189. — FEIGL: Biochem. Z. **77**, H. 3/4; **81**, H. 1/2; **85**, 365. — FROSCHBACH: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 1022. — GERHARTZ: Dtsch. med. Wschr. **1917 I**, 514. — GIERKE, v.: In ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 8. Aufl., S. 908, Bd. II. 1936. — GOUNELLE, BACHET, SASSIER et MARCHE: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1941**. — C. r. Soc. Biol. **135**, 1289 (1941). — GOUNELLE, MANDE, BACHET et MARCHE: C. r. Soc. Biol. **135**, 1317 (1941). — HENNING: In HEILMEYERS Lehrbuch der speziellen Pathologie, 3. Aufl., S. 299. 1940. — HERXHEIMER: Handbuch der inneren Sekretion (MAX HIRSCH), Bd. 1, S. 25. — HEUBNER: Arch. exper. Path. (D.) **73** (1913); **78** (1915). — HÜLSE: Münch. med. Wschr. **1917 I**, 28. Feldärztl. Beil. — Wien. klin. Wschr. **1918 I**, 1. — Virchows Arch. **225**, 234. — JAFFÉ u. LÖWENFELD: Virchows Arch. **210**, 419; **216**, 10. — JAFFÉ u. STERNBERG: Virchows Arch. **231**, 346 (vgl. S. 397ff.). — JANSEN: Münch. med. Wschr. **1918 I**, Nr 1 u. 14. — Arch. klin. Med. **131**, 144, 330. — JÜRGENS: Berl. klin. Wschr. **1916 I**, 210. — KNACK: Zbl. inn. Med. **1916**, 753. — KNACK u. NEUMANN: Dtsch. med. Wschr. **1917**, 901. — KOCH: Virchows Arch. **211**, 321. — KOHNO (Autorreferat): Ber. Physiol. usw. **49**, 98. — KREMER: Virchows Arch. **274**, 729. — KRIEGER: Z. angew. Anat. **7**, H. 1/2. — KUTSCHERA-AICHBERGEN: Zbl. Path. Erg.-Bd. **36**, 133 (1925). — LANDAU: Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — Dtsch. Arch. klin. Med. **78**, 458. — Beitr. path. Anat. **58**, 667. LAROCHE, BOMPARD et TRÉMOLIÈRES: Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **57**, Nr 23. — LEHMANN u. KAUFFMANN: Zbl. Path. **37**, 145. — Virchows Arch. **260**, 493. — LEWY: Münch. med. Wschr. **1919**, 993. — LICHWITZ u. LIPPMANN: Aussprache zu RUMPEL: Münch. med. Wschr. **1917 I**, 983. — LIPSCHÜTZ: Zur allgemeinen Physiologie des Hungers, Sammlung Vieweg, H. 26. — LUBARSCH: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen aus dem Weltkrieg, Bd. 8. Ref. Münch. med. Wschr. **1921**, 655. — Beitr. path. Anat. **69**, 242. — Verh. dtsch. path. Ges. **1921**. — LUCKNER: Z. exper. Med. **103**, 563. — LUCKNER u. SCRIBA: Z. exper. Med. **103**, 586. — MAASE u. ZONDEK: Berl. klin. Wschr. **1917**, 36. — Das Hungerödem. Leipzig 1920. — MARINE: Amer. med. Assoc. Sammelwerk: Die Drüsen mit innerer Sekretion, S. 264. Deutsch: Äsculap-Verlag. 1937. — MATHIAS: Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 748. — Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 767. — NEKLJUDOV: Ber.

Physiol. usw., Ref. **42** (1928). — OBATA: Ber. Physiol. usw., Ref. **57**, 787. — OBERNDORFER: Münch. med. Wschr. **1918 II**, 1189. — In HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. 6, 621. — OKUNEFF: Beitr. path. Anat. **71**, 99. — PALTAUFF: Wien. klin. Wschr. **1917 II**, Nr 46. — PRYM: Dtsch. med. Wschr. **1918 I**, 544. — Frankf. Z. Path. **22**, 1. — Münch. med. Wschr. **1921 I**, Nr 21. — RETZLAFF: Med. Klin. **1942**, Nr 30. — RÖSSLE u. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer 1932. — ROSENFELD: Virchows Arch. **225**. — Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 788. — ROSENTHAL u. PATRZEK: Berl. klin. Wschr. **1919 II**, 1793. — Dtsch. med. Wschr. **1919 II**, 1037. — ROTHSCHILD: Beitr. path. Anat. **60**, 39; **66**, 227. Zit. nach SHOPE. — RUMPEL: Münch. med. Wschr. **1915 II**, 1021; **1917 I**, 983. — Berl. klin. Wschr. **1916 I**, Nr 18. — RUMPEL u. KNACK: Dtsch. med. Wschr. **1916 II**, 1342, 1380, 1412, 1440. — SALLER: Z. Anat. **80**, 579 (vgl. S. 628—633). — SCHAFFER: Vorlesungen über Histologie. — SCHIFF: Münch. med. Wschr. **1917 II**, 1539. — SCHITTENHELM u. SCHLECHT: Berl. klin. Wschr. **1918 II**, 1138. — SCHMAUSS-HERXHEIMER: Grundriß der Pathologischen Anatomie. SCHMORL: Diskussion zu LUBARSCHS Vortrag. Verh. path. Ges., 18. Tagg **1921**, 69. — SCHUBE: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **22**, 280. — SHOPE: J. biol. Chem. (Am.) **75**, 101. — STATKEWITSCH: Arch. exper. Path. (D.) **33**, 415. — STEFKO: Virchows Arch. **247**, 86; **252**, 385. — Z. Konstit.lehre **39**, 1923. — Zbl. Path. **38**, 340. — Z. angew. Anat. **1924/25** u. **1929**. — STIEVE: Roux' Arch. **99**, 390. — SÜMEGI u. FINDEISEN: Frankf. Z. Path. **41**, 431. — THANNHAUSER: Klin. Wschr. **1926 I**, Nr 7. — TRAPPE: Hoppe-Seylers Z. **273**, 177. — VERZÁR: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939. — VINCENT and HOLLENBERG: J. Physiol. (Brit.) **54**, 69. — VOLHARD: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6. Berlin: Springer 1931. — WACKER u. HUECK: Arch. exper. Path. **71**; **74**; **77**. — WEECH, GOETTSCH and REEVES: J. clin. Invest. (Am.) **12**, 217. — J. exper. Med. (Am.) **60**, 63; **61**, 299, 717. — Bull. Hopkins Hosp. Baltim. 58, 1. — WEECH and LING: J. clin. Invest. (Am.) **10**, 869. — WEECH, SNELLING and GOETTSCH: J. clin. Invest. (Am.) **12**, 193. — YOUMANS, BELL, DONLEY and FRANK: Arch. int. Med. (Am.) **50**, 834; **51**, 45.

Ein vollständiges Literaturverzeichnis ist im Pathologischen Institut der Universität Berlin einzusehen.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Prof. Dr. Rössle.)

Ein Fall von einschmelzender Riesenzellenpneumonie*.

Von

Dr. H. Görsch,
Assistent am Institut.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 19. August 1946.)

Am 22. 8. 45 wurde im Pathologischen Institut der Charité unter der Sektionsnummer 881/45 die Leiche eines fast 5 Monate alten Knaben mit der klinischen Diagnose: Atrophie, rezidivierende Durchfälle und der Nebendiagnose: Nasendiphtherie und Bronchitis, seziert. Aus dem Krankenblatt, für dessen gütige Benutzung ich Herrn Prof. Dr. Stoeltzner meinen Dank sage, ist folgendes zu entnehmen: In schlechtem Allgemeinzustand wurde der Säugling im Alter von 2 Monaten in der Kinderklinik der Charité aufgenommen. Zu Beginn bestand Fieber bis zu 39°; wegen Verdacht auf Nasendiphtherie erhielt das Kind 1500 E Diphtherieserum. Danach schwand das Fieber. Im weiteren Verlauf der Erkrankung traten immer wieder neue Fieberschübe mit Husten auf. In der Krankengeschichte ist erwähnt, daß das Kind besonders nachts und beim Trinken hustete. Auf diese Bemerkung wird später noch einmal zurückzukommen sein. Von der Mutter bekam es eine Bluttransfusion. Zeitweilig war die Temperatur fast normal, es entstanden aber immer neue Schübe bis zu 38°. Nach 2 Eleudronstößen trat jedesmal wieder Entfieberung ein. Im August wurden in der Klinik die Tuberkulinproben mit negativem Ergebnis durchgeführt. In der Epikrise heißt es, daß das Kind nach dreimonatigem Klinikaufenthalt ohne akute Darmstörung am 21. 8. 45 starb. Wegen starker Beschädigung der Klinik durch Bombentreffer konnte zu dieser Zeit keine Röntgenaufnahme gemacht werden. Eine endgültige klinische Diagnosestellung war nicht möglich.

Bei der Sektion ergab sich folgender Befund: Fast kirschgroße und mehrere erbsgroße Kavernen des rechten Lungenunterlappens im Bereich chronisch-pneumonisch veränderten Lungengewebes. Tuberkulose? Kleiner, etwa bohnengroßer Absceß des linken Lungenunterlappens. Trockene fibrinöse Pleuritis über dem rechten Lungenunterlappen und

* Herrn Professor Dr. R. Rössle zum 70. Geburtstag gewidmet. — Arbeit auf Anregung von Dozent Dr. Linzbach.

Verwachsungen der Pleurablätter dortselbst. Cyanose und Trübung des Herzfleisches. Erweiterung beider Herzkammern, besonders der rechten. Starke Cyanose und infektiöse Lockerung der Milz, trübe Schwellung der Nieren. Das Gehirn wurde nicht seziert.

Da der Kavernenbefund bei einem $4^1/_2$ Monate alten Kind ungewöhnlich erschien, wurde die ganze rechte Lunge in 10%iges Formalin eingelegt und an mehreren Stellen histologisch untersucht. Die Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin, WEIGERTs Elastica, VAN GIESON, nach MASSON, nach WEIGERT auf Fibrin, nach GRAM, ZIEHL-NEELSEN, Carbolfuchsin-Pikrinsäure und Methylenblau gefärbt. Die Kavernenbildung war um so unerklärlicher, als sich makroskopisch keinerlei Zeichen für Tuberkulose fanden und auch anamnestisch nichts dafür sprach. Die Lymphknoten am Hilus, neben der Trachea und an der Bifurkation waren völlig unverdächtig.

Histologischer Befund: Die Kavernenwand besteht aus einem sehr zell- und gefäßreichen Granulationsgewebe, das sich zum Teil aus Lymphocyten und histiocytären Zellelementen zusammensetzt. An mehreren Stellen könnten die Zellen des Granulationsgewebes an Epitheloidzellen erinnern. Vielfach sieht man am Rande der Kaverne in den Gewebsuntergang einbezogene Fibrinpfröpfe, die früher in den dort befindlichen Alveolen gelegen haben. In den weiter von der Kavernenlichtung entfernt liegenden Lungenteilen sind die Alveolen mit leicht verdickter Wand deutlich zu erkennen. Sie enthalten ein eiweißhaltiges eingedicktes Exsudat mit lymphocytenähnlichen Rundzellen und großen Alveolarepithelien. Der Inhalt der Alveolen hat sich durch Schrumpfung von der Alveolarwand abgelöst. Bei den Exsudatmassen hat man den Eindruck, daß es sich um eingedicktes altes Fibrin handelt. Dieses Exsudat gibt aber im Gegensatz zu den Fibrinpfröpfen in unmittelbarer Nähe der Kaverne nicht mehr die für Fibrin typischen Farbreaktionen. Nur noch einzelne fädige Krumel innerhalb des Exsudates färben sich nach MASSON rot und nach WEIGERT wie Fibrin blau. Die rundlichen Exsudatzellen lagern sich häufig von außen dem Exsudat an, zum Teil wandern sie in diese Massen hinein. Solche Gebilde kann man nur im Beginn von Riesenzellen unterscheiden, die sich sehr zahlreich in den Alveolen nachweisen lassen. Ihr Protoplasma zeigt alle Übergänge von feinkrümeliger Beschaffenheit bis zu vollkommener Homogenität. Die in den Alveolen liegenden abgelösten Alveolarepithelien beteiligen sich ebenfalls an der Riesenzellbildung, indem sie miteinander verschmelzen und zum Teil in die oben beschriebenen Exsudatmassen mit einbezogen werden. Diese Vorgänge ähneln denen, wie sie LOESCHKE in seiner Arbeit über die kruppöse Pneumonie (1931) eingehend beschrieben hat.

In Gesellschaft der oben beschriebenen Riesenzellen erkennt man in einem bestimmten Bezirk ganz vereinzelt auch ausgesprochene Fremd-

körperriesenzellen, die sich um lamelläre bzw. stäbchenförmige Fremdkörper gebildet haben, die im wesentlichen eine faserförmige Struktur besitzen. Die Fasern laufen zueinander mehr oder weniger parallel, zeigen aber dabei doch vielfach Biegungen und Wellenlinien. An der einen Seite, die meist konkav ausgebogen ist, setzt sich oft eine stärker gefärbte Faser von den anderen ab. Die Kerne dieser Fremdkörperriesenzellen liegen meist exzentrisch an der Peripherie der Zelle, oft aber auch unregelmäßig verstreut in der Nähe des Fremdkörpers. Die Zellform hängt wesentlich von der Form des Fremdkörpers ab. In keinem Falle geben die Fremdkörper Elastinreaktion, während das elastische Gewebe in den Gefäßen sehr gut zur Darstellung kommt. Bei der Fibrinfärbung nach WEIGERT erscheinen sie tief dunkelblau (Abbildung 1), bei der Färbung mit Kernechtrot-WEIGERTs-Elastica sind die Fasern gelblich, desgleichen im VAN GIESON-Präparat. Bei einem nach GRAM gefärbten Schnitt haben sich einmal im Verlauf eines solchen Fremdkörpers gelblichbraune Körper wie Hämosiderinschollen dargestellt. Die Eisenreaktion ist negativ.



Abb. 1. Fremdkörperriesenzelle um Fibrin in Lungenalveole. (Starke Vergrößerung.)

Bei der Färbung nach MASSON sind die Fremdkörper blau gefärbt. Mit Methylenblau zeigen sie oft auf einer Seite eine kräftig dunkelblaue Faser, während die übrigen Fasern mehr hellblau sind. Das Ganze erinnert dabei stark an einen gedrehten Seiden- oder Zwirnsfaden. Bei einem der Fremdkörper hat man bei dieser Färbung den Eindruck, daß es sich um ein Stück Gefäßwand handeln könnte.

Bei den zuerst erwähnten Riesenzellen finden sich etwa 5—30 und mehr Kerne. Nach der Kernverteilung glaubt man oft regelrechte LANGHANSsche Riesenzellen zu sehen. Es fällt aber doch schon bei mittlerer Vergrößerung auf, daß die Zellform auch sehr oft absolut unregelmäßig ist und die Kerne anscheinend regellos im Protoplasma verteilt sind. Bei mittlerer Vergrößerung kann man manchmal 6—10 solcher Riesenzellen im Blickfeld erkennen. Weniger häufig liegen solche Riesenzellen auch in anderen herdförmigen Verdichtungen des Lungengewebes.

Auffällig erscheint der Gefäßreichtum der Gewebsschichten, die der Kavernenlichtung unmittelbar benachbart sind. Auch das Pleuragewebe ist stellenweise mit stark erweiterten Gefäßen versehen. Im übrigen findet sich im Lungengewebe eine profunde Bronchitis mit Peribronchitis. Die kleineren Bronchien zeigen außerdem das typische Bild der Bronchiolitis obliterans. Sie sind völlig mit Eiterkörperchen und

einwachsendem jungen Granulationsgewebe ausgefüllt. Die epithelialen Wandschichten stoßen sich vielfach ab.

Auf den ersten Blick glaubt man tuberkulöses Granulationsgewebe mit Kavernenbildung vor sich zu haben. Zur Sicherung der Diagnose wurden viele Schnitte von verschiedenen Stellen auf Tuberkelbacillen untersucht. Nirgends fanden sich diese Erreger, es kamen auch keine Muchschen Granula zur Darstellung. Desgleichen fanden sich nirgends echte Epitheloidzellen oder knötchenförmige Nekroseherde. Auch der große Gefäßreichtum spricht gegen Tuberkulose. An keiner Stelle besteht eine Verkäsung. Die verdickte Pleura bietet lediglich das Bild einer organisierenden Entzündung.

Der ganze Befund entspricht der von Hecht beschriebenen Riesenzellenpneumonie, wie sie nach Masern, Diphtherie, Keuchhusten und anderen Infektionskrankheiten bei Kindern mehrfach beobachtet wurde. Solche Beobachtungen liegen unter anderem von Hecht, Dürck und Kromayer vor. Bei Erwachsenen wurden Riesenzellen nicht tuberkulöser und nicht luetischer Art bei Stauberkrankungen von Hummel, Kalbfleisch und Kahlau beschrieben, um Corpora amylacea von Lubarsch, Krückmann, Stumpf, Brütt, H. Cohn und um lokale Amyloidtumoren von v. Werdt, bei spezifischen Erkrankungen von Colombino nach Diphtherie, von Versé bei Rotz, von Arndt und Sysack und Tscherniaewa bei Lungenstreptotrichosen, von Ribbert bei „Pilzfäden", von Kashiwamura bei Aktinomykose der Lungen, bei Asthma von Schum, Dugge und Bergstrand, bei Fettembolie von Ceelen, bei Stauungslungen von Lubarsch und Plenge, Bittrolff und Kockel, nach wahrscheinlicher Einatmung von reizenden Stoffen von Vogel, als Nebenbefund von Marchand bei Eklampsie und von Rütishauer und Barbey bei einem Fall von Nebennierenentzündung mit Meningokokken, ohne nähere Angaben. Boss teilt eine Riesenzellenpneumonie beim Erwachsenen mit. Er gibt aber keine scharfe Abgrenzung gegen tuberkulöse Periarteriitis. In Arbeiten, die im Original zur Zeit nicht zugängig waren, sind Riesenzellen in der Lunge von Wolbach und Klein erwähnt. Experimentell wurden Riesenzellen in der Lunge unter anderem von Hecht, Friedländer, Westhues, Seemann, Loeb und Lähr erzeugt.

Da mir bei Durchsicht der zur Zeit zugänglichen Literatur über die kindlichen postinfektiösen Riesenzellenpneumonien kein Fall bekannt geworden ist, bei dem es in irgend einer Form zur Einschmelzung gekommen wäre, erscheint der hier vorliegende Fall mitteilenswert. Unter normalen Umständen wäre bestimmt eine Röntgenaufnahme gemacht worden. Diese hätte bei der Kavumbildung zur Diagnose einer kavernösen Phthise geführt. Der hier mitgeteilte Fall erfordert also die

Stellung einer Differentialdiagnose gegen Tuberkulose, wenn einschmelzende Riesenzellenpneumonien häufiger beobachtet werden sollten.

Aus dem Befund ergeben sich nun einige Fragen, deren Beantwortung allerdings wegen der Natur der Sache leider nur spekulativ sein kann: *Warum ist es hier zur Einschmelzung gekommen, welcher Art sind die Riesenzellen und als was lassen sich die Fremdkörper in einigen Riesenzellen erklären?*

1. Nach Dürck kann es unter der Einwirkung des Diphtherieserums zur Ablösung und Aspiration von Diphtheriemembranen kommen. Diese wirken auf das Alveolarepithel als Fremdkörper und führen zur Riesenzellenbildung. Damit könnte die Fibrinreaktion der in unserem Fall beobachteten Fremdkörper in Einklang gebracht werden. Auch sonst finden sich in dem bindegewebig indurierten Lungengewebe noch Fibrinreste und in einigen Alveolen auch regelrechte Fibrinpfröpfe. Durch die starke begleitende Bronchiolitis obliterans kann es schnell zum Verschluß der abführenden Luftwege mit sekundärer Pneumonie der distalen Lungenabschnitte gekommen sein. Das stark mit Bakterien besetzte Exsudat (bei der Bakterienfärbung nach Gram finden sich massenhaft Kokken) und die aspirierten Membranreste konnten nicht expektoriert werden und es kam zur chronischen Pneumonie mit Einschmelzung.

Dürck leitet die Riesenzellen von den Alveolarepithelien ab. Auch von anderen wird die Entstehung von Riesenzellen aus den Alveolarepithelien hergeleitet (Kromayer, Feyrter, Brack, Wygodzinski u. a.).

2. Als weitere Möglichkeit kommt die Bildung der Fremdkörperriesenzellen durch Fettsubstanzen in Frage. Diese Theorie findet ihre Vertreter unter anderen in Hirsch, Seemann und Dugge. Danach kann durch den Zerfall des Alveolarepithels und der Leukocyten eine Fettemulsion entstehen. Durch schnellere Flüssigkeitsresorption bleiben die schwer aufnehmbaren Cholesterinkörper liegen. Diese werden dann zu Fett-Kalkseifengemischen umgewandelt, die dann ihrerseits zu Riesenzellenbildung Anlaß geben. Dugge gibt dafür sehr schöne Abbildungen. Auch experimentell konnten durch intravenöse Injektion von Cholesterinkörpern in der Lunge Riesenzellen erzeugt werden. Diese enthielten in ihrem Innern strahlige Fetteinschlüsse (Hirsch und Seemann). Nach Roger und Seemann hat ja die Lunge sowieso fettabbauende Fähigkeiten. Nach Hirsch sollen sich diese Fettstoffe bei ihrer Umwandlung dann so verändern, daß sie Elastinreaktion geben. Leider konnten in unserem Falle von der Kavernenwand keine Fettschnitte angefertigt werden, weil schon sämtliches Material in Paraffin eingebettet war und erst bei Durchsicht der Literatur an die Möglichkeit von Fettstoffen gedacht wurde. Bei der Fettfärbung anderer Gewebspartien mit Riesenzellen fällt die allgemein sudanophile Tendenz der Riesenzellen auf. Dies ist aber nichts Außergewöhnliches, da ja das

Protoplasma der Riesenzellen vielfach Degenerationen aufweist. Bei unserem Fall hat diese Theorie wenig Wahrscheinlichkeit, da wir in unseren Schnitten keine Kalkseifen und keine extrahierten Cholesterinnadeln feststellen konnten.

3. Eine weitere, wenig wahrscheinliche Erklärungsmöglichkeit ist mit COLOMBINO die Aspiration von Nahrungsmittelbestandteilen infolge einer postdiphtherischen Lähmung. Eine Diphtherie ist in unserem Falle sehr wahrscheinlich vorhanden gewesen, und bei einem so kleinen Kind besteht auch leicht die Möglichkeit des Übersehens einer Gaumensegellähmung, aber dann müßte diese trotz der relativen Seltenheit der Diphtherie bei Säuglingen doch häufiger zu dem pathologisch-anatomischen Bilde der Aspirationspneumonie führen. Ein Hinweis zur Möglichkeit der Aspiration kann die Bemerkung des Krankenblattes sein, daß das Kind besonders beim Trinken hustete.

4. Wesentlich mehr Wahrscheinlichkeit hat die Annahme, daß es sich bei den Fremdkörpern um elastische Fasern handelt, die bei dem Gewebszerfall freigeworden sind und der Auflösung widerstanden haben. Diese Anschauung vertritt unter anderem BITTROLFF. Im Laufe der Zeit können sich diese Fasern, wie bei dem von BITTROLFF erwähnten Falle mit Kalk und Eisen imprägnieren und die von ihm beschriebene Form der Riesenzellenbildung auslösen. Dafür sprechen auch die häufigen Beobachtungen von elastischen Fasern in Riesenzellen bei Erkrankungen anderer Organe. In unserem Fall ist aber, wie erwähnt, die Eisenreaktion negativ und es bestehen auch keine Zeichen dafür, daß Kalk in den Fremdkörpern enthalten ist. Die Elastinreaktion ist ebenfalls negativ.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall einer einschmelzenden Riesenzellenpneumonie bei einem knapp 5 Monate alten Säugling mitgeteilt. Eine solche Einschmelzung ist, soweit ersichtlich, zum ersten Male beobachtet worden. Erklärt wird die Einschmelzung dadurch, daß die Bronchiolitis obliterans die Expektoration verhindert hat. Die Riesenzellen werden zum Teil als Fremdkörperriesenzellen aufgefaßt, die sich um mehr oder weniger denaturiertes Fibrin gebildet haben, das aus aspirierten Diphtheriemembranen stammen könnte, zum anderen Teil durch Konfluenz und Einwanderung von Exsudatzellen in eingedickte Fibrinmassen gedeutet.

Literatur.

BITTROLFF: Beitr. path. Anat. **49**, 213 (1910). — BOSS: Inaug.-Diss. Basel 1945. — BOSSERT: Mschr. Kinderhk. **19**, 380 (1921). — BRACK: Virchows Arch. **259**, 79 (1926). — BRÜTT: Virchows Arch. **207**, 412 (1912). — COLOMBINO: Dtsch. med. Wschr. **1910 I**, Nr 5. — DÜRCK: Atlas und Grundriß der speziellen pathologischen Histologie München 1900/01. Dtsch. Arch. klin.

Med. **58**, 368 (1897). — Dugge: Virchows Arch. **277**, 757 (1930). — Dunin-Karwicka: Virchows Arch. **210**, 87 (1912). — Feyrter: Virchows Arch. **255**, 753 (1925). — Friedländer: Virchows Arch. **68**, 325 (1876). — Hart: Dtsch. Arch. klin. Med. **79**, 108 (1904). — Hecht: Beitr. path. Anat. **48**, 263 (1910). — Hirsch: Zbl. Path. **64**, 187 (1935/36). — Hummel: Virchows Arch. **211**, 173 (1913). — Kahlau: Frankf. Z. Path. **55**, 364 (1941). — Kalbfleisch: Zbl. Path. **66**, 363 (1936/37). — Kashiwamura: Virchows Arch. **171**, 257 (1903). — Klein: The anatomy of the lymphatic system of the lung. London 1875. — Kockel: Dtsch. Arch. klin. Med. **64**, 332 (1899). — Kohn, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **55**, 453 (1895). — Kromayer: Virchows Arch. **117**, 452 (1899). — Krückmann: Virchows Arch. Erg. bd. **138**, 118 (1895). — Lähr: Inaug.-Diss. Bonn 1887. Zit. bei Hecht. — Lauche: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III/1, S. 775/790. Berlin 1928. — Loeb: Virchows Arch. **138**, 42 (1894). — Loeschke: Beitr. path. Anat. **86**, 201 (1931). — Marchand: Verh. dtsch. path. Ges. 10. Tagg **1907**, 223. — Masson u. Paré: Zbl. Path. **52**, 189 (1931). — Rau: Erg. Path. **26**, 229 (1932). — Rona: Beitr. path. Anat. **27**, 349 (1900). — Rütishauer u. Barbey: Zbl. Path. **65**, 81 (1936). — Schum: Virchows Arch. **208**, 446 (1912). — Seemann: Histobiologie der Lungenalveolen. Jena 1931. — Shown: Zbl. Path. **77**, 85 (1941). — Stumpf: Virchows Arch. **202**, 134 (1910). — Sysak u. Tscherniaewa: Virchows Arch. **269**, 350 (1928). — Vogel: Virchows Arch. **206**, 157 (1911). — Werdt, von: Beitr. path. Anat. **43**, 239 (1908). — Westhues: Beitr. path. Anat. **74**, 342 (1925). — Wolbach: Beitr. path. Anat. **52**, 202 (1912). Zit. bei Iwanzoff. — Wygodzinski: Inaug.-Diss. Berlin 1898. Zit. bei Hecht.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Prof. R. Rössle).

Zum Gewebsbild der Thrombangiitis obliterans, insbesondere über die entzündliche Entstehung und weitere Umwandlung der Fibrinablagerungen in der Intima.

(Zur morphologischen Differentialdiagnose zwischen Thrombangiitis obliterans und Arteriosklerose.)

Von

Dr. W. W. Meyer,
Assistent am Institut.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. März 1947.)

Einleitung.

Die älteren Beobachtungen von Buerger, Cavadias u. a., daß bei der sog. juvenilen Gliedmaßengangrän gleichzeitig auch Organarterien befallen werden, haben in den letzten Jahren ihre volle Bestätigung gefunden und zu Absonderung „zentraler" oder „visceraler" Formen der Thrombangiitis obliterans geführt.

Es liegen bereits klinische Beobachtungen und pathologisch-anatomische Studien über pulmonale (Wiese, Bredt), cerebrale (Rix, Lindenberg und Spatz) und intestinale (Köhlmeier) Formen vor, und es ist zu erwarten, daß auch weitere Varianten mit Bevorzugung anderer Gefäßregionen ausgesondert werden (siehe näheres bei Hadorn), falls es sich als berechtigt erweisen wird, auf Grund desselben pathologisch-anatomischen Befundes von den Ausdrucksformen ein und derselben Krankheit zu sprechen.

Einige Untersuchungen der letzten Jahre haben uns noch eine weitere Erkenntnis gebracht, daß in der Entwicklung der sklerotischen Intimapolster, sowohl bei der Thrombangiitis obliterans, als auch bei der Atherosklerose dieselben Grundvorgänge im Spiele sind. Vor allem hat Bredt durch seine eingehenden Untersuchungen über die pulmonale Form der Thrombangiitis obliterans die enge Verwandtschaft beider Gefäßerkrankungen hervorgehoben. Er kommt zu der wichtigen Schlußfolgerung, daß die Arteriosklerose „als eine herdförmige Erkrankung des Gefäßsystems dem Begriff der Endarteriitis zugehört". Obwohl diese Feststellung auf den Beobachtungen der Arterien des kleinen Kreislaufes beruht, ist sie unseres Erachtens auch für die Deutung der Arteriosklerose des großen Kreislaufes von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Durch diese Untersuchungen haben wir uns der ursprünglichen Virchowschen Deutung der Arteriosklerose als

„Endarteriitis deformans nodosa" genähert, wenn wir auch jetzt mit dieser Bezeichnung schon eine andere Vorstellung der Histogenese dieses Vorganges verknüpfen.

Die Voraussetzungen für eine neue tiefere Erkenntnis der Pathogenese beider Krankheiten wurden durch grundlegende Untersuchungen von Rössle gegeben, die unsere Vorstellungen über den Formenkreis der entzündlichen Vorgänge erweitert und uns dem Verständnis der Entwicklung einiger wichtiger Sklerosen näher gebracht haben. Auf die eigenartigen Vorgänge in der Gefäßintima angewandt, hat sich der Begriff der serösen Entzündung von neuem bewährt und zu einer klaren Vorstellung über die Entstehung der Intimasklerosen wesentlich beigetragen. Auch die Einführung des Dysoriebegriffes durch Schürmann und MacMahon erleichterte uns eine umfassendere Deutung der Genese verschiedener Gefäßerkrankungen und ihrer gegenseitigen Beziehungen weitgehend.

Aus den oben kurz erwähnten Ergebnissen der morphologischen Forschung, die auf eine engere Verwandtschaft der Thrombangiitis obliterans und der Atherosklerose hinweisen, ergibt sich eine neue wichtige Bedeutung, die dem weiteren Studium der Thrombangiitis obliterans jetzt zukommt. Der schnellere Ablauf der geweblichen Vorgänge und ihr buntes Nebeneinander bei dieser Krankheit gibt uns die Möglichkeit, einen tieferen Einblick in viele Vorgänge zu gewinnen, die *beiden* Gefäßerkrankungen gemeinsam sind. Diese Vorgänge bleiben gewöhnlich bei den schleichend verlaufenden Formen der Arteriosklerose unserer unmittelbaren Beobachtung entzogen, weil sie sehr langsam fortschreiten und nur selten rezidivieren. Bei der Thrombangiitis obliterans dagegen wickeln sich dieselben Erscheinungen viel schneller ab („Zeitraffertempo") und sind dadurch einer morphologischen Untersuchung leichter zugänglich („akute Arteriosklerose" — Rössle).

Dieser Arbeit liegt eine ausführliche Untersuchung zweier Fälle von Thrombangiitis obliterans, sowie einige Beobachtungen über die thrombotischen Vorgänge bei gewöhnlicher Atherosklerose der Aorta zugrunde. Im ersten Fall der Thrombangiitis obliterans handelt es sich — vom klinischen Standpunkt gesehen — um eine „periphere" Form mit Extremitätengangrän, in dem zweiten um eine „viscerale" mit starker Beteiligung der Nierenarterien und dadurch bedingter Niereninsuffizienz. In beiden Fällen lagen eigenartige Intimapolster der Aorta und ihrer größeren Äste vor, die unser Interesse besonders in Anspruch nahmen. Es galt für uns, diese Intimaveränderungen im Lichte der Forschungsergebnisse von Bredt, die im wesentlichen an den Gefäßen des kleinen Kreislaufes gewonnen wurden, auszuwerten und durch eingehende Untersuchung weitere Einblicke in die Histogenese der sklerotischen Vorgänge der großen Arterien zu gewinnen.

Unsere besondere Aufmerksamkeit haben wir einer Intimaveränderung gewidmet, die seit der eingehenden Untersuchung über die Thrombangiitis obliterans von JÄGER als etwas typisches für diese Arterienerkrankung betrachtet wird. Wir meinen dabei die Ablagerungen einer fibrinartigen Substanz, die man bald als eine „fibrinoide Nekrose" (JÄGER), bald als eine „fibrinoide Degeneration" bezeichnet. Wohlgemerkt stellen die Intimapolster bei der Thrombangiitis obliterans durch eine starke Ausbreitung dieser Ablagerungen ein besonders dankbares Objekt für das Studium ihrer Entstehung und Entwicklung dar. Durch die Anwendung einer besonderen von uns ausgearbeiteten Methode (Kombination von Silberimprägnation und Azanfärbung, s. unten) gelang es uns, die gegenseitigen Beziehungen zwischen entzündlichem Ödem, Fasern und Ausfällungen der fibrinartigen Substanz sehr anschaulich darzustellen. Auf Grund unserer Beobachtungen sind wir zu dem Schluß gekommen, daß es sich bei den sog. „Fibrinoid"-Ablagerungen in der Intima oft um einen entzündlichen Vorgang handelt, der als eine *„interstitielle fibrinöse Entzündung"* bezeichnet werden muß. Nachdem wir die Frühstadien und Gewebsbilder der Ausheilung dieser Entzündungsform bei der Thrombangiitis obliterans studiert und dargestellt haben, ergab sich die Notwendigkeit, auch bei gewöhnlicher Atherosklerose die Entstehung ähnlicher Fibrinablagerungen zu verfolgen. Dies schien uns insofern von Bedeutung, als nach Angaben des Schrifttums (APITZ) solche Ablagerungen in einer engen Beziehung zur Arterienthrombose stehen. Um einen Vergleich zu thrombotischen Vorgängen bei der Thrombangiitis obliterans zu gewinnen, haben wir — wie bereits hingewiesen — einige einschlägige Beobachtungen über die Aortenthrombose angeführt. Auch hier erwies sich die vergleichende Betrachtung beider Arterienerkrankungen als fruchtbar und hat uns weitere wichtige Anhaltspunkte für ihre enge pathohistogenetische Verwandtschaft gegeben.

Zahlreiche wichtige Fragen der Problematik der Thrombangiitis obliterans, z. B. die Beziehung der Thrombangiitis obliterans zu den rheumatischen Veränderungen der Gefäße und zur Periarteriitis nodosa konnten im engen Rahmen dieser Arbeit nur eine kurze Berücksichtigung finden. Diese Fragen sind aber in der letzten Zeit in mehreren Arbeiten bereits eingehend besprochen worden (CEELEN, JÄGER, RÖSSLE, GRIESHAMMER, RIX, DONAT).

Histologische Technik.

Neben den üblichen histologischen Färbemethoden haben wir eine *Kombination von Silberimprägnation und Azanfärbung* ausgearbeitet. Dieses *Kombinationsfärbeverfahren* vereint die Vorteile beider Methoden in einem Schnitt. Dies ist besonders für das Studium der gegenseitigen Beziehungen der Binde-

gewebsfasern zum Fibrin von Bedeutung. Hier sei kurz auf die wichtigsten Momente dieses Kombinationsverfahrens hingewiesen.

Formalinfixation. Paraffineinbettung (wir haben uns zumeist der Zelloidin-Paraffineinbettung bedient). Aufkleben der 3—4 μ dicken Schnitte mit Eiweißglycerin. Silberimprägnation nach Tibor Pap. Diese Methode eignet sich besonders, weil Kerne und kollagene Fasern dabei zumeist nicht imprägniert werden. Anschließend Gegenfärbung mit Azan; sie gelingt besser, wenn die kollagenen Fasern durch die Behandlung mit Goldchlorid möglichst entfärbt werden. Bei der Azanfärbung ist zu berücksichtigen, daß die Schnitte im Anilin-Alkohol und in der Phosphorwolframsäurelösung nicht zu lange verbleiben dürfen, da die Azocarminfärbung nach der Silberimprägnation etwas schwächer ausfällt; trotzdem genügt gewöhnlich das zweistündige Verbleiben der Schnitte in der Azocarminlösung. *Ergebnis:* reticuläre Fasern schwarz, kollagene Fasern, soweit sie keine argentophile Degeneration aufweisen, tiefblau, elastische Fasern gelb, Fibrin leuchtend rot, bei kürzerer Behandlung der Schnitte in Goldchlorid ziegelrot. Kernfärbung fällt etwas schwächer als bei dem Original-Azanverfahren aus, ist aber deutlich genug.

Beobachtungsgut.

1. Beispiel. Thrombangiitis obliterans der Aorta, der Oberschenkelarterien, der großen Eingeweideschlagadern mit Beteiligung kleinerer Arterien verschiedener Organe.

Auszug aus der Krankengeschichte Nr. 412/46. Pat. P., ♂, 51 Jahre, wird am 3. 10. 46 in das Polizeikrankenhaus Berlin aus der Untersuchungshaft wegen Gangrän der Zehen des li. Fußes eingeliefert. *Anamnese:* Seit mehreren Monaten bestehen starke Schmerzen und ein Kältegefühl im li. Fuß. In den letzten Wochen kam eine Blaufärbung der Endglieder der 4. und 5. Zehe li. hinzu, die sich später schwarz verfärbten. *Aufnahmebefund:* Das Endglied der 4. Zehe und die 5. Zehe tiefschwarz verfärbt. Die letztere zeigt im Grundgelenk eine Demarkationslinie. Starke Druckempfindlichkeit der 3. und 4. Zehe. Der li. Fußrücken gerötet und geschwollen, die A. dorsalis pedis nicht zu tasten. Röntgenologisch kein Anhalt für Arteriosklerose der Unterschenkelarterie und der Aorta. Reduzierter Ernährungszustand, kein Fieber. Am 8. 10. 46 Absetzung der 5. li. Zehe im Rausch. 4. 11. 46 Absetzung des li. Oberschenkels im mittleren Drittel. Am 13. 11. 46, 9 Tage nach der Operation, klagt der Pat. über ziehende Schmerzen im Stumpf, die zeitweilig krampfartig sind. Geringe Nackensteifigkeit nimmt im Laufe des Nachmittags an Stärke zu und geht in einen Opisthotonus über. Am gleichen Tage 1. Krampfanfall, Risus sardonicus. Es wird eine Tetanusinfektion angenommen, Tetanusantitoxin verabfolgt (intralumbal und intravenös). In Evipannarkose wird am selben Tage die Excision des nekrotischen Teiles des Stumpfes vorgenommen. Am 14. 11. 46 ständige Krampfbereitschaft. Pat. stirbt abends, etwa 36 Stunden nach Ausbruch der Infektion.

Klinische Diagnose. Arteriosklerotische Gangrän der Zehen des li. Fußes. Oberschenkelamputation. Tetanusinfektion.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sekt.-Nr. 738/46, 15. 11. 46, Pathol. Inst. der Univ. Berlin). Tetanus traumaticus: *Zustand nach Amputation des li. Oberschenkels wegen Gangrän. Thromboarteriitis der Aorta und ihrer Äste. Geringe Atherosklerose.* Infarktnarben der oberen Milzhälfte und vereinzelte der Nieren. Chronisches Lungenemphysem und Anthrakose. Bullöses Emphysem der re. Oberlappenspitze. Hypostase der Unterlappen. Cyanose von Leber, Nieren und Milz. Vereinzelte Narben des Myocards, besonders des li. Papillarmuskels. Geringe Spondylitis deformans der Wirbelsäule. Verwachsungen der re. Hodenscheidehaut. Linksseitige Hydrocele. Linksseitiger kleiner Kropfknoten. *Defekt der Endphalangen der re. 3. und 4. Zehen.*

Auszug aus dem Protokoll. Aorta: Auf glatter, nur gelblich gefleckter Intima treten vorwiegend im unteren Brustteil und in der Bauchaorta beetartige Erhebungen zutage, die durch ihre weißliche, glasige Beschaffenheit auffallen und sich dadurch von den gewöhnlichen atherosklerotischen Polstern unterscheiden. Ihre Oberfläche ist an vielen Stellen glatt, glänzend, an anderen etwas eingesunken und mit flachen graurötlichen thrombotischen Auflagerungen bedeckt. Nicht selten sieht man an der sonst zarten und spiegelnden Oberfläche vieler

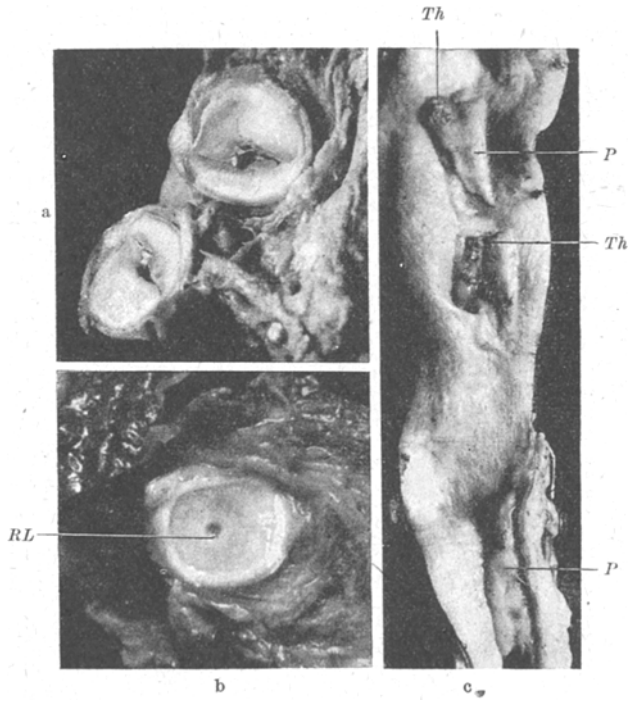


Abb. 1. Intimapolster bei Thrombangiitis obliterans. a A. coeliaca (2. Beispiel); b A. mesenterica superior (1. Beispiel); *RL* Restlichtung; c rechte A. iliaca (1. Beispiel); *P* Intimapolster mit feinen thrombotischen Auflagerungen (*Th*).

Polster kleine, warzenförmige, graurötliche Auflagerungen, wie bei einer verrukösen Endocarditis. Auf dem Schnitt weisen die beschriebenen Polster weißliches, etwas glasiges, feuchtes Gewebe auf. Nur in den medianahen Anteilen sieht man geringe bis mäßige, nur stellenweise reichliche gelbliche Fettablagerungen. In der Hinterwand der Bauchaorta findet sich ein rundliches, flaches Geschwür, dessen Boden durch rötliche, glänzende Blutgerinnsel ausgekleidet ist.

Umschriebene längliche, stark vorstehende, weißliche Polster finden sich auch an der Abgangsstelle der A. anonyma, in beiden *Beckenarterien* (Abb. 1 c), sowie in der oberen Hälfte *beider Oberschenkelschlagadern*. In den letzteren ist die Lichtung durch diese stark vorspringenden Polster hochgradig eingeengt. Ihre Oberfläche ist hier glatt oder weist nur an einigen Stellen winzige warzenförmige Auflagerungen auf. Weiter distal zeigen die Arterienstämme des re. Beines und Fußes keine herdförmigen Intimaverdickungen, ihre Wände sind überall von gewöhnlicher Beschaffenheit, die Gefäßlichtungen richtig weit. Sowohl die re.

A. dorsalis pedis als auch die re. Aa. plantares haben ebenfalls freie Lichtungen, ihre Wände sind nicht verdickt. Die Venen des re. Beins und des re. Fußes o. B.

Die Lichtung der *A. mesenterica superior* ist in der Nähe des Abganges durch eine konzentrische Intimaverdickung hochgradig eingeengt und ist nur etwa 1 mm weit (Abb. 1 b). Die Lichtung der *A. coeliaca* ist durch ein breiteres Polster stark eingeengt. Das Gewebe dieser Intimaverbreiterungen ist überall weiß, ohne makroskopisch sichtbare Fettablagerungen.

Mikroskopischer Befund.

Unsere Aufmerksamkeit haben vor allem die eigenartigen beetförmigen Intimapolster der Aorta und ihrer großen Äste auf sich gelenkt. In dem Bestreben, frühere Stadien der Polsterbildung zu erfassen, haben wir uns zunächst dem Studium der *winzigen Intimaerhebungen* zugewandt, die sich durch ihre weißliche Farbe von der sonstigen gelblich-gefleckten Intima deutlich abheben. Schon die Übersichtsvergrößerung zeigt, daß es sich hier um ein stark ödematöses Intimagewebe handelt (Abb. 2). Im Vergleich zu der benachbarten kompakteren und sich dunkel färbenden, wenig verbreiterten Intima erscheint das Gewebe dieser kleinen Intimaverdickungen sehr hell und zellarm. Bei näherer Betrachtung sieht man, daß die Fasern und Zellen hier durch eine Ödemflüssigkeit weit auseinandergedrängt sind (Abb. 3), die mäßig eiweißreich ist und sich im HE-Schnitt etwas bläulich färbt. Im Fettpräparat (Fettponceaux) erweist sich diese zwischen den Zellen und Fasern abgelagerte Substanz entweder fettfrei oder zeigt nur eine feine staubförmige Verfettung. Nur vereinzelte Intimazellen sind hier mit Fetttröpfchen beladen.

Schwere Veränderungen weist die unmittelbar der Lichtung anliegende Schicht auf. Im Azanpräparat tritt sie schon bei schwacher Vergrößerung in Form eines schmalen roten Streifens zutage (Abb. 2). Bei genauerem Hinsehen findet man dicht unter dem Endothel oder ohne solches unmittelbar dem Gefäßlumen anliegend eine „grundhäutchenartige" azanrote, stark lichtbrechende Membran, die oft absterbende Zellen einschließt, wobei es nicht zu entscheiden ist, ob es sich hier um Endothelzellen selbst oder um die subendothelialen Zellelemente handelt. Diese Membran geht nach der Tiefe zu in ein dichtes Geflecht feiner azanroter Fäden über, die die Zellen der subendothelialen Schicht zum Teil einschließen und sich weiter in die Intima fortsetzen. Nach der faserigen Struktur und tinktoriellen Beschaffenheit dieser Ausfällung zu urteilen, handelt es sich hier um einen Fibrinniederschlag. Gleichzeitig mit dieser Fibrinausfällung in der oberflächlichsten Intimaschicht findet auch *in der Tiefe der ödematösen und aufgelockerten Intima die Bildung von Fibrinnetzen statt*, die dann in kompakte Fibrinbänder umgewandelt werden. Die entsprechenden Gewebsbilder sind weiter unten ausführlich geschildert. Hier sei aber gleich vorweggenommen, daß diesen Fibrinausfällungen sowohl an der Oberfläche als auch im Intima-

gewebe selbst ein starkes Ödem der Intima vorausgeht, das formalgenetisch auf die Schädigung der Blutgewebsschranke zurückzuführen ist.

Das *Endothel* solcher Polster, soweit es noch vorhanden ist, besteht aus gequollenen Zellen, die stellenweise feine Fetttropfen enthalten und sehr oft nur blasse in Auflösung begriffene Kerne haben. Den Endothel-

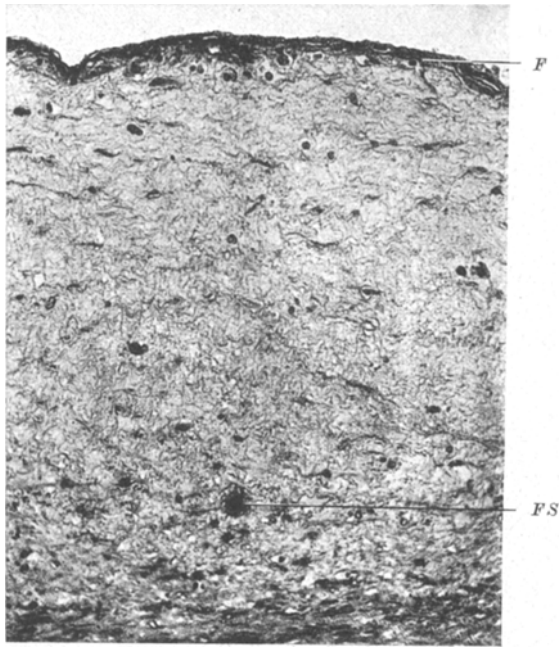


Abb. 2. Frühstadium der Thrombangiitis obliterans in der Brustaorta: Serös-fibrinöse Endaortitis. Hochgradiges entzündliches Intimaödem mit Fibrinausfällungen (*F*) in der oberflächlichsten Intimaschicht (im Bild schwarz). Vereinzelte Rundzellen unter der grundhäutchenartigen Fibrinmembran; sie sind zum Teil in das Fibrinnetz eingeschlossen. Vereinzelte Fibrinsterne (*FS*) in der tieferen Intimaschicht. Azan. 320mal. 1. Beispiel.

zellen liegt häufig ein feiner Belag aus zusammengesinterten Blutplättchen auf. Schlechte Kernfärbung weisen auch viele Zellen der subendothelialen Schicht auf, die reihenförmig unter der beschriebenen Fibrinmembran liegen und in das Fibrinnetz zum Teil eingeschlossen sind. Etwas tiefer stößt man in der aufgelockerten Intima auf vereinzelte Histiocyten, Rundzellen und wenige Leukocyten (selten). *Sonst sind aber diese ödematösen Bezirke auffallend zellarm.* In einigen Polstern trifft man in der subendothelialen Schicht kleine knötchenförmige Ansammlungen von großen Histiocyten.

In der tiefergelegenen Intimaschicht sind zahlreiche Schatten der absterbenden Zellen zu sehen, die Koagulationszentren für das hier

ausfallende Fibrin bilden: Es entstehen eigenartige, im Ödem liegende Fibrinsterne (Abb. 2), die weiter unten ausführlicher beschrieben sind.

Die großen Intimapolster weisen gegenüber den beschriebenen kleinen Intimaerhebungen einen komplizierteren Bau auf. Die Elasticafärbung zeigt, daß sie zumindest aus zwei Schichten bestehen: aus einer locker gebauten, eher faserarmen, lichtungsnahen Gewebsschicht und einer älteren, faserreichen, tiefer gelegenen Partie. Die erstere, dem Lumen

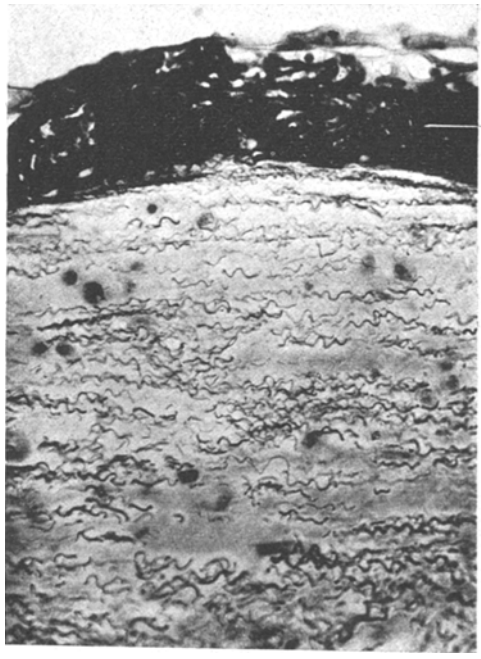


Abb. 3. Seröse Thrombaortitis: Starke Auflockerung der argentophilen Bindegewebsfibrillen durch das entzündliche Ödem. Kombinationsfärbeverfahren. Die Fibrinplatte (*FP*) im Präparat rot. 600mal. 1. Beispiel.

näher gelegene Schicht ist mit den bereits beschriebenen kleinen Intimapolstern identisch und enthält noch wenig elastische Fasern. Sie hebt sich dadurch sehr scharf von dem darunter gelegenen faserreichen Gewebe ab, das gerade an seiner oberen Grenze viele elastische Faserbündel einschließt.

Schon bei der gewöhnlichen Färbung tritt eine weitere Besonderheit der Struktur dieser Polster zutage: In beiden Anteilen des Polsters sind etwa parallel zu seiner Oberfläche verlaufende Streifen einer fast homogenen, eosinroten Masse sichtbar. Ein besonders anschauliches Bild von diesen Einlagerungen bekommt man im Azanpräparat (Abb. 4). Das blaue, ziemlich stark aufgelockerte Gefüge der Polster ist von der Ober-

fläche bis zur Intima-Mediagrenze von verschieden breiten Bändern einer leuchtend roten homogenen Eiweißsubstanz durchsetzt. Gleichzeitig finden sich oft auch an der Oberfläche der Polster bänderartige Auflagerungen eines homogenen Fibrins, die nach unten zu in die tiefer gelegenen Fibrinlagen kontinuierlich übergehen. Die makroskopisch sichtbaren *warzenförmigen Auflagerungen* der Polster erweisen sich als kleine Abscheidungsthromben, die überwiegend aus Blutplättchen bestehen. An einigen Stellen setzen sich aber die thrombotischen Auflagerungen aus einem groben Fibrinnetz zusammen, das reichlich Erythrocyten einschließt.



Abb. 4. In Abheilung begriffene serös-fibrinöse Endaortitis (Brustaorta) bei Thrombangiitis obliterans. Azan. Auf dem Bild ist das rote Fibrin in Schwarz wiedergegeben. Lupenvergrößerung. 1. Beispiel.

Das zwischen den Fibrinbändern gelegene Polstergewebe ist an vielen Stellen ödematös aufgelockert. Besonders stark fällt dieses Ödem in den peripheren Anteilen der Polster, also an der Grenze zu der benachbarten noch unveränderten Intima und in den lichtungsnahen Schichten auf. Aber auch näher zur Media liegenden Teile der Polster werden von einer stärkeren ödematösen Quellung nicht verschont.

Im Bereich der ödematösen Durchtränkung sind die kollagenen und retikulären Fasern durch eine eiweißreiche, im Azanschnitt bläuliche oder bläulichviolette Flüssigkeit weit auseinandergedrängt. Sie imprägnieren sich hier mit Silber sehr leicht und stark (Abb. 3). An vielen Stellen kann man beobachten, daß die Ödemflüssigkeit die sonst noch wenig aufgelockerten Faserbündel auseinanderschiebt und zwischen ihnen längliche Ansammlungen bildet. Nicht selten entstehen auf diese Weise in der Intima richtige große „Ödemseen".

Bei genauerem Hinschauen sieht man in diesen seeartigen Ansammlungen der Ödemflüssigkeit oder zwischen einzelnen, durch das Ödem auseinandergedrängten Bindegewebsfibrillen ein sehr zartes, *rötliches Fibrinnetz*, das hier und da schon etwas dichter erscheint und an einigen Stellen zu azanroten homogenen Klumpen zusammengeballt wird. So

entstehen zwischen den Fasern eigenartige kleine rundliche Gebilde, die wir als „Fibrinrosetten" bezeichnen (Abb. 5). Die feinen Fibrinfäden, die von dem bereits homogen gewordenen Zentrum der Rosette in die Peripherie ausstrahlen, überschneiden sich mit den hier parallel verlaufenden, stark argentophilen Bindegewebsfibrillen. Große Ähnlichkeit mit diesen Fibrinrosetten haben die schon obenerwähnten „Fibrinsterne". Wie bereits darauf hingewiesen, führt die ödematöse Durchtränkung der Intima zum Untergang zahlreicher Zellen, deren tote Körper eine Art Gerinnungszentren für das ausfallende Fibrin bilden. Auf diese

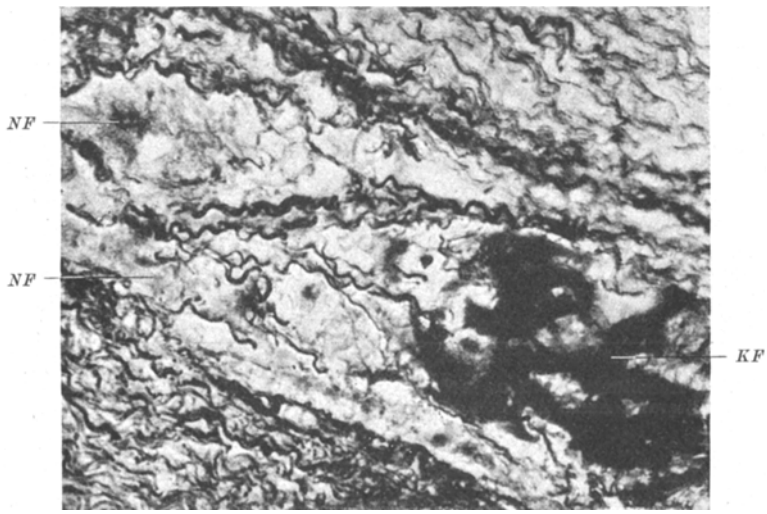


Abb. 5. Serös-fibrinöse Endaortitis. In dem stark ödematös aufgelockerten Fasergerüst ist neben feinen netzigen Fibrinausfällungen (*NF*) bereits kompaktes Exsudatfibrin zu sehen (*KF*). Kombinationsfärbeverfahren (Fibrinausfällungen im Präparat rot). 320mal. 1. Beispiel.

Weise entstehen die sternartigen Fibrinausfällungen, die zunächst die ursprüngliche Form der Zelle nachahmen (Abb. 12, 5. Beispiel). An Stelle des Zellkerns bleibt gewöhnlich eine rundliche leere Aussparung, an der man auch später die Beziehung der Fibrinsterne zu den untergehenden Zellen feststellen kann.

Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß die Ausfällung der azanroten fibrinartigen Substanz auch dort stattfindet, wo sicher kein absterbendes Gewebe vorliegt, z. B. in den erwähnten seeartigen Ansammlungen der Ödemflüssigkeit zwischen den auseinandergedrängten Faserbündeln. Die Nekrose ist also keine unerläßliche Vorbedingung zur Bildung fibrinartiger Niederschläge. Die Voraussetzung hierzu ist vielmehr durch den Eiweißreichtum des Ödems gegeben: die Fibrinausfällungen werden dort häufiger angetroffen, wo die Ödemflüssigkeit sich dunkler färbt.

Von den kleinen Fibrinrosetten und -sternen lassen sich alle Übergänge zu den größeren Fibrinlagen nachweisen, die durch Zusammenfließen und allmähliches Wachstum der ursprünglich kleinen Koagulationszentren entstehen (Abb. 5 und 6). Die Bindegewebsfibrillen der Umgebung werden von den um sich greifenden Fibrinausfällungen eingeschlossen, lösen sich aber nicht auf und sind durch die Silberimprägnation im Fibrin leicht nachzuweisen. Anscheinend unter Zug- und Druckwirkungen,

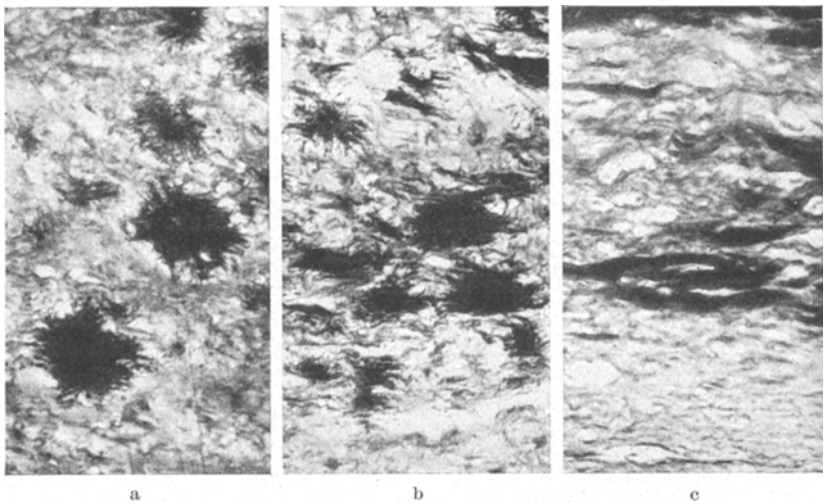


Abb. 6. Entwicklung länglicher Fibrinbänder in der Aortenintima aus ursprünglich rundlichen Fibrinsternen. Azan. 320mal. a Fibrinsterne verschiedenen Alters und verschiedener Größe, die ihre rundliche Form noch behalten; b unter Einwirkung des Blutdruckes nehmen die Fibrinsterne eine längliche Form an; c das spätere Stadium der Fibrinausfällung: Nur längliche kompakte Fibrinstreifen sind sichtbar und imponieren jetzt als „fibrinoid-degeneriertes" Bindegewebe. Bei Anwendung von Kombinationsfärbeverfahren finden sich in den Fibrinsternen und in den länglichen Fibrinlagen parallel (äquatorial) verlaufende, stark argentophile Fasern. 1. Beispiel.

denen ja die gesamte Gefäßwand ständig ausgesetzt ist, geschieht sehr schnell die Umwandlung der zunächst rundlichen Fibrinausfällungen zu länglichen Bändern (Abb. 6). Wenn wir nur solche streifenförmige Fibrinablagerungen in der Intima antreffen, so müssen wir dessen gewiß sein, daß es sich hier bereits um spätere Stadien der Fibrinausfällung handelt.

Es versteht sich von selbst, daß diese Umwandlung in den lichtungsnahen, den Blutdruckschwankungen stärker ausgesetzten Schichten der Intima schneller bewerkstelligt wird, als in der Tiefe des Polsters, die durch das wenig nachgiebige Bindegewebe der höher gelegenen Intimaschichten von den rhythmischen Druckschwankungen mehr geschützt ist. Infolgedessen sieht man die Fibrinrosetten häufiger in der Tiefe der Intima, wo sie auch einen viel größeren Umfang annehmen können, ohne in die länglichen Bänder umgewandelt zu sein.

In der oberflächlichen Schicht *wird das zunächst zwischen den einzelnen Fasern netzig ausgefällte Fibrin ziemlich schnell zu Streifen und Bändern umgewandelt*, die stark argentophile Fibrillen enthalten und *in diesem späten Stadium ihrer Entwicklung vollkommen den bekannten Bildern der sog. „fibrinoiden Degeneration" entsprechen* (Abb. 6, vgl. Abbildung bei Klinge).

Im Bereich der größeren seeartigen Ansammlungen der Ödemflüssigkeit kann man auch die Ausfällung eines grobbalkigen Fibrins beobachten, das in Form merkwürdig verzweigter Gebilde inmitten einer eiweißhaltigen Flüssigkeit liegt.

In Anbetracht der starken Ausbreitung der Fibrinablagerungen in den Intimapolstern schien es uns wichtig und lohnenswert, gerade an diesem Objekt *das weitere Schicksal des Fibrins* zu verfolgen und somit die Bedeutung der Fibrinablagerungen in der Gesamtheit des entzündlich-sklerosierenden Prozesses in der Intima zu klären.

Die Entwicklung eines gewöhnlichen Granulationsgewebes mit Capillaren haben wir in den untersuchten Polstern unserer Fälle im Gegensatz zu den Beobachtungen von Jäger nicht gesehen. Bis auf kleinere vereinzelte Capillaren in den lichtungsnahen Partien einiger Intimabeete erwies sich das sonstige Polstergewebe als vollkommen gefäßlos. Auch die Media zeigte nirgend deutliche Neubildung von Capillaren und war frei von jeglichen Zellinfiltraten. Ein Abbau des Fibrins mit aktiver Beteiligung der Zellen war ebenfalls nicht nachzuweisen: In der Nähe der Fibrinablagerungen waren keine Zellansammlungen zu sehen. Bis auf vereinzelte Histiocyten und Xanthomzellen schien die Umgebung des Fibrins in den meisten Polstern vollkommen reaktionslos zu sein.

Um das Schicksal der Fibrinablagerungen zu verfolgen, haben wir uns solchen Polstern zugewandt, die bereits in Ausreifung begriffen waren und bei denen eine Rückbildung der Fibrinausfällungen am ehesten zu erwarten war (Abb. 7). Die zunehmende Gewebsreife ist an solchen Polstern sowohl aus einer bestimmten Regelmäßigkeit der Anordnung der noch jungen Bindegewebszellen als auch aus den Differenzierungsvorgängen (Neubildung von Muskelzellen und elastischen Fasern) zu ersehen. Im Gegensatz zu den anderen Polstern, in denen die Fibrinbänder überall einen ziemlich kompakten hyalinen Aufbau zeigten, kann man hier beobachten, wie ein zunächst kompaktes Fibrinband in seinem weiteren Verlauf in kleinere Fibrinbröckel, Schollen und gröbere Körner zerfällt und dann weiter in einen sehr hellen Streifen übergeht, in dem nur einzelne kleine Fibrinkörnchen und wenige Zellen zu sehen sind (Abb. 7, vgl. auch Abb. 10, 3. Beispiel). Dieser helle Streifen, der sich als unmittelbare Fortsetzung des Fibrinbandes ziemlich weit in das reifende Gewebe verfolgen läßt, hebt sich zunächst deutlich von dem

dunkleren benachbarten Bindegewebe ab, wird aber dann allmählich schmaler und verliert sich schließlich in der Peripherie des Polsters.

Bei der stärkeren Vergrößerung sieht man am Übergang vom kompakten in das schollige Fibrin das Auftreten von helleren, etwas körnig erscheinenden Partien, welche die ursprüngliche homogene Fibrinmasse in einzelne kleinere Felder teilen. Noch weiter von der kompakten Fibrinablagerung entfernt, sieht man nur lose, miteinander nicht mehr

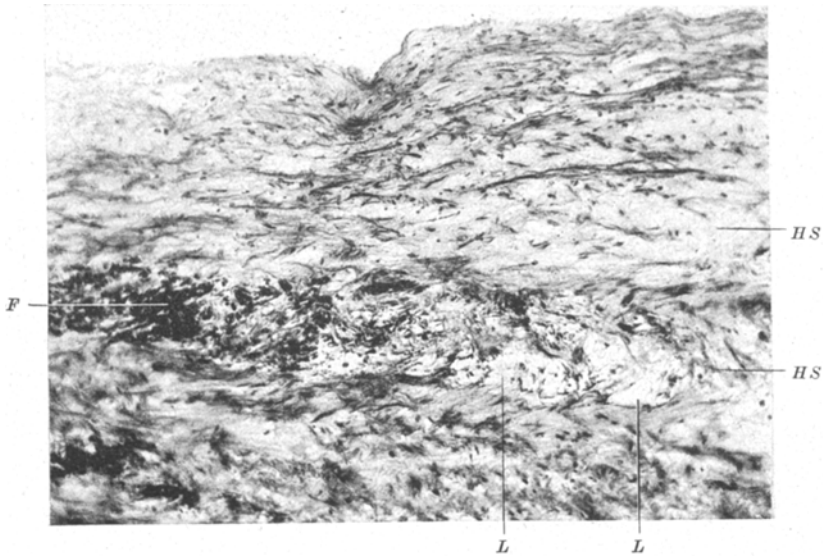


Abb. 7. Ausheilung der serös-fibrinösen Endaortitis. In der lichtungsnahen Schicht Differenzierung der noch sehr lockeren Bindegewebe. In der mittleren Partie des Bildes ein parallel zur Oberfläche gelegener Fibrinstreifen (*F*), der in Auflösung begriffen ist. Zahlreiche leere Räume (*L*), die an Stelle des bereits aufgelösten Fibrins treten. Links ist noch kompaktes Fibrin zu sehen (*F*), das weiter nach rechts in einen im Präparat hell erscheinenden Streifen (*HS*) übergeht. Azan. 160mal. 1. Beispiel.

zusammenhängende Fibrinschollen mit unregelmäßigen Konturen, die auf einem farblosen, hellen, leer erscheinenden Untergrund liegen. Sie behalten zumeist ihre azanrote Farbe, jedoch nehmen sie hin und wieder auch violette Mischtöne an. Diese Fibrinreste enthalten überall Teile von stark argentophilen, ursprünglich in die Fibrinablagerungen eingeschlossenen Bindegewebsfibrillen, die auch frei in dem leer erscheinenden Raum liegen und ohne sichtbaren Zusammenhang zueinander stehen. Einen anschaulichen Kontrast zu dieser „Trümmerzone" bildet das anliegende junge Bindegewebe mit seiner regelmäßigen Lage der Zellen und Fasern.

Bei der Deutung der eben geschilderten Veränderungen kann der Verdacht entstehen, daß es sich hier nicht um Resorptionserscheinungen,

nicht um die Lösung, sondern um die Bildung kompakter Fibrinfelder aus kleinen Fibrinklumpen handelt. Gegen diese letzte Annahme spricht aber vor allem das Fehlen des entzündlichen Ödems, sowohl im Bereich der „Trümmerzone" selbst, als auch in dem anliegenden Gewebe. Wie schon dargelegt wurde, liegen die Fibrinklumpen und -schollen und die Reste der degenerierten Fasern in hellen, leer erscheinenden Räumen, die wohl nur eine eiweißarme Flüssigkeit enthalten, welche bei der Fixation überhaupt keinen festen Niederschlag bildet. Die Ausfällung des Fibrins im floriden Stadium der Entzündung ist, wie wir bereits dargelegt haben, an eine eiweißreiche Ödemflüssigkeit gebunden, die sich gut färbt und in der man auch Frühstadien der Fibrinausfällung in Form von feinen, netzigen Niederschlägen erkennen kann. Gegen das Vorliegen eines akuten, entzündlichen Schubes spricht hier auch der Zustand des anliegenden reifenden Gewebes, das zwar noch sehr reich an einer nichtdifferenzierten Grundsubstanz ist, aber kein entzündliches Ödem, keine gesteigerte Argentophilie seiner Bindegewebsfibrillen aufweist. *Demnach liegt hier tatsächlich eine Resorption der Fibrinablagerungen vor, wobei das Fibrin ohne wesentliche, morphologisch greifbare Beteiligung der Zellen aufgelöst wird.* Die Fibrinlösung geschieht also in der Hauptsache auf dem humoralen Wege (Heterolyse). Sie kann mit dem Schmelzen einer Eisdecke verglichen werden: Die noch nicht gelösten Teile des festen Stoffes liegen inmitten einer bereits flüssigen Substanz („leere" Räume). Da der vom Fibrin freigewordene Raum durch das anliegende Gewebe nur langsam ausgefüllt wird, sind die Stellen der ehemaligen Fibrinablagerungen an ihrer hellen Beschaffenheit auch später leicht zu erkennen (Abb. 7 und 10).

Diese Auflösung der Fibrinablagerungen, die an eine Lösung dieses Stoffes in Thromben und bei Entzündungen der serösen Häute stark erinnert, ist nicht der einzige Weg, auf dem das Fibrin im Intimagewebe abgebaut und entfernt wird. Betrachtet man mittlere und tiefere Schichten zahlreicher Polster, so findet man hier oft schmale Fibrinstreifen zwischen den kaum aufgelockerten kollagenen Bündeln liegen. Das Fehlen eines entzündlichen Ödems und die längliche ausgezogene Form der Fibrinablagerungen deuten darauf hin, daß hier bereits ältere Fibrinablagerungen vorliegen. Bei der Anwendung des Kombinationsfärbeverfahrens tritt hier ein äußerst typisches und sich oft wiederholendes Gewebsbild auf: Den azanroten Fibrinstreifen liegen beiderseits stark argentophile, tiefschwarze, gerade verlaufende Bindegewebsfibrillen an. Auch die Fibrinstreifen selbst schließen oft stark argentophile kollagene Fasern ein.

Was geschieht nun mit diesen Fibrinstreifen im weiteren Ablauf der Veränderung? Aus dem Vergleich verschiedener Partien der Polster ergibt sich, daß diese Fibrinstreifen immer schmaler werden; sie behalten

aber zumeist ihre ursprüngliche azanrote Farbe. Das Verhältnis zu dem Faserwerk der Umgebung bleibt ebenfalls unverändert; die beiderseits anliegenden Bindegewebsfibrillen erweisen sich immer als stark argentophil und rücken bei den schmaleren Fibrinstreifen immer näher zueinander. An einigen Stellen ist das Fibrin zwischen dicht nebeneinander gelegenen vergröberten Fasern bereits nur noch streckenweise vorhanden. Soweit ein Urteil über das Schicksal der streifenartigen Fibrinablagerungen auf Grund dieser Gewebsbilder gestattet ist, *handelt es sich hier um einen allmählichen Schwund des Fibrins.* Die Abbauprodukte, die bei der Auflösung des Fibrins entstehen, gehen anscheinend in die nicht differenzierte Grundsubstanz bzw. die Kittsubstanz der Faserbündel über.

Wie schon angedeutet, erweisen sich die weißlichen, porzellanartigen Polster als *fettarm.* Insbesondere trifft das für das lockere Gewebe der lichtungsnahen und mittleren Intimaschichten zu, die in Wachstum und Reifung begriffen sind. Die hier reichlich vorhandene und noch wenig differenzierte Grundsubstanz ist oft so gut wie fettfrei.

Im Bereich stärkerer ödematöser Durchtränkung ist bei der *Fettfärbung* ein gelblich-rötlicher Farbton wahrnehmbar. Stärkere Vergrößerung zeigt, daß hier eine geringe staubförmige Verfettung der ödematösen Grundsubstanz vorliegt. Im Vergleich zu der gesamten Masse dieser Grundsubstanz ist die Fettablagerung als sehr gering zu bezeichnen: Fette bilden mengenmäßig nur einen kleinen Anteil der Stoffe, die in die Intima „eingepreßt" sind und vor allem flüssige *Eiweißsubstanzen* darstellen.

Hin und wieder trifft man in den älteren, faserreichen Polstern größere Ansammlungen von Xanthomzellen. Hochgradige Fettinfiltration in Form einer starken staubförmigen Verfettung ist nicht selten in den tieferen Schichten der Aortenintima anzutreffen, wo auch richtige Atherome entstehen (s. auch unten).

Wie schon oben darauf hingewiesen, zeigen die jungen Anteile der Polster nur schwach entwickeltes *elastisches Faserwerk,* wodurch sie von den früher entstandenen elasticareichen Partien oft ziemlich scharf abgesetzt sind. In den reifenden Polstern ergibt die Elasticafärbung zahlreiche feine Fasern, die besonders in den lichtungsnahen Partien dichte Netze zwischen den neugebildeten Muskelzellen bilden. Hier ist auch eine fortschreitende Differenzierung der längs und zirkulär orientierten Muskelbündel festzustellen.

Bei *Kresylviolettfärbung* nimmt das Bindegewebe der Polster einen rosa Farbton an. Stärkere Metachromasie läßt sich im Bereich der reiferen Anteile der Polster feststellen.

Einige Veränderungen der großen Arterien erfordern noch ergänzende Bemerkungen.

Das Intimagewebe der *A. mesenterica superior*, das die ursprüngliche Gefäßlichtung bis auf ein stecknadelkopfgroßes Restlumen verschließt, besteht in der Hauptsache aus einem lockeren Bindegewebe, das nur in den lichtungsnahen Partien etwas fester zusammengefügte kollagene Fasern sowie zirkulär und längs gelagerte Muskelbündel und ein dichtes Netz feiner elastischer Fasern enthält. Nach außen zu geht dieses festere Intimagewebe allmählich in ein sehr lockeres zell- und faserarmes über; die sternförmigen Zellen liegen hier in einer sehr wenig differenzierten und gequollenen Grundsubstanz. In den tiefer gelegenen, medianahen Partien ist noch eine stärkere ödematöse Durchsetzung des Gewebes bemerkbar, das hier noch viel zellarmer erscheint. Sehr oft stößt man auf untergehende Zellen in Form von zahlreichen Zellschatten. Stellenweise kommt es hier auch zur Ausfällung von feinen Fibrinnetzen und kleineren kompakten Fibrinablagerungen. Fettfärbung ergibt *nur geringe staubförmige Verfettung dieser tiefer gelegenen Partien und vereinzelte Xanthomzellen.*

In der tieferen Schicht des Polsters, das die Lichtung der *A. coeliaca* stark einengt, findet man halbmondförmige Lagen eines festen hyalinen Gewebes, das Reste von einer unterbrochenen und von der Media abgelösten elastischen Membran einschließt.

Neben den eigenartigen Veränderungen der Aorta und ihrer größeren Äste bot unser Fall ziemlich ausgebreitete Schädigungen *kleiner Arterien*. Außer den Verschlüssen der *Zehenarterien* des rechten Fußes fanden wir verschiedenartige Läsionen auch kleiner *Organgefäße*. Am stärksten waren sie im *Magen*, in der *Schilddrüse*, in der *Niere* und in der *Nebennierenkapsel* ausgeprägt. Aber auch im *Gehirn*, im *Pankreas* und in der *Milz* ließen sie sich leicht feststellen. Rein äußerlich können die verschiedentlichen Veränderungen der kleinen Arterien zwecks Vereinfachung der Beschreibung in 4 Gruppen zusammengefügt werden:

1. Verschluß der Lichtung durch ein festes Narbengewebe bei guter Erhaltung der inneren elastischen Lamelle. Neben den Arterien der *Zehen* finden sich solche Gefäßschäden oft in der *Schilddrüse* und im *Magen*.

2. Verlegung der Lichtung durch capillarreiches, lockeres Füllgewebe bei erhaltener M. elasica interna (Arterien der *Zehen* und des *Magens*).

3. Einengung der Arterienlichtungen durch *konzentrische Verbreiterungen der Intima*. In einigen Arterien stellt dabei die Intima ein faserreiches, jedoch nicht hyalines Bindegewebe dar, in anderen dagegen ein lockeres, helles, sich etwas metachromatisch färbendes Gewebe, das noch sehr reich an einer nicht differenzierten Grundsubstanz ist und jüngere, protoplasmareiche, spindelförmige und sternförmige Zellen enthält. Zwischen beiden Formen lassen sich fließende Übergänge nachweisen. Diese konzentrischen Intimaverbreiterungen stellen eine weitverbreitete Gefäßveränderung dar und finden sich vor allem in den Arterien der *Zehen*, der *Nieren*, des *Gehirns* und der *Nebenniere*. Sie sind nach ihrer Zell- und Faserzusammensetzung und nach ihrem Reichtum

an nicht differenzierter Grundsubstanz den obenbeschriebenen Polstern der großen Arterien gleichzustellen.

4. In der Schilddrüse und in den Arterien der Nebennierenkapsel trifft man neben älteren auch *akute Gefäßwandschädigungen*. Manche Arterien zeigen stärkere ödematöse Durchtränkung der gesamten Wand mit Dehnung und Unterbrechung der inneren elastischen Lamelle und mit Ausfällungen von Fibrin in der verbreiterten und ödematösen Intima. In einzelnen Gefäßen wird die Lichtung durch einen Fibrinpfropf verschlossen, der mit der Fibrinablagerung der Intima in Verbindung steht. In der unmittelbaren Nähe der Fibrinauflagerungen finden sich oft große Histiocyten mit dunkleren Kernen. In der Media ist ein Schwund der Muskelzellen feststellbar.

Vereinzelt findet sich auch fibrinöse Durchtränkung der *Arteriolen* der Nebennierenkapsel.

Besondere Erwähnung verdient noch eine hochgradige Neubildung von elastischen Membranen in den *kleinen Magenarterien*. Zwischen der zusammengefallenen, stark geschlängelten Membrana elastica interna und dem hellen capillarreichen Bindegewebe, das die Mitte der verschlossenen Lichtung einnimmt, findet sich ein breiter Gürtel dicht zusammengedrängter elastischer Fasern. Die Wand der begleitenden Venen weist ebenfalls ein stark entwickeltes elastisches Faserwerk auf. Ebensolche Arterienveränderungen sind im Bereich der narbigen Einziehung der *Milz* zu sehen.

Von den Veränderungen der inneren Organe ist nur noch die Verschwielung der linken Herzkammerhinterwand und der Herzspitze erwähnenswert. Hier sieht man ziemlich gleichmäßig verteilte, mittelgroße, strahlige Narben ohne jegliche Zellinfiltrate. Ihrer Größe nach übertreffen diese Narbenbezirke bedeutend die bekannten feinen rheumatischen Narben. Sie sind auf die Verlegung mittlerer Coronararterien zurückzuführen. Die größeren Stämme der Coronargefäße, wie schon erwähnt, wiesen in diesem Fall keine wesentlichen Einengungen der Lichtungen auf.

2. Beispiel. Thrombangiitis obliterans der großen Körperschlagadern (Aorta, Eingeweidearterien, Herzschlagader) ohne Extremitätengangrän mit besonders starker Beteiligung der mittleren und kleineren Nierenarterien und dadurch bedingter Niereninsuffizienz. ♂, 35 Jahre.

Diese Beobachtung ist von uns in einem anderen Zusammenhang — vor allem wegen der Veränderungen der kleinen Nierenarterien — früher bereits erwähnt*. Dort sind auch klinische und anatomische Angaben, sowie der mikroskopische Befund an den Gefäßen kurz angeführt worden. *Zusammenfassend* handelt es sich bei dieser älteren Beobachtung um eine Gefäßerkrankung, die sich wahrscheinlich im Anschluß an eine

* Meyer, W. W.: Virchows Arch. **314**, 9ff.

starke Abkühlung des Körpers entwickelt und infolge ungewöhnlicher Beteiligung der kleinen Nierenarterien zur urämischen Toxikose geführt hat.

Wir führen diesen Fall nochmals kurz an wegen eigenartiger Veränderungen der Aorta und ihrer größeren Äste, die eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit den im Vorangegangenen beschriebenen Läsionen (1. Beispiel) zeigen. Ebenso wie in unserem 1. Beispiel fanden sich in

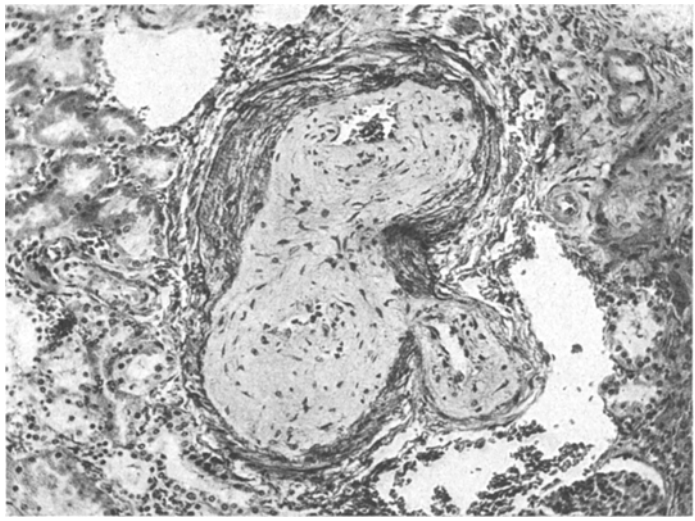


Abb. 8. Einengung der kleinen Nierenarterie durch eine konzentrische Intimaverdickung. Ausheilende seröse Endarteriitis. 160mal. Elastica-*HE*. 2. Beispiel.

der Aorta dieses Falles bläulich-weiße, stark vorstehende, durchscheinende Polster, die auf dem Schnitt im Vergleich zum 1. Beispiel noch weniger Fetteinlagerungen enthielten.

Die histologische Untersuchung der Intimapolster ergab grundsätzlich dasselbe Bild wie in dem bereits geschilderten 1. Beispiel: Sie bestanden in der Hauptsache aus einer oft nur wenig differenzierten, ödematös durchtränkten Grundsubstanz und waren äußerst fettarm.

Die thrombotischen Auflagerungen waren makroskopisch nicht feststellbar. Mikroskopisch ließen sich in den lichtungsnahen Intimapartien vieler Polster Ablagerungen einer scholligen oder homogenen fibrinartigen Substanz feststellen, die in der Art. coeliaca massive, zirkulär zur Lichtung gelegene Bänder bildete. Da die Fibrinausfällungen hier nicht so ausgedehnt waren, wie in unserem zuerst angeführten Fall, ließ sich damals ihre Entstehung nicht näher aufklären.

Eine auffallende Ähnlichkeit mit dem 1. Beispiel besteht in der Veränderung der großen Eingeweidearterien (s. Abb. 1). Zu erwähnen ist noch

eine starke Beteiligung der Coronararterien in diesem Fall: Der linke absteigende Ast war durch weißlich-bläuliche Intimaverdickungen hochgradig eingeengt. Im mittleren Teil dieses Astes fand sich im Bereich einer schon makroskopisch sichtbaren kleinen Blutung ein frischer Einriß der gesamten Wandschichten, die ein stärkeres Ödem zeigten.

Ebenso wie im bereits geschilderten Falle waren die kleinen Arterien vieler Organe befallen. Vor allem im Gefäßsystem der Niere fanden



Abb. 9. Konzentrische Intimaverdickungen und Verschlüsse kleiner Arterien der Magensubmucosa. Elastica-*HE* 160mal. 2. Beispiel.

sich wesensgleiche, konzentrische, elasticaarme, fettfreie Intimaverdickungen, die aus einer lockeren und eher faserarmen Grundsubstanz und netzartig miteinander verbundenen Zellen zusammengesetzt waren (Abb. 8). In der verbreiterten Intima mancher kleiner Arterien traten Histolyse und Ausfällungen von Fibrinniederschlägen zutage. Außer in den Nierenarterien fanden sich ebensolche konzentrische Einengungen der Lichtungen in den kleinen Arterien des Magens (ohne begleitende Schleimhautveränderungen, Abb. 9), in den kleinen Arterien des Pankreas und einiger anderer Organe.

3. Beispiel. Wandständige Thrombose des Aortenbogens und der Bauchaorta bei einer serös-fibrinösen Endaortitis neben geringer (nodöser) Atherosklerose der Aorta; ♂, *47 Jahre, S.-Nr. 807/46.*

Dieser Nebenbefund wurde bei folgendem *Hauptsektionsbefund* festgestellt: Eitrig-seröse, subakute Peritonitis nach Perforation eines chronischen Ulcus pepticum ventriculi. Ausgedehnte frische hämorrhagische Pneumonie des li. Oberlappens. Frische blutige Anschoppung des re. Oberlappens.

In der *Bauchaorta* findet man einen etwa bohnengroßen grau-rötlichen Blutpfropf, der einem größeren gelblichweißen Polster aufsitzt. In der übrigen Intima der Bauchaorta nur wenige gelbliche und weißliche (nicht geschwürige!) Polster.

Im *Aortenbogen* mehrere kleine porzellan-weißliche Intimaverdickungen. Auf einem solchen Intimabeet findet man einen etwa pfefferkorngroßen grauen Blutpfropf.

Mikroskopischer Befund. Der zuletzt erwähnte Blutpfropf besteht aus einem zusammengesinterten Fibrinnetz, das wenige Blutplättchensäulen und viele Erythrocyten einschließt. Die thrombotische Auflagerung geht in eine dünne Fibrinplatte über, die das Intimapolster bedeckt. Dieses Polster weist eine große Ähnlichkeit mit bereits beschriebenen Ausheilungsstadien der Thrombangiitis obliterans auf (Abb. 10, vgl. Abb. 7). Es setzt sich aus einem älteren hyalinen,

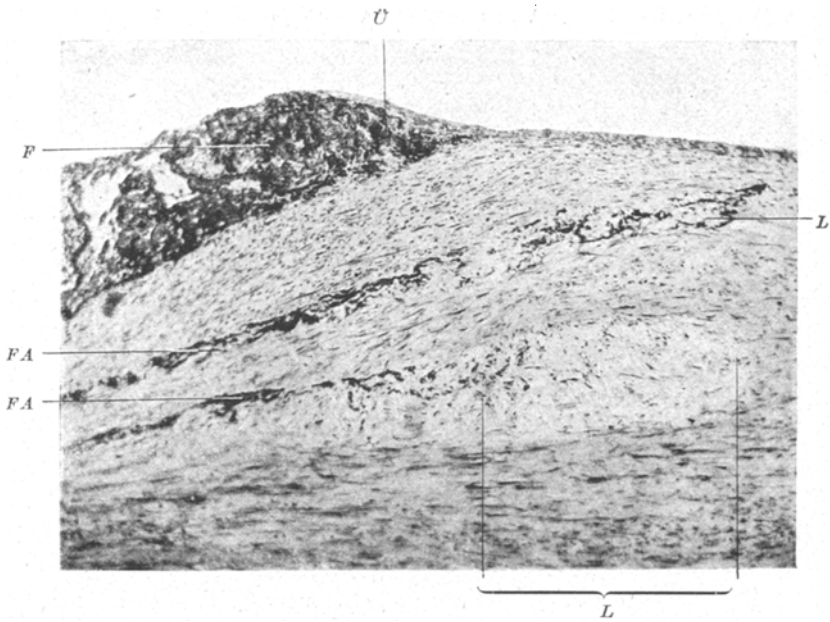


Abb. 10. Auflösung des Fibrins bei Rückbildung der Fibrinablagerungen (*FA*) in der Intima der Brustaorta bei Abheilung einer serös-fibrinösen Aortitis (3. Beispiel). *L* „leere" Räume, in denen das Fibrin bereits aufgelöst ist; *Ü* Überdeckung (?) der neu entstandenen Fibrinplatte (*F*) oder Auseinanderdrängung (?) der oberflächlichen Intimaschicht durch die Fibrinausfällung (vgl. Abb. 7, 1. Beispiel).

tiefer gelegenen Anteil und einer helleren lichtungsnahen Schicht zusammen. Die mittlere, stärker in die Lichtung vorstehende Partie der letzteren wird durch ein lockeres, jedoch bereits ziemlich faserreiches Gewebe gebildet, das nach verschiedenen Seiten orientierte Muskelbündel einschließt. Diese oberflächliche Polsterschicht ist von 2—3 helleren länglichen Streifen durchsetzt, die kleine unregelmäßige homogene Fibrinbröckel enthalten (Abb. 10). Fibrinsterne und -netze sind hier nicht zu sehen. Weiter zur Peripherie des Polsters, aber immer noch unter der erwähnten Fibrinplatte, stößt man auf eine stark ödematöse Intimapartie, die auffallend faser- und zellarm erscheint und mehrere Fibrinsterne und sehr feine Fibrinnetze enthält.

Der größere Thrombus sitzt dem Randteil eines älteren gut fibrös abgedeckten Atheroms auf. Die Intima ist im Bereich der Ansatzstelle des Thrombus von zahlreichen Fibrinbändern durchsetzt und weist bei stärkerer Vergrößerung auch reichlich netzige und körnige Fibrinausfällungen auf. Die Ablagerungen des Fibrins sind auch im Bereich des Atheroms reichlich vorhanden.

4. Beispiel. Thrombarteriitis der Brust- und Bauchaorta neben einer mäßigen Atherosklerose bei einem zerfallenden Bronchialcarcinom; ♂, 54 Jahre, Sekt.-Nr. 61/47.

Auszug aus der pathologisch-anatomischen Diagnose. Faustgroßes, zerfallendes Carcinom des li. Oberlappenbronchus. Abzehrung. Aspirationspneumonie. Vereinzelte anämische Infarkte der li. Niere.

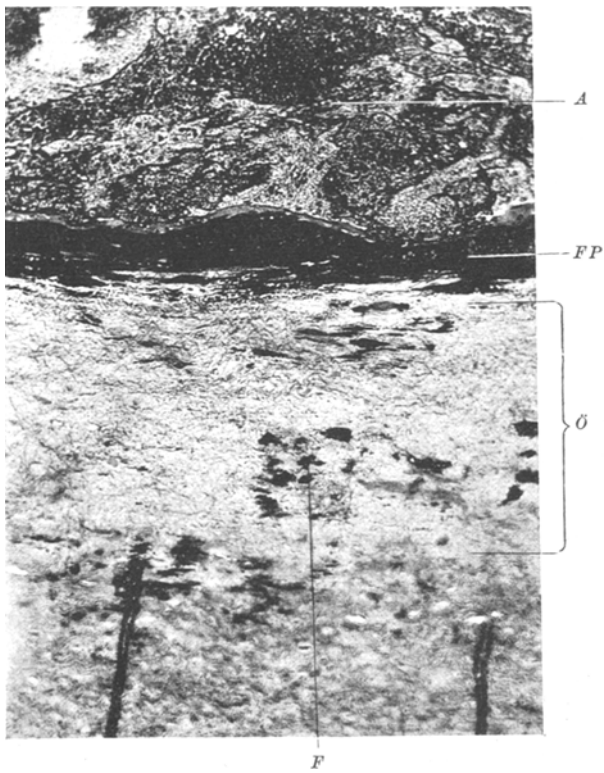


Abb. 11. Serös-fibrinöse Thrombarteriitis der Brustaorta. Hochgradiges Ödem (*Ö*) der lichtungsnahen Intimaschicht mit Fibrinausfällungen (*F*); *A* Abscheidungsthrombus; *FP* Fibrinplatte. Azan. 160 mal. 4. Beispiel.

Auszug aus dem Protokoll. Aorta: Auf der unebenen Oberfläche der zusammenfließenden, weißlichen, flachen Intimapolster findet sich ein dünner, matter, fein gekörnter Belag von grau-rosa Farbe. An einzelnen Stellen sieht man neben diesem Belag auch kleine, stärker über die Oberfläche vorstehende, graurötliche thrombotische Auflagerungen.

Mikroskopischer Befund. Die Untersuchung zahlreicher Aortenstücke ergibt, daß der schon makroskopisch sichtbare Belag einen dünnen Abscheidungsthrombus darstellt, der einer verschieden stark ausgebildeten Fibrinplatte aufsitzt (Abb. 11). Sowohl unter dieser Fibrinplatte als auch in den Teilen der Aorta, wo keine Thrombenbildung zu sehen ist, fällt ein hochgradiges Ödem der Intima auf, das sehr oft mit Fibrinausfällungen in der Tiefe des Gewebes verbunden ist. Hier lassen sich alle Übergänge von feinen netzigen Ausfällungen und Fibrin-

sternen zu länglichen kompakten Fibrinbändern verfolgen, die sich dann in die Fibrinplatte fortsetzen, bzw. mit der letzteren in Verbindung stehen. Neben diesen frischen Fibrinausfällungen finden sich auch ältere Fibrinbänder, die nunmehr zwischen festeren, nicht ödematösen Faserbündeln liegen.

Die beschriebenen Gewebsbilder zeigen gegenüber den oben geschilderten Veränderungen der Thrombangiitis obliterans eine auffallende Ähnlichkeit, insbesondere durch reichliche Fibrinablagerungen in der Tiefe der Intima, die auf dem Boden eines starken Intimaödems entstehen. Auch hier ist die Bildung der Fibrinplatte auf der Polsteroberfläche mit dem Aufflackern eines entzündlichen Vorganges in der Intima eng verbunden.

5. Beispiel. Akute herdförmige serös-fibrinöse Endaortitis neben einer geringen Arteriosklerose der Aorta bei einer ausgedehnten Massenblutung des re. Stirnhirns mit Einbruch in die Seitenventrikel; ♀, *58 Jahre, Sekt.-Nr. 843/46.*

Auszug aus der pathologisch-anatomischen Diagnose. Ausgedehnte Massenblutung des re. Stirnhirns mit Einbruch in den Seitenventrikel. Kleine Blutung der Brücke. Konzentrische Herzhypertrophie. Granularatrophie der Nieren. Geringe Atherosklerose der Aorta. Schleichende granuläre Tuberkulose der paratrachealen Lymphknoten.

Auszug aus dem Protokoll. In der Hinterwand der unteren Brustaorta findet sich zwischen zwei übereinandergelegenen weißlichen, festen Intimapolstern ein glasig durchschimmernder Bezirk, der an ein Ödem der Intima denken läßt.

Mikroskopischer Befund. Entsprechend dem beschriebenen Bezirk findet man tatsächlich eine hochgradige ödematöse Durchtränkung der Intima, wodurch ihre kollagenen Fasern und Muskelbündel stark aufgelockert werden. An einer Stelle bildet die eiweißreiche Ödemflüssigkeit eine seeartige Ansammlung, in der man an vielen Stellen netzartig angeordnete Fibrinfäden sieht (Abb. 12). In unmittelbarer Nähe dieser seeartigen Ansammlung der Ödemflüssigkeit stößt man auf die schon mehrfach erwähnten Fibrinsterne, die sich hier um absterbende Zellen bilden (Abb. 12, *FS*). Auf der Oberfläche dieser hochgradig ödematösen Intima sieht man einen dünnen, azanroten, feinfaserigen Belag, der sich auch auf die Oberfläche der benachbarten, fibrös abgedeckten Atherome fortsetzt. Dieser fibrinöse Belag bildet an einer Stelle knötchenartige Verdickungen. Das Endothel ist unter dem Belag nicht mehr erkennbar.

Die benachbarten Atherome weisen keine Besonderheiten ihrer Struktur auf. Bemerkenswert ist jedoch das Vorliegen von netzartigen und klumpigen *Fibrinausfällungen* überwiegend in den seitlichen Partien der nicht geschwürigen Atherome.

Etwas weiter von dem beschriebenen ödematösen Bezirk läßt sich ein zweischichtiger Bau der Intima erkennen. — Die oberflächliche lockere und sich heller färbende Schicht enthält zwischen den kollagenen Bündeln feine Streifen von kompaktem oder etwas körnigem Fibrin (bereits in Ausheilung begriffene Aortitis).

Zusammenfassend handelt es sich um eine herdförmige, akute seröse und fibrinöse Endaortitis mit Ausfällung des Fibrins in der Intima und Bildung einer feinen netzigen Fibrinausfällung auf ihrer Oberfläche. Da an einigen benachbarten Partien bereits abklingende

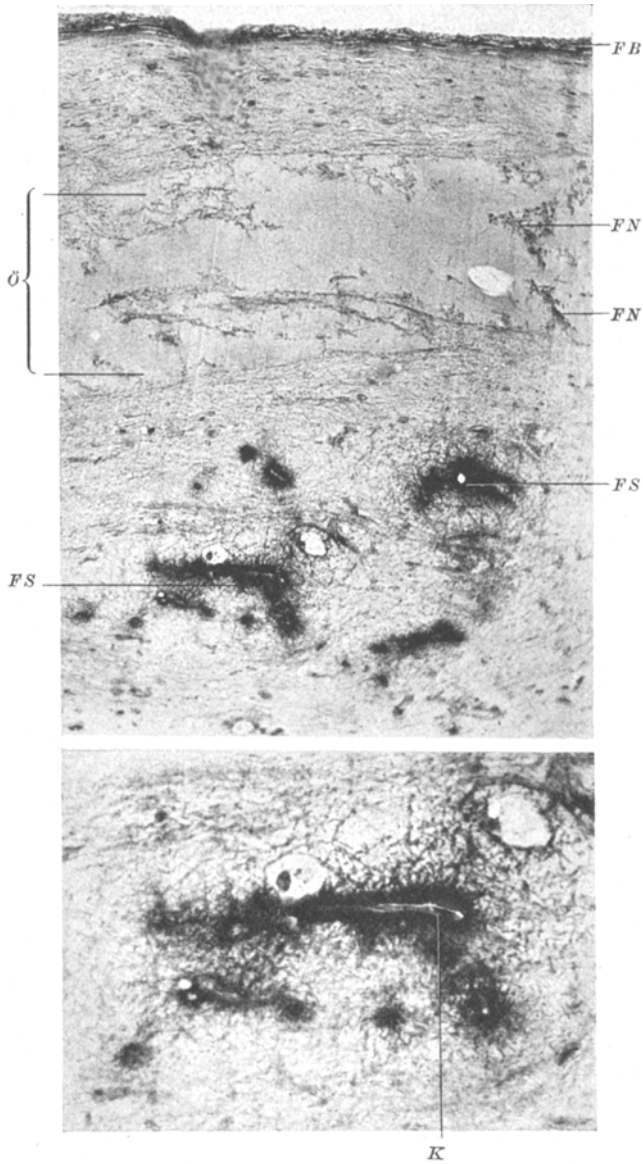


Abb. 12. Serös-fibrinöse Endaortitis bei bereits bestehender Arteriosklerose. *FB* Fibrinbelag auf der Oberfläche des Polsters; *Ö* Ödemsee; *FN* frische netzige Fibrinausfällungen im Ödem; *FS* zahlreiche Fibrinsterne, die sich um die absterbenden Zellen bilden; *K* Kernrest. Azan. Das obere Bild 160mal, das untere Bild 320mal. 5. Beispiel.

Veränderungen feststellbar waren (Fibrinbänder), handelt es sich in diesem Fall um einen rezidivierenden und zur Sklerose führenden Vorgang.

Besprechung.

I. Allgemeine Deutung des Befundes an den Arterien bei der Thrombangiitis obliterans.

Betrachtet man die Gefäßveränderungen bei Thrombangiitis obliterans (1. und 2. Beispiel) in ihrer Gesamtheit, so ergibt sich, daß in beiden Beobachtungen ein ausgebreiteter entzündlicher Prozeß im Arteriensystem vorliegt. Im Bereich der großen Schlagadern bekommt das Leiden vor allem durch die eigenartigen weißlichen, fettarmen Polster sein makroskopisches Gepräge. Im System der kleinen Arterien entsprechen diesen Polstern die ausgebreiteten konzentrischen Intimaverdickungen, auf deren Boden auch verschiedene andere, schwerere entzündliche Schäden entstehen.

Aus dem Studium der *kleinen Verdickungen der Aortenintima* und der *lichtungsnahen Partien der großen älteren Polster* geht eindeutig hervor, daß dieser entzündliche Prozeß im Bereich der großen Schlagadern mit einer ödematösen Auflockerung und Verbreiterung der Intima beginnt. Der entzündliche Charakter dieses Ödems geht schon aus einem auffallenden Eiweißreichtum der Ödemflüssigkeit hervor und wird weiterhin durch deutlich erkennbare Schädigungen der Intimazellen bestätigt. Wie vorhin dargelegt, verfallen die durch das Ödem weit auseinandergedrängten Zellen einer Nekrose und bilden Koagulationszentren für die gerinnungsfähigen Substanzen der Ödemflüssigkeit. Auf diese Weise entstehen die obenbeschriebenen Fibrinsterne und -rosetten, die Vorläufer der zukünftigen bandartigen Fibrinablagerungen. Daß es sich bei den erwähnten Veränderungen der Zellen nicht um einen rein anoxämischen Schaden handelt, geht schon daraus hervor, daß auch die Zellen der lichtungsnahen Intimaschicht von der Nekrose nicht verschont bleiben. Wir haben also hier eine echte dysorische Schädigung der Intimazellen vor uns.

Die schweren *Schädigungen des Endothels* und der unmittelbar darunter gelegenen Gewebsschicht (Verfettung und Absterben der Zellen, Durchtränkung mit fibrinösem Exsudat, Abb. 2) treten in unserem 1. Fall besonders anschaulich zutage und weisen darauf hin, daß die fragliche Noxe hier tatsächlich vor allem die Blutgewebsschranke angreift. Die Eigenart des dysorischen Schadens besteht hier darin, daß nicht Fettsubstanzen, sondern vor allem Eiweißstoffe in das subendotheliale Gewebe durchgelassen werden und hier ihre weitere Verarbeitung (Verdauung) finden. Dieses Intimaödem kann ohne wesentliche Zellbeteiligung in Form einer Sklerose ausheilen und ist daher als chronische seröse Endarteriitis (Rössle, Bredt, Holle) zu bezeichnen. Sie ist den bekannten serösen Entzündungen der inneren Organe (Rössle) gleichzustellen.

Die konzentrischen elasticaarmen Intimaverdickungen der kleinen Arterien stellen äußerst charakteristische Veränderungen unserer beiden Fälle dar (Abb. 8 und 9). Auch ihnen liegt ein ähnlicher entzündlicher Vorgang zugrunde. Neben den zahlreichen Gefäßen, in denen diese Intimaverbreiterungen bereits aus einem faserreichen und zellarmen Bindegewebe bestehen, findet man oft fließende Übergänge zu solchen kleinen Arterien, in denen das floride Stadium noch nicht abgeklungen ist. Hier treffen wir dasselbe entzündliche Ödem mit starker Auflockerung des Fasergerüstes, mit Mobilisation und Absterben der Zellen (Histolyse), wie in den Polstern der großen Schlagadern.

Es liegt hier also eine Veränderung vor, die dem Begriff der „Vermehrung" und „Auflockerung und Auflösung" der Grundsubstanz von SCHÜRMANN und MACMAHON entspricht. Sie ist mit der „serös-zelligen Endarteriitis pulmonalis" von BREDT vollkommen identisch.

JÄGER glaubt aber, daß diese Intimawucherungen im Bereich der Extremitätenarterien bei der Thrombangiitis obliterans nur eine Folge der geringen Durchströmung der Peripherie darstellen, die durch die Einengung bzw. Verlegung größerer Arterienstämme bedingt sind (Vakatwucherung). Bekanntlich aber kommen diese, das Lumen einengende Intimaverbreiterungen bei verschiedensten Erkrankungen der Gefäße vor und stellen nicht immer nur eine Wucherung ex vacuo dar. Um ein Beispiel zu nennen, lohnt es sich hier auf das Vorkommen dieser Veränderung in den Gefäßen der Extremitäten bei Erfrierungen hinzuweisen (G. GRUBER, STAEMMLER).

Vom histopathogenetischen Standpunkt aus lassen sich die erwähnten Intimaveränderungen der großen und kleinen Arterien nicht trennen. Beide Veränderungen beruhen auf einem gegenüber der Norm verstärkten Eindringen der Blutflüssigkeit und weiterer Verarbeitung der Eiweißsubstanzen zu einem sklerotischen Gewebe. Sie sind demnach als entzündliche Vorgänge im Sinne RÖSSLEs aufzufassen.

Der Flüssigkeitsstrom aus der Gefäßlichtung steht bei normalen Lebensbedingungen mit dem Bedarf der Zellen der Gefäßwand in einem harmonischen Verhältnis. Wird beim Einsetzen eines dysorischen Schadens dem Intimagewebe ein gewisses Mehr von verschiedenen Substanzen zugeführt, so ist es nicht mehr imstande, diese Stoffe umzusetzen. Die letzteren bilden aber einen guten Nährboden für eine Zellproliferation, die als eine sich automatisch einsetzende Korrelation zu betrachten ist. Durch diese korrelative Zellwucherung aber, die schon in das Gebiet des Pathologischen übergreift, wird eine vollständige Verdauung (Aufräumung) der eingedrungenen Stoffe nicht mehr bewerkstelligt. Die gesteigerte Funktion der neugebildeten Intimazellen reicht nicht mehr aus, die Räumung der pathologischen Produkte herbeizuführen. Teleologisch gesehen wird der durch die Dysorie entstandene Schaden auch durch verstärkte Verdauungsfunktion der größeren Zahl der Zellen nicht mehr ausgeglichen, die weitere Verarbeitung der Nahrungsstoffe geschieht auf den pathologischen Wegen und endet in einer Sklerose.

Für die Deutung des gesamten Prozesses als eines entzündlichen Vorganges (als einer gesteigerten Verdauungsfunktion des Mesenchyms im Sinne RÖSSLEs) ist es gleichgültig, ob wir das Eindringen der Blutflüssigkeit in die Gefäßwand als Folge eines Spasmus im Sinne des RICKERTschen peristatischen Zustandes

betrachten oder auf toxische oder allergische Ursachen zurückführen. Es ist auch nicht bedeutsam, ob wir das Vordringen der eiweißreichen Blutflüssigkeit als „Vermehrung der Grundsubstanz" im Sinne von Schürmann und MacMahon, als „Saftstauung" (Hueck) oder als Speicherungsvorgang (Paraproteinose?) betrachten.

Das ändert nichts an der Deutung des gesamten Vorganges als einer Entzündung: Die Intima tritt hier als ein Gewebe auf, dem infolge des Endothel*schadens (Alteration)* ein gewisses *„Mehr" an Substanzen (Exsudation;* „*Intravasat*"-Rössle) angeboten wird. Die weitere unvollständige *Verarbeitung* bzw. *Verdauung* dieser Produkte mit und ohne Zellproliferation endet in einer Sklerose und führt zu einem damit engverbundenen Umbau des Intimagewebes.

II. „Fibrinoide Degeneration" oder fibrinöse Entzündung?

Bei einem bestimmten Grad ödematöser Auflockerung treten in der Grundsubstanz der Intima feine azanrote, erst bei stärkerer Vergrößerung erkennbare, netzartig zusammenhängende Fäden auf. In der lichtungsnahen Schicht bilden sie oft ein dichtes Geflecht, das unmittelbar am Gefäßlumen in einen dünnen, stark lichtbrechenden homogenen Streifen übergeht, der unter dem Endothel eine Art „Grundhäutchen" bildet (Abb. 2).

Löst sich das absterbende Endothel ab, so kann leicht der falsche Eindruck erweckt werden, es handele sich hier nur um eine *Auf*lagerung des Fibrins.

Gleichzeitig kommt es in der Tiefe der stark ödematös aufgelockerten Intima zur Bildung der obenerwähnten Fibrinsterne und -rosetten, die durch Wachstum und gegenseitiges Zusammenfließen größere Fibrinbänder bilden. *Diese Ausfällung des Fibrins geschieht,* wie von uns bereits oben hervorgehoben, *im Bereich eines starken Ödems der Intima. Demnach stammt die hier ausfallende Substanz,* ebenso wie die eiweißreiche Ödemflüssigkeit selbst, *in der Hauptsache aus dem Blute her* und muß als ein Entzündungsprodukt, *als ein Exsudat bezeichnet werden.* Das Auftreten von Fibrinniederschlägen im Ödem deutet darauf hin, daß der entzündliche Vorgang an Heftigkeit zunimmt und bereits in die nächstschwere Stufe übergeht. Diese Entzündungsphase ist nunmehr nicht nur durch die seröse Durchtränkung der Intima, sondern auch durch das ausgefällte Fibrin gekennzeichnet; *es liegt also bereits ein serös-fibrinöses Exsudat vor.* Ein Vergleich zu den serös-fibrinösen Entzündungen der serösen Höhlen und Schleimhäute leuchtet hier ein und ergibt die Frage, ob wir nicht berechtigt sind, neben einer *serösen* interstitiellen Entzündung auch eine *fibrinöse interstitielle Entzündung* anzuerkennen. Das Vorkommen dieser Entzündungsform ist schon aus rein theoretischen Voraussetzungen zu erwarten, um so mehr, als ihr Vorläufer, die *seröse* interstitielle Entzündung, bereits bekannt und erforscht worden ist. Unsere Beobachtungen berechtigen uns, die

aufgeworfene Frage unbedingt im bejahenden Sinne zu beantworten: Sowohl die Frühstadien der Fibrinausfällung im entzündlichen Ödem, als auch weitere Verarbeitung (Verdauung) dieses Stoffes in der Intima mit Ausklang in Sklerose sprechen für das entzündliche Wesen der beobachteten Vorgänge.

BREDT erwähnt bereits bei der Unterteilung der Gefäßveränderungen der pulmonalen Form der Thrombangiitis obliterans neben einer „serös-zelligen" auch eine „fibrinös-(fibrinoid-)zellige" Endarteriitis pulmonalis, spricht aber sonst in seiner Arbeit immer von einer „fibrinoiden Verquellung" oder „fibrinoiden Degeneration" der Intima. Das kennzeichnende Merkmal der erwähnten „fibrinös-(fibrinoid-)zelligen" Endarteriitis pulmonalis ist nach BREDT die „fibrinartige Erstarrung der Grundsubstanz oder der Austritt echten Blutplasmas aus der Blutbahn". Wir möchten aber die exsudative Natur des „Fibrinoids" auf Grund unserer Beobachtung an der Thrombangiitis obliterans als bewiesen betrachten. Die „fibrinartige Erstarrung der Grundsubstanz" — wenn darunter homogene fibrinartige Ablagerungen gemeint sind — entsteht nach unseren Beobachtungen aus ursprünglich netzartigen Fibrinausfällungen auf dem Boden eines akuten Ödems. Der exsudative Charakter ist also auch dieser Veränderung nicht abzustreiten. Bei der Feststellung fibrinartiger Niederschläge in der Intima großer und kleiner Arterien sind wir demnach berechtigt mit wenigen Ausnahmen von einer *fibrinösen Arteriitis* (bzw. *Aortitis*) zu sprechen.

Ausgenommen sind dabei Fibrinablagerungen, die infolge einer blutigen Durchsetzung im Boden der atheromatösen Geschwüre entstehen, und zum Teil auch die ursprünglichen Fibrin*auf*lagerungen, die durch Endothelwucherung *abgedeckt* und auf diese Weise in das Intimagewebe eingeschlossen werden.

Die Bezeichnung der in Frage stehenden Veränderung als „*fibrinoide Degeneration*" entspricht dem Wesen des Prozesses nicht und ist daher hier nicht am Platze. Auch bei anderen Vorkommen des sog. „Fibrinoids" im Bindegewebe handelt es sich meines Erachtens höchstwahrscheinlich ebenfalls um nicht ganz frische Stadien einer fibrinösen interstitiellen Entzündung, wobei das ausgefällte Fibrin bereits eine strangförmige Gestalt angenommen hat, die sich aus den mechanischen Verhältnissen des gegebenen Gewebes zwangsläufig ergibt.

Es ist kein Zufall, daß die sog. „fibrinoide Degeneration" fast ausschließlich am entzündlich-veränderten Bindegewebe beobachtet worden ist. — Die Vorstellung über die degenerative Natur dieser Erscheinung geht auf die Beobachtung von NEUMANN zurück, der als erster auf den bekannten Farbenumschlag der Bindegewebsbündel im Entzündungsgebiet aufmerksam machte und an eine Umwandlung, eine Degeneration der kollagenen Fasern gedacht hat. In den späteren Untersuchungen setzt sich allmählich der Gedanke durch, daß es sich dabei um einen aus dem Blute stammenden Stoff handeln muß, der in den Faserbündeln bei der „fibrinoiden Degeneration" abgelagert wird. Trotzdem wird aber weiterhin immer wieder von einer „Degeneration" gesprochen.

Einen bedeutenden Fortschritt in der Frage der „fibrinoiden Degeneration" stellen die Untersuchungen KLINGES über das rheumatische Frühinfiltrat dar. KLINGE gehört das Verdienst, durch die Anwendung der Silberimprägnation bewiesen zu haben, daß die Bindegewebsfasern im „degenerierten" Bezirk nicht aufgelöst werden. Vielmehr lassen sie sich viel leichter imprägnieren als sonstige Bindegewebsfibrillen. Dadurch wurde gleichzeitig der Beweis erbracht, daß bei der „fibrinoiden Degeneration" keine eigentliche Umwandlung der Fasern stattfindet und daß die fragliche Substanz *zwischen* den auseinandergedrängten Bindegewebsfibrillen abgelagert wird. KLINGE weist ferner darauf hin, daß diese „Degeneration" im Zentrum des rheumatischen Frühinfiltrates, d. h. also in der Mitte des Entzündungsherdes auftritt, dort wo man die stärksten Schäden der Capillarwände und entsprechende Permeabilitätsstörungen am ehesten zu erwarten hat. Wenn man dazu noch bedenkt, daß im Bereich des rheumatischen Frühinfiltrates neben der „fibrinoiden Degeneration" auch netzige Fibrinausfällungen in den Gewebsspalten häufig vorkommen, so ergibt sich die berechtigte Frage, ob nicht die „fibrinoid degenerierten" Faserbündel des rheumatischen Infiltrates auch aus netzigen Fibrinausfällungen entstehen, wie wir es bei der Thrombangiitis obliterans feststellen konnten. Man kann sich sehr gut vorstellen, daß das Fibrin, welches zwischen den Fasern ausfällt, dann unter der Einwirkung der Herzkontraktionen zu länglichen homogenen Bändern umgeformt wird, die dann zwischen den argentophil degenerierten Fasern liegend zutage treten.

In einer eingehenden Untersuchung bestätigte BAHRMANN die Befunde KLINGES an anderen entzündlichen Objekten. Zu dem Kreise der „fibrinoiden Degeneration" gehören nach BAHRMANN 2 Veränderungen des kollagenen Gewebes: 1. Zusammensintern durch Entquellung und 2. „innige Durchtränkung der Faserbündel mit Fibrin" im Sinne der WEIGERTschen Koagulationsnekrose. Obwohl BAHRMANN die *entzündlichen Vorgänge* einer eingehenden Prüfung unterzieht, spricht auch er immer wieder von einer fibrinoiden *Degeneration*.

Aus der Arbeit von SCHÜRMANN und MACMAHON über die maligne Nephrosklerose entnehmen wir folgende für das Verständnis der „fibrinoiden Degeneration" der kleinen Arterien wichtige Feststellungen: „In der MALLORY-roten Substanz" haben wir „das geronnene Blutplasma", „echtes Fibrin" vor uns (S. 104). „Nicht selten ist die mit Fibrinausfällung verbundene Gefäßwandschädigung mit dem Bilde der Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz oder mit ihren Folgeerscheinungen vergesellschaftet zu finden" (sero-fibrinöse Arteriitis! — M.). Diese Feststellungen von SCHÜRMANN und MACMAHON haben für die Pathologie der kleinen Arterien eine allgemeine Bedeutung: Die Befunde an der Thrombangiitis obliterans stimmen mit diesen Beobachtungen vollkommen überein.

Schon diese wenigen Auszüge aus der umfangreichen Literatur über die „fibrionide Degeneration" genügen, um zu zeigen, daß auch bei vielen anderen Lokalisationen dieses Prozesses kein befriedigender Grund besteht, die alte Bezeichnung dieser Erscheinung als eine „Degeneration" weiterhin beizubehalten.

Will man die Veränderungen der kollagenen Fasern im Gebiet der fibrinösen Entzündung oder im Ödem bezeichnen, die sich in einer ausgesprochenen Argentophilie äußert, so könnte man eher von einer *„argentophilen Umwandlung"* der Fasern sprechen.

Eine andere weitverbreitete Bezeichnung für denselben pathologischen Zustand ist die „fibrinoide *Nekrose*". Daß die Ausfällung des

Fibrins nicht unbedingt „im Schoße des absterbenden Gewebes" im Sinne MARCHANDS und ASKANAZYS vor sich geht, haben wir schon bei der Beschreibung unserer Befunde hervorgehoben. — Hier sei nur kurz auf die Ausfällung des Fibrins aus den Seen der Ödemflüssigkeit und aus den Ansammlungen des serösen Exsudates zwischen den auseinandergedrängten Faserbündeln nochmals hingewiesen. Wie bereits dargelegt wurde, stammt die Masse des „Fibrinoids" aus dem Blute und kann schon daher nicht als eine nekrotische Masse im gewöhnlichen Sinne dieses Wortes bezeichnet werden, wenn sie auch durch das Ödem abgetötete Zellen und stark mitgenommene Fasern mitunter einschließt. Auch aus dem Verhalten des anliegenden Gewebes (das Ausbleiben von Infiltraten und Demarkation) geht hervor, daß wir hier keine primäre Nekrose vor uns haben. Weiteres Schicksal des interstitiell abgelagerten Fibrins, das anschließend besprochen wird, weist ebenfalls darauf hin, daß hier tatsächlich ein fibrinöses Exsudat und kein nekrotischer Bezirk vorliegt. — *Wir schlagen daher vor, an Stelle der Bezeichnung „fibrinoide Degeneration" und „fibrinoide Nekrose" den umfassenderen und dem Wesen der Veränderung vielmehr entsprechenden Begriff der „fibrinösen interstitiellen Entzündung" einzuführen, die als weitere Stufe der schon seit langem anerkannten „serösen interstitiellen Entzündung" zu betrachten ist.* Beide Formen stellen ein Analogon zu den gleichnamigen Entzündungen der serösen Höhlen und Schleimhäute dar.

Die Ablagerungen des Fibrins werden auch in bezug auf die Veränderungen der Thrombangitis obliterans fälschlicherweise als fibrinoide Nekrose bezeichnet.

JÄGER meint, daß für die Entstehung dieser Intimaläsion „die Gegenwart von unter einer intensiven toxischen oder infektiösen Schädigung absterbenden Gewebe nötig ist". *Er gibt aber gleichzeitig zu, daß bisweilen auch an der Oberfläche der Intima dem „Fibrinoid" völlig gleiche Massen vorkommen,* die sicher als Auflagerungen anzusprechen sind und *daß die Abgrenzung zwischen fibrinoide Nekrose und Thrombus oft unmöglich sei* (S. 578).

In dem gleichen Sinne äußern sich LAERY und JUCKER.

CLARK, GRAEF und CHASIS sind dagegen der Meinung, daß die fragliche Substanz, die auch in den gewöhnlichen arteriosklerotischen Polstern angetroffen wird, nichts mit Nekrose zu tun habe *und stelle lediglich eine thrombotische Auflagerung dar, die durch den Prozeß der Organisation überdeckt worden sei.*

Ein Beweis dafür seien die fließenden Übergänge von den Fibrinauflagerungen, zu den von Endothel und Bindegewebe abgedeckten Fibrinstreifen. Das Vorliegen mehrerer Schichten weist darauf hin, daß die Ablagerungen von Blutkomponenten sich auf derselben Stelle wiederholen können, noch bevor die älteren Ausfällungen organisiert sind.

APITZ meint aber, daß der Nachweis von stark argentophilen kollagenen Fasern im Bereich solcher fibrinartigen Ablagerungen *für eine*

Ausfällung des Fibrins im Gewebe kennzeichnend ist; „als Folge der Organisation ist etwas dergleichen nicht bekannt" (S. 43). Die Entstehung von Fibrinablagerungen in den Intimapolstern bei der Arteriosklerose führt APITZ auf eine *Fibrininfiltration zurück, die mit Entzündung nichts zu tun habe und entstehe „weil die zerklüfteten oder in feinerer Form undicht gewordenen Faserplatten für das Blutplasma durchlässig werden"*. In dem durchaus berechtigten Bestreben, das Schwergewicht der Thrombose auf die Veränderungen des Blutes bzw. des Knochenmarks zu verlegen, wird von APITZ der Art der Polsterveränderungen keine besondere Bedeutung zugemessen, die ihre Undichtigkeit und die „einfachmechanische" Fibrinablagerung zur Folge haben könnten.

Die Entstehungsweise der Fibrinablagerung sei nach APITZ „insofern mit ihrer entzündlichen Natur nicht zu vereinbaren, als es sich oft um Auflagerungen handelt". Die entzündliche Genese wird weiterhin durch die meines Erachtens nicht stichhaltige Behauptung abgelehnt, daß „in den lichtungsnahen Partien" ... „Gefäße, aus denen eine entzündliche Exsudation erfolgt sein könnte, im allgemeinen nicht enthalten sind" (vgl. darüber auch BREDT). Daß eine Exsudation in diese „lichtungsnahen" Partien der Polster unmittelbar aus der Gefäßlichtung erfolgen könnte, wird dadurch anscheinend abgestritten. Das Vordringen des Fibrins in die auseinandergedrängten und zerklüfteten Schichten der Polster *wird als rein mechanischer Vorgang betrachtet.*

Die Entstehung der Fibrinablagerungen als Folge einer mechanischen Infiltration mit Fibrin läßt die Ablagerungen dieser Substanz nur im Bereich der geschwürig zerfallenen Atherome gut erklären. Wie soll man sich aber von diesem Standpunkt aus das Eindringen des Fibrins in das Gewebe der sicher nicht geschwürig zerfallenen Polster vorstellen oder die Ausfällung dieses Stoffes in der Tiefe der Atherome denken? Durch die einfachmechanische Auffassung der Entstehungsweise der Fibrinausfällungen kann man das regelmäßige Aufeinanderfolgen von Fibrinschichten und Bindegewebe in den beobachteten Polstern bei der Thrombangiitis obliterans kaum befriedigend erklären. Angesichts der regelmäßigen Schichtung dieser Polster (Abb. 4) ist schon eher an die Möglichkeit einer Abdeckung der schubweise erfolgenden Fibrin*auf*lagerungen durch das Endothel zu denken; dagegen spricht aber, wie bereits hingewiesen, der Nachweis von Bindegewebsfibrillen in solchen Fibrinlagen. Diese deuten darauf hin, daß es sich hier tatsächlich um die Ausfällung *im* Gewebe handeln muß. Daß Fibrin auch im Gewebe ausfällt, ist nach unseren Beobachtungen über jeden Zweifel erhaben. Andererseits ist aber nach unserer Meinung eine Überdeckung der „Fibrinplatten" (Lagen des hyalinen Fibrins auf der Oberfläche der Polster) durch das Endothel nicht auszuschließen (s. Beispiel 3, Abb. 10). Das Vorliegen von kollagenen, stark argentophilen Fasern in solchen bereits in die Intima eingeschlossenen Fibrinmassen

könnte so erklärt werden, daß diese Massen nicht nur Fibrinauflagerungen allein, sondern auch die damit verschmolzene oberflächliche faserreiche Intimaschicht enthalten, die bereits von fibrinösem Exsudat durchsetzt ist. Durch das wuchernde Endothel wird dann der gesamte Belag, der an eine „Pseudomembran" entfernt erinnert, überdeckt und auf diese Weise dem Intimagewebe einverleibt.

Zusammenfassend stellen wir fest: Die Ablagerungen des „Fibrinoids" bei der Thrombangitis obliterans und in den *nicht* geschwürig zerfallenen Intimapolstern bei der Arteriosklerose entstehen im Verlaufe eines dysorisch-entzündlichen Vorganges, der durch die Schädigung der Blutgewebsschranke (Endothel und Subendothel) zum Eindringen eiweißreicher Flüssigkeit in die Intima und zum Absterben eines Teiles ihrer Zellen führt. Aus diesem serösen Exsudat fällt (zum Teil um die abgetöteten Zellkörper) das *Fibrin* aus. Durch allmähliches Wachstum und Zusammenfließen entstehen größere Fibrinlagen, die durch mechanische Einflüsse die Form länglicher Bänder annehmen und in diesem Stadium als fibrinoid-degeneriertes Bindegewebe imponieren. Es besteht kein Anhalt, diese Ablagerungen als Nekrose zu bezeichnen. Ihr Hauptteil stammt aus dem Blute her und muß als Exsudat betrachtet werden. Die Schädigung der Blutgewebsschranke hat aber zweiseitige (amphotere) Wirkung (SCHÜRMANN und MACMAHON). Neben Fibrinausfällung in der Tiefe entsteht die Plasmagerinnung auch auf der Oberfläche der Polster (Fibrinplatten), die später mit dem im Gewebe ausgefallenen Fibrin zusammenschmilzt. Durch die Wucherung des Endothels wird die entstandene „Pseudomembran" in die Intima eingeschlossen. Somit stellen die Fibrinablagerungen in den nicht geschwürigen Polstern der großen Arterien entweder 1. primär im Gewebe ausgefallenes fibrinöses Exsudat oder 2. durch Endothel überdeckte Fibrinplatten (mit damit verschmolzener, ebenfalls mit Fibrin durchtränkter Intimaschicht) dar.

III. Weitere Umwandlung des Fibrins in der Intima. Gewebsbilder der Ausheilung der fibrinösen Endarteriitis.

Eine Organisation der Fibrinablagerungen durch ein Granulationsgewebe haben wir im Gegensatz zu den Fällen von JÄGER an unserem Material nicht feststellen können. Nach unseren Beobachtungen geht der Abbau des Fibrins sowohl bei der Thrombangiitis obliterans als auch bei der Arteriosklerose in der Hauptsache auf zwei Wegen vor sich. Daraus ergeben sich auch zwei typische Gewebsbilder der reparatorischen Phase der sero-fibrinösen Arteriitis.

1. Sehr oft geschieht der Abbau der großen Fibrinablagerungen in der Weise, daß *die zunächst kompakten Massen des hyalinen Fibrins einer Auflösung verfallen,* wobei das ursprünglich homogene Fibrin in Bröckel und Körner zerfällt, um schließlich an Stelle seiner Ablagerung

nur einen durch flüssige Substanzen ausgefüllten, im Präparat leer erscheinenden Raum zu hinterlassen. Es ist auffällig wie wenig Zellen bei diesem Prozeß der Auflösung des Fibrins unmittelbar beteiligt sind: bis auf einige Histiocyten und Xanthomzellen sind in solchen Partien der Polster keine Infiltrate vorhanden. Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß die Lösung des fibrinösen Exsudates überwiegend auf humoralem Wege geschieht, wie das wohl auch für andere Lokalisationen der fibrinösen Entzündung und für das Fibrin der Thromben in hohem Maße zutrifft.

Das übrige Gewebe des Polsters, in dem der entzündliche Prozeß nicht über das Stadium der serösen Entzündung hinausgekommen ist, weist gewöhnlich schon eine fortschreitende Ausreifung der zelligen und faserigen Anteile auf (Differenzierung von Muskelfaserbündeln, Entwicklung von feinen elastischen Netzen). In Anpassung an die gegebenen mechanischen Verhältnisse ordnen sich bereits die Zellgruppen und Faserbündel mit einer bestimmten Regelmäßigkeit an.

Auf diese Weise entsteht das typische Bild einer ausheilenden serösfibrinösen Endarteriitis: Im reifenden Gewebe der Polster erkennt man parallel zur Innenfläche verlaufende, helle, leer erscheinende Streifen, die irgendwo in eine ältere Fibrinlage übergehen, die noch nicht vollständig aufgelöst ist (Abb. 7 und 10). Auf dieselbe Weise geht auch die Umwandlung der ursprünglich auf der Oberfläche der Polster entstandenen Fibrinplatten vor sich, falls sie durch die Endothelwucherung abgedeckt und dem Polstergewebe einverleibt werden.

Diese Umwandlung (Verdauung) des Exsudatfibrins kann als eine *„gefäßlose Organisation"* bezeichnet werden.

2. Wenn nach der Ausfällung des Fibrins das entzündliche Ödem rasch zurückgeht ohne wesentliche Vermehrung der Grundsubstanz in dem benachbarten Gewebe zu hinterlassen, so findet man die länglichen kompakten Fibrinstreifen zwischen den festeren kollagenen Faserbündeln vor. Sie imponieren als „fibrinoid-degenerierte" Bindegewebsbündel und werden sehr oft als solche auch andernorts beschrieben und bewertet. Das Studium der formalen Genese dieser Ablagerungen hat uns aber gezeigt, *daß es sich hier um spätere, abklingende Stadien eines entzündlichen Vorganges, einer fibrinösen Arteriitis handelt.* Bei der Anwendung des Kombinationsfärbeverfahrens treten die schon aus dem früheren Schrifttum (Klinge, Jäger, Clark, Apitz) gut bekannten eigenartigen Bilder besonders anschaulich an den Tag: den azanroten länglichen Fibrinablagerungen liegen an beiden Seiten stark argentophile, schwarze, gestreckte, kollagene Fasern an. *Nach der Tiefe der Intima zu werden die Fibrinstreifen immer dünner und verschwinden allmählich gänzlich.*

Dabei rücken die dicken, stark argentophilen Bindegewebsfasern, die an beiden Seiten des Fibrinstreifens liegen, immer mehr aneinander. Schließlich sind nur

noch diese Fasern im Polstergewebe sichtbar. An ihrer starken Imprägnationsfähigkeit und ihrem gestreckten Verlauf kann man gelegentlich die Stellen erkennen, in denen die Verarbeitung des Fibrins eben abgeschlossen ist.

Es handelt sich anscheinend bei diesem Prozeß *des allmählichen Fibrinschwundes* zwischen den Bindegewebsfibrillen um einen Vorgang, der ebenfalls ohne unmittelbare Zellbeteiligung im Sinne der Phagocytose oder (fermentativer) Lösung durch Zellinfiltrate geschieht. Es ist höchstwahrscheinlich, daß die Abbauprodukte dabei an Ort und Stelle verbraucht werden, indem sie in die nicht differenzierte Grundsubstanz der Faserbündel (Kittsubstanz) übergehen.

Eine unmittelbare Umwandlung des hyalinen Fibrins in das bindegewebige Hyalin findet nicht statt, geschweige denn eine direkte Umwandlung des Fibrins in die Bindegewebsfibrillen. Jedoch ist es im Hinblick auf die Ergebnisse der Gewebezüchtung (Doljansky und Roulet) durchaus berechtigt anzunehmen, daß die Fibrinablagerungen einen günstigen Boden für die Bildung neuer Bindegewebsfibrillen darstellen.

Die Verarbeitung des Fibrins, die als eine Verdauung in der Intima mit Ausgang in Sklerose betrachtet werden kann, ist noch ein weiterer wichtiger Beweis dafür, daß wir hier einen echten entzündlichen Vorgang vor uns haben. Zusammen mit der rein serösen Form ist die fibrinöse Entzündung der Intima als ein wichtiger Faktor anzusehen in der Entstehung porzellanartiger Polster der großen Arterien, sowohl bei der Thrombangiitis obliterans als auch bei der Atherosklerose.

IV. Zur Frage der Atherombildung und über die Genese der Fibrinablagerungen in den Atheromen.

Über die Genese des Atheroms, dieser äußerst typischen Veränderung der Atherosklerose, ist noch keine Klarheit erzielt worden. In der letzten Zeit versucht sich auch in dieser Frage eine neue Vorstellung durchzusetzen.

Im Gegensatz zu der Auffassung von Marchand, Jores, Aschoff, Anitschkow u. a. von der zentralen Bedeutung des Ausfalles der Lipoidsubstanzen in der Entstehung des Atheroms wird von Holle die Verbreiterung der Intima durch die ödematöse Auflockerung in den Vordergrund gestellt. Schon frühzeitig treten in den Intimabeeten, deren Entstehung nach Holle vor allem auf dem entzündlichen Ödem beruht, regressive Veränderungen auf, die in Quellung der Fasern, Verminderung des Zellgehaltes und schließlich in Aufhebung jeder Gewebsstruktur bestehen. Dieser in der Tiefe der Intima entstandene Bezirk der „Quellungsnekrose" verfällt in späteren Stadien einer starken Verfettung und tritt dann als Atherom zutage. Die Entstehung des Atheroms wird also von Holle auf denselben Vorgang der serösen Endarteriitis zurückgeführt, der in den näher zur Lichtung gelegenen Partien in Sklerose ausheilt. Durch die Zunahme der Dicke des Polsters wird die tiefer gelegene Schicht in sehr ungünstige Ernährungsverhältnisse versetzt und verfällt einer Nekrose. Über das Vorkommen von Fibrinausfällungen im Bereich der „Quellungsnekrosen" wird von Holle nicht berichtet.

In unseren Fällen der Thrombangiitis obliterans waren die dicken Intimapolster makroskopisch oft vollkommen fettfrei oder zeigten nur in ihrer tieferen Schicht geringe Fettablagerungen. Es schien uns daher lohnenswert, an Hand dieses Materials auch der Frage der Frühstadien der Atherombildung nachzugehen, in der Hoffnung gleichzeitig auch eine bessere Erklärung für die Entstehung der genannten Fibrinablagerungen zu gewinnen. Besonders anschaulich lassen sich die Frühstadien der Atherombildung in den Intimapolstern der großen Mesenterialarterien darstellen. Hier bieten die lichtungsnahen Partien das Bild eines faserreichen, in Differenzierung begriffenen Gewebes mit Ausreifung von muskulären Bündeln und feiner elastischer Netze; der Tiefe zu geht dieses Gewebe in ein sehr zell- und faserarmes, gelockertes über, das in der Hauptsache aus einer oft etwas körnig erscheinenden Grundsubstanz besteht. Sehr oft trifft man hier absterbende Zellen in Form von Zellschatten an. Fettablagerungen sind nur in Form weniger kleiner freiliegender Fetttröpfchen zu sehen. Stellenweise tritt jedoch staubförmige fleckige Verfettung der ödematös gequollenen Grundsubstanz hinzu. Von diesen Herden der „Quellungsnekrose", die kaum nennenswerte Fettablagerungen aufweisen, lassen sich an anderen Stellen alle Übergänge zu den typischen, fettreichen Atheromen verfolgen.

In Anbetracht solcher Übergänge drängt sich die Annahme auf, daß einem Atherom auch bei der Thrombangiitis obliterans das Ödem und die dadurch bedingte Nekrose der tieferen Intimaschichten vorausgehen und daß die Fettablagerungen nicht etwas Primäres darstellen, sondern erst später in das absterbende Gewebe erfolgen.

Im Bereich dieser „Quellungsnekrosen" (Holle) kommt es auch zu fibrinartigen Ausfällungen. Sie treten zunächst in der tieferen, der Media näherliegenden Intimaschicht auf und sind erst in Form von feineren Netzen oder Fibrinsternen zu sehen, die sich um die absterbenden Zellen bilden. Grundsätzlich haben die Fibrinausfällungen hier im Bereich des in Bildung begriffenen Atheroms dieselbe Genese, die wir bereits oben geschildert haben. Sie entstehen auf dem Boden einer ödematösen Durchtränkung, die jedoch im Unterschied zu den lichtungsnahen Partien nicht in Sklerose ausheilt, sondern nur eine Schädigung des Gewebes herbeiführt und bei einem bestimmten Eiweißreichtum auch hier von fibrinartigen Ausfällungen begleitet wird.

V. Ist eine Differentialdiagnose zwischen Arteriosklerose und Thrombangiitis obliterans auf Grund des mikroskopischen Bildes möglich?

Es ist nicht zu bezweifeln, daß in vielen Fällen eine Unterscheidung der Thrombangiitis obliterans von einer gewöhnlichen Atherosklerose der Aorta und ihrer Äste am Sektionstisch keine Schwierigkeiten bereitet. Weißliche, fettarme, stark hervorstehende Intimapolster, die sich scharf von der sonst kaum veränderten Aorteninnenfläche deutlich hervorheben, weisen darauf hin, daß hier ein nicht ganz gewöhnlicher sklerotischer Prozeß vorliegt. Auf Grund dieser Merkmale sind ja auch die oben angeführten Fälle ausgesondert. Die Entwicklung weißlicher porzellanartiger Polster ist aber auch bei einer gewöhnlichen Arteriosklerose ein häufiges Ereignis. Greift man solch eine Intimaverdickung

aus dem Gesamtbilde heraus, so ergibt sich, daß sie keine wesentlichen Unterschiede zu den ähnlichen Intimabeeten der Thrombangiitis obliterans zeigt. Andererseits kommen bei der Thrombangiitis obliterans sehr oft typische Atherome vor. Wohl alle Untersucher sind einig darüber, daß die Endprodukte des krankhaften Prozesses in Form eines sklerotischen Polsters oder eines Atheroms beiden Arterienerkrankungen gemeinsam sind und ihre Unterscheidung in späteren Stadien überhaupt nicht durchführbar ist. Sind vielleicht ihre früheren Stadien verschieden, so daß eine scharfe Trennung dieser Krankheiten wenigstens auf Grund der Frühveränderung möglich wäre? Diese Frage berührt unmittelbar das schwere und noch nicht gelöste Problem der Pathogenese der Arteriosklerose. Ist der sklerosierende Prozeß bei Arteriosklerose auf eine primäre Lipoiddurchtränkung der Intima im Sinne von ASCHOFF und ANITSCHKOW zurückzuführen, oder geschieht die Neubildung der Fasern nach den bekannten Mustern der serösen Entzündung, so wie sie auch z. B. bei der Thrombangiitis obliterans vor sich geht? Die Frage der gegenseitigen Beziehung zwischen Lipoidose und Sklerose stellt bekanntlich das Kernproblem der Arteriosklerose dar (ANITSCHKOW). Diese Frage ist zumindest für die Thrombangiitis obliterans entschieden zugunsten der Unabhängigkeit der sklerotischen Vorgänge von der Lipoidinfiltration zu beantworten. Das geht aus den Angaben des Schrifttums und aus eigenen, oben angeführten Beobachtungen eindeutig hervor. Es entsteht dabei aber ein Verdacht, daß auch bei der Arteriosklerose die Bindegewebswucherungen denselben Entwicklungsgang nehmen können und daß die Lipoidose nur als eine begleitende Erscheinung aufzufassen ist. In der letzten Zeit tritt immer stärker die Vorstellung in den Vordergrund, daß die Bedeutung der Lipoidose in der Pathogenese der Arteriosklerose überschätzt worden ist. RÖSSLE (1934) betont in einer Kritik der Lehre von ANITSCHKOW, daß bei der Arteriosklerose nicht nur mit der „Einpressung" von Lipoiden, sondern auch „mit dem Eindringen von Eiweißstoffen des Blutplasmas in die Gefäßwand und mit deren Exsudatnatur zu rechnen ist". RÖSSLE weist gleichzeitig auf die Richtigkeit der Deutung der Arteriosklerose als einer „Endarteriitis" hin. BREDT kommt in seiner eingehenden Untersuchung über die Artherosklerose und Thrombangiitis obliterans der Lungenschlagader ebenfalls zu dem Schluß, daß „pathohistogenetisch die Arteriosklerose als herdförmige Gefäßerkrankung dem Begriff der Endarteriitis zugehört".

„Es muß nur bei dem Vergleich beider Begriffe das gleiche Stadium der zeitlichen Entwicklung betrachtet werden." BREDT unterscheidet 1. die fortschreitende, akute, floride Phase, die ursächlich unter der Wirkung toxischer Einflüsse vom Blute her steht; 2. Stillstands- und Ausgleichsphase und 3. Phase der sekundären Umbildungen. „Die Arteriosklerose heilt mit einem Schaden ab, der zu ihm im gleichen Verhältnis steht, wie die Narbe zur floriden Entzündung." Die

Lipoidablagerung wird von Bredt als Teilbild des gestörten Chemismus oder der gehemmten Verbrennungsfähigkeit in der verbreiterten Intima aufgefaßt. „Die Lipoidose kann das optische Bild der Arteriosklerose bestimmen und Teilvorgänge mitgestalten."

Holle hat bei seinen Untersuchungen von Aorten junger Menschen nach verschiedenen Infektionskrankheiten ödematöse Auflockerungsbezirke in der Aortenintima festgestellt und fließende Übergänge zu feinen sklerotischen Bezirken gesehen. Ödem und Sklerose sind nach Holle vielmehr Teilvorgänge eines Umbaues der Gefäßwand, die von gleichzeitigen Lipoidablagerungen weitgehend unabhängig sind. Skleroseherde dieser Art werden als Ausheilungszustände des erwähnten Intimaödems angesehen. Das Studium der Aortenveränderungen bei Rheumatismus und bei Nierenkrankheiten ergab, daß die staubförmigen Verfettungsherde und die Atherome immer sekundär auf dem Boden anderer vorausgehender Schädigungen der Grundsubstanz auftreten.

Vergleicht man diese Angaben von Holle mit dem Formenkreis der Veränderungen der Thrombangiitis obliterans, die wir an unserem Material erheben konnten, so ergibt sich tatsächlich eine auffallende Übereinstimmung. Sowohl der Thrombangiitis obliterans als auch der Bildung der sklerotischen Polster in den Aorten der Jugendlichen geht eine ödematöse Auflockerung bzw. seröse Entzündung der Gefäßinnenhaut voraus. Nach unseren Beobachtungen schließt sich dieser serösen Entzündung sehr oft eine Fibrinausfällung an.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch in den Fällen von Holle solche Niederschläge bei entsprechender Methodik hätten nachgewiesen werden können.

Diese Fibrinausfällungen können bei Arteriosklerose so stark ausgeprägt sein (s. 3. und 4. Beispiel), daß eine Unterscheidung beider Gefäßerkrankungen nach den Merkmalen von Jäger nicht mehr möglich ist. Jäger betrachtet nämlich die „fibrinoide Nekrose" als erste Schädigung im Krankheitsverlauf der spontanen Gliedmaßengangrän, die „zu einem gewissen Grade als typisch für die Thrombangiitis obliterans angesprochen werden kann". — Im Gegensatz zu der weitverbreiteten Meinung, die sich vor allem auf die erwähnten Untersuchungen von Jäger stützt, ist festzustellen, *daß die Fibrin- („Fibrinoid"-) Ablagerungen keineswegs etwas Typisches für diese Krankheit darstellen. Fibrin-(„Fibrinoid"-)Ablagerungen charakterisieren lediglich das floride Stadium eines rezidivierenden entzündlichen Prozesses, einer serös-fibrinösen Endarteriitis*, die in ihrer akuten Phase von einer mehr oder minder ausgeprägten Abscheidungsthrombose gefolgt wird. Wie unsere Beobachtungen zeigen (3., 4. und 5. Beispiel), kann eine serös-fibrinöse Endarteriitis auch gelegentlich auf dem Boden einer älteren Atherosklerose entstehen. Dabei kommen solche Intimaveränderungen zustande, die vollkommen unseren Vorstellungen über das Gewebsbild der Thrombangiitis obliterans (spontaner Gliedmaßengangrän) entsprechen. Die Bedeutung solcher akuten entzündlichen Schübe ist bei beiden Gefäßerkrankungen die gleiche: Sie besteht in der Gefahr einer Schlagaderthrombose. Wir kommen damit zu der wichtigen Schlußfolgerung, daß

einer Thrombose auch bei Atherosklerose entzündliche Veränderungen der Polster im Sinne einer serös-fibrinösen Endarteriitis vorausgehen: Diese Intimaveränderungen sind sowohl in ihrer floriden Phase als auch im Stadium der Rückbildung *dem Gewebsbild der Thrombangiitis obliterans vollkommen gleich* (vgl. Abb. 3, 4, 7 mit Abb. 10, 11, 12). Diese Feststellung ist besonders für die Klärung solcher Fälle der Atherosklerose von Bedeutung, in denen eine Abscheidungsthrombose schon bei geringen Intimaläsionen beobachtet wird. Ein Atheromdurchbruch kommt als Ursache der Bildung einer „fibrinösen Grundplatte" hier kaum in Frage; die „einfachmechanische" Erklärung der Fibrinablagerungen in der Intima, als einer örtlichen Voraussetzung der Thrombose stößt hier somit auf große Schwierigkeiten.

Der Unterschied zwischen Thrombangiitis obliterans und der Arteriosklerose ist auch hinsichtlich der Ausbreitung thrombotischer Vorgänge nur gradueller Natur. Bei stärkerer Neigung zu Rezidiven ist diese Gefahr bei der Thrombangiitis obliterans bekanntlich höher und hat bereits ihren Ausdruck in dem ersten Teil der Krankheitsbezeichnung gefunden.

Auch die Atherome haben bei den beiden Arterienerkrankungen dieselbe Genese. Sowohl bei der Atherosklerose (s. HOLLE), als auch in unseren Fällen der Thrombangiitis obliterans geht der Lipoidablagerung starke Quellung und Nekrose der tieferen Intimaschicht („Quellungsnekrose") voraus (s. Abschnitt IV). Die Fettinfiltration solcher bereits abgestorbenen Intimateile kann verschieden stark ausgeprägt sein und bleibt nicht selten vollkommen aus. In der Entstehung des Atheroms, dieser kennzeichnenden Veränderung der Atherosklerose, ist die Lipoidablagerung nur als eine begleitende, sekundäre Erscheinung zu betrachten.

Zahlreiche Beobachtungen an der Arteriosklerose und besonders an der Thrombangiitis obliterans weisen eindeutig darauf hin, daß eine starke Intimasklerose oft ohne wesentliche Fettinfiltration zustande kommt. Die Bedeutung der Thrombangiitis obliterans für das Verständnis der Atherosklerose besteht unter anderem eben darin, daß bei dieser Arterienerkrankung die Lipoidinfiltration stark im Hintergrund bleibt und die Rolle des entzündlichen Intimaödems, des Eindringens der Eiweißsubstanzen in der Entstehung der Sklerose viel deutlicher in Erscheinung tritt.

Die vergleichende Betrachtung der Thrombangiitis obliterans und der Atherosklerose hat uns also gezeigt, daß ihnen dieselben feingeweblichen Vorgänge zugrunde liegen. Die Unterschiede in der formalen Genese beider Krankheiten sind gradueller Natur oder liegen auf dem Gebiete des zeitlichen Ablaufes. Thrombangiitis obliterans kann als eine zu akuten Schüben neigende Arteriosklerose aufgefaßt werden. Akute Schübe kommen aber auch bei gewöhnlicher, schleichend

verlaufender Arteriosklerose vor (3.—5. Beispiel). Daraus ergeben sich die Schwierigkeiten der anatomischen und klinischen Unterscheidung beider Gefäßerkrankungen. Das anatomische Substrat der Thrombangiitis obliterans, wenn man darunter die spontane Gliedmaßengangrän und einige andere Krankheitsbilder versteht, die denselben Befund an den Arterien offenbaren (viscerale Formen), bietet ja nichts Spezifisches dar. Dieselben Gefäßveränderungen können ebensogut einerseits bei der Atherosklerose, andererseits auch bei den rheumatischen (Rössle, Schultz und Klinge) und septisch-allergischen Gefäßerkrankungen (Siegmund, Dietrich, Grieshammer, Seemann, Donat) angetroffen werden. Das kennzeichnende Merkmal der Winiwarter-Buergerschen Krankheit liegt vielmehr in besonderer erworbener oder erblicher (s. bei Reichert) Anfälligkeit (Pathergie) der Gefäßinnenhaut bestimmter Arterienregionen gegen uns noch wenig bekannte (toxische ?) Noxen. Wenn bei Individuen mit gewöhnlicher Reaktionslage solche Schädlichkeiten ohne Einfluß auf die Arterienwände bleiben, oder vielleicht nur Veränderungen im Sinne einer gewöhnlichen Arteriosklerose hinterlassen, rufen sie bei den anfälligen Personen einen rezidivierenden, entzündlichen Prozeß hervor, der das ganze Arteriensystem in Mitleidenschaft zieht. Es ist in dieser Hinsicht bemerkenswert, daß nach Angabe von Horton aus der Mayo-Klinik etwa 27 % der Patienten, die an Thrombangiitis obliterans der Extremitäten leiden, an Coronarsklerose zugrunde gehen.

Im Gegensatz zu septischen Gefäßaffektionen und Periarteriitis nodosa bleibt der entzündliche Vorgang — zumindest in den größeren Arterien — auf die Intima beschränkt. Trifft man gelegentlich periarteriitische Veränderungen bei der Thrombangiitis obliterans und endarteriitische Gefäßverschlüsse bei Periarteriitis nodosa, so berechtigt das noch nicht, die Wesensgleichheit beider Erkrankungen anzunehmen. Schon der klinische Verlauf spricht entschieden dagegen. Die Ausdrucksformen der geweblichen Reaktionen an den Gefäßwänden sind ja beschränkt und bieten keine sicheren Anhaltspunkte für die Differentialdiagnostik einzelner Erkrankungen des Arteriensystems auf Grund des mikroskopischen Bildes. Die Unterscheidung kann nur auf Grund der Ätiologie, der vorherrschenden Lokalisation und des klinischen Verlaufes erfolgen. Von diesem Standpunkt muß auch die Frage entschieden werden, inwiefern wir berechtigt sind, die visceralen und peripheren Formen der Thrombangiitis obliterans als Ausdrucksformen ein und derselben Krankheit zu betrachten.

Zusammenfassung.

Auf Grund des eingehenden morphologischen Studiums der Gefäßveränderungen bei der Thrombangiitis obliterans, wobei ein Kombi-

nationsfärbeverfahren (Silberimprägnation + Azan) sich besonders gut bewährt hat, wird die Aufstellung des Begriffes der „*fibrinösen interstitiellen Entzündung*" vorgeschlagen und begründet. Diese Entzündungsform geht aus der *serösen* interstitiellen Entzündung hervor und ist als ihre weitere Entwicklung und als eine schwerere Stufe desselben entzündlichen Vorganges aufzufassen. Beide Arten der interstitiellen Entzündung — seröse und fibrinöse Form — haben in den gleichnamigen entzündlichen Prozessen an den serösen Häuten ihr Analogon. Die Bezeichnungen „fibrinoide Degeneration", „fibrinoide Verquellung", „fibrinoide Nekrose", die man bis jetzt für die Ablagerungen des fibrinösen Exsudates in der Gefäßinnenhaut bei der Thrombangiitis obliterans und bei der nicht geschwürigen Atherosklerose angewandt hat, entsprechen nicht dem Wesen des sich hier abspielenden entzündlichen Vorganges und sind daher nicht am Platze.

Der Begriff der „interstitiellen fibrinösen Entzündung" dürfte auch außerhalb des engen Rahmens der Gefäßpathologie seine Anwendung finden.

Nur ein Teil der Fibrinablagerungen in der Intima stellt die durch die Endothelwucherung abgedeckte, ursprünglich auf der Oberfläche der Polster gebildete Fibrinplatten dar. Die einfachmechanische Entstehung der Fibrinablagerungen durch „Fibrininfiltration" ist nur im Bereich der geschwürig zerfallenen Atherome anzunehmen, in denen sie als Begleiterscheinung einer blutigen Durchsetzung des Geschwürsbodens aufzufassen ist.

Die Fibrinablagerungen in den nicht geschwürig zerfallenen Intimapolstern sind demnach entweder 1. *primär im Gewebe ausgefallenes fibrinöses Exsudat oder 2. durch die Endothelwucherung abgedeckte Lagen eines ursprünglich auf der Oberfläche ausgefallenen Fibrins.*

Die Frühstadien und Gewebsbilder der Ausheilung der „fibrinösen interstitiellen Entzündung" wurden genauer beschrieben und dargestellt. Ebenso wie die seröse Endarteriitis klingt auch ihre fibrinöse Form in eine Intimasklerose aus, die zum Teil auch ohne unmittelbare, morphologisch greifbare Beteiligung der Intimazellen bewerkstelligt wird.

Die Grenzziehung zwischen Thrombangiitis obliterans und Atherosklerose ist schwer und eine Unterscheidung beider Gefäßkrankheiten auf Grund des histologischen Bildes allein nicht möglich. *Beiden* Arterienerkrankungen liegt am Anfang ein und derselbe entzündliche Vorgang zugrunde, der vor allem durch das Eindringen einer eiweißreichen Flüssigkeit in die Intima und ihre Verarbeitung zum Faserwerk gekennzeichnet ist. Bei der Thrombangiitis obliterans ist dieser Grundvorgang weniger durch die begleitende Lipoidose maskiert und tritt darum viel deutlicher in Erscheinung. Der Atherombildung geht bei beiden Krankheiten eine Nekrose der tieferen Intimaschicht voraus.

Die Thrombangiitis stellt mit ihrem schnelleren Verlauf und ihrer Neigung zu Rezidiven eine anfallsweise akut verlaufende Arteriosklerose dar. *Die Ablagerungen des „Fibrinoids"*, die hier zum Teil als interstitiell abgelagertes fibrinöses Exsudat gedeutet werden, *kommen als ein Unterscheidungsmerkmal nicht in Frage, da sie auch bei der nicht geschwürigen Atherosklerose* zur Zeit der akuten Schübe *ebenso stark ausgebreitet sein können* wie bei der Thrombangiitis obliterans. *Die dabei auftretenden Gewebsbilder sind dem floriden Stadium der Thrombangiitis obliterans vollkommen gleich.*

Die vergleichende Betrachtung beider Arterienerkrankungen hat ergeben, daß auch *die örtlichen Voraussetzungen der Abscheidungsthrombose sowohl bei der Thrombangiitis obliterans als auch bei der nicht geschwürigen Atherosklerose gleich sind.* Sie sind durch die serös-fibrinöse Endarteriitis gegeben, die zur Bildung einer „Fibrinplatte" über dem erkrankten Intimaabschnitt führt.

Literatur.

Anitschkow, N.: Verh. dtsch. path. Ges., 20. Tagg **1925**, 149. — Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 2. Herausgeg. von Abrikosoff. Moskau 1940. — Apitz, K.: Virchows Arch. **313**, 28 (1944). — Askanazy: Virchows Arch. **234**, 111 (1921). — Bahrmann: Virchows Arch. **300**, 342 (1937). — Bredt, H.: Virchows Arch. **308**, 60 (1942). — Bürger, L.: Zit. nach Jäger. — Cavadias: Zit. nach Jäger. — Ceelen: Arch. klin. Chir. **173**, 742 (1932). — Clark, Graef and Chasis: Arch. Path. (Am.) **22**, 183 (1936). — Dietrich, A. u. K. Schröder: Virchows Arch. **274**, 425 (1930). — Doljansky u. Roulet: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — Donat, R.: Dtsch. Gesdh.wes. **1**, 106 (1946). — Grieshammer, W.: Frankf. Z. Path. **53**, 136 (1939). — Gruber, Georg B.: Beitr. path. Anat. **84**, 155 (1930). — Hadorn, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 18 (1938). — Holle, G.: Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — Horton: J. Amer. med. Assoc. **111**, 24 (1938). — Hueck, W.: Münch. med. Wschr. **1920 I**, 535; **1938 I**, 1. — Jäger, E.: Virchows Arch. **284**, 526 (1932); **288**, 833 (1933). — Jucker: Virchows Arch. **295**, 301 (1935). — Klinge, F.: Erg. Path. **27** (1933). — Köhlmeier: Frankf. Z. Path. **54**, 413 (1940). — Laery: Arch. Path. (Am.) **17**, 453 (1934). — Lindenberg, R. u. H. Spatz: Virchows Arch. **305**, 531 (1940). — Marchand: Im Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. 4, herausgeg. von Kraehl und Marchand. Leipzig 1924. — Neumann: Beitr. Path. Anat. **64**, 1 (1917). — Pap, Tibor: Zbl. Path. **47**, 116 (1930). — Reichert, O.: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre **23**, 53 (1939). — Rix, E.: Frankf. Z. Path. **54**, 532 (1940). — Z. Kreisl.forsch. **33**, 513 (1941). — Rössle, R.: Virchows Arch. **288**, 780 (1933); **291**, 1 (1933); **311**, 252 (1943). — Verh. dtsch. path. Ges., 19. Tagg **1923**, 18; 27. Tagg **1934**, 152. — Bericht über den Kongr. für geographische Pathologie 1937 in Utrecht. — Schürmann u. MacMahon: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — Schultz, M. u. F. Klinge,: Virchows Arch. **288**, 707 (1933). — Seemann, G.: Russ. Arch. path. Anat. u. path. Physiol. **3**, 3 (1937). — Siegmund: Verh. dtsch. path. Ges., 26. Tagg **1931**, 231. — Staemmler, M.: Die Erfrierung. Leipzig: Georg Thieme 1944. — Wiese: Frankf. Z. Path. **49**, 155 (1936).