106

# ACTA MORPHOLOGICA

## ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
J. BALÓ, B. KELLNER, J. SZENTÁGOTHAI,
Ö. ZALKA †

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS I. FASCICULUS 1.

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1951

# ACTA MORPHOLOGICA

## A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, VI., SZTÁLIN-ÚT 31

Az Acta Morphologica orosz, francia, angol és német nyelven közöl értekezéseket az orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, 20—30 ív terjedelemben, több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

A közlésre szánt kéziratok, lehetőleg géppel írva, a következő címre küldendők:

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levelezés.

Az Acta Morphologica előfizetési ára egy évre belföldre 40 Ft, külföldre 60 Ft. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Bankszámla 936 550), külföldre pedig a »Kultúra« Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankszámla: 929 040 sz.), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

---

»Acta Morphologica« издает трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

»Acta Morphologica« выходит в брошюрах переменного объема (20—20 печатных листов); несколько выпусков объединяются в одном томе. Ежегодного предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена »Acta Morphologica« — 60 форинтов за том. Заказы в стране принимает *Akadémiai Kiadó* (*Budapest VI., Sztálin-út 31.* Счет Банка № 936 55 ), а в заграницу предприятие по внешней торговле книг и газет »*Kultúra*« (*Budapest VIII., Rákóczi-út 5.* Счет Банка № 920 040).

# ACTA MORPHOLOGICA

## ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
J. BALÓ, B. KELLNER, J. SZENTÁGOTHAI,
I. SÜMEGI

REDIGIT
I. TÖRŐ

TOMUS I. FASCICULI 1—4.

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1951

# INDEX

*Flerkó, B.:* Einfluss experimenteller Hypothalamuslaesionen auf das Eileiterepithel. — Флерко Б.: Влияние экспериментального повреждения гипоталамуса на эпителий маточных труб ..... 5

*Gellért, A.:* Quelques observations sur le ganglion caverneux à la suite de nouvelles recherches. — Геллерт А.: Некоторые замечания от ganglion cavernosum на основании новых исследований ..... 15

*Kiss, F.* und *Orbán, T.:* Neue Beiträge zum Blutkreislauf des Auges. — Кишш Ф. и Орбан Т.: Новые данные к кровообращению глаза ..... 23

*Korpássy, B.* and *Mosonyi, M.:* The carcinogenic action of tannic acid. Effect of casein on the development of liver tumours. — Корпащщи Б. и Мошоньи М.: Карциногенное действие таннина и действие казеина на разбитие печеночных опухолей ..... 37

*Krompecher, I.* und *Nébel, L.:* Qualitative Gestaltung von in Entwicklung begriffenen Skeletteilen unter Einwirkung der Umwelt. — Кромпехер И. и Небель Л.: Качественное образование развивающихся частей скелета под влиянием среды ..... 55

*Róna, Gy., Baló, J.* und *Lábas, Z.:* Veränderungen der Arterien bei essentieller Hypertonie. — Рона Дь., Бало Й. и Лабаш З.: Изменения артерии эссенциальной гипертонии ..... 67

*Szentágothai, J.:* Short propriospinal neurons and intrinsic connections of the spinal gray matter. — Сентаготаи Я.: Краткие межсегментные пути и нервонанные системы в сером веществе спинногомозга ..... 81

*Szodoray, L.:* A l'histochimie de la kératinisation de l'épiderme. — Содораи Л.: Гистохимия ороговения эпителия кожи ..... 95

*Törő, I.* und *Lelkes, Gy.:* Zur Frage der reticuloendothelialen Rolle des Thymus. — Тэрэ И. и Лелкеш Дь.: К вопросу о ретикуло-эндотелияльной роли вилочковой железы ..... 103

*Wollemann, M.:* A photometrical method for testing the presence of iron in the central nervous system. — Воллеман М.: Выявление железа в центральной нервной системе посретством фотометрии ..... 127

*Zalka, Ö.* und *Hollósi, K.:* Teilungsverhältnisse der linken arteria coronaria cordis, mit Rücksicht auf die Verschlüsse der Kranzader. — Залка Э. и Холлоши К.: Деление левой венечной артерии и т. д. ..... 133

Келлнер, Бела: Распространение рака в организме. — Kellner, B.: Extension and spread of the Cancer in the Organism ..... 137

*Adler, P.* und *Gödény, E.:* Über die Morphogenese gewisser Zahndoppelbildungen Адлер, П. — Гедень, Е.: О морфогенезе некоторых пороков развития зубов 159

Бало, И.: Причина пептической язвы в нервной системе. — *Baló, J.*: The cause of peptic ulcers in the nervous system ..... 167

*Lehoczky, T.:* Périartérite noueuse dans le système nerveux central et périphérique. — Лехоцки, Т.: Узловой периартериит в центральной и периферической системе 183

*Nagy, I.:* Die Veränderung des Lipoid-gehaltes der weissen Blutkörperchen in den verschiedenen Phasen der Gravidität. — Надь, И.: Изменения липоидового содержания лейкоцитов в разных сроках беременности ..... 199

*Pósalaky, Z., Kelemen, S., Törő, I. Nánásy, P.:* Behaviour of the Alcaline Phosphatase in the »Wolffian Lens-regeneration«. — Пошалаки, З., Келемен, Ш., Тэрэ, И., Нанаши, П.: Поведение щелочной фосфатазы во время регенерации хрусталика по вольфу ..... 207

*Réthi, A.:* Histological analysis of the experimentally degenerated Vagus Nerve. — Рети, А.: Экспериментальное перерождение блуждающего нерва. 221

*Török, J.:* Die endokrinen Beziehungen der Anencephalie. — Тэрэк, И.: Аненцефалия и эндокринная система ..... 231
Annual Meeting of Hungarian Pathologists and Anatomists (1950. Budapest. I.) .... 243
Катона, И. — Вадас, Я.: Редкий случай порока развития нижней полой вены взрослого. — *Katona, I.* et *Vadász, J.:* Un cas rare d'anomalie de développement de la veine cave inférieure chez un adulte ..... 281
*Láng, A.* und *Nagy, D.:* Ein Beitrag zur chirurgischen Anatomie des proximalen Femurendes. — Ланг, А. и Надь, Д.: Данные к хирургической анатомии проксимального конца бедренной кости ..... 289
*Nagy, I. Sávay, Gy.* und *Berek, L. Csillik, B.:* Veränderungen des Fettgehaltes in den Knorpelzellen. — Надь, И., Шавай, Д., Берек Л. и Чиллик Б.: Изменения в липондном содержании хрящевых клеток в период эмбриональной жизни 307
*Törő, I.:* Die Entstehung von Wasservakuolen in Leberzellen. — Тэрэ, И.: Образование водяных вакуол в печеночных клетках ..... 313
*Vadász, J.:* Rejuvenation of Cell-generations in Tissue Culture. — Вадас, А.: Обмоложение поколений клеток в тканиевых культурах ..... 327
*Szinay, Gy.* und *Jellinek, H.:* Die Sklerose der Gefässe des Myometrium und der Ovarien. — Синаи, Дь. и Елинек, Г.: Склероз сосудов мышечной стенки матки и яичника ..... 333
*Szabó, Z.* and *Bölönyi, F.:* The Blood Supply of the Nerves in the Lower Extremity. — Сабо, З. и Бэлзньи, Ф.: Кровоснабжение нервов нижней конечности ..... 347
*Törő, I.* und *Aros, B.:* Die Wirkung des antireticulären zytotoxischen Serums (ARCS) auf die Funktion des Retikuloendothelialen Systems (RES). — Тэрэ, И. и Арош, Б.: Влияние антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС) на функцю ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) ..... 361
*Aros, B., Barka, T., Pósalaky, Z.* and *Gerecze, G.:* Quantitative Estimation of Alkaline Phosphatase in Sympathetic Ganglions and of its Changes During Pregnancy. — Арош, Б., Барка, Т., Пошалаки, З. и Гереце, Г.: Содержание щелочного фосфатаза в симпатических нервных узлах и изменения этого содержания в период беременности ..... 377
*Zalka, Ö.:* Ein Beitrag zur Pathologie der Arteriosklerose. — Залка, Э.: К вопросу о патологии артериосклероза ..... 387
*Baló, J., Róna, Gy.* und *Lábas, Z.:* Die Veränderungen der Arterien infolge diffuser Glomerulonephritis. — Бало-Рона-Лабаш: Изменения артерий при диффузном гломерулонефрите ..... 399
*Incze, Gy.:* Die Bedeutung der Phytoplankton resorption beim Ertrinkungstod. — Инце, Дь.: Значение рассасывания растительного планктона в организм в случаях утопления ..... 421
Annual Meeting of Hungarian Pathologists and Anatomists (1950. Budapest. II.)..... 431
*Bölönyi, F.:* The Blood Supply of the Ganglion System of the Brain Stem in the Light of Philogenesis. — Ф. Бэлэньи: Кровоснабжение узлов мозгового ствола точки зрения с филогенетической ..... 445
*Sümegi, I.:* The Pathogenesis of Porphyrinuria in Hemochromatosis and in Lead Intoxication. — И. Шюмеги: Патогенез порфиринурии, наблюдаемой при гемохроматоэе и при отравлении свинцом ..... 459
*Rév, K., Rév, L.* and *Várterész, V.:* Alkaline Phosphatase Activity Changes in Organs of Rats Killed Vith Roentgen-rays. — К. Рев, Л. Рев и В. Вартерез: Изменение активности щелочного фозфатаза в органах крыс убитых рентгеновскими лучами ..... 467
*Mess, B.:* Einfluss hypothalamischer Laesionsherde auf die Kerngrösse in der Schilddrüse. — Б. Мешш: Действия очагового повреждения подбугровой области на величину ядер клеток шитовидной железы ..... 475
*Fekete, Z., Sóvári, É.* et *Szodoray, L.:* Nouvelles données sur le mécanisme de formation du phénomène dit de Menkin. — З. Фекете, Е. Шовари, Л. Содорай: К вопросу о механизме возникновения т. н. явления менкина ..... 487

# INDEX AUTORUM


**A**

Adler, P. and Gödény, E. ..... 159
Aros, B.—Barka, T.—Pósalaky, Z. and Gerecze, G. ..... 377
Aros, B., vide Törő, I. ..... 361

**B**

Baló, J. ..... 167
Baló, J.—Róna, Gy. and Lábas, Z.... 399
Baló, J. vide Róna, Gy. ..... 67
Barka, T. vide Aros, B. ..... 377
Berek, L. vide Nagy, I. ..... 307
Bölönyi, F. ..... 445
Bölönyi, F. vide Szabó, Z. ..... 347

**C**

Csillik, B. vide Nagy, I. ..... 307

**F**

Fekete, Z.—Sóváry, É. and Szodoray, L. 487
Flerkó, B. ..... 1

**G**

Gellért, A. ..... 15
Gerecze, G. vide Aros, B. ..... 377
Gödény, E. vide Adler, P. ..... 159

**H**

Hollósi, K. vide Zalka, Ö. ..... 133

**I**

Incze, Gy. ..... 421

**J**

Jellinek, H. vide Szinay, Gy. ..... 333

**K**

Katona, I. and Vadász, J. ..... 281
Kelemen, S. vide Pósalaky, Z. ..... 207
Kellner, B. ..... 137
Kiss, F. and Orbán, T. ..... 23
Korpássy, B. and Mosonyi, M. ..... 37
Krompecher, I. and Nébel, L. ..... 55

**L**

Lábas, Z. vide Róna, Gy. ..... 67
Lábas, Z. vide Baló, J. ..... 399
Láng, A. and Nagy, D. ..... 289
Lehoczky, T. ..... 183
Lelkes, Gy. vide Törő, I. ..... 103

**M**

Mess, B. ..... 475
Mosonyi, M. vide Korpássy, B. ..... 37

**N**

Nagy, D. vide Láng, A. ..... 289
Nagy, I. ..... 199
Nagy, I.—Sávay, Gy.—Berek, L. and Csillik, B. ..... 307
Nánásy, P. vide Pósalaky, Z. ..... 207
Nébel, L. vide Krompecher, I. ..... 55

**O**

Orbán, T. vide Kiss, F. ..... 23

**P**

Pósalaky, Z.—Kelemen, S.—Törő, I. and Nánásy, P. ..... 207
Pósalaky, Z. vide Aros, B. ..... 377

**R**

Réthi, A. ..... 221
Rév, K.—Rév, L. and Várterész, V. 467
Rév, L. vide Rév, K. ..... 467
Róna, Gy.—Baló, J. and Lábas, Z.... 67
Róna, Gy. vide Baló, J. ..... 399

**S**

Sávay, Gy. vide Nagy, I. ..... 307
Sóváry, É. vide Fekete, Z. ..... 487
Sümegi, I. ..... 459
Szabó, Z. and Bölönyi, F. ..... 347
Szentágothai, J. ..... 81
Szinay, Gy. and Jellinek, H. ..... 333
Szodoray, L. ..... 95
Szodoray, L. vide Fekete, Z. ..... 487

**T**

Törő, I. ..... 313
Törő, I. and Lelkes, Gy. ..... 103
Törő, I. and Aros, B. ..... 361
Törő, I. vide Pósalaky, Z. ..... 207
Török, J. ..... 231

**V**

Vadász, J. ..... 327
Vadász, J. vide Katona, I. ..... 281
Várterész, V. vide Rév, K. ..... 467
Wollemann, M. ..... 127

**Z**

Zalka, Ö. and Hollósi, K. ..... 133
Zalka, Ö. ..... 387

# ВСТУПЛЕНИЕ

Обновление Академии Наук Венгрии открыло новую главу в истории венгерской науки. Ученые Венгрии всеми силами стремятся служить делу народа и своими исследованиями способствовать созидательному труду построения социализма. Венгерская Народная Республика оказывает развитию научной жизнь нашей страны громадную материальную и моральную помощь и наука пользуется в нашей родине таким уважением и такой под держкой, как еще никогда в нашей истории. Одной из характерных черт нашей обновленной науки является связь между научной теории и практической жизнью. Это взаимодействие оказывает серьезное, плодотворное влияние на развитие нашей науки.

Академия Наук Венгрии поставила себе целью изданием новой серии Acta Morphologica способствовать углублению международных связей прогрессивной науки, дальнейшему развитию науки, делу мира и прогресса и дружбы народов.

# INTRODUCTION

La renaissance de l'Académie des Sciences de Hongrie ouvre un nouveau chapitre dans l'histoire des sciences hongroises. Les savants hongrois font tous leurs efforts pour servir la cause du peuple travailleur et aider par leurs travaux de recherche le travail créateur de l'édification du socialisme. La République Populaire Hongroise contribue largement, matériellement et moralement, au développement de la vie scientifique de notre pays. Dans notre pays, le travail scientifique jouit d' une estime et d' un soutien tels qu' il n' en a encore jamais jouit au cours de notre histoire. Une des caractéristiques de notre vie scientifique renaissante est le contact entre la vie scientifique et la vie pratique de notre pays. Cette influence réciproque se fait fructueusement sentir dans le développement de notre vie scientifique.

Le but de l' Académie des Sciences de Hongrie, en publiant la nouvelle serie des Acta Morphologica, est de contribuer par là au développement des relations internationales de la science progressiste, au développement de la science, à la defense de la Paix et du progres, et au développement de l' amitié entre les peuples.

# INTRODUCTION

The rebirth of the Hungarian Academy of Science has opened a new chapter in the history of Hungarian science. The scientists of Hungary endeavour in every way to serve the cause of the working people and with their research work to help in the creative task of building socialism. The Hungarian People's Republic affords vast help and encouragement to the development of the scientific life of our country and scientific work in Hungary today is honoured and aided to an extent that is unparalleled in the history of the land. One of the characteristic features of our reborne science is the connection between scientific theory and the practical life of the country. This inter-relation has a profound stimulative effect on the development of our scientific life.

The aim of the Hungarian Academy of Science in starting the new series of Acta Morphologica is to contribute to the improvement of the international relations of progressive science, to the further development of science, to the cause of peace, progress and the closer friendship of the peoples.

# EINLEITUNG

Die Wiedergeburt der ungarischen Akademie der Wissenschaften eröffnete einen neuen Abschnitt in der Geschichte der ungarischen Wissenschaft. Die ungarischen Gelehrten bemühen sich auf jede Art und Weise der Sache des werktätigen Volkes zu dienen und mit ihren Forschungen die schöpferische Arbeit des Aufbaues des Sozialismus zu fördern. Zur Entwicklung des Wissenschaftlichen Lebens in unserem Lande trägt die ungarische Volksrepublik mit riesiger materieller und moralischer Hilfe bei. Die Wissenschaftliche Arbeit in unserer Heimat wird in solchem Masse geschätzt und unterstützt, wie noch niemals in unserer Geschichte. Einer der charakteristischen Züge unserer wiedergeborenen Wissenschaft ist die Verbindung zwischen der wissenschaftlichen Theorie und der Praxis im Leben unseres Landes. Diese Wechselwirkung ist von ernstem, fruchtbarem Einfluss auf die Entwicklung unseres wissenschaftlichen Lebens.

Mit der Ausgabe der neuen Serie der Acta Morphologica verfolgt die ungarische Akademie der Wissenschaften das Ziel, beizutragen zur Vertiefung der internationalen Verbindungen der fortschrittlichen Wissenschaften, zur Weiterentwicklung der Wissenschaft, zum Frieden und zum Fortschritt, zur Sache der engeren Freundschaft zwischen den Völkern.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Universität in Pécs
*(Vorstand: Prof. János Szentágothai)*

# EINFLUSS EXPERIMENTELLER HYPOTHALAMUS-LAESIONEN AUF DAS EILEITEREPITHEL

*Béla Flerkó*

## *I. Einleitung*

Anlässlich meiner (9) Untersuchungen über Entwicklung und Abbau des Eileiterepithels fiel mir bei kastrierten Schweinen der vollkommene Mangel an Flimmerzellen auf, wo doch normalerweise das Epithel des Eileiters beim Schwein etwa 75% Flimmerzellen im ampullären Abschnitt enthält. Dieser Befund weist darauf, dass der normale hormonale Hintergrund unerlässlich für den Bildungsmechanismus der Flimmerzellen im Eileiter sowie auch für den normalen Trophismus des ganzen Epithels unerlässlich ist. In Anbetracht neuerer Befunde über die weitgehenden Veränderungen in dem Bau und der Funktion der weiblichen Geschlechtsorgane nach experimentellen Laesionen des Nervensystems (1, 5, 6, 7, 8,) schien es mir angezeigt die feineren histologischen Verhältnisse des Eileiterepithels nach experimentellen Laesionen des Hypothalamus zu studieren. Dies umsomehr als in dem weitläufigen einschlägigen Schrifttum die Verhältnisse des Eileiters bisher noch nicht berücksichtigt wurden.

## *II. Untersuchungsmaterial und Technik*

Die Untersuchungen wurden an jungen, eben ausgewachsenen, weiblichen Kaninchen derselben Zucht ausgeführt. 6 Kaninchen wurde zwecks Kontrolle kastriert und nach 12—43 Wochen verarbeitet, als Normalkontrolle dienten unsere zum Teil an derselben Zucht ausgeführten erwähnten Vorversuche über die normale Zusammensetzung und Entwicklung des Eileiterepithels. Bei 6 Kaninchen wurden mittels eines stereotaktischen Instrumentes Laesionsherde im vorderen und mittleren Teil des Hypothalamus angelegt. Die Tiere wurden nach 2—16 Wochen Lebensdauer getötet und die Genitalorgane histologisch verarbeitet. Bei einer anderen aus 3 Kaninchen bestehenden Serie wurde der eine Eileiter 7 Wochen, der andere 16 Wochen nach der Hypothalamuslaesion entfernt. Bei einem Kaninchen waren beiderseits die Regio supraoptica und tuberalis zerstört. — Die Laesionen wurden durch einpolige Elektroden auf elektrolytischem Wege (Anode, 3 mA, etwa 30" Wirkungsdauer) hervorgerufen. Die genaue Lokalisation der Herde wurde an frontalen Schnittserien von 10 $\mu$ Schnittdicke festgestellt in dem jeder zehnte Schnitt abwechselnd mit Haematoxylin-Eosin und nach Nissl gefärbt wurde. — Die Genitalorgane wurden in Heidenhains »Susa« fixiert. Uterus und Ovarien wurden grösstenteils mit Haematoxilin-Eosin, verschiedene Abschnitte der Eileiter wurden in Schnitte von 3 $\mu$ Dicke zerlegt und mit einer kombinierten Eisenhaematoxylin-Pasini (13) Färbung gefärbt, welche sich besonders gut zur Differenzierung der vier Zellsorten im Eileiterepithel eignet.

Die histologischen Bilder wurden nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ ausgewertet. Zu diesem Zwecke wurden von jedem Eileiter 3 ampulläre (davon einer aus der Gegend der Fimbrien) Querschnitte und zwei Querschnitte aus der Isthmusgegend wie folgt auf Epithelzellen ausgezählt. Von zwei verschiedenen Stellen wurden regelmässig je 250 (in einzelnen Fällen je 1000) einander anliegende Epithelzellen abgezählt und festgestellt wieviel von

100 Zellen Flimmerzellen. Stiftzellen und Secretionszellen sind. Ausserdem wurde die auf einen ganzen Querschnitt entfallende Zahl von Flimmerersatzzellen bestimmt. Von verschiedenen Querschnitten desselben Abschnittes wurde der Mittelwert errechnet. Die Zahl der Flimmerersatzzellen gibt ein annährendes Bild von der Intensität der Flimmerzellenneubildung.

## *III. Befunde*

**Tabelle 1. zeigt die normalen Zellverhältnisse im Eileiterepithel wie sie an einer Serie von Normaltieren festgestellt werden konnten.**

| Tier No. | Flimmerzellen (%) | Sekretionszellen (%) | Stiftzellen (%) | Ersatzzellen St./Qu. Schn. |
|---|---|---|---|---|
| 247 | *68.6* | *31.4* | *0.1* | 22 |
| 9. XI. | 47.7 | 52.3 | ∅.∅ | 33 |
| 242 | *70.7* | *29.3* | *0.05* | c |
| 9. XI. | 47.0 | 52.9 | ∅.∅ | 4 |
| 236 | *67.5* | *32.5* | ∅.∅ | 20 |
| 9. XI. | 46.0 | 54.0 | ∅.∅ | 3 |
| 234 | *62.6* | *37.1* | ∅.∅ | 20 |
| 9. XI. | 41.2 | 58.8 | ∅.∅ | 65 |
| 257 | *59.2* | *40.8* | ∅.∅ | 8 |
| o. I. | 34.2 | 65.8 | ∅.∅ | 108 |
| Durchschnitt | Amp. 65.7 | 34.2 | ∅.∅ | max. 22 |
| | Isth. 43.2 | 56.7 | ∅.∅ | max. 108 |

**Von den vier abgezählten Zelltypen finden sich normalerweise im ampullären Abschnitt (in den Tabellen bezieht sich die kursive Zahl stets auf die Ampulle, die untere normal gedruckte auf den Isthmus) 65—70% Flimmerzellen, 30—35% Sekretionszellen und höchstens 0,1% Stiftzellen. Die Zahl der Flimmerersatzzellen kann nicht prozentuell, sondern nur als absolute auf einem Querschnitt vorhandene Zahl angegeben werden.**

Diese Zahlen stimmen die Flimmer- und Sekretionszellen betreffend mit den Literaturangaben (*Mihálik*, 1934) vollkommen überein. Der dritte Zelltyp die Stiftzellen wurden zuerst bei Katzen während der Brunst (*Frommel*, 1886) beschrieben. Beim Menschen finden sie sich in grösserer Zahl während der Menstruation (*Schröder*, 1930). Auf Grund eigener Voruntersuchungen (1950) schliesse ich mich in ihrer Bewertung dem Urteil von *Schaffer* (1930) und *Schridde* (1910) an, nach deren Ansicht die Stiftzellen in Abstossung begriffene Sekretionszellen seien. Es gelang mir den Mechanismus dieses Vorganges genau zu verfolgen. Zuerst zeigt sich an den Sekretionszellen nur eine der apokrinen Sekretion ähnliche Vorwölbung des Protoplasmas, später schiebt sich in den vorgewölbten Teil des Protoplasmas der dünne hyperchrome Kern ein. Im weiteren Verlaufe nehmen Kern und Plasma unter Vergrösserung des vorgewölbten Teiles immer mehr eine tropfenförmige Gestalt an, um schliesslich ganz in das Lumen abgestossen zu werden. — Der zuerst von *Mihálik* (1934) beschriebene Zelltyp, die Flimmerersatzzellen finden sich in viel geringerer Zahl, sodass sie wie erwähnt nich prozentuell, sondern besser als absolute an einem Qerschnitt gefundene Zellenzahl angegeben werden können. Unsere erwähnten Voruntersuchungen (9) haben den von *Mihálik* (1934) zuerst beschriebenen intrazellulären Bildungsmechanismus des Flimmerapparates vollauf bestätigt, sodass wir uns mit dieser Frage hier nicht auseinandersetzen wollen. Es sei nur erwähnt, dass die Flimmererzatzzellen im Gegensatz zu den Flimmerzellen selbst in grösserer Zahl im Isthmus vorkommen.

Es kann sogar als allgemeingültige Regel folgender Satz aufgestellt werden: »Im Isthmus des Eileiters finden sich von Flimmer- und Sekretionszellen stets die frühen Entwicklungsstadien, in der Ampulle die späteren Entwicklungs- und Abbaustadien in grösserem Prozentzatz.«.

Tabelle 2. fasst die Epithelzellverhältnisse nach Ovariektomie zusammen.

| Tier No. | Dauer der Ovariektomie in Wochen | Flimmerzellen (%) | Sekretionszellen (%) | Stiftzellen (%) | Ersatzzellen St. /Qu. Schn. |
|---|---|---|---|---|---|
| H. 20 | 12 | *64.0* | *30.2* | *5.4* | ∅ |
| | | 54.7 | 45.2 | ∅.∅ | 1 |
| 235 | 18 | *36.4* | *63.6* | ∅.∅ | ∅ |
| 9. XI. | | 28.2 | 71.8 | ∅.∅ | ∅ |
| H. 18 | 21 | *25.2* | *57.8* | *16.9* | 6 |
| b. | | 16.3 | 83.6 | ∅.∅ | ∅ |
| H. 17 | 28 | *39.6* | *54.9* | *5.4* | ∅ |
| | | 35.0 | 65.0 | ∅.∅ | ∅ |
| H. 21 | 35 | *55.7* | *36.4* | *6.1* | ∅ |
| | | 39.2 | 60.8 | ∅.∅ | ∅ |
| H. 22 | 43 | *54.1* | *31.0* | *13.0* | 7 |
| | | 45.6 | 52.5 | 1.0 | ∅ |

Es geht aus der Tabelle klar hervor, dass sich die Zellverhältnisse nach kastration nur ziemlich langsam verändern. Die Prozentzahl der Flimmerzellen sinkt ganz allmählich bis sie nach 5 Monaten ihren minimalen Wert erreicht. Gleichzeitig steigt die Prozentzahl der Sekretionszellen an, doch handelt es sich offenbar nur um einen relativen Anstieg dieser Zellen, so dass man annehmen darf, dass die Sekretionszellen weniger empfindlich auf den Verlust der Ovarien reagiren. Interessanterweise zeigen diese Veränderungen nach 5 Monaten keinen nennenswerten Fortschritt mehr. Die Zahl der Stiftzellen ist meist etwas erhöht, doch war eine bedeutenderer Prozentzatz (13—16) nur bei zwei Fällen zu beobachten. Das Erscheinen von Stiftzellen nach Ovariektomie ist also weder regelmässig noch hochgradig. — Die von mir (9) beschriebenen Flimmerabbaumechanismen sind nicht häufiger als normalerweise zu beobachten, so dass der hochgradige Rückegang des Flimmerapparates durch den Ausfall des Flimmerbildungsmechanismus erklärt werden muss. Dies zeigt sich auch in dem fast vollständigen Verschwinden der Flimmererzatzzellen. Die wenigen vorhandenden Ersatzzellen zeigen jedoch, dass nach Ovariektomie die Bildung neuer Flimmerzellen nicht vollkommen aufhört.

Die tabellarisch dargestellten quantitativen Epithelzellverhältnisse geben jedoch kein rechtes Bild von der nach Ovariektomie eintretenden hochgradigen Atrophie des Eileiters. An den Mikrophotos von Abb. 1 c, d und 2. b sieht man vor allem die hochgradige Reduktion der Schleimhautfalten, die soweit geht,

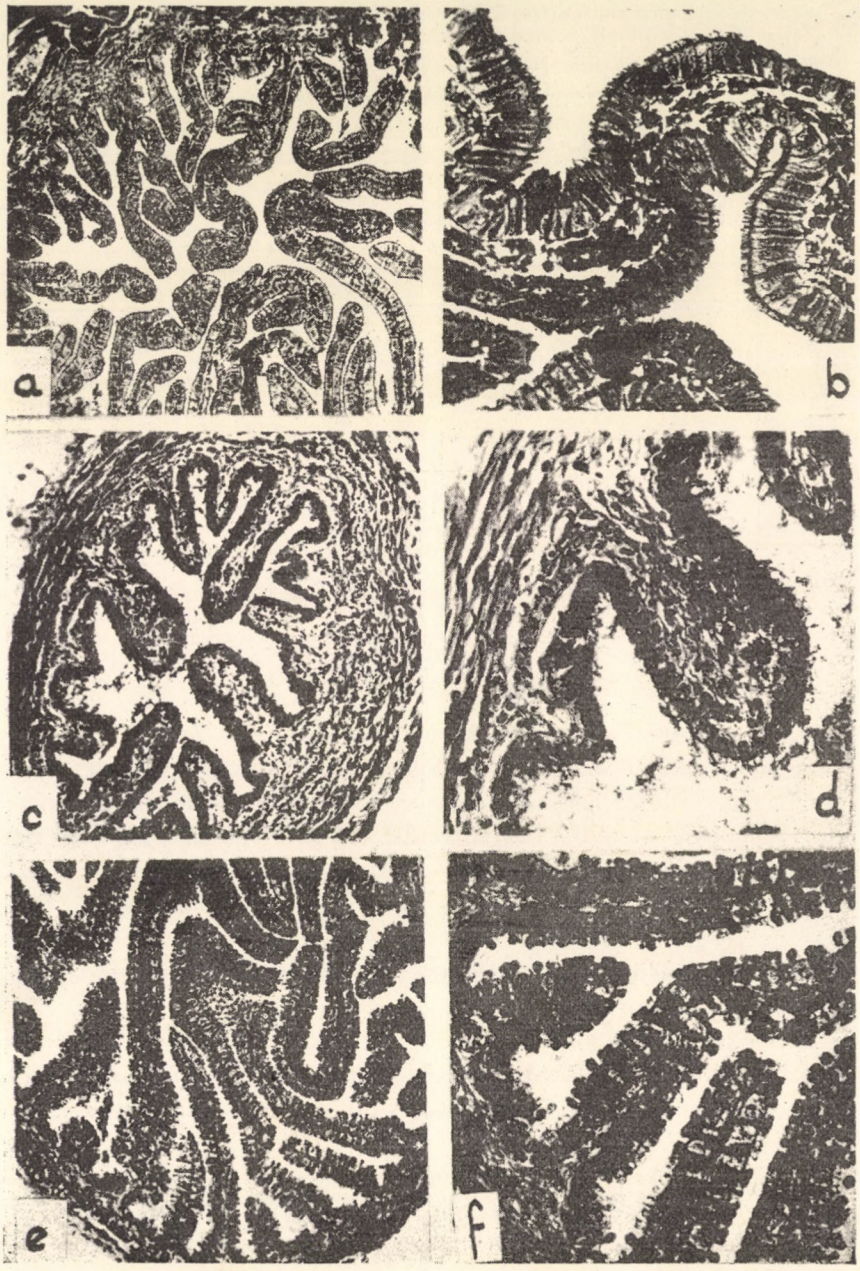



*Abb. 1.* Kaninchen, Eileiterampulle, Schnittdicke 3 $\mu$. Einbettung Celloidin-Paraffin. Kombinierte Eisenhaematoxylin-Pasini färbung n. *Mihálik. a)* normales Übersichtsbild; *b)* dasselbe bei mittelstarker Vergrösserung; *c)* Ovariektomie von 4 und halb Monaten Übersichtsbild; *d)* dasselbe bei mittelstarker Vergrösserung; *e)* Hypothalamuslaesion mit Destruktion der Regio supraoptica und tuberalis beiderseits (Tier No. 239). Atrophie geringen Ausmasses, massenhaftes Erscheinen von »Stiftzellen« *f)* dasselbe bei mittelstarker Vergrösserung.

das der ampulläre Abschnitt dem Isthmus ähnlich sieht. Noch auffälliges ist die Atrophie der Zellen selbst. Flimmer- und Sekretionszellen haben statt der hohen zylinderförmigen Gestalt eine niedere kubische Form angenommen. Das Kern-Plasma Verhältniss hat sich zuungunsten des Plasmas weitgehend verschoben, obwohl die Kerne selbst pyknotisch und chromatinreich sind. Der Flimmerapparat ist hochgradig verändert, die Flimmerhaare sind zu einem pyramidenförmigen Fortsatz verklebt.

Im Gegensatz zu den hochgradigen atrophischen Veränderungen nach Ovariektomie zeigt sich nach Hypothalamuslaesionen schon sehr früh und ohne nennenswerte atrophische Erscheinungen eine weitgehende quantitative Verschiebung der Epithelzellverhältnisse.

Tabelle. 3.

| Tier No. | Woche n. op. | Flimmer-zellen (%) | Sekretions-zellen (%) | Stift-zellen (%) | Ersatz-zellen St/Qu. Schn. | Lokalisation der Laesion im Hypothalamus |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 175 | 2 | *76,3*<br>50,0 | *17,9*<br>50,0 | *5,7*<br>∅, ∅ | 3<br>5 | *R. tuberalis* vollkommen destruiert. |
| 193 | 4 | *64,4*<br>55,0 | *3,5*<br>45,0 | *31,6*<br>∅, ∅ | ∅<br>∅ | R. praeoptica.<br>*R. supraoptica*<br>*R. tuberalis* (N. vm.) |
| 191 | 5 | *63,2* | *3,6* | *33,1*<br>∅, ∅ | ∅ | *R. supraoptica*<br>N. paraventricularis |
| 181 b. | 6 | *56,4* | *8,4* | *35,1*<br>∅, ∅ | ∅ | *R. supraoptica*<br>*R. tuberalis* |
| 186 | 8 | *53,2*<br>48,1 | *30,6*<br>51,8 | *16,2*<br>∅, ∅ | 1<br>2 | *R. tuberalis* N. vm.)<br>R. mammillaris. |
| 192 | 16 | *52,1*<br>32,7 | *37,6*<br>67,2 | *10.2*<br>∅, ∅ | ∅<br>∅ | *R. tuberalis* (?) (wegen ausgedehnter Blutung nicht genau zu lokalisieren |

Aus Tabelle 3. ist es ersichtlich, dass schon zwei Wochen nach der Laesion zahlreiche Stiftzellen erscheinen, deren Zahl schon in der 4. Woche 30%, also nahezu ein drittel der Gesammtzellenzahl erreicht. Gleichzeitig zeigt sich eine etwa 30% der Gesammtzellenzahl betragende Senkung der Sekretionszelien was vor allem den erwähnten Zusammenhang der Stiftzellen und Secretionszellen deutlich dartut. Die Prozentzahl der Flimmerzellen sowie die Zahl der Flimmerersatzzellen zeigt keine nennenswerte Veränderung. Die Ergebnisse zeigen also deutlich, dass vorwiegend einseitige Hypothalamusherde im Gegensatz zur Ovariektomie die Bildung des Flimmerapparates wenig, dagegen den Bildungs- und Abbaumechanismus der Sekretionszellen hochgradig beeinflussen. Besonders interessant ist das Überhandnehmen einer normalerweise beim Kaninchen fast fehlenden Zellsorte, der Stiftzellen, deren Natur

als in Abstossung begriffene Sekretionszellen hierdurch als erwiesen betrachtet werden dürfte.

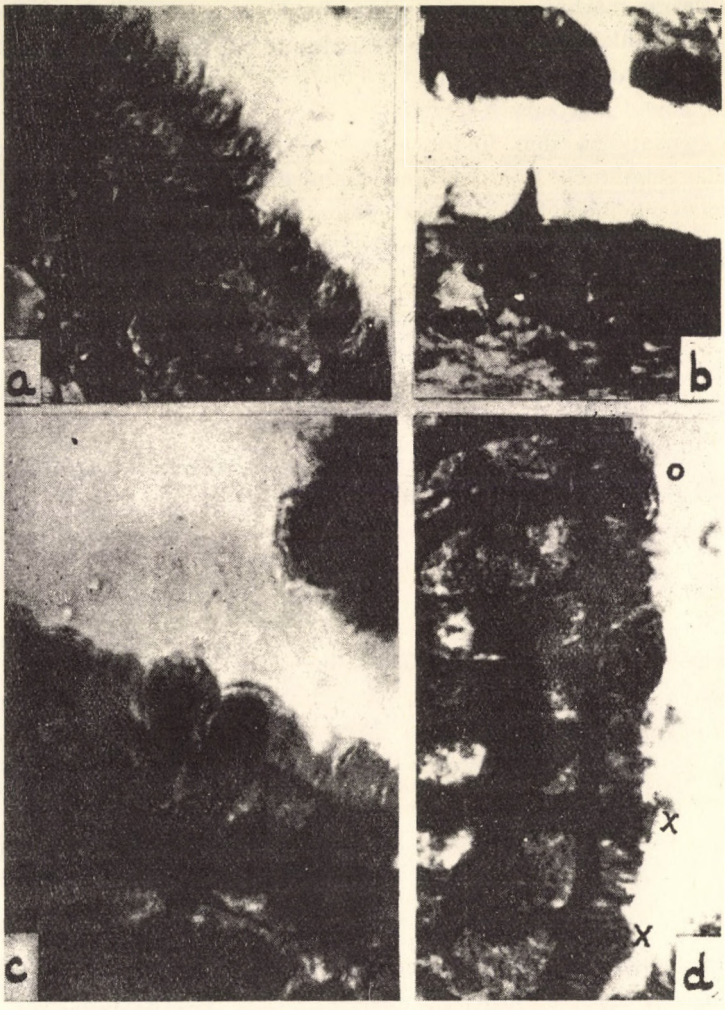



*Abb. 2.*
Ausschnitte aus Abb. 1. bei starker (etwa 1000) Vergrösserung; *a)* normale Flimmerzellen mit einer Sekretionszelle; *b)* hochgradig atropische Zellen Ovariektomie (4 und halb Monaten): *c)* und *d)* Verschiedene Stadien der Abstossung von Stiftzellen. Hypothalamuslaesion Tier No 186 und 192; bei »x« nur Plasmavorwölbung, bei »o« schiebt sich der Kern in das vorgewölbte Plasma ein.

In Anbetracht der Tatsache, dass die erwähntes Veränderungen sich nach der 7. Woche zurückzubilden scheinen, wurden in einer besonderen Serie die beiden Eileiter in getrennten Zeitpunkten aus den Versuchstieren entnommen.

Tabelle. 4.

| Tier No. | Woche n. Op. | Flimmer-zellen (%) | Sekretions-zellen (%) | Stift-zellen (%) | Ersatzzellen St./ Qu. Schn. | Lokalisation der Laesion im Hypothalamus |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 181 | 7 | *58,9* | *33,1* | *7,3* | 2 | R. preoptica<br>*R. supraoptica*<br>*R. tuberalis* (N. vm.)<br>N. supraopticus diffusus<br>R. periventricul.<br>Commissura ant. |
| a/I. | | 44,3 | 55,6 | ∅,∅ | 4 | |
| 181 | 16 | *64,5* | *35,5* | ∅,∅ | 16 | |
| a/II. | | 36,0 | 64,0 | ∅,∅ | 1 | |
| 178 | 7 | *67,2* | *17,5* | *15,2* | 1 | *R. tuberalis* (N. dm.) |
| I. | | 51,3 | 48,6 | ∅.∅ | ∅ | |
| 178 | 16 | *62,0* | *36,0* | *0,2* | 1 | |
| II. | | 43,7 | 56,2 | ∅,∅ | 1 | |
| 197 | 16 | *56,7* | *47,7* | *0,6* | ∅ | *R. supraoptica* N. supra-opticus diffusus N. ovo-ideus Area hypothalamica anterior |
| I. | | 48,5 | 50,1 | ∅,∅ | 1 | |
| 197 | 25 | *56,8* | *42,7* | ∅,∅ | 10 | |
| II. | | 36,0 | 64,0 | ∅,∅ | 1 | |

Tabelle 4. zeigt, dass bei zwei Tieren die in der 7 Woche vorhandene Stiftzellenzahl bis zur 16 Woche praktisch verschwindet. Bei einem dritten Versuchstier ist die in der 16 Woche an einem Eileiter als 0,6 gefundene Prozentzahl der Stiftzellen in der 25 Woche vollkommen verschwunden. Bei einseitigen oder nicht allzu ausgedehnten Laesionen ist also die beobachtete Veränderung offenbar reversibel. — Bei einem weiteren Versuchstiere (Tabelle 5.) wurden an beiden Seiten des Hypothalamus grosse Laesionsherde angelegt, wobei auch in der 16 Woche die Prozentzahl der Stiftzellen als 35% befunden wurde.

Tabelle. 5.

| Tier No. | Woche n. op. | Flimmer-zellen (%) | Sekretions-zellen (%) | Stiftzellen (%) | Ersatzzellen St/Qu. Schn. | Lokalisation der Laesion im Hypothalamus |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 239 | 16 | *36,2* | *26,1* | *35,2* | 7 | Beiderseitige R. *tuberalis* und R. *supra-optica* destruiert. |
| | | 44.7 | 54.6 | 0.4 | 1 | |

In diesem Falle war jedoch auch der Flimmerapparat reduziert, die Prozentzahl der Flimmerzellen sank auf 35, was schon auf eine gewisse Ähnlichkeit mit den Verhältnissen nach der Ovariektomie hinwies. Dasselbe ging auch aus einer Untersuchung der Ovarien und Uteri der Versuchstiere hervor, die in den meistens Fällen eine ganz leichte, in einigen aber stärkere Genitalatrophie aufdeckte.

Die Lokalisation der Hypothalamusherde ist in den Tabellen angegeben. Es ist auffällig, dass die Regio supraoptica und tuberalis vielfach auch beide zusammen stets in Mitleidenschaft gezogen waren.

Es muss noch die interessante Beobachtung erwähnt werden, dass das hochgradige Erscheinen von Stiftzellen nur im ampullären Abschnitt und an

den Fimbrien vorkommt, niemals dagegen im Isthmus. Schon im ampullären Abschnitt nimmt die Zahl der Stiftzellen gegen den Isthmus ab. Diese Beobachtung bestärkt die über das Vorkommen normaler Entwicklungsstadien der verschiedenen Epithelzellen im Isthmus und in der Ampulle schon auf Grund von Untersuchungen an Normaltieren aufgestellte allgemeine Regel.

### *IV. Besprechung der Befunde*

Die schweren genitalatropischen Erscheinungen nach Ovariektomie bedürfen keiner Erklärung. Es ist eigentümlich, dass bei so hochgradigen atrophischen Veränderungen des ganzen Organs, sowie der Epithelzellen selbst, die quantitativen Verschiebungen der verschiedenen Zellsorten nicht stärker sind. Diese deuten jedoch darauf, dass der Bildungsmechanismus des Flimmerapparates empfindlicher auf die Kastration reagiert, als der Sekretionsapparat. Eine Erklärung erwartet jedoch der Befund, dass längere Zeit nach der Ovariektomie (28 Wochen) die Prozentzahl der Flimmerzellen wieder zunimmt. Es bieten sich hiezu zwei Möglichkeiten. Einesteils kann man annehmen, dass der ovarielle hormonale Einfluss nicht unerzätzlich für die Bildung von Flimmerzellen ist, und nach einiger Zeit der Mangel kompensiert werden kann. Dies ist jedoch in Widerspruch mit an anderen Tierarten (Schwein) vorgefundenen Verhältnissen, wo nach Kastration der Flimmerapparat vollkommen und endgültig verschwindet. — Anderenteils besteht besonders bei Nagetieren die Möglichkeit in den Peritonealduplikaturen der Geschlechtsorgane zurückgebliebener, versprengter Ovarieninseln, die nach einiger Zeit hypertrophierend die Funktion der Ovarien wenigstens teilweise ersetzen. Die Regenerationsfähigkeit minimaler zurückgelassener Ovarienreste ist im Schrifttum bekannt (3).

Viel interessanter ist die Frage nach dem trophischen Mechanismus, dessen Störung nach hypothalamischen Laesionen zu dem sich im massenhaften Erscheinen der Stiftzellen kundgebenden hochgradigen Abbau der Sekretionszellen führt. — Der Hypothalamische Ursprung dieser Erscheinungen dürfte in Anbetracht der zahlreichen Literaturangaben über die engen Beziehungen zwischen insbesondere der Tuberalregion und dem Geschlechtsapparat als erwiesen betrachtet werden. Es fragt sich jedoch auf welchem Wege die Hypothalamuslaesionen sich auf den Eileiter auswirken. Als wahrscheinliche Möglichkeiten sind der direkte oder der über das Ovarium geleitete neurogene Weg, sowie der Weg über die Hypophyse anzunehmen. Gegen den unmittelbaren absteigenden neurogenen Weg spricht die verhältnismässig hohe Latenz (2 Wochen) der Veränderungen. Gegen eine über das Ovar geleitete Wirkung spricht der Befund, dass Kastration niemals auch annähernd ein so zahlreiches Erscheinen von Stiftzellen hervorruft. Für eine Mitwirkung der Ovarien spricht das Erscheinen zahlreicher Stiftzellen beim Menschen während der Menstruation, also gerade zu einem Zeitpunkt wo der Oestrogen- und Progesteronspiegel

des Blutes kritisch absinkt. Man kann durchaus vorzusetzen, dass die der Kastration nachfolgende hochgradige Atrophie die Ausbildung des bei Hypothalamuslaesionen sichtbaren Bildes nicht gestaltet und dass die Hypothalamuslaesionen einen teilweisen Ausfall der ovariellen Funktion hervorrufen.

Als wahrscheinlichste Erklärungsmöglichkeit muss jedoch der Weg über die Hypophyse angenommen werden. Die zahlreichen im neueren Schrifttum veröffentlichten Angaben über genitalatropische Erscheinungen nach Hypothalamuslaesionen werden von ihren Autoren auf eine über die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens geleitete neurohormonale Störung zurückgeführt (*Dey—Fisher—Berry—Ranson* 1940, *Dey* 1941, *Dey* 1943). Auch anderweitige in unserem Institute Ausgeführte Untersuchungen die später zu Veröffentlichung kommen sollen zeigen, dass auch nach kleineren hypothalamischen Herden mit quantitativen Auswertungsmethoden erfassbare Veränderungen des Vorderlappens auftreten. Hierbei ist jedoch stets daran zu denken, dass nach hypothalamischen Laesionen der Vorderlappen nicht nur auf neurogenem, sondern auch auf vasculärem Wege über den Hypophysen-Portalkreislauf beeinflusst werden kann. — Die Vorliegenden Untersuchungen gestatten es uns nicht endgültige Schlüsse über die hier aufgeworfenen Fragen zu ziehen. *Wir glauben jedoch im massenhaften Erscheinen der Stiftzellen im Eileiterepithel neben erhaltenen Flimmerapparat einen wichtigen Indikator für gewisse noch unbekannte trophische Teilfunktionen gefunden zu haben, der für eine weitere Analyse der neurohormonalen Steuerung der Funktionen des Geschlechtsapparates von Wichtigkeit werden dürfte.*

*Zusammenfassung*

In der Regio tuberalis und supraoptica lokalisierte hypothalamische Laesionsherde verursachen im Eileiterepithel von Kaninchen neben erhaltenem Flimmerapparat und ungestörter Neubildung von Flimmerzellen einen hochgradigen Abbau des Sekretionsapparates. Gleichzeitig mit dem Auftreten und der hochgradigen bis über $^1/_3$ der Gesamtzellenzahl ausmachenden Vermehrung der »*Stiftzellen*« — einer beim Kaninchen normalerweise praktisch fehlenden Zellsorte — tritt eine hochgradige prozentuelle Verminderung der Sekretionszellen ein. Die Veränderungen sind auf den ampullären Teil des Eileiters beschränkt.

Im Gegensatz zu hypothalamischen Zerstörungsherden verursacht Kastration neben allgemeiner Atrophie im Eileiterepithel einen starken Rückgang der Flimmerzellenneubildung und dadurch den des prozentuellen Gehaltes an Flimmerzellen bei relativ besserer Erhaltung des Sekretionsapparates.

## LITERATUR

1. *Brookhart J. M.—F. L. Dey.* Am. Jour. Physiol. *133.* (1941.)
2. *Brooks C. McC.*, Am. Jour. Physiol. *121.* (1938.)
3. *Butcher L. F.*, Anat. Rec. *54.* (1932).
4. *Dempsey E. W.*, Am. Jcr. Physiol. *126.* (1939.)
5. *Dey F. L.*, Am. Jour. Anat. *69.* (1941.)
6. *Dey F. L.*, Endocrinology. *33—34.* (1943—44.)
7. *Dey F. L.*, Anat. Rec. *87.* (1943.)
8. *Dey F. L.—C. Fisher—C. M. Berry—S. W. Ranson.* Am. Jour. Physiol. *129.* (1940.)
9. *Flerkó B.*, Kísérl. Orvostud. II. 3. (1950.)
10. *Haterius H. O.—A. J. Derbyshire.* Am. Jour. Physiol. *119.* (1937.)

11. *Keller A. D.—W. Noble—J. W. Hamilton*, Am. Jour. Physiol. *117.* (1936).
12. *Leininger H. S.—S. W. Ranson*, Anat. Rec. *87.* (1943.)
13. *Mihálik P.*, Anat. Anz. *79.* (1934—45.)
14. *Mihálik P.*, Zschft. f. mikr.-anat. Forsch. *36.* (1934.)
16. *Möllendorf W.—R. Schröder*, Handb. d. mikr. Anat. VII/1. (1930.)

## Влияние экспериментального повреждения гипоталамуса на эпителий маточных труб

Б. Флерко

### Выводы

После повреждения гипоталамуса, в области r. tuberalis и supraoptica в маточной трубе кролика появляются практически отсутствующие »угловатые-клетки« в количестве, равном одной трети общего количества клеток.

В то-же время и в такой-же степени резко уменьшается количество секреторных клеток, что говорит за массовую гибель секреторных клеток. Уменьшение мерцательных клеток не наблюдается; способность к образованию ресниц неизменена. Действие удаления обоих яичников совсем иная: в этом случае число мерцательных клеток резко уменьшается, секреторные клетки в известной степени сохраняются, а в то-же время эпителияльная структура и складки трубы подвергаются типичным, тяжелым половоатрофическим изменениям.

Механизм возникновения этих гистологических изменений, возникающих вследствие повреждения гипоталамуса, и ограниченных на ампулу трубы, еще не ясен. Этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Institute d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Szeged
(*Directeur : Prof. A. Gellért*)

# QUELQUES OBSERVATIONS SUR LE GANGLION CAVERNEUX À LA SUITE DE NOUVELLES RECHERCHES[1]

*Albert Gellért*

En 1933 nous avons déjà publié qu'on trouve chez l'homme au long des nerfs qui traversent le sinus caverneux des ganglions microscopiques. Ces petits ganglions sont reliés aux faisceaux amyéliniques du plexus carotidien interne (plexus caverneux) qui entourent la carotide interne.

*Krause*, *Schmiedel*, *Laumonier* et *Lobstein* se basant sur des recherches macroscopiques datant du XIX[e] siècle, ont signalé dans le plexus caverneux de petits nodules ganglionnaires, mais *Arnold* et *Cruveilhier* ont contesté expressément l'exactitude de ces observations. En conséquence, cette question était négligée même par les auteurs qui au cours de leurs recherches diverses dans le domaine du sinus caverneux avaient trouvé de cellules ganglionnaires, isolées ou groupées. Ces auteurs : *Reissner* (1861), *Thomsen* (1887), *Tozer* et *Sherrington* (1912), *Nicholls* (1915), *Nicholson* (1924), *Takeda* (1924—25), *Stibbe* (1929), *Woollard* (1931) etc. ont considéré en général les dits groupes de cellules ganglionnaires comme des ganglions inconstants appartenant aux nerfs dans le voisinage desquels on les a trouvés.

Afin de vérification de l'importance du ganglion caverneux nous avons étendu nos recherches même sur des animaux domestiques. Nous avons cherché l'animal chez lequel la situation de ces petits ganglions s'approche là la situation chez l'homme, et qui est propre à des expériences de dégénérescence des nerfs.

En 1938 nous rendions compte des conditions trouvées chez le boeuf. Chez cet animal le nerf grand pétreux superficiel traverse le ganglion caverneux et de ce nerf se détachent de fines fibres myéliniques qui pénètrent parmi les cellules de ce ganglion. Nous faisions alors ressortir la possibilité que ces fines fibres myéliniques peuvent représenter les fibres préganglionnaires du ganglion caverneux.

En 1939 *Luna* examinait le plexus caverneux d'un nouveau-né, d'un nourrisson de 22 jours et d'un adulte. Il mentionnait que nous avions démontré pour la première fois d'une façon positive les ganglions du plexus caverneux, lui-même décrivait chez le nourrisson de 22 jours un ganglion formé de 200 cellules, ganglion qu'il retrouvait chez l'adulte sous la forme de petits ganglions dispersés.

[1] Conférence prononcée à Debrecen, le 7 octobre 1949 à la Réunion du Congrès de la Section de Pathologie du Syndicat Libre des Médecins Hongrois.

Nous avions publié dès 1939 les données recueillies jusqu'alors sur quelques mammifères domestiques. Nous avions relevé et détaillé les conditions topographiques chez le mouton, lesquelles à beaucoup d'égards se retrouvent chez l'homme. Nous avions démontré chez le mouton aussi le rapport qui existe entre le nerf grand pétreux superficiel et le ganglion caverneux.

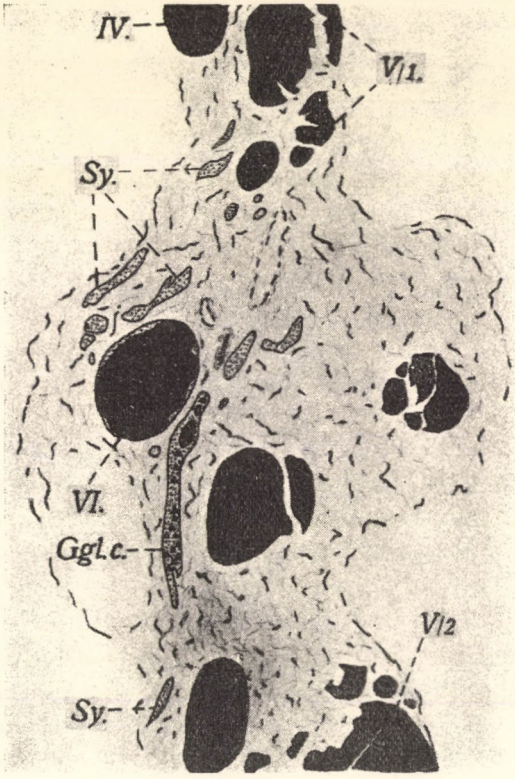



*Figure 1.*
Coupe transversale du sinus caverneux, à l'endroit où commence le ganglion caverneux.

Malheureusement, nos recherches ont été interrompues par la guerre. Une bonne partie de la série de coupes (plusieurs milliers) et de blocs préparés ont été anéantis. Ainsi nous n'avons pu reprendre nos recherches qu'après la réorganisation de l'institut sous notre direction, et qu'après la mise en ordre des matériaux sauvés et le remplacement de ce qui avait été perdu.

Dans cette publication nous voulons faire connaître brièvement les conditions trouvées chez le lapin qui fournissent de nouvelles données quant à la connaissance de l'importance du ganglion caverneux et qui semblent aptes en même temps à l'exécution des expériences de dégénérescence des nerfs.

Nous avons fait des coupes en séries sur le sinus caverneux de quatre lapins, à partir du ganglion de *Gasser* jusqu'à l'orbite.[2] Dans chaque animal et de l'un et l'autre côté nous avons trouvé la même situation topographique. Sur le terrain du sinus caverneux se forment deux groupes ganglionnaires micro-

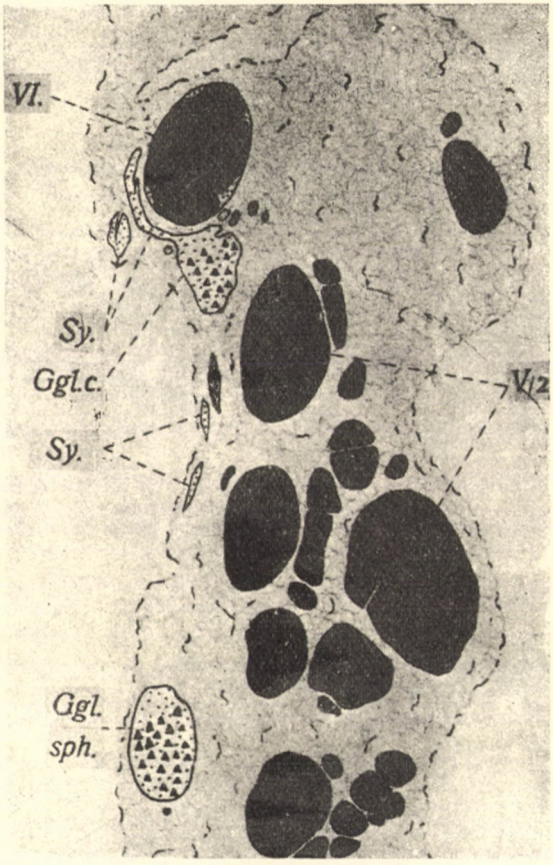



*Figure 2.*
Coupe transversale du sinus caverneux, à l, endroit de plus grand diamètre du ganglion caverneux.

scopiques. L'un d'eux est situé sur une courte section au voisinage du nerf moteur oculaire externe, l'autre suit le nerf maxillaire supérieur jusqu'au ganglion sphénopalatin. Ce sont les petits ganglions à côté du nerf moteur oculaire externe qui correspondent au ganglion caverneux de l'homme. Les autres qui

[2] Les séries de coupes faites en vue d'un travail de concours, par le docteur *Etienne Csonka*, ancien assistant du laboratoire d'anatomie ont aussi fourni une matière précieuse à nos recherches.

suivent le nerf maxillaire supérieur peuvent être considérés comme des éléments du ganglion sphénopalatin.

Les figures 1 et 2 montrent en coupes transversales la situation topographique du ganglion caverneux trouvée dans l'un des lapins. Sur 666 coupes de cette série et sur une longueur de 4662 microns, on peut voir le ganglion de *Gasser*, les branches I et II du nerf trijumeau qui forment encore un tronc unitaire, ainsi que la branche III du dit nerf, laquelle est déjà complètement séparée. Sur les 750 coupes suivantes, et sur une longueur de 5250 microns,

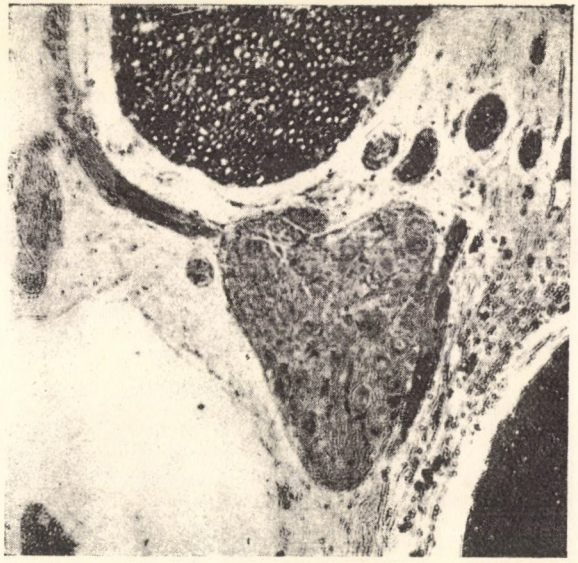


*Figure 2. a)*
Microphotographie du ganglion caverneux représenté figure 2.

on voit les branches I et II du nerf trijumeau, le nerf moteur oculaire ext. et le nerf pathétique. Aux environs du nerf moteur oculaire ext. on voit de nombreux faisceaux formés surtout par des fibres amyéliniques, une partie desquelles se colle contre le nerf moteur oculaire ext. Près de la branche II du nerf trijumeau il y a aussi quelques faisceaux formés surtout de fibres amyéliniques et même ici on voit la coupe transversale du nerf grand pétreux superficiel. En progressant vers l'avant de 144 coupes ,sur une longueur de 1008 microns, se trouve le ganglion caverneux au voisinage du nerf moteur oculaire ext. sous la forme des deux petits ganglions et d'un plus gros dans la région des faiscaux amyéliniques. Dans la plus large coupe transversale du petit ganglion on peut compter 20 cellules ganglionnaires. Un petit ganglion se forme aussi près du nerf maxillaire supérieur qui persiste même après la disparition du ganglion caverneux.

Dans les 168 coupes suivantes sur une longueur de près de 1176 microns ce ganglion grandit graduellement jusqu'à la fin de la série, et correspond sans aucun doute au ganglion sphénopalatin, ce qui est certifié même par le fait que le nerf grand pétreux superficiel s'attache à ce ganglion.

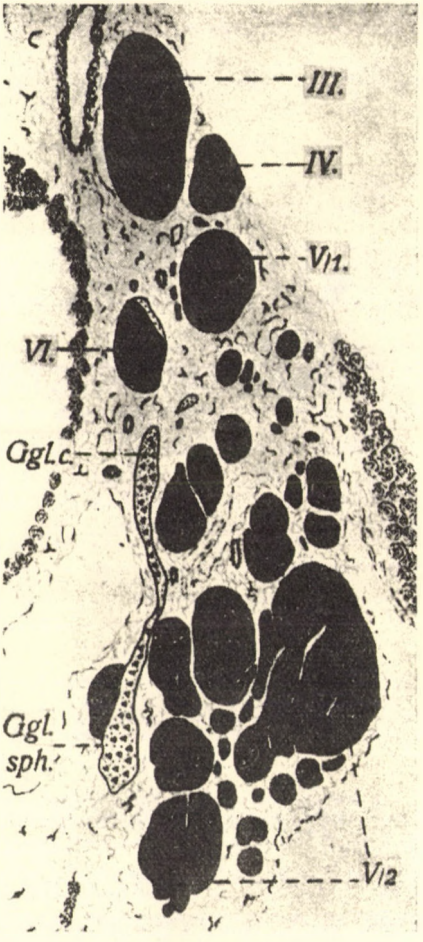



*Figure 3*
Coupe transversale du sinus caverneux, à l'endroit où commence la ganglion caverneux. — Liaison entre le ganglion caverneux et le ganglion sphénopalatin.

*Figure 3a)*
Microphotographie de la liaison entre le ganglion caverneux et le ganglion sphénopalatin.

Sur la figure 3 on voit sur un autre lapin la position topographique du ganglion caverneux et du petit ganglion (ganglion sphénopalatin) près du nerf maxillaire supérieur. Sur cette série de coupes nous avons réussi à mettre en évidence entre les deux ganglions une branche conjonctive d'une épaisseur

relativement importante, contenant même quelques cellules ganglionnaires. Sur les séries de coupes faites sur chacun des lapins on peut constater que, partant du ganglion sphénopalatin, des petits faisceaux, pour la plupart formés de fibres amyéliniques, se dirigent vers le ganglion caverneux et même y pénètrent. Les branches conjonctives sont formées pour la plupart de fibres amyéliniques, parmi lesquelles on trouve aussi de fines fibres myéliniques, surtout sur la marge des coupes transversales de ces petits faisceaux. La grandeur de ces fibres et l'épaisseur de la gaine myélinique concordent avec celles des fibres

*Figure 4.*
Détail de la coupe transversale du nerf grand pétreux superficiel. (Microphotographie.)

préganglionnaires du nerf grand pétreux superficiel, et ainsi peut-on considérer qu'ils viennent probablement de ce ganglion (Fig. 4).

Ces observations confirment notre supposition préliminaire, selon laquelle le ganglion caverneux est en conjonction étroite avec le ganglion sphénopalatin, et qu'il est vraisemblablement le ganglion jumeau du ganglion sphénopalatin, localisé sur le territoire du sinus caverneux.

Ces données fournissent une sérieuse base morphologique à nos recherches expérimentales de dégénérescence du nerf. Il est à espérer que ces recherches éclairciront définitivement l'importance et l'appartenance du ganglion caverneux.

Sur les séries de coupes mentionnées en dernier, nous avons aussi cherché à préciser la taille du ganglion caverneux lequel se trouve sur 99 coupes — en moyenne d'une épaisseur chacune de 8 microns — sous la forme d'un ganglion unitaire d'une longueur de 792 microns le long du nerf moteur oculaire ext.

Sur 33 coupes ultérieures, et sur un territoire d'environ 264 microns, on peut encore voir de petits groupes de cellules ganglionnaires dispersées. Ainsi la totalité du territoire des cellules ganglionnaires occuperait une longueur de 1056 microns.

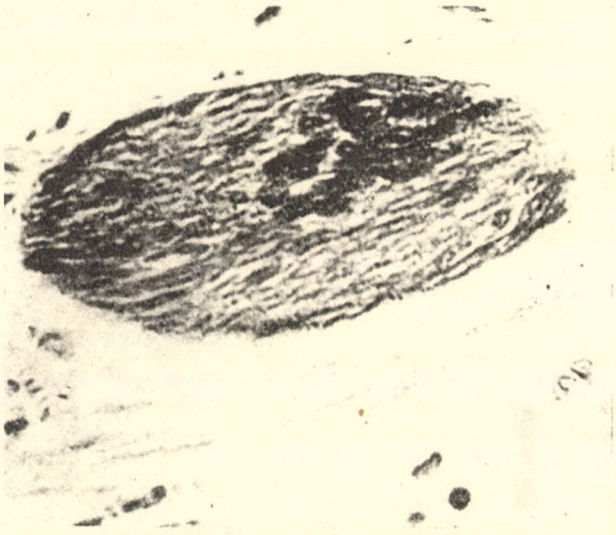


*Figure 5.*
Coupe transversale de la branche reliant le ganglion caverneux au ganglion sphénopalatin. (Microphotographie.)

*Explication des figures*
Figures 1—3 : lapin (lepus cuniculus).

● faisceaux contenant des fibres myéliniques.

◌ faisceaux contenant des fibres presque exclusivement amyéliniques.

● espaces contenant un mélange de fibres myéliniques et amyéliniques.

III. : nerf moteur oculaire commun, IV. : nerf pathétique, V/1. : nerf opthalmique, V/2. : nerf maxillaire sup., VI. : nerf moteur oculaire ext., ggl. c. : ganglion caverneux, ggl. sph. : ganglion sphénopalatin, Sy. : faisceaux amyéliniques

Il résulte des données qui prècedent que le ganglion caverneux est un petit ganglion d'environ 1 mm de long, ce qui par rapport au volume du lapin commun peut être considéré comme important.

*Résumé*

1°. Chez le lapin, dans le voisinage et sur le territoire du sinus caverneux, se placent deux groupes ganglionnaires. L'un près du nerf moteur oculaire ext., l'autre près du nerf maxillaire supérieur.

2°. Ce sont les petits ganglions à côté du nerf moteur oculaire ext. qui correspondent au ganglion caverneux de l'homme, tandis que les autres à côté du nerf maxillaire supérieur forment partie du ganglion sphénopalatin.

3°. *Entre le ganglion sphénopalatin et le ganglion caverneux il y a une liaison d'un caractère permanent.* Les branches de liaison sont formées pour la plupart de fibres amyéliniques, parmi lesquelles on peut trouver des fibres myéliniques de dimensions identiques aux fibres préganglionnaires du nerf grand pétreux superficiel, et quelquefois on trouve là-même des cellules ganglionnaires. Ces données fournissent de nouvelles preuves à l'appui de notre hypothèse que le ganglion caverneux serait un ganglion jumeau du ganglion sphénopalatin ; localisé sur le territoire du sinus caverneux.

Les conditions semblables chez l'homme et chez le lapin permettent d'employer celui-ci à l'étude de la dégénérescence des nerfs : elles permettront d'éclaircir définitivement par voie expérimentale le rôle du ganglion caverneux.

## Некоторые замечания о ganglion cavernosum на основании новых исследований

Проф. А. Геллерт

### Выводы

В области пещеристого пазуха и в его близости в кроликах располагаются два ганглионные группы. Один возле отвобящего нерва, другой возле максилярного нерва.

Ганглии лежащие в близости отвобящего нерва соответствуют ganglion cavernosum на человеке, также, как находящиеся возле максилярного нерва части ganglions phenopalatinum.

Между ggl. sphenopalatinum и ggl. cavernosum имеется связь постоянного характера. Соединившиеса ветви состоят большей частю из волокон без мезлиновых оболочек, среди которых встречаются волокна с тонкой миэлиновой оболочкой в идентичных размерах с преганглионарными волокнами n. petrosus superficialis иногда ганглионные клетки. Эти данные служат доказательством для того предположения, что ggl. cavernosum есть ганглия-близнец ggl. sphenopalatinum локализирована в области sinus cavernosus.

Похожее строение нервной системы кролика на нереную систему человека делают его годным для произведения экспериментальных исследований волокон, путем перехождения для окончательного выяснения значения ggl. cavernosum.

## BIBLIOGRAPHIE

1. *Gellért A.:* Acta Med. Szeged. *6.* (1932).
2. *Gellért A.:* Ann. d'Anat. Path. *10.* (1933).
3. *Gellért A.:* Orvosképzés. *24.* (1934).
4. *Gellért A.:* Arch. d'Anat. d'Histol. et d'Embryol. *23.* (1936).
5. *Gellért A.:* Compt. rend. de l'Ass. Anat. (1933.)
6. *Gellért A.:* Compt. rend. de l'Ass. Anat. (1935).
7. *Hovelaque A.:* Anatomie des nerfs craniens et rachidiens et du système grand sympathique chez l'homme. Doin te Cie. Paris. (1927).
8. *Kiss F.:* 1932. J. Anat. *66.*
9. *Krause K.:* 1882. A leíró emberbonctan kézikönyve. Franklin. Budapest.
10. *Luna E.:* Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. *42.* (1939).
11. *Luna E.:* Monit. Zool. Ital. *49.* (1939).
12. *Nicholson H.:* J. Comp. Neurol. *37.* (1924).
13. *Nichols G. E.:* Proc. Roy. Soc. Med. *88.* (1915).
14. *Stibbe E. P.:* J. Anat. *64.* (1929).
15. *Stibbe E. P.:* J. Anat. *65.* (1931).
16. *Swensson A.:* Acta Anat. *7.* (1949).
17. *Tandler J.:* Lehrbuch der systematischen Anatomie. Vogel. Leipzig. (1929).
18. *Takeda G.:* Folia Anat. Japon. *2.* (1924).
19. *Takeda G.:* Folia Anat. Japon. *3.* (1925).
20. *Testut L.:* Traité d'Anatomie Humaine. Doin et Cie. Paris. (1930).
21. *Thomsen R.:* Virchows Arch. f. path. Anat. *109.* (1887).
22. *Tonkov V. N.:* Anatomija cseloveka. Medgiz. (1946).
23. *Tczer M. F.* et *Sherrington Ch. S.:* Fol. Neuro-Biol. *4.* (1910).
24. *Zavarzin A. A.: Rumjancev A. V.:* Kursz gisztologii. Medgiz. Moszkva.
25. *Woollard H.:* J. Anat. *65.* (1931).

Institut für Anatomie der Universität in Budapest *(Vorstand: Prof. Ferenc Kiss)*

# NEUE BEITRÄGE ZUM BLUTKREISLAUF DES AUGES[1]

*Ferenc Kiss und Tibor Orbán*

In früheren Mitteilungen wies der eine von uns *(Kiss)* schon auf manche neuen Momente im Kreislauf des Auges hin. In der vorliegenden Mitteilung ergänzen wir die Anatomie des Blut- und Kammerwasserkreislaufs des Auges mit neuen Angaben. Wir möchten die Bedeutung der morphologischen Gegebenheiten betonen, deren Erörterung zur Klärung einer Reihe wichtiger physiologischen und pathologischen Fragen unumgänglich notwendig ist.

Wir führten unsere Untersuchungen — mit Ausnahme eines lebendigen normalen Auges (Abb. 5) an zu gerichtlichen Zwecken sezierten Leichen, d. h. an Augen von Selbstmördern und infolge von Unfällen zur Sektion gelangter. Wir injizierten die Augen frischer menschlichen Leichen von der Arteria ophthalmica, bzw. von der Vena facialis anterior mittels auf 50% verdünnter Tusche oder mittels eines plastischen Materials. In vielen Fällen erhielten wir totale Injektionen. Die injizierten Augen würden an Schnittserien oder nach vorhergehender Aufhellung (Karbol-Xylol und Terpineol) einzelner Teile als Totalpräparate zum Teil stereoskopisch mikroskopisch untersucht. Das Gefässnetz der Bindehaut und des Limbus untersuchten wir auch am Lebenden mittels Spaltlampe.

## *1. Gefässnetz der Bindehaut*

Durch zweckmässig eingestellte Tuschinjektion ist es uns gelungen das Gefässnetz der Bindehaut vollständig auszufüllen (Abb. 1). Auf unserem Präparat erscheinen die Venen (C), sowie die Arterien (A) in grosser Fülle. Dieses Netz ist weit vollständiger als das von *Gartner* photographilrte und reicher als alle anderen mit der Spaltlampe erzielten Bilder. Unser Injektionspräparat erweist die Richtigkeit jener Angaben des Schrifttums, dass unter normalen Umständen lediglich 5—20% der Bindehautgefässe gleichzeitig funktionieren. Die überwiegende Mehrzahl der Gefässe wird durch die, aus dünnen Ästen bestehenden, und miteinander reich anastomosierenden präkapillaren Arterien gebildet. Auch das Gefässnetz des Limbus erscheint in seinem vollen Bilde. Dieses Geflecht entspricht morphologisch und funktionell dem plexus ciliaris (Abb. 6), sowie dem postglomerulären resorbierenden Kapillarsystem der Nieren. Dies bekräftigt auch die Tatsache, dass conjunctival verabreichte Arzneistoffe im Limbus resorbiert werden und auf dem Wege dichter Anastomosen ins Innere des Auges gelangen. Unter dem Bindehautnetz erscheinen die grös-

[1] Vortrag am Filatow-Kongress der Fachgruppe der Augenärzte (26. Februar 1950).

seren Äste des episkleralen Gefässsystems : ein Teil dieser ist mit freiem Auge und noch besser beim Lichte der Spaltlampe sichtbar (B). Vom Gesichtpunkte des Operateurs scheint es — aus Gründen, die wir später besprechen werden — zweckmässiger, die zuletzt erwähnten grossen episkleralen Gefässe nach Möglich-

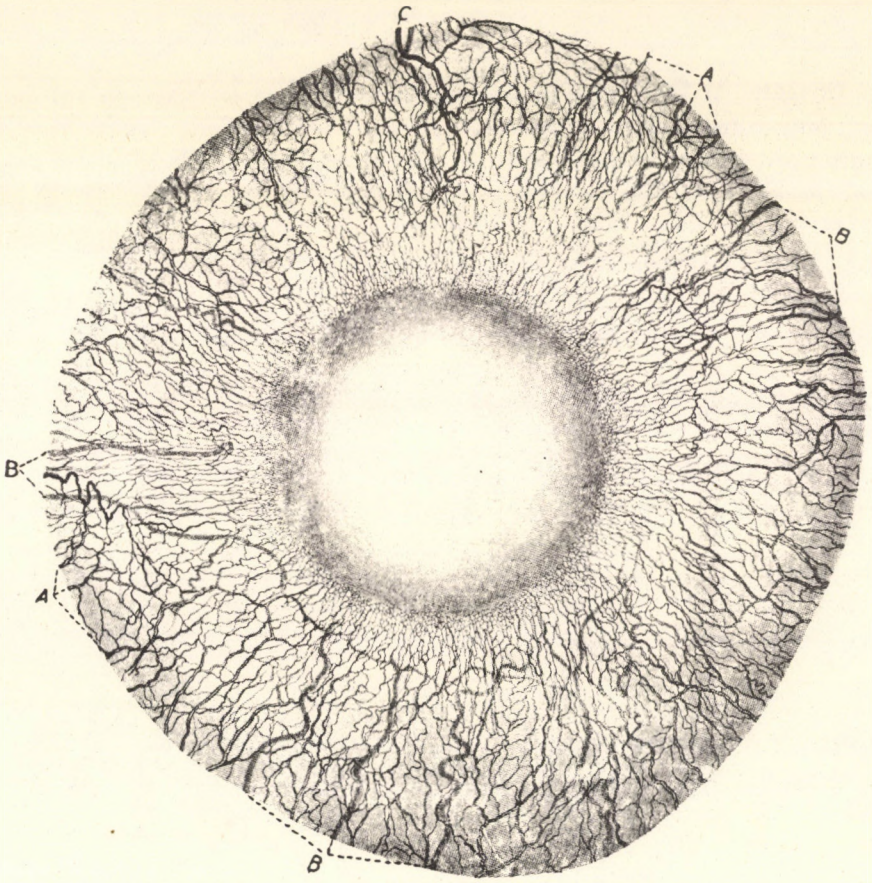



*Abb. 1.*
Gefässnetz der Bindehaut. Vollständige Tuschinjektion. *A* = aa. conjunct. ; *B* = vasa episcleralia ; *C* = v. coniunct. Homo, 44 J. († tbc. pulm.).

keit zu vermeiden, z. B., Cyclodialyse auf einem Gebiete zu unternehmen, wo solche Gefässe fehlen.

### 2. *Episklerales Netz*

Dieses Netz ist erst nach Entfernung der Bindehaut klar zu übersehen. Beim Abtrennen der Bindehaut werden viele feinen Anastomosen unterbrochen, die die beide Systeme miteinander verbinden. Das Auffälligste an diesem Netze

sind wohl die grossen Arterien (A) und Venenstämme (B), die neben diesem episkleralen Geflecht auch mit den im Innern des Auges befindlichen Geflechten vielfach verbunden sind. Die arteriellen Stämme des Systems zeigen mehr Windungen, als die gleichkalibrigen Venen. Wir haben beide Arten von

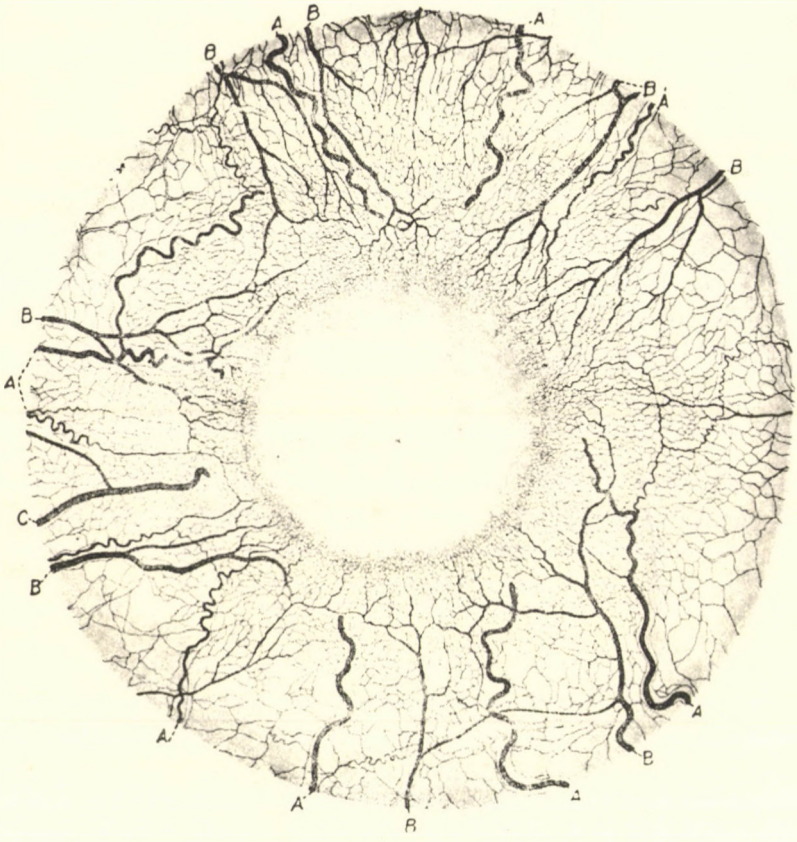



*Abb. 2.*
Episklerales Gefässnetz. Vollständige Tuschinjektion. *A* = aa. cil. ant.; *B* = vv. cil. ant.; *C* = Emissarvene. 44 J. († tbc. pulm.).

Gefässen auch in histologischen und makroskopischen Präparaten überprüft. Die Gefässe gehören alle dem System der A. ophthalmica an.

Das Geflecht um den Limbus unterscheidet sich in folgenden wesentlichen Punkten von ähnlichen Geflechten der Bindehaut.

*a)* In diesem Geflecht sind die Endzweige der Venen überwiegend an der Zahl, im ersteren dagegen diejenigen der Arterien.

*b)* Die Endäste dieses Geflecht wenden sich nicht schlingenförmig zurück, sondern dringen 1—1,5 mm weit in die Hornhautsubstanz ein. Bei stärkerer

Vergrösserung (Abb. 3. und 9.) kann man die Endäste, die wir *Terminale Resorptionsgefässe* nennen, genau verfolgen. Nach unserer Auffassung stehen diese terminale Gefässe mit den Spalträumen der Hornhaut in Verbindung. Anlässlich unseren Untersuchungen mit der Spaltlampe sahen wir unter den kleinen Gefässen des Limbusnetzes winzige, mit einer wasserklaren Flüssigkeit gefüllte Äderchen — wir dürften sie Venae aqueosae nennen — die sich jedoch

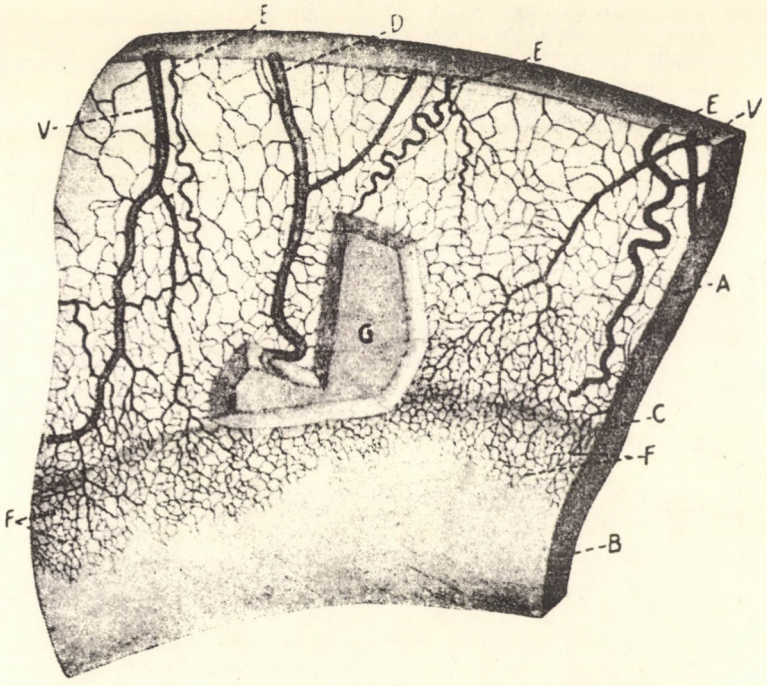



*Abb.3.*
Ablauf der Emissarvene. Gefässnetz des Limbus und Eindringen der terminalen Gefässe in die eigentliche Hornhaut. *A* = sclera; *B* = cornea; *C* = corneosclerale Grenze; *D* = Emissarvene; *E* = aa. cil. ant.; *F* = in die Cornea eindringende Endzweige (terminale Gefässe); *G* = corpus ciliare (in Sklera-Ausschnitt); *V* = vv. episclerales. 44 J. (tbc. pulm.).

im reichen sanguiferen Geflecht des Limbus sogleich verlieren. Wir halten diese Gefässe mit den beschriebenen Terminalen Resorptionsgefässen, die wahrscheinlich im Lymphkreislauf der Hornhaut mitwirken, für identisch.

### *3. Emissarvenen*

Es sind dies diejenigen grossen Venen, die in erster Linie nicht das Blut des Bindehautgeflechts oder des episcleralen Geflechts fortschaffen, sondern mit ihrem Hauptstamme aus dem Corpus ciliare entspringen und durch eigene

Kanäle der Lederhaut an die Oberfläche derselben gelangen. Die meisten vorderen Ciliarvenen haben keine solche preformierte Kanäle. Einer von uns *(Kiss)* hat diese Venen schon 1943. als den wichtigsten Ableitungsweg des Plexus ciliaris beschrieben ; im folgenden geben wir ihre genauere morphologische Beschreibung.

Die Emissarvenen sammeln sich nicht aus dem um den *Schlemm*-Kanal befindlichen intraskleralen Geflecht, sondern sie treten aus dem Ciliarkörper radiär in die Lederhaut ein. Intraskleral verlaufen sie mit ausgeprägter S-förmiger Windung, und zwar so, dass die S-Kurve mit den Lamellen der Lederhaut

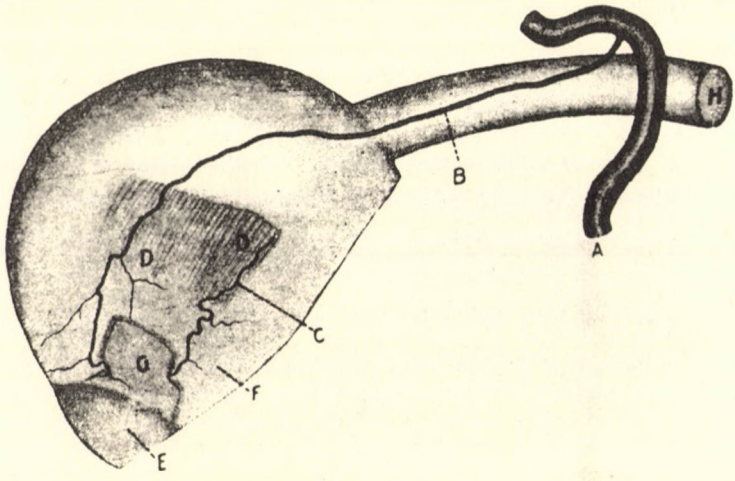



*Abb. 4.*
Ablauf der Emissarvene und ihre Einmündung in die Vena ophthalmica. *A* = v. ophth. ; *B* = Emissarvene ; *C* = art. cil. ant. ; *D* = m. rectus med. ; *E* = cornea ; *F* = sclera ; *G* = corp. cil. (im Skleraausschnitt). 44 J. (tbc. pulm.).

im grossen und ganzen parallel verläuft.Die Punkte ihres Ein- und Austritts sind nicht mehr als 1—1,5 mm gegen einander verschoben, also weniger, als die ähnlichen Punkte der Wirbelvenen. Sie tauchen mit kräftigem Stamme in der nähe des Limbus auf, bald in dem einen, bald im anderen Quadranten. Unmittelbar neben dem Austrittspunkt wird die Vene häufig durch die Einmündung eines episkleralen Astes bereichert. Eine der makroskopischen Haupteigenschaften dieser Venen ist ihr geradliniger, kaum wellenartiger Verlauf. Ausserhalb der Sclera nach einem anfänglich episkleral fixierten Abschnitt hat die Vene einen längeren Verlauf im Gewebe der Bindehaut und man kann sie mit dieser verschieben (Abb. 4. und 5.). Es kommt aber auch vor, dass ihr Verlauf durchgehends episcleral bleibt (Abb. 3. D.). Über die geraden Augenmuskeln kann man sie bis zur Vena ophthalmica verfolgen. Man findet sie nicht

an jedem Auge und bisher haben wir nie mehr als zwei davon an einem Auge beobachten können. Ihr geradliniger Verlauf hängt mit ihrer wichtigen Saugfunktion zusammen *(Kiss*, 1949). Im Lebenden *darf man diese nicht mit irgendeinem Ast der Arteria ciliaris anterior verwechseln*, welche sich durch ihren gewundenen Lauf und durch ihr dichtes Verzweigungssystem von den Venen karakteristisch unterscheiden.

Die morphologische Verschiedenheit der beiden Gefässarten ist eine physiologische Notwendigkeit. Wir wissen, dass der Blutdruck im Auge und die Tension des Auges in normalen Verhältnissen kaum einer Schwankung ausgesetzt ist. Abgesehen von anderen Regulationsmechanismen, kann dieser Gleichgewichtszustand vor allem durch die morphologischen Gegebenheiten

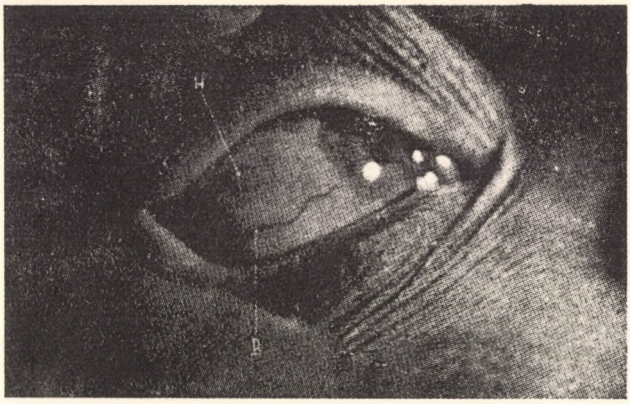



*Abb. 5.*
Ablauf der Emissarvene in Lebendem. Photographie.
*A* = konjunktivales Gefässnetz; *B* = Emissarvene. 42 J., Presbyopie.

erklärt werden. Laut tierexperimenteller Untersuchungen ist der systolisch-diastolische Druck der Arteria ophthalmica — den Mittelwert der Angaben verschiedener Untersucher gerechnet — 120/70 Hg mm. Dagegen sind die analogen Werte der vorderen Ciliararterien 75/50 Hg mm. Der auf dem verhältnismässig kurzen orbitalen Wege eingetretene Druckabfall ist nur in einem reichlich verzweigten Gefässystem mit gewundenem Verlauf vorstellbar. Der S-förmige Kanal der vorderen Ciliararterien und der einigermassen trichterförmige sklerale Kanal der Hinterarterien stehen auch im Dienste dieser Funktion. Nach *Duke—Elder* ist der venöse Austrittsdruck 39 Hg mm. In der episkleralen Vene ist dieser bereits um 6—10 Hg mm niedriger und bis zur Vena ophthalmica fällt er auf einige wenige Hg mm ab. Dieser Druckabfall kann nur durch ein System von mehr oder weniger geradlinig laufenden und sich schnell ausdehnenden Venen erklärt werden, das zugleich, laut gewissem hydromechanischen Princip, eine positive Saugwirkung auf das kapillare Gebiet ausübt.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen wie die Emissarvene aus dem Ciliarkörper hervorgeht (Abb. 6.). Die beiden Arme dieser Vene, die ein kleineres oder grösseres Gebiet des Plexus ciliaris umfangen, laufen hinter dem arteriellen Stamm und etwas gegen die Lederhaut. Im Meridionalschnitt sehen wir oft ihr weites Lumen allein oder in Gesellschaft einer Ziliararterie im Strahlenmuskel. Die enge topographische Verknüpfung des Akkommodationsmuskels und des Resorptionsgeflechts könnte als morphologische Grundlage jener

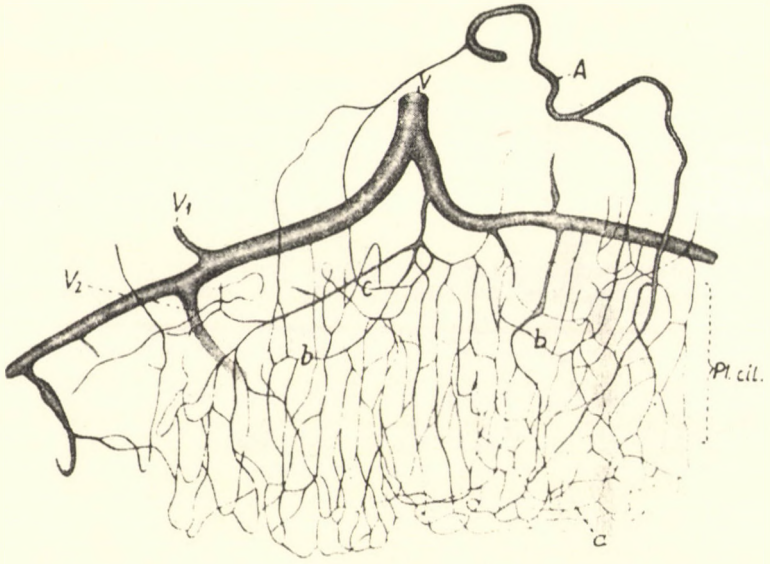



*Abb. 6.*
Ablauf der Emissarvene im corpus ciliare (Ursprung s. Abb. 4 B). *A* = Eintritt eines Astes der Art. cil. ant. in das Corpus ciliare; *Pl. cil.* = plexus ciliaris sec. Kiss; *V* = Austritt der Emissarvene aus dem Corpus ciliare; $V_1$ = Anastomose mit der V. vorticosa; $V_2$ = Anastomose mit den Venen der Iris; *a* = Endkapillare; *b* und *c* = arteriovenöse Anastomosen. 53 J. († Unfall).

Annahme *Fortin*'s dienen, womit er den Akkommodationsmuskel »Herz des Auges« nannte, doch in einem ganz verschiedenen Sinne. Die Hauptmasse der Wurzeln der Vene stammt aus dem feinen Plexus ciliaris, und so obliegt das Fortschaffen des durch den Plexus ciliaris aufgesaugten Kammerwassers vorweigend demselben. Wenn man bedenkt, dass im Plexus ciliaris zweifellos *Blut* kreist, so *kann keine Rede davon sein, dass die Emissarvene als Kammerwasservene oder laminare Vene entsteht.* Sie könnte es nur dann werden, wenn sich irgendeine echte Vena aqueosa episkleral oder konjunktival in sie ergiesst.

Die Emissarvene bildet Anastomosen mit den Wirbelvenen. (Abb. 6 $V_1$) und auch mit den Venen der Iris (Abb. 6 $V_2$). Diese Anastomosen weisen darauf hin, dass, obgleich das Gefässsystem der einzelnen Gebiete (Iris, corpus ciliare,

chorioidea) verschieden ist. die verschiedenen Systeme ähnlich den Arterien der Aderhaut in Verbindung miteinander stehen.

Wenn, während einer Cyclodialyse — wie bereits angedeutet — ein grosses Gefäss durchschnitten wird, so erfolgt daraus eine ernste Blutung in die vordere Kammer. Wir machen oft die Erfahrung, dass nach Cyclodialyse das die vordere Kammer zum $^3/_4$ ihres Raumes füllende Blut in wenigen Tagen vollständig resorbiert wird ; aller Wahrscheinlichkeit nach hauptsächlich durch den Plexus ciliaris und durch die unverletzte Emissarvene. Wenn diese jedoch verletzt

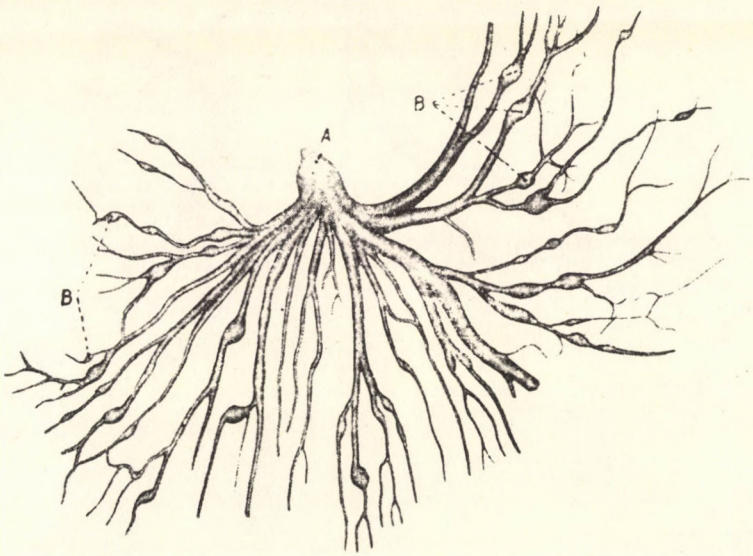



*Abb. 7.*
Äste der Vena vorticosa mit den Bulbiculi. *A* = ampulla venae vorticosae; *B* = bulbiculi venae vorticosae. 32 J. († suicidium).

wird, findet die Resorption trotz gelungener Operation nicht statt und die Tension sinkt nicht. Die aus der Iris stammenden massenhaften Blutungen hingegen werden nur langsam resorbiert, selbst wenn der Kammerwinkel normal und unversehrt ist.

Wir möchten die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass z. B. im Plexus ciliaris zwischen der hinführenden Arterie (Abb. 6 A) und der Emissarvene (Abb. 6 V) die Verbindung nicht nur durch die Endkapillaren gesichert ist (Abb. 6 a), sondern auch auf einem kürzeren Weg, und zwar durch in der Nähe der Stämme (Abb. 6 b, c) befindliche arterio-venöse Anastomosen. Die neuere Literatur legt diesen »shunt«-Erscheinungen in vielen Organen z. B. im Magen-Darm-Kanal und in den Nieren u. s. w. grosse pathologische Wichtigkeit bei.

### 4. *Venae vorticosae*

Von allen Faktoren der Blutableitung ist das System der Wirbelvenen der wichtigste. Ohne deren Beschreibung zu wiederholen, weisen wir auf unsere neuen Befunde hin.

An den Ästen der Wirbelvenen finden wir kugelartige Erweiterungen, *Bulbiculus* genannt (Abb. 7 B und 8), deren Grösse mit dem Lumen der Äste mehr oder weniger in geradem Verhältnis steht. Wir fahndeten nach solchen kugelförmigen Erweiterungen auch an anderen Stellen des Gefässsystems des Auges recht sorgfältig, doch ohne Erfolg. Unseres Wissens wurden diese Bulbiculi vor uns noch nicht beschrieben, wahrscheinlich weil sie nur an gut aufgefüllten Gefässen sichtbar werden.

*Abb. 8.*
Bulbiculus venae vorticosae. Durchhelltes (geklärtes) Präparat.
Das arterielle System ist nicht aufgefüllt. 32 J. († suicidium).

Selbst bei totaler Injektion mit Tusche sind die Bulbiculi zuerst, besonders bei jungen Individuen, nur als flache Erweiterungen zu sehen, und nur ausnahmsweise werden sie ausdrücklich kugelförmig. Dagegen werden sie klar sichtbar, wenn man das System der Wirbelvenen mit einer plastischen Substanz auffüllt.

Die eingehende Untersuchung des Systems der Wirbelvenen führt zur Feststellung, dass diese Bulbiculi fast ohne Ausnahme dort zu finden sind, wo die Äste der hinteren Ciliararterien unter denjenigen der Wirbelvenen verlaufen ; dagegen sieht man sie klar selbst dann, wenn die Arterien nicht aufgefüllt sind (Abb. 8). Es ist bekannt, dass die von vorn kommenden Zweige fast in gerader Linie, die von der Umgebung des Sehnerven kommenden Zweige aber, in einem Bogen vorgebeugt, die Ampulla erreichen (Abb. 7 A). Eine andere Eigentümlichkeit der Lokalisation besteht darin, dass man an beinahe jedem

von vorn kommenden Ast kugelförmige Erweiterungen beobachten kann, während an den von hinten stammenden Ästen Erweiterungen nur dann vorkommen, wenn diese die äquatoriale Fläche der Ampulla übersteigen, und nur an den Stellen, wo das geschieht. An den hinteren Ästen sind Bulbiculi äusserst selten zu beobachten. Sie liegen in wechselnder Entfernung von der Ampulla, so dass sie diese sozusagen als ein, aus Ringschanzen bestehendes, mehrfaches Verteidigungssystem umgeben. Die Bulbiculi liegen nicht in der Achse des Venenastes, sondern etwas exzentrisch, d. h. die eintretenden und austretenden Äste münden nicht an den entferntesten Punkten des Bulbiculus, sondern etwas abseits davon. Nach Vereinigung zweier Äste siedelt sich oft ein grösserer Bulbiculus an. Letzten Endes kann die Ampulla auch als letzte Etappe dieses Bulbikelsystems und gleichzeitig als Analogon des Bulbus venae jugularis aufgefasst werden.

In Anbetracht dessen, dass die untersuchten Augäpfel unverletzt waren — nur ein einziger aphakisch war — dürfen wir wohl die, an den Wirbelvenen gefundenen Bulbiculi als normale Erscheinungen auffassen, die der Aufmerksamkeit der Untersucher bisher entgangen sind. Und wenn man die Frage stellt, wie sie sich das Auftreten der Bulbiculi zum Lebensalter verhält, so können wir nur antworten, dass ihre Zahl mit den Jahren zunimmt. In den 6 Augäpfeln von Säuglingen, die wir untersuchten, fanden wir keinen einzigen Bulbiculus. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, dass — wie wir es schon betont haben — Bulbiculi nur an gut aufgefüllten Venen sichtbar werden und dass Säuglingsvenen wegen ihren kleinen Dimensionen schwer aufzufüllen sind. Wir hatten keine Gelegenheit Kinderaugapfel zu untersuchen. Über 20 Jahren kommen Bulbiculi regelmässig vor.

Was ihre Funktion anbetrifft, wir dürfen annehmen, dass — wie der *Bulbus* venae jugularis — auch diese als saugende Sinus wirken. Wie wir das schon bei der Besprechung der Emissarvene erwähnt haben, können wir auch auf die Bulbiculi jenes hydrodynamische Princip anwenden, dass wenn sich eine Röhre in der Richtung des Stromes erweitert, d. h. wenn die Geschwindigkeit abnimmt — mit anderen Worten : wenn die Beschleunigung negativ ist — so treten Saugkräfte im vorgehenden Teil auf. Dieses Princip gilt für offene, wie auch für geschlossene Röhrensysteme. Damit die Strömung stationär bleibt, müssen dem offenen Röhrensystem immer wieder neue Flüssigkeitsmassen zugeführt werden, während im geschlossenen Röhrensystem (wie z. B. das Blutgefässsytem) dieselbe Flüssigkeitsmasse kreisen muss. Dies wird durch das jeweilige Pulsvolumen des Herzens gesichert.

In Analogie hiezu können wir auch von der Tatsache Gebrauch machen, dass an Stellen, wo in kurzer Zeit die Entfernung grosser Flüssigkeitsmassen notwendig wird, der Organismus Saugreservoirapparate einsetzt. Solche Erweiterungen findet man auch am Lympgefässnetz des Verdauungstraktes. *Kubik* machte in Tierexperimenten die Erfahrung, dass aus den Eingeweiden

des satten Tieres eine grosse Menge von Chylus resorbiert wird, was die Auffüllung dieser Erweiterungen zur Folge hat. Synchron mit der Herztätigkeit geht die Strömung der Lymphe nach dem Ductus thoracicus vor sich. Das ist aber auch dann der Fall, wenn wir den Ductus vom Angulus venosus abschneiden. Dann wird die Strömung nicht durch den Blutkreislauf, sondern durch das Ein- und Ausatmen, durch die Bewegung des Zwerchfells und durch den negativen Thoraxdruck aufrechterhalten.

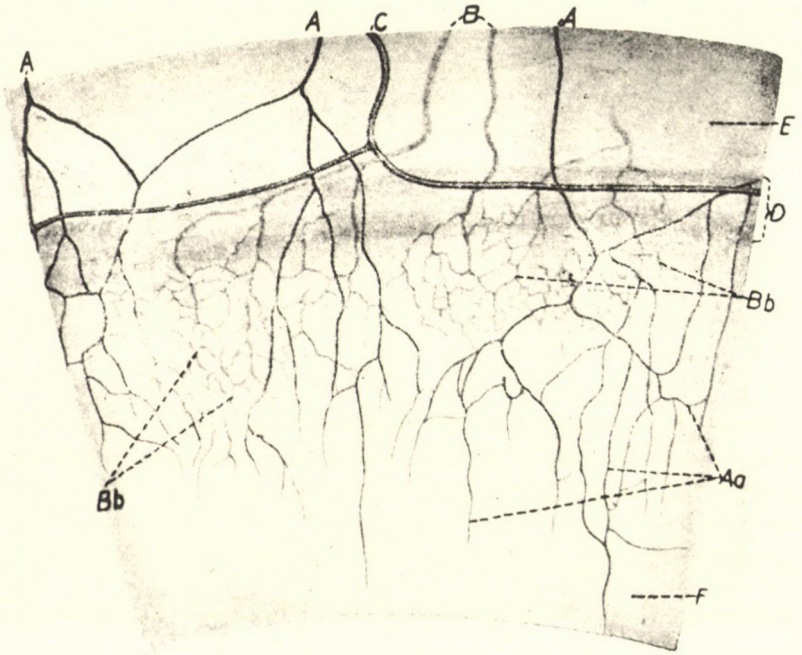



*Abb. 9.*

Oberflächliche und tiefe corneale Gefässe. Durchhelltes Präparat, Innensicht. *A* = tiefe sklerale Gefässe ; *Aa* = deren terminale Endzweige in der Hornhaut ; *B* = episklerale Gefässe und *Bb* = deren Endzweige in der Cornea: *C* = Teil der mit dem Schlemm-Kanal parallel laufenden Arterie ; *D* = Projektion des Lig. pectin ; *E* = sclera ; *F* = cornea. 66 J. († tbc. pulm ).

Im allgemeinen dient dem Lymphkreislauf ein besonderes Gefässsystem. Doch gibt es im Auge, als Exponenten des Gehirns, sowie im Zentralnervensystem, keine Lymphgefässe. Die Kammerwasservenen ergiessen sich nicht in Lymphknoten, sondern in die Äste der vorderen Ciliarvenen, sowie auch die Resorptionsvenen des Liquor cerebrospinalis (*Kiss*, 1950) sich unmittelbar an die Gefässe des Blutkreislaufs anschliessen. Es scheint an der Hand zu liegen, dass im Lymphkreislauf des Auges ähnliche morphologische Gegebenheiten mitwirken, wie im cerebrospinalen Gefässsystem.

Die Tatsache, dass die Bulbiculi topographisch eng mit den Arterienästen verknüpt sind, kann der unmittelbaren Wirkung des arteriellen Pulses auf den venösen Kreislauf dienen. Der Gedanke ist naheliegend, dass der zwischen Arterie und Sclera befindliche Bulbiculus mit Hilfe seines Blutüberschusses verhindert, dass der arterielle Puls die Vene zusammendrückt, was eine Blutanhäufung hervorrufen würde, die den empfindlichen Geweben des Auges zweifellos Schaden zufügen würde.

Die obigen Erörterungen sind ausschliesslich auf morphologische Tatsachen begründet. Eine lange Reihe physiologischer, pathologischer und klinischer Beobachtungen sind erforderlich um zu entscheiden, inwiefern diese Gedankengänge stichhaltig sind.

### 5. *Gefässe in der Cornea*

Im peripheren Teil der Hornhaut fanden wir an vollständig mit Tusche injizierten Präparaten ein aus kleinen Gefässen bestehendes zweischichtiges Netz (Abb. 9 Aa und Bb). Die Äste der oberflächlichen Schicht (Bb) hängen mit den Venen des episkleralen Netzes zusammen (Abb. 3 F), während die tiefere Schicht mit den tieferen skleralen Venen in Verbindung steht. Die Netze dieser zwei Schichten unterscheiden sich voneinander : das Geflecht der tiefen Schicht ist spärlicher und seine Endzweige dringen wie Wurzeln tiefer (1,5—2 mm) in die Substanz der Cornea ein. Diese cornealen Gefässe, besonders das tiefere Netz, sind ganz identisch mit den, von einem von uns, (*Kiss*, 1950) beschriebenen Gefässen der Hirnhaut, die zur Resorption des Liquors dienen. Auf Grund dieser Ähnlichkeit, sowie ihrer Anfüllung von den Venen her und ihrer Topographie halten wir diese Gefässe für den Ableitungsweg (Saugapparat) des Lymphkreislaufs der Cornea. Da man diese in Lebenden nicht sehen kann, nehmen wir an, dass diese Gefässe die Wurzeln gewisser Venae aqueosae bilden. Weitere Untersuchungen werden entscheiden, ob diese stets mit den episkleralen Gefässen oder mit den aqueosen Venen in Verbindung stehen. Auf Grnud unserer bisherigen Untersuchungen betrachten wir das System des Lig. pectinatum als Eintrittspforte der zwischen den Lamellen der Cornea kreisenden wasserklaren Flüssigkeit, da das Material der, an Leichen angestellten, Aufsaugungsversuche oder die, in die Vorderkammer des zur Enukleation vorbereiteten Auges injizierte Tusche, regelmässig durch dieses Gebiet resorbiert wurde.

Doch müssen wir bei der Bewertung dieses Befundes vorsichtig sein. In der Literatur finden wir ein einzigesmal (*Brücke*, 1847) die Beschreibung eines Falles, in welchem die tiefen Schichten der Cornea — wie in unserem Falle — konzentrische Aderung aufweisen. *Brücke* gibt in seiner Monographie keine Abbildung und so sind wir nicht in der Lage seinen Fall mit dem unsrigen zu vergleichen.

## 6. Zusammenfassung

Wir untersuchten 50 injizierte Bulbi in histologischen und aufgehellten Präparaten. Wir fassen die Ergebnisse unserer Untersuchungen im folgenden zusammen:

1. Das konjunktivale und das episklerale Gefässnetz steht im Dienste des Lymphkreislaufs der Hornhaut und der Resorption aus dem Bindehautsack.

2. Der Plexus ciliaris und die Emissarvene bilden das wichtigste Resorptionsorgan des Kammerwassers.

3. Die Bulbiculi venae vorticosae spielen wahrscheinlich als Sinus mit Saugeffekt, bzw. als intermediäre Reservoirs eine Rolle.

4. Der Blutkreislauf des Auges als Exponent des Gehirns kann nur mit dem Blutkreislauf des Gehirns verglichen werden. Der Sinus der Hirnhaut entspricht dem intrabulbarer Abschnitt der Emissarvene, der auf dem Gebiete des Plexus ciliaris liegt. Der extrabulbare Abschnitt der Emissarvene spielt dieselbe Rolle, wie die Vena jugularis interna.

5. Der auf das Venensystem des Auges ausgeübte Saugeffekt wird durch den negativen Thoraxdruck erhalten, der durch das orbitale Sinussystem wirkt. Das System der Emissarvene, der Vena vorticosa und der Vena aqueosa funktioniert also nach dem von *Kiss* beschriebenen Sinusprinzip.

Новые данные к кровообращению глаза

Ф. Кишш и Т. Орбан

Быволы

Авторы исследовали 50 иньецированных глазных яблок в гистологических препаратах. Результаты исследований авторы сводят к следующему:

1. Коньюктивальная и эписклеральная сеть сосудов находится в службе обращения соков роговицы, как и всасывания.

2. Цилиарное сплетение и эмиссарийная вена – важнейшие всасывающие органы камерной влаги.

3. Bulbiculi venae vorticosae по всей вероятности играет роль синусов небольшого всасывающего действия, или-же переходящих резервуаров.

4. Можно установить параллельность между кровообращением мозга и глаза, как экспонента мозга. Синусам мозговой оболочки соответствует внутробульбарный участок эмиссарийной вены, которая лежит в области цилинарного сплетения. Внебульбарный же участок эмиссарийной вены играет такую-же роль, как и vena jugularis interna.

5. Сосущее действие на систему вены глаза, поддерживается отрицательным давлением грудной клетки через орбитальную синусную систему. Система емиссарийной вены, вортикозной вены и аквэозной вены действует, следовательно на основании описанного Кишшом принципа.

## LITERATUR

1. *Ascher:* Am. J. of O. (1942).
Am. J. of O. June (Part II). (1949).
2. *Brücke:* Monographia. Berlin. (1847).
3. *Dvorak* und *Theobald:* Pr. Am. Ophth. Soc. (1934).
4. *Duke—Elder:* Textbook of Ophthalmology. Bd. I. (1942).
5. *Fortin:* Rev. Soc. Argent. Biol. (1927).
6. *Fuchs:* E. Gr. A. (1884).
7. *Gartner:* A. O. (1944).
A. O. (1946).
8. *Goldmann:* Ophthalm. (1946).
Brückner-Heft. (1949).
9. *Kiss F.:* Szemészet. (Ungarisch). (1949).
Opthalm. (1943).
Magyar Sebészet, Nr. 1. (Ungar) (1950).
10. *Kubik:* (mündliche Mitteilung).

11. *Leber:* in *Graefe-Saemisch:* Bd. II. (mit ausführlicher Literatur). (1903.)
12. *Maggiore:* Ann. Ophthalmol. (1917.)
13. *Möllendorff:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. III/2. (1936.)
14. *Seidel:* Gr. A. (1920.)
15. *Sobianski:* Klin. Oczna. (Polnisch). (1934.)
16. *Sondermann:* A. F. Ophth. (1940.)
17. *Sudakewitsch:* Br. J. O. (1947.)
18. *Troncoso:* Am. J. O. (1925.)
19. *Vail* und *Ascher:* Am. J. O. (1943.)
20. *Vogt:* Spaltlampenmikr. (1930.)
21. *Weinstein:* Orvosok Lapja. (Ungarisch). (1950.)
Br. J. O. (1950.)

Department of Pathological Anatomy of the University in Szeged,
*(Director : Prof. Dr. B. Korpássy)*

# THE CARCINOGENIC ACTION OF TANNIC ACID EFFECT OF CASEIN ON THE DEVELOPMENT OF LIVER TUMOURS

*Béla Korpássy and Márta Mosonyi*

**It was recently published (*Korpássy* and *Kovács* 1949) the successful production of liver cirrhosis in white rats by prolonged subcutaneous administration of tannic acid solutions. Already then these investigations had indicated that the progressive process produced in the liver of rats by regular tannic acid administration does not come to an end with the characteristical distortion of the liver-architecture. In the liver of some of the rats namely, which survived the 100th day of treatment, there appeared small hepatomas and cholangiomas. These investigations suggest a blastomogenic action of the tannic acid.**

## *Experimental*

The experiments here to be reviewed can be divided into two parts : examination of local and remote effect of the tannic acid.

1. *Parenteral administration.* Tannic acid solution was subcutaneously injected in 58 young (two month-old) white rats. At the beginning 150 mg., later 200 mg. of tannic acid per kg. body weight, in 1,5—2 per cent aqueous solution was subcutaneously administered, usually every 5th day, on the back of all the animals. The tannic acid used was obtained through the Pharmacy of this University (Acid. tannic U. S. P. Johnson, Hendon, London).

Rats thus treated were divided into two groups. In group A the rats received a mixed diet of waste food from the hospitals. This food seemed sufficient as a great number of untreated white rats from the same strain, being fed in the same way grew and reproduced normally.

In group B the food consisted of 50 per cent milk-bread, or rice boiled in milk and 50 per cent lean fresh cheese, the contents of the latter in *Sós*'s opinion is protein 18,2 per cent, out of which casein 16,5 per cent, fat 2,2 per cent, carbohydrate 3,9 per cent. Rats of both groups were further fed on oats forming 20 per cent of all the foods.

Beginning the experiment the average weight was in group A 68 gm., in group B 50 gm. Weight of the rats was systematically controlled and in case of considerable loss of weight in order to avoid early death the treatment was discontinued for some days. The weight-curve showed a steady rise until the 150th day of the experiment when the animals of both groups reached an average weight of 175 gm. Then the body-weight in group A ranged from 150 to 180 gm. In group B the average body-weight, apart from slight fluctuation, continued to grow until the 230th day, when it reached 210 gm., later, however, it had hardly changed.

The rats, as it happens, were of the same own bred strain as those used by *Korpássy* and *Kovács*. In both groups were in identical number males and females.

In the first third of the treatment from group A 5. from group B 10 rats died. 100 day treatment was survived by 23 from group A and 19 from group B. 200 days by 12 from group A and 7 from group B. 300 days only by 5 rats from group A and by 1 rat from group B.

Treatment was discontinued on the 290th day, rats surviving this period received altogether 49 tannic acid solution injections. From group A one rat was killed on the 358th, one on the 363rd and an other on the 388th day: from group B only one rat was killed on the 388th day. The other animals perished spontaneously before the 388th day. From group A one and from group B six were devoured by their mates and so they were not autopsied. These 7 rats, however, died before the 100th day of treatment.

2. *Skin painting*. In order to study the local effect of the tannic acid on the one hand and the generale remote effect of the skin ulcers on the other hand, the skin on the back of 39 white rats was burned with a glowing spatula in the size of a 2 shilling piece and when the scab peeled off, it was tried to inhibit the healing of the ulcers. The ulcers of 20 rats were daily painted with 5 per cent fresh aqueous tannic acid solution while the ulcer of 19 rats, also daily, with 5 per cent hydrochloric acid. If healing of the ulcers in spite of this treatment advanced, the skin has been burned again or treated with concentrated hydrochloric acid. This treatment had to be repeated at intervals of six weeks. From the group treated with tannic acid 14 rats survived 300 days, 11 rats 400 days: from the group treated with hydrochloric acid 10 rats survived 300 days and 9 animals 400 days. Two animals of each group had been killed on the 505th day. The perished animals died in intercurrent diseases (otitis media, pulmonary abscess, enterocolitis).

In this experiment adult (6 months old) white rats were used, their average weight at the beginning was: tannic acid group 161 gm., hydrochloric acid group 171 gm. The strain and diet of the animals were the same as in experiment 1.

All the rats were dissected the soonest possible. For histological examination the tissues were fixed in 4 per cent formaldehyde, embedded in paraffin and stained with haematoxylin-eosin, van Gieson stain, and Gömöri's stain for reticulum. The livers were examined in all cases, other organs only in the few instances in which a macroscopic lesion was present.

## *Changes produced*

*Local effect.* Having repeatedly employed subcutaneous administration of 1,5—2 per cent aqueous tannic acid solution skin necrosis were observed on the injected place when, however, the necrotic parts came off there arose ulcers (1. experiment). Although in animals treated for longer period fairly large skin-ulcers were formed changing, however, the place of treatment or having occasionally discontinued it, the ulcers in general rapidly and unexceptionably healed and did not seem to influence the state of health of the animals. In no case arose a tumour either from the margin of the ulcers or from the healed scars.

The local treatment with tannic acid and with hydrochloric acid of the skin-ulcers induced by burning (2. experiment) yielded no result at all. The skin i. e. skin-ulcer of 11 rats was daily painted with 5 per cent tannic acid solution over a period of 400 days (2 animals were killed on the 505th day of

the treatment) but no change of any kind appeared on the place of the administration in any of the cases.

*Remote effect.* The liver of several of the 41 rats surviving the 100th day of subcutaneous tannic acid treatment (1. experiment) showed the signs of an early or advanced diffuse nodular cirrhosis and associated with such changes or without them there arose hepatic tumours variable in size and structure.

On the other hand in the liver of the animals with skin-ulcers painted with tannic acid or hydrochloric acid solution for a longer while no change,

*Fig. 1.*
Rat o/13. Treated with 4250 mg. per kg. body weight tannic acid, administered in 22 doses.
Died on 122nd day.

which could be connected with the treatment, was observed. Cirrhotic or praecirrhotic changes were observed in none of the animals, nor was possible to state an increase of the reticulum fibers in the liver. Similarly in no case occured a tumour in the liver of these rats, though they were 4 months older at the beginning of the experiment and the survival time of the greater part was 100—200 days longer than that of those treated with subcutaneous tannic acid solutions.

*Changes in the liver.* Findings referred to below are solely concerned with animals having had *subcutaneous tannic acid solution treatment* (1. experiment). The first definite naked-eye changes were seen in a rat died on the 109th day, in whose liver there appeared a few minute nodules, of greyish-white colour.

*Fig. 2.*
Rat o/21. 48 injections, total 9700 mg. tannic acid per kg. body weight. Died on 278th day.

*Fig. 3.*
Rat M/19. 29 injections, total 5700 mg. tannic acid per kg. body weight. Died on 165th day.

On the 121st and 122nd day 6 rats were lost from group A and in the liver of one there were well marked and advanced changes : the surface was rendered granular by a large number of nodules in the size of a millet or pease, of greyish white colour. Beside such nodules in one of the lobules there arose a fairly solid tumour of $5 \times 6 \times 4$ mm., sharp limited and of greyish-white colour too (Fig. 1). This picture completely differs from the diffuse nodular cirrhosis produced by the tannic acid (see fig. 2). The liver of the rat died on the 287th day (from group A) showed the most marked diffuse nodular cirrhosis (Fig. 2).

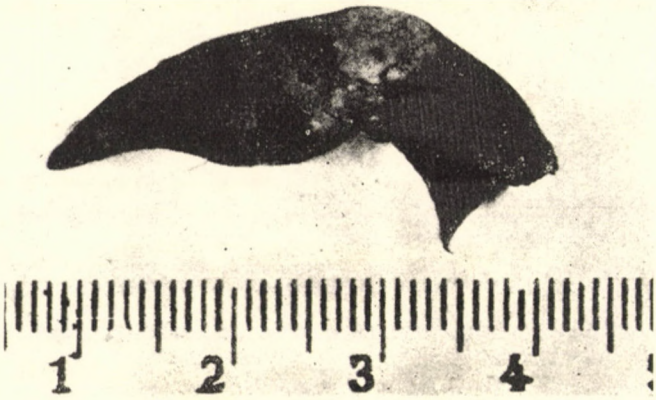



*Fig. 4.*
Rat M/28. 46 injections, total 9000 mg. tannic acid per kg. body weight. Died on 274th day.

In the liver of a rat belonging to group B and died on the 165th day, several greyish-white nodules of 2—5 mm diameter size were developed (Fig. 3). In the liver of another rat also of group B, and died on the 274th day of treatment one solide nodule in the size of $8 \times 6 \times 6$ mm of palc-greyish colour was developed with several smaller ones (Fig. 4).

After 290 days when the administration of tannic acid solution was discontinued, the macroscopical appearances of the livers — apart from the tumours — gradually reverted to normal. After this time 9 animals died or were killed and in 6 of these the livers showed solid tumours. They were not larger than those described above.

In some of the animals, especially in which the cirrhosis seemed to be the most advanced, there appeared ascites but varices of the portal-systematic venous anastomoses were never detected. No metastases were seen.

*Histological examination.* In the liver of the rats died during the first two months of the parenteral tannic acid treatment was extensive necrosis involving the central one-third to one-half of the lobules. There were numerous mitotic figures in the viable periphereal portion of the lobules and regeneration was evident through the greater part of tannic acid administration. The proliferation of fusiform cells seemingly arising from the sinusoids was rather obvious already in the first third of the treatment. They may be considered immature reticuloendothelial cells (*Korpássy* and *Kovács* 1949). Bile duct proliferation was well marked mostly about the end of the second month.

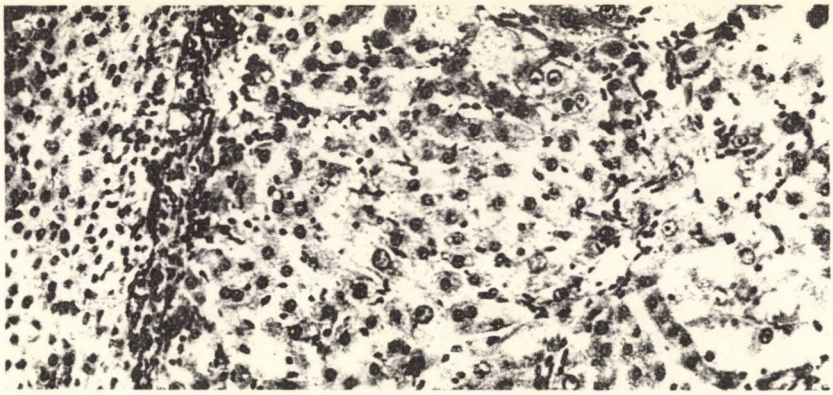


*Fig. 5.*
Rat o/27. 49 injections. total 9950 mg. tannic acid per kg. body weight. Killed on 358th day. Hepatoma and adjacent hepatic tissue. Haematoxylin and eosin. × 200.

In many animals surviving the 100th day of tannic acid administration the architecture of the liver was greatly disturbed. There was an appreciable increase in reticulum and sometimes in connective tissue, distributed mainly in the vicinity of the portal areas but also extending away from these zones in an irregular fashion setting off the parenchyma into "lobules" of irregular size and shape. These irregularly scattered hyperplastic nodules rarely showed necrosis.

*Hepatic tumours.* The induced tumours of the liver although showing a variety of structures could be divided histologically into two main groups, namely hepatoma and cholangioma.

Of the *hepatomas* two types can be distinguished, a well-differentiated and a less differentiated one, the former as a rule appeared in smaller nodules. The well-differentiated type was sometimes encapsulated, compressing the adjacent hepatic tissue which often showed a local increase in reticulum (Fig. 5).

The characteristic feature of the hepatomas was that the epithelial cells were arranged in cords which were separated from endothelial-lined sinuses by delicate slips of reticulum. In the well-differentiated form the tumour cells

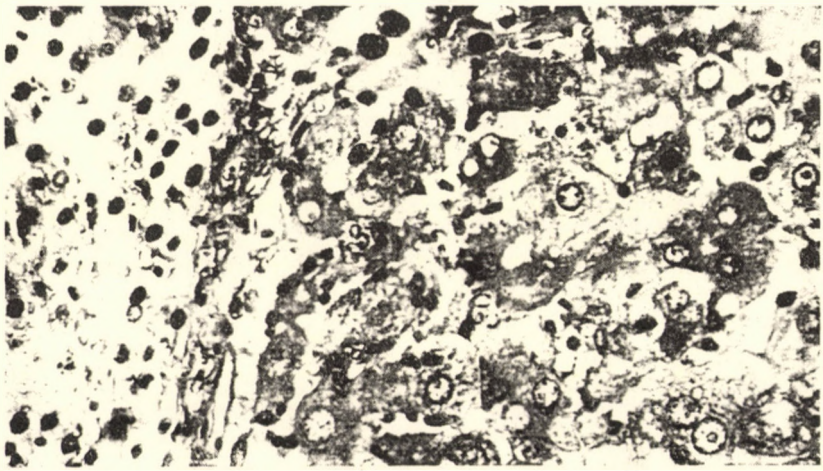


*Fig. 6.*
Rat o/27 (see fig. 5). Hepatoma and adjacent hepatic tissue. Liverlike cells with prominent nucleoli. Haematoxylin and eosin. × 350.

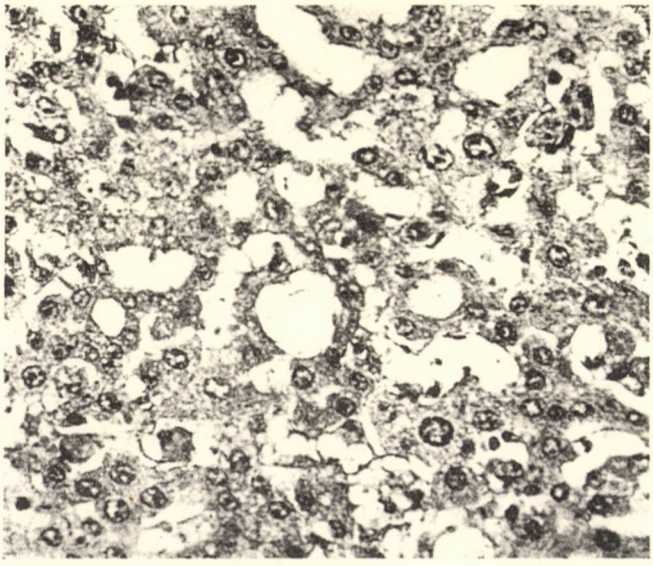


*Fig. 7.*
Rat o/13. (see fig. 1). Acinar formation in hepatoma. Haem. and eo. × 300.

had prominent cell margins, granular, occasionally vacuolated acidophilic cytoplasm and often irregularly enlarged vesicular nuclei with one to three prominent often acidophil nucleoli (Fig. 6).

In the larger hepatomas the cordlike arrangement of the tumour cells has been disorganised or took shape of cords of variable thickness. Acinar structures were not infrequently encountered that were formed by cells closely resembling hepatic parenchymal cells (Fig. 7). The cell-margins became dim, the cytoplasm stained faintly and was usually basophilic. The hepatoma cells

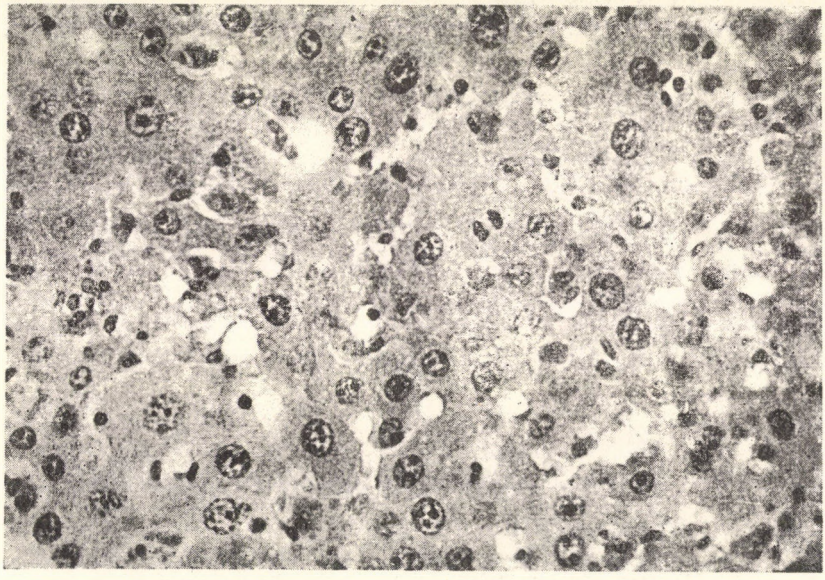


*Fig. 8.*
Rat o/27 (see fig. 5). Mitosis in hepatoma. Haem. and eo. × 350.

showed considerable variety in size; mitotic figures varied considerably in number and some were atypical (Fig. 8). A centrally placed vessel or bile ducts were not found. Fatty degeneration was slight and focal necrosis was seen in some larger hepatomas. The connective tissue of the tumours was usually scanty. In some instances there was an invasion of hepatic blood vessels at the periphery of the tumours (Fig. 9, 10).

*The proliferation of the bile-ducts* can be ascertained for the most part already before the 100th day. In rats surviving the 100th day of treatment not infrequently small areas of bile-duct proliferation were formed, showing an abundance of dense reticulum separating the ducts. *Opie* (1944) described this change in the liver of rats treated with p-dimethylaminoazobenzene and called it cholangiofibrosis.

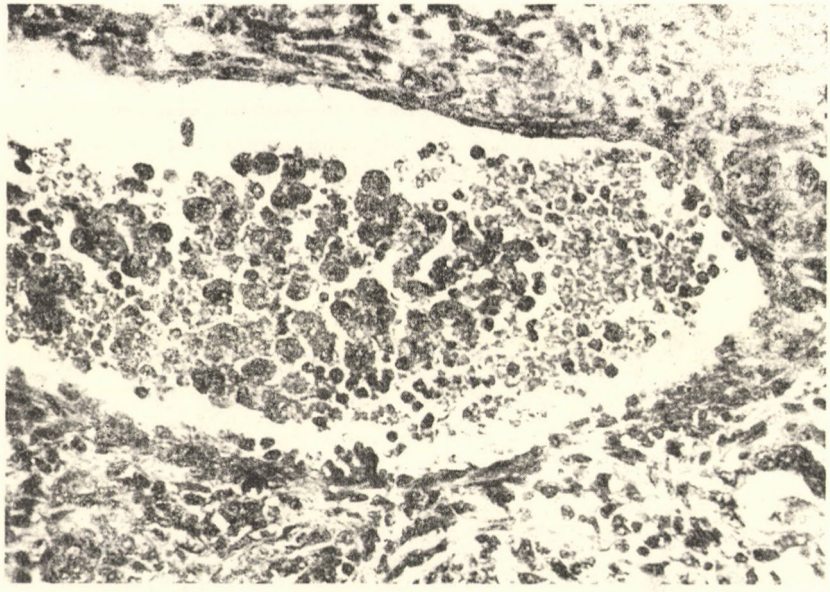


*Fig. 9.*
Rat o/13 (see fig. 1). Invasion of a large blood vessel.
Haematoxylin and eosin. × 300.

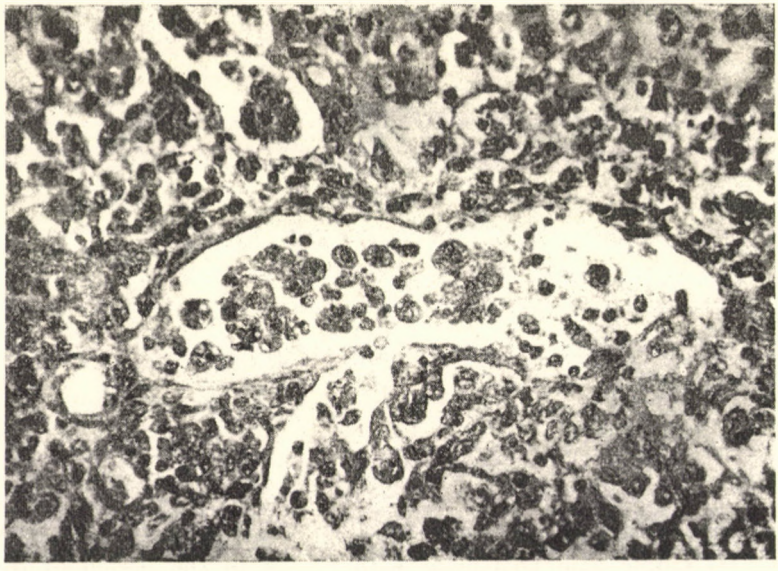


*Fig. 10.*
Rao/23. 49 injections, total 9950 mg. tannic acid per kg. body tweight. Died on 294th day. Invasion of a blood vessel.
Haematoxylin and eosin. × 350.

Beside these changes, also a more extensive and markedly irregular bile-duct proliferation could be observed in quite a number of cases (Fig. 11, 12). The shape and width of the tubules may be very varied and they are surrounded by but very few connective tissue. Still more marked irregularities may be shown by the epithelial lining : the cuboid-, or columnal epithelial cells are of markedly polymorph in shape and size, their nuclei sometimes vesicular, sometimes quite extended and hyperchromatic and, layering of the cells sometimes occurred (Fig. 13). Moreover, increase in the nuclear-cytoplasmic ration, the presence

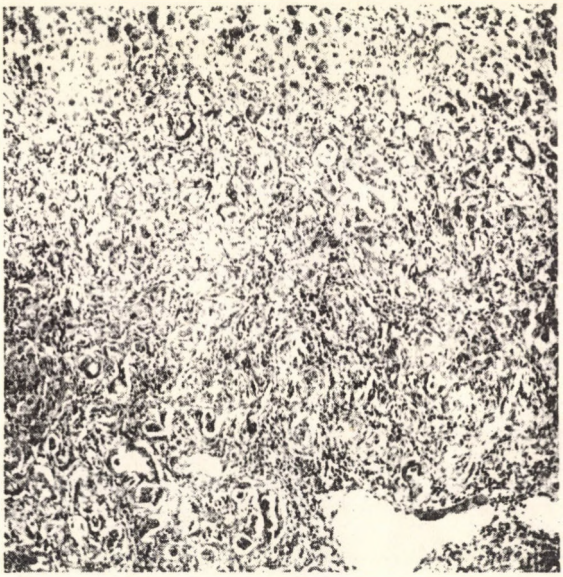


*Fig. 11.*
Rat T 18. 28 injections, total 750 mg. tannic acid. Killed on 141st day. Large area of proliferated bile ducts. Haematoxylin and eosin. × 40.

of solid acini, numerous and atypical mitoses are the features which distinguish from the non-neoplastic bile-duct proliferation. Finally, the fact that not infrequently smaller liver-cell islets can be found incorporated in the mass of the proliferating bile-ducts, proves the infiltrative growth of such tumours (Fig. 14).

*Effect of casein on the incidence of induced liver tumours and cirrhosis.* The frequency of hepatomas and cholangiomas in groups A and B produced by parenteral tannic acid treatment with regard to the period of treatment is represented in Table I. When taking in consideration only those animals which survived the 100th day of the treatment then in group A out of 23 in 13 (i. e. round 56 per cent), in group B out of 18 in only 3 (i. e. round 16 per cent)

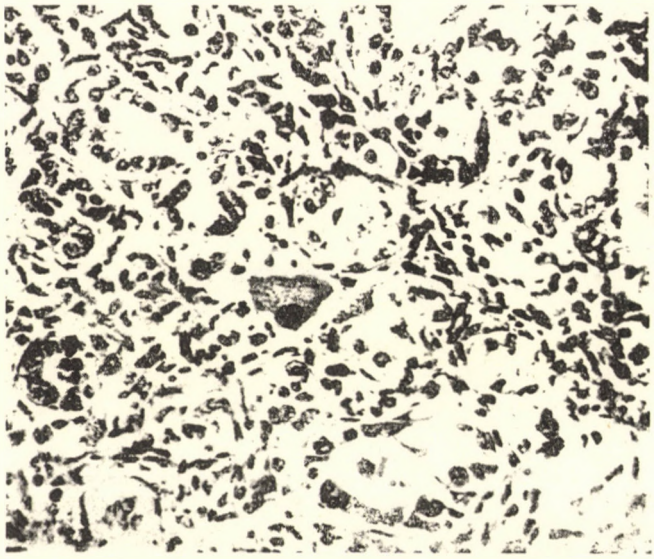


*Fig 12.*
Rat o/16. 28 injections. total 5500 mg. tannic acid per kg. body weight. Died on 166th day. Cholangioma. × 150.

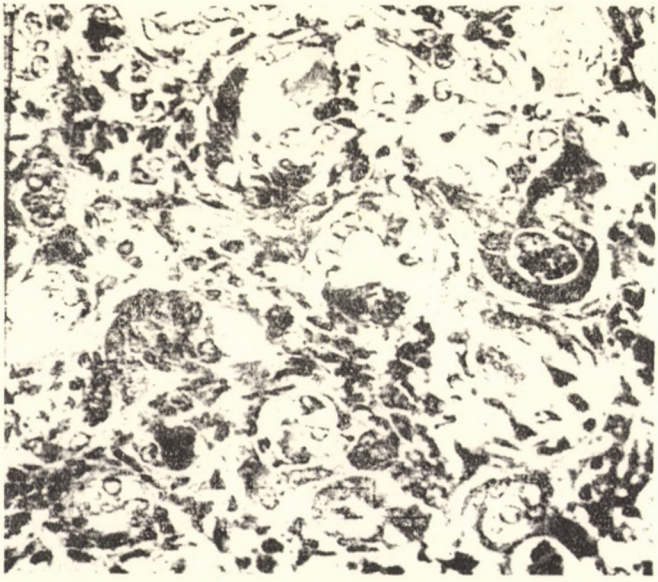


*Fig. 13.*
Rat T/18 (see fig. 11). Low grade adenocarcinoma. Haematoxylin and eosin. × 350.

were hepatic tumours induced. These results suggest that high casein diet (group B) protected rats to a considerable extent from the development of liver tumours. We would, however, mention that only macroscopic nodules whose neoplastic feature was of course histologically established, have been taken in consideration. There are authors who went further e. g. *Crabtree* (1949) investigating the carcinogenic effect of aminoazotoluenes regarded both the

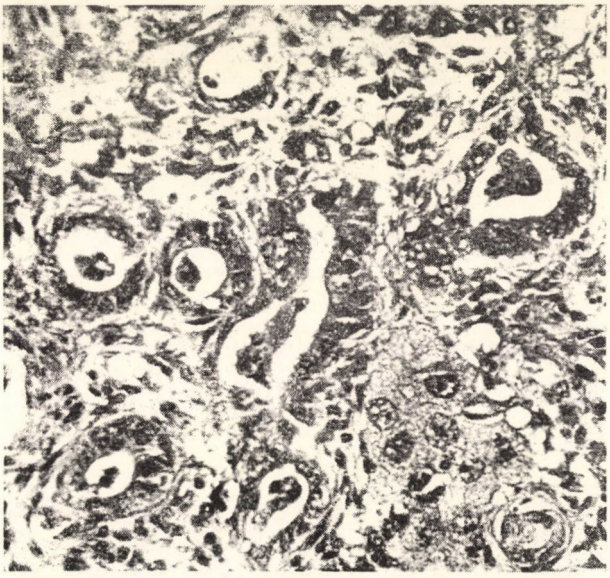


*Fig. 14.*
Rat o/13 (see fig. 1). Cholangioma with incorporated hepatic cells. Haematoxylin and eosin. × 350.

microscopic nodules of hepatoma and beginning of cholangioma as a tumour produced by his treatment.

Table II. shows the relation between cirrhosis and hepatic tumours. In group A out of 23 rats, surviving the 100th day of treatment in the liver of

Table I.

| Days on experiment | Number of rats examined | | Average survival time, days | | Number of rats with liver tumours | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Hepatoma | | Cholangioma | | Hep.+.Chol. | | | |
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | | |
| 5— 87 | 5 | 5 | 36 | 38 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 103—195 | 11 | 11 | 128 | 146 | 1 | 1 | 3 | — | 1 | — | 5 | 1 |
| 201—295 | 7 | 6 | 265 | 230 | 2 | 1 | 2 | — | — | — | 4 | 1 |
| 320—388 | 5 | 1 | 353 | 388 | 2 | 1 | 1 | — | 1 | — | 4 | 1 |
| **Total** | 28 | 23 | — | — | 5 | 3 | 6 | — | 2 | — | 13 | 3 |

15 animals, there appeared a cirrhosis of different grade. In 9 animals, contemporaneously with cirrhosis liver tumours were formed, while in 4 animals with liver tumours no cirrhosis could be determined. In group B (high casein diet) out of 18 rats surviving the 100th day in only 5 developed an early cirrhosis. The sex of the animals seemed not to influence the incidence of induced liver tumours and cirrhosis.

Table II.

| Days on experiment | Number of rats examined | | Number of rats with liver cirrhosis | | Cirrhosis in tumour rats | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | A | B | A | B | A | B |
| 5— 87 | 5 | 5 | — | — | — | — |
| 103—195 | 11 | 11 | 8 | 4 | 4 | 1 |
| 201—295 | 7 | 6 | 5 | 1 | 4 | — |
| 320—388 | 5 | 1 | 2 | — | 1 | — |
| Total | 28 | 23 | 15 | 5 | 9 | 1 |

*Incidence of spontaneous tumours.* The albino rat strain which has been used for years in all our experiments, our own bred, is scarcely susceptible of spontaneous tumours. Although quite a large number of untreated old rats was autopsied, spontaneous liver tumour could be noted only in a single case. In experiment 2. of this paper in the liver of one rat, died on the 425th day of hydrochloric acid skin painting, a characteristic cysticercus sarcoma appeared with extensive omentum and pulmonary metastases. Spontaneous hepatoma, cholangioma, benign- or malign tumours arising from any other organ, however, were in no case observed.

*Transplantation.* Subcutaneous and intrahepatic transplants of tumour tissues were made by the trocar technique into rats of homologous strain. From a bean-sized liver tumour of one animal subcutaneous transplantation has been made into 5 white rats. No tumour is palpable even after 5 months. From a hazelnut-sized liver tumour of an other animal, transplantation into the liver of 5 white rats and in other 5 subcutaneously, has been made. Transplantation, even after several months, seems to fail.

## *Discussion*

The best known of the hepatic tumours producing chemical substances are the azo-dyes. *Sasaki* and *Yoshida* (1935) were the first to succeed in producing liver cancer in rats fed o-aminoazotoluene. The most effective of the carcinogenic azo-dyes is p-dimethylaminoazobenzene (butter-yellow). The carcinogenic action of this dye on the liver was discovered by *Kinoshita* (1937). *Cruz* (1948) observed four types of lesions in the liver of rats fed p-dimethylaminoazobenzene more or less in accordance with the time of survival of the rats : 1. acute serous hepatitis, 2. adenomatosis, or bile ducts adenoma, 3. fibrosis, or annular cirrhosis, 4. stage of carcinoma or hepatoma.

*Eltsina* (1944) painted the skin of mice with 1 per cent o-aminoazotoluene and after 9 month of treatment in the liver there appeared small hepatomas and cholangiomas. Investigations of *Shabad* and *Buvailo* dealt with the azo compounds of 9, 10-dimethyl —1,2 benzanthracene, synthetized by *Mikhailov* and *Blokhina* which also proved to be blastomogenic. *Morozenskája* (1946) succeeded in transplanting the hepatoma of a mouse fed o-aminoazotoluene. It was transplanted and grew under the skin of white mice for 37 generations. Recently *Spitz*, *Maguigan* and *Dobriner* (1950) studied the carcinogenic action of benzidine. The structure of thehepatic tumours following the administrations of benzidine was in most respect quite like those produced by butter-yellow.

Carbontetrachloride administered perorally to mice resembles much in its effect to the azo-dyes (*Edwards* 1941). According to investigations made by *Cameron* and *Karunaratne* (1936) and others the carbontetrachloride is a substance producing cirrhosis.

There is an other carcinogenic agent, the effect of which is exclusively remote, that is 2-acetyl-aminofluorene. The carcinogenic properties of this agent were discovered by *Wilson*, *DeEds* and *Cox* (1941). Most tissues that gave rise to tumours were also the sites of nodular epithelial hyperplasia and no sharp distinction could be made between these nodules and the tumours formed by similar tissues (*Cox*, *Wilson* and *DeEds* 1947).

According to our own investigations the effect of tannic acid on liver resembles very much to the substances here specified. Administered parenterally it produces serous hepatitis and acinocentral necrosis (*Korpássy* 1949). It proved hepatotoxic when administered perorally in due dosage (*Korpássy*, *Koltay* and *Horvai* 1950). By parenteral administration to rats for a longer period it produces liver cirrhosis (*Korpássy* and *Kovács* 1949).

As it is shown by the investigations published here, tannic acid has no local effect producing tumour. As to the morphology of liver tumours produced by parenteral tannic acid administration — employed for the first time by the authors — parallels that described by *Orr* (1940), *Opie* (1944) and others in rats fed butter-yellow, or by *Wilson*, *DeEds* and *Cox* (1947), *Harris* (1947) and others in rats fed acetyl-aminofluorene ; or by *Edwards* (1942), *Eschenbrenner* and *Miller* (1946) in mice fed carbontetrachloride. It is true we did not succeed as yet in producing metastases involving liver cancer with parenteral tannic acid treatment, yet invasion of hepatic blood vessels observed in two animals too, indicates that some of the tumours thus produced cannot be regarded benign any more. *Willis* (1948) states that the invasion of hepatic veins is the prelude in human carcinoma of liver to metastasis to the lungs. One of our animals in whose liver at least early hepatic carcinoma can be ascertained, died on the 122nd day. Should this animal have lived a few weeks longer, it seems probable that metastases would have formed.

As tannic acid produces necrosis at the site of the injections, the question may arise whether some product of this necrosis could be responsible for the tumours. Our experiments with burn ulcers repeatedly treated locally with tannic acid or hydrochloric acid definitely are against this suggestion. Namely the greater part of these rats with healing inhibited skin ulcers survived the 400th day of the treatment, although during this time much product of necrosis could be absorbed, but no hepatomas or cholangiomas arose in any of the animals.

One of the outstanding features of the hepatic tumours induced by azo dyes, that their development can undoubtedly be influenced by diet. The addition of casein to the diet exerts some protective action against liver cancer caused by dimethylaminoazobenzene (*Kensler*, *Sugiura*, *Young*, *Halter* and *Rhoads* 1941). The addition of fresh milk daily to a rice-carrot diet containing p-dimethylaminoazobenzene protected rats to a considerable extent (*Hoch-Ligeti* 1946). *Griffin*, *Clayton* and *Baumann* (1949) stated that both casein and methionine were effective in improving the hepatic retention of riboflavin by rats fed the azo-dyes. According to our investigations may be ascertained, that high casein diet has a certain inhibitory effect on the cirrhogenic and carcinogenic action of tannic acid.

The widely disputed question of the relation between cirrhosis and formation of hepatic tumours can not be left out of consideration. According to *Sugiura* and *Rhoads* (1942) first develops liver cirrhosis, then follows the appearance of tumours, due to the effect of p-dimethylaminoazobenzene. When, however, using o-amino-azotoluene, as a rule, no cirrhosis occurs. On the other hand *Maruya* (1940), *Miller*, *Miner*, *Rusch* and *Baumann* (1941) further *Opie* (1944) too are of the opinion that cirrhosis is not necessary for experimental liver tumour formation. *Harris*, *Krahl* and *Clowe*'s (1947) data also show that tumours develop in the liver readily in the absence of cirrhosis. *Kline* (1943) observed that addition of p-aminobenzoic-acid to the diet containing butter-yellow caused great reduction of cirrhosis without changing the incidence of liver cancer. *Eschenbrenner* and *Miller* (1946) by quantitative histologic studies stated that repeated liver necrosis and its associated chronic regenerative state are probably not necessary for the induction of tumours with carbon-tetrachloride.

*Fitzhugh* and *Nelson* (1948) stated that thiourea administered for longer period to white rats produces hepatic tumours without cirrhosis. On the other hand thioacetamid, a powerful nodular cirrhosis producing substance, does not at all or only exceptionally produce hepatic tumours.

Anyhow on the basis of our investigations made till now we do not wish to take a definite attitude as to the relationship between cirrhosis and formation of liver tumours. No doubt, to establish a sharp distinction between regenerative hyperplasia and neoplasia is not easy. Nodules which were not unquestionably

neoplastic were classed as non neoplastic, though numerous areas were suggestive of early neoplasm. It is, however, certain that no cirrhosis could be determined in a number of our animals with liver tumours. Wether tannic acid is the active agent in inducing hepatic tumours, or whether these tumours are merely the result of hepatic damage caused by tannic acid, awaits further study.

It is worthwhile to mention that *Morozenskaja* (1946) proved that dimethylaminoazobenzene, apart from causing growths in the liver, can also induce growths in other sites and produce characteristic changes of the mesenchyme of the liver resembling leukosis. *Vylegnsanin* (1945) observed analogous changes from the action of orthoaminoazotoluene in mice. Recently *Hoch-Ligeti* (1949) gave the account that in rats which did not develop liver tumours after receiving a diet containing butter-yellow for 17 months, three pancreatic tumours were found. Our observations, however, suggest that the tannic acid effect may be paralleled in this respect too with that of butter-yellow. We could namely state that in the lung of some of the rats a bronchial adenoma developed.

These investigations give rise to several problems. The question of the effective agent in the tannic acid and its causal role in the etiology of human liver tumours may be of the highest importance. Naturally, further investigations are needed to solve these and related problems.

*Summary*

1. 58 young white rats have been treated with tannic acid solution administered subcutaneously. In group A the rats received a mixed (»normal«) food, in group B a high casein diet.

2. Ulcer was produced by burning the skin of other 39 young white rats. Ulcer in 20 animals has been daily painted with 5 per cent tannic acid solution for a longer period, while the ulcer of the remaining 19 animals also daily painted, however, with 5 per cent hydroahloric acid.

3. Cirrhosis and hepatic tumours appeared merely in animals with parenteral tannic acid treatment.

4. Out of 23 rats of group A (»normal« diet) surviving the 100th day of the parenteral treatment, died or killed between days 109 and 388 of the experiment, in 13, i. e. 56 per cent were induced hepatic tumours.

5. Out of 18 rats of group B (high casein diet) which survived the 100th day of treatment and were killed or died between days 103 and 388 of the experiment, only in 3, i. e. 16 per cent developed hepatic tumours.

6. These results suggests that high casein diet inhibits to a considerable extent the blastomogenic action of tannic acid.

7. The induced tumours were always multiple, histologically hepatomas and cholangiomas, and in general benign, although the invasion into the liver veins, observed in 2 cases, likewise on the basis of atypical pattern in some cases, low grade carcinoma could be considered.

8. The local tumour producing effect of the tannic acid could not be stated and no great importance in tumour induction could be attached to skin nekrosis products.

## Карциногенное действие таннина и действие казеина на развитие печеночных опухолей

В. Корпаши и М. Мошоньи

### Выводы

58 молодых белых крыс получили в среднем через каждые 5 суток, вначале 1.5% -ный, а затем 2Ю-ный раствор таннина подкожно. Всем крысам давали сначала 150, а затем 22 мг таннина на кг веса. Леченных таким образом животных с точки зрения диэты разделили на 2 группы: группа А получила »нормальную« диэту, то-есть остатки госпитальной еды, а группу Б держали на равном количестве молочного хлеба и творога.

Во втором опыте выжигали на спине 39-ти молодых белых крыс кожную язву, величиной 2-форинтной монеты. Обжигаемые таким образом, животные также разделялись на 2 группы: язву 20-и животных ежедневно смазывали 5%-ным раствором таннина, а язву остальных 19-и животных ежедневно смазывали 53-ной соляной кислотой. Животные, подвергаемые этим опытам, держали на »нормальной« диэте.

В печени крыс, переживающих 100-ый день лечения, возникли изменения разной степени: ранняя или более поздняя стадия цирроза, а также опухоли. Вызываемые этим способом, опухоли имели размер от 2–8 мм белосероватыми буграми и вырисовались среди окружающей печеночной ткани. Гистологическое строение этих опухолей соответствовало картине гепатомы и холангиомы.

Опухоли были множественные и, в общем, доброкачественные. В двух случаях, однако, мы наблюдали вторжение опухоли в более крупные печеночные вены, а, вместе с тем, выраженный полиморфизм ядер. В этих случаях мы с полным правом говорили о раннем раке печени. Два раза мы попытались пересадить гепатому, вызванную таннином (под кожу и в печень), но до сих пор безрезультатно.

Из группы А 23 крысы переживали 100-ый день лечения, а среди них у 13-и крыс (56%) удалось вызвать печеночную опухоль. В то-же время среди 18 крыс, бывших на диэте, богатой казеином (группа Б) и переживающие 100-ый день лечения, только у трех (16%) появилась опухоль в печени. Таким образом кажется, что питание, богатое казеином известной степени, предохраняет животных от опухолей.

На коже животных, смазываемых таннином или соляной кислотой (второй опыт), опухоли совсем не возникли. Но ни в печени, ни в других внутренних органах опухоли не встречались. Это опровергает предположение, что при подкожном лечении таннином рассасывание некротических тканевых продуктов играет роль при возникновении цирроза или опухолей печени.

Стихийное возникновение опухоли в печени у этой, воспитанной нами-же линии крыс совсем не наблюдалось, хотя мы исследовали многочисленных крыс более старого возраста.

Циррогенное и карциногенное действие таннина, описанное авторами в первые, ставится ими в один ряд с бластомогенным действием масляного желтого, о-амино-азотолуола, четырех-хлористого углерода и ацетил-амино-флуорена.

## REFERENCES


1. *Buvailo and Shabad:* quoted by Shabad.
2. *Cameron G. R.* and *Karunaratne A. E.:* J. Path. Bact. *42*, (1936). 1.
3. *Cx) A. J., Wilson R. H.* and *DeEds, F.:* Cancer Res. *7*, (1947). 647.
4. *Crabtree H. G.:* *3*, (1949). 87.
5. *Cruz J. Z. Sta.:* J. Philippine M. A. *24*, (1948). 1.
6. *Edwards J. E.:* J. Nat. Cancer Inst. *2*, (1941). 197. — Ibid. *3*, (1942). 19.
7. *Eltsina N. V.:* Am. Rev. Soviet Med. *2*, (1944/45). 500.
8. *Eschenbrenner A. B.* and *Miller E.:* J. Nat. Cancer Inst. *6*, (1946). 325.
9. *Fitzhugh D. G.* and *Nelson A. A.:* Science *108*, (1948). 626.
10. *Griffin A. C., Clayton C. C.* and *Baumann C. A.:* Cancer Res. *9*, (1949). 82.
11. *Harris P. N.:* Cancer Res. *7*, (1947). 88.
12. *Harris P. N., Krahl M. E.* and *Clowes G. H. A.:* Cancer Res. *8*, (1947). 162.
13. *Hoch-Ligeti C.:* Brit. J. Cancer. *3*, (1949). 285. — Cancer Res. *6*, (1946). 563.
14. *Kensler C. J., Sugiura K., Young N. F., Halter C. R.* and *Rhoads C. P.:* Science *93*, (1941). 308.
15. *Kinoshita R.:* Transact Jap. path. Soc. *27*, (1937). 665.
16. *Kline B. E.:* Cancer Res. *3*, (1943). 117.
17. *Korpássy B.:* Schweiz. Z. Path. Bakt. *12*, (1949). 13.

18. *Korpássy B., Koltay M.* and *Horvai R.:* Wien. klein. Wschr. *62*, (1950.) 270.
19. *Korpássy B.* and *Kovács K.:* Brit. J. exp. Path. *30*, (1949.) 266.
20. *Maruya H.:* Abstract in Am. J. Cancer. *38*, (1940.) 572.
21. *Miklhailov* and *Blokhina:* quoted by Shabad.
22. *Miller J. A., Miner D. L., Rusch H. P.* and *Baumann C. A.:* Cancer Res. *1*. (1941.) 699.
23. *Monastyrskaja:* quoted by Shabad.
24. *Morozenskaja L. S.:* 47. Am. Rev. Soviet Med. *4*. (1946.) 152. — quoted by Shabap
25. *Opie E. L.:* J. Exper. Med. *80*, (1944.) 231.
26. *Orr J. W.:* J. Path. Bact. *50*, (1940.) 393.
27. *Sasaki T.* and *Yoshida T.:* Virchows Arch. *295*, (1935.) 176.
28. *Shabad L. M.:* Am. Rev. Soviet Med. *4*, (1946/47.) 166.
29. *Sós J.:* Magyar Néptáplálkozástan (Hungarian) Budapest. (1942.)
30. *Spitz S., Maguigan W. H.* and *Dobriner K.:* Cancer *3*, (1950.) 789.
31. *Sugiura K.* and *Rhoads C. P.:* Cancer Res. *2*, (1947.) 453.
32. *Vylegnsanin:* quoted by Shabad.
33. *Willis R. A.:* »Pathology of Tumours«. London, Butterworth et Comp. (1948.)
34. *Willson R. H., DeEds F.* and *Cox) J. A.:* Cancer Res. *1*, (1941.) 595.

Institut für Anatomie und Embryologie der Medizinisch-Pharmakologische Hochschule von Marosvásárhely — Tg—Mures R.P.R. *(Vorstand: Prof. István Krompecher)*

# QUALITATIVE GESTALTUNG VON IN ENTWICKLUNG BEGRIFFENEN SKELETTEILEN UNTER EINWIRKUNG DER UMWELT

*István Krompecher und László Nébel*

Jene deterministische Auffassung, die in der Embryologie so lange herrschte, beschrieb — in schroffem Gegensatz zur funktionalistischen Betrachtungsweise — auch die Skeletteile als prädisponierte, sich von Umgebung und Funktion unabhängig, scharf begrenzt entwickelnde Teile. So sind *Fischel* (6), *Arey* (1) und viele andere Forscher der Ansicht, dass die Skeletteile wie Knochen, Knorpel oder Gelenk früh, also lange vor Beginn der Funktion entstanden sind, und dass die Funktion ihnen nur den letzten Schliff gibt. Auf diese Weise schreibt man selbst heute der Umweltwirkung zu wenig Bedeutung zu, obwohl auf manchen Gebieten, wie z. B. in der Entwicklung der Skeletteile, — innerhalb des durch die Besonderheiten des betreffenden Gewebes gebotenen Rahmens — die Umweltsfaktoren es sind, die auf die qualitative und formale Entwicklung der Stützgewebe einen entscheidenden Einfluss ausüben.

Schon lange war die nach den Methoden der Dialektik arbeitende funktionell-kausale Betrachtungsweise, die sich der starr dogmatischen deterministischen Auffassung entgegensetzte, eine stark vertretene Richtung der Embryologie, wie das aus älteren Mitteilungen deutlich hervorgeht. *Roux* (14) hat den Grund dazu gelegt; *Benninghoff* (3) leistete auf dem Gebiete der Strukturanalyse der entwickelten Teile in funktionellem Geiste grundlegende Arbeit; *Spemann* (15) hat in seinen an Kaltblütlern vorgenommenen weltberühmten Experimenten die Methode der Kausalanalyse des Auges begründet: *Bautzmann* (2) deckte die entwicklungsmechanische Bedeutung der Chorda der Kaltblütler auf; *Filatow* (5) und seine Mitarbeiter zeigten in ihren auf die Untersuchung der Wirkungen der Corneatransplantation eingestellten Experimenten Beispiel: *Reiner* führte diese Richtung in die rumänische anatomische Schule ein, und *Krompecher* (10) entwickelte diese Auffassung durch den Erweis der Abhängigkeit der Art der Knochenentwickelung von der mechanischen Inanspruchnahme weiter.

Im Gegensatz zur starren Auffassung der determinierenden Wirkung der Vererbungsfaktoren nahm die sowjet-russische biologische und medizinische Literatur der letzten Jahre sehr energisch Stellung, indem sie immer wieder die Bedeutung der Umweltwirkung betonte. Eine der — unsere Disziplin näher berührenden — Manifestationen dieser Tendenz is *Karlik*'s (8) Aufsatz, worin er die Auffassung, dass die Konstitution durch äussere Einwirkungen unbeeinflussbar sei, widerlegt. Nicht weniger lehrreich scheinen uns *Kassirskij*'s (9) Ausführungen über einige der aktuellen Probleme der Medizin vom Geschichtpunkte der mitschurinschen Biologie. Er zieht den Schluss, dass wir den Weg »zum Eingriff in die Funktionen des Organismus finden müssen«. Wir können wohl hinzufügen, dass diese Methode sich auch in der Forschungsarbeit als wesentlich und wertvoll bewährt. Durch alle diese Untersuchungen zieht sich als Leitfaden die von *Pawlow* betonte Notwendigkeit der beständigen Harmonisierung von Analyse und Synthese. (*S. Bikow* (4).)

Näher berühren den Gegenstand dieses Aufsatzes, die Skeletteile von Säugetieren, *Krompecher*'s (10) Experimente, der 1935 als erster bewiesen hat, dass unter Einwirkung der mechanischen Umstände (Umweltwirkung) indifferentes Granulationsgewebe auf Zug zu Bindegewebe, und dasselbe Granulationsgewebe auf Druck zu Knorpel wird. Dieser entscheidende

Beweis der Rolle der Umweltwirkung netbee den Ergebnissen weiterer, mit zahlreichen Mitarbeitern *(Pernyész, Goerttler, Székely, Gündisch, Puky, Mezey)* geleisteten Arbeiten den Weg, wie das im Buche »Izületképzés« (Gelenksbildung) (12) zum Ausdruck gelangt.

Nach deterministischer Auffassung entwickelt sich ein sich desmal verknöchernder Skeletteil in allen seinen Teilen desmal ; ein Röhrknochen verknöchert sich bis in seinen kleinsten Teilchen nach einem bestimmten Schema, so z. B. entwickelt sich der Humerus ingesamt durch knorpelige Praeformation, ohne dass die auf die verschiedenen Teile der Knochenoberfläche verschiedenartig einwirkenden Umweltfaktoren den geringsten Einfluss auf den Skeletteil ausüben könnten.

Nach der kausal-funktionellen Betrachtungsweise, hingegen, sind es gerade diese Einwirkungen der Umwelt, die auf die Oberfläche der einzelnen Skeletteile nicht nur in formaler, sondern auch in qualitativer Hinsicht ihren Einfluss ausüben.

Die klaren und eindeutigen Ergebnisse der oben erwähnten Versuche und die durch deren Anwendung in verschiedenen Richtungen gewonnenen Ergebnisse fanden in Fachkreisen allgemeine Annahme. Die im Laufe der embryologischen Untersuchungen, die diesen Experimenten zu Grunde liegen, formulierten Behauptungen erwiesen sich an jedem eingehend untersuchten Material als anwendbar. In Bezug auf die postembryonale Entwicklung der Skeletteile steht der Zusammenhang der Art der Knochenentwicklung mit der mechanischen Inanspruchnahme heute ausser Zweifel. An älteren Feten konnte man diesen Zusammenhang bei gründlicher Untersuchung mit grosser Wahrscheinlichkeit ablesen ; dagegen zeigten sich hinsichtlich der frühen Entwicklungsstadien der embryonalen Skeletteile gewisse Schwierigkeiten, ja Zweifel, die weiterer Forschungen bedürfen und deren Klärung erwünscht scheint.

Man kann diese Schwierigkeiten und Zweifel folgendermassen formulieren : Einerseits ist es verständlich und offenbar, dass der in fortgeschrittener Entwicklung begriffene fetale Skeletteil seitens der benachbarten Knochen einer Druckwirkung ausgesetzt ist und so auf Grunde von knorpeliger Praeformation wächst, und dass auf Zugwirkung an den Oberflächen der Diaphyse und der Apophyse dort eine bindegewebige, periostale Knochenentwicklung vor sich geht. Es bleibt aber das schwer verständliche und der Lösung harrende Problem übrig, wie man die Tatsache erklären kann, dass in den jüngeren Stadien der Entwickelung der Skeletteile das *ganze Skeletteil* ohne Ausnahme aus Knorpel aufgebaut ist, obgleich — nach unserer Annahme — der Knorpel sich an den Stellen der Druckwirkung bildet. Eine weitere Frage, die der Antwort wartet, betrifft die qualitative Entwicklung einiger Skeletteile von komplizierter Gestaltung, wo z. B. auf grossen Gebieten der Oberfläche bindegewebliche Präformation vorherrscht, aber ein gewisses umgrenztes Gebiet auf Grunde von knorpeliger Praeformation gewachsen ist ; oder umgekehrt, wir finden die Einstrahlung der Masse eines kollagenen Fibrillenbündels auf einem Gebiete

von knorpeliger Praeformatio. Die Antwort auf diese Frage kann nur nach eingehender Untersuchung der früheren Stadien embryonaler Entwicklung, auf Grunde der genauen Kenntnis derselben erfolgen.

Bei den in der Sammlung des Institutes befindlichen in Formol fixierten Embryonen untersuchten wir einige Skeletteile mit besonderer Topograhie, und zwar :

I. Den horizontalen Durchschnitt des Humerus in der Höhe des Schulter-

*Abb. 1.*
Horizontalschnitt des knorpligen Humerus eines 23 cm langen menschlichen Fetus. Oben auf dem tuberculum majus und rechts am tuberculum minus ansetzende kurze Rotatoren. Die Teilbilder dieser Stellen sind an Abb. 2 und 3 zu sehen. Zwischen den Tuberkeln befindet sich der sulcus intertubercularis (Abb. 4, der Sehnenquerschnitt des Bizeps ist herausgefallen). Vom tuberculum minus (auf dem Bilde) nach unten: gefässreiche Knochenhaut (Abb. 5). Die von der nach unten und nach links sich erhebenden, konvexen, glatten, knorpeligen Gelenksoberfläche verfertigten drei Teilbilder siehe auf Abb. 6—8.

gelenkes (siehe Abb. 1), wo die Seitenverschiebung des Gelenks, das Gleiten der Sehne und die Einstrahlung der Muskel den Humerus treffen, d. h. es machen sich Umwelteinwirkungen verschiedener Qualität auf denselben Teil des Skeletts geltend.

II. Einen horizontalen Querschnitt aus dem os coxae, näher aus dem os ischii, in der Höhe der incisura ischiadica minor, also an jener Stelle, wo

die Sehne des musculus obturator internus sich um die Knochenkante windet und auf jene Knochenfläche einen Druck ausübt. (Abb. 9.)

III. Den Längsschnitt der Zehe, wo die knorpeligen Gelenksoberflächen auf der volaren Oberfläche der Metatarsusköpfe sich weit über die Grenzen der gelenklichen Inanspruchnahme hinaus entwickelt haben; aber die Flexorensehnen verlaufen unter ihnen und üben auf sie eine Schleifwirkung aus.

In unseren Untersuchungen machten wir von durchaus zugänglichen, einfachen Methoden Gebrauch: Entkalgung in Salpetersäure, Auswaschen in Lithiumsulfat und nachhar in Wasser; Entwässerung, Einbetten. Aus den grossen Blöcken verfertigten wir 8—12 Mikron dicke Schnitte und färbten sie nach den üblichen Methoden.

*Abb. 2.* und *Abb. 3.*
Teilbilder von Abb. 1: die in die knorpeligen tuberculum majus (links) und minus (rechts) einstrahlenden Muskel. Die der Einstrahlung der Sehnen entsprechende faserige Struktur des Knorpels ist klar zu sehen.

I. Nach gründlicher Prüfung des Gebietes der proximalen Epiphyse des fetalen Humerus, die — grob formuliert — vollständig aus Knorpel bestehen sollte, kann man an dessen horizontalem, etwa kreisförmigem Kopfe folgende qualitativ verschiedene Teile unterscheiden:

1. Die medial (auf Abb. 1 nach unten) gerichtete Oberfläche des Humeruskopfes liegt gegenüber der Gelenkspfanne der Scapula; die Oberfläche des Knorpels zeigt hier qualitativ die Struktur des Hyalinknorpels in Entwicklung begriffener Gelenksoberflächen.

2. Auf der lateralen Seite findet man im Knorpel die Einstrahlung der Sehnen des am tuberculum majus ansetzenden musculus supra- et infraspinam,

bzw., an der anderen Seite, des am tuberculum minus ansetzenden musculus subscapularis (Abb. 2 und 3). Das histologische Bild ist hier dasselbe, das man am Ansatzpunkt der Sehnen auf den periostalen oder perichondralen Apophysengebieten zu sehen pflegt (*Sharpey*'sche Fasern).

3. Man bekommt ein ganz verschiedenes Bild auf dem Abschnitt, welcher vom tuberculum minus ventromedialwärts zieht: dort findet man auf dem mechanisch geschützten Gebiete, auf dem Eintrittsgebiet der vasa nutritia, ein mit lockerem Bindegewebe versehenes, gefässreiches Perichondrium (Abb. 5).

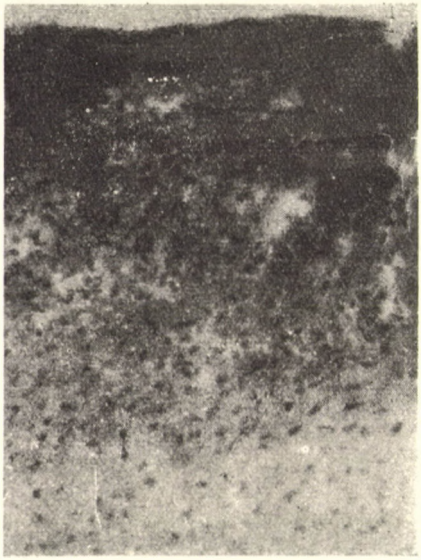


*Abb. 4.*
Auf dem histologischen Bild des dem sulcus intertubercularis entsprechenden Teiles des knorpligen Humeruskopfes finden wir das Querschnittsbild einer ungleichmässigen Längsfaserung, — entsprechend der Wirkung des Auf- und Abgleitens der Bizepssehne.

*Abb. 5.*
Auf der mechanisch unbeanspru chten Oberfläche des knorpeligen Humeruskopfes ist der Knorpel durch eine gefässreiche Knochenhaut abgegrenzt.

4. Es zeigt sich wieder ein anderes Bild auf dem zwischen der beiden Tubercula befindlichen Gebiet des sulcus Intertubercularis, wo wir im Knorpel das Durchschnittsbild einer faserigen Struktur entdecken, welche dem Auf- und Abgleiten der Bizepssehne entspricht (Abb. 4).

5. Die bisher besprochenen Bilder machen die Struktur des Randgebietes der Gelenksoberfläche des Kopfes verständlich. Diese Knorpeloberfläche kommt mit der Gelenkspfanne nur selten oder nie in Berührung; sie wird lediglich durch die Sehne der Muskel niedergedrückt, bzw. an der Gelenkkapsel mässig abgeschliffen. Die Knorpeloberfläche ist charakterisiert durch eine,

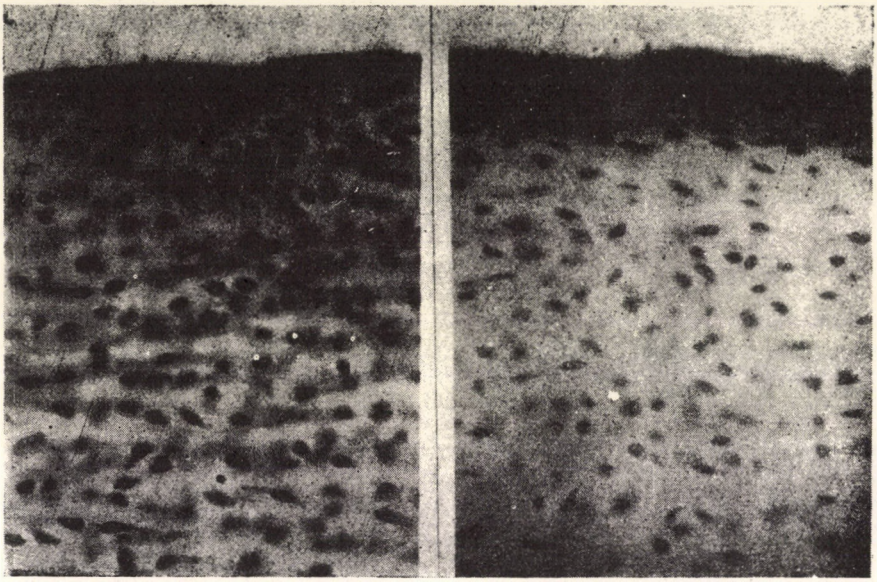


*Abb. 6* *Abb. 7*

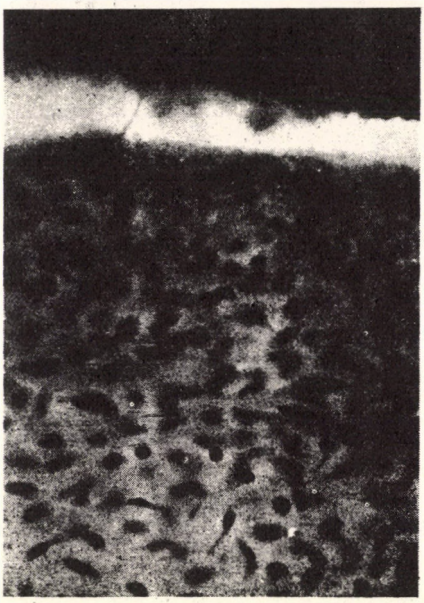


*Abb. 8*

Jedes der drei von der Gelenksoberfläche des knorpeligen Humeruskopfes aufgenommenen Mikrophotogramme zeigt eine glatte Oberf läche. Nahe dem tuberculum majus (Abb. 6) eine quer gezogene (parallel stehende, längliche Kerne), gefaserte, oberflächliche, zellreiche Schicht. Auf dem mittlerem Bilde (Abb. 7) zwischen den einzelnen Fasern des weit auseinandergedrängten Fasernnetzes gut entwickelte Chon- dronen; auf der Oberfläche schmale faserige Verdichtung. Auf dem der Gelenks- oberfläche der Scapula gegenüberste henden Bilde (Abb. 8) die reichlich mit Grund- substanz versehenen Chondronen langen bis an die Oberfläche; die faserigen Elemente des Knorpels sind hier in den Hintergrund gedrängt.

den wachsenden Oberflächen eigene, zellreiche Verdichtung. Diese Verdichtung zeigt verlängerte Kerne und z. T. larvierte Bindegewebsfasern, was man als Ergebnis der Zerrwirkung auffassen kann (Abb. 6).

6. Die Rotationsbewegung des Oberarmknochens erklärt den Umstand, dass aus dem Gebiete des mit dem Schulterblatt nur gelegentlich gegenüberstehenden Köpfchens die auf Fig. 6 sichtbaren, oberflächlich verlaufenden Fasern sich durch die gesteigerte Grundsubstanzproduktion der Knorpel-

*Abb. 9*

Durchschnitt aus dem ramus descendens ossis ischii eines 23 cm langen menschlichen Fetus von der Höhe der incisura ischiadica minor. Der Knochen entwickelt sich rundherum periostal (desmal) (Abb. 10); nur am oberen Rande des Bildes, dort, wo der musculus obturator internus gebrochen wird und dadurch auf diese Kante des Knochens einen Druck ausübt, bildet sich der Knochen auf Grunde von knorpeliger Praeformation (Abb. 11).

zellen breiter voneinander abschieben, was adas Erscheinen einer mit der Oberfläche parallelen Schraffierung im histologischen Bilde zur Folge hat (Abb. 7). Wenn wir diesen Bild mit demjenigen des der Gelenkspfanne des Schulterblattes entgegengesetzten Knorpels vergleichen, wird es uns klar, dass da der aus larvierter Grundsubstanz bestehende Hyalinknorpel zu Kosten des Bindegewebes noch entschiedener in den Vordergrund tritt. (Abb. 8).

II. Im weiteren untersuchten wir den Horizontalschnitt des periostal *wachsenden* ramus des os ischii (Abb. 9); die Entwicklungsverhältnisse dieses Knochenteils sind insofern spezifisch, dass der sehnige Teil des musculus ob-

turator internus sich bei der incisura ischiadica des Knochens scharf umbiegt, und dann in der fossa trochanterica ansetzt. Es ist klar, dass der an der incisura ischiadica minor in spitzem Winkel gebrochene Muskel durch seinen Tonus, besonders aber durch seine Kontraktion auf die Knochenoberfläche einen gewissen Druck ausübt. Die Frage ob dieser Druck irgendwelche Folgen hat, und wenn ja, welcher Art die Folgen sind, d. h. was für qualitative Veränderungen er in der qualitativen Entwicklung der Knochenoberfläche bewirkt, war auch Gegenstand unserer Untersuchungen.

Alle Oberflächen des im grossen und ganzen dreieckigen Knochendurchschnitts zeigen das charakteristische Bild der periostalen Knochenentwickelung (Abb. 9 und 10). Die Art der Knochenentwickelung zeigt lediglich an einem

*Abb. 10.*
Teilbild aus Abb. 9. Die Oberfläche des os ischii entwickelt sich auf Grund von *periostaler* (desmaler) Verknöcherung.

einzigen Punkte ein von diesem Schema abweichendes, ja ihm gegengesetzes Bild : an der Stelle, wo die Sehne des musculus obturator internus im Winkel gebrochen wird: dort zeigt sich das charakterische Bild der chondralen Knochenentwicklung (Abb. 11). Wenn man den Mechanismus des musculus obturator internus und die Verhältnisse des Gebietes kennt, wird es offenbar, dass das Entstehen der Knorpelanlage, welche an einer einzigen Stelle des Durchschnittes auftritt, und zwar da, wo die Sehne des musculus obturator internus gebrochen wird, und so auf die Inzisur Druck ausübt, nur durch diesen Druck zu erklären ist.

Diesbezüglich steht uns eine einschlägige experimentelle Angabe aus einer früheren Untersuchung *Krompecher*'s (11) zur Verfügung, die *experimental* die Frage beantwortet, ob die Entwicklungsarts des während des postembryonalen Lebens in Entwicklung begriffenen Knochens an die auf ihn einwirkende, veränderte Umweltwirkung qualitativ reagiert. In diesem an Katzenvorgenommenen Experiment zog er den musculus sartorius durch das Becken, brach

ihn an der incisura ischiadica major und fixierte sein Ende zum trochanter major ; einige Monate später untersuchte er, ob der durch diesen experimentellen Eingriff dem obturator internus ähnlichgestellte sartorius-Muskel an der Brechungstelle bei der Inzisur irgendwelche Veränderung erleidet. Der Versuch stellte klar, dass — entsprechend der Erwartung — das Bindegewebe, des sartorius sich in seinem äusseren Teil in Sehnengewebe, in seinem an den Knochen

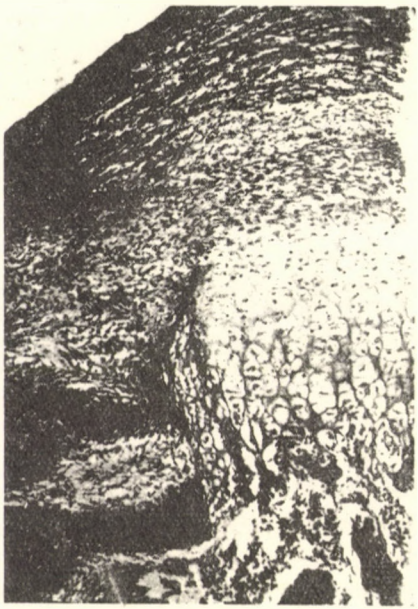


*Abb. 11.*
Teilbild aus Abb. 10. Der incisura ischiadica minor entsprechende Teil des os ischii. Hier entwickelt sich der Knochen — unter Einfluss des an ihm sich brechenden und auf ihn Druck ausübenden musculus obturator internus — auf *knorperliger* Grundlage. Man kann die Knorpelzellenreihen gut erkennen.

grenzenden Teile aber in Faserknorpel umgewandelt hat. Ein Ergebnis des Experimentes, das damals nicht verwertet wurde, aber vom Gesichtspunkte unserer Untersuchungen äusserst bedeutungsvoll scheint, ist der Fund, dass die sonst immer periostale Entwicklungsart der Inzisur unter dem Drucke des sich umbiegenden Muskels in die knorpelige umschlug. Diese experimentale Angabe verleiht eine bedeutende Beweiskraft der funktionellen Wertung des oben besprochenen homologen embryologischen Fundes.

Diese Auffassung wird durch eine weitere, die embryonale Entwicklung betreffende Versuchsangabe *Glücksmann*'s (1) unterstützt, der in Explantaten die periostale, desmale Knochenoberfläche unter mechanischen Druck stellte und dort — unter dem Einfluss des Druckes — Knorpelbildung beobachten

konnte. *Glücksmann* hat mit diesem Experiment, unter den primitivisierten Verhältnissen der Gewebskultur (wo die Wirkung der Muskel, der Gefässe und der Nerven die Situation nicht kompliziert), klar bewiesen, dass die Knorpelbildung, die *Krompecher* im lebenden Organismus hervorgebracht hatte, tatsächlich nur der Veränderung der mechanischen Verhältnisse, d. h. der Wirkung des Druckes, zuzuschreiben ist.

Die Differenzierung in Knorpel oder Knochen der bipotenziellen Zellen der Knochenhaut hängt, nach *Lewikowa* (13), ebenfalls von den Umständen ab, wie sie darauf in ihrem 1950 erschienenen beachtungswerten Aufsatz hinweist.

Wir untersuchten noch die knorpeligen Oberflächen der metatarsophalangealen und interphalangealen Gelenke, auf denen wir, ausser das Obige bekräftigenden Funden, nichts erwähnenswertes beobachtet haben.

Aus dem Vorstehenden geht deutlich hervor, dass an verschiedenen Teilen des Organismus die den verschiedenen Umweltwirkungen ausgesetzten Skeletteile je eine qualitativ verschiedene Art der Entwicklung verfolgen. Diese qualitative Verschiedenheit ihrer Entwicklung hängt von den Umwelteinwirkungen ab, bzw. enstpricht den Umweltwirkungen, die sich an ihren Oberflächen geltend machen. Quantitativ und qualitativ verschiedene Einwirkungen von Druck, Zug, Abschleifung usw. rufen an den sich entwickelnden Skeletteilen scharf unterscheidbare qualitative Umbildungen hervor.

*Die qualitative Untersuchung der Entwicklung der Skeletteile* — mit der Untersuchung der Entwicklung der Skeletteile mit spezifischer Inanspruchnahme ergänzt — *lehrt uns, dass die Einwirkungen der Umwelt auf das Skeletteil einen entscheidenden Einfluss auf die Gestalt des in Entwicklung begriffenen Skeletteils und auf die Qualität der ihn aufbauenden Gewebe ausüben.*

Die in diesem Geisteangestellten Unte rsuchungen bilden ein Teil der schon publizierten und der noch in Bearbeitung befindlichen ähnlichen Forschungen.

## *Zusammenfassung*

Die kausale histogenetische Untersuchung der Oberfläche der einzelnen Skeletteile ha gezeigt, dass auf deren qualitative Entwicklung die von der Umwelt her auf sie einwirkenden Faktoren (Kräfte) einen entscheidenden Einfluss ausüben.

In jenen frühen Stadien der Entwicklung, in denen die einzelnen Skeletteile qualitativ noch ganz einheitlich aus Knorpel aufgebaut sind, *zeigt dieses aus Knorpel bestehende Skelet selbst, an seinen verschiedenen Oberflächen, strukturell ganz verschiedene Bilder.* Das proximale Ende des Humerus des in Entwicklung begriffenen Fetus — obwohl er gänzlich aus Knorpel besteht — gibt, hinsichtlich der Gewebsarten, wesentlich verschiedene Bilder, und jede dieser Gewebsarten *entspricht funktionell* der Kraft, die auf sie wirkt: ebenso die incisura ischiadica minor des Sitzbeins, obwohl sich alle benachbarten Oberflächen des Sitzbeins — der Zugwirkung der an ihm entspringenden Muskel entsprechend — bindegewebig entwickeln, knorpelige Entwicklung aufweist, und das gerade infolge der auf diesen Teil einwirkenden Druckkraft. *Das Erscheinen dieser mannigfaltigen Gewebsarten kann* — nach Zeugnis der Logik und der ausgeführten postembryonalen Experimente — *mit den auf sie wirkenden Kräften*, d. h. mit der Umweltwirkung — *in kausalen Zusammenhang gebracht werden*; denn es bildet sich eine perichondrale zugfeste Struktur dort, wo die Sehnen der in den knorpligen Skeletteil einstrahlenden Muskel eine Zugwirkung darauf ausüben; und es bildet sich eine glatt geschliffene, druckfeste Knorpel-oberfläche dort, wo die Gelenksoberfläche des Humerus an die Gelenkspfanne des Schulterblattes geschliffen wird. In beiden Fällen entsteht auf dem Skeletteile

*eine dauernde Gewebsveränderung*, die z. T. *strukturell*, z. T. *qualitativ ist*. Die Literaturangaben der Orthopädie — siehe z. B. die bearbeiteten Fälle der luxatio coxae congenita *(Ludloff, Harrenstein)* — weisen darauf hin, dass man die oben erörterte Auffassung durch planmässige Bearbeitung des embryonalen und postembryonalen orthopädischen Materials noch mannigfach bekräftigen und konstruktiv erweitern könnte.

Nach der dogmatisch-deterministischen Auffassung dürfte man die Art der Entwicklung lediglich zur Kenntnis nehmen, ohne deren kausale Zusammenhänge zu analysieren. Die Einführung der funktionellen und kausalen dialektischen Methode in die embryologische Forschung hat — im Gegensatz zur deterministischen Auffassung — den Vorteil die einzelnen Geschehnisse in miteinander im Verhältnisse von Ursache und Wirkung stehende Momente zu zersetzen, wodurch man die auf die Entwicklung einwirkenden einzelnen Faktoren mit Hilfe der Beobachtung und experimentaler Methoden erkennen kann.

Diese Erkenntnis gibt uns den Schlüssel des *Handels* in die Hand, wovon wir im Laufe der Regenerationsexperimente und — die in den embryologischen Versuchen gewonnenen Kenntnisse benutzend — auch in der Therapie entsprechend Gebrauch machen können.

## Качественное образование развивающихся частей скелета под влиянием среды

И. Кромпехер и Л. Небель

### Выводы

Каузальное гистогенетическое исследование поверхностей частей скелета, показало, что влияния окружающей среды играют решающую роль при качественном преобразовании костей.

В тех ранных стадиях развития, когда отдельные части скелета состоят еще исключительно из хряща, этот самый хрящевый скелет дает совсем иную по структуре картину на разных поверхностях. Проксимальный конец плечевой кости развивающегося зародыша, хотя и состоит исключительно из хряща, с точки зрения качества ткани появляется в самом различном виде: каждая разновидность ткани соответствует функционально влияющим на нее силам. Появление этих тканевых разновидностей, судя по послезародышным опытам, стоит в каузальной связи, с влияющими на ткани силами, т. е. с влиянием среды: ведь, перихондральная тракционная структура, образуется там, где сухожилия мышц иррадиирующие в хрящевую часть скелета оказывают тянущее влияние на его, а гладкая, шлифованная хрящевая поверхность способная противостоять давлению, образуется там, где суставная поверхность плечевой кости шлифуется на суставной впадине лопатки. В обоих случаях в костях происходит остающееся тканевое изменение под влиянием внешних сил, а это изменение является отчасти структурным, отчасти качественным. Данные ортопедической литературы (на пример, исследования случаев врожденного вывиха тазового сустава, Лудлофф, Гарренстейн) говорят за то, что вышеуказанные взгляды можно подтвердить и развивать с разных сторон, систематически исследовав зародышный и послезародышный ортопедический материял.

По догматическому детерминационному взгляду все, что в наших силах, просто наблюдать факты развития, а анализировать их с каузальной точки зрения, мы не можем. Применение функционального и диалектического метода в эмбриологии, в противоположность детерминационному взгляду, имеет то преимущество, что он разделяет весь процесс развития на отдельные, стоящие в каузальной связи, фазы. Таким образом, становится всзможным наблюдение отдельных факторов развития и их экспериментальное изучение.

Вот именно это распознавание дает нам ключ к действию: используя факты, собираемые путем опытов над регенерацией и путем эмбриологических исследований становится возможным и терапевтическое применение этих фактов.

### LITERATUR

1. *Arey L.:* Developmental Anatomy. London. (1946).
2. *Bautzmann H.:* Arch. Entw. Mech., Bd. 109. (1929).
3. *Benninghoff A.:* Lehrbuch der Anatomie des Menschen. München. (1940).
4. *Bikow K. M.:* Szovjet Orvostudományi Beszámoló. Bd. II. (1950).
5. *Filatow V. P.:* Пересадка роговици и тканевая терапия Optische Corneatransplantation und Histotherapie. Moskau. (1945).

6. *Fischel A.:* Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Berlin (Springer). (1929.)
7. *Glücksmann A.:* Journal of Anatomy, Vol. 76. (1942.)
8. *Karlik L. N.:* Szovjet Orvostudományi Beszámoló Bd. II. (1950.)
9. *Kassirskij I. A.:* Szovjet Orvostudományi Beszámoló Bd. II. (1950.)
10. *Krompecher I.:* Die Knochenbildung. Jena (G. Fischer). (1937.)
11. *Krompecher I.:* Verh. d. Anat. Ges. (1937.)
12. *Krompecher I.*, und Mitarbeiter: Izületképzés (Gelenksbildung). Kolozsvár. (1943.)
13. *Lewikowa A. M.:* Доклади Академии Наук СССР 1. (1950.)
14. *Roux W.:* Gesammelte Abhandlungen. Leipzig. (1895.)
15. *Spemann H.:* Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. (1936.) Berlin (Springer.)

I. Institut für Pathologische Anatomie und Experimentelle Krebsforschung der Universität in Budapest *(Vorstand: Prof. József Baló)*

# VERÄNDERUNGEN DER ARTERIEN BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE

*György Róna, József Baló und Zoltán Lábas*

Die Entwicklung des Begriffes der essentiellen Hypertonie (im folgenden: e. H.) und die Ergebnisse der den Pathomechanismus derselben betreffenden Untersuchungen hatten den Wandel der Deutung einiger pathologisch-anatomischer Begriffe zur Folge. Heute wissen wir schon, dass die Nephrosklerose keineswegs das Wesen der Veränderung bildet — sondern wie die Apoplexie, die Fibrose oder der Infarkt des Herzens, die sklerotische Veränderung der Gefässe usw., Ausgang und Teilerscheinung einer allgemeinen Erkrankung ist. Die bisherigen Feststellungen der pathologischen Anatomen werden dadurch erklärt, dass sie nur den letzten Entwicklungsabschnitt der e. H. berücksichtigten, auf die Untersuchung der Nieren Gewicht legten und die allgemeine Betrachtung des Gefässsystems vernachlässigten.

Nachdem klinisch festgestellt wurde, dass die Blutdrucksteigerung der organischen Veränderung der Nieren und anderer Organe weit vorausgeht, versuchte man die mit der Hypertonie verbundenen Zustände hauptsächlich funktionell zu deuten. Man stellte fest, dass die hämodynamische Grundlage der e. H. die Erhöhung des peripheren Widerstandes ist. Darum bleibt zur Zeit der Kammerdiastole eine bedeutende Menge Blutes im arteriellen Teil der Strombahn zurück, was dann die stärkere oder schwächere Steigerung des diastolischen Blutdruckes verursacht (*Goldring* und *Chasis*).

Die Grundlage des peripheren Widerstandes ist die funktionelle Verengerung der Gefässe, ihr Spasmus. Die Ursache dieses Spasmus bildete schon seit langem den Gegenstand von Erörterungen. Die neurogene Theorie hat die meisten Anhänger, doch führen manche Forscher den Spasmus der peripheren Gefässe auf humorale Faktoren zurück.

*I. Die Rolle des Nervensystems.* Auf die Bedeutung der Nervenimpulse in der Entstehung von e. H. haben hauptsächlich sowietische Verfasser die Aufmerksamkeit gelenkt. Nach *Lang* ist die funktionelle Störung (Neurose) der den Blutdruck regulierenden höheren Zentren der entscheidende Faktor. Von *Pawlow*'s Tätigkeit ausgehend stellte *Anochin* fest, dass in der Entstehung der Hypertension die Störung des Gleichgewichts des Pressor-Depressor-Mechanismus den Ausschlag gibt. Dies kann durch einen dauernden starken äussern Reiz (grosse physische oder geistige Arbeit) hervorgerufen werden, der zur Erschöpfung des Depressorapparates (synkarotidales System, aortaler

Nerv) führt. Auch *Tolubijewa*'s Arbeiten weisen auf die Bedeutung des vegetativen Nervensystems bei der Entstehung der Hypertension hin. *Gorijew* hat erwiesen, dass das beiderseitige Durchschneiden des Sinusnerven zu Hypertonie führt, die verschiedene Veränderungen des Gefässsystems mit Hypertrophie des Herzens und Dilatation zur Folge hat. *Smirnowa* untersuchte bei 13 Hypertonikern unter Vierzig das Nervennetz des Sinus caroticus, der Aorta und der Arteria pulmonaris, sowie das Glomus caroticum. Sie stellte die Zerstörung der sensorischen Nerven und ihrer Endungen fest, die besonders am Aortenbogen zum Ausdruck kommt, wo sie auch noch den Zerfall und Schwund der vegetativen Nervenfasern beobachtete. *Hering* verursachte durch den Durchschnitt der Carotis Sinus — und Depressornerven Hypertonie bei Versuchstieren. Diesen Eingriff modifizierte er später so, dass er beide Sinus carotici herausschnitt und die Depressornerven durchschnitt. *S. I. G. Nowak* gelang es mit diesem Verfahren langdauernde Hypertonie bei Hunden hervorzurufen.

*A. L. Mjasnikow* stellte fest, dass der Hirnerschütterung Blutdrucksteigerung folgt, die einige Monate dauert. Seiner Ansicht nach kommt diese Hypertonie so zustande, dass unter dem Einfluss der Hirnerschütterung aus den Nieren Renin mobilisiert wird. Das ist die neurogen-renale Theorie der Hypertonie.

*Dixon* und *Heller* führten bei Hunden durch intracysternale Kaolininjektion langandauernde Blutdrucksteigerung herbei. Mit diesem Verfahren konnten *Griffith* und *Roberts* auch bei Ratten gesteigerten Blutdruck hervorrufen.

II. Man vermutete schon lange, dass bei der Entstehung der e. H. *humorale Faktoren* eine Rolle spielen könnten. Experimentell lieferte zuerst *Goldblatt* einen Beweis zur Rechtfertigung dieser Theorie. Durch das bekannte Experiment mit der silbernen Klammer ist es ihm gelungen, eine bedeutende und andauernde Hypertension zu verursachen. Bei schwacher Abklemmung der Nierenarterie war die Hypertension der benignen menschlichen Hypertension ähnlich, bei stärkerer Abklemmung jedoch bildete sie die maligne Hypertension nach, und die Tiere starben an Urämie.

Der vasoaktive Stoff wurde isoliert, und man hat erwiesen, dass ein ganzes Fermentsystem bei der Entstehung der experimentellen Hypertension eine Rolle spielt *(Page, Haynes* und *Dexter, Munoz, Braun, Menendez, Fasciolo* und *Leloir, Houssay)*. Alle diese Ergebnisse können jedoch einerseits nicht ganz auf die menschliche Pathologie übertragen werden, anderseits sind sie nicht völlig überzeugend. Ähnlich steht der Fall mit den anderen humoralen Stoffen, die man mit der Entstehung der Hypertension in Zusammenhang brachte *(Locket, Holz, Shorr, Evelyn.) Alpern*'s Untersuchungen zeigen, dass bei der Entstehung von experimenteller Hypertonie auch allergische Faktoren mitwirken können. Es gelang ihm ferner im Liquor der Versuchstiere auf dem Höhepunkt der Sensibilisierung Vasopressorstoffe nachzuweisen.

Auf Grund des klinischen Bildes und des pathologisch-anatomischen Befundes kann man zwei Typen der e. H. unterscheiden : die benigne und die maligne Hypertension. Die erste entwickelt sich langsam, besteht lange Zeit hindurch, die Symptome sind verhältnismässig geringfügig. Die bösartige Hypertension kommt besonders im jüngeren Lebensalter vor, sie tritt plötzlich auf ; der Blutdruck ist sehr hoch, leicht kommt es zu Encephalo-, bzw. Retinopathie, zu Nieren- oder Herzinsuffizienz. Manche Forscher betrachten die maligne Hypertension als eine ganz selbständige Krankheit *(Volhard* und *Fahr, Tarajew)*; andere sehen lediglich einen graduellen Unterschied zwischen benigne und maligne Hypertension *(Bell, Lang, Kaminskaja, Moritz* und *Old). Gömöri* und *Komáromy* haben in ihrer letzten Mitteilung für die letztere Ansicht Stellung genommen.

Es ist Tatsache, dass die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei gutartiger Hypertension sich anders gestalten, als bei bösartiger Hypertension. Während man bei der benignen Hypertension hyaline Verdickung der Arteriolen und — in den kleinen Arterien — Elastikahyperplasie beobachten kann, konstatiert man im Falle von maligner Hypertonie Nekrose der Arteriolen und Endothelproliferation. Nach *Schürmann* und *Mac Mahon* ist bei maligner Nephrosklerose besonders in der Media der Aa. interlobares und arciformes die Hypertrophie der Muskelschicht nachweisbar. Weitere Veränderungen : die *Volhard*'sche Elastose, die subendotheliale Vermehrung des Bindegewebes und die hyaline Verdickung der Arteriolen. Charakteristisch für bösartige Nephrosklerose ist die Nekrose der Arteriolen, die ihrer Meinung nach dem Bilde von Periarteriitis nodosa ähnlich ist. *Zaharjewskaja* konnte die Hypertrophie der Muskelschicht der Nierenarterien nich konstatieren. Die Behauptung von *Volhard* und *Fahr*, dass man die gut-, bzw. bösartige Form der Hypertonie (Nephrosklerose) auf Grund des Umstands unterscheiden vermag, dass die Laesion in Arterien, bzw. in Arteriolen vorkommt, kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. Die Arteriosklerose ist ja äusserst häufig bei der benignen Form der Hypertension, und diese kann zur Bildung einer arteriosclerotischen Schrumpfniere führen. Ja sogar ist die sogenannte Nephrosclerosis arteriolosclerotica seltener im Falle von bösartiger Hypertension, da infolge des rasch fortschreitenden und zum Tode führenden Prozesses in solchen Fällen keine Zeit zur Entwicklung hochgradiger Nierenschrumpfung bleibt. Oft sind die Nieren eher grösser wegen der Anschwellung, ihre Substanz ist zerbrechlich, ihre Oberfläche glatt und man sieht darauf ausgedehnte, in anderen Fällen punktförmige Blutungen.

Die im Sinne von *Volhard* und *Fahr* benannte Nephrosclerosis arteriosclerotica gehört, nach unseren jetzigen Kenntnissen, nicht zu den hypertonischen Nierenveränderungen, sondern sie hängt mit der Sklerose der grösseren Gefässe der Nieren (Arteriosclerosis renum) zusammen, und ist den in den übrigen Organen infolge der Arteriosklerose auftretenden Prozessen ähnlich.

## I. Tabelle.

| Ordnungszahl | Nummer des Sektions-protokolls | Name | Alter | Blutdruck | Dauer der Krankheit | Todesursache | Gewicht | | Zustand der Nieren | Grad der lam. Elast.-hyper-pl. in den kelinen Art. u. Arteriolen der Nieren | Grad des Schwundes der Elast. in der Aorta |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | des Herzens | der Nieren insges. | | | |
| 1 | 166/1947B | B. K. | 54. J. | 230/150 | 2 J. | Haemorrhagiae pontis. Apoplexia cerebri. Haemocephalus | 760 | 200 | Oberfläche feinkörnig | + | ++ |
| 2* | 335/1948B | Frau B. S. | 35 J. | 260/160 | Unbekannt | Cardiale decomp. Bronchopneumonia hypostatica | 490 | 480 | Oberfläche glatt. Substanz schlaff. gelb, mit Blutungen | ++ | ++ |
| 3 | 1/1949B | U. K. | 50 J. | 220/120 | 18 J. | Oedema pulm. Broncho-pneumonia. Uraemia | 600 | 270 | Oberfläche fein granuliert | ++ | +++ |
| 4 | 13/1949B | V. J. | 80 J. | 200/100 | Er wusste nicht davon | Emollitio cerebri. Sclerosis art. coronariae | 510 | 260 | Oberfläche fein granuliert | +++ | +++ |
| 5 | 35/1949B | Frau G. J. | 40 J. | 280/150 | 8 J. | Apoplexia cerebri | 500 | 200 | Oberfläche fein granuliert | +++ | ++ |
| 6 | 96/1949K | Frau S. E. | 55 J. | 190/100 | 25 J. | Infarctus anaemicus myocardii | 420 | 270 | Auf der Oberfläche ungleichmässige, grobe Körnchen und Einsenkungen (Infarkte) | ++ | ++ |
| 7 | 88/1949B | P. S. | 58 J. | 250/155 | 6 J. | Decomp. card. Oedema pulmnoum | 670 | 220 | Oberfläche fein granuliert | ++ | ++ |
| 8* | 158/1949B | Cz. I. | 36 J. | 280/170 | 1½ J. | Nach Operation Kollaps | 400 | 310 | Oberfläche glatt, blass | + | + |
| 9 | 156/1949B | Frau B. J. | 51 J. | 205/105 | 12 J. | Emollitio cerebri. Deg. parenchymatosa myocard. | 320 | 200 | Fein granuliert | +++ | +++ |
| 10 | 220/1949B | Dr. D. J | 54 J. | 255/150 | Unbek. | Uraemia | 430 | 190 | Fein granuliert | ++ | ++ |
| 11* | 236/1949B | B. A. | 40 J. | 220/140 | 5 J. | Perforatio ex ulcere. Peritonitis | 390 | 320 | Oberfläche glatt. Substanz zäh, blass | ++ | ++ |
| 12 | 246/1949B | F. M. | 54 J. | 215/120 | 5 J. | Thrombosis Art. coron. Infarctus anaem. myocardii | 580 | 280 | Oberfläche fein granuliert | +++ | +++ |
| 13 | 255/1949B | B. M. | 50 J. | | | Apoplexia cerebri | 640 | 560 | Oberfläche glatt. Substanz kompakt, zyanotisch | ++ | ++ |
| 14 | 7858/49 Bajcsy | A. J. | 43 J. | 170/145 | Seit Jahren | Apoplexia cerebri Bronchopneu-monia hypostatica | 490 | 270 | Oberfläche glatt, Substanz zerbrechlich, blass mit riten Flecken | ++ | ++ |
| 15 | 7960/49 Bajcsy | Frau F. L. | 70 J. | 215/140 | Unbek. | Apoplexia cerebri | 340 | 190 | Fein granuliert | ++ | ++ |
| 16 | 292/1949B | R. G. | 62 J. | 240/120 | 4 J. | Uraemia | 550 | 150 | Fein granuliert | +++ | +++ |
| 17 | 297/1949B | Frau P. I. | 77 J. | 225/190 | 25 J. | Emollitio cerebri. Thrombosis Venae renalis l. s. | 220 | L: 170 R: 130 | Zahlreiche Infarkte, Blutungen. Granuliert. Hypernephrom von d. Grösse einer Faust | +++ | ++ |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 316/1949B | Frau Sz. J. | 62 J. | 220/120 | 12 J. | Sclerosis Art. cor. Fibrosis et deg. parenchym. myocardii | 410 | 300 | Auf der Oberfläche mehrere Einsenkungen von der Grösse eines Hirsekorns | ++ | + |
| 19 | 352/1949B | Frau N. K. | 67 J. | 260/180 | Unbek. | Uraemia. Decomp. card. Oedema pulm. | 480 | 150 | Oberfläche fein granuliert, mit gelben Flecken | +++ | ++ |
| 20 | 359/1949 Korányi | Rosalie Cz. | 55 J. | 185/120 | ¼ J. | Emollitio cerebri. Bronchopn. hypost. | 250 | 240 | Fein granuliert | ++ | ++ |
| 21 | 21/1950 | Cs. A. | 65 J. | 160/100 | Unbek. | Infarctus anaem. myocard. Sclerosis et thromb. Art. coron. | 450 | 290 | Oberfläche fein granuliert, mit grösseren Einsenkungen | + | +++ |
| 22 | 73/1950 Johann | Frau K. J. | 75 J. | 220/160 | Seit Jahren | Decomp. card. | 400 | 260 | Zerstreut ungleichmässige Einsenkungen | ++ | ++ |
| 23 | 74/1950 Johann | D. Gy. | 51 J. | 260/180 | Unbek. | Apoplexia cerebri | 460 | 180 | Oberfläche fein granuliert | ++ | + |
| 24 | 96/1950 Johann | Frau L. J. | 43 J. | 200/110 | Seit Jahren | Apoplexia cerebri | 590 | 250 | Oberfläche fein granuliert | +++ | ++ |
| 25 | 175/1950 Johann | B. J. | 53 J. | 230/180 | Unbek. | Decomp. card. Oedema pulm. | 730 | 280 | Auf der Oberfläche mehrere hirsekorn-od. linsengr. Einsenk. | ++ | ++ |
| 26 | 101/1950 | Frau B. H. | 82 J. | 180/120 | Seit langem | Apoplexia cerebri. Bronchopneum. | 350 | 450 | Cyste von der grösse einer Faust | ++ | ++ |
| 27 | 148/1950 Korányi | Ny. G. | 69 J. | 230/115 | Unbek. | Emollitio cerebri. Decomp. card. Oed. pulm. | 380 | 200 | Auf der Oberfläche grobe Einsenkungen | ++ | ++ |
| 28 | 106/1950 | Frau J. Zs. | 84 J. | 215/100 | Seit Jahren | Thromb. A basilaris. Emollitio pontis | 400 | 180 | Fein granuliert | +++ | +++ |
| 29 | 123/1950 | B. Zs. | 65 J. | 220/140 | 6 J. | Decomp. card. | 530 | 240 | Fein granuliert | ++++ | ++++ |
| 30 | 127/1950 | Frau K. B. | 76 J. | 185/100 | 1 J. | Decomp. card. | 450 | 280 | Fein granuliert | ++ | +++ |
| 31 | 129/1950 | B. J. | 69 J. | 165/95 | Unbek. | Embolia Art. pulm. | 360 | 320 | Fein granuliert | ++ | ++ |
| 32 | 248/1950 | Frau L. M. | 48 J. | 200/110 | 1 J. | Thromb. Art. coronariae. Infarctus anaem. myocardii | 630 | 440 | Auf der Oberfläche grobe Einsenkungen | ++ | + |
| 33 | 557/1950 Johann | V. L. | 73 J. | 160/100 | Unbek. | Apoplexia cerebri | 460 | 280 | Oberfläche glatt, Substanz zerbrechlich | ++ | ++ |
| 34* | 289/1950 | Frau H. H. | 57 J. | 260/110 | 13 J. | Apoplexia cerebri | 380 | 180 | Oberfläche fein granuliert | +++ | +++ |
| 35 | 293/1950 | S. S. | 46 J. | 250/140 | 5 J. | Apoplexia cerebri. Decomp. card. | 790 | 190 | Oberfläche fein granuliert | ++ | + |

* Sympathektomie gemacht.

## *Eigene Untersuchungen*

In unserem Institute hatten wir im Laufe von den Obduktionen 35, an e. H. gestorbenen Personen Gelegenheit die in der e. H. vorkommenden pathologisch-anatomischen und histopathologischen Veränderungen zu studieren. Davon waren 11 Fälle von bösartiger Hypertension (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 25, 35). Der grösste Teil des Materials stammte aus unserem Institute, doch haben wir auch von verschiedenen Krankenhäusern (Neues Johann-Spital, Bajcsy-Zsilinszky- und Korányi-Krankenhaus) Material bekommen.

Der Hauptzweck unserer vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der in den kleinen Arterien und Arteriolen beobachteten Elastikahyperplasien

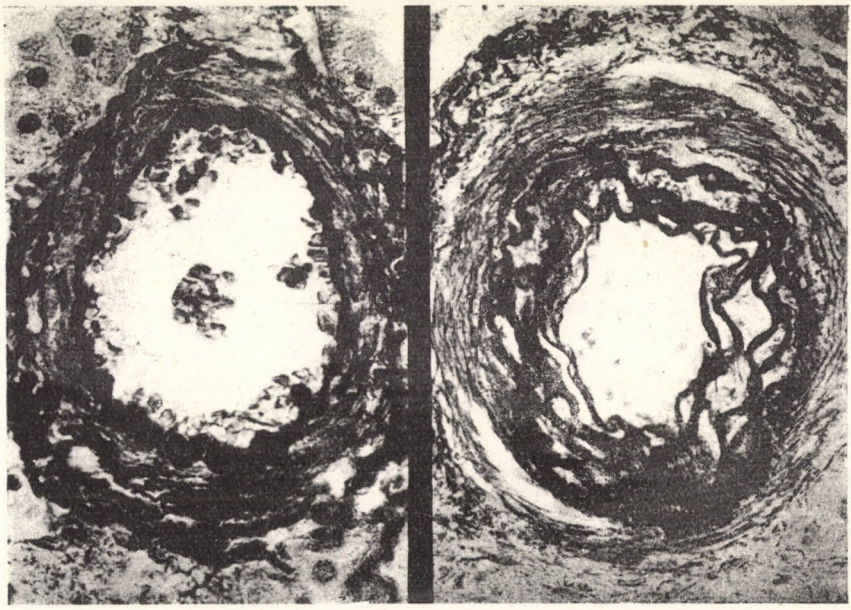


*Abb. 1.*

Rechts lamelläre Elastose in der kleinen Arterie der Niere aus einem Falle von essentieller Hypertonie. Links normale Nierenarterie von gleichem Kaliber. Elastikafärbung.

und die Erklärung ihres Entstehens. Dabei berühren wir kurz die im Gefässsystem des Organismus beoabachteten sonstigen Veränderungen.

Aus der beiliegenden I. Tabelle ist ersichtlich, dass sich in jedem unserer Fälle in den kleinen Arterien, weniger häufig in den Arteriolen eine Hyperplasie der elastischen Fasern entwickelt hat. (Abb. 1. und 2.) In leichteren Fällen (+) zwei-dreifache elastische Lamelle bildet sich unmittelbar unterhalb des Endothels; später, im Laufe des Fortschrittes des Vorgangs findet man vier-fünf (++) ja sechs-acht (+ + +) elastische Lamellen, die sich auf den ganzen Umfang des Gefässes ausdehnen und dessen Wand in erheblichem Masse verdicken, das Lumen einengen (+ + + +). In solch fortgeschrittenen Fällen kann man auch in den Arteriolen (Vas afferens) ähnliche Veränderungen beobachten

obwohl die elastischen Lamellen hier weniger zahlreich sind. Diese Form der Veränderungen ist in den Nieren am häufigsten, doch findet man sie auch in anderen Organen vor, und zwar — in der Reihenfolge nach Häufigkeit des Vorkommens — im Pankreas, in der Milz, im Gehirn, in der Fettkapsel der Nebenniere, in der Lunge, in der Schilddrüse. In den Gefässen des Magens, der Leber, der Rumpfmuskulatur vermochten wir keine lamelläre Elastikahyperplasie aufzuweisen.

*Abb. 2.*
Lamelläre Elastose der kleinen Arterien der Niere aus einem Falle von essentieller Hypertonie. Elastikafärbung.

Diese Form der lamellären Elastikahyperplasie soll mit derjenigen Anhäufung elastischer Fasern, die man um hyaline oder atheromöse Herde herum in grossen und mittelgrossen Arterien beobachten kann, nich verwechselt werden. Bekanntlich entstehen während der Arteriosklerose Verdickungen der Intima an Stellen, wo die Lamina elastica interna zugrunde geht. Diese streckt sich aus, dann schwellt sie an und zerfällt in Körnchen. Später, während der Regeneration der Gefässwand, bilden sich neue elastische Fasern, besonders innerhalb der zugrundegegangenen Lamina elastica interna. An dieser Stelle sind die elastischen Fasern dünn, von unregelmässigem Verlauf, und sie breiten sich nie auf den ganzen Umfang des Gefässes aus, wie im Falle von lamellärer Elastikahyperplasie. Diese ersetzende Vermehrung der elastischen Fasern haben auch wir bei der Untersuchung der Gefässe von Hypertonikern öfter beobachtet,

am häufigsten in den elastischen Arterien und — unter den muskulären Arterien — hauptsächlich in der A. renalis, basilaris, coronaria, lienalis und femoralis.

Auf Grund unserer Untersuchung haben wir festgestellt, dass die lamelläre Elastikahyperplasie nicht die auslösende Ursache der Entstehung der Hypertonie sein kann ; sie ist vielmehr deren Folge. In anfänglichen Fällen ist sie geringfügig, um dann, parallel mit dem Bestehen des Prozesses, immer ausdrücklicher zu werden.

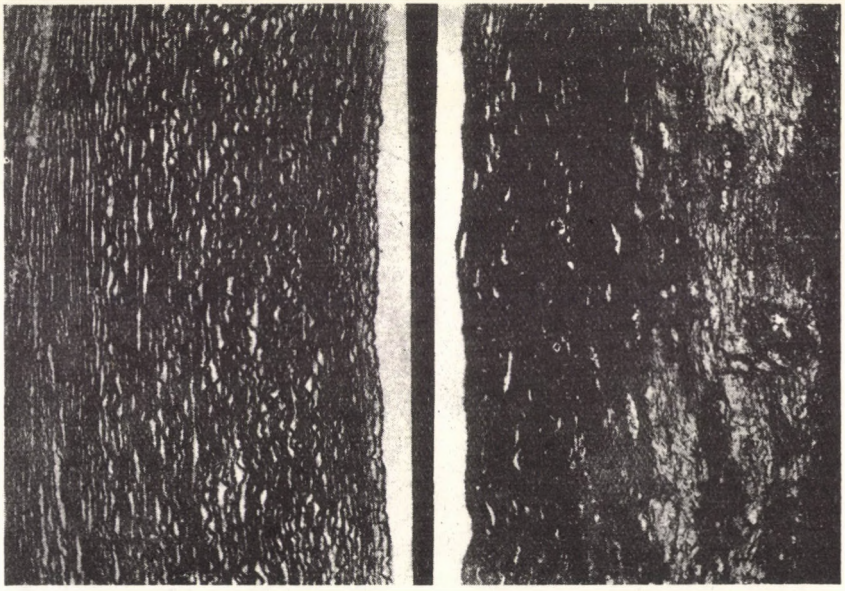


*Abb. 3.*
Rechts Aortenwand mit fleckigem Schwund der elastischen Fasern aus einem Falle von essentieller Hypertonie. Links normale Aorta. Elastikafärbung.

Während im Falle von e. H. eine beträchtliche Vermehrung des elastischen Fasersystems in den kleinen Arterien und Arteriolen beobachtet werden konnte, fanden wir in elastischen Arterien eine hochgradige Verminderung der elastischen Fasern. (Abb. 3. und 4.) Nach *Anitschkow* gehören zu den elastischen Arterien die Aorta, sowie die A. carotis communis, subclavia und der Anfangsteil der Iliaca communis. Wir konnten einen Parallelismus zwischen der lamellären Elastika-Hyperplasie der kleinen Arterien und der Verarmung der elastischen Arterien an elastischen Fasern nachweisen. In den letzten hört der wellenartige Ablauf der elastischen Fasern schon im Anfangsstadium der Auslösung des Elastins auf, und man kann zumal am inneren Drittel der Media die Anschwellung und geschwächte Färbung der Fasern beobachten (+). Diese angeschwollenen Fasern sind stellenweise in feine Körnchen zerfallen. Hie und da legen sich dünne elastische Lamel-

len quer auf die ursprünglichen Fasern : neben ihnen findet man ovale runde, blasskörnige Zellen, Elastoblasten (+ +). Später beobachtet man diese Zerstörung der elastischen Fasern auch in der mittleren und äusseren Schicht der Media ; die Gefässwand dehnt sich aus und wird dünner. Zwischen den zerstörten Fasern bilden sich gröbere Kollagenfasern. Ein Teil der elastischen Fasern verliert die übliche Färbung und färbt sich mit Resorzin-Fuchsin-Van Gieson nicht schwarz, sondern rot, was auf die Kollagenfaser bezeichnend ist.

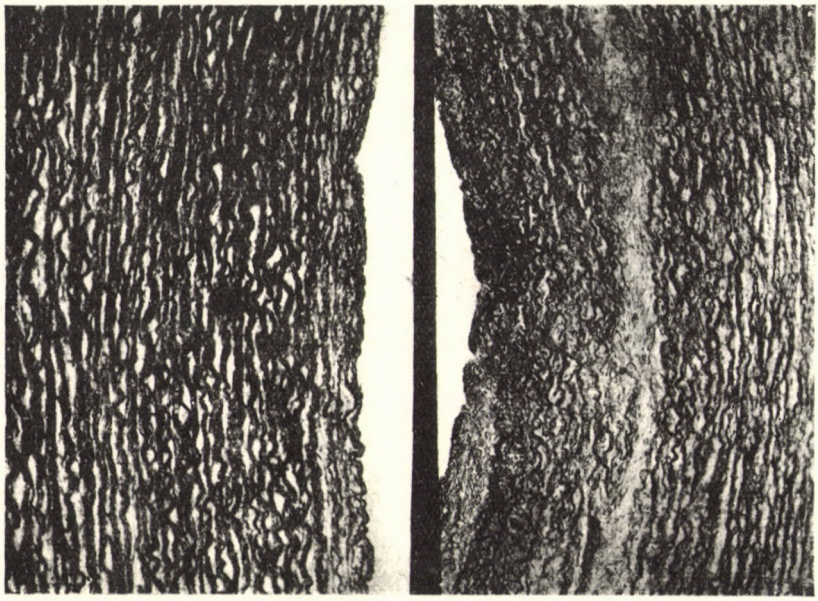


*Abb. 4.*
Rechts Arteria carotis communis mit Verminderung der elastischen Fasern aus einem Falle von essentieller Hypertonie. Links Kontrolle. Elastikafärbung.

Hie und da erscheinen bereits bedeutendere Mängel an Elastica, die durch kollagenes Bindegewebe ersetzt werden (+ + +). Auf der letzten Stufe findet man kaum unverletzte elastische Fasern und es ist schwer verständlich, warum die Zerreisung der Gefässwand nicht erfolgte (+ + + +).

### *Erklärung der Befunde*

Unsere Ergebnisse führten zum Schlusse, dass zwischen der lamellären Elastikahyperplasie der kleinen Arterien und der Verminderung der elastischen Substanz der Arterien vom elastischen Typus ein Parallelismus besteht. Namentlich, dass die zur lamellären Hyperplasie der kleinen Arterien erforderliche elastische Substanz aus der Auslösung der elastischen Substanz der Arterien vom elastischen Typus stammt. Wenn wir die Untersuchungen von *Lange*,

*Petroff* und *Smetana*, die sich auf die Ernährung der Arterien beziehen, in Betracht ziehen, so kann das Schicksal des ausgelösten Elastins zweierlei sein:

1. Sie kann mit dem arteriellen Blute aus dem inneren Teile der Aorta und der grossen Arterien durch die Intima zu den Organen gelangen. Das ist die grössere Menge, denn es wurde auf Grund der experimentellen und histologischen Untersuchungen *(Brüning)* festgestellt, dass die Ernährung der Arterien — insbesondere von Lumen her — durch Diffusion geschieht, und das ist auch der Weg der Entfernung der Abbaustoffe.

2. Aus der mittleren und äusseren Schicht der Media gelangt das Elastin durch die Vasa vasorum auf dem Wege des Venensystems zuerst in den kleinen Blutkreislauf; von da aus kann auch das Elastin in jeden beliebigen Teil des Organismus hinkommen.

Bei geringfügiger Faserauslösung (+ und + +) ist die Elastikahyperplasie nur in den in der Nähe der grossen Arterien liegenden Organen (Nieren, Pancreas, Milz, Gehirn zu finden; aber wenn auch die mittlere und äussere Schicht der Media betroffen ist (+ + + und + + + +), so kann die elastische Substanz mit dem kreisenden Blute in weiter gelegene Organe (Nebenniere, Schilddrüse, Lungen, usw.) gelangen und in diesen Organen den Grund zur Entwicklung der lamellären Elastikahyperplasie legen.

*G. Montaldo* befasste sich auf Grund von 30 Fällen mit dem pathologisch-anatomischen aund histopathologischen Bilde der »aortopatia ipertensiva«. Er beschreibt fibrohyaline Herde auf der Intima, sowie — in manchen Fällen — die Verminderung der elastischen Fasern besonders in der inneren Schicht der Gefässwand, der sog. juxtaintimalen Schicht. In der äusseren Schicht der Gafässwand hat er eine Lymphocyteninfiltration um die Vasa vasorum nachgewiesen. Um die Vasa vasorum herum haben *Schürmann* und *Mac Mahon* im Falle von Nephrosclerosis maligna Zellproliferation beschrieben. Nach *Ashworth* und *Haynes* kann die Verengerung der Vasa vasorum in der Wand der elastischen Arterien Ischämie und Absterben verursachen.

Auf Grund der Theorie der Elastinauslösung und das Elastineinbaus kann man erklären, warum die lamelläre Elastikahyperplasie in den Nieren am hochgradigsten erscheint. Einerseits — und das folgt schon aus dem Vorhergesagten — ist die Arteria renalis die unmittelbare Abzweigung der Aorta; andersits ist die durch die Nieren strömende Blutmenge ein bedeutender Teil — nach *Smith* ungefähr ein Virtel — des im Organismus kreisenden Blutes, d. h. die Nieren sind besser durchströmt, als die übrigen Organe. Mit dieser grossen Menge Blutes gelangt eine erhebliche Quantität elastischer Substanz zu den Nieren, deren Einbau auch durch die in den Nieren herrschenden Druckverhältnisse gefördert wird. Es ist bekannt, dass das Lumen des Vas afferens viel breiter ist, als das des Vas efferens. Dieser Mechanismus bildet eine der Grundlagen der glomerulären Filtration. Aus *Gömöri*'s Untersuchungen wissen wir bereits, dass bei der Zerstörung des Nierenparenchyms anfangs die glo-

meruläre *clearance* nicht abnimmt, da der Spasmus des Vas efferens den intraglomerulären Druck und damit auch die Filtration der Glomeruli steigert. Diese Blutdrucksteigerung wirkt sich über das Glomerulusepithel nicht nur gegen die Bowman-Kapsel aus, sondern verursacht eine Stauung durch das Vas afferens auch in den Arterienteilen vor dem Glomerulus. Diese Verlangsamung des Kreislaufs fördert ebenfalls den Einbau der ausgelösten elastischen Substanz in die kleinen Arterien und Arteriolen der Nieren.

*Mechanismus der Auslösung und Einbau des Elastins*

Nach einer heute allgemein gewordenen Auffassung spielen in der Entstehung der e. H. Nervenimpulse eine Rolle, die den Spasmus der Arteriolen und dadurch die Steigerung des peripherischen Widerstandes verursachen. Der Spasmus der Arteriolen ruft die ischämische Veränderung der Organe hervor, im Laufe deren degenerative Veränderungen und Absterben vorkommen. Es ist fraglich, ob mit Rücksicht auf die Nierenischämie auch der *Goldblatt*'sche humorale Mechanismus in den Vorgang einzuschalten ist, aber es steht ausser Zweifel, dass die entstehenden Zersetzungsprodukte die Säfte des Organismus stark beeinflussen, und dass die Anhäufung der sauren Valentien, in dem sie die Alkalireserve vermindert, Acidose verursach .

Seitdem sich herausstellte, dass im Stoffwechsel der elastischen Substanz des Gefässystems fermentative Vorgänge eine Rolle spielen *(Baló* und *Banga)*, schien es von vornherein wahrscheinlich, dass dieses Ferment im Verschwinden der elastischen Fasern ebenso mitwirkt, wie in ihrer Hyperplasie. Diese Erscheinungen haben wir in den Veränderungen der Gefässe bei essentieller Hypertonie nachgewiesen. Alexander *Korányi* nahm an, dass die Hypertonie im Pankreas solche Gefässveränderungen zur Folge hat, die auch dessen Funktion beeinflussen. Da die Elastase bei der Zerstörung der elastischen Substanz ebenso wichtig ist, wie bei deren Bildung, ist es möglich, dass die beiden Vorgänge auch mit dem Pankreas in Beziehung stehen, denn dieses Organ ist der ausschliessliche Ort für Bildung der Elastase.

Ausser der mechanischen Wirkung des hohen Blutdruckes und ausser den humoralen Faktoren ist die Schwankung der Bildung und der Aktivität der Elastase derjenige Faktor, der bei der Entstehung der mit der Hypertension verknüpften Gefässveränderungen sich beteiligen kann.

Es fragt sich was ist der Mechanismus der Entstehung der Elastikahyperplasie. Ein Teil der Verfasser nimmt an, dass zur Bildung der elastischen Substanz Zelltätigkeit erforderlich ist. Nach der Meinung anderer handelt es sich um die Imprägnation eines präformierten Fasersystems mit elastischer Substanz.

Während unserer Untersuchungen hatten wir Gelegenheit zu beobachten, dass die elastischen Fasern ihre Affinität zu den Elastikafärbstoffen verlieren können und sich dann wie Kollagen färben. Das konnten wir nicht nur bei der Zerstörung der Wand der Aorta feststellen, sondern auch in den lamelläre

Elastikahyperplasie zeigenden kleinen Gefässen. Im Falle langdauernder Hypertension färben sich auch diese elastischen Lamellen mit Resorcin-Fuchsin-Van Giesen oft rot. Diese Beobachtungen sprechen für die Auffassung, dass im Falle von e. H. der Desimprägnations- und Imprägnationsmechanismus bei der Zerstörung und beim Einbau der elastischen Substanz eine Rolle spielt.

*Bedeutung der Veränderungen*

Wir erwähnten schon, dass die Auslösung der elastischen Substanz der Aorta und der grossen Gefässe, sowie die in den kleinen Arterien und in den Arteriolen beobachtete lamelläre Elastikahyperplasie sich später entwickelt, als die Blutdrucksteigerung. Das folgt daraus, dass oft Hypertonie vorhanden ist, wenn man Elastikahyperplasie nicht nachweisen kann. Nichtsdestoweniger müssen wir die beschriebenen Gefässveränderungen als für den Organismus ausserordentlich wichtig betrachten. Die Verminderung der Elastizität der Aortenwand und der grossen Arterien legt, einerseits, weitere Arbeit dem sowieso stark in Anspruch genommenen Herzen auf; anderseits kann die Verdünnung und Schwächung der Gefässwand Aneurysmen und spontanen Rupturen den Grund legen.

Infolge von lamellärer Elastikahyperplasie entsteht die organische Verengerung der kleinen Arterien und der Arteriolen, die die konstante Steigerung des peripheren Widerstandes und die Stabilisierung des hohen Blutdruckes zur Folge hat. In diesem Stadium ist es nicht mehr möglich, durch medizinischen oder chirurgischen Eingriff den Spasmus der Arterien aufzuheben, da die sich bildenden elastischen Lamellen der Einwirkung des Nervensystems nicht untergeordnet sind, sondern als ein Reif die Gefässwand umfangen und dauernde Einengung der Lichtung hervorrufen. Die lamelläre Elastose verursacht, nach *Traube*'s Theorie, auch auf mechanischem Wege Hypertonie. Es wäre daher zweckmässig, vor der zu therapeutischen Zwecke vorgenommenen Sympathektomie eine Probeexzision aus der Niere zu machen und deren Ergebnis mit den klinischen Symptomen vergleichend die Prognose der Operation aufzustellen.

*Elastosen*

Unter den infolge von e. H. entstandenen Gefässveränderungen ist die in den kleinen Arterien und in der Arteriolen vorkommende lamelläre Elastikahyperplasie die verbreitetste und charakteristischste ; man kann sie unter die Elastosen einreihen. Diese Benennung stammt von *Volhard*, der sie an die bei Nephrosklerose auftretenden Gefässveränderungen anwendet. Wir haben dem Begriffe eine breitere Deutung gegeben, indem wir den Namen an jede Veränderung anwenden, bei welcher Vermehrung der elastischen Fasern im Gefässsystem auftritt. Beim heutigen Stand unserer Kenntnisse rechnen wir zu den Elastosen ausser der e. H. auch die chronische Nephritis und die Thromboangitis obliterans. Die Entstehung der Elastose bei diesen Krankheiten bildet den Gegenstand unserer weiteren Forschungen.

*Zusammenfassung*

Auf Grund der Untersuchung von 35 Fällen essentieller Hypertonie haben wir festgestellt, dass während sich die elastischen Lamellen in den kleinen Arterien und in den Arteriolen der Nieren, und seltener auch anderer Organe, stark vermehren, verarmen die elastischen Arterien, besonders die Aorta und die Arteria carotis, an elastischer Substanz erheblich.

Die aus den grossen Arterien stammende elastische Substanz dient als Grundstoff für die Entstehung der lamellären Elastikahyperplasie.

Im Mechanismus der Auslösung spielt ausser dem hohen Blutdruck und der Veränderung der Säfte des Organismus auch die Elastase eine Rolle.

In der Entwicklung der lamellären Elastikahyperplasie wirkt der Imprägnationsmechanismus mit.

Mit der Schwächung der Arterien elastischer Natur kann die Erweiterung und Ruptur der Gefässe in kausalen Zusammenhang gebracht werden. Die lamelläre Elastikahyperplasie spielt eine grosse Rolle bei der Stabilisierung der Hypertension.

Nach der histopathologischen Veränderung gehört die e. H. zu den Elastosen.

Изменения артерии при эссенциальной гипертонии.

Рона, Бало и Лабаш:

Выволы

Исследовав 35 случаев эссенцияльной гипертонии мы установили, что в мелких артериях и в артериолях почки и — в более редком случае — в других органов, эластические пластинки сильно размножаются, а в то же время эластические артерии, в первую очередь аорта и артерия каротис, становятся более бедными эластическим веществом.

Эластическое вещество, происходящее из больших сосудов, является источником образования ламеллярной эластичной гиперплязии.

В механизме растворения, кроме высокого кровяного давления и изменения соков организм, играет роль и эластаз.

В развитии ламеллярной эластичной гиперплязии мы имеем дело с импрегнационным механизмом.

Расширение и разрыв сосудов имеет связь с ослаблением артерии эластичного типа. Ламеллярная эластичная гиперплязия является в большей части причиной того, что гипертония становиться постоянной.

На основе пато-гистологического изменения эластичная гиперплязия принадлежит к эластозам.

## LITERATUR

1. *Alpern:* (ung. Text) Szovjet Orvostudományi Beszámoló. Bd. *2.* (1950.)
2. *Anitschkow*, in *Abrikosow:* Частная Патологическая Анатомия Bd. *2.* (1947.)
3. *Anochin:* Клиническая Мед. Bd. *27.* (1949.)
4. *Ashworth* und *Haynes:* Am. J. Path. Bd. *24.* (1948.)
5. *Baló J.* und *Banga:* Schweiz. Z. f. Path. u. Bakt. Bd. *12.* (1949.)
6. *Brüning:* Klin. Wochenschrift. Bd. *22.* (1924.)
7. *Dixon* und *Heller:* Arch. f. exp. Path. Bd. *166* (1932.)
8. *Evelyn:* Am. J. Med. Sci. Bd. *214.* (1947.)
9. *Goldblatt:* Ann. Int. Med. Bd. *11.* (1937.)
   J. Exp. Med. *67.* (1938.)
   Am. J. Med. Bd. *1.* (1948.)
10. *Goldring* und *Chasis:* Hypertension and Hypertensive Diseases. New York. (1944.) The Commonwealth Fund.
11. *Gorijew:* Мед. Жур. Bd. *16.* (1947)
12. *Gömöri:* Kísérletes Orovstudomány. Bd. *1.* (1949.)
13. *Gömöri* und *Komáromy:* Magy. Bel. Arch. Bd. (1950.)
14. *Griffith* and *Roberts:* Am. J. Physiol. Bd. *123.* (1938.)
15. *Haynes* und *Dexter:* Am. J. Physiol. *150*, *4.* (1947.)
16. *Holz:* Klin. Wochenschr. Bd. *24.* (1948.)
17. *Houssay:* J. Physiol. Bd. *94.* (1938.)

18. *Kaminskaja :* Терапевт. Арх. *21.* (1949).
19. *Korányi S. :* A vesebajok (Die Nierenkrankheiten) etc. Budapest, Magy. Orv. Könyvkiadó. (1930).
20. *Lang :* zit. in Szovjet Orvostudományi Beszámoló. Bd. *1.* (1949).
21. *Lange :* Virch. Arch. Bd. *248.* (1924).
22. *Locket :* J. Physiol. Bd. *105.* (1947).
23. *Mjasnikow :* (zit. v. *Kurtzin*) Медицинский Работник 20 Juli. (1950).
24. *Montaldo C. :* Arch. Ital. Anat. Istol. Pat. *22.* (1950).
25. *Moritz* und *Old :* Am. J. Path. Bd. *15.* (1937).
26. *Munoz, Braun, Menendez, Fasciolo,* und *Leloir :* Am. J. Med. Sci. Bd. *200.* (1940).
27. *Nowak S. I. G. :* Ann. of Surg. Bd. *111.* (1940).
28. *Petroff :* Zieglers Beitr. Bd. *71.* (1923).
29. *Shorr :* Am. J. Med. Bd. *4.* (1948).
30. *Smetana :* Virch. Arch. Bd. *274.* (1930).
31. *Smith :* The Physiology of the Kidney. London—New York—Toronto, Oxford Univ. Press. (1937).
32. *Schürmann* und *Mac Mahon :* Virch. Arch. Bd. *291.* (1933).
33. *Smirnowa :* Терапевт Арх. Bd. *21.* (1949).
34. *Tarajew :* zit. in Szovjet Orvostudományi Beszámoló. Bd. *2.* (1950).
35. *Tolubijewa :* Клиническая Мед. Bd. *27.* (1949).
36. *Volhard* und *Fahr :* Die Brightsche Nierenkrakheit. Berlin. J. Springer. (1914).
37. *Zacharjewskaja :* Virch. Arch. Bd. *276.* (1930).

Department of Anatomy of the University in Pécs *(Director : Prof. János Szentágothai)*

# SHORT PROPRIOSPINAL NEURONS AND INTRINSIC CONNECTIONS OF THE SPINAL GRAY MATTER

*János Szentágothai*

## I. INTRODUCTION

Recent advances in neurophysiology have renewed interest for the neuronal patterns within the gray matter of the spinal cord and for shorter intersegmental pathways. Excellent papers of *Lloyd* (1941, 42), *Bernhard* and *Rexed* (1945) and several other authors have given a fairly good insight into the functional organization of lower spinal mechanisms, and methods of precise manipulation of electrodes have supplied histologically exact data on the activity in different nuclei under various circumstances.

Concerning the anatomy of propriospinal connections very little is known and almost no advance can be recorded since the classical investigations of *Cajal* (1909), *Herrick* and *Coghill* (1915) and *Bok* (1928). The so called "bouton degeneration method" furnished important results concerning termination of descending spinal pathways and of dorsal root fibers (*Rasdolsky* 1923, *Hoff* 1932, 35, etc., *Schimert* 1938, 39, *Szentágothai-Schimert* 1941, *Szentágothai* 1948, *Szentágothai—Kiss* 1949), which accord with many of recent neurophysiological results.

No attempt was made as far as we know to introduce the bouton degeneration method in the investigation of the propriospinal connections. In this paper we try — based on experiments made with the aid of a simple stereotaxic method, — to solve some problems of the shorter intraspinal pathways.

## II. METHODS

Our experiments were performed on dogs and cats, in which small electrolytic lesions had been placed into various points of the spinal gray matter in the upper part of the lumbar enlargement ($L_4$—$L_6$). Subsequent collateral and bouton degeneration was investigated after the operation in the level of the lesion as well as above and below.

### *1. Apparatus (fig. 1.)*

In order to place lesions of proper localization and extension on various points in the cross section of the spinal gray matter, we designed a very simple stereotaxic apparatus, which can be fixed by brackets on the vertebral spinous processes. The electrode carrier is to be

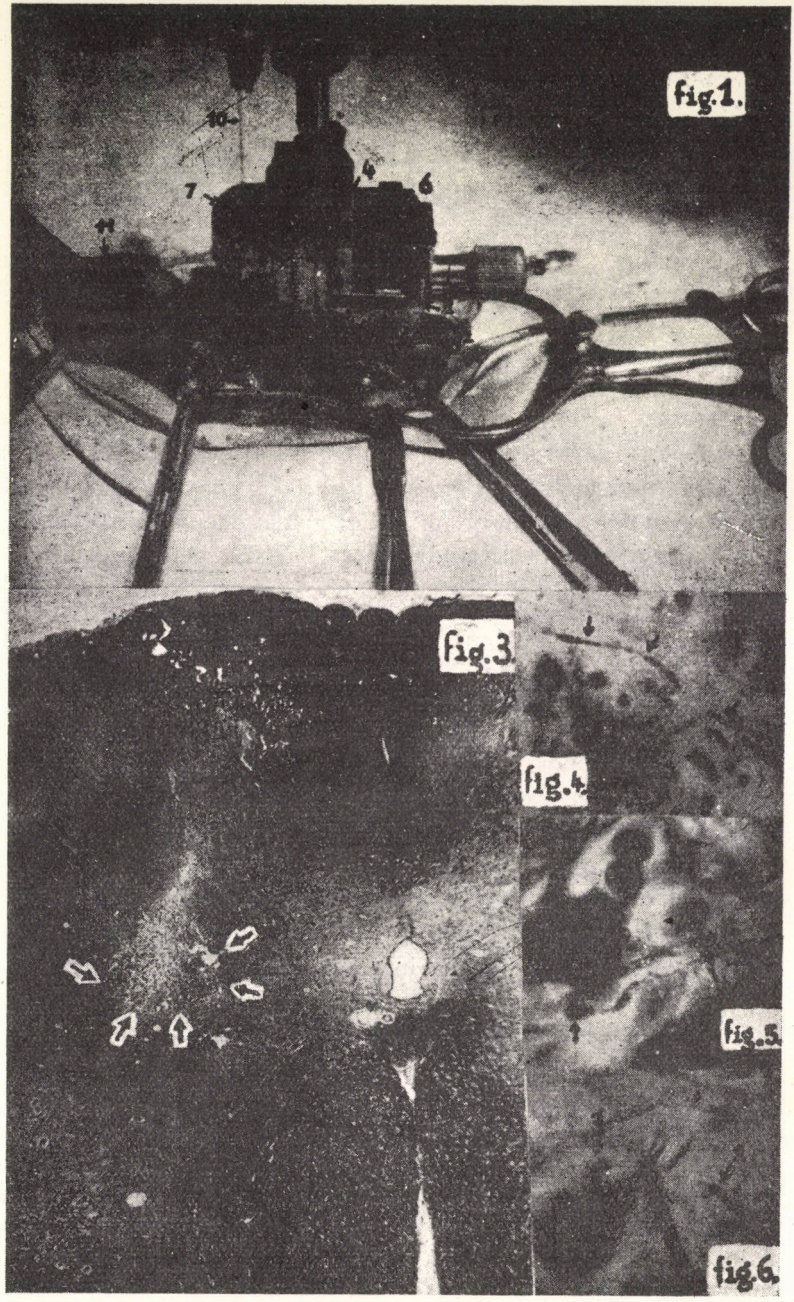



*Fig. 1, 3, 4, 5, 6.*

***Fig. 1.*** Spinal stereotaxic apparatus during operation, 2/3 of natural size. 1. transverse guide, 2. brackets for fastening apparatus on spinous process, 3. screw for clamping spinous process into brackets, 4. vertical guide, 5. pinion for racking vertical guide on transverse guide, 6. millimeter scale and vernier for adjusting horizontal movements, 7. needle carrier, 8. screw for vertical movement of needle carrier, 9. millimetre scale and vernier for adjusting vertical movements, 10. needle electrode (thick part), 11. clamped brackets for fixing neighbouring spinous process on operating tab. frame. ***Fig. 3.*** Small electrolytic lesion in the intermediate region. ***Fig. 4.*** Degenerated unmyelinated collateral entering the gray matter. Characteristic for axonal degeneration (early stage) is vacuolar staining of beaded fiber. ***Fig. 5.*** Degenerated end-bulb. Its afferent fiber is also beaded and vacuolized. ***Fig. 6.*** Degenerated end-bulb in later stage of degeneration, when afferent fiber is broken into fragments. 1. degenerated end-bulb, 2. fragment of afferent fiber. Other fragments are lying in another level and therefore not to be seen on photograph. Magnifiication of figs. 4—6 about 1500 times.

moved in transversal direction by rack and pinion, in vertical direction by a screw. The apparatus consists of a tranverse and a vertical guide. The transverse guide (1) is fixed to the basis of the instrument ; two brackets (2) which can be clamped upon a spinous process by a screw (3). On the transverse guide the vertical one (4) can be moved in transversal direction by rack an pinion (5). The exact position of the vertical on the transverse guide is indicated on a millimetre scale (6) by a vernier. On the vertical guide the needle holder (7) can be moved in vertical direction by a screw (8), and its movements can exactly be determined and adjusted on a vertical millimetre scale by a vernier (9). No movements in sagittal (cranio-caudal) direction are necessary while working on the spinal cord, since the level of the lesion can always be changed by clamping the apparatus on the spinous process of another vertebra. In order to place more lesions in slightly different levels e. g. two or three lesions caudad from another the needle electrode holder is provided with three parallel grooves 1 mm apart. Thus if the needle electrode is clamped into the first groove, the lesion lies 1 mm craniad from that produced by the needle fixed into the second groove, and this again 1 mm craniad from a lesion produced by the needle clamped into the third groove.

### 2. *Coordinate "charts"*

For exact localization of the lesions it is very important to select animals of equal size. One of each group is killed and perfused with a formaldehyde solution of 4 %. After some days the vertebral canal is opened by removing spine and arcus of one vertebra of that segment, in which lesions should be set. The apparatus is then fastened on the spine of the neighbouring vertebra and the place is exactly determined into which the electrode will penetrate if the apparatus is fixed on the same vertebra in a living animal of equal size. From this part of the cord frozen cross sections are cut and an about 30 times magnified camera lucida drawing is prepared of the outlines of the cord and the gray matter. The section should be mounted for drawing only in water, in order to avoid shrinkage. A scale of 0,1 mm gradation is drawn on the diagram in the same magnification (fig. 2.). Separate "charts" are in the same way prepared for every relevant site. The coordinates of any part of the gray or white matter are X = distance from the midsagittal plane, and Y = vertical distance from the dorsal surface of the cord. For instance as indicated in fig. 2. the lateral column of a medium sized cat in $Th_2$ has an X-coordinate of 1,15 mm. and a Y-coordinate of 1,8 mm.

### 3. *Operative procedure*

Laminectomy is made exactly at the place from which the coordinates have already been determined. The arcus of only one vertebra is removed. The operation is made under deep ether anaesthesia. The spinous process of the neighbouring vertebra is carefully cleaned and prepared for the apparatus. One or two other neighbouring processi are clamped (11) to frames, which are fastened on the operating table in order to fix this part of the vertebral column as much as possible. The apparatus is then fixed on the prepared spine in a way that the electrode should lie exactly perpendicular to the dorsal surface of the cord. A small transversal slit is made in the dura. The tip of the electrode — (for lesions we are using unipolar platinium electrodes with glass insulation of 0,15 mm total caliber ; the uninsulated tip of the electrode must be prepared according to the wanted shape and size of the lesion) — is exactly placed upon the dorsal median sulcus of the cord (fig. 2. I.) and the position of the vertical guide on the transversal scale (6) is exactly determined. Then the vertical guide is moved from the midsagittal plane into the direction to the site corresponding to the X-coordinate. The tip of the lesion is by vertical movement again exactly placed on the dorsal

surface of the cord (fig. 2. II.). Now the position of the electrode carrier on the vertical guide is exactly determined by the vernier on the vertical scale. Then the needle-electrode is lowered into the cord by vertical movement of the electrode carrier until the depth corresponding to the Y-coordinate is reached. Since the spinal cord is often somewhat deformed by the penetrating needle and a little shifted in ventral direction. the cord should be brought back into its original position by pushing of the slit edges of the dura. Now the electrode has reached its final position (fig. 2. III.).

Electrolytic lesions (anodal) are produced by constant current of 2 MA. The relation between time of action of the current and size of the lesion must be determined by experience. Foci of 0,5 mm diameter are produced in about 20 secs. Intensity of the current must be increased gradually and the animal must be kept in very deep anaesthesia in order to avoid stronger movements.

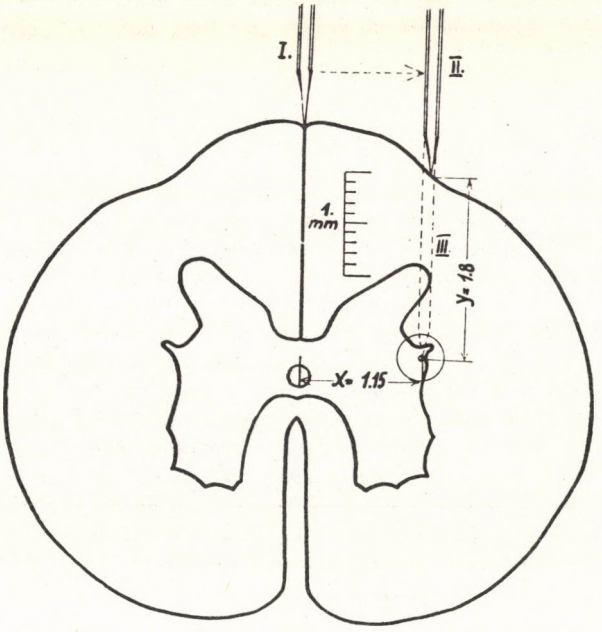



*Fig. 2.*

Coordinate chart. Outlines of spinal cord cross section, medium sized cat, $Th_2$. Scale of 0,1 mm gradation in same magnifiication. Coordinates of the lateral column indicated. I. first position of the needle electrode on the dorsal median sulcus, II. second position of the needle in the distance of X-coordinate with tip on the surface of the cord. III. Needle electrode in final position.

### *4. Investigation of material*

Operated animals were kept alive for 5 days. In cases of pure gray matter lesions they should show no neurological symptoms at all. The spinal cord is fixed in neutral formaldehyde solution of 10%. Cross, — and for studying intrinsic connections of the posterior horn parasagittal longitudinal frozen sections are stained with the Bielschowsky-Gross method. Signs of axonal and terminal degeneration (fig. 4, 5 and 6) were very carefully investigated and maped.

## III. RESULTS

### *1. Lesions of the dorsal column*

It is rather difficult to get isolated dorsal column lesions, without injury of the white matter. We could select only from a large number of experiments, a few in which the lesion was strictly confined to the gray matter of the dorsal horn.

*At the level of the lesion* a large number of degenerated axons and boutons-terminaux was found in the gray matter of the contralateral side. On the ipsilateral side naturally too, but in close neighbourhood of the lesion and because of the injury of posterior funiculus collaterals it is useless to study the degeneration since no conclusion can be drawn from any findings. The majority of axons running to the other side is crossing through the posterior commissure, while only an insignificant number do so through the ventral commissure (!). The crossing fibers are terminating chiefly in the nucleus proprius corn. posterioris and in the intermediate region. Only few degenerated axons terminate in the ventral column, none in the gelatinous substance of Rolando. Some degenerated axons are entering the opposite lateral funiculus.

*Below the level (caudad) of the lesion* extensive degeneration is to be seen as far as for 3—4 segments in the ipsilateral ventral column especially around motor radicular cells. More caudad signs of degeneration disappear. In the posterior column and the intermediate region no degeneration is noticed more than two segments below the lesion. There are few and very short descending intrinsic pathways of the posterior column. Through the intermediate region degenerated collaterals of the ipsilateral lateral funiculus (fig. 4) can be followed through the posterior commissure, which are terminating chiefly on the contralateral nucleus cornu-commissuralis posterior and in the contralateral intermediate region.

*Above the level of (craniad to) the lesion* degeneration on the ipsilateral side is confined to the posterior horn. On longitudinal parasagittal sections the degeneration of the ascending intrinsic posterior column pathway is easily to be followed as far as 3 segments (about 2 cm on smaller dogs) craniad from the lesion. The termination of these fibers on posterior horn neurons can also be seen very well. No similar ascending system is to be seen in Lissauers tract and no endings of ascending posterior horn neurons in the gelatinous substance of Rolando were detected. On the contralateral side as far as for 2 or three segments degeneration is to be seen in lateral parts of the ventral column.

### *2. Lesions of the intermediate region*

*At the level of the lesion* there are numerous signs of axonal and terminal degeneration in the gray matter of the contralateral side. Degenerated boutons-

terminaux are to be seen in the medial part of the posterior horn, in the intermediate zone as well as in the motor column. Degenerated fibers are crossing through both commissures.

*At levels below the lesion* degeneration of end-feet is abundant in the ipsilateral ventral column even as far as five segments caudad from the lesion. In the dorsal column no signs of degeneration are found with the exception of the dorsal cornu-commissural nucleus, which is highly developed in the lower sacral segments. These nuclei of both sides are receiving from the level of $L_5$ and $L_6$ numerous afferent fibers, which are descending through the lateral funiculus. Degenerated terminals are also found on the contralateral side around motor horn cells until about 3—4 segments caudad from the lesion. Degenerated terminals are also found on smaller internuntial neurons of the ventral horn.

*At levels above the lesion* there are even in the next segment almost no signs of degeneration, neither in the ventral nor in the dorsal column of the ipsilateral side. Very few degenerated collaterals are entering the intermediate region one segment craniad. On the contralateral side there are clear signs of terminal degeneration in the ventrolateral part of the ventral horn, which gradually disappear after the third segment.

### 3. *Lesions of the ventral column*

*At the level of the lesion* no degeneration is recorded in the gray matter of the contralateral side, in case when the foci are situated in lateral parts of the column. When the focus is situated more mediad, signs of degeneration are frequently seen in the ventral column of the contralateral side.

*Below the lesion* there is abundant degeneration both in the ventral horn and the intermediate region of the ipsilateral side. Degeneration on the contralateral side is seen only when the lesion lies mediad in the ventral column. Signs of degeneration are tracable in caudal direction as far as three or four segments both to motor radicular and internuncial cells.

*Above the lesion* only very few signs of degeneration are found. As far as one or at the highest two segments above the lesion few degenerated boutons terminaux are to be seen in the ipsilateral ventral column. In case when the lesion is situated mediad as to involve the ventral cornu-commissural nucleus ascending degeneration is tracable to motor cells of the contralateral ventral column. Degenerated boutons-terminaux are most frequently found on radicular cells lying in the dorsoventral part of the ventral horn. This degeneration extends for about two segments.

## IV. EVALUATION OF THE RESULTS

In evaluating these results it should be kept in mind that in order to avoid destructions of the white matter, lesions should be very small and since they are of sphaeroid shape, they involve only a very small part, about one tenth of the column in one segment. Degeneration therefore gives no true picture of the connections arising from one segment. We therefore must be

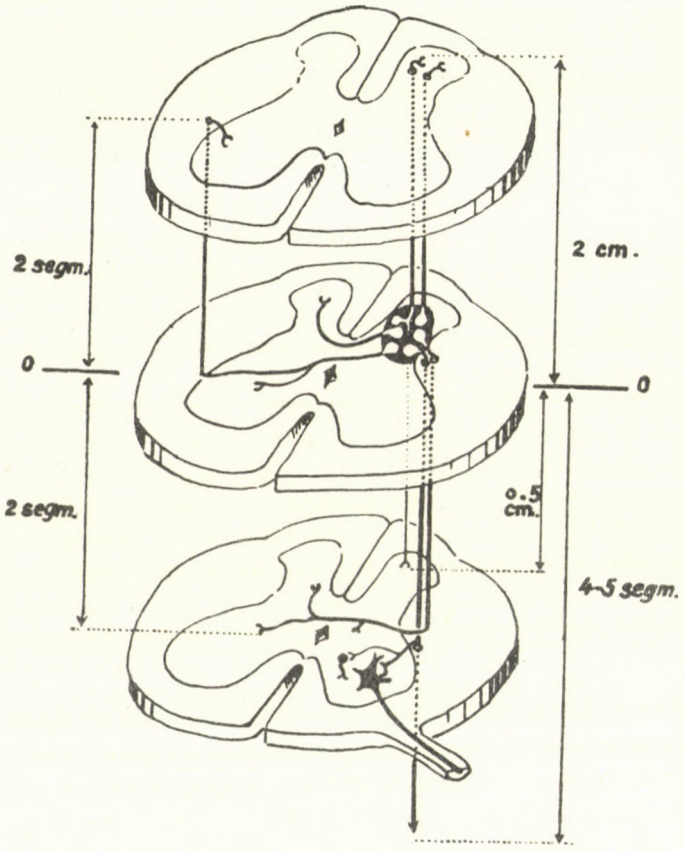



*Fig. 7.*
Short propriospinal and intrinsic gray matter pathways originating from the posterior horn. Arrows on side of the figure indicate the maximal distance bridged by ascending and descending systems as determined by anatomic investigation. Further explanation in the text.

aware of the fact that our results are indicating only the most important and abundant connections. Also the limits which had been found for asecnding and descending degeneration may be in reality somewhat wider than

indicated. The distances given on the sides of figs. 7, 8 and 9 refer to the average distances for which clear signs of degeneration were tracable in our experiments. Fibers running through the foci of destruction must also be taken into account (fig. 8).

In general we have to stress that signs of degeneration are always most abundant in close neighbourhood of the lesion and are steadily decreasing with growing distance from the level of the lesion. This indicates that short propriospinal connections cover distances less than one segment as well as five segments.

The most important short propriospinal connections are diagramatically shown for different parts of the gray matter in figs. 7, 8 and 9.

*Short connections arising form the posterior column* are indicated in fig. 7. They can be divided into intrinsic gray matter pathways, and into connections running over the white matter. Intrinsic gray matter connections are established in the level of the lesion with the contralateral posterior horn and with upper and lower levels of the ipsilateral posterior horn. Descending posterior column pathways are very short (0,5 cm.) and few, whereas ascending connections are abundant and of considerable length (2 cm.). They are building up the known intrinsic longitudinal fasciculi of the posterior column. Authors often are speaking of ascending chain-like pathways within the posterior column, but they were localized generally into the gelatinous substance of Rolando and Lissauers tract. From results obtained by this method no far reaching conclusions can be drawn concerning connections of the gelatinous substance, nevertheless the existence of any chainlike ascending pathway appears from our results not to be very probable. The ascending connections, as shown by our experiments, may play an important part in chain-like ascending mechanisms. The main connections of the posterior horn are leading to the ventral column. On the ipsilateral side they are descending, on the contralateral ascending. The descending connections are probably nothing else than relay neurons connecting long descending pathways of extraspinal origin (pyramidal, tectospinal etc.), which are ending in large number on posterior horn neurons, with motor radicular cells. Other descending pathways are crossing before termination through the posterior commissure, which seems to contain in considerable number preterminal crossing collaterals of descending systems.

*Short propriospinal systems originating from the intermediate region* are mainly descending on the ipsilateral, both descending and ascending on the contralateral side. The descending systems on both sides establish direct connections with motor radicular cells, but many fibers terminate also on smaller internuntial cells of the ventral column. Very probably the ascending system of the contralateral side is no short propriospinal system, but represents only collaterals given by the *spino-thalamic* tract to the motor radicular cells. It

perhaps may seem strange that collaterals should be given off by spinothalamic fibers only in the first three segments of their ascent, but the same can be seen very clearly in the posterior funiculus, where ascending posterior root fibers are giving off collaterals only in the first few segments after their entrance

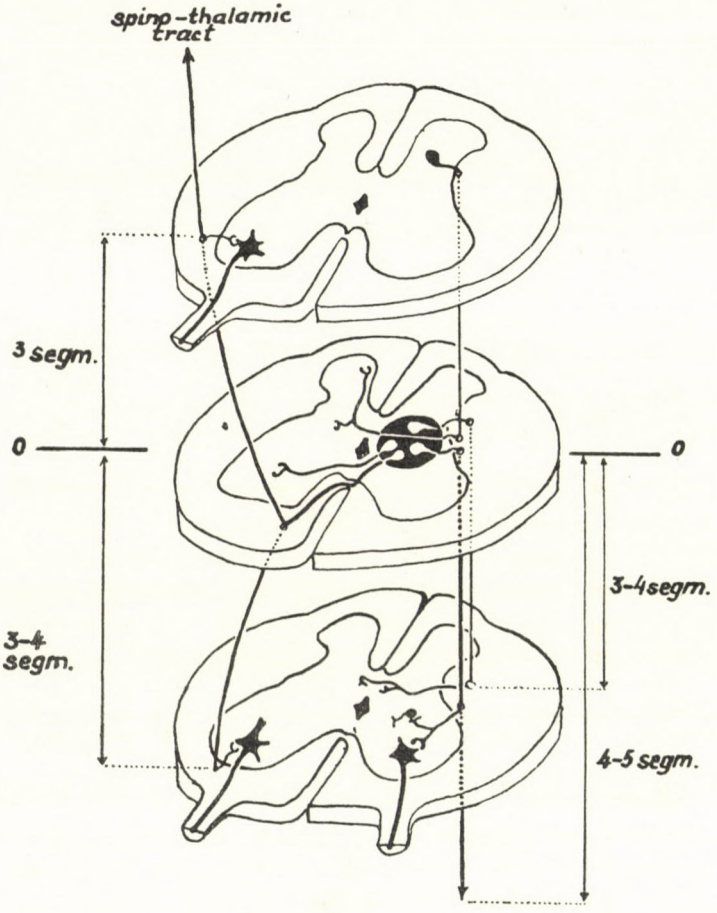



*Fig. 8.*

Short propriospinal pathways originating in the intermediate zone. Further explanation as fig. 7.

into the cord. Descending short neurons are terminating also in the nuclei of the porsterior commissure, which are highly developed in lower sacral segments (fig. 8).

*Short propriospinal neurons, which originate from the ventral column* are both ascending and descending on both sides. Ipsilateral systems arise from lateral parts of the column, contralateral ones originate from medial parts,

especially from the ventral cornu-commissural nucleus. Endings are not only contributed to motor radicular cells, but always also to smaller internuncial cells of the ventral horn and the intermediate region. The distance covered by these short propriospinal neurons or connections is largest in descending direction on the ipsilateral side, and shortest on the same side in ascending direction. Neither in ascending nor in descending direction any fibers were tracable from the ventral column towards the posterior horn.

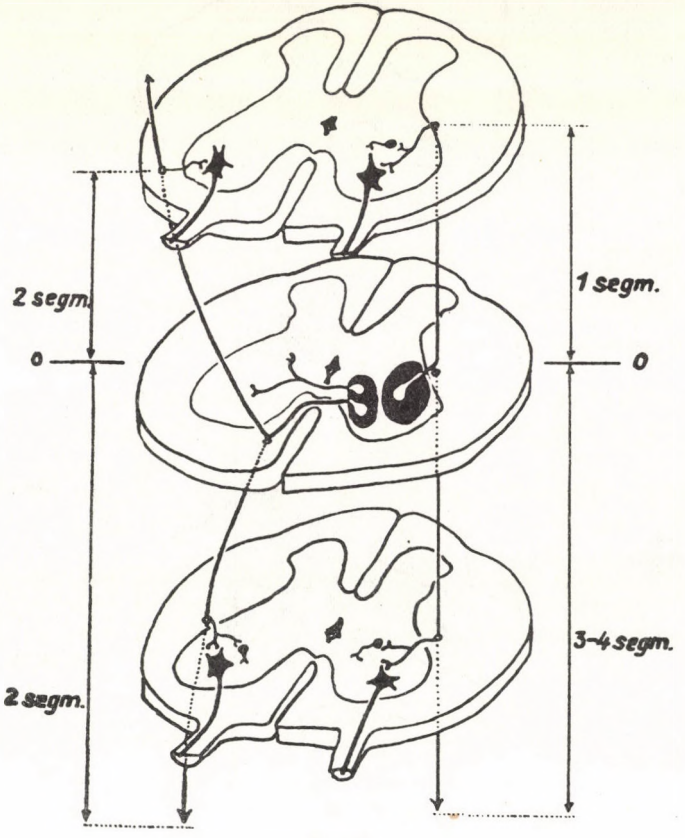



*Fig. 9.*

Short propriospinal pathways originating from the ventral horn. Further explanation as fig. 7.

## V. DISCUSSION

The results of these investigations are giving the first anatomic data on connections established within the spinal gray matter by short propriospinal neurons. They are in complete accordance with many data got from recent neurophysiological investigations.

In a remarkable paper *Lloyd* (1941) has shown that activity initiated from the medulla (reticulo- and vestibulospinal systems) and the upper cord which traverses the length of the neuraxis, enters the short propriospinal nuclei at all levels to travel a short distance as relayed impulses along the short propriospinal fibers. *Lloyd* has also determined by response of the first sacral ventral root to ventrolateral column shocks delivered at various distances (craniad) of the stimulating electrodes the maximal distance at which sufficient of the propriospinal neurons are excited directly to effect the discharge of motoneurons with only one synaptic delay. *Lloyd* thus determined the main maximal length of descending short propriospinal fibers to be about 3,5 cm-s in cats. This is in complete accordance with our results, in finding that after lesions of the ventral horn and the intermediate region in the segments below the lesion an abundant degeneration of end feet around motor root cells is to be seen on the ipsilateral side on cats as far as 3 cm. More caudad signs of degeneration rapidly diminish in the ventral horn. Our results indicate that most of the propriospinal neurons are shorter, and the distance of 3,5 cm may really be considered as the maximal length of short propriospinal neurons.

*Bernhard* and *Rexed* (1945) have localized the premotor neurons of the peroneal nerve into the lateral part of the intermediate region of $L_4$—$S_1$, which is also in fair accord with our results. The authors believe the medial part of the zona intermedia to contain premotor neurons, which would activate the motoneurons of the trunc muscles, situated in the medial part of the ventral column. Our results are rather pointing to the fact that propriospinal neurons of the medial part of the gray matter are connected with the motor horn of the contralateral side.

Concerning crossed connections it is tracable from these results that the ventral cornu-commissural nucleus and, as mentioned above, other internuncial neurons lying in the medial part of the zona interedia may play the most important role in crossed mechanisms. The same was inferred also by *Lloyd* (1942) from the fact that during transmission of reflex effect from the forelimb to the hindlimb the most powerful activity was encountered in the nucleus cornu-commissuralis ventralis.

Since working on the lumbar enlargement we can make no statements on the termination of longer propriospinal neurons. From other experiments — which will be described in a following paper — it appears that descending spinal neurons longer 4 cm are terminating rather on internuncial neurons of the intermediate region and the central part of the ventral horn. From this we perhaps may draw the conclusion that longer propriospinal tracts have more synapses with internuncials and relatively few with motoneurons. Further investigations in this respect are necessary.

It is interesting to mention that the posterior horn does not receive descending propriospinal neuron terminations. The same is stressed by *Lloyd* (1942) since during transmission of reflexes from the forelimb to the hindlimb the posterior horn remains inactive. Intrinsic descending connections of the posterior horn do not exceed the distance of one segment at the highest. The well developed posterior commissure nuclei of the lower sacral segments make an exception, in getting many synapses from descending propriospinal systems. Anatomic investigation thus fully supports the view of *Lloyd*, according to which there exists an important contrast between the spinal mechanisms as activated by the descending spinal reflex system and by the pyramidal system. The predominant connection of the pyramidal fibers with dorsal and intermediate spinal internuncial neurons was first shown by *Rasdolsky* (1923), thoroughly studied by *Hoff* (1932, 35) and later confirmed by many other authors. According to *Szentágothai* (1942), no pyramidal fibers at all terminate at motoneurons as well as no other fiber of the descending midbrain systems (e. g. tectospinal tract). In contrast to these systems the short propriospinal neurons are terminating predominantly on radicular motor cells, whereas the longer propriospinal systems are ending on both kinds of neurons but predominantly on internuncials.

Concerning short ascending systems no direct neurophysiological data are available at present, which could be confronted with our anatomical results. Ascending connections from the intermediate zone and the ventral column are predominantly crossed and fewer than the descending ones. Intrinsic ascending connections of the posterior horn seem to involve a considerable number of the dorsal horn neurons. They bridge distances of 2 cm and perhaps more and may be the links of the often mentioned chain-like ascending posterior horn pathway. Since intimate connections between the posterior horn of both sides are present, crossing (perhaps multiple crossing) of these ascending posterior horn pathways is possible. The gelatinous substance of Rolando does not take part in this ascending system.

Retrograde connections from the anterior horn towards the posterior seem not to exist, or are at least very rare. This is not consistent with the view concerning existence of the so called "reverberating or closed circuits" as far as connections of the posterior horn with the anterior are concerned. Reciprocal connections between the ventral horn and the intermediate zone are frequent.

The results here described may be considered only the first step on a long way. Different kinds of anatomic investigations with the aid of the bouton degeneration method — which has proved itself extremely useful in such questions — are necessary on different levels of the spinal cord with this stereo- taxic method and other methods

too in order to clarify the intricate connections of spinal neurons amongs themselves and with extraspinal pathways.

*VI. Summary*

The short intersegmental and intrinsic gray matter pathways of the lumbar enlargement have been studied with the aid of a stereotaxic method specially designed for the spinal cord With a "spinal" stereotaxic instrument small electrolytic lesions can be placed into different parts of the spinal gray matter.

Subsequent boutons-terminaux degeneration was studied after lesions of the posterior horn, the intermediate region and the ventral horn with the aid of the Bielschowsky-Gross method on frozen sections.

Anatomically established facts on the pattern of short propriospinal pathways have been found to be consistent with a number of recent physiological findings on spinal reflex mechanisms.

(Краткие межсегментные пути и невронанные системы в сером веществе спинногомозга).

Сентаготаи Я.

Выводы

Мы исследовали краткие междусегментальные пути спинного мозга и невронанные системы серого вещества с помощью, специально выработанного для этой цели, нового стереотактического метода.

Специальных »спинномозговым« стереотактическим аппаратом мы вызывали желкие электролитические повреждения на разных местах серого вещества.

Повреждая задьний рог, промежуточную зону и передний рог, мы исследовали вторичную дегенерацию синапсов с помощью импрегнационного метода Билшовский-Гросс. Рисунки 7-ого, 8-ого и 9-ого схематически покажут краткие невронанные системы, выходящие из этих мест серого вещества. Рядом с рисунками имеются данные относительно приблизительной длинны этих связей.

Определенные анатомическим методом, краткие пути, выходящие из разных ядер серого вещества спинного мозга, полно соответствуют данным о местных рефлекторных механизмах спинного мозга, полученным современными электрофизиологическими методами.

## REFERENCES

1. *Bernhard C. G.* and *B. Rexed:* J. Neurophysiol. *8.* (1945.)
2. *Bok S. T.:* Das Rückenmark. Hdb. d. mikr. Anat. d. Mensch. 4. Springer Berlin. (1928.)
3. *Cajal S. R.:* Histologie du systéme nerveux de l'homme et des vertébrés. I. Maloine, Paris. (1909.)
4. *Herrick C. J.* and *G. E. Cochill:* J. comp. Neur. *25.* (1915.)
5. *Hoff E. C.:* Proc. Roy. Soc. *111 B.* (1932.)
6. *Hoff E. C.:* Neurol and Psychiat. Chigaco. *33.* (1935.)
7. *Lloyd D. P. C.:* J. Neurophysiol. *4.* (1941.)
8. *Lloyd D. P. C.:* J. Neurophysiol. *5.* (1942.)
9. *Rasolsky I.:* Z. ges. Neurol. u. Psychiat. *86.* (1923.)

10. *Schimert J. (Szentágothai)*: Z. Anat. *108.* (1938.)
11. *Schimert J. (Szentágothai)*: Z. Anat. *109* (1939.)
12. *Szentágothai-Schimert J.*: Z. Anat. *111.* (1941.)
13. *Szentágothai J.*: J. Neurophysiol. *11.* (1948.)
14. *Szentágothai J.* and *T. Kiss*: Arch. of Neurol and Psychiat. *62.* (1949.)

Clinique Dermato-Vénérologique de l'Université de Debrecen. *(Directeur : Prof. Lajos Szodoray)*

# A L'HISTOCHIMIE DE LA KÉRATINISATION DE L'ÉPIDERME

*Lajos Szodoray*

La kératinisation est un processus complexe, entraînant des changements chimiques et colloïdaux, dont l'essence est restée rebelle, jusqu'ici, aux investigations approfondies d'un grand nombre de chercheurs. Dans sa *Physiologie de la peau*, *Comel* affirme qu'aucune des nombreuses hypothèses relatives à la kératinisation n'a pu résister à l'analyse des critiques. Ce qui est certain, néanmoins, c'est que le processus de la kératinisation est accompagné d'une importante *déhydratation* (perte d'eau) : son contenu d'eau est de 10 p. c., alors que celui de la couche malpighienne est de 70 p. c. Les composés affectés à la construction des cellules épithéliales de la peau subissent une reconstruction caractérisée surtout par la polymérisation, soit la formation de molécules plus grandes et de composés plus puissants. Ainsi, outre les changements physiques et colloïdochimiques de profonds changements chimiques ont lieu au cours de la kératinisation. Le produit final de la kératinisation, la *kératine*, n'est pas une substance homogène, comme l'ont constaté de nombreux chercheurs. Le profond changement chimique est dû, selon *A. Fischer*, à la fermentation anoxybiotique. Il a formulé cette conclusion sur la base de ses expériments sur explantations de tissus épithéliaux. Des expériences cliniques montrent, de leur côté, que la diminution de l'approvisionnement de sang accélère la kératinisation. Malgré l'importance de l'augmentation de la teneur en cystine de la couche cornée, *Unna* refuse de la considérer comme essentielle du point de vue du processus de kératinisation. On peut signaler d'autres changements chimiques survenus dans la kératine, quand on en compare la composition chimique avec celle des couches inférieures de l'épiderme. *C.Lenti* a constaté que la proportion des hexonbases s'est modifiée, elle aussi, dans la kératine ; elle est autre dans les cheveux et dans les ongles, d'une part, et dans lâ couche cornée de l'épiderme, d'autre part ; dans ce qu'on appelle l'eukératine *(Bloch)*, la proportion de l'histidine et de la lysine est de 1 à 4, tandis que dans la pseudokératine de la couche cornée cette proportion est de 3 à 3. Dans les dermatoses accompagnées d'une kératinisation pathologique (psoriases), la couche cornée montre le type eukératiné. Suivant les recherches de *B. L. Snider*, de *H. Gottschalk* et d' *I. Rothman*, la teneur en choline de la couche cornée est 23 fois plus petite que celle de l'épiderme. Cette proportion se modifie encore plus dans la peau enflammée. Des

chercheurs plus récents *(D. Goddard* et *J. Michaelis)* insistent sur l'oxydation de la cystéine de l'épiderme en cystine. La conséquence de l'oxydation, c'est la diminution de la teneur en cystine de la couche cornée en cas de kératinisation troublée. Ainsi *Abderhalden* a trouvé dans la squame psoriatique six fois moins de cystine que dans les cheveux humains. Le rôle important des aminoacides sulfureux est éclairé par cette observation des éleveurs de bêtes ovines, étayée de déterminations précises, que la teneur en aminoacides sulfureux des substances alimentaires aussi bien que leur teneur en hexonbases (arginine, lysine) exercent une influence fort considérable sur la production de poils. A ces changements chimiques s'ajoute la décomposition des combinaisons puriniques des couches inférieures.

J'ai essayé de déterminer topographiquement le rôle des composés contenant un groupe sulphydrile et je me suis servi, à cet effet, d'un procédé histochimique. J'ai employé la réaction au bleu Turnbull de Chèremont-Frédéric. Le procédé consiste essentiellement en ceci : on coupe la substance qu'on vient de fixer en formaline pour peu de temps, à l'état de congélation ; et on plonge, pendant 20 minutes, les coupes histologiques ainsi obtenues dans la solution du mélange de ferricyanure de potassium de 0,1 p. c. et de ferrisulfate de

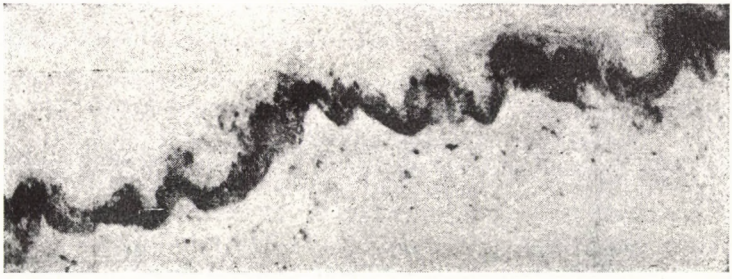


*Fig. 1.*
Réaction Chèremont-Frédéric dans une peau normale.

1 p. c., en conséquence de quoi les composés contenant un groupe sulphydrile se présentent sous forme de granulation bleue très fine.

En examinant le comportement de la réaction Chèremont-Frédéric dans l'épiderme normale, nous avons dû remarquer une forte granulation bleue foncée apparaissant dans la couche basale et dans les rangées de cellules inférieures du corps muqueux ; cette granulation diminue graduellement dans les parties supérieures du corps muqueux pour devenir inobservable dans les rangées de cellules sous la couche granulée. (fig. 1). En examinant la kératinisation de l'ongle, *Lapierre* a trouvé une forte réaction sulphydrile jusque dans les parties supérieures de la couche malpighienne. Dans la couche cornée, on ne saurait obtenir de coloration bleue à l'aide du procédé susmentionné. Dans

la gaîne extérieure des follicules, dans la couche basale, la réaction sulphydrile histochimique ne se présente que jusqu'au point où la kératose folliculaire cesse, c'est-à-dire qu'on ne saurait l'observer dans la région du canal folliculaire. Ni le corium ni les glandes cutanées ne montrent de coloration bleue. Ce comportement de la réaction semble confirmer l'importance de la substance figurant dans la réaction sulphydrile par rapport à la kératinisation : là où il n'y a pas de kératinisation la réaction n'a pas lieu. La connexion de la réaction sulphydrile avec la kératinisation paraît être prouvée surtout par deux circonstances : 1° on ne saurait observer une telle réaction que là où il y a de la

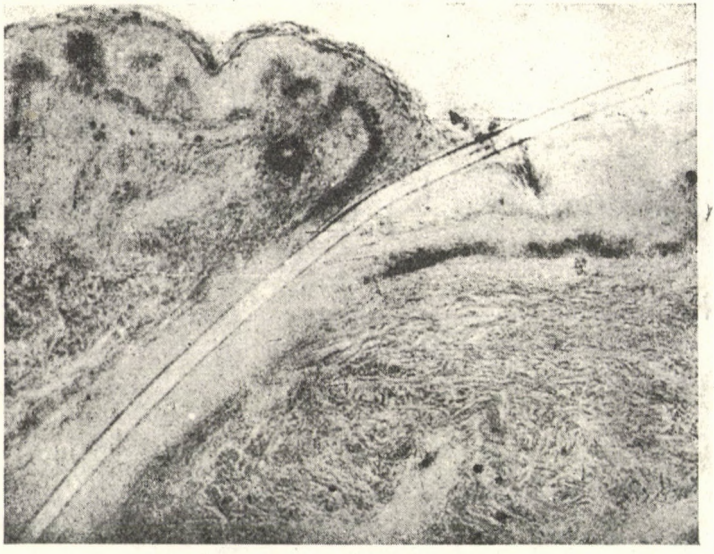


*Fig. 2.*
Réaction sulphydrile dans la partie supérieure du canal folliculaire.

kératinisation, comme nous l'avons constaté sous sa forme la plus convaincante sur l'entonnoir supérieur du follicule (fig. 2) où la granulation bleue de la couche basale se fait voir jusqu'au point précis où commence la kératinisation du fourreau du follicule. 2° J'ai examiné, à l'aide de la réaction Chèremont-Frédéric, deux cancers basocellulaires ; la granulation bleue n'apparut dans aucun des tissus, en signe qu'avec la perte de leur faculté de kératinisation les cellules ont perdu leur teneur en sulphydriles. De même, je n'ai observé de réaction sulphydrile ni dans le tissu d'un cancer médullaire buccal ni dans un cas de mélanome multiple malin, ni même dans un cancer spinocellulaire en voie de kératinisation, surtout parce que les globes épidermiques étaient parakératotiques. Il convient d'autant plus d'insister sur l'absence des groupes

sulphydriles dans les cellules des mélanomes qu'elle semble s'opposer à l'hypothèse que les groupes sulphydriles ont un rôle important dans la production des mélanines ; rôle que leur localisation pourrait faire supposer, et cela d'autant plus que, dans beaucoup de cas, c'étaient les cellules dendritiques (cellules de *Langerhans*) qui donnaient une réaction très accentuée avec cette méthode.

On peut juger sans erreur du rôle des groupes sulphydriles dans le processus de la kératinisation en les examinant pendant la kératinisation pathologique. A cet effet, j'ai examiné le comportement de la réaction sulphydrile en des

*Fig. 3/a*
Psoriase (non traitée). Diminution des granules sulphydriles dans l'épithèle.

fragments découpés de la peau normale, respectivement atteinte de papule de neuf psoriatiques. En soumettant à l'examen les coupes préparées des papules psoriatiques dans la couche malpighienne acanthotique dix fois plus épaisse que la normale, la décroissance des granules sulphydriles nous est devenue manifeste ; (fig. 3) ; et même nous avons trouvé dans la région papuleuse des endroits où la sulphydrilisation faisait défaut jusque dans la couche basale. A tel ou tel point des parties supérieures du corps muqueux une coloration modérée, souvent diffuse se faisait valoir et certains endroits de la couche cornée parakératotique se coloraient de même. Cela signifie que, par opposition à l'épiderme normale, l'épiderme psoriatique présentait dans les régions parakératotiques

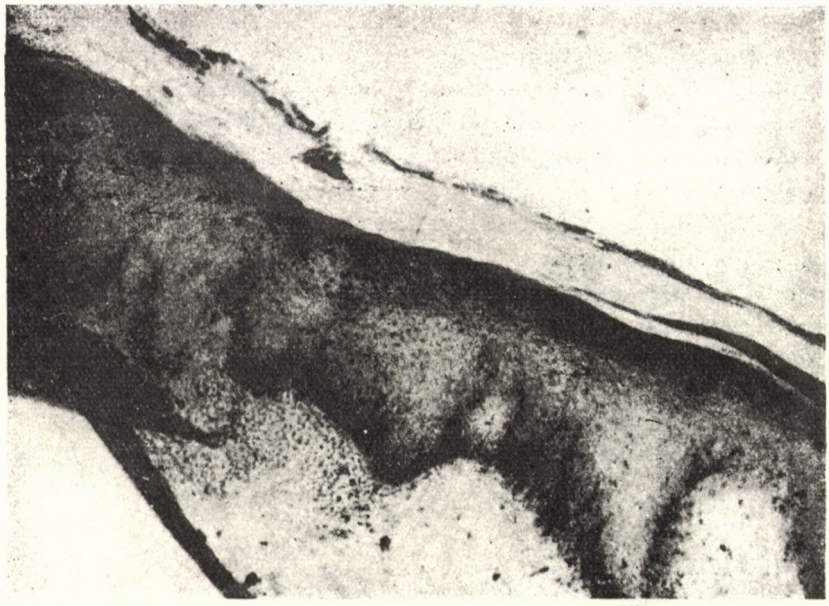


*Fig. 3/b*
Papule psoriatique (non traitée). Diminution des granules sulphydriles dans l'épithélie.

*Fig. 4/a*
Papule psoriatique après traitement avec chrysarobine.

une décroissance de la réaction sulphydrile, et, par endroits, l'apparition de cette réaction dans les couches supérieures du corps muqueux. Il semble que la diminution de la réaction sulphydrile est en connexion avec le processus psoriatique ; car, en examinant de ce point de vue les papules en régression sous l'action des antipsoriatiques locaux usuels (chrysarobine, goudron, etc.), j'ai pu observer le rapprochement du normal de la teneur en sulphydriles des cellules épithéliales, parallèlement avec la régression de l'acanthose (fig. 4). Cela autorise la constatation qu'une des conséquences de l'inflammation psoriatique consiste dans la diminution des granules sulphydriles aux rangs inférieurs des cellules épidermiques et dans leur réapparition à certains points des rangées de cellules supérieures. Une des causes de la diminution des granules sulphydriles est probablement la circonstance que l'accélération intense

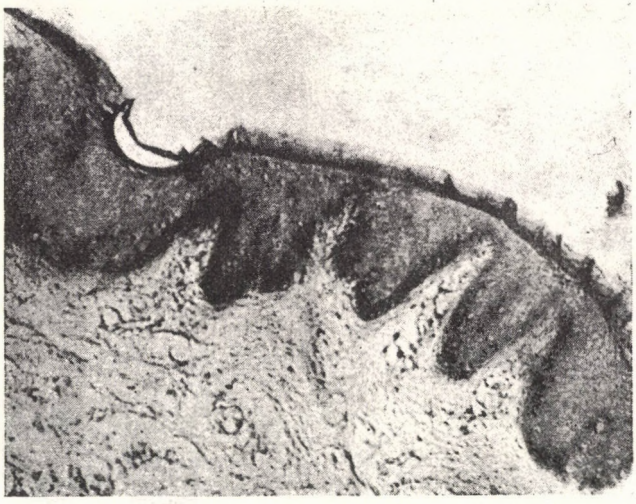


*Fig. 4/b*
Après traitement avec chrysarobine (réaction Chèremont-Frédéric).

de la kératinisation pathologique contribue à vider le «dépôt de sulphydriles» de la couche basale, perte que l'organisme est incapable de réparer assez vite (comp. la diminution de taux de glutathion du sang) ; cependant on ne saurait exclure la possibilité qu'au cours du métabolisme des cellules épidermiques influencé par l'inflammation psoriatique, les groupes sulphydriles des composés sulfuriques sont transformés en d'autres groupes (p. e. en thioacides) incapables d'entrer d'une façon appropriée dans les molécules de kératine. Les résultats des recherches de *Th. Grüneberg*, faites à l'aide d'analyses chimiques, parlent en faveur de la première hypothèse ; car ils établissent que la teneur relative

en soufre des squames psoriatiques est plus élevée que celle de la couche cornée normale, mais que la teneur absolue en soufre de l'épiderme entière s'accroît parallèlement avec la guérison ; ce qui veut dire que l'approvisionnement de soufre suffisant assure la kératinisation normale de l'épiderme. Les recherches en cours de *S. Szabó* relatives à la teneur en cystéine et à la teneur sulfurique alkalilabile totale de la couche cornée psoriatique rehaussent la possibilité de la deuxième hypothèse selon laquelle des composés sulfuriques incapables de prendre part à la formation de kératine se forment aussi au cours de la kératinisation et ils contribuent certes par cela à troubler le cours normal de la kératinisation.

*Résumé*

Les recherches histochimiques de l'auteur, faites à l'aide de la réaction Chèremont-Frédéric, rendent probable que les granules sulphydriles qu'on peut, observer dans la couche basale de l'épiderme sont des phénoménes en rapport avec la kératinisation normale de l'épiderme. Dans la région de la kératinisation pathologique (parakératose), les granules peuvent se raréfier, voire disparaître. On ne saurait découvrir les causes de cette diminution histochimique qu'au moyen d'analyses chimiques appropriées.

Гистохимия ороговения эпителия кожи.

Л. Содорай.

Выводы:

В нижних слоях надкожницы встречаются сульф-гидрильные зерна. Эти образования связаны с ороговением, а в областях патологического ороговения (паракератоз) их число уменьшается, или-же они совсем изчезают. Только путем соответствующего химического анализа можно выяснить причину этого гистохимического исчезновения.

## BIBLIOGRAPHIE

1. *Abderhalden* cit. p. *Rothman* et *Schaaf ;* Chemie der Haut, dans *Jadassohn :* Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.
2. *Comel M. :* Fisiologia normale e patologica della cute umana.
3. *Fischer A. :* cit. p. *K. Felix*, dans Arch. f. Derm. u. Syph. Vol. *184*, p. 140.
4. *Gallego Burin M. M. :* Ann. de Derm. et de Syph. (1934—1935.) p. 728, 260.
5. *Goddard D., Michaelis J. :* Journ. of Biol. Chem. Vol. *112.* (1936.) p. 361.
6 *Grüneberg Th. :* Arch. f. Derm. u. Syph. Vol. *168.* (1933.)

7. *Lapierre M. S.:* 1947. Arch. belges de Dermat. et de Syphiligr. III. (Compte-rendu de Vissian dans Ann. de Dermat. et de Syphiligr. Bull. de la Soc. Franc. de Dermat. et de Syphiligr. p. 454. (1948.)
8. *Lenti C.:* Zbl. f. Haut u. Geschlk. Vol. *69.* (1943.) p. 9.
9. *Snider B. L., Gottschalk H., Rothman St.:* The Journ. of Invest. Dermat. Vol. *13.* p. 323. (1949.)

Institut für Anatomie und Biologie der Universität in Debrecen (Vorstand: *Prof. Imre Törő*)

# ZUR FRAGE DER RETICULOENDOTHELIALEN ROLLE DES THYMUS

*Imre Törő. György Lelkes*

Im Laufe unserer Forschungen über das reticuloendothelialen System stellten wir uns die Frage, welche Rolle dem Thymus in der Tätigkeit des *Res* zukommt ; wir fanden nämlich niemals Tusche im Thymus unserer mit Tusche injizierten Tiere ; ja wir waren selbst im Falle von Kolloidsilber keineswegs erfolgreicher. Dass der Thymus zu den Organen des *Res* gehört, ist heute allgemein bekannt, da die »status thymico-lymphaticus« genannte und heute wieder problematisch gemachte Krankheitsform, sowie die damit verknüpfte Einstellung der Organismus gegenüber Vergiftungen die diesbezügliche Tragweite des Thymus voll ausdrückt. Der Zusammenhang zwischen den Elementen epithelialer Herkunft des Thymus und den Thymocyten ist noch nicht klargestellt und so ist auch die Histophysiologie der endokrinen Natur des Thymus ungeklärt. Der Zusammenhang des Thymus als innersekretorischen Organs mit dem endokrinen System bildete zwar schon den Gegenstand der Forschung und wurde besonders mit der Funktion der Schilddrüse in Beziehung gebracht, auf deren Zusammenhang mit dem *Res* mehr als einmal angespielt wurde, doch beobachteten die Forscher, die diese Untersuchungen angestellt haben, den Thymus nicht vom Geschichtspunkte des *Res*. Wir untersuchten einerseits den Thymus von weissen Ratten nach Behandlung deren mit Schilddrüsenextrakt, anderseits, um die Folgen des Ausfalles eines anderen *Res*-Organs beobachten zu können, machten wir die Veränderungen des Thymus nach Exstirpation der Milz zum Gegenstande unserer Beobachtung. Schliesslich stellten wir Beobachtungen in Bezug auf die Wirkung der Dosierung von *Res*-aktiven Stoffen (Histamin und Resactor) an.

Zu unseren Experimenten benützen wir 100 je 150—200 gr schwere weisse Ratten. Eine Gruppe der Ratten bekam 7 Tage hindurch täglich 0,2 ccm subkutan injizierte glandula thyreoida (sec. Richter), sowie 15 mg Schilddrüsenpulver per os, dann 8 weitere Tage hindurch täglich 25 mg Schilddrüsenpulver ; zuletzt gaben wir den Tieren 4 Tage hindurch frische, vom Schlachthaus besorgte Kalbsschilddrüse zu essen. Damit war das Experiment abgeschlossen. Bei anderen weissen Ratten entfernten wir die Milz unmittelbar nach Geburt und erzogen die Tiere ohne Milz auf. Ein Teil dieser milzlosen Ratten bekam die oben berichtete Behandlung mit Schilddrüse. Einer anderen Rattengruppe injizierten wir subkutan, 3—7 Tage lang täglich 1—10 mg Histamin in steigender Dosierung ; schliesslich bekam eine vierte Gruppe 2 Wochen

hindurch täglich 1 ccm Resactor (Törő) (sec. Richter) subkutan. Am Schlusse des Experimentes bekamen die mit Histamin und Resactor als *Res*-Reizmitteln behandelten Tiere auf je 200 gr Rattengewicht je 1 ccm 20-prozentige Tuscheninjektion intravenös. In einigen Fällen kam es vor, dass wir mehrere Tage hindurch gleichzeitig mit der Dosierung von Histamin und Resactor intravenös Tusche injizierten um die Organisation womöglich mit Tusche zu durchtränken.

Wir haben die Thymus in Zenker'schem Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Haematoxylin-Eosin und mit Giemsa gefärbt.

### *Mit Schilddrüse behandelten Tiere*

Auf Wirkung der Schilddrüse kann man in der ganzen Struktur des Thymus — im Retikulum sowie in den Thymuszellen — die Vollziehung einer Veränderung beobachten. Die Rinde erscheint zellärmer. Die Kapsel, ja sogar

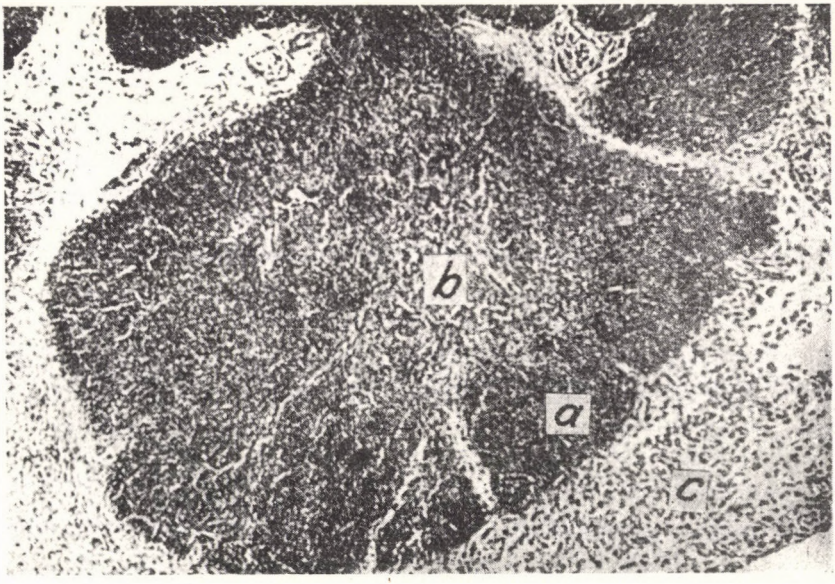



*Abb. 1*

Schnitt aus dem Thymus einer mit Schilddrüsenextrakt behandelten Ratte. Auswanderung von Lymphocyten aus dem Thymus. *a* Rinde, *b* Mark, *c* Zone der ausgewanderten Thymocyten.

deren ganze Umgebung ist von auswandernden Thymocyten überschwemmt (Abb. 1). Die Grenze von Rinde und Mark ist an vielen Stellen verwischt ; bei geringer Vergrösserung ist der Unterschied der beiden schwer zu erkennen. Die Thymocyten des Markes werden denjenigen der Rinde ähnlich. Während bei normalen Verhältnissen die Thymocyten der Rinde bedeutend kleiner sind und ihr Kern reicher an Chromatin, jetzt findet man auch in dem Mark Gruppen von ähnlichen Zellen. Die Mastzellen und die Leukocyten mit Ringkern sind zahlreich ; das Plasma der letzteren färbt sich lebhaft rosenrot,

scheint homogen zu sein, ohne feststellbaren Körnchen. Es gibt auch manche Myelocyten, deren eosinophiles Plasma demjenigen der Vorigen ähnlich ist und einen kleinen exzentrischen Kern aufweist. Während aber die Ringkernigen interstitiell Stellung nehmen, sind die Letzteren im Parenchym zu finden. Unter diesen kann man Makrophagzellen mit grossem eosinophilen Plasma beobachten (Abb. 2), welche im allgemeinen nicht im Thymus, sondern im Lymph-

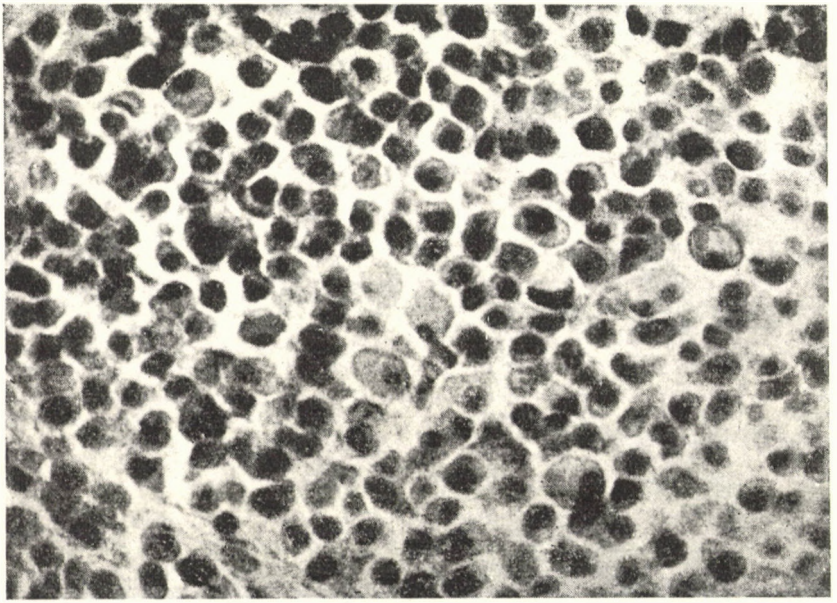


*Abb 2.*

Schnitt aus dem Thymus einer mit Schilddrüsenextrakt behandelten Ratte. Makro phagen mit grossem eosinophilem Plasma, sowie die Übergangsformen, die von den Thymocyten zu diesen führen. Haematoxyl in Eosin.

knoten vorzukommen pflegen. Das Epithelretikulum ist verschwunden ; statt dessen bildet das Epithel Inseln, Knoten, und zeigt oft synzitielle Struktur. Die Epithelzellen sind gross, hypertrophisch, wie angeschwollen, ja sogar sind sie auf dem Wege des Zerfalls. In manchen unter ihnen sieht man rosenrote Körnchen, die man mit Giemsa färbt. Den Epithelinseln entsprechend gibt es hie und da Azini, deren Lumen mit einem homogenen Sekret gefüllt ist (Abb. 3). In anderen Fällen fehlen die Epithelinseln ganz. Diese Umwandlung scheint noch ausdrücklicher bei Behandlung milzloser Ratten mit Schilddrüse : da zeigen die oben erwähnten Vorgänge die Metamorphose noch viel deutlicher. Auch in diesen Fällen kann man eine hochgradige Zellenemigration, bzw. Zellenschwund aus der Rindensubstanz beobachten. Hochgradig ist auch die

Umwandlung des Epithelretikulums, seine Entwicklung zu Epithelkugeln, bzw. seine Degeneration. Die Kerne der Epithelzellen sind so geschwollen, dass das Auge sozusagen nur die Kernmembrane unterscheidet, während der Kern selbst strukturlos ist. Das ganze Epithelgebilde färbt sich nur ganz blass, ja sogar verschwindet das Epithel stellenweise, klaffende Lücken hinter sich lassend, wie es Abb. 4 zeigt. Im Thymus kann man eine strukturelle Umstaltung

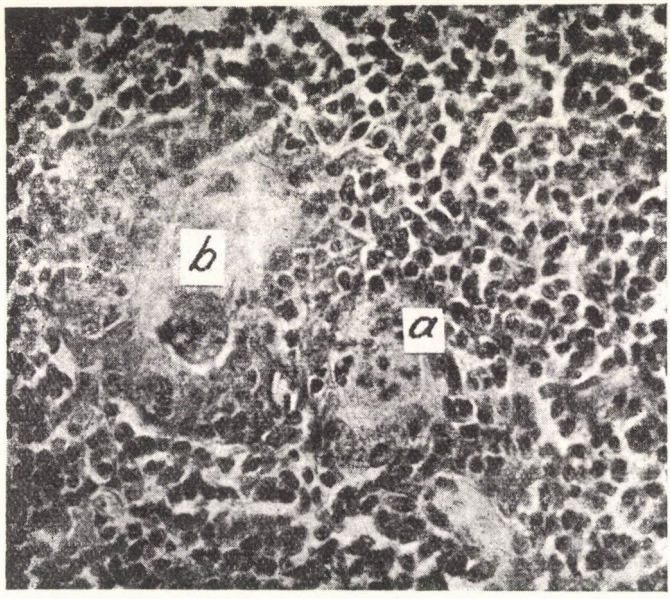



*Abb. 3.*
Schnitt von mit Schilddrüsenextrakt behandeltem Ratten-Thymus. *a* Epithelinsel mit phagocytierten Thymocyten. *b* unvollständige Epithelcyste mit homogenem eosinophilem Inhalt. Im Lumen sieht man auch einen angeschwollenen Epithelkern.

beobachten, die den Übergang vom Thymus zu den Lymphknoten bildet. Die Kapsel eines solchen Organs ist nötigerweise verdickt und locker geworden. Das Gebilde zeigt an seiner Oberfläche die gelappte Struktur, die im Innern des Organs immer mehr schwindet. An einigen Stellen häufen sich die aus dem Zerfall der Thymocyten stammenden Zelltrümmer an; da beginnt nun Entwicklung keimzentrumartiger Gebilde. Die Umgestaltung der Thymocyten in grosse, mit rosafarbenem Protoplasma und exzentrischem Kern versehene Makrophagen wird noch ausdrücklicher, und darum erinnert das Bild stark an die Struktur des Lymphknotens. In Verbindung mit der Zerstörung der Thymocyten und der Epithelzellen beobachtet man die Entwicklung von sinusartigen Gebilden. Im Innern des Gebildes sieht man noch an einzigen

Stellen mannigfaltige Zellenbilder, die an die Thymusmark erinnern, namentlich dort, wo der Zerfall der Lymphocyten noch nicht hochgradig ist, und die Epithelzellen, die sich blass färben, noch vorhanden sind. Vereinzelt treten Epithelinseln als sich hellblass färbende, synzitielle Gebilde auf. An einzelnen Stellen, durch das Interstitium getrennt, liegen ein die lymphoide Umwandlung klarer zeigender Läppchenteil und ein anderes, in der Umwandlung weniger fortgeschrittenes Teilchen nebeneinander, wie das die Abb. 5 zeigt. Je fortgeschrittener

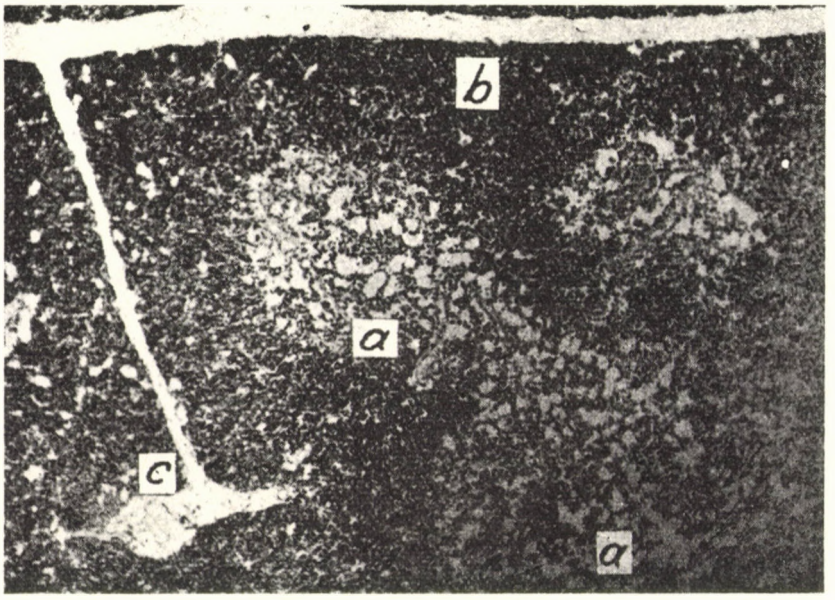



*Abb. 4*

Thymus einer milzlosen, mit Schilddrüse behandelten Ratte. Splenektomie unmittelbar nach der Geburt. Gewicht 150 g. An Stelle der zerstörten, schwach färbenden Epithelinseln sieht man Lücken. *a* Mark, *b* Rinde, *c* Interstititum.

die Umgestaltung in Lymphknoten, umso grösser die Zahl der degenerierten Lymphocyten und der Makrophagen mit geschwollenem, ziegelrotem Plasma. Die Epithelzellen sind kaum zu unterscheiden, ihre strukturlosen Kerne haben den Anschein von Öltropfen, da sie leer sind und eine auffallende Zellmembrane besitzen. Die Zahl der Mastzellen und der eosinophilen Zellen ist in milzlosen, mit Schilddrüsenextrakt behandelten Ratten geringer, als in denjenigen, deren Milz nicht entfernt wurde. Im Thymusschnitt der mit Schilddrüse behandelten Ratten, die ihre Milz noch haben, kann man die Umwandlung der Epithelzellen in Makrophagen gut beobachten ; sie liegen, den Epithelinseln ähnlich, in inselartigen Gruppen, und in ihrem Innern häuft sich eine grosse Menge von Thymocytenbrocken an. Man kann eine subkapsulare Auflockerung be-

obachten mit Umgestaltung in Makrophagen, was den Anfang eines sinus marginalis bedeuten kann.

Unter den in der Rinde und in dem Mark befindlichen und Ringkerne aufweisenden, sog. »lochkernige« Zellen beobachtet man myeloide Elemente von ähnlicher Grösse und Färbung. Das Plasma dieser Zellen ist eosinophil und das im Zentrum des Kerns klaffende eosinophile Loch kann kleiner oder grösser sein, wodurch die Ringform des Kerns mehr oder weniger klar

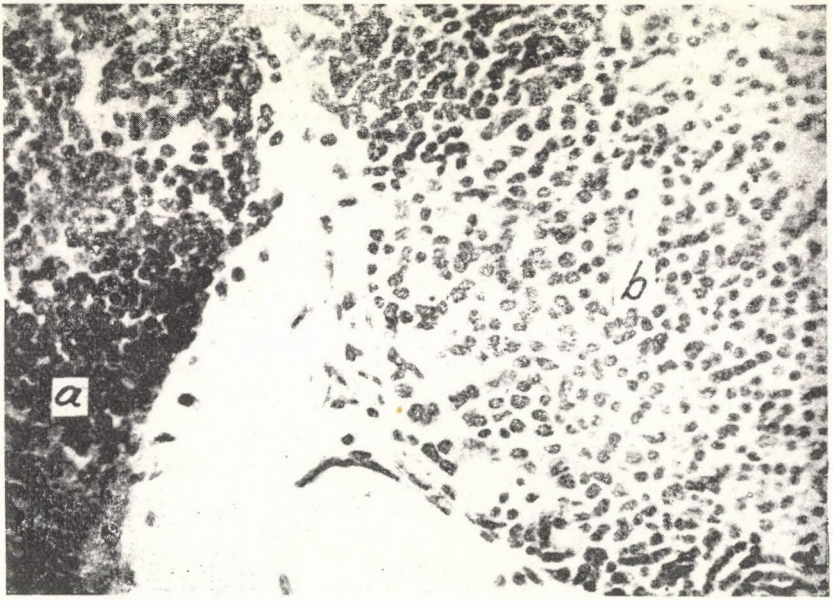



*Abb. 5.*

Zwei zusammenhängende Läppchen des Thymus einer nach Splenektomie auferzogenen, mit Schilddrüse behandelten Ratte. Das eine Läppchen *(a)* zeigt die Struktur des Thymus, das andere *(b)* schon eine lymphknotenartige Struktur.

zum Ausdruck kommt. Im Interstitium der mit Thyreoidenextrakt behandelten Tiere, die eine Milz besitzen, findet man unzählige ringkernige eosinophile Zellen. Es gelang mehrmals den Durchschnitt solcher, mit Epithel ausgekleidete Höhlungen zu beobachten, in deren Lumen grosse, mit kleinem Kern versehene Rundzellen lagen.

Das ganze Bild zeigt also eine tiefgehende limphoide Umwandlung, die man als thymus lymphonodialis bezeichnen könnte.

### *Milzlose Ratten*

Das Augenfälligste im Bilde ist der hochgradige Zerfall der Thymocyten, hauptsächlich in der Rinde ; infolgedessen sind da zahlreiche Zelltrümmer

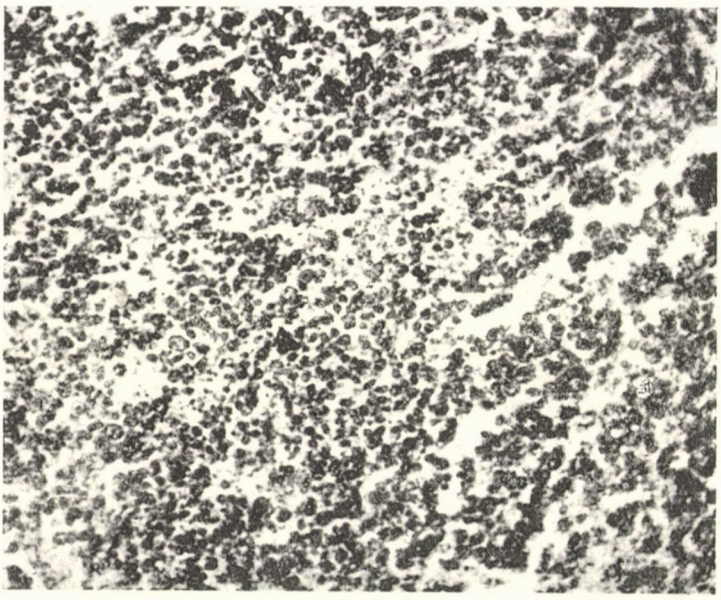


*Abb. 6.*
Thymus einer nach Splenektomie auferzogenen, 160 g schweren Ratte. Eine grosse Menge von Thymocytentrümmern.

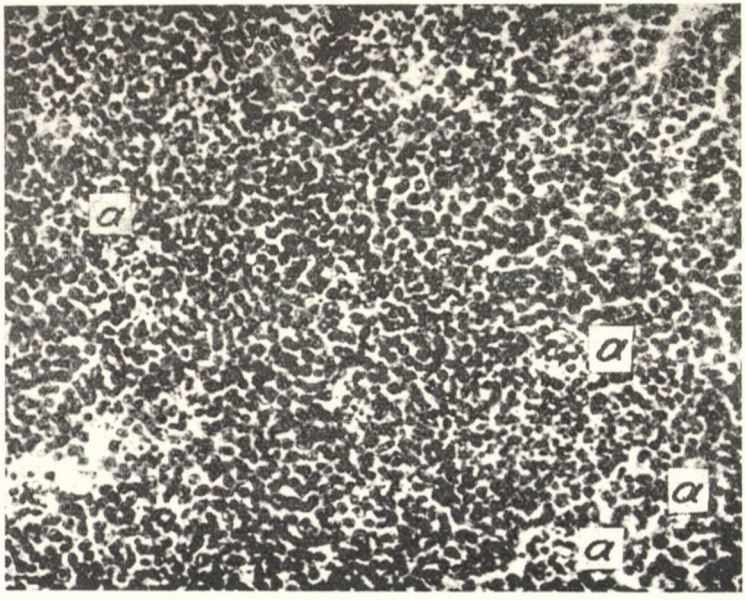



*Abb. 7.*
Thymus einer nach Splenektomie auferzogener, 180 g schweren Ratte. Bei *a* mit viel Thymocytentrümmern gefüllte Pha gocyteninseln.

zu finden. Die Zahl der unversehrten Thymocyten ist in vielen Fällen ganz gering. Diese Zelltrümmer färbt man mit Kernfärbungsmittel. (Abb. 6.) Besonders in der Rinde sind diejenigen, auf Abb. 7 sichtbaren helleren Inseln auffallend, in welchen diese Trümmer im Innern der Phagocyten Platz finden. Das sind aus Epithelzellen entwickelte Makrophagen, die die Brocken phagocytiert haben. Man findet gruppenweise Makrophagen, deren Plasma sich mit Eosin färbt. Die Metamorphose der Epithelzellen in Makrophagen kann man

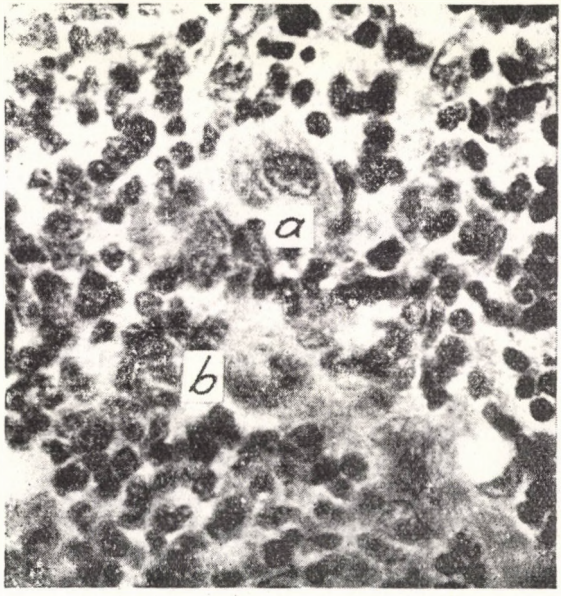



*Abb. 8.*

Thymus einer nach Splenektomie auferzogener Ratte. *a* eine sich in Makrophagen umwand- elnde Epithelzelle, daneben eine mit ihr ein syncitielles Gebilde formende, in Degeneration begriffene Epithelzelle. *b* Epithelinsel.

mehr als an einer Stelle beobachten (siehe Abb. 8). Die Rindensubstanz hat sich in eine makrophagenreichere Substanz verwandelt und zeigt ebenfalls myeloide Umwandlung. (Abb. 9.) Im Interstititum zeigen sich zahlreiche Mastzellen und eosinophile Zellen, während man unter den Parenchymzellen des Thymus selbst höchstens eosinophile Zellen, aber nie Mastzellen beobachten kann. Am auffallendsten sind die mehrkernigen, ungewöhnlich grossen Riesenzellen, mit den auf Epithel nicht charakterisch kranzförmig liegenden Kernen, die sich umbedingt aus dem Reliculum entwickelten. (Abb. 10.) Ob das auf Abb. 11 sichtbare Gebilde mit diesen Riesenzellen irgendwie in gene-

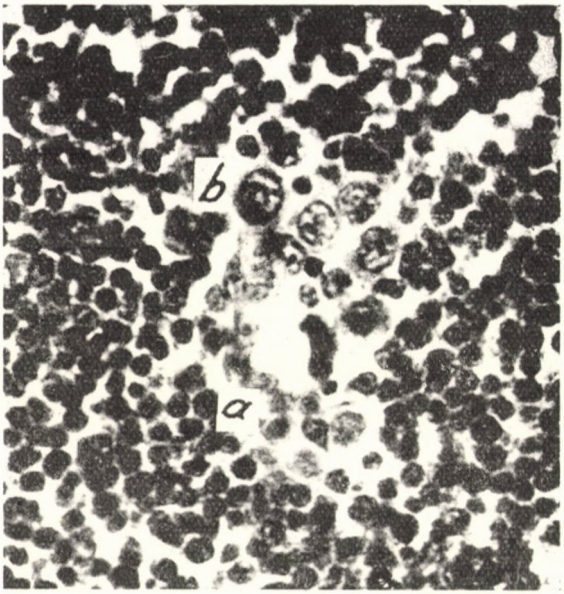



*Abb. 9.*

Thymus einer nach Exstirpation der Milz auferzogenen Ratte. *a* myeloide Zellen. *b* lochkernige Myelocyt.

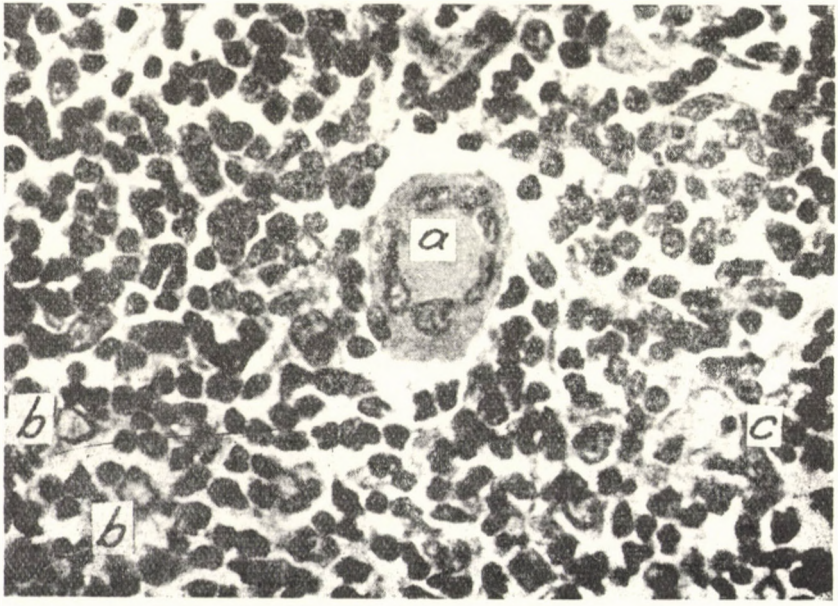



*Abb. 10.*

**Thymus einer nach Splenektomie auferzogener Ratte. *a* mehrkernige Riesenzelle retikulärer Herkunft. *b* Retikulumzelle. *c* Epithelzelle, die sich blass färbt.**

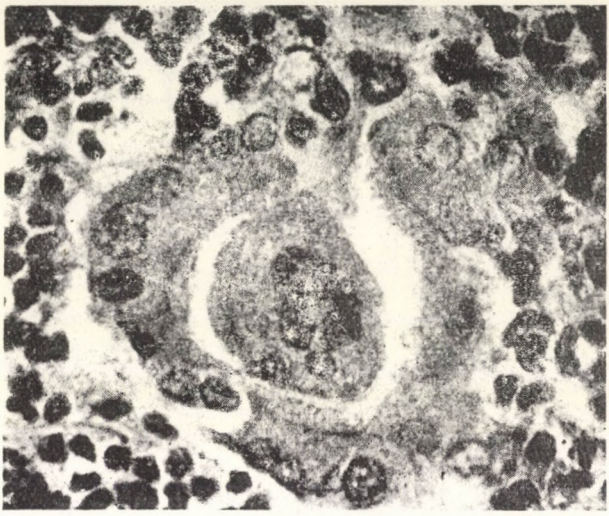


*Abb. 11.*

Thymus einer nach Splenektomie auferzogener Ratte. Mit Flimmerepithel ausgekleidete Cyste, im Innern ein Zellsynzitium, dessen Kerne Übergangsformen zwischen Epithelkern und Makrophagenkern zeigen.

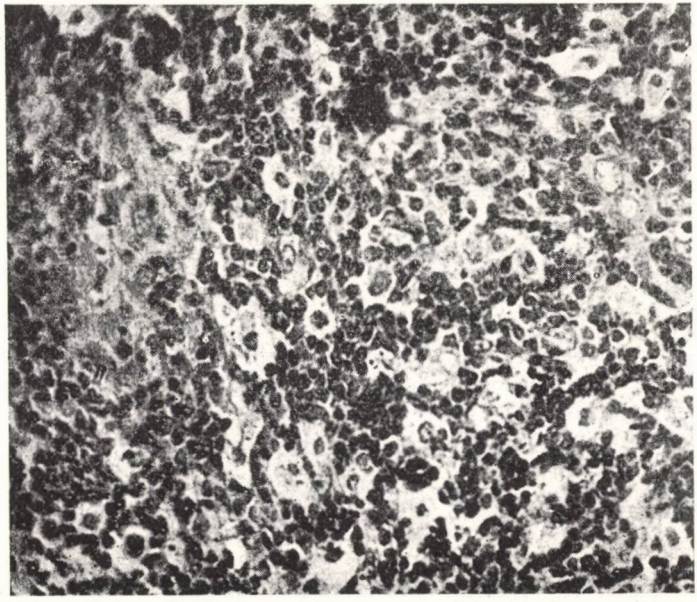


*Abb. 12.*

Thymus einer eine Woche lang mit 1,2 mg Histamin intravenös behandelten Ratte. Zu beobachten ist das auffallende Hervortreten des Epithelretikulums.

tischem Zusammenhang steht, kann man nicht feststellen, doch ist man geneigt zwischen den beiden Gebilden einen Zusammenhang zu suchen. Die sind mit Flimmerepithel bekleidete Gebilde, in deren Lumen eine grosse syntitiale Zellmasse den Eindruck macht, als wäre die Epithelwand mit den Flimmerhärchen das Ergebnis der mit der Absonderung der Zentralzellen verknüpften Lumenbildung.

Die lymphonodiale Umwandlung ist auch in den obigen Fällen zu be-

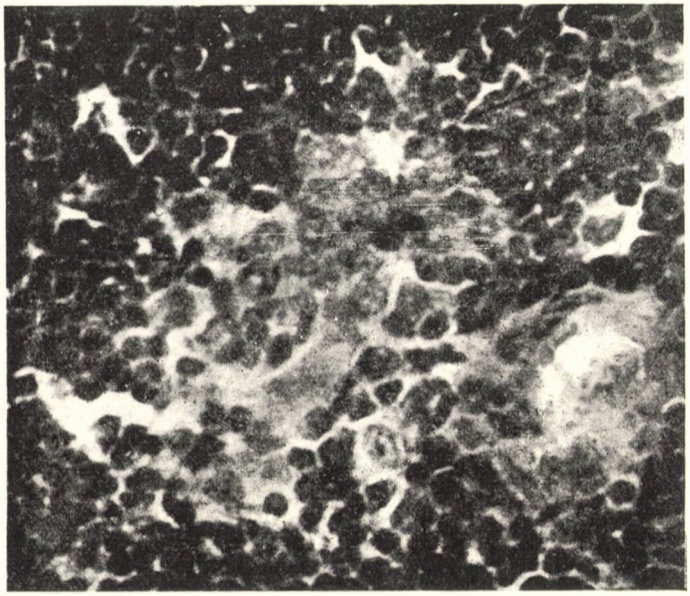


*Abb. 13.*
Thymus einer drei Tage lang mit 0,5 mg Histamin behandelten Ratte. Myeloide Insel mit lochkernigen Zellen.

obachten, aber sie ist nicht so ausdrücklich, wie in den milzlosen, mit Schilddrüsenextrakt behandelten Tieren.

### *Wirkung von Histamin*

Bei Untersuchung der *Histamin*wirkung liessen wir die Wirkung der verschiedenen Histamindosen ausser Acht und beschränkten uns ausschliesslich auf die Beobachtung dessen, ob im Thymus cytologische Umwandlung vor sich gehen oder nicht. Nach chronischer Anwendung der oben erwähnten bedeutenden Dose von Histamin konnte man die Zellarmut des Markes, aber auch die Vergrösserung der vorhandenen Markzellen konstatieren. Ihr Kern hat eine lockerere Chromatinstruktur. Man sieht das Epithelretikulum besser (Abb. 12) ; sein retikuläres Charakter ist geschwunden, und kommt eher in Form

von selbständigen Inseln zum Vorschein. Im Innern der Epithelzellen finden wir Lymphocyten. In den Anhäufungen von Epithelzellen (Hassalschen Körperchen) haben sich die Zellen vergrössert ; sie sind geschwollen und die Zerstörung ihres Inneren wird durch eine sich rosenrot färbende Masse angedeutet. In einer vom normalen Thymusbild abweichenden Menge finden sich da zusammengeschrumpfte, piknotische Thymocyten und Zellbrocken vor. Auch die Rinde wurde ärmer an Zellen und ihre Zellen sind ziemlich

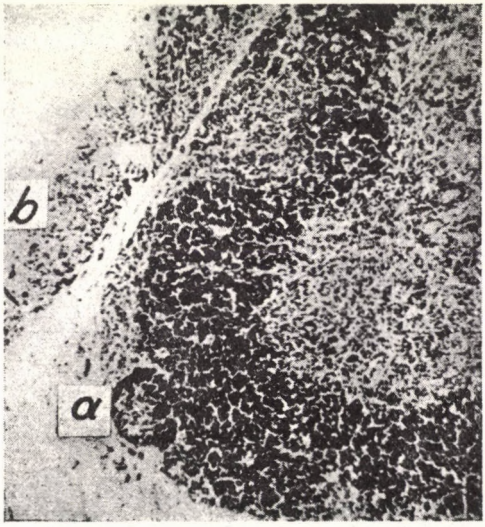



*Abb. 14.*
Thymus einer zehn Tage lang mit täglich 1 ccm Resactor behandelten Ratte : darin *(a)* ein keimzentrumartiges Gebilde, *(b)* ein in fettiger Umwandlung begriffenes Thymusläppchen.

mannigfaltig von Gestalt. Selbst in der Rinde finden wir ringkernige Myelocyten (Abb. 13). Überhaupt sind die geringe Zahl der synzitiellen Epithelgebilde der Marksubstanz und die Zellarmut des Thymus auffallendsten. Weder das Mark noch die Rinde weisen eine einzige Zelle mit Zeichen der Speicherung von Tusche auf. Stösst man doch auf Zellen, die Tusche speichern, so ist das in der Kapsel und eventuell in den oberflächlichen Zellen des aus der Kapsel hervorgehenden Interstizium der Fall.

### *Wirkung von Resactor*

Vom Gesichtspunkte der Speicherung von Tusche können wir feststellen, dass auch der Resactor das Speicherungsvermögen der Thymuszellen nicht verändert hat. Speicherung ist nur ausserhalb der Kapsel zu beobachten, wo

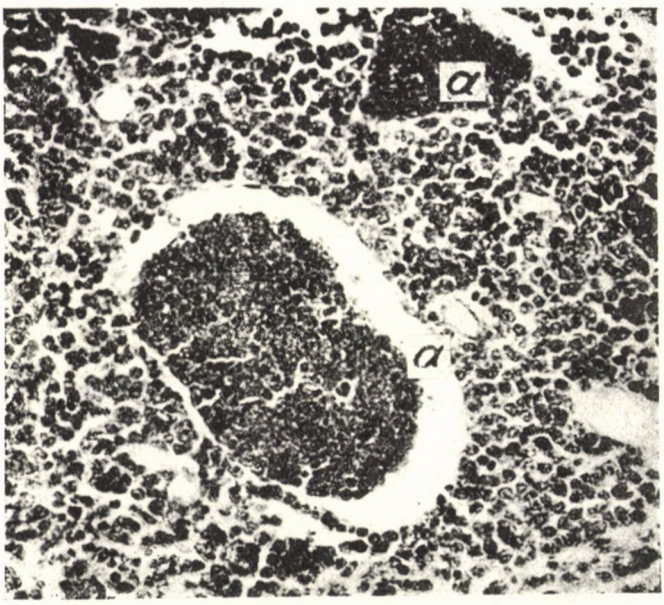



*Abb. 15.*
Wie *Abb.* 14. in stärkerer Vergrösserung. *a* Follikel.

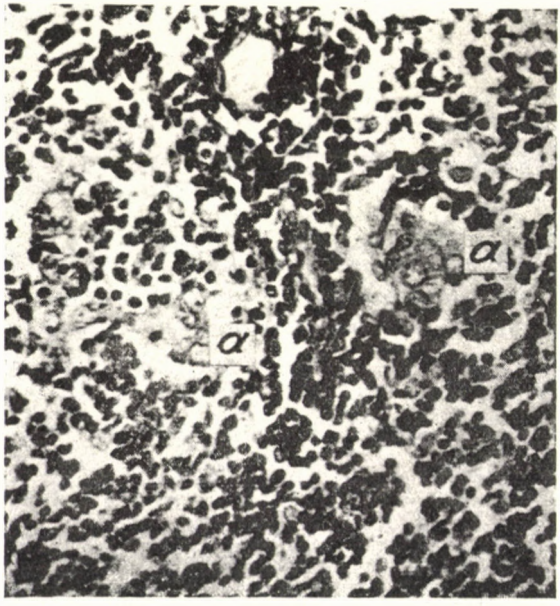



*Abb. 16.*
**Thymus einer zehn Tage lang mit täglich 1 ccm Resactor behandelten Ratte. *a* Epithel-inseln.**

zahlreiche Mastzellen und ringkernige eosinophile Zellen lagern. Selbst im Bindengewebe der Septa sucht man die Speicherung vergebens: doch findet man da eosinophile Zellen. Der Unterschied zwischen Rindensubstanz und Marksubstanz ist verschwommen, da die Zellen die Rinde nicht nur in der Richtung der Oberfläche, sondern auch in der Richtung der Marksubstanz räumen. Wir finden auch Thymocytenbrocken vor, die man als Resultat der Karyorhexis auffassen kann. An einzelnen Stellen des Thymusrandes sind die Thymocyten ver-

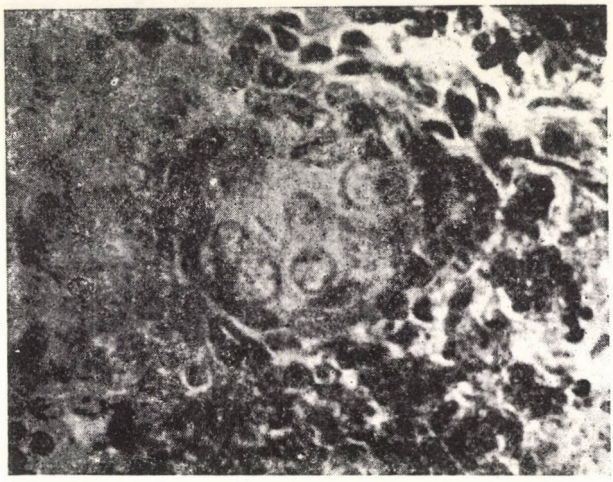


*Abb. 17.*
Dasselbe, wie in Abb. 16. in stärkerer Vergrösserung.

schwunden; es entstehen aufgelockerte helle Gebiete; dementsprechend erscheinen makrophage Zellen, ja man kann keimzentrumartige Zellengruppierungen beobachten. Das Bild, das die Abb. 14 u. 15 spiegeln, entspricht der lymphonodialen Umwandlung des Thymus. Wir finden da Thymusläppchen, an einem Zipfel deren eine fettige Umwandlung mit stufenweisen Übergang zum Thymusgewebe zu beobachten ist. Im in Fettdegeneration begriffenen Läppchenteile trifft man schon einige Tusche speichernde Zellen an. Was aber am meisten ins Auge fällt, ist das Verhalten des Epithelretikulums, das eigentlich nicht von dem Verhalten des im Thymus der milzlosen Tiere befindlichen Retikulums abweicht. Teils verschwindet das Retikulum und die Epithelzellen wandeln sich in Makrophagen um; teils bilden sie eine Epithelinsel, wie auf Abb. 16 und 17 zu sehen ist; aus diesen können sich ebensolche Riesenzellen entwickeln wie diejenigen auf Abb. 10, oder sie führen durch zentralen Zerfall zur Bildung von grossen, mit Zylinderepithel, mit kubischem oder eventuell plattem Epithel besetzten Cysten. Auch hier ist das Epithelretikulum schon verschwunden und die Überreste wandeln sich entweder in Makrophagen um, oder werden zur Bildung eines cystenartigen Gebildes benutzt (Abb. 17—18).

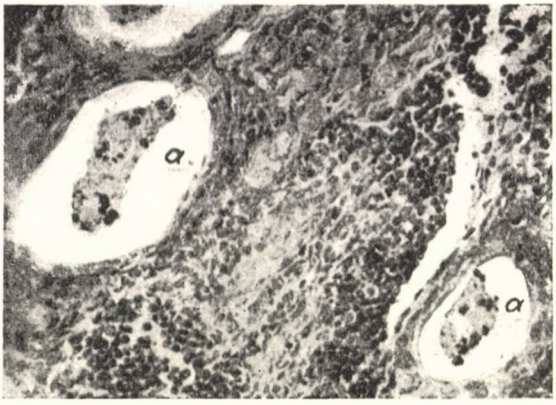



*Abb. 18.*

Thymus einer mit Resactor behandelten Ratte, mit mehrfacher Cyste, welche mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet ist. *a* Im Lumen degenerierte Epithel- zellen.

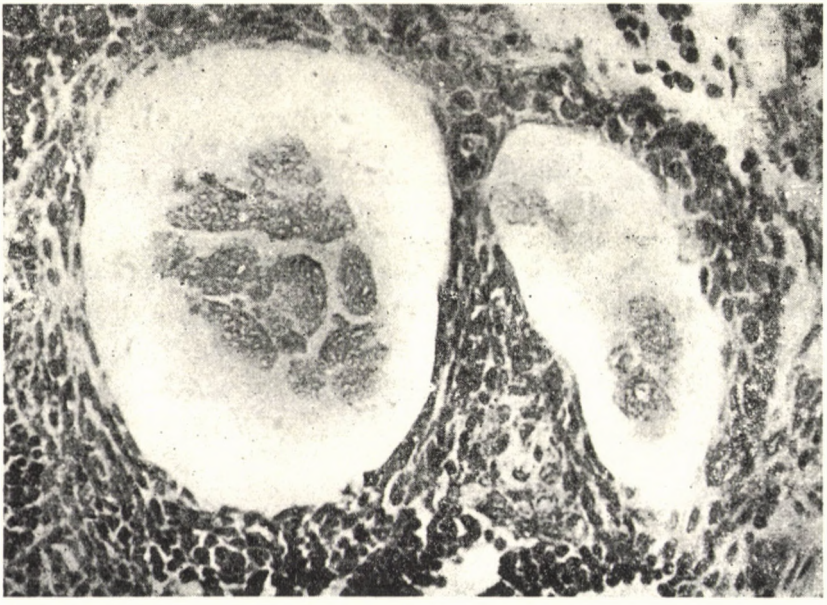


*Abb. 19.*

Dasselbe wie Abb. 18. Der grösste Teil des Epithels hat sich abgelöst und liegt degeneriert im Lumen.

In den Epithelzellen, die Epithelinseln bilden, findet man Körnchen, welche sich mit Eosin färben. Was die Umwandlung der Thymocyten in Makrophagen betrifft, kommt ihre prägnanteste Form gerade in dieser Art von Thymus vor. Oft scheint das Interstitium infolge der Evakuation der Thymocyten vermehrt.

## *Diskussion*

Wenn man die Literatur über die Herkunft des Thymus zusammenstellt, scheint es, als ob man den Thymus eigentlich nicht zu den primären *Res*-Organen zählen dürfte. Nach der allgemeinen Meinung in Bezug auf die Evolution des Thymus, besonders nach den Feststellungen von *Hammar* (13) *Johnson* (2) *Maximov* (20) *Pappenheimer*, *Rudberg* und *Wassen* (2) stammt der Thymus urspünglich aus dem Epithel, und wird sekundär, mit Hilfe der von aussen einwandernden Lymphocyten zu einem Lymphorgan, während die ursprüngliche Epithelanlage sich nur im Retikulum, bzw. in den Hassalschen Körperchen erhalten worden ist. *Grégoire* (11) modifizierte diese Auffassung, indem er behauptete, die Thymocyten wären nicht von aussen eingewandert, sondern sie entwickeln sich aus den Zellen des um den Anderen im Innern des Thymus liegen — den Bindegewebes. Einer anderen Meinung nach stammen die Thymocyten aus dem Epithel (*Mauser*, *Stöhr*, *Gottesmann*, *Jaffé* (2). Auch nach Ansicht von *Prenant* (17) und *Bell* (17) entwickelt sich das Stroma des Thymus aus dem Epithel, und die Thymocyten entwickeln sich aus dem Stroma. Das ist auch die Meinung von *Beard*. *Von Ebner* (17) leitet das Stroma und die Lymphocyten der Rinde aus dem Bindegewebe, die des Markes aus dem Epithel ab. Nach *Salkind* (17) und *Downey* (8) gibt es zwei Arten von Reticulum: das eine stammt aus dem Epithel, das andere aus dem Bindegewebe ; aus letzteren entstehen die Thymocyten. *Ebner*, (17) fasst den Thymus als Lympknoten auf, der von einer Kapsel umgeben ist, Läppchen treibt und kein centrum germinativum besitzt.

Diese Angaben werden genügen um zu zeigen, wie problematisch die Herkunft der einzelnen Zellelemente des Thymus noch immer ist, und damit auch das Verhalten der Zellen des Thymus und die Funktion des Thymus selbst. Es ist also eine ungelöste Frage, wie sich der Zusammenhang des Thymus mit dem retikuloendothelialen Apparat gestaltet ; ob der Thymus tatsächlich eine innersekretorische Drüse ist oder nur ein spezifischer Lymphknoten. Die Beobachtungen, die wir im Laufe unserer Experimente gemacht haben, obwohl die die Thymus-Frage nicht endgültig klären konnten, bilden die erste Phase einer Reihe von im Gange befindlichen Versuchen, die den Tymus vom Gesichtspunkte des *Res* der Organisation und in dieses eingestellt analysieren.

Im Laufe dieser Experimente haben wir nie beobachtet, dass die Thymocyten oder die Epithelzellen Tusche gespeichert hätten. *Baginsky* und *Borsuch* (1) fanden im Thymus keine Speicherung ; nur *Bouillard* findet Spuren von Tusche im Thymus ; doch das scheint eine Fehlbeobachtung gewesen zu sein. *Popoff* konnte nicht einmal Karmin im Thymus ausweisen, was *Tschassownikow* gelang. *Schneider* und *Teichmann* (13) fanden Trypanblau. Diese Angaben deuten darauf hin, dass die Thymuszellen nur kleinkörnige Farbstoffe aufnehmen können, grosskörnige aber nicht, und wir sind selbst dann nicht imstande diese Eigenschaft zu ändern, wenn wir auf den Thymus als ein hormonales Organ durch

Fütterung mit Schilddrüse, oder auf den Thymus als *Res*-Organ durch Splenektomie, bzw. durch Dosierung von *Res*-Reizmitteln wie Histamin und Resactor, einwirken wollen. Die Erscheinung aber, dass man durch Exstirpation der Milz, bzw. durch Dosierung von Histamin und Resactor eine grosse Zahl von phagocytierten Thymocyten oder deren Brocken im Innern des Epithelretikulums klar beobachten konnte, deutet darauf hin, dass die Zellen diese Gebilde nicht mit Hilfe demselben Mechanismus aufnehmen, wie die Tusche, die viel kleinkörniger ist und doch nicht aufgenommen wird. Das erste neue Problem, das bei unseren Experimenten auftauchte, war die Frage nach dem Unterschiede der beiden Arten von Phagocytose. Warum können die Epithelelemente aus dem Farbstoff nur die kleineren Körnchen aufnehmen, während sie aus dem Epithelbrocken Schollen aufnehmen, die doch viel grösser sind als Tusche? Es entsteht der Gedanke, dass die Zellelemente, die in das Innere der sich aus Epithelzellen entwickelnden Makrophagen gelangen, dort aktiv eindringen, was man nicht als Speicherung betrachten kann. Die Thymocyt die keine Tusche aufnehmen vermag, wird fähig zur Aufnahme des Tuschkörnchens, wenn sie einmal, in Macrophagen verwandelt, aus dem Parenchym herausgetreten ist. Das zeigt einerseits, dass die Zelle ihr Speicherungsvermögen während der Umwandlung gewinnt, und anderseits, dass innerhalb das Parenchyms selbst die entwickelten Makrophagen nicht imstande sind zu speichern, weil dort ein die Speicherung hindernder Faktor herrscht. Die Hemmung hört auf, wenn die Makrophagen aus dem Parenchym ins Interstizium gelangen. Das ist das zweite Problem, das unsere Untersuchungen aufgeworfen haben.

Dass es die Retikulumzellen waren, die sich zu Makrophagzellen umgewandelt haben, zeigte sich darin, dass die Retikulumzellen imstande sind Brocken zu speichern, aber auch darin, dass die Epithelzellen ihrer Gestalt nach einen histiozytären Charakter aufgenommen haben und auch ihr Zellkern ist geformt, wie bei Makrophagen. Das Verhalten des Retikulums ist auch sonst äusserst interessant. Das Epithelretikulum ist als Retikulum in den meisten Fällen geschwunden und findet sich eher in Form von Knoten, bzw. Inseln vor, die aus grossen, geschwollenen, hypertrophischen synzitiellen Epithelzellen bestehen, später degenerieren und hinterlassen, in extremen Fällen, Lücken, leere Gebiete. *Halustian* sieht zwischen den Epithelzellen der Rinde und des Markes den Unterschied, dass das Rindenepithel weniger differenziert ist, als das Markepithel, das sich nicht mehr zur Umbildung eignet und degeneriert. Er hat diese Feststellung bei Gelegenheit seiner Explantationsexperimente gemacht. Dieser Vorgang wird besonders sichtbar bei Behandlung milzloser Ratten mit Schilddrüsenextrakt. In anderen Fällen entstehen aus diesen zusammengeballten Knoten retikulärer Epithelzellen Cysten mit Hohlraumbildung, in deren Inneren sich degenerierte Epithelzellen befinden. (Abb. 11, 18, 19.) Im Thymus der Ratte findet man unter normalen Umständen selten ein Gebilde, das man Hassalsche Körperchen nennen könnte, aber in unseren

Experimenten, besonders bei Tieren unter Wirkung von *Res*-Reizmitteln, beobachteten wir ziemlich viel Gebilde, die für Hassalsche Körperchen gelten konnten. In diesen fanden wir grössere oder kleinere azidophile Körnchen — manchmal eine eosinophile Masse —, mit deren Entwickelung diejenige der Cysten eng verknüpft werden konnte. Im Anschluss an dieses Gebilde müssen wir das Bild mit dem Flimmerepithel ausgekleideten Cyste erwähnen (Abb. 11), das uns über die Herkunft der Ziliarepithelien manchen Gedanken geben kann. In den gefundenen Hassalschen Körperchen ohne Hohlraumbildung finden wir das bekannte degenerative Bild. Jenes Verhalten des Epithels, dass seine Zellen zuerst anschwellen, dann sich in Form von Epithelknoten zusammenballen und dadurch auffälliger und zählbarer werden, erklärt den Vorgang der Vermehrung der Hassalschen Körperchen. Die Zellen, welche die so entstandene Epithelkugel bilden, können Zelltrümmer phagocytieren und in verschiedenen Formen degenerieren. Da man in den Degenerationsprozessen des Hassalschen Körperchens die Verhornung erkannt hat (*Smith* und *Davers*) und da bewiesen wurde, dass der Thymus beim Meerschweinchen aus dem Ektoderm stammt, während beim Schweine noch fraglich bleibt, ob er ento- oder ektodermalen Herkunft ist, scheint es nicht unbegründet die folgende Frage zu stellen: Wenn man vom Verhornungsprozess ausgeht, den im allgemeinen entodermale Epithelien nicht aufweisen, nimmt das Ektoderm an der Bildung von thymus epithelialis nicht in allen Fällen teil? *Halustian* leitet den Thymus vom prechordalen Epithel her, d. h. philogenetisch aus dem Ektoderm.

Dieser Vorgang, der sich im Epithelretikulum unter Wirkung von *Res*-Reizmitteln abspielt, scheint demgemäss ein Zeichen der Erregung im Thymus zu sein, wie auch im allgemeinen die Literatur (*Hammar*, *Okamura* (13)) die Vermehrung der Hassalschen Körperchen mit dem Steigen der Vitalität der Mark verknüpft, ja sogar identifiziert sie *Okamura* (13) mit den Reaktionszentren der Lymphknoten. Daran schliesst sich auch die Cystenbildung, da bei der Ratte das Retikulum eher zur Cystenbildung als zur Bildung von Hassalschen Körperchen neigt (*Rudberg* (2)). *Vicali* hat in 12, 1—3 Monate alten, an Thymus gestorbenen menschlichen Säuglingen Cysten gefunden, und fasste diese als Zeichen der Hyperfunktion des Thymus auf.

Man kann die Umwandlung der Zellen des Epithelretikulums in Makrophagen ebenfalls als Erregungserscheinung des Thymus auffassen, die nicht nur im Erscheinen der Fähigkeit Tuschkörnchen zu speichern zum Ausdruck kommt, sondern auch in der gesteigerten Phagocytose der Thymocyten.

*Maximow*, *Weil* und *Weidenreich* (20) sind der Ansicht, dass die Thymocyten sich in keiner Weise von den Lymphocyten unterscheiden. In neuerer Zeit kommen auch *Halustian* und *Downey* zu diesem Ergebnis. Wenn wir aber annehmen, dass das Retikulum epithelider Herkunft ist und dass die Thymocyten aus dem Retikulum entstehen können, so ist auf Grund der Identität der Thymocyten und der Lymphocyten die epithelale Herkunft der Lymphocyten

das Neue in dieser Auffassung. *Stöhr* fasst die Thymocyten als spezifischen Elemente auf; *Hassal* (13) in 1846, *Markus* (20) in 1908, *Schridde* (17) in 1909, fanden die Lymphocyten und Thymocyten in morphologischer und funktionaler Hinsicht ebenfalls verschieden, da sie in den Thymocyten nebst Janus-grünen Mitochondrien und auch neutralrote Körnchen nachweisen konnten. Nach *Dustin*'s (13) Ansicht bewegen sich die Thymocyten nicht : ihr Speicherungsvermögen beobachtete er nicht, er bestritt jedoch das Speicherungsvermögen der Lymphocyten im allgemeinen. Nach *Stillwell*'s (13) Erachtung, dagegen, können sie im Zustand der Entzündung ebenfalls speichern, was selbstverständlich erscheint, wenn sie sich in histiocytäre Elemente umgewandelt haben. Hier befassen wir uns mit dieser Frage ebensowenig, wie mit dem Behauptungen, die auf Grund von Gewebezüchtung entstanden sind, da unsere im Gange befindlichen Explantationsversuche auch diese Fragen der Zellumwandlungen betreffen.

In unseren Experimenten zeigte sich die Thymuserregung darin, das die Thymocyten auswanderten oder zerfielen, oder sich in andere Zellen verwandelten. Der hochgradigste Zerfall war in milzlosen Tieren zu sehen, was auf die enge Beziehung der Milz und des Thymus hinweist. Auf welchen Weg die Thymocyten des Thymus verlassen, zeigen unsere Beobachtungen : sie können entweder unmittelbar in die Umgebung des Thymus auswandern, oder man findet sie im Lumen mehr als einer erweiterten Ader. Das ist auch *Halustian*'s Ansicht. Wenn die Thymocyten an beiden Stellen in grösserer Zahl vorhanden sind, so kann man, parallel mit der gesteigerten Auswanderung, erweiterte, dünnwändige Venen an der Grenze von Rinden- und Marksubstanz beobachten.

Die Thymocyten selbst lassen sich in kleine, mittelgrosse und grosse Thymocyten einteilen. Die grossen Thymocyten befinden sich hauptsächlich in dem Mark, die kleinen vorzüglich in der Rinde. Zwischen den beiden findet man alle möglichen Übergangsformen. Gleichzeitig mit der Auswanderung der Thymocyten vermehren sich im Innern des Thymus die mittelgrossen und grossen Thymocyten ; dem entspricht, dass die grossen Thymocyten des Markes, nach allmählichem Reifen zusammengeschrumpft, sich in der Richtung der Rinde verschieben und schliesslich als kleine Thymocyten in der Rinde Platz nehmen. Es war auffallend, dass wir sehr wenig Mitose fanden. Umso häufiger konnten wir beobachten, dass sich die Zahl der einen grösseren Plasmakörper besitzenden mittelgrossen Thymocyten, mit lockererem Chromatin, vermehrte, was als Verlangsamung der Thymocytenreifung, oder aber als Zellvergrösserung aufgefasst werden konnte. Letzteres hängt mit dem Anwachsen des Plasmas der kleinen Thymocyten zusammen.

Die im Parenchym des Thymus vorkommenden myeloiden Elemente kann man von den grossen und mittelgrossen Lymphocyten ableiten. Die eosinophilen Leukocyten, die Mastzellen, sowie auch die mit einem eosinophilen Plasma versehene, exzentrisch gelegene Makrophagen mit zusammengeschrumpften Kern gehen auf Thymocyten zurück. Die ganze Reihe der

Übergangsformen findet sich in den myeloiden Inseln vor, die allem Anschein nach auch mit der Erregung des Thymus in Zusammenhang stehen. *Grégoire* (13) nahm in Autotransplantaten die Umwandlung von mittelgrossen und grossen Lymphocyten in Promyelocyten und Myelocyten wahr, was auch von *Weidenreich*, *Weil* und *Schaffer* (20) bestätigt wurde. Die entstandenen Mastzellen und eosinophilen Zellen überschwemmen oft die Kapsel des Thymus und das Bindegewebe um den Thymus, was darauf hinweist, dass die Umwandlung sich in den aus dem Mark durch die Rinde wandernden Thymocyten beschleunigt und die Bildung der genannten Zellen hauptsächlich ausserhalb des Parenchyms vollzogen wird. Im Parenchym selbst scheint irgendein Faktor den myelopoetischen Vorgang zu hemmen, der dann ausserhalb des Parenchyms ohne Übergang zur voller Geltung gelangt, ebenso wie auch die Fähigkeit Tusche zu speichern nur in den Histiocyten des Bindewebes um den Thymus oder in seinen fettig umgestalteten Läppchen zum Vorschein kommt, während die Zellen im Parenchym unfähig sind Tusche zu speichern. Man kann nicht wissen, ob der Faktor, der die beiden Vorgänge beeinflusst, wirklich derselbe ist. *Bailiff* fand auch zwischen dem in intralobulären Bindegewebe befindlichen Makrophagen und den Makrophagen der Läppchen Unterschiede, die teils dadurch zum Ausdruck kommen, dass die Makrophagen der Läppchen zur Bildung von Riesenzellen neigen, teils dadurch, dass bei Anwendung eines vitalen Farbstoffes, den die Makrophagen wohl speichern können, der Farbenwechsel des Farbstoffes sich nur in den Makrophagen der Läppchen abspielt. Übrigens war es ebenfalls *Bailiff*, der, nachdem er in der Involution und Regeneration sehr wenig Mitose beobachten konnte, daraus den Schluss zog, dass diese Zellen nicht durch Mitose zustande gekommen sind, sondern aus dem Epithel stammen, — eine Behauptung, die er auch mit der Feststellung unterstützt, dass in solchen Fällen keine Lymphocyten durch die Adern kommen, womit er *Grégoire* (13) und *Rudberg* (2) widerlegt. Es sind seine Versuche, die auch unsere Behauptungen, dass unter den im Thymus befindlichen Zellen die differenziertesten und vom Gesichtspunkte der Toxizität empfindlischten die kleinen Thymocyten sind, die am ehesten zerfallen und Zelltrümmer produzieren, bekräftigen. Vom Standpunkte der Toxizität stellt er folgende Reihe auf (in der Richtung der steigenden Empfindlichkeit) retikuläre Zelle, Histiocyten des Stromas, interlobulare Phagocyten, grosse Thymocyt, mittelgrosse Thymocyt, kleine Thymocyt. Die reticuläre Zelle ist also die undifferenzierte, pluripotente Zelle, aus welcher man die übrigen ableiten kann. Die retikuläre Zelle ist diejenige Zelle, die auf die verschiedenen Erregungen, wie die *Res*-Zelle im allgemeinen, mit gesteigerter Phagocytose antworten vermag *(Jaffé)*

Wir müssen noch die lochkernige Myelocyt und di. Entwicklung des Kernes der eosinophilen Zellen besonders erwähnen, die iceh im subkutanen Bindegewebe der Ratte bei gleichzeitiger Injizierung grosser Dosen von Histamin und Tusche beobachten konnten. Die Bildung der kringelförmigen Kerne der

lochkernigen Zellen kommt dadurch in Gang, dass die Azidität der des im Zentrum des Kernes liegenden, sich auch sonst eosinophil färbenden Nucleolus noch ausdrücklicher wird; dann fängt das Nucleolus an zu schwellen, es wächst an und infolge seiner Azidität macht es den Eindruck von durchlöchertem Kern. Dann bildet der Nucleolus eine Vakuola, die im Innern des Kernes allmählich wächst und sich mit einer azid färbenden Flüssigkeit füllt ; dementsprechend wird der Kern durchlöchert und bringt den kringelförmigen Kern an den Tag. Die Entstehung des Kernes ist also nicht dem Zusammenschliessen der beiden Enden einer Kipfelform zu verdanken. Meine Beobachtung stimmt mit derjenigen *Schreks* überein, der auf Wirkung von Röntgenstrahlen die Vakuolisation der Thymuszelle beobachtete, wobei der Kern mit Vakuole eine ringförmige Erscheinung bildete, der Kern durchbrach und der Inhalt der Vakuole sich ins Plasma ergoss. Seiner Ansicht nach geht die Ringform der Hufeisenform voran, und nich umgekehrt, wie es *Fischmann* (13) und *Rushel* (20) meinen. Übrigens konnte *Rochnilewitz* (20) diese Vakuolenbildung in einer Knochenmarkkultur, und *Dustin* in seinen Experimenten mit Mitosegiften beobachten.

Wir müssennoch derjenigen, mit kranzförmig placierten Kernen versehenen Riesenzellen gedenken, die ebenfalls auf Wirkung von Resactor und Milzexstirpation im Thymus entstehen. Die Herkunft dieser Zellen kann man in Experimenten dieser Art nicht umwandfrei feststellen. Man kann sie ebensowohl vom Epithelretikulum ableiten, als von den Thymocyten.

Auch die Körnchen der Mastzellen haben sich erst im interlobularen Bindegewebe entwickelt ; in interlobularen Mastzellen gibt es noch keine Körnchen.

Der Umstand, dass unter dem Einfluss von Schilddrüsenwirkstoff, von Splenektomie und unter Wirkung von *Res*-Reizmitteln der Thymus struktural sich allmählich den Lymphknoten nähert, zeigt am besten, dass er zum *Res* gehört. Bei Auftreten von *Res*-Erregung, im Falle gesteigerter Teilnahme des Thymus an der Detoxikation, verschwinden die Epithelelemente immer mehr, das Thymusgewebe lockert sich auf, und es bietet sich Gelegenheit zur Entstehung lymphsinusartiger Gebilde. Da treten auch keimzentrumartige Gebilde auf, welche in Form von scharf umschriebener Gestalten den Thymus dem Lymphknoten noch ähnlicher machen. *Castelmann* und *Edgar H. Norris* beobachteten das Auftreten von Keimzentren im Thymus in Fällen von myasthenia gravis. Übrigens beobachtet man um den Thymus herum auch sonst viele winzige Lymphknoten, die in strukturaler Hinsicht oft unvollkommen sind ; so ist es nicht ausgeschlossen, dass man sie eigentlich als in Lympknoten umgestaltete Thymus auffassen muss, die sich während der Involution nicht unmittelbar in Fettgewebe, sondern erst in lymphoide Knoten umgewandelt hatten. Histologisch tritt die Involution als letzte Phase der Gewebserregung des Thymus ein, wie wir das aus *Hammar*'s (13) Angaben wissen. Die Lymphocyten wandern zuerst aus der Rinde in die Umgebung und in die Marksubstanz

aus. Der Unterschied zwischen Rinde und Marksubstanz verblasst, die Zellen des Retikulum wandeln sich in Fettzellen um. In demselben Thymus können progressive und regressive Veränderungen nebeneinander vorkommen. Die Thymuserregung, die die Produktion einer grösseren Anzahl von mobilen Zellen und Makrophagen bezweckt und den Thymus ausdrücklich zu einem *Res*-Organ umgestaltet, verminder zweifellos die hormonale Bedeutung des Thymus als innersekretorischen Organs, und so treten die *Res*-Tätigkeit und die innersekretorische Tätigkeit des Thymus in kräftiger oder verminderter Form vikarierend auf. *Siegelbauer* nimmt eine Symbiose der endokrinen und der *Res*-Elemente des Thymus an. Seiner Ansicht nach ist die Rinde das Organ des endokrinen Systems und das Mark dasjenige des *Res* ; doch können Rinde und Mark des Thymus in funktioneller Hinsicht nicht so scharf getrennt werden.

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Thymus erscheint in den Angaben der Literatur hauptsächlich darin, dass im Falle von thyreo-toxicosis *(Hammar)*, von myasthenia gravis *(Klose 13)* Hyperplasie des Thymus zu vorkommen pflegt. Nach Entfernung des Thymus hypertrophisiert die Schilddrüse, nach Splenektomie wird der Thymus hypertrophisch. Zwischen den beiden Organen besteht also ein vikarierendes Verhältnis. *Rössle* sucht irgendeine chemische Verbindung zwischen den beiden. Auch nach *Gierke* (13) sind die beiden Organe Antagonisten. Auf Wirkung von Thyreotrop—Homon beobachtete *Hawe* im Thymus Speicherung von Trypanblau, was bedeutungsvoll auf den Zusammenhang des *Res* mit dem innersekretorischen System hinweist. Dass man im Falle von Basedow—Krankheit viel mehr Hassalsche Körperchen beobachtet *(Hammar)*, bedeutet nach dem Gesagten Thymuserregung. *Marder* stellte auf Grund seiner Experimente fest, dass Thyroxin durch die Nebennierenrinde auf den Thymus wirkt, doch verfolgte er histologisch diese Wirkung nicht. Aus seinen Versuchen darf man wohl auch den Schluss ziehen, dass die lymphoiden Organe, unter ihnen auch der Thymus, wichtige Zentren des Proteinstoffwechsels sind. Wenn wir die Ergebnisse unserer Experimente mit den obigen Angaben vergleichen, diürfen wir vielleicht als erwiesen betrachten, dass bei Hyperfunktion der Schilddrüse die *Res*-Tätigkeit des Thymus allmählich in den Vordergrund tritt was bei Splenektomie noch stärker betont wird ; so erscheint der Thymus als ein Organ, durch welches der Zusammenhang des *Res* und des hormonalen Systems der Organisation zum Ausdruck gelangt.

## *Zusammenfassung*

Das Experiment bildet eine Phase der Forschungen, die den Zusammenhang des Thymus mit dem *Res* aufzuklären suchen. Die Verfasser haben die histologischen und cytologischen Veränderungen des Thymus in weissen Ratten untersucht, und zwar mittels eines thyreoidalen Wirkstoffes, nach Splenektomie unter Behandlung mit Histamin und Resactor. Sie haben festgestellt, dass der *Res*-Organ seitens des innersekretorischen Systems durch die Schilddrüse und nach den an den *Res*-Organen herbeigeführten Veränderungen (Exstirpation der Milz. Histamin, Resactor) gleichfalls durch Erregung antwortet, die sich in der Mobilisation der

Thymocyten der Rinde, in der myeloiden Umgestaltung der Zellen, in der Umwandlung des Thymus in ein lymphknotenartiges Gebilde äussert. Was die Herkunft der einzelnen Zellen betrifft, ist es nicht möglich zwischen den in der Literatur vorgeschlagenen vielfachen Hypothesen einen eindgültigen Standpunkt einzunehmen. Darauf stellten die Verfasser Explantationsexperimente ein, von denen sie später berichten werden. Die Involution des Thymus, die Entwicklung des thymus adiposus geschieht durch die oben erwähnten Erregungsphasen, indem der Thymus sich ausdrücklich in ein Organ des *Res* umgestaltet. Im Thymus herrscht unter normalen Verhältnissen ein die Zellspeicherung hemmender und, was damit gleichbedeuten ist, die Transformation der Thymocyten hindernder Faktor. Der Zusammenhang zwischen der hormonalen und der *Res*-Tätigkeit kann im Thymus lokalisiert werden.

## К вопросу о ретикуло-эндотелияльной роли вилочковой железы

И. Тэрэ и Д. Лелькеш

### Выводы

Описанный здесь, опыть является фазой исследований, направленных нами к выяснению связи вилочковой железы с ретикуло-эндотелияльной системой.

Авторы исследовали гистологические и цитологические изменения вилочковой железы белых крыс, после лечения действующим веществом щитовидной железы, и удаления селезенки а также после лечения гистамином и резактором.

Они установили, что вилочковая железа, являющаяся органом ретикуло-эндотелияльной системы, отвечает на раздражение со стороны щитовидной железы, эндокринной системы, и органов ретикуло-эндотелияльной системы (удаление селезенки, гистамин, резактор) возбуждением, выражающимся в мобилизации тимоцитов кори, в миэлоидном превращении клеток и в превращении ретикулярных клеток, вилочковой железы в макрофаги и далее в преобразовании вилочковой железы в образование похожее на лимфатическую железу.

Еще нельзя подтвердить какой-либо из взглядов, существующих в литературе, относительно происхождения различных клеток. Для этой цели авторы начали опыты с тканевыми культурами, о которых сообщают позже. Обратное развитие вилочковой железы и развитие жирной вилочковой железы происходят через фазу возбуждения, упомянутую выше, а затем вилочковая железа превращается в типический орган ретикуло-ендотелияльной системы.

В нормальных условиях в вилочковой железе преобладает фактор, тормозящий клеточное накопление а тем саымм и преобразование тимоцитов. Таким образом в вилочковой железе можно локализировать связь между гормональной и ретикуло-эндотелияльной системами.

### LITERATUR

1. *Baginsky S.* et *Borsuch :* Bull. Histo. Appl. T. *16.* (1939.)
2. *Bailiff R. N. :* The American J. of Anatomy. Vol. *48.* (1949.)
3. *Bejdl W. :* Anat. Anzeiger Bd. *97.* (1949.)
4. *Bomskow :* Endokrinologie. *23.* (1941.)
5. *Carriére G. :* C. R. Sci. Paris T. *204.* (1939.)
6. *Castelman* and *E. H. Norris :* Medicin *28.* (1) (1949.)
7. *Comca J. :* C. R. Sci. Biol. Paris. T. 132. (1939.)
8. *Downey H. :* Blood. *3.* (1948).
9. *Dustin A. P., Grégoire Ch. :* C. R. Ass. Anat. *28.* Reun. Lisbonne 1933. 269—274.
10. *Gatz A. J. :* Anat. Rec. Vol. *79.* (1941.)
11. *Grégoire :* Arch. Internat. Pharmacoolyn et Ther. *71.* (1945).
12. *Halustian S. D. :* Aufbau des Thymus im Spiegel der Experimental analyse. Uszpechi Szovremenoj Biologii. T. XXVIII. Vol. *2/5.* (1949.)
13. *Hammar :* Die Menschenthymus. Z. mikrosk. Anat. Forsch. Erg. Bd. *6* und *16.* (1926.. 1929.)
14. *Hammar J. A. :* Ergeb. d. Anat. u. Entwgsch. *19.* Part. I. (1910.)
15. *Klapper C. E. :* The American J. of Anatomy *78/2.* (1946.)
16. *Marder N. Summer :* Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. and Med. Vol. *72.* No. 1. (1949.)

17. *Murray G.*: American J. of Anatomy. Vol. *81*. No. 3. 1947.)
18. *Popoff N. W.*: Arch. f. exp. Zellforsch. *4*. (1927.)
19. *Smith Ch.*, and *Davers H. T.*: Amer. Soc. of Zoologists Anat. Rec. Vol. *101*. (1948.)
20. *Schrek R.*: Amer. J. of Pathology. XXIV. 1948.)
21. *Tschnassowníkow*: (1927.) Z. exp. Zellf. Bd. III.
22. *Vicali E. M.*: Anat. Rec. Vol. *55*.

Department of Anatomy, Histology and Embryology, *(Director: Prof. Albert Gellért,)* and Institute of Brain Research, *(Director: Prof. István Huszák.)* of the University in Szeged.

# A PHOTOMETRICAL METHOD FOR TESTING THE PRESENCE OF IRON IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

*Mária Wollemann*

The relatively high iron content of the central nervous system which can be histochemically determined was already the subject of study of investigators at the beginning of the twenties. In 1922 *Spatz* (1) published a detailed survey of this question. Employing the Turnbull-blue and prussian-blue reactions he ranged the different brain centres according to the strength of the iron reaction. He obtained the strongest colour reaction in the globus pallidus and the substantia nigra. The red nucleus and the dentate nucleus were ranged into the second group, the cerebral cortex and cerebellar cortex into the first half of the third group, and the tegmentum pontis and medulla oblongata into the second part of the same group. He regards the spinal cord as apertaining to the fourth group in which he did not obtain any iron reaction at all. The centres were examined macroscopically, as well as microscopically. *Lubarsch* (2), *Metz* (3), *Müller* (4), *Struwe* (5) and others examined by similar methods the iron content of the central nervous system in normal and pathologic brains.

The grouping was also partly controlled by *Wuth* (6) by chemical qualitative examinations, he established by the Neuman reaction the iron content in 100 gr of dry substance This method yielded numerical data. The ratios approximatively agreed with Spatz's grouping, however, owing to technical reasons in the case of smaller centres, this estimation is not appliable. The same defect adhers to the hitherto used colorimetrical, photometrical and titrimetrical methods yielding numerical data.

The disadvantage of the histochemical procedure is that it only indicates the ionized iron; it is known on the other hand, that a great part of the iron occurs in organic bonds. The catalysts playing a role in cell respiration such as cytochromoxydase and other haemin catalysts contain above all such iron. The iron occuring in the form of an organic bond splits off during the post mortem autolytic processes, but also in no small extent owing to histochemical procedures. Theoretically it might be expected that in the areas containing more organic iron, a greater amount of ionized iron can be detected by histochemical procedures.

We desired to supplement by quantitatively determinating methods the histochemical method introduced by Spatz. The essential quality of our method is the photometrical measuring of the intensity of the Turnbull-reaction employed by Spatz. Therefore, even if the iron content was also not determined by purely qualitative methods, nevertheless, the photometrical data afforded a far more exact base regarding the quantity of the iron content of the different centres, resp. tissue constituents, than the methods based on purely subjective estimation had done.

*Method :*

Ten human brains taken out immediately after exitus were examined by the following method : 8 brains were fixed in formalin, 2 in alcohol. The former were frozen and the 2 latter ones embedded in paraffine, resp. in celloidine. The frozen slides were 40, the embedded ones 20 micron thick. On the sections of the brains, reactions with prussian-blue, on the rest, reactions with Turnbull-blue were carried out. Of 212 slides 100 were subsequently stained with carmalum for the microscopic examination of the cells, 96 were measured photometrically without being stained again, the remaining ones did not receive any separate treatment serving as controls for the photometrical measurings. The measurings were carried out immediately after the preparation of the slides as the colour reaction is unstable.

For the measurings which were made with the collaboration of Péter Ször Ph. D. a homogeneous light source of 590 m. micron wavelength was employed, they were performed in a photocell loaded with argon-rubidium in the Physical Institute of the University of Szeged. This wavelength was chosen because the light absorbing maximum of prussian and Turnbull-blue lies in the red ; however, our photocell was not sufficiently sensitive to red light, thus an average value had to be taken, in which both factors could be best brought into correlation. The logarithm of the deviation time of the electrometer is directly proportional to the light absorption, i. e. in our case, as we are not dealing with a solution, but with dispersed system, also to the light dispersion, and inversely proportional to the thickness of the slide. Thus

$$\frac{\log \frac{T}{To}}{d \log e} = a$$

$T$ is the deviation time of the measured slide, $To$ is the deviation time of the control, $d$ the thickness, $e$ the natural logarithm and $a$ the light absorption in per cent. The value of the iron can be determined from the light absorption in the following manner : a solution of prussian and Turnbull-blue, the iron content of which has been determined is mixed in various dilutions with dissolved gelatine plates dried over mercury by the method described by *Fröhlich* (7). Small squares are cut out of the plates, their thickness is determined by a nonius and their light absorption similarly to that of the slides. The obtained values were plotted on a curve from which the iron concentration of the slide could be calculated.

Having measured the central nervous system at 9 different points in at least 10 cases the results shown on the following table were obtained :

The photometrically measured iron content of the central nervous system in mgr per cent

| Serial of brain numbers | Substantia nigra | Globus pallidus | Dentate nucleus | Red nucleus | Cerebral cortex | Cerebellar cortex | Tegmentum pontis | Medulla oblongata | Spinal cord |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 9 | 10 | 4,5 | 4,5 | 4 | 4 | 3,25 | 2,5 | 2 |
| 2. | 10 | 11 | 4,5 | 5 | 4,25 | 4,25 | 3,5 | 2,75 | 2,25 |
| 3. | 12 | 12 | 5 | 5,5 | 4,5 | 4,5 | 4 | 2,75 | 2,75 |
| 4. | 12 | 12,5 | 5,5 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 |
| 5. | 14 | 13 | 6 | 6 | 5 | 5,25 | 4,5 | 3,25 | 3,25 |
| | | 13 | | | | | | | |
| 6. | 15 | 14,5 | 6 | 6 | 5,5 | 5,25 | 4,75 | 3,25 | 3,25 |
| | | 14,5 | | | | | | | |
| 7. | 16 | 15 | 6,5 | 6,25 | 5,5 | 5,25 | 5 | 3,5 | 3,25 |
| 8. | 16 | 16 | 6,5 | 6,5 | 6 | 5,5 | 5 | 3,5 | 3,25 |
| 9. | 17 | 16,5 | 7 | 7 | 6,25 | 6,25 | 5,5 | 3,5 | 3,5 |
| | 17 | | | | | | | | |
| 10. | 18 | 18 | 7,5 | 7,25 | 6,5 | 6,5 | 5,5 | 4 | 3,75 |
| | 18 | | | | | | | | |
| Average value | **14,5** | 13,85 | 5,9 | 6 | 5,25 | 5,2 | 4,5 | 3,2 | 3,05 |

From the table it can be seen that in fact the amount of iron content ranges as follows : the globus pallidus and the substantia nigra contain the greatest amount ; they are followed by the red nucleus and the dentate nucleus and these in turn by the cerebral cortex, the cerebellar cortex, the tegmentum pontis and the medulla oblongata ; the gray substance of the spinal cord contains the least. The smaller the iron content of the brain was, the more diffused was the reaction and the less was it possible to detect iron granules. Beneath the tegmentum of the pons the blue colour was not intense enough to be detected microscopically, it could only be seen on slides with an underlying white base. The assumption of the high iron content of the extrapyramidal system is also supported by the fact of the nonlethal carbon monoxyde poisonings attaching specifically the extrapyramidal system, the more so since it is known that carbon monoxyde forms a complex with the iron of the respiratory ferment displacing it in this manner from the respiration. It is striking that the most serious disturbances appear above all in those centres which contain the most respiratory ferments. In the white substance the iron reaction appears only subsequently to alcohol fixation and very feeble, this might be brought about by the alcohol washing the iron from the adjacent gray substance into the white one. The deficiency of iron reaction can be easily explained on the base of *Huszák*'s (8) observation according to which in the respiration of the white substance the catalysator contains copper, instead of iron.

In the 10 cases described above there were no pathologic changes, whilst in one case the brain of a patient who had died of progressive paralysis was examined. The data of this case varied from the others inasmuch as it was also visible to the naked eye that the reaction in the substantia nigra of the one side was weaker than that of the other side, r. s. 18 and l. s. 11 mgr per cents whilst in all the other cases, measuring both sides, always identical result, had been obtained. Besides this the cerebral cortex also exhibited an unusually high value 10 mgr per cent. The former finding is inconsistent with the opinion that in progressive paralysis only the reaction of the cerebral cortex is enhanced.

Summarising the result of the investigation it can be stated that the gray substance of the medulla oblongata and of the spinal cord also contain diffusely located iron.

Comparing our examinations to those of Spatz they show a progress inasmuch as they enable the quantitative determination of the relative iron values photometrically. We succeeded in measuring the intensity of the iron content — even if not extending into cellular conditions — but in relatively small areas of the brain. The examination did not of course indicate absolute iron values, as the iron reactions described above are only suitable to the determination of ionized iron in anorganic bonds, it can however, be assumed that from organic bonds post mortemly, or vitally, a larger amount of iron can only split off in places where there was from the very first biologically

more present. Finally it might still be alleged that the great iron content of the gray substance of the central nervous system is due to the rich blood supply. As we employed human brains for our experiments it was not possible to wash them perfectly free, but referring to *Huszák*'s (9) experiments we can state that he, using dogs bled to death and brains washed free with salt, also found more cytochromoxydase and iron in the cortex and in the central gray nuclei than elsewhere.

Our method for the examination of iron can be used for the measuring and evaluation of the intensity of any kind of histochemical colour reaction.

*Summary*

Spatz and others tested by Berliner-blau and Turnbull-blau the iron in the gray substance and in the nuclei of the central nervous system. They controlled the results only by an approximative comparison of the colours with the naked eye. The quantity of the iron may be tested by usual chemical and photometrical methods applied on brain extracts, but this is not the way on which exact localisation is possible. The author combining the two methods proved the iron photometrically in slides showing the iron reaction, being a known fact that the quantity of iron is proportional to light absorption. The average results were as follows: 1. substantia nigra 14,5 mgr %, 2. globus pallidus 13,8 mgr %, 3. dentate nucleus 5,9 mgr %, 4. red nucleus 6,0 mgr %, 5. cerebral cortex 5,25 mgr %, 6. cerebellar cortex 5,2 mgr %, 7. tegmentum pontis 4,5 mgr %, 8. medulla oblongata 3,2 mgr %, 9. spinal cord 3,0 mgr %.

The method can be applied generally in the measuring of the intensity of different histochemical colour reactions and of their quantitative determination.

Выявление железа в центральной нервной системе посредством фотометрии.

Мария Воллеман

Выволы

Железо находящиеся в сером веществе и ядрах центральной нервной системы было выявлено берлинским и турнбул синим по методу Шпаца и других. Результаты их были установлены лишь только приблизительно, путем справнения цветов с пустыми глазами. Хотя в обычных мозговых экстрактах посредством химического и фотометрического метода количество железа определяется точно, однако точную локализацию его установить не удается. Автор соединив преимущество обоих методов определил количество железа, которое в стоит соотношении с поглощенным светом путем фотометрии на препаратах показывающиеся железную реакцию с постоянной толщиной.

Средние цифры определения следующие:

1. Substantia nigra 14,5 mgr %.
2. Globus pallidum 13,8 mgr %.
3. Nucleus dentatus 5,9 mgr %.
4. Nucleus ruber 6,0 mgr %.
5. Кора мозга 5,25 мгр. %
6. Кора можечка 5,2 мгр %.
7. Tegmentum pontis 4,5 mgr %.
8. Продолговатый мозг 3,2 мгр %.
9. Спинной мозг 3,0 мгр %.

Изложенное выше выявление железа годно для измерения интенсивности количественного вычисления любой гистохимической цветной реакции.

## REFERENCES

1. *Spatz H.:* Z. f. d. g. Neur. u. Psych. *77.* (1922.)
2. *Lubarsch O.:* Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. *67.* (1922.)
3. *Metz A.:* Z. f. d. g. Neurol. u. Psych. *100.* (1926.)
4. *Müller M.:* f. d. g. Neur. u. Psych. *84.* (1923.)
5. *Struwe F.:* D. f. Nervenheilkunde. *103.* (1928.)
6. *Wuth O.:* Z. f. d. g. Neurol. u. Psych. *84.* (1923.)
7. *Frölich* P.: Mat. és Term. Tud. Ért. XLVII. *79.* (1930.)
8. *Huszák I.:* Acta Chem. Scand. *1.* (1947.)
9. *Huszák I.:* Biochem. Zeitschr. *298.* (1938).

II. Institut für Pathologische Anatomie der Loránd Eötvös-Universität in Budapest
*(Vorstand : Prof. dr. Ödön Zalka)*

# TEILUNGSVERHÄLTNISSE DER LINKEN ARTERIA CORONARIA CORDIS, MIT RÜCKSICHT AUF DIE VERSCHLÜSSE DER KRANZADER

*† Ödön Zalka und Katalin Hollósi*

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, dass die häufigste Lokalisationsstelle der Thrombose der Kranzarterien im Teilungsgebiet der linken Arteria coronaria cordis zu suchen ist, hauptsächlich in oberen Abschnitt des Ramus descendens, unmittelbar unterhalb der Teilung. Wir kennen keine allgemein anerkannte Erklärung dieser Lokalisation. Es wird angenommen, sie stehe mit jenem grösseren, von *Spalteholz* und *Gross* beschriebenen Aste in Zusammenhang, der in das Kammerseptum einmündet. Nach ihrer Meinung ist das ein beständiger Ast. *Schlesinger* konnte in seiner Untersuchung von mit Röntgen-Kontrastsubstanz aufgefüllten Koronararterien diesen Ast nicht nachweisen, ja er behauptet, es seien in der Richtung des Kammerseptums eher besenartige Verzweigungen zu sehen.

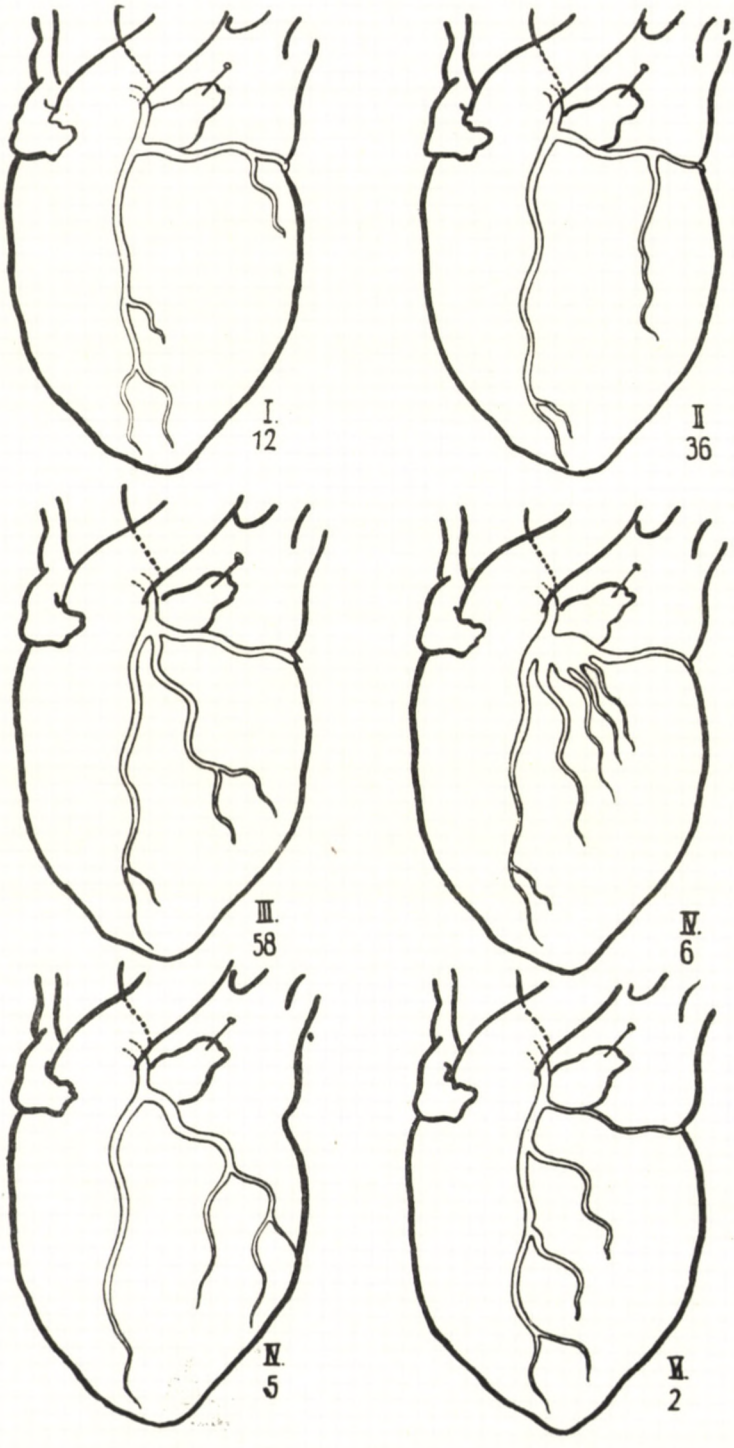
Wir machten die Teilung der linken arteria coronaria cordis zum Gegenstand unserer Untersuchungen. Nach der Normalanatomie teilt sich die linke Arteria coronaria bald nach ihrem Ursprung in zwei Äste : in den Ramus descendens und in den Ramus circumflexus. Die Handbücher der Anatomie bemerken hierzu, dass sich aus diesen zahlreiche grössere oder kleinere Gefässe öffnen, die hauptsächlich die linke Kammer mit Blut versorgen. *Adachi*, der das Arteriensystems der Japaner studierte, behauptet, es gebe an der frontalen Oberfläche des Herzens keine bemerkenswerte Variationen, da die Herzkammern immer aus der entsprechenden Arteria coronaria gespeist werden ; nur an der dorsalen Oberfläche des Herzens beschreibt er 4 verschiedene Typen von Koronarienverlauf, das bezieht sich aber auf den Zusammenhang zwischen der rechten und der linken Arteria coronaria. Nach unseren Beobachtungen entspricht der Verlauf der Arteria coronaria nicht dem Bilde, das wir aus dem Atlas kennen, denn wir fanden im Laufe unserer Untersuchungen der Teilung der linken Arteria coronaria und insbesondere des Ramus descendens sehr grosse Variationen. Darum präparierten wir bei jeder Sektion, vor Aufschneiden des Herzens die grösseren Äste der Teilung der linken Arteria coronaria, und wir haben das auf Millimeterpapier, womöglich im ursprünglichen Massstabe und mit Rücksicht auf die Verzweigungswinkel aufgezeichnet.

Auf diese Weise haben wir 119 Fälle untersucht. Nach Zusammenfassung und nach einer gewissen Vereinfachung konnten wir unsere Fälle in sechs Gruppen einreihen :

Die einfache Zweiteilung, d. h. das anatomische Normalbild konnte man von 119 Fällen nur 12-mal beobachten. 32-mal fanden wir Zweiteilung in der Gestalt, dass ein grösseres, mit dem descendens nahezu paralleles Gefäss aus dem Ramus circumflexus, zwischen dem descendens und dem linken Herzrand entsprang. In 58 Fällen gab es eine Dreiteilung, und wir nahmen in diesen Fällen einen ziemlich grossen, schräg laufenden Koronarast an der frontalen Oberfläche der Kammer wahr, den wir *Ramus obliquus* nennen möchten. Im vierten Typ bildet die Zweiteilung eine sinusartige Erweiterung, aus welcher mehrere Äste verschiedener Grösse entspringen ; diesen Typ haben wir in 6 Fällen beobachtet. Der fünfte Typ — 5 Fälle — ist so geartet, dass der Ramus circumflexus sich am linken Rande des Herzens nach unten biegt und dort weiterläuft. Die zwei Fälle des sechsten Typs zeigen einen sehr ausdrücklichen Ramus descendens, woraus — auf der Oberfläche der linken Kammer — dicke Äste hervorgehen, während der Ramus circumflexus sehr dünn ist. (Abbildung.)

Wir sind davon überzeugt, dass die Teilung der linken Coronaria und die hier beschriebenen anatomischen Formen eine Bedeutung in Bezug auf die Genese der Thrombose der Coronaria haben, denn nach Beratschlagung mit Hydromechanikern haben wir die Überzeugung gewonnen, dass in einem so komplizierten Röhrensystem zahlreiche Wirbel entstehen, die natürlicherweise das Auftreten der Thrombose begünstigen. Das würde auch den Umstand erklären, dass die Prädilektionsstelle der Thrombose der Kranzgefässe sich in der Gegend der Teilung der linken Arteria coronaria befindet. Die Hydromechaniker vermögen das Entstehen der Wirbel selbst in einem solchen starren System nicht ausrechnen ; noch weniger kann man es in einem elastischen und innervierten System, wie das Gefässsystem ist, tun. Wir werden das Entstehen der Wirbel zuerst in einem starren System durch Experimente klarzustellen suchen. Diese Untersuchungen werden in nächster Zukunft beginnen.

*Schlesinger*, der den Verlauf der Koronaraterien mit Hilfe von injiziertem Röntgenkontraststoff auf einem reichen Material sehr eingehend studierte, behauptet, dass im Menschen (48% der Fälle) der Kreislauf der rechten Arteria coronaria vorherrscht und dieser versorgt auch einen Teil der linken Kammer. In 34% der Fälle hält er den Kreislauf der beiden Koronaraterien für ausgeglichen, und nur in 18% stellt er das Vorherrschen der linken Arteria coronaria cordis fest. Wenn man die Abbildungen seines Aufsatzes näher besieht, findet man, dass in den Fällen, wo der Kreislauf der rechten Arteria coronaria dominiert oder der Kreislauf in Gleichgewicht ist, die linke Coronaria sich in zwei Äste teilt, während in solchen Fällen, wo der Kreislauf der linken Coronaria vorherrscht, das Röntgenbild die Dreiteilung, bzw. den Ast, den wir obliquus nannten, klar zeigt. Da wir aber diesen Umstand nur an einigen Abbildungen beobachten konnten, können wir daraus keinen gültigen Schluss ziehen ; über-


I.
12
II
36
III.
58
IV.
6
V.
5
VI.
2

dies stimmen unsere zahlmässige Angaben hinsichtlich der Teilung der linken Arteria coronaria cordis mit *Schlesinger*'s Angaben nicht überein. Darum kann auch diese Frage Gegenstand der weiteren Forschung bleiben.

*Zusammenfassung*

Nach der Normalanatomie teilt sich die linke Koronararterie unweit ihres Ursprungs im Sinus in zwei Äste : des ramus descendens und den ramus circumflexus. Die Verfasser haben 119 Fälle untersucht und folgende, vom Atlasbild abweichende Teilungstypen gefunden, die sehr erhebliche Variationen aufweisen : 1. Die Verfasser haben die aus der Normalanatomie bekannte Zweiteilung lediglich in 12 Fällen beobachtet. 2. In 32 Fällen war ein aus dem ramus circumflexus stammender grösserer Ast zu sehen, der zwischen dem ramus descendens und dem linken Herzrand mit dem descendens parallel läuft. 3. In 58 Fällen stellte man Dreiteilung fest ; hier fanden die Verfasser einen, auf der vorderen Oberfläche der linken Kammer schräg laufenden, ziemlich grossen Ast, den man *obliquus* nennen könnte. 4. In 6 Fällen geht die Zweiteilung aus einer sinusartigen Erweiterung hervor. 5. In 5 Fällen läuft der ramus circumflexus am linken Rande des Herzens hinab. 6. In 2 Fällen ist — neben einem rudimentären circumflexus — ein deutlicher, grosse Zweige treibender descendens zu finden.

Da in solch verwickelten Röhrensystemen zahlreiche Wirbel entstehen, können die Teilung der linken Koronararterie und ihre Typen nicht ohne Bedeutung für die Entwicklung der Koronarienthrombose sein.

Деление левой венечной артерии и т. д.

Залька—Холлоши

Выводы

Нормальная анатомия учит, что левая венечная артерия разделяется на две ветви: нисходящую и огибающую ветку. Исследовав 119 случаев, мы нашли совсем иные типы деления, чем описанные в атласах. 1. Нормальное анатомическое деление мы нашли только в 12 случаях. 2. В 32 случаях, мы нашли толстую ветку, выходящую из огибающей ветви, расположенную параллельно с нисходящей ветвью между последней и левым краем сердца. 3. В 58 случаях имело место тройное деление, здесь мы нашли на передней поверхности левого желудочка довольно толстую косую ветвь. 4. В 6 случаях двойное деление вышло из пазуховидного расширения. 5. В 5 случаях огибающая ветвь нисходит на левом крае сердца. 6. В двух случаях огибающая ветвь была зачаточной, а рядом с ней имелась выраженная нисходящая ветвь, дающая толстые вторичные ветви. Ввиду того, что в таких сложных системах труб возникают многочисленные кружения, тип деления левой венечной артерии, по всей вероятности, имеет большое значение в возникновении тромбоза венечных сосудов.

LITERATUR

1. *Adachi B.:* Das Arteriensystem der Japaner. Kyoto. (1928.)
2. *Gross L.:* The Blood Supply of the Heart. New-York, Hoeber. (Ref. Schlesinger). (1921.)
3. *Schlesinger M. J.:* Arch. of Path. Bd. *30.* (1940.)
4. *Schlesinger M. J.* und *Zoll P. M.:* Arch. of Path. Bd. *32.* (1941.)
5. *Spalteholz:* Die Arterien cer Herzwand. Leipzig. Hirzel. (1924.)

Из Института патологической анатомии университета г. Дебрецен
(директор профессор Б. Келльнер)

# РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАКА В ОРГАНИЗМЕ

БЕЛА КЕЛЛЬНЕР

Рост рака имеет два свойства, которых нельзя наблюдать при других видах роста: он растет в окружающую тканъ путем инфильтрации и он образует метастазы. Это является самым надежным гистологическим признаком злокачественности. На основе своих исследований я установил новый взгляд относительно образования метастазов и инфильтративного роста. Все взгляды, существующие до сих пор, считали причиной инфильтративного роста и образования метастазов только деление клеток, бурный рост, значит прогрессивные явления, наблюдаемые в злокачественной опухоли. А мы стараемся доказать, значение регрессивных процессов в распространении рака в организме. Эти регрессивные явления всегда сопровождают злокачественный рост, а их считали до сих пор несущественными явлениями.

В настоящем докладе я собираюсь сообщить 1. о своих наблюдениях над ожирением злокачественных опухолей; 2. излагать свою теорию относительно образования метастазов и 3. относительно инфильтративного роста. 4. На основе всего вышесказанного, можно установить известную стадийность в расвитии рака, и принимая во внимание стадии развития, можно установить новую более динамическую систематизацию опухолей. 5. Другой раз я буду сообщать о результатах применения этой систематизации к гистологическому прогнозу рака.

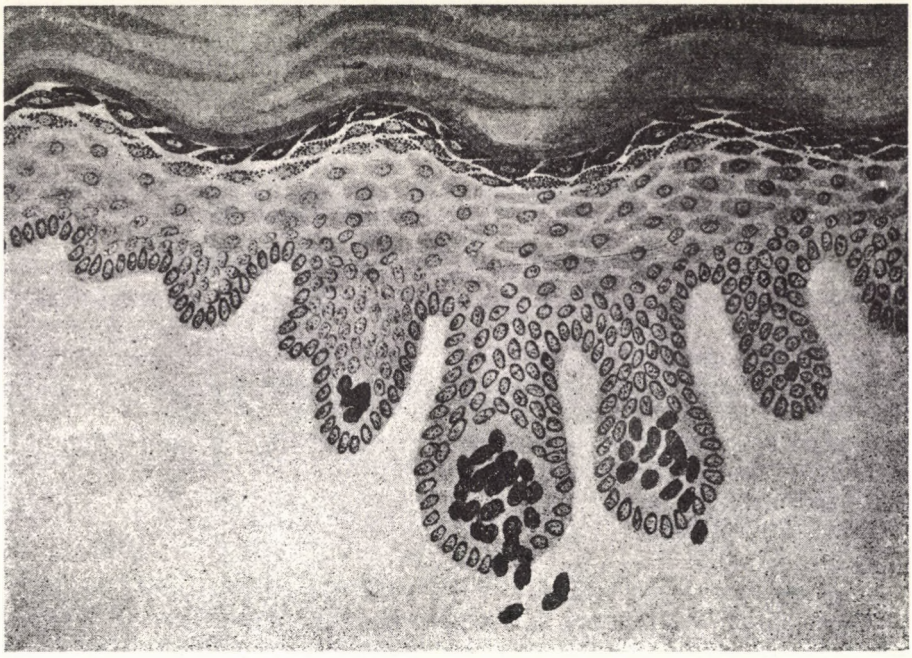
## I.

В начале мы исследовали в 150 случаях рака, морфологическое проявление жиров, а затем их химический состав. Кроме того, я исследовал с такой-же методикой 70 случаев саркомы, многочисленные доброкачественные опухоли, лейкемическую и лимфогрануломатическую инфильтрацию, далее аспецифическую и специфическую грануляционную ткань.

В злокачественных опухолях регресс встречается постоянно, и сильно распространяется, в середине опухоли, а у язвенных опухолей на краях опухоли, встречается чаще всего коагуляционный некроз. И здесь некротическая ткань не в такой степени гомогенна, как в инфаркте, местами встречаются клетки сохранявшие свою структуру, внутри некротической ткани. Позже некротическая масса разрыхляется и переносится лимфатическим потоком. В то-же время в некротической области и у краев ее появляются лейкоциты. Мы считаем вероятным, что рассасывание полностью или частично некротических частей ткани играет роль в возникнов ние кахексии. Некротическая масса, а также, вторгающиеся в соединительную ткань распадающиеся, вышедшие из тканевого состава клетки, в случае элиминации, (о которой речь будет ниже) вызывают реактивные явления. Предмет подробного исследования должен составлять вопрос о том - какую роль играет распад тканей, направленный на демаркацию и элиминацию в возникновении т. н. мезенхимальной реакции.

Этот центральный, или же периферический, поражающий всегда обширную площадь, некробиоз является не совсем характерным для злокачественного разрастания. В злокачественных опухолях меньшего размера он совсем отсутствует, и наоборот некробиоз этот может появляться и в доброкачественных опухолях больших размеров.

По нашему опыту характерным для злокачественного роста является дегенерация, появляющаяся в мелких очагах. Почти нет такого рака или саркомы, на котором не встречались бы эти мелкие дистрофические очаги.



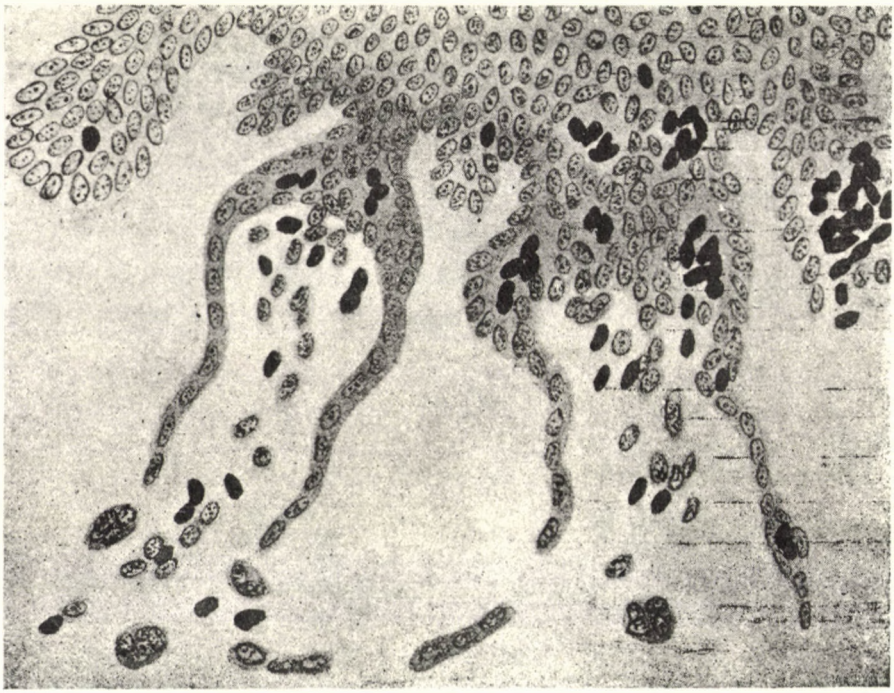
1. рис.
**В плоскоклеточном раке имеется ожирение, дизюнкция перерожденных клеток и начинающаяся элиминация в окрестность после прорыва эпителия**

В доброкачественных опухолях эта форма регрессивных процессов является исключением.

Дегенерация представляет у различного вида злокачественных опухолей различную картину. В ороговевающих плоскоклеточных раках в центре ячеек появляются роговые жемчужины, и области ороговения красящиеся суданом. В *просвете* аденом и кистом встречаются слущивавщиеся, содержащие жир эпителияльные клетки. В плотных эпителияльных массах образуются ложные просветы, выполненные распадающимися, содержащими жир, клетками. В участках рака, растущего сетеобразно или круглоклеточно и в большей части сарком встречаются не ясно ограниченные, небольшие, ожиревшие, распадающиеся очаги, а не редко совсем рассеянные, погибающие и содержащие жир клетки.

Мелкие очаги дегенерации, как уже сказано, чаще всего содержат жир, а поэтому их легче всего узнать в препаратах, окрашенных суданом. *Эта мелкоочаговая дегенерация встречается настолько постоянно в злокачественных опухолях, а настолько редко в доброкачественных опухолях, что мы считаем исследование на жир очень ценным диагностическим методом.*

Подобно тому, как поток лимфы уносит с собой распадающиеся части ткани, и выше указанные мелкие очаги, внутри опухоли, не останутся без



2. рис.

**Плоскоклеточный рак. На месте прорыва начинается сетеобразный рост и образуются мельчайшие паракарциноматозные метастазы**

изменений. Перерождающиеся опухолевые клетки потеряют свою связь с остальными раковыми клетками, округляются, а вся область становится рыхлой. Этот процесс я называю *дизюнкцией*. В ходе дальнейших исследований очень важным оказалось наше наблюдение, говорящее за то, что качество дизюнгированных клеток не всегда одно и то же.

При некоторых видах рака встречаются исключительно сильно поврежденные и зернисто распадающиеся дизюнгированные клетки. При других раках из области очагов в очень большом количестве освобождаются опухолевые клетки, почти полностью сохранившие свою структуру. Часто около жирно-распадающихся, опухолевых клеток разрыхляются и, видимо непо-

врежденные опухолевые клетки а бывает даже и то, что большие ячейки полностью распадаются на отдельные клетки: *диссоциируют.*

Большие перерожденные части опухолей часто найдут путь к наружи: в этих случаях опухоль изъязвляется, а распадающаяся тканевая масса через язву опорожняется к наружи. У опухолей, растущих вглубь тканей, *элиминация* к наружи невозможна. В этих случаях перерожденные частицы вторгаются в соединительную ткань и таким образом и в поток лимфы. Это является возможным лишь в том случае, если масса, состоящая из разрыхленных клеток, разрыхляет и прорвет сохранившийся эпителияльный

3. рис.
Тоже самое при цилиндроклеточном раке (схема)

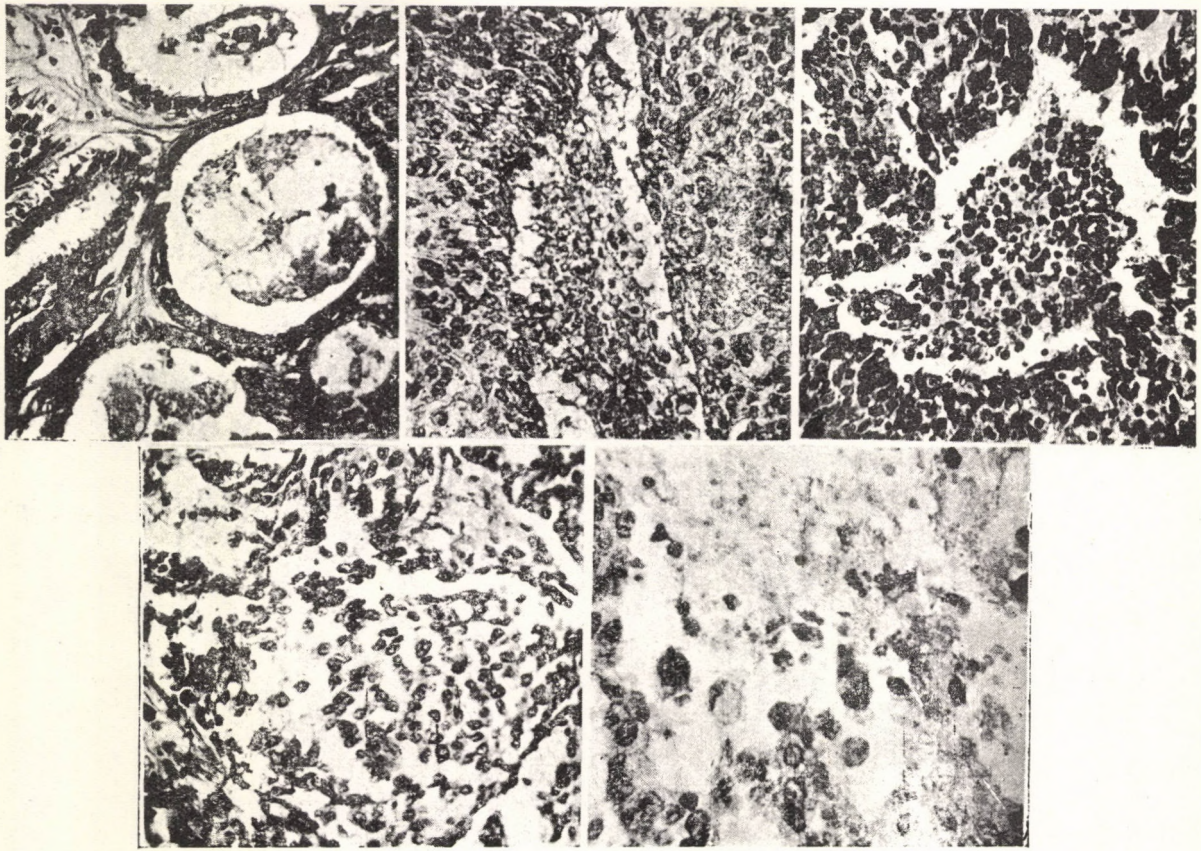
слой и затем вторгается в ткани. Дизюигированные клетки встречающиеся внутри ячеек или-же в просветах, постоянно во многих местах прорвутся в строму или в соединительную ткань, окружающую опухоль (1., 2., 3., 4. рисунки). В серийных срезах *почти в каждой ячейке, в каждом просвете встречается место, где произошел прорыв, направленный на элиминацию распадающихся частей ткани.* Исследовав только один срез, даже нельзя представить, каким распорстраненным и постоянным явлением является этот прорыв. Вокруг вторгнувшихся опухолевых клеток наблюдаются реактивные явления, направленные на разрушение опухолевых клеток. Вследствие того уже поврежденные опухолевые клетки разрушаются, часть неповрежденных клеток, однако, остается целой. В некоторых формах рака в строме и в окружности опухоли, а так-же в лимфатических путах и железах встречаются круглые, хорошо сохранившие свою структуру, опухолевые клетки в огромном количестве.

II.

Выше мы описали процесс, на который до сих пор не обращено должного внимания. В ходе этого процесса из опухоли постоянно уносятся в организм клетки, которые, по всей вероятности, способны к оседанию. Мы наблюдали и ито,что большая часть этих клеток распадаестя, но часть их сохраняет свою структуру и видимо способна к оседанию. Отсюда возникает та

4. рис.
Тоже самое при цилиндроклеточном раке (схема)

мысль, что *этот процесс играет роль при образовании метастазов*. Чтобы выяснить этот вопрос, я постарался следить за судьбой клеток, попавших в соединительную ткань и в лимфатические пространства. В многочисленных случаях рака я подробно исследовал первичную опухоль, ее близкую и дальнюю окружность, областные и более удаленные лимфатические железы и органы. Я исследовал замороженные срезы, окрашенные суданом, а из парафиновых препаратов готовил серийные срезы. Я выбирал случаи



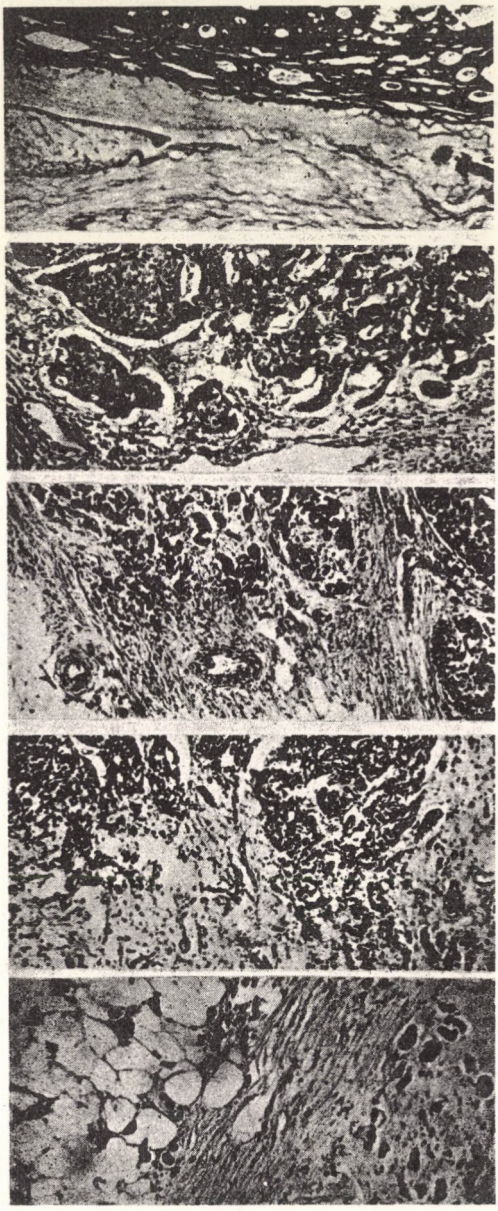
*d* *e*

5. рис.

Дизюнгированные клетки в просвете желез рака грудной железы.

а) дизюнгированные клетки, распадающиеся в муцинозном секрете, в) дизюнгированные клетки с пикнотическим ядром (19, 911-й случай: больной, спустя 5 лет после операции, уехал заграницу), с) дизюнгированные клетки в просвете, лучше сохраненные )15 177-йлучай: больной умер через 4 года после операции от случайной болезни). *d*) рассеянные клетки в просвете, (17 182-й случай: спустя 10 лет после операции больной жив, здоров,) и е) в просвете большое число, хорошо сохраненных, рассеянных клеток (13 434-йлучай: больной через год после операции умер от рака)

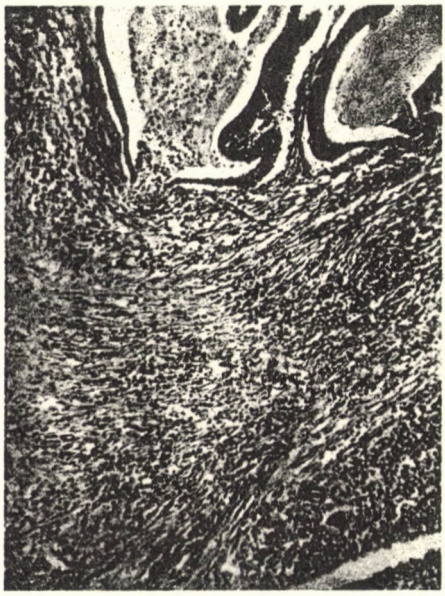
с таким рассчетом, чтобы среди них были в большом количестве раки, в корторых я наблюдал много жирно-перерожденных, распадающихся дизюнгированных клеток. Проследить судьбу этих перерожденных клеток очень трудно, так как большая часть, попав в строму, сразу распадаестя или же разрушается лейкоцитами. Во многих случаях, однако, можно было проследить перерожденные опухолевые клетки в тканевых и лимфатических пространствах, и можно было их узнать даже в лимфатических железах, где они таким же образом распадаются. Нужно подчеркнуть, что при раках, перерожденные и дизюнгированные клетки, которые распадаются, метастазы не образуются. В тех случаях, у которых встречались метастазы, в лимфатические железы уносились клетки, хорошо сохранившие свою структуру. Но иногда и в этом случае нет остающихся метастазов. Очень часто удалось наблюдать, что эти единичные круглые клетки, по всей вероятности, всегда прикрепляясь к соединительной ткани, начнут делиться и образовывать метастазы (7. рисунок). В отдельных клетках можно наблюдать митотическое и амитотическое деление. Мы нашли мелчайшие метастазы, состоящие из двух трех клеток. *Таким образом удалось наблюдать образование метастазов in stadio nascendi.* Значит, в случаях образующих метастазы, последние образуются не только в лимфатических железах, далеко от опухоли, но и в строме опухоли и в окрестности её. Трудно обсудить качество дизюнгированных клеток, и это много не дает. Ведь, среди перерожденных клеток могут находиться единичные клетки сохранившие свою структуру. А наоборот и неповрежденные клетки могут распадаться (5. рисунок). Но в общем все таки является правилом то, что в случаях, образующих метастазы, встречаются дизюнгированные, неповрежденные опухолевые клетки в огромном количестве. Особенно в тех случаях, когда целые части опухоли полностью распадаются на отдельные клетки более крупные или мелкие метастазы образуются в огромном количестве. Метастазы внутри и вокруг первичного рака мы нашли только в тех случаях, когда встречались и более отдаленные метастазы. Раки, не дающие метастазов, растут только в окрестность опухоли, а раки, дающие метастазы, растут отчасти в окрестность, а отчасти именно посредством метастазов (7., 8., 9. рисунки). Исследовав в серийных срезах лимфатические железы, в которых имеются лишь мелкие метастазы, мы в каждой лимфатической железе найдем много метастазов, а всегда много желёз становятся одновременно раковыми. Очень редко встречается метастаз более крупного размера в одном или в двух лимфатических железах. В первом случае (с мелкими метастазами) огромное количество дизюнгированных клеток уносится в лимфатическую железу, а это в общем является следствием распада больших частей опухоли. Отдельные рассеяные метастазы, по всей вероятности, образуются так, что в ходе дегенеративного распада уносились и неповрежденные, способные к оседанию опухолевые клетки. Лимфатическая железа, расположенная в окрестности опухоли, может стать раковой и непосредственно, путем разрастания опухоли в самую железу. Число и значение метастазов, таким образом, очень различно с точки зрения прогноза. Если в областной лимфатической железе имеются лишь отдельные метастазы, или же опухоль разрасталась непосредственно в железу, прогноз операции гораздо лучше, чем в случае рассеянных лимфогенных метастазов. При вскрытии мы нередко найдем метастазы на местах, где они могли образоваться только гематогенным путем. (Гольдманн, Виллис, Вальтер). Наши исследования относительно возникно-



6. рис.

**На краях рака все более распространяющийся сетеобразный рост. Те-же случаи, как на 5-ом рисунке, при е) уже масса далеко рассеянных паракарциноматозных метастазов**

вения этих метастазов еще не закончены. Общее мнение то, что и эти метастазы образуются из опухолевых клеток. Условием васкулярного метастаза является прорыв метастаза в просвет сосуда. Вероятно, что при этом процессе играют роль мелкие периваскуляные метастазы. Уже давно известно (М. Б. Шмидт, Любарш и. др.), что большая часть опухолевых клеток, унесенных гематогенным путем, погибнет. И мы нашли прорыв в просвет сосуда гораздо чаще, чем гематогенные метастазы. Прорыв в просвет сосуда встречается и в тех случаях, когда больной останется в живых более 10 лет, т. е. считается

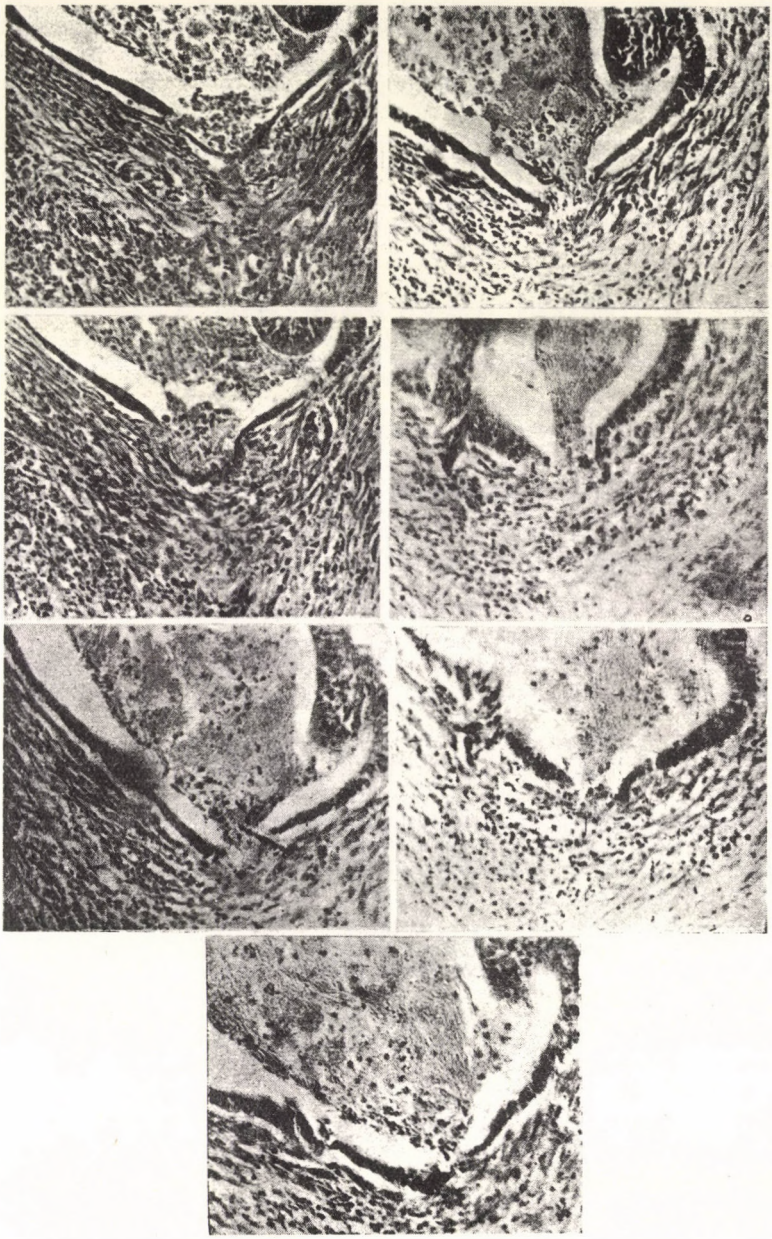



7. рис.
**Цилиндроклеточный рак желудка, образующий железы. В просветах масса распадающихся и сохраненных дизюнгированных клеток, а) место прорыва, в) мельчайший метастаз. (26 075-й случай: Больной умер через месяц после операци)**

практически здоровым. Этот взгляд поддерживается и тем фактом что у материяла вскрытий васкулряные метастазы встречаются гораздо чаще, чем в случаях операций.

## III.

Мы видели что местный рост раков, не образующих метастазов происходит только континуально. Раки, дающие метастазы на большом расстоянии, образуют кроме того еще местные метастазы внутри и около опухоли. В полных сериях срезов видно, что в случаях, не дающих метастазов мелкие очаги возле опухоли стоят в связи с первичной опухолью, а в более злокачественных случаях можно доказать наличие метастазов, не имеющих прямой связи с первичной опухолью. Самые мелкие метастазы оседают

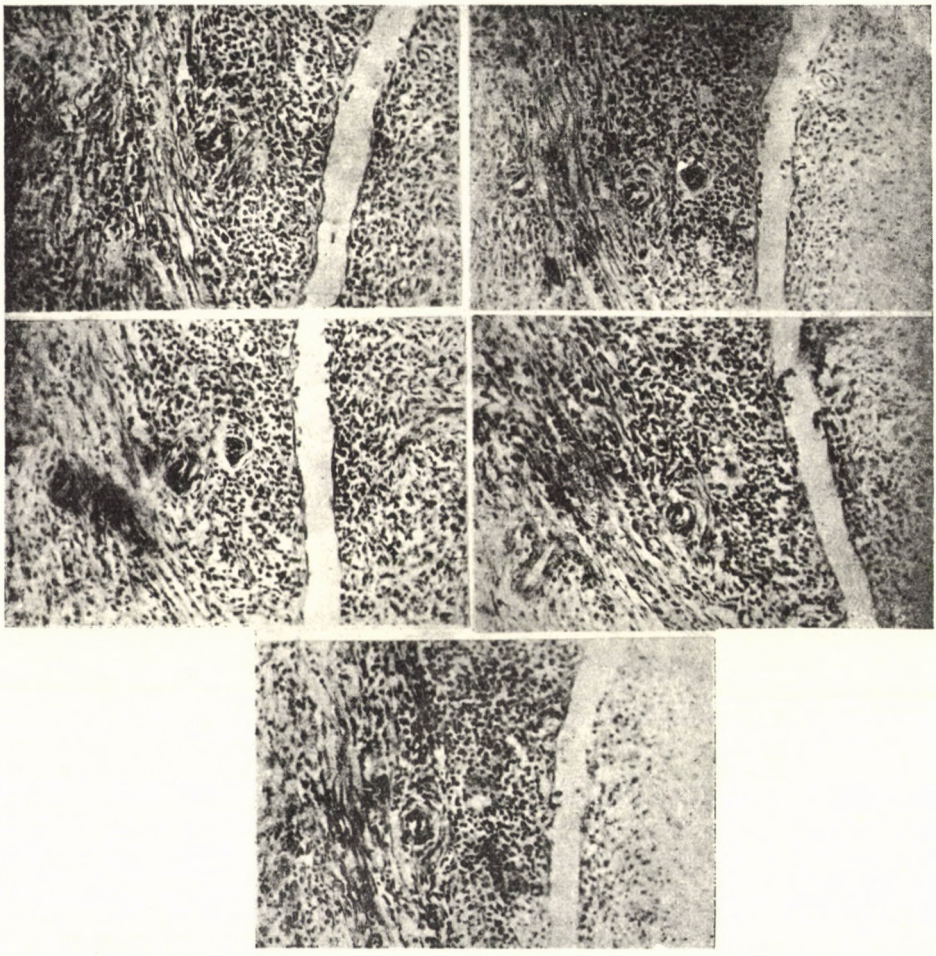


8. рис.
Полная серия срезов от места а) 7-ого рисунка

разрастаются, образуют ряды и балки, которые вторично могут врастать в первичную опухоль. В этих случаях иногда очень трудно доказать, что рост произошел не континуально, а через метастазы. И наоборот бывают

срезы, на которых, повидимому, имеются метастазы а если проверить в полных сериях срезов, обнаруживается континуальный рост.

Перикарциноматозные метастазы не распределяются равномерно вокруг опухоли, а — как и следовало ожидать — более всего размещаются на пути тока лимфы. Иногда встречаются очень мелкие метастазы вокруг рака,



9. рис.
Тоже самое от места в)

а в лимфатических железах метастазов нет, только дизюигированные клетки. Можно наблюдать и то, что мелкие метастазы — возникнув — сразу и распадаются (абортивные метастазы). Распадающиеся очень мелкие метастазы встречаются и в лимфатических железах. Клинические данные нередко говорят за то, что рак начинает в незапно расти, как раз во время образования метастазов. Круглоклеточные раки и сциррус иногда состоят только

из метастазов. Первичная органотипичная, опухолевая ткань полностью распадается, распадаются и метастазы, а масса освободившихся клеток дают вид круглоклеточного рака (13. рисунок).

С точки зрения практики очень важным вопросом является вопрос о том, следуют ли местные и более далекие метастазы друг за другом по какой-нибудь закономерности, имеется-ли связь между количеством и величиной метастазов и распространением рака в организме?

Для решения этого вопроса я исследовал 30 секционных случаев. Вскрытие произошло в другом институте. (Чаще всего в ниституте профессора Залька в госпитале имени Сентиштван г.-а Будапешта.) После вскрытия мне посылали первичную опухоль.

Областные и более далекие лимфатические железы сохраняли для контроля. Я исследовал в первичной опухоли качество дизюнгированных клеток (в срезах окрашенных суданом) и — в серийных срезах — установил способ роста данного рака : растет-ли он континуально или дисконтинуально имеются-ли метастазы около опухоли или нет. На основе этих исследований, я в письменном виде высказал свое мнение относительно того, можно-ли ожидать метастазы в организме или нет. Только после того я получил акт вскрытия и остальные лимфатические железы, органы и. т. д. При сравнении моего прогноза с актом вскрытия мы установили что решить вопрос на основе исследования качества дизюнгированных клеток нельзя. Наличие сильно поврежденных дизюнгированных клеток еще в известной степени говорит за то, что более далеких метастазов не имеется, но метастазы могут отсутствовать и при наличии неповрежденных дизюнгированных клеток. Однако, опухоли, растущие континуально, не давали лимфогенных метастазов. А местные метастазы встречаются лишь тогда, когда и лимфатические железы поражаются метастазами. Более того количество и распространение местных метастазов в общем пропорциональны количеству и росту перикарциноматозных метастазов. Все это говорит за то, что *перикарциноматозные и областные метастазы возникают приблизительно в одно и то же время.*

Продолжение этих исследований вели к наблюдению имеющему значение относительно вопроса местного роста рака. Дизюнгированные клетки или же клетки как раз покидающие тканевое соединение, всегда встречаются в средине альвеол. Эта разрыхленная, часто проявляющая признаки распада, масса всегда отделена более или менее толстым эпителияльным слоем от соединительной ткани.

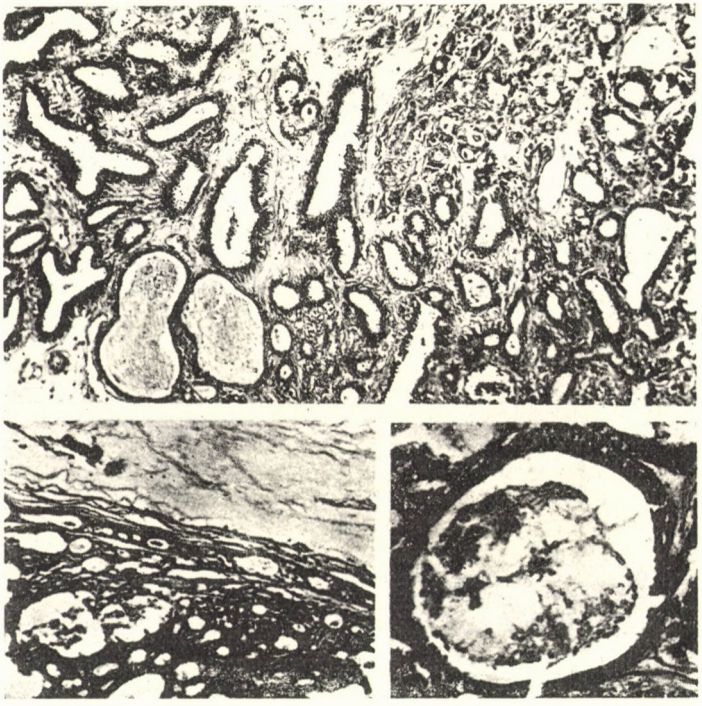
Элиминация происходит так, что на одном месте эпителий утончается, а затем лопнет и дизюнгированные клетки вторгаются в соединительную ткань (7., 8. рисунки). Удивительно, как часто находится в серийных срезах место разрыва эпителия. При возникновении этого разрыва играют роль атрофия из-за давления, дегенеративные процессы, травма, выход неповрежденных клеток из тканевого соединения и т. д.

На месте разрыва образуется такой-же недостаток тканевого единства, как, на пример, на коже вследствие травмы или язвы. С края язвы эпителий скоро начинает разрастаться. Этот рост эпителия в основном такой же, как при регенерации : рост начинается одним рядом клеток, а позже утолщается, атипичные и амитотические деления встречаются нередко, и рост продолжается в направлении соединительной ткани. Бросается в глаза, до какой степени морфологически похож инфильтративный рост рака на

регенеративный рост. Прорыв эпителия в ходе элиминации и регенеративный сетевидный рост с краев язвы являются по-моему взгляду сущностью инфильтративного роста.

Пока не начинается элиминация, нет и инфильтративного роста. В прекарциноматозной стадии инфильтративный рост отсутствует, потому-что элиминация еще не началась.

Чем раньше мы исследуем рак, тем меньше сетевидный рост. Этот сетевидный рост происходит, конечно, только континуально. Оседлые более



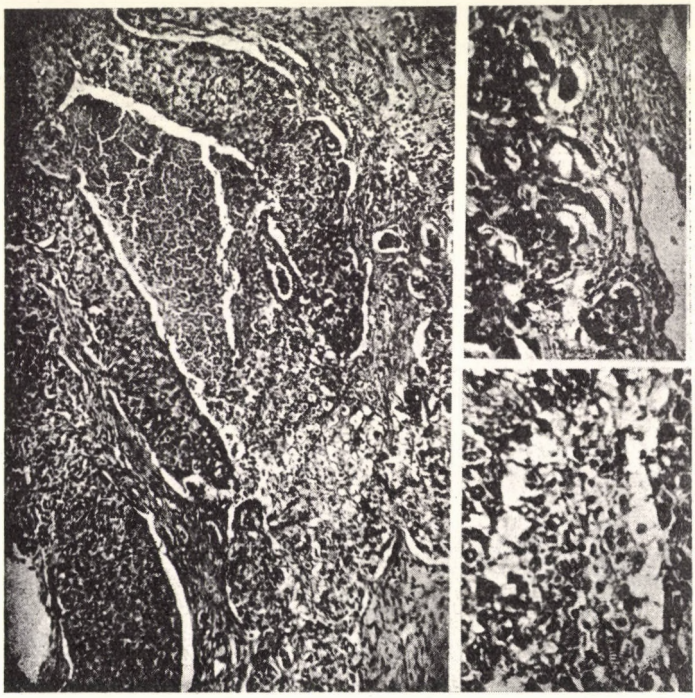
10. рис.
Рак грудной железы. 1-я группа. (7 491 случай; судьба больного указана на 5-ом рисунке,) дизюнгированные клетки распадались, на краях нет роста Р.

крупные околоракевые метастазы также растут сетеобразно, а это может вести к смещениям. Затем балки эпителия, растущие сетеобразно, утолщаются, и образуют плотные гнезда, в средине которых снова начинается перерождение и элиминация. Это, конечно, ведет к тому, что с краев начинается снова сетевидный рост, и таким образом большие участки рака могут расти только этим способом. Из вышеуказанного следует, что регрессия, дегенерация является начинателем и сохранителем инфильтративного роста рака.

До сих пор мы не располагали удовлетворительным объяснением насчет возникновения инфильтративного роста. Преобладало мнение, что

какой нибудь специфический продукт обмена веществ или фермент растворяет окружающую ткань. Со времени исследований Шабада мы знаем что раковый рост начинается в эпителии, одновременно во многих очагах а в начальной стадии нет тканевой реакции даже около экспериментального рака. Это говорит против того, что разрыхление на почве воспаления играет роль при возникновении инфильтративного роста.

Исследовав только один срез, сетевидный рост можно смешать с метастазом. В сомнительных случаях различать эти два вида роста можно только

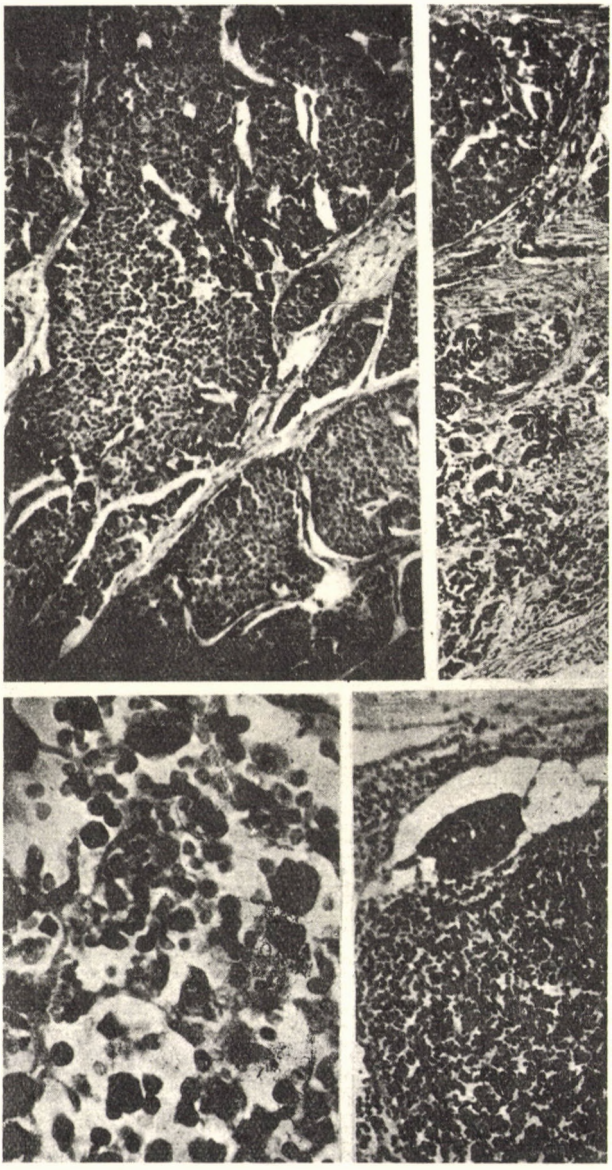


11. рис.

**Рак грудной железы. 2-я группа. (19 911-й случай) В просвете, масса распадающихся дизюнгированных клеток. На краях местами начался рост Р. Масса, состоящая из распавшихся клеток, прорывается из просвета в строму и к краю опухоли**

путем серийных срезов. Но располагая соответственным опытом можно с большей вероятностью различать эти два вида роста и без серийных срезов.

Вопрос о континуальном или дисконтинуальном росте рака является старым и, собственно говоря, еще не решенным вопросом. Сначала Вирхов высказал мнение, что . рак производит какое-нибудь вещество (сегодня мы бы сказали: »энзим или вирус«), которое ведет к гомогенной инфекции« окружающего, а вследствие последнего эпителий и также клетки соединительной ткани могут становится раковыми. С точке зрения этого взгляда выходит, что ракрастет дисконтинуально, образуя »настоящие альвеолы«.



12. рис.

Рак грудной железы. 3—4-я группа. (15 177-й случай) плотные сосочки, более диссоциация чем дизюнкция. Рост Р начался на большом протяжении. Местами имеется подозрение на образование паракарциноматозных метастазов. В лимфатической железе масса, хорошо сохраненных, дизюнгированных клеток и на одном месте очень маленький метастаз. Больной погиб от случайной болезни, если остался бы он живых, по всей вероятности, образовались бы метастазы

Современи Тирша и Вальдейера мы считали что рак растет главным образом континуально. С тех пор некоторые исследователи (Гаузер, Петерсен и Унна,) обнаружили дисконтинуальные очаги около рака, но мы не имели ясного представления о способе их возникновения и об их значении в росте рака.

## IV.

На основе многочисленных наблюдений и данных мы установили рабочий гипотез, что, описанные выше, разницы гистологической картины можно объяснить ходом развития рака, и что изменения появляющиеся во время роста нечто иное, как стадии развития рака.

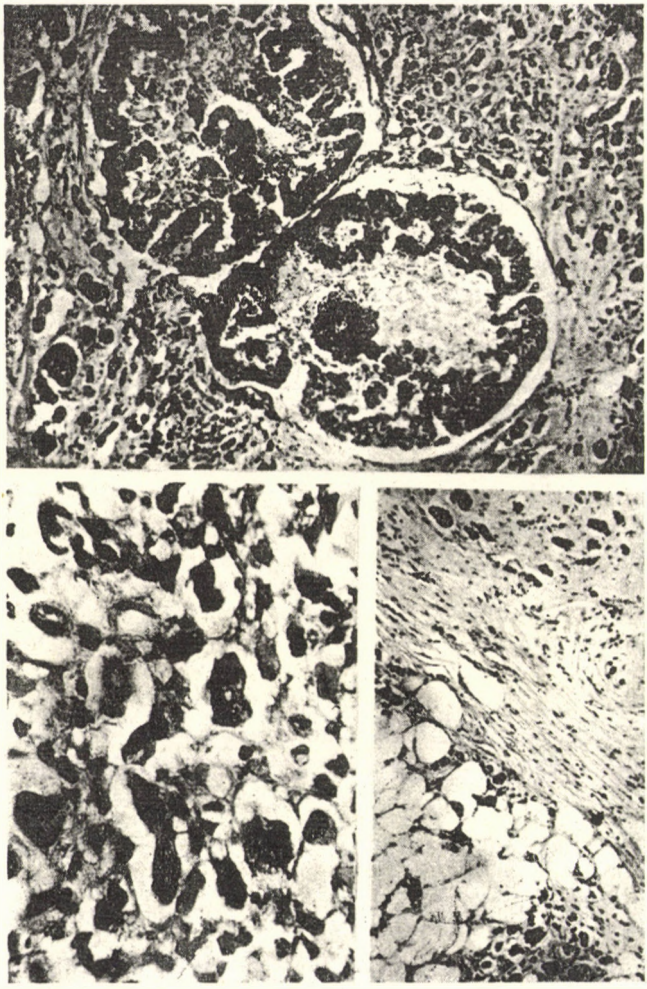
В начале разрастания рак похож на основную ткань. Участки рака образующиеся в этом периоде, в общем такие-же, как те органы, из которых опухоль образовалась.

Эту форму роста мы называем органотипическим ростом (О). Случай, дающий метастазы, и в местном отношении растет путем образования внутри- и перикарциноматозных метастазов (Рост М). Кроме этих двух типов можно узнать балки и альвеолы, растущие сетеобразно. Это, собственно говоря, и является инфильтративным ростом рака. Под микроскопом этот вид роста очень похож на регенераторный рост (рост Р). Рак в первой стадии своего роста начинает ростом О, а после возникновения дегенерации и элиминации с места прорыва начинается рост Р, а когда, сохранившие свою жизнеспособность, клетки освобождаются из опухоли, точнее, когда организм уже не разрушает освобожденные клетки, а наоборот является подходящей почвой для опухолевых клеток, местное разрастание становится более быстрым, путем образования метастазов внутри и вокруг опухоли.

На основе этих наблюдений и выводов мы старались создать систему разделения раков на основе роста О, Р, или М, установленного путем гистологического исследования. Это разделение дает ответ не только на вопрос о местном распространении опухоли, но и на вопрос о распространении опухоли во всем организме. Это значит, что в практике на основе исследования первичной опухоли можно установить, удалось-ли в ходе операции удалить опухоль или нет. По-моему мнению, кроме того можно дать определенные теоретические указания относительно лечения.

1. В первую группу я зачисляю опухоли, растущие по росту О. В зависимости от места образования опухоли она может расти акантотически, или сосочками, или, образуя просветы и кисты. Опухоль похожа на основную ткань. Начинается дегенерация и дизюнкция. В средине плотных сосочков имеются немногочисленные перерожденные клетки, которые иногда начинают образовывать ложные просветы. При ороговевшем раке в средине сосочков имеется роговое вещество, которое местами разрыхляется. В опухолях, образующих просветы, клетки распадают и смешиваются с секретом. Элиминация еще не началась или встречается толко местами : таким образом инфильтративный, сетеобразный рост отсутствует или только-что начался. Паракарциноматозные метастазы, конечно, отсутствуют. Нередко серьозной трудностью является то, можно-ли вообще в этой стадии установить диагноз рака или нет (10. рисунок). Обычно этот вид рака, точнее, эту стадию развития рака называют преинвазивной карциномой. Мы называем этот вид рака carcinoma incipiens. Отдельные виды рака, растущие очень медленно, особенно базалиомы очень долго остаются в этой стадии. Эта стадия часто

встречается среди медленно растущих, плоскоклеточных раков особенно в тех случаях, когда локализация разрешает ранний диагноз. (Влагалищная часть матки, губы, кожа.) По нашим наблюдениям такие случаи нередки и



*a* 13. рис. *b*

Сциррус грудной железы. 5—6-я группа. (13 434-й случай). Только мало желез осталось, в них много сохраненных дизюнгированных клеток. Рак в большей части состоит из мелких метастазов. Такие же метастазы встречаются далеко рассеянные возле рака и в лимфатических железах. (а и в) Больной умер через год после операции рака

среди раков кишок, уже реже они встречаются у раков груди, а при раке желудка только в очень редких случаях удастся установить диагноз в этой ранней стадии.

Теоретически полное удаление опухоли нетрудно и дает хорошие разультаты. Чувствительность к лучам наверно соответсвует чувствительности основной ткани. После полного удаления опухоли больной может считаться практически здоровым и по-моему мнению дополнительное лечение лучами не безопасно. В случаях, которые легко оперируются, я предпочитаю оперативное лечение, а в тех случаях, оперировать, которые труднее из-за их локализации или распространения, затем при опухолях чувствительных к лучам, я опираясь на чисто теоретические соображения, рекомендую лечение лучами. Насчет рецидивов нужно иметь в виду, что по-мнению современных авторов (в первую очередь Шабада), раки относительно часто возникают сразу во многих очагах.

2. Во второй стадии регрессивные изменения более выражены. Вследствие этого перерожденные очаги на многих местах вторгаются в соединительную ткань. Дизюнгированные опухолевые клетки массами встречаются возле рака, но эти клетки, сильно поврежденные, не жизнеспособны, потому-что под влиянием мезенхимальной реакиции они распадаются. Разрушение этих клеток обычно настолько совершенно, что рассеянных клеток нельзя обнаружить даже в лимфатических железах. В срезах, конечно, видно, что начался рост »Р«, однако, нет перикарциноматозных метастазов.

Эту стадию я называю carcinoma localisatum. Эту группу нельза ясно размежевать ни от более доброкачественных, ни от более злокачественных опухолей (11. рисунок).

У второй стадии радикальная операция гораздо труднее из-за выраженного сетеобразного разрастания, и таким образом опасность рецидива гораздо больше. В случаях удачного удаления всей опухоли прогноз хорош, потому-что нет метастазов. При малейшем подозрении, что частицы опухоли остались в организме, я считаю повторение операции и энергичное лечение лучами показанными.

3. В третьей стадии имеется гораздо больше дизюнгировнных клеток и они, что еще более характерно, хорошо сохранены. Сетеобразный рост еще более выражен. Рассеяные клетки в большом количестве встречаются возле рака, выполняют тканевые пространства и лимфатические пути. Однако, не наблюдается еще образование метастазов. Дизюнгированные клетки встречаются в большом количестве и в лимфатических железах, но и здесь нет еще метастазов. Определить эту группу довольно трудно. Трудно предсказать судьбу найденных рассеяных клеток. А так, как различать гистологическими методами качество рассеяных клеток насчет того, сохраняют-ли они свою жизнеспособность или же собираются распадаться, нельзя, отдельные случаи третьей группы могут быть похожи на вторую группу.

4-я группа. Разница все еще более количественная. И для этой группы характерно наличие массы, хорошо сохраненных, рассеянных клеток. Разница только в том, что образуются мельчайшие перикарциноматозные метастазы, однако, они скоро разрушаются. И в лимфатических железах встречаются лишь мельчайшие абортивные метастазы (12. рисунок).

В этих случаях труднее всего установить диагноз или прогноз. Удаление первичной опухоли задача очень трудная, из-за наличия местных очень мелких метастазов. Трудно предсказать распадаются-ли позже мелкие метастазы, встречающиеся в лимфатических железах. На всякий случай более, чем вероятно, что большей части больных этой группы угрожают

рецидивы и метастазы. Прогноз операции плохой. Решающим является вопрос о прогнозе лечения лучами.

5-я группа. И случаи, дающие метастазы, не одинаковы. Чаще всего много местных и перикарциноматозных метастазов. Континуальные метастазы очень редки. Эти случаи, собственно говоря, не принадлежат к пятой группе, ведь, просто первичная опухоль разрасталась в окружность. Редки и те случаи, когда имеются только единичные метастазы в местных лимфатических железах. Отношение роста О, Р, и М, очень различно. При выраженном росте М обычно встречается большое количество метастазов (13. рисунок). Спасти больных этой группы нельзя, особенно, когда много перикарциноматозных метастазов.

6-я группа. Генерализация происходит лимфогенным или гематогенным путем. Это нельзя определить исследованием первичной опухоли. Мы видели, что прорыв в сосуд не влечет за собой обязательное образование гематогенных метастазов. Внутри и возле рака всегда встречаются многочисленные, разной величины метастазы. Отличить эту группу от пятой группы часто удается только при вскрытии.

Изложенная выше, систематизация раков в известной степени имеет только теоретическое значение. Практически я считаю, что раки можно на основе исследования первичной опухоли разделить на три группы: Случай, при которых установлено наличие метастазов, и при которых можно быт уверенным, что после операции рецидивы и метастазы будут иметь место (5. и 6. группы т. е. III а и *б*). Эту группу легко узнать в срезах. Диагноз не труден и при относительно доброкачественных случаях (1. и 2. группы т. е. I а и *б*). У этой группы после операции рецидивы и метастазы очень редки, конечно, только в том случае, если удалось полностью удалить опухоль. Остальные случаи стоят на границе доброкачественности и злокачественности. После их удаления опухоли более доброкачественной (третьей т. е. II *а*) группы повидимому излечиваются чаще чем опухоли более злокачественной (четвертой т. е. II *б*) группы, у которых больше опасности рецидива и метастазов. Именно при этих случаях следует ожидать много от будущей оптимальной терапии.

Нет еще у нас результатов, окончательно доказывающих практическую полезность этой систематизации. Но исследования, продолжавшиеся более 20-и лет, доставляли чрезвычайно большое количество данных, говорящих за то что этот метод будет полезным.

## ВЫВОДЫ

По-мнению автора имеется связь между регрессивными процессами наблюдаемыми в злокачественных опухолях и двумя характерными признаками рака: образованием метастазов и инфильтративным ростом.

При росте рака в средине альвеол и просветов встречаются »дизюнгированные« (рассеянные), покинувшие тканевое соединение, перерожденные клетки. Если рак не дает матастазов, эти клетки сильно поврежденны и распадаются. При раках, дающих метастазы, в просветах встречаются хорошо сохраненные клетки, возникновение, которых стоит в связи с быстрым распадом опухоли. Дизюнгированные, рассеянные клетки разрушают эпителий, вторгаются в соединительную ткань и уносятся током лимфы. После оседания, хорошо сохраненных, рассеянных клеток, возникнут метастазы. С места прорыва распавшихся частей начинается сетеобразный инфильтративный рост, который в основном похож на регенеративный рост эпителия. Сетеобразный рост происходит конти-

нуально, а в то-же время оседание опухолевых клеток внутри и возле рака ведет к метастатическому дисконтинуальному росту.

При раках, дающих метастазы: 1. освобождаются, хорошо сохраненные, дизюнгированные клетки; 2. у краев имеется сетеобразный рост и 3. образуются внутри и паракарциноматозные метастазы; количество и величина, которых в общем пропорциональны количеству и величине региональных метастазов.

На основе этих трех признаков автор различает: 1-ую группу, при которых рассеянные клетки распадаются, инфильтративного роста нет, или он только что начинается. Нет метастазов внутри и возле опухоли. 2. группу, при которой хотя и нет метастазов, но прорыв уже выражен и уже начался сетеобразный рост. 3. группу: массами встречаются; хорошо сохраненные, рассеяные клетки, но они не оседают возле рака и в лимфатических железах, в крайнем случае встречаются абортивные метастазы. В 5-ой группе образуются более или менее распространенные метастазы не только возле опухоли, но и внутри лимфатических желез. Наконец; в 6. группу зачисляются случаи, в которых началась гематогенная или лимфогенная генерализация (IIIa, б). К первым двум группам принадлежат раки, оперативное лечение, которых теоретически возможно, к пятой и шестой группам принадлежат совсем злокачественные случаи (Ia, б). К 3-ей и 4-ой группам принадлежат случаи, стоящие на границе злокачественности и доброкачественности (II а, б). В определенной части этих случаев при соответственной терапии, излечение возможно.

## ЛИТЕРАТУРА


[1] Денеш: Медицинский Еженедельник- (1949.) 148.

[2] *Kellner*: Frankf. Z. Path. *45*, (1933) 383; Frankf. Z. Path. *47*, (1935) 454; Z. Krebsfschg. *49*, 633 (1939); *50*, (1940) 299; *51*, (1940) 36; *52*, (1941) 240; *52*, (1941) 263.

[3] Петров: Злокачественные опухоли. МЕДГИЗ (1948).

[4] Шабад: Оречки экспериментальной онкологии. Москва (1947).

*Walther*: Krebsmetastasen. Basel, (1948).

*Willis*: Pathology of Tumors. London, (1948).


## Extension and Spread of the Cancer in the Organism

B. Kellner:


*Summary.*

The Author establishes a connection between the characteristics of the increase of cancer — formation of metastases and infiltrative growth — and the regressive processes occurring in malignant tumours.

During the growth of cancer there are degenerated and disjuncted cells in the middle of the columns and in the interior of the glandular lumina. If the cancer does not produce secondary growths, the degenerated cells prove greatly injured, and they decompose. In the cancers with metastasis the lumina contain morphologically unaltered cells, whose origin is imputable to the rapid decomposition of the tumour. The disjuncted and dissociated cells destroy the epithelium, penetrate into the connective tissue, and are carried away by the lymphatic stream. The metastases are produced by the settling of the well conservated dissociated cells. The reticular, infiltrative growth which, at bottom, resembles the regenerative growth of epithelium, starts from the point where the decomposed parts have been pierced. The reticular increase is continuous, while the tumour-cells in and about the cancer lead to discontinuous growth characterized by metastasis.

In the metastasizing cansers 1. well conservated, disjuncted cells are get ting loose by way of dissociation; 2. in the surroundings an extended reticular growth is to be found; 3. intracarcinomic and paracarcinomic metastases are formed in number and extent proportionate to the regional metastases.

On the basis of these theree indication the Author distinguishes the following six groups: 1st group: cases in which the disjuncted cells get decomposed, the infiltrative growth is lacking or is only about to appear; paracarcinomic, resp. intracarcinomic metastases do not exist. 2nd group: though the formation of secondary growths did not ocour, the tissue has

been already transpierced and reticular growth has already begun. 3rd group, with a great number of well preserved disjuncted cells ; but these do not settle around the cancer and in the lymphatie nods ; we find, at most, abortive metastases. 4th group : very small metastases are to be found on both places, but bigger secondary growths are still lacking, In the cases of the 5th group the formation of metastases is more or less engaged, not only paracarcinomically, but also in the lymphatic nods. Finally, the cases of the 6th group show haematogenic or lymphogenic generalisation in full activity. Theoretically, the cancers curable by operation belong to the first two groups ,(Ia, b) the malignant ones to the last two groups. (IIIa, b) The 3rd and 4th groups include the frontier cases in which — especially if appropriate therapeutic is applied — the percentage of recovery is not small. (IIa, b)

Les Acta Morphologica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Morphologica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes de 300 à 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits, autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante:

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók, 440.*

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est 60 forints par volume.

On peut s'abonner dedans du pays à l'éditeur »Akadémiai Kiadó« (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Compte-courant 936 550) à l'étranger à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Compte courant No. 929 040) ou chez tous les représentants ou dépositaires.

---

The Acta Morphologica publish papers on medical science, in Russian, French, English and German.

The Acta Morphologica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscripts should, if possible, be typed and addressed to:

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Correspondance with the editors or publishers should be sent to the same addresse.

The rate of subscription to the Acta Morphologica, is 60 forint a volume. Orders may be placed at home with »Akadémiai Kiadó« (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Account No. 936 550) abroad with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VIII., Rákóczi-út 5. Account No. 929 040) or with representatives abroad.

---

Die Acta Morphologica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden:

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók 440.*

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 60 Forint. Bestellbar für das Inland bei dem Verleger »Akadémiai Kiadó« (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Bankkonto Nr.: 936 550), für das Ausland bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr.: 929 040) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

# Index

Bevezetések ..... 1

*Flerkó B.:* Einfluss experimenteller Hypothalamuslaesionen auf das Eileiterepithel. Флерко Б.: Влияние экспериментального повреждения гипоталамуса на эпителий маточных труб ..... 5

*Gellért A.:* Quelques observations sur le ganglion caverneaux à la suite de nouvelles recherches. — Геллерт А.: Некоторые замечанияю oganglion cavernosum на основании новых исследований ..... 15

*Kiss F.* and *Orban T.:* Neue Beiträge zum Blutkreislauf des Auges. — Киш Т. и Орбан Т.: Новые данные к кровообращению глаза ..... 23

*Korpássy B.* und *Mosonyi M.:* The carcionogenic action of tannic acid. Effect of casein on the development of liver tumours. — Корпаши В. и Мошоньи М.: Карциногенное действие таннина и действие казеина на развитие печеночных опухолей ..... 37

*Krompecher I.* und *Nébel L.:* Qualitative Gestaltung von in Entwicklung begriffenen Skeletteilen unter Einwirkung der Umwelt. — Кромпехер И. и Небель Л.: Качественное образование развивающихся частей скелета под влиянием среды ..... 55

*Róna Gy., Baló J.* und *Lábas Z.:* Veränderungen der Arterien bei essentieller Hypertonie. — Рона Дь., Бало Й. и Лабаш З.: Изменения артерии при эссенциальной гипертонии ..... 67

*Szentágothai J.:* Short propriospinal neurons and intrinsic connections of the spinal gray matter. — Сентаготаи Я.: Краткие межсегментные пути и нервонанные системы в сером веществе спинногомозга ..... 81

*Szodoray L.:* A l'histochimie de la kératinisation de l'épiderme. — Содораи Л.: Гистохимия ороговения эпителия кожи ..... 95

*Törő I.* und *Lelkes Gy.:* Zur Frage der reticuloendothelialen Rolle des Thymus. — Тэре И. и Лелькеш Дь.: К вопросу о ретикуло-эндотелияльной роли вилочковой железы ..... 103

*Wollemann M.:* A photometrical method for testing the presence of iron in the central nervous system. — Воллеман М.: Выявление железа в центральной нервной системе посредством фотометрии ..... 127

*Zalka Ö.* und *Hollósi K.:* Teilungsverhältnisse der linken arteria coronaria cordis, mit Rücksicht auf die Verschlüsse der Kranzader. — Залка Э. и Холлоши К.: Деление левой венечной артерии и т. д. ..... 133

Бела Келлнер: Распространение рака в организме. — B. Kellner: Extension and spread of the Cancer in the Organism. ..... 137

*30,— Ft*

Akadémiai Kiadó (Budapest, VI., Sztálin út 31.) Felelős: Mestyán János

Budapest Nyomda, Gerlóczy-utca 2. — 10523 — Felelős vezető: Ifj. Puskás Ferenc

# ACTA MORPHOLOGICA

## ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
J. BALÓ, B. KELLNER, J. SZENTÁGOTHAI,
Ö. ZALKA †

REDIGIT
I. TÖRŐ

TOMUS I FASCICULUS 2

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1951

# ACTA MORPHOLOGICA

## A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, VI., SZTÁLIN-ÚT 31

Az Acta Morphologica orosz, francia, angol és német nyelven közöl értekezéseket az orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg, 20—30 ív terjedelemben.

A közlésre szánt kéziratok, lehetőleg géppel írva, a következő címre küldendők:

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levezelés.

Az Acta Morphologica előfizetési ára egy évre belföldre 40 Ft, külföldre 60 Ft. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Bankszámla 936 550), külföldre pedig a »Kultúra« Könyv- és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankszámla: 929 040 sz.), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

---

»Acta Morphologica« издает трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

»Acta Morphologica« выходит в брошюрах переменного объема; несколько выпусков объединяются в одном томе (20—30 печатных листов). Ежегодно предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена »Acta Morphologica« — 60 форинтов за том. Заказы в стране принимает *Akadémiai Kiadó* (*Budapest, VI., Sztálin-út 31.* Счет Банка № 936 550), а в заграницу предприятие по внешней торговле книг и газет »*Kultúra*« (*Budapest VIII., Rákóczi-út 5.* Счет Банка № 920 040).

Stomatologische Klinik der Universität in Debrecen.
(Vorstand: Primarius Dozent *Dr. Péter Adler*)

# ÜBER DIE MORPHOGENESE GEWISSER ZAHNDOPPELBILDUNGEN

*Péter Adler* und *Erzsébet Gödény*

Doppelbildungen der Zähne (Zwillingszähne im breiteren Sinne) können nach der klassischen Darstellung *Euler*'s [5] durch Verwachsen oder Verschmelzen (Fusion) der Abkömmlinge zweier Zahnkeime, sovie durch Spaltung eines Zahnkeimes (Fission, Schizzogenie ; Gemination — Zwillingsbildung — im engeren Sinne) entstehen. Verwachsene Zähne sind durch Zement vereint und dadurch als solche leicht zu erkennen. Fusion und Fission können hinwieder je nach dem Stadium, in welchem die Verschmelzung bezw. Spaltung beginnt, verschiedene Erscheinungsbilder bieten. Am fertiggebildeten Doppelzahn ist es in der Regel nicht zu erkennen, ob er durch Verschmelzen zweier Zahnkeime oder durch Spaltung eines Zahnkeimes entstanden ist. Aus der Form des (missgebildeten) Doppelzahnes, aus der Zahl und Anordnung der übrigen Zähne können hierauf gewisse Schlüsse wohl gezogen werden, welche aber keinesfalls als beweisend angesehen werden dürfen. Diese Schlüsse, wie auch die oben kurz dargebrachten Definitionen sind eher als Ausdruck unserer *Vorstellungen* über die Morphogenese der nicht gar selten gesichteten Doppelzähne anzusehen, denn als auf gesicherten Grundlagen fussende Kenntnisse. Schon aus diesem Grunde lohnt es sich, dieses Problem an Hand einiger weniger klinischen Beobachtungen im Lichte unserer Kenntnisse über Zahnentwicklung und Gewebsdifferenzierung einer eingehenderen Analyse zu unterwerfen. Eine solche wurde vor kurzem von *Schmuziger* auf dem Gebiete der Nomenklatur unternommen, ohne hierdurch zur Klärung der wesentlichsten Punkte der Doppelzahnentstehung beigetragen zu haben.

Verschmelzung und Spaltung erfolgen an noch weichen Zahnkeimen ; somit ist die teratogenetische Terminationsperiode dieser beiden Zahnmissbildungen — gemessen am Lebenszyklus des Zahnes und nicht des Patienten mit dem missgebildeten Zahn — eine sehr frühzeitige.

Nach der erweiterten Auffassung der *Kreiker*'schen Heterotopie-Lehre wonach nebst der topischen Lage zweier zur Vereinigung zu kommenden Epithelien auch ihr Differenzierungs- und Reifungsgrad im Sinne der syn- oder heterochronen Entwicklung zu berücksichtigen ist (*Adler*, 1), ist die Voraus-

setzung der Vereinigung zweier epithelialer Gebilde ihre syntope und synchrone Entwicklung. Nach dieser Auffassung kann ein Verschmelzen zweier Zahnkeime nur dann stattfinden, wenn die daran beteiligten Epithelien sich im gleichen Stadium der Differenzierung befinden. Nun geht aber die Entwicklung der einzelnen Zahnknospen aus der Zahnleiste und deren weitere Differenzierung für die einzelnen Zähne wohl weitgehend syntopisch, aber bei weitem nicht synchron vor sich ; im zeitlichen Ablauf der Differenzierungsvorgänge bestehen sogar zwischen benachbarten Zahnkeimen beachtliche Unterschiede, welche sich u. a. im zeitlich verschiedenen Beginn der Verkalkung der einzelnen Zähne manifestieren (*Kronfeld*, zit. nach *Krogman* [7]). Diesbezüglich bestehen zwischen den einzelnen Gliedern des Milchgebisses wesentlich kleinere Differenzen als im bleibenden Gebiss; im Letzterwähnten sind die Differenzen im präkaninen Abschnitt des Oberkiefers beträchtlich grösser als im Unterkiefer. Hiedurch erscheint es verständlich, dass Zahnverschmelzungen im Milchgebiss wesentlich häufiger zu sehen sind als im Bleibenden.

Wir hatten Gelegenheit, im Laufe der letzten Jahre zwei Fälle von Zahndoppelbildungen im bleibenden Gebiss in einem so frühen Alter zu beobachten, als die unvollendete Wurzelentwicklung gewisse Schlüsse über den Entstehungsmodus zulässt.

1. Der linke obere mittlere Schneidezahn des 9 jährigen Jungen misst in mesio-distaler Richtung 11 mm. 4 mm von dem mesialen Schneidecke zeigt die Kante eine leichte Einkerbung (Abb. 1/a). Der 12 mm breite rechte mittlere Schneidezahn weist sowohl an der vestibulären, als auch oralen Fläche eine vertikale Einkerbung auf, durch welche die Krone in einen schmäleren mesialen und breiteren lateralen (distalen) Abschnitt unterteilt ist. — Die Röntgenbilder (Abb. 1/b und 1/c) zeigen auf der linken Seite ein einheitliches Pulpencavum und einen sehr weiten Wurzelkanal ; rechts hingegen zwei vollständig getrennte Pulpahöhlen und zwei Wurzelkanäle. Die Foramina apicalia aller 3 Kanäle sind gerade in Abschluss begriffen. — Die bleibenden seitlichen Incisivi sind beidseitig angelegt ; dem Mittleren gegenüber zeigt ihr Wurzel sowohl rechts als auch links eine minder fortgeschrittene Verkalkung, wie dies die Regel ist. — Somit kann weder der linke übergrosse, noch der rechte deutlich missgebildete mittlere Schneidezahn ein Verschmelzungsprodukt des normalen mittleren Incisivuskeimes mit dem normalen Lateraliskeim sein ; dies umso weniger, da rechts der distale Abschnitt des Monstrum der Grösse und Form nach einem normalen 1 gleichkommt ; somit ist der mesiale, schmälere Abschnitt als eine Ueberschussbildung anzusehen. Minder deutlich getrennt sind die zwei Teile, jedoch nicht minder deutlich erkennbar sind diese Verhältnisse am linken Monstrum durch die leichte Einkerbung der Schneidekante.

Sind also die beiden mittleren Schneidezahn-Monstra als Verschmelzungsprodukte anzusehen, muss es sich jeweils um die Vereinigung des normalen 1 mit einem weiter mesial gelegenen überschüssigen Zahnkeim handeln.

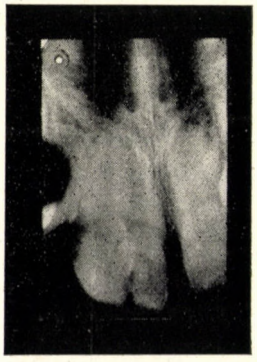
Dieser wäre entweder als ein Rückschlag auf den beim Menschen nicht mehr vorhandenen dritten (zentralsten) Schneidezahn der Primaten oder als eine unregelmässige Ueberschussbildung anzusehen. — Zwischen dem mittleren

*Abb. 1. a)*

Ansicht der missgebildeten oberen Schneidezähne von labial. Die longitudinale Trennungslinine am Schmelz deutlich sichtbar. Kleine Einkerbung an der Schneidekante des linken mittleren Incisivus.

*b)*

Enorales Röntgenbild des missgebildeten rechten mittleren Schneidezahnes. 2 am Foramen apicale offene Kanäle. (seitenverkehrt kopiert).



*c)*

Enorales Röntgenbild des rechten und linken missgebildeten Schneidezahnes. Der Linke hat nur einen weiten Wurzelkanal. Alle Foramina apicalia der beiden Schneidezähne sind offen.

und seitlichen Schneidezahn besteht in der Entwicklung eine zeitliche Differenz, die am verschiedenen Zeitpunkt des Verkalkungsbeginnes und Abschlusses leicht zu erkennen ist. Für den atavistisch vorkommenden mesialsten Schneidezahn ist ein ähnliches zeitliches Vorauseilen dem normalen mittleren Incisivus gegenüber zu supponieren. Dass dies in der Regel so ist, zeigt sich darin, dass die als atavistisch angesehenen Mesiodentes für gewöhnlich der Dentition des bleibenden Gebisses weit voraus sind (seltener allerdings den übrigen Schneidezähnen gegenüber zurückgeblieben *H. Mathis* [8]). Da an unserem Patienten die beiden Abschnitte des rechten Doppelzahnes das Foramen apicale im genau gleichen Stadium haben, kann eine Vereinigung zwischen dem normalen 1 und einem Mesiodens ausgeschlossen werden. Handelt es sich nicht um eine atavistische Zahnbildung mesial vom 1, sondern um eine zwecklose Ueberschussbildung der Zahnleiste, müsste man annehmen, dass die Differenzierung dieses Gebildes mit dem mittleren Incisivus synchron erfolgte ; zugleich musste eine äussere Kraft diese beiden Keime miteinander in Berührung gebracht haben. Um also die gesichte Doppelbildung als Verschmelzungsprodukt erklären zu können, müssen 3 Bedingungen erfüllt sein :

*a)* mesial vom Keim des normalen 1 muss sich ein überschüssiger Zahnkeim aus der Zahnleiste gebildet haben ;

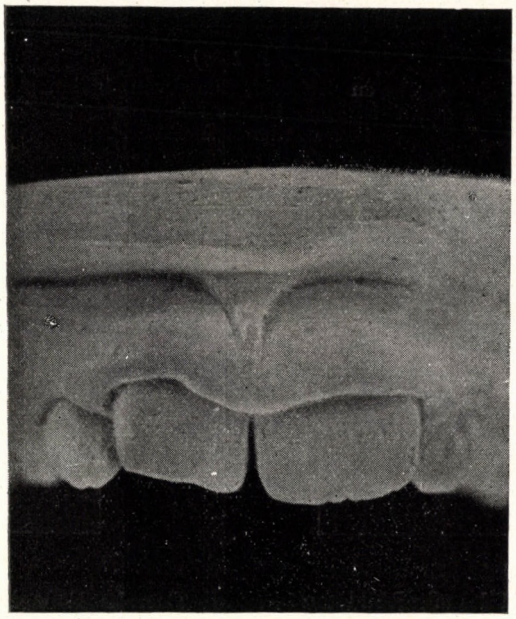
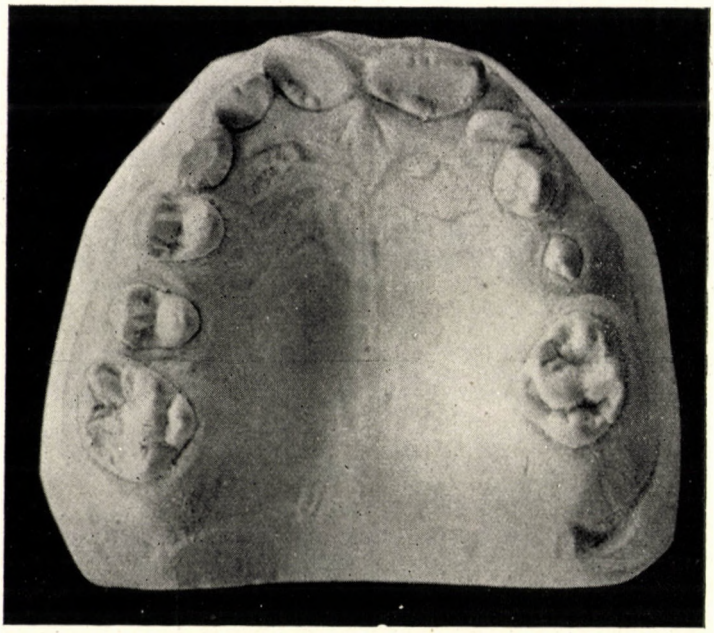


*Abb. 2.*
*a)* Labialansicht der übermässig grossen mittleren oberen Schneidezähne.



*b)* Palatinale Ansicht des oberen Zahnbogens. Die übermässig ausgebildeten Tubercula Carabelli sind an den beiden 6 deutlich zu sehen. Stark ausgeprägtes Tuberculum am linken Schneidezahn, mit je einer Delle rechts und links davon.

*c)* Enorales Röntgenbild der beiden l. Der Linke hat zwei Wurzelkanäle. Die Foramina apicalia dieser, sowie des einzigen Kanals des rechten 1 sind offen.

*b)* die Entwicklung (Differenzierung) desselben muss mit dem mittleren Incisivus synchron verlaufen sein ;

*c)* der Keim musste mit dem 1 durch eine (näher nicht definierte) äussere Kraft zur Vereinigung gebracht werden.

Wenn man das Monstrum als Produkt einer unvollständigen Spaltung des normalen 1 Keimes ansicht, genügt es, dass ein einziger äusserer Einfluss sich am Zahnkeim Geltung verschafft hat, der rechts in einem mehr, links in einem minder ausgeprägten Grade zu einer teilweisen Spaltung geführt hat. — Es liegt sicherlich näher, die Wirkung eines einzigen Faktors als die zeitliche Koinzidenz dreier voneinander unabhängiger Faktoren zu supponieren!

2. Der rechte ob. mittlere Schneidezahn des über 10 jährigen Jungen ist 11, der linke hingegen 13 mm breit. Die Vestibularfläche der beiden Monstra weist keine Besonderheiten auf (Abb. 2/a). Auf der oralen Seite weist der linke 1 in der Mitte ein Tuberculum auf, seitlich davon je eine als Foramen coecum imponierende Eindellung (Abb. 2/b). Am Röntgenbild sieht man (Abb. 2/c) ein grosses Pulpencavum und einen breiten Kanal am rechten, einen zwei-

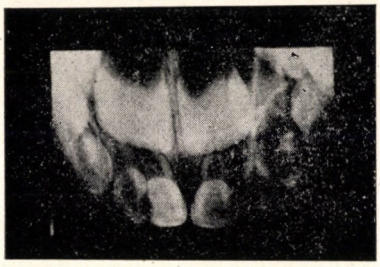


*Abb. 3.*
Enorales Röntgenbild von einen Milch-Doppelschneidezahn. Die Keime der bleibenden Zähne weisen keinerlei Zeichen einer progressiven Missbildung auf. Auf den Entstehungsmodus lassen sich keinerlei Schlüsse ziehen.

geteilten Kanal am linken 1. — Die Foramina apicalia aller 3 Kanäle sind noch offen ; die Wurzelbildung ist noch nicht abgeschlossen. Die beiden 2 sind durchgebrochen (Abb. 2/b).

Es kann sich auch diesfalls nicht um ein Verschmelzungsprodukt des mittleren und seitlichen Schneidezahnes handeln ; aus den zuvor besprochenen Gründen kann aber auch keine Vereinigung des normalen 1 mit einem überschüssigen Zahngebilde (sei dieses mesial oder auch distal von ihm) stattgefunden haben ; die beiden Teilradices des linken 1 sind doch im gleichen Entwicklungsstadium! Demnach glauben wir auch in diesem Fall die Meinung vertreten zu dürfen, dass es sich um eine inkomplette Spaltung *eines* Zahnkeimes handelt. — Dass das Gebiss dieses Jungen eine deutliche, nicht auf die mittleren oberen Schneidezähne beschränkte Tendenz zur überdifferenzierten Produktion von Zahngebilden und -teilen besitzt, zeigt die abnorm starke Entwicklung des Tuberculum Carabelli an den beiden 6 (vgl. Abb. 2/b), was nach *Batujeff* [3] als ein Zeichen einer progredienten Differenzierung des Gebisses anzusehen ist.

In beiden beschriebenen Fällen konnten wir durch eine die aus dem Röntgenbild ablesbaren zeitlichen Zusammenhänge voll berücksichtigende Analyse die Morphogenese von Zahndoppelbildungen klären. *Adler* und *Végh* [2] haben diese Untersuchungsmethode zur Demonstration der Dissoziation des dentalen, ossealen und chronologischen Alters an verschiedenen hypophysären Erkrankungen erfolgreich verwendet. Durch Ergänzung des morphologischen Bildes mit dem Zeitfaktor, durch Rücksichtnahme auf die Heterotopie- und -chronie-Lehre konnte die Entstehung von Zahndoppelbildungen aus zwei Keimen an diesen zwei zufälligen Beispielen ausgeschlossen werden. — Dass dies aber nicht immer möglich ist, zeigt Abb. 3, an der die vereinten Milchschneidezähne eines 4½ jährigen Jungen dargestellt sind; an Hand dieses Röntgenbild kann über die Morphogenese des Milchdoppelzahnes nichts mehr ausgesagt werden. — Das nicht vollendete Wurzelwachstum hat uns in den beiden beschriebenen Fällen die Möglichkeit geboten, die vorhin dargestellten Konklusionen zu ziehen. *De Jonge Cohen* [4] hat vor mehr als 20 Jahren die alleinige Möglichkeit der Entstehung von Zahndoppelbildungen auf dem Wege der Schizzogenie diskutiert. Wir glauben nicht, dass dieser Bildungsmodus für alle einschlägigen Fälle Geltung hat; es sei z. B. auf das seltene Verschmelzungsprodukt der beiden mittleren Incisivi aus der Monographie *Euler*'s [5] hingewiesen. Für diesen Doppelzahn kann die Lehre der Heterotopie und -chronie voll aufrecht erhalten werden; dass zwischen den bilateralen oberen mittleren Incisivi keine zeitliche Differenz in der Entwicklungsphase besteht, ist selbstverständlich. — Dies dürfte allerdings ein Ausnahmsfall sein. Allenfalls müssen wir aber für die Feststellung einer Verschmelzung (Fusion) zweier Zahnkeime fordern, eine zeitliche Bildungsdifferenz an den Wurzelabschnitten vor Verschluss der Foramina apicalia der unvollkommen vereinten Zähne nachgewiesen zu haben; in Ermangelung eines solchen Nachweises scheint uns — übereinstimmend mit *De Jonge Cohen* — die schizzogenetische Entstehung wesentlich wahrscheinlicher.

*Zusammenfassung*

Die Voraussetzung der Verschmelzung (Fusion) zweier benachbarter Zahnkeime ist u. a. ihre synchrone Entwicklung und Differenzierung. An Hand der Röntgenanalyse konnten 2 Fälle von Zahndoppelbildungen als Produkte der Schizzogenese, einer unvollständigen Keimspaltung erkannt werden. Die Voraussetzung der Röntgenauswertung ist das noch nicht zum Abschluss gekommene Wurzelwachstum. Im Gegensatz zu *De Jonge Cohen* wird die ausnahmslose Gültigkeit dieses Entstehungsmodus bestritten, obwohl er für die weitaus meisten Fälle zutrifft. Für die Annahme der Fusion wird der röntgenologische Nachweis des differenten Entwicklungszustandes der vereinten Teilwurzel gefordert.

## LITERATUR

1. *P. Adler* (1949): Ueber einzelne Probleme im Zusammenhang mit dem kontinuierlichen Zahndurchbruch. Dtsch. zahnärztl. Z. 4: (18) 1174, sowie A folyamatos fogáttöréssel kapcsolatos problémák. Fogorv. Szle. *42:* (2—3) 43.

2. *P. Adler* u. *P. Végh* (1950): Ueber Zähne und Gebiss von Jugendlichen mit hypophysären Störungen. Dtsch. zahnärztl. Z. 5: (2) 67.

3. *Batujeff*, zitiert nach R. Sobieszanszki (1928): Badania nad guzkiem Carabelli'ego Przegl. Dent. *8:* (11) 647.
4. *Th. E. de Jonge Cohen* (1928): Incisivi geminati, Tijdsch. Tandheelk. *35:* (11) 716.
5. *H. Euler* (1939): Die Anomalien, Fehbildungen und Verstümmelungen der menschlichen Zähne. Lehmann, München.
6. *A. Kreiker* (1932): Ueber die Folgen der heterotopen Transplantation. Arch. Ophthalm. *128:* (3) 336.
7. *R. Kronfeld* (1934) zit. nach W. M. Krogman (1941): Tabulae Biologicae, Bd. 20; Dr. W. Junk, Den Haag.
8. *H. Mathis* (1935): Ueber die Zahnüberzahl beim Menschen. Z. Stomat. 33: (12) 722; (13) 789; (14) 863; (15) 913.
9. *P. Schmuziger* (1948): Verschmelzung, Zwillingsbildung, Verwachsung. Schweiz. Mschr. Zahnhlk. 58: (9) 777.

## О МОРФОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЗУБОВ

### (Двойные зубы)

П. Адлер—Е. Гедень

Р е з ю м е

Условием срастания двух соседних зубов является их синхронное развитие. Рентгеновский анализ двух зубов-уродов показал, что они »схицогенного« происхождения, то есть: они являются следствием неполного деления зубного зачатка. В этих 2-х случаях рентгеновский анализ оказался возможным, потому-что рост корней данных зубов — уродов еще продолжался. Правило »схицогенного« происхождения двойных зубов-уродов действительно в отношении большей части, но не во всех случаях как это утверждает De Jonge Cohen. О »сращании« двух зубов можно говорить лишь в том случае, если рентгеновская картина показала, что две части корней урода находятся в разных стадиях развития.

# ПРИЧИНА ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ*

ИОСИФ БАЛО

Из 1-го Института патологической анатомии и экспериментального исследования рака (зав.—проф. И. Бало) медицинского Университета г. Будапешт.

По случаю празднования 100 летия со дня рождения И. П. Павлова, президиум Советской Академии медицинских наук вынес резолюцию о том, чтобы учению Павлова предоставили самое большое влияние в развитии медицинской науки. Академия медицинских наук СССР признала весьма важной дискуссию по теории целлюлярной патологии Вирхова. Сам Павлов признал правильным, что исследования по патологической анатомии и патогистологии по Вирхову, дали ценные результаты в познании патологического процесса, но он нашел весьма важным экспериментальные исследования, а также исследования по этиологии болезни. Павлов подчеркивал роль нервной системы в образовании возникновения болезней. Отсюда развилось направление, которое называют »нервизмом« и которое заключается в том, что в происхождении болезненного процесса, нервная система имеет решающее значение. Представители этого направления Сеченов и Павлов а затем ученики Павлова — главным образом Быков и Сперанский. Члены Павловской школы правильно указали на то, что целлюлярная патология Вирхова, или органопатология не обратила должного внимания на целостность организма. Целостность обеспечивается регулирующими установками: в первую очередь нервной системой и внутренней секрецией. Тенденция Вирховской целлюлярной патологии отклонилась от физиологии и не обратила внимания на элементы этиологии.

Последователи »нервизма« устроили дискуссию по вопросу об улучшении результатов патологических исследований. 17. III. 1950 г. в Московском Научном обществе патологоанатомов, проф. Струков дал критику целлюлярной патологии Вирхова. Проф. Русаков указал на задачи, которые стоят перед патологоанатомами, и в смысле внедрения учения Павлова »нервизма« в паталогоанатомию.

В этой дискуссии академик А. Д. Сперанский подчеркивал, что при вскрытии мозга, патологоанатомы замечают лишь очень грубые изменения и главным образом ограничиваются только макроскопическими данными.

В дискуссии происшедшей в Московском Научном обществе патологоанатомов, авторитетные паталогоанатомы не приняли участия. Председательствующий проф. Давидовский обвинял Сперанского в том, что его »нервизм« не является последовательным развитием »нервизма« Павлова, а, что Сперанский впадает в ту ошибку, что отделяет нервную систему от всего организма и признает автономию нервной системы.

Самой лучшей темой для доказательства значения »нервизма« является

*Доклад И. Бало в V.-ом отделе Венгерской Академии Наук 13. V°. 1950 г.

вопрос пептической язвы. В виду того, что здесь идет дискуссия между целлюлярной патологией и »нервизмом«, в первую очередь нужно обратить внимание на объяснение Вирхова, касающееся образования пептической язвы. Вирхов занимался вопросом пептической язвы в 1853 г.

В образовании язвы желудка Гинсбург придавал важное значение переваривающему действию желудочного сока. Это влияние реализуется лишь тогда, если в слизистой оболочке желудка получился дефект кровообращения. Кровообращение защищает слизистую оболочку от переваривающего действия желудочной кислоты. Но если в слизистой оболочке и в стенке желудка получается дефект кровообращения или стаз, то переваривающее действие желудочного сока реализируется. Этот дефект кровообращения, по Вирхову, образуется закупоркой артерии. По его мнению, если кровообращение затруднено по направлению воротной вены, в желудке получается застой, который вызывает гиперемию в слизистой оболочке, и на месте гиперемии образуется пептическая язва. Айзельсберг и его последователи объясняют происхождение пептической язвы ретроградной эмболией желудочных вен.

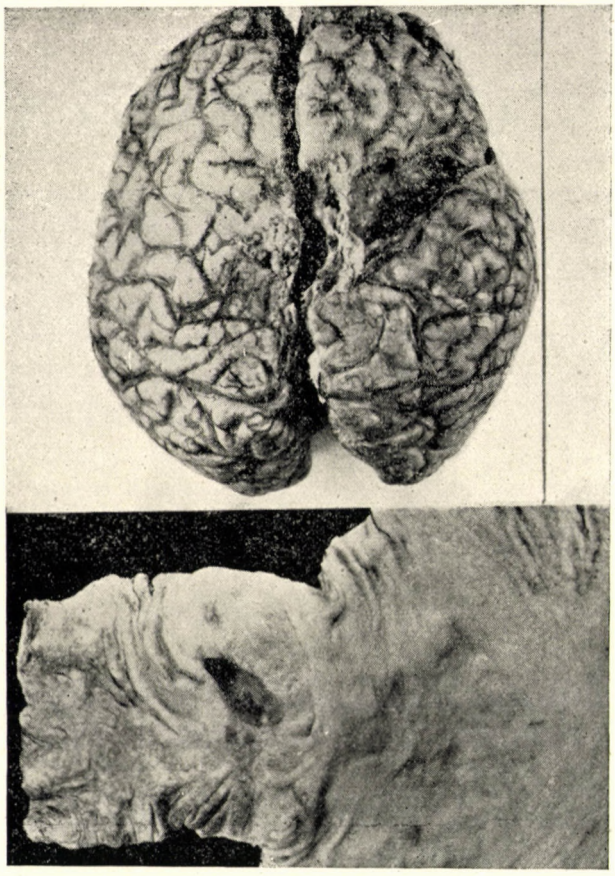
Венский патологоанатом Рокитанский уже в 1841 г. описал острую и хроническую форму язвы желудка. Он же отделил смягчение желудочной стенки, которое, по его мнению, присоединяется к заболеваниям мозга и мозговой оболочки. По Рокитанскому причины язвы желудка — повышенное возбуждение блуждающего нерва. В связи с этим констатированием, у его последователей развивалась теория ваготонии. Павлов изучал влияние высшей нервной деятельности на внутренние органы. Он и его школа указывали на то, что между мозгом и внутренними органами существует тесная функциональная связь. На основании этого сделалось возможным выяснение происхождения и развития язвенной болезни. По Быкову и Курцину, язвенная болезнь стоит в связи с повреждением нервной системы — высшей регулирующей системой. Язвы желудка, или двенадцатиперстной кишки образуются вследствие действия мозговых толчков. Вследствие действия блуждающего нерва, желудочные вены расширяются, в результате чего получается стаз и на месте стаза переваривается желудочным соком слизистая оболочка, или стенка желудка.

Относительно образования язвы желудка, экспериментальная патология дала очень ценные данные. Вурденко и Могильницкий произвели повреждения на дне мозга. По их мнению, после повреждения подталамического тела Люиса, действие сосудосуживающих нервов парализуется и в желудке могут образоваться геморрагические эрозии, язвы, прободение, а даже хроническая язва желудка. Кушинг ознакомил нас с такими случаями, в которых он удачно удалил мозговую опухоль больных, но после операции, больные его, вследствые язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, или пищевода, умирали.

В области исследования этиологии язвы желудка, среди отечественных работ, заслуживают внимания эксперименты Антон Калло. В узлах основания собак и кроликов, Оберлинг и Калло произвели повреждения и после этого наблюдали образование пептических язв. После того, что Ган, Массен, Ненки и Павлов нашли, что собаки у которых был свищ Экка, и которых кормили мясом, заболели воспалением мозга, Калло и Корпаши изучали перевиваемость этого воспаления. Выяснилось, что воспаление мозга у собаки с свищем Экка нельзя перевивать, но если впрыскивать

мозговую эмульсию одной собаки внутримозговно другой собаке, то в их желудках образуются геморрагические эрозии и пептические язвы.

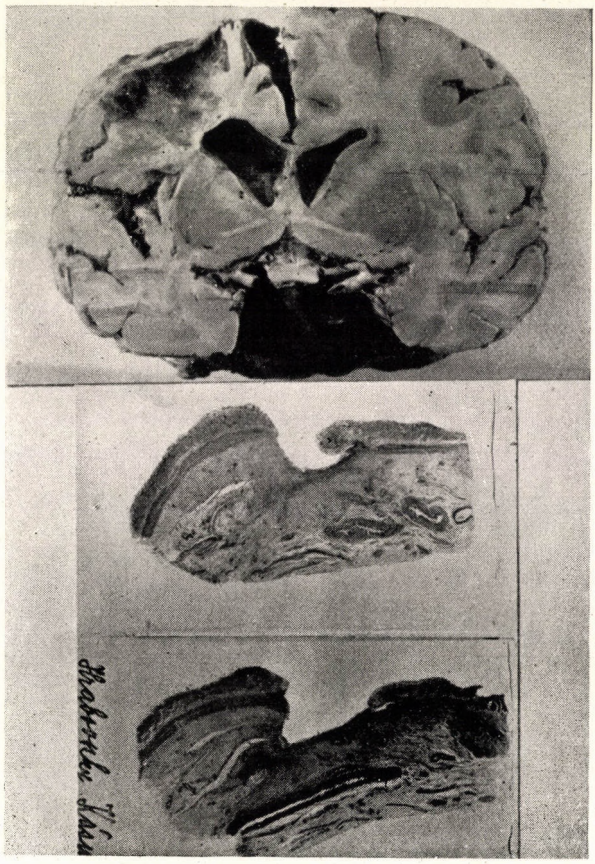
Я сам изучал годами вопрос образования язвы желудка. Я исследовал на 240 трупах мозг, и нервную систему с целью выяснения тех повреждений нервной системы, которые могут привести к образованию пептиче-



1. Н. К. мужчина 67 лет. Поренцефалия и хроническая язва двенадцатиперстной кишки.

ской язвы. На основании моих исследований я прежде всего хотел бы определить понятие пептической язвы. По моим наблюдениям, пептическая язва встречается чаще в желудке, чем в двенадцатиперстной кишке. Такие язвы встречаются сравнительно редко в пищеводе, и после гастроэнтеростомии в тощей кишке. Многочисленные язвы одновременно могут образоваться в желудке, в двенадцатиперстной кишке и в пищеводе. Образование, пептической язвы чаще всего происходит в возрасте от 40—70 лет и у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин. Язвы могут быть острыми и хроническими. Острые язвы особенно часто многочисленны и по виду очень неправильной

формы. Своеобразной формой острой язвы является распространенное отмирание слизистой оболочки, двенадцатиперстной кишки, что может сопровождаться отмиранием всей двенадцатиперстной стенки. Образование распространеных поверхностных язв на слизистой оболочке желудка может показать картину, больше всего похожую на рябую кожу. Следовательно



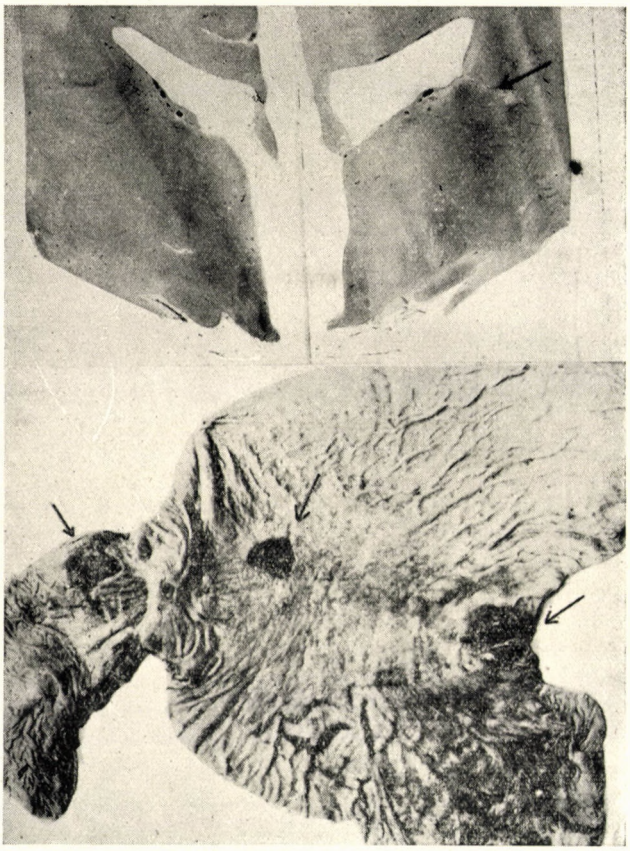
**2. Фронтальный разрез мозга, изображенного на первом рисунке, с распространенным размягчением и микроскопические срезы язвы.**

у язвы желудка есть обыкновенные и редкие формы, изучение которых также необходимо для обсуждения вопроса о язве.

В следующем, я желаю заняться разными формами язв желудка, особенно в отношении их связи с повреждениями нервной системы.

Как я позже доказал со своими сотрудниками Франц Фрейзингером и Карл Ляпишом, в $^1/_3$ части всех язв в центральной нервной системе имеются кровотечения. В 12% случаев в мозгу были найдены большие кровотечения и в 20% встречались точечные кровотечения. Точечные кровотечения встре-

чались в подталамической области, под эпендимой III мозгового желудочка, в области sulcus hypothalamicus, massa intermedia, в nucleus reuniens и в сером бугре, далее в сером крыле продолговатого мозга, в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, или поблизости его. Вообще кровотечение встречалось вокруг вен, между веночной стенкой и периваску-

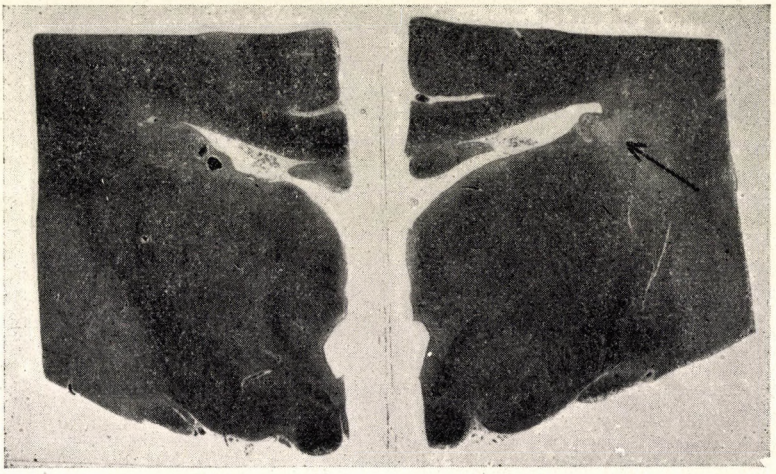


3. С. М. мужчина 36 лет. В левом хвостатом ядре размягчение. Острые язвы у входа желудка, на малой кривизне и в двенадцатиперстной кишке.

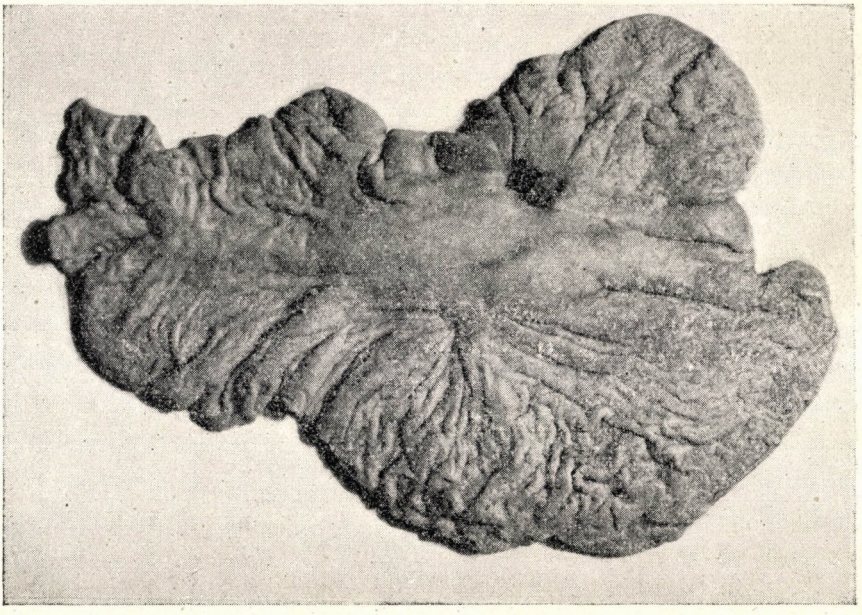
лярной пограничной оболочки глии. Такое кровотечение часто распространяется на группы ганглиозных клеток и разрушает ганглиозные клетки. Образовавшиеся, вследствие кровотечения мозга, большие кровотечения, бывают у пожилых людей, а точечные и у людей в возрасте от 20—30 лет. Образовавшиеся же, вследствие кровотечений, язвы желудка вообще острого характера. Все вышеуказанное может привести к прободению, но имеет большую тенденцию к зарастанию, оставляя после себя характерные рубцы. Хроническая язва, вследствие кровотечений мозга, не бывает.

Язвенная болезнь в 20% всех случаев — последствие размягчения мозга. (Рис. 1—7).

Образование язвы желудка, вследствие размягчения мозга, бывает у пожилых людей. Встречаются и острые и хронические язвы. Довольно часто наблюдается и размягчение хвостатого ядра, но бывают и другие части



4/а К. И. мужчина 46 лет. Размягчение в правом хвостатом ядре.



4/б Этот-же случай: прободающая язва на передней стенке желудка.

мозга, размягчение которых стоит в связи с язвой желудка. Штемлер описал, что у одного 42-летнего мужчины, из-за язвы, вырезали желудок, но он несколько часов спустя после операции скончался. На обоих сторонах в бледном шаре нашли известковый очаг величиной в горошинку. В стенках сосудов и в мозговой ткани были найдены свободные известковые конкременты, кроме этого ганглиозные клетки и мизлиновые волокна уничтожились, из чего образовалась губчатая структура. Известно, что обызвествление артерии бледного шара и его симетричное размягчение может возникнуть следствием отравления окисью углерода. В виду того, что в этом случае нельзя говорить об отравлении окисью углерода, но скончавшийся был алкоголистом, то по мнению Штемлера симетричное заболевание артерии бледного шара являлось последствием алкоголизма. Хотя Штемлер и описал в истории болезни, что больной после ресекции язвы скончался, он не искал связки между изменением мозга и язвой.

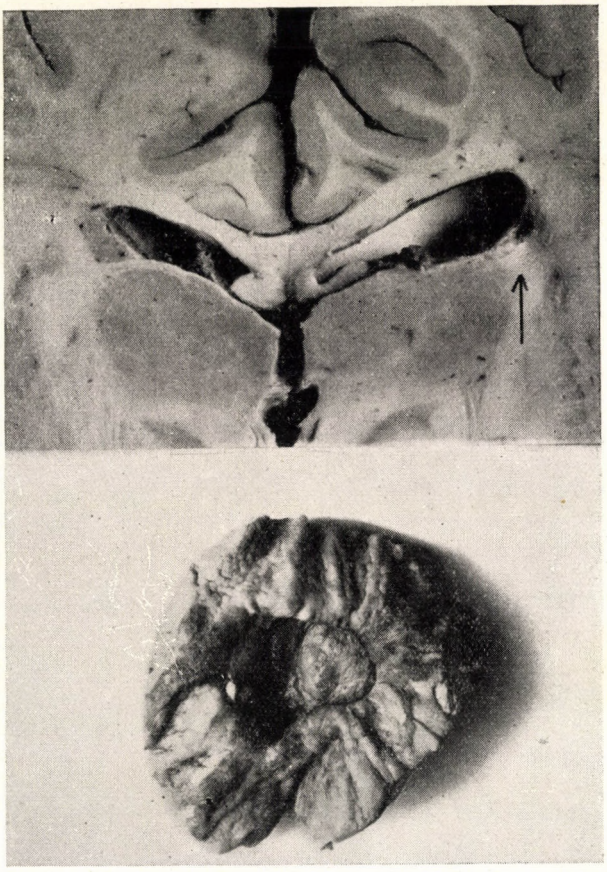
Оверхов опысивает болезнь 51 л. мужчины, который уже в течении 8 лет страдал язвой желудка и в связи с этим совершили гастроэнтероанстомию. Несмотря на это, язва возобновилась и вследствие большой степени малокровия он скончался. При вскрытии на обоих сторонах мозга, в скорлупе и в бледном шаре, нашли размягчение. В стенках сосудов и в мозговой ткани обнаружено обызвествление, кроме того размягчение, размножение зернистых шаров. Оверхов также принимает во внимание отравление окисью углерода, но предполагает, что изменение мозга появлялось не следствием отравления, а в результате кровотечений язвы и малокровия. В этом он видит причину обызвествления артерии чечевицеобразного ядра и последовательного размягчения. Наконец Е. Шерер заметил смертельное кровотечение вследствие язвы желудка. При вскрытии обнаружено размягчение обоих бледных шаров. Гистологически показано обызвествление в артерии бледных шаров. Перечисленные наблюдения указывают на то, что размягчение бледного шара находится в связи с язвой желудка. Мы сами наблюдали обызвествление артерии бледного шара в 5 случаях хронической язвы и последовательное размягчение.

По нашему мнению, заболевание бледного шара и, скорлупы могут в равной мере вызывать язву. Был случай, когда, вследствие хронической язвы желудка, скончался мужчина 63 лет в анемическом состоянии, и в его мозгу, в левой скорлупе, я нашел простым глазом коричневатый очаг величиной в маленький орешек, посередине которого гистологически можно было найти цистицерк. Следовательно, в этом случае хроническую язву причинил паразит, застрявший в левой скорлупе. (Рис. 8 и 9).

Язва желудка может образоваться и вследствие воспаления мозговых оболочек. Образование хронической язвы может вызвать хроническое воспаление твердой мозговой оболочки. Образование некоторых, в особенности хронических язв, имеет весьма большое распространение и проникающих в окружность, можно отнести к весьма большому диффузному утолщению твердой мозговой оболочки. (Рис. 10).

Следует обратить внимание на то, что опухоли мозга, обыкновенно не причиняют переваривающей язвы. Наоборот, при удалении мозговых опухолей получаются повреждения, которые вызывают образование пептических язв. Не гнойные мозговые воспаления также не причиняют язвы желудка.

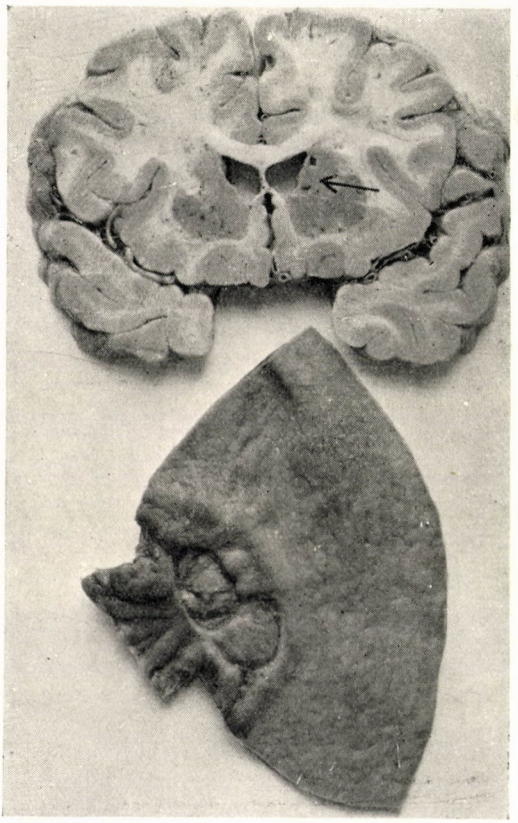
Мои исследования показали, что те повреждения мозга, которые могут вызвать образование пептической язвы, часто небольшого распространения, и вследствие этого не причиняют характерные клинические симптомоы. В моем материале, собранном в Будапеште и Сегеде, не было клинических заметок относительно мозговых симптом. Объяснение этого можно искать,



5. Б. К. мужчина 63 лет. Размягчение в правом хвостатом ядре ; в двенадцатиперстной кишке перед привратником прободающая язва.

главным образом, в небольшом распространении мозговых повреждений. Можно предположить, что в мозговых повреждениях происходит разложение вещества мозга, производные которого причиняют по нервному пути возбуждение, продолжающееся короткий или длинный период времени, которое передается на блуждающий нерв. Мои сотрудники Франц Фрейзингер и Карл Ляпиш занимаются вопросом, могут ли повреждения периферических нервов, особенно блуждающего нерва, быть причиной пептической язвы. Процессы разложения в нервной системе могут быть различными. Несомненно, имеет значение то обстоятельство, что какие элементы раз-

ложения освобождаются на месте патологических изменений. Раздражение нервов, а также и блуждающих нервов, причиняет освобождение ацетилхолина. Советский исследователь Альперн изучил неврогуморальный механизм развития язвенной болезни. Он установил, что в 83% всех случаев язвенных заболеваний в крови можно доказать присутствие ацетилхолина и ацетилхолин может появляться и в спинномозговой жидкости. Альперн



6. Н. Л. мужчина 76 лет. Размягчения величиной с гороха в левом хвостатом ядре и язва размером в 2 см около привратника.

установил что когда в крови повышается содержание ацетилхолина, тогда повышается и деятельность холинэстераза.

По Ашову, важной проблемой является вопрос о том, почему острая язва переходит в хроническую. Известно, что Ашов в этом вопросе придает значения механическим факторам. Он придает значение механическим факторам и в локализации язвы желудка. В лаборатории Павлова выяснилось, что выделение привратника и дна различные явления. Давыдов, Курцин, Баркая, Василевский и Соловьев доказывали, что маленькая кривизна выделяет сок с большим содержанием кислоты и с более высоким перевари-

вающим действием. Выделение желудка прежде всего начинается на маленькой кривизне и только после этого начинается выделение сока на большой кривизне.

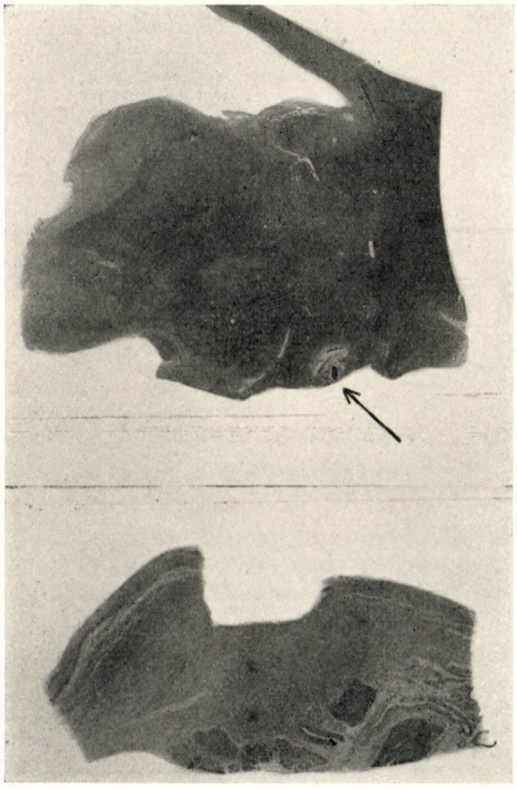
Период скрытого выделения на маленькой кривизне значительно короче, поэтому маленькая кривизна в процессе выделения желудка играет ведущую роль.

7. Б. К. мужчина 84 лет. Размягчение в области левого островка и прободающая язва ниже привратника.

Соотношения между острой и хронической язвы нужно так понимать, что явление, которое в случае острой язвы продолжается короткий период времени, в случае хронической язвы становится постоянным.

Между новыми теориями, касающимися язвы желудка, есть такие, которые стараются объяснить пептические повреждения, независимо от нервной системы. В этой области эксперименты Бюхнера, Зиберта, и Молоя были самыми значительными. Им удалось вызвать пептические язвы в передних желудках крыс подкожным вспрыскиванием гистамина. Общее мнение

относительно гистамина то, что гистамин повышает выделение желудочного сока, и это действие совершается не через вегетативную нервную систему, а просто непосредственно действует на желудочные железы. В связи с этим все-же следует заметить, что Шпигель Адольф и Шпигель, давшие в течение 14—32 дней гистамин кроликам, этим способом вызвали энцефалопатию. Ван Вагонер и Черчил вызвали на подопытных животных язву желудка атофаном. Однако язву желудка, причиненную атофаном, наблюдали и на лю-



8. Г. М. мужчина 63 лет. В левой скорлупе имеется цистисерк; в области привратника хроническая язва вел. В 15 см., сращенная с поджелудочной железой.

дях. В области экспериментальных язв причиненных атофаном ценные результаты получили Хетени и Калапош. Еизерт выработал их экспериментальный материал. Хетени и Калапош указали на то, что при совместной дозировке атофана и ацетилхолина получаются пептические повреждения в более тяжелой форме, чем при дозировке одного атофана. Установили, что один ацетилхолин не причиняет язвы, но ускоряет образование язвы атофаном. Действие ацетилхолина повышает эзерин, или физостигмин, так как все эти средства парализируют холинестераз, в то время, как атропин прерывает действие атофана и ацетилхолина. Нужно обратить должное внимание на

наблюдения Паро, Дебре и Рише относительно действия атофана (цинкофен). Они ежедневно давали собаке цинкофен и наблюдали, что вследствие этого получается гипергистаминемия. Хецл и Дакоста, а также и Карльсон нашли связь между образованием язвы желудка и низким содержанием белка в пище. Ман и Вильямсон произвели эксперименты на собаках. Они перерезали привратника желудка и, закрыв двенадцатиперстную кишку сверху, осуществляли анастомоз между последней и подвздошной кишкой на уровне 20 см над началом толстой кишки. Кроме этого они произвели гастройеюностомию. Вследствие этой операции, собаки очень истощались и после операции, не позже 5 недель спустя, издохли. На участке тощей кишки,

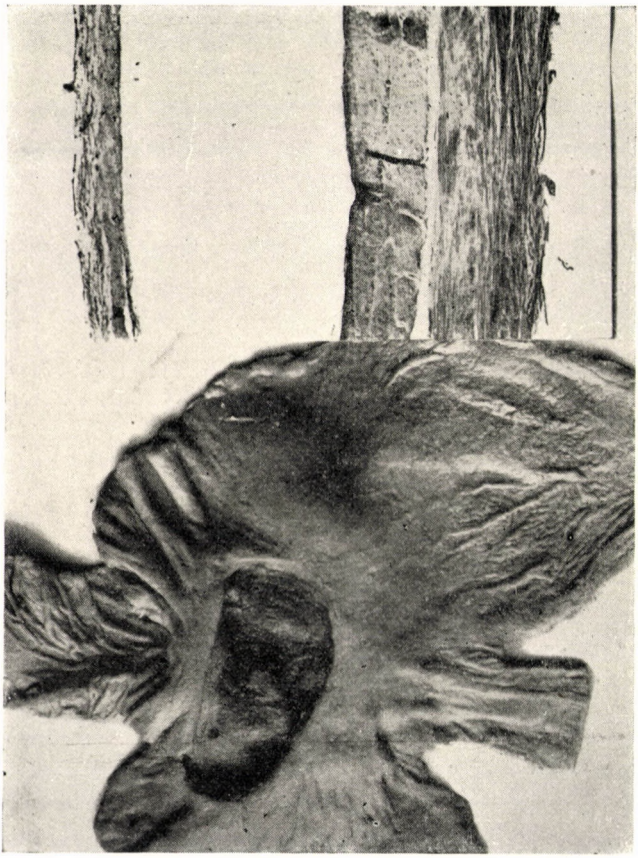
9. Цистицерк 8-го рисунка в более крупном увеличении.

расположенной ниже гастройеюностомии, у всех животных образовались одна или несколько пептических язв. Вейс и Арон приписывают образование этих язв недостаточному перевариванию белка. В переваривании белкового тела необходим трипсин. Ввиду того, что после вышеописанной операции, трипсин не может соединяться с пищей, у животных получается в большой степени недостаток белка.

Вейс и Арон наблюдали, что инъекция гистидина этим собакам не допускает образования язв, в то же время лизин, или триптофан оказались недействующими.

Есть данные и в человеческой паталогии, доказывающие, что скудная протеином диэта содействует образованию язв. По данным Гамперла, когда условия питания в СССР в 1918—1922 гг. были плохие, число, язв сильно

увеличилось. По Шубину, пептическая язва встречалась до первой мировой войны у населения до 0,1%, а после первой мировой войны отношение повысилось процентуально на 16,8%. Веденский наблюдал язву до войны от 0,5—1%, а после войны у 12,8%. Гар до войны наблюдал язву у 0,5—1% населения, а после войны у 17%. Зильберману удалось вызвать на собаках мнимым кормлением по Павлову, пептическую язву. По моему мнению,



10. Р. Л. мужчина 52 лет. Многичесленные утолщения на твердой мозговой оболочке справа и наверху утолщенная твердая оболочка мозга. Слева контролл. В желудке хроническая язва величиной в 5х10 см.

действие скудной белком диэты, вызывающее язву, не является независимым симптомом нервной системы. Нервная система играет роль в ее возникновении. Из вышеуказанных данных ясно видна связь между заболеванием нервной системы и язвенной болезнью. Если будем наблюдать патологические изменения в нервной системе, поднимается вопрос, являются ли изменения нервной системы всегда анатомическими изменениями, или же и функциональные расстройства могут причинять язву. В Советском Союзе, во время Боль-

шой Отечественной Войны, случаи язвенных заболеваний были значительно чаще, чем в довоенное время. Многие клиницисты, как Коган-Ясный, Губергритц, Егоров, Черноруцкий и Прозоворский считали что это явление стоит в связи с психогенным фактором. Из этого произошел рациональный метод лечения, состоящий в том, что на язвенную болезнь можно благоприятно влиять длительным сном. Особенно Каранов и Тарасов ссылались в своих обширных отчетах на благоприятные результаты достигнутые длительным сном. Вишневский ввел, для лечения язвы желудка и переваривающей язвы двенадцатиперстной кишки, поясничную блокаду новокаином.

Образование язвы желудка можно узнать при совместном изучении желудка и нервной системы. Патологическая анатомия имеет многие другие задачи, для решения которых, большое значение имеет изучение нервной системы.

Из дальнейшего развития физиологического направления и нервизма учения Павлова, можно ждать решения многих до сих пор невыясненных вопросов. Венгерские патологоанатомы должны иметь в виду те выводы, которые, по случаю 100 летия со дня рождения Павлова, сделали патологоанатомы Советского Союза.

Резюме

Автор исследовал нервную систему в 240 случаях, желая установить изменения, ведущие к образованию пептических язв в желудке и двенадцатиперстной кишке. В $^1/_3$ случаев язвенных заболеваний в центральной нервной системе наблюдаются кровоизлияния. Из них 12% встречаются в узлах основания в виде крупных кровоизлияний, а 20% в подталамической области, под эпендимой III мозгового желудочка, в области подбугровой бороздки, в сером бугре и продолговатом мозге — в сером крыле — в виде точечных кровоизлияний. Более крупные кровоизлияния (апоплексии) встречаются у людей пожилого возраста; точечные кровоизлияния могут возникнуть и в возрасте 20—30 лет. Язва желудка, возникающая вследствие мозгового кровоизлияния острого характера, может вести к перфорации, но хроническая язва обычно из ее не возникает. В 20% случаев, язвенная болезнь является следствием размягчения мозга, что наблюдается прежде всего в более пожилом возрасте. В этих случаях можно наблюдать и острые, и хронические язвы. Размягчение расположено чаще всего в хвостатом ядре и в чечевицеобразном ядре. Хроническая пептическая язва возникает и следствием цистицерка мозга.

Пептическая язва может образоваться и вследствием менингита. Некоторые язвы крупного размера, и проникающие в соседние органы, несомненно являются следствием диффузного сильного утолщения твердой мозговой оболочки. Наконец и анатомическое повреждение блуждающего нерва может вести к образованию острых или хронических язв.

Кроме установления места и природы повреждения, найденного в нервной системе, значительную роль играют и продукты распада, освобожденные на месте повреждения

Нервная система всегда играет роль также при возникновении экспериментальных язв у животных.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Альперн, 1948. О неврогуморальном механизме развития язвенной болезни. Врачебное дело, № 1, 3.

2. *Bikov* és *Kurcin*, 1949. I. P. Pávlov tana a nagyagy működéséről és annak klinikai jelentősége. Szovjet Orvostudományi Beszámoló 1, 57.

3. *Büchner*, *Siebert* und *Molloy*, 1928. Über experimentell erzeugte akute peptische Geschwüre des Rattenvormagens. Zieglers Beitr. 81, 391.

4. *Burdenko* und *Mogilnitzky*, 1926. Zur Pathogenese einiger Formen des runden Magen-Darmgeschwüre. Z. Neurol. 103, 42.

5. *Eiserth*, 1944. Kísérletes gyomorfekélyek szövettani vizsgálata. Magy. Orvosi Arch. 45, 27.

6. *Freisinger*, *Lapis* és *Baló*, 1950. Apoplexia és gyomorfekély. Orvosi Hetilap 91, 801.

7. *Hamperl*, 1932. Beiträge zur geographischen Pathologie unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse in Sowjet-Russland und des Magengeschwürs. Erg. Path. 26, 353.

8. *Hahn*, *Massen*, *Nencki* und *Pavlov*, 1893. Die Ecksche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch. exp. Path. 32, 161.

9. *Heténvi* és *Kalapos*, 1942. A gyomorfekély keletkezése. Orvostud Közl. 3, 585.

10. *Hoelzel* and *Da Costa* 1932. Production of ulcers in prostomach of rats by protein restriction. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 29, 382.

11. *Kálló* und *Korpássy*, 1931. Zur Frage der Überimpfbarkeit der Encephalitis der Eck-Fistel-Hunde. Z. exper. Med. 77, 533.

12. *Mann* and *Williamson*, 1923. The experimental production of peptic ulcer. Ann. Surg. 77, 409.

13. *Oberling* et *Kálló*, 1929. Ulcères aigus de l'estomac consécutifs à des lésions expérimentales des noyauax gris centraux. Compt. Rend. Soc. Biol. 102, 832.

14. *Overhof*, 1933. Über das Vorkommen symmetrischer Gehirnerweichungsherde bei sekundärer Blutarmut. Virchows Arch. 287, 784.

15. *Parrot*, *Debray* et *Richet*, 1943. Sur le mécanisme de l'ulcère gastrique expérimental produit par le cincophène. Elévation de l'histamine sanguine. Compt. Rend. Soc. Biol. 137, 729.

16. *Scherer*, 1934. Symmetrische Erweichungsherde im Globus pallidus bei sekundärer Anämie. Zugleich ein Beitrag zur Morphologie der Pseudokalkablagerung in Hirngefässen. Z. Neurol. 150, 632.

17. *Spiegel Adolf* und *Spiegel*, 1937. Histaminencephalopathie. Klin. W. 16, 536.

18. *Staemmler*, 1923. Beitrag zur Kenntnis der Verkalkungen im Gehirn. Zieglers Beitr. 71, 503.

19. *Szperanszkij*, 1950. Az orvostudomány mai helyzetéről. Szovjet Orvostudományi Beszámoló 2, 283.

20. *Weiss* et *Aron*, 1933. Rôle des acides amines dans l'évolution de l'ulcère expérimental. Influence de l'histidine. Presse Méd. 41, 1880.

## THE CAUSE OF PEPTIC ULCERS IN THE NERVOUS SYSTEM

*József Baló*

*Summary*

The Author examined in 240 cases the nervous system in order to establish what sort of lesions produce peptic ulcers in the stomach or duodenum. In one third of the peptic ulcers haemorrhages are to be found in the central nervous system. 12 p. c. of them show larger bleedings in the basal nuclei of the cerebrum ; in 20 p. c. punctiform bleedings are to be detected in the hypothalamus, under the ependyma of the III$^{rd}$ ventricle, in the region of the sulcus hypothalamicus, in the tuber cinereum and in the medulla oblongata (ala cinerea). The larger bleedings appearing after apoplexy happen in advanced age whilst punctiform bleedings occur in the twenties and thirties too. The gastric ulcer originating from cerebral haemorrhage has an acute character and it may cause perforation, but as a rule may not become chronic.

Peptic ulcers are in 20 p. c. of the cases, consequence of encephalomalacia. Gastric ulcer resulting from softening of the brain is more often met with in the old than the young. Following encephalomalacia acute and chronic ulcer may equally occur. The softening is to be found, generally, in the caudate nucleus and in the lenticular nucleus. Chronic peptic ulcer may be a consequence of cerebral cysticercus too.

Some peptic ulcers are due to meningitis. Certain ulcers of a very great extent and penetrating into the neighbouring regions are to be connected with the considerable thickening of the dura mater.

At last, the anatomic lesion of the nervus vagus may lead to an acute or chronic peptic ulcer.

Besides the determination of nature and localization of the lesions of the nervous system as causes of peptic ulcers, the products of decomposition set free at the point of lesion are also of importance.

Peptic ulcer of the animals used to experimental purposes is always due to the lesions of the nervous system.

Service Neurologique de l'Hôpital Municipal Saint-Étienne à Budapest *(Médecin en Chef: Prof. T. Lehoczky)*

# PÉRIARTÉRITE NOUEUSE DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE

*Tibor Lehoczky*

La périartérite noueuse, ou syndrome de *Kussmaul—Maier*, est reconnue depuis tantôt deux siècles. Il y a cent ans que *Rokitansky* en a décrit les altérations histologiques ; *Anitchkov* en a donné une synthèse modèle dans l'anatomie pathologique moderne d' *Abrikosov :* — en dépit de ces faits les annales médicales n'embrassent, jusque'à 1942, que 350 cas pertinents *(Logue—Mullins)*. Il faut en accuser en première ligne l'extrême difficulté du diagnostic clinique, expliquée à son tour par l'aspect hautement polymorphe du tableau clinique.

En neurologie, les signes du groupe polyneuritique sont les plus fréquents, mais nous connaissons des syndromes purement cérébraux, respectivement spinaux : ramollisement, hémorragie, encéphalite, myélite ou encore : formes mixtes, groupées par signes encéphalomyélitiques ou méningés. La symptomatologie varie de cas en cas, selon la localisation des altérations vasculaires dans les méninges ou aux diverses régions du système nerveux central ou périphérique.

La fréquence des lésions aux organes intérieurs se chiffre selon le pourcentage suivant : reins 80,— coeur 70,— appareil digestif 50,— vaisseaux mésentéraux et muscles 30—30,— pancréas 25 *(Kernohan, Woltmann)*, système nerveux central 5,— périphérique 20—25 à 27 selon *Zlotnikov*, 52 d'après *Lovshin—Kernohan*. *Malamud—Foster* ont établi l'ordre de fréquence des symptômes neurologiques, basé sur le pourcentage ; 65 cas mentionnés dans la littérature présentent : convulsions générales 37 p. c., excitation ménigée 17 p. c., symptomes cérébelleux 14 p. c., extrapyramidaux 8 p. c., oedème papillaire, atrophie optique, paralysie faciale périphérique 6—6—6 p. c., «decrebrate rigidity» 3 p. c., myélite transverse 2 p. c.

Je vais rapporter, par la suite, un cas de polynévrite subaigue, compliquée de symptômes gastro-intestinaux et cardiaques, et manifestant des altérations cérébrales et rachidiennes.

Sujet féminin, âge 51 ans. La malade éprouve depuis 6 mois de la fatigue aux jambes et peut à peine marcher. Soignée d'abord pour une polyneurite à la Clinique Interne I., elle en a été transférée dans notre Service. *Résultats*

de nos examens : la malade est très amaigrie, elle a le teint fort pâle. Sédimentation sanguine : 115/130 mm. Anémie secondaire discrète ; pas d'anomalies qualitatives dans la formule sanguine ; lésion du myocarde ; état de décompensation bénin amélioré sur administration de strophantine ; — anacidité ; de la coproporphyrine dans l'urine ; les autres tests : négatifs. Tension : 106/65 mmHg. La température se maintient généralement à 37,2—37,4°. *Liquide* CR : globulines +, Bordet — Wa négatif, albumines totales 40 mgm p. c., taux cellulaire 16/3. — Nerfs cérébraux intacts. Hypotonie, tonus musculaire flasque, force de pression manuelle diminuée, les petit muscles des mains manifestent une atrophie nette des deux cotés ; — points de Valleix douloureux au long des nerfs périphériques. Aréfléxie patellaire et achilléenne. Sensibilité intacte. Hyperesthésie prononcée. La malade est incapable de marcher. Absence d' anomalie psychique.

Traitement pendant *deux mois d'hospitalisation :* irradiation radiothérapique des ganglions intervertébraux (3 × 100 r) ; piqûres d'exhépar, d'acide nicotinique, de dicalmine. Au début : rémission passagère des douleurs, puis reprise amplifiée après un mois. La malade peut à peine bouger les mains, l'atrophie musculaire des membres supérieurs et des mains s'accentue. Le jour du décès, nous observons une douleur intense répartie dans le corps entier, une désorientation psychique légère, des troubles circulatoires — cyanose des extrémités, cachéxie, — une évolution rapide qui amène l'accident fatal.

*Autopsie :* périartérite noueuse. Nodules blancs, disposés au long des vaisseaux sur le péricarde viscéral et aux vaisseaux du système gastro-intestinal. Infarctus rénal. Emphysème pulmonaire. Tuberculose pulmonaire apicale. *Cerveau :* distension ventriculaire modérée. Dans le putamen gauche, ramollissement périvasculaire discret, formant des ramifications. Les portions cervicale et dorsale de la moëlle épinière sont très aplaties. Le dessin de la coupe transversale de la moëlle dorsale est effacée. Vers le centre, ramollissement d' ancienne date.

### *Histologie*

Les *organes intérieurs* manifestent des altérations vasculaires caractéristiques de la périartérite. Ce sont surtout les vaisseaux du tract gastro-intestinal, du foie, du péricarde, du rein, qui accusent des proliférations distinctes de l'intima. De même dans l'adventice on constate une hyperplasie de cellules épithéloides et de fibroblastes (voir fig. 1 et 2). Peu, ou pas d'infiltration : ni lymphocytes, ni cellules plasmocytaires. Nécrose, voire nécrobiose fréquente dans le parenchyme. Pancréas indemne.

### *Système nerveux central*

1. *Vaisseaux.* Altérations panartéritiques : modérées aux vaisseaux du cerveau, très nettes dans le bulbe et dans la moëlle épinière. La première de ces

régions présente une infiltrations discrète des parois vasculaires, très accentuée dans la seconde et composée, en majeure partie de lymphocytes, en moindre

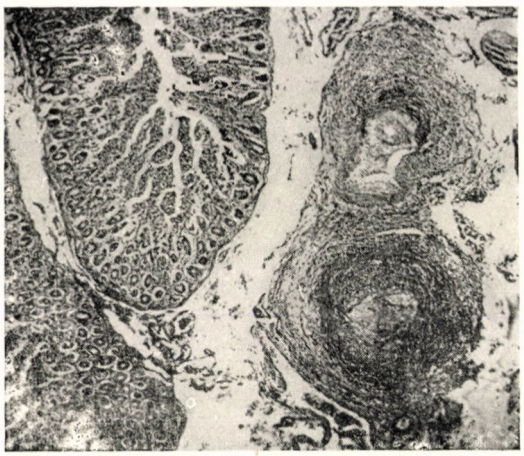


*Fig. 1.*
Hématoxyline-éosine. Submuqueuse de l'intestin grèle. Épaississement de l'intima, hyperplasie fibroblastique et épithéloide de l'adventice. Pas de lymphocyte ni de plasmocyte

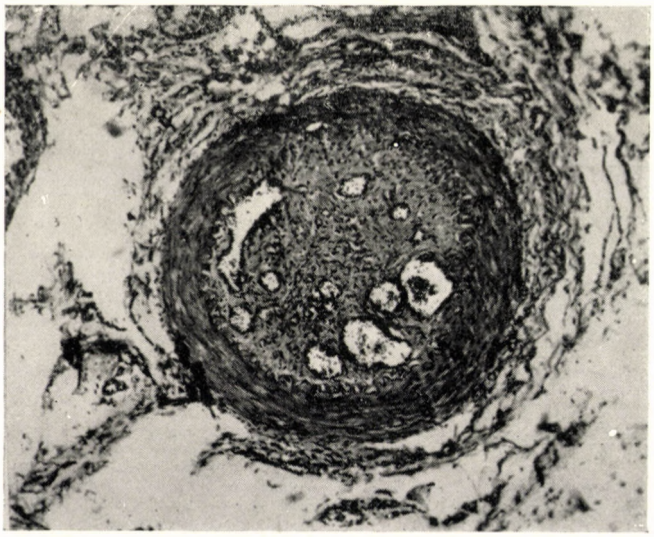


*Fig. 2.*
Hématoxyline-éosine. Vaisseau oblitéré et récanalisé dans la muqueuse intestinale

partie, de cellules plasmocytaires et de polyblastes. Les lymphocytes contiennent un grand nombre de formes dégénérées (caryorhexie, pycnoses). La lumière vasculaire s'est rétrécie ou elle a subi une oblitération partielle, ou se rétrécit

en raison d'une prolifération abondante de l'intima (voir fig. 3 et 4). J'ai constaté une altération grave, semblable a celle de fig. 3., au niveau cervical de la moëlle épinière, localisée dans la région de l'artère spinale antérieure.

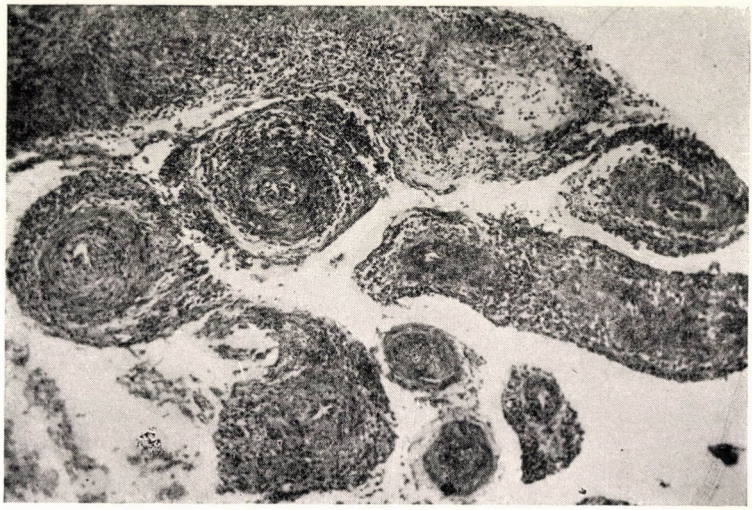


*Fig. 3.*
Hématoxyline-éosine. Bulbe. Les petites artères de la pie mère (région de la fissure antérieure) présentent une forte infiltration lymphocytaire et une légère infiltration plasmocytaire et polyblastique. Hyperplasie intimale, rétrécissement, respectivement oblitération

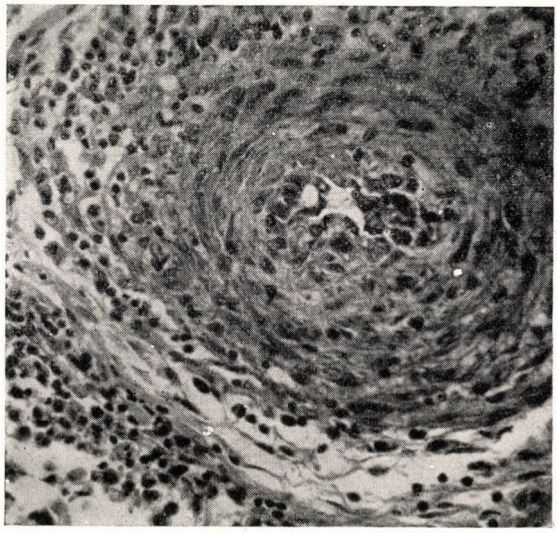


*Fig. 4.*
Le même que fig. 3., fort agrandissement

Les *vaisseaux* du tissu neural ne présentent que rarement les altérations décrites. Ainsi nous trouvons des secteurs panartéritiques et une prolifération de l'intima dans le putamen (voir fig. 5). Dans d'autres zones, les altérations hyalines des parois vasculaires dominent le tableau (voir fig. 6).

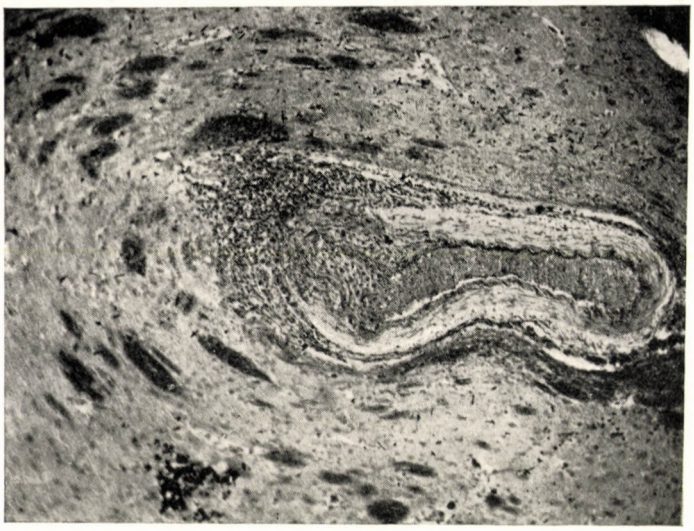


*Fig. 5.*
Hématoxyline-éosine. Putamen. Panartérite »en secteur« (infiltration lymphocytaire, épaississement de l'intima)

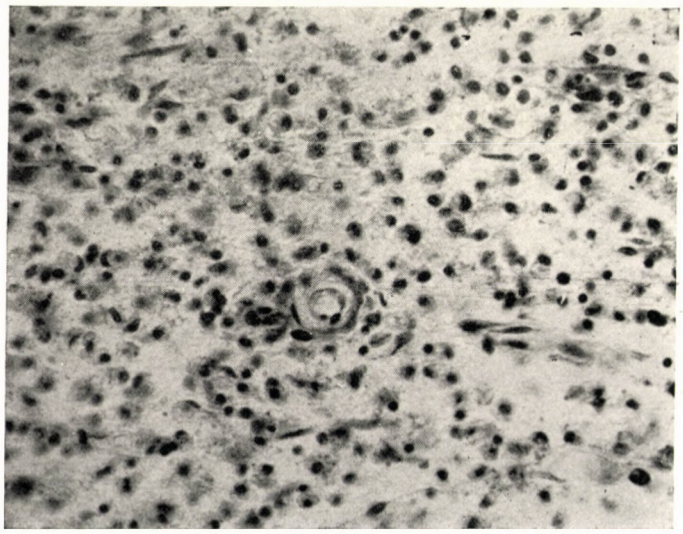


*Fig. 6.*
Coloration de Nissl. Ramollissement périvasculaire à cellules granuleuses, la paroi de la petite artère centrale est hyalinée

2. *Substance neurale.* Petits foyers ramollis de cellules granuleuses dans le *putamen* (voir fig. 6) et dans la *capsule externe* (voir fig. 7 et 8). Foyers périvasculaires d'apparence étrange dans le *centre semioval ;* certains d'entre

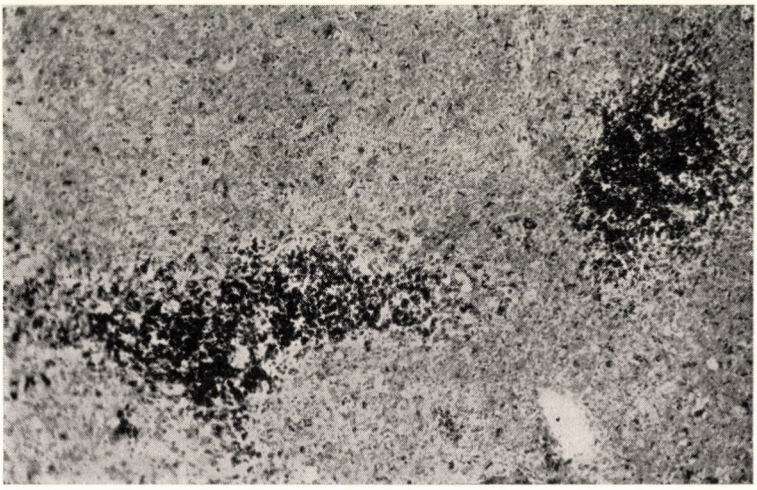


*Fig. 7.*
Rouge écarlate de Herxheimer. Deux petits foyers de ramollissement à corps granuleux

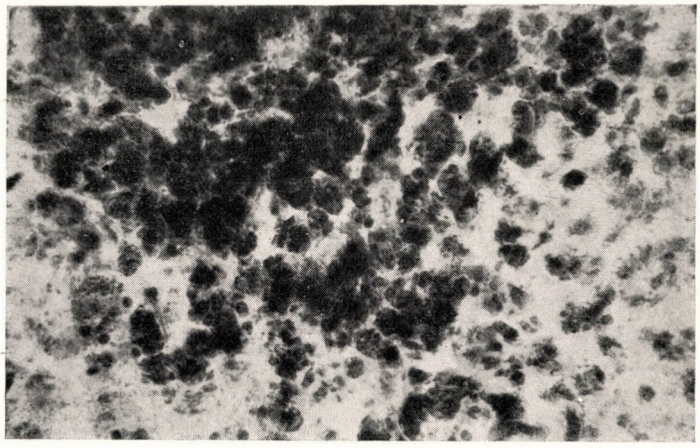


*Fig. 8.*
Le même que 7, fort agrandissement

ces foyers sont spongieux, d'autres homogènes et colorés en teinte plus foncée tant à l'hématoxylineéosine, qu'au Van Gieson et au Nissl. A l'intérieur de ces foyers, la coloration graisseuse est négative et les cellules granulées font défaut (voir fig. 9 et 10). Nécrose dans la zone des cornes grises antérieures de la

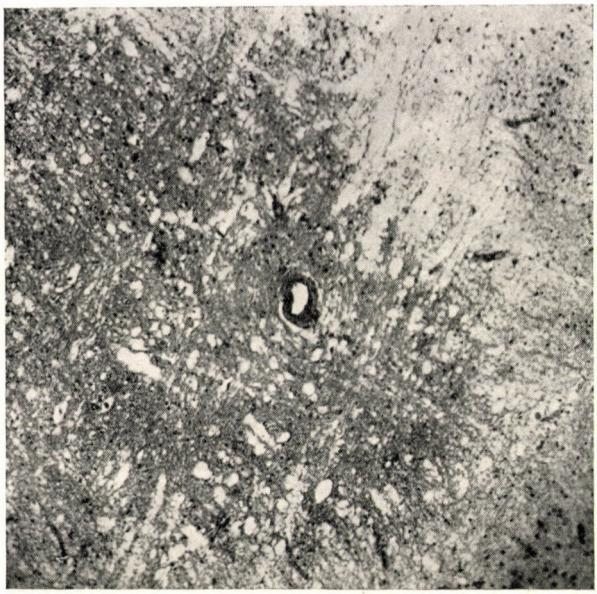


*Fig. 9.*
Hématoxyline-éosine. Centre semiovale. Dégénérescence périvasculaire homogène et spongieuse. Au centre, un petit vaisseau à la paroi hyalinée

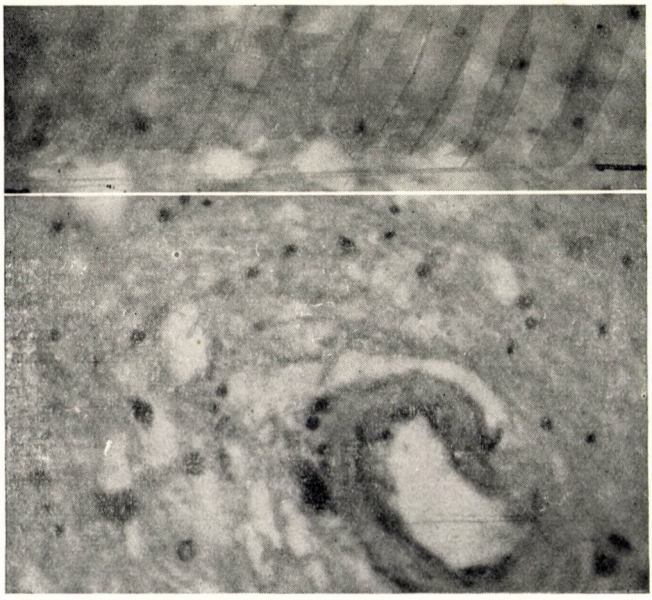


*Fig. 10.*
Le même que 9, fort agrandissement

*moëlle cervicale* inférieure : les éléments nerveux de la corne sont complètement abolis d'un côté, et ils sont remplacés par des morceaux de gaine myélinique bouffie, en décomposition. De l'autre côté, les cellules neurales de la corne grise sont absentes, ou pycnotiques ; la substance est parsemée de petits foyers nécrotiques et hémorragiques (voir fig. 11). Les autres coupes de la moëlle cervicale sont indemnes. Des altérations semblables se retrouvent au niveau de la partie moyenne de la moëlle épinière dorsale.

3. *Nerfs périphériques :* les vaisseaux du tissu mésenchymal périneural et intraneural manifestent des altérations d'une gravité incontestable : ce sont d'importantes infiltrations des épaississements et des rétrécissements des parois

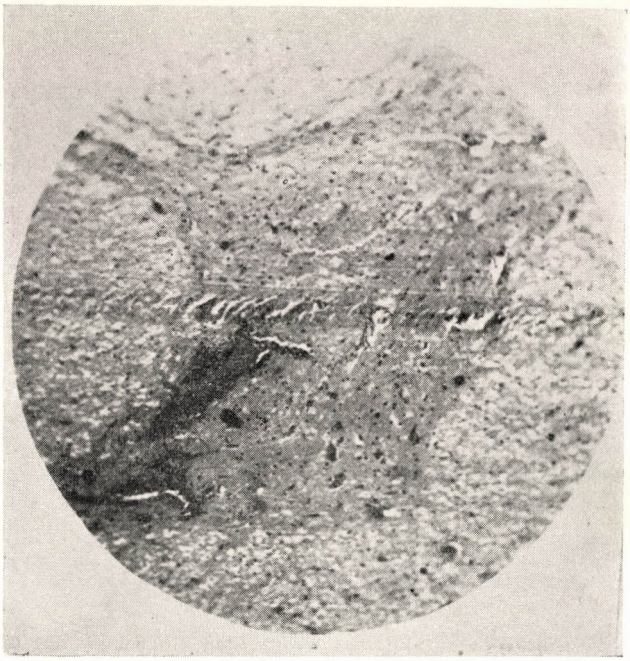


*Fig. 11.*

Hématoxyline-éosine. Corne antérieure de la moëlle cervicale inférieure. Les cellules nerveuses sont absentes ou pycnotiques. Deux petits foyers hémorrhagiques nécrotiques

vasculaires. L'hyperplasie de l'intima est responsable à la fois du rétrécissement des vaisseaux plus épais et de l'oblitération observée aux plus minces. On trouve de la nécrose occassionelle dans la média, et par endroits, plusierus petits vaisseaux oblitérés dans la paroi d'un plus gros vaisseau (voir fig. 12) ; ailleurs un vaisseau coupé dans le sens de sa longueur se trouve épaissi en forme de fuseau ou de corde, et abondamment infiltré (voir fig. 13). L'infiltration se compose de fibroblastes, de cellules plasmocytaires et de polyblastes (fig. 14). Absence totale de lymphocytes.

*Fig. 12.*
Hématoxyline-éosine. Grand sciatique. Infiltration de la paroi vasculaire, épaississement de l'intima, rétrécissement, deux petits vaisseaux de l'adventice sont oblitérés

*Fig. 13.*
Hématoxyline-éosine. Grand sciatique. Le vaisseau coupé en sa longueur est épaissi et fortement infiltré

*Discussion*

*Le tableau clinique* et *l'évolution du syndrome* observés chez notre malade correspondent aux symptômes bien connus de la *polyneurite subaigüe d'étiologie inconnue.* En voici les éléments rares : le taux élevé de sédimentation sanguine (115 à 130), l'état subfébrile, la *douleur extrémement tenace*, cédant tout d'abord à l'irradiation radiothérapique des racines spinales, pour s'accentuer ensuite et rester entièrement rebelle ; — l'atrophie accusée des petits muscles de la main ; enfin : la cachexie frappante de la malade. Ces signes nous ont fait admettre dès l'abord une origine infectieuse qui cadrait fort bien avec le taux

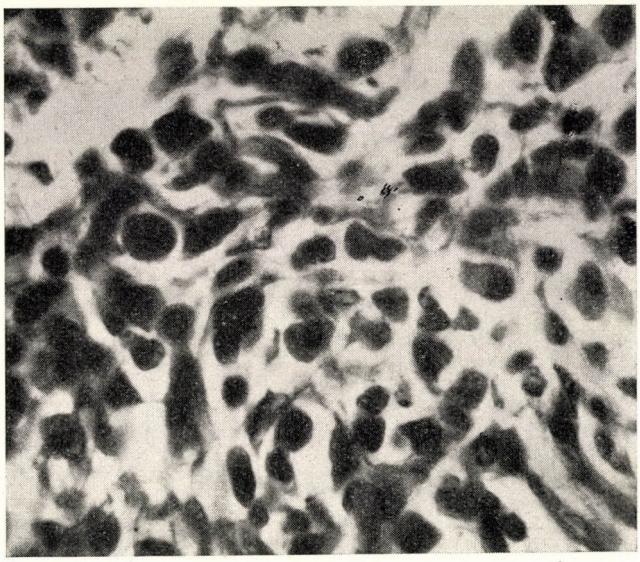


*Fig. 14.*
Hématoxyline-éosine. Grand sciatique. Immersion homogène. L'infiltration n'est pas lymphocytaire, mais elle est composée de plasmocytes, de polyblastes et de fibroblastes

cellulaire modéré, l'augmentation d'albumines totales et la positivité des globulines du liquide CR. L'autopsie et l'examen histologique détaillé ont constaté des nodules panartéritiques bien caractérisés aux vaisseaux des organes intérieurs, du système nerveux central et périphérique, avec des ramollissements microscopiques dans le centre semioval, le putamen, la capsule externe, la moëlle épinière et les organes intérieurs. *Le syndrome s'affirme dès lors comme neuro-encéphalopathie polyviscérale et périartéritique.*

Parmi ces données cliniques, c'est le *taux élevé de la sédimentation sanguine* et la *douleur à la fois violente et tenace* que nous désirons souligner. Le premier est peu fréquent dans les polyneurites toxico-infectieuses banales, pour le moins

dans les stades avancés, en raison de quoi nous avons soumis la malade à des examens radio-pulmonaires réitérés qui ne sont révélé du reste que d'anciennes lésions fibreuses aux sommets. Les examens gynécologiques et laryngologiques restèrent également négatifs. L'hypothèse de périartérite noueuse fut, — entre autres, — envisagée, mais se vit rejetée du fait que les nodules sous-cutanés étaient absente.

Une autre donnée clinique déconcertante était *l'atrophie symétrique des petits muscles des mains*. Évidemment, une polyneurite prolongée peut donner naissance à ce symptôme sous forme d'atrophie d'inactivité ou dégénérative, mais l'atrophie observée dans notre cas était d'une gravité exceptionnelle. L'examen histologique nous en fournit l'explication : l'artère spinale antérieure étant partiellement oblitérés, elle a causé la nécrose des cornes grises antérieures. Je n'ai pas rencontré de cas clinico-pathologique semblable dans les annales de la périartérite noueuse. *Marinesco—Paulian—Draganesco* ont décrit une atrophie musculaire de la main avec réaction électro-dégénérative, mais les altérations concomitantes de la moëlle épinière étaient absentes. Dans un autre cas, les mêmes auteurs notent une atrophie musculaire des extrémités supérieures et inférieures, cependant ils considèrent la dégénérescence vacuolaire observée aux cellules motrices de la moëlle épinière comme un phénomène secondaire. La substance blanche contenait de petits nodules névrogliques, et des criblures. *Urechia—Elekes* mentionnent une observation semblable. Le cas que je rapporte nous apprend que la lésion du nerf périphérique n'est pas toujours responsable de l'atrophie musculaire. Celle-ci peut être provoquée par une myélomalacie vasculaire dans la substance grise de la moëlle épinière.

Notre cas présente une autre donnée intéressante : c'est le taux particulièrement bas de la pression artérielle (106/65 mm *Hg*). Étant donné que les organes intérieurs étaient, comme nous l'avons pu constater, le siège d'altérations aussi graves qu'étendues — ce fait s'oppose à la supposition de certains auteurs selon lesquels la degré de la pression artérielle devrait être en rapport avec l'étendue des lésions vasculaires.

Nous désirons appuyer sur le facteur *temps* des altérations manifestées dans les *organes internes et le systéme nerveux*. Nous avons trouvé dans les organes internes une évolution *plus ancienne*, riche en cicatrices, en fibroblastes et en cellules épithéloides, accompagnée d'oblitération et de récanalisations; dans le cerveau, par contre, une infiltration *plus récente*, composée pour la majeure partie de cellules plasmocytaires, de lymphocytes et de polyblastes.

Les lésions vasculaires du *nerf périphérique* se situent entre ces deux stades. Il semble que l'attaque initiale de la maladie a eu lieu, — pour le moins dans notre cas, — dans les organes intérieurs et qu'elle ne s'est introduite au système nerveux périphérique et, enfin, au système nerveux central qu'au bout d'un certain temps. Si l'ordre chronologique des lésions des organes in-

térieurs et celles du système nerveux s'affirmait constant, notre cas pourrait contribuer à éclairer les problèmes de la pathogenèse. Nous nous en référons à l'hypothèse de *Marinesco—Paulian—Draganesco* en raison de laquelle la pénétration des agents pathogéniques aurait lieu par la voie du système gastro-intestinal.

La pathogenèse du syndrome polyneurite-périartérite n'a pas encore trouvé sa synthèse. Les interprétations suivantes ont été proposées : 1° oblitération des vaisseaux approvisionnant les nerfs, et infarctus conséquent dans ces derniers; 2° rejaillissement du processus inflammatoire sur les nerfs, avec oedème consécutif; 3° effet toxique. Ce dernier est accepté par *Baló*. A son avis, la toxine hypothétique est originaire du pancréas dont l'altération vasculaire spécifique entraine la nécrose et déclenche la libération du ferment lécithinolytique.

Quoique nous n'ayons pas noté de nécrose pancréatique dans notre cas, la théorie de *Baló* nous semble pleinement confirmée par les nécroses rencontrées dans une partie des cas. Basé sur nos données histologiques, nous sommes d'avis que les trois facteurs en question peuvent opérer simultanément. L'effet toxique dans ce syndrome pourrait néanmoins fort bien s'expliquer *sans* l'effet du ferment pancréatique lécithinolytique. Les infiltrations inflammatoires étendues et les altérations fort graves du système vasculaire (nécroses, thromboses, cicatrisation), indiquent un effet toxico-infectieux accentué capable d'engendrer la dégénérescence directe des gaines myéliniques, sans l'entremise du pancréas.

Mes *données histologiques* accusent, toutefois, la présence d'un quatrième facteur. La sensibilité des gaines myéliniques envers tout effet mécanique ne nous est pas étrangère. Je me contente de rappeler la longue série de parésies d'origine traumatique ou professionnelle. Les coupes histologiques justifient l'hypothèse que les altérations vasculaires très étendues du tissu conjonctif interfasciculaire sont *partiellement* responsables de la grave décomposition observée dans les gaines myéliniques. En raison des altérations importantes manifestées par la coupe en longueur du nerf (voir fig. 12 et 13), il est fort probable que les nodules disposés en rangeé de perles, ou les vaisseaux cicatrisés, richement entretissés de fibroblastes, et durcis, épaissis, tordus en corde ou en fuseaux, *exercent une pression directe sur la gaine myélinique et y déclenchent une neurite mécanique*. Le traumatisme consiste, en l'occurrence, dans la *pression mécanique* des nodules et des épaississement vasculaires. Je m'appuie sur la donnée suivante : dans une coupe du grand sciatique, — 2 cm de long sur 1 cm de large, — nous avons compté 10 nodules périartéritiques. En portant la longueur normale du grand sciatique à 1 m, nous trouverions 500 nodules, et en supposant une épaisseur de coupe de 10 microns, et une épaisseur de nerf de 0,5 cm, cela donnerait un total de 2,500 nodules. Malgré l'exiguité de ceux ci, ce fait pourrait fort bien être responsable d'une pathogenèse mécanique.

*Horányi—Böszörményi* sont de l'avis de *Wohlwill* et s'opposent à l'hypothèse mécanique. D'après eux, la démolition d'axones et de gaines myéliniques,

et la polynévropathie conséquente, ne sont pas parallèles au degré de l'atteinte périartéritique ; c'est pourquoi ils n'admettent pas de relation génétique directs entre les deux phénomènes. Il faut croire que les observations sont divergentes sur ce point. Les facteurs en question pourraient se manifester dans les divers cas à des *degrés variables*, ce qui expliquerait les observations en partie contradictoires.

Selon toute probabilité la démyélinisation notée dans la substance blanche de l'encéphale est surtout ou, peut-être exclusivement, d'origine toxique. En 1931, *Baló* a observé dans la substance blanche centrale d'un de ses malades mâles, agé de 25 ans, une démolition myélinique étendue suggérant la *sclérose diffuse de Schilder*, qui ne pouvait pas être ramenée à des altérations vasculaires. En 1944, *Malamud* rapporta une nécrose massive dans l'encéphale d'un enfant de 5 ans, et attribua à ce mal une *origine allergique*. Notre cas manifeste une homogénisation et une structure spongieuse extraordinaires qui, en tenant compte du tableau histologique, ne saurait avoir qu'en partie d'origine vasculaire. Il est toutefois probable que cette altération de la substance blanche soit un *stade précurseur* de la démyélinisation massive, respectivement du ramollissement nécrotique décrit par *Baló* et *Malamud*. *Haberland* considère les altérations des nerfs périphériques et du système nerveux central comme des simples altérations ischämiques. Nous croyons qu'il est bien difficile d'établir un accord entre cette opinion et les données mentionnées de *Baló*, *Malamud* et de notre observation présent : dans ces cas les lésions de la substance blanche centrale étaient sans rélation avec le système vasculaire.

Pour *l'étiologie*, je rappelle que la pathologie de la périartérite présente maintes données susceptibles d'une interprétation allérgique, à savoir : séquelles asthmatiques, rhumato-arthritiques et éosinophilie (*Scuphan—Kinney*). Au cours des dernières années, *Rich* tout d'abord, ainsi que *Rich* et *Gregory*, *Hopps* et *Wissler*, *McKown* ont tenté des expériences sur les lapin préalablement sensibilisé au sérum équin. Ils ont réussi à provoquer par ce sérum de la panartérite et des lésions du type *Aschoff* dans le myocarde. En vue de cas faits, il semble possible que la périartérite soit un syndrome allergique dont la substance de choc serait la collagène des petits et moyens vaisseaux. Cette théorie exige, néanmoins, une confirmation complémentaire, car l'éosinophilie, par exemple, n'est présente que dans 12 p. c. des cas (*Nicaud*).

Inspirés par le tableau clinique, *Winckelmann—Moore* ont tout récemment (1950) proposé d'appeler le syndrome *panartérite nécrosante disséminée* (»disseminated necrotizing panarteriitis«), de nomination empruntée à *Krahulik—Rosenthal—Loughlin* (1935), et qui leur semble plus évocatrice que l'appellation courante : »périartérite noueuse«. Nous sommes d'avis que cette dernière dénomination, correspondant aux nodules qui dominent nettement le tableau clinique, est trop généralement reconnue pour justifier un changement.

Les conclusions qui se dégagent de notre cas sont les suivantes :

1° l'ensemble des symptômes composant la périartérite noueuse peut comprender une atrophie musculaire importante, provoquée, au témoignage de l'examen histologique de notre cas, par l'atrophie des cornes spinales antérieures ;

2° nous avons noté dans la substance myélinique blanche centrale une dégénérescence spongieuse, respectivement homogène, laquelle ne s'accompagnait d'aucun symptôme clinique et que nous considérons comme un état précurseur de la démyélinisation massive notée par *Baló—Malamud* ;

3° nous ajoutons aux trois facteurs étiologiques acceptés jusqu'ici pour le syndrome polynévritique un quatrième facteur — mécanique — tiré de nos études histologiques ;

4° notre observation permet de distinguer deux stades évolutifs de la périartérite : l'un, plus avancé, fibro-granuleux, aux organes intérieurs ; — l'autre, plus récent et exsudatif, au système nerveux. Si ce fait se trouvait régulièrement confirmé, il permettrait des conclusions d'ordre pathogénique ;

5° toute polynévrite prolongée ou d'étiologie obscure, accompagnée de douleurs tenaces, de sédimentation sanguine augmentée et d'atrophie musculaire massive devra être envisagée et évaluée sous l'angle du syndrome décrit. Le diagnostic devra être renforcé par un examen biopsique des nodules sous-cutanés et, éventuellement, du muscle douloureux.

*Résumé*

Sujet féminin, 51 ans, évolution du syndrome durant 8 mois, au cours desquels le groupe des symptômes polynévritiques occupe le premier plan. L'aspect anatomo-pathologique présente des caractéristiques de périartérite péricardiaque, gastro-intestinale, hépatique et rénale. Altérations vasculaires typiques à divers points du système nerveux, avec de petits ramollissements secondaires, respectivement avec de la dégénérescence spongieuse ou homogène dans la substance blanche centrale, qui ne semblent pas en rapport direct avec l'altération vasculaire specifique. L'atrophie symétrique, bilatérale des petits muscles des mains est provoquée par l'obstruction de l'artère spinale antérieure, soit par la nécrose consécutive de la corne antérieure. Les facteurs pathogéniques comprennent : l'oblitération vasculaire, l'effet direct de l'inflammation, l'effet toxique. Notre cas indique la présence d'un quatrième facteur dont l'effet mécanique influencerait directement le système nerveux périphérique. Les recherches récentes portent également sur la sensibilisation allergique.

Toute polynévrite prolongée, d'une étiologie obscure, devra être jugée en tenant compte de cette maladie et le diagnostic devra êtra éventuellement assuré par la biopsie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. *Anitschkov*, dans: *Abrikosov*: 1947. Частная Патологическая Анатомия, t. II. Moszkva.
2. *Baló :* 1931. Über die Ursache der im Verlaufe der Periarteritis nodosa vorkommenden Polyneuritiden. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie. *1 34.* 71.
3. *Baló :* 1940. Maladie de Kussmaul-Maier et Sclérose diffuse. I. Belge de Neurol. et Psych. *40.* 160.
4. *Baló :* 1940. Die Erkrankungen der weissen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks. Johann Ambrosius Barth.
5. *Baló—Nachtnebel :* 1929. Über die Periarteritis nodosa auf Grund von 9 neuen Fällen. Virchow's Archiv, *272.* 478.
6. *Hopps—Wissler :* 1946. The Experimental Production of Generalized Arteritis and Periarteritis (Periarteritis Nodosa). J. Lab. & Clin. Med. *31.* 939.

7. *Horányi—Böszörményi :* 1937. A periarteritis nodosa kapcsán fellépő polyneuritisekről. Orvosi Hetilap. 22. füz. 571.

8. *Haberland :* 1950. Disseminált necroticus panarteritis (periarteritis nodosa) esete. *91.* Orvosi Hetilap 46. füz. 1316.

9. *Kernohan—Woltman :* 1938. Periarteritis nodosa. A clinico-pathologic study with special reference to the nervous system. Archives of Neurol. & Psychiatry. *39.* 655.

10. *Krahulik, Rosenthal, Loughlin :* 1935. Periarteritis Nodosa (Necrotizing Panarteritis) in childhood with Meningeal Involvement. Am. J. Med. Sci. *190.* 308.

11. *Logue—Mullins :* 1946. Polyarteritis Nodosa : Report of 11 cases with Review of Recent Literature. Ann. Int. Med., *24.* 11.

12. *Lovshin—Kernohan :* 1948. Peripheral Neuritis in Periarteritis Nodosa. Arch. Int. Med. *82.* 321.

13. *Malamud—Foster :* 1942. Periarteritis nodosa, clinicopathologic report with reference to central nervous system. Archives of Neurol. & Psychiatry *47.* 828.

14. *McKcown :* 1947. Experimental Serum Carditis and Its Relationship to Rheumatic Fever. J. Pathol. & Bacteriol., 59. 547.

15. *Marinesco—Draganesco :* 1927. Périartérite noueuse. Annales de Médecine. *22.* 154.

16. *Marinesco—Paulian—Draganesco :* 1923. Cotribution à l'étude de la maladie de Kussmaul (périartérite noueuse). La Presse Médicale. No *91.* 949.

17. *Nicaud :* 1946. La périartérite noueuse, Masson et Cie.

18. *Rich :* 1942. Additional evidence of the rôle of hypersensitivity in etiology of periarteritis nodosa. Another case associated with sulfonamide reaction. Bull. Johns Hopkins Hospital. *71.* 375.

19. *Rich—Gregory :* 1943. The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of Hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins' Hospital, *72.* 65.

20. *Scupham—Kinney :* 1945. The Medical Clinics of North America. 139.

21. *Urechia—Elekes :* 1934. Les formes nerveuses de l'artérite noueuse de Kussmaul. Annales de Médecine, *36.* No. 5. 466.

22. *Winkelman—Moore :* 1950. Disseminated necrotizing panarteritis (periarteritis nodosa). J. of Neuropath. & Experim. Neurology. *9.* 60.

23. *Zlotnikov :* 1934. Узелковый периартерит. Госиздат. [La périartérite noueuse. Éditions de l'État.]

## УЗЛОВОЙ ПЕРИАРТЕРИИТ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Т. Лехоцки

Резюме

Женщина 51. лет, болеет 8 месяцев. Клинически : симптомы полиневритические, узлового периартериита, сильная атрофия мелких мышц рук. Последняя являлась следствием частичной закупоркой art. spinalis ant., на уровне шейной части спинного мозга, и возникшей в связи с этим атрофии передних серых рогов.

Наблюдаются панартериитические изменения в мягких оболочках мозга, в сосудах мозга и в внутриневральных и периневральных сосудах периферических нервов ; дальше в сосудах пищеварительного тракта, печени, перикарда и почки. В скорлупе и в capsula exterm имелись очаги размягчения.

В centrum semiovale пенистое или же гомогенное перерождение : последнее является следствием отчасти васкулярных расстройств, но и отчасти следствием токсических (аллергических) влияний. Кроме этих 3-х патогенетических факторов, нужно признать и механический фактор : механический неврит ! Изучение влияния времени на изменения сосудов (в внутренных органах имеются рубцевые, — а в нервной системе более свежие изменения) могут объяснить вопросы патогенеза.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Universität in Szeged
(Vorstand: *Prof. A. Gellért)*

# DIE VERÄNDERUNG DES LIPOID-GEHALTES DER WEISSEN BLUTKÖRPERCHEN IN DEN VERSCHIEDENEN PHASEN DER GRAVIDITÄT*

*István Nagy*

Mit der Frage der Lipoid-Granulation der weissen Blutkörperchen unter gesunden und krankhaften Umständen haben sich vornehmlich *Comesatti*, *Romanelli*, *Tousset* und *Troisier*, *Carletti*, *Cesaris-Demel*, *Martelli*, *Hammar*, *Savini*, *Goreczki* und *Slonimski*, *Sehrt*, *Goldmann*, *Carminati*, sowie *Bacsich* und *Fazekas* befasst.

Nach einer Gruppe der Autoren (Cesaris—Demel, Carletti, Comesatti, Carminati, Martelli, Romanelli u. s. w.) gelangt die Lipoid-Granulation durch Phagocytose in die weissen Blutkörperchen oder entsteht durch Degeneration der weissen Blutkörperchen. Demgegenüber halten Savini, Sehrt, Tousset und Troisier sie für einen an die Granulen der Leukocyten gebundenen, ständigen, physiologischen Bestandteil, und stellen fest, dass zwischen der Lipoid-Granulation und der Oxydase ein enger Zusammenhang besteht. Sehrt behauptet sogar — auf Grund seiner Untersuchungen — dass es ohne Lipoide keine Oxydasereaktion gebe. Alle stimmen aber darin überein, dass die Lipoidkörnchen nur in den eosinophilen, basophilen und neutrophilen Leukocyten, sowie in den Monocyten und Mastzellen an Eiweisstoffe gebunden vorkommen, während in den Lymphocyten von keinem von ihnen Lipoidkörnchen beobachtet wurden. Die Forscher stellen auch fest, dass die Zahl der Lipoidkörnchen um so grösser ist, je älter die Zelle. Dies scheint auch durch die Tatsache bewiesen, dass die Schultze-sche Oxydase- und die Sato und Grahamsche Peroxydase-Reaktion in den jungen Gebilden eher negativ oder kaum positiv ist, während die Positivität dieser Reaktionen mit dem Reifen der Zellen successive nach und nach anwächst.

Nach den bisherigen Untersuchungen, besonders aber auf Grund der Angaben Sehrt-s können wir die Feststellung als Tatsache annehmen, dass die Lipoidkörnchen die physiologischen Bestandteile der weissen Blutkörperchen sind, sowie auch, dass auch der Lipoidgehalt des Blutplasmas sich unter gewissen physiologischen und krankhaften Umständen erhöht.

* Vorgetragen im Rahmen der Zentennaren Ärztlichen Tagung der Pathologischen Fachgruppe am 10-ten September 1948.

Jener Feststellung der Physiologen gegenüber, dass die weissen Blutkörperchen an den Fett-Transport durch Lieferung von corpuscularen Granulen teilnehmen, steht in direktem Gegensatz die Auffassung Bacsich-s, der auf Grund jahrelanger Untersuchungen feststellt, dass die mehrtägige totale Aushungerung, sowie die fettreiche Nahrungszuführung auch auf dem Höhepunkt der Verdauung den Lipoidgehalt der Leukocyten nicht wesentlich beeinflussen.

Ein Färbungsverfahren zur Darstellung der weissen Blutkörperchen und im allgemeinen zur Darstellung der Lipoidkörnchen der verschiedenen Gewebezellen haben *Cesaris—Demel*, *Sehrt*, *Goldmann*, *Savini*, *Kaufmann* und *Lehmann*, *Froböse* und *Spröhnle*, *Ciaccio*, *Goreczki* und *Slonimski*, *Romeis*, *Daddi*, *Karoliny* u. s. w. ausgearbeitet und mit mehr oder weniger Abweichungen, die sich hauptsächlich auf die Fixation und auf die Art und Weise der Technik beziehen, sämtlich Sudan III angewendet. Die mit Sudan III vorgenommenen Färbungsvorgehen wurden in 1932 von *Bacsich* modifiziert, indem er zur Sudan-Lösung 5 Volumen %-ige Carbolsäure hinzugab, und so in Erfahrung brachte, dass die Carbolsäure die Färbungsfähigkeit des Sudan III erhöht, in der Weise, dass er mit der von ihm bereiteten Lösung in 5 bis 30 Minuten dasselbe Färbungsresultat erhielt, welches z. B. das Verfahren Sehrt-s erst nach achtstündiger Färbungszeit ergab.

Wir haben die Lipoidgranulation der weissen Blutkörperchen von 400 graviden Frauen untersucht, und beobachtet, wie sich die Zahl und Grösse der Lipoidkörnchen in den weissen Blutkörperchen in den verschiedenen Phasen der Gravidität verändert und ob die erhaltenen Ergebnisse jenen Werten entsprechen, welche bei der Untersuchung des Blutserums der Graviden von *Hermann* und *Neumann*, sowie von *Lindemann* gefunden wurden. Das andere Ziel unserer Untersuchungen war festzustellen, wann die mit der Gravidität verbundene Lipoidämie beginnt und wie sie anwächst.

Die Fettfärbung haben wir mit dem von *Karoliny* (1930) zur Färbung des Fettgehaltes der Gewebe empfohlenen simultanen Kern- und Fettfärbungsvorgehen, sowie mit der zuvor erwähnten Methode *Bacsich*-s vorgenommen. An der letzteren haben wir so viel geändert, dass wir unsere Präparate nicht 5—30 Minuten, sondern zwei Stunden lang färbten (diese Färbungszeit fanden wir für die optimalste), die Farbe schichteten wir nicht auf den Objektträger, sondern stellten denselben in den Farbentrog, damit hiedurch die herausschlagenden Sudanteilchen abtropfen können und das Gesichtsfeld nicht stören.

Das Karoliny-sche Verfahren hat in vorliegendem Falle den erwünschten Erfolg nicht gebracht, weil das in seiner Lösung befindliche Hämatein (das wir später durch Hämatoxylin ersetzen) die intensive Färbungsfähigkeit des Sudan III hemmte. Nach dem Verfahren Bacsich-s wird die Kernfärbung nach der Sudanfärbung vorgenommen und so kann das Hämatoxylin die Wirkung des Sudan nicht mehr beeinflussen. Aus diesen Gründen haben wir unsere erhaltenen Ergebnisse nach der Bacsich-schen Technik ausgewertet.

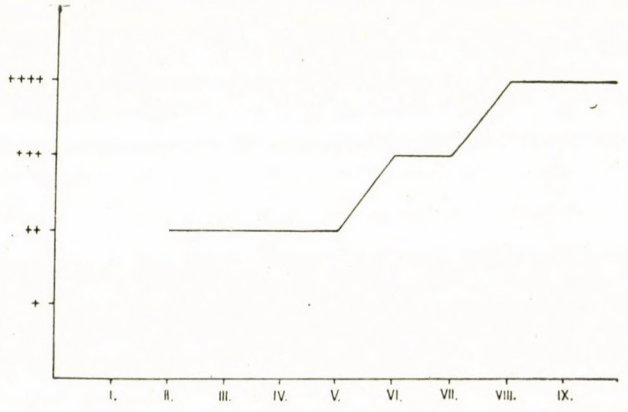
Die zahlenmässige Verschiedenheit der Lipoidkörnchen haben wir mit +, ++, +++ ,++++ bezeichnet. Die Kreuze bedeuten die Beziehung zwischen der Gesammtmenge der Körnchen und der Grösse des Kernes. Zur Darstellung der Verschiedenheit der Grösse haben wir drei Gruppen aufgestellt : mit der Bezeichnung von kleinen, mittleren und grossen Körnchen. Zur Ausmerzung von Fehlerquellen haben wir für wichtig gehalten, dass die Färbung stets mit Sudan III derselben Fabrikation und in jedem Falle mit frisch zubereiteter Lösung geschehe.

Von den untersuchten 400 Graviden waren 5 im II., 16 im III., 30 im IV., 27 im V., 43 im VI., 53 im VII., 67 im VIII. und 159 im IX. Monate der Gravidität. (Bei der Bezeichnung der Monate der Gravidität haben wir die kalendarischen Monate zu Grunde genommen.).

In Bezug auf die Zahlenmässige Veränderung der Lipoidkörnchen haben wir in %-er Umrechnung die folgenden Ergebnisse gewonnen :

| Zeit der Gravidität | + | ++ | +++ | ++++ |
|---|---|---|---|---|
| II. | — | 40,0% | 40,0% | 20,0% |
| III. | 12,5% | 62,5% | 12,5% | 12,5% |
| IV. | 10,0% | 50,0% | 33,3% | 6,7% |
| V. | 7,5% | 44,4% | 29,6% | 18,5% |
| VI. | — | 23,3% | 51,2% | 25,5% |
| VII. | — | 11,3% | 45,3% | 43,4% |
| VIII. | — | 1,5% | 37,3% | 61,2% |
| IX. | — | 3,8% | 17,6% | 78,6% |

Diese Zahlenangaben, sowie die Kurve 1. zeigen, dass sich die Zahl der




*Kurve 1.*
Die Steigerung der Zahl der Lipoidkörnchen.

Lipoidkörnchen in der ersten Hälfte der Gravidität nur wenig, von dem 5-ten Monat an aber rasch erhöht, im 8-ten Monat den Höhepunkt erreicht, und

dass dieser maximale Lipoidgehalt bis zum Ende der Gravidität erhalten bleibt.

Die Veränderung in der Grösse der Lipoidkörnchen bringen wir ebenfalls in %-er Umrechnung, auf folgender Tabelle zur Darstellung:

| Zeit der Gravidität | Körnchen | | |
|---|---|---|---|
| | klein | mittel | gross |
| II. | 40,0% | 60,0% | — |
| III. | 50,0% | 31,3% | 18,7% |
| IV. | 40,0% | 40,0% | 20,0% |
| V. | 22,2% | 55,6% | 22,2% |
| VI. | 13,9% | 39,5% | 46,6% |
| VII. | 5,7% | 39,6% | 54,7% |
| VIII. | — | 26,9% | 73,1% |
| IX. | 1,3% | 18,8% | 79,9% |

Diese Tabelle, sowie die Kurve 2. bringen zur Anschauung, dass die Grösse der Fettkörnchen vom 4. Monat an successive anwachsend sich in der Richtung

*Kurve 2.*

Die Grössenzunahme der Lipoidkörnchen. g. K. = grosse Körnchen, m. K. = mittelgrosse Körnchen, k. K. = kleine Körnchen

der grossen Körnchen verschiebt und in dem überwiegenden Teil der Fälle im 6-ten Monat die maximale Grösse erreicht.

Die Daten der beiden Tabellen einander gegenüber haltend, stellt sich heraus, dass das zahlenmässige und grössenmässige Anwachsen der in den weissen Blutkörperchen der Graviden zu findenden Lipoidkörnchen annähernd parallel mit einander verläuft.

Die obigen Ergebnisse unserer Untersuchungen werden auch dadurch unterstützt, dass wir Gelegenheit hatten im Laufe unserer Untersuchungen das Blut derselben Person in wiederholten Fällen zum Gegenstand unserer Beobachtung zu machen und uns davon zu überzeugen, dass der Lipoidgehalt der weissen Blutkörperchen mit dem Fortschreiten der Gravidität sich wirklich stufenweise nach und nach vermehrt.

Wir fanden keinerlei Zusammenhang zwischen der zahlenmässigen und grössenmässigen Veränderung der Lipoidkörnchen, sowie dazwischen, ob die betreffende Person primi- oder multipara war. Ebenso wird der Lipoidgehalt der weissen Blutkörperchen der Graviden durch das Körpergewicht oder Lebensalter nicht beeinflusst.

Bezüglich der Lagerung der Lipoidkörnchen innerhalb der Zellen fanden wir, dass diese sich zuerst kranzförmig unter der Zellmembran zu einem an ein Zahnrad erinnerndes Gebilde veränderten. Nur durch das spätere zahlenmässige und grössenmässige Anwachsen tauchen sie in den zentraleren Teilen des Plasma in ziemlich unregelmässiger Anordnung auf. Wir haben auch solche Fälle beobachtet, wo die Lipoidkörnchen sich zu einem einzigen grossen Tropfen verdichtend das Plasma gänzlich ausgefüllt haben.

Von unseren 400 Fällen haben wir bei 22 Graviden (in 5,05% der Fälle) auch in den Jugendformen in ++++ Werte sudanophile Granule gefunden, und zwar bei 3 im VI., bei 4 im VIII. und bei 15 im IX. Monate der Gravidität. Auf Grund dieser Beobachtungen können wir voraussetzen, dass in der zweiten Hälfte der Gravidität auch in Jugendformen die Lipoidkörnchen in grösserer Zahl vorkommen, als bei Nichtgraviden oder in der ersten Hälfte der Gravidität.

Eine bemerkenswerte Wahrnehmung unserer Untersuchung ist auch, dass wir — obzwar nur in sehr geringer Zahl — auch in den Lymphocyten einer seit VI. Monaten, einer seit VIII. Monaten und einer seit IX. Monaten Graviden sudanophile Granulen gefunden haben. Diese Beobachtung von uns steht zwar im Widerspruch mit den bisherigen Darstellungen, aber wir mussten auch diese Granulen — auf Grund der sorgfältigsten Untersuchung — als innerhalb der Zellen befindlich betrachten. Unter welchen Umständen diese sudanophile Körnchen in die Lymphocyten gelangen konnten, vermochten wir nicht zu entscheiden ; dies ist aber eine Frage, der wir im Laufe unserer weiteren Untersuchungen eine erhöhte Aufmerksamkeit zuwenden müssen.

Als Endergebnis können wir demnach aussprechen, dass unsere gewonnenen Resultate mit der Hermann-, Neumann- und Lindemann-schen Beobachtung über den Fettgehalt des Blutserums in engem Zusammenhang stehen, indem die Erhöhung des Fettgehaltes des Blutserums und der weissen Blutkörperchen während der Gravidität zu gleicher Zeit beginnt und mit einander parallel verläuft, bis sie den maximalen Wert erreichen. Unsere Untersuchungen geben auch die Erklärung dafür, weshalb die Römersche Lipoid-Reaktion zur frühen Nachweisung der Gravidität nicht geeignet ist. Die Römersche Reaktion beginnt nähmlich erst im IV-ten Monat der Gravidität positiv zu werden, was durch die Hermann-, Neumann- und Lindemann-schen, sowie durch die obigen Ergebnisse unserer Untersuchungen verständlich gemacht wird.

*Zusammenfassung*

Verfasser hat in den weissen Blutkörperchen von 400 graviden Frauen den Lipoidgehalt untersucht.

Im Verlaufe seiner Untersuchungen hat er die zahlenmässigen und grössenmässigen Veränderungen der Lipoidkörnchen in den verschiedenen Zeiten der Gravidität beobachtet und stellt fest, dass die in den Leukocyten befindlichen Lipoidkörnchen sowohl ihrer Zahl-, wie ihrer Grösse nach in der ersten Hälfte der Gravidität sich langsam, in der zweiten Hälfte rasch vermehren, parallel mit dem Anwachsen des Lipoidgehaltes des Blutserums.

Eine bemerkenswerte Beobachtung Verfassers ist auch, dass er, den bisherigen Autoren gegenüber, auch in den Lymphocyten Lipoidkörnchen gefunden hat, wenn auch nur in geringer Prozentzahl.

Seine Ergebnisse geben auch die Erklärung dafür, weshalb die Römersche Lipoidreaktion zum Nachweis der frühen Gravidität nicht geeignet ist.

## LITERATUR

1. *Bacsich*, 1934. Vizsgálatok a fehérvérsejtek zsírtartalmáról (zsírfestési eljárás fehérvérsejtekben). A Szegedi Tudományegyetem Szövet- és Fejlődéstani Intézetének közleménye, 7. füzet. (Mitteilungen aus den anatomisch-histologischen Instituten der Universitäten in Budapest und Szeged) (Ungarn). Vol. V.

2. *Bacsich*, 1936. A fehérvérsejtek lipoidtartalmának változása carcinomás egerekben. Magyar Orvosi Arch. Bd. 37. S. 205.

3. *Bacsich—Fazekas*, 1934. Fehérvérsejtek lipoidtartalmának változása égési sérülések esetén. Magyar Orvosi Arch. Bd. 35. S. 298.

4. *Boros*, 1942. Hämatologia. Eggenberger Budapest.

5. *Burger*, 1942. Szülészet. Eggenberger Budapest.

6. *Carletti*, 1908. Sulle granulaz. album. e grasse nei leukociti. Gaz. Med. osp. Nr. 41.

7. *Carminati*, 1930. Die sudanophilen Granula in den Leukozyten. Zentralbl. f. path. Anat. Bd. 51.

8. *Cesaris—Demel*, 1909. Die morphologische Struktur und die morphologischen und chromatischen Veränderungen der Leukozyten. Virchows Arch. f. path. Anat. Bd. 195. S. 1.

9. *Ciaccio*, 1926. I lipoidi considerati come costituenti essenziali della cellula (istolipoidi). Boll. soc. ital biol. sper, Bd. 1. Nr. 2. p. 144.

10. *Comesatti*, 1907. Über die sudanophilen Leukozyten des Blutes im Verlauf der Infektionskrankheiten. Fol. Hämatol. IV. Jahrg. Supplementband, 181.

11. *Daddi*, 1896. Nouvelle méthode pour colorer la graisse dans les tissus. Arch. ital. de Biol. T. 26. p. 142.

12. *Froboese—Spröhnle*, 1928.Untersuchungen zur Theorie und Technik der Sudanfärbung. Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch. Bd. 14. S. 13.

13. *Goldmann*, 1929. Zur Frage der Lipoidgranula in den Blutelementen der Blutbildenden Organe und des peripherischen Blutes. Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch, Bd. 18. S. 143.

14. *Goreczki—Slonimski*, 1924. Sur la coloration du sang par le Soudan III. Ztschr. f. wissensch. Mikr. Bd. 44. S. 236.

15. *Halban—Seitz*, 1925. Biologie u. Pathologie des Weibes. Bd. 6. Teil 2. S. 812.

16. *Hammar*, 1912. Lipoidbildung in den weissen Blutkörperchen. Kungl. Svenska-vetenskapsakademiens Handlinger. Bd. 49. Nr. 3. S. 1.

17. *Karoliny*, 1930. Eljárás a sejtmag és a zsír simultan megfestésére. Magyar Orvosi Arch. 31. kt. 440. o.

18. *Kaufmann—Lehmann*, 1926. Sind die in der histologischen Technik gebräuchlichen Fettdifferenzierungsmethoden spezifisch ? Virchows. Arch. f. path. Anat. Bd. 271. S. 623.

19. *Kaufmann—Lehmann*, 1929. Zur Technik der Sudanfärbung. Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch. Bd. 16. S. 586.

20. *Martelli*, 1909. Sulla alterazioni morfologiche e chromatiche e specialmente sulla degeneratione albuminosa dei leukocitici del sangue circolante nelle leukocitosi fisiologiche e pathologiche. Pathologica. Nr. 23.

21. *Romeis*, 1929. Weitere Untersuchungen zur Theorie und Technik der Sudanfärbung. Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch. Bd. 16. S. 525.

22. *Romanelli*, 1907. Sulla presenza e frequenza di leukocitici degenerati nel sangue circolante. Gazz. Degli Ospedali. Nr. 62.

23. *Römer*, 1912. Über den Lipoidgehalt u. die Kobrahämolyse aktiwierende Fähigkeit des Serums Schwangerer u. Nichtschwangerer. Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 71. S. 350.

24. *Savini*, 1927. Sur les lipoides des leukocytes. Arch. med. Belg. Vol. 74.
25. *Schulten*, 1939. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Thieme. Leipzig.
26. *Sehrt*, 1927. Histologie und Chemie der weissen Blutzellen und ihre Beziehung zur Oxydasereaktion, sowie über den Stand der modernen Histologie der Zell-Lipoide. Thieme. Leipzig.
27. *Tousset—Troisier*, 1907. Les granulations graisseuses des leucocytes du sang normal. Compt. rend. Soc. de Biol. T. 63. 25, 104.

## ИЭМЕНЕНИЯ ЛИПОИДОВОГО СОЛЕРЖАНИЯ ЛЕУКОПИТОВ В РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

И. Надь

Р е з ю м е

Автор исследовал липоидовое содержание леукоцитов у 400 беременных женщине
Автор в течении исследовании в разных сроках беременности наблюдал изменения липоидовых зернышек так по количеству, как и по величине. Установил, что липоидовые зернышки находящеся в леукоцитах так по количеству как и по величине в первой половине беременности медленно, а во второй половине быстро наскопляются параллельно с ростом липоидового содержания сыворотки крови.

Интересное наблюдение автора заключается в том, что против всех данных других авторов, он и в лимфоцитах нашел липоидные зернышки.

По результатым автора высяснилось почему липоидовая реакция Рёмера для раннего установления беременности не годна.

Department of Anatomy-Biology and Department of Organic Chemistry of the University in Debrecen. *(Directors: Prof. Imre Törő and Prof. Béla Tankó)*

# BEHAVIOUR OF THE ALCALINE PHOSPHATASE IN THE »WOLFFIAN LENS-REGENERATION«

*Zoltán Pósalaky, Sándor Kelemen, Imre Törő, Pál Nánásy*

In the last two decades the eye, and especially the crystalline lens, has become the favourite object of regenerative researches. As it is known, if the lens of some inferior animals is removed, it regenerates out of the dorsal margin on the iris, because in these animals (urodela, anura) not only the embryonic calyx, but the differenciated eye as well possesses the faculty of forming the lens. *Wolff* (1895) was the first to give an exact morphological analysis of the process. Nevertheless the character of the factors inducing and maintaining the process of regeneration remained unexplained up to now inspite of the fact that the problem occupied the interest of a great many workers for several decades. They thought to have found the cause of the phenomenon in some external and internal factors, until *Speeman* and, later *Wachs* and his school formed a hypothesis according to which it is the retina which is responsible for the regeneration of the lens (induction of the lens). These experiments beeing of operative and exclusively morphological character were unable to clear up the biochemical processes going on in the retina and connected with the regeneration of the lens. So they did not produce any direct proof concerning the role of the retina in the process. Since it is known that some fermentative processes show an increased activity in the regenerative phenomena, the supposition seemed justified to us that we shall succeed in registering some changes in the enzymic processes also during the lens regeneration, and further that we shall be able to draw conclusions on the activity of the retina in the course of the regeneration of the lens.

On the basis of these suppositions we examined the behaviour of the phosphatase histochemically and chemically in connection with the regeneration of the lens of tritons. We chose the examination of the alcaline phosphatase for the reason because we possess already numerous literary data concerning the action of it in other regenerative processess, in developing organs and (in general) in normal tissues, — based on cytochemical and microchemical examinations.

### *Material. Methods*

We experimented upon 110 *Triton cristatus* gathered without selection. The removal of the lens of their right eyes was executed in ether narcosis. The left eye preserved intact has served as the control of the right eye. After the operation, till their sacrifice, the animals were regularly fed. For the histochemical examinations we sacrificed the animals by decapitation in groups of 8 to 12, on the 3rd, 5th, 8th, 10th, 12th, 14th, 18th, 22nd days following the operation. The fixation was carried out in 80 per cent alcohol kept for 8 hours in the ice-box. After the fixation we removed the skull-bones through operation instead of decalcination. We chose this technique because a further considerable loss of enzymes would have been inevitable during the decalcination. Further, we treated our materials according to the method elaborated by *Gomori* (1939, 1941) and by *Takamatsu* (1939) for the histochemical determination of the phosphatase. The *pH* of our incubating solution was 9,5. For incubation time we fixed, on the basis of previous investigations, 18 hours. As a result of the reaction a black precipitate (*CoS*), highly apt to microscopical analyses appears on the places corresponding to the phospatase. This proceeding alone was not sufficient, because there is hardly any difference in the colour of the precipitate and the black pigment which is present in a great quantities on the place of the reaction, especially in the iris and this makes evaluation difficult. Therefore we changed the method of *Gomori—Takamatsu* as follows : we transformed the calciumphosphate — arisen in consequence of the enzyme-activity and precipitated in the tissues — into lead phosphate, and later by the help of potassium bich omat into lead chromate; so we succeeded in localizing the enzyme as a yellow, insoluble, readily identifiable precipitate.

The microchemical analyses were executed on the 3rd, 8th, 10th, 12th, 14th, 18th, resp. 22nd days of development. As material of our investigations we used partly the normal and the »experimental« eye of the same triton, partly the eyes of non-treated animals. We obtained these materials by removing the bulbs of the animals narcotized in ether and by cleaning them carefully from all connective tissue. There too, we made comparisons, between the normal and operated eyes of the same animals on the one hand, and between the normal eyes of non-operated animals on the other hand. After the removal we weighed the bulbs, and adding a drop of chloroform, we triturated each of them separately in a small tube, taking care especially of the retina. Then we pipetted 1,5 ml. 0,2 M. concentrated glycerophosphate *Na* solution adjusted to *pH* 9,5 in both tubes, and we stirred it until the suspension became homogenous ; then we incubated it for 18 hours at 37° C. For each examination we took off from the above-mentioned suspension 0,5 ml. and after removal of the proteins we determined its inorganic phosphate contents by means of the *Martland—Robison* colorimetrical micro-method (1923).

### *Experiments*

To estimate properly the results of our experiments it seems necessary to go over the process of a normal lens-regeneration (*Sato*, cit. *Mangold*, p. 316). The successive process of a lens-regeneration in the circumstances in which we made our experiments is as follows : After the removal of the lens the edge of the iris swells and grows rich in pigment (1st—5th day). After this the depigmentation of the iris takes place and a gap appears between its two layers (5th—10th day). Then the edge of the iris begins to proliferate and to form a hollow epithelial vesicle (10th—15th day), in which fibres appear (17th and 18th day) Finally the new, regenerating lens detaches from the dorsal edge of the iris (18th—21st day). The new lens is quite normal in its structure and differentiation, but it is smaller than the original lens and reaches normal size only later. Nevertheless this regenerating process is greatly subject to individual variations ; therefore we found it proper to evaluate the changes of the phosphatase occurring in the operated eye during the regeneration on the basis of comparisons with the normal eye of the same animal. The above-mentioned terms of the successive sacrifices were chosen with regard to the same points of view.

*Histochemical investigations*

We examined first the phosphatase content of the eyes of the control animals (Fig. 1). We found it equal in both eyes of the same animal without any difference in quantity or localization. We obtained a general, slightly positive mainly nuclear reaction. It may be observed that the reaction is stronger in the external and internal granular layers and in the ganglion cells of the retina than in the other layers, where it is scarcely visible. In the epithelium

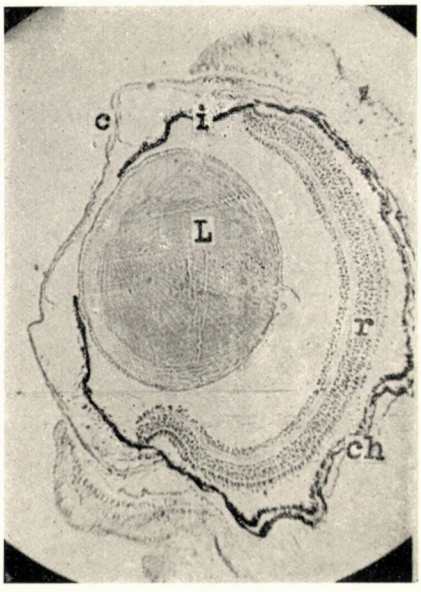



*Fig. 1.*

Left eye of a non-operated *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. A diffuse, moderated nuclear reaction is to be seen. *General remark.* Signs occurring in most of the figures : *B* = left (control) eye ; *J* = right (experimental) eye ; *r* = retina ; *i* = iris ; *ch* = choroid ; *c* = cornea *L* = lens of the eye ; *l* = lens vesicle.

of the lens, in the cornea and in the peribulbar tissue, we may notice a kind of nuclear reaction like the one observed in the retina. As for the iris, only the cells of the frontal and dorsal epithelial layer show a moderate nuclear reaction. The choroid, the sclera may be practically considered as free from enzyme. It may be observed that the retinal reaction is not stronger than the nuclear reaction of the environment : only a greater density of cells makes it more striking. We may remark that the analysis of the iris and chorioid was made with the above-described lead-chromate modification.

On the 3rd and 5th days following the operation microscopical examination showed a general increase of the reaction in the regenerating cornea. A pronounced reaction was observed in the fornices. The retinal reaction did not

change significantly (Fig. 2). In several cases a scarcely perceptible increase of activity could be observed on the experimental and the control retina visible rather beside the iris.

8 days after the removal one may observe that, in comparison with the earlier phases, only the experimental eye showed a changed reaction (Fig. 3), though a slight rise of activity might be found in the control eye too. In this phase the retina of the experimental eye gives already a stronger reaction than that of the control eye. The strengthening of the reaction is parti-

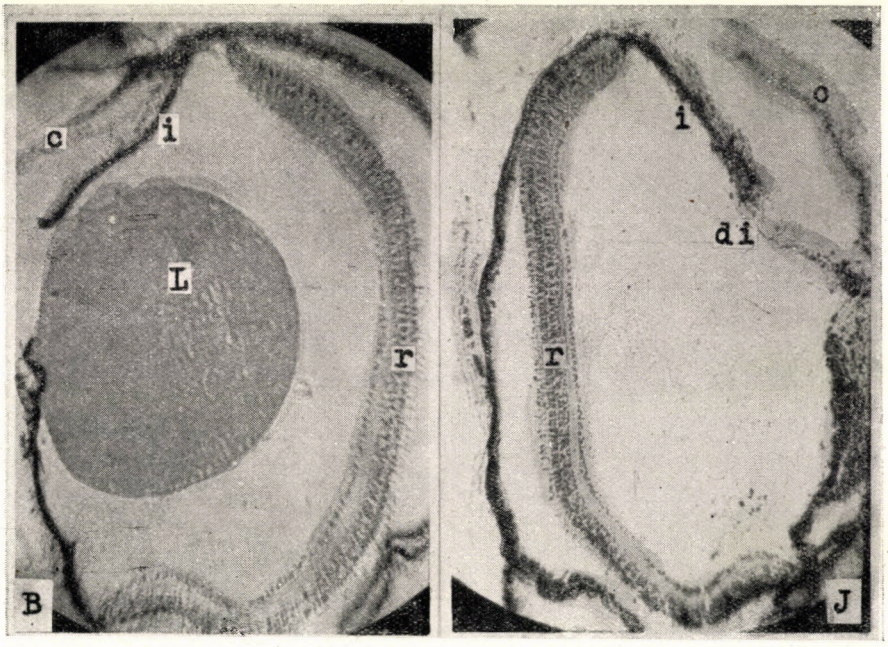



*Fig. 2.*

Five days after removal of the lens (*Sato*'s 1st phase). Both eyes of *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. There is no important difference between the activity of the two retinae. Note, in the experimental eye (*J*) the swollen margin of the dorsal iris (*di*) and the hypertrophic cornea (*c*).

cularly visible in the external granular layer, whilst towards the inside it keeps diminishing. One may observe that the increase of the reaction begins in both eyes beside the iris. But the proliferation of cells occurring on the dorsal edge of the iris does not show any increase of activity.

On the 10th day of regeneration the already mentioned positivity appears in the retina of the normal eye beside the iris and there mainly in the external granular layer (Fig. 4). In constrast to this the reaction in the retina of the operated eye proves to be diffuse and more intense (Fig. 4, 5), though a careful observation may show that it is, even in this case, darker on the peripheral

parts. Higher magnifying clearly indicates that the intensity of reaction shows a gradually diminishing tendency from the external cellular layer of the retina towards the internal parts (Fig. 5). The reaction observed in the outer and especially in the inner epithelial layer of the dorsal iris is of the same intensity as in the retina. The newly formed lens vesicle shows, on the contrary, only a mild reaction.

The reaction of the retina increases considerably on the 12th and 14th day which is especially well visible in the 14 days old animals (Fig. 6). The

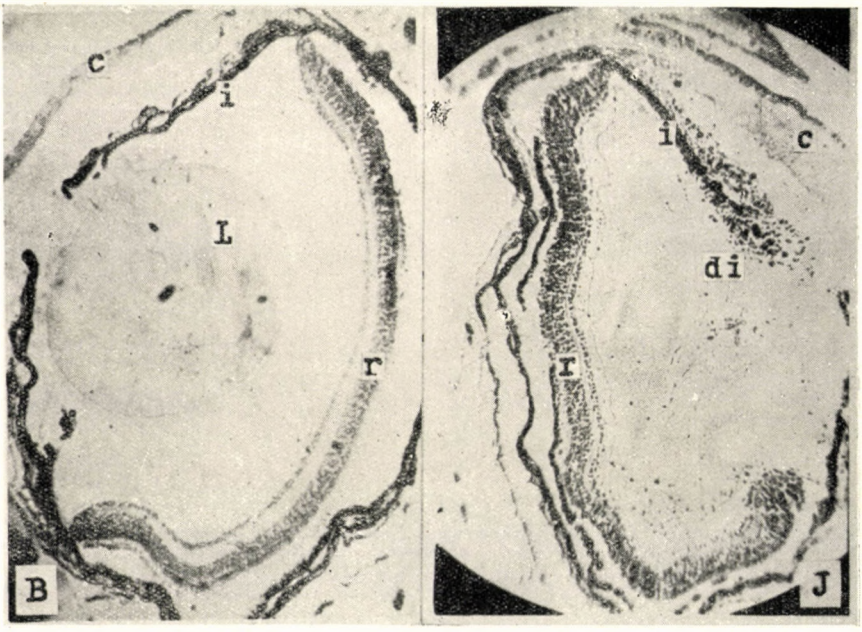



*Fig. 3.*

Eight days after operation (*Sato*'s 3rd phase). Both eyes of *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. Enzymic activity is slightly greater in the retina (*r*) of the experimental eye (*J*) than in the control eye (*B*). The cellular swelling on the dorsal margin of the iris (*di*) is deficient in enzymes. In the retina of the control eye a slight marginal reaction is to be observed.

massive reaction in the retina of the experimental eye is much stronger than the reaction in the control retina, though we may find here also as in the preceeding cases — some enzyme activity on the edges. The regenerating cornea, the conjunctiva (mainly in the fornix) is very active ; while on the contrary the regenerating lens, in which the first signs of the formation of lenticular fibres appear, presents a very faint reaction.

In the 18 days old animals we may observe a considerable decrease of the retinal reaction of the experimental eye, and now, excepting some parts, where a slight difference is still visible no difference may be found any more between

the two, the experimental and the control retinae (Fig. 7). Nevertheless the regenerating cornea gives in many cases an important degree of reaction. In this phase of regeneration newly formed concentric fibres fill up the cavity of the lens vesicle.

22 days after the removal of the lens the regenerating lens shows a differentiation similar to that of the original lens, only it is smaller (Fig. 8). In no

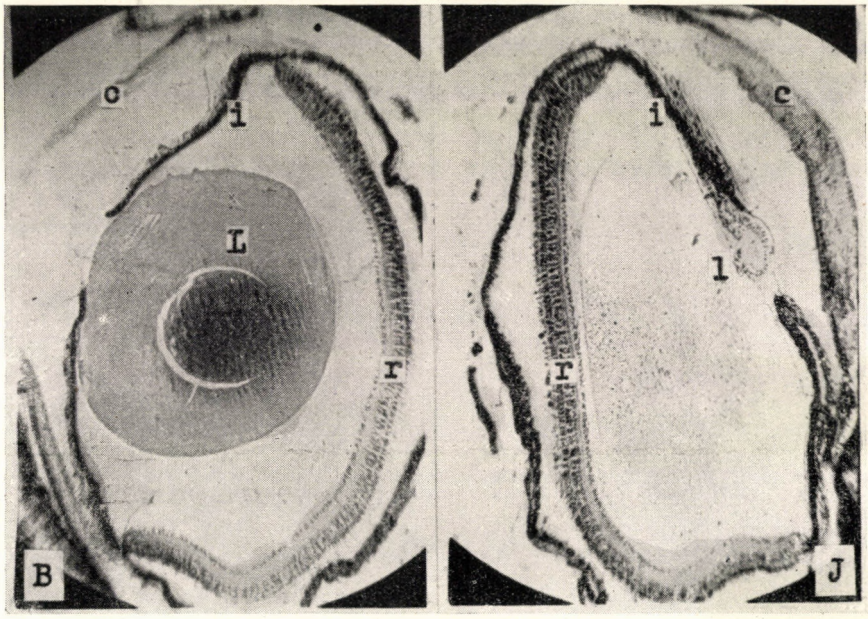



*Fig. 4.*

Ten days after removal (*Sato*'s 4th phase). Both eyes of *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. Note, in the retina (*r*) of the experimental eye (*J*) the diffuse uniform reaction, — more intense than the retinal reaction of the control eye (*B*). The lens vesicle (*l*) visible on the dorsal margin of the iris contains scarcely any enzymes. In the lens (*L*) of the control eye and on the marginal parts of its retina enzymic activity is to be remarked.

instance of this phase could we observe any difference between the activity of the two retinae. The picture resembles the reaction found in the eyes of non-operated animals (Fig. 1).

### *Chemical investigations*

On Table I. we summarized the results of the microchemical investigations carried out with the above-mentioned methods and phases of development. By activity we mean the quantity of free phosphate of 5 experimental, resp. control eyes (bulbus) split off in 18 hours by 1 mg. (wet weight) under the above-mentioned circumstances (at the temperature of 37° C., at 9,5 pH in

0,2 *MNa*-glycerophosphate). The comparison of these values of the experimental and the control eyes supplied us the percent-specification of the increase of the activity in the operated eye as it is visible on Fig. 9. The increase of the enzymic activity starts after the 8th day, attains its culmination on the 14th day, when the enzyme activity of the operated eyesshows an 83 per cent increase compared with the control eyes. In the following phases the enzymic activity of the experimental eye approaches rapidly the normal value.

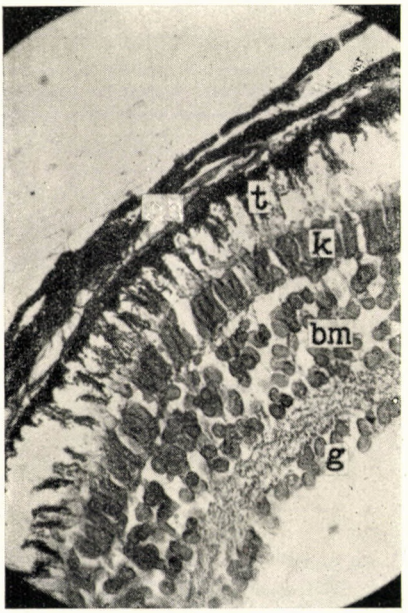



*Fig. 5.*
Ten days after operation. Detail of retina of the experimental eye (*J*). Phosphatase reaction. Note, the decrease of intensity of the reaction from the outer cellular layer (*k*) towards the layer of the ganglion cells (*g*). *t* = tapetum, *bm* = inner nuclear layer.

Table I.

| Days after the operation | 3rd | 8th | 10th | 12th | 14th | 18th | 22nd |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Activity of operated eye in mg | 0,0266 | 0,0275 | 0,0286 | 0,0280 | 0,0396 | 0,0281 | 0,0214 |
| Activity of normal eye in mg ..... | 0,0227 | 0,0204 | 0,0208 | 0,0171 | 0,0218 | 0,0207 | 0,0191 |
| Increase of activity in %, in favour of the operated eye | 17,5 | 34,5 | 37,5 | 64 | 83 | 36 | 10 |

*Activity* = free phosphate split by 1 mg wet weight of 5—5 eyes (bulbs) at 37° C and pH 9,5 in 0,2 M Na-glycerophosphate in 18 hours (mg).

## *Discussion*

*Speeman*'s opinion, that the lens-formation induced by the retina (*Törő* 1932), was built out by *Wachs* and his school into the theory of a secretory equilibrium between the lens and the retina. According to them there exists a secretory equilibrium — probably a chemical one — between the retina and the lens, because the secretion of the lens neutralizes the secretion of the retina, which induces the regeneration of the lens after its removal. The following

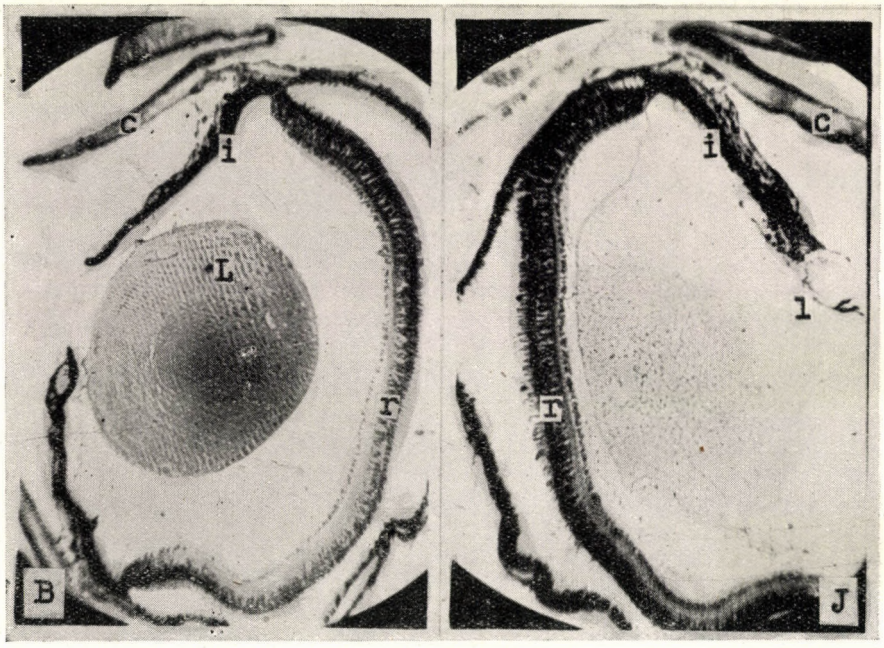



*Fig. 6.*

Fourteen days after removal (*Sato*'s 6th phase). Both eyes of *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. In the retina (*r*) of the experimental eye (*J*) very intensive enzymic activity is to be seen. The regenerating lens (*l*) dyes pale. Note characteristic marginal reaction in the retina of the control eye (*B*). The lens (*L*) too contains phosphatase.

experiments may argue in favour of the inhibiting influence of the lens: 1. A part of the dorsal edge of the iris implanted into the dorsal chamber of an eye still possessing a lens did not form a lens, but after the removal of the original lens, it did in 7 cases out of 8 (*Wachs*, *Sato* cit. by *Mangold*, p. 327). 2. If a larger lens was replaced by a smaller one, then on condition of a good adjustment regeneration was checked in most cases (*Wachs*, cit. by *Mangold*, p. 327). 3. But if the lens of a Triton, imbedded in paraffine, was implanted into the place of the removed lens of another Triton (*Kesselyák*, 1935), a lens or a lens vesicle regenerated. The influence of the retina on the inducing and

maintenance of regeneration is proved by the following facts: 4. Dorsal iris transplanted into the labyrinth of another animal (embryo) without retina does not regenerate lens (5 cases), but with retina it does (2, resp. 6 cases of 9) (*Wachs*, 1914, cit. by *Mangold*, p. 327). 5. If the whole retina is removed together with the lens, the retina regenerates first, and then the lens. (*Wachs*, 1920 cit. by *Mangold*, p. 327.)

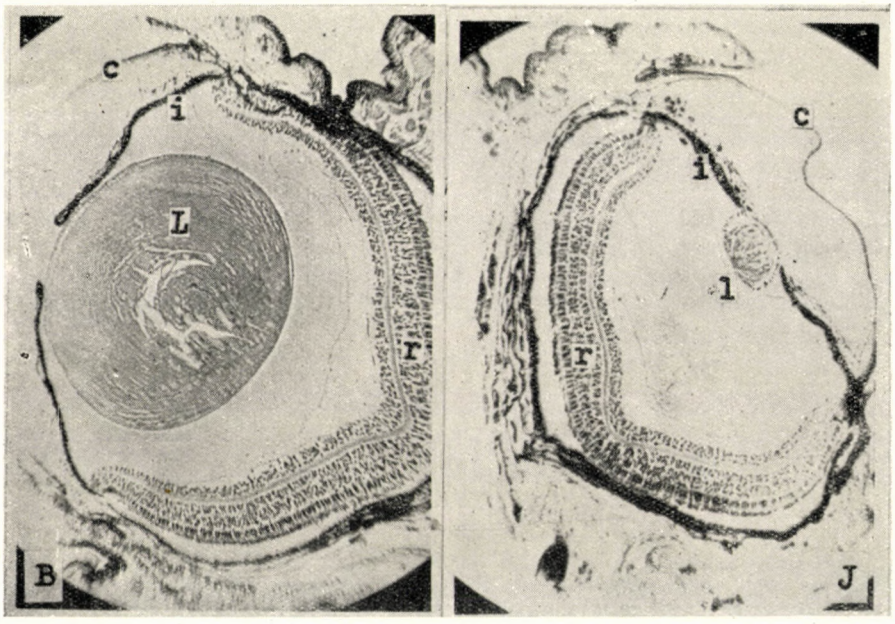



*Fig. 7.*
Eighteen days after operation (*Sato*'s 10th phase). Both eyes of *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. The difference between the activity of the retina (*r*) of the experimental eye (*J*) and of the control eye (*B*) is scarcely perceivable. The regenerated lens (*l*) is already segmented from the dorsal margin of the iris.

Naturally many objections could have been and also were raised against these experiments. Partly because of the small number of the animals used for the experiments, partly because of the occasional circumstance that some cells of hurt retina may also transform into lens-like structures, into the so-called lentoids (*Törő*, 1932; *Reyer*, 1948). This concerns especially the experiment No. 4., which shows only two absolutely positive cases, the four other cases are probably lentoids. In spite of the objections, the above described experiments prove the importance of the retina in the induction of the lens-regeneration, they could, however, not demonstrate a direct evidence of the determinating role of the retina in the regeneration.

The results derived from our experiments form the first phase of a series of experiments which will try to analyze the lens regeneration from the biochemical, resp. histochemical point of view.

Our observations concerning the normal eye correspond to some literary data: *Santoni* (1938) himself has found the phophatase-content of the lens very small; and according to *De Concilis* (1934), there is some alcaline phophatase in the retina too. *Verkstern* (1946 cit. by *Baur*, p. 572) affirms that the presence of adenosintriphopshatase in the retina shows a similar picture. Up to now no difference has been found between the adaptation of the retina to light or to darkness (cit. by *Baur*). *Lindeman* (1949) has found

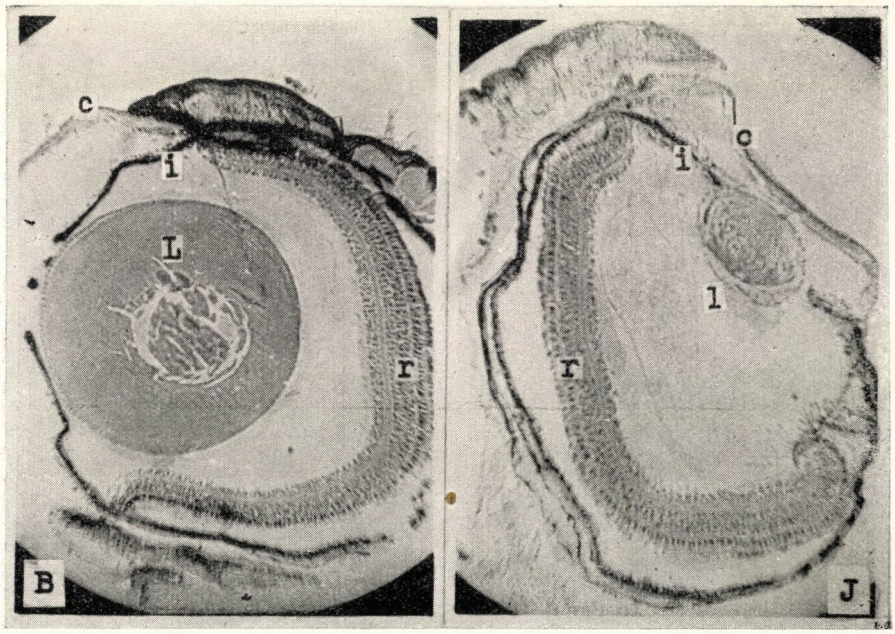



*Fig. 8.*
Twentytwo days after removal (*Satos*'s 13th phase). Both eyes of *Triton taeniatus*. Phosphatase reaction. No difference between the enzymic activity of the retina (*r*) of both eyes. Note the segmented new lens (*l*).

an important increas of phosphatase activity during the differentiation of the retina of the chicken embryo. *Sülmann* (1947, cit. by *Baur*, p. 572) has found also alcali-mono- and diesterase in the cells of the cornea.

According to our researches there is (in comparison with the normal eye) a considerable increase of enzyme activity in the retina of the experimental eye. It is manifest that this phenomenon is connected with the regenerating lens, as far as in certain morphologically demonstrated forms of development we may find a determined increase of the retina activity. If we observe, in the course of the regenerating process, the increase of activity in the retina of the experimental eye, we may find that it is confined to the period (from about the 8th day till the 18th) in which the lens is developing from the dorsal margin

of the iris. But even within this period activity increased during the appearance and formation of the fibres of the lens (Fig. 4 and 6). At the same time the regenerating lens contains scarcely any enzymes.

These examinations show that certain processes take place in the retina during ther egeneration of lens and in these processes the enzyme phosphatase plays an important role.

The phosphatases cooperate considerably in the metabolism of some organs or cells, and take part in their specific functions too. Thus they occur also in the illuminated retina (*Reis*, 1940), but their quantity seems to be independent of the light stimulus. Their role seems to be proved in the metabolism of nuclein acids, nucleotids and, in general, in that of nucleoproteins

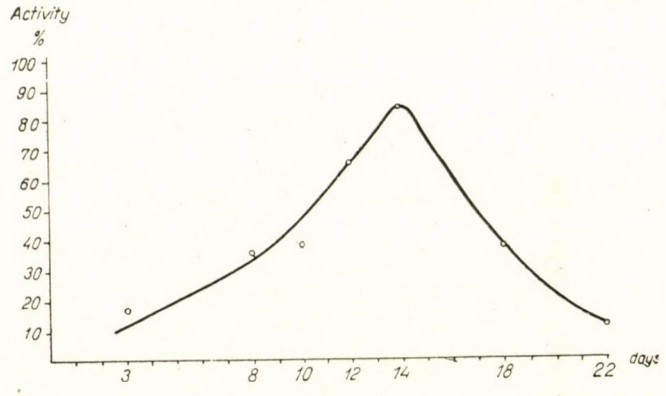



*Fig. 9.*
Increase of the phosphatase activity of the experimental eyes in percentage during the lens regeneration.

(*Sulkin*, 1948). Certain experimental data show the close connection of the phosphatase with the (collagenous) fibrogenetic processes too (*Danielli*, 1943, *Bourne*, 1943, *Lorch*, 1947) etc.

Taking into consideration, moreover, the circumstance that the increase of activity is intensified at the time of the formation of the lens and especially of the lenticular fibres, we may suppose that during regeneration such processes are going on in the retina which have an important role in or are perhaps responsible for the formation of the albumines of the lens.

Our experiments show further that the phosphatase-activity of the retina begins to change substantially only after the 5th day (Fig. 3, 4 and 6) though the introductory symptoms of regeneration — a strong depigmentation of the iris and formation of the gap — appear already before that time.

These data show that at the beginning of the regeneration the activity of the retina is not increased yet as much as could be expected on the basis of the increase of enzyme-activity observed in the later phases of regeneration.

So we may suppose that the role of the retina is smaller at the beginning of the regeneration than at the time of the formation of the lens. Perhaps the local destructive processes following the operation (*Reinke*, cit. by *Mangold*, p. 326), resp. the specific changes of metabolism connected with them, may induce the regeneration. This opinion is supported by the conclusion of *Striganova* (1950), concerning the regeneration of axolotl limbs.

The hypothesis arising from the numerous analyses which prove the undoubtedly important role of the retina in the induction of the lens-regeneration (*Wolff*, *Speeman*, *Wachs*, *Mangold*, *Törő* etc.) seems to be more probable. On the basis of these we may say that the retina is responsible for the induction of the regeneration ; but the processes taking place this time in the retina could not be demonstrated by means of phosphatase analyses — probably because in these processes it is not the phosphatase that plays the essential role.

Consequently, it seems that the changes occuring in the retina at the time of the formation of the lens differ in character from the changes responsible for the induction of the regeneration.

Comparing the enzyme content of the retina in the normal eye of the operated animals with that of the lens, there seems to be a certain connection between the phosphatase content of the retina and the lens. This opinion is supported by our finding according to which in the later phases of regeneration, especially on the 10th, 12th, 14th days, when even the retina of the normal eye shows some increase of activity, this activity goes parallel with the proportional increase of activity in the lens.

The changes of the enzyme contents of the control eyes prove that in the course of the regeneration of the organ (during the different phases of growth and differentiation) (Fig. 3, 4, 6) the process going on in the retina of the regenerating eye does not remain a local phenomenon, but influences the other eye and, probably, the whole organism. There are two possibilities for the extension of this process. One of them is that the retina of the regenerating eye produces a substance that would stimulate specifically the other eye through the blood stream. The other supposition is that the stimulation would excite, through the nervus opticus, the respective part of the central nervous system and this stimulation would effect the reaction on the other side. Taking into consideration the works of *Speranski* and his school, we suppose the latter to be more probable. This observation is proved by the fact, — borne out by many literary data, — that the central nervous system of the triton is able to register, receive and transmit certain stimulations (connected with regeneration). *Poleshaev* (1950) demonstrated in frogs the effect of the central nervous system and of the hypophysis on the regeneration of the limb. We may remark that these problems of the lens-regeneration of the triton are not yet cleared up and we plan to undertake further investigations in this field.

Our chemical results correspond, on the whole, with our histochemical ones, confirming them, except the beginning and the end of the regeneration (Fig. 9) when the chemical analyses show a certain increase of the enzyme activity of the experimental eye, a phenomenon which cannot be confirmed histochemically. This may be explained by the fact that we used up the whole bulb for our chemical estimations, and so the phosphatase-content of the cornea and conjunctiva and of the other tissues may have produced the difference which we disregarded and ignored in our histochemical investigations where we compared only the retinal reaction.

*Summary*

1. The authors examined histochemically and chemically the behaviour of the alcaline phosphatase in the regeneration of the lens of tritons.

2. Both histochemically and chemically, the increase of the enzymic activity could be observed in the retina on the 8th — 16th days following the removal of the lens. This may be connected with some phenomena of the lens-formation giving us the convincing certitude, that during the lens-regeneration processes of decisive importance are going on in the retina.

3. On the first 5 days no increase could be observed in the retina of the experimental eye. It is likely that in connection with the induction of regeneration processes, of such character are taking place in the retina in which alkaline phosphatase has no essential role.

4. During regeneration we observed some variations of the enzyme contents of the control eyes too.

## REFERENCES

1. *Baur, H.* 1948. Tierische Phosphatasen. Physiologie, pathologische Physiologie und klinische Bedeutung. Zeitsch. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung. Bd. 2, 507.

2. *Bourne, G. H.* 1948. Alkaline phosphatase andvitamin C deficiency in regeneration of skull bones. Journal of Anatomy, v. 82, p. 81.

3. *Danielli, J. F.* 1943. The enzymes of healing wounds. I. The distribution of alkaline phosphomonoesterase in experimental wounds and burns in the rat. Brit. J. exp. Path. v. 24, no. 4, p. 196.,

4. *De Concilis* 1934. Ricerche sulla fosfatasi retinica. Sperimentale, 88, 793. cit. Ber. Physiol. Bd. 85. (1935), 409.

5. *Gomori, G.* 1939. Microtechnical demonstration of Phosphatase in tissue sections. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., v. 42. no. 1. p. 23.

6. *Gomori, G.* 1941. The distribution of Phosphatase in normal organs and tissues. J. cell. comp. Physiol. v. 17, p. 71.

7. *Kesselyák, A.* 1936. Beiträge zur Kenntnis der Auslösungsfaktoren der Wolffschen Linsenregeneration. Arch. f. Entw. Mech., Bd. 134, 331.

8. *Lindeman, V. F.* 1949. Alkaline and acid phosphatase activity of the embryonic Chick Retina. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. v. 71, p. 435.

9. *Lorch, I. J.* 1947. Localization of alkaline phosphatase in mammalian bones. Quart. J, Micr. Sci. v. 88, p. 366.

10. *Mangold, O.* 1931. Das Determinationsproblem. III. Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. Ergeb. d. Biol. Bd. 7, 193.

11. *Martland, M., Robison, R.* 1924. Note on the estimation of phosphorous in the blood. Biochem. J., v. 18, p. 765.

12. *Polezsajev, L. V.* 1950. A nagyagyvelő és a hipofízis eltávolításának hatása a szervek regenerációjára. Доклады Акад. Паук СССР. 6. Hungarian text: Szovjet Orvostudományi Beszámoló v. II, no. 7, p. 355.

13. *Reis, J.* 1940. Sur les phosphatases de la rétine et de la chorioide. Arch.d Ophtalm. N. S. 3, p. 900. cit. Ber. Physiol. Bd. *124*, (1941), 634.

14. *Reyer, R. W.* 1948. An experimental study of lens regeneration in Triturus viridescens. I. Regeneration of a lens after lens extirpation in embryos and larvae of different ages. J. Exd. Zool., v. 107, no. 2, p. 217.

15. *Santoni, A.* 1938. Sulla fosfatasi del tessuto cristallinico. Ann. Ottalm. v. *66.*, 208. cit. Ber. Physiol. Bd. 113 (1939), 455.

16. *Süllmann, H.* 1947. Histochemische Untersuchungen über Phosphatasen der Cornea. Z. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentf., Bd. 1., 374.

17. *Speranski, A. D.* 1950. Hungarian text : Kivonatok A. D. Szperanszkij »Az orvostudomány elméletének alapjai« címü könyvéből. Szovjet Orvostudományi Beszámoló, v. II, no. 6.-7.

18. *Striganova, A.* 1950. Hungarian text: Az idegrendszer jelentősége a szerv-regeneráció folyamatában. Szovjet Orvostudományi Beszámoló, v. II, no. 6, 321.

19. *Takamatsu, H.* 1939. Histochemische und biochemische Studien über die Phosphatase. (I. Mitt.) Histochemische Untersuchungsmethodik der Phosphatase und deren Verteilung in verschiedenen Organen und Geweben. Trans. Soc. Path. jap., Bd 29, 492. cit. Ber. Physiol. Bd. 117. (1940), 290.

20. *Törő, I.* 1932. Die Regeneration der Linse in frühen Entwicklungsstadien bei Amblystoma mexicanum. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 126, 158.

21. *Wolff, G.* 1895. Entwicklungsphysiologische Studien. I. Die Regeneration der Urodelenlinse. Arch. f. Entw. Mech., Bd 1, 380.

## ПОВЕДЕНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ ВО ВРЕМЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРУСТАЛИКА ПО ВОЛЬФУ

З. Пошалаки, Ш. Келемен, И. Тэрэ, П. Нанаши

Реэюме :

1. Мы исследовали гистохимически и химически поведение щелочной фосфатазы в процессе регенерации хрусталика тритонов.

2. Через 8—16 дней после удаления хрусталика мы наблюдали с гистохимической а также с химической точки зрения повышенную активность энзима в сетчатке глазы. По нашему мнению, это явление стоит в связи с процессом регенерации хрусталика а является прямым доказательством того, что в сетчатке глаза во время регенерации хрусталика происходят очень важные процессы.

3. Во время первых 5 суток регенерации мы не установили повышенной активности энзима в сетчатке подопытного глаза. Мы считаем вероятным, что в этот период происходят начальные процессы регенерации, в которых щелочная фосфатаза не играет существенной роли.

4. В течение регенерации мы наблюдали некоторые изменение содержания энзима и в контрольных глазах.

Department of Laryngology of the Rochus Hospital in Budapest. *(Chef. : prof. A. Réthi)*

# HISTOLOGICAL ANALYSIS OF THE EXPERIMENTALLY DEGENERATED VAGUS NERVE

*Aurél Réthi*

Careful dissection of the larynxes of man, dog and horse shows that the classical descriptions regarding innervation have to be revised. Though the nerves of the larynx display generally a well defined disposition, their branches and the anastomoses exhibit so much variety that each individual is characterized by the same as much as by his fingerprints.

Anastomoses within the human larynx must be observed very closely. The following are invariably present : 1. The Ansa Galeni, between the inner branch of the superior laryngeal nerve and the recurrent nerve. Muscle branches are sent off by this ansa. 2. Between the inner branch of the superior laryngeal nerve and one branch of the recurrent nerve, in the deeper part of the transverse muscle. 3. The recurrent nerves of the two sides communicate, under the transverse muscle. 4. The external branch of the superior laryngeal nerve communicates with the inner branch of the same nerve and the recurrent nerve.

A number of clinical observations are giving evidence of a double innervation of the laryngeal muscles. The variety of the branches and anastomoses is followed by an equal variety in the innervation, regarding participation of the different innervating elements and intensity. This accounts for the observations according to which similar nerve lesions result in a varying degree of paralysis, as demonstrated by different positions of the vocal cords.

The observations quoted above relating to the double innervation were made on the inner surface of the larynx or by experimenting on the superior laryngeal nerve. It was felt that experimentation should be carried back to the intracranial origin of the vagus nerve.

The experiments were carried out on dogs.

*Anatomical remarks concerning the laryngeal nerves of the dog.* The anatomic pattern of the laryngeal innervation in dog and man is strikingly similar, though it is more differentiated in man according to the higher stage of evolution. The IX., X., XI. cranial nerves show much the same topography at the cerebral base. The intracranial portion of the vagus is free from any communication with other nerves. Immediately after leaving the skull, through the jugular

foramen, the vagus receives the inner branch of the accessory. Anastomoses between vagus and glossopharyngeus, respectively hypoglossus, and between the vagus and the sympathicus result in a close correlation between them all.

In man, as observed by *Hyrtl*, but not mentioned generally, there is invariably an anastomosis between the vagus and the cervical plexus. There is evidence that in the dog the cervical plexus has a certain role in the second innervation.

After having left the skull there is but one difference between the conditions in dog and in man : in man, the sympathetic nerve runs, after communication with the vagus, independently ; in the dog, the two trunks run, below the anastomosis, together as far down as the thorax where they divide.

The plan was to sever the vagus within the skull, because the vagus nerve undergoes a change in composition after having left the skull. It must be done without injuring other nerves. The life of the operated dog was to be preserved as long a possible phenomena of degeneration could arise. Furthermore the most suitable histological method to demonstrate the degeneration should be applied.

*Operation.* In order to gain access to the vagus the posterior scala has to be made accessible. After subcutaneous administration of 0,1 to 0,2 Gram of morphia ether anesthesia is given. The skin is divided from ear to ear by an arc-like incision. A strongly developed transverse bony crest marks the anterior border of the posterior scala. After dissection of the adherent muscles this crest is chiselled off. The muscles between the basis of this crest and the atlas are dissected from their adhesions to the bone. This dissection is performed by thermocautery to avoid abundant bleeding. The posterior scala is then opened by cautiously chiselling away the bone in the midline, where it is, as a rule, thin. The opening over dura is then enlarged with biting forceps, bleeding being controlled by bone wax. The nerves on the right side being more conveniently accessible, the opening is enlarged at this side. Care should be taken not to injure the cerebellum. After the opening of the dura, some cerebrospinal fluid will escape : by this the nerves become more accessible. The cerebellum is pushed sidewards with a spatula-like retractor of 1 cm width. Now the region of the exit of the IX., X. and XI. is exposed. Posteriorly, in form of a harp, one sees the XI., the vagus is thicker and is situated in the middle. In front of the vagus is the thin IX. A fine conchotome was found to be the best instrument to cut the nerve without injury to other elements.

The histological control of the secondary degeneration was accomplished according to the method of transverse examination of the nerves in polarized lights, as described by *Kálló*. Myelinic degeneration can be demonstrated this way in the third hour after onset of the process. To prevent a breakdown of the nerve fibre *Kálló* intercalated, embedding in egg white, between fixation

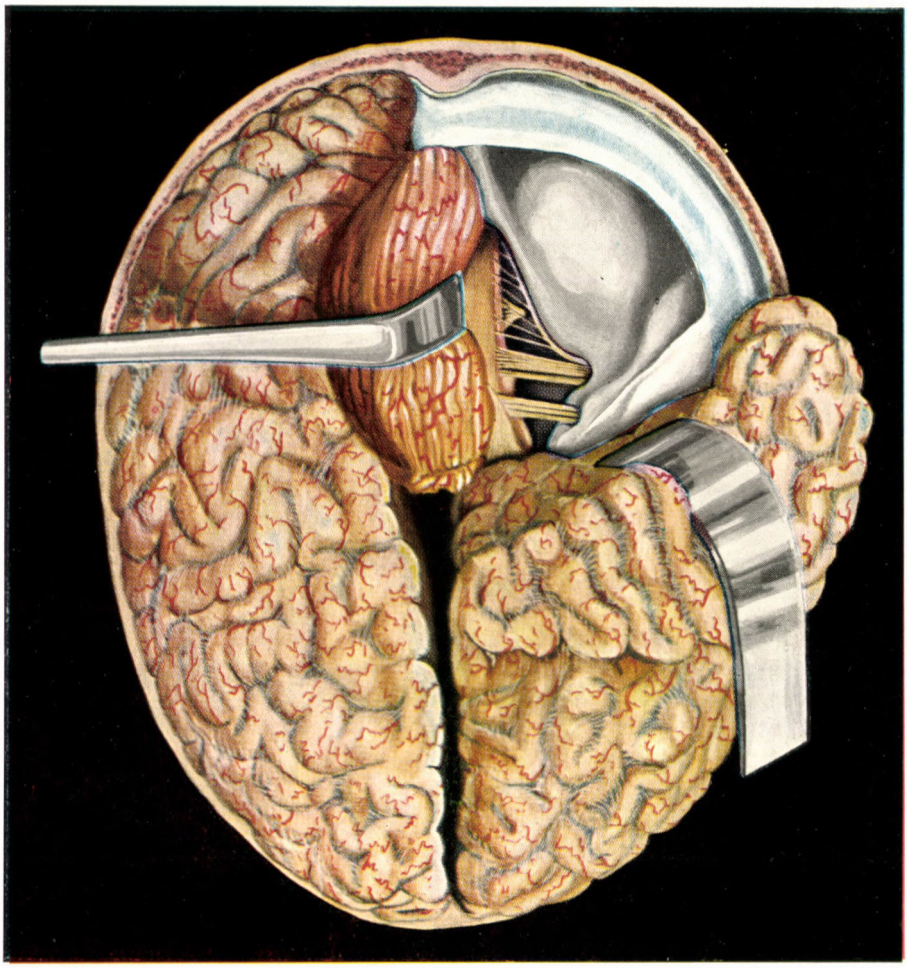


*Fig. 1.*

Hooking the hemisphere aside and the cerebellum to the medial the facial and acustic nerves are revealed ; beneath the glossopharyngeal the vagus and the accessory nerve, while behind the harp of the acessory, the hypoglossus is seated.

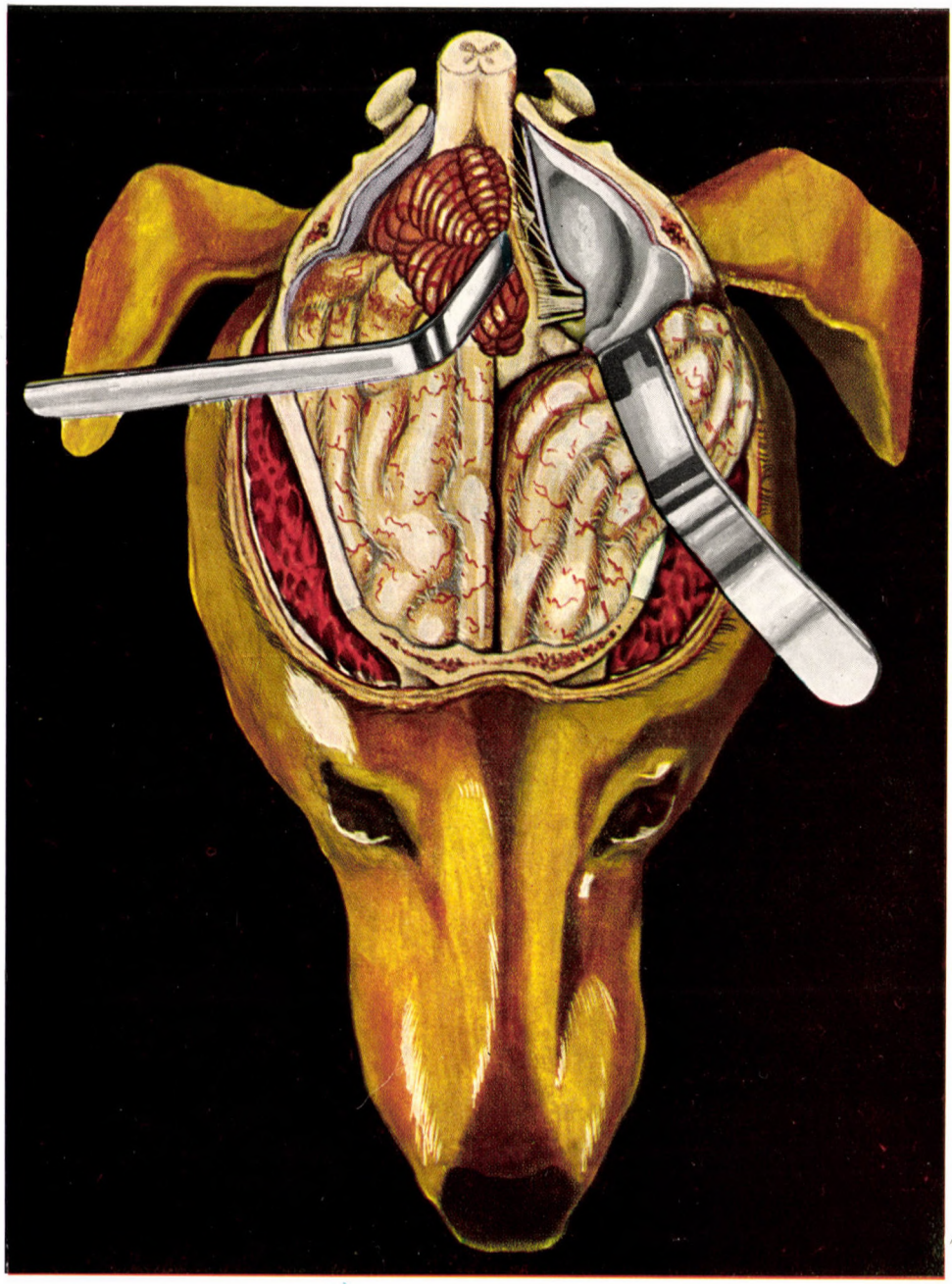


*Fig. 2.*
In dogs similar conditions prevail to that in man.

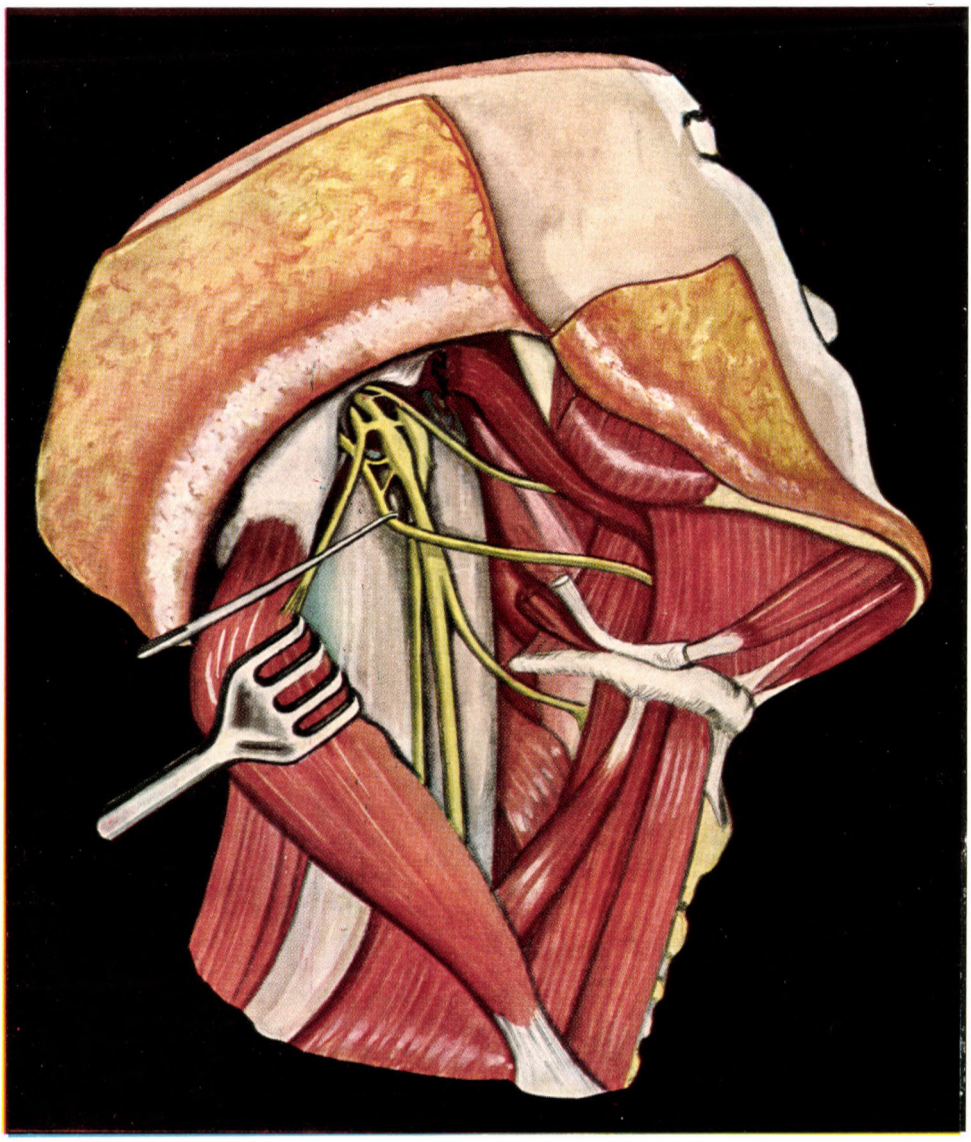


*Fig. 3.*

We see the glossopharyngeus, the hypoglossus, the vagus and its ramus, the nervus laryngeus superior, the sympathicus, and accessorius. We equally see the anastomosis of these with the vagus.

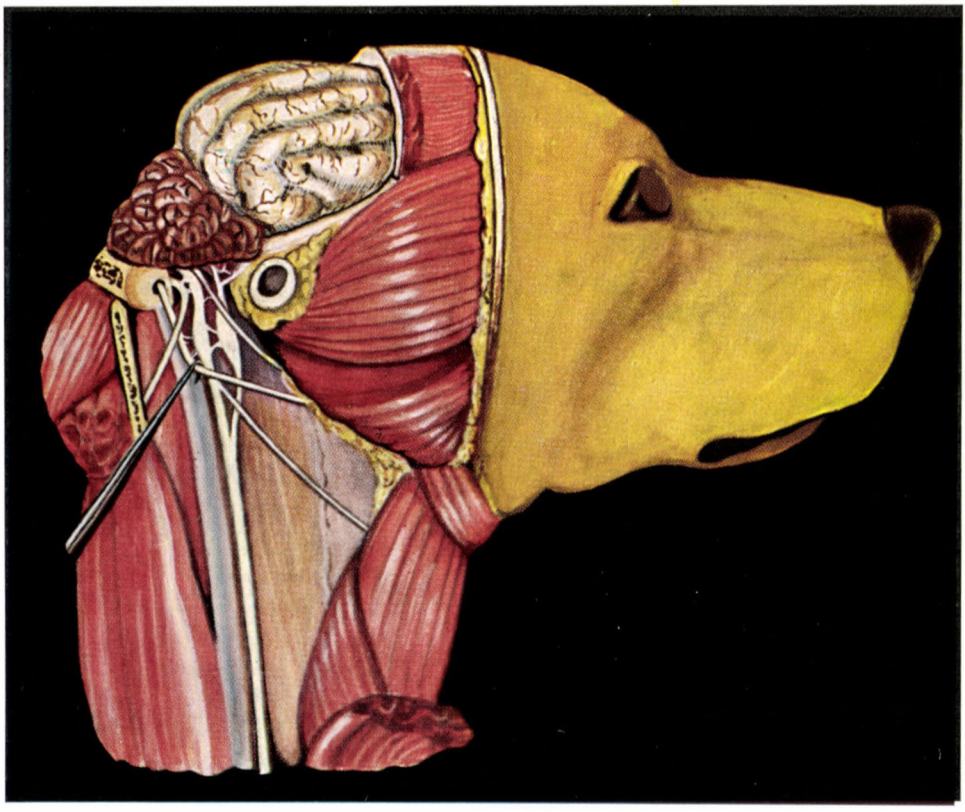


*Fig. 4.*

On the neck of the dog the same conditions may be found as in man with the difference that in the dog the sympathicus unites with the vagus after anastomosis formation.

and sectioning. Frozen sections are prepared, mounted in glycerin and examined in ploarized light. — In degeneration *Kálló* observed a swelling of the axon ; later its advancing destruction was seen ; after 4 weeks, fat-like substances are hardly demonstrable and the visual field corresponding to the destroyed nerve is entirely dark. — Whereas previously, with the osmium method, the life of the animals was preserved for four weeks to obtain the best results, with the polarization method 8 days were found the most adequate time.

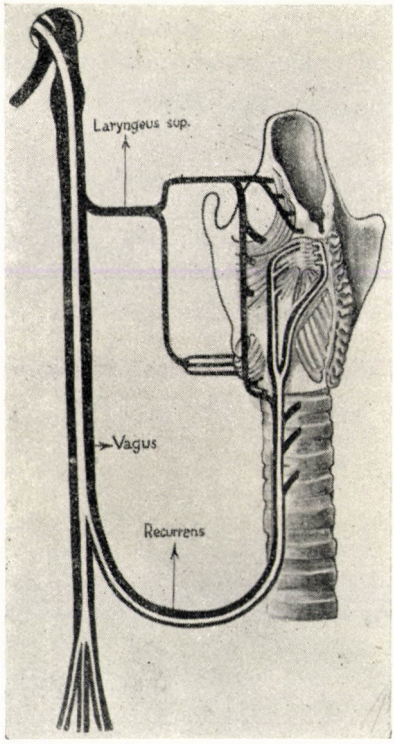



*Fig. 5.*
The accessorius is intracranially severed. The upper laryngeal nerve, the ansa Galeni and the tracheal recurrens rami are uninjured but the muscular rami of the recurrens are degenerated.

## *I. Accessory Nerve*

This nerve leaves the skull through the jugular foramen. Then it divides in two branches. One of them (ramus externus) runs in the direction of the sternocleidomastoid muscle innervating this and the trapezius muscle. The ramus internus joins the vagus. During the first days after severing the nerve, the dog lies apathetically, then it gradually recovers and begins to accept food. Initially, the anterior paw on the side of the cut nerve is slightly clumsy but

recovery soon occurs. The dog is killed by the end of the 4th week or on the 8th day respectively. The vocal cord of the operated side is immobile in respiration.

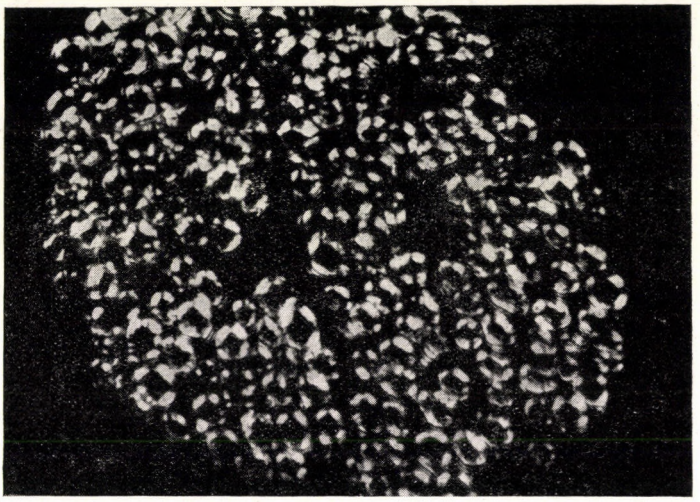


*Fig. 6.*
After severing of the accessory nerve, the external branch of the upper laryngeal nerve is completely sound. (Polaric picture.)

Cutting of the accessory nerve was performed in 30 cases. Paralysis could be established in all of them.

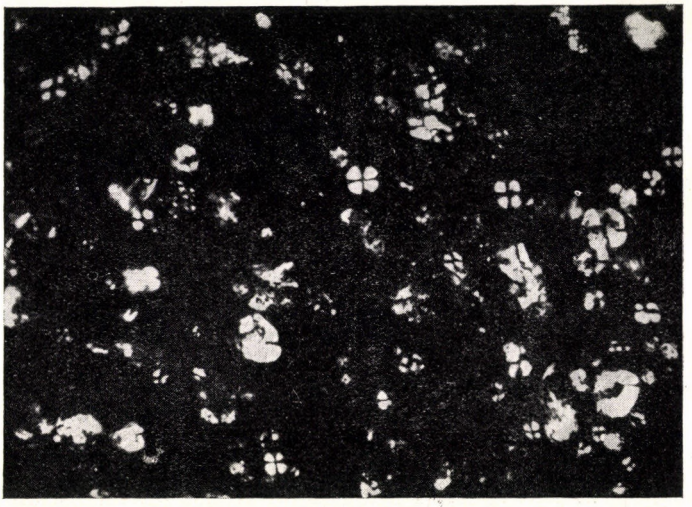


*Fig. 7.*
8 days after severing the accessorius, the recurrens shows large scale degeneration.

Histologic examination could reveal a considerable number of degenerated fibres in the vagus trunk, below the anastomosis with the XI. nerve. These were partly situated in the thorax and partly formed the majority of the fibres of the recurrent-nerve. The process of degeneration was particularly conspicuous in the motoric fibres of the recurrent nerve where only a few myelinic sheaths were found intact. Degeneration was found below the transversus muscle also

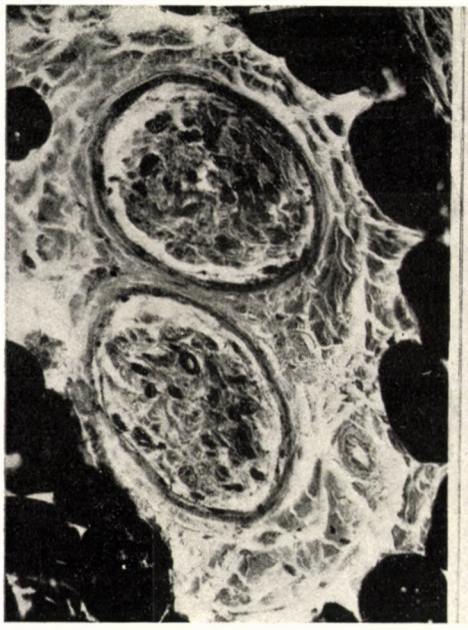


*Fig. 8.*

The ramus running to the transversus muscle of the recurrens is almost entirely degenerated. (Osmic praeparatum.)

*Fig. 9.*

Running to the transversus muscle the ramus of the recurrens on the opposite side is completely sound.

in the anastomosis with the recurrens of the other side. The trunk of the superior laryngeal nerve was free of any degeneration and so were its branches. As it was mentioned the superior laryngeal nerve communicates through the ansa Galeni, with the n. recurrens. Both this anastomosing nerve and its branches were free of degeneration. Unlike the recurrens nerve which has undergone degeneration its tracheal branches were thoroughly intact.

This experiment has shown that the motoric elements of the recurrent nerve derive from the accessory nerve joining the vagus. Therefore, the cutting of the accessory nerve is followed by a paralysis of the vocal cord of the same side i. e. symptoms of recurrens paralysis occur. On the other hand, no degeneration

is found in the superior laryngeal nerve especially in its external, purely motoric branche the superior laryngeal nerve does not contain fibres deriving from the accessory nerve.

## *II. Vagus Nerve*

The exit of the vagus nerve lies within the jugular foramen, between the glossopharyngeus and accessory nerve. It is here that it forms the ganglion jugulare. 1 cm below the jugular foramen the ganglion nodosum is situated. On histologic examination after severing the vagus the motoric fibres of the recurrent nerve are found intact, and so are its muscular branches too. — Degene-

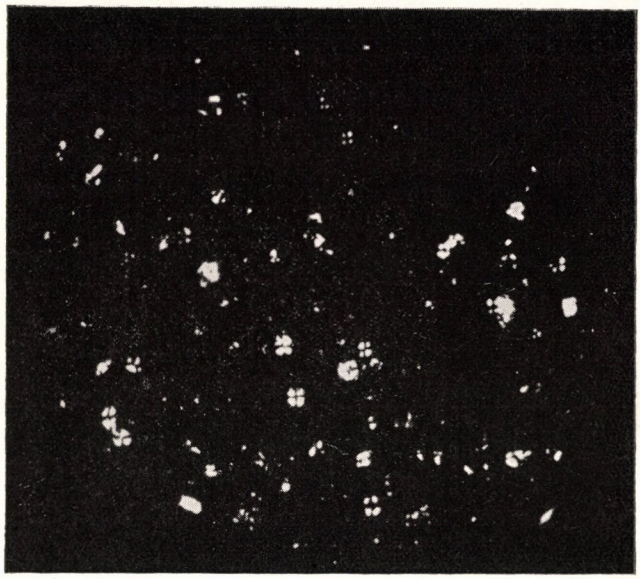


*Fig. 10.*
The external ramus of the superior laryngeal nerve shows large scale degeneration.

ration is found in the trunk of the superior laryngeal nerve. In the inner branch the degeneration is of moderate degree whereas the outer branch which is a pure motor nerve is almost completely degenerated.

Degeneration is of moderate degree in the trunk of the superior laryngeal nerve and its inner branch. This phenomenon is to be attributed to the fact that the vagus nerve had been severed within the skull i. e. above the ganglia. The innerbranch of the superior laryngeal nerve consists mostly of sensory fibres while it contains only few motoric ones. The nerve cells of the sensory

fibres lie in the ganglia, thus the intracranial division of the nerve cannot result in degeneration of the sensory fibres. In the common trunk of the superior laryngeal nerve, degeneration occurs in the fibres of the external branch and in the few motoric fibres of the inner branch.

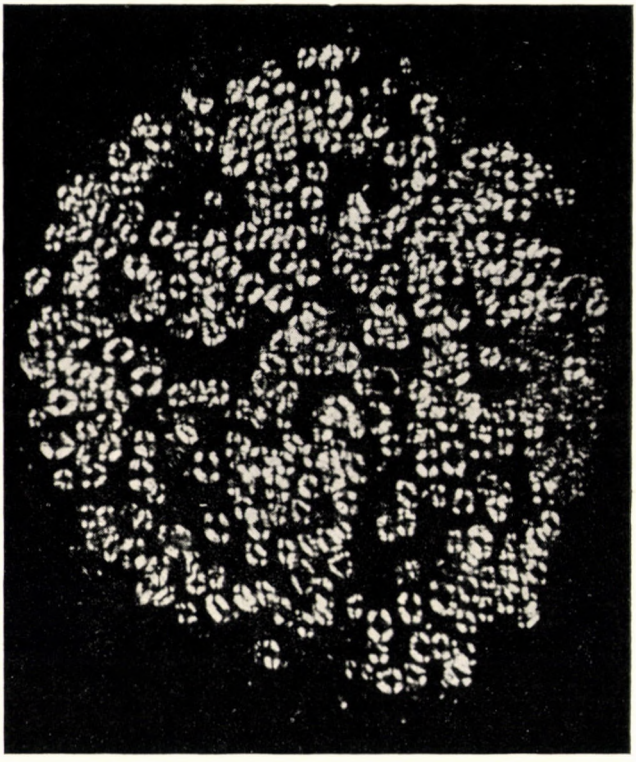


*Fig. 11.*
After severing the vagus the trunk of the recurrens remains sound.

## Extracranial experiments

### *I. Recurrent Trunk*

If the recurrent nerve passing along the trachea is dissected and cut highly different conditions are found above and below the division respectively, the process of degeneration depending on the fact whether the nerve fibre has preserved its connection with its nerve cell or this connection is interrupted. Cranially from the division the trunk of the superior laryngeal nerve and its branches (both inner and outer) are intact and so is the ansa Galeni constituting the substance of the superior laryngeal nerve. As for the recurrent trunk, the

fibres, above the cutting, originating from the ansa Galeni are intact, like those tracheal branches of the recurrent nerve which are above the level of severance. All motor elements of the trunk, the muscle branches undergo degeneration.

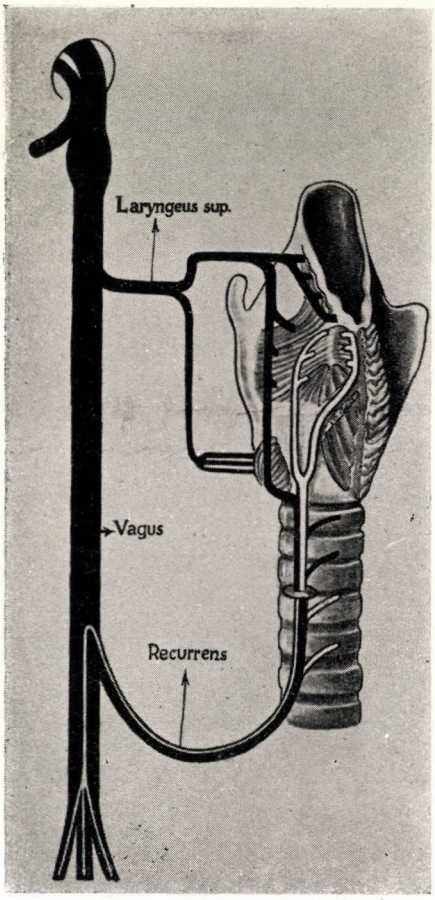



*Fig. 12.*

The right recurrens is severed. From the severing towards the larynx the superior laryngeal nerve, the ansa Galeni and the tracheal recurrens rami are intact, but the motoric rami of the recurrens are degenerated. On the other hand between the place of severing and the vagus the ansa Galeni, the nerve fibres forming the continuation of the ansa Galeni and the tracheal rami of the recurrens formed from the ansa Galeni fibres are degenerated, while the recurrens fibres proper are intact.

As for the part below the section, the reverse condition is observed : the nerve elements having entered into the recurrent nerve through the ansa are entirely degenerated, so are e. g. the tracheal branches. The motoric elements of the tracheal trunk have remained thoroughly intact.

### *II. Superior Laryngeal Nerve*

Following section of the superior laryngeal nerve trunk all branches originating in this nerve degenerate i. e. the inner and outer branch. Similar degeneration can be observed in the ansa Galeni, its branches, and the fibres

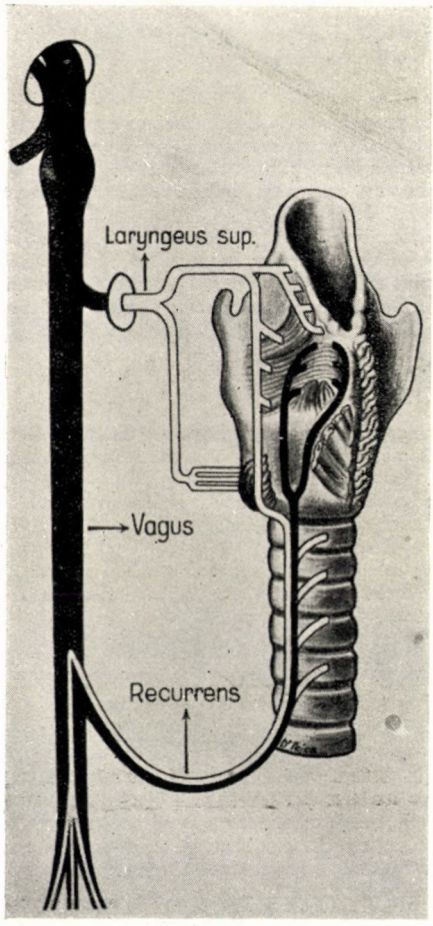



*Fig. 13.*
The trunk of the superior laryngeal nerve is severed. The external and internal ramus of the superior laryngeal nerve, the ansa Galeni forming continuation of latter and the tracheal recurrens rami are degenerated, while recurrens fibres proper coming from the vagus are intact.

of the ansa entering the recurrent nerve. According to these processes, the tracheal branches of the recurrent nerve forming the substance of the ansa Galeni degenerate thoroughly whereas the motoric substance of the recurrent nerve i. e. its muscle branches remain intact.

My aim being to demonstrate the double innervation of the laryngeal muscles, though this paper is not especially concerned with the problem of the sympathetic fibres. However, no observations do furnish any proof of a motoric role of sympathetic fibres in the innervation of the striated laryngeal muscles. On the other hand, stress is to be laid upon the fact that the original vagus nerve i. e. its intracranial section is composed of pure vagus elements, without a trace of sympathetic elements.

*Summary*

The laryngeal muscles proper have a double innervation. This offers a variegated picture according to the individual pattern of branchings and anastomoses.

After severing the intracranial portion of the accessory nerve, in dogs histological examinations show degeneration of the vast majority of the fibres in the recurrent while no degeneration occurs in the superior laryngeal nerve.

The sectioning of the intracranial vagus left the motor fibres of the recurrent nerve intact while the motor component of the superior laryngeal nerve is in complete degeneration.

Section of the recurrent trunk on one hand and of the superior laryngeal trunk on the other hand yields results similar to those seen after intracranial nerve dissections.

## REFERENCES

1. *Dolgv- Saburoff*, B.: 1935. Zur Lehre vom Aufbau des Vagussystems. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 105. Band. l. Heft. 79—93 p.

2. *Kiss, F.:* 1931. A nervus vagus és a nervus symphathicus viszonya. Orvosi hetilap. LXXV. évf. 4. sz.

3. *Kiss, F.:* 1931. Le rapport entre le pneumogastrique et le grand Sympathique. Arch. d'Anat., d'Hist. et d'Embryologie. t. XIII. p. 163. — Archives du Muséum d'Hist. Nat. de Paris. 6. série. t. VII. p. 147.

4. *Molhant:* 1910. Le nerf vague. Névraxe, t. XI. p. 168.

5. *Chase and Ranson:* 1914. The Structure of the roots, trunk and branches of the Vagus nerve. Journ of comp. neurol., t. XXIV. p. 31.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПЕРЕРОЖДЕНИЕ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

А. Рети

Р е з ю м е

Мелкие мышцы горла имеют двойную иннервацию, выраженную в различной степени, по количеству анастомозов и разветвлений. Иннервация горла человека похожа на инервацию горла собаки. В цели выяснения сути двойной иннервации, автор перерезал внутри черепа добавочный нерв, тщательно избегая при этом повреждение других частей нервной системы. Гистологическое исследование показало, что основная часть двигательных волокон n. recurrens подвергалось перерождению; а n. laryngeus superior остался неповрежденным. При внутричерепной перерезке блуждающего нерва, двигательные волокна n. recurrens остались целыми, а в то же время в двигательных волокнах n. laryngeus superior встречалось полное перерождение.

Перерезка ствола n. recurrens и, — в другом случае ствола n. laryngeus superior, вела к таким-же результатам.

Institut für Pathologische Anatomie der Universität in Szeged. *(Vorstand : Prof. Dr. B. Korpássy)*

# DIE ENDOKRINEN BEZIEHUNGEN DER ANENCEPHALIE

*János Török*

Ein eingehendes morphologisches Studium der endokrinen Drüsen schien uns bei der Anencephalie von zwei Gesichtspunkten aus lohnend. Der eine Gesichtspunkt hängt mit gewissen zur Zeit noch weitgehend ungeklärten Problemen des hypophysär-hypothalamischen Systems zusammen. Bei Anencephalie fehlt das gesamte Gehirn, damit auch der Hypothalamus, dieses supponierterweise dem endokrinen System übergeordnete dirigierende Organ. Es fragt sich, welchen Einfluss das Fehlen des Hypothalamus im intrauterinen Leben auf die Struktur und darüber hinausgehend auf die Funktion des endokrinen Systems ausübt. Der zweite Gesichtspunkt betrifft die hormonale Korrelation zwischen Mutter und Frucht. *Korpássy* führt die strukturellen Unterschiede in der Schilddrüse von Neugeborenen im Vergleich zu Säuglingen von einigen Monaten auf das Uebertreten von Schwangerschaftshormonen in den Kreislauf der Frucht zurück. Wir selbst haben von diesem Gesichtspunkte die Nebenniere von Neugeborenen geprüft und waren bestrebt die Rolle der für Neugeborene charakteristischen sog. foetalen Rinde der Nebenniere und ihren Zusammenhang mit Schwangerschaftshormonen zu klären. Die eingehendere Prüfung der endokrinen Drüsen von anencephalen Monstra und ihr Vergleich mit den gleichen Organen normaler Neugeborenen mag auch diesbezüglich wertvolle Erkentnisse vermitteln. Somit bilden unsere vorliegenden Untersuchungen eine Fortsetzung der vorerwähnten Arbeiten.

## *Eigene Untersuchungen*

Wir hatten Gelegenheiten im Laufe der letzten Jahre mehrere Anencephale Monstra zu obduzieren. In der letzten 2½ Jahren haben wir die Organe von 17 Anencephalen aufgearbeitet ; durch Ergänzung dieses Materials durch 3 ältere Fälle der gleichen Art stützt sich unser vorliegender Bericht mit seinen Folgerungen auf die Befunde, die an 20 anencephalen Früchten erhoben wurden.

Zunächst ist die Frage der *Häufigkeit* des Vorkommens der Anencephalie kurz zu besprechen. Unter den in der genannten Zeit obduzierten 237 Früchten waren 17 anencephal, d. i. 7,1%. Die Bedeutung der Anencephalie liegt noch klarer zu Tage, wenn man ihr Vorkommen mit der Häufigkeit anderer Missbildungen vergleicht. In unserem Obduktionsmaterial waren am häufigsten Missbildungen am Zentralnervensystem (in 26% der Fälle), des urogenitalen Apparates (25%) und des Magen-Darmtraktes (19,6%) beobachtet; die Anencephalie ist indes die häufigste Einzelmissbildung gewesen.

Die Mehrzahl unserer Fälle (16 aus 20) gehört zum weiblichen Geschlecht; männlichen Geschlechtes waren nur 4 Anencephale. In Anbetracht der mehrfach diskutierten Zusammenhänge zwischen Anencephalie und *Hydramnion* haben wir unser Material auch von diesem Gesichtspunkte aus gesichtet. Von den 20 zur Beobachtung gelangten Fällen lag bei 14 ein Hydramnion vor; in 5 Fällen konnte hierüber nichts bestimmtes eruiert werden (infolge Abflusses des Fruchtwassers ausserhalb der Krankenanstalt oder aus sonstigen Gründen); es fehlte gänzlich nur in einem einzigen Fall.

Das Gewicht der anencephalen Früchte schwankte zwischen 700 und 2700 g; der Mittelwert beträgt 1415 g. Die Längenmasse lagen zwischen 29 und 46 cm, mit einem Mittelwert von 35,6 cm. Nur etwa $^1/_5$ aller Früchte durften als reif betrachtet werden. Es ist aber zu vermerken, dass das subkutane Fettgewebe von Anencephalen Früchten von 30—35 cm Körperlänge, welche als unreif zu gelten haben, verhältnismässig gut entwickelt war (die Dicke des subkutanen Fettpolsters betrug am Brustkorb und Bauch 3—6 mm). Die bearbeiteten Früchte wiesen keine Zeichen von Fäulnis oder Mazeration auf.

Was die *Gewichtsverhältnisse* anbetrifft, bestehen zwischen der Hypophyse, der Schilddrüse, dem Pankreas, den Ovarien und Hoden, sowie der Prostata von anencephalen und normalen Früchten gleichen Körpergewichtes keine nennenswerten Unterschiede. Die Epiphyse konnte in keinem Fall aufgefunden werden; die Epithelkörperchen sind nicht untersucht worden. Abgesehen von der Hypophyse und den Nebennieren stimmt auch das makro- und mikroskopische Bild mit den Befunden normaler Früchte überein. Beachtliche Unterschiede sind im makro- und mikroskopischen Bild der Hypophyse und der Nebennieren, sowie im Gewicht der Thymus festgestellt worden.

Die gefundenen Gewichtsdurchschnittswerte sind tabellarisch zusammengestellt (vgl. Tabelle). Zu Vergleichszwecken ist das Durchschnittsgewicht derselben Organe von 66 normalen Früchten gleichen Körpergewichtes angeführt, die wir zu gleicher Zeit obduziert haben. Aus der Tabelle ersieht man, dass das auf 1000 g Körpergewicht gerechnete relative Gewicht der Hypophyse bei Anencephalen und normal entwickelten Früchten gut übereinstimmt. Das relative Gewicht der Thymus ist bei Anencephalen wesentlich grösser (7,3 g) als bei Normalen (3,3 g); der Unterschied beträgt mehr als 100%. Am auffälligsten sind die Gewichtsunterschiede der Nebennieren: das relative

Durchschnittsgewicht von normalen Frühgeburten beträgt 2,44, der Anencephalen hingegen nur 0,38 g, also etwa $^1/_7$ des Normalgewichtes.

Tabelle I.

Gewichtsverhältnisse der endokrinen Organe.

| | Mittleres Gewicht | | Relatives Gewicht | |
|---|---|---|---|---|
| | Norm. | Anenceph. | Norm. | Anenceph. |
| Zahl der Fälle ..... | 66 | 20 | 66 | 20 |
| Körperlänge (cm) .... | 37,8 | 35,6 | — | — |
| Körpergewicht (g) .... | 1429 | 1416 | 1000 | 1000 |
| Hypophyse ..... | 0,076 | 0,077 | 0,053 | 0,054 |
| Schilddrüse ..... | 1,886 | 2,212 | 1,319 | 1,562 |
| Thymus ..... | 4,782 | 10,376 | 3,345 | 7,330 |
| Nebennieren ..... | 3,511 | 0,548 | 2,443 | 0,387 |
| Pankreas ..... | 1,171 | 1,832 | 0,819 | 1,294 |
| Hoden ..... | 0,539 | 0,435 | 0,375 | 0,307 |
| Eierstöcke ..... | 0,199 | 0,225 | 0,139 | 0,159 |
| Prostata ..... | 0,550 | 0,770 | 0,384 | 0,544 |

Im Gewichte der Thymus und der Nebennieren bestehen also zwischen normalen und anencephalen Früchten wohl ausgeprägte Unterschiede, denen auch eine statistische Signifikanz zukommt.

Was das *makroskopische* Bild anbetrifft, waren die stärksten Abweichungen in der Hypophyse festzustellen. Die Hypophyse der Anencephalen ist der normalen Hypophyse kaum ähnlich ; sie ist in der Regel rundlich, gelegentlich beinahe linsenartig abgeflacht, dunkel-livid verfärbt. — Die Nebennieren lagen in dem beinahe immer reichlich entwickelten perirenalen Fettgewebe. In ihrer Form ähneln sie den normalen Nebennieren, doch sind ihre Grössen- und Dickenmasse stark reduziert.

Die *mikroskopische* Untersuchung ergab, dass die Anencephalen-Hypophyse ausschliesslich aus dem Vorderlappen besteht. Die charakteristischen Zellarten des Vorderlappens waren jeweils deutlich erkenntlich. Die Zellen wurden durch die stark erweiterten, mit Blut prall gefüllten Kapillaren zu zusammenhängenden säulenartigen Strängen aneinandergepresst. Die starke Hyperämie betraf vielfach das ganze Organ, gelegentlich aber nur einzelne Abschnitte. Unseres Erachtens ist die livide Färbung des Organs hierauf zurückzuführen ; das Gewicht der in den Kapillaren befindlichen grossen Blutmenge gleicht den Gewichtsverlust aus, der durch das Fehlen der Neurohypophyse bedingt ist.

Die Thymus war immer zellreich, doch wies sie in ihrer Struktur keine wesentlichen Abweichungen vom normalen Bild auf.

Die Nebenniere besteht sowohl bei Anencephalen, als auch bei normalen Früchten beinahe ausschliesslich aus Rindensubstanz. Das Mark ist durch vereinzelte Zellen oder eine kleine Zellanhäufung im zentralsten Teil der Nebennieren vertreten. Die Nebennierenrinde — und da das Mark mengenmässig praktisch vernachlässigt werden kann, die gesamte Nebenniere — besteht

sowohl bei normalen voll ausgetragenen, reifen, als auch bei unreifen Früchten vorwiegend aus zu Strängen angeordneten polygonalen Zellen mit einem hellen Kern und mit azidophilem Protoplasma. Diese Zelle bilden die foetale Rinde, welche von einer dünneren, 10—20 Zellreihen aufweisenden Schichte bedeckt ist, welche nach *Rotter* als Zona fasciculoarcuata bezeichnet wird.

Ein bequemer Weg zum Vergleich der Dicke der erwähnten beiden Schichten besteht darin, dass nach Feststellung der Dicke jeder einzelnen Schichte

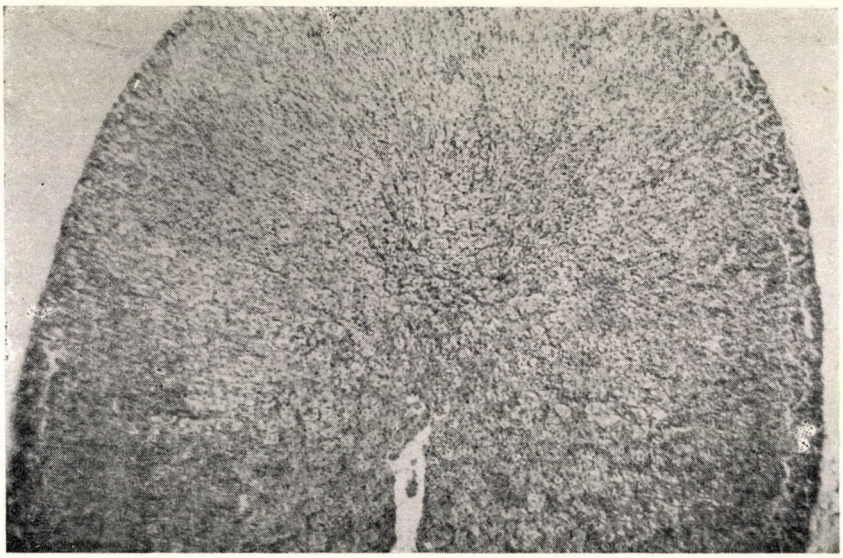


*Abb. 1.*

Nebenniere eines 35 cm langen, 1650 g wiegenden normalen ♀ Foetus (64/948 Bjk.) Haem.-Eo. Färbung. Vergrösserung 40fach. Schmale Z. fasciculoarcuata, sehr breite foetale Rinde.

aus den ermittelten Daten ein Bruch gebildet wird, dessen Zähler die Dicke der Z. fasciculoarcuata, dessen Nenner die Dicke der foetalen Rinde ist. Bei normalen Früchten ist der Wert des so erhaltenen Bruches immer geringer als 1 ; er beträgt bei 30—40 cm langen Frühgeburten im allgemeinen $^1/_4$—$^1/_5$. Diese Zahl besagt, dass in normal entwickelten Früchten die foetale Rinde 4—5 fach dicker ist als die Z. fasciculoarcuata.

Die zweifache Gliederung der Rinde ist in der anencephalen Nebenniere im allgemeinen ebenfalls zu erkennen. Die aussen liegende Z. fasciculoarcuata ist etwa gleich breit wie in normalen Früchten (sie besteht aus 15—20 Zellreihen ; nur bei einem Fall betrug ihre Dicke 30 Zellreihen). Darunter war — abgesehen von 2 Fällen — die foetale Rinde immer zu erkennen. Diese ist aber bei anencephalen Früchten immer beachtlich dünner als bei Normalen. Bei mehr als der Hälfte unserer Beobachtungen besteht sie aus nur 3—6 Zellreihen. Diesfalls ist das Dickenverhältnis der Z. fasciculoarcuata und der foetalen

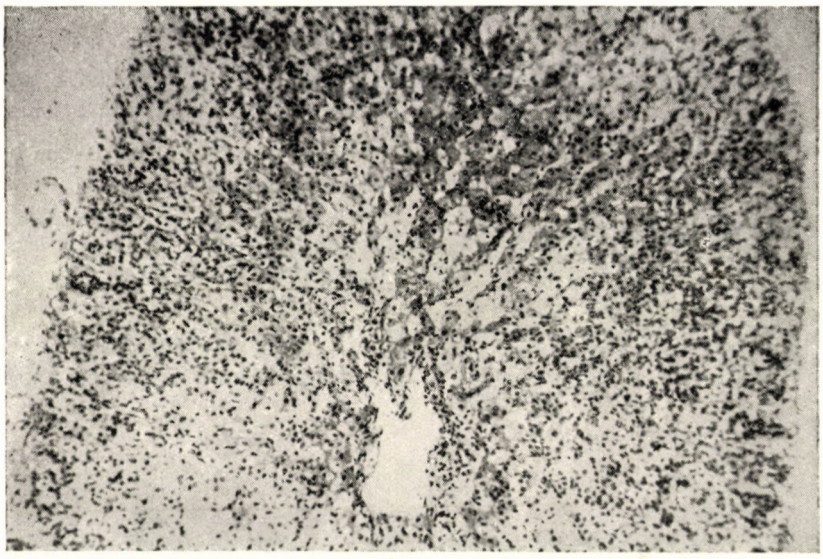


*Abb. 2.*

35 cm langer, 1210 g wiegender ♀ Anencephal-Foetus (49/949 Bjk.). Haem.-Eo. Färbung. Vergrösserung 80 fach. Nebenniere mit ausgesprochener foetalen Rinde.

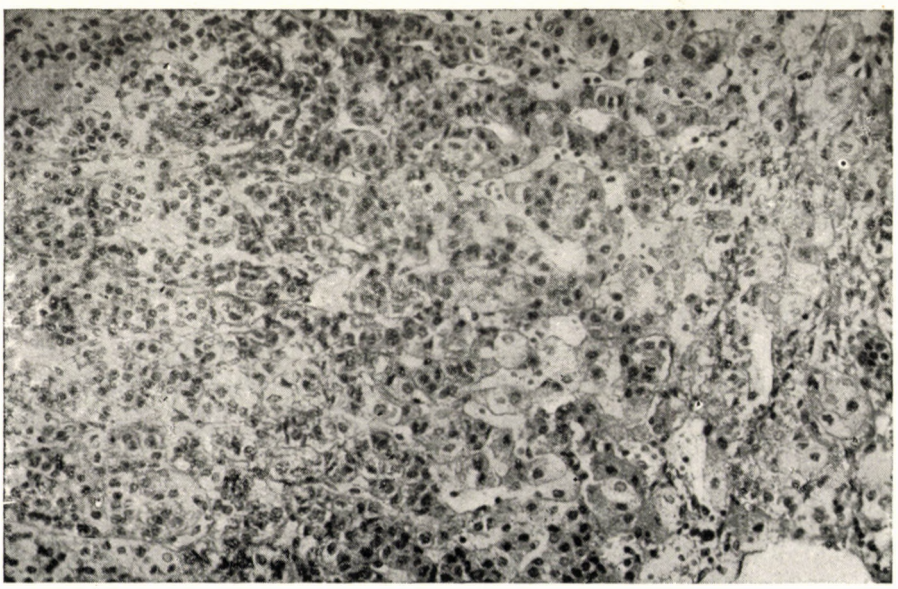


*Abb. 3.*

**Derselbe Fall, wie Abb. 2. Haem.-Eo. Färbung. Vergrösserung 250fach. Links die Z. fasciculoarcuata, rechts die polygonalen Zellen der foetalen Rinde mit rückläufigen Veränderungen.**

Rinde $^3/_1$, $^2/_1$ bezw. $^3/_2$. Bei 4 Beobachtungen bestand die foetale Rinde aus 10—12 Zellreihen; sie war etwa gleich dick, wie die Z. fasciculoarcuata. Die foetale Rinde war nur in zwei Fällen dicker (bestehend aus 16—20 Zellreihen) als die Z. fasciculoarcuata; das Verhältnis der Dicke der beiden Schichten beträgt aber auch diesfalls etwa $^2/_3$, d. h. die Dicke der foetalen Rinde erreicht nicht den doppelten Wert wie die der Z. fasciculoarcuata. In zwei weiteren Fällen

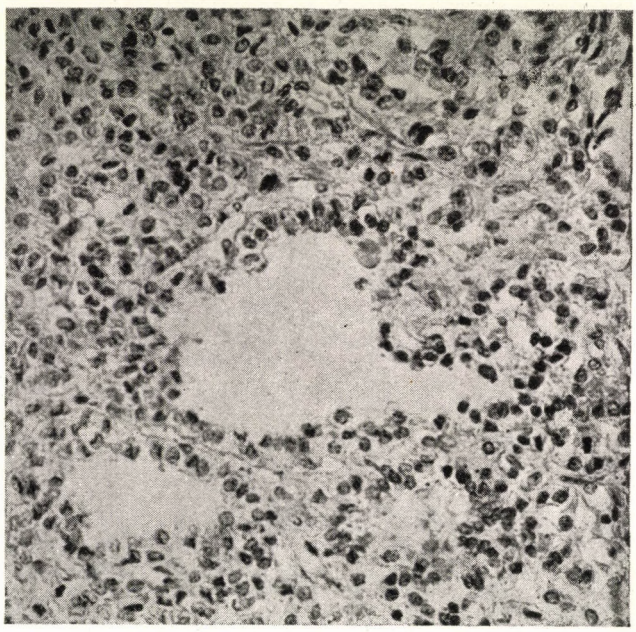


*Abb. 4.*
Nebenniere eines 33 cm langen, 1090 g wiegenden anencephalen Foetus (5/948 Bjk.). Van Gieson Färbung. Vergrösserung 300fach. Homogenen Stoff enthaltende Tubuli in der Z. fasciculoarcuata.

war eine foetale Rinde überhaupt nicht vorhanden; die gesamte Nebennierenrinde bestand diesfalls aus den Zellen der Z. fasciculoarcuata.

Histologische Struktur: Die Z. fasciculoarcuata besteht im Grossen und Ganzen aus runden, kleinen Zellen mit sich dunkel färbenden Kernen, welche in auf die Oberfläche des Organs senkrechten Strängen angeordnet sind. Zwischen diesen Strängen bestehen der Oberfläche zu konvexe bogenförmige Verbindungen. Stellenweise zeigen die Zellen eine ringförmige Anordnung (eine solche Ringbildung war in jeder untersuchten Nebennieren festzustellen); gelegentlich sind auch Tubuli mit einem Lumen zu sehen. Die Tubuli sind in der Regel leer, stellenweise findet man aber in ihnen eine sich mit Hämatoxylin-Eosin blass-rosa, nach van Gieson gelb färbende homogene Masse. Ähnliche

tubuliforme Gebilde sind auch in der Nebenniere des Hundes beschrieben worden *(Goldzieher, Csipak)*.

Unterhalb dieser äusseren Schichte sind die polygonalen Zellen der foetalen Rinde zu finden, die wesentlich grösser sind, als die zuvor besprochenen Zellen der Z. fasciculoarcuata. Zwischen diesen Zellen sind erweiterte, mit Blut prall gefüllte Kapillargefässe zu finden. Die Hyperämie wird gegen das Zentrum des Organs immer stärker ausgeprägt. Die Zellen weisen häufig degenerative Veränderungen auf (vor allem ist Karyolyse, weniger ausgeprägt Pyknose und Karyor-

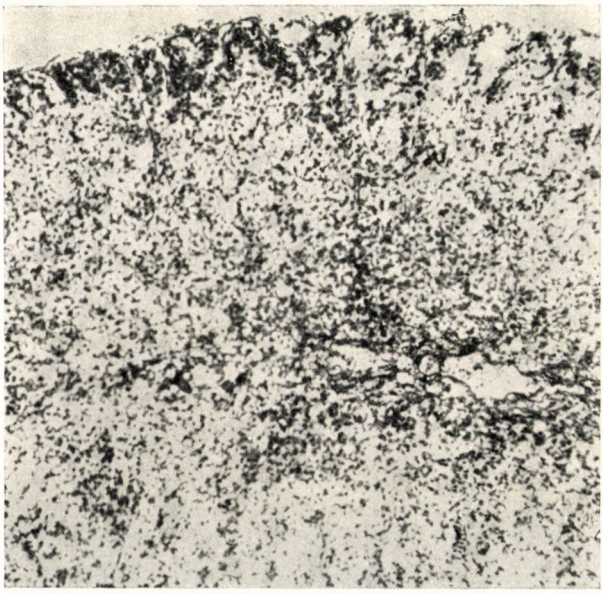


*Abb. 5.*
32 cm langer, 1030 g wiegender ♀ Anencephal-Foetus (11/948 Bjk.). Haem.-Eo. Färbung. Vergrösserung 80fach. Unter der Z. fasciculoarcuata von normaler Dicke zerfallande foetale Rinde.

hexis zu sehen). In den beiden Fällen, in denen die foetale Rinde zur Gänze gefehlt hat, war im Inneren des Organs eine Blutfülle mässigen oder geringen Grades festzustellen ; zwischen den Kapillaren war faseriges Bindegewebe zu sehen.

In nach *Gömöri*'s Methode imprägnierten Präparaten konnten wir feststellen, dass im äusseren Abschnitt der Rinde die argentaffinen Fasern, welche zwischen den einzelnen Zellen zu finden sind, stellenweise zu grösseren Bündeln vereint eine lobuläre Struktur bedingen. In der foetalen Rinde sind diese Fasern wesentlich gleichmässiger verteilt und bilden ein feines Netz.

Lipoide waren weder bei normalen ausgetragenen, noch bei frühgeborenen Früchten in der Nebenniere in nennenswerter Menge zu finden. Dagegen enthält die Nebenniere der Anencephalen sich mit Sudan III gut färbenden Lipoide in reichlicher Menge. Diese sind in Form von feinen Tröpfchen und Körnchen

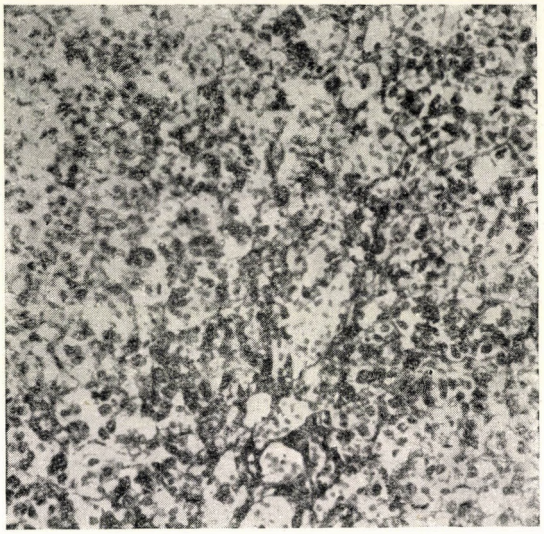


*Abb. 6.*

Derselbe Fall, wie Abb. 4. Haem.-Eo. Färbung. Vergrösserung 250fach. Links die Z. fasciculoarcuata, rechts die schmale, zugrunde gehende foetale Rinde.

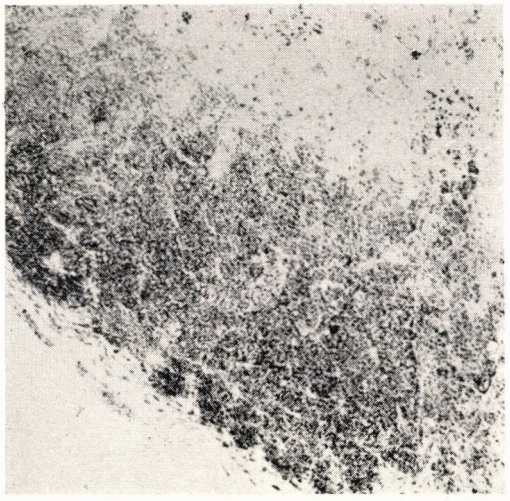


*Abb. 7.*

36 cm langer, 1800 g wiegender ♀ Anencephal-Foetus. Mit Sudan III gefärbter Gefrierschnitt. Vergrösserung 140fach. In den Zellen der Z. fasciculoarcuata grosse Mengen von Lipoiden, in der foetalen Rinde einige grosse Lipoid-Tropfen.

in den Zellen der Z. fasciculoarcuata in derart reichlichen Mengen zu finden, dass sie als eine mit Sudan III orange gefärbte zusammenhängende Randzone der Zellen erkenntlich sind. Dem gegenüber sind in der foetalen Rinde Lipoide nur gelegentlich zu finden in Form von Tropfen, die grösser sind als der Zellkern.

*Besprechung der Befunde*

Ein Teil der von uns erhobenen Befunde stimmt mit den Daten der Literatur gut überein, ein Teil hingegen weicht von diesen ab.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass der Grossteil der anencephalen Früchte weiblichen Geschlechtes ist. Nach der Zusammenstellung von 76 beschriebenen Fällen der Literatur durch *Merletti* ist das weibliche Geschlecht zu 81,6%, das männliche hingegen nur zu 18,4% vertreten. Mitgerechnet unsere eigenen Beobachtungen haben wir die Daten von 201 anencephalen Monstra bearbeitet ; hievon sind 158, d. i. 87,6% weiblichen Geschlechtes. Es ist auch als unbestreitbare Tatsache zu akzeptieren, dass bei Anencephalie ein Hydramnion recht häufig zu sehen ist ; von mancher Seite, wie von *Angevin*, wird ein Kausalnexus zwischen den beiden Anomalien angenommen.

Was die innensekretorischen Drüsen anbetrifft, lange Zeit war man im allgemeinen der Meinung, dass bei Anencephalie die Hypophyse beinahe immer und die Nebenniere recht häufig fehlt. Unsere Befunde zeigen weder das Fehlen der Hypophyse, noch das Fehlen der Nebennieren. Dass die Hypophyse vielfach nicht gefunden wurde, dürfte ihrer diesfalls wechselvollen Gestalt zuzuschreiben sein. Sie ist wohl an der üblichen Stelle, unterhalb der lividen, durch blutgefüllte Bindegewebssepta in einzelne Höhlen unterteilten Dura zu finden, doch ist die Sella in keinem Fall normal entwickelt.

*Kiyono* hat 1925 11 Fälle bearbeitet ; darunter hat er in 7 die Hypophyse, in 3 sogar eine Neurohypophyse beobachten können. Unter den 20 von *Angevin* (1938) mitgeteilten Fällen wurde viermal eine Neurohypophyse nachgewiesen. Wir konnten in keinem Fall einen Hinterlappen finden, obwohl wir die Hypophysen mit ihren dünnen Bindegewebskapseln entfernt und in Serienschnitten untersucht haben. Möglicherweise wurde von anderer Seite das dicke faserige Gewebe der Bindegewebshülle der Adenohypophyse als Neurohypophyse angesehen, oder aber sind nebst wirklichen Anencephalen auch Monstra mit einer gewissen Hirnbildung mitverarbeitet worden. Letzterwähntenfalls kann eine gewisse Entwicklung des Hypophysenmittel- und hinterlappens wohl stattfinden, während bei den von uns untersuchten Fällen, wo überhaupt keine Spur vom Hirngewebe gefunden werden konnte, das Vorliegen der Neurohypophyse unwahrscheinlich ist.

Das verhältnismässig höhere Gewicht der Adenohypophyse von Anencephalen ist auch nach den Untersuchungen *Covell*'s auf die starke Hyperämie zurückzuführen. Nach seinen volumetrischen Untersuchungen besteht etwa $^2/_3$ der anencephalen Hypophyse aus Blut.

Die Meinungen über das Gewicht der Thymus bei Anencephalen sind ziemlich divergent, z. T. wohl deshalb, weil auch das Gewicht der normalen Thymus umstritten ist. Die Daten der Literatur sind von *Russkoff* in einer übersichtlichen Tabelle zusammengestellt, wonach die meisten Autoren ein Gewicht von 9—13 g bei normalen ausgetragenen Früchten festgestellt haben. In Verhältnis zu den von uns untersuchten Frühgeburten mit einem Durchschnittsgewicht der Thymus von 4,7 g (vgl. Tabelle), aber auch unter Bezugnahme auf die in der Literatur vertretenen höheren Werte, beträgt das Gewicht der Thymus bei Anencephalen auf 1000 g Körpergewicht bezogen etwa doppelt so viel als normal. Somit haben wir die Ansicht *Paolo*'s wonach die Thymus bei Anencephalie in der Regel hypertrophiert, auch durch exakte Zahlenangaben stützen können. Übrigens wurde die Thymus von Anencephalen an Hand seines grossen Untersuchungsgutes auch von *Russkoff* schwerer gefunden als bei normalen Früchten.

Bezüglich der Nebennieren beschränken sich die meisten Autoren einfach auf die Feststellung, dass diese hypoplastisch sind. Nach den Lehrbüchern von *Aschoff*, *Kaufmann* und *Baló* sind die Nebennieren bei Anencephalen hypoplastisch oder aber fehlen sie zur Gänze. Nach unseren Untersuchungen besteht ein grundlegender Unterschied zwischen der Struktur der bei den Anencephalen immer auffindbaren Nebennierenrinde und der Struktur der Nebennierenrinde der normalen Neugeborenen. In der Nebennieren der von uns untersuchten Monstra ist die sog. foetale Rinde wesentlich schmäler als bei normalen Neugeborenen, gelegentlich fehlt sie sogar zur Gänze, bzw. sind die Spuren eines ausgedehnten Unterganges der foetalen Rinde festzustellen. So ist die Struktur der Nebennieren bei 30—40 cm langen Anencephalen die gleiche, die an einigen Wochen, bezw. Monaten nach der Geburt gestorbenen normalen Säuglingen gefunden wird. *In der Nebenniere der Anencephalen spielt sich also wesentlich früher als normal noch im intrauterinen Leben, zum grössten Teil die Degeneration der foetalen Rinde ab*, weshalb die Nebenniere der Anencephalen an diese de einigen Monaten alten Säuglingen gemahnt. Nach der Untersuchungen von *Bär* und *Jaffé* findet man in der Nebenniere von Neugeborenen überhaupt keine oder geringe Menge von Lipoide, Cholesterine sind erst nah dem dritten Monat nachweisbar. Nach unseren eigenen Untersuchungen enthält die Nebennierenrinde der Anencephalen Lipoide in reichlicher Menge.

Alleinstehend in der Literatur ist die Beobachtung von *Robert Mayer*, der bei je einem anencephalen Foetus von 2 und 5 Monaten die Nebennieren vollkommen normal fand. In unserem Material betrugt das Gewicht der Nebenniere mit der bestentwickelten foetalen Rinde nicht wesentlich mehr als das bei Anencephalen festgestellte Durchschnittsgewicht. Unseres Erachtens sind die von den bisherigen Untersuchern als hypoplastisch beschriebenen Nebennieren von anencephalen Früchten kleiner als die Nebennieren normal entwickelter Früchte und anderer Struktur, die durch intrauterine Degeneration

der foetalen Rinde entstehen. Somit stimmen wir der Ansicht von *Landau* und *Kratsch* bei, wonach die anencephale Nebenniere als ein Miniaturorgan im fortgeschritteneren Entwicklungsstadium angesehen wird.

Es fragt sich nun, was die Ursache der beobachteten Abweichungen im innensekretorischen System der anencephalen Früchte ist. Nach *Ch'in* soll hierfür die mangelhafte Entwicklung der Hypophyse verantwortlich gemacht. Bekanntlich folgt dem Verlust sowie der experimentellen Entfernung des Hypophysenvorderlappens die Atrophie der Nebennierenrinde. Die auffallende Kleinheit und die strukturellen Unterschiede der Rinde gegenüber normalen Früchten dürften unseres Erachtens darauf zurückzuführen sein, dass die Funktion der Hypophyse bei Anencephalen — trotz ihres normalen Gewichtes — unzulänglich ist, wahrscheinlich infolge der mangelden Steurung durch die übergeordneten Zentren des Hypothalamus.

Die endokrinen Abnormitäten der Anencephalie stimmen aber mit den beim Hypopituitarismus oder nach experimenteller Hypophysektomie beobachteten Ausfallserscheinungen nicht in jeder Hinsicht überein. Die Schliddrüse und die Gonaden weisen bei Anencephalen weder grössen-, noch strukturmässige Abweichungen auf, wogegen diese Drüsen im Hypopituitarismus und nach experimenteller Hypophysektomie — wohl infolge Ermangelung des thyreotropen und gonadotropen Hypophysenhormons — atrophisch werden. Dieses unterschiedliche Verhalten ist dadurch erklärlich, dass die Gonaden und die Schilddrüse im intrauterinen Leben vor allem unter dem Einfluss der in den Kreislauf der Frucht gelangenden Schwangerschaftshormone stehen, wogegen die Entwicklung der foetalen Nebennierenrinde durch die Schwangerschaftshormone und durch das intakte hypophysär-hypothalamische System gemeinschaftlich beeinflusst wird.

Die Vergrösserung der Thymus bei Anencephalen ist dem mangelhaften Entwicklungszustand der Nebennierenrinde zuzuschreiben. Diese Ansicht ist durch Arbeiten unseres Instituts über den Antagonismus zwischen Nebennierenrinde und Thymus *(Korpássy, Török* und *Kovács)* gestützt.

*Zusammenfassung*

Das Gewicht und die histologische Struktur der innensekretorischen Drüsen wurde an 20 anencephalen Früchten studiert. Das relative Gewicht der in jedem Fall aufgefundenen Hypophyse ist mit dem Hypophysengewicht normaler Früchte gleichen Gewichtes identisch, obwohl bei Anencephalen der Hinterlappen regelmässig fehlt. Das Fehlen einer Gewichtsdifferenz wird auf die maximale Blutfülle der Hypophyse zurückgeführt. Das Gewicht der ebenfalls ausnahmslos nachgewiesenen Nebennieren beträgt im Durchschnitt $^1/_7$ des Normalgewichtes. Die foetale Rinde, die den Grossteil der Nebennierenrinde normaler Neugeborenen ausmacht, fehlt bei Anencephalen gänzlich, sie ist gelegentlich als schmaler Streifen mit Zeichen von Untergang nachweisbar. Im Gegensatz zu normalen Früchten weisen die Anencephalen in der Zona fasciculoarcuata der Nebennierenrinde reichlich Lipoide auf. Die Thymus ist etwa doppelt so gross als bei normalen Neugeborenen. Als mögliche Ursache der beobachteten Abweichungen wird die Rolle der hypophysär-hypothalamischen Systems und der Schwangerschaftshormone diskutiert.

## LITERATUR

1. *Angevine*, 1938 : Pathologic anatomy of hypophysis and adrenals in anencephaly. Arch. of Pathology Bd. 26. H. 2. S. 507.

2. *Aschoff*, 1928 : Pathologische Anatomie. Bd. II. Fischer, Jena, S. 974.

3. *Baló*, 1948 : Kórbonctan. Bd. I. Budapest. S. 425.

4. *Bär* und *Jaffé*, 1924 : Lipoiduntersuchungen in den Nebennieren des Anencephalus. Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 36. H. 5—7. S. 179.

5. *Ch'in K. Y.*, 1938 : The endocrin glands of anencephalic foetuses. Chinese M. J. Suppl. Bd. 2. S. 63. (zit. : Moore).

6. *Covell*, 1927 : A quantitativ study of the hypophysis of the human anencephalic fetus. Am. J. Pathology. Bd. 3. H. 1. S. 17.

7. *Csipak*, 1948 : Verhandl. Ung. Path.

8. *Goldzieher*, 1946 : The adrenal glands in health and disease. F. A. Davis, Philadelphia S. 26.

9. *Kaufmann*, 1922 : Lehrbuch der path. Anat. Bd. II. Verein. wissensch. Verleger, Berlin und Leipzig. S. 1001.

10. *Kiyono*, 1925 : Die pathologische Anatomie der endokrinen Organe bei Anencephalie. Virchow's Arch. Bd. 257. H. 1—2. S. 441.

11. *Korpássy*, 1949 : Über die Rolle hormonaler Faktoren bei der Entstehung von Schilddrüsenveränderungen der Neugeborenen. Endokrinologie, Bd. 26. H. 3—4. S. 129.

12. *Korpássy, Török, Kovács*, 1950: Endrokrine Veränderungen bei experimenteller akuter Gerbsäurevergiftung, mit besonderer Rücksicht auf die Nebennierenrinde. Acta Physiol. Hung. Bd. 1. H. 1. S. 113.

13. *Kratsch*, 1927 : Nebennierenbefunde bei Anencephalie, Stuttgart, Inaugural Dissertation.

14. *Landau*, 1913 : Über die Nebennieren bei Anencephalie. Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 24. H. 9. S. 404.

15. *Merletti* ; zit. Gentili 1922 : Über das Geschlecht der Anencephali. Riv. ital. di gin. Bd. 1. H. 1. S. 37. Ref. : 1923, Zblatt Gynaek. Bd. 47. H. 27. S. 1115.

16. *Meyer*, 1912: Nebennieren bei Anenzephalie. Virchow's Arch. Bd. 210. H. 1.S. 158.

17. *Moore*, 1947 : A textbook of Pathology, Saunders Co. Philadelphia and London, S. 1185.

18. *Paolo* : zit. Kiyono.

19. *Rotter*, 1949 : Die Entwicklung der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde. Virchow's Arch. Bd. 316. H. 5—6. S. 590.

20. *Russkoff*, 1934 : Das Thymusgewicht beim Neugeborenen. Virchow's Arch. Bd. 293. H. 1. S. 113.

21. *Török*, 1947 : Verhandl. Ung. Path.

## АНЕНЦЕФАЛИЯ И ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

И. Тэрэк

Резюме

Автор исследовал вес и гистологическое строение 20-и зародышей — аненцефалов. Относительный вес гипофизы оказался таким же, как в норме, хотя задняя доля постоянно отсутствовала.

Причиной этого автор считает гипорэмию органа. Вес надпочечников только $^1/_7$ нормального веса. Зародышная коря, составляющая значительную часть кори надпочечника у нормальных новорожденных, у аненцефалов отсутствовала, или имелась в виде узкого перерожденного полоска. В »Zona fasciculoarcuata« надпочечников аненцефалов имеется большое количество липоидов. Зобная железа два раза больше, чем у нормальных новорожденных. Причиной наблюдаемых изменений автор считает связь между гипофизом и подталамической областью, а возможно и гормоны беременности.

# ANNUAL MEETING OF HUNGARIAN PATHOLOGISTS AND ANATOMISTS

1950, Budapest*

The central subject of the Congress was the normal and morbide anatomy of the blood vessels

## INTRODUCTORY REMARKS

By **Antal Kálló** Chairman (Pathologists' Professional Group, Union of Medical Workers)

After the horrors of the second world war, Hungarian pathologists were among the first to resume scientific activities. The first vague attempts were provided with the necessary organizational framework when the Union of Medical Workers established the Pathologists' Professional Group. The latter succeeds to the former Society of Hungarian Pathologists, founded in 1930.

Like the former Society, the present Professional Group is a union of Hungarian pathologists, histologists, anatomists and forenso-medical experts (the latter having recently come to form a separate Professional Group).

Our group aims first of all besides the protection of elementary professional interests — at serving scientific purposes. It organizes monthly conferences where papers are read on pathological and morphological subjects and cases are demonstrated. An annual meeting is held in one of the university towns of Hungary, discussing one or two problems of general interest. These yearly meetings are opened by one or two lectures summarizing recent researches, besides which papers on related and other topics are also followed by discussions and debates. In 1948, on the 100th anniversary of the Hungarian War of Independence, the annual meeting was organized on an international basis. The success of this gathering as well as the revival of the scientific activities of our professional group was the result of the tireless efforts of the former officers of our Group.

The scientific activities of our group developed satisfactorily. At the annual meeting in 1950 held at Debrecen, we found that we have outgrown the existing facilities and that the present organisation is inadequate for the discussion of the main annual results of our group members. Thus it was decided that in the future one topic only will be discussed at the annual meetings, while papers on other topics will be read at our monthly conferences.

In spite of such progress an adequate documentation and publicity of our proceedings was lacking. Our members and guests reported in our conferences

* Turther reports follow in the Number 3.

and meetings the results of strenuous research-work, occasionally bringing forward findings and statements of considerable scientific value, without being able to have their papers and the ensuing discussions printed and published in any form. In the six post-war years there was scarcely a business meeting of the officers of our group without discussing this deficiency. We were unable to overcome this obstacle which considerably handicapped our research men, especially the younger ones, who felt that they are unable to secure priorities. The reorganisation of the Hungarian Academy of Sciences, publication of special organs, termed Acta of the Academy brought the solution of our problem. Acceding to our request, the Academy undertook to publish the documentation of our activities in her Acta. Our Group is deeply indebted for this aid to the Hungarian Academy of Sciences, Section of Medicine, which publishes our proceedings in proper form. We feel certain that Hungarian pathologists will express their gratitudes to the Academy for this aid by doing further successful research work and by furthering the aims of scientific professional life.

## I. REFERINGS TO THE CENTRAL SUBJECT

### Histology of the Blood Vessels

**Prof. Ferenc Kiss** (Department of Anatomy of the University in Budapest)

#### 1. *Arteries*

The three main layers of the arteries (a. intima, b. media, c. adventitia) were discussed separately.

*a) Intima.* The most varied of the three main layers of arteries, as mentioned above, is the intima. Although the adventitia and media of the arteries also adapt themselves, more or less, to the topographical conditions and to the special functions of the vessels, we find the richest variations in the intima. These variations are produced by arrangements in the intima for the regulation of the lumen. According to our present knowledge, the capillaries and the precapillaries regulate probably in every organ the circulation of the blood. In cases where the circulation needs even greater regulation, as e. g. in the genital organs or the brain, there the arrangements for the regulation are to be found in more central sections, i. e. in the precavernous and pre-cerebral branches. The arrangements show the greatest number of variations in the arteries of the male and female genital organs. Author demonstrated partly the results of his earlier investigations * partly those of his more recent researches.

According to the author, the longitudinal homogeneous cells in the intima arrangements, as described in literature in relation to many organs, are smooth

* Anatomisch-histolog. Untersuchungen ü. die Erektion. Ztschr. f. Anat. u. Entwgesch. Bd. 61, 1921, Histology of Blood-vessels. Magy. Orv. Arch. 1925. I., Hungarian.

muscles. These cells are thicker than the average smooth muscle cells, but we have no base to call them myoepithelium or epitheloid cells. Centrally to the precapillaries, we often find in the intima of small arteries similar cells in circular or unilateral position and they are undoubtedly normal smooth muscles. In the intima arrangements of precapillaries, elastic elements are either absent, or form an extremely fine network. Centrally to the precapillaries, the elastic elements of the arrangements are always evident. It is generally known of the capillaries that they can completely close the lumen without having special intima arrangements. It seems that the so-called „contractile elements" (Apáthy) in the walls of the capillaries are sufficient to close completely the small lumen. The larger the lumen, the more complicated the regulatory arrangement in the intima.

The intima arrangements of the arteries are composed of three elements : smooth muscles, elastic fibres and connective tissue. The position of the smooth muscles is circular or unilateral in the form of crests. One frequently finds in the genital arteries two characteristic crests opposite to one another. The function of the prominent crests is evidently to produce a semi-lunar or similar lumen. According to one of the equations of Poiseuille, the semilunar lumen has the hydrodynamical advantage of dilating the lumen by $r^4$ instead of $r^2$. By this way, a comparatively slight dilation (relaxation) of the media, results in a magnified dilation of the lumen. The same result is reached by the crista urethralis in the male urethra. The same arrangement is very striking and instructive in the umbilical artery of the new-born child ; the regulating crests are situated here in the umbilical annulus. In case the artery needs retraction rather than regulation of the lumen, as in the heart, stomach, tongue etc. we find longitudinal smooth muscles in circular arrangement and in a thin layer. In arteries which need only unilateral retraction, e. g. by flexion of the joints, we only find one crest with longitudinal muscles in the lumen. Author demonstrated arteries of the male and female genital organs with transversal or circular bundles of smooth muscles in the intima. He even found a complete circular bundle of smooth muscles in the intima, parallel to the media. This gives the impression of an artery with double media, with longitudinal muscle fibres between the two circular layers.

The elastic elements of the intima adapt themselves to the smooth muscle cells as described above. Around the longitudinal smooth muscles of the crests elastic sheaths are seen, while in the case of transversal or circular muscles, the arrangement of the elastic elements is similar. Even the most complicated arrangement of the intima muscles or that of the elastic elements can easily be differentiated from pathological conditions by the presence of normal smooth muscles and by the system of the elastic elements adapted to them. The above described crests show an essentially identical structure in serial sections, contrary to pathological conditions where in serial sections the picture is different.

In normal intima arrangements, the connective tissue is less in evidence than muscles and elastic elements. Should the thickened intima contain chiefly connective tissue and should its elastic elements not be adapted to smooth muscles, then the case is pathologic or at least suspect.

As the intima of the small arteries shows a varied structure, in dubious cases it is advisable to compare the section with normal arteries of the same region.

*b) Media.* The media of the arteries contains the most developed musculature in male and female genital organs, because the circulatory regulation is most effective there. We find the thinnest media in the cerebral arteries. The thin wall of all cerebral vessels is explained by the author with the circumstance that all cerebral vessels are surrounded by the cerebrospinal fluid which exerts a hydrodynamic influence on the vessels according to Bernouilli's law, i. e. the circulation in the cerebral vessels with membranous walls is dependent upon the pressure of the cerebro-spinal fluid. The thin wall of the cerebral arteries may be in relation to those specific regulatory arrangements found by the author in the pre-cortical arteries. The internal carotid artery belongs, like other large arteries, to the elastic type. Passing the carotid canal, the parallel elastic membranes of the wall are changed into groups of elastic fibres. The intracranial part of the same internal carotid shows a different picture: a single internal elastic membrane remains close to the inner surface of the media, composed of a thin muscle layer. We see the same transformation of all large arteries (subclavian, hypogastric, etc.), while they have to take up the muscular character on the periphery.

In the precortical arteries mentioned above, author found regulatory arrangements different from any type described in the literature of the question. These small precortical arteries also contain crests in the lumen, but these are produced not only by the intima. These manifold crests are formed by the media as well as by the adventitia. This precortical mechanism can completely close the lumen of the small arteries. According to the author, these arrangements have a great importance in the circulation of the whole brain. First they show the same arrangement author has described in the retrocavernous arteries (1921). As the circulation of the cavernous bodies is depending mostly on the regulatory arrangements in the retrocavernal arteries, so the circulation of the brain depends on the precortical (extracerebral) small arteries. It is a well-known fact that in capillary plexuses only the smaller part is open, while the majority is fully closed (Krogh). In our own investigations of the blood circulation of the eye (Kiss—Orbán: Recent contributions to the circulation of the eye. Szemészet 1950. No. 2. Hung.), having effected a complete injection with Indian ink of the conjunctival and episcleral plexuses and in the living human eye, we found only about 20 to 25% of the capillaries in action, while the major part was completely closed. In consequence of chemical or mechanical

irritation (foreign body), the formerly closed capillaries dilate, and the hyperaemia produced by this change can easily be seen even by the naked eye as well. The possible similar activity of the above-mentioned small precortical arteries may, perhaps, shed light on different normal and pathological activities of the brain (e. g. sleep, wakefulness, etc.). According to the author, the problem of the much discussed encephalic barrière may find its solution in the regulating arrangement of the precortical arteries rather than in the intracerebral vessels. The fact that in the precortical arteries not only the intima, but the whole wall is involved in the regulatory arrangement, turns the attention on the possibility of a more intensive, perhaps of a permanent activity of these vessels.

Be the media of the arteries thick or thin, author has never found in them nutritive vessels (vasa vasorum), thereby confirming the previous literature of the question. Only in the media of the dog's aorta, adjacent to the adventitia, after complete injection with Indian ink, has the author found small nutritive vessels which were in connection with the similar vessels of the adventitia.

*c) Adventitia.* This is the most constant element of the arteries and this contains only vasa vasorum in different quantities. In the adventitia of certain arteries of the spermatic chord, author has found fascicles of longitudinal smooth muscles in unilateral, or circular position, which may be regarded as retractors, The adventitia of the cerebral arteries is very thin.

## 2. *Veins*

Literature has paid even less attention to the physiology and histology of the veins than that of the arteries. There is no acceptable reason for this, because the venal part of the blood circulation is not of lesser importance than the arterial part. There is constantly about three times more blood in the venous system than in the arterial one. Disturbed circulation in the veins in all cases reacts on the arterial system as well. In the previous chapter (1.) author has explained that the histology and lumen of the arteries is closely adapted to topographical conditions as well as physiological requirements. This holds true of the wall and lumen of the veins too. The valves in the veins are e. g. elements which are never to be found in arteries, in spite of this, they are supporting the whole circulation. Valves are found, however, only in veins where they are implicitly necessary. Thus, no valves are to be found in the veins of the head, neck and brain. In regions where valves are necessary only in the interest of the general venous circulation, these are thin, membranous. Where there is a local need beside the general requirements of circulation as e. g. in the genital organs, the valves are massive, composed of rich connective and elastic elements, Occasionally author has found funnel-shaped valves in the genital organs, with thick walls and witht heir opening in the stream of the circulation.

Author has found regulating bodies also in the lumen of the veins, but these are — contrary to the arteries, — mainly products of the media. The veins are described by the author in two subdivisions : *a)* histology, *b)* regulators of the lumen.

*a) Histology of the veins.* In this respect first of all the thickness of the wall must be emphasised. Author has not found essential differences in the intima ; the media and the adventitia are not as distinctly separated as in the arteries. Distinct differences were found in the thickness of the united media-adventitia. Two extreme examples are the cerebral veins and the V. saphena magna. The wall of the cerebral veins is thinner and more membranous than that of the corresponding arteries, while the wall of the long saphenous vein abounding in muscles, elastic elements and connective tissue, is stronger than that of an artery with similar lumen. According to the author, the specially thin wall of the cerebral veins is — like the corresponding arteries — in relation to the pressure of the cerebro-spinal fluid, which by the above-mentioned hydrodynamic law of Bernouilli, controls the circulation in the veins. Contrary to this, the long saphenous vein, just as the dorsal vein of the penis, has to resist in a free position the inner pressure. At the same time, these veins contribute to maintain the circulatory activity too.

The histological character of the veins even with the thickest walls, distinctly differs from the wall of arteries with a similar lumen. While the muscles in the media and occasionally in the intima of the arteries are compact and systematic, the muscles of the veins, even with the thickest wall, are richly combined with connective tissue ; instead of forming a compact muscular tissue, they are rather in separate bundles. Like the muscles, the elastic elements of the veins are loosely combined with the muscles, consisting of shorter fibres or membranes. Author stresses the fact that in normal conditions, the elastic elements of the arteries as well as those of the veins are topographically and functionally adapted to the muscles. It may easily be recognized that the elastic elements form functional companions of the smooth muscles. It may be stated that in all vessels which are not embedded into a special medium, as e. g. cerebro-spinal fluid, aqueous humor, parenchyma of the viscera, etc., the normal condition of the wall is maintained against blood pressure by the synergism of the muscle tonus and by the contracted position of the elastic elements.

Elastic elements of muscles could not separately sustain the normal lumen of the vessels. On the other hand, an increased tonus of the muscles (spasm) as well as an excessive proliferation of the elastic elements leads to pathological changes of the wall and of the lumen respectively.

*b) Regulatory arrangements of the veins.* As has been mentioned above, these are formed chiefly by the media. In the saphenous veins and in the veins of the male and female genital organs, strong longitudinal crests were found.

Contrary to the arterial crests, they are multiple, producing a star-shaped form of the lumen. The muscles in the crests are always longitudinal ; thus, they may act occasionally (e. g. in the genital organs) as retractors. Fungus-like formations are very characteristic (vasal fungi) ; their substance is either compact, or they contain one, two or three slit-like lumina. Serial sections show that the slits are really funnels, opening in the direction of the blood stream. By way of these funnels, in cases of hyperaemia or stasis, the fungus swells, and may close or reduce the lumen of the veins. Thus, we may say that the fungi containing slits may be regarded as funnel-shaped valves. Hereby the research of the author published in 1921 (1. c.) is confirmed ; in that paper, a similar funnel was described in a deep vein of the penis, with its small opening in the direction of the blood stream. This funnel cannot serve as a closing arrangement of the lumen ; it rather acts as a safety valve during erection.

In the veins of the spermatic chord as well as in these of the internal genital organs, similar formation are found in abundance. Author demonstrated them even in the new-born child. It must be kept in mind that in the veins of the internal female genital organs, after delivery the prenatal formations are combined with the postnatal, i. e. involutive folds. Larger fungi have in some cases a nutrient artery of their own.

In some veins of the spermatic chord bundles of longitudinal smooth muscles are found almost exclusively, producing crestlike formations in the lumen. Similar bundles are seen in smaller branches of the renal vein in the hilus of the kidney, as described in literature. Author explains these arrangements by the function that these veins have to resist a comparatively higher pressure and the normal lumen is guaranteed by the tonus of the longitudinal muscle bundles. It may be noted that in the next vicinity of veins with a special formation of the wall or of the lumen, ordinary veins are found with thin walls and circular lumen. This finding seems to indicate that like the capillary system, the branches of a rich venous plexus are not contemporarly open and some of them have different structures according to the character of their physiological activity. Like the arteries, the regulatory arrangements of the veins are in different sections of the vessel ; beginning with the postcapillary veins, we find them in certain distances one after the other.

In his conclusion, author emphasised that the structure of the veins is as closely adapted to the circulatory requirements as that of the arteries ; the venous section of the peripheric circulation has an equally important role in maintaining the blood circulation as the arteries. It is known that the venous system contains about three times as much blood as the arteries. The fact that some large veins have comparatively thin walls (e. g. portal vein), superior and inferior vena cava, innominate veins, jugulars, etc. should not confuse anybody. These large veins are stretched by radiating connective tissue fibres

or vasal sheaths and are carefully connected with the surrounding organs. Thus, although the walls of these large veins do not take an active part in the circulatory function, their open lumen just described is a guarantee for the circulation chiefly sustained in them by the suction of the thorax and of the lungs.This mighty suction is called negative pressure by physiologists which is only a difference in nomenclature. The role of the thorax, due to its respiratory function, is more effective than it is generally described in connection with the blood-circulation.

3. *Histology of the Capillaries*

Author did not discuss here the well-known elements of the capillaries, but he demonstrated in sections of completely injected organs microphotos of the capillary topography. In the different tissues (connective tissue, muscles and nerves) and in the different organs, not only the arrangement of the capillary network is different, but also their number and caliber, according to the topographical and functional requirements. According to the author, in this area further researches may give promising results.

## The Innervation of Blood Vessels

**Prof. Ambrus Ábrahám** (Department of Zoology and Biology of the University in Szeged)

The nerves entering the walls of blood-vessels are partly cranio-cerebral, partly cerebrospinal, partly sympathetic ones. The nerves run at a distance of 2—3 cm along the vessels in their course several branches are given of to the vascular periadventitious layer. Some branches go from the paravascular nerves rectangularly to the vessels, dividing them into segments. These branches enter the adventia in a rectangular direction to the longitudinal axis of the vessel, but within the adventitia they run parallel to it. Such segmental innervation is a general feature ; along these long sympathetic nerves are also to be found. The latter are mixed nerves. It seems possible that sympathetic fibers run along the vessels down to the capillaries ; it also seems, however, possible that peripherical innervation of the vessels is effected by cerebrospinal fibers only. The problem is not solved yet for the vascular and the peripherical nervous systems form an almost indivisible whole.

The nerves, supplying the vascular walls, may be best discussed under the following headings : 1. efferent fibers ; 2. nerve cells ; 3. afferent fibers ; 4. sensory endings *a)* pressoreceptors, and *b)* chemoreceptors.

### *Efferent fibers*

The efferent fibers of the blood vessels belong to the sympathetic system, all of the going to the smooth muscle cells of the media which are known to be governed sympathetically. The sympathetic fibers run in the outer connective tissue layer of the vascular walls together with the cerebrospinal ones. Between the longitudinal bundles mutual exchange of fibers is seen within the adventitia, forming an abundant plexus. In these plexuses, especially around the larger arteries, thick myelinated fibers are also to be found, though sympathetic fibers of different caliber are preponderant ; the latter may be followed in most cases into the media too. In describing location, course and connections of these fibers it seems necessary to discuss arteries, veins and capillaries separately.

### *Arteries*

From the periarterial connective tissue, nerves of different thickness and structure are running to the arteries. They ramify in the outer layer of the adventitia ; whence they runn in a longitudinal direction exchanging a few or more fibers and forming a loose plexus in the peripherical half of this layer of the wall. This is called adventitial plexus. In some arteries in this plexus smaller and larger trunks consisting of myelinated fibers are found occasionally ; forming extended sensible perception areas in some vessels, resp. in some sections.

Inward from the adventitial plexus, at the border between adventitia and media a second plexus is found, labelled the interlamellary one. This too contains a few myelinated fibers but their number is very limited, apart from a few highly sensitive section. Within the tunica media a third plexus is found. This finding is of general validity in large, mediocre and small arteries ; the innermost plexus is, however, not of equal complexity ; in some vessels it is restricted to the outer part of the media. On the other hand, in the coronaries, in the initial part of the aorta and in the lienal artery this plexus is exteremely complex ; this every smooth muscle cell may be — and perhaps is — immediately connected with the nerves. It is, however, very difficult to demonstrate this connection even with our highly developed modern microtechnical methods. Recent investigations, using methylen-blue and Bielschowsky's method, seemingly support the view that the fibers form fine plexuses within the media. From these plexuses emerge very thin fibers, exhibiting small varicosities, ending among the muscle cells or within the protoplasma of these cells in knob- or head-like swellings.

### *Veins*

What was said of the arteries is valid for the veins as well from a neurological viewpoint. This holds true first of all of the larger veins ; in their adventitia

— like the arteries — plexuses consisting of thicker bundles are found whose elements are inwardly becoming thinner and turn gradually wavy. The connections between the muscle bundles in the thin media, respectively in the adventitia and the sympathetic elements are similar to what was described in the arteries. In the periadventitial connective tissue around larger veins ganglions were found also. Other data indicate furthermore that in the perivenous connective tissue sensory endings dendritic ramifications and Vater-Pacinian corpuscles are present.

*Arterio-venous anastomoses*

The nerve supply of arterio-venous anastomoses is identical with findings demonstrated on blood-vessels generally ; in some instances it is richer. In the adventitia myelinated fibers too, were found with rich ramifications in the connective tissue. Some data indicate the presence of Vater-Pacinian corpuscles in the vicinity of such anastomoses ; the opinion is held that they serve to perceive changes is osmotic pressure.

*Capillaries*

The capillary walls are the most conspicuously exposed to nervous influence. This is exerted partly by accompanying fibers which sometimes deviate from the capillary and then return to it, embrace it and keep contact for some distance with the capillary wall. Besides these accompanying fibers other ones are also found, especially in vessels subjected to stronger nervous influences, of which the duty is to innervatie the capillary wall. The latter fibers form two systems ; a part of these fibers has a parallel course with the capillary, adjacent to it ; while the other part criss-crosses the section free of the former and occasionally seems to form neurofibrillary nets and plexuses. Definite nerve endings cannot be observed ; nevertheless, there is no doubt about the ending of some fibers in the protoplasma of endothelial cells and between them.

*Nerve-cells*

Nerve cells and ganglions are often found in the great arteries and their periadventitial connective tissue. Similarly they are present in the adventitia and periadventitial layer of the coronary vessels too. They are not infrequent in the wall of the aorta, especially in that of the aortal arcus of man and the cat.

*Afferent fibers*

Besides the efferent fibers afferent ones are also found in the vascular walls. The latter are myelinated fibers of different size and structure, found in the

adventitia, forming abundant plexuses in segments of arteriae, known as sensible ones. Several such plexuses are found in the arcus aortae where thick myelinated fibers of special receptors also participate in their formation. Abundant plexuses of this kind are found in the coronary walls, covering almost entirely the central part of the adventitia. The plexuses contain thin fibers, hardly thicker than single neurofibrillae on the one hand, and thick and highly wavy myelinated fibers on the other hand, the neurofibrillae of which are easily discerned. Some of the fibers display abundant ramifications, coming into immediate contact with connective tissue cells. Their structure and connections point to the sensible nature of the majority of the fibers in these plexuses which, displaying no special type of union, may be pain-perceiving ones. A great number of afferent fibers is found in the renal artery too, running in sympathetic bundles, generally few in one bundle, myelinated or free from the myeline-sheath, yet in a form and structure that is characteristic of cerebrospinal fibers. They display marked varicosities, frequently also subsequent ramifications ; the fine terminal branches disappear within the connective tissue without displaying typical nerve-endings. According to their shape they are undoubtedly sensible fibers, possibly presso-receptoric ones.

*Pressoreceptors*

Besides the afferent fibers forming typical nerve elements especially in the arteries, in some arterial segments afferent fibers of special structure, serving special purposes are found as well. The latters form in some regions reflexo-geneous zones of extreme sensitivity and abundance. Up to the present three reflexogeneous zones of this type are known ; one is the arcus aortae, the second is the sinus caroticus, and the third is the renal artery.

The pressoreceptors in the arcus aortae have been known for the longest time. It was demonstrated by experimental dissections that the receptor areas inhibit reflectorically the increase of blood-pressure and acceleration of the heart action. It was demonstrated histologically that in the arcus aortae of man as well as of the mammals thick myelinated fibers are found abundantly, forming a strong plexus in the inner adventitial layer together with sympathetic fibers. The myelinated fibers gradually emerge from this plexus they often profusaly ramificate ; in their course some of the branches become thin, then they thicken again and finally are distributed into numerous non-myelinated fibers, ending between media and adventitia in extensive neurofibrillary terminal lamellae. A great amount of such lamellae is present, forming several adjacent layers, practically a continous neurofibrillary veil. By their presence this segment of the aorta forms a special reflexogeneous zone. This zone registers pressures acting upon the aortal wall form inward, transmits the perceptions through sensible fibers of the nervus vagus into the medulla oblongata and from there,

through sympathetic fibers, a dilatation of the arterial vessels is induced, and contemporaneously by motoric vagus fibers, the heartaction decelerated.

The second pressoreceptoric organ is in the wall of the carotid sinus, in which — similary to the arcus aortae — a plexus consisting of abundant myelinated fibers is found. Special fibers are coming to this plexus from the sinus nerve, the latter being a branch of the glossopharyngeu·. In the adventitia abundant ramifications are seen in this plexus too ; the fibers loose their myeline sheaths and end in different types of specialized end organs such as neurofibrillary terminal plates, ball-like aggregations, dendritic ramifications of different shape, being mutually connected in different ways. The great number of terminal neurofibrillary plates, arranged in several layers, form in the very thin wall of the carotid sinus, a reflexogeneous zone. The receptors of the sinus perceive and register even the smallest pressure, working from the inner or outer side upon the vascular wall, and transmit the perception into the medulla oblongata, from where — through the sympathetic nervous system — dilatation of the arterial vessels is effected. In this way, inner or outer pressure, acting upon the wall of the carotid sinus, causes a marked fall in blood pressure, affecting the total vascular system.

In the wall of the renal artery where it leaves the aorta, special termina nervous end organs are found. In view of their position and structure they may be held to serve the same purpose as the aforementioned pressoreceptors do. Having found typical sensory endings though experimental data are lacking, the conclusion seems justified that one is dealing here too with a reflexogeneous zone regulating reflectorically the quantity of blood supply to the glomeruli. In the wall of the renal artery nerve fibers of the sensible type are demonstrated, running down to arterial branches within the kidney ; by their presence the practical experience of French surgeons is satisfactorily explained that after periarterial neurectomy of the renal artery the severe pain in nephritis dolorosa is successfully and immediately combated.

### *Chemoreceptors*

Chemoreceptors were demonstrated anatomically and physiologically in vascular walls in one place only, i. e. in the glomus caroticum. Structurally, the glomus is a nervous conglomerate, displaying around great glomus cells-resembling nerve cells, yet having no cytoplasmatic processes different types of nerve aggregates and sensory endings. The latter surround the cells in a basket-like fashion occasionally free nerve endings between the cells also occur. According to recent physiologic researches they serve the perception of the carbonic acid content of the blood. For this reason, the glomus caroticum is regarded as a regulator of respiratory activity, and the nerve endings as chemoreceptors.

# New Results of Vascular Pathology

**Prof. József Baló** (Ist Department of Path. -Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

In 1939 I reported to the Society of Hungarian Pathologists on arteriosclerosis. In many respects I refer to my former report and shall discuss here only the recent advances in the field of vascular pathology.

## *1. Arterial hypertension*

According to G. F. Lang hypertensive disease is a form of arterial hypertension due to a functional disturbance in the blood pressure regulating centers in the brain. This is followed by tonic contraction of the arterioles. Fishberg uses the term essential hypertension. This form of hypertension is to be separated from those which are the result of diseases of the kidney or of endocrine glands. Lang, Anitchkow, Tchernorutski and Zacharewskaya point out that nephrosclerosis of Volhard and Fahr cannot be regarded as an independent disease of the kidney, but the involvement of the kidney is a consequence of the hypertension like hypertensive cardiopathy, encephalopathy and retinopathy.

In 1936 Hans Selye described the alarm reaction and the general adaptation syndrome. This is the sum of non-specific reactions of the organism elicited by stress and strain of everyday life, intoxication, infectious disease, exposure to cold and other alarming stimuli. Selye and his coworkers proved that in the general adaptation syndrome the most important morphologic change is the hypertrophy of adrenal cortex which has been considered a sign of increased activity.

Experiments on young chicks indicated that overdosage with desoxycorticosteroneacetate may produce typical nephrosclerosis with hypertension, cardiac hypertrophy and edema. Selye and Pentz pointed out that overdosage with desoxycorticosteroneacetate produces in the rat morphological lesions similar to malignant hypertension, periarteritis nodosa, and rheumatic fever. Selye believes that in the human the development of these diseases is preceded by alarming stimuli and that they are brought about by the excessive production of adrenal corticoids.

Experiments of Gerlei in the rabbit indicated that by small daily doses of thyroxine hypertrophy of adrenal cortex is induced. Fazekas produced similar hypertrophy with ammonia and showed that the hypertrophy of adrenal cortex is accompanied by increased production of adrenal cortical hormones. Observations of Gerlei on hirsutismus are also in accordance with the concept of Selye.

Essential hypertension may be divided into bening and malignant forms. Benign form develops slowly while malignant type leads quickly to death with

uremia or cerebral haemorrhage. According to Kaminskaya there is no fundamental difference between the two types, the single difference being the rapidity of progress. In the benign form hypertrophy of the muscular layer, subendothelial fibrosis, hyalinization and hyperplasia of elastic laminae occur. I pointed out in collaboration with Róna and Lábas that in cases of essential hypertension elastic membranes are often destroyed in the elastic arteries while deposition of elastin takes place in the renal arteries in the form of several subendothelial lamellae. G. Montaldo examined the wall of the aorta in 30 cases of hypertension and found the disappearance of elastic fibres in the juxtaintimal layer. In malignant hypertension in the kidney necrosis of afferent arterioles occurs.

### *2. Dietetic atherosclerosis*

In 1909 it was first pointed out by Ignatowski in Odessa that arteriosclerosis may be the result of inadequate nutrition. He found that in rabbits kept on meat diet arteriosclerosis develops. Ignatowski supposed that the acid intoxication is responsible for this type of arteriosclerosis. Anitchkow and Chalatow found, however, that cholesterol is deposited in the arteries under such conditions. These authors produced atherosclerosis by feeding rabbits with cholesterol dissolved in sunflower oil. They believe that experimental atherosclerosis is identical with the natural disease in man. There was much discussion on the origin of hypercholesterolemia. Investigations of Soviet authors showed that hypercholesterolemia may develop quite independently from the quality of food, due to injuries of the brain. According to Chalatow the human brain weighing 1300 g contains 25 g cholesterol. The white matter is richer in cholesterol than the grey one. Decomposition of the brain causes hypercholesterolemia. Znatchkowa removed both kidneys of dogs and cats and found hypercholesterolemia. In the internal jugular vein of such animals more cholesterol was found than in the femoral vein. Cholesterol must take its origin therefore from the brain.

Muchin and Glod examined hypercholesterolemia after splenectomy. In this case too destructive changes of various severity were found in the brain. Gorisontow injected turpentine and silver nitrate beneath the dura of dogs and produced in this way hypercholesterolemia. According to Shutowa hypercholesterolemia does not develop in decebrated animals. Lebedowa observed that taking blood from dogs causes in se transient hypercholesterolemia. In dogs, accustomed to this procedure this effect is missing. Shtshegolew found after ligation of the carotid and vertebral arteries of dogs hypercholesterolemia.

Several investigators believe that only cholesterol deposition in the arteries corresponds to their dietetic lesions. Nevertheless Róna and Beregi fed rabbits with elastin and oats and produced arteriosclerosis of adrenaline type with

calcification in the media. I suppose that calcification of the media in man can occur as a result of dietetic arteriosclerosis too. To this group belong the media sclerosis of Mönckeberg and the idiopathic medionecrosis of the aorta described by Erdheim.

### *3. Elastin and elastase*

Alterations of elastic fibres play an important role in the process of arteriosclerosis. Elastin is a chemically resistant protein. Its analysis has been carried out by Stein and Miller. Glycine, valine, leucine and proline are its chief constituents. It is well known that elastic lamellae of blood-vessels may undergo fragmentation or lysis. In 1938 I found that in the arteries of rabbits poisoned with ammonium hydroxide, lead salts or thyroxine the elastic lamellae are dissolved. In the institute for forensic medicine of the University of Szeged I observed several human cases of hydrochloric acid and sodium hydroxide intoxication and found considerable loss of elastic lamellae in the arteries. Similar changes were found in the arteries of men deceased in uremia or diabetes. Relying upon these observations I formed the theory that the destruction of elastic lamellae is caused by acidosis.

In 1948, in collaboration with I. Banga, I discovered in pancreatic extracts a hitherto unknown ferment, the elastase, which readily dissolves elastic fibers and is not identical with the known proteolytic enzymes. In further experiments we found that blood serum exerts an inhibitory effect upon elastase and that the pancreas contains another inhibitor. Whereas in 1 g defatted and powdered pancreas of young healthy individuals several hundred units of elastase are contained in the pancreas of arteriosclerotic men elastase is either reduced or totally lacking.

Besides the destruction of elastic fibres their excessive new formation occurs also. Excessive new formation of elastic lamellae, i. e. elastic hyperplasia in the blood vessels has been named by Volhard elastosis. The term elastofibrosis is used by St. Krompecher.

### *4. Acidosis and arteriosclerosis*

R. Rabl (1927) investigated the effect of acid and alkaline diet upon the arteries in mice. The acid diet consisted of powdered milk and acid salts and the alkaline diet was made up of potatoes and alkaline salts. The acid diet caused amyloidosis and calcification of blood vessels. Potatoes inhibited the formation of amyloidosis as well as calcification.

Costa, Weber and Antonini (1950) reported that simultaneous administration of adrenalin and hydrochloric acid induced a more severe calcification in the arteries than adrenaline alone.

Briggs, Chernick and Chaikoff studied the oxygen consumption of aorta tissue of rats using the method of Warburg. Costa, Weber and Antonini found that the oxygen consumption of rats aorta tissue decreased if the animal were previously kept on acid of alkaline diet. In connection with these findings I may mention that in rabbits according to I. Gy. Fazekas both acid and alkali intoxication cause acidosis.

### *5. Arteriosclerosis and anoxemia*

Hueper established the anoxemia theory of arteriosclerosis. This means that the different causal influences affect the vascular walls by an interference with the oxidative metabolism. Distension of the vascular lumens may cause stagnation anoxemia. Hypertonic agents and emotional episodes elicit constriction anoxemia by increased or decreased intravascular hydrostatic pressures similar lesions are caused. It has been shown that intravenous injection of various highly polymerized macromolecular carbohydrates such as pectin and acacia elicit atheromatous arterial lesions. These finely dispersed substances coat the vascular endothelium and inhibit exchange of nutritive substances between the blood and vascular wall. Poisons like carbon-monoxide interferring with the oxygen carrying power of hemoglobin likewise cause degenerative changes in the wall of arteries.

I believe that there is no fundamental difference between the anoxemia theory of Hueper and my own acidosis theory because the lack of oxygen in the tissues is always followed by the accumulation of acid vaste products.

### *6. Allergic diseases of the arteries*

Rössle reported that in sensitized organism the introduction of heterologous protein causes a much more severe inflammatory reaction than the first application of the same stuff. Rössle called the inflammation occuring in the sensitized organism a hyperergic one. As early as 1914 he pointed out that anaphylactic reaction is accompanied by marked changes in the blood vessels. Gerlach induced by repeated injections of heterologous protein in rabbits alterations similar to rheumatism. Klotz, Talalajew, Von Glahn and Pappenheimer studied the rheumatic aortitits, Barnard described the rheumatic periaortitis and Chiari recognized the mesopulmonitis rheumatica. Klinge emphasized the importance of rheumatic alterations of the arteries in the genesis of arteriosclerosis.

In 1925 Gruber pointed to the role of allergy in the etiology of periarteritis nodosa. Metz and Vaubel reproduced experimentally periarteritis nodosa. A. R. Rich found that periarteritis nodosa developed in man after the admi-

nistration of curative serum and sulfonamide. Rich and Gregory produced periarteritis nodosa in rabbits with repeated parenteral injection of horse serum. Rich stated that hypersensitiveness to iodine likewise produces periarteritis in man. According to Rössle and Grieshammer to allergic vasculitis belong periarteritis nodosa, endarteritis obliterans, angiopathia pulmonalis, endophlebitis hepatica. Pathogenesis of arterial lesions occuring in the course of acute lupus erythematosus has also been attributed to an allergic mechanism. Temporal arteritis investigated by Keltai and Endes in this country likewise belongs to the hyperergic arteritis.

## II. REPORTS AND LECTURES ON NORMAL ANATOMY OF THE BLOOD VESSELS

### The Topography of Intrahepatic Vessels : Ferenc Kádár (Department of Anatomy of the University in Budapest)

The topography of intrahepatic vessels (a. hepatica, ductus hepaticus, v. portae, vv. hepaticae) was examined in corrosion specimens. The main branches of the portal vein are running in the transverse diameter of the liver, while the branches of the hepatic veins are parallel to the sagittal diameter ; the two systems are crossing one another approximately rectangularly.

Author found in the right lobe of the liver two independent vascular systems. In the superior segment of the right lobe the topography of the vessels is as follows : cranially is the portal vein, caudally and parallel the branches of the hepatic duct and of the hepatic artery. In the inferior segment the hepatic duct and artery are cranially, the branches of the portal vein caudally. The topography of the vessels in the left lobe of the liver is identical with that in the superior segment of the right lobe.

### In Vivo Manifestation of the Uterinal Lymphatic System : Károly Várady (Budapest)

An observation, made in 1942, is reported, demonstrating the lymphatic system of the uterus by aid of jodipin in vivo. This has been the only case which made it possible to determine the speed of the rate of flow of foreign material entered into the uterine lymphatic system of a living person.

According to these x-rays, the material (entered in the lymphatics of the uterus) spread in the uterine wall in a few minutes ; the »speed of invasion« amounts to 10 cm per hour ; thus within an hour this material can reach lymph nodes far from the uterus ; while stasis too can be made noticeable in this way.

The tuft-like ramification of a lymphatic vessel leading up to a lymph-node served as an early proof — not described so far — that it was lymphatic vessels that were filled and not the venous ones. The visibility of lymph-nodes was a further proof for intravasation of lymphatics.

The knowledge of influx speed is of practical importance, serving as a warning when performing e. g. probatory excisions. It cogently demonstrates that the few days between performing biopsy and final operation are a hundred times sufficient to transmit carcinoma cells through lymphatic vessels injured during biopsy to places far from the uterus ; enabling these cells — in spite of a total hysterectomy — to remain in the patient. Therefore the examination of smears à la Papanicolau is suitable. If this is not sufficient and a specimen has to be taken,

through biopsy, a tonic contraction of the uterus is to be induced (by secale), whereby the lymphatic capillaries in the uterine wall become constricted. Immediately after the excision, the bed of the excindatum is to be treated by diathermocoagulation to close the artificially opened vessels. In this way dissemination is minimized.

The large extension of the uterinal lymphatic system and the visible subperitoneal stasis demonstrate conditions that are propitious to the multiplication of bacteria. If there is stasis infection may spread, by retrograde flow, from those subperitoneal sinuses to the peritoneum. This is one of the explantations of freqeuent peri-metritis and pelveo-peritonitis, consecutive to infections coming from the uterine cavity. These facts may aid in explaining the rapidity of grave symptoms in genital infections. Through stasis in the uterus and adnexes edema is caused, with all its well-known disadvantages : pain by stress, loosening of the tissues, disturbances in the cellular metabolism, and its sequels. The knowledge of this stasis indicates that it is advisable to try to obviate or remove such stasis. This can be done by tonicizing the uterus (e. g. by secale preparations). Administration of secale is indicated therefore not only in cases of metrorrhagia, but in inflammations without haemorrhage too, already in the initial stage of the inflammation, to prevent or to combat stasis.

The present case points to a new perspective in the therapy of tumorous metastases and infections propagated through the lymphatic vessels.

## The Vascular Architecture of the Joint Capsules : Ernő Hidvégi

(Department of Anatomy of the University in Budapest)

The blood supply of articular capsules was examined. Warm, diluted India ink was injected from the aorta, immediately post mortem of different mammals (dog, cat) ; joints of the limbs were examined.

Of the specimens it becomes evident that avascular articular villi or plicae do in no instance occur, contrarily to belief held by several authors. In the joint capsule 4 layers can be distinguished, viz.

1. *Stratum villorum et plicarum*, consisting of villi and plicae together with vascular plexuses ; the latter forming villi in some instances and none in others. The stroma of the villi consists of axially arranged collagen bundles ; between these bundles arterial plexuses or single arteries enter the villi (afferent vessels). The vessels form small glomeruli, labelled synovial ones, with an ampullary, dilated lumen on the top. A second part of the aforementioned offerent arteries does not from glomeruli, but instead, fine vascular nets of considerable extent (plexuses forming no villi) ; the latter are found as isles between the former. The ratio of the two types of plexuses is 1 : 4.

2. *Stratum capillare.* This is a system of fine collagen bundles. In the tissue clefts synovial cells and fine elastic fibers are found. This layer contains the system of precapillary arteries as well as of postcapillary veins, in a deeper finer and in a superficial layer that is not as fine. The system of the arterial capillary network is easily differentiated against the pentagonal or rectangular design of veins.

3. *Stratum subsynoviale.* The subsinovial layer, adjacent to the capsule, consisting of loose connective tissue, contains the basal arterial and venous system. Of the arteries the aforementioned afferent ones go out in arcs ; the veins collect the blood from the venous net of the aforediscussed second layer.

4. *Stratum fibrosum.* This is traversed obliquely, similarly to the vorticous veins by the articular branches. The accurate topography of these vessels is well known.

## Contribution to the Histology of Blood Vessels in the Heart : Dénes Nagy

(Department of Anatomy of the University in Budapest)

The vessels in the heart of persons of 20—25 years of age killed in accidents were examined with the van Gieson's and elastic staining. Results indicate a close relationship between vascular structure and their topography.

*Arteries.* The superficial arteries have a thick media and a well marked lamina elastica interna. In the media elastic elements are aboundantly found. Thickenings of the intima are rare in these arteries. In the deeper arteries, within the muscular layer of the heart, regulating arrangements, consisting crest-like intima formations, were observed. The arteries are — with a few exceptions — surrounded by adipous-connective tissue ; in this way the compressory effect of the systolic action is compensated. The greatest number of varieties was found in the

praecapillaries of the papillary muscles ; these are characterized by a thick media and intima and by a marked internal elastic membrane. The crests of the intima contain longitudinal smooth muscle cells. The thickness of the crests is controlled by these muscle cells. If the papillary muscles contract, the crests flatten out. In this way the lumen is regulated without relying upon the media. At the ramifications beside the ramification-spurs, arrangements for lumen-regulation were observed in serial sections. In this way some branches of the arteries may be excluded from the circulation.

*Veins.* The veins in the atrial walls and in the papillary muscles have thin walls. Those of the ventricles are embedded in an adipous connective tissue ; their wall is thick, in some regions it consists nearly exclusively of elastic elements. The portion of the walls of the superficial veins adjacent to the heart muscle are thin, while the opposite sides are considerably thicker. The lumen of these veins is regulated by the heart muscle itself. The external wall of the coronary sinus is partly covered by atrial musculature. The external wall expands in a sail-like way and acts as a valve. The structure of the wall in the coronary sinus is similar to that of arteries. In its media longitudinal and circular muscle fibers are to be found.

*Arteries of the cardial valves.* According to the autor's specimens the arterial supply of the valves is twofold : branches are received from the basal side as well as through the chordae tendineae from the arteries of the papillary muscles. A fine arterial plexus is formed within the valves.

## The Structure Proteins of the Blood Vessels : Ilona Banga

(Ist. Department of Pathological Anatomy and Experimental Cancer Research of the University in Budapest)

According to histological investigations there are two kind of arteries : elastic arteries and muscular ones. The aorta as an elastic artery consists mainly of elastic and collagen fibres and contains scarcely any smooth muscle-cells, while the middle-sized arteries contain more smooth muscle cells and fewer elastic fibres. According to Benninghoff the media of the aorta is built up of muscular and elastic fibres. Smooth muscle-cells adhere to the elastic fibres and play a part in their function. According to other authors (Lenhossék, Kiss), the aorta does not contain smooth muscle-cells.

Our aim was to demonstrate the structural proteins of the muscle myosin and actomyosin in the wall of the blood vessels by an enzymatic method. According to findings of the Soviet investigators Engelhardt and Ljubimowa myosin can act as an enzyme, splitting ATP. We made comparative examinations of the ATP-ase activity of the aorta as paradigm of an elastic artery, and of the femoral artery as prototype of a muscular one.

Three types of experiments were made : ATP-ase activity of aortas and femoral arteries was examined 1. in normal individuals, 2. in persons who died of different diseases and 3. in persons died of arteriosclerosis. We found in normal individuals as well as in those who died of different diseases or arteriosclerosis, that the muscular arteries contain 2—2,5 times more ATP-ase than the aorta. This is in accordance with histological findings according to which muscular arteries contain twice or two and a half times as much smooth muscle tissue as the aorta. Expressed in absolute values about 6 to 10 per cent of the total proteins of the aorta and 20 to 22 per cent in the muscular arteries may be regarded as smooth muscle tissue.

In the aortae of persons deceased in arterosclerosis, ATP-ase activity and the quantity of elastin is less by 28—30 per cent. In the aortae of persons suffering of other diseases, no decrease of ATP-ase was found. From the proportional decrease of the ATP-ase activity and from the decrease of elastin it may be concluded that there is some connection between the elastin and the ATP-ase activity in the aorta.

## Atp-ase Activity of Human Muscular Arteries : Alajos Nowotny

(Ist Department of Pathological Anatomy and Experimental Cancer Research of the University in Budapest)

In the arteries both in the elastic one, and especially in the muscular ones, besides ATP-ase bound to structural muscle proteins other kind of ATP-ase is contained too. Since this ATP-ase activity seemed to be of considerable range, we found the ATP-ase activity in human striated muscles, smooth muscles and muscular arteries worthy of comparative examinations.

In the experiments the uterus was used as smooth muscle, the femoral artery as a muscular blood vessel. According to our findings, total ATP-ase activity of the femoral artery fairly agrees dimensionally with ATP-ase activity of striated musculature. The proportion is 1 : 0,6, i. e. the striated muscle contains 40% more ATP-ase than the femoral artery.

The experiments were repeated with muscles and femoral arteries of persons who died of different diseases. No marked difference was found in comparison with healthy individuals, except a slightly decreased ATP-ase activity in the femoral arteries of diseased individual.

No essential differences were found between ATP-ase activity of the uterus and striated muscle ; thus, smooth muscles contain an equal amount of ATP-ase like striated muscles.

Few data are available in literature upon the metabolism of muscular arteries. Our findings throw some light upon this problem. ATP-ase is an activator of phosphorylizing carbohydrates ; its presence, thus, demonstrates the degradation of carbohydrates with the aid of phosphorylation in the vascular wall.

## The Blood Supply of the Lower Extremity's Nerves : Zoltán Szabó

(Department of Histology and Embryology of the University in Budapest)

The blood supply of the peripheral nerves in the lower limbs was studied by injecting liquified rubber, x ray contrast material, and India ink respectively.

Two main types of vascular supply were observed :

*a)* in nerves of medium and larger size, as e. g. in the n. ischiadicus, tibialis, peroneus communis, etc., the segmentally intruding vessels form ascendant and descendant branches. By transverse and oblique communicating branches a network is formed.

*b)* in thinner nerve trunks (as e. g. cutanus femoris, peroneus prof., n. peroneus superficialis) the vessels occupy a superficial position ; in some places they enter the nerve and having traversed it, leave it on the opposite side. This type of vascular supply may be labelled »piercing vascularisation«.

In some instances a different behaviour was observed.

The vessels are located in the peri-, epi- and endoneurium. The vascular trunks of the nerve fibers lie in the interstitial connective tissue. In microscopic specimens of thick nerves a peripherical vascular zone, consisting of smaller vessels, and a central one, containing larger vessels, was demonstrated.

## Contribution to the Blood Supply of Tubular Bones in Experimental Animals :

**Mihály Bentzik** and **Sándor Nagy** (Department of Anatomy of the University in Szeged)

The blood supply of the tubular bones is maintained in experimental animals through three channels : through periostal vessels, through nutrient arteries, and through the arteries of the epiphysis. The first of these only is discussed in the present paper.

According to data in literature, the periosteum of tubular bones receives its blood supply from the arteries of the adjacent muscles. By aid of injection methods, the vessels of long tubular bones were examined in 10 dogs, cats, and rabbits. Contrarily to the aforementioned view, strong branches of the main artery of the limb were found run to the periosteum, displaying an analogous course in the three animals examined. The periostal arteries are not smaller than the muscular branches which supply the adjacent muscles. Several anastomoses do exist between different periostal and bone arteries.

The largest periostal artery is the one on the ventral side of the femur. It is a branch of the arteria femoralis proximalis, analogous to the human a. circumflexa femoris lat. It reaches the bone between the medial and intermediate vastus muscles. This artery is easily accessible for therapeutic, and for experimental purposes.

Ligature of this artery induces hypoxemy in the bone marrow ; as a consequence of which erythrocytosis was observed in the veins of the bone marrow, and in the peripherical circulation. Closer investigation is required to clarify the explanation of this phenomenon. It can already stated, however, that the periostal blood supply has an influence, hitherto not recognized, on the hematopoietic activity of the bone marrow. These investigations were reported by the authors in the Korányi-meeting of clinical pathologists.

## Contribution to the Morphology and Functioning of the Chorioidal Plexus :

**György Kiszely** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest)

As regards the function of the chorioidal plexus, two contradictory views are held, the plexus being considered either as a resorptive, or as a secretory organ. The majority opinion is in support of the second view.

In clarifying the problems involved, morphological phenomena in the epithelium, stroma, and in the relation of these items to the blood vessels were observed, beginning with the third month of fetal life and ending with 80 years of age.

In embryos of 9 weeks, high columnar epithelium is found in the plexus that has been just formed, with nuclei lying apically. No mitochondria are to be seen ; in the cells there is glykogen. The stroma consists of typical mesenchyma, with capillaries deep below the epithelium. Underneath the epithelium a layer with a very few cells is found. The plexus displays no villous, but rather a lobulated structure.

In the third embryonic month the plexus reaches its maximum relative size and occupies nearly totally the lateral ventricles. Columnar epithelium with apically placed nuclei and with a granulated supranuclear part is demonstrated. Glykogen is found in the cells. The vessels in the stroma are deeper still ; the subepithelial zone contains hardly any cells.

In the fourth month lipid granula appear in the cells, and occasionally mitochondria on the cell basis.

In the last months of fetal life the high columnar cells become somewhat flattened ; the nucleus is shifted toward the center of the cell ; in some cells mitochondria are seen.

In the epithelium of a few days old babies mitochondria are seen abundantly ; the stroma contains more cells ; the capillaries are nearer to the epithelium than formerly.

In subsequent years of life the number of cells in the stroma increases continuously whereas the intercellular substance displays a continuous decrease. Subepithelially, yet adjacent to the epithelium, the interior of the vili is full of capillaries. In the epithelium several mitochondria are seen.

In senescence epithelial degeneration, lipid drops, vacuolisations are observed. Later on the densely fibrous stroma displays hyaline degeneration of the collagen fibers. Vessels are removed from the vicinity of the epithelium.

Having in this way observed morphological changes of the plexus during development, one is prone to believe that in the greater part of embryonic life the plexus is a resorptive organ. Later on, a reversion of function occurs — as has been demonstrated by reversion of morphological characteristics : signs indicating secretory action, are preponderant. In the epithelium of the plexus a functional biphasic polarisation may apparently occur.

## Investigations Concerning the Blood Supply of the Hypothalamus :

**István Barta** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest)

*a)* The blood-supply of the anterior part of the hypothalamus, consisting of the chiasmatic and tuberal parts, is inferior to that of the posterior (mamillary) part. In this region the rich vascular nets of the nucleus supraopticus and paraventricularis are to be stressed.

*b)* Between the tuberal part and the hypophysis there are immediate vascular connections.

*c)* Between the cyto-, myelo- and angioarchitecture of the different regions close connections may be demonstrated.

*d)* The angioarchitecture of the hypothalamus is an intermediate between the medullary and cortico-nuclear types ; it may be regarded as a reticular one.

## On the Blood Supply of the Brain-Stem-Ganglions with special regard to the Pathogenesis of Cerebral Apoplexies : Ferenc Bölönyi

(Department of Histology and Embryology of the University in Budapest)

*a)* The blood supply of the brain-stem-ganglions was examined macro- and microscopically, in experimental animals and in pathological autopsy material.

*b)* Investigations of the vascular system of the aforementioned ganglions in fish, frog, chicken, rat, dog and cat reveal, in the philogenetical progression, a less marked development

of the vascular system, in the brain-stem-ganglions than in the cortex, while — on the other hand — on higher developmental levels wider veins are found in the brain-stem ganglions.

*c)* In man longer and more ramificated aa. striatae externae are found than internae ; they anastomize with the corticomedullary arteries. The veins are not adjacent to the arteries ; in the subinsular region a mighty vein, forming several anastomoses with the insular veins, of a clasp-like shape, is found. In man, the brain-stem-ganglions have a special vascular structure, consisting of ampullary, cistern-like sinusoid veins.

*d)* Relying upon morphological findings the conclusion may be drawn that in this region the blood flow is extremely slow even under normal conditions ; while if there is some disturbance in the blood circulation, predilectionary lesions of the vascular walls may be induced and consecutive hemorrhages. These considerations were checked by animal-experimentation and by examining pathologic specimens.

## III. REPORTS AND LECTURES ON MORBID ANATOMY AND MALE FORMATIONS OF THE BLOOD VESSELS

### Vascular Changes in Essential Hypertension and Nephritis : György Róna and Zoltán Lábas (Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

In examining vascular changes in essential hypertension we found that while in the smalf arteries, especially in the kidney, but in several other organs too a lamellar hyperplasia o the internal elastic membrane may be found, in the aorta and the carotid arteries a considerable diminution of elastic material occurs. Relying upon these findings, essential hypertension may be classified as an elastosis. Since according to present knowledge chronic nephritis also belongs to the elastoses, we undertook to study vascular changes in 30 cases of different nephritis-forms.

In acute and subacute nephritis, and in nephropathies during pregnancy the first change in the aorta is the deposition of some mucoid material subintimally. The elastic fibres of the media are swollen ; they are less markedly stained by resorcin-fuchsin and better stained by methylviolet, i. e. a fibrinoid necrosis is starting. In a later stage the mucoid material adjacent to the intima and extending between the fibres is stained too. The adventitial vessels are dilated and display a condition of prestasis. Often ruptures occur and pinhead size hemorrhages are the sequels.

On the basis of these changes, the lesions of the aorta in chronic nephritis develop. Where elastic fibres are destroyed, regeneration of the fibres, fibrosis occurs ; larger necrotic foci calcify.

In acute and subacute nephritis, and in pregnancy nephropathies no changes are found in small arteries and arterioles ; in some cases slight changes may be observed. In chronic nephritis characteristically lamellar hyperplasia of the internal elastic layer is found, which similarly to essential hypertension, is not restricted to the kidney, but involves several other organs (pancreas, brain, spleen, adrenals, thyroids, lungs, liver, etc.) too. Furthermore a lipoid infiltration in the small arteries, necrosis of arterioles, proliferation of endothelium are observed.

Since destruction of the elastic fibres in the aorta occurs most markedly in cases of nephropathy and uremia, it is regarded as being the sequence of humoral changes of increased toxic components in the organism. A similar cause may induce the mucoid degeneration of the interfibrillary substance and fibrinoid necrosis of the aorta, necrosis and lipoid infiltration of arterioles. The second part of changes : lamellar elastosis of small arteries, is due to the high blood pressure, similary to essential hypertension.

By these investigations the reasons of early arteriosclerosis in nephritis were explained.

### Cerebral Findings in Essential Hypertension : Loránd Takács-Nagy (Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

In essential hypertonia recently sympathectomy is performed as a therapeutic measure. Sympathectomized patients may throw some light after decease upon the cause of the hypertension. Examination of the excised sympathetic ganglia revealed no changes sufficient to explain

the cause of essential hypertonia. Several data in literature point to the cause of essential hypertonia being located in higher nervous centres than ganglions.

This view is supported by following autopsy findings : a male of 36 years was treated for hypertonia and cerebral arteriosclerosis in the Ist Medical Clinic (University, Budapest). In the last 8 years the patient was suffering from epilepsy. The hypertonia was regarded as an essential one ; thus, sympathectomy was performed. Decease a day after the operation.

Autopsy revealed a slight hypertrophy of the left ventricle of the heart. No macroscopic changes were found in the kidneys. In the left temporal lobe of the brain a cavity was found in the white substance. Posteriorly it extended approximately up to the apex of the lateral ventricle. Within the cavity a cyst of a pea's size was detected, intruding into it.

Microscopically in the kidneys a few cicatrized glomeruli were seen ; the wall of the precapillary arterioles was thickened in several regions. These changes the author regards rather the consequence and not as the cause of essential hypertonia. The cyst in the temporal lobe proved to be a fibrillary astrocytom, cystically degenerated.

Anamnestically, epilepsy of the patient was ascertained. For the epileptic fits the cerebral tumor may be responsible. Relying upon clinical and pathological findings, the existence of a high blood pressure, caused centrally, cannot be denied. It was first of all Soviet researchers who pointed out that in the development of essential hypertonia cerebral changes play an important role. Since the cause of essential hypertonia was not found in the sympathetic ganglions, one may consider some connection between the brain tumor and the essential hypertonia, perhaps by some change of the intracerebral pressure or by some irritating influence upon the cerebral centres which regulate arterial blood pressure.

## The Relations Between Atherosclerosis and Nutritional State : Gábor Lusztig

(Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged)

*Volkow* stated in investigations made during the siege of Leningrad that in the blood vessels cholesterol deposits decreased in consequence of inadequate and insufficient nutrition. This induced a relative improvement of the general condition of several patients. Relying upon findings of 1250 recent autopsies *Wilens* found that at necropsy severe atherosclerosis is at least twice as common in obese as in undernourished persons 35 years of age or older. Later he found that in the aorta and coronary arteries less severe pathologic changes are found in persons with terminal loss of weight.

In order to be informed about this problem on the basis of our own material, autopsy records of 13 consecutive years, consisting of 1500 unselected autopsies of persons over 40 years of age, were evaluated. The nutritional state was determined according to Broca's equation ; variations within $\pm$ 3 kg were regarded as normal. Lower values point to undernourishment, higher ones to overnourishment of the corpses. These cases were divided into 4 groups on the basis of the severity of the macroscopical changes in the aorta.

Of 1500 cases 867 were undernourished, i. e. 60 per cent ; 292 corpses were in a normal nutritional state, while 341 revealed overnourishment. In the undernourished group 302 (34,8 per cent), in the normal group 122 (41,9 per cent), and in the overnourished group 130 (38,2 per cent) revealed severe pathologic changes in the aorta. The differences are thus slight and not significant.

Grouping the records according to age-categories, in the groups 41—50, 61—70 and over 70 years of age, no significant difference was found in the frequency of severe changes of the aorta. Some differences were found only in the age-group of 51—60 : the undernourished displayed such changes in 25,4, the normal-nourished in 32,3, and the overnourished in 36,6 per cent frequency. The difference is not significant. Thus, relying upon our experience, it may be stated with some probability that in the age-group 51—60 among the overnourished a severe atherosclerosis of the aorta is more frequent than among the undernourished.

Comparing the data of under- and overnourished for male and female corpses, some differences are found in the male group, the frequency of severe changes amounting to 35,3 per cent in the under-, and to 44,9 per cent in the overnourished. Yet the difference is statistically not significant. Nevertheless, it may be stated with some probability that in well-nourished males severe atherosclerosis of the aorta is more often found than in undernourished ones.

## Experimentally Induced Sclerosis of the Pulmonal Artery: Edit Beregi and Lajos Horváth

(Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

Formerly reported experiments with elastin were continued. 10 rabbits were given through 50—60 days daily 100 mg solution product of elastin intravenously. Elastin was prepared from cattle's aorta ; it was dissolved by Banga's method in the following way : 100 mg elastin were taken as a daily dosage of one rabbit ; after adding 5 ml elastase, *pH* 10, dissolution was performed at 37 centigrades. Having dissolved the material, elastase was inactivated by heat. According to Banga's and Nowotny's findings the solution contains peptids and a few amino acids. The solution was adjusted to *pH* 7 before it was injected. After killing the animals, severe destruction of elastic fibers was observed in the large and mediocre branches of the pulmonal artery of all the 10 rabbits. In the media degenerative changes were found : calcification, mucin and fat. In the small and mediocre branches a padlike thickening of the intima was observed, ocassionally polypus like intima formations. The latter float in the arterial lumen and narrow it. As the result of the reported experiments it was found that in rabbits sclerosis of the pulmonal artery is induced by intravenous application of degradation-products of elastin. It is supposed that these vascular changes are due to protein action. Further experiments are required to clarify whether one has to deal with a special effect of elastin or with a general protein effect.

## Sclerosis of the Vessels of the Myometrium Uteri and of the Ovaries : Gyula Szinay and Harry Jellinek

(II.-nd Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Budapest)

Sclerosis characteristic of the myometral and ovarial vessels was examined in order to clarify the formal and causal genesis of this pathological condition and its connection with arteriosclerosis in general.

Former findings, stating first a connection between sclerosis characteristic of myometral and ovarial vessels and pregnancy, and ovulation on the other hand, were confirmed. In inducing sclerosis the following items are regarded as important : arterial hyperemy, loosening of the vascular wall and increased inhibition with tissue-fluid in connection with pregnancy, follicle maturation and corpus luteum formation ; thereafter, after delivery andor after menstruation sudden changes occur. Upon nervous influence contraction of the vessels occurs, the vascular walls become anoxemic. As sequelae regressive chenges (vacuolous and fatty degeneration of endothels and in the muscle cells in the media (and subsequently dysoria) as understood by Schürmann) occurs. Through dysoria some qualitative change of the tissue fluid is caused. In the vascular wall stasis of tissue fluids are qualitatively changed by dysoria and cell-decay, occurs and hereby extracellular fiber-formation in starting, rapidly hyalinized, collageneous and atypical, twirled heaps of elastic fibers being formed. The basic substance of the fibers in supplied by blood proteins, having passed the vascular wall and having been stopped therein. The formative factors of fiber formation are determined by mechanical factors : collagen fibers are formed by traction impulses, elastic ones by pulsating pressure-changes. As regards the last mentioned item : due to severe degenerative changes of the vascular wall and the imbibition with tissue fluid a change takes place in the tonicity of the vascular wall itself as well as in its relation with the adjacent structures. In consequence of this changes pulsating pressure-changes are transmitted to the media and adventitia too, inducing there atypical yet characteristic fiber formations resulting finally in elastoid bundles.

The typical ovulationary and pregnancy sclerosis of the ovarial and myometral blood-vessels is different, and is to be strictly distinguished from arteriosclerosis.

## Periarteriitis Nodosa : L. Goreczky, I. Róth, E. Sárfy and I. Sümegi

(Hungarian State Railways Hospital, Budapest)

Some changes in the opinions held upon the significance of periarteriitis nodosa occurred in last years. Recent research revealed the condition that was formerly rare, to appear as a sign of general capillary lesion in different pathological states, having the single common feature of an allergic background. Lesions of the blood vessels observed in pneumonias after sulfamide treatment and in rheumatic fever display a great similarity with p. n.

The reported investigations are clinical as well as experimental. Clinical examination was made of five cases with typical p. n. one with diffuse polyarteriitis of unknown origin, of one with scleredema, one with porphyria cutanea tarda and one with rheumatic fever. Diagnosis of p. n. was made early in both patients, before typical nodes were seen in the skin, by aid of biopsy of painful skin and muscle regions. After appearance of the typical skin noduli, biopsy was taken from them too. It is to be noted that biopsy findings are pathognostic and characteristical prior to eruption of skin nodes. In the other 3 cases, histologically a diffuse capillaritis too was found. The etiological unity of these cases could not be proved clinically ; although the diffuse allergic capillaritis displays in every case identical features. The vascular changes in healthy-looking muscle and skin specimens are not as well marked as those in the typical nodes. With Masugi's method, using an arteriotoxic serum, capillaritis in the skin, lungs, liver etc. of rabbits was induced. These induced changes strikingly resemble the formerly reported ones. Review of literature points with some probability to the existence of a group of vascular collagen diseases. This is an allergic response of the mesenchyme to antigens of different kind. Hyperfunction of the adrenal cortex takes an essential part in the pathogenesis of the discussed lesions.

## Vascular Malacia of the Spinal Cord : György Bozsik

(Neurological and psychiatric clinic of the University in Pécs)

The syndrom of a transverse lesion of the spinal cord developed suddenly in a 79 years old woman five weeks before her death. On autopsy, general arteriosclerosis and central softening of the spinal cord at the level of $T_3$—$T_9$ were found. The softening is surrounded by a narrow mantle of preserved myelinated fibres. Within the softened area some intact isles are visible, in the gray matter as well as in the white. The elastica int. and the media of the extramedullary vessels present changes corresponding to those of the cerebral vessels observed in hypertonia. No obstruction of the lumen was found ; hence it may be concluded that in the spinal cord, like in encephalomalacia, the disease of the vessel walls may lead to softening without gross narrowing of the lumen. It must therefore be assumed that functional circulatory changes of systemic or local origin play an important role in the pathogenesis of vascular myelomalacia.

Our case differs from the classical topographical picture of the thrombosis of the art. spin. ant. in so far, that there are some spared areas within the territory supplied by this vessel. The explanation of this fact can be found in the vascular anatomy of the spinal cord : the softened stripe corresponds to the border between the territories supplied by branches of the art. fiss. med. and the vasocorona. This observation corresponds to the principle realized in cerebral thrombangitis obliterans, in which the mainly affected areas of the cerebral hemispheres correspond to the border between the territories supplied by the large arteries (Spatz).

## Investigation of the Great Vessels in Congenital Vitium : Piroska Bizza

(II-nd Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Budapest)

16 cases were examined : 8 cases of crossed transposition, 6 cases of aortal and pulmonary stenosis and atresy, one of partial inverse transposition and one defect of the atrial septum. The age of the autopsies was between new-born and 14 years, younger ones being in the majority. Comparison was made with normal autopsies of identical age and sex.

In crossed transposition cases the defect found on the ventricular septum nearly determined which of the ventricles will be found hypertrophyc. If no defects were found, a hypertrophy of the right ventricle was stated ; the thickness of the aorta wall — the aorta starting from the right ventricle — is reduced, without any change in the histologic structure. If there was a defect of the ventricular septum, a hypertrophy of the left ventricle was stated ; in these cases the thickness of the aorta wall — the aorta starting from the right ventricle — was nearly normal. In all cases of transposition the thickness of the pulmonary artery always, without exception, exceded the same in normal controls even that of the aorta wall. This marked thickening of the pulmonary artery's wall is caused by hyperplasy of the elastic elements. The latter are well arranged, more regularly than in the controls ; the hystological structure resembles that of the aorta ; it is for this reason that we speak of an »aortisation« of the pulmonary artery. This phenomen is observed first of all in the main trunk ; to some degree it is seen after the first ramification too. In cases of stenosis, the vascular wall was thinner in comparison with the controls. If the stenosis is diaphragma-like, after the stenosis the elastic elements are consider-

ably reduced, severely fragmented. This was conspicuously demonstrated in a case with Fallot's tetralogy when the patient deceased in his 50th year of age. In this case elongation of the reduced elastic fibers was very marked.

In the discussed cases adaptation of the vascular walls to changed hydrodynamical conditions occurred.

## The Genesis of Petechiae : L. Dános (Department of Forensic Medicine of the University in Pécs)

In a young female deceased of *CO* intoxication on the 5th day subpericardially, along the descending branch of the left coronary artery, several petechiae, due to diffuse arterial microthrombosis, were found and demonstrated in serial sections. No inflammatory reaction could be observed in the above-described areas. Thus, in the reported case, the formation of petechiae was attributable to vascular rupture resulting from a »vis a tergo« behind the thrombus.

Other possibilities of petechiae formation were demonstrated in slides.

## Vascular Changes in Sulfonamid-allergy : Béla Korpássy (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged)

Lesions of variable severity by the widespread use of sulfonamid-drugs were first regarded as toxic by-effects ; but soon it became evident that not infrequently one has to deal with drug-hypersensitivity. Pathogenetically, the sulfonamid lesions may be divided into three groups : 1. those due to immediate toxic action of the drug ; 2. those of allergic-hyperergic nature ; and 3. lesions of uncertain origin. The first mentioned lesions were amply discussed in Hungarian medical literature too (*Greiner*, *Bründlmeier*, *Kovács*, *Kulcsár* and *Csajághy*, *Fülöp* and *Schultz*, *Krassóy*, *Batizfalvy* and *Ditrói*, *Tóth*, *Győry* and *Páli*). Less information is available upon vascular changes due to sulfonamid therapy ; the latter cause clinically a syndrom similar to serum-disease. The vascular changes closely resemble those in periarteritis nodosa and may thus be regarded as identical with allergic-hyperergic tissue reactions.

Personal observations were made in two pertinent cases. It is of considerable interest to note that both cases were babies (a boy of 5 and a girl of 11 months of age). Clinically in the first case pneumonia, in the second urticaria and Quincke's edema was diagnostized. Necropsy revealed in the first case a purulent bronchiolitis and slight purulent otitis media ; in the 2nd generalized edema, ascites, hydrothorax and a slight purulent otitis media.

Histologically lesions in the arterioles and smaller veins of several organs (first of all in the myocardium, spleen, liver, kidneys, pancreas and adrenals) were preponderant. The vascular changes were of different severity ; in some organs a necrotizing angitis, in others an edematous loosening of the wall, proliferation of the intima, and inflammatory infiltration was observed. The severest lesions were found in the kidneys, liver and adrenals, with perivascular infiltrations, consisting of large mononuclear cells and a few eosinophilic leucocytes, resulting in some places in granulomatous nodules.

The severe and generalized vascular changes we were inclined to regard to be of allergic-hyperergic nature. Study of the clinical data confirmed this supposition. The first baby received for 4 days sulfathiazol ; 6 weeks later owing to otitis sulfthiazol was again administered, followed by morbilliform exanthema. Death ensued after 36 hours. Similar features were also stated in the autopsied girl : after dismissal from the clinic in recovered state suddenly a grave urticarial exanthema appeared, after application of sulfathiazol powder.

The observed vascular changes fully agree with observations of *Rich*, *Lichtenstein* and *Fox*, *Rijssel* and *Meyer* and others upon sulfonamid-allergy in adults. Special attention is to be paid to the severe changes in the adrenals ; these may be regarded as important factor in the lethal end.

## The Effect of Secretin upon Vascular Walls : István Földes and János Fried (Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

It has been stated in collaboration with *Banga* and *Kokas* that in pancreatic juiceelastase is contained. Thereafter pancreatic secretion of dogs and rabbits was subjected to the influence of hydrochloric extract from the duodenum and ileum mucosa of hogs. The extract contains

secretin ; its protein-content amounts to 5—7 mg in 1 ml ; in dogs it induces pancreatic secretion. The extract was adjusted to *pH* 7.0, and then through 30—50 days every day 1 ml pro kg was injected intravenously. The animals survived the treatment without any disturbance, without loss of weight. Histologically, in the aorta of dogs as well as of rabbits an edematous loosening, mucinoid degeneration, severe destruction of elastic fibres, and some regenerative phenomena were observed. The changes are of identical type in the dog and rabbit but more marked in the case of dogs. Further investigations are required to settle definitely the problem whether the observed lesions are due to a protein-effect or to some induced change in the excretory pancreas function, causing some disturbance in elastase production. The low protein content of our solution, the lack of manifestations described by Ignatovsky in connection with protein applications, point to the possible role of the disturbed pancreatic secretion in these lesions of the vascular wall.

## The Effect of X-rays upon Blood-Vessels: Ferenc Vándor, Elemér Joós and Jenő Juhász

(Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer-Research of the University in Budapest)

Biopsy material from the neck was examined in 15 cases after fractioned X-ray treatment. Upon roentgen-irradiation, simultaneously with connective tissue fibrosis, lesions in small vessels were found. The latter were rather sporadic, not affecting every vessel.

Two forms of vascular lesions were observed, on ocassion to be met with simultaneously. First of all, endothelium proliferation, causing a narrowed lumen in the vessel ; secondly, adventitial proliferation occurs in the vascular wall. The latter may be so extensive that the total muscle layer is replaced by connective tissue.

There is some proportionality between the severity of lesions and the time elapsed after the irradiation. The progression of the fibrosis causes a checked blood supply in the vessels.

Connective tissue fibrosis and vascular lesions play a role in the ineffectiveness of a second irradiation series some months after the first.

The fibrous connective tissue with damaged vessels is not fit to be repaired ; its resistance is diminished. The latter item may have some importance in the genesis of roentgen-necrosis.

## The Cerebral Capillary Pattern in Anoxia: Alajos Orthmayr

(Neurological-psychiatric Clinic of the University in Pécs)

A 19 years old miner was buried under coal for about 30 minutes. Although, most of this time, his mates were able to converse with him, he lost consciousness before he was rescued. Examination, 2 or 3 hours after the accident, revealed unconciousness, anisocoria, absence of the corneal and abdominal reflexes and, on the left side, a Babinski extensor response, without any external injury. Every 5 to 10 minutes convulsions of general extensor spasm appeared, later with torsion movements, finally every external impulse elicited clonic fits. The patient died 45 hours after the accident. No macroscopic changes of the brain were found, except leptomeningeal hyperaemia. Slides, stained by the benzidin method of Slonimski and Cunge, revealed a most remarkable, nearly complete lack of the capillary pattern in the pallidum, merely arterial and venous trunks and little fragments of the surrounding capillary network being visible. In the striatum and in the thalamus the capillary pattern was absent in patches. No capillaries could be detected in the dorsal lamina of the inferior olives. In different parts of the cerebral cortex patchy capillary defects, some of them of pseudolaminary character, were present. In Nissl-preparations no definite damage of the nerve cells was recognizable. The vessels walls showed no pathologic change.

Thus the case shows that after 45 hours revivescence following a hypo-anoxic state, extensive defect of the capillary pattern without any damage of the nerve cells can be found in the same territories, which are known to be presenting the so-called ischemic ganglion cell changes and necrosis in cases in which functional circulatory disturbances and anoxia damaged the brain substance.

The case can be considered to be of the purest anoxic origin, as direct trauma, mechanical carotid reflex or toxic substances can be ruled out as pathogenetic factors. Therefore the predilective localisation of the process is to be ascribed to vaso-topographic and hemodynamic factors. Change of $O_2$ and $CO_2$ tension can elicit reflectoric vascular responses, but as no nerves were

demonstrated in the capillaries of the brain until the present, the question of a reflectoric effect must be regarded as open.

From our observation it may be concluded that, in the case of pure anoxia, the so-called ischemic parenchymatous changes are preceded and produced by the evacuation of the capillary system.

## Blood Circulation and Gastric Ulcer : Ferenc Kiss

(Department of Anatomy of the University in Budapest)

Ulcers were produced experimentally in the stomach of young dogs. After having injected some reagent promoting blood coagulation (as Thrombofort, Thrombogen) into a gastric artery, typical ulcers were found in the area after 2 or 3 days. If a greater arterial trunk was thrombotized in this way, perforation occurred. In other cases, 0,3—1,0 $cm^3$ of Adrenalin solution was injected into the wall of the stomach, without injuring the vessels ; in 1 or 2 days a characteristic ulcer, similar to those mentioned above, was formed in the corresponding area. The stomach of the slain animals was completely injected with diluted Indian ink through the coeliac artery. Slides of 100—200—300 mikrons were made of the ulcers after embedding. In the area of the ulcers the blood vessels were disrupted. The arterial branches on the border of the mucous and submucous layer were disrupted. The radial arteries, originating from the latter, running toward the mucosal surface, consequently disappeared. These radial arteries — in spite of their collaterals — seem to be functional end-arteries, since the area of the ulcer exactly corresponded to the area excluded from circulation. On the border of the ulcer, in the sector of intact arteries, regeneration starts within a few days. According to the author, the area of thrombotized or spastic contracted arteries was digested by the gastric juice, causing typical ulcers. Callus and other changes characteristic of chronic ulcers are consecutive to the primary changes. The experiments support the neuro-vascular pathogenesis of gastric ulcers.

## Spirocercosis of the Dog : Péter Haas, Péter Siegler and Ágnes Gláz

(1st Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

The authors made post mortem examination on 125 dogs slaughtered by knacker. Spirocerca lupi (spiroptera sanguinolenta) was discovered in 64 (51,2%). In all cases half-pea-, hazelnut-sized nodules were found in the aorta. These nodules cause a hemispheroid prominence towards the adventitia ; the intima, however, is only slightly irregular. If the nodule is injured in autopsy, nematoda, 9—10 mm long and 0,3—0,5 mm wide, often emerge from them. Even the naked eye will discover on cross section of the nodule that there are ducts in it in which the parasite is harboured. Another type of the changes caused by the parasite is found in the oesophagus and in the wall of the stomach. Here nodules, larger than those of the aorta, of a walnut's or even hen's egg's size are found. These nodules are hard, elastic, in their interior several ducts containing the parasites, can be observed. Of the parasites found in the nodules of oesophagus and stomach, the females reach the length of 5—7 cm and have a diameter of 0,7—0,8 mm. At the height of the nodule on the mucous membrane of the oesophagus an umbiliform depression is seen, through which a milky fluid can be ejected on pressing the nodule.. In this fluid a great number of parasite eggs may be found. We have observed nodules in the oesophagus in 16 cases (12,8%). In one single case, similar nodules were found in the wall of the stomach, in another in the mediastinum, and in the third in the lungs.

Microscopical examination reveals the destruction of the elastic fibres of the aorta where the nodule is located. As for the structure of the nodule, it is composed of granulation tissue. Around the parasites in the ducts cells containing fatty granules and leucocytes are seen. The nodules of the oesophagus are under the mucous membrane, in the muscular layer or in the adventitia. The parasites found in the oesophagus are more developed specimens than those in the aorta. The uterus of the females is full of eggs. Authors further describe the life cycle of the parasite. The eggs from the nodules of the oesophagus leave the body in the feces ; the larva leaving the egg enters into an intermediate host. The intermediate hosts, according to data of literature, are in all probability coprophagous insects. Dogs are infected through eating any intermediate host. The parasite passes through the wall of the stomach and eventually reaches the aorta of dogs either through the circulating blood or wandering in the wall of blood vessels toward the aorta. From the aorta it gets into the oesophagus where the male and female reach the stage full maturity and the female lays its eggs. Authors emphasize that in studies ef experimental arteriosclerosis in dogs spirocercosis must always be borne in mind.

# CHAIRMAN'S CLOSING WORDS

Chairman: **prof. Béla Kellner**

This annual meeting has been arranged on the basis of the experiences of the Soviet Union. It seems difficult to summarize critically what was discussed. In the following I try to give a sincere opinion of the proceedings.

Anatomists seem to have offered topics in the Congress that were more carefully and completely worked out than pathologists ; this is easily explained by the fact that professor Kiss is known to be at work along this line for several years already.

Discussion of problems on the basis of the new Soviet biology and nervism was almost entirely missing.

There were very few signs only of a collaboration with clinicians and physiologists, and of the practical use of experimental results. It is a sign of this lacking cooperation that no representatives of the medicals schools attended our Congress although the collaboration of Rusznyák's and Heténvi's clinics is strongly needed, especially in the field of vascular pathology.

Most papers read here offered no perspectives for the future. No mention was made in what direction continued experimentation is planned.

The methodological part of most papers presented was very unsatisfactory, although methodology and future perspectives are the very points that are the most suitable basis of a discussion.

Without further intensive and complex work the problems cannot be solved.

A few attempts have been made to collaborate with representatives of other fields, as e. g. the cooperation between Kiss and some clinicians, Baló and chemists, they are, however, far from satisfactory.

The personal standpoint of the readers was not always clearly stated and outlined, neither in the reports, nor in the papers. It is not unreasonable to expect of a Congress sitting for two full days that in the course of its discussions a clearly outlined standpoint will be formulated concerning the problems discussed, yet this was not always the case.

I regard it a deficiency that the proofs offered were not fully satisfactory in every instance, that physiologic controls were not sufficiently examined. In some papers a surplus of evidence was given, in others the evidence was insufficient.

Presentation of the papers was followed by animated debates, vigorous criticism was exercised. In several instances the debaters had to put questions on items that ought to have been dealt with in the papers themselves. The discussion of several topics was frustrated by the absence of physiologists and chemical men.

The lecturers came from four institutes.

The work of Professor Kiss on the closure mechanisms of blood vessels is of fundamental importance because we have no clear idea of the functioning of these. I strongly recommend a collaboration with physiologists and further experiments with artriographic and physiological methods.

In Professor Ábrahám's report the methodological part was of a surprizing exactness. This excellent method is, however, not used in physiological and pathophysiological experimentation. In my opinion it is unwise to restrict the use of this method to anatomy only.

In my opinion in Baló's work the problem of elastase needs clarification. This topic should be at the centre of his researches. His institute is doing work in fields scattered far and wide ; the central problems are put aside. Even in vascular pathology no definitive decision is possible in proving or rejecting the elastase-problem. In his institute work is being done on biochemical, vascular, oncological viral, central nervous, ulcer, incretoric, etc. problems ; the staff is insufficient in number to go on with so many different researches.

The fourth institute where vascular pathologic research is going on ir that of Professor Zalka. I am afraid that they won't be able to carry all theis planned tremendous projects to a successful end. In their work I regard the clarification of biochemical problems to be of basic necessity.

My proposals as to what should be resolved by the Congress, are

1. Research on the anatomy and pathology of vessels is to be energetically continued especially as cardiovascular lesions are the most frequent causes of decease.

2. The Pathologist's Section has to support complex work, support of the Academy is also required. First of all the help of biochemists and physiologists is required, but improved co-operation with clinicians is desirable too.

3. Pathologists have to familiarize themselves with the new Soviet biology, the problems of vital proteins and nervism, as well as with the ideology of dialectical materialism. Without a profound knowledge of these subjects we are unable even to understand Soviet results.

4. It seems necessary to clarify the physiological processes and to use controls more extensively.

5. The work in individual institutes ought to be centered on well-defined problems (specialisation of institutes).

6. A due co-ordination of the teaching, social, etc. activities of scientific cadres is an urgent necessity ; the Academy is requested to find a satisfactory settlement of the problems connected therewith.

7. The papers to be read to future congresses should be more mature and finished.

# IV. REPORTS AND LECTURES ON NEUROPATHOLOGY

## Contribution to the Problem of Dark Nerve Cells of Kiss : Gyula Sávay, Menyhért Szegvári and Bertalan Csillik (Department of Anatomy, Histology and Embryology of the University in Szeged)

According to Dogiel, Cajal, Lenhossék, Rossi and Kiss the spinal ganglions contain polygonal nerve-cells also. Since the latter are regarded by some authors as embryonic formations, by others as degenerativ forms, authors endeavoured to establish first of all in what stage of embryonic life they are first observed. The nerve cells were stained by Picard's and Chambost's method, using a modified mixture of acid fuchsin and vert lumière, replacing the latter with malachitgreen.

In the spinal ganglions of hog-embryos the polygonal cells appear between the second and third months ; initially they display a slight difference in staining which later on becomes very marked.

Since these polygonal (dark) nerve cells are taken by Kiss to be sympathetic ones, behaviour of the latter was examined by authors after epinephrectomy too. Experiments were based upon the assumption that sympathetic elements become compensatorically hyperfunctioning after epinephrectomy and it is to be hoped that hereby morphological changes are also induced. In 5 male rats bilateral epinephrectomy was performed and the animals were killed 7 days later. The spinal ganglions were examined histologically. In the operated animals the dark nerve cells became bright. In controls the polygonal cells displayed dark staining and were hereby easily differentiated.

Experimental findings thus indicate some functional connection between the dark cells in the spinal ganglions and the adrenals ; this points to the sympathetic nature of these cells. Further experiments are being conducted for clarifying the cause of the described changes.

## Cerebral Changes in Leukemia : János László, László Kalabay and Magda Gaál (Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer-Research of the University in Budapest)

Since January 1st, 1947, autopsy was made in 37 cases of leukemia. Changes of the dura were found in three cases, macroscopical cerebral changes in 6 cases. Five cases were thoroughly examined histologically, viz. 3 acute leukemic myelosis cases and two with chronic forms. Clinically, symptoms of the nervous system were present in two cases only. According to our histological findings, leukemic foci are within the white substance. The leukemic changes of the leptomeninges are strongly restricted to the cortical zone. The foci display different structural features : infiltrative and mixed (infiltrative-hemorrhagic) foci were found. Around the foci a demyelination of marked degree was observed ; in other cases, however, no changes of medullated fibres were found at all ; occasionally demyelination occured far from the focus. Foci of larger size seemingly consist of confluated smaller ones ; the single components are markedly separated by bridges well stained by myeline sheath stains. Capillaries full of leukemic cells were observed in nearly all cases ; elastin staining displayed no pathologic change in the vascular walls.

Summarizing the findings, it is to be stated that leukemic foci are restricted to the white cerebral substance, but involve its different parts. According to Huszák's findings oxydation in the grey and white substance takes place in a different manner. In the grey substance it occurs primarily by aid of Warburg's respiratory ferment ; on the other hand, in the white substance, respiration is catalyzed by a copper-proteid. The different chemical behavior of grey and white substance has been emphasized.

There are marked differences as regards chemical reaction, content of salts, lipoids, water, etc. Our investigations prove the different character of white and grey substances too. While in the cortex the juvenile forms of leukocytes remain within the vessels, in the medullary substance such cells proliferate in foci of different size ; the latter are formed by proliferation of these cells through the vascular wall into the white substance. Our opinion is corroborated by the discovery that no involvement of the cortex occurs in leukemia of the leptomeninges. The bridges in the foci throw some light upon their formation. The intravascular cell proliferation whether (of mesenchymal or of metastical character) displays expansive growth and forces the bundles in the medullary substance asunder. Between two foci these bundles form initially a bridge ; later on the foci flow together. If the leukemic infiltrate arrodes the cerebral vessels, hemorrhage may involve the cortex too.

## The Peripheral Nervous System and Peptic Ulcer

**Ferenc Freisinger, Károly Lapis and Loránd Takács-Nagy** (Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

Several autopsy findings, experimental and clinical observations support the view that neural changes play a decisive role in the g enesis of gastric ulcer. Contrarily to a former publication of ours in which the role of the central nervous system was dealt with, some observations are recorded here by which it is shown that changes in the peripheral nervous system may cause peptic ulcers under certain circumstances. Ten observations demonstrate that compression of the peripheral vagal nerve, through tuberculous lymph-nodes, lymphogranulomatosis, neoplasms, aneurysms, diverticles, etc., may cause a gastric ulcer.

By our observations, the view of several authors, (Gubergrits, Daykovski, Burdenko, Speranski, Mogilnitski) based partly upon animal experimentation is confirmed, according to which the primary focus in gastric ulcer may be situated either in the cerebral cortex, or in the vicinity of subcortical ganglions, or in the vegetativ, or in the peripheral nervous system. Of the peripheral nervous system the importance of the vagal nerve is outstanding. Experience in human operations demonstrated, that while sympathectomy has little influence on the gastric ulcer, by vagotomy recovery is often induced (Grinstein). The results are not contradictory to the view, held by ourselves too, that the cause for the pathologic innervation of the gastrointestinal tract and hereby of ulcer formation is mostly found in pathological cerebral processes, primarily in the cortex.

## The Influence of Experimental Injuries of the Hypothalamus upon the Trophism of Epithelium in the Tuba Uterina

**Béla Flerkó** (Department of Anatomy-Histology and Embryology of the University in Pécs)

To be published in extenso in the Acta Morphologica Hungarica.

In rabbits the uterine tube was examined by qualitative and quantitative histologic methods after focal injuries of the hypothalamus caused with the aid of the Horsley-Clarke technique.

After injuring the tuberal and supraoptical nuclei in the uterine tube »pin-cells« are seen — totally absent in normal rabbits —, amounting to one third of the total cell number. Contemporaneously a numerical decrease of secretory cells is observed, indicative of their decay. Ciliae are formed, the number of ciliated cells is not significantly reduced, contrarily to findings after bilateral ovariectomy, where considerable reduction of the ciliated cells, relative preservation of secretory cells, and typical atrophic changes are observed in the epithelial structures and folds of the tube. The changes due to hypothalamic lesion are restricted to the ampullary portion of the Fallopian tube. Their formative mechanism needs further investigation.

As a response to ovariectomy in rabbits severe lesions (alongside with considerable changes of genital-atrophic character) are observable in the ciliated cells of the oviduct while in response to hypothalamic lesions the secretary cells of the tube display great injuries.

Preservation of the ciliated cells, the great number of »pin-cells« in the tube point supposedly to some trophical connection as regards some partial functions, between the hypothalamic-pituitary and genital system and may be of some use in further investigations upon neurogeneous regulation of the genital functions.

## The Structure of the Adrenal Cortex in Experimental Hypothalamic Lesions

**Tibor Fülöp** (Department of Anatomy-Histology and Embryology of the University in Pécs)

(To be published in extenso in the Acta Morphologica Hungarica.)

The changes in the adrenal cortex, occurring after artificial focal lesions of the hypothalamus by the Horsley-Clarke appliance, were evaluated using statistical methods upon nuclear variations. By way of control, normal and hypophysectomized rats were used.

1. After hypophysectomy, no changes are observed in the nuclei in the adrenal cortex cells ; lipoids disappear, as has often been described. By hypophysectomy no direct effect is exerted upon cell-division.

2. After injuring the tuber cinereum, from the 10th day onwards, large swollen cells are observed, and correspondingly the curves are shifted toward the right, with an increase of the nuclei's volumen to the double of the original. This hypertrophy is followed by involution, resulting on the 50—60th day in a volumen of nuclei equal to the original. No changes are observed in the lipoids of the cortex, at the same time.

3. After lesions restricted to the stem of the hypothalamus, a similar shift toward the right is observed in the cortical cells as after lesion of the tuber cinereum. This shift toward the right is indicative of a tendency of cells toward division.

4. If after injuring the tuber, thyroidectomy was performed, this shift toward the right did no occur, or if already started, was followed by a rapid involution, resulting in values to the original around the 30th day.

5. After lesions of the corpus mamillare, no changes occur in the cortex.

6. After injuring the lower part of the brain-stem, a marked shift toward the right occurs that is demonstrable even on the 100th day. Here in all probability one has to deal with lesions of descending tracts from the hypothalamus through the brain-stem. By their lesion — similarly to lesions of the tuber cinereum — the cell division in the cortex is accelerated, without causing any change in the lipoids of the cortex.

**The Influence of Focal Lesions in the Hypothalamus upon Nuclear Size in the Thyreoides :** **Béla Mess** (Department of Anatomy-Histology and Embryology of the University in Pécs)

The hypothalamus of rats was injured focally with the Horsley-Clarke apparatus. In evaluating the findings, statistical methods of Jacobs were used :

1. Bilateral lesions of the corpus mamillare do not cause any change in temperature-regulation, basal metabolism and body weight. The statistical curve of nuclear size in the thyroid and the histological structure of the pituitary are identical with those of controls.

2. In medial lesions of the tuber, adjacent to the infundibulum, without having injured the latter, obesity of the animals was observed, with increased abdominal fat. In the liver, fatty degeneration is found. The most obese animal doubled its weight in 150 days. The size of the nuclei in the tyroid displays great diversities ; there are badly stained, hypernormally sized nuclei, and on the other hand, very small hyperchromatic, pyknotic ones. Correspondingly, the variation curve of the nuclei is flattened, with a broadened basis. This is indicative of a reduced division activity of the cells. In the most obese animal, the acidophil cells of the pituitary disappeared ; this is regarded as a secondary consequence of thyroid inactivity.

3. After symmetrical bilateral lesion of the ventromedial, and of the ventrolateral nucleus, within short time, a marked reduction of the weight occurred ; some animals succumbed in a cachectic state. Severe disturbances of temperature regulation were observed, and an increase of the basal metabolism by 35—40 per cent. Correspondingly the maximum of the nuclei's variation curve was shifted toward the left, indicating a decrease of the volumen to approximately one half of the original one. This finding is indicative of cell divisions. To an accelerated cell division in the thyroid too points the histological structure of the pituitary. The number of acidophilic cells displays no change whatever, and their structure also is normal ; while where the nuclei in the thyroid decreased in size by pyknosis, in the pituitary the alpha cells display vacuolisation, and later on a numerical decrease.

**Leukotomy in Dogs for Experimental Purposes :** **Mihály Bentzik, Márta Kozma and Miklós Vargha** (Department of Anatomy-Histology and Embryology at the Neurological-Psychiatric Clinic of the University in Szeged)

By leukotomy in man several problems were put forward that need answering experimentally. For this purpose authors evolved a method of interrupting the connections of the frontal lobe in dogs : here in they relied on similar researches of M. A. Usievitch.

In the topography of the dog's brain, as described in the text-books of comparative anatomy, the most proper method seemed this sulcus to the calvaria was exactly determined. The following aids were used for orientation : a sagittal line was drawn from the medial angle of the orbita, through the calvaria. A vertical line was drawn from the posterior endpoint

of the zygomatic arch. 2—2½ finger-breadths anteriorly to the crossing of the aforementioned lines trepanation was performed. Through the hole of the bony calvaria and meninges a Graefe knife was introduced into the brain substance, held frontally. By rotating the knife blade by 45° dissection was performed. The depth to which the knife is introduced, amounts to 2—2½ cm, in order to save the olfactory lobe on the basal surface.

Using this operative technique, unilateral operation was performed only, in order to save the animal from dangers ensuing from elimination of the bilateral centres of respiratory and swallowing movements in the frontal lobes at the same time. Two weeks later the contralateral operation was performed, while these aforementioned centres were being supplemented by lower ones.

The results are satisfactory and therefore it might be hoped that the method is suitable for the study of the structural and functional activities of the cerebral cortex, and the connections between the frontal cortex and different organs.

## CHAIRMAN'S CLOSING WORDS

**Chairman: prof. István Környey**

As neuropathologist he stresses the importance of cooperation between general pathology and its specialized branches. He regards the results of *Szentágothai* and his co-workers as very important. From a methodological point of view, their technique of experimental cerebral injuries merits acknowledgement, and the use of variation statistics on cell-nuclei promises exact results. Concerning the relation between peptic ulcer and neural changes the collection of reliable statistical data seems to be first demand. The so-called leukotomies in dogs cannot be regarded as analogous with leukotomy in man.

## V. REPORTS AND LECTURES ON INFANTILE PATHOLOGY

### Biomorphologic Studies on Distrophic Infants. (Preliminary report):

**Ernő Balogh** (State Center for child welfare in Budapest)

Of the 102 post mortem cases of infants under 1 year 52 were extremely dystrophic (»atrophic«), affected by various infections (coitis, otitis, mastoiditis, bronchopneumonia). Tuberculosis, congenital syphilis, hydrocephalus, evident gastrointestinal malformative disorders were excluded in this material. Among the 52 cases of the former »primary« infantile atrophy 8 showed cystic fibrosis of the pancreas. In 3 further cases of pyloro-spasmus and 2 of cardio-spasmus intensive storage of porphyrines was detected by luminescopy on the spastic areas of the mucous membrane, in one case it was found even on the liver and kidneys. The following preexisting pathologic conditions were fairly often met with: relative coarctation of the isthmus aortae, foramen ovale apertum cordis, dolicho-intestinum, precocious (rudimentary) plicae circulares intestini jejuni, emphysema bronchiolectaticum, bronchiolitis spastica, etc. On the endocrines were noted: a portal hyperemia in the central part of the anterior lobe of the pituitary, formation of groups of cells similar to the delta-cells amongst interediate and chromophobe forms generally diminished in size. Disseminated traces of dysfunctional hyperactivity of the thyroid could be observed. In very advanced cases an ultimate exhaustion of both endocrine organs supervenes. The thymus and the X-zone of the adrenal cortex display a precocious involution. On the gonades of both sexes abnormal precocious functional stygms were not infrequently met with. In the prostata epithelial and muscular proliferation of moderate degree was seen. In one case within a circumscribed intraepithelial area of the preputium »epithelial pearl« arrangement (horny transformation) with fatty metamorphosis was found indicating an introduction of smegma formation.

Various forms of anoxemic lesions occured on the nerve-cells of the peripheral autonomic ganglia (ganglion coeliacum, etc.) in very advanced cases often with their ultimate sclerotisation.

According to these findings on the endocrine and neurovegetative system dystrophic infants may be classified as »*vegetatively dystonics*«. Herewith their pronounced and fatal susceptibility to various infectious diseases will be evident. According namely to the pediatric-pathological findings of Abrikossov and Mogilnitski (1922), to the contemporaneous experiences and additional experimental results of the author and to the recent standpoint of Orbeli, etc., the normo- regulatory equilibrium of the neuro-vegetative and endocrine system is the most effective natural protecting power of the organism against infections.

## Birth Injuries in the Brain: Béla Radnai, Vera Márer and István Földes

(Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

The question arises what cerebral lesions in infants and little children can be regarded as birth injuries. The investigation of this problem has its importance because symptoms of nervous disorders occur sometimes several months after birth only. The course of cerebral lesions can hardly be determined since some time after the injury the pathological changes are apparently stabilized. The problem is made more difficult by the finding that late manifestations of birth trauma may be accompanied by acute lesions such as softening or hemorrhage.

Authors investigated 13 cases of birth injury of brain in infants and little children. The lesions had various distribution and they were detected with naked eye. The age of patients varied between 6 months and 5 years. In 12 cases sclerosis of various extent of the cerebral cortex was evident while in one case sclerosis of the white substance was found. In 9 cases the lesions were limited to one or both occipital poles, to the external or inferior surface of occipital lobes, or to the temporal lobes. In 3 cases extensive destruction of the hemispheres was observed accompanied by hydrocephalus and by the destuction of basal ganglia especially caudate nucleus. In 3 cases out of 13 recent lesions such as softening and hemorrhage were detected in the vicinity of sclerotic changes of the cerebral cortex.

Effort was made to draw conclusion concerning the deportation of lipoids from the time elapsed since the trauma. It was found that the speed of this varies individually and according to the extent of lesions. In the brain of children younger than 2½ or 3 years the fats occur subcortically around the vessels in fat granule cells i. e. in mobile form. This decomposition is accompanied in children under one year by the perivascular round cell infiltration of leptomeninges and brain vessels. In children over 3 years the fat was found in the sclerotic cortex in large drops surrounded by glial scars.

In 3 cases remarkably severe vascular lesions were observed, which narrowed the lumen. These evidently accompanied the scarring chronic inflammation of the adjacent brain tissue. It is supposed that the arterioles thus narrowed cause the recent softenings and hemorrhages. The cause of acute exacerbations following birth injuries must be sought in these arterial lesions.

## Epidemic Infectious Diarrhea of the Newborn Infant: Anna Sztanojevits and Emilia Kormos

(Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged)

In the last decade an epidemic disease was observed in different countries, attacking first of all the newborn babies, the main symptom being diarrhea. Mortality was always high. The etiology was clarified by *Light* and *Hodes* (1943), by isolating a filtrable virus from the feces and by transmitting the disease to calves. The virus etiology was confirmed by *Buddingh* and *Dodd* (1946) by using methods for transmission of the herpes virus.

In this country the first epidemy conforming in every respect to the above mentioned disease was observed at Szeged in November 1949. In the Obstetrical Clinic within a short time 15 newborn babies became ill; 7 deceased. The disease attacked — with the exception of one baby one month old — newborns, mainly premature ones weighing 1100—2900 gm. Clinically, diarrhea was the preponderant symptom. By proper measures the epidemy was soon stopped.

In autopsies a swelling of the mucous membrane throughout the gastro-intestinal tract, and in several cases its hyperemia were stated. Furthermore hyperemia of the leptomeninges, cloudy swelling in the parenchymatous organs, patchy hemorrhages of the serous membranes

may be mentioned ; in one case bronchopneumonia, in another purulent bronchiolitis was found.

Histologically, the mucous membrane of the total gastro-intestinal tract displayed a marked capillary hyperemia, an edematous loosening of the submucosa, and an inflammatory infiltration of slight degree. In other organs, especially in the hypophysis, marked hyperemia and slight hemorrhages were seen ; in the liver, pancreas and adrenal cortex a slight perivascular infiltration.

The macro- as well as the microscopical findings are indicative of a severe general infection, with a preponderance of inflammatory changes in the whole gastro-intestinal tract, without specific lesions being demonstrable anywhere. Chlamydozoa were not demonstrable.

Transmission to rats, albino mice, guinea pigs and rabbits was tried in two cases from fresh autopsies. Positive results failed.

Though the etiology of the observed epidemic diarrhea was not definitively clarified, the clinical and pathological features suggest identity with the virus diarrhea of newborn infants.

## Contribution to the Histology of Infant's Pneumonia: Mária Forgács

(IInd Institute for Pathological Anatomy and Histology of the University in Budapest)

The lungs of 32 infants (random, unselected cases) under one year of age were examined. In 12 cases the changes observed, were only interstitial, in 13 cases they were combined with changes of different localisation. As regards the exsudate, the most frequently observed cases (25 of them) revealed large, round, eosinophilic cells of unequal size, with a foam-like protoplasm, with differently shaped nucleus and different structure. To some degree they resemble the vitium-cells, some times they act as phagocytes ; some of them are multinuclear. Usually they are located intraalveolarly, however, they are found interstitially, intrabronchially, in the lymph vessels and nodules too.

Besides real pneumonias, similar to these in grown-up people, remarkable pulmona changes were observed in infants autopsied after different diseases, diagnostized mostly as enteritis, otitis, toxicosis, etc. In differentiating these changes from real pneumonias, they may be denoted as »pulmonal« or »pneumoniform reaction«. The reaction consists of a considerable broadening of the interstitium, fiber formation in the reticular net ; in the interstitium plasma-cells, reticulum-cells and the great macrophag-like cells, — as mentioned above — are found. Intraalveolar desquamation is usually very marked. In most cases bronchitis is not observed, contradicting the descending origin of the pulmonal changes too.

We suppose that in this pulmonal reaction, characterized by interstitial exsudation, similar phenomena occur in the lung, as in different pathological reactions of the reticulo-endothelial cells of the spleen and liver. The changes described are often seen, in a marked degree even in cases where clinically no diagnosis of pulmonal involvement was stated.

## The Pathology of Interstitial Pneumonia in Infants: János Török

and **István Farsang** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged)

In infantile pneumonias the alveoli are mostly involved ; involvement of the interstitium is generally only a secondary occurrence. Lately increasing attention is being paid to pneumonias where interstitial changes are preponderant (*Ammich*, *Nitchke*, *Adams*, *Freudenberg* and *Tobler* and others).

In the Pediatric Clinic of Szeged within comparatively short time 10 cases of interstitial pneumonia were observed, mostly in premature infants. Seven babies were autopsied. They were 1—5 months of age, weighings from 1680 to 4460 gm (average 2679 gm). The autopsy findings were in all cases nearly identical. The pulmonary process extended in most cases over the greater part of all lobes. The most characteristical feature was observed on the pulmonal surface : a flagstone-like pattern, consisting of several polygonal elevated areas of nearly equal size, with slight grooves between, forming a regular network. Apparently the lobular structure became accentuated. The pleura is smooth, the lungs are elastic and firm, the cut surface is pale red, deficient in moisture.

Histologically, the most remarkable feature is a thickening of the alveolar walls, due to edematous loosening and infiltration with mononuclear cells (lymphocytes, plasma-cells and great mononuclear cells), polymorphonuclear leukocytes are rarely seen. The alveoli are

partly collapsed, in other regions narrowed alveoli are easily recognized, full of a pale bluish-red stained material with a net-like arrangement. The latter contains a small amount of fibrin and abundantly lipoids. A part of the swollen epithelial lining of the alveoli contain also lipoids, and the material within the alveoli may be regarded as a disintegration product of desquamated and fatty degenerated epithelial cells.

In the edematously loosened peribronchial, perivascular and interlobular connective tissue inflammatory infiltration with mononuclear cells and an increase of argyrophil fibers was observed. We did not succeed in finding intranuclear or intracytoplasmic inclusions. In other organs only changes identical with those of other inflammatory diseases were found. Lipoid pneumonia and lues can surely be excluded.

The clinical symptoms are : No gain in weight, gradually increasing cyanosis and dyspnoea. Roentgenologically a marble-like structure is revealed. Erythro- and leukocyte-counts are low. Penicillin and chemotherapeutics have no effect whatever.

The described interstitial pneumonia displays several features similar to that observed by *Adams*, held to be of virus origin. Though we suspect a virus origin in our cases too so far we had no success in proving this assumption.

**The Lethality-Causes in Infants:** **Dezső Schuller** and **Zsuzsa Jakab**

(Ist Department of Pathological Anatomy and Exp. Cancer Research of the University in Budapest)

32 newborn infants were autopsied and examined histologically in order to clarify the cause of their decease. Of the 32 twelve died intrauterinally ; one was 4 days old, one 1 day old ; the rest was less than 1 day old. The most frequently found status was aspiration. In the lung in all cases a cellular reaction was demonstrable : desquamation of alveolar epithels and phagocytosis of fatty drops, from the fatty materials of the amniotic fluid. In one third of the autopsied cases the reaction is so marked that the lumen of the alveoli is completely occupied by such cells full of fatty droplets; furthermore a few leuko- and erythrocytes are seen within the alveoli. Behavior is identical with that found in the acute stage of lipid pneumonia. For this reason we suppose that this is not a pneumonia due to infection with bacteria from an infected amniotic fluid but a lipid pneumonia due to irritation by the lipids of the latter. The diversity in the chemical composition of the amniotic fluid is a sufficient explanation for the fact that pneumonia is observed in one third of the cases only. In one baby, deceased intrauterinally fat-embolism was found. In 26 per cent of the cases lesions in the central nervous system were demonstrated. In 3 cases developmental anomalies formed the cause of death. In nearly the half of the cases observed, no cogent cause was found in spite of microscopical examinations.

## CHAIRMAN'S CLOSING WORDS

Chairman : **prof. Ödön Zalka** †

General viewpoints were explained. The importance of infants' pathology was markedly stressed. The investigations of Balogh he regards as the initial step in a more extended work. The work of Korpássy's institute he judges as initial steps of considerable importance in explaining infantile lethalities. The work of Radnai is in his opinion very good. In his (Zalka's) own institute a new view has been formed of the role of the lungs ; according to which pulmonal changes are not pneumonias but signs of a general reaction of the organism.

Les Acta Morphologica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Morphologica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes de 300 á 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits, autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante :

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók, 440.*

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est 60 forints par volume.

On peut s'abonner dedans du pays à l'éditeur »Akadémiai Kiadó« (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Compte-courant 936 550), à l'étranger à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Compte courant No. 929 040) ou chez tous les représentants ou dépositaires.

---

The Acta Morphologica publish papers on medical science, in Russian, French, English and German.

The Acta Morphologica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscripts should, if possible, be typed and addressed to

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Correspondence with the editors or publishers should be sent to the same addresse.

The rate of subscription to the Acta Morphologica, is 60 forint a volume. Orders may be placed at home with »Akadémiai Kiadó« Budapest, VI., Sztálin-út 31. Account No. 936 550) abroad with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VIII., Rákóczi-út 5. Account No. 929 040) or with representatives abroad.

---

Die Acta Morphologica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók 440.*

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 60 Forint. Bestellbar für das Inland bei dem Verleger »Akadémiai Kiadó« (Budapest, VI., Sztálin-út 31. Bankkonto Nr. : 936 550), für das Ausland bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr. : 929 040) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

*36.— Ft*

# INDEX

*Adler, P.* und *Gödény E.*: Über die Morphogenese gewisser Zahndoppelbildungen ..... 159
Бало, И.: Причина пептической язвы в нервной системе..... 167
*Lehoczky, T.*: Périartérite noueuse dans le système nerveux central et périphérique ... 183
*Nagy, I.*: Die Veränderung des Lipoid-gehaltes der weissen Blutkörperchen in den verschiedenen Phasen der Gravidität ..... 199
*Pósalaky, Z., Kelemen, S., Törő, I., Nánásy, P.*: Behaviour of the Alcaline Phosphatase in the »Wolffian Lens-regeneration« ..... 207
*Réthi, A.*: Histological analysis of the experimentally degenerated Vagus Nerve ..... 221
*Török, J.*: Die endokrinen Beziehungen der Anencephalie ..... 231
Annual Meeting of Hungarian Pathologists and Anatomists (II.) ..... 243

Akadémiai Kiadó (Budapest, VI., Sztálin-út 31.) Felelős: Mestyán János

Budapest nyomda, Gerlóczy-utca 2. — 12222 — Felelős vezető: Ifj. Puskás Ferenc

# ACTA MORPHOLOGICA

## ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
J. BALÓ, B. KELLNER, J. SZENTÁGOTHAI,
I. SÜMEGI

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS I FASCICULUS 3

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1951

# ACTA MORPHOLOGICA

## A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY-UTCA 21

Az Acta Morphologica orosz, francia, angol és német nyelven közöl értekezéseket az orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg, 20—30 ív terjedelemben.

A közlésre szánt kéziratok, lehetőleg géppel írva, a következő címre küldendők:

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levezelés.

Az Acta Morphologica előfizetési ára egy évre belföldre 40 Ft, külföldre 60 Ft. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Bankszámla 02—878—111—48), külföldre pedig a »Kultúra« Könyv -és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankszámla: 45—790—057—50—032 sz.). vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

---

»Acta Morphologica« издает трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

»Acta Morphologica« выходит в брошюрах переменного объема; несколько выпусков объединяются в одном томе (20—30 печатных листов). Ежегодно предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена »Acta Morphologica« — 60 форинтов за том. Заказы в стране принимает *Akadémiai Kiadó* (*Budapest, V., Alkotmány-utca 21.* Счет Банка № 02—878—111—48). а в заграницу предприятие по внешней торговле книг и газет »*Kultúra*« (*Budapest VIII., Rákóczi-út 5.* Счет Банка № 45—790—057—50—032).

Из анатомического и биологического института университета г. Дебрецен
(зав.: Профессор др. Имре Тэрэ)

# РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПОРОКА РАЗВИТИЯ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ ВЗРОСЛОГО

И. Катона и Я. Вадас
(Получено 3. марта 1950)

В ходе наших анатомических исследований мы нашли редкий случай порока развития нижней полой вены, который представляет интерес не только потому, что по нашим сведениям это первый случай в литературе, но и потому, что, исходя из этого случая, можно сделать выводы насчет развития нижней полой вены.

В этом случае речь идет о пороке развития ограничивающемся на верхнюю часть нижней полой вены. Мы наблюдали этот случай у мужчины возрастом 50 лет, умершего вследствие пневмонии. Данные вскрытия следующие: Верхняя часть, т. е. печеночная часть нижней полой вены отсутствует. Остальная нижняя часть, диаметром 0,5—1 сентиметра достигает только вены порты печени, где он сливается с воротной веной в общий сосуд, входящий в ткань печени. Значит, нижняя полая вена не доходит до сердца, а вливается в указанный общий сосуд, ведущий в печень.

Две печеночные вены, вышедшие из печени объединяются, образуя таким образом »общую печеночную вену« (1. рисунок) точно также как у животных низшего разряда, у которых нет еще нижней полой вены или, как у человеческого зародыша в начале развития, когда общая печеночная вена собирает кровь из печени и ведет ее к сердцу. Из задней стенки общей печеночной вены узкий проходимый просвет с длинной в 3 см тянется к остатку нижней полой вены (1. рисунок, a).

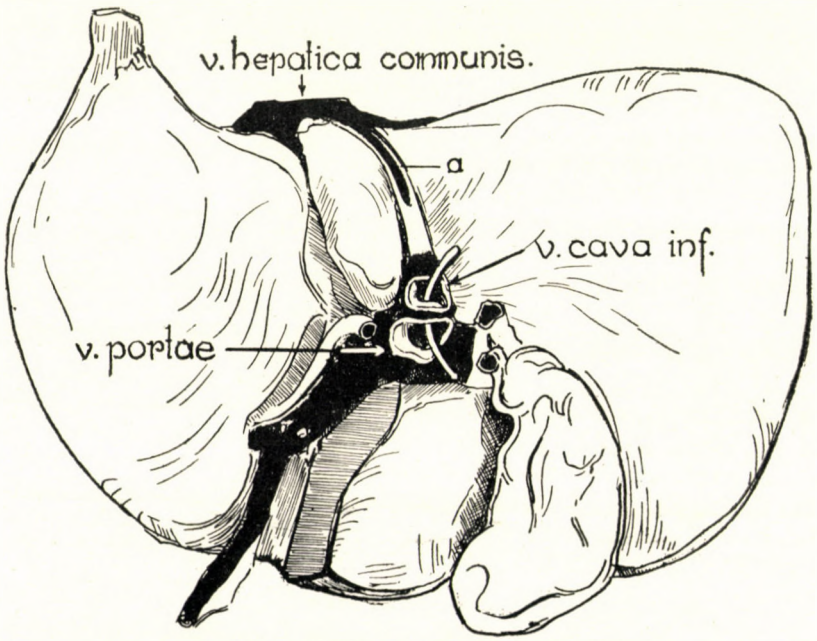



Рис. 1. Нижная поверхность печени.
Стрела показывает связь между нижней полой веной и воротной веной

Почечные вены исходят 5—6 ветвями из почек и только меньшая часть идет к нижней полой вене, а большей частью они тянутся к сильно развитой, расположенной симметрично перед позвоночным столбом системой вены азигос, при помощи которой кровь достигнет не только нижней полой вены, но и верхней полой вены и правого предсердия. (2. рис.)

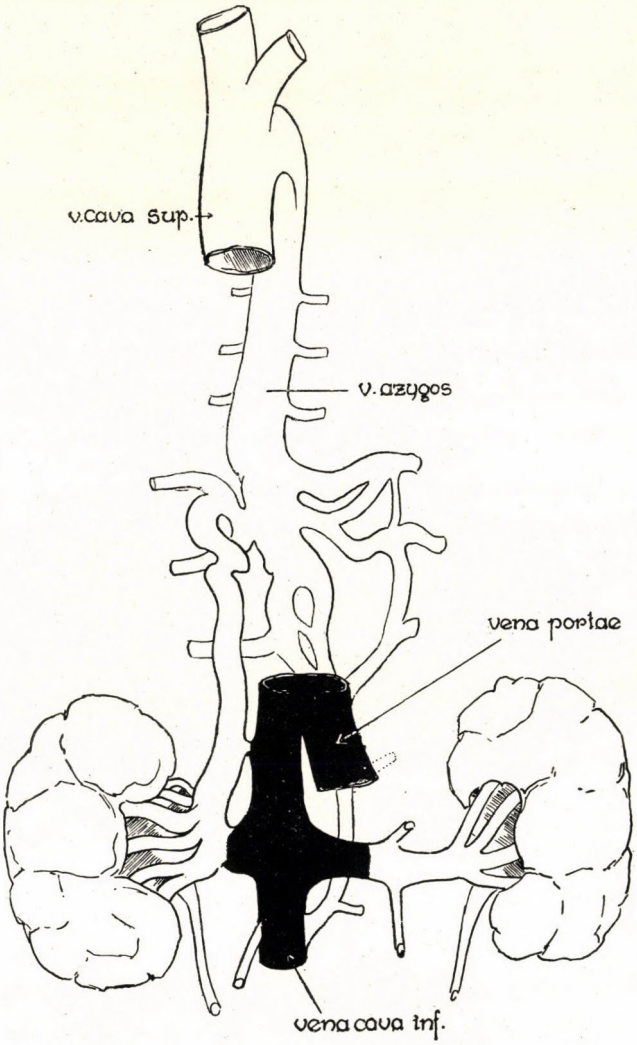



Рис. 2. система v. v. azygos в данном случае

Кроме того в этом случае встречались и другие пороки развития: дольчатые почки зародышного типа, двусторонний крипторхизм, гипоплазия полового члена. Правый семявыводящий проток на основе мочевого пузыря прижимается к ампулле левого протока.

Чтобы объяснить данный порок развития, кратко излагаем то, что известно о развитии венной системы.

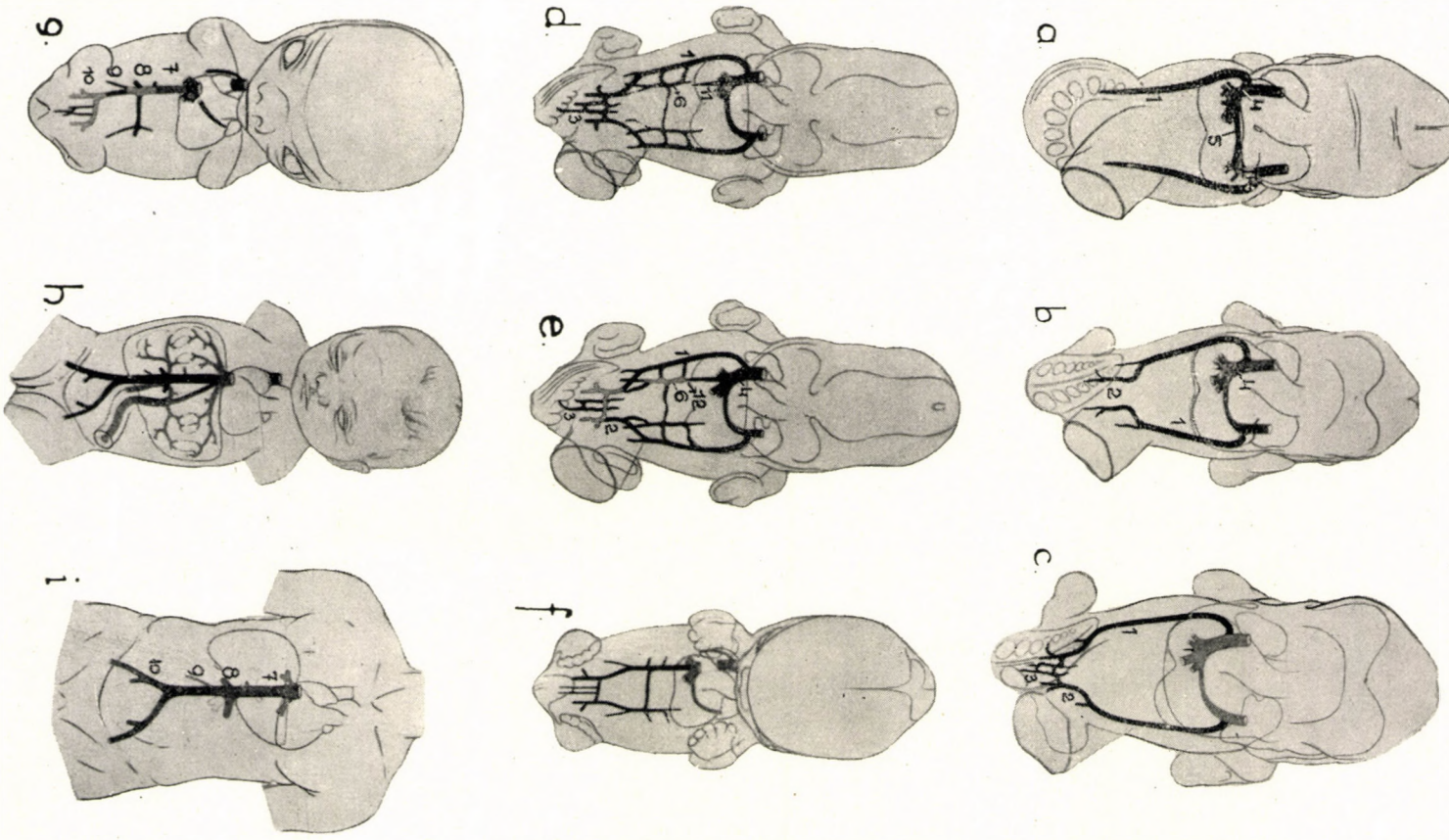



Рис. 3. Схема развития нижней полой вены

*a. b.* Стадия кардинальных вен *c. d.* Первичная венная система *e. f.* Вторичная венная система *g.* Окончательная венная система в зародыше длинной 20 мм *h.* Окончательная венная система у новорожденного *i.* Окончательная венная система у взрослого

1. Vena cardinalis posterior 2. Vena sacrocardinalis 3. Vena caudalis 4. Ductus Cuvieri 5. Sinus venosus cordis 6. Vena subcardinalis 7. Pars hepatica 8. Pars subcardinalis 9. Pars renalis 10. Pars sacrocardinalis 11. Vena cava inferior primitiva 12. Гепато-субкардинальный анастомоз

Наши сведения о развитии нижней полой вены основаны на опытах Петера Грюнвальда, исследовавшего многочисленные человеческие зародыши (восковая модель) 1938. 101%. Еще раньше этим вопросом занимались Гохстеттер (1893), Люнс (1902), который создал найменование: vena subcardinalis, Мак-Клюре и Бэтлер (1925), ван Гельдерен (1927), но они исследовали прежде всего зародыши животных.

Нижняя полая вена в ходе своего развития показывает следы еволюции, т. е. проходит все стадии, характерные для животных низшего разряда. Перед появлением окончательной системы вен нижней части туловища, т. е. системы нижней полой вены, которая образуется только в зародышах достигших длину 20-и мм (приблизительно во втором месяце) имеется две системы вен, показывающие двустороннюю симметрию (3. рис.)

В зародыше длинной 7—13 мм имеется т. н. ***первичная венозная система*** (3. рис. а), состоящая из кардинальной (3. рис. 1), сакрокардинальной (3. рис. 2) и каудальной (3. рис. 3) вен, ведущих кровь из нижней части тела через Кювиер проток (Ductus Cuvieri, 3. рис. 4) в венную сердца (3. рис. 5). У рыб, например, имеются только кардинальные вены, втечение всей жизни. Из этой системы у человека только сакрокардинальные вены участвуют в образовании нижней полой вены, они соответствуют самой нижней части нижней полой вены и двум общим подвздошным венам.

Зародыши длинной 14—20 мм располагают уже ***вторичной венной системой,*** главными представителями которой являются также симметричные субкардинальные вены (3. рис. 6). Из вторичной венной системы только правая субкардинальная вена и субкардино-сакрокардинальный анастомоз участвуют в образовании средней части нижней полой вены. Остальные части подвергаются обратному развитию.

В образовании нижней полой вены, однако, участвуют, не только выше упомянутые зародышевые венные системы, но и внезародышевые вены, а именно venae omphalomesentericae и venae umbilicales. Ветви venae omphalomesentericae ведущие к печени дают venae advehentes hepatis и ветви, идущие от печени к венной пазухе, дают venae revehentes hepatis. Vena advehens hepatis в начале тоже является парной, а затем левая подвергается обратному развитию и образуется v. advehens hepatis communis, которая, собственно говоря, соответствует закладке воротной вены. Правая vena revehens увеличивается и дает v. revehens communis I. В четвертой неделе из задней стенки v. revehens communis вырастет маленький сосуд: v. cava inferior primitiva (3. рис. 11), который, увеличиваясь, станет частью полой вены.

В зародыше длинной 20 мм встречается уже ***окончательная венная система*** (3. рис. г), т. е. система нижней полой вены, в которой, с точки зрения эмбриологии, можно различать следующие части:

Печеночная часть (из v. omphalomesenterica, 3. рис. 7).

Субкардинальная часть (3. рис. 8).

Почечная часть (субкардино-сакрокардинальный анастомоз, 3. рис. 9).

Сакрокардинальная часть (3. рис. 10).

Происхождение нижней полой вены из разных мест объясняет многочисленность пороков его развития. В нашем случае, собственно говоря, мы имеем дело с особой формой ***гепато-субкардинального анастомоза*** (3. рис. 12).

Под этим наименованием в нормальных условиях мы разумеем связь между верхним концом правой субкардинальной веной и v. **hepatica revehens communis** I. Иными словами, ретроперитонеальная венная система зародыша получает связь с внезародышными венами, точнее, их печеночной сетью. Значение этой связи то, что венная система нижней части туловища отводится не по более длинному пути через верхнюю полую вену, как у животных низшего разряда (рыб), а через, осуществляющую эту связь, нижнюю полую вену, так что кровь нижней части туловища течет в печень. Таким образом получается более короткий, более удобный путь к правому предсердию. Эта связь нужна и для того, чтобы венная система нижней части тела потеряла свой первобытный характер, свою симметричность, и превратилась в нужную для дальнейшего развития организма более высокого разряда одностороннюю венную систему.

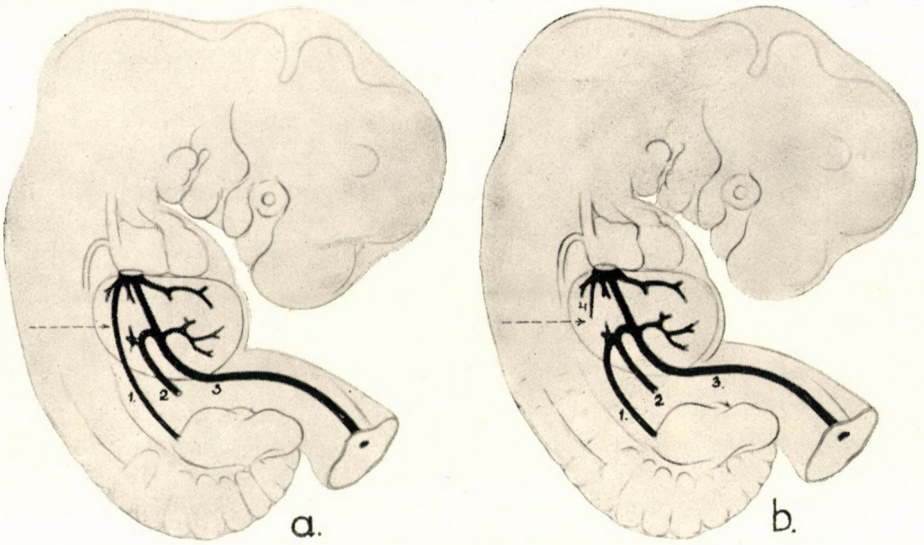



Рис. 4. Гепато=субкардинальная связь
*a*. В нормальных условях
*b*. В нашем случае
1. Vena cava inferior
2. Vena portae
3. Vena umbilicalis
4. Vena cava inferior primitiva

Эта связь у человека осуществляется в зародышах длинной, приблизительно в 13 мм, а по мнению Гохстеттера таким образом, что из задней стенки v. **revehens communis** вырастет т. н. v. **cava inf. primitiva** в ретроперотонеальное пространство и тянется возле медияльной стороны первоначальной почки вниз, связываясь с правой субкардинальной веной.

По описанию Петера Грюнвальда правая субкардинальная вена прижимается к задней стороне печени, а там широко связывается с отводящими венами печени. Таким образом получается более удобный путь к сердцу. В ином зародыше правая субкардинальная вена очень широка, входит в дорзальную часть печени и включается в отводящие вены печени. Во всяком случае связь осуществляется с отводящей системой печени.

В нашем случае связь между субкардинальной веной и сетью печени не осуществлялась выше описанным способом, а таким образом, что правая субкардинальная вена связывалась не с отводящими венами печени т. е. с ветвой v. **rehevens communis**, как обычно, а с ведущей в печень v. **advehens communis** (воротной веной) или же с ветвью её (4. рис.). Таким образом верхняя часть нижней полой вены не образуется. Это, конечно, более примитивная и менее благоприятная обстановка для отведения крови нижней половины тела. Эта картина напоминает собой венную систему земноводных и пресмыкающихся, у которых кровь нижних конечностей и некоторых органов брюшной полости течет через т. н. брюшную вену в воротную вену печени.

Тот факт, что в нашем случае мы обнаружили слепой сосуд длинной 3 см, выходящий из задней стенки общей печеночной вены, поддерживает взгляд Гохстеттера, т. е. сосуд соответствует вырастающей из задней стенки общей печеночной вены v. **cava inf. primitiva**, которая в данном случае не могла достигнуть субкардинальной вены.

Из нашего случая видно, что осуществление этой связи является очень важным шагом в развитии венной системы существенным для дальнейшего развития всего организма.

Из нашего случая можно сделать следующие выводы :

Этот порок развития поддерживает исследования (в первую очередь Гохстеттера и П. Грюнвальда), говорящие за то, что нижняя полая вена развивается не из общей закладки, а из разных мест, разных, сменявших друг друга, венных систем, и этот факт и является причиной многочисленных пороков развития этой вены.

Можно сделать выводы и относительно способа гепатосубкардинального анастомоза, а именно — можно дополнить исследования Гохстеттера и П. Грюнвальда тем, что субкардинальная вена, прижимаясь к задней стороне печени, может осуществлять связь не только с отводящими венами печени, но и с ведущими в печень венами.

Первой связью между печенью и сердцем является не нижняя полая вена, а общая печеночная вена, и прием печеночных вен в нижнюю полую вену происходит постепенно, продолжаясь, по всей вероятности, и после рождения.


## Резюме

Изложенная аномалия в развитии доказывает, что нижняя полая вена (v. cava inferior) развивается не из общей почвы, а она развивается по секторам из нескольких мест, создаётся из нескольких венозных систем, ввиду чего в развитии возникнет возможность образования многочисленных разновидностей аномалий.

Из данного случая можно сделать вывод об обстоятельствах гепато-субкардинальной связи, и произведенные исследования можно дополнить тем, что субкардинальная вена, прилегая к задней стороне печени, может связываться не только с венами, отводящими кровь, но и с венами, приводящими кровь.

Первый контакт между печенью и сердцем образует не нижняя полая вена (v. cava inferior), а вена hepatica communis, и принятие вены hepatica веной cava inferior происходит постепенно и, наверно, продолжается и после рождения. Особый интерес нашему случаю придаёт то обстоятельство, что человек с описанной аномалией жил 50 лет.

## UN CAS RARE D'ANOMALIE DE DÉVELOPPEMENT DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE CHEZ UN ADULTE

*I. Katona* et *J. Vadász*

RÉSUMÉ

L'anomalie de développement analysé ci-dessus démontre que la veine cave inférieure ne s'est pas développée d'une même ébauche, mais que chacune de ses sections provient d'une autre région, et que leur ensemble est dû à plusieurs systèmes veineux consécutifs ; ce qui explique la grande variété des anomalies de développement. Le cas en question nous permet de tirer des conclusions relatives aux circonstances de la connexion hépato-subcardinale, se serrant contre la face postérieure du foie, est susceptible d'entrer en communication non seulement avec les veines afférentes mais aussi avec les veines efférentes. La première connexion entre le foie et le coeur est assurée non par la veine cave inférieure, mais bien par la veine hépatique commune, et la réception de la veine hépatique par la veine cave inférieure se fait par degrés et continue sans doute aprés la naissance. Ce qui mérite d'être relevé encore, c'est que l'anomalie pas empêché la personne en question de vivre cinquante ans.

Institut für Anatomie der Universität in Budapest
*(Vorstand: Prof. F. Kiss)*

# EIN BEITRAG ZUR CHIRURGISCHEN ANATOMIE DES PROXIMALEN FEMURENDES

*Adolf Láng und Dénes Nagy*
*(Eingegangen: am 11. Dezember, 1950)*

Im Zusammenhang mit der Schenkelhalsfraktur werden zahlreiche klinische Probleme erörtert, welche auf Grund unserer bisherigen morphologischen Kenntnisse nicht zufriedenstellend gelöst werden konnten. Eine Ausbreitung unserer morphologischen Grundlagen erscheint daher unumgänglich. Diese Erkenntniss gab Anlass zu den Untersuchungen unserer Arbeitgemeinschaft.

Die Mikrophotographien sind vom Primarius Dr. *S. Szandányi* hergestellt worden.

## I. ÜBERSICHT DER LITERATUR

Im Vergleich zu den übrigen Knochenbrüchen weisen die Schenkelhalsfrakturen eine schlechtere Heilungstendenz auf. Dies und das häufigere Auftreten der Komplikationen haben die Untersucher dazu veranlasst, die Erklärung dieser Phänomene auf morphologischer Grundlage zu versuchen.

Teilweise finden diese Probleme ihre Erklärung in den Befunden von *Láng* [7] (1915) über die Gefässe des Ligamentum teres femoris und des Schenkelhalses. Seiner Meinung nach erfolgt im höheren Alter ein Verschluss der Gefässe des Ligamentum teres, so dass bei der Heilung einer Halsfraktur nur die Gefässe des Schenkelhalses eine Bedeutung haben. Der Schenkelhals, insonderheit der mittlere Abschnitt desselben ist nach seinen Befunden äusserst gefässarm.

Das Handbuch von *König—Magnus* [6] zitiert diese Befunde von *Láng* in dem Sinne, dass die intermediäre Zone in der Mitte des Schenkelhalses völlig frei von Gefässen ist.

Nach den Befunden von *Gerzanits* [3] (1940) ist an der Grenze zwischen Schenkelhals und -Kopf ein für Gefässe undurschreitbares Knochengewölbe aus dichter Kompakta zu finden, das in manchen Fällen den Heilungsprozess der Schenkelhalsfraktur hintanhält und zur Nekrose des Schenkelkopfes führt.

Nach *Smith-Petersen*'s [12] Untersuchungen ist es bei einem Teil der Femurfrakturen nicht möglich den Nagel in den Schenkelkopf einzuschlagen. Dies misslingt sogar am experimentell isolierten Knochen. Wird das Einschlagen des Nagels dennoch forciert, dann erfolgt eine Zersplitterung des Kopfes.

*Ssamoylenko*'s [13] Untersuchungen betrafen vor allem das bei der Frakturheilung die entscheidende Rolle spielende Periost und Endosteum. Seines Erachtens ist das Endosteum ein Abkömmling des Periostes, das aus den sich abwärts stülpenden Fortsätzen der Beinhaut gebildet wird. Das Endosteum ist nicht nur am jugendlichen Knochen, sondern auch im fortgeschrittenen Alter vorhanden. Mit seinen beiden Lamellen kleidet es einerseits die Tubuli

aus, andererseits umgibt es mit einer Schutzhülle das Knochenmark. Zwischen den beiden Lamellen des Endosteums sind die radspeichenartig gespannten Faserzüge zu sehen, welche das Mark in seiner Lage fixieren und den Raum zwischen Mark und Tubuluswand überbrücken. Das aus faserigem Bindegewebe bestehende Substrat des Endostes ist zur Zeit des Knochenwachstums und der Knochenresorption stark ausgeprägt; weniger ausgebildet ist es dann, wenn die Tätigkeit des Knochenmarkes das Uebergewicht hat. Nach *Ssamoylenko* fehlt am Schenkelhals das Periost entweder zur Gänze — diesfalls liegt dem Knochen die Synovialmembran des Ligamentes unmittelbar an — oder aber ist es sehr schwach ausgebildet. Nach dieser Auffassung kommt bei der Frakturheilung dem Endosteum, bezw. dem Knochenmark eine vorwiegende Rolle zu.

*Schmorl* [11] hat die morphologischen Veränderungen bei jugendlichen Frakturen eingehend studiert. Seines Erachtens hat nicht nur der Riss der Blutgefässe, sondern auch deren Abknicken schwere Ernährungsstörungen, mitunter sogar völlige Unterbrechung der Zirkulation zur Folge. Nach diesen Beobachtungen kann die zeitweilige mangelhafte Ernährung des Knochens eine entsprechende Erklärung der aseptischen Spätnekrose des Schenkelkopfes geben, die gelegentlich auch an Jugendlichen beobachtet wird. Auch *Schmorl* behauptet, dass wir bei der Heilung der Schenkelhalsfraktur vor allem auf die reparative Fähigkeit des Endosteums und des Knochenmarkes rechnen können. Nach seinen weiteren Untersuchungen beginnt die Kallusbildung bei der Heilung der Schenkelhalsfrakturen an der Diaphyse und an der Seite des Trochanter major. Die Ursache dieses Phänomens glaubt er ebenfalls in der spärlichen Blutversorgung des Schenkelhalses gefunden zu haben.

Aus den zahlreichen Untersuchungen über die Morphologie des Knochenmarkes wollen wir die nachfolgenden hervorheben:

Nach *Neumann* [8] endet das Gefäss-System des Knochenmarkes blind. Auf den Gefässen sind sinusartige Erweiterungen zu sehen. Zur Bildung der Erythrozyten dienen die intersinusoidalen Kapillaren.

Nach *Hoyer*'s Befunden [5] münden die Kapillaren des Knochenmarkes in von feinen Wänden umkleidete Kanäle (Sinuse). Durch intraarterielle Injektionen konnte er nachweisen, dass die Schlagadern besonders in den peripheren Abschnitten des Knochenmarkes verteilt sind. Aus den Arterien entstehen zunächst feine Kapillaren, welche sich in breite Netze bildende, rote und weisse Blutkörperchen enthaltende Kanäle ergiessen.

Die vorerwähnten Untersuchungen wurden von *Doan* [2] an kleinen Säugetieren und Vögeln wiederholt. Im roten Knochenmark fand er neben den Venen längslaufende zentrale Arterien, welche sich in Aeste drittervierter Ordnung aufteilen, unter denen kapillare Anastomosen bestehen. Die Arteriolen gehen in venöse Sinusbündel über. Als Bildungsstätte der Erythrozyten ist das Kapillarnetz der Sinuse angegeben worden. Seines Erachtens ist

das von knöchernen Wänden starr umgebene Knochenmark zu einem Quellen, also zur Aufnahme einer erhöhten Blutmenge unfähig, so dass einzelne Sinuse sich nur auf Kosten anderer erweitern können. Demzufolge ändert sich das Volumen des Knochenmarkes überhaupt nicht.

Über die Gefässe und über die Funktion des Ligamentum teres ist in der Literatur eine einheitliche Stellungnahme nicht zu finden. Man hat versucht, die Funktion dieses Bandes sowohl vom Gesichtspunkte physiologischer, wie auch mechanischer Erfordernisse zu erfassen. Die Lösung des Problems ist durch den Umstand wesentlich erschwert, dass das Fehlen des Bandes zu keiner nachweisbaren funktionellen Störung führt. Ohne die einzelnen Forscher namentlich anzuführen, wollen wir das Wesen der beiden in der Literatur vertretenen Anschauungen darlegen.

Die physiologische Betrachtungsweise misst dem Band eine lediglich nutritive Bedeutung bei. Nach dieser Auffassung enthält das Ligament-Gefässe, welche die Blutversorgung des Caput sichern. Gegen die Unbestreitbarkeit dieser Auffassung spricht der Umstand, dass im Ligament bis jetzt nur kleine Gefässe nachgewiesen wurden und das Ligament bei etwa einem Drittel aller Fälle fehlt.

Nach der mechanischen Anschauung hindert das Ligament die Auswärtsrotation des gehobenen und adduzierten Beines. Dies wäre seine Hauptfunktion. Wie bereits erwähnt, verursacht des Fehlen des Ligamentum teres keine offenbare Funktionsstörung.

Die als unzutreffend erkannte Ansicht, welche diesem Band eine Rolle in der Produktion von Synovialflüssigkeit, bezw. in der Ausbreitung der selben auf den Gelenksflächen eine Bedeutung beigemessen hat, sei nur kursorisch erwähnt.

## II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Wir waren bestrebt durch unsere Untersuchungen die Problematik der Schenkelhalsfraktur von morphologischer Seite zu erleuchten. Aus diesem Grunde haben wir uns mit der Struktur, mit der makro- und mikroskopischen Blutversorgung der proximalen Femurepiphyse, sowie mit der Struktur des Ligamentum teres femoris beschäftigt.

In den folgenden beschreiben wir die Untersuchungsmethodik (A), unsere Daten über die Struktur des Schenkelhalses und -Kopfes (B), die Arterien des Hüftgelenkes und des proximalen Femurendes (C), die mikroskopischen Gefässe der proximalen Femurepiphyse (D) und zum Schluss die Data über die Gefässe des Lig. teres femoris (E).

### A) *Methodik*

Die Struktur des Schenkelhalses und Kopfes haben wir in Anlehnung an *Gerzanits* vermittels röntgen-anatomischer Methoden auf die Art untersucht, dass wir in den Markraum der Diaphyse, bezw. durch kleinere-grössere Oeffnungen des Caput femoris teils am frischen, teils am mazerierten Knochen ein Kontrastmittel injiziert haben. Die Oeffnungen der Ernährungskanäle wurden zuvor mit Paraffin verschlossen, um den Abgang des Kontrastmittel

hintanzuhalten und seinen Verbleib im Inneren des Knochens zu sichern. Nach Herstellung von Röntgenaufnahmen wurde der Knochen in verschiedenen Ebenen in Schnitte zerlegt und röntgenologisch — sowie nach Entkalkung — histologisch weiter untersucht. Auf diese Art wurden acht Präparate des Oberschenkelknochens untersucht.

Vermittels Arteriographie haben wir an menschlichen Kadavern die Arterien des Hüftgelenkes und der proximalen Femurepiphyse in fünf Fällen untersucht. Das Kontrastmittel wurde in die A. iliaca communis injiziert. Zur Prüfung des Kollateralkreislaufes wurde die A. femoralis oberhalb der Abgangsstelle der A. profunda femoris abgebunden. Die auf diese Art injizierte Extremität wurde röntgenologisch untersucht.

Die Zusammensetzung des von uns angewendeten Kontrastmittels ist: Plumbum hyperoxydatum 100 g; Oleum Therebentinae 300 g; Oleum Paraffini 250 g.

*Die mikroskopischen Arterien des Knochenmarkes und des Knochens* haben wir z. T. in vivo, u. zw. in Tierversuchen an insgesamt 11 Katzen und Hunden, z. T. an 16 menschlichen Kadavern, z. T. an 11 tierischen Kadavern, nach der Injektion von zweifach verdünnter Tusche in die A. iliaca communis an Gefrierschnitten und an doppelt eingebetteten Schnitten untersucht.

Das *Ligamentum teres femoris* wurde von der Seite der A. hypogastrica mit Tusche injiziert. Hernach haben wir den Femurkopf, das Ligament, sowie das Acetabulum z. T. nach der Methode von *Spalteholz* geklärt und bei Lupenvergrösserung in einem Gemisch von Gaultheria-Oel und Benzylbenzoat, z. T. histologisch untersucht.

## B) *Daten über die Struktur des Schenkelhalses und -Kopfes*

An dem von der proximalen Femurepiphyse aufgenommenen Röntgenbild ist an der Grenze zwischen Kopf und Hals eine stark umschattende Knochen-

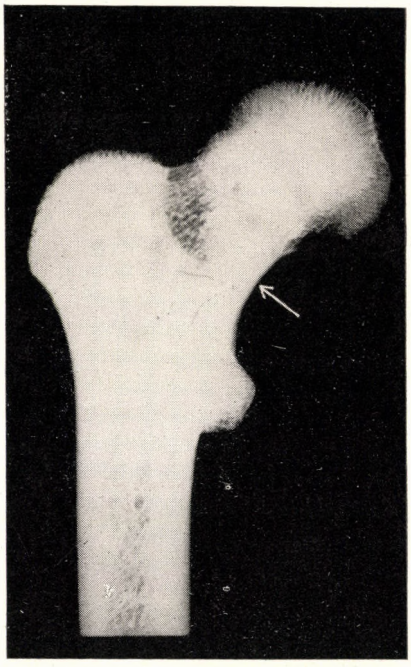


*Abb. 1.* Röntgenbild eines menschlichen proximalen Femurendes.
Das in den Markraum der Schaft injizierte Kontrastmaterial gelangt ohne Hindernis bis in den Kopf. Der Pfeil weist auf den mit Kontrastmaterial erfüllten Teil des Schenkelhalses hin.

leiste zu sehen. Diesbezügliche Beobachtungen wurden bereits von *Gerzanits* [3] (1940) mitgeteilt. Seines Erachtens ist an dieser Stelle ein Knochengewölbe vorhanden, welches für Gefässe undurchschreitbar ist. Er hat unter hohem Druck in die Diaphysenhöhle des Knochens Kontrastmaterial injiziert und bei der Röntgenuntersuchung festgestellt, dass der Femurkopf durch das genannte Gewölbe vom Kontrastmaterial enthaltenden Hals scharf abgegrenzt ist. In das Gebiet des Kopfes gelangte kein Kontrastmaterial. Bei aus der Fovea capitis erfolgter Einspritzung in das Caput femoris gelangt hinwieder kein Kontrastmaterial in den Hals.

Wir haben die Untersuchungen von *Gerzanits* wiederholt und hierbei folgendes festgestellt :

Wenn Kontrastmaterial unter kleinem Druck in das Corpus bezw. in das Caput des Femur injiziert wird, passiert es in jedem Fall ohne Hindernis das vorerwähnte Gewölbe (Abb. 1). Ein Gebilde, welches eine vollständige Trennung daselbst bewirken würde, besteht demnach nicht. Hernach haben wir den Knochen der Länge nach aufgeschnitten und schichtenweise röntgen-anatomisch, später auch histologisch untersucht.

Auf Grund aller dieser Untersuchungen müssen wir feststellen, dass die an Röntgenbildern sichtbare, einen schärferen Schatten bereitende Linie an der Grenze zwischen Schenkelkopf und -hals, ein Residuum des verknöcherten Epiphysenknorpels ist. Dieses Residuum weist wohl eine dichtere Struktur auf wie das übrige Gebiet des Caput und Collum, es ist aber für das Kontrastmaterial und für die Gefässe dennoch durchdringlich.

C) *Die makroskopischen Arterien des Hüftgelenkes und des Schenkelhalses*

In die A. iliaca communis wurde ein Röntgenkontrastmittel injiziert. Am antero-posterioren Röntgenbild sind die Arterien der Hüftgelenks- und Gesässgegend zu sehen ohne den störenden Schatten der Gefässe der vorderen Bauchwand und der Beckeneingeweide. Nach Abpräparieren der Muskel haben wir die Gelenksbänder und nach deren Entfernung den Knochen röntgenologisch untersucht.

Auf Grund dieser Bilder ist ein reiches periartikuläres arterielles Gefässnetz festzustellen. Es bestehen zahlreiche Kollateralen zwischen dem System der A. femoralis and A. hypogastrica. Die Kollateralgefässe sind in derart grosser Zahl vorhanden, dass bei Durchführung der Injektion nach der Ligatur der A. femoralis oberhalb der Abgangsstelle der A. profunda femoris im Wesentlichen ein genau so dichtes Netz am Röntgenbild zu sehen ist, wie wenn wir die Femoralarterie nicht abgebunden hätten. Durch die Kollateralverbindungen füllt sich sogar auch die A. profunda femoris auf (Abb. 2).

Nach Abpräparieren des glutäalen Muskulatur ist in der Gelenkskapsel des Säuglings ein reiches arterielles Netz nachweisbar. Die Arterien durchsetzen

die Gelenkskapsel spinnwebenartig. Zwischen den einzelnen Ästen bestehen zahlreiche Anastomosen, durch welche das arterielle Netz lückenlos wird. Die Gelenkskapsel Erwachsener ist hingegen auffallend gefässarm.

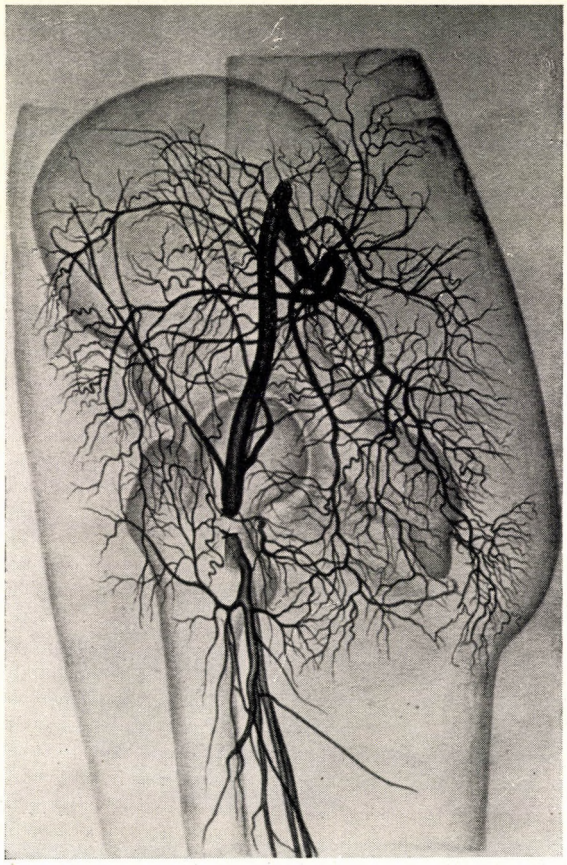


*Abb. 2.* Das periartikuläre arterielle Netz des Hüftgelenkes.
Das nach Unterbindung der A. femoralis in die A. iliaca externa gespritzte Kontrastmittel hat durch Passage durch die reichlichen Kollateralen des Gefässnetzes auch die Äste der A. profunda femoris aufgefüllt. Zeichnung nach Röntgenbild.

Nach Abpräparieren der Bänder haben wir den Knochen untersucht und hierbei festgestellt, dass er gefässarm ist. Hierdurch sind die eingangs zitierten Befunde *Láng*'s [7] (1915) bestätigt (Abb. 3).

Unter dem Röntgenschirm ist im kopwärts liegenden Drittel des Schenkel-Halses und im Caput femoris ein gefässfreies Gebiet zu sehen. Durch diesen Befund waren zahlreiche Forscher veranlasst, die Ursache der im Verhältnis zu anderen Frakturen schlechteren Prognose der Schenkelhalsbrüche in diesem

scheinbar gefässfreien Gebiet zu suchen. Wie wir es späterhin klarstellen werden, gibt es am Schenkelhals bezw. im Schenkelkopf kein gefässfreies Gebiet.

D) *Die mikroskopischen Gefässe der proximalen Femurepiphyse*

Dieser Abschnitt unserer Untersuchungen betrifft nur zum kleineren Teil menschliches, zum grösseren Teil aber tierisches Material. Wir haben nach medianer Laparotomie verdünnte Tusche in die eine A. iliaca communis der Tiere auf die Art injiziert, dass die Injektionsflüssigkeit im Wesen durch den

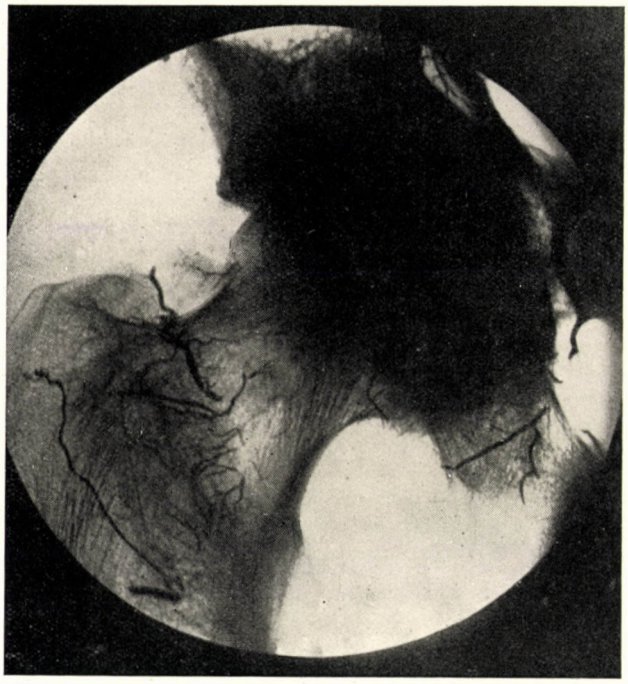


*Abb. 3.* Die makroskopisch sichtbaren Arterien der proximalen Femurepiphyse. Arteriogramm.

Blutstrom und nicht durch den Druck der Spritze fortbewegt wurde. Die in einer bestimmten Anzahl von Tieren binnen 1½—2 Minuten durch die Venen bis in das Herz beförderte Tusche hat zu deren Tode geführt; andere Tiere vertrugen hingegen verhältnismässig grössere Mengen (15—20 ccm), ohne rasch (binnen 20 Minuten) zu verenden. Man musste 7—10 ccm Tusche langsam in die Arterie einfliessen lassen, um sie in der V. cava inferior nachweisen zu können. Dies wurde an einigen Tieren mit Hilfe einer in die untere Hohlvene eingeführten Kanüle kontrolliert. Diesfalls ist die Vene komprimiert worden und hernach haben wir weitere 5 ccm Tusche in die Arterie injiziert. Hierbei ist allerdings zu bemerken, dass diese Injektionsmenge nicht ausreicht, um an

einem mittelgrossen Tier das ganze Gefässnetz der unteren Extremität aufzufüllen. Dies war auch nicht unser Ziel bei diesen Untersuchungen. Wir waren bestrebt die Füllung der Gefässe des proximalen Femurendes unter beinahe physiologischen Verhältnissen zu beobachten. An Tierkadavern haben wir auch vollständige Injektionen durchgeführt, wobei das Gefässnetz einer unteren Extremität Tusche in der Menge von 35—40 ccm (manchmal sogar mehr) aufgenommen hat. Auch nach Injektionen solch beträchtlicher Mengen waren am Knochen und im Knochenmark keine Extravasate zu bemerken. Dieser Befund

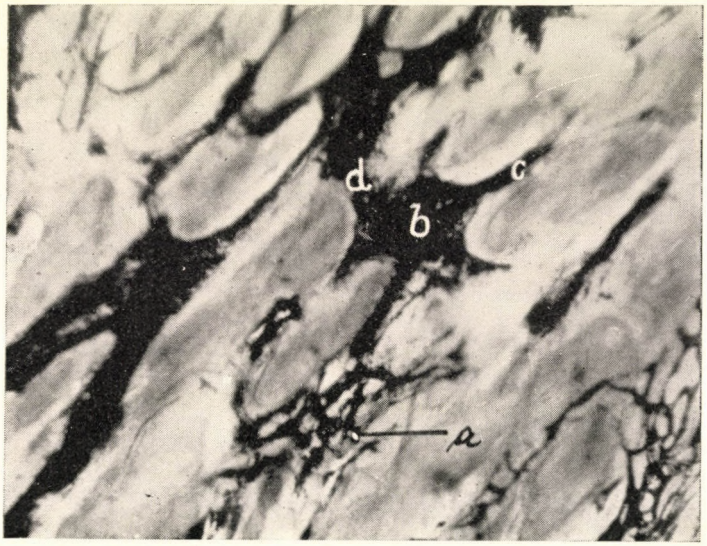



*Abb. 4.* Längsschnitt durch das Collum femoris des Hundes. Vergrösserung 450fach. *a :* Rete arteriale ; *b :* Sinus ; *c :* postsinöse Vene ; *d :* intersinusoidale Vene.

spricht mit grosser Wahrscheinlichkeit für die Existenz eines Sytems, welches im Notfall zur Aufnahme übernormaler Flüssigkeitsmengen (Blut) geeignet ist.

An menschlichen Kadavern haben wir die Injektion nach Unterbindung des unteren Abschnittes der Femoralarterie durchgeführt.

Das Material wurde an Gefrierschnitten und in doppelt eingebetteten Schnitten untersucht.

An *Längsschnitten* ist an den wänden der Tubuli des Schenkelhalses ein feines arterielles Netz zu sehen, das mit den weiten venösen Sinusen des in den Tubuli befindlichen Knochenmarkes zusammenhängt. Die benachbarten Sinuse kommunizieren vermittels weiter, intersinusoidaler Venen untereinander (Abb 4).

An *Querschnitten* sieht man deutlich, dass das zuvor beschriebene arterielle Netz zirkulär an den Wänden der Tubuli läuft und in zweierlei Richtungen sekundäre Äste abgibt: einerseits in die Knochentrabekeln, andererseits in das Knochenmark (Abb. 5, 6).

Die in die Trabekeln eintretenden Äste verzweigen sich spitzwinkelig. Es bestehen keine nennenswerten Anastomosen zwischen den benachbarten Ästen.

Die in das Knochenmark eintretenden Äste weisen einen eigenartigen Verlauf auf. Diese Tatsache zeigt recht deutlich die Sonderlage des Knochenmarkes im Schenkelhals. An Querschnitten sehen wir um das Knochenmark, zwischen dem Knochenmark und der Tubuluswandung regelmässig einen Zwischenraum, wodurch wir die Beobachtungen von *Ssasmoylenko* [13] voll-

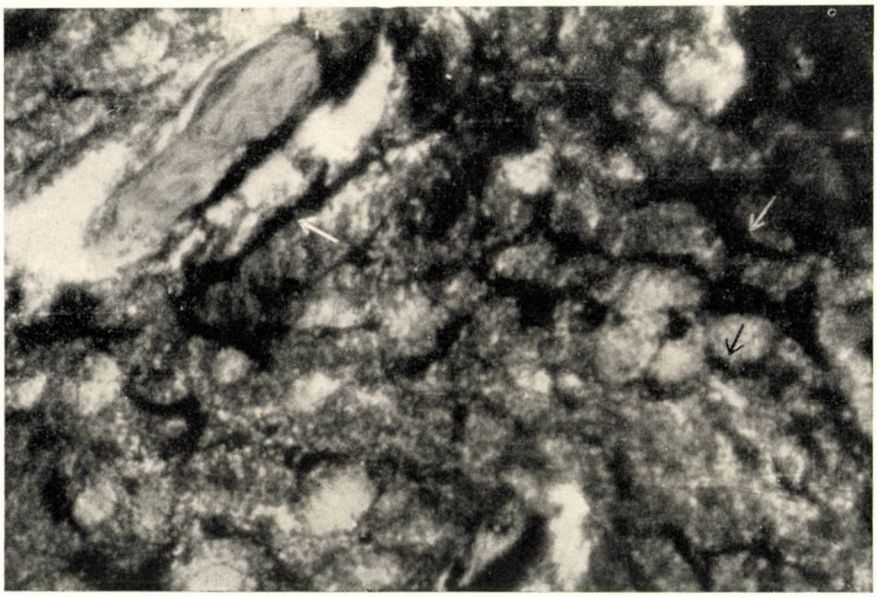


*Abb. 5.* Querschnitt durch das Collum femoris des Hundes.
Vergrösserung 150fach.
Die verschieden grossen Marktubuli sind von injizierten Arterien umgeben, welche Äste zum Teil dem Mark, zum Teil den Trabekeln abgeben.

inhaltlich bestätigen konnten. Dieses *perimedulläre Spatium* wird von aus dem Endosteum stammenden, radspeichenartig angeordneten und in die Oberflächenhülle des Knochenmarkes *(membrana propria medullae)* eintretenden Fasern überbrückt (Abb. 7). Neben diesen Fasern treten die Arteriolen aus dem arteriellen Netz an der Tubuluswand in das Knochenmark ein. Diese Fasern dienen demnach nicht nur zur Fixierung des Markes, sondern auch als Itineraria für die ernährenden Arteriolen.

Ein Teil der in das Knochenmark eindringenden Arteriolen setzt sich nach Passage der Kapillaren in postkapillaren Venen fort, ein Teil mündet aber durch Anastomosen im präkapillaren Gebiet in weite venöse Räume, Sinuse (Abb. 8). Bei unseren Injektionspräparaten blieb die injizierte Lösung

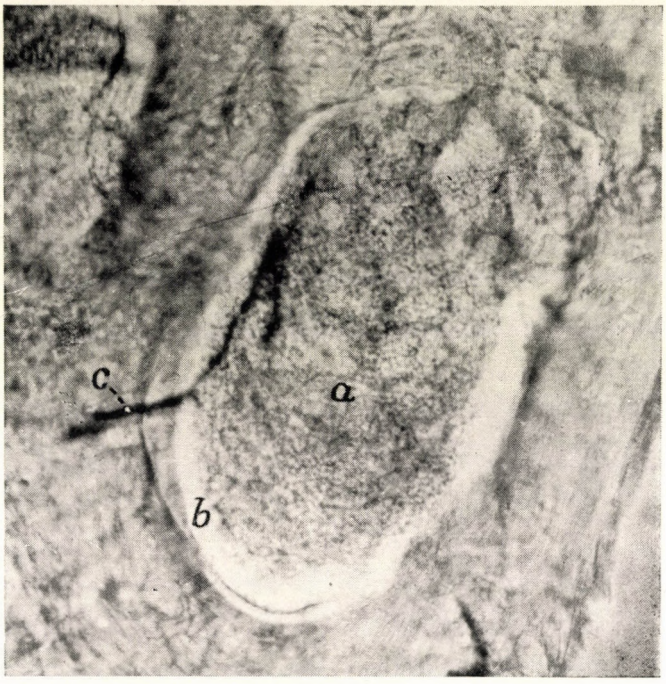



*Abb. 6.* Querschnitt durch das Collum femoris der Katze.
Vergrösserung 400fach.
*a:* Knochenmark; *b:* perimedulläres Spatium; *c:* medulläre Arteriole.

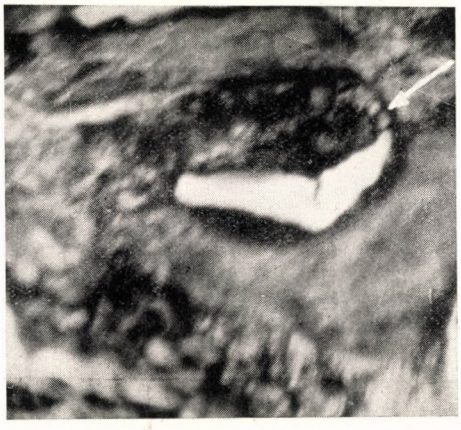


*Abb. 7.* Querschnitt durch einen Marktubulus aus dem Schenkelhals des Hundes.
Vergrösserung 600fach.
Der Pfeil weist auf die radspeichenartig angeordneten, das Knochenmark fixierenden Bindegewebsbündel hin, welche auch mit Injektionsflüssigkeit erfüllte Arteriolen enthalten.

ausnahmslos im Gefässlumen ; wir haben weder im Mark, noch im perimedullären Raum je ein Extravasat gefunden. Auf Grund dieser Befunde müssen wir annehmen, dass die Sinuse des Knochenmarkes im Schenkelhals ein geschlossenes System bilden. Übereinstimmend mit *Ssamoylenko* [13] sind wir der Meinung, dass im perimedullären Raum sich Lymphe befindet. Der perimedulläre Raum

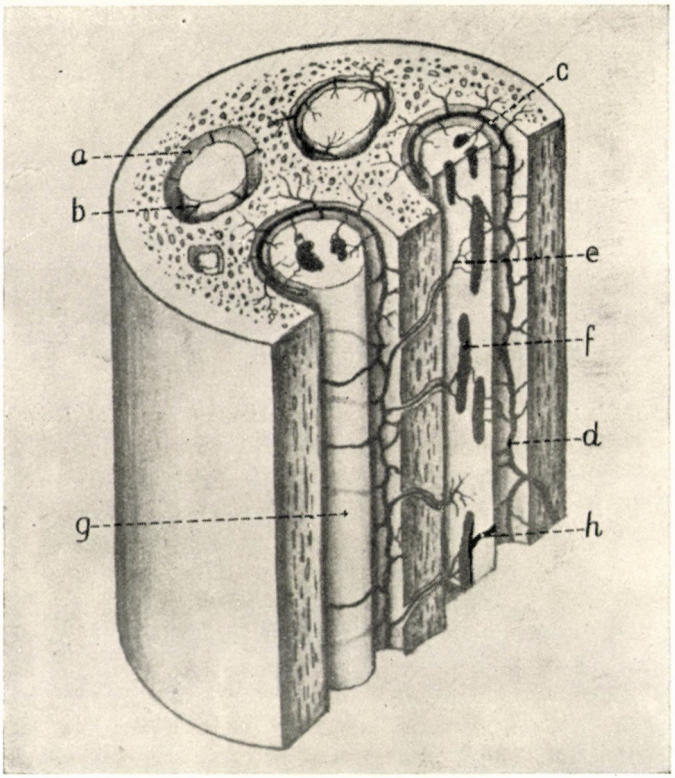



*Abb. 8.* Zusammenfassendes Schema über die Struktur des Schenkalhalses. Längs- und Quer- schnitt.
*a :* perimedulläres Spatium ; *b :* fixierende Faserbündel ; *c :* zirkuläre Arteriole an der Tubuluswand ; *d :* längsverlaufende Arteriole an der Tubuluswand ; *f :* präsinöses Netz ; *g :* Knochenmark ; *h :* postsinöse Vene.

ermöglicht eine Volumzunahme des Knochenmarkes, d. h. die Aufnahme einer grösseren Blutmenge, ohne andere Sinuse kompensatorisch komprimiert haben zu müssen, wie dies von *Doan* [2] supponiert worden ist.

Das Bild der in das Knochenmark eindringenden Arteriolen ist sehr abwechslungsreich. Zwei Gefässverlaufstypen sind hier hervorzuheben, denen unseres Erachtens auf Grund klinischer Beobachtungen eine praktische Bedeutung beizumessen ist :

Ein Teil der Arterien bildet Schlingen und dringt erst nach ein-zwei Schlingenbildungen in das Knochenmark in. Zu Beginn der Schlinge ist eine bulbusartige Erweiterung der Arterie zu sehen (Abb. 9 und 10).

*Abb. 9.* Eine Arterie aus dem Knochenmark des Caput femoris. Schlingenbildung ; bulbusartige Erweiterung an der Ausgangsstelle der Schlinge.

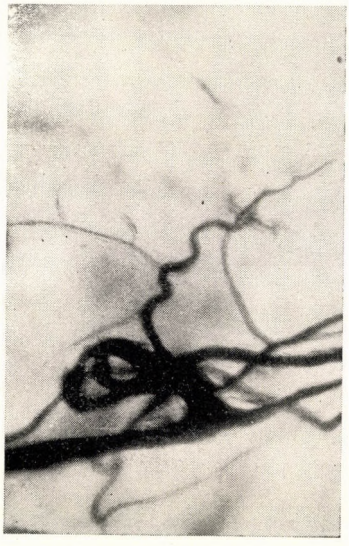


*Abb. 10.* Arterielle Doppelschlinge im Knochenmark des Collum femoris.

*Abb. 11.* U und V förmiger Verlauf der Arterien im Knochenmark des Caput femoris eines Erwachsenen.

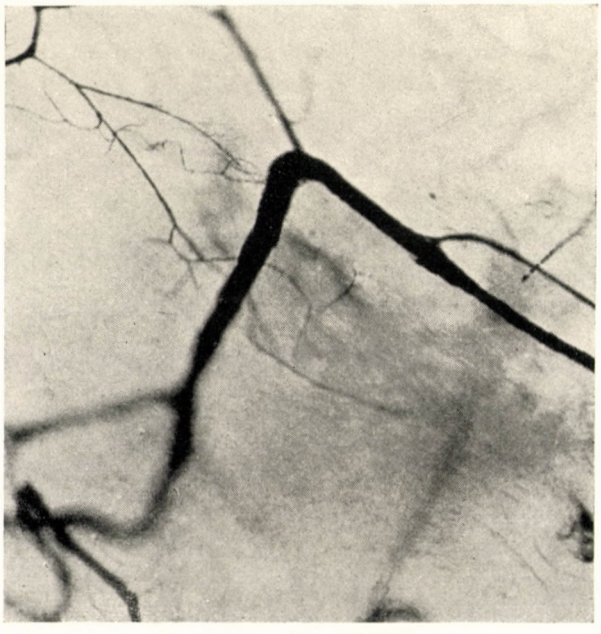


*Abb. 12.* Rechtwinkelige Knickung einer Knochenmarkarterie. An der Knickungsstelle geht eine Arteriole ab.

Eine zweite Gruppe der medullären Arterien erleidet entweder neben der Tubuluswand oder aber mitten im Mark eine recht- oder spitzwinkelige Abknickung (Abb. 11). Von der Abknickungsstelle geht gelegentlich ein Nebenast ab (Abb. 12).

Manchmal sind die beschriebenen beiden morphologischen Merkmale an ein- und derselben Arterie zu sehen. Unseres Erachtens kommt diesen Merkmalen eine herabsetzende und ausgleichende Funktion zu. Unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei Frakturen, kann aber die Heilung hierdurch ungünstig beeinflusst werden. Wir denken hierbei an die zitierten Beobachtungen *Schmorl*'s [11], welche darauf hinweisen, dass das Abknicken der Arterien bei inkompletten Querfrakturen, bei Fissuren des Knochens ohne deren Zerreissen zu schwersten Zirkulationsstörungen und sogar zur Spätnekrose Anlass geben kann. Für die von uns beobachteten geschlingelten, insbesonders aber für die abgeknickten Arteriolen bedeutet eine geringe Dislokation bereits den kompletten Verschluss.

### E) *Die Gefässe des Ligamentum teres femoris*

Die von der A. hypogastrica ausgehend injizierte A. acetabuli bezw. A. capitis femoris wurde von *Láng* in sieben Fällen untersucht. Das Untersuchungsmaterial stammt z.T. von jüngeren (25—30 jährigen), z. T. von älteren Individuen (65—72 jährigen). In allen Fällen enthielt das Ligamentum teres femoris eine wohlausgeprägte, funktionstüchtige Arterie. Diese Präparate sind z. T. histologisch, zum Teil nach der Klärungsmethode von *Spalteholz* in toto bearbeitet worden.

Nach unseren Beobachtungen teilt sich die A. acetabuli in der Gelenkspfanne in zwei Äste. Der eine Ast zieht in das, in der Tiefe des Acetabulum liegende Pulvinar, der zweite etwas dünnere Zweig — dieser ist die A. teres seu capitis femoris — tritt durch das Ligamentum teres femoris in den Femurkopf ein. Bis zum Eintritt in das Band weist diese Arterie einen geradlinigen Verlauf auf; im Band selbst ist ihr Verlauf geschlängelt, so dass sie den Bewegungen des Oberschenkels folgen kann. Im Femurkopf erfolgt eine Teilung der eintretenden Arterie in einen oberen und unteren Ast. Der stärkere untere Ast versorgt die untere zwei Drittel des Kopfes; er lässt sich bis an den Knorpelüberzug verfolgen. Der schwächere obere Ast liefert das Blut für das obere Drittel des Caput. In dieses Gebiet gelangen aber auch von der Halsseite in den Kopf eintretende Arterien. An den Zweigen der A. capitis femoris sind entsprechend der Epiphysenfuge reihenartig angeordnete feine Gefässknäuel zu sehen, welche untereinander anastomosieren (Abb. 13).

Neben der A. capitis femoris befindet sich eine mehr als viermal so dicke, ebenfalls geschlängelt laufende Vene (Abb.14). Nach den histologischen Befunden

umgeben die Ästchen dieser Vene die Nebenäste der vorerwähnten Arterie in solcher Weise, dass jede kleine Arteriole von vier-fünf weiteren Venen umgeben erscheint.

Auf Grund unserer Befunde ist festzustellen, dass in der Blutversorgung des Femurkopfes unter physiologischen Umständen die A. capitis femoris beteiligt ist ; fehlt diese Arterie, so ist dies als eine anatomische Anomalie zu werten.

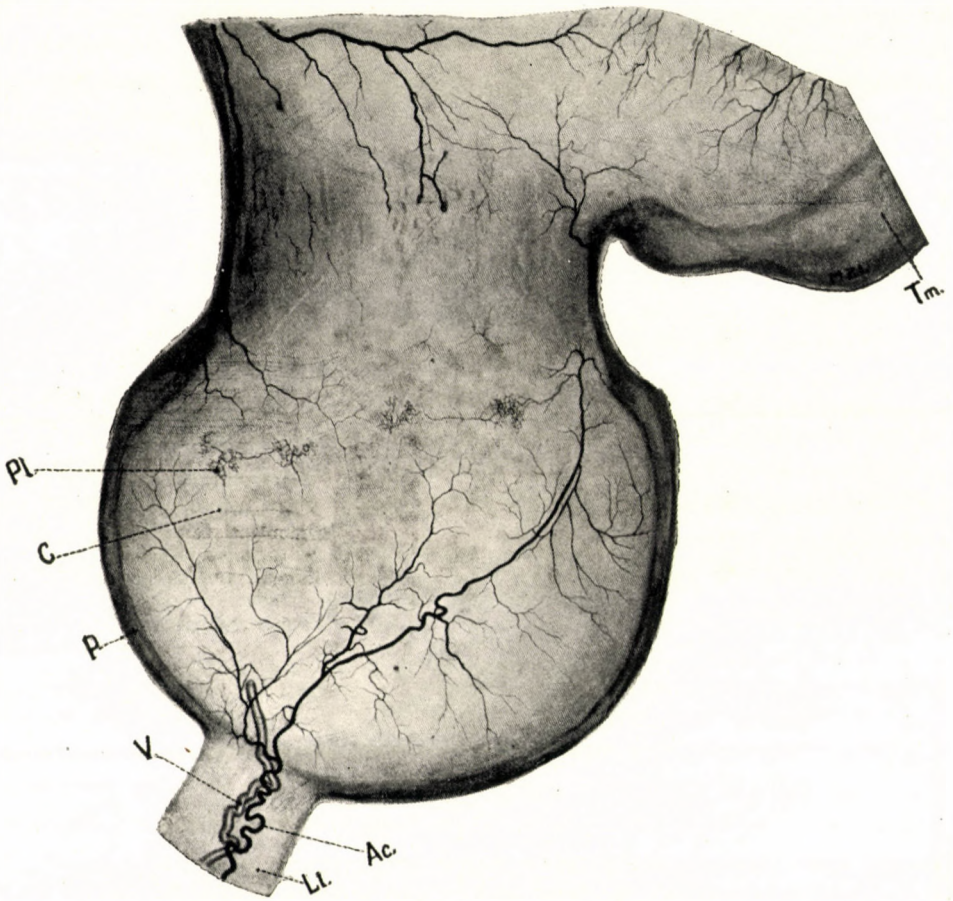



*Abb. 13.* Die Blutversorgung des Kopfes und Halses des menschlichen Femur. Vergrösserung 3fach.
Zeichnung nach einem nach der *Spaltelholz*'schen Methode geklärten Präparat. Injektion mit Tusche von der A. hypogastrica her.
*Li :* Ligamentum teres; *Ac :* Arteria acetabuli ; *V :* Vena acetabuli; *C :* Caput femoris; *P :* Knorpelüberzug ; *Tm :* Trochanter minor ; *Pl :* arterieller Plexus (Knochenmark).

Dem Ligamentum teres femoris kommt demnach in erster Linie die Rolle zu, ein Gefäss in die proximale Femurepiphyse zu leiten.

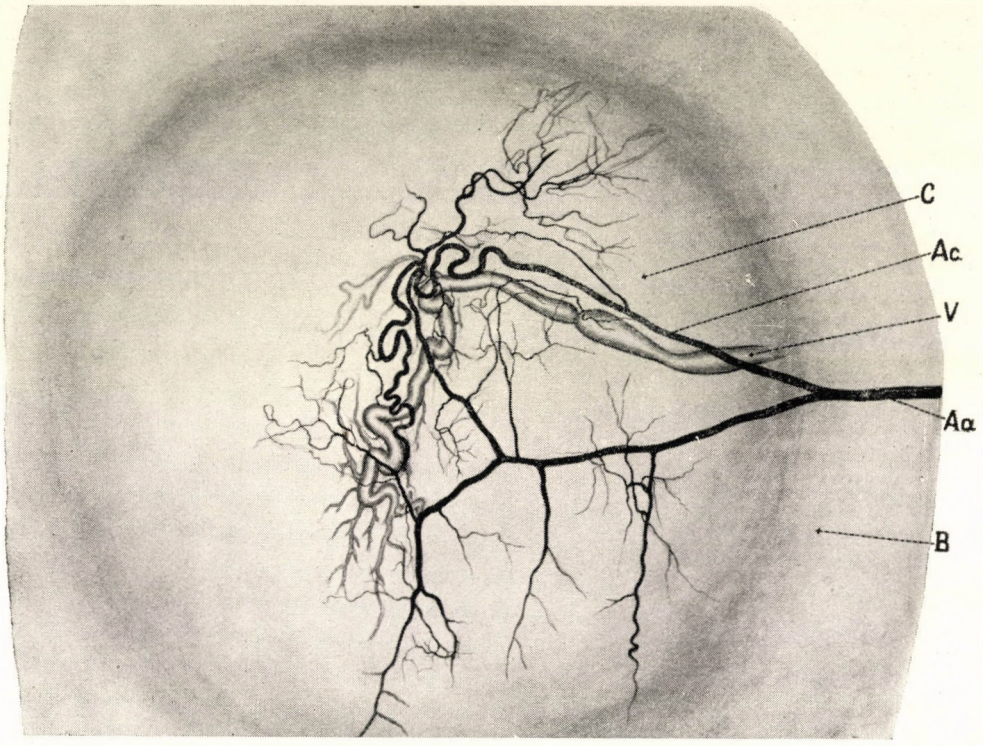



*Abb. 14.* Die Topographie der A. capitis femoris im Ligamentum teres femoris. (Hom.) Vergrösserung 4fach.
Zeichnung nach einem nach der Spalteholz'schen Methode geklärten, injizierten Präparat.
*Aa :* Arteria acetabuli ; *Ac :* A. capitis femoris; *V :* Vena capitis femoris ; *B :* Gelenkspfanne ; *C :* Caput femoris.

## III. ABSCHLUSS

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir zur Feststellung gelangt, dass die Blutversorgung des Schenkelhalses und -Kopfes ziemlich spärlich ist. Die häufig beobachtete, schlechte Heilungstendenz der Schenkelhalsbrüche ist der schlechten Blutversorgung zuzuschreiben. Unter physiologischen Umständen reicht die Zirkulation aus, um die Lebensprozesse des Schenkelhalses und -Kopfes zu organisieren, im Gang zu halten ; es ist aber unsicher, wie weit sie hierfür unter pathologischen Umständen zureichend ist. Jene Fälle, in denen die Gefässe des Ligamentum teres femoris verschlossen sind oder gänzlich fehlen, sind in dieser Beziehung insbesonders schwerwiegend zu werten. Diesfalls beginnt der Heilungsprozess von der Halsseite her ; unter diesen Umständen kommt der genauen Reposition und Fixation der Bruchenden die allergrösste Bedeutung zu. Die gute Heilung schwerer Schenkelhalsfrakturen

kann nach einer Nagelung deshalb zustandekommen, weil die feste Vereinigung mit dem Kopf die Ausbildung eines neuen Kapillarnetzes ermöglicht, dass die Kallusbildung im eventuell arteriell unversorgt gebliebenen Kopf in Gang bringen mag. Hierfür besteht umso eher die Möglichkeit, da an der Grenze zwischen Schenkelhals und Schenkelkopf kein für Gefässe undurchdringliches Knochengewölbe sich befindet.

Infolge des eigenartigen Gefässnetzes ist auch den anscheinend unschweren, dislokationsfreien Schenkelhalsfrakturen die grösste Aufmerksamkeit zuzuwenden (die Stellung der Fragmente ist röntgenologisch ständig zu kontrollieren), da eine Abknickung der Gefässe bereits zu den schwersten Ernährungsstörungen führen kann.

*Zusammenfassung*

1. Der an der Grenze zwischen Kopf und Hals des Femurs röntgenologisch sichtbare, deutlicher ausgeprägte Schatten ist nicht durch ein für Gefässe undurchdringliches Knochengewölbe, sondern durch den im Vergleich zur Umgebung dichteren Bestand der verknöcherten Epiphysenfuge bedingt, den Gefässe und experimentell eingeführtes Kontrastmaterial durchschreiten.

2. Um das Hüftgelenk herum ist ein reichliches arterielles Gefässnetz zu finden. Zahlreiche Kollateralen halten den Kreislauf auch in dem Fall aufrecht, wenn die A. femoralis abzubinden ist (Abb. 2).

3. Die Gelenkskapsel des Säuglings ist arteriell reichlich, die des Erwachsenen spärlich versorgt.

4. Die arterielle Versorgung des Schenkelhalses und -Kopfes ist spärlich. Die Arterien treten sowohl von der A. femoralis, als auch von der A. hypogastrica in das proximale Femurende ein (Abb. 3).

5. In der sog. Intermediärzone in der mitte des Schenkelhalses sind Arterien ebenfalls nachweisbar, wohl in geringerer Zahl, so dass im Schenkelhals kein Gebiet gefässfrei ist (Abb. 3).

6. Die Arterien bilden an den Wänden der Schenkelhals-Tubuli ein feines Netz, aus dem die einzelnen Äste z. T. in die Knochentrabekeln, z. T. in das Knochenmark abgehen (Abb. 4, 5, 8).

7. Zwischen den Wänden der Tubuli und dem Knochenmark besteht ein freies perimedulläres Spatium, welches von den, das Mark fixierenden, radspeichenartig angeordneten Bindegewebsbündeln durchzogen ist (Abb. 6, 7, 8).

8. Die Arteriolen treten längs dieser das Knochenmark fixierenden Bindegewebsfasern in das Knochenmark ein, wo ein Teil derselben sich nach Passage von Kapillaren in postkapillaren Venen fortsetzt, ein Teil aber vermittels präkapillarer Anastomosen sich in venöse Sinuse ergiesst (Abb. 8).

9. Die Arteriolen des Markes bilden Schlingen und erleiden auch unter physiologischen Umständen Knickungen, denen unter diesen Umständen zirkulationsregulierende Funktionen zukommen, welche aber unter pathologischen Umständen (Frakturen) die Heilung hintanhalten können (Abb. 9—12).

10. Das Ligamentum teres femoris enthält, unabhängig vom Lebensalter, Gefässe. Das Ligament dient also in erster Linie als Itinerarium für Gefässe (Abb. 13, 14).

## LITERATUR

1. *Budge :* Die Lymphwurzel der Knochen. Archiv für mikr. Anatomie. Band XXIII. 87—94, 1877.

2. *C. A. Doan :* The capillares of the bone morrow of adult pigeon. John Hopkins Hosp. Bull. XXXIII, 222—230, 1922.

3. *P. Gerzanits :* Adatok a combcsont fejének szerkezetéhez újabb vizsgáló eljárások alapján. Magyar Orvosi Archivum. Bd. 41, 217—222, 1940. (ung.).

4. *Hesse :* Ein Beitrag zur Anatomie und Therapie der Schenkelhalsbrüche. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 199. Heft 6. 361—401.

5. *Hoyer :* Zur Histologie des Knochenmarkes. Zentralblatt für die med. Wissenschaft. Bd. 77, 342—384, 1869.

6. *König—Magnus :* Handbuch der gesammten Unfallheilkunde. Bd. III. 514. 1933.
7. *Láng :* Adatok a combnyaktörésekhez anatómiai és klinikai tanulmányok alapján. Orvosi Hetilap, Bd. LIX, 1—15, 1915.
8. *Neumann :* Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Zentralblatt für die med. Wissenschaft, Bd. 77, 342—384, 1869.
9. *Ratkóczy :* Late complications of traumetic dislocations of the Hip Joint. The Journal of the International College of Surgeons Vol. XII. No. 5. 728—734, 1949.
10. *Schinz :* Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Bd. I. 71—99, 1939.
11. *Schmorl :* Die Pathologische Anatomie der Schenkelhalsfracturen. Münch. Med. Wochenschrift, Bd. XXIV. 312—367. 1924.
12. *Smith—Petersen :* Treatment of fractures of the femur by internal fixation. Report of the fracture committee of the American Academy of Orthopaedie. Surg. J. Bone Surg. Bd. XXI. 483—486, 1939.
13. *Ssamoylenko :* Über das Endost. Wirchow's Archiv, Bd. 211. 240—263, 1913.
14. *Zavarzin :* Histologia. 1946, Moszkva.
15. *Zlotnyikov :* Das venöse System des Menschen. 1949. Moszkva.

## ДАННЫЕ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КОНЦА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

А. Ланг и Д. Надь

Резюме

Авторы исследовали гистологическими и рентгеновскими методами, а также и при помощи метода Шпальтегольца, проксимальный конец бедренной кости. При этом они обращали особенное внимание на клинические проблемы перелома шейки бедра.

Согласно исследованиям авторов, кровоснабжение шейки и головки бедренной кости довольно слабое. Это и является причиной того, что переломы шейки бедра очень часто трудно вылечиваются. В физиологических условиях кровоснабжение достаточно для организации жизненных процессов в проксимальном конце кости, но неизвестным является, достаточно-ли это кровоснабжение в патологических условиях? Особенное значение имеют кровеносные сосуды круглой связки бедренной кости, которые авторы нашли и у больных более пожилого возраста. Поэтому следует считать особенно тяжелыми те переломы шейки бедренной кости, у которых произошла закупорка сосудов круглой связки, или же те, у которых — в виду порока в развитии — эти сосуды совсем отсутствуют. В этих случаях вылечение берет свое начало со стороны шейки бедра.

На основании исследований сосудов костного мозга, суставной сумки и шейки бедра, необходимо отметить, что после переломов шейки бедра, решающее значение имеет по возможности прочное соединение костных отломков (фиксация гвоздем), так как это облегчает образование новой капилярной сети, способной вызывать образование костной мозоли (callus) и в головке бедренной кости, остающейся изолированной с точки зрения кровоснабжения. Это тем более возможно ввиду того, что на границе головки и шейки не существует того непроходимого для кровеносных сосудов свода, как это предполагали другие авторы.

Из-за своеобразной сосудистой сети, имеющейся в костном мозге шейки бедренной кости, нужно обратить самое большое внимание на всякий перелом шейки бедра, даже и в случаях, которые кажутся не тяжелыми и у которых дислокация отсутствует. (Необходимо постоянно проверять расположение кости рентгеновским исследованием). Ведь уже перегибание сосудов может повести к тяжелым расстройствам в системе питания костным веществом.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Universität in Szeged
*(Vorstand: Prof. A. Gellért)*

# VERÄNDERUNGEN DES FETTGEHALTES IN DEN KNORPELZELLEN WÄHREND DES EMBRYONALEN LEBENS

*István Nagy, Gyula Sávay, László Berek* und *Bertalan Csillik*

*(Eingegangen: am 12. Dezember 1950.)*

Schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts ist es bekannt, dass das Fett ein stets vorhandener, deutoplasmatischer Bestandteil der Knorpelzellen ist. *(Leidig, Flemming, Hammar, Sacerdotti.)* Nach *Sacerdotti* verändert sich der Fettgehalt der Knorpelzellen je nach dem Alter des Individuums. Er machte seine Beobachtungen an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen. Er verarbeitete auch in 5½ Monat altes Menschenembryo und fand in dessen sämtlichen Knorpelzellen Fett. Seiner Meinung nach sind schon im Neugeborenen in allen Knorpelzellen Fettkörnchen zu finden und die Quantität des Fettes wächst bis zum 45. Jahre, dann nimmt der Fettgehalt allmählich ab. Im 70—75. Jahr findet man nur am äusseren Rande des Knorpels Fett in einigen Knorpelzellen. Auch dieses ist eher Ringförmig, in der Mitte basischen gefärbten Körnchen. Entgegen *Sacerdotti* behauptet *Bacsich*, dass weder das Alter, noch einige verschiedene acute Erkrankungen eine Rolle bei der Veränderung des Fettgehaltes der Knorpelzellen spielen.

Das Plasma der entwickelten Knorpelzellen enthält Fett in ansehlicher Menge. Dieses bildet sich nach *Ranvier* aus Glykogen, nach *Froboese* aus Albuminen. Was die Fettretention betrifft, lautet nach *Froboese* die allgemeine Auffassung wie folgt: » . . . ein lebhafter, sich unsichtbar vollziehender Fettstoffwechsel dieser Zellen vorausgesetzt werden müsste. Geht man dagegen von der doppelten Funktion diesen Zellen aus, dem fermentativen Knorpelabbau und der (rezeptiven) Schlackenbeseitigung, so liegt die Annahme nahe, dass sie die Knorpelabbauprodukte in die typische, speicherungsadäquate Stapelstofform, in Fett, überführen, als welches sie es aufbewahren, bis durch das Einsprossen der Kapillaren eine wirksame (um nicht zu sagen rationelle) Abfuhrmöglichkeit geschaffen ist, von der dann durch den Totalzerfall der Zellen in ausgiebigstem Masse Gebrauch gemacht wird.« Inwieweit diese Feststellung der Wahrheit entspricht, kann man nach den bis jetzt bekannten Angaben noch nicht entscheiden. Soviel ist bestimmt, dass die Verknöcherung mit dem Einbruch der Kapillaren beginnt, weil dann vergrösserte Nahrungsansprüche auftreten. Der Zweck unserer Untersuchungen war mit morphologischen Methoden zu bestimmen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Fettinhalt der Knorpelzellen und der Verknöcherung während des embryonalen Lebens vorhanden ist.

Unsere Untersuchungen wurden an menschlichen, Schweine- und Kaninchen-Embryonen ausgeführt. Es wurden 10 menschliche, 9 Schweine- und 43 Kaninchen-Embryonen verarbeitet. In jedem Fall untersuchten wird die Epiphysen der Röhrenknochen und das Sternum.

Das Material wurde in 4% Formalin fixiert und mit Gefriermikrotom geschnitten. Im Weiteren haben wir unsere Schnitte von8—12 $\mu$ Dicke mit einer kombinierten Methode gefärbt. Den Grund unseres Färbungsverfahrens bildeten zwei Methoden, und zwar die Methode von *Karoliny* und die von *Bacsich*. Das *Karoliny*-Verfahren ist eine simultane Kern- und Fettfärbung, wo man den Kern mit Hämatein, das Fett aber mit Sudan III färbt. Diese Methode bewährt sich aber nicht, denn wenn unsere Lösung nicht ganz frisch war, so unterdrückte das Hämatein die Sudanfärbung. Bei der *Bacsich*-Methode färbt man mit Carbol-Sudan. Diese Technik hat den Nachteil, dass sie keine simultane Färbung ist und deshalb der Kern allein gefärbt werden muss. Mit dem Kombinieren beider Methoden gelang es uns die oben erwähnten Fehler auszumerzen und ein Verfahren zu finden, welches auch bei Verwendung älterer Stammlösungen eine vollkommene simultane Fett- und Kernfärbung ermöglicht. Die Zusammenstellung der bei unseren Versuchen benützten Farbelösung ist wie folgt: Zu 100 ccm der Karoliny-Stammlösung [1] gibt man 10 ccm der unverdünnten Bacsich-Stammlösung.[2] Die so erhaltene 110 ccm Farblösung wird mit 10 ccm dest. Wasser verdünnt. Mit dieser Lösung wird 30 Minuten gefärbt. Nach Abspülen mit 50% Alkohol und Leitungswasser werden unsere Präparate in Glycerin eingeschlossen. Beide Stammlösungen können lange Zeit aufbewahrt werden und ihre Mischung geschieht erst kurz vor dem Gebrauch.

Beim *Menschen* wurden 3, 4, 5, 6, 7 Monate alten Embryonen und ein Neugeborenes untersucht. In den Knorpelzellen des 3. Monate alten Embryos fanden wir kein morphologisch nachweisbares Fett. Das Fett zeigte sich erst im 4. Monat des embryonalen Lebens, in den Epiphysen der Röhrenknochen

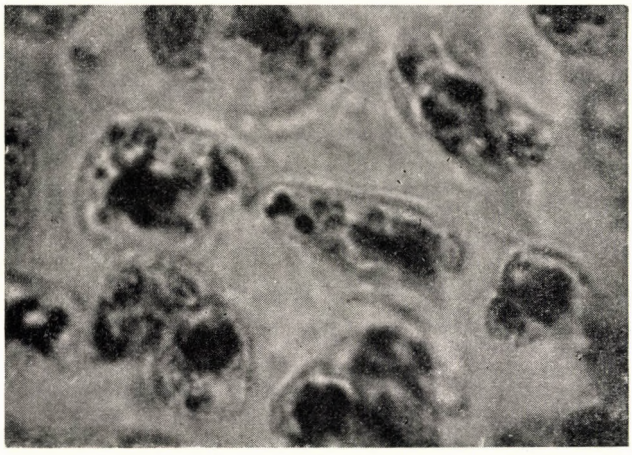


*Fig. 1.* Knorpelzellen mit Fettkörnchen aus dem Sternum eines 4 Monate alten menschlichen Embryos. Gefrierschnitt 12 $\mu$. Sudan. Stärkste Vergrösserung.

[1] *Herstellung der Karoliny'schen Stammlösung:* 1 gr Hämatein wird in 100 ccm abs. Alkohol gelöst + 100 ccm dest. Wasser + 100 ccm Glycerin + 2 gr Alaun + 10 ccm. Ac. acet. conc. Zu 100 ccm dieser Lösung fügt man 20 ccm Aceton-Alkohol und 2—3 gr Sudan III zu.

[2] *Herstellung der Stammlösung nach Bacsich:* Ein Gemisch von 200 ccm 96% Alkohol + 5 Vol.% Ac. carbol. cryst. + 1 gr Sudan III wird auf Wasserbad bis zum Sieden gewärmt und nach Filtrieren auf 24 Stunden in Eisschrank gestellt. Nach einem wiederholten Filtrieren gibt man zu dieser Lösung 40 ccm Wasser tropfenweise. Die abermals filtrierte Lösung wird in einer gut schliessenden Flasche mit Glasstöpsel aufbewahrt.

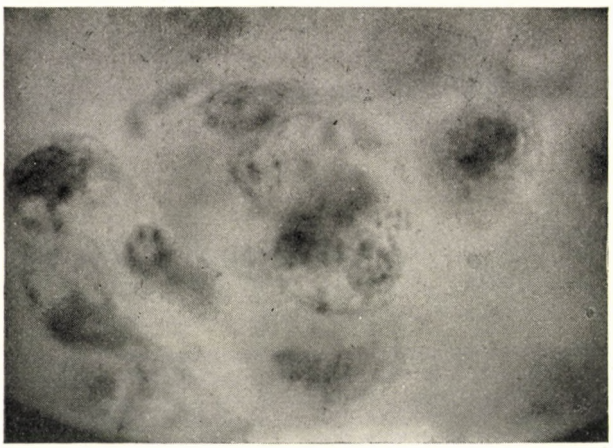


*Fig.* 2. Knorpelzellen mit wesentlich kleineren Fettkörnchen aus dem Caput femoris desselben Embryos, wie Fig. 1. Gefrierschnitt 12 $\mu$. Sudan. Stärkste Vergrösserung.

in kleinerer, im Sternum in grösserer Menge. (Fig. 1., 2.) Die Menge des Fettes wuchs während des intrauterinen Lebens nach und nach, sowohl in den Epiphysen der Röhrenknochen, als im Sternum, und zwar in der Weise, dass der Fettgehalt beider Knorpel sich im VII. Monat des embryonalen Lebens ausglich. Bei dem Neugeborenen fanden wir überall ganz ausgebildete Fett. Die Fettkörnchen waren hauptsächlich an den zwei Polen der Zellen lokalisiert, wie von *Orth* und *Bacsich* bei Erwachsenen beschrieben wurde. Das in den menschlichen Knorpelzellen gefundene Fett gibt die typische, apfelsinenrote Sudan-Reaktion.

In einige unserer Schnitte fanden wir längs der Blutgefässe solche Knorpelzellen, welche in ziemlich grosser Menge Fettkörnchen enthielten. Dieser Befund unterstützt *Froboese*'s Annahme, dass der Einbruch der Kapillaren in den Knorpel nur eine Möglichkeit der Fettabfuhr schafft, welche aber nur nach dem Zerfall der Zellen vor sich gehen kann. Diese Meinung *Froboese*'s wird auch durch *Sacerdotti*'s Beobachtung unterstützt, der in dem Hyalinknorpel des Greises meistens in der Nähe des Perichondrium Fettkörnchen fand, obwohl dort die meisten Blutgefässe zu finden sind.

Zu Gunsten der Annahme von *Froboese* spricht auch unsere Beobachtung, da wir um den Verkalkungspunkt in den geschwollenen Knorpelzellen noch Fett gefunden haben, wogegen in den degenerierten Knorpelzellen kein, oder nur ganz wenig Fett vorhanden war. Weder in den geschwollenen, noch in den degenerierten Knorpelzellen nahm das Fett die typische apfelsinenrote Farbe an, sondern zeigte ein braun-röte Färbung.

Die von uns verarbeiteten Schweine-Embryonen waren 1½, 2, 2½ und 3 Monate alt. Schon beim 1½ Monat alten Embryo waren in den Knorpelzellen Fettkörnchen zu finden. Diese vermehrten und vergrösserten sich bis

zum dritten Monat wesentlich; also der Fettgehalt der Knorpelzellen vermehrte sich auch hier parallel mit dem Wachsen des Embryos. Die Körnchen waren teilweise apfelsisenrot, gaben also die typische Sudan-Reaktion, wir fanden aber auch braun-violett gefärbte Körnchen. (Fig. 3.)

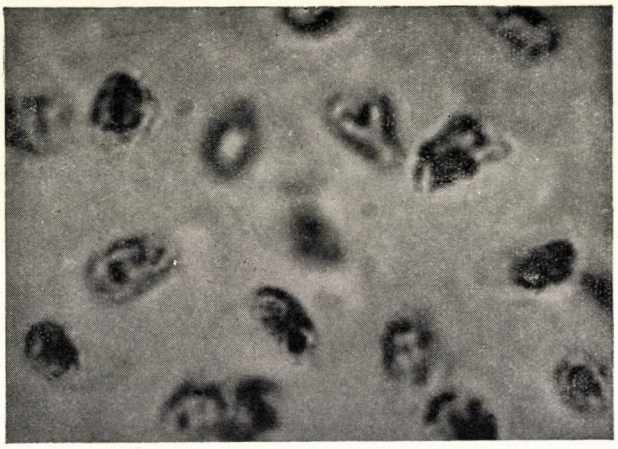


*Fig. 3.* Knorpelzellen aus der distalen Epiphyse des Femurs eines 2½ Monat alten Schweineembryos. Gefrierschnitt 12 $\mu$. Sudan. Starke Vergrösserung.

Bei den *Kaninchen*-Versuchen benützten wir 10, 15, 18, 20, 22, 24 und 28 Tage alte Embryonen. In 10 tägigen Embryonen fanden wir noch keine Knorpelanlage. In den 15 tägigen sind die Knorpelanlagen schon ausgebildet. Die Zellen der Anlage der Wirbelsäule und des Rippenknorpels enthielten kaum etwas Fett. In den knorpeligen Anlagen des Schädels, des Beckens und des Sternums fanden wir jedoch fein verteiltes Fett. Bei dem 22 tägigen Kaninchenembryonen war auch in den Knorpelzellen der Wirbelanlage fein verteiltes Fett vorhanden. Bei demselben enthielten die Knorpelzellen des Sternums schon grössere Fettropfen. Beim Kaninchen gibt das Fett nicht die typische Sudan-Reaktion, sondern färbt sich braun-violett. (Fig. 4.)

Der interessante Befund ist noch zu erwähnen, dass wir im Rippenknorpel eines 2½ Jährigen Kindes Knorpelzellen gefunden haben, in denen das Fett ringförmig gelagert war. In der Mitte des Ringes befand sich ein sich basisch färbender Stoff. Dies widerspricht der Behauptung *Frey*'s, wo nach diese Anordnung für die Knorpelzellen von älteren Individuen kennzeichnend wäre. Nach *Sacerdotti* ist dieser, sich basisch färbender Stoff nicht der Zellkern, sondern eine Fettseife.

Beachtet man die Zeit der Schwangerschaft beim Menschen (9 Monate), beim Schwein (4 Monate) und beim Kaninchen (28 Tage), so zeigen unsere Untersuchungen, dass das Fett in den Knorpelzellen des Menschen-, des Schweine- und des Kaninchen-Embryos in selben Phase der Schwangerschaft erscheint. Diese Phase entspricht ungefähr der Mitte der Schwangerschaft.

In weiteren vermehrt sich die Menge des in den Knorpelzellen zu findenden Fettes parallel mit der Entwicklung des Embryos. Das ist der Anfang der stufenweisen Fettzunahme, welche nach *Sacerdotti* bis zum 45-sten Lebensjahre dauert.

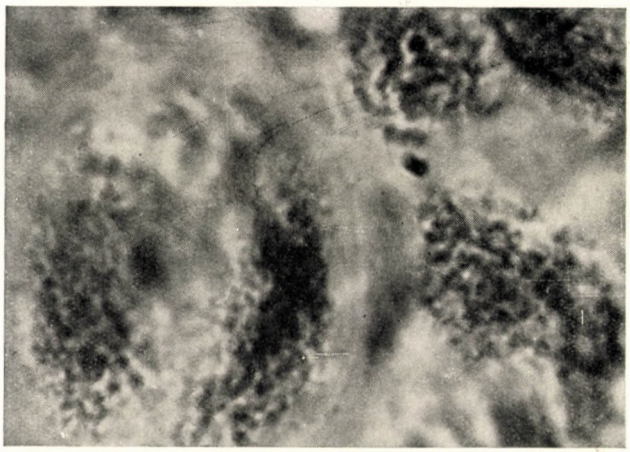


*Fig. 4.* Knorpelzellen aus dem Sternum eines 22 tägigen Kaninchenembryos. Gefrierschnitt 12 $\mu$. Sudan. Stärkste Vergrösserung.

Wie schon erwähnt, haben wir bei den Kaninchen- und teilweise auch bei den Schweine-Embryonen solche Fettkörnchen gefunden, die sich braun-violett färbten. Nach *Froboese* kommt diese Farbenuance durch eine Doppelfärbung mit Sudan und Hämatoxylin zustande und zeigt die Anwesenheit von Phosphatiden und Cholesterin. Um die Qualität der anwesenden Lipoide näher zu bestimmen, wandten wir *Ciaccio*'s Verfahren für die differenzierende Färbung der Lipoide an. Nach diesem Verfahren sind hier ungesättigte Phosphatide vorhanden.

Aus unseren Untersuchungen ist auch klar ersichtlich, dass die Knorpel, die früher verknöchern, in früheren Stadien der Entwicklung mehr Fett enthalten, als die später verknöchernden. So enthält z. B., das Caput femoris, das im 1.—2. Lebensjahr verknöchert, weniger Fett als das Sternum, dessen Verknöcherung schon im VII. Embryonalmonat beginnt. Dieser Unterschied gleicht sich in den späteren Stadien des embryonalen Lebens aus.

Unsere Feststellungen weisen darauf hin, dass zwischen dem Fettgehalt der Knorpelzellen und dem Verknöcherungsprozess des Knorpels ein Zusammenhang besteht. Die Rolle des Fettgehaltes des Knorpels bezüglich des Verknöcherungsprozesses ist noch unklar. Es ist aber wahrscheinlich, dass das Fett als Energiedepot eine Rolle spielt ; der Phosporgehalt des Fettes würde dabei zur Bildung der Knochengrundsubstanz verwendet werden. Wieweit diese Auffassung zu Recht besteht, soll im Laufe weiterer Versuche entschieden werden.

*Zusammenfassung*

1. Das Fett erscheint in den Knorpelzellen des Embryos ungefähr in der Mitte der Schwangerschaft.

2. Die Menge des Fettes nimmt in Laufe des embryonalen Lebens stufenweise zu.

3. Früher verknöchernde Knorpel enthalten am Anfang der Entwicklung mehr Fett als die später verknöchernden.

## LITERATUR

1. *Bacsich :* 1934. Vizsgálatok a fehérvérsejtek zsírtartalmáról (zsírfestési eljárás fehérvérsejtekben). Mitteilungen aus den anatomisch-histologischen Instituten der Uniwersitäten in Budapest und Szeged (Ungarn). Vol. V.

2. *Bacsich* u. *Wlassich*, 1932. A porcsejtek zsírtartalmának az egyén tápláltsági fokával és a tuberculosissal kapcsolatos változása. Magyar Orvosi Arch. 33 kt. 274 o.

3. *Froboese*, 1926. Über das Vorkommen von Fett in jungen Embryonen. Zeitschr. f. mikr.-anat. Forsch. Bd. 7. S. 527.

4. *Karoliny*, 1930. Eljárás a sejtmag és a zsír simultan megfestésére. Magyar Orvosi Arch. 31 kt. 440 o.

5. *Leydig*, 1857. Lehrbuch d. Histologie, Meidinger, Frankfurt.

6. *Möllendorf*, 1930. Handb. d. Mikr. Anat. d. Menschen. Bd. II/3. S. 210. Springer, Berlin.

7. *Orth*, 1885. Cursus d. norm. Histologie. Engelmann. Leipzig.

8. *Ranvier*, 1864. J. d. Physiol. Vol. 6, p. 574.

9. *Romeis*, 1948. Mikr. Technik. Leibniz, München.

10. *Sacerdotti*, 1900. Über das Knorpelfett. Virchow's Arch. path. Anat. Bd. 159. S. 152.

11. *Sawarsin* u. *Rumiantzew*, 1946. Kurs gistologii. Medgis. Moskwa.

12. *Törő*, 1942. Az ember fejlődése. Egyetemi Nyomda, Debrecen.

## ИЗМЕНЕНИЯ В ЛИПОИДНОМ СОДЕРЖАНИИ ХРЯЩЕВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ЖИЗНИ

И. Надь, Д. Шавай, Л. Берек и Б. Чиллик

Резюме

Авторы исследовали, в разных периодах эмбрионального развития, содержание липоида хрящевых клеток в зародышах человека, свинки и кролика. Для окрашивания служила новая комбинация метода »Судан«. Результаты следующие :

1. Липоид появляется в эмбриональных клетках приблизительно в половинный период беременности.

2. Количество липоида постепенно повышается в течение эмбриональной жизни.

3. Хрящи, в которых оссификация начинается раньше, в начале развития содержат больше липоида, чем другие.

*Institut für Anatomie und Biologie der Universität in Debrecen*
*(Vorstand : Prof. I. Törő)**

# DIE ENTSTEHUNG VON WASSERVAKUOLEN IN LEBERZELLEN

*Imre Törő*

*(Eingegangen : am 18. Dezember 1950)*

Wir haben in den Leberzellen der weissen Ratte das plötzliche Auftreten von mit einer wasserartigen Flüssigkeit gefüllten grossen Vakuolen beobachtet. Wir haben versucht, durch die nachfolgend berichteten Untersuchungen den Entstehungsmechanismus dieser Vakuolen zu klären.

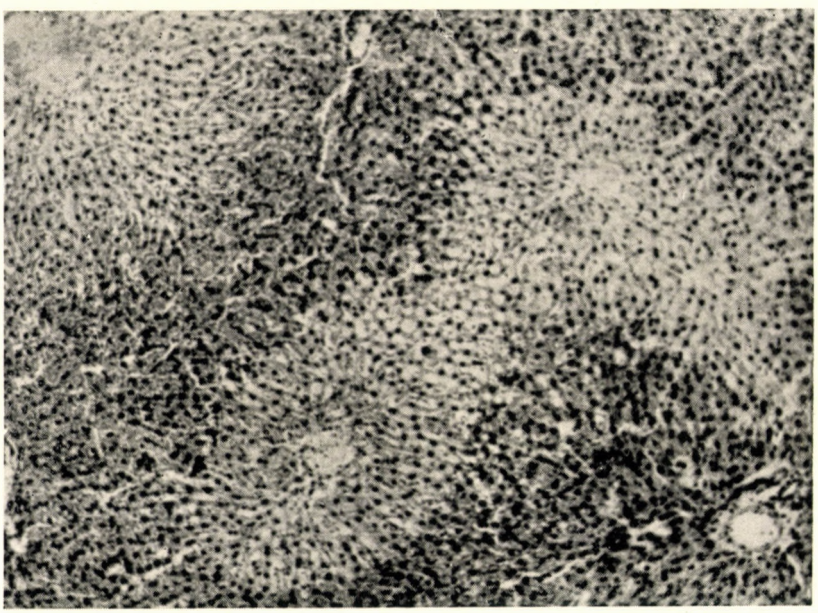


*Abb. 1.* Rattenleber nach Intravenöser Injektion von 1 ccm 10% *NaCl*. Das Tier ist verendet. Die Sinuse sind in Zentrum des Läppchens leer, auf der Peripherie voll von Blut.

Zu den Experimenten wurden 80 Albinoratten verwendet, denen verschieden konzentrierte Salzlösungen (so Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Ammoniumchlorid, Mercurichlorid, Aluminiumchlorid) i. v. injiziert wurden. Auf das zu beschreibende Phänomen wurde unsere Aufmerksamkeit dadurch gelenkt, dass anlässlich der i. v. Verabreichung eingedickter Leberextrakte die Ratte verendet und in ihrer Leber zahlreiche vakuolenhältige Zellen zu finden sind. Es ergab sich, dass diesfalls die stark konzentrierte Salzlösung die Ursache der Vakuolenbildung war. Daher haben wir in den vor-

* Neue Adresse : Institut für Histologie und Embryologie der Universität in Budapest. IX., Tűzoltó-u. 58.

liegenden Versuchen z. T. je einmal Natriumchloridlösungen von 1—30% Konzentration i. v. gespritzt, z. T. verschieden konzentrierte Salzlösungen wiederholt über mehrere Tage verabreicht. In diesen letzterwähnten Versuchen haben wir am 1. Tag eine 1, am zweiten eine 2, am dritten eine 4, am vierten eine 5, am fünften eine 7% Salzlösung injiziert. Wenn das Tier auf die Injektion hin verendete, haben wir in seinen Leberzellen die Vakuolen in jedem Fall gefunden.

Wenn 10% Natriumchloridlösung rasch in die Femoralvene der 200 g schweren Albinoratte injiziert wird, hört die Atmung des Tieres plötzlich auf und es verendet. In der Leber ist das in Abb. 1. wiedergegebene Bild zu sehen. Am Bild ist deutlich zu entnehmen, dass in der Mitte der Leberläppchen die Sinuse leer, die Zellen heller, wogegen im peripheren Teil des Läppchens die

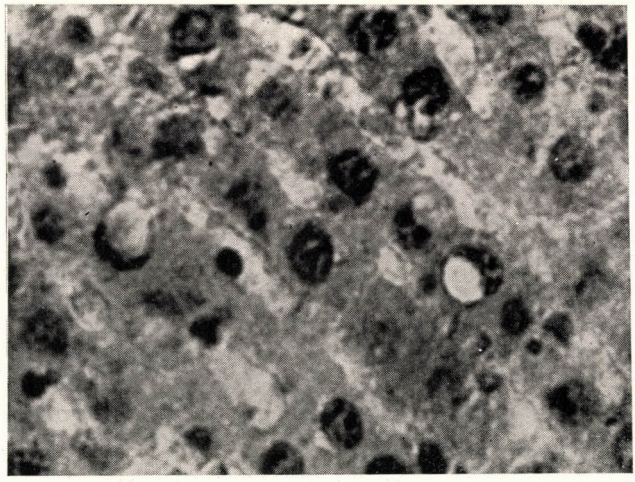


*Abb. 2.* Wasservakuole in den Leberzellen Durch Bewegen der Mikrometerschraube ist der rundliche Kern unter der Vakuole zu entnehmen.

Sinuse blutgefüllt sind. Wie durch Abb. 2 und 3 veranschaulicht, sind in einzelnen Zellen riesige Vakuolen zu sehen, welche den Kern kappenartig auf die Seite schieben. Vielfach ist durch Bewegungen der Mikrometerschraube festzustellen, dass die als durchsichtiger Tropfen imponierende Vakuole am Kern liegt, diesen nicht deformiert, sondern nur zur Seite geschoben hat; bei unbewegter Mikrometerschraube erscheint der Kern halbmondförmig, wogegen die gesamte Dicke des Zelleibs überblickend eine richtige Deutung des Bildes im obigen Sinne möglich wird. Wenn die Konzentration der injizierten *NaCl*-Lösung erhöht wird (z. B. 1 ccm 15% Lösung), nimmt die Zahl der Zellen mit Vakuolen, zugleich aber auch die Grösse der Vakuolen ausgiebig zu (Abb. 3). An Stelle der normalen Leberstruktur ist ein verzerrtes Bild zu sehen, mit zahlreichen siegelringartig deformierten Zellen. Dieses Bild wird durch weitere

Erhöhung der Konzentration, wie in Abb. 4 dargebracht, noch deutlicher ausgeprägt. Zum Schluss wird die Struktur der Leber schwammartig. Wenn die Salzlösung langsamer injiziert wird und das Tier nicht verendet, sondern nach 10—15 Min. getötet wird, erscheinen die Zellbalken in der Leber, sowie auch die Kerne geschrumpft, weshalb die Letzterwähnten sich stärker färben. Stellenweise sind kleinere Vakuolen in geringer Zahl zu sehen (vgl. Abb. 5), doch ist seine massige Vakuolenbildung — wie in den zuvor gezeigten Bildern — nirgends zu beobachten. Sicherlich erfolgte in den nach der Injektion verstrichenen 10—15 Minuten eine Rückbildung der entstandenen Vakuolen.

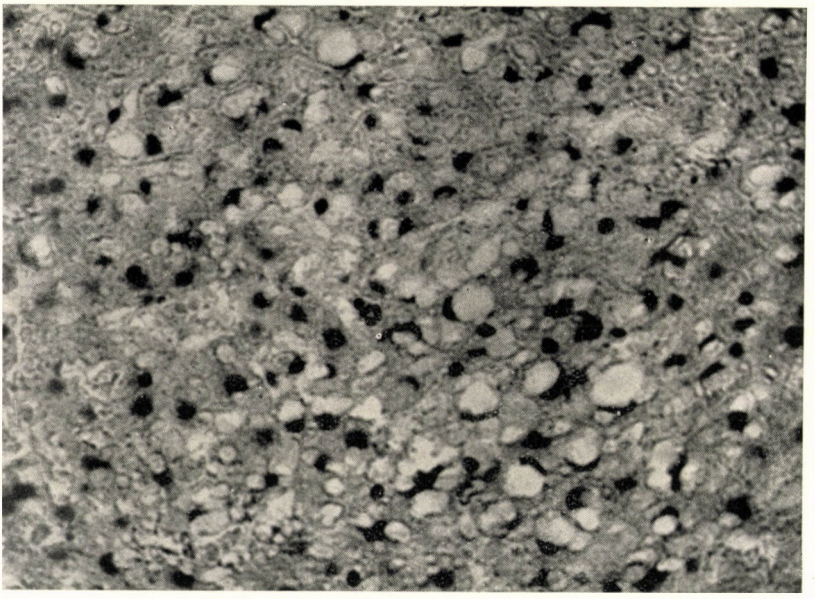


*Abb. 3.* Ein nach Injektion von 3 ccm 15% *NaCl*-Lösung verendetes Tier. Die Leberzellen sind durch die riesigen Vakuolen ganz deformiert.

Bei fortgesetzter Darreichung von *NaCl*, wenn das Tier selbst anlässlich der zuletzt dargereichten 7% *NaCl*-Lösung nicht verendet, sind geschrumpfte Zellbalken in der Leber zu sehen. Das Bild der Zellkerne ist besonders auffallend (Abb. 6): das Zentrum, des Kerns ist durch eine helle Höhlung eingenommen, während das Chromatin an die Kernmembran gepresst diese Höhle ringförmig umgibt.

Es konnte festgestellt werden, dass die Vakuolenbildung in der Leber junger Tiere schwerer entsteht als an Alttieren.

Bei der Injektion anderer Salzlösungen wurden Vakuolen von der gleichen Grösse wie nach *NaCl*-Darreichung nicht beobachtet. Es konnte indes das plötzliche Auftreten zahlreicher kleinerer Vakuolen immer wieder festgestellt werden, wenn das Tier während der Injektion verendet ist. Solche sind aber

nicht gesehen worden, wenn das Tier die Injektion überlebt hat und erst nach 5—10 Minuten getötet worden ist. Nach der Injektion von 5—10% Ammonchlorid — welche Konzentration den akuten Tod herbeiführt — konnten wir zahlreiche geschrumpfte Kerne und viele Vakuolen sehen (s. Abb. 7). Bei chronischer Einwirkung, d. i. bei über 5 Tage fortgesetzter Injektion zunehmender

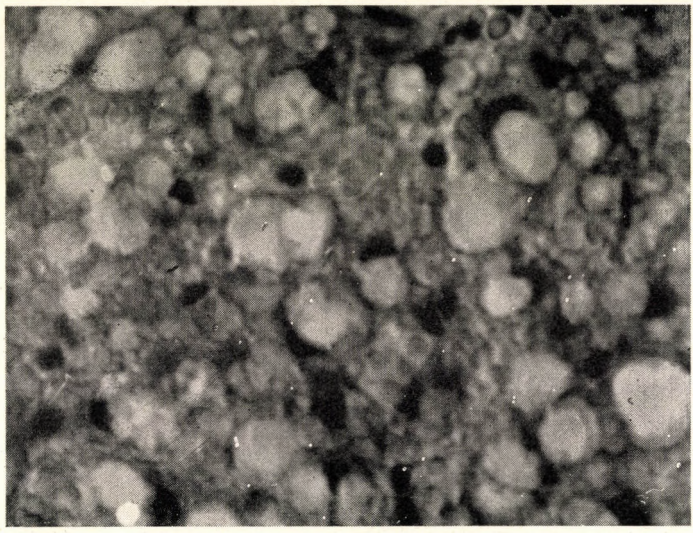


*Abb. 4.* Ein nach Injektion von 3 ccm 30% *NaCl*-Lösung verendetes Tier. Riesige Wasservakuolen in der Leber.

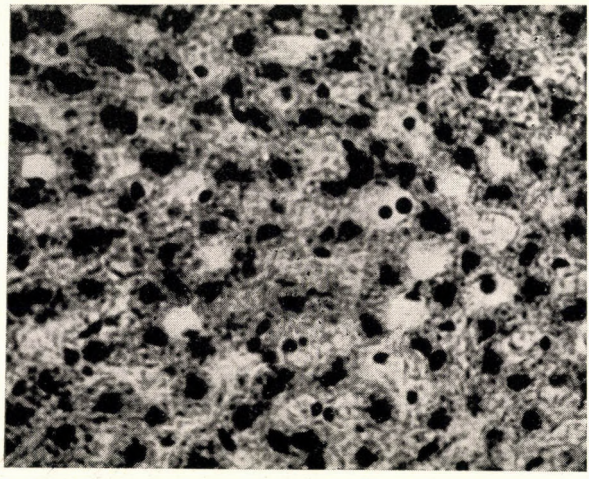


*Abb. 5.* Die Darreichung von 2 ccm 10% *NaCl* (i. v., langsam) wurde vom Tier ertragen. Es wurde 15 Min. nach der Injektion getötet. Erweiterte Sinuse, geschrumpfte Leberzellen, keine Vakuolen.

Dosen, ist ein gegensätzliches Verhalten im Vergleich zur Abb. 6 zu sehen: die Kernmembran bleibt erhalten, das Chromatin liegt geschrumpft in der Kernmitte (Abb. 8). Die Injektion von 5—10% *KCl* führte ausnahmslos zum Tod der Tiere. Im Protoplasma der Leberzellen sind gelegentlich kleinere Vakuolen zu sehen, des öfteren fehlen auch diese; der Kern hingegen war immer geschrumpft und um den Kern ein heller, protoplasmafreier Bezirk zu sehen. Auch die Injektion von 2—10% Calciumchlorid führt immer zum sofortigen Tod des Tieres; die Leber weist eine starke Hyperämie mit weiten Sinusen auf.

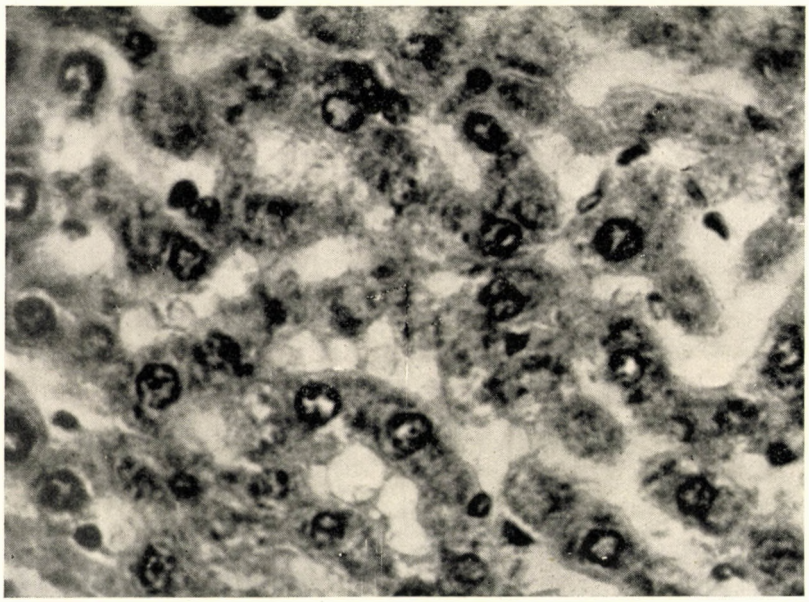


*Abb. 6.* Das Tier hat die Injektion von 2 ccm 1% *NaCl*-Lösung am ersten, von 2 ccm 2% Lösung am zweiten, von 2 ccm 4% Lösung am dritten, von 5% Lösung am vierten, von 7% Lösung am fünften Versuchstag überlebt. Es sind keine Wasservakuolen zu sehen. In der Mitte der Kerne freies Wasser, das Chromatin ist randständig.

In der Leber sind Vakuolen mittlerer Grösse zu finden, welche aber nie so gross sind, dass sie den Kern kappenartig zur Seite verdrängt hätten. Der Kern ist eher geschrumpft, die Zellbalken sind atrophisch. Nach der Darreichung von 5—10% Mercurichlorid sind keine Vakuolen aufgetreten. Die Leberzellen erscheinen stark geschrumpft, auch der Kern ist geschrumpft, er ist homogen und färbt sich massig. Im Protoplasma sind keine Vakuolen zu sehen. Die Leberzellen weisen das Bild der sog. dunklen bezw. gelben Leberzellen auf, wie in Abb. 9 dargestellt. Nach der Injektion von 2—10% Ammonchlorid sind die Zellbalken stark atrophisch, insbesonders im Zentrum der Läppchen (Abb. 10). In den einzelnen Zellen der hochgradig atrophischen Balken sind zahlreiche kleine Vakuolen vorhanden; die schwersten Veränderungen sind im

Läppchenzentrum zu sehen. Peripher in den Läppchen sind die Zellbalken nicht atropisch, das Plasma der Zellen ist stark granuliert, die Sinuse sind angeschoppt; somit bilden Zentrum und Peripherie der Läppchen einen starken Kontrast. Aus diesem Grund sind Zentrum und Peripherie des Läppchens gegeneinander gut abgrenzbar.

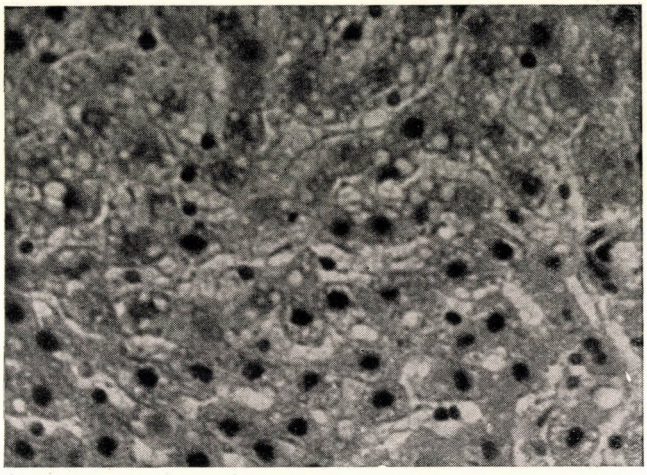


*Abb. 7.* I. v. Darreichung von 3 ccm 10% Ammonchlorid. Das Tier ist verendet. Zahlreiche Vakuolen in den Zellen.

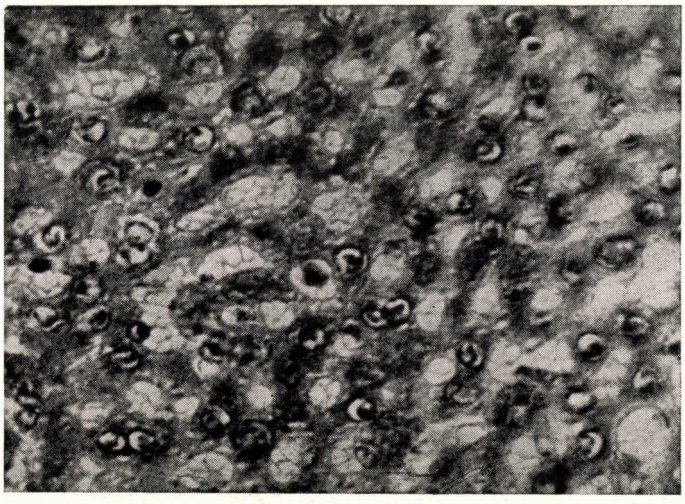


*Abb. 8.* Darreichung von Ammonchlorid wie *NaCl* im Versuch Abb. 6. Das Kernchromatin ist zentral geschrumpft gelagert; Wasser in der Peripherie des Kernes unter der Kernmembran. Stellenweise ist der Kern von einem weissen Hof umgeben.

Wenn Ratten nach der Art der fortgesetzten *NaCl*-Versuche mit wiederholten Injektionen von Ammonchlorid behandelt werden und das Tier anlässlich der letzten Injektion verendet, sieht man in den Leberzellen kleine Vakuolen. Die Zellen selbst sind geschrumpft, ihre Kerne sind pyknotisch, von einem hellen Hof umgeben. Bei chronischer Anwendung von Calciumchlorid ist das Plasma der Leberzellen dichter, geschrumpft und von zerzauster Struktur. Vakuolenbildungen sind nicht zu sehen. Wird Aluminiumchlorid am ersten Tag in 1, am Zweiten in 2, am Dritten in 4% Konzentration injiziert und verendet das Tier anlässlich der letzten Injektion, sieht man das in Abb. 10 wieder-

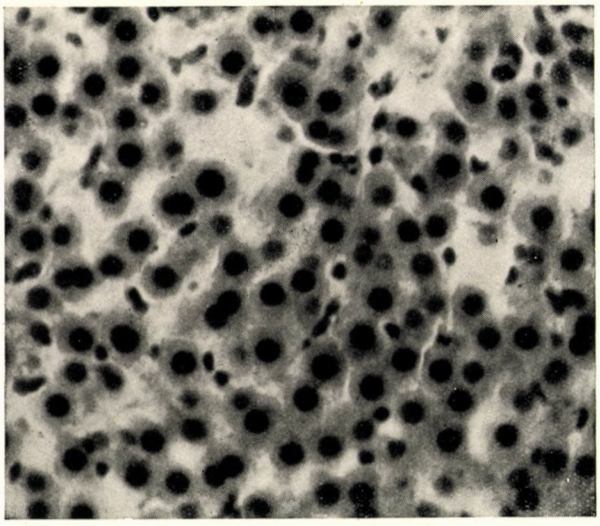


*Abb. 9.* I. v. Darreichung von 3 ccm 5% $HgCl_2$. Das Tier ist verendet. Dichte, geschrumpfte, vakuolenfreie Leberzellen.

gegebene typische Bild nicht. Wohl sind die Leberzellen auch diesfalls etwas geschrumpft, doch ist die Schrumpfung nicht auffällig; eine höhergradige Vakuolisation liegt nicht vor.

Dass solche Erscheinungen nicht nur durch konzentrierte Salz-, sondern auch durch Zuckerlösungen hervorgerufen werden, wurde durch die Injektion von 50% Milchzucker bewiesen. Auch diesfalls sind in der Leber wohl ausgeprägte Vakuolenbildungen zu sehen, wie in Abb. 11 dargestellt. Der Kern ist gänzlich zur Seite geschoben, vielfach ist die Zelle selbst weitgehend destruiert; die Vakuolenbildung ist vor allem an der Peripherie des Läppchens zu sehen. Nach i. v. Injektion destilliertes Wassers erfolgt eine Quellung des Kernes und die Bildung hellerer, sich von der dunkleren Peripherie gut abhebender Zellen im Zentrum des Läppchens. Der perinukleäre Anteil des Zelleibes ist hell, der periphere Abschnitt ist dicht mit Plasma gefüllt.

Anlässlich der Erfahrung, dass die Vakuolenbildung in den Leberzellen junger Tiere erschwert erfolgt, könnte auf die plötzliche Glykogenmobilisation durch Adrenalin als Ursache der Vakuolenbildung bedacht genommen werden. Um dies zu klären, haben wir etlichen Ratten 1 ccm einer 0,001% Adrenalinlösung subkutan gespritzt. Ein Teil der Tiere ging daran unmittelbar zugrunde, die Überlebenden wurden durch Ausblutenlassen unmittelbar nach der Injektion getötet ; es wurde eine Untersuchung der Leberzellen vorgenommen. Nach i. v. Verabreichung einer 0,005% Adrenalinlösung bleiben die Tiere am Leben. Nach

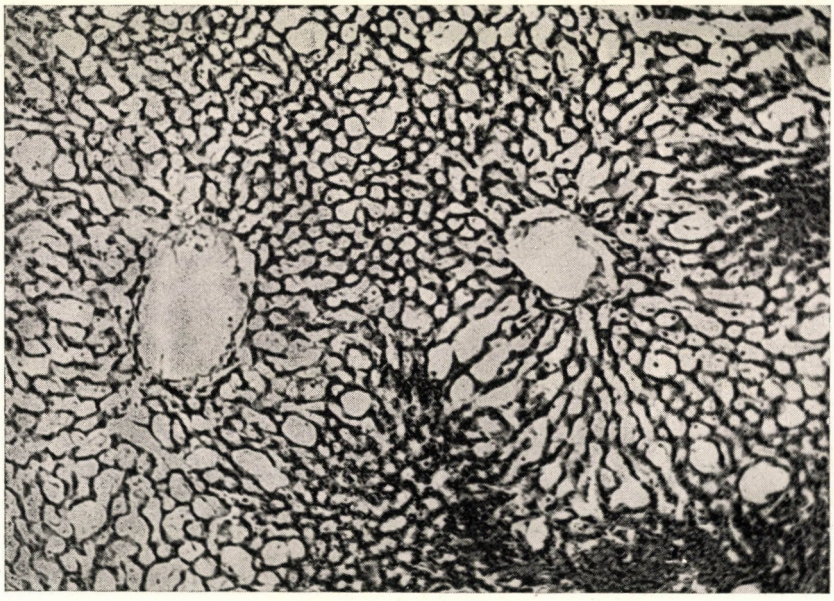


*Abb. 10.* I. v. Darreichung von 3 ccm 5% $AlCl_4$. Stark geschrumpfte zentrolobuläre Balken.

Verblutenlassen wurde die Leber fixiert. Sie wies zumeist das in Abb. 12. gezeigte Bild auf, wo im Inneren einzelner Zellen weiss, leer erscheinende Gebiete zu sehen sind ; diese sind jedoch nicht den Vakuolen gleich.

Um die Zusammenhänge zwischen Vakuolenbildung und Ernährung zu klären, haben wir den Ratten über 6 Tage je 10 ccm konzentrierte Zuckerlösung per os gegeben und am 7. Tag 3 ccm einer 10% Natriumchloridlösung i. v. Das Tier überlebt diese Injektion. Nach Tötung und Ausblutenlassen des Tieres sind in der Leber keine Vakuolen zu finden. Andere Tiere erhielten über 48 Stunden Speiseöl; nach 48 stündigem Hungerzustand erhielten sie 3 ccm einer 10% Natriumchloridlösung i. v., worauf die Tiere verendet sind. In den Leberzellen waren nebst mit Scharlachrot gut gefärbten grossen Fettropfen kleine Wasser-

vakuolen zu sehen. Wenn Ratten durch 7 Tage mit gekochtem Eier-Eiweiss gefüttert werden und am 8. Tag 3 ccm einer 10% *NaCl*-Lösung i. v. injiziert erhalten, sind Vakuolenbildungen in der Leber nachweisbar.

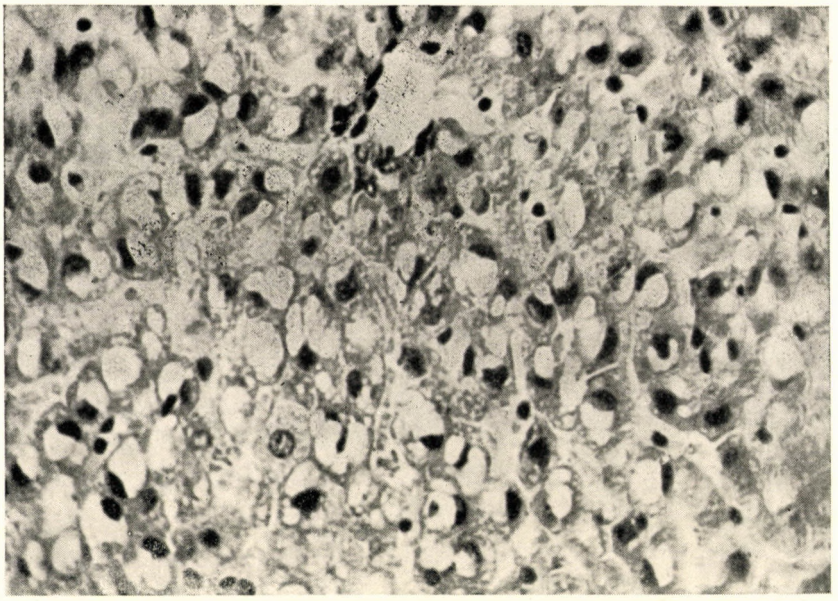


*Abb. 11.* I. v. Darreichung von 5 ccm 50% Milchzucker. Das Bild ist identisch mit Abb. 3 und 4.

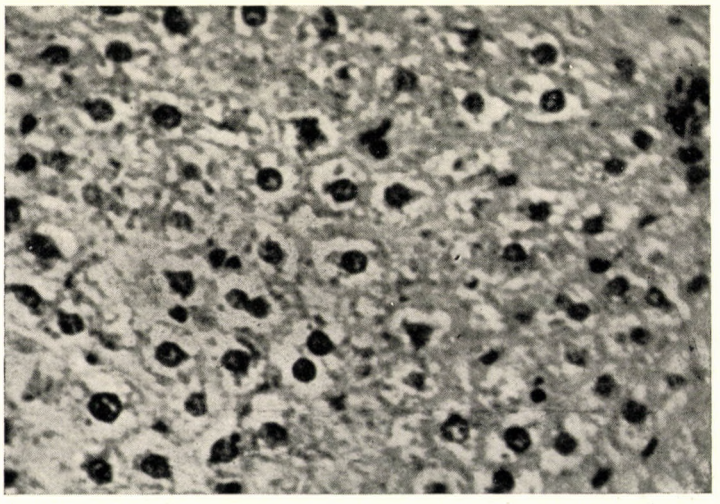


*Abb. 12.* I. v. Darreichung von ½ ccm 0,005% Adrenalin ; nach 10 Min. 1 ccm 0,001% Adrenalin subkutan. Das Tier plötzlich getötet. Der Kern ist geschrumpft und von einem hellen Hof umgeben.

*Besprechung der Befunde*

Die Ursachen der Vakuolenbildung in den Leberzellen zu klären ist in vielerlei Hinsicht wichtig. Wichtig ist dies vor allem aus dem Grunde, da das bekannte vakuolenhältige Bild der Leberzelle nicht nur anlässlich der Verfettung des Zellprotoplasmas vorkommt, sondern — wie durch unsere Versuche erwiesen — auch durch Zunahme der Salzkonzentration im Blute, d. h. durch Erhöhung seines osmotischen Druckes. Wenn man also in den Leberzellen Vakuolen sieht, so ist es durch Fettfärbung zu klären, ob es sich hierbei um lipoide Vakuolen handelt oder nicht. Die Bedingungen der Vakuolenbildung zu kennen erscheint weiterhin aus dem Grunde wichtig, weil — wie zuvor dargetan — in wenigen Augenblicken ganz tiefgreifende Zellveränderungen auftreten können, welche aber — wenn der Tod nicht sofort eintritt und dadurch den Zustand fixiert — einer genau so plötzlichen Rückbildung fähig sind. Demnach gibt es im Zellprotoplasma der Leberzellen Vakuolen kurzen Bestandes. Ich erachte das beschriebene Phänomen aber vor allem aus dem Grunde als wichtig, weil ich die beschriebenen Vakuolen für Wasservakuolen halte, welche meines Erachtens aus dem Hydratationswasser des Protoplasmas stammen, wodurch die hochgradige Labilität des Letzterwähnten, seine starke Reaktion auf verschiedene äussere Einflüsse demonstriert ist. Durch die pötzliche Konzentrationszunahme im Blutstrom und über Einwirkung der hierdurch exzitierten osmotischen Kräfte wird aus dem Zellprotoplasma Wasser explosionsartig frei, welches infolge des plötzlich eintretenden Todes keine Zeit hat durch die Zellmembran zu diffundieren und hierdurch eine gegebenenfalls auch das ganze Volumen der Zelle einnehmende Vakuole bildet.

*Trowel* (1946) ging die Frage der Vakuolisation experimentell an und hat das Auftreten von Wasservakuolen beobachtet und durch Anoxämie und Kongestion zu erklären versucht. Beide gemeinsam sind zur Bildung einer Vakuole erforderlich, die einem aus den Gefässen stammenden intracellulären Oedem entspricht. Die Hauptursache sieht der genannte Autor in der durch die Anoxämie geänderten Permeabilität.

Die Anoxämie kann aber nicht die Ursache der Vakuolisation sein, da zwischen dem Grad der Tension, der Dauer der Exposition und der Vakuolenbildung — wenn sie unter verschiedenem Sauerstoffdruck geprüft wird — kein unmittelbarer Zusammenhang festzustellen ist, wie dies auch *Trowel* erwähnt. Die Abbindung der A. hepatica führt zu keiner Vakuolenbildung (*Cameron, Mayes*, 1930). Wasservakuolen sind in der Leber von unter 6—1 Atm. Druck verstorbenen Personen gefunden worden, wo eine Anoxämie ausgeschlossen erscheint. Die Vakuolen sind gleich beim ersten Auftritt gross, ihre Entwicklung erfolgt innerhalb weniger Sekunden (nach *Trowel* in 30 Sek.). Schon diese Befunde sprechen dagegen, dass ihre Ursache der Sauerstoffmangel wäre, da die Zellen im allgemeinen, so sicherlich auch die Leberzellen eine Sauerstoffver-

armung dieser Zeitdauer, zweifelsfrei ohne gröberen Schaden zu erleiden, ertragen.

In der Bildung der Vakuolen ist ihr plötzliches Entstehen das Entscheidende.

1892 sind durch *Raum* am Hund ähnliche Vakuolen beobachtet worden. Es wurde eine Salzlösung langsam in die Jugularvene narkotisierter Hunde infundiert ; die Tiere wurden 3 Stunden nach Einsetzen der Infusion durch Abbinden der Trachea getötet. In der Leber hat man Vakuolen gefunden. An nach 6 Stunden getöteten Tieren waren keine Vakuolen in der Leber nachweisbar.

Dies stimmt mit unseren experimentellen Erfahrungen überein : wenn das Tier infolge der zentralen Lähmung nicht verendet, verschwinden die Vakuolen sehr rasch. Dieses plötzliche Auftreten und Verschwinden der Wasservakuolen ist das charakteristische Merkmal des beschriebenen Phänomens.

Man kann sich die Entstehung der Vakuolen nach *Trowel*'s Art vorstellen ; man kann sich aber den Prozess auch so vorstellen, dass aus der Leberzelle Glykogen mobilisiert wird und an seiner Stelle das Wasser zurückbleibt.

*Drumond und Paton* (1904) haben auf grosse Adrenalindosen die Bildung ähnlicher Vakuolen beobachtet. Wir haben diesen Versuch wiederholt. Die auf diese Art entstehende Protoplasmahöhle ist aber — wie in Abb. 12 gezeigt — nicht die jetzt diskutierte Art der Vakuole, sondern eher eine parallel mit der Protoplasmaschrumpfung stellenweise auftretende Auflockerung. Das Bild zeugt eindeutig dafür, dass die Ursache der plötzlichen Kernschrumpfung im Austreten von Wasser durch die Kernmembran in das Protoplasma liegt, weshalb der Kern von einem Wasserhof umgeben erscheint. Entgegen der Vorstellung *Trowel*'s halten wir die Vakuolen nicht für ein aus den Gefässen stammenden intracelluläres Oedem, sondern unserer Vorstellung nach entstehen sie durch das plötzliche Freiwerden und das explosionsartige Freisetzen des Hydratationswassers des Plasmaeiweisses infolge der plötzlichen Zunahme der Salzkonzentration des Blutes, welche ihre osmotische Wirkung auch am Plasma manifestiert. Dafür spricht die Erfahrungstatsache, dass je rascher die Salzlösung injiziert wird, dass je konzentrierter sie ist, umso ausgiebiger ist die Vakuolenbildung. Es kommt nicht auf die injizierte Gesamtmenge, sondern auf die in der Zeiteinheit einverleibte Menge an, was dafür zeugt, dass die Salzkonzentration des Blutes in der Leber plötzlich ansteigen muss. Deutlich ist dies aus den Abb. nach der Darreichung von 10, 15 und 30% Natriumchloridlösungen zu sehen. Wenn das Tier nicht unmittelbar nach der Injektion verendet, sondern nach 15 Minuten getötet wird, sind in den Leberzellen keine Vakuolen zu sehen, sondern nur erweiterte Sinuse und geschrumpfte Zellbalken mit geschrumpften Kernen. Entsprechend dem Vorwärtsschreiten des Blutstromes nimmt die Salzkonzentration plötzlich wieder ab, wodurch das Hydratationswasser mit der gleichen Geschwindigkeit verschwindet, mit der es freigesetzt wurde.

Die in die Femoralvene injizierte Salzlösung gelangt durch die Arteria hepatica in die Leber und auf diese Art zunächst zu den zentroazinösen Leberzellen, da unseres Wissens die Arteria hepatica im Inneren der Leberläppchen in die Sinuse mündet. Für diese Anschauung sprechen auch die Befunde von *Ellias*, wiewohl er die Möglichkeit der Einmündung der Arterienzweige in die Sinuse in der Läppchenperipherie offenlässt. Deutlich ist dies durch die Abb. 1 und 10 veranschaulicht, in denen die durch die Arterie einströmende Salzlösung die zentralen Sinuse durchgewaschen hat. Dass das Auftreten der Vakuolen in den äusseren Zonen der Läppchen beginnt, ist vielleicht dadurch zu erklären, dass die arterielle Strömung beim Verabreichen von 1 ccm Salzlösung sinuswärts sehr stark ist, während sie von der Einmündung der Arterie gegen den Sinus zu sich verlangsamt. Hierdurch verweilt die Salzlösung peripher länger als in den zentralen Teilen der Läppchen.

Was spricht denn dafür, dass es sich hierbei um ein Freiwerden des Hydratationswassers des Plasmas handelt ? Vor allem der Umstand, dass die augenblickliche Konzentration der verabreichten Salzlösung von entscheidender Wichtigkeit ist. Wenn ich wiederholt Salzlösungen injiziere, erfolgt durch die langsame Wasserabgabe eine Schrumpfung des Kernes und der Zelle. Wenn diese Wassermenge plötzlich abzugeben ist, so tritt das aus dem Plasma freiwerdende Wasser in Form eines Tropfens im Zelleib auf, wenn das Tier verendet ; überlebt das Tier die Injektion, so geht die konzentrierte Salzlösung aus den Sinusen weiter und die Wassertropfen verschwinden wieder. Für die Ansicht spricht auch die Tatsache, dass die Grösse der Vakuolen von vornherein 2—3 $\mu$ ist ; kleinere Vakuolen gibt es nicht. Die grösseren Vakuolen entstehen also nicht durch Konfluenz kleinerer, sondern sie entstehen unmittelbar als Grosse. Unsere Ansicht wird auch durch das Verhalten des Kerns bestätigt. Aus dem Kernzentrum kann Wasser in die peripherische Kernsubstanz austreten, es kann aber Wasser auch aus dem Kern in das Protoplasma übertreten. Entsprechend der Verschiebung des Wassergehaltes des Kerns ist dessen Chromatinsubstanz einmal in der Mitte (Abb. 8), andersmal an der Peripherie (Abb. 6) geschrumpft zu sehen.

*Müller* und *Rotter* (1942) haben solche Wasservakuolen bei infolge grosser Höhe verstorbenen Flugzeugführern gesehen. Es ist wahrscheinlich, dass bei plötzlicher Eindickung des Blutes immer ähnliche Phänomene auftreten.

Dass beim reichlich vorhandenen Glykogen das Auftreten der Vakuolen gehemmt ist, spricht für die Stabilisationswirkung des Glykogens auf das Hydratationswasser des Plasmas. Die Bildung ähnlicher Vakuolen wurde bei eiweisarmer Diät durch *Elmann* und *Haifetz* (1941) beschrieben, die aber ihren Entstehungsmodus betreffend den Vorerwähnten nicht gleichen können. Sicherlich haben die verschiedenen Nährstoffe einen Einfluss auf die Bereitschaft zur Vakuolenbildung ; insbesonders ist es die kohlenhydratreiche Diät, welche deren Auftreten hemmt.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass in manchen Fällen, wenn z. B. der intrasinöse Druck einen höheren Wert als 10 mm Wasserdruck erreicht, ein Transsudat im Zellprotoplasma der Leberzellen auftreten kann ; um dies aber als wahrscheinlich erachten zu können, müssten zumindest ähnliche Erscheinungen längs der Zellwand gesehen werden, wie wir in unseren Versuchen angrenzend an die Kernmembran beobachten konnten, welche dafür zeugen würden, dass die Vakuolenbildung ihren Anfang an der Oberfläche der Zelle nimmt. Es muss auf das merkwürdige Verhalten der Sinuse auf Adrenalin hingewiesen werden, welche trotz Ermangelung glattmuskeliger Elemente — wohl nur durch Quellung der Leberzellen und Kontraktion der Endothelien — verengt werden. Ganz auffallend ist die Wirkung des Aluminiumchlorids, wodurch in wenigen Sekunden eine hochgradige Schrumpfung der Zellbalken erfolgt. Auch diese Wirkung ist in der Läppchensmitte am deutlichsten, zum Zeichen dessen, dass die Arteria hepatica hier in den Sinus mündet.

*Zusammenfassung*

Nach plötzlicher i. v. Darreichung konzentrierter Salzlösungen ist das Auftreten grossen Vakuolen in der Leber der weissen Ratte beobachtet worden. Verendet das Tier nicht unmittelbar nach der Injektion, waren keine Vakuolen zu beobachten. Die Vakuolen entstehen durch Freiwerden des Hydratationswassers des Protoplasmas. Es handelt sich also um Wasservakuolen, denen es an Zeit mangelte, aus dem Zellinneren in die stark konzentrierte Salzlösungen enthaltenden Sinuse zu diffundieren. Wenn das Tier am Leben bleibt, strömt die Salzlösung aus den Sinusen weiter und das Wasser der Vakuolen tritt wieder in das Protoplasma zurück. Anoxämie und Blutstauung werden als mögliche Ursachen dieser Vakuolen negiert ; nebst Änderungen der Permeabilität dürfte hierfür die Labilität des Hydratationswassers des Protoplasmas verantwortlich sein. Eine kohlenhydratreiche Diät verursacht eine Glykogenanreicherung in der Leber und hierdurch eine Stabilisierung des Hydratationswassers in den Leberzellen.

## LITERATUR

1. *Cameron, G. R.* a. *B. T., Mayes :* 1930. Ligation of the hepatic artery. J. Path. Bact. 33 : 799.

2. *Drumond, W. B.* a. *N. Paton :* 1904. Observations on the influence of adrenalin poisoning on the liver, with special reference to the glycogen. J. Physiol. 31 : 92.

3. *Elias, H. :* 1949. A re-examination of the structure of the mammalian liver. II. The hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary systems. Am. J. Anat. 85 : No. 3.

4. *Elman, R.* a. *J. Haifetz :* 1941. Experimental hypalbuminemia. Its effect on the morphology, function, and protein and water content of the liver. J. exp. Med. 73 : 417.

5. *Mueller E.* u. *W. Rotter :* 1942. Über histologische Veränderungen beim akuten Höhentod. Beitr. Path. Anat. 1907 : 156.

6. *Raum, J. :* 1892. Kunstliche Vacuolisierung der Leberzellen beim Hunde. Arch. exp. Path. u. Pharm. 29 : 353.

7. *Trowel, C. A. :* 1946. The experimental production of watery vacuolation of the liver. J. Physiol. 105 268.

## ОБРАЗОВАНИЕ ВОДЯНЫХ ВАКУОЛ В ПЕЧЕНОЧНЫХ КЛЕТКАХ

И. Тэрэ

Р е з ю м е

После внезапного внутривенного впрыскивания сильно концентрированного соляного раствора, автор наблюдал появление огромных вакуол в печени белых крыс. Если животное не погибало, а осталось при жизни, вакуолов не наблюдалось. По мнению автора, причиной появления вакуол является быстрое повышение содержания гидратационной воды в плазме. Это означает, что вышеупомянутые вакуолы состоят из воды непоспевавшей диффундировать из клетки в синусоиды печени, содержащие сильно концентрированный соляной раствор. Если же животное осталось при жизни, соляной раствор исчезает из полостей печени, а вода, находящаяся в вакуолах поступает обратно в плазму. Автор опровергает то мнение, по которому, якобы, недостаток кислорода и застой крови играли роль в образовании вакуол. Кроме изменения проходимости, причиной описанного явления можно считат лабильность гидратационной воды в плазме, вызывая различными изменениями пищевого режима (особенно богатой углеводами диэтой), повышение содержания гликогена в печени, можно было повышать стабильность гидратационной воды в печеночных клетках.

Department of Anatomy and Biology of the University in Debrecen
*(Director : Prof. I. Törő)*

# REJUVENATION OF CELL-GENERATIONS IN TISSUE CULTURE

*János Vadász*

*(Received : 18. December 1950)*

The development of higher organisms starts with the mitosis of the fertilized ovulum ; the final form is attained after a long series of cell divisions. The developmental process consists, however, not only of cell divisions, but of cell degeneration and decay too as of regularly occurring phenomena, all these acting harmoniously with other factors upon the developing form of the organism. In consecutive stages of the fully developed organisms we see in the process of ageing a predominance of degeneration over the division of cells, resulting finally in decay and death of the total organism. The maximum of age, characteristic and well-known for the different species, has no validity as regards the single cells of the organisms. Cells separated from the whole und cultivated under propitious conditions will multiply as cell cultures, not being compulsorily subjected to decay. It is one of the unsolved problems of biology what are the causes of the ageing and decay of the higher organisms while their single cells are capable of infinite — or at least of a considerably longer — life. Several research projects tried to throw some light upon these problems ; cell research proper is linked herewith, examining causes, conditions and course of cell-degeneration and regeneration from the point of view of the individual and separate single cell. Some mitoses promote cell multiplication, and thus induce growth. This is the most common type while sometimes another type is observed with asymmetrical cell division where one of the derivatives is of shorter life and decays speedily ; this is mostly *a priori* smaller. In the present report a symmetrical type of cell division is described resulting in two different daughter cells, the one endowed with less vitality, the other having gained vitality through division in this case inducing growth and storage of protoplasm.

While in cell degenerations connected with morphogenesis and ageing several organising and inducing factors of the whole organism are to be taken into consideration, in pure cell cultures, containing but one type of cells, they can be examined free of these factors so difficult to control. My observation were made on pure tissue cultures of myoblasts and fibroblasts, prepared by Törő's method. In cultures from the heart of young (5 days old) chicken embryos one obtains, by 10 passages at least, a pure culture of myoblasts as proved by Törő's reimplantation experiments, while with the similar method from the heart of older embryos pure fibroblast cultures are obtained.

In a former series of experiments, examining the effects of irradiation upon tissue cultures, I found a great number of radiant granula in the cellular protoplasm in all those cases in which irradiation had an unadvantageous effect upon the cells, similar to granula present in cells not transplanted at the proper time. In the latter this phenomenon is regarded as being due to lack of proper nutrients and oxygenium, and to the increased amount of deleterious metabolites in the culture-media respectively. The protoplasm of such cells appears — if stained with hematoxyline — to be vacuolous ; using lipid stains — as e. g. Janus green — we see instead of vacuoles well stained granula (Fig. 1). This may serve as a proof for the lipid nature of the aforementioned granula. In these former experiments it was conspicuous that a few hours after the

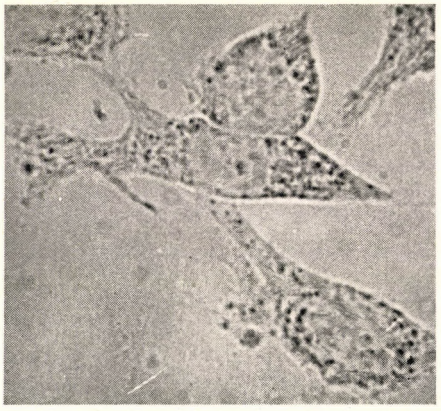


*Fig. 1.*

irradiation the cells displayed a heterogeneous appearance (although pure cultures were used) in so far that some cells were granulated while others (these were the minority part) offered no degenerative signs whatever. In this connection the first thought was that through irradiation some kind of selection was caused i. e. only the more sensitive cells were damaged since all cells of the cultures, irradiated seriatim through longer periods, received an equal dosage of irradiation.

More recently, when analysing microcinematographs of cytogenetical investigations I found the real cause of the described phenomenon. Following the division of a well granulated connective tissue cell cinematographically I observed a collecting of the granula in the initial, rounded off stage of mitosis in the one pole of the cell (Fig. 2). The division occured in such a manner that most of the granula, characteristic for degeneration, remained in the one daughter cell (Fig. 3, identical with the cell shown in Fig. 2 after the lapse of 6 min.), while the other contained a few granula only and displayed higher motility

and gained supposedly a higher division capacity. Following the later development of the more granulated cell the one (that appeared to be degenerated) I observed a marked diminution of its locomotory speed (up to the half of the

*Fig. 2.*

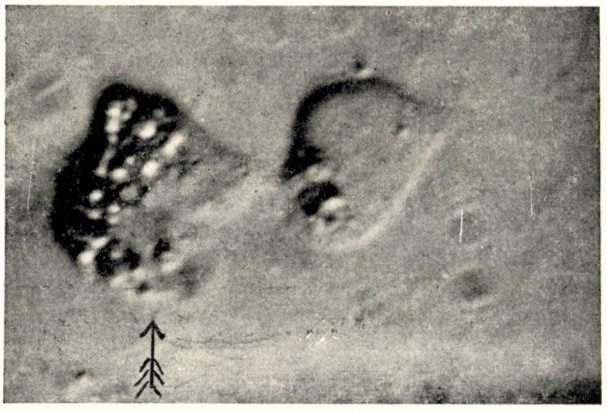


*Fig. 3.*

normal, to approximately 35 micra/hour) ; in the next division of this cell — that occurred after some delay in comparison with cells free of such granula — the phenomenon was repeated accurately (Fig. 4). The granulated derivative of this second division, being to some degree increased in volume, displays hardly any sign of locomotion, it becomes rounded off (Fig. 5) ; finally all signs of movement disappear, as prodromum of the final decay (Fig. 6, identical with the cell shown in Fig. 5 after the lapse of 60 minutes). To sum up, three healthy and one unprospering cell stem from one cell displaying signs of degeneration. In which cellgeneration a cell incapable of further life will arise

depends surely upon the quality of the deleterious environmental and circumstancial influences ; under unpropitious conditions this may occur in the first generation ; if the mother cell is seriously damaged, it decays without being able to divide.

*Fig. 4.*

This type of cell division — the formation from a degenerated cell of a cell with increased vitality and of another cell with decreased vitality, condemned to decay, — where the capacity of life was unequally distributed, may be regarded as cell rejuvenation. This process is not identical with dis-

*Fig. 5.*

charging of a part of the cellular protoplasm in eliminating inclusions since the part condemned to decay is of an equal size with the surviving one ; furthermore the decaying granulated derivative has a nucleus with normal tinction,

mostly somewhat swollen. Further observations are required to clarify the problem whether a mitosis or an amitosis occurs, though the present observations point with marked probability to mitotic cell division.

I observed repeatedly the appearance of such granulated cells ; as regards the distribution of the granula in cell division I have seen always an identical behaviour. Thus, I have to suppose that this process regularly occurs in regene-

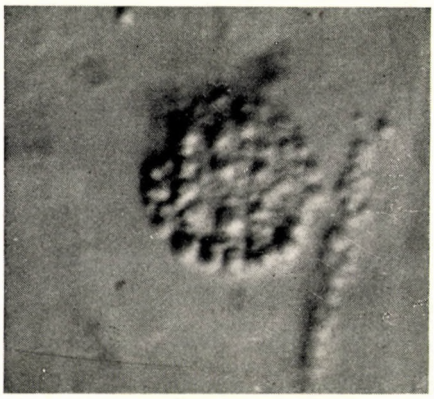


*Fig. 6.*

ration following degenerations. Hereby the genesis of rounded off cells, in the liquified zone of cell cultures, full of granula, void of motility, seen often in cell cultivation, is clarified too.

In this connection it seems necessary to compare this phenomenon with the wellknown fact that by X-ray or radium irradiations in special dosage cell proliferation, formation of malignant neoplasms may be induced. One has to suppose that contemporaneously with the series of cell divisions as described above the transformation of normal cells to neoplastic ones occurs, a process of which no particulars are yet known.

*Summary*

By observing microcinematographs of single cells in cell cultures over a longer period (48—72 hours) the hitherto unknown fact was detected that the derivates of cells displaying externally and in the motility sign of degeneration, receive these signs unequally transmitted; in cell division only one of the daughter cells receives all of these degenerative signs. Of all cells of one division period only one comes into the decaying final stage of degeneration while the others — becoming rejuvenated as it were — obtain higher vitality.

*REFERENCES*

1. *Törő, I.* : Über die Potenz der Zellen in den Herzfibroblasten Kulturen. Arch. exp. Zellforschg. *24* : (4) 307—319.

## ОБМОЛОЖЕНИЕ ПОКОЛЕНИЙ КЛЕТОК В ТКАНИЕВЫХ КУЛЬТУРАХ

А. Вадас

Р е з ю м е

Наблюдая долгое время (48—72 ч.) путем микрокинематографических снимков, отдельные клетки тканиевых культур, автору удалось установить, что потомки клетки потерпевшей по какой либо причине дегенерацию, и показавшей все внешние и функциональные признаки перерождения, не наследуют это свойство в равной степени. При делении клетки всегда только одна из дочерных клеток наследует это свойство, так что после нескольких делений среди возникших многочисленных клеток только одна достигает конечную фазу перерождения: гибель, а все остальные клетки, как-будто обмоложены, проявлаяют признаки повышенной витальности.

II. Institut für Pathologische Anatomie der Universität in Budapest
*(Vorstand: Prof. Ö. Zalka †)*

# DIE SKLEROSE DER GEFÄSSE DES MYOMETRIUM UND DER OVARIEN

*Gyula Szinay* und *Harry Jellinek*

*(Eingegangen: am 8. Januar 1951)*

Die Sklerose der Gefässe des Myometriums und der Ovarien bildete bereits zu Beginn unseres Jahrhunderts den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen; man findet auch in der Literatur mehrfach eine vorzügliche Beschreibung der bereits voll entwickelten Abänderungen. Die deskriptiv morphologische Problematik schien durch die eingehenden Arbeiten von *Pankow* (1906) über die Sklerose der Gefässe des Myometriums und von *Sohma* (1908) über die Sklerose der Gefässe der Ovarien abgeschlossen zu sein und das Problem wird auch in den grossen Handbüchern *(Henke-Lubarsch, Möllendorff)* nach diesen Beschreibungen diskutiert. Der Zusammenhang obgenannter Veränderungen mit den zyklischen Veränderungen der Genitalien bezw. mit der Schwangerschaft wurde von *Pankow* und *Sohma*, aber z. T. von einigen Forschern bereits früher erkannt (so *Clark*, 1898, *Szász-Schwarz*, 1903); daher stammen Bezeichnungen wie »Graviditäts-, Menstruations-, Ovulationssklerose«. Obwohl die zuvor zitierten Forscher eine eingehende Beschreibung über die voll entwickelte Sklerose der Gefässe der Ovarien und des Myometriums geben, haben sie die initialen Veränderungen nicht studiert, so dass wir über die Entstehung dieser Veränderungen kaum irgendwelche Vorstellungen haben.

Unsere eigene Arbeit verfolgt zwei Ziele: 1. die Klärung der kausalen und formalen Genese der Sklerose der Gefässe der Ovarien und des Myometriums, und 2. die Klärung des Verhältnisses der Sklerose obgenannter Gefässe zur allgemeinen Arteriosklerose.

Die Arbeit stützt sich auf das gründliche Studium der Gebärmutter und Ovarien von 28 nicht-graviden Frauen zwischen 5½ und 84 Jahren (Obduktionsmaterial) und der Gebärmutter, sowie teilweise der Ovarien von 21 graviden Frauen, welche z. T. aus Obduktions-, z. T. aus Operationsmaterial stammen. In sämtlichen Fällen wurden Präparate mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit Resorcinfuchsin und van Gieson sowie mit Sudan III gefärbt, ferner nach Foot mit Silber imprägniert, es wurde nach Vorbehandlung mit Überjodsäure die Schiff-Reaktion geprüft, bei einem Teil der Präparate darüber hinaus noch eine Fibrinfärbung nach *Weigert*, eine Färbung mit saurem Fuchsin-Anilinblau-Orange nach *Mallory*, mit Thionin, mit Weinsteinsäure-Thionin nach *Feyrter*, mit saurem Orcein durchgeführt sowie auch die Berlinerblau-Reaktion geprüft.

Wir wollen die von uns gemachten Beobachtungen, entsprechend den von uns erkannten Zusammenhängen, zusammenfassend beschreiben.

Zur Untersuchung der initialen Veränderungen und deren Entstehung scheinen die Gefässe des Myometriums am meisten geeignet zu sein, da diese mit der Schwangerschaft in enger Beziehung stehen, so dass die graduellen Änderungen durch Studium des Uterus von Primigravidae, Primiparae, in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft und des Puerperiums übersichtlich verfolgt werden können.

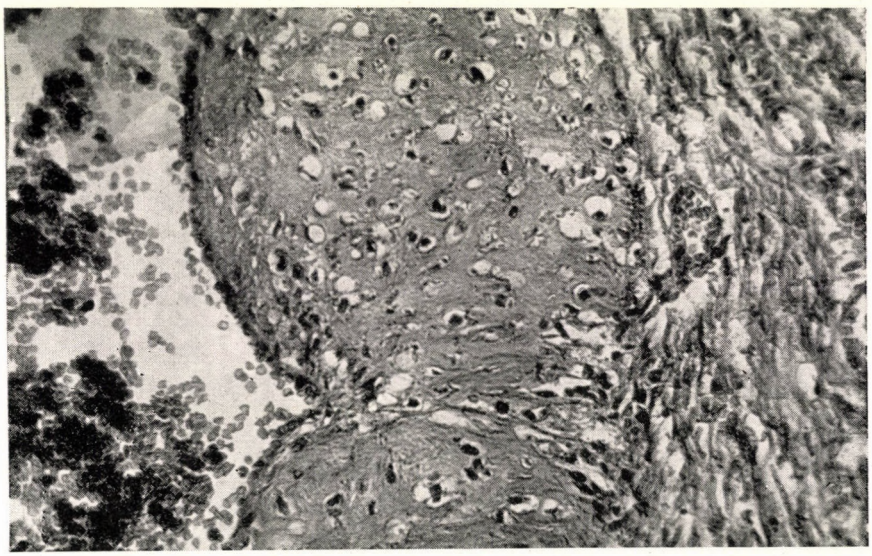


*Abb. 1.* Hypertrophische Gefässpartie aus einem Involutionsuterus. Man sieht die vakuoläre Degeneration der Muskelzellen und die Homogenisierung des Interstitiums.
Färbung: Hämatoxylin-Eosin.
No. T 21, 30 j. I. para, 9 Tage nach der Geburt.

In der graviden Gebärmutter ist eine parallel dem Fortschreiten der Schwangerschaft immer stärker werdende aktive Hyperämie und eine hochgradige Hypertrophie des gesamten uterinen Gefässystems zu beobachten, welche vor allem die Muskulatur der Media betrifft, womit aber eine hochgradige Auflockerung aller Schichten der Gefässwand und Durchtränkung derselben verknüpft ist. Die Chromotropie des Interstitiums wird (bei der Färbung nach *Feyrter*) immer stärker. Zugleich wird aber das elastische Element der Gefässe verwaschen, so dass es gegen Ende der Schwangerschaft überhaupt nicht mehr nachweisbar ist. Recht auffallend ist die Hypertrophie der Sperrmechanismen der Gefässe gegen Ende der Schwangerschaft. Alle diese Veränderungen gehen mit der Hypertrophie und Auflockerung des Myometriums parallel. Nach der Entbindung hört die Fluxion auf, die Gefässe mit Sperr-

mechanismen werden stark verengt. Die Endothelzellen degenerieren vakuolär, stellenweise fettig. Die Muskelelemente der Gefässwand gehen zugrunde: das Protoplasma der Muskelzellen degeneriert vakuolär, stellenweise wird die Zelle ganz leer (hydropische Muskeldegeneration); in den Muskelfasern ist diesfalls kleintröpfiges Fett nachweisbar. (Vgl. Abb. 1.) Die interzelluläre Substanz der Gefässwand wird während der Schwangerschaft zwischen den weit auseinandergeschobenen Zellen mehr oder minden homogenisiert. Diese Homogenisierung ist vor allem an der Grenze zwischen Intima und Media, sowie Media und Adventitia stark ausgeprägt; hier entstehen ziemliche massive, wellige, homogene Bündel, die sich nach *van Gieson* hellgelb färben, keine Elasticafärbung geben und sich auch mit der Fibrinfärbung nach *Weigert* färben lassen (Abb. 2). Diese homogenisierten Gebiete ergeben in der Schiff'schen

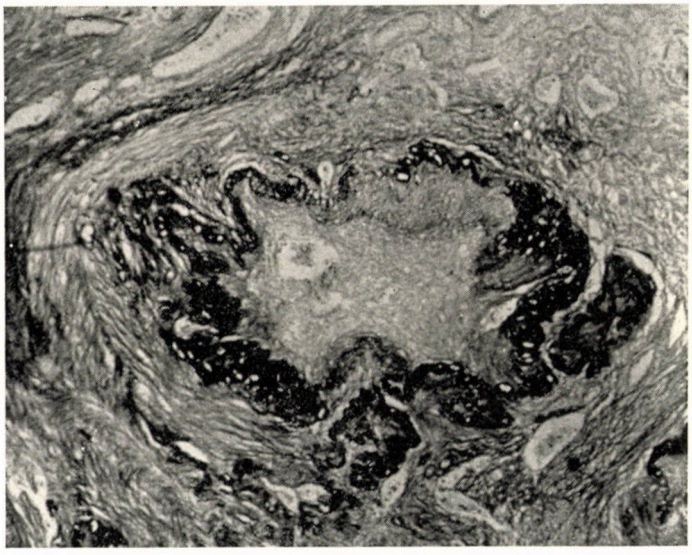


*Abb. 2.* Gefässquerschnitt aus einem Involutionsuterus. Homogenisierte Bündel in der Gefässwand, welche sich nach der Weigert'schen Fibrinfärbung positiv färben. Man sieht Intimawucherungen.
No. T. 21, vgl. Abb. 1.

Reaktion einen intensiv purpurroten positiven Ausfall. In dieser »fibrinoiden« Masse werden bald einzelne Fasern erkenntlich, u. zw. sich rasch hyalinisierende kollagene und gewundene, vielfach unentwirrbare Knäuel bildende elastische Fasern. An einzelnen Bildern ist das homogene »fibrinoide« Gebiet und das bereits gebildete Fasersystem obiger Art nebeneinander, miteinander eng verbunden zu sehen. An diesen Stellen ist in mit Resorcinfuchsin-van Gieson gefärbten Präparaten eine intensive Färbung der Fasern zu sehen, wogegen

die fibrinoiden Gebiete blass gelb sind (Abb. 3); in der Schiff'schen Reaktion ist ein geradezu umgekehrtes Bild zu sehen, da die fibrinoiden Gebiete stark positiv sind (vgl. Abb. 4). Zugleich besteht eine mehr oder minder stark ausgeprägte Wucherung der Intima, was in Extremfällen zur Obliteration des Lumens führen kann (vgl. Abb. 2). Diese Beobachtungen bilden den Übergang zu den bereits voll ausgebildeten Veränderungen, wo man ein in Verhältnis zur Wanddicke sehr enges Lumen, eine polsterartig oder zirkulär verdickt

*Abb. 3.* Gefässquerschnitt bei fortgeschrittener Involution des Uterus. In enger Beziehung zu homogenisierten fibrinoiden Gebieten sind neugebildete elastische Fasern zu sehen. Färbung: Resorcinfuchsin-Van Gieson.
No. 20, 18 j. I. para, verzögerte Involution infolge extragenitalen Chorionepithelioms. 3 Monate nach der Entbindung.

faserige Intima an Stelle der zugrunde gegangenen Teile der Muskulatur der Media Fasermassen findet, welche z. T. aus dicken hyalinen Fasern, z. T. aus elastischen Fasern und Geflechten bestehen. Das Verhältnis der hyalinen und elastischen Komponente ist ziemlich wechselvoll. Die beiden Faserarten sind vielfach enge miteinander verflochten; im Endstadium, im bereits ruhenden Uterus bildet sich durch Zerbröckeln der elastischen Fasern jenes beinahe homogene, sich mit Resorcinfuchsin-van Gieson körnig, bröckelig oder nebelig schmutzigbraun färbende elastoide Bündel, in welchem zellige Elemente kaum oder gar nicht zu sehen sind. Gleichzeitig mit den obengenannten Änderungen der Media entsteht auch in der Adventitia eine ähnliche Elastose, welche sich

auch auf das Interstitium des umliegenden, ebenfalls faserreicher gewordenen Myometriums erstrecken kann.

Bei Färbung von Gefrierschnitten mit Sudan III nehmen die elastoiden Massen eine ziemlich blasse schmutzig-braune Färbung an. Die Foot'sche Imprägnation zeigt, dass die normaliter ein feines Netz bildenden Fasern der Media aus den hyalinen und elastoiden Gebieten entweder zur Gänze geschwunden oder aber stark reduziert sind. Die rein elastoiden Gebiete sind bei der Mallory-

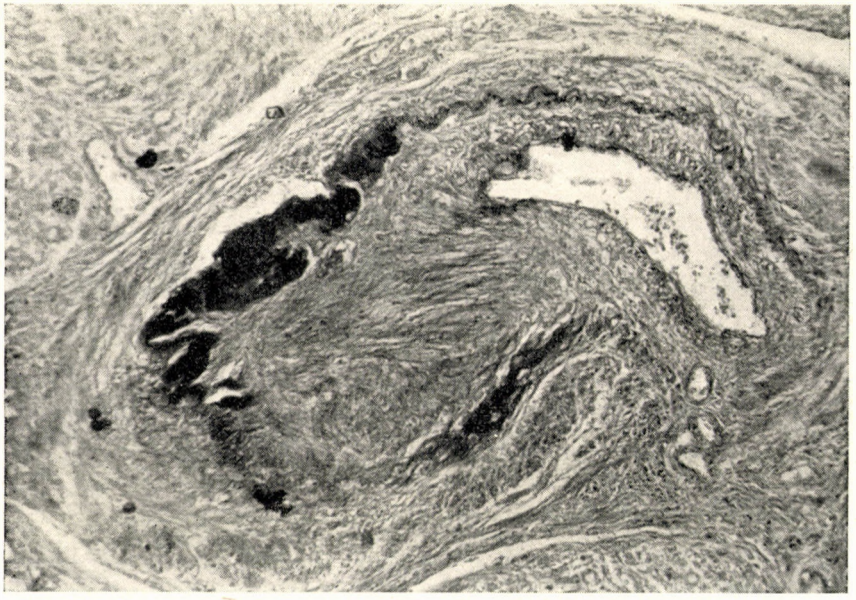


*Abb. 4.* Schiff-Reaktion in demselben Präparat. Die fibrinoiden Gebiete sind intensiv positiv. No. 20, vgl. Abb. 3.

Färbung rot gefärbt, wo aber eine gewisse Hyalinisierung vorliegt, wird durch Analinblau jede andere Färbung verdeckt. Mit saurem Orcein sind alle elastischen und elastoiden Elemente intensiv positiv gefärbt. Kongorot wird von den elastoiden aufgenommen und auch behalten ; diese Teile geben aber weder ungefärbt, noch mit Kongo gefärbt eine Doppelbrechung. Bei der Thionin-Färbung und mit Feyrter's Methode zeigen die Intimae der Gefässe und die interzellulare Substanz der erhaltenen Gebiete der Media, zum geringeren Teile auch die Adventitia Metachromasie. Die Metachromasie ist an der Grenze des elastoiden und intakten Gebietes stark ausgeprägt ; der elastiode Teil färbt sich vermittels beider Verfahren blass bläulich-grün.

Das Verhalten der *Schiff*'schen Reaktion ändert sich im Rahmen dieser Prozesse folgendermassen : in intakten Gefässe färben sich nur die subintimale Grenzmembran und das Perimysium der Muskelzellen der Media. Von den

pathologisch veränderten Gebieten färben sich vor allem die Gebiete intensiv, welche eine fibrinoide Homogenisierung aufweisen ; weiterhin zeigen auch die neu gebildeten Faserstrukturen zum Teil eine intensive Färbung ; die elastoiden Massen sind hingegen negativ.

Die Veränderungen der Venen stimmen im Wesentlichen mit denen der Arterien überein, allerdings mit dem Unterschied, dass bei den Venen die adventitiellen und perivaskulären Veränderungen im Vordergrunde stehen.

*Abb. 5.* Myometrium einer Multipara. Elastoide Veränderungen in den Gefässwänden : *a*. verdoppelter elastoider Mantel ; *b*. grazile, neugebildete Elastica interna.
Färbung : Resorcinfuchsin.
No. 29, nicht gravide 68 j. Multipara.

Das histologische Bild wird dadurch noch abwechslungsreicher, dass die Sperrmechanismen der Gefässe ähnliche Veränderungen erleiden wie die Gefässwände, so dass hierdurch exzentrische elastoide Pölster entstehen können.

Im Inneren der hochgradig destruierten Gefässe ist eine gewisse regenerative Tendenz festzustellen : im bereits ruhenden Uterus sieht man gelegentlich subendothelial eine grazile, feine, neue Lamina elastica interna und darunter mitunter die Differenzierung einer aus wenigen Zellen bestehenden Muskelschicht. (Vgl. Abb. 5.)

Bei Multiparen überlagern sich die anlässlich der wiederholten Schwangerschaften wiederholt entstandenen Veränderungen. Die anlässlich vorangehender Graviditäten intakt gebliebenen Wandpartien der Gefässe, sowie die in der Gefässwand subendothelial sich neu bildenden Wandschichten machen die zuvor beschriebenen Abänderungen mit. So sind die Veränderungen in der Gebärmutter nicht-gravider Multiparae in der Regel schwerwiegend, vielfach erfassen sie die gesamte Gefässwand ; vielfach sieht man auch durch Untergang der subendothelial enstandenen Regenerate durch eine neuerliche Schwangerschaft (bezw. darnach) in den Gefässwänden mehrfache, im Grossen und Ganzen konzentrische elastoide Bündel (vgl. Abb. 5).

Die beschriebenen charakteristischen elastoiden Veränderungen sind auf die Gefässe des Myometriums beschränkt ; sie erstrecken sich weder auf die grösseren subserösen Gefässe, noch auf die extrauterinen Zweige der A. uterina.

Die Gefässveränderungen des Ovars sind im Wesen denen des Uterus ähnlich, sie sind aber zeitlich und örtlich an die zyklischen Veränderungen des Ovars gebunden. Die Fluxion und die progressiven Veränderungen gehen mit der Follikelreifung und der Bildung des Gelbkörpers, die regressiven und nachherigen faserbildenden Änderungen hinwieder mit dem Untergang des Corpus luteum und Bildung des Corpus albicans parallel vor sich. An jugendlichen Personen sind Gefässveränderungen nur in der Gegend von vernarbten Stellen zu finden, späterhin aber auch an den grösseren Ovarialgefässen ; die Gefässe des Hilus ovarii sind von derartigen Veränderungen indes immer verschont. Die Unterschiede gegen die Gefässe des Myometriums sind :

1. In den Gefässen um den Graaf'schen Follikel und um das Corpus luteum findet man wohl eine ebenfalls hochgradige Fluxion. Die Auflockerung und Hypertrophie der Gefässwand sind aber geringeren Grades als in den myometralen Gefässen des graviden Uterus. Eine Hypertrophie und Auflockerung der Gefässwand gleichen Grades wie in den Gefässen des graviden Myometriums haben wir nur in einem Fall, in der Nähe der Corpus-luteum-Cysten einer an Chorionepitheliom leidenden Frau gesehen.

2. Die Obliteration der Gefässe ist ziemlich häufig ; die Lumeneinengung ist immer stark ausgeprägt. Im bestehenden, aber bereits die Zeichen der Atrophie aufweisenden Gelbkörper sind Arterien mit beinahe gänzlich geschlossenen Sperrmechanismen zu sehen (vgl. Abb. 6) ; insbesonders in derartigen Gefässen ist ein frühzeitiger, rascher und vollständiger Verschluss zu beobachten. In auf obige Art obliterierten Gefässen kann die Gefässwand in toto frei von Elastose hyalinisiert werden.

3. Die definitive elastoide Umwandlung ist im allgemeinen wesentlich schwerwiegender als im Uterus (vgl. Abb. 7), eine regenerative Tendenz ist zumeist nicht zu sehen ; sie wird nur gelegentlich in vereinzelten grösseren Gefässen beobachtet. Die elastoide Umwandlung erfasst häufiger das peri- und intervaskuläre Stroma im Ovar als im Uterus.

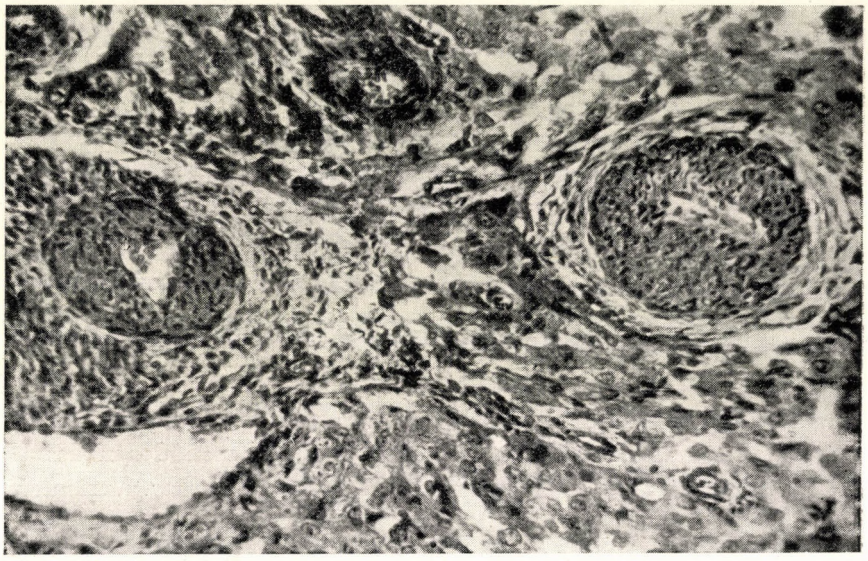


*Abb. 6.* Sperrmechanismus in den Ovarialgefässen am Rand eines Corpus luteum.
Färbung: Haematoxylin-Eosin.
No. I. 20. 30 j. I. para, 2 Stunden nach der Entbindung.

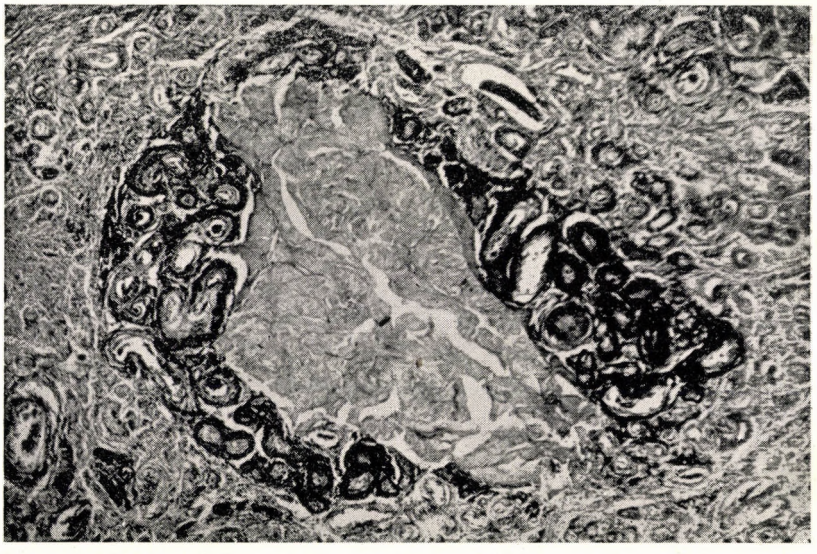


*Abb. 7.* Elastoide Veränderungen in den Gefässen um das corpus albicans des Ovars.
Färbung: Resorcinfuchsin- van Gieson.
No. 3, nicht gravide 65 j. Multipara.

Auf welche Weise hat man sich nun das Zustandekommen obgenannter Abänderungen vorzustellen ?

Während der Gravidität erfolgt eine hochgradige Zunahme des Säfteumlaufes im Myometrium und damit auch in den dort befindlichen Gefässwänden. Das gleiche gilt für die Gefässe des reifenden Follikels und des in Entstehung begriffenen Gelbkörpers im Ovar. Die verstärkte Saftzirkulation ersieht man aus dem Saftreichtum des gesamten Organs und auch der Gefässwände und der Auflockerung des bindegewebigen Stromas. Die immer stärker werdende Säftezirkulation erfährt durch die Entbindung einen plötzlichen Wandel. Die Gefässe kontrahieren sich auf vegetativ-nervöse Impulse hin, was — gemeinschaftlich mit den gut entwickelten Sperrmechanismen — einer ausgeprägten Herabsetzung der Ernährung gleichkommt. Die Wirkung der Ernährungsverminderung, der Anoxämie auf die Gefässwand ist seit längerer Zeit bekannt und auch entsprechend gewürdig (vgl. *Schürmann* und *MacMahon*, 1933, sowie neuerdings *Hueper*, 1944 ; *Rotter*, 1949 ; usw.). Die Rolle der Anoxämie ist vor allem beim Zustandekommen der Umwandlungen der Ovarialgefässe augenscheinlich, wo die Schwere der entstehenden Veränderungen mit der hochgradigen Einengung bezw. mit dem totalen Obliterieren der Gafässlumina in Zusammenhang zu bringen ist. Weiterhin wurde von *Ricker* und seinen Schülern (vor allem *Lange*, 1924) darauf hingewiesen, dass rein nervöse Einflüsse derartige Zirkulationsstörungen bedingen können, welche zu Gefässwandschädigung führen. Solche Läsionen der Gefässwand sind vor allem an den zwei empfindlischsten Geweben derselben manifest : im Endothel und in den Muskelzellen der Media. Die Folge der Endothelläsion wird eine Dysorie (im Sinne *Schürmann*'s) und die Folge dieser eine qualitative Änderung der in die Gefässwand einströmenden Säfte sein. Infolge des fortschreitenden Abbaus der Muskulatur gelangen weitere Abbauprodukte in die Gefässwand. Die Retraktion des Myometriums führt zur Stauung der Gewebssäfte darin, welche Stauung aber infolge der Kontraktion der Gefässwände dort selbst am meisten ausgeprägt ist. Die beschriebene Veränderung können wir nicht der serösen Entzündungen von *Rössle* gleichsetzen, da der Prozess keinerlei entzündlichen Charakter aufweist. Als nächster Schritt beginnt in der innerhalb der Gefässwand angereicherten, gestauten, aber auch qualitativ veränderten Gewebslymphe eine extrazelluläre Differenzierung von Fasern. Die Möglichkeit hierzu wurde von *Nageotte* (1927), *Doljanski* und *Roulet* (1933), *Rumjantzew* und *Suntzowa* (1935), ferner bei uns von *Huzella* (1942) und Mitarbeitern und zahlreichen anderen Forschern erwiesen. Nach diesen Forschungen an Gewebskulturen und in Modellversuchen Wurden die alten Dogmen widerlegt, wonach die Bindegewebsfaser von spezifischen Zellen produziert wären ; es wurde vielmehr erwiesen, dass diese aus Plasmabestandteilen oder allgemeiner aus Eiweiss-Solen auf Einwirken von Fermenten interzellular gebildet werden. In unserem Untersuchungsmaterial sind Faserbildungen an zellarmen, stellenweise beinahe

als zellos anzusehenden Gebieten enstanden, so dass für deren Entstehungen zelluläre Strukturen keinesfalls verantwortlich sein können. Die gilt für die Bildung kollagener und elastischer Fasern auf die gleiche Weise. Die Rolle spezifischer Zellen in der Imprägnierung der Elementarfaser mit Kollagen oder Elastin (*Hueck*, 1942), der sog. Elastoblasten kann in den von uns untersuchten Veränderungen mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden. Anlässlich der Formation dieser neuen Faserstrukturen wird das Baumaterial zur Faserbildung durch die Eiweisskörper des Plasma und deren Abbauprodukte geliefert, welche infolge der Dysorie die Gefässwand imbibieren. Die zum Zustandekommen der Faserdifferenzierung als notwendig angesehenen Fermente sind im Gewebssaft vorhanden.

Die formativen Faktoren der Faserbildung sind grösstenteils mechanischer Natur (*Hueck*, 1920). Die Differenzierung und Anordnung der primitiven mesenchymalen und kollagenen Faser wird duch die in der Gewebsstruktur vorherrschenden Traktionskräfte determiniert (*Suntzowa*, 1935), diejenige der elastischen Faser hinwieder durch die pulsierenden Druckveränderungen, denen die Gefässwand ausgesetzt ist. Dass diese letzterwähnten Faktoren im entsprechenden physiko-chemischen Milieu eine Rolle spielen, wird auch durch die Versuche *Vanyó*'s (1939) erwiesen, der einen Teil der Halsschlagader am Küklein durch ein aus Kollagenlösung hergestelltes Rohr ersetzt hat, wobei diese Kollagenmembran dann mit Resorcinfuchsin färbbar geworden ist. Unter normalen Umständen bringen die pulsierenden Druckveränderungen das für die Gefässe charakteristische elastische Netz zustande, bei übermässiger Inanspruchnahme hinwieder die lamelläre Vermehrung der Elastika. In den von uns untersuchten Fällen erfolgte durch die ausgedehnten regressiven Veränderungen eine Auflösung und durch die Imbibition mit Gewebssäften eine Auflockerung der normalen Wandstruktur ; hierdurch ist die innere Spannung der Gefässwand beträchlich herabgesetzt worden. Zugleich erfuhr die Relation des Gefässes zu seiner Umgebung eine Alteration : die rasche Involution der Gebärmutter führt zu einer Retraktion des gesamten Organs, wodurch die elastische Spannung des Gefässes an den Nachbarstrukturen nachlässt. Infolge der somit herabgesetzten inneren und äusseren Spannung der Gefässwand kommt keine typische Elastikabildung zustande, sondern es erfolgt — da die Pulsationswirkungen sich infolge der verminderten Widerstandkraft der Wand auf die Media und Adventitia fortpflanzen — hier die Bildung atypischer elastischer Fasern in grosser Menge. Auf die Wichtigkeit der Pulsationswirkung weist fernerhin auch der Umstand hin, dass im Ovar, in den sich rasch und vollständig obliterierenden Gefässen — in Ermangelung der weiteren Pulsation — eine elastose-freie Hyalinisierung entsteht.

Nach den Ermittelungen von *Björling* (1911), sowie *Schultz* (1922) und *Ssolowjew* (1923) pflegt man anlässlich der Ausbildung der Faserstrukturen der Gefässwand auch der chromotropen Grundsubstanz derselben — sowohl

unter intakten als auch pathologischen Verhältnissen — eine wichtige Rolle zuzuerkennen. Anlässlich der Untersuchung gravider Uteri von diesem Gesichtspunkte fand *Wermbter* (1925) eine Verstärkung der Chromotropie und hierdurch die Meinung *Schultze*'s bestätigt, dass der chromotropen Grundsubstanz als lebenden Materie in der Bildung der elastischen Faser eine wichtige Rolle zukommt. Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen, wo wir eine während der Gravidität zunehmende Chromotropie und um die neugebildeten Faserstrukturen eine erhöhte Chromotropie beobachten konnten, halten wir die Rolle der chromotropen Substanz in der Faserbildung für wahrscheinlich, doch ist unseres Erachtens gegenüber *Wermbter* der Standpunkt *Ssolowjew*'s richtig, nach dessen Meinung aus der chromotropen Grundsubstanz entsprechenden den zur Wirkung gelangenden mechanischen Faktoren entweder ein kollagenes oder ein elastisches Fasersystem entstehen kann.

Die von uns systematisch geprüfte *Schiff*'sche Reaktion halten wir in vielerlei Hinsicht für wertvoll. 1. Das Verfahren erwies sich als zur Analyse feiner Teilstrukturen geeignetes Verfahren, das beim Studium normaler und neugebildeter Faserstrukturen eine wesentliche Hilfe bedeutet. 2. Der positive Ausfall der Reaktion in fibrinoid homogenisierten Gebilden lässt auf eine Analogie mit tinktoriell sich gleich verhaltenden anderweitigen Homogenisierungen der Gefässwand (Arteriolenhomogenisierungen von Tuberkulösen, Nephrosklerotikern) schliessen, welche möglicherweise ebenfalls auf dysorischer Grundlage enststehen (*Schürmann*, 1933).

*

Die zuvor diskutierten typischen elastoiden Veränderungen erstrecken sich nie auf die Hilusgefässe des Ovars bezw. auf die grösseren subserösen Gefässe des Uterus. In diesen letzterwähnten Gefässen sind ähnliche Veränderungen nur als Teilerscheinungen einer allgemeinen Arteriosklerose zu beobachten in Form von lamellären Elastosen und der Bildung von fibroelastischen Intimapölster. Diese entstehen gleichzeitig mit sonstigen Veränderungen der peripheren Arteriosklerose und lassen sich von der zuvor diskutierten charakteristischen elastoiden Umwandlung scharf trennen. Die beiden Prozesse sind voneinander unabhängig. Im äusseren Drittel des Myometriums kommt an älteren Personen in Gefässen, welche auch elastoide Umwandlungen aufweisen, auch eine gänsegurgelartige Verkalkung der Media vor, welche aber mit ähnlichen Veränderungen anderer peripherer Gefässe verknüpft ist. Diesfalls handelt es sich um das gleichzeitige Vorkommen zweier pathologischer Prozesse : der Schwangerschaftssklerose und der peripheren Arteriosklerose, welche aber voneinander scharf trennbar sind.

Die Schwangerschaftssklerose der Gefässe des Myometriums und die Ovulationssklerose der Ovarialgefässe sind als von der allgemeinen Arteriosklerose unabhängige, davon sich morphologisch gut abgrenzende, auch genetisch verschiedene Umwandlungen anzusehen.

*Zusammenfassung*

Es wurde die typische Sklerose der Gefässe des Myometriums und Ovars untersucht. Es wurde die Feststellung früherer Untersucher bestätigt, dass diese Veränderungen an den Uterusgefässen mit der Schwangerschaft, an den Ovarialgefässen mit der Ovulation zusammenhängen.

Im Zustandekommen dieser Veränderungen wird eine kausale Rolle folgenden Faktoren zugeschrieben : nach der mit der Schwangerschaft bezw. Follikelreifung und Gelbkörperreifung verbundenen Fluxion, Gefässwandlockerung mit erhöhter Durchsetzung mit Gewebssäften wird durch die Entbindung bezw. Menstruation eine plötzliche Änderung herbeigeführt. Die Gefässe kontrahieren sich auf neurale Impulse hin und die Gefässwand wird anoxämisch, welcher Umstand regressive Metamorphosen und eine Dysorie zur Folge hat. Im Innerhalb der Gefässwand gestauten, infolge der Dysorie und des Zelluntergangs auch qualitativ veränderten Gewebssaft ist der Beginn einer extrazellulären Faserbildung zu sehen, welche infolge der ausserhalb der üblichen Beanspruchung liegenden mechanischen Faktoren atypische Faserstrukturen produziert.

Die auf diese Art enstehenden Veränderungen sind sowohl morphologisch als auch genetisch von der Arteriosklerose scharf abzutrennen.

## LITERATUR

1. *Björling, E.* : 1911. Über mucoides Bindgewebe. Virchows Arch. 205/VII/71—88.
2. *Doljansky, L.* und *Roulet, F.* : 1933. Studien über die Entstehung der Bindgewebefibrillen. Virchows Arch. 291/I/II/260—320.
3. *Hueck, W.* : 1920. Über das Mesenchym. Beitr. z. path. Anat. 66/II/330—376.
4. *Hueck, W.* : 1920. Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosclerose. Münch. med. Wochenschr. Bd. 67. No. 19. 535—538, No. 20. 573—576, No : 21. 606—609.
5. *Hueper, W. C.* : 1944. Arch. Path. 38/162, 245—350.
6. *Huzella, T.* : 1942. A sejtközösség szervezete. (Ung.)
7. *Lange, F.* : 1924. Studien zur Pathologie der Arterien, insbesondere zur Lehre von der Arteriosclerose. Virchows Arch. 248/III/463—604.
8. *Nageotte, J.* : Zit. nach Deljansky u. Roulet, Rumjantzew u. Suntzowa.
9. *Pankow* : 1906. Graviditäts-, Menstruations- und Ovulationssclerose der Uterus- und Ovarialgefässe. Arch. f. Gynäk. 80/II/271—282.
10. *Rotter, W.* : 1949. Über die Bedeutung der Ernährungsstőrung, insbesondere des Sauerstoffmangels für die Pathogenese der Gefässwandv. eränderung, mit besonderer Berücksichtigung der »Endarteritis obliterans« und der »Arteriosclerose«. Zugleich ein Beitrag zum Entzündungsproblem. Zieglers Beitr. 110/I/46—102.
11. *Rumjantzew, A. W.* u. *Suntzowa, W. W.* : 1935. Untersuchungen über Entstehung und Differentierung fibrillärer Strukturen im mesenchymalen Gewebe in vitro. Arch. f. exp. Zellf. 17/IV/360—411.
12. *Schürmann, P.* u. *MacMahon, H. E.* : 1933. Die maligne Nephrosclerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. Virchows Arch. 291/I/II/47—218.
13. *Schultz, A.* : 1922. Über die Chromotropie des Gefässbindgewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihrer Beziehungen zur Arteriosclerose. Virchows Arch. 239/III/415—450.
14. *Sohma, M.* : 1908. Über die Histologie der Ovarialgefässe in dem verschiedenen Lebensaltern, mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation und Ovulation. Arch. f. Genäk. 84/II/377—422.
15. *Ssolowjew, A.* : 1923. Über die Zwischensubstanz der Blutgefässwand. Virchows Arch. 242/III—15.
16. *Suntzowa, W. W.* : 1935. Die Beziehung zwischen den Fibrinfasern und den argyrophilen Fasern in vitro. Arch. f. exp. Zellf. 17/IV/312—428.
17. *Szász—Schwarz* : Recherches sur les alterations séniles de vaisseaux sanguins etc. Revue de gynec. I—VII. 1903. S. 593. Zit. nach Sohma.
18. *Vanyó, M.* : 1940. Neue Methoden der Gewebezüchtung auf natürlichen und künstlichen tierischen Membranen. Archiv exp. Zellf. 24/II/105—114.
19. *Wermbter, F.* : 1925. Über dem Umbau der Uterusgefässe in verschiedenen Monaten der Schwangerschaft, erst- und mehrgebärender Frauen unter Berücksichtigung des Verhaltens der Zwischensubstanz der Arterienwände. Virchows Arch. 257/I—II/249—283.
20. *Clark* : 1898. Ursprung und Ende des Corpus luteum nach Beobachtungen am Ovarium des Schweins und Menschen. Archiv. f. Anat. und Physiol. S. 95. Zit. nach Sohma.

# СКЛЕРОЗ СОСУДОВ МЫШЕЧНОЙ СТЕНКИ МАТКИ И ЯИЧНИКА

Д. Синаи и Г. Елинек

Р е з ю м е

Авторы исследовали характерный склероз сосудов мышечной стенки и яичника. Наши исследования подтверждают установление другнх авторов, по которому нзменения сосудов мышечной стенки матки связаны с беременностью, а изменения сосудов яичннка с овуляцией.

По мнению авторов, в возникновении этих изменений играют роль следующие факторы: после флуксации, разрыхления стенки сосудов и повышенного течения тканиевой жидкости (вызванных отчасти беременностью, а отчасти процессом созревания фолликулов и образованием желтого тела), роды или же менструация вызывают внезапный перелом: под влиянием нервной системы сосуды сужаются, а стенка сосудов становится бедной кислородом, вследствие чего возникают регрессивные изменения и дизория.

В задержанной из-за застся в стенке сосуда тканиевой жидкости, измененной и качественно из-за дизории и гибели клеток, начинается внеклеточное сбразование волокон, ведущей — ввиду необычайных механических условий — к образованию атипичных волокнистых структур.

Возникшие таким образом изменения должны быть отделены от артериосклероза, как с морфологической, так и с генетической точек зрения.

Department of Histology and Embryology of the University in Budapest
*(Director : Prof. I. Törő)*

# THE BLOOD SUPPLY OF THE NERVES IN THE LOWER EXTREMITY

*Zoltán Szabó* and *Ferenc Bölönyi*

*(Received : 10. Januar 1951.)*

We were aimed to study blood circulation in the nerves of the lower extremity, anatomically, histologically and histophysiologically. Since the blood supply of peripherical nerves was not investigated formerly in a proper way and scarce data are to be found in literature hereupon, a methodical study of this subject seems to be of some value, especially if connections to the medical practice are taken into consideration.

The blood supply of the nerves in the lower extremity is closely connected with trophical disturbances and inflammations of these nerves. In the clinical evaluation of ischialgia, of other neuralgies and of neuritis-cases attention is to be paid to the nutritional status of the nerve involved, i. e. to its blood supply also.

Practical connections of the blood supply of the nerves are obvious with reconstructive surgery, since in reestablishing nervous conduction, the blood supply is of a determinant importance. Circulation in the nerves has some importance in the propagation of infections also, and in the doctrines of nervism, dealing with distant reflectory effects. Obviously, in the mutual influence of pathogenic bacteria and peripherical nervous system, a considerable role is to be attributed to the blood supply of the latter.

The neurosurgical volume of the *Kischner—Nordmann* textbook states that blood supply and vascularisation of the peripherical nerves are nearby totally unknown though knowledge hereupon would be of a great practical and theoretical importance.

Being aware of this unsatisfactory knowledge, we were aimed to study the blood supply and vascularisation of the nerves in the lower extremity, as the first part of a more extensive research.

In order to demonstrate the nerve-vessels, liquid rubber, X ray contrast and India ink injections were made.

For injecting fine vessels, liquid rubber proved to be very suitable. Rubber readily dissolves in diluted ammoniumhydroxyde, the solution is a milky fluid that can further be diluted arbitrarily. Addition of different dyes is permissible. We are not compelled to wash the vessels prior to injecting ; injection can be performed without further preparatory measures. Since the vascular walls of fresh corpses offer a considerable resistance, corpses after a few days standing were preferably used. The fine vessels are totally filled by the injected dissolved rubber that intrudes occasionally into the veins too. In our opinion, filling of the veins occurred by pre-

capillary arterio-venous anastomoses rather than through the capillaries (on a transcapillary way). After the relapse of an interval, the rubber becomes hardened, elastic, and in this stage the vessels are easily prepared anatomically since the elastic rubber fibers are rarely cut.

The finer vascularisation of the peripherical nerves is easily studied roentgenologically. Iodine or an other contrast material is mixed to the liquid rubber, and in this way the injected stuff is suitable for X-ray examinations too. Well suited for this purpose proved turpentene oil mixed with minium. The contrast material filles finer branches of the vessels that are not filled by the more viscous rubber. In this way, finer vascularisation is demonstrable than by simple injections technics.

Injection of India ink proved recently to be a suitable method of demonstrating vascularisation. India ink is one of the most useful injection materials ; it completely fills even the finest vascular nets. As advantage of the India ink injection we have to mention that from closed canalicular systems it is not given off, it is suitable for preparing microscopic specimens too, and the filling of the vessels remains constant. Greater vessels are not be filled with India ink, since the injected fluid is distributed in the single branches, while the finer vessels are totally filled because of the lacking viscosity of the fluid. By India ink even the veins of the nerves can be well filled. It is our opinion that the India ink comes into the veins by a transcapillary way. Filling the veins adds to demonstrating the density of the small vascular channels.

### *1. The sciatic nerve*

The blood supply of the upper portion was examined in connection with the vessels of the sacral plexus. The artery, supplying with blood the upper part of the lumbo-sacral plexus (called truncus lumbo-sacralis), together with the initial part of the sciatic nerve, is the a. glutaea superior, coming from the a. hypogastrica. A branch coming off from the superior gluteal artery, anastomosing with a branch of the inferior gluteal one, is generally called a. comitans nervi ischiadici. The middle portion of the upper part of the nerve is supplied by a nerve branch of the a. glutaea inferior. There is often an anastomosis between this branch and that from the superior gluteal artery. On the nerve surfaces, ascending and descending rami are formed by the inferior gluteal artery. The lower third of the upper portion of the sciatic nerve receives its blood supply through the a. perforans I., coming from the deep femoral artery. Though this artery gives off some rami on the nerve-surface, its ramification is less dense than that of the aforementioned superior and inferior gluteal ones. The veins are adjacent to the arteries ; occasionally thicker branches are found between the nerve fiber bundles. Accordingly, reflux occurs through the superior and inferior gluteal veins to the hypogastric vein, and through the first perforant vein into the femoral one (Figs. 1/a and 1/b).

The lower portion of the nerve, in the posterior femoral region, is supplied by the first, second and third perforant arteries. The nerval branches of these arteries are divided into a stronger ascending and smaller descending ramus. Here the veins are adjacent to the arteries.

The finer vascular distribution is demonstrated in roentgenograms and microphotograms. Within the sciatic nerve, a rich vascular net is visible, situated at different levels. The superficial vessels are stronger, and in some instances division into an ascending and descending branch is quite obvious (Fig. 5/a

and 5/b). In 500—600 micra thick sections of specimens injected with India ink, stronger trunks are seen between nerve fiber bundles (Fig. 6). These stronger trunks are situated between the fiber bundles, in loose perineural tissue. However, within the nerve fiber bundles a few vascular channels can be seen of wider or narrower lumen, running partly perpendicularly, partly obliquely to the nerve fibers. In stained specimens and in longitudinal sections it has been clarified that by the injection arteries as well as veins were completely filled. Veins are differing from arteries by their wider lumen, typical arborisation and diverse width of lumen, as stated by *Roux* and *Pfeiffer*. Around stronger arteries several veins are seen, while smaller arteries and veins are found in an approximately equal number within the nerve, being situated adjacently.

In the sciatic nerve, two areae of vascular supply are to be distinguished : a peripherical and a central one. The peripherical area displays generally smaller vessels, while in the central one stronger trunks are found (Fig. 7). A central main artery was demonstrated in all specimens, being accompanied by a main central vein. Laterally, in most specimens 2—3 stronger arteries were seen too, with adjacent veins.

### *2. Posterior tibial nerve*

The vascular supply of this nerve has been examined macroscopically in three regions : where it is coming off, in the popliteal fossa and in the posterior crural region. At the first commencement arteries are coming from the third perforant one and from the articular ramus of the a. poplitea. In the popliteal fossa the arteries are branches of the third perforant artery (in the upper part), and of the middle section of the popliteal one (in the central and lower part (Fig. 2/b). The vascular branches entering the nerve display a regular distribution into an ascending and descending ramus, continuing this type of distribution — and giving off additionally lateral branches too— between the nerve fibers. In the cranial part of the posterior crural region arteries are entering the nerve at two sites, coming off from the posterior tibial artery, forming ascending and descending rami. In the lower part of the same region, two stronger trunks are coming to the nerve from the posterior tibial artery ; these are distributed into ascending and descending rami also. The veins are mostly adjacent to the arteries. At the inner ankle, there is a rich vascular supply of the nerve, receiving branches at three sites from the adjacent posterior tibial artery.

X rays reveal a vascular net, consisting of stronger and finer branches within the tibial nerve.

In specimens injected with India ink it has been demonstrated that in the cross section of the tibial nerve there are a less number of vessels than in the sciatic. In the center, a central artery and vein are seen in this nerve too. Stronger vessels are found in the perineurium, between nerve fiber bundles.

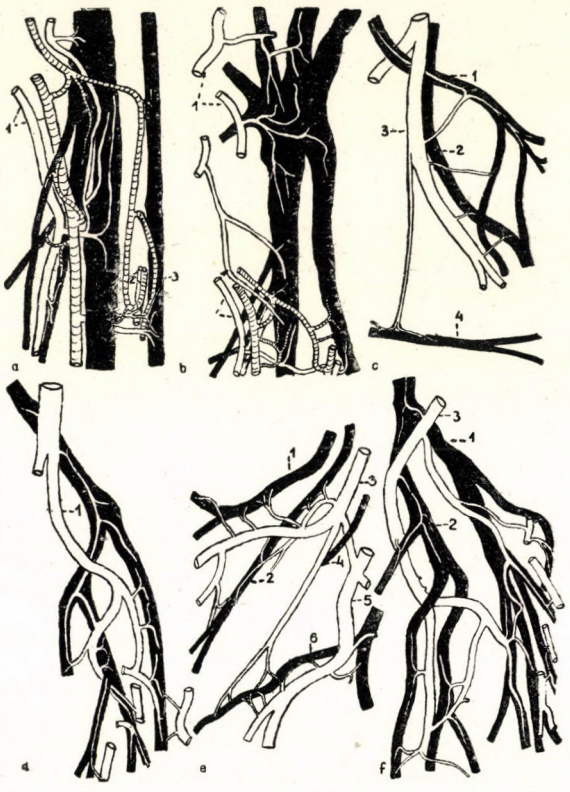


*Fig. 1.*

*a)* Arteries and veins of the great sciatic nerve.
1. Aa. et vv. gluteae inferiores.
2. A. et v. perforantes primae.
3. N. cutaneus femoris posterior.

*b)* The vessels of the sacral plexus and of the upper third of the great sciatic nerve.
1. Vv. gluteae superior et inferior.
2. A. et v. perforantes primae.

*c)* N. peroneus superficialis, n. peroneus profundus, n. saphenus.
1. N. peroneus profundus.
2. N. peroneus superficialis
3. A. tibilais anterior
4. N. saphenus.

*d)* The vessels of the medial plantar nerve.
1. A. plantaris medialis.

*e)* The vessels of the nerves on the dorsum pedis.
1. N. cutaneus dorsalis pedis medialis.
2. N. cutaneus dorsalis pedis intermedius.
3. A. tibialis anterior.
4. N. peroneus profundus.
5. A. peronea.
6. N. suralis.

*f)* The vessels of the nerves in the planta pedis.
1. N. plantaris medialis.
2. N. plantaris lateralis.
3. A. tibialis posterior.

Within the bundles, no stronger vessels are seen. A peripherical and central vascular supply area is found in the tibial nerve too, yet less markedly than in the sciatic.

### *3. Superficial and deep peroneal nerve (anterior tibial)*

The common peroneal nerve trunk (n. peroneus communis) is less vascularised than the posterior tibial nerve. Arteries are coming from the third perforant and posterior tibial ones, displaying typical fork-like distribution into ascending and descending ramus, within the nerve.

In the upper portion of the anterior crural region an artery, coming from the anterior tibial one, is running parallelly to the deep peroneal nerve, without giving off any branches, visible macroscopically, to it (Fig. 2/c). In the same region, the superficial peroneal nerve receives its supply from the peroneal artery. In the lower portion of this region, some branches are given off by the anterior tibial artery to the deep peroneal nerve, and to the superficial peroneal nerve by the peroneal one. In the external malleolar region the deep peroneal nerve receives three thin arterial branches from the a. dorsalis pedis ; these branches divide on the nerve surface further (Fig. 1/c). Blood supply of the superficial peroneal nerve comes from the anterior tibial artery.

Within the common peroneal nerve a rather mighty arterial trunk has been demonstrated roentgenologically, without displaying any interruption. Seemingly, this arterial trunk comes into the nerve in two branches in the inferior portion. Occasionally, anastomosing collaterals are seen also. Division of the vessels into ascending and descending rami is obvious, and net formation in a few areae also (Fig. 5/c).

In India ink injected specimens the central artery and vein are clearly visible. In the single fiber bundles, a system of a main central and small peripheral arteries is obvious. A similar system was demonstrated in the vascular supply of the deep peroneal nerve too.

### *4. N. cutaneus surae medialis, n. cutaneus surae lateralis, n. suralis*

The n. cutaneus surae medialis receives its vascular supply from the adjacent muscle arteries, mainly from the muscular branches of the gastrocnemius muscle, thus indirectly from the posterior tibial artery. Only smaller vessels enter the substrate of the nerve, forming within a more or less marked fine network. The main nerval branches of the arteries are on the nerve surface and enter the nerve substrate segmentally, dividing into an ascending and descending ramus. Between the latters anastomoses exist and, thus, a continuity of the vascular canalisation is demonstrable. (Fig. 2/d).

The vessels of the n. cutaneus surae lateralis are coming off from the third perforant artery and from articular branches of the popliteal one. The vasa nervorum are mostly running on the surface of the nerve rather than within the substrate, between the fiber bundles (Fig. 2/a).

The sural nerve, being formed by union of the aforediscussed ones, receives an artery coming from the peroneal one. This rather large trunk describes a forke-like course cranially, partly between the fibers, partly on the surface of the nerve. From the one belly of the gastrocnemic muscle a branch of the muscular artery is coming off that runs initially on the surface of the tendon and then enters the nerve substrate, dividing into an ascending and descendind ramus. This type of vascularisation is a transitory one, between the types characteristical for large and small nerves.

### *5. The femoral nerve*

To the first commencement a rather small artery is going, entering the nerve substrate. This artery is coming off from the pelvis, it is a branch either of the a. circumflexa ilei profunda or of the a. epigastrica inferior. From the anastomosis between the a. iliolumbalis and a. circumflexa ilei profunda, a second branch is often running to the upper portion of the femoral nerve (Fig. 2/f). An other nerval artery comes off from the deep femoral one, and after having entered the nerve, it divides whisk-likely into the single branches of the femoral nerve. The type of vascularisation resembles that typical in smaller nerves : the artery runs on the nerve surface and enters in some area the fibers. Each nerve branch seems to have an artery proper. The veins belong mainly to the great saphenic one (Fig. 2/e).

Microscopically, a considerably richer vascularisation is revealed than is found in the peroneal and tibial nerves. A central vascular trunk is demonstrated in the femoral nerve too. In the single nerve fiber bundles, central and peripherical vessels are seen here too ; however, peripherically more and larger vessels are found than centrally. In the connective tissue layers between the bundles stronger vasa are seen. As regards their direction, most vessels within the fiber bundles are running perpendicularly to the nerve fibers.

### *6. The anterior cutaneous femoral nerve*

Rather thin vessels enter the substrate of the nerve, coming off from cutaneous arteries, mainly from the cutaneous femoral ones. Vascularisation is of the small nerve type : the vessels enter at some sites — coming from the adjacent connective tissue — the nerve substrate.

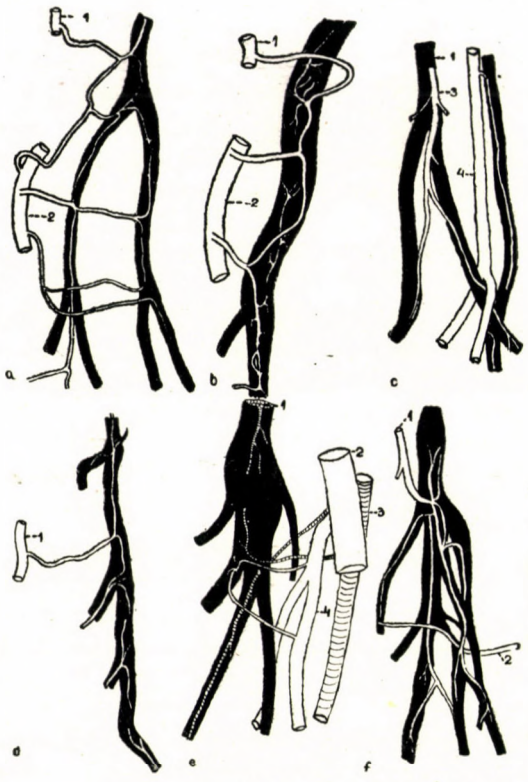


*Fig. 2.*

*a)* Nervus cutaneus surae lateralis and its ramifications.
1. A. perforans tertia.
2. A. poplitea.

*b)* The tibial nerve within the popliteal fossa.
1. A. perforans tertia.
2. A. poplitea.

*c)* Nervus peroneus superficialis et profundus.
1. N. peroneus superficialis.
2. N. peroneus profundus.
3. A. peronea.
4. A. tibialis anterior.

*d)* Nervus cutaneus surae medialis.
1. Muscular branch of the posterior tibial artery.

*e)* Arteries and veins of the femoral nerve.
1. Ramus arteriae circumflexae ilei profundae.
2. V. femoralis.
3. A. femoralis.
4. V. profunda femoris.

*f)* Nervus femoralis.
1. Anastomosis between the a. iliolumbalis and a. circumflexa ilei profunda.
2. Ramus arteriae profundae femoris.

### *7. The obturator nerve*

Arterial branches are coming to this nerve from the deep femoral artery. Veins are going to the deep femoral vein. Anatomically, the venous net of this nerve has been prepared.

### *8. Saphenic nerve*

Blood supply is provided by cutaneous branches of the anterior tibial artery, and in the lower portion, where the nerve runs along the inner border of the foot, by the a. dorsalis pedis (Fig. 1/c).

Microscopically, between the nerve fibers, forming small bundles, several vessels are seen, giving off small branches to the fibers themselves. This nerve is abundantly vascularised, within the fiber bundles several vascular channels were observed. They are in the bundle rather peripherically and are going perpendicularly to its center.

### *9. Nn. cutanei dorsi pedis — medius, intermedius and lateralis*

These nerves of the dorsum pedis are supplied segmentally by branches of the adjacent arteries. Several fine branches are seen, being given off from the main trunks, running to the nerves, and than mainly on the nerve surface longitudinally or displaying a fork-like division. There is a continuity between the ascending and descending rami of these different vessels (Fig. 1/e).

### *10. Nn. plantares — medialis et lateralis*

The plantar nerves are small ones and display a vascularisation typical for small nerves. The nerval vasa are running on the surface, display a fork-like division into ascending and descending rami, with multitudinous anastomoses, giving off supplying small branches at nearby every site to the nerve substrate. The vasa nervorum are coming from the medial and lateral plantar artery, segmentally, to the adjacent nerves (Figs. 1/d, 1/f).

### *Conclusions*

Vascularisation of the peripherical nerves is — according to our observations — segmental in every instance ; thus, the nerves receive their blood supply from adjacent and near arteries. Nerval arteries proper, described anatomically in connection with some nerves, as e. g. with the great sciatic one, consist in reality of anastomoses between several segmental arteries. Arteries entering the peripherical nerve, divide into an ascending and descending ramus. In well prepared specimens anastomoses are seen between these rami

and those of the adjacent segments. Lateral and collateral branches are given then off from these first ascending and descending rami, entering deeper parts of the nerves, dividing similarly into ascending and descending rami, and form-

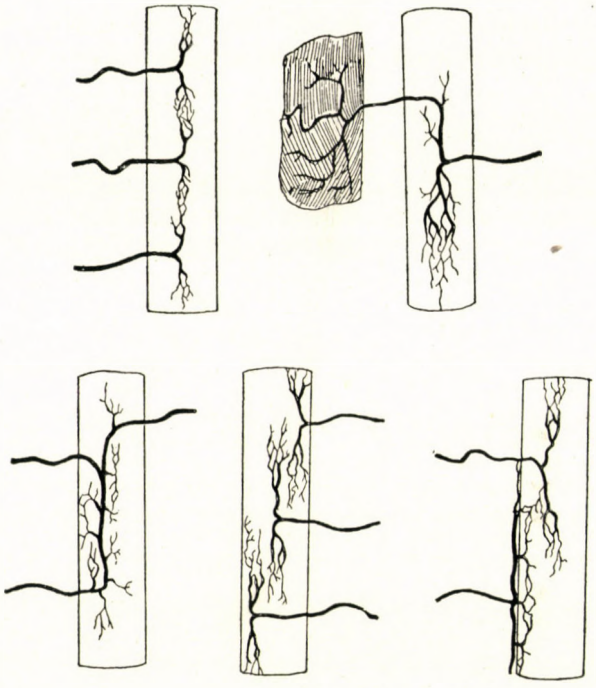


*Fig. 3.*
Schematic sketch of ascending and descending ramification of the vessels in large nerves.

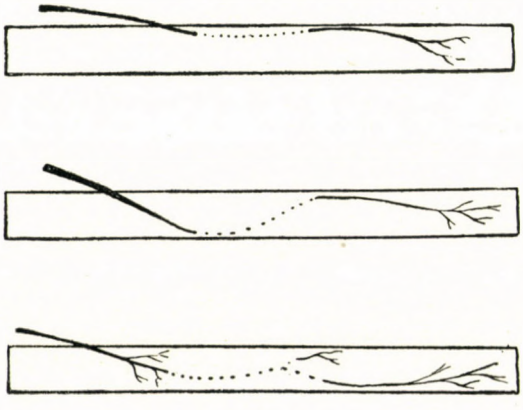
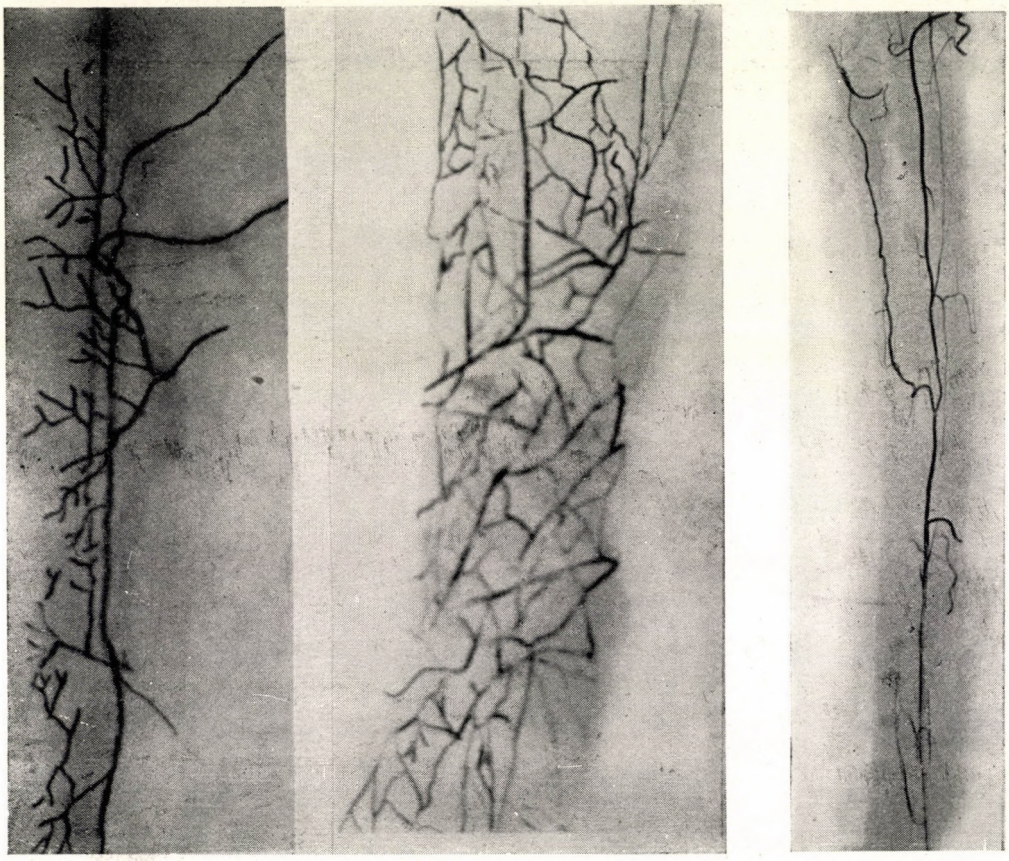


*Fig. 4.*
Schematic sketch of the piercing type of vascularisation, met with in nerves of small size.



a) b) c)

*Fig. 5.*

*a)* X-ray of the vessels of the great sciatic nerve. They are situated at different levels. The superficial ones are thicker ; their distribution into ascending and descending branches is obvious, similarly the vascular net, formed by further division of the primary branches.

*b)* X-ray of the one radix of the sacral plexus. Ascending and descending branches of the vessels are clearly demonstrated. The further arborisation occurs in a whisk-like manner.

*c)* X-ray of the common peroneal nerve. A large vessel is running parallelly to the nerve trunk. Some branches are given off, distributing into ascending and descending rami.

ing amply anastomoses. Finally, a vascular net results (Fig. 3). Vascularisation consisting of parallel branches and interim cross branches is characteristical for longitudinal organs, like the spinal medulla, ureter, etc. The spinal cord receives everywhere additional cross-running vessels. The main arteries are the anterior and posterior ones, receiving anastomoses segmentally from the deep cervical artery, from the intercostal ones, etc. ; as a result of these anastomoses the spinal arteries display an equal width through the total length of the spinal medulla. Branches entering the medulla divide into ascending and

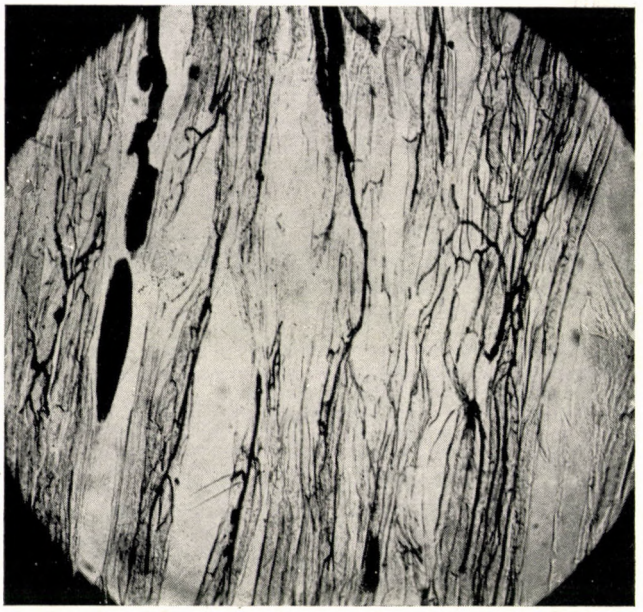


*Fig. 6.*
Longitudinal section of the great sciatic nerve. Vascular net of parallel constituents.

descending rami; by the latters cross branches are given off. In this way, a vascular net is formed in the spinal medulla. In a similar segmental way the ureters are vascularised too. While the ureters are running on the posterior wall of the abdomen and then of the pelvis, their main supply comes from

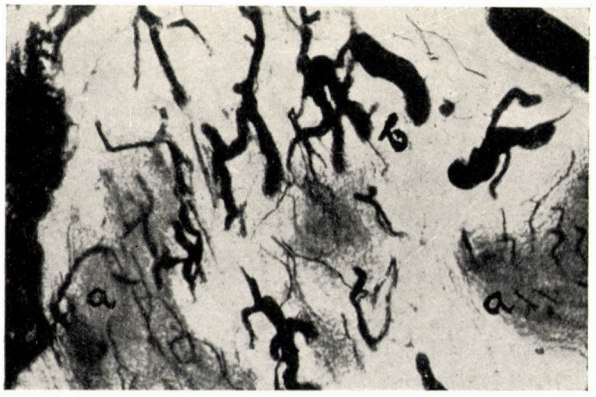



*Fig. 7.*
Cross section of the great sciatic nerve.
*a)* peripherical zone, containing small vessels;
*b)* central zone, containing large vessels.

the a. spermatica interna, and more caudally from the a. renalis, hypogastrica vesicalis inferior. This type of vascularisation is indicative that we are not permitted to prepare the ureter or any other longitudinal organ free of adjacent structures in a longer portion, in operations. Similarly, separation of the supplying vessels is not permissible for longer sections. The excellent vascularisation of the nerves, described above, with numerous anastomoses, makes it obvious that nerves are permitted to be freed from the adjacent structures in regions not to extended, without the risk of damaging the blood supply. In thin nerves, the supplying artery is running on the nerve surface for longer sections twistedly traversing the nerve substrate at some sites. This type of vascularisation (Fig. 4) we denote as the piercing one.

As regards the nerves of the lower extremity, the blood supply was found proportional to their thickness on the one hand, and the area innervated on the other hand. The sciatic nerve whose neuralgiae are often due to some nutritional disturbance, receives the blood supply from several sources ; of blood circulation is interrupted in any of these supplying branches, a collateral circulation seems, thus, sufficient to satisfy metabolic requirements of the nerve.

The blood supply of peripherical nerves is an important factor in their normal activity. Some therapeutic measures are based upon a plentyful blood supply of the nerves involved, i. e. on their improved nutrition.

*Summary*

The blood supply in the nerves of the lower extremity has been examined by aid of liquid rubber, X ray contrast material and India ink injected.

Two main types of vascularisation were found :

1. In thick nerves and in those of medium size, like the great sciatic, anterior tibial, common peroneal, etc., segmental arteries enter the nerve and divide into ascending and descending rami. These latters form by cross and oblique branches a vascular net.

2. In thin nerves, like the cutaneous femoral, the deep and superficial peroneal one, etc., the vasa nervorum are running on the surface of the nerve, and enter at some sites its substrate, penetrating the peripherical nerve and appearing on the opposite side. This type of vascularisation authors denoted as the piercing one.

Diversities of these two main types of vascularisation are also seen.

The nerval vasa are situated in the peri-, epi- and endoneurium. The vascular trunks of the nerve fibers are in the adjacent connective tissue. Microscopically is was stated that in the substrate of thicker nerve trunks a peripherical and central vascular zone can be distinguished, the former containing the smaller, the latter greater vessels.

## REFERENCES

1. *Bartholdy :* 1897. Die Arterien der Nerven. Morphologische Arbeiten von G. Schwalbe. VII.

2. *H. S. Dünning—H. G. Wolff :* 1937. The relative vascularity of various parts of the central and peripheral nervous system of the cat and its relation to function. Journal of Comp. Neurol. Vol. 67. 433—450.

3. *J. C. Finerty :* 1947. Persistent sciatic artery. Anat. Record Vol. 98. 587—595.

4. *M. Kirchner—O. Nordmann :* 1928. Die Chirurgie. Bd. III. Absch. VIII. Chirurgie der Nerven von W. Lehmann.

5. *C. E. Tobin :* 1943. An injection method to demonstrate the blood supply of nerves. Anat. Record. Vol. 87. 341—344.

# КРОВОСНАБЖЕНИЕ НЕРВОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

З. Сабо—Ф. Бэленьи


## Резюме

Мы исследовали кровоснабжение периферических нервов нижней конечности впрыскиванием в сосуды жидкой резины, контрастного вещества и туша.

На нервах нижней конечности можно различать два главных способа кровоснабжения :

1. Сосуды вступающие по участкам в толстые и средне толстые стволы, в роде седалищного нерва, большеберцового нерва и малоберцового общего нерва, разветвляются на восходящую и нисходящую ветви, которые, отдавая поперечные и косые разветвления, — образуют сосудистую сеть.

2. Сосуды более тонких нервов, как например кожного нерва бедра, глубокого и поверхностного малоберцовых нервов, и. т. д. идут по поверхности нервного ствола, местами проникают в вещество нерва, прободают нерв и опять выходят на поверность на противоположной стороне. Этот способ кровоснабжения называется нами »кровоснабжением путем прикаливания«.

Встречаются и способы кровоснабжения. Место, направление, и разветвление сосудов расположены в перинервальной, эпинервальной и эндонервальной соединительных тканях. Сосудистые стволы нервных волокон всегда расположены в межволокнистой соединительной ткани. На гистологических срезах можно установить, что в более толстых нервех имеется, содержащая мелкие сосуды, периферическая, и содержащая более крупные сосуды, центральная зона.

Institut für Histologie und Embryologie der Universität in Budapest
*(Vorstand: Prof. I. Törő)*

# DIE WIRKUNG DES ANTIRETIKULÄREN ZYTOTOXISCHEN SERUMS (ARCS) AUF DIE FUNKTION DES RETIKULOENDOTHELIALEN SYSTEMS (RES)

*Imre Törő* und *Béla Aros*
*(Eingegangen: am 14. April 1951.)*

Im Rahmen von Untersuchungen über die Blockierung des RES kam uns die Idee, die Wirkung des antiretikulären zytotoxischen Serums (ARCS) auf die Zellen des RES zu prüfen. Wenn es uns nämlich gelänge, mit Hilfe dieses Serums das RES, ohne die Zellen anderer Organe zu schädigen, zu blockieren, wäre dieses Serum ein allen zuvor gebrauchten Zellgiften überlegenes Blockierungsmittel. Es schien uns aber auch die Klärung der Frage wichtig, ob kleinere Dosen des ARCS eine Reizung des RES bewirken. Nach *Bogomoletz* [2] wirken kleine Dosen des ARCS (d. i. 0,05—0,10 $cm^3$) reizend auf das RES, wogegen grosse Dosen es lähmen. Zur Feststellung dieser Wirkung steht uns eine verlässliche Methode zur Verfügung: es wurde von uns ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe die Silberspeicherung des Leber-RES titrimetrisch bestimmt werden kann. Die Wirkung des ARCS ist nach *Nowinsky* [12], *Pomerat* [13], *Sigurdson* [15] und *Anigstein* [1] auch an Gewebskulturen kontrollierbar. Wir haben uns dieses Verfahrens zur Klärung der Spezifität bedient.

### *Zur Technik der Versuche*

Zur Herstellung des ARCS wurde von uns die Milz und das Knochenmark von Ratten verwendet, wobei wir uns streng an die Vorschriften von *Bogomoletz* hielten. 400 mg Rattenmilz und 100 mg Rattenknochenmark wurden unter Schütteln mit Glasperlen in 6 $cm^3$ physiologischer *NaCl* Lösung suspendiert. Die Suspension wurde 3 Minuten lang mit 1000 Umdrehungen zentrifugiert. Das so erhaltene Extrakt wurde filtriert und das Filtrat als Antigen verwendet. In 4 tägigen Intervallen wurden zunehmende Dosen von 0,25, 0,50 und 0,75 $cm^3$ injiziert; nach 4 Wochen erfolgte die Injektion von 1,2 $cm^3$. Nach dieser letzten Injektion wurde dem Kaninchen Blut entnommen und darin der Titerwert des Serums bestimmt. Die Bestimmung des Titers erfolgte nach dem Verfahren von *Bogomoletz—Marchuk*. Nach *Bogomoletz* ist ein Serum mit einem Titer von 100 bereits brauchbar. Da wir die Wirkung des ARCS am RES der Leber prüfen wollten, haben wir auch ein zytotoxisches Antileberserum hergestellt und auch dessen Wirkung auf die Silberspeicherung im RES der Leber untersucht. Zur Herstellung des Extraktes wurden 500 mg Rattenleber verwendet. Das weitere Vorgehen und die Immunisierung war identisch wie zuvor geschildert. Es wurden insgesamt 97 weisse Ratten zu den Versuchen herangezogen, deren Verwendung aus den Tabellen hervorgeht. Darunter waren 25 Kontrolltiere, wobei wir die Kontrollen zu jedem Versuch separat genommen haben.

### *Die Beschreibung der Versuche*

Den Ratten No. 4—12 und 16—25 (vgl. Tab. 1) haben wir ARCS von einem Titer von 1000 gegeben. Die Tiere No. 4—6 erhielten in dreitägigen Intervallen insgesamt dreimal je 1 $cm^3$ subkutan, die Tiere No. 7—9 je 0,5 $cm^3$

TABELLE 1.

| No | Gewicht der Leber (cg) | Ag-Gehalt in 1 g Leber (γ) | Mittelwert (γ) | Mittl. Abweichg. | % | Gewicht der Milz (cg) | Ag-Gehalt der Milz (γ) | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 360* | 99,1 | | | | | | |
| 2 | 340 | 102,8 | 96,9 | 8,1 | | | | Kontrolle |
| 3 | 635 | 88,8 | | | | | | |
| 4 | 340 | 98,7 | | | | | | In 3 tägigen Intervallen |
| 5 | 310 | 103,5 | 103,4 | 3,3 | — 6,7 | | | 3mal je 1 ccm Milz- |
| 6 | 350 | 108,0 | | | | | | Knochenmarkimmunserum (Titer 1000) |
| 7 | 405 | 89,7 | | | | | | In 3 tägigen Intervallen |
| 8 | 350 | 100,0 | 94,3 | 3,7 | — 2,6 | | | 3mal je 0,5 ccm Milz- |
| 9 | 492 | 93,3 | | | | | | Knochenmarkimmunserum (Titer 1000) |
| 10 | 390 | 84,2 | | | | | | In 3 tägigen Intervallen |
| 11 | 460 | 97,8 | 88,6 | 5,8 | — 8,5 | | | 3mal je 0,5 ccm Milz- |
| 12 | 615 | 84,7 | | | | | | Knochenmarkimmunserum (Titer 1000) 1 : 2 verd. |
| 13 | 480/225** | 114,3 | | | | | | |
| 14 | 365/285 | 95,4 | 102,1 | 8,1 | | | | Kontrolle |
| 15 | 400/243 | 96,7 | | | | | | |
| 16 | 590/490 | 66,0 | | | | | | 1 ccm Milz-Knochenmark- |
| 17 | 595/450 | 68,8 | 58,7 | 1,8 | — 32,7 | | | immunserum (Titer 1000), subkutan. Nach 1 Woche, |
| 18 | 540/412 | 71,3 | | | | | | durch 7 Tage je 1,0 ccm Immunserum subkutan. Ag am 8. Tag |
| 19 | 472/367 | 70,1 | | | | | | 1 ccm Milz-Knochenmark- |
| 20 | 567/387 | 68,3 | | | | | | immunserum (Titer 1000) |
| 21 | 420/312 | 75,3 | 71,3 | 2,1 | — 30,1 | | | intravenös. Nach 1 Woche, |
| 22 | 522/370 | 71,5 | | | | | | durch 7 Tage je 0,5 ccm Immunserum intravenös. Ag am 8. Tag |
| 23 | 500/385 | 66,8 | | | | | | 7 Tage lang — ohne Vorbe- |
| 24 | 420/295 | 69,7 | 64,2 | 5,4 | — 37,1 | | | handlung — je 0,5 ccm |
| 25 | 480/380 | 56,1 | | | | | | Milz-Knochenmarkimmun- serum intravenös. Ag am 8. Tag |
| | | | | | | *) **) | | |
| 26 | 386/244 | 61,4 | | | | 16/08 | | |
| 27 | 454/317 | 54,9 | | | | 24/13 | | |
| 28 | 429/263 | 62,4 | 59,4 | 2,7 | | 31/20 | 14,4 | Kontrolle |
| 29 | 361/247 | 61,2 | | | | 22 | | |
| 30 | 392/305 | 57,1 | | | | 23 | | |

* Ursprüngliches Gewicht der Leber bezw. der Milz.

** Das zur Ag-Bestimmung benützte Gewicht der Leber bezw. der Milz.

| No | Gewicht der Leber (cg) | Ag-Gehalt in 1 g Leber (γ) | Mittelwert (γ) | Mittl. Abweichg. | % | Gewicht der Milz (cg) | Ag-Gehalt der Milz (γ) | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 31 | 787/570 | 35,3 | | | | 172/115 | | |
| 32 | 630/442 | 33,2 | 39,8 | 5,5 | —32,9 | 247/155 | 6,9 | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) subkutan |
| 33 | 486/354 | 46,8 | | | | 136/86 | | |
| 34 | 550/392 | 44,0 | | | | 180/137 | | |
| 35 | 433/304 | 52,1 | | | | 77/50 | | |
| 36 | 574/386 | 43,2 | | | | 156 | | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 10 verd. subkutan |
| 37 | 500/380 | 31,9 | 44,9 | 7,4 | — 24,4 | 67 | | |
| 38 | 610/450 | 41,2 | | | | 165 | | |
| 39 | 501/347 | 56,3 | | | | 56 | | |
| 40 | 458/305 | 50,0 | | | | 40 | | |
| 41 | 480/330 | 50,0 | | | | 64 | | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 50 verd. subkutan |
| 42 | 453/304 | 58,7 | 50,7 | 3,1 | — 14,6 | 43 | | |
| 43 | 500/335 | 45,1 | | | | 85 | | |
| 44 | 429/247 | 50,0 | | | | 91 | | |
| 45 | 492/372 | 40,7 | | | | 103 | | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 150 verd. subkutan |
| 46 | 368/244 | 50,9 | 48,8 | 5,1 | — 17,8 | 35 | | |
| 47 | 340/223 | 46,7 | | | | 42 | | |
| 48 | 400/260 | 57,1 | | | | 62 | | |
| 49 | 422 | 65,1 | | | | | | |
| 50 | 332 | 70,9 | | | | | | |
| 51 | 412 | 63,7 | 61,6 | 5,2 | | | | Kontrolle |
| 52 | 592 | 55,0 | | | | | | |
| 53 | 562 | 53,6 | | | | | | |
| 54 | 365 | 55,4 | | | | | | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 175 verd. subkutan |
| 55 | 480 | 54,4 | | | | | | |
| 56 | 500 | vere. | 56,3 | 2,3 | — 8,5 | | | |
| 57 | 390 | 54,7 | | | | | | |
| 58 | 392 | 60,5 | | | | | | |
| 59 | 680 | 90,2 | | | | | | |
| 60 | 540 | 97,5 | 97,4 | 5,6 | | | | Kontrolle |
| 61 | 460 | 108,6 | | | | | | |
| 62 | 705 | 93,4 | | | | | | |
| 63 | 440 | 93,9 | | | | | | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 200 verd. subkutan |
| 64 | 542 | 95,9 | 94,9 | 1,6 | | | | |
| 65 | 460 | 92,7 | | | | | | |
| 66 | 350 | 97,1 | | | | | | |
| 67 | 460 | 100,0 | | | | | | 8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 400 verd. subkutan |
| 68 | 410 | 91,2 | | | | | | |
| 69 | 420 | 96,8 | 94,8 | 3,5 | | | | |
| 70 | 415 | 91,5 | | | | | | |

intravenös und die Tiere No. 10—12 je 0,5 $cm^3$ von dem halbverdünnten Immunserum. Die Tiere No. 16—18 erhielten von einem Serum mit dem Titer 1 : 1000 zunächst 1 $cm^3$, dann nach Ablauf einer Woche 7 Tage lang täglich 0,5 $cm^3$ subkutan. Die Tiere No. 19—22 haben die gleiche Prozedur durchgemacht, jedoch mit dem Unterschied, dass die Menge der Erstinjektion hier nicht 1,0, sondern nur 0,5 $cm^3$ (intravenös) betrug. Den Tieren No. 23—25 wurde ohne jegliche Vorbehandlung 7 Tage lang je 0,5 $cm^3$ Serum intravenös gespritzt.

Die Ratten No. 31—34 erhielten 8 Tage lang täglich 0,5 $cm^3$ des antiretikulären Serums mit einem Titerwert von 400 subkutan ; die gleiche Dosierung wurde den Tieren No. 35—39 in 10facher, den Tiere 40—44 in 50facher und den Tieren No. 45—48 in 150facher Verdünnung verabreicht.

Den Ratten No. 54—58 haben wir 1 : 175, denen mit No. 63—66, 1 : 200 verdünntes Serum (mit einem Titer von 400) 8mal in der Menge von je 0,5 $cm^3$ gespritzt ; den Tieren No. 67—70 die gleiche Menge eines 1 : 400 verd. Serums.

Tab. 2. Die Ratten No. 6—9 erhielten durch 8 Tage je 0,5 $cm^3$ des unverdünntes Leberimmunserums (Titer 1 : 200) ; die Tiere No. 10—14 die gleiche Menge eines 1 : 10, die Tiere No. 15—19 eines 1 : 20, die Tiere No. 20—24 eines 1 : 150 verdünnten Serums, wogegen wir den Tieren No. 25—27 ein gewöhnliches Kaninchenserum (kein Immunserum) gegeben haben.

*Die quantitative Bestimmung des in der Leber gespeicherten Silbers*

Es wurde zu allererst geprüft, wie sich das RES der Leber von derart vorbehandelten Ratten in Bezug auf die Speicherung von Silber verhält. Wir haben die Speicherung kolloidalen Silbers mit Hilfe des von uns bereits beschriebenen Verfahrens geprüft. Wir haben erhofft, dass grosse Serumdosen eine Lähmung, kleine eine Irritation des RES bewirken würden. Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche sind aus der Tabelle zu entnehmen. Kleinere Abweichungen als 10% haben wir in keinem Fall in Betracht genommen. Eine signifikante Abweichung ist in der Speicherung der Leber der Tiere No. 16—48 zu sehen, an denen das ARCS eine Blockierung von durchschnittlich 27% bewirkt hat. Eine die Speicherung fördernde Konzentration des Serums konnten wir nicht erreichen. Selbst die Verdünnung 1 : 150 hat eine Blockade von 17,8% bewirkt, wogegen das Serum in der Verdünnung 1 : 200 keine signifikante Änderung bewirkt hat.

Zur Prüfung, wie weit des ARCS spezifisch auf die Blockierung des RES der Leber wirkt, haben wir ein Antileberserum verwendet. Wie aus Tab. 2. hervorgeht, hat nur das konzentrierte Serum an den Tieren No. 6—9 eine Blockade von 21% bewirkt, wogegen verdünnte Sera wirkungslos waren.

TABELLE 2.

| No. | Gewicht der Leber (cg) | Ag Gehalt in 1 g Leber ($\gamma$) | Mittelwert | Mittlere Abwechslung | Prozentwert | Gewicht der Milz (cg) | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | * ** | | | | | * ** | |
| 1 | 386/244 | 61,4 | | | | 16/08 | |
| 2 | 454/317 | 54,9 | | | | 24/13 | |
| 3 | 429/263 | 62,4 | 59,4 | 2,7 | | 31/20 | Kontrolle |
| 4 | 361/247 | 61,2 | | | | 22 | |
| 5 | 392/305 | 57,1 | | | | 23 | |
| 6 | 498/319 | 48,3 | | | | 51 | Leberimmunserum (Titer |
| 7 | 537/387 | 40,5 | 46,9 | 3,8 | — 21,0 | 67 | 200) 8mal je 0,5 cm³ sub- |
| 8 | 403/285 | 52,6 | | | | 44 | kutan, unverdünnt |
| 9 | 442/279 | | | | | 45 | |
| 10 | 386/252 | 57,6 | | | | 32 | |
| 11 | 333/167 | 70,5 | | | | 33 | Leberimmunserum (Titer |
| 12 | 488/332 | 53,6 | 61,6 | 6,1 | | 42 | 200) 8mal je 0,5 cm³, sub- |
| 13 | 425/284 | 58,3 | | | | 43 | kutan, 1 : 10 verdünnt |
| 14 | 385/251 | 68,2 | | | | 37 | |
| 15 | 404/310 | 52,1 | | | | — | Leberimmunserum (Titer |
| 16 | 312/199 | 65,3 | | | | 52 | 200) 8mal je 0,5 cm³, sub- |
| 17 | 398/276 | 63,1 | 59,9 | 5,8 | | 40 | kutan, 1 : 50 verdünnt |
| 18 | 401/274 | 53,1 | | | | 48 | |
| 19 | 371/247 | 65,9 | | | | 53 | |
| 20 | 407/273 | 44,6 | | | | 49 | Leberimmunserum (Titer |
| 21 | 368/248 | 55,2 | | | | 42 | 200) 8mal je 0,5 cm³, sub- |
| 22 | 527/367 | 50,3 | 55,1 | | | 42/08 | kutan, 1 : 150 verdünnt |
| 23 | 389/262 | 60,1 | | | | 70 | |
| 24 | 442/302 | 55,3 | | | | 47 | |
| 25 | 524/341 | 55,2 | | | | 42 | 8mal je 0,5 cm³ aus dem |
| 26 | 537/357 | 54,8 | 53,6 | 1,8 | — 9,9 | 46 | unverdünnten Serum eines |
| 27 | 498/358 | 51,0 | | | | 62 | nicht vorbehandelten Kaninchens |

* Ursprüngliches Gewicht der Leber bezw. der Milz.

** Gewicht der Leber und Milz zur Ag-Bestimmung.

### *Das histologische Bild des ARCS-Wirkung*

Im Vergleich zu den Kontrolltieren fiel anlässlich der Obduktion der Versuchstiere die hochgradige Vergrösserung der Milz auf (vgl. Abb. 1). Diese Milzvergrösserung ist eine typische Begleiterscheinung der Darreichung von ARCS. Im histologischen Bild fällt dementsprechend die hochgradige Blutfülle der Milz auf. Die weisse Pulpa ist auf Kosten der roten hyperplastisch. Die Abnahme der Zahl der Malpighi'schen Follikel und die Vergrösserung der zurückgebliebenen Follikel ist recht auffallend (Abb. 2). Infolge Vermehrung

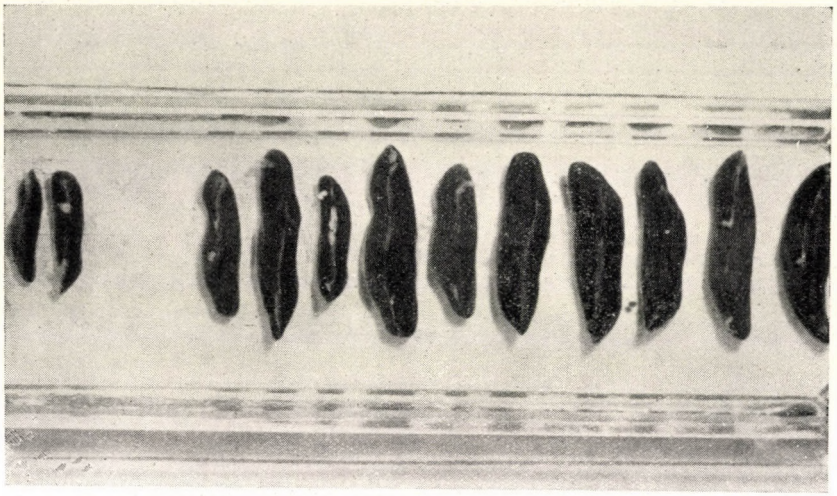


*Abb. 1.* Die ersten zwei Milzpräparate stammen von Kontrollen, die übrigen 10 von Versuchstieren. Auffallende Milzvergrösserung der Versuchstiere.

der lymphoiden Trabekel erheben sich die Malpighi'schen Knötchen nicht. Es gibt auch kleinere Malpighi'sche Knötchen, denen die Arterien abgehen, so dass diese den sekundären Follikeln der Lymphknoten entsprechen. Die

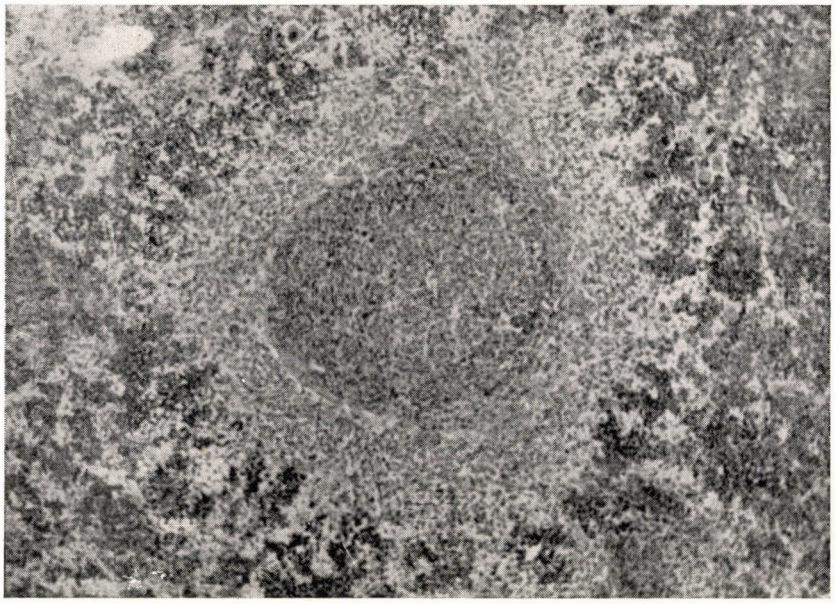


*Abb. 2.* Rattenmilz von einem mit 8mal 0,5 cm³ ARCS (Titer: 400) behandelten Tier. Vergrösserter Malpighi'scher Körper, vermehrte weisse Milzpulpa.

Schichtung der Malpighi'schen Follikel ist verwaschen. Das Reaktionszentrum ist verhältnismässig ausgedehnt, die lymphozytäre Zone ist schmal, die Übergangszone ist zur Gänze geschwunden und der Rand des Malpighi'schen Knötchens scheint mit der Umgebung zusammenzufliessen. Im Reaktionszentrum gibt es aber keine reifen Lymphozyten ; das Zentrum ist im allgemeinen zellarm. Die Zellen sind vor allem epithelartig in Trabekel angeordnete Lymphoblasten und Plasmazellen (Abb. 3). In den als helle Inseln imponierenden Retikulum-

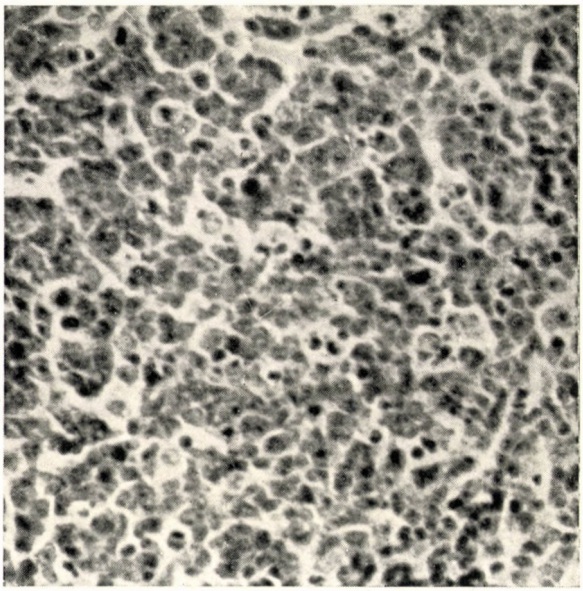


*Abb. 3.* Milz einer mit 1 $cm^3$ und nach einer Woche mit $7 \times 1$ $cm^3$ ARCS (Titer 1000) behandelten Ratte. In Balken angeordnete Lymphoblasten und Plasmazellen. Bei Speicherung von Zellresten in einer Retikulumzelle.

zellen sind pyknotisch zerfallene Zellreste zu sehen. Gelegentlich sieht man auch Mitosen. Je konzentrierter das Serum war, umso eher finden wir eine lymphoide Umwandlung der Milz. Diese manifestiert sich vor allem in der grossen Zahl der Lymphozyten und Lymphoblasten in der Pulpa. Unter den Zellen des Reaktionszentrums sind gelegentlich kernhaltige Erythrozyten und myeloide Elemente zu sehen, was nebst der lymphoiden Umwandlung auf eine geänderte Funktion der Milz hinweist. Die am meisten charakteristische Veränderung ist die Vergrösserung und verwaschene Schichtung der Malpighi'schen Knötchen. Je konzentrierter das zur Behandlung verwendete Serum war, umso mehr eosinophile Riesenzellen sind mit homogenem Plasma und mit verschiedenst geformtem Kern zu sehen, die sich — da man auch Übergangs-

formen sieht — aus den Retikulumzellen ableiten lassen. Die Retikulumzellen wandeln sich auch in Lymphoblasten um, da Übergangsformen zwischen diesen beiden Zellarten ebenfalls zu sehen sind.

Die Wirkung des ARCS auf die Leber zeigt sich in einer mässigen Quellung, groben basophilen Körnelung der Leberzellen und in einer Einengung der Sinuse. In den Sinusen sind grosse, plasmareiche Zellen mit einem geschrumpften Kern, von verschiedener Gestalt zu sehen, welche dem hypertroph gewordenen

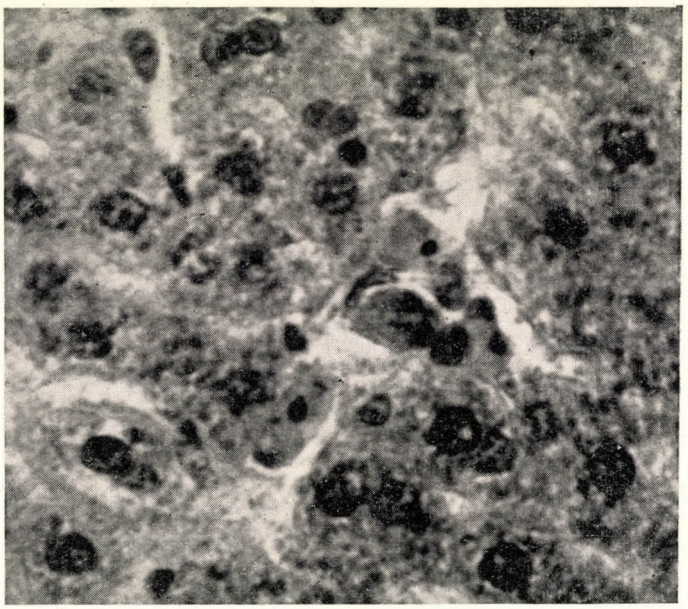


*Abb. 4.* Die Leber einer mit 0,5 cm³ und nach einer Woche mit 7×0,5 cm³ ARCS (Titer 1000) behandelten Ratte. Grosse desquamierte Kupffer'sche Zellen mit pyknotischem Kern.

und sich abgelösten Sinus-Endothelien entsprechen (Abb. 4). Es ist festzustellen, dass auf die Einwirkung des Serums hin das Sinus-Endothel viel Silber in Form von grossen Schollen speichert, was mit der chemisch nachgewiesenen verminderten Speicherung in Widerspruch steht. Die Kupffer'schen Zellen sind mitunter vakuolig, zeitweilig degeneriert und abgestossen.

### *Die Wirkung des Antileberserums im histologischen Bild*

Das Antileberserum löst in der Milz keine wesentlichen Abweichungen aus. In der Leber findet man hingegen eine Atrophie der Leberbalken und eine Erweiterung der Sinuse. Die Kupffer'schen Zellen sind intakt, auch jene, die sich von der Wand abhebend im Stadium des Mobilwerdens befinden. So ist

die Auskleidung der Sinuse gut zu überblicken. Eine Silberspeicherung ist nicht zu sehen, was im Gegensatz zu den grossen Silberschollen, die nach Einwirkung des ARCS in den vorerwähnten degenerierten Kupffer'schen Zellen zu beobachten war, recht auffallend ist. Die Leberzellen enthalten nur wenig Fett. In manchen Fällen findet man in den Sinusen kleine abgestossene, aber intakte Sinusendothelzellen. Stellenweise ist das Lumen der Sinuse mit zahlreichen derartigen Zellen voll. Es konnte festgestellt werden, dass eine derartige Des-

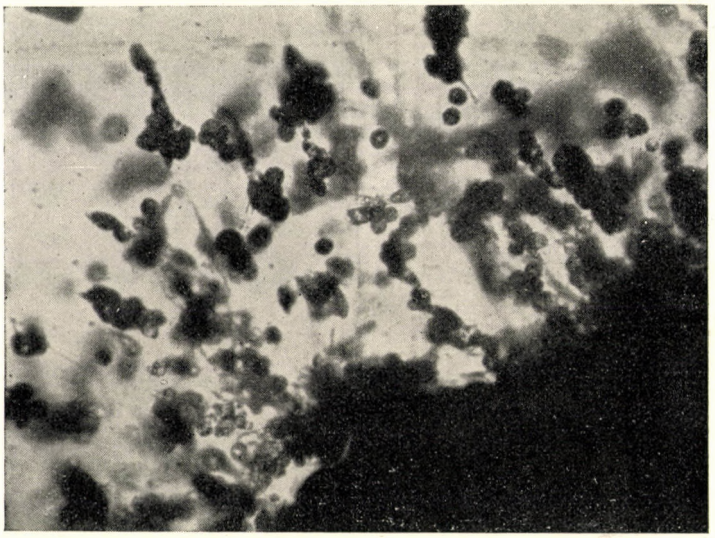


*Abb. 5. a)* 24 stündige Kultur der Rattenmilz auf einem Nährboden, der zu ¼ ARCS (Titer 1000) enthält. Degeneration, Untergang und Verballung der Wanderzellen.

quamation, d. h. eine Mobilisierung der Kupffer'schen Zellen auch auf Einwirkung eines artfremden Serums auf die gleiche Weise erfolgt, so dass dieser Befund in keiner Weise verwertet werden konnte.

### *Die Wirkung des ARCS in Milzgewebskultur*

Die Wirkung des Serums wurde auch in Gewebskulturen geprüft. Die Milz neugeborener Ratten wurde auf einen Nährboden explantiert, welcher zu ¼ Hühnerembryonensaft, zu ¼ Hühnerplasma, zu ¼ menschliches Plazentarserum und zu ¼ das vorerwähnte ARCS von 1 : 1000 Titer enthielt. Nach 24 Stunden war kein Wachstum vorhanden, es war nur eine Emigration von Zellen zu sehen, wobei die emigrierten Zellen einer raschen Degeneration anheimfielen (Abb. 5/a). Nach Zerfall der emigrierten Zellen, etwa 72 Stunden nach vollzogener Explantation beginnt ein Wachstum im Bindegewebe, wie

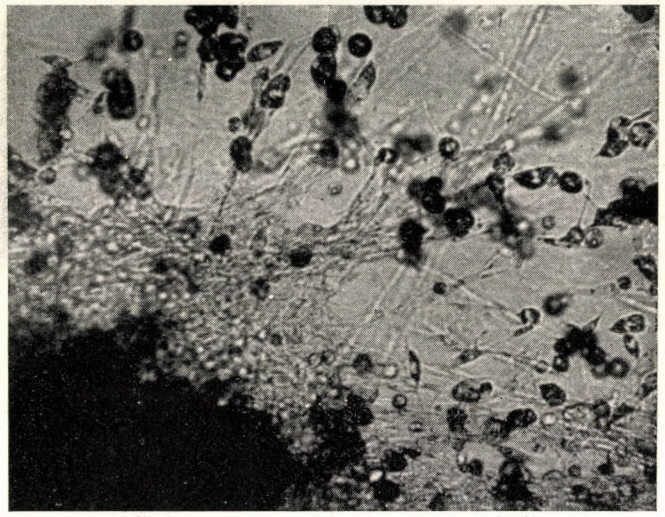


*Abb. 5. b)* Dieselbe Kultur nach 72 Stunden. Beginn des Bindegewebswachstums.

Abb. 5/b demonstriert. Wenn man Milzstückchen in einen Nährboden explantiert, der vom Vorerwähnten sich nur darin unterscheidet, dass er kein ARCS enthält, beginnt die Migration der Zellen und das Wachstum auf die bekannte Art. Nach 24 stündigem Wachsen wurde das Serum tropfenweise

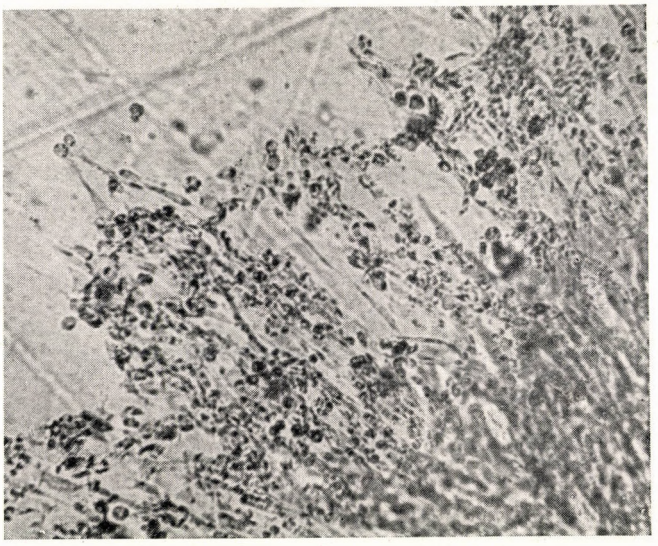


*Abb. 6.* ARCS (Titer 1000) wurde einer 24 stündigen Kultur von Rattenmilz zugetropft *a)* 6 Stunden nach dem Zusatz.

*Abb. 6. b)* 24 Stunden nach dem Zusatz.

der Kultur zugesetzt ; die eintretenden Veränderungen wurden gefilmt. Die lebhaft beweglichen Lymphozyten und Makrophagen werden wenige Minuten nach Zusatzt des Serums abgerundet, unbeweglich, ohne dass es zum Stillstand des Wachstums der Bindegewebszellen gekommen wäre. Auf Abb. 6/a werden 6 Stunden nach dem Zusatz des Serums die untergangenen mobilen Zellen

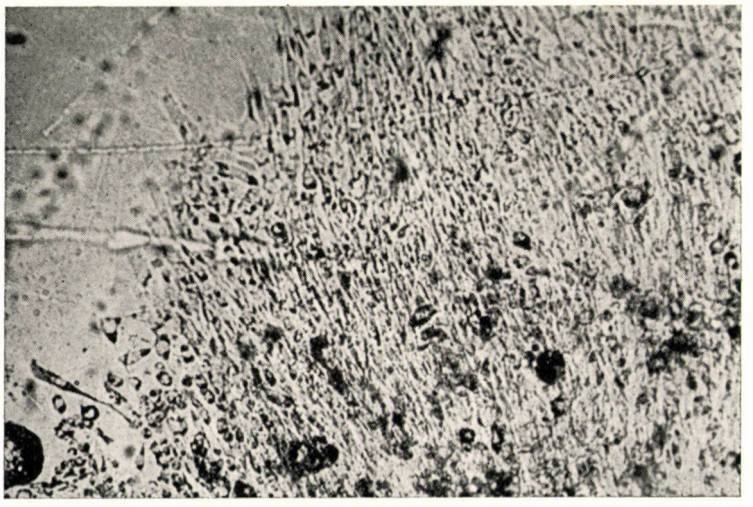
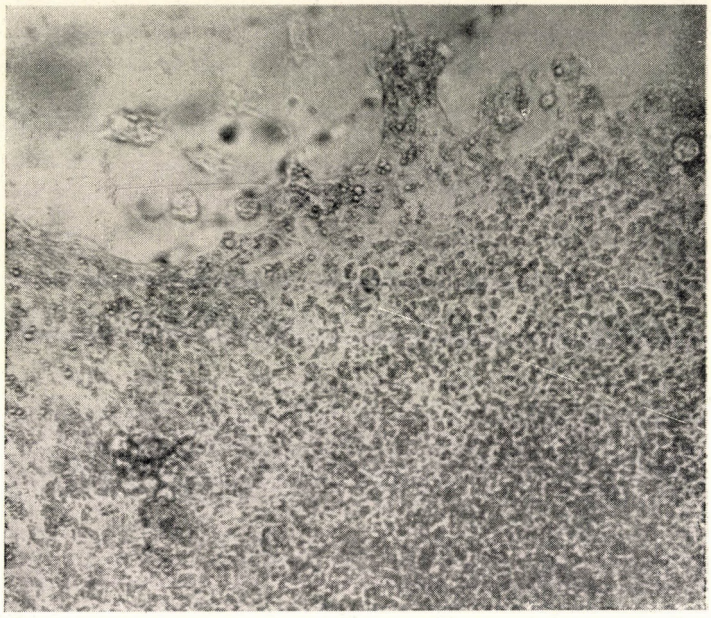
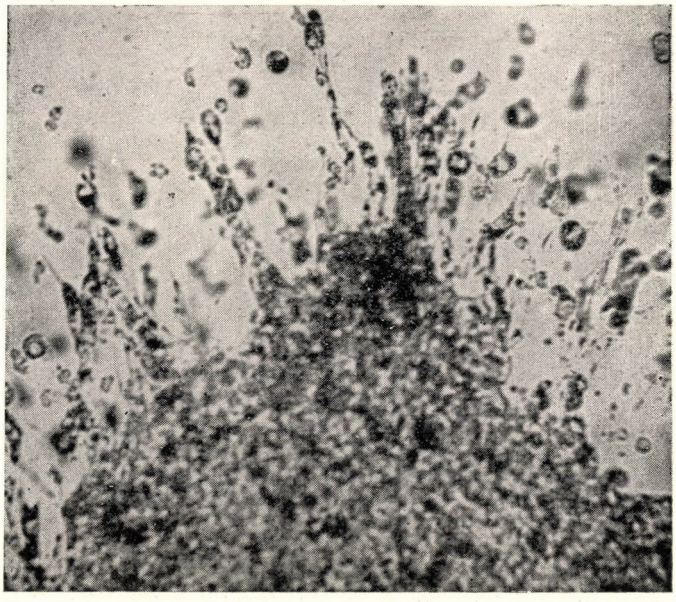


*Abb. 6. c)* 48 Stunden nach dem Zusatz.
Am Bild *a)* ist eine Abrundung, beginnende Degenerierung der mobilen Zellen zu sehen, wogegen die Bindegewebszellen intakt sind. *b)* Die vorerwähnten degenerierten Zellen sind an die wachsenden Bindegewebszellen adsorbiert. *c)* Intensives Bindegewebswachstum.



*a*



*b*

*Abb. 7.* 48 stündige Leberkultur einer frisch geworfenen Ratte.
*a)* Kontrollkultur, deren Nährboden kein Antileberserum enthält.
*b)* Der Nährboden enthält zu ¼ Antileberserum (Titer 200).
In der Kultur *b)* fehlt das Wachstum der Epithelien, es sind nur Wanderzellen zu sehen.

gezeigt, während nach 24 Stunden (Abb. 6/b) diese untergangene Wanderzellen sich an die wachsenden Bindegewebszapfen adsorbiert haben. 48 Stunden nach dem Serumzusatz (Abb. 6/c) ist ein ausserordentlich intensives Wachstum des Bindegewebes festzustellen.

### *Die Wirkung des Antileberserums*

In Kulturen von neugeborenen Rattenleber, wo als Nährboden ein dem zuvor diskutierten analog zusammengesetztes Substrat verwendet wurde (lediglich an Stelle des ARCS wurde ein Antileberserum zugesetzt), war ein Ausbleiben des Epithelwachstums zu beobachten, wobei makrophage Zellen aus der Kultur emigriert sind. Während in der Kontrollkulturen immer ein Epithelwachstum festzustellen war in Form einer Platte oder eines Zapfens (Abb. 7), trat auf die Einwirkung des Immunserums hin unter Zurückdrängung des Leberwachstums zeitweilig die Mobilisierung der Makrophagen in den Vordergrund.

### *Besprechung der Ergebnisse*

Auf Grund der Beobachtung, dass ein mit einem Organextrakt hergestelltes organspezifisches Immunserum in grossen Dosen lähmt, in kleinen stimuliert, gibt das ARCS eine Möglichkeit zur Regulation der Tätigkeit des RES. *Kawezkij* und *Diadsua* haben in den Wunden von Mäusen [7] auf die Einwirkung kleinerer Dosen des ARCS eine Mobilisierung von Polyblasten und Makrophagen beobachtet, während bei Applikation lähmender Dosen der Wundsekret zellärmer war. Ermunternde Ergebnisse sind von *Bogomoletz* [3] bei Knochenbrüchen beschrieben worden, was von *Schneider*, *Hilburn*, *Gilham*, *Pomerat* [13], *Ormsby* und *Strauss* [16] bestätigt wurde. Im Rahmen der mit dem RES verknüpften Untersuchungen hat uns vor allem die Frage interessiert, wie durch ein retikuloendotheliales Immunserum die Speicherung im RES der Leber beeinflusst wird und ob eine etwaige Beinflussung derselben spezifisch ist. *Bogomoletz* betrachtet das Bindegewebe als ein einheitliches System, er schreibt »vom biologischen System des Bindegewebes«. Seiner Darstellung nach werden durch das ARCS sämtliche Lebensäusserungen dieses Systems beeinflusst. Da wir wissen, dass das RES wichtige trophische, schützende und vielerlei anderweitige Funktionen hat, ist eine therapeutische Wirkung des ARCS leicht, vorstellbar.

Abgesehen von *Bogomoletz*, *Marchuk* [10] und *Pomerat* (REIS, 12) haben die Wirkung des ARCS zahlreiche Autoren geprüft (*Anigstein*, *Strauss* [16, 17], *Kawezkij* [6], usf.); manche haben sogar ein Antimilzserum untersucht, wie *Nowinsky* [11], *Miale* [10], *Maltz* [8], wobei die Wirksamkeit desselben festestellt wurde. Der auf Grund der *Bogomoletz*'schen Versuchen arbeitende

*Pomerat* spricht an Stelle von ARCS vom retikuloendothelialen Immunserum (REIS). In den vorliegenden Versuchen haben wir festgestellt, dass durch ARCS in der Ratte eine Blockierung zu 27% erzielt wird. In Anbetracht der mit Kuprokollargol, dem elektiven Gift der Speicherung erzielbaren höchstens 30%-igen Blockade [18] ist die vorhin erwähnte als sehr beachtlich anzusprechen. In Begleitung dieser Blockierung findet eine hochgradige Degeneration und Desquamation der Kupffer'schen Zellen statt. Eine besondere Beachtung verdient der Befund, dass wir bei der chemischen Titrierung des Silbergehaltes der Leber eine Blockade feststellen konnten, wobei aber am mikroskopischen Bild eine erhöhte Speicherung manifestiert ist, da das Silber in den Zellen in Form grober Schollen enthalten ist.

Kleinere Dosen des ARCS bewirken nach *Bogomoletz* und *Pomerat* eine relative Lymphozytose ; hiermit stimmen auch unsere Erfahrungen überein. Auf die Darreichung vom löslichen Antigen hin wurde von *Itaka* eine Milzvergrösserung beobachtet, deren Grund in einer Gewebsvermehrung liegt. Wir führen die Milzvergrösserung eher auf die Blutfülle des Organs zurück. Die Milz ist vergrössert, hart, die Kapsel glatt und prall gespannt. Unserer Vorstellung nach erfolgt parallel der Vermehrung der lymphoiden Elemente eine Relaxation der glatten Muskulatur in der Milz. Die Kapsel und die Trabekel verlieren Ihren Tonus, sie können sich nicht kontrahieren ; folglich füllt sich die Milz mit Blut an ; ihre Vergrösserung geht mit einem Funktionsausfall einher. Die Milzvergrösserung ist ein sicheres Zeichen dafür, dass das Serum gewirkt hat. Bei Darreichung von Kontrollsera war ein ähnliches Phänomen nie zu beobachten. Die Wirkung des ARCS auf die Leber — verglichen mit der Wirkung eines Antileberserums — ist recht auffallend. Das Antileberserum hatte weder auf die Leber, noch auf die Milz irgendeine Wirkung ausgeübt.

Die Spezifität der Wirkung lässt sich auch in Gewebskulturen demonstrieren. Nach *Pomerat*, *Nowinsky* [12] werden die Zellen des Milzexplantats durch ARCS im Wachstum und in ihrer Migrationsfähigkeit gehemmt, so dass die Zellen sich bald zu Klumpen vereinen. *Sigurdson* [15] hat den Nachweis geführt, dass ein gegen die Milzzellen gerichtetes Immunserum das Wachstum der Kulturen hemmt, wogegen ein gegen den Nährboden gerichtetes Immunserum wirkungslos ist. Wie durch die vorerwähnten Arbeiten dargetan, beruht die Hemmungswirkung auf die Kulturen nicht auf einer Hemmung der zellulären oxydativen Prozesse, sondern eher auf einer Änderung im enzymatischen System der Zelle. Nach unseren eigenen Beobachtungen übt das ARCS in Milzkulturen vor allem eine Hemmung auf das Wachstum und auf die Beweglichkeit der Makrophagen aus, die sich bald zusammenballen und dann zugrundegehen. Nach Untergang derselben beginnt ein verstärktes Bindegewebswachstum, was unseres Erachtens als Folge eines aus den zerfallenden Makrophagen freiwerdenden Stoffes anzusehen ist. In diesen Versuchen ist nicht erwiesen worden, dass das ARCS die Ursache des Wachstums wäre ; im Gegenteil, anfänglich

ist eher ein Untergang von Zellen zu sehen. In Leberkulturen bewirkt das ARCS eine Wachstumshemmung der Bindegewebselemente, wodurch die Kultivierung reiner Leberzellen möglich geworden ist. Die Wirkung des Antileberserums äussert sich unseren Erwartungen entsprechend nebst Förderung des Bindegewebswachstums in einer Hemmung des Epithelwachstums. Diese Hintanhaltung des Wachstums der Leberzellen stimmt mit dem Befund von *Hubert* [5] überein, der für Ratten ein Antileberrattenserum intraperitoneal gegeben und in der Leber daraufhin Nekrosen und zellige Infiltrate gesehen hat. Bei über lange Zeit fortgesetzter Darreichung sind auch von *Hubert* keinerlei Abänderungen gefunden worden, was durch Heilung der akuten Läsion zu erklären versucht wird. Ähnliche Nekrosen haben wir nicht gesehen.

Aus den vorangehenden Erörterungen glauben wir den Schluss ziehen zu können, dass die stimulierende Wirkung des ARCS vielleicht nicht immer unmittelbar, sondern vielfach durch Freiwerden von Zellzerfallsprodukten zustandekommt. Weiterhin konnten wir feststellen, dass die Wirkung des ARCS auf alle Zellarten des Bindegewebes nicht gleich ist ; am empfindlichsten gegen das Serum sind die mobilen Zellen. Hierdurch ist die Möglichkeit gegeben, durch weitere Reinigung des ARCS seine Spezifität zu erhöhen. Bezüglich der Speicherungsfunktion des RES der Leber gelang es uns nicht, die stimulierende Dosis des ARCS festzustellen.

*Zusammenfassung*

Das antiretikuläre zytotoxische Serum von Ratten bewirkt in der Leber eine 27% Blockade des RES, in der Milz eine lymphoide Umwandlung des Organs. Die Milz vergrössert sich ; die Ursache der Milzvergrösserung liegt einerseits in einen Vermehrung des lymphoiden Gewebes, andrerseits in einen ausgiebigen Blutanschoppung. In der Leber ist eine Desquamierung des Sinus-Endothels zu sehen. In Gewebskulturen bewirkt das ARCS zunächst den Zerfall der mobilen Zellen, nach deren Zerfall ein das Wachstum des Bindegewebes fördernder Stoff zu wirken beginnt. Ein zytotoxisches Antileberserum bewirkt in Leberkulturen eine Hemmung des Epithelwachstums, keine Hemmung der Makrophagen, wogegen das ARCS die Herstellung reiner Epithelkulturen ermöglicht.

## LITERATUR

1. *Anigstein, Ludwik* and *Pomerat :* 1945. Blood changes in the albino rat following administration of reticulo-endothelial immune serum REIS. Fed. Proc. 4 : 1. 111.

2. *Bogomoletz, A. :* 1943. Anti-reticular cytotoxic serum as a means pathogenetic therapy. Am. Rev. Sov. Med. 1. 101—112.

3. *Bogomoletz, A. A. :* 1941. The treatment of fractures with stimulating doses of ACS. Nov. klin. asten. 48 : 122. 1940. International Abstr. Surg. 73 : 364. 1941.

4. *Bogomoletz, A. :* 1946. The prolongation of life. Duell Sloan & Pearce. Inc. New-York.

5. *Hubert, Ester :* 1949. Effect of anti-rat-liver serum on rats. Arch. Path. 47. (4) 399—403.

6. *Kawezkij, R. E.* und *Diadsua, G. F. :* 1945. A kötőszöveti rendszer állapota és a gyulladás képe közötti összefüggésről. Medizinskij Journal XIV. 27—33.

7. *Kawezkij, K. E. :* 1947. Bogomolets antireticularis cytotoxicus serumának alkalmazása a belbetegségek gyógyításában. Meditschnij Journal (16) 467—487.

8. *Maltz, Maxwell, David M. Spam, Norman, Molomut :* 1948. Studies in cellular growth II. Effect of antisplenic-tissue serum (ASTS) on large experimentally induced wounds in guinea pigs. Jour. Immunol. 60 (3) 313—316.

9. *Marchuk, P. D.* : 1943—44. A method of prepareting and preserving anti-reticular cytotoxic serum. Am. Rev. of Sov. Med. Vol. I. 113—123.

10. *Miale* : 1947. The hematologic response in dogs to the administration of anti spleen serum. Blood Jour. Haematol. Vol. 2. No. 2. 175—184.

11. *Nowinski, W.* : 1948. Influence of antiorgan sera upon metabolic process. I. Reticulo-endothelial immune serum (REIS) and the oxygen uptake of rat spleen. Texas Repts. Biol. end Med. 6 (4) : 493—503.

12. *Pomerat, C. M.* : 1946. A review of recent developments on Reticulo-endothelial immune serum (REIS). Quarterly of PHI Beta P. I. Vol. XLII. No. 203—208.

13. *Schneider Martin, Hilburn, D. Gilham, C. M. Pomerat, Andrew Ormsby, W. N. Eggers* and *W. H. Amsworth* : 1950. Influence of anti-reticular Cytotoxyc Serum of the healing of human fractures. Texas Reports on Biol. and Med. Vol. 8. No. 1 (3—10).

14. *Sigurdsson* : 1940. Antigenic properties of living tissue. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. Vol. 45. 237—243.

15. *Stata Norton, Harold Rectus, Wolfe, James Franklin* : 1950. Effect of injections or solubile antigen on the spleen size and antibody production in chickens. Anat. Rec. V. 107.

16. *Straus, Reuben, Runjavac, M. Zaithin, R. Duboff G.*, and *Swerdlow* : Studies an anti-reticular cytotoxic serum. II. Journ. Immun. 54. 151—177.

17. *Straus, R. Horowitz, M. Levinthal, D. H. Cohen, A. L.* and *Runjavac M.* : 1946. Studies on ACS. III. Effect of ACS on Healing of experimentally produced fractures in Rabbits. J. Immun. 54 : 2. 163—177.

18. *Törő I., Velősy Gy.* : 1950. A májban lévő reticuloendothelialis sejtek tárolási fokának mérési módszere. Kísérletes Orvostudomány. 2.

## ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТИКУЛЯРНОЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ (АЦС) НА ФУНКЦЮ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (РЭС)

И. Тэрэ и Б. Арош

Из Гистологического и эмбриологического института Будапештского медицинского университета, (Зав. проф. Имре Тэрэ).

Р е з ю м е

Антиретикулярная цитотоксическая сыворотка крыс вызвала 27%-ую блокаду РЭС'а в печени. В слезенке же наблюдалось лимфоиднос пресбразсвание. Слезенка чрезмерно увеличивалась. Причиной этого можно считать, отчасти повышение количества лимфоидной ткани, а отчасти большой застой крови. В печени наблюдается десквамация эндотелия синусов. В тканиевых культурах АЦС действует на уничтожение движимых клеток. После распада последних образовывается вещество, стимулирующее рост соединительной ткани. Противопеченочная цитотоксическая сыворотка задержиала рост эпителия в культурах печеночной ткани, но в то же время не задержиала рост макрофагов. Наоборот, применение АЦС привело к образованию чисто эпителиальных культур.

Department of Histology and Embryology of the University in Budapest
*(Director : Prof. I. Törő)*

Department of Anatomy and Biology of the University in Debrecen
*(Director : Prof. I. Krompecher)*

The Physical Institute of the University in Debrecen
*(Director : Prof. S. Szalay)*

# QUANTITATIVE ESTIMATION OF ALKALINE PHOSPHATASE IN SYMPATHETIC GANGLIONS AND OF ITS CHANGES DURING PREGNANCY

*Béla Aros, Tibor Barka, Zoltán Pósalaky* and *Gabriella Gerecze*
*(Received : 21. April 1951)*

We have been examining the action of procaine upon sympathetic ganglions for some time, among other items, we intended to examine the action of procaine upon alkaline phosphatase in the ganglion. The data of literature are very unsatisfactory on the quantity, variability of concentration and exact localisation of the alkaline phosphatase in the ganglions. Thus we were compelled to examine these items first of all. It is the result of this research which we want to report here briefly.

Since the method for estimation of phosphatase had been established by *Gömöri* and *Takamatsu* in 1939, the phosphatase activity of the nervous system has been often dealt with, by *Gömöri*, *Bourne* & al., *Landow* & al., etc. Most of the examinations concern the central nervous system, very few data are found about the phosphotase contents of sympathetic ganglions. Recently the alkaline phophatase activity of the latter was discussed by *Sulkin* and *Kuntz*. The localisation of the enzyme in the ganglions was described by them and no attention was paid to the fluctuations of the enzymatic activity, to differences found between the different ganglions.

## *Material and Methods*

Investigations into the localisation of the enzyme were carried out with the *Gömöri—Takamatsu* method. As fixative for the ganglions 80 per cent. alcohol, at 3° C was used wherein the ganglions were placed immediately after sacrificing the animals. Embedding in paraffine, phosphatase estimation, using the usual standard methods.

For quantitative estimation of the enzyme in sympathetic ganglions the quantitative histochemical method devised by *Barka*, *Szalay*, *Pósalaky* and *Kertész* was used. Essentially, it consists of using a lead tracer (charged by Thorium B) in the *Gömöri—Takamatsu* reaction. Hereby it is possible to estimate quantitatively the lead sulfide deposits, formed proportionally to the enzymatic activity, deposited at the site of such activity. The method proved to be especially suitable for estimating the enzymatic activity in small specimens.

In our experiments, ganglions of rabbits, cats and guinea-pigs were used.

## *Experimental Results*

1. *The localisation of alkaline phosphatase in the superior cervical ganglion of the rabbit.* In describing the localisation of alkaline phosphatase we rely upon findings in the superior cervical ganglion of the rabbit. As regards the localisation, other species examined (cat, guinea pig) do not display any remarkable divergence.

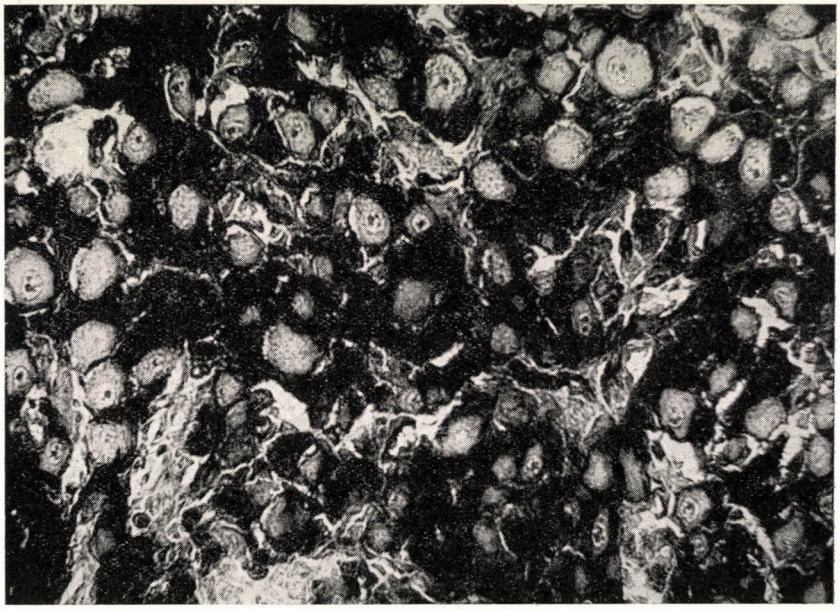


*Fig. 1.* Superior cervical ganglion, rabbit. Incubation: 10 min. at pH 9,4 at 37° C.

No differences were found, as regards localisation of the enzyme, between the superior and inferior cervical and coeliac ganglions.

The nerve tissue is regarded in literature as one containing but small quantities of alkaline phosphatase. That is why it was surprising to see a marked phosphatase reaction after the incubation for 30—60 minutes. The marked reaction is indicative of a considerable enzymatic activity. For examination of enzymatic localisation, cuts incubated for 5—15 minutes, proved to be most suitable.

The connective tissue capsule of the ganglion and connective tissue bundles traversing the capsule are free of any enzymatic activity. On the other hand some parts in the ganglion contain great quantities of the enzyme (Fig. 1, 5, 6). The plasma of the nerve cells cannot be regarded as free of enzymatic activity since a slight granular reaction is displayed there too. The reaction is appearently

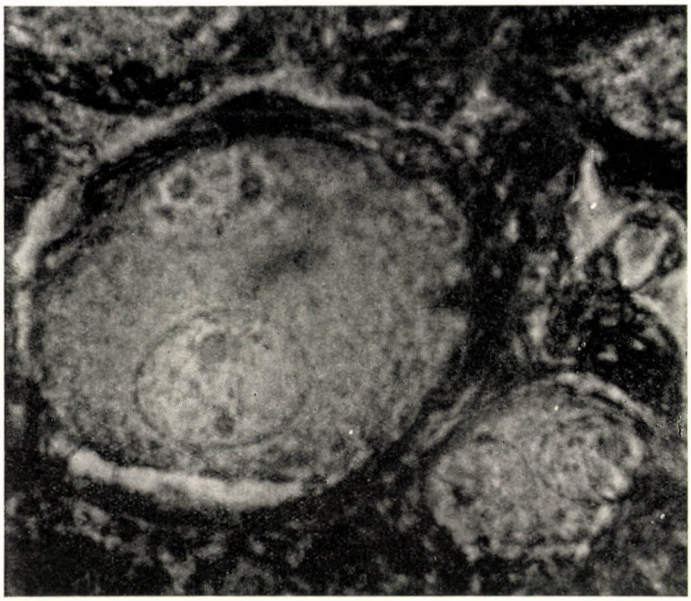


*Fig. 2.* Nerve cell from the ganglion with capsular cell. Magnification 1200×. Magnification of a party of Fig. 1.

more marked in the peripherial parts of the nerve cell protoplasm, where there are Nissl granula in a greater number too (Fig. 2, 3). The dendrits of the nerve cell do not contain phosphatase, therefore no enzymatic reaction is displayed by them. The plasma of different nerve cells does not display differences in the intensity of the phosphatase reaction that could be taken seriously. There are no differences in the tingibility of the cells comparable to those found in hematoxylin-eosin specimens (dark and bright cells). A markedly positive reaction is found both in the membrane of the nucleus and in the nucleolus. Within the nerve cells the most marked reaction is displayed by the nucleolus. The nucleolus and nucleus-membrane are well stained in those specimens too where prior to the reaction, the enzyme was inactivated by heat, etc.; in these specimens the reaction is surely due to an aspecifical linkage of the lead-ions. Taking into consideration this non-specific lead fixation, a high enzymatic activity of the nucleolus is nevertheless, obvious. It is a well-known fact that the enzyme is contained in greatest quantity in those tissue elements which display the highest non-specific fixation of lead, and *vice versa (Newman* et al.*)* Within the nucleus a few granula with enzymatic activity are to be seen. The reaction of binuclear nerve cells is similar.

The greatest quantities of alkaline phosphatase are found in the sympathetic ganglions in the layers around the nerve cells. All parts of the ground-

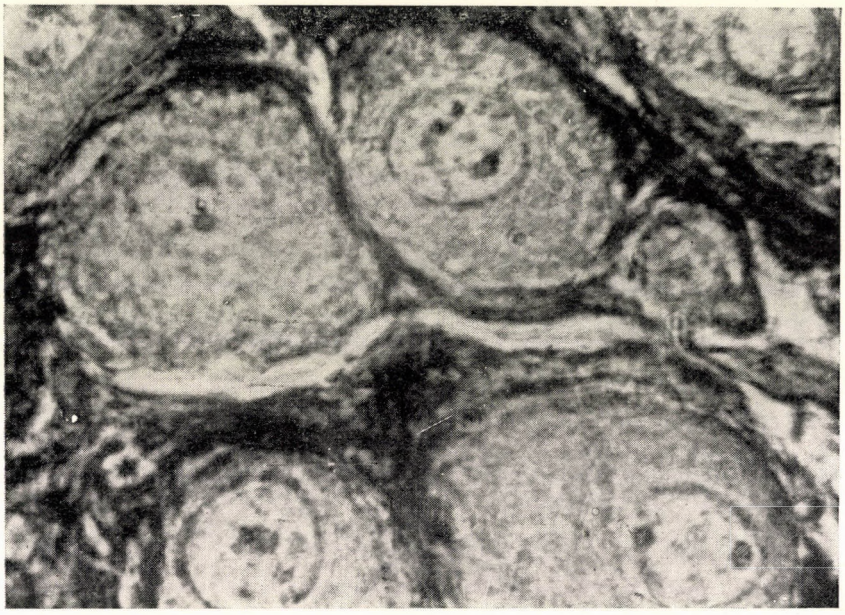


*Fig. 3.* Another group of nerve cells from the same specimen.

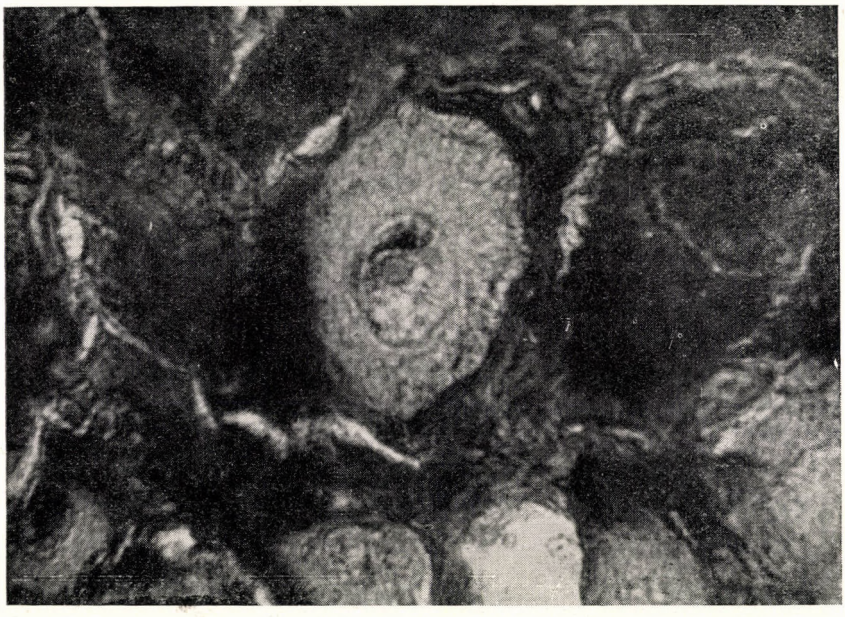


*Fig. 4.* Nerve cell from the inferior cervical ganglion, rabbit. Marked reaction of interstitium.

substance display an equally high enzymatic activity, to which the typical phosphatase reaction in the sympathetic ganglions is due. A positive reaction is, thus, given by the nerve fibers, by the nerve seaths, the capsular cells adjacent to the ganglions, and the interstitial glia cells in a somewhat greater distance. The reaction of these elements is so marked that a differentiation between them is hardly possible (Fig. 4). The capsular cells adjacent to the ganglion do not display any difference from interstitial cells, similarly to their behaviour in cuts prepared in other ways. No different reaction is seen between the plasma of

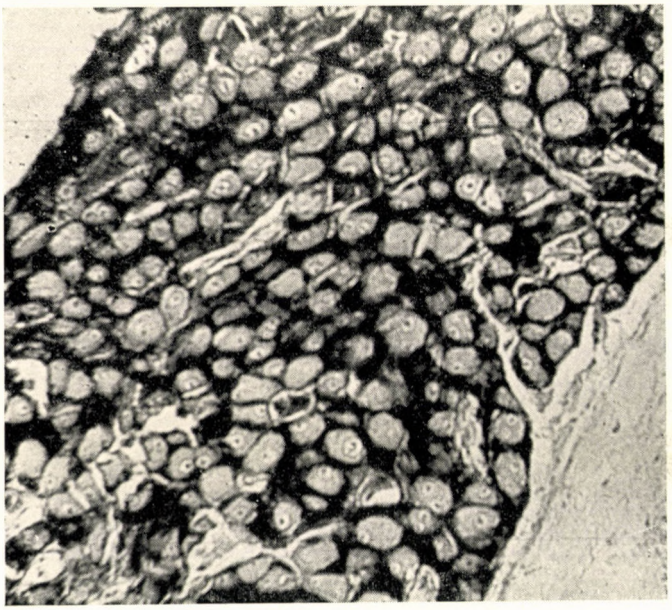


*Fig. 5.* Phosphatase reaction in the coeliac ganglion, rabbit. There is no enzymatic reaction in the connective tissue.

capsular and glia cells. Accordingly it cannot be stated whether their plasma displays the positive reaction or whether this semblance is due to traversing fibers containing the enzyme. It is, on the other hand, clearly seen, that the capsule of the nerve cell displays a totality of enzymatic activity. Since according to *Kuntz* and *Sulkin*'s statements the glious capsule does not contain anything else than cellular elements, one is justified to state that the plasma of glia cells contains phosphatase too. The interstitial glia cells in the layer between the nerve cells display a marked reaction. The uniformity of the phosphatase reaction of the glia and of the capsular cells is indicative of the non-different nature of these elements.

As already briefly mentioned, a marked reaction is seen in inactivated specimens too, in the nucleus membrane and in the nucleolus of the nerve cells. A tinction is seen in the nuclei of the fibrocytes in the capsule around the ganglion too, while the capsule itself is phosphatase-negative. In inactivated specimens differences are discernible among the plasma of the single nerve cells. It is to be stressed that the reaction of the vascular endothelium — which is generally regarded as of high phosphatase-activity — is less marked than the reaction in the interstitium.

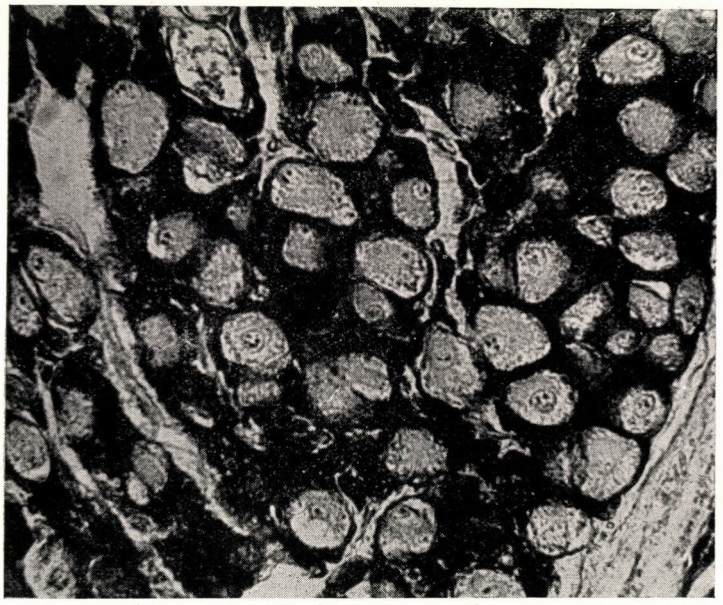


*Fig. 6.* Coeliac ganglion, rabbit. The connective tissue capsule and connective tissue bundles intruding into the ganglion are free of phosphatase.

2. *Differences in the alkaline phosphatase activity between superior and inferior cervical and coeliac ganglions.* In examining this problem, the quantitative histochemical reaction, relying upon radioactive lead tracer, as mentioned in the methodical part, has been used. The experimental results are summarised in Table I. The enzymatic activity of the rabbit in the superior cervical and coeliac ganglion is expressed in Pb $\gamma/mm^3$. tissue. The data of the table display differences between the two aforementioned ganglions amounting up to 50 per cent., the activity in the superior cervical ganglion being more marked. The difference seems to be statistically probably significant ($S = 3{,}1$). A similar difference is found between the superior and inferior cervical ganglions in the cat.

*Table I.*

The phosphatase activity of the sympathetic ganglions in the rabbit and in the cat, measured in Gamma Pb for 1 mm³ tissue. Incubation at 37° C, at pH 9,4 in a 1 per cent. sodium gylcerophosphate veronal buffer solution

| | Phosphatase activity Pb γ/mm³ tissue of ganglion | | | |
|---|---|---|---|---|
| | cervicale sup. in control rabbits | coeliacum in control rabbits | Remark | Sign. diff. (S) |
| In controll rabbits | 247,8 | 115,6 | of 2 kg weight | |
| | 253,7 | — | 1,5 « « | |
| | 147,6 | 96,3 | 2 « « | |
| | 129,9 | 80,5 | 0,5 « « | |
| | 149,3 | — | 2 « « | |
| | 120,3 | 86,0 | 1,5 « « | |
| | 151,7 | 120,9 | 1,5 » « | |
| | 172,9 | 99,8 | Mean | 3,1 |
| | 57,5 | 17,8 | Standard deviation | |
| In pregnant rabbits | 294,7 | 117,5 | 2—3 weeks pregnant | |
| | 236,7 | 80,0 | 4 « « (approx.) | |
| | 212,5 | 150,8 | 4 « « | |
| | 179,7 | 152,2 | at the end of pregnancy | |
| | 201,3 | 153,2 | at the end of pregnancy | |
| | 201,0 | 152,0 | 1—2 weeks pregnant | |
| | 195,0 | 137,0 | early pregnancy | |
| | 217,3 | 134,9 | Mean | 4,6 |
| | 12,1 | 27,4 | Standard deviation | |
| | 1,7 | 2,7 | Sign. diff. between controll and pregnant group (S) | |

The significance of difference is computed :

$$S = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\delta M_1 - \delta M_2}}$$

*Changes in the phosphatase activity of sympathetic ganglions during pregnancy.* By chance, the ganglion of a pregnant rabbit was also examined. As it seemed to contain — in comparison with non-pregnant rabbits — increased quantities of phosphatase this problem was examined more closly. The enzymatic activity of 7 pregnant rabbits and two pregnant cats was examined. The results are summarised in Table 1. It is appearant from the data that ganglions of pregnant animals display a higher enzymatic activity. The enzymatic activity of 7 non-pregnant rabbits amounts on the average to 172,9 units (as designed by us) whereas the average enzymatic activity value of the 7 pregnant rabbits is 217,2 Pb γ/mm³. The significant difference amounts to : 1,7 which is of borderline importance. In pregnant animals a higher enzymatic activity

is found in the coeliac ganglion too. This amounts in the controlls to 99,8, in pregnant animals on an average to 134,9. The difference is here more marked, the significant difference 2,7. Similar differences were found between the ganglions of pregnant and non-pregnant cats too. The differences between the enzymatic activity of the superior cervical and coeliac ganglions is demonstrable in pregnant animals, too, it seems in this case rather more marked. The enzymatic activity of superior cervical ganglion in pregnant rabbits amounts to 217,3 of the coeliac ganglion to 134,9 Pb $\gamma/mm^3$ The significant difference is : 4,6.

As demonstrated in Table II., there is some difference between male and female animals too as regards phosphatase activity of the ganglions. However, this problem was not further examined.

*Table II.*

| Phosphatase activity Pb $\gamma/mm^3$ tissue of ganglion | | |
|---|---|---|
| cervicale sup. in *control* cats | cervicale inf. | Remark |
| 282,9 | 172,4 | Male |
| 228,6 | 139,7 | Male |
| 190,0 | 143,0 | Female, non pregnant |
| 234,1 | 151,7 | Mean |
| 323,6 | 253,0 | Pregnant |
| 349,4 | 220,9 | Pregnant |
| 336,5 | 236,9 | Mean |

## *Discussion*

The role of phosphatase in cellular metabolism is only partly known. It should not be forgotten that the role of phophatase will not be understood before the functions of the total enzymatic system are disentangled of which the phosphatase is but a part only *(Moog)*. In the ganglions phosphatase plays an important role in metabolic process, so first of all in hydrolysis. The connections between phosphatase and nuclein acid metabolism were also demonstrated *(Jeener)*. Some connection between phosphatase and Nissl granula, as observed by us, was assumed by *Sulkin* and *Kuntz* too. The fact that the greatest activity was demonstrated in the interstitium, is indicative of the important role of glia

cells in preserving the normal function of the nerve cells. Interstitial glia cells, and first of all capsular cells suffer some changes while the nerve cell exerts any action, as has been demonstrated by *Kuntz* and *Sulkin* after irritation of preganglionary sympathetic fibres. Both in the nerve and in the glia cells vitamin C has been demonstrated by *Sulkin* and brought in connection with the Golgi matter by him.

The differences found in the enzymatic activity between upper and lower cervical and coeliac ganglions can be explained in several ways. Probably this finding is partly due to the fact that in the coeliac and inferior cervical ganglion less interstitium is contained than in the upper cervical one. The aforementioned two ganglions contain a larger number of nerve cells, with a poor enzymatic activity. This is a satisfactory explanation of the demonstrated differences. Nevertheless, there are possibly real differences in the enzyme contents, due to the functional differences. This problem is naturally not easy to solve.

A problem of similar difficulty is that of the higher enzymatic activity in the ganglions of pregnant animals. During pregnancy a hyperphosphatasemia occurs, as described multitudinously *(Burthiault, Heredia, Coryn, Du Voil,* etc., see at *Baur)*. This may cause in some way the increased activity. On the other hand, it is well known too that changes of the hormonal equilibrum may activate phosphatases. So the gonadotropic hormone causes a marked rise in the phosphatase contents of the femur in the rat *(Moog)*. The changes in the enzymatic activity may due in this case also to some structural change, i. e. to an increase of the interstitium of the ganglions during pregnancy.

The problem of the different enzymatic activity of male and female animals needs further experimental investigations ; similarly the problems what caused the scattering of the activity values in our material within the single groups, what the effect of age, of the stage of pregnancy etc. It is noteworthy that *Barr* found sexualdimorphic differences in the nerve cells and in the ganglions.

Some change in the enzymatic activity of the ganglions occurs in relation to age. We want to stress that no enzymatic activity was demonstrable in the sympathetic ganglions of rabbit-embryo. Our further investigation of this problem are in progress. By this observation attention is called to some new interesting chemical problems of histogenesis.

*Summary*

The phosphatase activity in the sympathetic ganglions of the cat, rabbit and guinea pig has been examined histochemically and by a quantitative histochemical tracer method. The localisation of the enzyme is exactly described. A higher enzymatic activity of the superior cervical ganglion in comparison with the inferior cervical and coeliac ganglion is stated. This is probably due to structural differences. During pregnancy some increase of the enzymatic activity occurs in the sympathetic ganglion.

## REFERENCES

1. *Barka T., Szalay S., Pósalaky Z.* és *Kertész L. :* 1951. Quantitatív histokémiai phosphatase meghatározás rádióaktív ólom felhasználásával. Kísérletes Orvostudomány. III. évf. 1. sz.

2. *T. Barka, S. Szalay, Z. Pósalaky* and *L. Kertész :* 1951. Quantitative histochemical demonstration of phosphatase by the help of radioactive lead. (In the press.)

3. *M. L. Barr, E. G. Bertram :* 1949. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature. Vol. 163. No. 4148. 676.

4. *H. Baur :* 1948. Tierische Phosphatasen. Physiologie, pathologische Physiologie und klinische Bedeutung. Z. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung. Bd. 2. 49. 507—596.

5. *G. Bourne, MacKenzie, MacKinnon:* 1943. The distribution of alkaline phosphatase. in various tissues. Quart. J. of exp. Physiol. Vol. 32. No. 1. 1—21.

6. *R. Burthiault, R. Berger, J. Gonnet :* 1948. Étude de la phosphatasémie au cours des avortemens. Gynécologie et Obstétrique. 47/3. 347—48. (Excerpta Med. Obstr. and Gyn. Sec. X. 2566 §).

7. *G. Gömöri :* 1941. The distribution of phosphatase in normal organs and tissues J. of Cell and comp. Physiol. Vol. 17. 71—85.

8. *J. L. Heredia :* 1948. Fosfatasemia y fosfatemia durante el parto y en el cordon umbilical en el momento de nacer. Obstetricia y Ginecologie Latino-Americanas 6/8. 345—55 (Exc. Med. Sec. X. 1949 : 2147 §).

9. *R. Jeener :* 1946. Sur le liens de la phosphatase alcaline avec les nucleoproteides du noyau cellulaire et des granules cytoplasmiques. Experientia. Vol. II. No. 11. 458.

10. *A. Kuntz, N. M. Sulkin :* 1947. Components of supporting tissue and ganglion cell capsules in autonomic ganglia. Anat. Rec. Vol. 97. 395.

11. *A. Kuntz, N. M. Sulkin :* 1947. The neuroglia in the autonomic ganglia : cytologic structure and reactions to stimulation. J. of comp. Neurol. Vol. 86, No. 3. 467—477.

12. *H. Landow, E. A. Kabat, W. Newmann :* 1942. Distribution of alkaline phosphatase in normal and in neoplastic tissues of the nervous system. Arch. of Neurol. and Psychiatr. Vol. 48. 518—530.

13. *F. Moog :* 1946. The physiological Significance of the phosphomonoesterases. Biol. Rev. 21. 41—59.

14. *W. Newmann, E. A. Kabat, W. Abner :* 1950. Histochemical studies on tissue enzymes. V. A. Difficulty in enzyme localisation in the acid range due to selective affinity of certain tissues of lead, its dependence on pH. Am. J. Path. Vol. XXVI. No. 3. 489—503.

15. *N. M. Sulkin, A. Kuntz :* 1950. A histochemical study of the autonomic ganglia of the cat following prolonged preganglionic stimulation. Anat. Rec. Vol. 108. No. 2. 255—279.

16. *N. M. Sulkin, A. Kuntz :* 1948. Distribution of ascorbic acid in autonomic ganglia and its alteration in experimental and pathologic states. Anat. Rec. Vol. 101. No. 1. 33—47.

17. *H . Takamatsu :* 1939. Histochemische Untersuchungen der Phosphatase und deren Verteilung in verschiedenen Organen und Geweben. Transactions Soc. Path. Jap. 29. 492—498.

## СОДЕРЖАНИЕ ЩЕЛОЧНОГО ФОСФАТАЗА В СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ УЗЛАХ И ИЗМЕНЕНИЯ ЭТОГО СОДЕРЖАНИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Б. Арош, Т. Барка, З. Пошалаки, и Г. Герецe

### Резюме

Авторы исследовали содержание энзима (щелочного фосфатаза) в симпатических узлах кошки, кролика, и морской свинки. Исследования производились отчасти путем гистохимических методов, а отчасти — с употреблением радиоактивных изотопов — путем количественных гистохимических методов. Авторы подробно описывают разположение энзима в узлах. Они устанавливают, что верхний шейный узел содержит больше энзима чем нижний шейный узел или чревный узел. Это обстоятельство по всей вероятности связано с различным строением узлов. В период беременности энзиматическая активность симпатических узлов несколько повышается.

II. Institut für Pathologische Anatomie der Universität in Budapest
*(Vorstand: Prof. Ö. Zalka †.)*

# EIN BEITRAG ZUR PATHOLOGIE DER ARTERIOSKLEROSE[1]

*Ödön Zalka †*

*Das Manuskript wurde zum Druck von der Arbeitsgemeinschaft des Institutes, deren Mitglieder P. Bizza, Gy. Szinay, J. Meggyesházi, S. Zabolai, E. Vince, H. Jellinek und K. Hollósi sind, fertiggestellt*

*(Eingegangen: am 10. Mai 1951.)*

Im II. pathologisch-anatomischen Universitätsinstitut in Budapest wurde eine Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Arteriosklerose gegründet. Die Arteriosklerose bildet das Hauptthema des Instituts. Die zu leistende Arbeit ist gross, ihre Planung erstreckt sich auf lange Jahre. Positive Ergebnisse sind nur von auf kollaborativer Arbeit ruhende Forschung zu erwarten. Die Kollaboration bedarf vielfach noch einer Ergänzung und eines weiteren Ausbaues; auf Grund der bisher geleisteten Arbeit fanden sich neuartige Probleme und sind auch Ergebnisse zu zeitigen, so dass es angebracht erscheint, über Einiges in Form einer vorläufigen Mitteilung zu berichten.

Wir nahmen uns vor, den arteriosklerotischen Befall der Gefässe an Hand einer jeden Obduktion graphisch zu verzeichnen, wobei die makroskopischen Zeichen einer etwa vorhandenen Arteriosklerose mit Hilfe konventioneller Zeichen auf ein Schema eingetragen werden; es wird zugleich am Schema vermerkt, aus welchen Teilgebieten Material zur histologischen Verarbeitung entnommen wurde. Diese Arbeit wird routinemässig durchgeführt; bis jetzt sind 500 solche Bestandaufnahmen auf dem in Abb. 1 gezeigten Schema durchgeführt worden.

Von diesen sind 360 nach einheitlichen Gesichtspunkten verarbeitet worden. Die Erstbeobachtungen zeigen auf Grund der topischen Aufzeichnungen, dass im Alter von 0—10 Jahren die ersten Zeichen der Arteriosklerose sich an den Mitralklappen melden und dann in der Aorta ascendens. Diese Beobachtungen stimmen mit den Befunden *Zinserling*'s aus dem Institut von *Anjitschkow* überein.

In dieser Altergruppe ist der bemerkenswerte Befund zu erheben gewesen, dass die Sklerose in den Valsalva'schen Taschen im höchsten Prozentsatz rechts, dann links und im niedrigsten Prozentsatz in jener Tasche beginnt, aus der kein Kranzgefäss abgeht. Recht deutlich kommt dieser Befund zum Ausdruck aus den topischen Schemata im eigentlichen Arteriosklerosenalter, d. i. jenseits von 30 (Abb. 2 und 3).

[1] Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen in der Fachgruppe Ungarischer Pathologen, anlässlich der Jahresversammlung am 11. November 1950 von *Prof. Ödön Zalka* †.

Dieses regelmässig auftretende Phänomen ist unseres Erachtens durch hydromechanische Momente zu erklären. Selbstverständlich bestehen in den Sinusen Wirbelströme, welche sich mit dem Abfluss durch die Koronargefässe

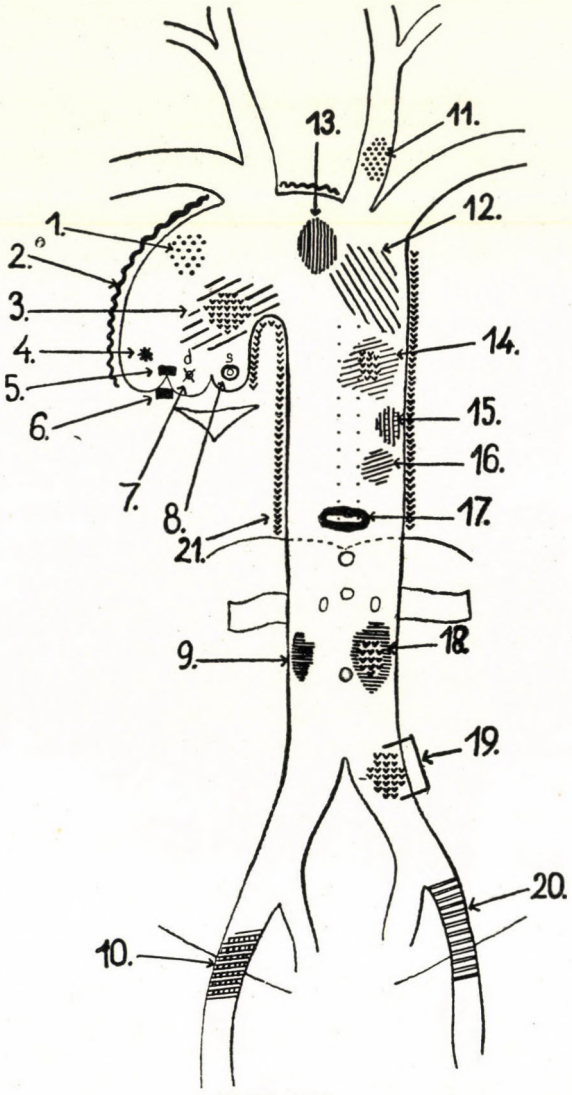



*Abbildung 1.*

1. Lipoid Fleck. 2. Ectasia. 3. Thrombose auf verkalkten Grunde. 4. Syphilitische Narbe. 5. Syphilitische Klappendeformation. 6. Klapendeformation bei endocarditis chronica. 7. Einengung der arteria coronaria (Syphilitisch, hyalin, atheromatös). 8. Totaler Obstruction der arteria coronaria (Syphilitisch, hyalilin, atheromatös). 9. Atheromatöse Usuration. 10. Eischale-artige diffuse Verkalkung. 11. Lipoid-Plaque. 12. Syphilitische Veränderung. 13. Hyalin. 14. Thrombose auf atheromatöten, verkalktem Grunde. 15. Hyaliner Plapue. 16. Atherom mit kalk. 17. Intima Ruptur. 18. Atheromatöse Usuration mit Thrombose. 19. Zeichen des untersuchten Aortenabschnittes. 20. Mönckeberg scleresis (Gänsegurgel).

kombinieren. Nach der Meinung sachverständiger Hydromechaniker werden hierdurch schwer entwirrbare Verhältnisse geschaffen in einem elastischen Rohrsystem. Ich möchte meiner Meinung dahingehend Ausdruck geben, dass die häufigere arteriosklerotische Veränderung der rechten Tasche mit dem beinahe horizontalen Abgang der Kranzarterie zusammenhängen dürfte. In der linken Tasche sind die gleichen Veränderungen deshalb seltener zu sehen, weil

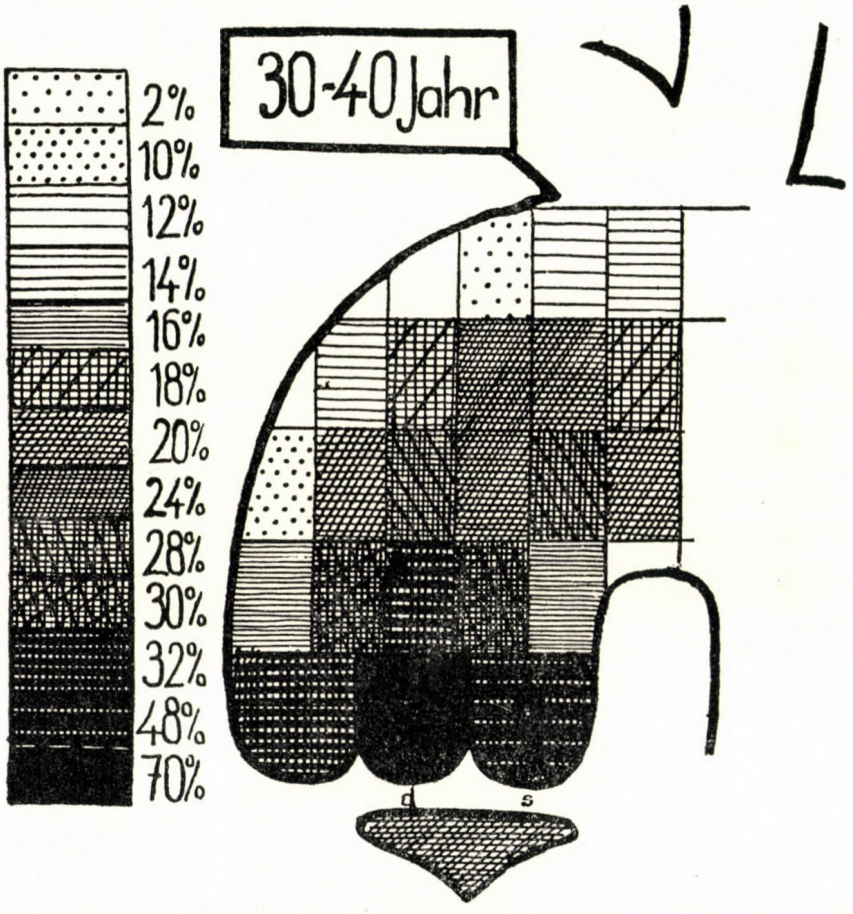



*Abb. 2.*

die linke Koronaria beinahe vertikal abgeht. Dass solche Veränderungen mit der geringsten Frequenz in der Tasche ohne Kranzarterienabgang zu sehen sind, lässt sich durch die Tatsache leicht erklären, dass dort nur Wirbelströme vorherrschen, aber diese durch ein Abflussrohr und durch den Abfluss nicht kompliziert werden.

Auf Grund unserer Ermittelungen können wir so viel feststellen ; weitere Ergebnisse sind demnächst zu erhoffen.

Von den topisch registrierten Körperschlagadern haben wir in 98 Fällen eine eingehendere histologische Untersuchung auf die Art durchgeführt, dass wir Gefrierschnitte aus verschiedenen Stellen mit Hämatoxylin-Eosin, Van Gieson, Sudan und Elastikafärbung gefärbt haben. Sehr gut bewährt sich eine Kombination von Resorzinfuchsin und Scharlachrot.

An Hand dieser zahlreichen Untersuchungen konnten wir nebst den

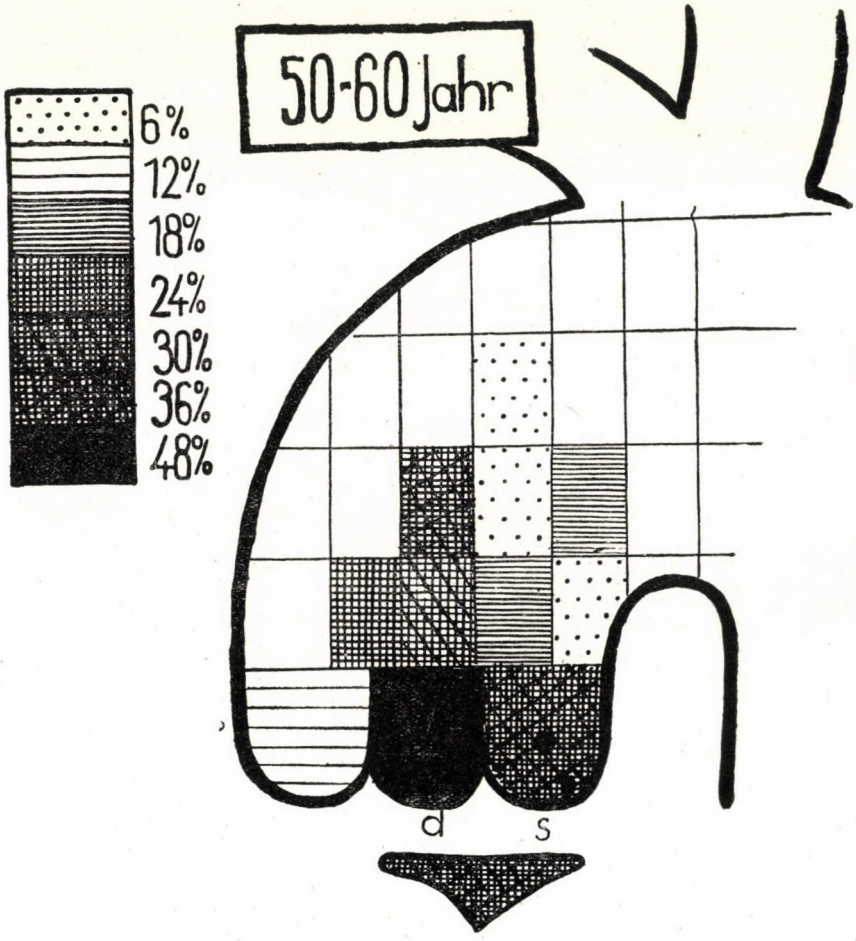



*Abb. 3.*

Altersveränderungen der Aorta zahlreiche Stadien der Arteriosklerose nachweisen. Am häufigsten sieht man eine Auflockerung und mässige Verdickung der Intima, hernach das Auftreten tropfigen intrazellulären Fettes in den Intimazellen, wobei zwischen den Fasern körniges Fett in geringer Menge auftritt.

Wir haben fernerhin die von der Sowjet-Schule *Anjitschkow*'s und seiner Mitarbeiter beschriebenen typischen Veränderungen erkannt, die eben deshalb hier keiner weiteren Diskussion bedürfen. Auf Grund unserer Beobachtungen muss ich feststellen, dass *der Sitz der Arteriosklerose die Intima ist und dass die Me diaam Prozess sekundär und im recht geringen Masse teilnimmt.*

Wir haben uns in zahlreichen Fällen bemüht, die arteriosklerotischen Veränderungen histochemisch nachzuweisen. Ich möchte die Ergebnisse dieser Untersuchungen an Hand zusammenfessender schematischer Abbildungen demonstrieren.

Die Intima ist überall verdickt, in der Media sind keine pathologischen Erscheinungen zu sehen. Die verdickte Intima färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin schmutzig grau-bläulich diffus; dieselbe Farbe herrscht auch bei Färbung mit Sudan und Hämatoxylin-Kongo vor, hingegen ist sie bei der Van Gieson Färbung nicht zu sehen. In der verdickten Intima sind die hyalinen Fasern vermehrt, welche sich nach Van Gieson rot färben und infolge ihrer Doppelbrechung auch im Nativpräparat leicht zu erkennen sind. Eine mässige Vermehrung der elastischen Fasern lässt sich mit Resorzinfuchsin und Kongofärbung nachweisen. Fett lässt sich mit Sudan und Scharlachrot entweder intrazellulär in Form feiner Granula oder zwischen den Fasern diffus verteilt darstellen. Mit Hilfe der Überjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion kann man in der Intima kleinere-grössere Purpurtröpfchen zur Darstellung bringen ; mit der metachromatischen Thioninfärbung lässt sich zwischen den Fasern der Intima auch ein sich metachromatisch färbender Stoff nachweisen. Wenn die Gefrierschnitte durch 24 Stunden in 96% Alkohol gehalten werden, löst sich der in mit Hämatoxylin-Eosin Kongo-Hämatoxylin und Sudan-Hämatoxylin gefärbten Schnitten schmutzig grau-bläuliche, bräunliche Stoff zur Gänze. Auch das diffus verteilte Fett löst sich diesfalls grösstenteils, wogegen das intrazellulare körnige Fett auch nach 24 Stunden Alkohol-Einwirkung bestehen bleibt. Die mit Überjodsäure-Leukofuchsin positiven Schollen verschwinden oder werden zumindest verwaschen.

Wir haben versucht, das histologische Bild einer arteriosklerotischen Plaque typisiert zu zeichnen (Abb. 4/a, b).

An der Abb. 4/a ist zu sehen, dass die Intima auf dem Gebiete der Plaque verdickt ist. Die oberen Schichten sind faseriger Natur, während in den unteren Schichten die Plaque sich wolkig färbend darstellt ; stellenweise erstreckt sie sich auf die innersten Schichten der Media. In der Media sieht man stellenweise eine perivaskuläre Infiltration, sowie unterhalb der Plaque eine Zerbröckelung der obersten Faserschichte der Media. An mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten ist die oberste Schicht ausgesprochen faserig, die Tiefere hingegen schmutzig-braunviolett, wolkig. Die Van Gieson Färbung zeigt in der obersten Schicht Hyalinisierung. Die mit Hämatoxylin-Eosin sich schmutzig färbende Schicht ist hier gelblich-wolkig gefärbt und von einigen roten Fasern durchzogen.

Bei Elastikafärbung sind elastische Fasern in der obersten Intimaschicht und in geringer Zahl in der Plaque zu sehen.

In auf Fett gefärbten Präparaten sieht man orange bezw. rötlich gefärbtes Fett zwischen Fasern der oberen Intimaschicht in den Zellen und schmutzig-braun wolkig gefärbtes Fett in den unteren Partien der Media. Nach *Smith—Ditrich* ist auf diesem Gebiet eine graue Färbung.

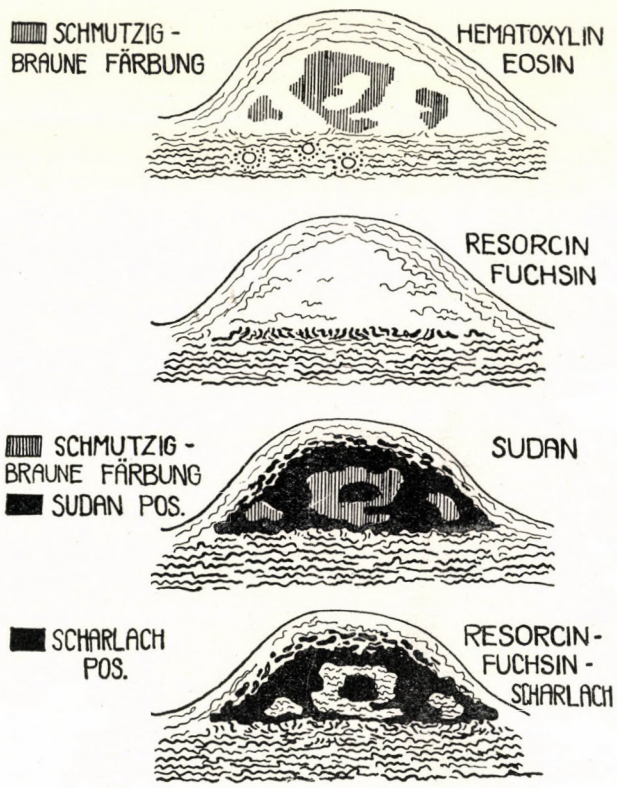



*Abb. 4.*
Idealisiertes schematisches histologisches Bild eines arteriosclerotischen Plaques

In Nativpräparaten sind in den wolkigen Gebieten Cholesterinkrystalle zu sehen ; fernerhin sind doppelbrechende hyalinisierte Fasern in der oberen Intimaschicht und eine faserige Struktur in der Media zu beobachten.

In den Randpartien der Plaque ist eine Thionin-Metachromasie nachweisbar, dort, wo die Kerne sich anderweitig färben lassen (Abb. 4/b). Abgestorbene Gebiete zeigen keine Metachromasie. Mit der Ueberjodsäure-Leukofuchsinreaktion sind vor allem in den Randgebieten der Plaque grobe Brocken eines *purpurroten* Stoffes zu sehen.

Nach 24 stündigen Extrahieren in Alkohol ändert sich das Bild auf die zuvor geschilderte Weise. Die schmutzig-wolkige Färbung der mit Hämatoxylin-Eosin, Kongo-Hämatoxylin und Sudan-Hämatoxylin gefärbten Präparate verschwindet. Das Fett löst sich zum grösseren Teil, stellenweise ist es aber in Form einer blassen Wolke sichtbar und in der obersten Schicht der Intima bleibt es zum überwiegenden Teil erhalten. Die Überjodsäure-Leukofuchsin-

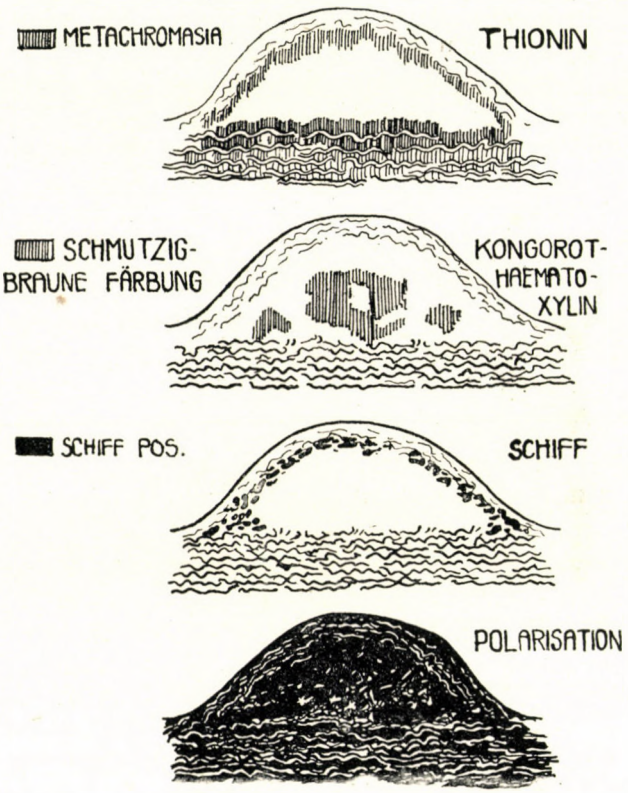



*Abb. 4.*
Idealisiertes schematisches histologisches Bild eines arteriosclerotischen Plaques

Reaktion erfährt eine gänzliche Umwandlung. Der ganze Schnitt wird dunkelviolett gefärbt, übrigens ist aber das histologische Bild unverändert.

Im Zusammenhang mit den durchgeführten Versuchen sind verschiedeeit histochemische Probleme zu klären. Welcher Stoff gibt bei der Färbung mn Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Sudan und Hämatoxylin-Kongo in der pathologisch nicht verändert erscheinenden Intima und im arteriosklerotischen Herd die wolkigschmutzige Färbung ? Interessanterweise ist dieser Stoff nur in den mit Hämatoxylin gefärbten Schnitten nachzuweisen, wogegen er in nach

Van Gieson gefärbten Präparaten nie beobachtet werden konnte. Dass das Hämatoxylin eine Affinität zum Fett besitzt, ist uns aus der Smith—Ditrich-Reaktion bekannt, die nach Vorbehandlung mit Alkohol ebenfalls verschwindet ; interessant ist auf jeden Fall, dass der Stoff sich vermittels der Van Gieson Färbung überhaupt nich nachweisen lässt. Dieses Problem bedarf eines eingehenden histochemischen Studiums.

Wir möchten den Wert der Überjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion nicht überschätzen, doch ist es sehr interessant, dass wir am Rande des Herdes einen Stoff in groben Schollen finden, aus dem sich durch Einwirkung der Überjodsäure Aldehyde bilden. Diese Reaktion weist auf Kohlenhydrate hin, obwohl sie auch von bestimmten eiweissartigen Stoffen gegeben wird.

Eine Metachromasie mit Thionin ist nur an den Stellen zu finden, wo die Kernfärbung erhalten ist, somit ist der für die Metachromasie verantwortliche Stoff an vitale Zellen gebunden.

Ein weiteres Problem wäre die histochemische Untersuchung jenes Stoffes, in welchem sich bei der Arteriosklerose die fettartigen Ablagerungen deponieren, der nach Alkohol-Extraktion als ein abgestorbenes Gewebe imponiert und im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit ein abgestorbenes Medium ist, welches nur mehr einige zerbröckelte kollagene und elastische Fasern enthält.

Die Zusammenfassung der bisher gemachten Beobachtungen spricht immer deutlicher dafür, dass *die physikochemischen Veränderungen der diskutierten Grundsubstanz eine der grundlegenden und primären Veränderungen im Rahmen des arteriosklerotischen Prozesses sind.*

Sowohl experimentell pathologische, als auch klinische Beobachtungen zeugen dafür, dass im Pathomechanismus der Arteriosklerose zwei Faktoren eine Rolle spielen, von denen der eine oder der andere in den Vordergrund geschoben wird. Nach der einen Ansicht ist der primäre Faktor in einem instabilen Zustand der Plasmalipoide und in einer Hypercholinesterinämie, also in einer allgemein-metabolischen Störung zu finden, während nach der anderen Ansicht eine Läsion und oxydative Schädigung der Gewebe der Gefässwand, vor allem der Grundsubstanz der Intima, also eine Störung der lokalen Gewebe in den Vordergrund zu stellen ist. Nach humanpathologischen Beobachtungen scheinen indes beide Faktoren zusammenwirken in der Verursachung und Entstehung der Arteriosklerose.

Abgesehen von gewissen Verallgemeinerungen gelang es bis in die Gegenwart nicht, zwischen lokalen, in der Gefässwand lokalisierten Faktoren und den allgemein-humoralen Faktoren einen zwangsläufigen inneren Zusammenhang nachzuweisen. Wir glauben, dass die morphologische und histochemische Analyse der in der Gefässwand sich abspielenden Umwandlungen gewisse Anhaltspunkte zur Klärung der inneren Zusammenhänge zwischen den beiden kausativen Faktoren der Arteriosklerose geben kann. Durch einzelne experimentelle Daten werden nämlich die Abänderungen der mukoid-polysaccharid-

artigen Grundsubstanz der Gefässwand ganz neuartig beleuchtet. So wird die Bedeutung dieser Veränderungen in der Pathophysiologie der Gefässwände immer deutlicher ausgeprägt.

Es wurde durch neuere experimentelle Forschungsergebnisse klargestellt, dass gewisse fettsaure Polysaccharide — den Phosphorlipoiden ähnlich — durch Erhöhung der Stabilität der Blutlipoide eine Schutzwirkung gegen die experimentelle Arteriosklerose ausüben. In diesem Zusammenhang verdient der Befund Beachtung, dass das Heparin, welches ebenfalls ein saures Polysaccharid ist, in vivo die Stabilität der Blutlipoide erhöht. Daraus folgt die naheliegende Annahme, dass die Polysaccharide die Gefässwand — ähnlich der Schutzwirkung der humoralen Polysacchariden — im Gewebe ihre Schutzwirkung entfalten könnten. Eine derartige Schutzwirkung wurde bereits früher seitens der Kolloide der Gefässwand supponiert, ohne den Wirkungsmechanismus derselben näher erleuchten zu können.

Es ist anzunehmen, dass im frühen Stadium der Arteriosklerose die in der Intima vor sich gehenden geschilderten histochemischen Umwandlungen in diesem Sinne mit dem Wesen des arteriosklerotischen Prozesses zusammenhängen dürften. Diese für unsere weitere Forschung richtungweisende Anschauung erleuchtet auch die engen korrelativen Beziehungen der humoralen und gewebsgebundenen ätiologischen Faktoren des arteriosklerotischen Prozesses. Es handelt sich hierbei allerdings um Fragen, welche durch weitergehende experimentelle Studien, vor allem bezüglich der Rolle der Polysaccharide der Gefässwand in der Genese der Arteriosklerose und in der Pathophysiologie der Gefässe zu klären sind.

*Zusammenfassung*

Die verschiedenen Typen und Lokalisationen der anatomischen Veränderungen der Arteriosklerose wurden im Verlaufe der Aorta in 500 Fällen topisch genau verzeichnet. Auf Grund obiger Aufzeichnungen wurden bestimmte Manifestationstypen des Prozesses studiert.

Die Arteriosklerose tritt in den einzelnen Valsalva'schen Taschen in verschiedener Stärke auf, was mit den speziellen hydrodynamischen Verhältnissen der einzelnen Taschen zusammenhängt.

Die morphologische und histochemische Untersuchung der arteriosklerotischen Umwandlungen der Aorta wurde an einem grossen Material durchgeführt. Unsere Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass in der Genese der Arteriosklerose die pathologische Umwandlung der polysaccharidartigen Grundsubstanz von entscheidender Bedeutung ist. Pathologische Beobachtungen weisen darauf hin, dass im Prozess der Arteriosklerose allgemein metabolische und lokal-dystrophische Faktoren enge miteinander verknüpft eine Rolle spielen.

## LITERATUR

1. *Abrikosow A.* I. 1947 : Tschastnaja Patologitscheskaja Anatomia. Moskau-Leningrad. 1947. Bd. II. (Herz u. Gefässe.)

2. *Abrikosow A.* I. 1951: A részletes kórbonctan alapjai. Budapest, 1951.

3. *Anitschkow N.* 1924 : Zur Aetiologie der Atherosclerose. Virchow's Arch. Bd. 249. S. 73.

4. *Anitschkow N.* 1925 : Das Wesen und die Entstehung der Atherosclerose. Ergäb. d. inn. Med. Bd. 28. S. 1.

5. *Anitschkow N.* : Gefässe. In Abrikosoff's Tschastnaja Patologitscheskaja Anatomia. S. 262—483.

6. *Anitschkow N.* 1930 : Verhandl. d. VIII. Japan. Med. Kongr. Osaka. 1930.

7. *Anitschkow N.* 1934 : Arch. des Institutes für experimentelle Medizin. Leningrad 111. 1934.

8. *Anitschkow N.* 1935 : Verhandl. d. II. Konferenz d. intern. Gesellschaft für geographische Pathologie in Utrecht 1935.

9. *Anderson N. G.* und *Fawcett B.* 1950 : The antichylomicronemic substance produced by heparin injections. Proc. Soc. Biol. Bd. 74/4. S. 768.

10. *Aschoff* 1925 : Vorträge über Pathologie. Jena 1925.

11. *Asworth C. T.* u. *Haynes D. N.* 1948 : Lesions in elastic arteries associated with hypertension. Am. J. Path. Bd. 24. S. 195.

12. *Bäuerle W.* 1950 : Die Coronarsclerose bei Hypertonie. Zieglers Beitr. Bd. 111. S. 108.

13. *Beigelböck W.* u. *Sickel K.* 1951 : Die Wirkung des Heparins auf das fibröse Gewebe und die serösen Häute. Klin. Wochenschrift. Bd. 29. H. 11/12. S. 211.

14. *Björling E.* 1911 : Über mucoides Bindegewebe. Virchow's Arch. Bd. 205. S. 71.

15. *Bredt H.* 1941—42 : Entzündung und Sclerose der Lungenschlagader. Virchow's Arch. Bd. 308. S. 60.

16. *Chalatow S. S.* 1922 : Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922.

17. *Fischer—Wasels B.* und *Jaffe R.* 1927 : Arteriosclerose. In Bethe—Bergmann's Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin. 1927. Bd. VII/2. S. 1088.

18. *Galloway R. J. M.* 1936 : The changes in the appearance of the wall of a muscular artery between diastolic and systolic blood pressures. Am. J. Path. Bd. XII. S. 333.

19. *Glomset D. J.* 1938 : Atherosclerosis of coronary arteries. Arch. path. Bd. XXVI. S. 411.

20. *Gruber G. B.* 1929 : Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. 1929.

21. *Hueck W.* 1920 : Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosclerose. Münch. med. Wochenschrift. Bd. 67. H. 19. S. 535. u. H. 20. S. 573. u. H. 21. S. 606.

22. *Haythorn S. R., Taylor F. A., Whitehill H.* u. *Burrier A. Z.* 1936 : Comparative chemical and histological examinations of aortas for calcium content. Am. J. Path. Bd. XII. S. 283.

23. *Klotz O.* 1935 : Verhandlungen d. II. Konferenz d. intern. Gesellschaft für geographische Pathologie in Utrecht. 1935.

24. *Leary T.* 1934 : Experimental atherosclerosis in the rabbit, compared with human (coronary) atherosclerosis. Arch. Path. Bd. XVII. S. 453.

25. *Moritz A. R.* u. *Oldt M. R.* 1937 : Arteriolar sclerosis in hypertensiv and nonhypertensiv individuals. Am. J. Path. Bd. XIII. S. 679.

26. *McManus J. F. A.* 1948 : The periodic acid routin applied to the kidney. Am. J. Path. Bd. XXIV. S. 643.

27. *Mayer W. W.* 1948—49 : Die Bedeutung der Eiweissablagerungen in der Histogenese arteriosclerotischer Intimaveränderungen der Aorta. Virchow's Arch. Bd. 316. S. 268.

28. *Schultz A.* 1922 : Über die Chromotrophie des Gefässbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesonders ihrer Beziehungen zur Arteriosclerose. Virchow's Arch. Bd. 239. S. 415.

29. *Ssolowjew A.* 1923 : Über die Zwischensubstanz der Blutgefässwand. Virchow's Arch. Bd. 241. S. 1.

30. *Ssolowjew A.* 1924 : Über das Verhalten der Zwischensubstanz der Arterienwand bei Atherosclerose. Virchow's Arch. Bd. 250. S. 359.

31. *Ssolowjew A.* 1925 : Über Eisenablagerung in der Aortenwand bei Atherosclerose. Virchow's Arch. Bd. 256. S. 780.

32. *Terres C. M.* 1932 : Transient pachymenia of the intima of the aorta with reference to juvenile arteriosclerosis. Am. J. Path. Bd. VIII. S. 455.

33. *Wilens S. L.* 1947 : The resorption of arterial atheromatous deposits in wasting diease. Am. J. Path. Bd. XIII. S. 793.

34. *Wolkoff K.* 1923 : Über die histologische Struktur der Coronararterien des menschlichen Herzens. Virchow's Arch. Bd. 241. S. 42.

35. *Wolkoff K.* 1929 : Über die Atherosclerose der Coronararterien des Herzens. Zieglers Beitr. Bd. 82. S. 555.

36. *Wolkoff K.* 1930 : Über die experimentelle Atherosclerose der Coronararterien des Herzens bei Kaninchen. Zieglers Beitr. Bd. 85. S. 386.

37. *Zeek P. M.* 1936 : A chemical analysis of atherosclerotic lesions in human aortas. Am. J. Path. Bd. XII. S. 115.

38. *Zinserling W. D.* 1925 : Untersuchungen über Atherosclerose. I. Virchow's Arch. Bd. 255. S. 677.

39. *Zinserling W. D.* 1925 : Untersuchungen über die Atherosclerose. II. Virchow's Arch. Bd. 258. S. 165.

## К ВОПРОСУ О ПАТОЛОГИИ АРТЕРИОСКЛЕРОЗА

Э. Залка

(Работа коллектива II-ого института патологической анатомии)

Р е з ю м е

Исследовались различные типы и топографические расположения анатомических изменений, встречающихся при артериосклерозе. Всего были исследованы 500 случаев. На основании этих исследований авторы установили известную типизацию в проявлении процесса.

Артериосклероз проявляется вокруг полулунных клапанов в разной степени, в зависимости от специальных гидродинамических и других условий, господствующих в области того или другово клапана.

Для морфологического и гистохимического исследования артериосклерозных изменений аорты авторы располагали богатым материалом. В результате этих исследований они пришли к тому выводу, что в возникновении артериосклероза решающую роль играет патологическое изменение основного вещества, полисахаридной природы. Патологические наблюдения указывают на то, что в развитии артериосклероза играют роль и метаболические, и местные дистрофические факторы.

I. Institut für pathologische Anatomie und exp. Krebsforschung der Universität in Budapest. *(Vorstand: Prof. J. Baló)*

# DIE VERÄNDERUNGEN DER ARTERIEN INFOLGE DIFFUSER GLOMERULONEPHRITIS

*József Baló, György Róna und Zoltán Lábas*

*(Eingegangen: am 31. Mai 1951.)*

## EINLEITUNG

Die diffuse Glomerulonephritis führt vorzeitig zu einer schweren Arteriosklerose. Diese hat ihrerseits die Angina pectoris, Apoplexie und auf periphere Gefäss-Spasmen zurückzuführende Phänomene, wie die angiospastische Retinopathie zur Folge. Die auf Grund der Nephritis entstehenden Gefässveränderungen beginnen als übermässige Kontraktionen der kleinen Arterien; späterhin sind an den kleineren und grösseren Arterien sklerotische Veränderungen zu sehen. Nach *Volhard* geht der im Anschluss an die Nephritis entstehende Spasmus der kleinen Arterien mit einer Blässe der Haut und der übrigen Organe einher, wogegen der Spasmus der kleinen Arterien bei der essentiellen Hypertonie — zumindest in den Anfangsstadien — fehlt. *Volhard* nahm an, dass in der Wand der grossen Gefässe durch Kontraktion der Vasa vasorum eine Ischämie entsteht, welcher er in der Entstehung der Arteriosklerose eine Bedeutung beigemessen hat.

Die Frage der vorzeitigen Arteriosklerose der Nephritiker hat auch die pathologischen Anatomen längst beschäftigt. 1880 hat *Sotnitschewsky* eine Intimaverdickung an den kleinen Nierenarterien festgestellt, jedoch konnte er den Befund von *Johnson* und *Ewald* nicht bestätigen, wonach bei Nephritis eine Hypertrophie der Media-Muskulatur entsteht. An Stelle der Intima haben *Jores* und *Friedmann* eine Vermehrung der elastischen Fasern festgestellt. *Prym* hat bei Nephritis eine fettige Degeneration der Arterienwand in der Niere und in anderen Organen beobachtet, wozu sich eine hyaline Verdickung der Intima gesellt. Nachdem die arteriosklerotische Schrumpfniere von den anderen Arten der Schrumpfniere durch *Gull* und *Sutton*, sowie *Ziegler* differenziert wurde, hat sich *Tschistowitsch* bemüht, die nephritischen Gefässläsionen von der Arteriosklerose der Niere abzusondern.

Das Studium der Hypertonien macht eine Differenzierung der Arterienveränderungen beim nephrogenen und sonstigen Hochdruck notwendig.

Nach *Marchand* ist die chronische Nephritis eine wichtige Ursache der schweren Arteriosklerose im jugendlichen Alter. In drei Fällen von Nephritis fand *Arne Faber* so schwere sklerotische Veränderungen an sämtlichen Arterien,

mitinbegriffen jene des Gehirns, wie bei keiner anderen Krankheit. Nach *Faber* wirkt die Nephritis auf die Gefässe auf zweierlei Weise, einerseits toxisch, andererseits mechanisch. Die Hauptursache der atheromatösen Veränderungen ist nach *Marchand* der erhöhte Blutdruck. Nach *Volhard* sind die Gefässveränderungen umso schwerwiegender, je höher der Blutdruck ist. Demgegenüber wird von *Heineke* in der Aetiologie der schweren Arteriosklerose der Nierenkranken die pathogenetische Bedeutung der auf Gefässwand einwirkenden Toxine hervorgehoben. *Fahr* hat bei akuter und subakuter Nephritis keine nennenswerte Veränderung an den Arterien der Niere feststellen können; er fand jedoch, dass parallel mit dem Chronischwerden des Prozesses die Gefässläsionen allmählich in Erscheinung treten. Infolge der Glomerulonephritis fand *Zacharjewskaja* in der Niere selbst dreierlei Veränderungen: 1. Hyaline und fettige Ablagerung in der Intima der Gefässe, mit Hyperplasie der elastischen Elemente und mit stellenweiser Bindegewebsvermehrung in der Intima der grösseren Nierenarterien verknüpft. 2. Nekrose der Arteriolen, die mit Blutungen, Thrombose und zellulären Reaktionen einhergeht. 3. Obliterierende Endarteritis, d. h. Bindegewebsvermehrung in der Intima der Arteriolen und der grösseren Schlagader ohne Auffaserung der Membrana elastica interna. Nach *Fahr* sind im Verlaufe der Nephritis die schwersten sklerotischen Veränderungen in den Arterien der Niere zu finden, wogegen in den Arterien der anderen Organe entweder keine oder nur geringergradige Veränderungen festzustellen sind. Das gleiche hat auch *Herxheimer* gefunden.

Über die sich infolge von Glomerulonephritis einstellenden Veränderungen der Aorta und der grossen elastischen Arterien sind nur wenige Daten zu finden. Immerhin ist die Zahl jener Mitteilungen beachtenswert, welche über spontane Ruptur der Aorta infolge einer Glomerulonephritis berichten *(Bay, Ernst, Löffler)*. *Löffler* hat festgestellt, dass bei Nephritis in der Aorta schwere Veränderungen vorliegen können.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Wir haben aus dem Material des I. Institut für pathologische Anatomie und exp. Krebsforschung der Universität in Budapest, des pathologisch-anatomischen Instituts der Universität in Szeged, aus der Prosektur der Korányi, László und Kékgolyó-Utcaer Spitäler insgesamt 40 Fälle von Glomerulonephritis pathohistologisch verarbeitet (vgl. Tabelle 1 und 2).

Unsere Fälle sind auf pathohistologischer Grundlage gruppiert worden, wobei wir aber auch die klinischen Daten verwertet haben, inwieweit solche in verlässlicher Form zur Verfügung standen. Pathohistologisch haben wir vor allem die akute Glomerulonephritis differenziert, welche durch die Proliferation des Kapillarenendothels der Glomeruli gekennzeichnet ist. In diese Gruppe wurde auch die Bell'sche hämorrhagische Glomerulonephritis gezählt. Als subakute Nephritis haben wir die extrakapillare, klinisch übrigens bösartig

TABELLE 1.

| Laufende Nummer | Obduktions-protokoll No. | Alter u. Geschlecht | Rest-N | Blutdruck | Krankheits-dauer | Todesursache | Herz- | Nieren- |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | gewicht | |
| | | | | *a) Akute Glomerulonephritiden* | | | | |
| 1 | 187/38 Szeged | 1 J. ♂ | ? | ? | 2 Wochen | Urämie Eklampsie | 50 | 80 |
| 2 | 382/38 Szeged | 23 J. ♀ | ? | ? | 2 Wochen | Herz-dekomp. | 250 | 340 |
| 3 | 119/47 B | 39 J. ♀ | ? | 140/ 90 | Unbekannt | Herz-dekomp. | 450 | 370 |
| 4 | 276/49 B | 10 J. ♂ | 85 mg | 145/120 | 6 Tage | Urämie | 250 | 220 |
| 5 | 140/50 | 51 J. ♂ | ? | 120/ 40 | Unbekannt | Herz-dekomp. | 430 | 350 |
| 6 | 134/51 | 44 J. ♂ | 36 mg | 110/ 30 | Unbekannt | Myokard-Infarkt | 650 | 250 |
| | | | | *b) Subakute Glomerulonephritiden* | | | | |
| 1 | 313/47 K | 23 J. ♂ | 170 mg | 170/120 | 5 Wochen | Urämie | 400 | 500 |
| 2 | 397/48 K | 18 J. ♀ | 180 mg | 140/ 90 | 1 Monat | Urämie | 280 | 390 |
| 3 | 51/50 | 16 J. ♂ | 271 mg | 140/100 | 4 Monate | Urämie | 400 | 400 |
| 4 | 390/50 | 5 J. ♀ | ? | 90/? | 2 Wochen | Urämie | vergrössert | 180 |
| 5 | 33/51 | 44 J. ♂ | 56 mg | 150/ 80 | Unbekannt | Urämie | 590 | 540 |
| | | | | *c) Subchronische Glomerulonephritiden* | | | | |
| 1 | 25/48 | 43 J. ♀ | 28 mg | 165/110 | 8 Monate | Broncho-pneumonie | 200 | 470 |
| 2 | 311/50 László | 13 M. ♀ | 75 mg | 125/ 90 | 4 Monate | Eclampsie | 30 | 65 |
| 3 | 14/51 | 46 J. ♀ | 218 mg | 200/130 | 15 Jahre | Urämie | 520 | 250 |

## TABELLE 2.

### *d) Chronische Glomerulonephritiden*

| Laufende Nummer | Obduktions-protokoll No. | Alter u. Geschlecht | Rest-N. | Blutdruck | Krankheits-dauer | Todesursache | Herz- | Nieren- |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | gewicht | |
| 1 | 406/35 Szeged | 35 J. ♀ | 50 mg | ? | 1½ J. | Fussgang-rän | 790 | 140 |
| 2 | 191/37 Szeged | 49 J. ♀ | ? | ? | unbek. | Urämie | 520 | 120 |
| 3 | 203/38 Szeged | 32 J. ♂ | ? | ? | unbek. | Urämie | 560 | 140 |
| 4 | 309/38 Szeged | 60 J. ♀ | 375 mg | ? | 8 J. | Urämie | 410 | 100 |
| 5 | 326/38 Szeged | 47 J. ♀ | ? | ? | unbek. | Urämie | 310 | 100 |
| 6 | 33/47 B | 56 J. ♂ | 269 mg | 250/160 | 5 Monate? | Urämie | 530 | 160 |
| 7 | 144/47 K | 15 J. ♂ | 78 mg | 140/90 | 7 J. | Urämie | verg. | verk. |
| 8 | 166/47 K | 47 J. ♀ | 109 mg | 235/140 | 20 J. | Urämie | verg. | verk. |
| 9 | 217/47 K | 24 J. ♂ | 144 mg | 190/130 | 2 J. | Urämie | 480 | 290 |
| 10 | 49/48 K | 59 J. ♂ | ? | ? | ? | Urämie | 560 | 250 |
| 11 | 224/48 B | 27 J. ♂ | 33 mg | 230/150 | 6 Monate | Herz-dekomp. | 580 | 330 |
| 12 | 327/48 B | 23 J. ♂ | 160 mg | 150/100 | 6 J. | Urämie | 550 | 240 |
| 13 | 447/48 K | 60 J. ♂ | 29 mg | 230/180 | ½ J. | Herz-dekomp. | 650 | 290 |
| 14 | 39/49 K | 58 J. ♂ | 51 mg | 235/140 | 5 J. | Herz-dekomp. | 700 | 300 |
| 15 | 73/49 K | 60 J. ♀ | ? | ? | ? | Urämie | 600 | 160 |
| 16 | 20/50 Postás | 53 J. ♀ | ? | 220/120 | unbek. | Emollitio cerebri | 320 | 300 |
| 17 | 49/50 Postás | 14 J. ♀ | 120 mg | 160/100 | 13 J. | Urämie | verg. | verk. |
| 18 | 164/50 | 70 J. ♀ | 84 mg | 185/95 | 3 J. | Herz-dekomp. | 450 | 400 |
| 19 | 218/50 Korányi | 42 J. ♀ | 30 mg | 220/110 | 7 J. | Apoplexie | 520 | verk. |
| 20 | 421/50 | 46 J. ♀ | 154 mg | 200/105 | 2½ J. | Urämie | 450 | 150 |
| 21 | 469/50 | 17 J. ♀ | 286 mg | 245/140 | 4 J. | Urämie | 350 | 130 |
| 22 | 505/50 | 59 J. ♀ | 178 mg | 155/80 | lange J. | Urämie | 450 | 150 |
| 23 | 23/51 | 56 J. ♀ | 225 mg | 180/95 | 4 J. | Urämie | 480 | 90 |
| 24 | 41/51 | 50 J. ♂ | 131 mg | 250/130 | unbek. | Urämie | 580 | 160 |
| 25 | 54/51 | 51 J. ♂ | 78 mg | 140/50 | ½ J. | Herz-dekomp. | 510 | 390 |
| 26 | 113/51 | 62 J. ♂ | 84 mg | 195/110 | unbek. | Urämie | 520 | 250 |

verlaufende Glomerulonephritis gewertet. Als subchronisch wird die mit Verdickung der Basalmembran der Kapillaren einhergehende Form der Nephritis betrachtet, welche erst nach längerem Bestand zu einer Blutdruckerhöhung und zur Urämie führt. Klinisch ist die subchronische Nephritis durch das nephrotische Syndrom charakteristiert, d. i. durch hochgradige Albuminurie, hochgradige Oedeme und eine Vermehrung des Blutcholesterins. Früher wurde dieser Form von *Volhard* und *Fahr* die Bezeichnung »Nephritis mit nephrotischem Einschlag« gegeben. Sowjetforscher sprechen diesfalls von einer Nephrosonephritis, die mit der Lipoidnephrose identisch ist. Von *Bell* wird dieser Typus als hydropische oder membranogene Glomerulonephritis bezeichnet.

Letztens unterscheiden wir eine chronische Nephritis; der Grossteil unseres Untersuchungsmaterials gehört in dieser Kategorie, welche durch vollständigen oder partiellen hyalinen Verschluss der Glomeruli und Tubuli charakterisiert ist.

Unser Material setzt sich aus 6 Fällen von akuter, 5 von subakuter, 3 von subchronischer und 26 von chronischer Glomerulonephritis zusammen. Die herdförmige Glomerulonephritis ist unseres Erachtens in bezug auf die Hypertonie und auf die Gefässveränderungen von geringerer Bedeutung. Aus diesem Grunde wurden Fälle von Herdnephritis ausser Acht gelassen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen haben wir zunächst die Gefässveränderungen in der Niere selbst studiert; wir haben auch die Arterien der anderen Organe untersucht. Eine besondere Beachtung haben wir den Arterien der inneren Organe, so des Herzens, der Leber, Milz, Bauchspeicheldrüse, Schilddrüse und Nebenniere geschenkt. Von den elastischen Arterien haben wir die Aorta und die Karotis, von den muskulären die A. femoralis untersucht. Wir haben den Zustand der peripheren und der Hirngefässe beachtet. Unsere Untersuchungen beinhalten Lipoid-, Mukoid, Fibrin-, Hyalin- und Elastinfärbungen.

## 1. DIE VERÄNDERUNGEN DER NIERENARTERIEN

### *a) Akute Glomerulonephritis*

Wir haben das Verhalten der Nierengefässe in 6 Fällen von akuter Glomerulonephritis untersucht. Die Krankheitsdauer schwankt zwischen 6 Tagen und einigen Wochen. Die Arterien und Arteriolen der Niere sind bei akuter Glomerulonephritis im allgemeinen intakt. Die Lamina elastica interna der kleinen Arterien ist einschichtig, im allgemeinen gut färbbar, doch ist die Färbung mitunter blässer. In der Wand der Arterien ist kein Fett nachweisbar. Die Arteriolen sind dünnwandig, weit, blutgefüllt. Die Wand der Glomerulusschlingen ist stellenweise nekrotisch.

Das Alter der einschlägigen Fälle war zwischen 1 Jahr und 51 Jahren. Die in den grösseren Nierenarterien stellenweise beobachtete hyaline Verdickung

der Intima und Zweischichtigkeit der Lamina elastica interna sind zweifelsfrei als altersbedingte Veränderungen anzusehen, da sie nur an älteren Personen nachweisbar waren.

### *b) Subakute Glomerulonephritis*

Dieses Stadium war in 5 Fällen unseren Beobachtungsgutes anzutreffen. Die Dauer der Krankheit schwankte zwischen 5 Wochen und 4 Monaten. In einem Fall wird über einen nur zweiwöchigen Bestand der Krankheit berichtet, doch ist es anzunehmen, dass es sich hierbei um die Exazerbation eines alten Prozesses handelt.

Ähnlich den Befunden im akuten Stadium sind die Arterien der Niere auch diesfalls intakt. In zwei Fällen war eine Nekrose der Glomerulusschlingen nachzuweisen.

### *c) Subchronische Glomerulonephritis*

Diesem Stadium entsprachen 3 Fälle unseres Materials. Die Krankheitsdauer beträgt 4 und 8 Monate, bezw. 15 Jahre. Während bei einer Krankheitsdauer von 4 Monaten die Nierenarterien intakt waren, ist eine Verdickung der Wandung und Einengung des Lumens bei 8 monatigem Bestand der Krankheit festzustellen gewesen an den kleinen Arterien der Niere. Die Einengung der Lichtung ist durch die Bildung einer mehrschichtigen Elastica an Stelle

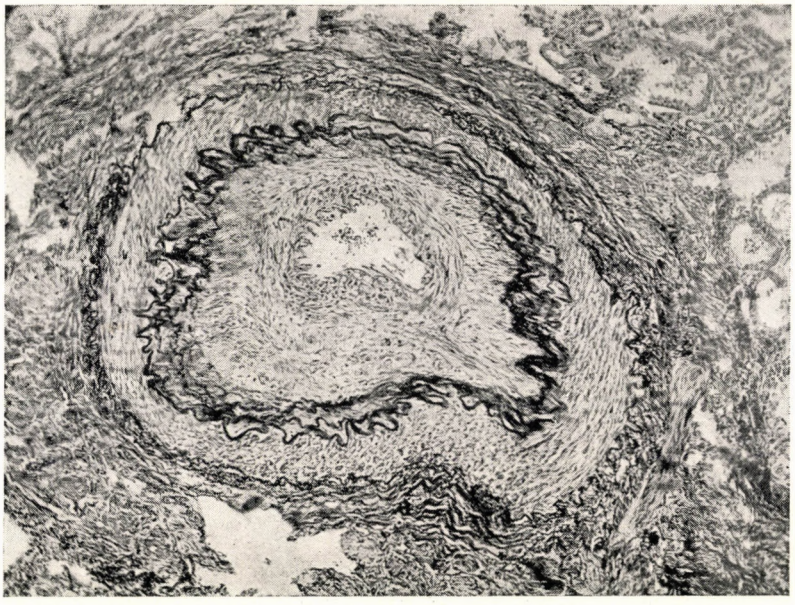


*Abb. 1.* Einengung des Lumens einer mittelgrossen Nierenarterie durch Proliferation der Intima. Chronische Glomerulonephritis.

der Lamina elastica interna verursacht gewesen. Dieses Phänomen war viel stärker ausgeprägt in dem über 15 Jahre anhaltenden Fall. Nebst der lamellären Elastose der Arterien war deren Wand hyalin verdickt und wies bei Lipoidfärbung eine diffuse Färbung auf.

### *d) Chronische Glomerulonephritis*

Wir haben in 26 Fällen von chronischer Glomerulonephritis die Arterien der Niere untersucht. Die Dauer der Krankheit schwankte zwischen einem halben Jahr und 20 Jahren, das Alter zwischen 14 und 70 Jahren. Die Veränderung in den grossen und mittelgrossen Arterien der Niere besteht aus einer Proliferation der Intima, aus einer Hyperplasie der Elastica, aus einer hyalinen Verdickung und aus lipoiden Ablagerungen.

An Stelle der Intima-Proliferation sind spindelförmige Zellen zu sehen. Diese liegen dicht beieinander, sie sind um die ganze Zirkumferenz des Gefässes verteilt, so dass sie das Lumen wesentlich einengen (Abb. 1). Die Intimaproliferation kann mit Bindegewebsvermehrung verknüpft sein. Vielfach ist innerhalb der Lamina elastica interna die Proliferation der Intima gesondert zu sehen. Entzündliche Veränderungen sind an den Wänden derartiger Gefässe nicht nachweisbar.

Am meisten charakteristisch für die arteriellen Veränderungen der chronischen Nephritis ist die Mehrschichtigkeit der Lamina elastica interna in den Nierenarterien. Dieser zufolge entstehen innerhalb der Lamina elastica interna zahlreiche konzentrisch angeordnete elastische Membranen (lamelläre Hyperplasie der Elastica), welche eine untereinander parallelle Fältelung aufweisen (vgl. die linke Seite in Abb. 2). Durch die lamelläre Hyperplasie der Elastica ist die Wand der Arterien dicker, wodurch wiederum das Lumen wesentlich eingeengt wird. Obwohl diese lamelläre Hyperplasie der Elastica sich mit den üblichen Elastica-Färbungen im allgemeinen gut darstellen lässt, war in vielen Fällen dennoch nur eine blasse Färbung mit Resorzin-Fuchsin zu erreichen. Vielfach erfolgt eine Färbung wie von Kollagen oder Hyalin. Zwischen den elastischen Lamellen sind stellenweise spindelförmige Zellen zu sehen, welche zwischen den einzelnen Membranen liegen und sich an deren gewellte Anordnung anpassen. Anderweitig sind zwischen den dicht angeordneten Lamellen keine Zellen zu sehen.

Zur Verdickung der Lamina elastica interna gesellt sich mitunter der komplette Verschluss des Lumens kleiner Arterien durch elastische Massen (vgl. die rechte Seite der Abb. 2). Bei derartigen kleinen Arterien ist auch in der Adventitia viel Elastin enthalten. Die Ablagerung von elastischem Material in Form diffuser Durchsetzung oder umschriebener Haufen erfolgt sogar im narbigen Bindegewebe zwischen dickwandigen Arterien. Diese Form der Elastose ist gegen die lamelläre Elastose abzugrenzen.

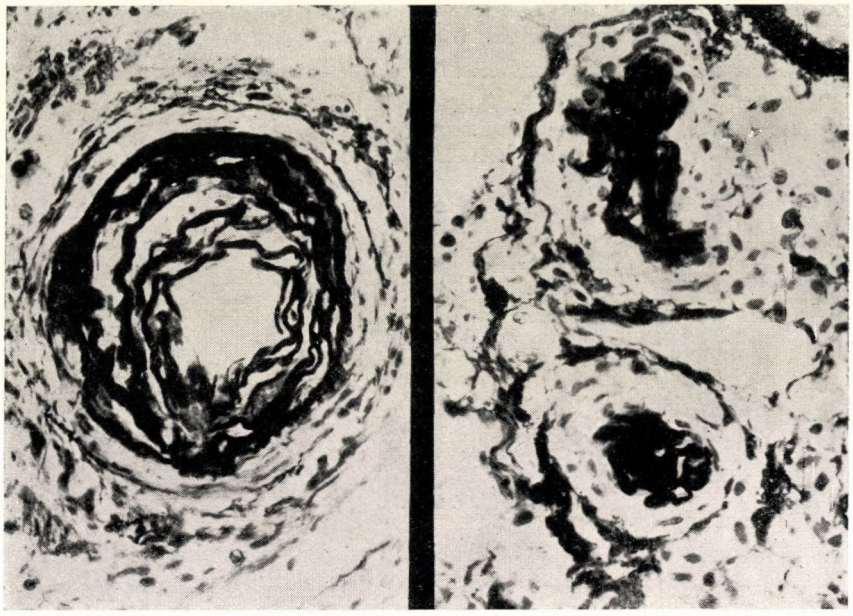


*Abb. 2.* Links: Lamelläre Hyperplasie der Elastica in einer kleinen Nierenarterie. Rechts: Verschluss des Lumens einer kleinen Arterie durch elastisches Material. Chronische Glomerulonephritis.

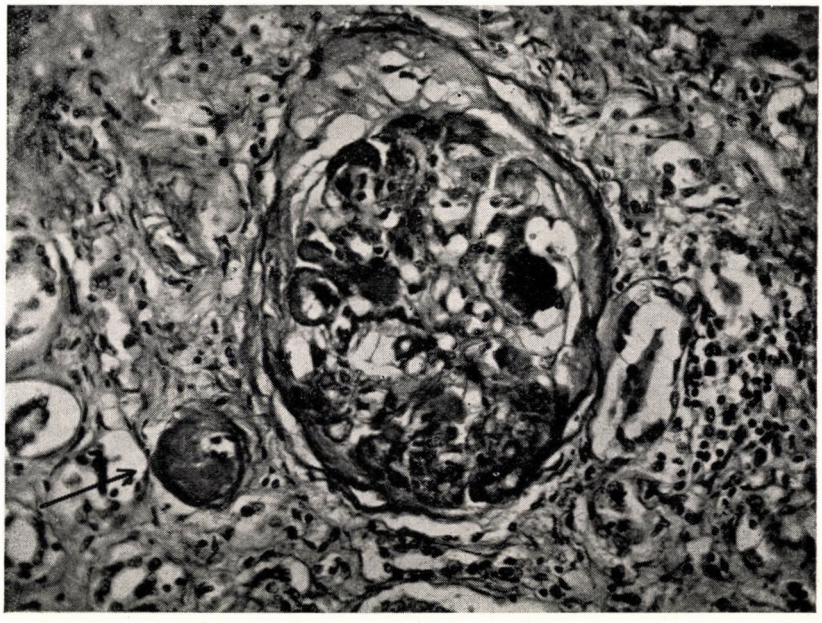


*Abb. 3.* Nekrose des Vas afferens (durch Pfeil kenntlich gemacht) und der Glomerulus-Schlingen bei chronischer Glomerulonephritis.

Man sieht auch eine hyaline Verdickung der Wand der grösseren Arterien. Diese kann sich in Form von Intima-Plaques äussern ; sie kann die ganze Zirkumferenz betreffen. In der hyalin verdickten Gefässwand sind gelegentlich auch lipoide Tröpfchen zu sehen ; man kann gelegentlich auch Zeichen einer Verkalkung wahrnehmen.

Häufiger kommen hyaline Veränderungen an den Arteriolen und nicht an den Arterien vor. Vor allem ist hiervon das Vas afferens häufig betroffen. Diesfalls ist die Gefässwand beträchtlich verdickt und das Lumen hochgradig eingeengt (Abb. 3). Die Wand derart veränderter Arterien ist homogen ; sie färbt sich nach *van Gieson* lebhaft rot. Die hyaline Verdickung des Vas afferens ist vor allem in der Nähe der Glomeruli zu sehen, die sich noch nicht in hyaline Knäuel umgewandelt haben, und von denen man noch annehmen kann, dass sie durchgängig sind.

Bei Lipoidfärbung war vielfach eine diffuse Tinktion der Wandung der Arteriolen festzustellen, was in Querschnitten, die mit Sudan III gefärbt sind, als ein orangeroter Ring zum Ausdruck kommt.

Im Vas afferens und in den Glomerulusschlingen sieht man auch Wandnekrosen. Im Gegensatz zur hyalinen Verdickung färbt sich die Wand diesfalls nach *van Gieson* gelb ; sie gibt bei der *Weigert*'schen Fibrinfärbung eine elektive Reaktion.

## 2. DIE VERÄNDERUNGEN DER ÜBRIGEN ARTERIEN

Nebst den Veränderungen, welche die Arterien der Niere betreffen, sind in den Arterien an den übrigen Stellen des Organismus infolge der diffusen Glomerulonephritis schwere Veränderungen festzustellen.

*a)* Bei akuter und subakuter Nephritis kann die Veränderung der Aorta und der elastischen Arterien in einer Vermehrung eines schleimigen Stoffes in der Media bestehen. Dieser färbt sich mit Hämatoxylin himmelblau, mit Toluidinblau rosa, mit Kresylviolett violett. Der mucinöse Stoff befindet sich zwischen den elastischen Lamellen der Media in einzelnen Partien des Umfanges. An Stellen, wo dieser mucinöse Stoff vermehrt ist, erfolgt eine Dislokation, mitunter ein Riss der elastischen Fasern (Abb. 4).

Die elastischen Fasern der Lamina elastica interna und der Media sind an vielen Stellen gequollen, doppelkonturiert ; sie weisen an manchen Stellen spindelförmige Verdickungen, an anderen Unterbrechungen, Zerfall auf kleine Stücke auf (Abb. 5). Ihre Affinität zum Resorzin-Fuchsin geht verloren; sie färben sich mit der Fibrinfärbung *Weigert*'s lebhaft blau. Die Regeneration der elastischen Fasern und die Vermehrung des hyalinen Bindegewebs in der Gefässwand ist im akuten Stadium der Glomerulonephritis geringgradig ; im subakuten Stadium sind indes diese Erscheinungen bereits nachweisbar.

In der Adventitia sind die Vasa vasorum weit ; es besteht eine praestatische Blutfülle ; stellenweise sind auch punktförmige Blutungen zu sehen.

Diese Blutungen sind beim Freipräparieren der elastischen Arterien auch mit freiem Auge zu sehen, obwohl diese Veränderungen summarisch nicht bedeutungs-

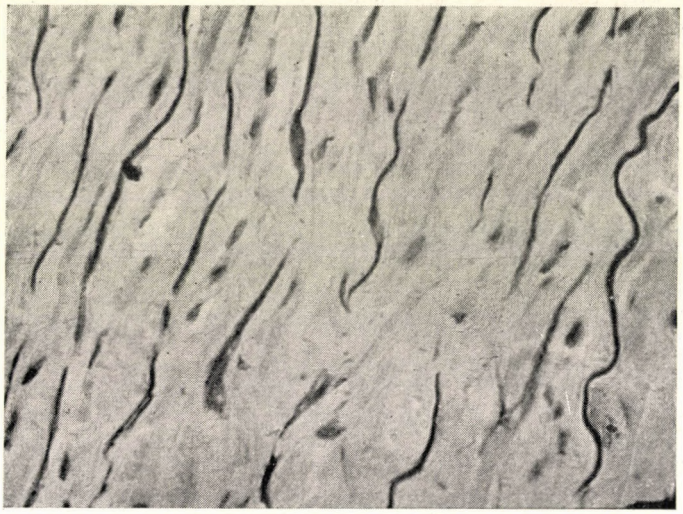


*Abb. 4.* Quellung und Lösung der elastischen Fasern in der Media der Aorta infolge chronischer Glomerulonephritis.

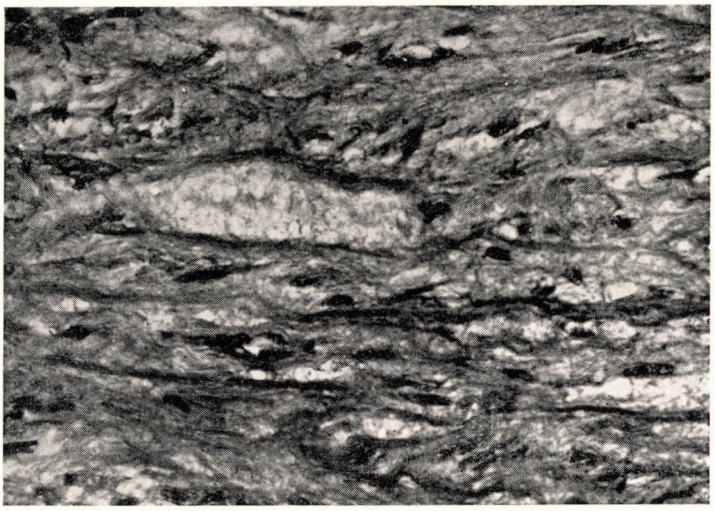


*Abb. 5.* Mukoide Degeneration in der Wand der Aorta, in einem Fall von akuter Glomerulonephritis.

voll sind. An den Arterien von an Nephritis leidenden Jugendlichen sind mit freiem Auge eventuell gar keine Veränderungen zu sehen ; im fortgeschrittenen Alter sind vielfach die altersbedingten sklerotischen Veränderungen festzustellen.

Im subchronischen und chronischen Stadium der Glomerulonephritis sind in der Wand der Aorta und der elastischen Arterien weitgehende Veränderungen nachweisbar. Makroskopisch sieht man an der Innenfläche der Wand hyaline Plaques, weiterhin atheromatöse Flecken und Usuren. An Stelle der Plaques oder auch in der Wand der Aorta sind auch lamelläre Verkalkungen zu sehen.

Histologisch lässt sich eine Umwandlung des elastischen Fasersystems nachweisen. In bestimmten Gebieten der Zirkumferenz der Aorta, vielfach aber auch diffus erfolgte eine Veränderung im Verlauf der elastischen Membranen

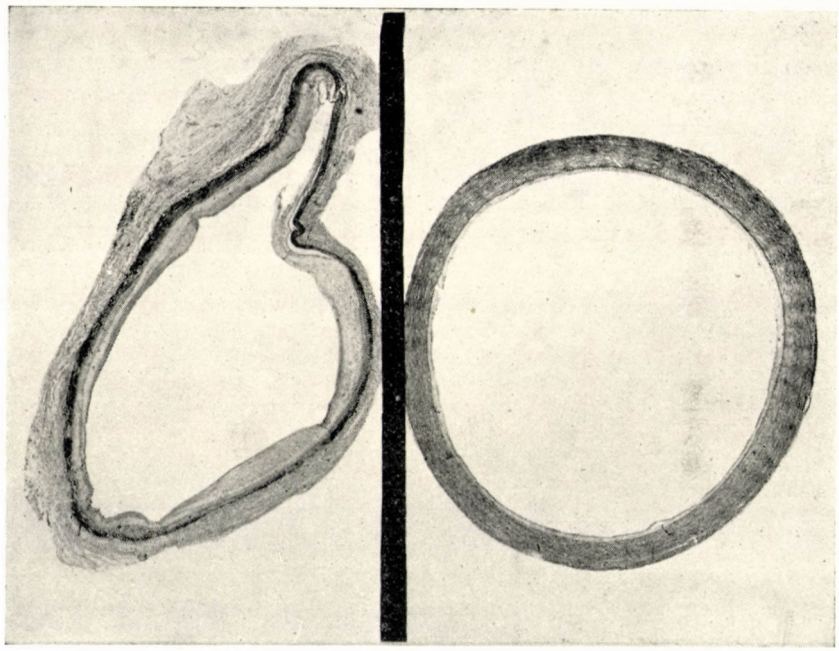


*Abb. 6.* Verminderung der elastischen Fasern der Aorta (links) bei chronischer Glomerulonephritis. Kontrolle (rechts).

(Abb. 6). Es bestehen beträchtliche Lücken in denselben, vielfach sieht man an Stelle der elastischen Fasern ein körniges elastisches Material. Diesfalls sind häufig gequollene, unregelmässig verlaufende elastische Fasern zu beobachten, welche sich mit Resorzin-Fuchsin blass färben oder auch Vakuolen enthalten. Demgegenüber lassen sich mit Resorzin-Fuchsin sich stark färbende Schollen nachweisen, welche in der Richtung der zu Grunde gegangenen elastischen Fasern, vielfach aber senkrecht auf diese, quer angeordnet sind (Abb. 7). Neben diesen Schollen sind Elastoblasten nachweisbar. Das körnige Material scheint demnach nicht so sehr vom Zerfall der elastischen Fasern herzustammen, sondern eher für deren Regeneration vorbereitet zu sein. Nebst den Lücken in der

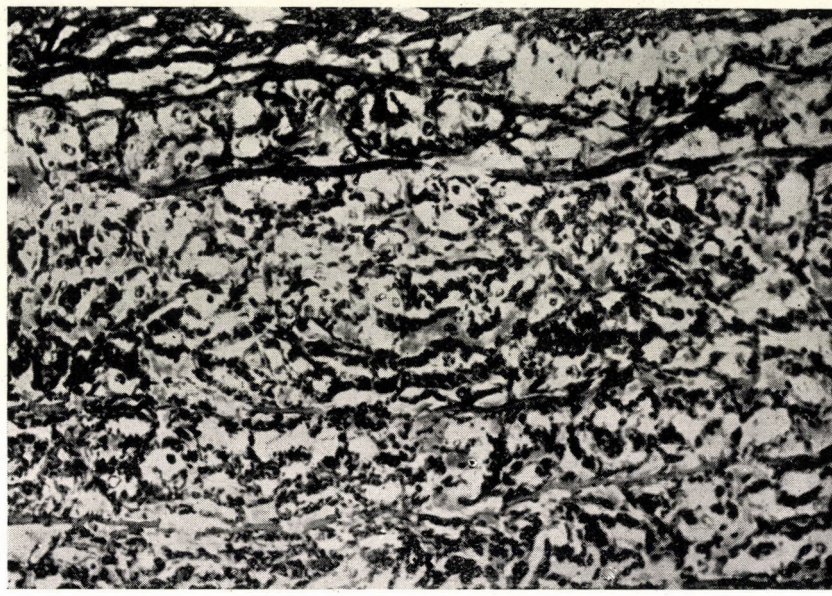


*Abb. 7.* Körniger Zerfall der elastischen Fasern der Aorta. Chronische Glomerulonephritis.

*Abb. 8.* Mit Cholesterin-Lipoiden gefüllte Zellen in der Intima der Aorta bei chronischer Glomerulonephritis.

Elastica und Regeneration der elastischen Fasern ist auch eine beträchtliche Vermehrung des kollagenen Bindegewebes festzustellen.

In der Aorta und in der A. carotis communis erfährt auch die Lamina elastica interna vielfach eine Unterbrechung. An solchen Unterbrechungsstellen sind aus einem elastischen Netz oder aus Kollagen bestehende Plaques bezw. diffuse Intimaverdickungen nachzuweisen.

An Stelle der Intima kommen auch mit Cholesterin gefüllte Zellen vor, welche in mehreren Schichten angeordnet sind (Abb. 8). In den lipoiden Plaques der Intima und Media findet man auch vom Bindegewebe umgebene Cholesterin-Krystalle. In den sich schlecht färbenden Gebieten der Media sind nicht gar selten Zeichen einer Verkalkung festzustellen.

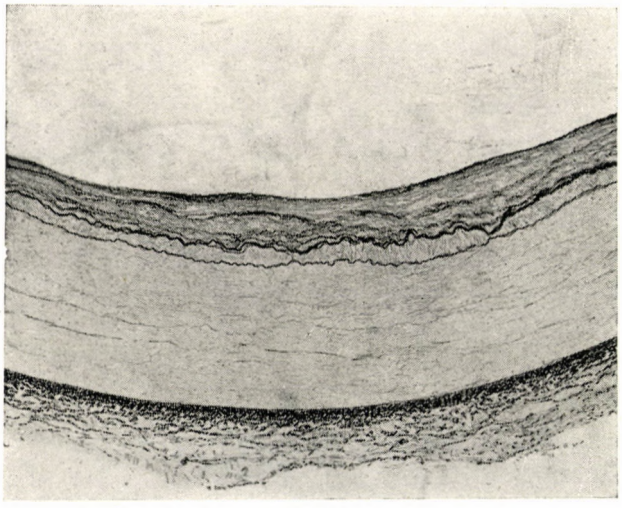


*Abb. 9.* Vervielfältigung der Lamina elastica interna in der Femoralarterie bei chronischer Glomerulonephritis.

*b)* Bei akuter und subakuter Glomerulonephritis weisen die muskulären Arterien keinerlei typische Veränderung auf. Umso kennzeichnender und ausgeprägter sind die Veränderungen bei subchronischer, vor allem aber bei chronischer Glomerulonephritis.

Die Innefläche der A. femoralis kann uneben sein ; häufig ist die Intima diffus verdickt, wodurch das Lumen eingeengt ist. Die Ursache ist in einer Vervielfältigung der Lamina elastica interna zu finden. Diesfalls entstehen mit der Genannten parallel laufende elastische Membranen (Abb. 9). Plaqueartige Intimaverdickungen entstehen hinwieder an Unterbrechungsstellen der Lamina elastica interna ; sie können einerseits aus einem elastischen Netz, andrerseits aus hyalinem Bindegewebe bestehen, in welchem Lipoide frei oder an Zellen gebuden vorkommen können, mitunter aber auch Verkalkungszeichen zu sehen sind.

Nebst der diffusen Verdickung und den Plaquebildungen der Intima ist eine Verkalkung der Lamina elastica interna und eine gänsegurgelartige Verkalkung der zirkulären Muskulatur zu beobachten.

Von den Gefässen der inneren Organe sind Veränderungen an den Kranzgefässen des Herzens häufig zu sehen. Hier sieht man am häufigsten eine Unterbrechung in der Lamina elastica interna, und entsprechend dieser plaqueartige Verdickungen der Intima (Abb. 10). Diese Plaques können aus einem Netz elastischer Fasern bestehen, vielfach findet man aber eine beträchtliche Vermehrung des hyalinen Bindegewebes, wodurch das Lumen wesentlich eingeengt

*Abb. 10.* Beträchtliche Intimaverdickung in der Kranzarterie durch Vermehrung des hyalinen Bindegewebes bei chronischer Glomerulonephritis. Die Lamina elastica interna durch Pfeil kenntlich gemacht.

wird. In den Plaques sind Lipoidablagerungen und Verkalkungen recht häufig. Neben diesen plaqueartigen Intimaverdickungen ist auch eine diffuse Vermehrung der Elastica bezw. des hyalinen Bindegewebes in der Intima zu sehen.

Im extrarenalen Abschnitt der A. renalis, in der A. lienalis (Abb. 11), in der A. hepatica (Abb. 12), weiterhin in den Arterien der Nebenniere, Schilddrüse, des Knochenmarkes ist vor allem eine mehrschichtige Lamina elastica interna zu sehen, ähnlich den Veränderungen der im Nierensubstanz befindlichen Gefässe.

*Abb. 11.* Lamelläre Elastose aus der pankreasnahen Partie der Milzarterie (A. lienalis) bei chronischer Glomerulonephritis.

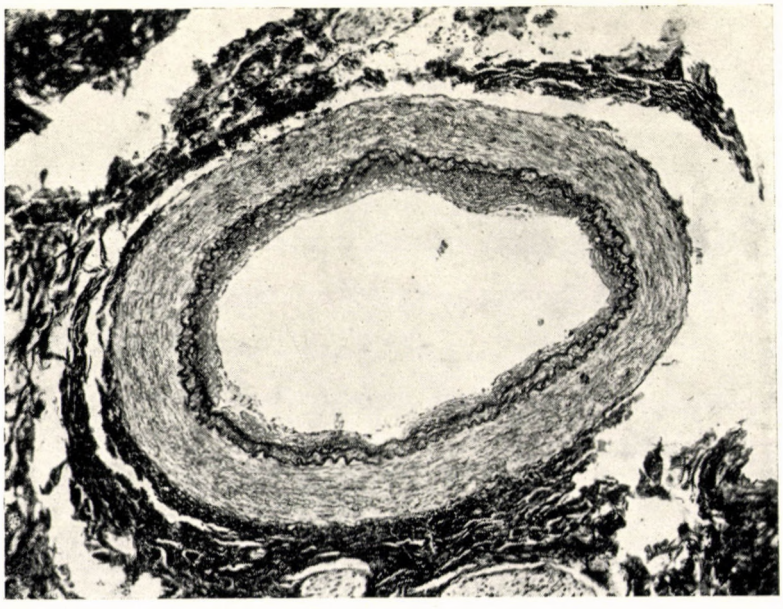


*Abb. 12.* Lamelläre Elastica-Hyperplasie in der A. hepatica bei chronischer Glomerulonephritis.

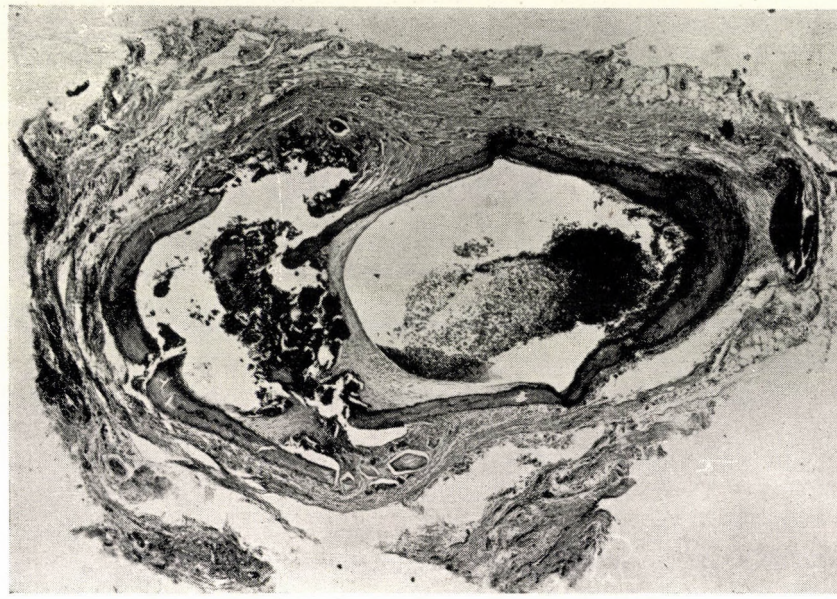


*Abb. 13.* Verkalkung einer Hautarterie einer an chronischer Glomerulonephritis leidenden Frau.

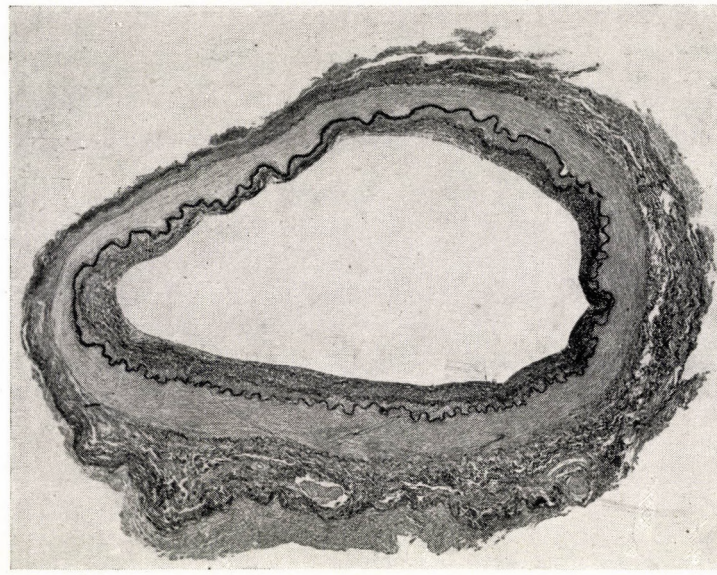


*Abb. 14.* Lamelläre Elastose in der A. vertebralis eines an chronischer Glomerulonephritis leidenden Mannes.

Schwere Veränderungen sind auch an den Hautgefässen zu beobachten. So war bei einer 35 jährigen Frau mit chronischer Glomerulonephritis in der Haut oberhalb der rechten Brust eine geschlängelte Verdickung der Hautarterien nachweisbar, weshalb man klinisch an die Möglichkeit einer Periarteritis nodosa gedacht hat. Die ganze Zirkumferenz der durch Probeexzision gewonnenen Arterie war verkalkt (Abb. 13). Nach dem nach 4 Monaten erfolgten Tode dieser Frau haben wir auch in ihren anderen Arterien Verkalkungen gefunden, es waren sogar im Herzmuskel Verkalkungsherde zu finden.

Infolge der chronischen Glomerulonephritis entstehen auch in den Hirngefässen schwere Veränderungen. Diese können aus Unterbrechungen der Lamina elastica interna bestehen. Entsprechend diesen Unterbrechungen entstehen aus elastichen Fasern oder aus kollagenem, hyalinem Bindegewebe Intimaplaques. In den Plaques können lipoide Ablagerungen und auch Kalkablagerungen stattfinden. Nebst den Plaques der Lamina elastica interna kann in den Hirnarterien auch eine lamelläre Elastose vorkommen (Abb. 14).

## DIE URSACHE DER INFOLGE GLOMERULONEPHRITIS ENTSTEHENDEN GEFÄSSVERÄNDERUNGEN

Zunächst ist die Frage zu beantworten, ob die Erkrankung der Arterien infolge der Glomerulonephritis dem üblichen Bild der Arteriosklerose entspricht oder davon abweicht. Unsere Untersuchungen haben zum Ergebnis geführt, dass die Veränderungen der Arterien nur zum Teil dem üblichen Bilde der Arteriosklerose entsprechen, zum Teil aber davon abweichen. Wir selbst zählen die an der Innenfläche der Arterien vorkommenden plaqueartigen, mitunter die gesamte Zirkumferenz einnehmenden Verdickungen, welche aus elastischen Fasernetzen, aus kollagenem oder hyalinem Bindegewebe bestehen, zu den arteriosklerotischen Veränderungen. An Stelle dieser Veränderungen kann sich Kalk bezw. können sich Cholesterin-Lipoide ablagern. Diese Phänomene sind mit dem Untergang der Lamina elastica interna in Zusammenhang zu bringen. Ebenso gehört zum Kreis der Arteriosklerose das Zugrundgehen der elastischen Fasern und Muskelelemente der Media, das sich bis zu deren Nekrose fortschreiten kann und letzten Endes ebenfalls zur Ablagerung von Kalk und Cholesterin-Lipoiden führt. An Stelle von milderen Läsionen ist hyalines Bindegewebe oder eine Regeneration der elastischen Fasern zu sehen. Die infolge chronischer Glomerulonephritis in den Arterien entstehende diffuse Vermehrung der Elastica lässt sich jedoch nicht in den Kreis der Arteriosklerose einteilen. Diese besteht in der Bildung von mehrfachen, konzentrischen elastischen Membranen innerhalb der Lamina elastica interna, derzufolge das Lumen der Arterien beträchtlich eingeengt wird. Ebensowenig gehört die Proliferation der Intimazellen zu den bei der Arteriosklerose üblicherweise gesehenen Erscheinungen, die vor allem in den Arterien der Niere zur Beobachtung gelangt.

Die Glomerulonephritis hat zwei schwerwiegende Folgen, welche bezüglich der Erkrankung der Arterien eine Bedeutung besitzen, usw. die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, sowie den erhöhten Blutdruck.

Die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes ist im Zustand der echten Urämie am schwersten. Eine echte Urämie kann bereits im akuten Stadium der Glomerulonephritis entstehen; sie ist aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von chronischer Glomerulonephritis nachweisbar. *Jaksch* hat bereits 1888 den Nachweis geführt, dass das urämische Koma eine Folge der Azidose ist. Es wurde von *Nash* und *Benedict* festgestellt, dass die Niere Ammoniak produziert; infolge Nephritis erfährt aber nach *Palmer* und *Henderson* diese Ammoniakproduktion in der Niere eine Einbusse. Die Ammoniakproduktion in der Niere dient zur Neutralisierung von sauren Stoffwechselprodukten, wodurch deren Ausscheidung ermöglicht wird. Bei Glomerulonephritis ist infolge mangelnder Ammoniakproduktion die Ausscheidung von sauren Stoffwechselprodukten empfindlich gestört. Diese Störung der Ausscheidung ist die wesentlichste Ursache der Azidose. Die Nephritis geht nach *L. Blum*, *Delaville* und *Van Caulaert* auch mit einer Störung der Chlorausscheidung einher. Bei der Entstehung der urämischen Azidose wird von *Csapó* und *Kerpel-Fronius* die Vermehrung von organischen Säuren, vor allem von Ketonkörpern im Organismus als wesentlich angesehen. Nach *Csapó* besteht bei Nephritis eine Hyposthenurie für organische Säuren.

Die Untersuchungsergebnisse des einen von uns weisen darauf hin, dass bei der Entstehung der Arteriosklerose die mit Azidose einhergehenden Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes eine wichtige Rolle spielen. Die Azidose übt auf die Gefässe mehrfache Wirkungen aus. Von *Baló* wurde bereits früher festgestellt, dass die Azidose die elastischen Fasern der Arterienwände zu Grunde richtet. Neuere Untersuchungen von *Baló* und *Banga* weisen darauf hin, dass die Azidose nicht nur an sich die elastischen Fasern schädigt, sonder auch vermittels Aktivierung von Elastase und Hemmung von Elastase-Inhibitoren. Die Azidose schädigt aber nicht nur die elastischen, sondern auch die übrigen Elemente der Gefässwand. Hierauf sind die in den Arterienwandungen vorkommenden Nekrosen zurückzuführen, welche späterhin zu Verkalkungen Anlass geben. Auf die Azidose führen wir auch den körnigen Zerfall der elastischen Fasern zurück, der von *Dmitrijeff* eingehend studiert wurde, sowie auch das Auftreten vom *Björling*'schen Mukoid. Nach den Untersuchungen von *Mc Clean* und *Meyer* enthält das Mukoid Glukopolysaccharide. Nach *Talalajew* ist das Mukoid mit dem beim Rheumatismus vorkommenden Fibrinoid verwandt. Nach den Untersuchungsergebnissen von *Altschuler* und *Angevine* entsteht das Mukoid auf die Art, dass ein alkalisches Eiweisszerfallsprodukt sich an Mukopolysaccharide bindet. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Zerfall der elastischen Fasern zur Bildung von Mukoid Anlass gibt. An Stelle von der Einwirkung von Elastase ausgesetzten elastischen Fasern ent-

steht ein sich metachromatisch färbender Stoff. Wie bereits erwähnt, liegen zahlreiche Beobachtungen darüber vor, dass infolge Nephritis es zur Ruptur von Gefässen, vor allem zur Spontanruptur der Aorta kommt. Nach all dem ist dies die häufigste Ursache auch der *Erdheim*'schen Medionecrosis aortae idiopathica.

Infolge der Glomerulonephritis erfolgt auch eine Ablagerung von Cholesterin-Lipoiden in der Wand der Arterien. Nach *Znatschkowa* entsteht beim Hund und bei der Katze der Nephrektomie folgend eine Hypercholesterinämie. Diesfalls ist der Cholesteringehalt in der Jugularvene höher als in der Femoralvene. Daraus folgert *Znatschkowa*, dass die Funktionsstörung der Niere zur Mobilisierung des Cholesterins vom Gehirn führt. Bezüglich des Blutcholesterinspiegels anlässlich der humanen Glomerulonephritis sind in der Literatur widersprechende Angaben zu finden ; wenn eine Hypercholesterinämie auch vorkommt, ist der Blutcholesterinspiegel in der Mehrzahl der Fälle normal, mitunter ist er sogar eher herabgesetzt. Die Ablagerung von Cholesterin in der Wand der Gefässe steht mit den regressiven Veränderungen derselben im Zusammenhang.

Die zweite schwerwiegende Folgeerscheinungen der Glomerulonephritis ist der hohe Blutdruck. Hiermit kann die lamelläre Elastose der Arterien in Zusammenhang gebracht werden. Die lamelläre Elastose ist nämlich umso stärker ausgeprägt, je länger der Krankheitszustand anhält und je höher der Blutdruck ist.

Es wurde in einer vorangehenden Arbeit dargetan, dass eine lamelläre Elastose der Gefässe sich auch im Anschluss an eine essentielle Hypertonie einstellt. Wir haben bereits damals darauf hingewiesen, dass die lamelläre Elastose der Nierenarterien mit der Auslösung des Elastins aus den elastischen Arterien im Zusammenhang steht. Wie bei der essentiellen Hypertonie, ist die elastische Hyperplasie in den Nierenarterien auch diesfalls stärker ausgeprägt, so dass die damals gegebene Erklärung für die Glomerulonephritis in einem erhöhten Masse Gültigkeit besitzt. Infolge Verödung von Glomeruli ist die Eliminierung von Schlacken behindert. Infolge des in den Nierenarterien auch bestehenden erhöhten Druckes wird das aus den elastischen Arterien ausgelöste Elastin in die Nierenarterien eingebaut. Der in der Niere beobachteten lamellären Elastose ähnliche Veränderungen sind auch in den Schlagadern anderer Organe nachzuweisen.

Eine Intimaproliferation entsteht nach *Zacharjewskaja* in jenen Arterien der Niere, welche zu den vernarbten Glomeruli gehören ; sie kommt nur bei der chronischen Glomerulonephritis vor. Das histologische Bild ist den an den Arterien amputierter Glieder oder der Nabelschnur nach der Geburt beobachteten Veränderungen ähnlich. Die in den Arteriolen der Niere beobachtete Intimaproliferation wurde von *Fishberg* auf den gleichen Grund zurückgeführt, der denselben Prozess in den Arterien von Operationswunden auslöst. Die in den

Glomeruli beobachtete Intimaproliferation ähnelt in vielerlei Hinsicht der Intimaproliferation der grösseren Nierenarterien. Wir betrachten die Glomerulonephritis für eine allergisch bedingte Krankheit; so ist es anzunehmen, dass die Intimaproliferation der Nierenarterien ebenso eine Folge einer allergischen Entzündung ist wie die Veränderung der Glomeruli.

*Zusammenfassung*

1. Es wurden in 40 Fällen von Glomerulonephritis die Veränderungen der Arterien der Niere und anderer Organe untersucht. 6 Beobachtungen betrafen akute, 5 subakute, 3 subchronische und 26 chronische Fälle.

2. Infolge der Glomerulonephritis entstehen schwere Veränderungen der Arterien, die sich in einer der Krankheitsdauer proportionalen und vorzeitigen Arteriosklerose manifestieren.

3. Ein Teil der beobachteten Veränderungen stimmt mit den bei Arteriosklerose vorliegenden überein. Ein anderer Teil der Gefässveränderungen weicht von denen der Arteriosklerose jedoch ab. Diese sind die lamelläre Elastose, Nekrose, sowie Intimaproliferation der Nierenarterien.

4. Beim Zustandekommen der infolge von Glomerulonephritis auftretenden Arterienveränderungen spielen mehrere Faktoren zusammen, usw. *a)* die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, die sich in einer Azidose manifestiert, *b)* der hohe Blutdruck, und *c)* die Allergie.

5. Die auf die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zurückzuführende Azidose führt zum Zugrundegehen der elastischen Fasern der Gefässwand, zur Nekrose derselben, sowie zur Hypercholesterinämie, welche zur Ablagerung von Cholesterin-Lipoiden in den Arterien Anlass gibt. In der Entstehung der lamellären Elastose spielt der erhöhte Blutdruck eine Rolle. Nach allem Anschein ist die Intimaproliferation der Arterien auf eine allergische Ursache zurückzuführen.

## LITERATUR

1. *Ch. Altschuler* u. *D. M. Angevine:* 1949. Histochemical studies on the Pathogenesis of Fibrinoid. Am. J. Path. 25, (5), 1061.

2. *J. Baló:* 1938. Die mit Ammoniumhydroxyd erzeugbare experimentelle Arteriosclerose. Frankf. Z. Path. 52, (2), 205.

3. *J. Baló:* 1939. Die Wirkung des Thyroxin auf die Arterien. Zieglers Beitr. 102, (2), 341.

4. *J. Baló* u. *I. Banga:* 1949. Die Zerstörung der elastischen Fasern der Gefässwand. Schweiz. Z. Path. u. Bact. 12, (4), 350.

5. *H. Bay:* 1911. Zur lehre der spontanen Aortenruptur. Frankf. Z. Path. 6, (1), 70.

6. *E. T. Bell:* 1946. Renal Diseases. London H. Kimpton.

7. *E. Björling:* 1911. Über mukoides Bindegewebe. Virch. Arch. 205, (1), 71.

8. *L. Blum, M. Delaville* u. *Van Caulaert:* 1925. L'équilibre acide-base dans l'urémie. Comp. Rend. Soc. Biol. 93, 701.

9. *J. Csapó:* 1933. Über die Ausscheidung der organischen Säuren bei Nephritis. Z. exp. Med. 89, 502.

10. *J. Csapó* u. *E. Kerpel-Fronius:* 1933. Über die Acidosefrage bei der Urämie. Wien. kl. Wchschr. 46, (Nr. 39), 1173.

11. *A. Dmitrijeff:* 1897. Die Veränderung des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosclerose. Zieglers Beitr. 22, (2), 207.

12. *J. Erdheim:* 1929. Medionekrosis aortae idiopathica. Virch. Arch. 273, (2), 454.

13. *R. Ernst:* 1904. Eine geheilte zirkuläre Aortenruptur am Isthmus. Verh. Deutsch. Path. Ges. 7, (4), 177.

14. *C. A. Ewald:* 1877. Über die Veränderungen kleiner Gefässe bei Morbus Brighti und die darauf bezüglichen Theorien. Virch. Arch. 71, (4), 453.

15. *Arne Faber:* 1912. Die Arteriosklerose. Fischer, Jena.

16. *Fahr:* 1909. Über chron. Nephritis u. ihre Beziehung zur Arteriosclerose. Virch. Arch. 195, (2), 228.

17. *Fahr:* 1912. Zur pathologisch-anatomischen Unterscheidung der Schrumpfnieren nebst Bemerkungen zur Arteriosclerose der kleinen Organarterien. Frankf. Z. Path. 9, (1), 15.

18. *Fahr:* 1925. Handb. d. spez. Path. Anat. u. Hist. Bd. VI/1. 315. Berlin, Springer

19. *A. M. Fishberg:* 1927. Arteriolar lesions of glomerulonephritis. Arch. Int. Med. 40, 80.

20. *U. Friedman:* 1900. Über die Veränderungen der kleinen Arterien bei Nieren-Erkrankungen. Virch. Arch. 159, (3), 541.

21. *Gull* u. *Sutton:* cit. Jores (26).

22. *A. Heineke:* 1909. Über Beziehungen des renalen Oedem zur Arteriosklerose. Virch. Arch. 196, (2), 313.

23. *Herxheimer:* 1912. Niere und Hypertonie. Verh. Deutsch. path. Ges. Strassburg 15, (4), 211.

24. *R. Jaksch:* 1888. Über die Alkaleszenz des Blutes bei Krankheiten. Zschr. klin. Med. 13, (3—4), 350.

25. *Johnson:* zit. Ewald.

26. *L. Jores:* 1904. Über die Arteriosclerose der kleinen Organarterien und ihre Beziehungen zur Nephritis. Virch. Arch. 178, (3), 367.

27. *L. Jores:* 1917. Warum schreiben wir der Sklerose der Nierenarteriolen ein Bedeutung für das Zustandekommen gewisser Formen von Schrumpfnieren zu? Virch. Arch. 223, (2), 233.

28. *L. Jores:* 1903. Wesen u. Entwicklung d. Arteriosclerose. Wiesbaden. Bergman.

29. *W. Löffler:* 1919. Über Aortenruptur bei chronischer Nephritis. Zbl. inn. Med. 40, (37), 666.

30. *Marchand:* 1904. Über Arteriosclerose. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Leipzig.

31. *D. Mc Clean:* 1930. The influence of testicular extract on dermal permeability and the response to vaccine virus. J. Path. Bact. 33, 1045.

32. *K. Meyer:* 1945. Mucoids and Glycoproteins. In Anton N. L. und Edsall J. T. Advences in Protein Chemistry. Academic Press New-York 2, 249.

33. *Nash* u. *Benedict:* 1921. The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. J. Biol. Chem. 48, 463.

34. *Palmer* und *Henderson:* 1915. A study of several factors of acid excretion in nephritis. Arch. Int. Med. 16, 109.

35. *P. Prym:* 1904. Über die Veränderungen der arteriellen Gefässe beim interstitieller Nephritis. Virch. Arch. 177, 485.

36. *Gy. Róna, J. Baló* u. *Z. Lábas:* 1950. Az arteriák elváltozásai essentialis hypertoniában. Orvosi Hetilap 91, (42), 1215.

37. *Sotnitschewsky:* 1880. Über das Verhalten der kleinen Körperarterien bei granular Atrophie der Niere. Virch. Arch. 82, (2), 209.

38. *W. T. Talalajew:* 1929. Der akute Rheumatismus. Klin. Woch. 8, (3), 124.

39. *T. H. Tschistowitsch:* 1903. Die Verödung und hyaline Entartung der Malpighischen Körperchen der Niere. Virch. Arch. 171, (2), 243.

40. *F. Volhard:* 1918. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankungen (Brightsche Krankheit). Berlin, Springer.

41. *M. A. Zacharjewskaja:* 1932. Beiträge zur Lehre von der Brightschen Nierenkrankheit II. Virch. Arch. 284, (3), 890.

42. *E. Ziegler:* 1880. Über die Ursachen der Nierenschrumpfung nebst Bemerkungen über die Unterscheidung verschiedener Formen der Nephritis. D. Arch. klin. Med. 25, (6), 586.

43. Значкова: О мозговом происхождении холестеринемии. Тер. арх., 13, 1935.

## ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ ПРИ ДИФФУЗНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Бало—Рона—Лабаш

Резюме

1. В 40 случаях диффзуного гломерулонефрита были исследованы изменения почечных и других артерий. Среди исследованного материала имелось 6 острых, 5 подострых 3 подхронических и 26 хронических случаев.

2. Вследствие гломерулонефрита в артериях возникают тяжелые изменения являющиеся пропорциональными продолжительности болезни и ведущие к преждевременному артериосклерозу. При остром нефрите наблюдаются значительные изменения только в аорте, а также и в артериях эластического типа. По сути дела речь идет о растворении эластических волокон и о мукоидном перерождении. В тяжелых случаях может развиваться также и фибриноидный некроз. При хроническом нефрите наблюдаются тяжелые изменения во всех артериях организма.

3. Часть изменений напоминает явления, возникающие при артериосклерозе. Однако, другая часть сосудистых изменений отличается от явлений артериосклероза. Среди последних весьма характерным явлением выделяется ламеллярный эластоз, появляющийся выражено больше всего в мелких артериях почек, но он и встречается на других местах организма. Точно также не принадлежат к явлениям артериосклерозы некроз артериол и разрастание внутренней оболочки сосудов, которые появляются, главным образом, в почках.

4. При возникновении изменений в артериях на почве гломерулонефрита играют роль различные факторы:

*а)* расстройства кислото-щелочного равновесия, проявляющиеся в ацидозе,

б) повышенное давление крови,

в) аллергия.

5. Расстройства кислото-щелочного равновесия ведут к гибели эластических волокон в стенке кровеносных сосудов, к некрозу стенки сосудов и к гиперхолестеринемии. Все это вызывает отложение холестериновых жиров в артериях. Высокое давление крови играет роль при возникновении ламеллярного эластоза. Причиной разрастания внутренней оболочки сосудов является аллергия.

Institut für die gerichtliche Medizin der Universität in Budapest
*(Vorstand: Prof. Gy. Incze)*

# DIE BEDEUTUNG DER PHYTOPLANKTON-RESORPTION BEIM ERTRINKUNGSTOD

*Gyula Incze*

*(Eingegangen: am 24. April 1951.)*

Im Zusammenhang mit dem Ertrinkungstod hatte ich seit 1941 mehrfach Gelegenheit, auf die Bedeutung des Blutplanktons hinzuweisen. 1900—1909 sind die Bakterien der beim Ertrinken aspirierten Flüssigkeit von *Corin—Stockis* im Herzblut mitsamt den Mineralkrystallen derselben nachgewiesen worden (plankton minéral du coeur). 1901 sind Mineralkrystalle von *Reinsberg* in der A. subclavia beschrieben worden. Die Beobachtungen von *Corin* und *Stockis* sind in 3 Fällen von *Ascarelli* (1911), in 2 von *Wertogradoff*, in 4 von *P. Fraenckel-Strassmann* (1914) bestätigt worden, wobei die letzterwähnten Autoren Mineralkrystalle auch im Blut Nicht-Ertrunkener nachweisen konnten. *Paschukanis*, *Wertogradoff*, *Rosanoff* (1912—1929) haben mehrfach die Bedeutung des Blutplanktons beim Ertrinkungstod hervorgehoben. Von *Paschukanis* ist gezeigt worden, dass in Tierversuchen aus der aspirierten Flüssigkeit Lykompodium, Sporen, Stärkekörner, welche die Ausmasse der Erythrozyten dreifach übersteigen, nicht nur im Blut in der linken Herzhälfte nachweisbar sind, sondern auch in die Gefässe der Leber und Niere gelangen. *Rosanoff* hat im Herzblut Ertrunkener Mineralkrystalle nachgewiesen; gemeinschaftlich mit *Wertogradoff* hat *Rosanoff* im Blut die aus anlässlich des Ertrinkungstodes erbrochenen Massen aspirierten Stärkekörner, welche aus der Lunge resorbiert worden sind, nachweisen können. 1914 hat bereits *Revenstorf* klar dargelegt, dass »der Nachweis von spezifischen Fremdkörpern im Blut, in den Lymphgefässen und Lymphknoten ein wichtiger Beweis des Ertrinkungstodes ist; man kann sogar behaupten, dass dies das vielgesuchte Kriterium des Ertrinkungstodes sein dürfte«. Die diagnostische Bedeutung des Blutplanktons beim Ertrinkungstod wird auch von *Walcher* (1936) und *Schrader* (1937) betont. Die gesamte einschlägige Literatur überblickend kommt *Böhmer* (1940) — wahrscheinlich infolge der geringer Zahl der einschlägigen Beobachtungen — dennoch zu dem Schluss, dass »der Blut-Lymphplankton beim Ertrinken nicht einwandfrei erwiesen sei; anscheinend wird der Plankton von den Alveolen zurückgehalten«.

Ich habe die Resorption vom Phytoplankton, insonderheit von Diatomeen in die Blutbahn bisher am grössten Material — an Hand von 50 Tierversuchen und der Untersuchung von 87 Leichen von Ertrunkenen — erwiesen. Einen Teil der Untersuchungen habe ich im gerichtlich-medizinischen Institut in

Szeged (von 1938 an), den weiteren Teil (von 1946 an) in Budapest durchgeführt. Ich habe durch vergleichende Messungen feststellen können, dass aus der Lunge in das Blut der linken Herzhälfte und der Organe im allgemeinen die kleineren Diatomeenarten, bezw. die kleineren Exemplare derselben Art, vor allem aber Diatomeenfragmente resorbiert werden.

Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen ist die Zahl der resorbierten Diatomeen nicht gross. In einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle (67%) sind im Blut von wenigen g Menge mitunter mehr als 1000, sogar mehrere Tausend Diatomeen nachgewiesen worden. Sowohl in Tierversuchen, als auch anlässlich der Untersuchung menschlichen Materials konnte ich dartun, dass in einem beträchtlichen Prozentsatz aller Fälle vom *typischen*, *klassischen* Ertrinkungstod Diatomeen zumindest *in nachweisbarer Menge* ins Blut resorbiert werden.

Die spärlichen Daten der Literatur sind meines Erachtens zum Teil darauf zurückzuführen, dass man den Plankton vor allem im Blut und in der Spülflüssigkeit der linken Herzhälfte nachzuweisen versucht hat und nicht in den Organen. Beim Ertrinkungstod wird nämlich der resorbierte Plankton von der Zirkulation aus der linken Herzhälfte rasch gegen die Peripherie mitgerissen ; daher ist der Plankton in grösserer Menge nicht im Herzen, sondern in den einzelnen Organen nachweisbar. Selbstverständlich erfolgt keine nennenswerte Planktonresorption bei nur kurz dauerndem Ertrinkungskampf, beim Ertrinken in einem plankton-armen Wasser, beim plötzlichen Tod im Wasser, bei Fällen von Reflextod, wie Zirkulationstod, Ueberdruckatmungstod, bei rasch zu Tode führenden Verletzungen im Wasser, usf., obzwar auch diesfalls Ausnahmen vorkommen.

Der vom Ertrinkungstod unabhängige Blutplankton scheint vernachlässigbar zu sein. Im Herzblut von 30 plötzlichen Todesfällen habe ich anlässlich meiner Kontrolluntersuchungen keine Diatomeen finden können. Bei Nichtertrunkenen kommen Algen mitunter vor, nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organen. Beim Einatmen diatomeen-haltigen Staubes, beim Verschlucken von Wasser können zahlreiche Algen in die Lunge gelangen und von dort bei akzidentellen Erstrickungsanfällen, ohne dass Ertrinken vorliegen würde, oder auch akzidentell unabhängig davon in den Kreislauf kommen und in den einzelnen Organen fixiert werden. Der akzidentelle Befund einiger weniger Diatomeen in den Organen (Leber, Milz, Niere), insonderheit der Nachweis einzelner zerstreuter Kieselpanzer ist an sich daher kein Beweis des Ertrinkungstodes. Der Nachweis grösserer Mengen von Algen, Diatomeen, insonderheit mit erhaltener Struktur, *im Blut* des Herzen und der Organe ist nach meinen Erfahrungen kennzeichnend für Ertrinken in einem algenhaltigen Medium, vor allem im Wasser. Beim Erstickungstod in Sand, Staub mit hohem Algengehalt (Grubenkatastrophen, usw.), bei ständig am Wasser beschäftigten Personen (Fischer, usw.) können Kieselalgen in die Respirationswege gelangen.

Den Nachweis des Planktons im Blut und in den Organen habe ich vor allem mittels schwefel-salpetersaurer Zerstörung und Sedimentierung des anorganischen Rückstandes durchgeführt. Man kann die Diatomeen wohl auch im nativen oder hämolysierten Blut nachweisen, doch ist dieses Verfahren zeitraubend und anstrengend ; dennoch ist es erforderlich, dies vor allem in der Spülflüssigkeit des Herzens durchzuführen, da die *organische* Struktur der Algen, ihr Lebend- oder Totsein nur auf diese Art beobachtet bezw. entschieden werden kann.

Ich will diesmal einige Beispiele aus meinem reichen Untersuchungsgut beschreiben :

1. Ich habe das Blut und die Organe von im Flusswasser ertränkten Kaninchen untersucht. Die ertränkten Tiere waren in Aether-Narkose. Der Ertrinkungstod trat in 4—8 Min. ein. Im Blut eines 3200 g schweren Tieres und in seinen Organen fand ich mit Hilfe des oben beschriebenen Verfahrens 2371 Diatomeen-Schalen in folgender Verteilung :

| Untersuchungsmaterial | Gewicht in g | Zahl der Diatomeen |
|---|---|---|
| Blut aus der linken Herzhälfte | 4,5 | 360 |
| Blut aus der rechten Herzhälfte | 5,6 | 58 |
| Milz | 1,2 | 108 |
| Gehirn | 4,2 | 143 |
| Leber | 85,4 | 1024 |
| Linke Niere | 8,5 | 312 |
| Rechte Niere | 9,1 | 280 |
| Skelettmuskel | 10,0 | 86 |
| Insgesamt | 128,5 | 2371 |

2. Ein 15 Monate altes Mädchen ertrank in einem flachen Bottich, in dem einige Tage Regenwasser stand. Die Leiche ist nach 2 Stunden aufgefunden worden. Obduktion nach 24 Stunden. In den beiden Lungen waren insgesamt 2043 intakte Diatomeen-Schalen zu finden. Im Herzblut, dessen Menge einige g betrug, aber bedauerlicherweise genauer nicht gemessen wurde, und in den einzelnen Organen, deren volles Gewicht zur Untersuchung genommen wurde, konnte insgesamt 1386 Diatomeen-Schalen nachgewiesen werden :

| Untersuchungsmaterial | Zahl der Diatomeen |
|---|---|
| Blut und Spülflüssigkeit der linken Herzhälfte | 171 |
| Blut und Spülflüssigkeit der rechten Herzhälfte | 43 |
| Milz | 143 |
| Leber | 614 |
| Linke Niere | 205 |
| Rechte Niere | 210 |
| Insgesamt | 1386 |

3. Ein 38 jähriger Nichtschwimmer ertrank vor Augenzeugen zu Beginn des Sommers im Fluss. Die Leiche ist nach 6 Stunden geborgen worden. Obduktion nach 18 Stunden. Im Nativpräparat vom Herzblut und der Herzspülflüssigkeit, sowie in je 100 g der einzelnen Organe (unter Anwendung des beschriebenen Zerstörung) habe ich insgesamt 4232 Diatomeen-Schalen gefunden :

| Untersuchungsmaterial | Gewicht in g | Zahl der Diatomeen |
|---|---|---|
| Spülflüssigkeit der leeren linken Herzhälfte ..... | — | 473 |
| Blut aus der rechten Herzhälfte ..... | 18 | 76 |
| Milz ..... | 100 | 640 |
| Leber ..... | 100 | 1472 |
| Linke Niere ..... | 100 | 620 |
| Rechte Niere ..... | 100 | 830 |
| Skelettmuskel ..... | 100 | 121 |
| Insgesamt ..... | 518 | 4232 |

4. Die hier beschriebene Beobachtung ist ein Beispiel dafür, dass beim klassischen Ertrinkungstod wenige Algen aus einem diatomeen-reichen Wasser in die Blutbahn resorbiert werden :

Ein 16 jähriger Junge, Nichtschwimmer, ertrank vor Augenzeugen beim Baden im Teich. Dies war Ende April, als das Wasser eine überaus reichliche Zahl von Diatomeen enthielt (je Gesichtsfeld bei kleiner Vergrösserung 60—70 Cyclotellae, Melosirae). Bergung der Leiche nach ½ Stunde. Obduktion nach 22 Stunden. Obduktionsbefund: Hochgradig, ballonartig aufgeblasene, trockene, blutarme Lungen; mit trockenem Schlamm vermischter Schaum in den Luftwegen ; viel Wasser im Magen. In jedem Lungenlappen konnten in einige wenige Quadratcentimeter messenden subpleuralen Stücken weit über 2000 Diatomeen gezählt werden. Das Herzblut und die Herzspülflüssigkeit sind nativ untersucht worden, die Organe (in der Menge von je 100 g) nach vorangehender Zerstörung. Es konnten insgesamt 170 intakte Schalen nachgewiesen werden, aber auch die Zahl der Trümmer war gering :

| Untersuchungsmaterial | Gewicht in g | Zahl der Diatomeen |
|---|---|---|
| Spülflüssigkeit der leeren linken Herzhälfte ..... | — | 16 |
| Blut der rechten Herzhälfte ..... | 20 | 5 |
| Milz ..... | 100 | 60 |
| Leber ..... | 100 | 18 |
| Linke Niere ..... | 100 | 24 |
| Rechte Niere ..... | 100 | 16 |
| Gehirn ..... | 100 | 20 |
| Skelettmuskel ..... | 100 | 11 |
| Insgesamt ..... | 620 | 170 |

Vielfach habe ich die Grösse der in der Lunge befindlichen und der in die Blutbahn gelangten Diatomeen geprüft. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass aus der Lunge nur die Diatomeen kleineren Ausmasses in die Blutbahn gelangen, was aus anatomischen Gründen verständlich ist. Ich habe z. B. in der frischen Leiche eines ertrunkenen gesunden Mannes in den Nieren insgesamt 219 intakte Diatomeen-Schalen gefunden. Deren Minimal- und Maximalgrösse habe ich mit der Grösse der in der Lunge wahllos gemessenen Diatomeen verglichen. Die Vergleichszahlen folgen :

| Diatomeenart | Minimal- und Maximalwert des grössten Durchmessers in $\mu$ | |
|---|---|---|
| | in der Lunge | in den Nieren |
| Cyclotella | 5— 60 | 5— 20 |
| Melosira | 5— 70 | 5— 23 |
| Fragilaria | 5— 80 | 5— 35 |
| Diatoma vulgare | 15— 70 | 15— 25 |
| Opephora | 10— 50 | 12— 30 |
| Synedra | 20—250 | 20—120 |
| Eunotia | 10—120 | 10— 35 |
| Cocconeis | 10— 60 | 10— 25 |
| Achnantes | 10— 80 | 10— 30 |
| Naviculagruppe | 5—120 | 5— 35 |
| Amphora | 30—100 | 30— 35 |
| Cymbella | 25— 75 | 20— 40 |
| Nitzschia | 50—180 | 40— 60 |
| Cymatopleura | 60—220 | 60— 80 |
| Surirella | 20—240 | 25— 45 |

Die aufgezählten Daten zeigen eindeutig, dass in der Blutbahn die kleineren Exemplare derselben Algenart gelangen. Ich fand aber Diatomeen von 150—250 $\mu$ Grösse im Herzblut der linken Hälfte und in der Niere mehrfach, so dass die aus der oben stehenden Tabelle hervorzugehen scheinende Regelmässigkeit keine beständige ist. Wenn man auf den Umstand bedacht nimmt, dass beim Ertrinken in der Lunge grössere Risse entstehen, somit grössere Venen eröffnet werden, ist das Eindringen derart grosser Exemplare in die Blutbahn wohl verständlich. Daraus folgt, dass die qualitative Diatomeenfauna des Blutes nicht immer Vergleich mit der jener Flüssigkeit zulässt, in welcher der Ertrinkungstod erfolgt ist. Wenn also die Stelle des Ertrinkungstodes, z. B. im Fluss, nicht bekannt ist, es ist nicht immer statthaft *(Buhtz—Burkhardt)* aus den Plantkonelementen des Blutes auf die Planktonfauna der Ertrinkungsstätte Schlüsse zu ziehen.

Ich habe Diatomeenfragmente in grosser Zahl im Blut Ertrunkener auch dann nachweisen können, als ich das Blut des Herzens und der Organe ohne Zerstörung derselben, nach einfacher Hämolyse geprüft habe. Diesfalls ist ein Zerbrechen fragiler Algen (wie Fragilaria, Eunotia, dünne Synderen, usw.) nicht zu befürchten, im Gegensatz zur Zerstörung. Fragmente werden infolge ihrer geringeren Grösse gar leicht resorbiert ; sie sind im Sediment,

bis zur Grenze der Auflösekraft des Mikroskops durch ihre Regelmässigkeit der Struktur, Poren, etc. leicht zu erkennen und mit keinen nachträglichen Verunreinigungen der Präparate zu verwechseln. Die genaue Klassifizierung der Diatomeen kann nur von einem hierin geübten Fachmann (Botaniker) vorgenommen werden.

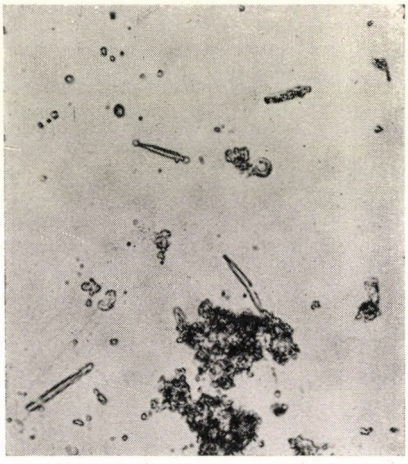


*Abb. 1.* Diatomeen aus dem Blut der linken Herzkammer eines Ertrunkenen. Naviculaceae. Grösse: 20—30 Mikren.

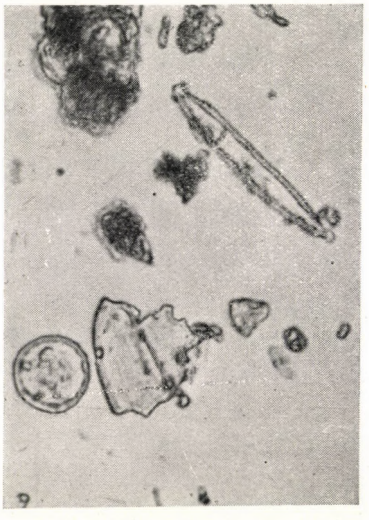


*Abb. 2.* Diatomeen und Fragmente aus der Niere eines Ertrunkenen. Grösse: 6—40 Mikren. Lang ausgezogene Kammer. Sammelpräparat aus mehreren Tropfen des anorganischen Sedimentes.

Der Blutplankton ist ein besserer Beweis des Ertrinkungstodes als der Lungenplankton, bezw. eines schweren im Wasser sich abspielenden Todeskampfes, da Algen, Diatomeen auch post mortem in die Lunge, auch in deren subpleuralen Abschnitte gelangen können. Über unsere diesbezüglichen Ver-

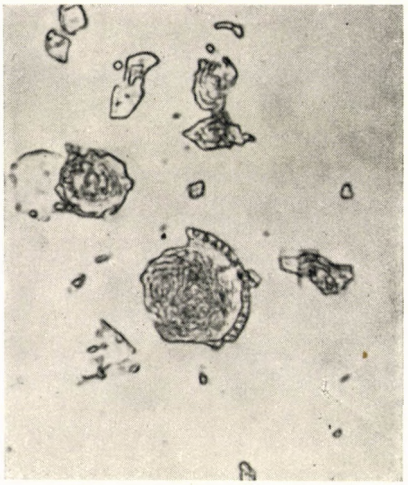


*Abb. 3.* Diatomeenfragmente aus dem Blut der linken Herzkammer eines Ertrunkenen. Grösse: 6—30 Mikren. Sammelpräparat.

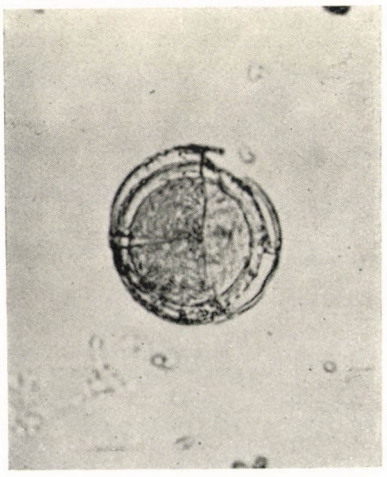


*Abb. 4.* In Zerfall befindliche Cylotella aus dem Blut der linken Herzkammer eines Ertrunkenen. Durchmesser: 30 Mikren.

suche werden wir andernorts berichten, wobei die Möglichkeiten des postmortalen Eintrittes von Algen in die Blutbahn diskutiert werden.

Es sei hervorgehoben, dass in der vorliegenden Studie nur die Daten über frische Wasserleichen diskutiert wurden. Auf welche Weise die Bewert-

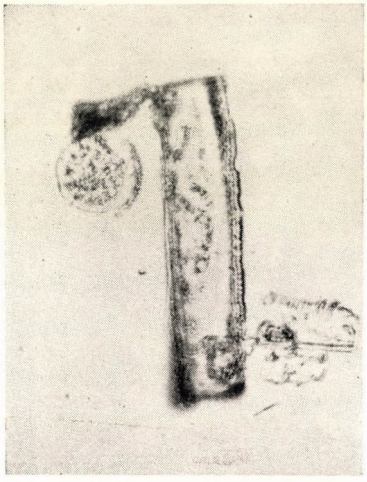


*Abb. 5.* Diatomeenfragmente aus der Milz eines Ertrunkenen. Grösse: 15—60 Mikren.

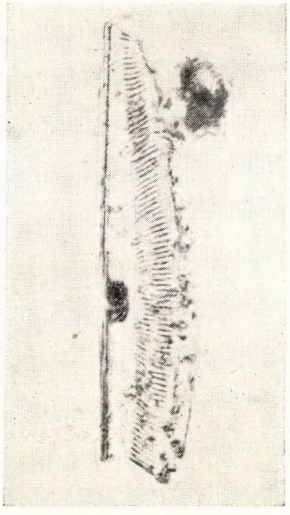


*Abb. 6.* Diatomeenfragmente aus der Niere eines Ertrunkenen (Pinnularia). Grösse: 55 Mikren.

barkeit des Planktons durch Zersetzung der Wasserleichen beeinflusst wird, wird später behandelt werden.

Die Ergebnisse meiner bisherigen Untersuchungen wurden im Budapester Institut durch zwei meiner Mitarbeiter bestätigt. Im Knochenmark Ertrunkener sind Diatomeen von *Tamaska* nachgewiesen worden, wogegen keine solche nachweisbar waren im Knochenmerk von mit tödlicher Verletzung in das Wasser Gelangten. Im Falle von tödlichen Kopfverletzungen (Nackenschuss, Stich durch das verlängerte Mark) fand *Gyöngyösi* keinen Plankton im Blut, jedoch einen in den Luftwegen. In den Luftwegen und im Blut von 6 Ertrunkenen wurde der Plankton von *Gyöngyösi* eindeutig nachgewiesen. Nach seinen Unter-

*Abb.* 7. Dynoflagellata. Aus dem Blut der linken Herzkammer eines Ertrunkenen. Seltener Befund (270 Mikren).

suchungen hört die Beweglichkeit der Algen innerhalb weniger Stunden auf im mit Aether hämolysierten Leichenblut und Lungenpress-Saft, dagegen behalten sie die Beweglichkeit mehrere Tage lang nach Hämolyse mit destilliertem Wasser. Die organische Struktur bleibt aber trotz der Hämolyse mit den genannten Stoffen mehrere Wochen lang erhalten.

Kieselalgen wurden im Blut und in den Organen von Katzen, welche in einer Diatomeensuspension ertränkt wurden, von *Mueller—Gorgs* nachgewiesen. Die Milz wurde in drei Fällen mit negativen Ergebnis untersucht. Wie mitgeteilt, hatten diese Forscher von meinen einschlägigen früheren Untersuchungen nur auf Grund von Referaten Kenntnis.

---

Zwecks Projezierbarkeit wurden die Bilder mit verschieden stark ausgezogener Kamera angefertigt.

*Zusammenfassung*

Die Resorption des Phytoplanktons (Diatomeen) aus der Lunge in die Blutbahn wurde beim Ertrinkungstod an dem bisher grössten Material geprüft (Tierversuche, sowie Obduktion von 87 ertrunkenen Leichen). Bei 67% aller Ertrunkener konnte ich die Resorption des Planktons in die Blutbahn nachweisen.

Der Blutplankton ist ein verlässlicherer Beweis des Ertrinkungstodes als der Lungenplankton, da die Algen auch post mortem in die subpleuralen Abschnitte der Lunge gelangen können.

Die mitgeteilten Daten beziehen sich auf frische Wasserleichen.

An der Mehrzahl obiger Leichen war der typische klassische Befund des Ertrinkungstodes festzustellen.

LITERATUR

1. *Böhmer :* Tod durch Ertrinken. Handwörterbuch d. gerichtl. Med. 789. 1940. Springer. (Zusammenfassende Literatur bis 1940.)

2. *Gyöngyösi :* Vízihullák és szerveinek diatomavizsgálatáról. Orvosi Hetilap. 89, 285, 1948 (ungarisch). — Meddig marad meg a diatomák mozgóképessége és organikus szerkezete a halott vérében, haemolysáló folyadékokban ? Edit. inst. med. forens. Univ. Budapest, 1949, 43. (mit deutscher Zusammenfassung).

3. *Incze :* Idegen anyagok a vérben vízbefúláskor. Magyar Path. Társ. munkálatai. 1941, 57. — Qualitatív és quantitatív diatomavizsgálatok vízbefúltakon. Ibid. 1942, 133. — A vízbefúlás bizonyítása a phytoplankton resorptiojával. Edit. inst. med. forens. univ. Budapest. 1949, 49. (Alle drei Arbeiten mit deutscher Zusammenfassung.) — Diatomák vízbefúltak ereiben. Jankovich-Emlékkönyv. Debrecen. 1944, 69.

4. *Mueller—Gorgs :* Studien über das Eindringen v. corpusc. Wasserbestandteilen aus den Lungenalveolen in den Kreislauf während des Ertrinkungsvorganges. Deutsche Zschr. ger. Med. 39, 715, 1948—49.

5. *Tamáska :* Vízihullák csontvelőjének diatomatartalmáról. Orvosi Hetilap. 90, 509, 1949. (ung.)

## ЗНАЧЕНИЕ РАССАСЫВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПЛАНКТОНА В ОРГАНИЗМ В СЛУЧАЯХ УТОПЛЕНИЯ

Дь. Инце

Резюме

Рассасывание растительного планктона (диатомеи) из легких в кровь в случаях утопления было мною исследовано на основе более крупного материала, чем это до сих пор производилось, согласно известных мне сообщениях. (Расследования производились на подопытных животных и на 87 человеческих трупах утопленников.)

На человеческих трупах были найдены диатомеи в крови и в других органах в 679 случаях.

Мною были исследованы исключительно свежие трупы утопленников, и в дальнейшем исследуется влияние разложения на находящиеся в крови планктоны.

Планктон в крови является гораздо более надежным доказательством факта утопления, чем планктон в легких, так как планктон может проникнуть в легкие, и даже в подплевральные простаранства, и после смерти.

Количество рассасыванного планктона (диатомеи) при утоплении незначительно, но в большинстве случаев его присутствие можно установить в крови и в органах.

Диатомеи встречаются в наших озерах и реках почти в течении круглого года.

# ANNUAL MEETING OF HUNGARIAN PATHOLOGISTS AND ANATOMISTS*

1950. in Budapest

## VI. DIVERSE REPORTS AND LECTURES

**Cytologic changes in the reticulo-endothelial function of the thymus :**
**I. Törő** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest.)

Thymus cells in rats and their morphological changes were studied in tissue-cultures. The cells, in a permanent culture of 1—8 weeks suffer a considerable transformation : thymocytes are perishing soon, whereas growth of connective tissue and epithelial cells starts. In the surviving cultures a formation of Hassal's — corpuscles was observed. Through isolation from the epithelial lamellae, epithelial cells transform to macrophages. This isolation is preceded by a nearly complete mitosis, which is reuniting into the original cell. In the second week of cultivation a new generation of thymocytes appeared, formed by a special mechanism from the epithelial cells : within the protoplasm of the epithelial cell — without any perceptible structural alteration of the nucleus — a thymocyte is formed which abandons after its development the epithelial cell. The cell transformations were recorded microcinematographically. The opinion is expressed that thymo- and lymphocytes are not identical regarding their genesis, and therefore certain differences should also exist in them. Research is continued in order to prove these differences.

**Investigations of the cell-physiology of the liver in connection with the reticulo-endothelial system** (with microcinematographical demonstrations): **J. Vadász.**
(Department of Histology and Embryology of the University in Budapest.)

In tissue cultures the ephitelial membrane derivating from liver parenchyma, (third passage) dissociates on the 10th—12th day. If India ink then is added to the culture medium is phagocyted not only by macrophags, but by the epithelial cells too. Epithelial cells, covered with India ink particles, undergo a division in a similar way as normal cells.

A slight percentage of lymphocytes also contains India ink: in lymphocytes the India ink adheres in form of some particles to the surface and does not intrude into the interior of the cell.

In liver tissue cultures of half-time rat embryos, on the 15th—20th day (fifth passage) the cells of the dissociated epithelial membrane transform to cells of connective tissue type. In the latter, a few were observed being free of nuclei which are formed in all probability by separation of protoplasm. In some stained specimens of the nucleusfree cells, condensation of the protoplasm and formation of a nucleus was seen. Hereby it is justified to conclude that in the formation of certain cell types and in cell transformations a similar process may take place.

**The distribution of radioactive lead salt in the organs of the reticulo-endothelial system : T. Barka, L. Kertész and G. Gerecze.** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest and The Physical Institute of the University in Debrecen.).

Lead sulfide has been traced by aid of Thorium B ; a colloid has been prepared, stabilised by gum-arabic. The distribution of this colloid in the rabbit's organism has been examined, including the elimination of it from circulating blood after intravenous administration. The different organs were destroyed in a humid state ; water contents have been dehydrated; the radioactivity of the residuals has been measured by a Geiger—Müller counter.

Computed for 100 g weight of the fresh, humid organs, storage is most marked in the spleen, bone marrow, liver and kidney. 27 per cent of 2 mg/kg lead sulfide were stored in the liver. Tests were made 2 hours after administering the tracer lead-ions. There are some divergences

* Continuation of reports in Number 2.

between the elimination-curves of colloid from the blood. The divergence of the curves was much smaller when the quantity of lead in 1 ml blood has not been recorded as the function of time, but the blood-lead-concentration was determined by interposition, 5 minutes after the intravenous administration. Using this quantity as the basis, every other determination result dependening on time was expressed in a percentage of this value. The divergence of elimination curves has been discussed; the distribution of elimination is regarded as the result of several different factors.

**Criticism on Gömöris phosphatase-reaction, relying upon study with aid of tracers: Z. Pósalaky and S. Szalay.** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest and the Physical Institute of the University in Debrecen.)

The alkaline phosphatase reaction as described by *Gömöri* and *Takamatsu* has been examined using a self-devised method with special regard to the loss of activity during embedding into paraffine and other preparational procedures, (described by *T. Barka, S. Szalay, Z. Pósalaky, L. Kertész.* Annual Meeting of the Hung. Biologic. Soc., 1950, Kísérl. Orvostud. 2 : No. 1, 1951. Hung.) : by use of a tracer lead-nitrate, the enzymatic activity of microscopic specimens can be determined quantitatively too. Freezing-drying embedding was also used.

Examinations showed destruction of the greatest part (up to 95 per cent.) of the enzyme. Loss of enzymatic activity occurs mainly during imbibition of the specimens with molten paraffine at 56° C. Within the first 24 hours, the enzymatic activity is not severely influenced by the interval between death and fixation of the specimens. Among the fixatives, only acetone causes a marked interference with enzymatic activity. By handling the specimens a resolution has to be taken into account derivating of further loss fo enzymatic activity or after formation of the deposit.

Present study reveals that in every phase of histochemical methods some loss of enzymatic activity may occur. Hereby contradictory findings recorder in literature are explained.

**Enzymatic activity of irradiated tissues: K. Rév, L. Rév and K. Várterész.** (Radium State Hospital, Budapest.)

The effect of X and gamma rays has been examined in living tissues. Using well-known histochemical reactions, the enzymatic activity in human and animal tumors and in tissues of animals killed by total-body-irradiations, has been investigated. The present report deals with changes of phosphatase activity in the tissues of animals killed by total-body-irradiation.

In the first experiments rats were used synthetising vitamin C; because in other animals upon X ray irradiation a considerable amount of vitamin C is excreted, which results a decrease of phosphatase-activity. Rats were irradiated in a single or in fractioned dosage with 2000—4000 r, at 180 kV/ 15 mA, 0,5 Cu filter, 50 cm distance. In each series other animals were kept under analogous conditions, but not irradiated. When the irradiated animal deceased, the control was killed. Organs of both were contemporanously prepared in an identical manner using for specimens of identical organs identical slides. *Gömöri*'s original method was used. In some organs increased phosphatase activity has been found. The most conspicuous finding is the increased phosphatase activity of the parenchyma in the normally phosphatase-negative liver activity restricted in normal animals to biliar duct and vascular walls. An increased enzymatic activity, was found furthermore in the basal membrane of the testicles, in spermia, in the bronchial epithelium and in desquamated alveolar epithelial cells. Alterations of phosphatase activity are difficult to judge in other organs (because of autolysis of the bowels, difficulties of decalcification in the bone-marrow, high activity in the normal kidney, etc.). The increased phosphatase activity of the liver parenchyma may serve as an explanation of hyperglykemia, consecutive to irradiation. It may be due to depolymerising thymonucleo-histone through the radiation effect, manifesting itself as an enzymatic effect.

**The alkaline phosphatase activity in sympathetic ganglions and its alterations during pregnancy: B. Aros and L. Kertész.** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest and The Physical Institute of the University in Debrecen.)

Phosphatase activity and its alterations were examined histochemically in the sympathetic ganglions in cats, rabbits, guinea pigs (using the *Gömöri—Takamatsu* method) as well as by quantitative histochemical means (*Barka, Szalay, Pósalaky, Kertész :* In the press.) The most intensive reaction is induced by interstitial and capsular glia cells of the ganglions,

and by interstitial fibers. The reaction is apparently more marked in the peripherial parts of the cells where there are also accumulated Nissl granules. A positive reaction is given furthermore by the nuclear membrane, the nucleolus and by some chromatin fragments in the nucleus. Quantitative histochemical tests, based on the use of a tracer, revealed a higher concentration of the enzyme in the superior cervical ganglion than in the inferior or coeliac. This is probably due to a structural difference. During pregnancy an increase of fermentativ activity occurs. Possibly this is due also to some structural alterations, i. e. proliferation of the interstitium, containing much enzyme.

**Experimental studies for alterations of the eosinophilic count in circulating blood:** **L. Kádas.** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Pécs.)

In experiments on rabbits, after administration of histamine a marked eosinphilia was stated. Similarly, esosinophilia is induced by drugs causing excitation of the vegetative nervous system (as acetylcholine, suprarenine), by liberating histamine. On the other hand, by application of paralysants of the vegetative system the increase of the eosinophilic count, induced by acetylcholine and suprarenine, has to be blocked. Extract of the adrenal cortex counteracts eosinophilia of histamine and acetylcholine, yet has no effect if it is induced by suprarenine. By administration of antihistamines eosinophilia due to histamine and to stimulants of the vegetative nervous system is blocked. Giving adrenal cortex extract in se, a drop in the eosinophile count occurs, while antihistamines cause no change whatever. In rabbits suffering from intestinal worms, displaying eosinophilia, in acidosis a drop of the count to subnormal values occurs, while in normal animals a marked eosinophilia was induced by alkalosis. Eosinophilia due to alkalosis, is checked by previous administration of adrenal cortex extract. The conclusion is drawn from the reported experiments that the eosinophilic count of the circulating blood is regulated primarily by the blood histamine level, and indirectly by the activity of the adrenal cortex. There is a close connection between the activity of the latter, the pH and its alterations in blood, acidosis causing increased activity of the cortex, hereby inducing a lower histamine level and a reduction of the eosinophile count in the blood. In alkalosis, due probably to hypofunction al activity of the adrenal cortex, the histamine level is increased and the count of acidophiles rises.

**A contribution to the functional histology of mast-cells : L. Horváth.** (Department of Histology and Embryology of the University in Budapest.)

Some data about heparin, recorded in biochemical literature, were used as a histochemical reaction for identification of heparin in the protoplasm of mast cells, viz.

1. the heparin-toluidine complex forms a metachromatic deposit, insoluble in water;
2. heparin acts as an inhibitor of tryptase in blood serum;
3. the metachromatic deposit of heparin-toluidine is subsiding on the action of histamine, toluidine regains its original colour.

These reactions were used in histochemical researches for tissue specimens.

In dark field microscopy of native specimens, in the mast cells no granulation can be seen. In specimens stained with toluidine, the granules appear as shining corpuscles. They are apparently artefacts due to the action of toluidine, i. e. an intracellular deposit.

Specimens of connective tissue membranes were exposed to the action of a 0,03 per cent trypsin solution. After digesting through 30 minutes, areae free of mast cells did not stain with toluidine, while regions rich in mast cells did not loose their ability to bind toluidine. This is characteristic for the mast cells containing some antitryptic principle.

By putting a few gammas of histamine into the vicinity of mast cells stained with toluidine, decoloration was observed within a few seconds. This is due to the loss of ability to bind toluidine, to the granules of the mast cells.

The results of the reported three experiments cogently prove that mast cells contain heparin.

**The Osteonoids : J. Mátyás.** (Department of Anatomy of the University in Budapest.)

The idea of distinguishing human from animal bones by mere structural differences was suggested by B. Kenyeres and M. Hegyi, in connection with forensic medical problems. This idea has a substantial importance, not only for forensic medicine but also for various other disciplines. While starting with the investigations it became obvious that archeology and

paleontology have the same requirement concerning microscopical research into bone structure as forensic medicine. While research progressed, other disciplines became interested in the study. Osteonoids are discussed actually in order to explain these connections.

The osteonoids are vascular channels, with proper walls, formerly not recognised as independent units. They are common in the periosteal as well in the endosteal part of the bone. This type shows considerable differences in comparison to haversian canals (osteon), with regard to locality of formation, rate, disposition, confluence and function. This type of channels is denominated osteonoid.

The author showed in a series of transverse sections simple osteonoids and periosteal confluent osteonoids. The author referred to the disciplines interested in the microscopical investigations of the structure of the bone.

The simple osteonoids and their confluent forms are of substantial importance for comparative histology. Confluent forms develop during the evolution of the different races, thuphilogeny is interested in these studies too. By ontogenetic series, the importance of the structures for ontogenesis was emphasised. General zoology is concerned in parallelism, con- and divergencies, functions of the organs and their disfunctions, in a similar respect, bone mechanism is also touched. A special importance must be attributed to osteonoids in bone pathology with regard to their irregular distribution or absence. There are still many disciplines interested in these researches.

The study of osteonids has up to now practical significance only in forensic medicine and is only of a scientific value in other disciplines.

## The activity of the periosteum and experimental influences on these.

**I. Krompecher.** (Department of Anatomy and Biology of the University in Debrecen.)

The periosteum of growing bones is in an active stage, generally in an appositional activity. The growth of bones in a grown-up organism is completed. At this age the periosteum acts in functional rebuilding of the bones on the external surface. In cases of increased demand the periosteum produces bone: activity-hypertrophy; resting the periosteum resorbs the bone: inactivityatrophy.

Living under uniform physical stress, extended areas of the periosteum are in a relative resting stage. In comparison with this state, the periosteum becomes activated by increased functional stress as well as by lasting rest. At increased functional stress we observe a *building* activity with osteoblasts building the bone, and at lasting rest we find a *resorbing* activity with multinucleated osteoclasts resorbing the bone.

By inactivating a hind leg of dog (by plaster dressing, by nerve dissection etc.), the deriosteum could be easily removed from the tibia, displaying at its innermostur face osteclastic giant cells. Contemporaneously on the contralateral tibia, receiving more stress than formerly, the periosteum adhered firmly to the bone surface and microscopically osteoblaetic activity was to be seen. One must become aware of the fact that the periosteum not only builds the bone, but even resorbs it.

As regards the practical perspective of the experiments: there is a possibility to activate the periosteum. If periosteum is grafted in order to produce bone, one must be careful to use a periosteum which is in the stage of building activity.

## Connections between the fat contents of cartilage cells and ossification:

**I. Nagy, Gy. Sávay** and **B. Csillik.** (Department of Anatomy, Histology and Embryology of the University in Szeged.)

Authors stated by previons investigations that in early stages of embryonal development more fat is contained in the early calcifying cartilages than in the later calcifyings According to their researches about the ossification centre, phosphatides are to be found. Presently their distribution and P distribution in the cartilage has been examined, by a modification of the *Fiske—Subarow* method for microscopic specimens.

Around the ossification centres, in cartilage cells phospholipoid granule can be demonstrated first of all in those areas where columnar arrangement of the cells started. By measuring the P contents of ether-alcohol extracts of different cartilages, it was stated that the calcifying cartilages contain 40 per cent more P than noncalcifyings, being indicative of an identical proportion of the phosphatide contents of two kinds of cartilages.

As the fat content of the cartilage cells is immediately adjacent to the ossifications centre, it seems probable that fats and phosphoripoids are used in preparing ossification. It seems furthermore probable that by phosphatides an increase in phosphatase activity is induced, as pointed out by *Weil* and *Russel*.

The osteogenine, soluble in alcohol, produced in 1945 by *Lacroix*, is to all probability identical with one of the demonstrated lipoids or with their combination.

## Studies on the antidiuretic substance of the hypothalamus and pituitary

**K. Kovács** and **D. Bachrach.** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged.)

Biological activity of hypothalamus extracts was examined repeatedly, yet the results were quite different. Relying upon experiments in rats, the authors stated a marked antidiuretic effect of an aqueous saline extract. Biologically, this antidiuretic substance could not be separated from the antidiuretic pituitary hormone. The two substances are eteemed as identical. Whether the hypothalamic substance is produced in the hypothalamus or transported from the pituitary could not be exactly determined.

By administering hypertonic salt solutions, by the alarm reaction due to formaldehyde and after adrenalectomy, the production of the antidiuretic substance of the hypophysis and hypothalamus is markedly reduced. A reduction in the shock stage of the alarm reaction is indicative of participation of the neurohypophyseal-hypothalamic system — besides the anterior lobe — in defence against non-specific damages.

Present studies support the view that in the hypothalamus there is a storage of hormons which are easily mobilised when needed. Besides the neural and humoral regulative functions of the hypothalamus, a further regulating function is stressed : the function of the neurohypophysis may be promoted by liberating its own active principle. The hypothalamus, thus, plays a double role in water-metabolism : a regulating as well as an auxiliary one by mobilising its hormone-depot.

## On to the pathology of hypopituitarism : J. Ormos and M. Mosonyi.

(Department of Pathological Anatomy and Histology of the University of Szeged.)

Description of 6 autopsies with hypopituitarism.

1. Infantile male dwarf of 39 years. The pituitary is totally destroyed by a large, cystis craniopharyngioma.

2. Boy of 14 with symptoms of dystrophia adiposogenitalis. A medulloblastoma on the right side of the third ventricle caused by compressing the Sylvian aqueduct hydrocephalus internus and hereby the pituitary of 0,57 g weight was severely compressed.

3. Infantile male dwarf of 31 with severe atrophy of the pituitary (weight 0,34 g), due o a craniopharyngioma.

4. Emaciated female of 19 years, with a clinical diagnosis of diabetes insipidus. By a mesencephalic pinealoma the hypothalamus was nearly totally destroyed, without having caused any direct damage to the pituitary that is of 0,46 g weight.

5. Female of 49, with acromegaly. A cystically degenerated malignant eosinophilic adenoma caused a total destruction of the gland.

6. Male of 67 with hypopituitary symptoms. The gland was nearly totally destroyed by a necrotic and partly calcified craniopharyngioma.

In two cases dwarfism and minuteness of the inner organs point to disturbance in growth hormone production. The low weight and histological structure of the thyroid in every case show lack of its function and of the thyrotrope pituitary principle. Hypoplasia of the gonads and reduced size of the sexual organs, lack of secondary sex characters are indicative of lack of the gonadotropic pituitary hormone and of a consecutive functional disturbance in the incretoric activity of the gonads. In the adrenal cortex the fasciculate and reticular zones are reduced in size while the glomerular zone is of normal thickness. This confirms former experimental observations on the morphological and functional duality of the adrenal cortex.

The Langerhans-islets, the adrenal medulla and the parathyroid glands appear not to be affected. High level emaciation was not observed in any case, thus cachexy cannot be regarded as the leading symptom in hypopituitarism. The authors point out that it is more correct to speak about the decreased activity of the pituitary-hypothalamic system instead of hypopituitarism since there is some damage mostly at both sites of this functionally unitary system.

**Fetal chondrodystrophy :** **S. Braun** and **M. Erdélyi.** (City-Hospital of Péterfy Sándor-Street, Budapest.)

Pregnancy III. of a 29 years old woman Anamnestically no developmental anomaly could be stated either in the offspring, or in ancestry. Delivery in a complete double foot presentation of a mature, malformed female baby with chondrodystrophy, after discharge of approximately 7 liters of amniotic fluid, the baby remained alive for 20 minutes. The half skeleton, the main inner organs, endocrines have been thoroughly investigated.

Weight 3000 g. length 36 cm. cranial circumference 37 cm, signs of a high-grade micromedia. Arms and legs are oddly short and stout, with wrinkled integument. Pronounced "main a trident". Deep impression of the nasal base and bulged forehead. The umbilical trunk is nearer to the symphosis than normally. Roentgenogram shows, in the diaphyses of the long tubular bones a thick and dense cortical layer. The epiphyses are straight and mostly well separated from the diaphyses. Shortness of the tubular bones is obvious from the 4,5 cm length of the left humerus, 4 cm length of the left femur and 3,8 cm length of the left tibia. On the inner side of the rib-cartilage border is a marked, garland-like thickening portion. Histologically, the lack of columnar arrangement of the cartilage cells and defective nets of praeparative calcification must be stressed. Primary marow holes intrude into the calcified cartilage forming hollow places. In the vertebrae bone formation in cartilage remnants is conspicous. The abnormal histological findings, especially the periosteal layer between epi- and diaphysis have been demonstrated in 13 slides. The connection of the periosteal striae with marrow channels of the cartilage is well demonstrated by the slides, similarly the connection of calcified foci in some cartilages. The foramen occipitale magnum and the vertebral canal of the vertebrae VII—IX is markedly narrow. The os basilare is of 18 mm length, the spheno-occipital synchondrose is extendedly ossified. The subcutaneous adipous tissue is increased in size ; the inner organs display signs of cyanosis, in the liver fatty degeneration, fetal hematopoiesis. Air-containing lungs. External and internal hydrocephalos. No pathologic alterations of the thyroid and parathyroids. A pronounced trabecular structure in the thymus, with reduced number of Hassal's corpuscles total lack of eosinophiles. The pituitary is of somewhat hypernormal size without displaying any pathologic structural irregularity. Ovaries without structural changes.

In the development of the described hypoplastic chondrodystrophic child the marked hydramnion seems to support the mechanical theory of *Murk Jansen* ; however, authors are inclined relying upon the demonstrated slides, to regard the quantitative and primarily qualitative disturbance of the preformative cartilage that plays an important role in endosteal ossification as the most essential feature of chandrodyatrophy. The question was not cleared, whether external or internal etiologic factors play a role herein.

**Hormonal influences on tissue reactions :** **P. Endes.** (Koltói Anna Hospital, Budapest.)

In 22 albino mice autotransplantations of the ovaries were performed, in order to study the influence of hormones upon the grafts. Free grafting into the subcutis was unsuccessful. Lateron, two phases in transplantation were made : in the first phase on an uterine style the ovary was put into the subcutis, and in a second operation the uterine connection was interrupted. Autotransplantations of this kind were successful.

By administering urine of pregnants, increased size of the follicles, formation of corpora lutea and diffuse luteinisation of the stroma was induced. This reaction is explained by neuro-hormonal connections.

**On the bright cells of the uterine mucous membrane :** **K. Farkas.** (Gál Benő Hospital, Budapest.)

Cyclic menstrual changes of the uterine mucous membrane are the best examples of a higher, neuro-endocrine correlation between functional organ-activities.

The influence of hormons upon the cyclic changes in the uterus is beyond doubt. Their way of action is, nevertheless, not yet cleared. They are supposed not to act immediately, but by the mediation of endocrine cells within the influenced organ. In the uterine mucous membrane the bright cells are regarded as localised endocrine mediators. Their determination as bright cells was originated by *Feyrter*, who considers these cells as parts of the diffuse epithelial endocrine organ. Later Feyrter expressed the opinion, that bright cells are of a special appearance of flagellated epithelium, and there are connections between their numerical variations and the menstrual cycle. In cyclic and polypous hyperplasy an increased number of bright cells was found.

On account of his investigations author realised the indentity of these bright cells with those described formerly by *Mihalik* as conpensatory cells. These were regarded by *Mihalik* as closely connected with formation of flagellae. Mihalik's theory was confirmed by *Flerke* too. Supposedly, these cells display differentiation into two directions: partly into a flagellated, and in an other part into a secretory e ithelium. Though there is no proof whatever of the incretory activity of these cells, there is nevertheless some connection between these cells and hormonal activities, and their numerical variations are closely connected with the hormonal activity of the ovaries. The final conclusion is that numerical variation of these cells is a reliable morphological indicator of the hormonally regulated dynamic equilibrium of the uterine mucous membrane. An increased number is indicative of follicle hormone preponderance.

**Contributions to the neuro-histopathology of hypertony. I. The patho-histology of sympathetic ganglions in autopsy-cases :** **Gy. Botár.** (State Hospital of Mental Deseases, Lipótmező-Budapest.)

From preliminary investigations the following conclusions are drawn.

1. The usual histological methods (like staining with hematoxylin-eosin, van Gieson's stain, Nissl and Mallory stains) are less suitable for such investigations than silver impregnation methods, as the ramifications are not demonstrated and only the stage of the neurocytes is clarified by the formers, while through the latter the neurocytes with all their ramifications and through alterations in the interstitium are well demonstrable.

2. In biopsy material — sympathetic ganglions removed in arterial hypertension — the morphological alterations due to the hypertonia are partly overshadowed by percepted changes, induced by mechanical and chemical traumatisation of the nerve cells due to the operative procedure.

3. Post mortem changes begin comparatively late in symphathetic ganglions, thus post mortem material may be used within 6—12, eventually 18 hours.

Using the Bielschowsky—Gross—Schultze silver impregnation, in sympathetic ganglions of persons deceased in hypertony, severe and characteristical changes were found, similarly to findings of *Megilnickij* (1947) and *Tolubijeva* (1950). The changes in certain ganglia were of a different degree. In the case of nephrosclerotic, malignant hypertonia the most severe changes were found in the ganglions regional to the kidneys, while in persons deceased in apoplexy, the ganglions of the sympathetic trunk displayed most severe pathologic alterations.

In the sympathetic ganglions proliferative and degenerative changes were observed. Proliferative changes are : increased turgor of the cells, increased pigmentation, hyperargentophilia of the processes devolving later on the cells, hypertorphy and hyperplasy of the ramifications. Degenerative changes : Destructions of the finer and — in later stages — coarser ramifications, neurolysis by capsular and interstitial cells, gradual decay of the neurocytes with final neurolysis. In two specimens, regenerative changes were intense in sympathetic ganglions.

The changes of the sympathetic ganglions are regarded by the author as the results of chronic stimulation arising in the central nervous system. A proof of this opinion is the finding in a patient, operated bilaterally two years prior to decease according to *Smithwick*'s method The decease was caused by apoplexy. The remaining cells of the coeliac ganglion liberated from the influence of pathologic excitations by the operation, showed a nearly normal appearance while in the other symphatetic ganglions severe changes were found.

The final conclusion of the author is, that the sympathetic system does not consist of cells of a rigid unchangeable form and structure, unaffected by pathological excitations ; on the contrary due to these excitations it is a steadily changing system of nerve cells, by chronic pathologic excitations intense morphological alterations are induced.

**Regeneration of the adrenal cortex :** **Cs. Hadházy** and **L. Karmazsin.** (Department of Anatomy and Biology of the University in Debrecen.)

After unilateral operative injury to the adrenal cortex in rats, animals were sacrificed at different intervals. Histological examination of the injured adrenals.

First signs of regeneration appear on 6$^{th}$ —8$^{th}$ day after the injury. Regeneration starts from the capsule. This has formerly also been stated. Some authors regard indifferent, fibroblast-like cells of the capsule as the elements responsible for the production of new cortical cells (*Zwemer* and others). A similar importance is attributed by *Bachman* to the

»subcapsular blastema«, forming the innermost layer of the capsule. According to the present study both views may be accepted, thus the two theories are combined. A regenerative activity can also be perceived in the glomerulous zone, while the fasciculate one is not connected. Without having made special studies, authors are apt to believe that from the non-specific granulation tissues following injury cortical cells are formed through action of cortical hormones. This would mean a chemically directed cell differentiation like the experimental findings of *Chevremont* with histiocytes.

Further progress of regeneration depends on the extent of the injured region. In case of small injuries to the cortex (as e. g. after removal of the glomerulous zone), the regenerate covers the defect totally, while in injuries extending over more layers during observation periods, some defect remains. 50 days after injury, there is a defect in comparison with the state before the operation covered with freshly formed capsula ; subjacently a freshly formed glomerulous zone is found.

In the medullar substance of the injured adrenals, formations were seen, morphologically closely resembling to cortical cells. Regarding their origin, in our opinion we have to deal with transformation due to need of pluripotent cells, found everywhere in the animals organism. The reduced function of the injured cortex may be compensated.

**Regenerative phenomena round peripherical nerve trunks, transplanted into the brain :** G. Székely. (Department of Anatomy, hist. logy and Embryology of the University in Pécs.)

No manuscript received.

**Regeneration experiments with grafting peripherical nerve trunks into the brain :** B. Várady. (Department of Anatomy, Histology and Embryology of the Universtity in Pécs.)

No manuscript received.

**Quantitative evaluation of wound healing :** I. Dévényi and Gy. Győry. (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Debrecen.)

As there is no proper test known in evaluation of the process of wound healing, our aim was to establish a suitable test. This kind of test is of practical importance in quantitative evaluation of different drugs of Filatov extract and of karyoclastic compounds used for wound treatment.

The skin on the back of albino rats was shaved and with an interval of 1 cm two circular wounds of 1 $cm^2$ surface were inflicted. The surface was measured on the 7th day and the time required for healing was recorded. The crust covering the wound is shed usually on the 5—8th day, lateron a new one is forming. This process sometime reccurs. As long the wound is not covered by a crust, surface measurements are made.

This method was used on 200 wounds. The surface amounts in average to 22,7—23,2 sq. mm. in groups of 40 animals on the 7th day. Inspite of close vicinity of averages, a distribution of the values in single animals between 15 and 35 sq. mm. was observed. The sigma of the average value s amounts to + 3,3 sq. mm. Thus, the wound healing has to display in case of any treament a difference of more than 14 per cent. on the 7th day, from the average values given above, in order to attribute a significance to the change.

Regarding the time required for complete healing, the time values displayed a range between 13 and 20 days, with a mean of 16,7 days, and a sigma of 0,7 days. Differences of more than 4 per cent are thus significant.

**Some observations on the quantitative evaluation of the regeneration of rats' skin :** L. Holcinger. (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Debrecen.)

Investigating the regeneration of the skin on rat, some concrete problems had to be solved viz. how far conclusions concerning time required for healing, are justified to be drawn from the qualitative appearance and in what way the crust is formed and also which changes it undergoes.

These problems were studied in 120 albino rats, inflicting wounds with a circular trophine of 1 sq. cm. surface.

Healing starts with necrosis of the borders. In this necrotic part leukocytic infiltration occurs and it is hereby demarcated, 12 hours after having caused the wound, a slight thickening of the epithelium is observable and the epithelium starts to proliferate beneath the crust. On the second day formation of new connective tissue starts focally, being closely connected with the subcutaneous adipous tissue and the subcutaneous capillaries. On the 7th day, in the fresh granulation tissue some vessels display a vertical course, characteristical to this healing time.

In the formation of the crust, the initial border necrosis, proliferation of the muscular and adipous tissue play also a role. In well adhering crusts a marked frontier apperas between the crust and fresh granulations, though some superficial necrosis is always to be seen in the granulations. When the crust is pushed off, the surface of granulation tissue displays necrobiotic phenomena, a disintegration of structure and a uniformisation of the fibers. If shedding the crust lasts somewhat longer, a new one is formed, containing vessels, decayed fibers and cell crumbs. In strongly adhering crusts, epithelium proliferates in cloumns consisting of 1—2 cellular layers, while in crusts not closely adhering, epithelium does not proliferate further. However, differentition starts in the formerly proliferated epithelial parts hornification occurs incidentally with previous production of keratohyaline granules.

## The effectes of prolonged oral administration of tannic acid in rats:

**M. Koltay.** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged.

Changes in the liver due to prolonged oral administration of tannic acid and alcohol, and changes produced both by tannic acid an alcohol together were examined in rats.

57 albino rats, males and females, weight ranging from 100—250 gm were used. They were divided into three groups, fed mixed diet supplemented per groups daily 50 gm. fresh cheese. Animals of the first group were treated with 4 ccm aqueous tannic acid solution administered perorally in 1—5 per cent gradually increased concentration. Animals of the second group were given an alcoholic tannic acid solution; concentration of tannic acid being augmented 1—6 per cent while of the alcohol gradually to 10—30 per cent. The third group was administered merely alcohol in 10—30 per cent concentration. Treatments were made daily, interrupted. at shorter intervals. The animals obtained 8—25 treatments during 391 days of the experiment.

In the liver of the animals treated with aqueous tannic acid solution at the beginning a slight serous hepatitis, later some structural changes appeared. At early stage, in the liver of some of the animals extensive acinocentral necroses were accompanied by a marked regeneration. Later the increase of the reticulum occurred. Still later in the liver of two animals, died on the 122 nd/and 131st day resp. of the treatment, formation of pseudoacini, i. e. a cirrhotichange of the hepatic structure was observed. In these animals the liver displayed also macroscopically a finely diffuse granulated appearance.

Changes in the liver of the animals treated with alcoholic tannic acid solution were similar, yet less marked. Extensive necroses were only once observed, total distorsion of the hepatic structure, however, could in no case be noticed. Alcohol itself failed to cause any damage to the liver.

From these experiments may be stated that the prolonged peroral administration of tannic acid resorbed from the gastro-intestinal tract causes typical changes in the liver of albino rats. These changes are similar to those caused by parenteral administration of tannic acid and to the early stage of the Laennec cirrhosis in man. Contemporaneous administration of alcohol does not seem to promote the cirrhogenic effect of tannic acid.

## Contribution to the protection of acute hepatotoxic effect of tannic acid

**K. Kovács** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Szeged.)

The question was examined in which way the hepatotoxic and alarming effects of tannic acid can be influenced dietatically, hormonally and otherwise. Rats received tannic acid in LD 50 dosage and they endeavoured to influence its tonic effect by administering contemporaneously methionine, vitamin C, desoxycorticosteronacetate, Törő's Resactor and high casein diet, taking in consideration the sex of the experimental animals as well as the influence of sexual hormones.

It was found that methionine, desoxycorticosteronacetate, vitamin C and Törő's Resactor do not influence in any way the survival of animals, nor the hepatic changes due to tannic acid administering them contemporaneously. Male animals seemed to be more susceptible to lethal dosage of tannic acid especially in the first period of intoxication than the females.

On the other hand weight differences of the inner organs and histological changes due to tannic acid were not influenced by the sex of the animals.

Rats fed a high casein diet survived longer than those fed a low casein one. The diet influenced the regenerative processes following acinocentral liver necroses produced by tannic acid, as the regeneration of the liver parenchyma appeared more marked in the animals fed the high casein diet. Such a high casein diet has a part also in the tannic acid stress, i. e. the hypertophy of the adrenals of animals kept on this diet is more striking, the weight decrease of the thymus is more considerable of those kept on low casein diet.

From the results obtained it may be concluded, that there are two responsible factors lor the relative protective effect of the high casein diet in tannic acid poisoning : a direct fiver-protective effect and an increase in the activity of the hypophyseo-adrenocortical system promoting defence against non-specific damage.

**The antibiotic effect of a microorganism isolated from paprika (Capsicum annum L.) on Gram negative and positive bacteria :** **J. Kardos.** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Pécs.)

The strain isolated from paprika produces is an effective antibiotic, displaying with aid of the agar-cup method a protective zone of 20—22 mm against Salmonella typhi typhi murium, Flexner X 4, Staphylococcus aureus, Streptococcus and Pneumobacillus.

The antibiotic exerts no toxic effects in mice and guinea-pigs. Chemical research on this agent, being crystallised in three typical forms, is further conducted.

**Plasmacellular neoplasm in the horse :** **Gy. Sályi.** (Faculty of Veterinary Medicine Budapest.)

In a horse of 21 years to be slaughtered, a neoplasm of a man's head's size was seen on the left side adjacent to the neck-band. The board-hard parts of the neoplasm consisted of a dense mass of protein crystals demarcated by dense fibrous connective tissue ; the elastic parts, forming one fifth of the tumour mass, were a plasmacellular tumour (extramedullary plasmacytoma). There was no opportunity to examine the bone marrow regarding the presence of intramedullary plasmacytomas. Among the plasmacells, forming the neoplasm, at some sites pin-like and prismoidal crystals were seen. The tumour grew infiltratively into the adjacent muscles and into the neck-band. The prescapular lymph-node was extremely enlarged and boardhard. Its lymphoid substance could be recognised in some islets, but instead of lymphoid elements plasma-cells were seen. In the other parts, large areae were filled with crystal masses, instead of lymphoid tissue. Foci of a pea's-nut's size, consisting of protein crystals, surrounded by a fibrous connective tissue layer, were found in the liver, in the lungs, on the pleura, in the vicinity of the primary tumour on the neck, between the muscles and in the subcutaneous connective tissue.

The protein crystals were partly needle-like, partly prismlike in shape with a thickness of up to 60 mikra. The latter showed regular sexangular cross sections. They were stained with eosine (pale red), with van Gieson's stain (orange), with Weigert's fibrin-stain (dark-blue). Xanthoprotein and Milon's reaction was positive. Digestion in hydrochloric acid-pepsin has been demonstrated. The crystals display furthermore intensive staining with congo red, without showing any other reaction of amyloid. The crystal masses in the lung, fixed with formaline, were separated mechanically from the surroundings, then chemically analysed; they contained 53,15 per cent humidity, 46,85 per cent residues. The latter contains 0,92 per cent etheric extracts (lipoids) and 11,45 per cent. nitrogen.

The protein crystals which were demonstrated in the neck tumour and in the different organs, are considered by author as products of the plasmacytoma-cells, as a kind of the pathologic proteins, paraproteins of *Apitz*, in agreement with data of literature. Similar crystals were described in human myeloma (plasmacytoma), among others by *Abrikossoff* and *Wulff*. Based upon the present observations it could not be decided whether the demarcated foci in the different organs, enclosed by dense connective tissue, were formed by deposition of paraproteins produced by primary tumour or also by formations of plasmacellular growths existing previonsly in these sites.

## The effect of chronic colchicin intoxication on hemogram and bone marrow:

**L. Matkó** and **A. Haraszti** (Department of Pathological Anatomy and Histology of the University in Debrecen.)

In albino rats by a single lethal dosis an acute, and by repeated sublethal doses a chronic colchicin intoxication was induced. Hemograms and bone marrow of 24 animals in acute, and of 48 in chronic intoxication were examined. 20 animals served as controls, and in each animal to be tested the hematologic status has been determined before the experiment.

70—80 per cent of the total white blood cell counts consists of lymphocytes. One dose of colchicin, effects a drop in the leukocyte count. This is mainly due to reduction in number of granulocytes. The leukopenic stage is followed by a marked leukocytosis, due mainly to increased number of cells belonging to the myeloid series. There is a slight shift toward the left in the hemogram. Less marked and less characteristical changes occur in the lymhocyte counts. A slight anemy is to be observed.

In the leukopenic stage, mature leukocytes are leaving the bone marrow to supplement decayed leukocytes. In the leukocytotic stage there is an increase of juvenile myeloid forms in the bone marrow : atypical mitoses are often seen, followed by pyknosis, and finally a toxic damage to the leukocytes is observed also.

In chronic intoxications the behaviour of hemogram and bone marrow are similar to acute alterations. The main difference is the protracted course, especially of the leukopenic stage which is followed by a very strongly marked leukocytosis. Repeated administration of colchicin, causes that the leukocytotic stage is not followed by a state of rest. An increasing anemia is induced, causing finally a condition similar to agranulocytosis.

At this stage, no smears can be made from the bone marrow, as it is dry, crumbling. In embedded section, besides decay of the marrow, increase of the reticulum is to be seen, with gradual transformation into connective tissue, and desmogeneous bone formation starts.

In acute poisoning symptoms of toxic panmyelophtisis while in chronic intoxication a secondary, aplastic decay of the marrow was observed. In our opinion in chronic administration of colchicin animals succumb to destruction of the hemopoietic system. This view is supported by the fact that we never observed any sign of extramedullar hemopoiesis.

Further experiments with colchicin treatment of animals with neoplasms bone marrow ores simultanously protected.

## About the frequency of trichinellosis :

**L. Nemeséri.** (Institute of Veterinary Hygiene Budapest.)

Among parasitic infections, transmitted to man by animals, the Trichinella spiralis (formerly Trichina sp.) plays an important role. This parasitic disease is recently frequently met with also in such countries where it was of a rare occurence before. High frequency was revealed by autopsy findings of latent infection, amounting e. g. in the U. S. A. to 16,1, in Chile to 12,5, in the southern part of Gt. Britain to 10,8 per cent. of the population.

Grubs of trichinella were first found in Hungary by *Genersich* in 1867. Subsequently several papers were published on trichinellae in the living and in autopsy material. In 1926 in Ercsi 6 persons had trichinellosis and 5 of them deceased, and in 1929 in Szentgál from 43 diseased persons three died. March 1950, in Urkut, after having taken wild boar's sausage 12 affections were observed. In the sausage, larvae of trichinella were demonstrated. December 1950 also in Urkut through partaking meat and sausage of swine 5 further diseases occured. In meat and sausage grubs were demonstrated in a great number. A keeper of the forest, in the spring 1950, shot a wild swine ; this animal was the cause of infection in the former cases (of March) ; some meat was eaten by the keepers domestic swines, and their meat was the source of the infection in December.

In 1951, in Salgótarján, after partaking swine sausage, 6 persons were observed afflicted with trichinellosis. The sausage was bought on the open market of Debrecen from an unknown woman. In the sausage larvae were demonstrated.

Taking into consideration the reported cases, frequency of trichinellosis is higher in Hungary than commouly supposed. Cases with but slight symptoms are rarely diagnostised, thus frequency in realityis still higher. In sporadic, slight cases symptoms are regarded as due to meat poisoning, typhoid fever, rheumatism, etc., the symptoms resembling those observed in trichinellosis.

The total frequency of the disease is not known. In order to obtain a clear survey it would be necessary :

1. to examine musculature of autopsy material after arteficial digestion to prove the presence of grubs of trichinellae ;

2. to institute a central registry of clinically diagnostised cases in the Ministry of Health, Ministry of Agriculture and at the Institute of Veterinary Hygiene ;

3. to examine the frequency of infections in domesticated and free living carnivorious animals. After having performed the required studies, if one should still find a high index of infectiveness, control measures are to be instituted in order to prevent infections in man.

**Eosinophilic pneumonia :** **A. Vécsei.** (Hospital of the Szabolcs Street, Budapest.)

The clinical aspeet of eosinophilic pneumonia is discussed ; firstly described by *Löffler* as a slight, transitory infiltration of the lungs, accompanied by a marked eosinophilia. Subsequently other reports were published ; the disease was mostly benign, and — thus — histological examinations were restricted to few lethal cases. The cause of decease was found to be an allergic shock, and periarteritis nodosa generalisata. Some authors mention parasits in the bowels in connection with the disease.

No case is reported in which death was caused by extensive infiltration of the lung, interfering with its respiratory function. A case of a female of 14 years is reported here, where death occured after a disease of a fortnight by massive pulmonary infiltration. In the course of the disease, eosinophilic counts up to 50—60 per cent. were constantly stated, in the blood-circulation X-rays revealed the progress of the pulmonary infiltration. In autopsy, the finding in the lungs was resembling that of bronchopneumonia, differing by a strong yellow color. Histologically, in the alveoli slight amounts of serous exsudate were found, a slight number of desquamated epithelia, besides a great number of eosinophilic leukocytes. Some alveoli were full of the latter. Eosinophilic cells were found in the liver in the interlobar connective tissue and among the trabeculae in the parenchyma. Similarly in the spleen, a great number of eosinophiles was found. Bone marrow and renal hili were. also filled by these. In other organs they occured only accidentally. In every specimen, eosinophilic infiltration was seen around the blood vessels ; the vascular-walls were thickened, between the different layers eosinophiles were seen too. The appearance was startingly resembling to periarteriitis nodosa, being the most marked in the lung and spleen. Ascaris lumbricoides was not found in the bowels ; and no ascaris larvae could be demonstrated in histological specimens of the lungs.

The problem of etiology is briefly discussed finally. An allergic origin seems to be probable though some facts are contradictory. Diffuse vascular involvement is observed ; the lung cannot be regarded — though decease occurredby respiratory insufficiency — as the shock-organ, since eosinophiles were to be seen in aboundance in other organs too. The question is discussed whether the few bacteria found in the lungs can be regarded as the cause of the disease and whether the presence of parasites in the bowels is a prerequisite of this ailment.

**Autochtonous Air Emboly :** **L. Tamáska.** (Department of Forensic Medicine of the University in Budapest.)

No manucript received.

**A Contribution to the Surgical Anatomy of the Vertebral Column : B. Somogyi.**

(Department of Anatomy of the University in Budapest.)

The problem of intraspongious discus herniae and their formation has been examined. Discus herniae are most frequently observed in the lumbar part of the vertebral column ; in the formation of degenerations and traumatic phenomenons they play a considerable role. Stress was exerted upon the upper and lower cartilagineous surface of the isolated vertebrae of 30 specimens by aid of a self-constructed device. Lower surfaces are seemingly more resistant to stress, than the upper surfaces. This observation corresponds with the statement of *Langerhans* (1875). In his opinion the cause of this phenomenon is the more marked trabecular structure on the lower surfaces. X-ray examinations revealed a more sclerotic structure in this area. An increasing resistance was observed from vertebra I to III, but it diminishes in vertebra IV. The lower surface of vertebra resists forces by 10 kg more than the upper ; this surface is the most resistant of the entire lumbar-vertebral column. It is a clinically well known fact, that degenerative signs are mostly observed in the two lower lumbar vertebrae and in their intervertebral cartilage. Under the effect of lumbar lordosis vertebrae IV and V are bearing the substantial weight in a most inconvenient position (inclining angle of 15—30°). The three lower discuses perform a flexion-extension movement of 50° from the total of 70°. This is the predi-

fectory region of discus hernia formation. Vertebrae of juveniles are more resistant ; those of lemales more resistant, than of males. This agrees with several X-ray findings and with *Gellért*'s observations, finding the lumbar vertebral column of females more developped (by $^1/_4$%) than of males. Slides were demonstrated showing the horizontal and cross sections of discuses, the fibrous structure of the annulus fibrous and macro- and microscopical appearances of hernia formation. Studies were extended in collaboration with *S. Furka* (surgeon) and *Z. Sebők* (roentgenologist). The final conclusion drawn, is that in formation of nucleus pulposus herniae the role of degenerative processes is more important, than of traumatic phenomenons.

**Volumetric measurements on the musculature of the shoulder- and pelvic girdle:** **I. Nagy** and **M. Kozma.** (Department of Anatomy, Histology and Embryology of the University in Szeged.)

The volumen of musculature was measured bilaterally in the shoulder and pelvic girdle as well in a male and a female and in a dog, using an appliance constructed by *Gellért*. Results were demonstrated in Tables.

In man, the shoulder girdle musculature amounts to 40,32 per cent. of the total musculature of the upper extremity ; inward rotators amount to 14,10 ; outward rotators to 7,70 per cent. In the pelvic girdle, in comparison with the total musculature of the lower extremity, 27,67 per cent. of the muscles were found ; outward rotators amount to 13,68, inward rotators to 5,44 per cent.

This discrepancy between shoulder and pelvic girdle is generally explained by more liberate and extended movements of the former. In dogs shoulder girdle musculature amounts to 44,74 per cent. of the foreextremity musculature, and the pelvic girdle musculature to 23, 18 % of the total of the back extremity. In quadrupede the forelegs are more stressed as, in locomotion, the greatest part of body weight is supported by them.

It is stated that in man the m. glutaeus maximus amounts to 9,55 per cent. from the total musculature of the extremity, while in the dog, the corresponding muscle (m. glutaeus superficialis) amounts to 1,83 per cent. only. The difference between man and dog is due to the erect gait of the former.

Data are dealing with muscle tissues, without regard to tendons and other soft parts.

According to the authors' opinion these data permit conclusions to the force exerted by ingle muscle groups.

**Paraffine impregnation and shrinkage of tissues:** **A. Gellért.** (Department of Anatomy Histology and Embryology of the University in Szeged.)

The shrinking effect of drugs used in paraffine impregnation (fixatives, dehydratants, intermediary drugs) was examined on musculature. Furthermore the compensating effect of perhydrol was investigated. A vacuum thermostate is described, designed by author, for accelerating the paraffine impregnation. The shrinking effect of paraffine on histologic specimens was also examined and compared with results obtained in anatomic specimens.

If acetona are used as dehydratants of musculature, shrinkage is less by 15—20 per cent in comparison to dehydratation by aid of alcohol. Benzene and carbontetrachlorid proved to be useful intermediary drugs, in histologic specimens after dehydration with alcohol shrinkage is approximately less than in anatomic specimens. Using acetone dehydration, nearly identical results were obtained. Best results were observed after fixation in 4 per cent, formaldehyde, dehydratation by acetona and using carbontetrachlorid intermediarly.

Muscles are caused to swell to more than double of their original volumen by 12—15 per cent, solution of $H_2O_2$, and after dehydration by paraffine, they loose not more than 10 per cent. of the volumen. After initial exposure to $H_2O_2$ and subsequent effect of other drugs the original volumen often was regained.

Using a vacuum impregnation method, the space of time required for impregnation is reduced from 3—5 months to 6—10 hours. Blocks of 1 $cm^3$ volumen are totally embedded snto paraffine within 20—30 minutes, without any damage to the structure.

**Variations in Weight due to Aqueous Imbibition :** **L. Dános.** (Department of Forensic Medicine of the University in Pécs.)

Experiments were performed on corpses of 34 new-born babies in order to examine weight variations due to aqueous imbibition. In a water of 17—20° C, in a room of 17° C, within the first 24 hours, an increase of total weight by 0,75 per cent. was stated. Subsequently a tran-

sitory loss of weight is observed on 3rd—4th day, and then increase continues up to the 8th—10th day, amounting totally to 8,8 to 10 per cent. of the bodies weight. Then decrease starts; however it comes to the original weight only on the 15th—16th day. Lateron changes could not be measured reliably on account of decomposition.

It was furthermore stated that in the conditions outlined above, on 3rd—4th day discharge of meconium and gaseous intestinal contents (faeces) occured, simultaneously with serous discharge from the umbilical stump. On 4th—5th day epithelial desquamation started; this intensified and on 7th day all surface epithelium and horny structures were totally shed off. The emerging of the corpses occured on 6th—7th day.

The daily weight-increase is easily explained by imbibition of water. This view is confirmed by autopsy findings. The relapse on the 3rd—4th day is due to the decomposition of organic elements from the tissues and to shedding of the superficial layers. Loss of weight after 9th—10th day is due to the progress of decomposition (putrefaction) and loss of hydration-capacity.

Knowing how long a corpse was in water, one is able to make statements concerning the weight it had when death occured. Variations in weight due to aqueous imbibition are of some forensic importance.

**Constant signs in paternity actions: K. Beöthy.** (Department of Forensic Medicine of the University in Pécs.)

After explaining the bill XXIX of 1946 (Rights of children born extramatrimonially), constant and labile signs were discussed which can be used in stating paternity. Heredity and similarity as diagnostic aids were amply discussed, illustrated by several statistical data and photographs. Use of the classic blood groups is regarded as unsatisfactory; attention is also to be paid to subgroups $A_1$ and $A_2$ and to Rh factors. The latter proved to be useful in stating the father in 4 per cent. of lawsuits.

While formerly paternity of a person was to be excluded, presently there is aime to prove identity of the father, by similarity diagnosis. The importance of anthropological statistics is stressed, being an expression of the general trends in a population. Conformity of similarity signs is indicative of some probability. Perhaps, such signs are not due to chance but to inheritance. Besides these inherited factors genotypes of the supposed father are of a distinct importance. In the author's opinion, anthropological examinations and their conclusions cannot be properly evaluated by the court. It seems necessary to care for their popularisation

Akadémiai Kiadó (Budapest, V. Alkotmány-u. 21.) Felelős: Mestyán János

Akadémiai nyomda, Gerlóczy-u. 2. — 14117/52. — Felelős vezető: ifj. Puskás Ferenc

Les Acta Morphologica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Morphologica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes de 300 á 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits, autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante :

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók, 440.*

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est 60 forints par volume.

On peut s'abonner dedans du pays à l'éditeur »Akadémiai Kiadó« (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Compte-courant 02—878—111—48) à l'étranger à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Compte courant No. 45—790—057—50—032) ou chez tous les représentants ou dépositaires.

---

The Acta Morphologica publish papers on medical science, in Russian, French, English and German.

The Acta Morphologica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscripts should, if possible, be typed and addressed to

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Correspondence with the editors or publishers should be sent to the same addresse.

The rate of subscription to the Acta Morphologica, is 60 forint a volume. Orders may be placed at home with »Akadémiai Kiadó« Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Account No. 02—878—111—48) abroad with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VIII., Rákóczi-út 5. Account No. 45—790—057—50—032) or with representatives abroad.

---

Die Acta Morphologica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók 440.*

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 60 Forint. Bestellbar für das Inland bei dem Verleger »Akadémiai Kiadó« (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Bankkonto Nr. : 02—878—111—48), für das Ausland bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr. : 45—790—057—50—032). oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

*40,— Ft*

# INDEX

*Катона, И. — Вадас, Я.:* Редкий случай порока развития нижней полой вены взрослого ..... 281

*Láng, A. — Nagy, D.:* Ein Beitrag zur chirurgischen Anatomie des proximalen Femurendes ..... 289

*Nagy, I. — Sávay, Gy. — Berek, L. — Csillik, B.:* Veränderungen des Fettgehaltes in den Knorpelzellen ..... 307

*Törő, I.:* Die Entstehung von Wasservakuolen in Leberzellen ..... 313

*Vadász, J.:* Rejuvenation of Cell-generations in Tissue Culture ..... 327

*Szinay, Gy. — Jellinek, H.:* Die Sklerose der Gefässe des Myometrium und der Ovarien ..... 333

*Szabó, Z. — Bölönyi, F.:* The Blood Supply of the Nerves in the Lower Extremity 347

*Törő, I. — Aros, B.:* Die Wirkung des antireticulären zytotoxischen Serums (ARCS) auf die Funktion des Retikuloendothelialen Systems (RES) ..... 361

*Aros, B. — Barka T. — Pósalaky, Z. — Gerecze, G.:* Quantitative Estimation of Alkaline Phosphatase in Sympathetic Ganglions and of its Changes During Pregnancy ..... 377

*Zalka, Ö.:* Ein Beitrag zur Pathologie der Arteriosklerose ..... 387

*Baló, J. — Róna, Gy. — Lábas, Z.:* Die Veränderungen der Arterien infolge diffuser Glomerulonephritis ..... 399

*Incze, Gy.:* Die Bedeutung der Phytoplankton resorption beim Ertrinkungstod ... 421

Annual Meeting of Hungarian Pathologists and Anatomists (1951. Szeged) ..... 431

Akadémiai Kiadó (Budapest, V., Alkotmány-u. 21.) Felelős: Mestyán János

Akadémiai nyomda, Gerlóczy-utca 2. — 14117 — Felelős vezető: ifj. Puskás Ferenc

109

# ACTA MORPHOLOGICA

## ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
J. BALÓ, B. KELLNER, J. SZENTÁGOTHAI,
I. SÜMEGI

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS I FASCICULUS 4

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1951

# ACTA MORPHOLOGICA

## A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY-UTCA 21

Az Acta Morphologica orosz, francia, angol és német nyelven közöl értekezéseket az orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg, 20—30 ív terjedelemben.

A közlésre szánt kéziratok, lehetőleg géppel írva, a következő címre küldendők:

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levezelés.

Az Acta Morphologica előfizetési ára egy évre belföldre 40 Ft, külföldre 60 Ft. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Bankszámla 04-878-111-48), külföldre pedig a »Kultúra« Könyv -és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankszámla: 45-790-057-50-032 sz.) vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

---

»Acta Morphologica« издает трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

»Acta Morphologica« выходит в брошюрах переменного объема; несколько выпусков объединяются в одном томе (20—30 печатных листов). Ежегодно предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена »Acta Morphologica« — 60 форинтов за том. Заказы в стране принимает *Akadémiai Kiadó* (*Budapest, V., Alkotmány-utca 21.* Счет Банка № 04-878-111-48). а в заграницу предприятие по внешней торговле книг и газет »*Kultúra*« (*Budapest VIII., Rákóczi-út 5.* Счет Банка № 45-790-057-50-032).

Department of Histology and Embryology of the University in Budapest.
(Director: Prof. *Imre Törő*.)

# THE BLOOD SUPPLY OF THE GANGLION SYSTEM OF THE BRAIN STEM IN THE LIGHT OF PHILOGENESIS

*Ferenc Bölönyi*
(Received: 10. Jan. 1951.)

Compared to cyto- and myeloarchitecture, the angioarchitecture of certain areas of the brain is less known. The angioarchitecture of the ganglion-system of the brain stem, which is an area of the brain that is of great practical importance, is not known even in man. As regards comparative studies, this angiostructure has been worked out to an even lesser extent.

It was the aim of our investigations to gain closer insight into the angio-structure of the ganglionsystem of the brain stem.

We consider philogenetical investigations to be of importance, because these suport results obtained in man and point out those correlations which explain the role and significance of the different vascular systems.

To our investigations practical significance can be attributed in three directions:

*a)* We may follow up the philogenesis of the vascular structure of the stem-ganglionsystem, which enables us to draw conclusions to various problems connected with the role and significance of the ganglionsystem of the stem and in addition it presents an opportunity for making general observations concerning the vascular supply of the nervous system.

*b)* On basis of macro- and microscopical evidence obtained in connection with the vascular structure of the ganglionsystem of the stem, duely considering philogenetical viewpoints as well, we may draw conclusions elucidating the histophysiology — in the first place the normal hydrodynamics — of the described vessels, which may get us nearer to the determination of the role played by the ganglion- system of the brain stem.

*c)* Evidence obtained in connection with the vascular structure may serve as morphological basis in investigations concerned with vascular diseases of the ganglionsystem of the stem, first of all with apoplexy.

*Method of Investigations*

The problem was approached macro- and microscopically. To corroborate histophysiological conclusions animal experiments were done. For macroscopical studies the brain was

injected with red lead hyperoxide (minium) suspended in terpentine oil (terebenthene) and X-ray pictures were taken of the brain containing contrast medium.

For microscopic studies 1 : 2 dilutions of china ink were injected. Injected material was in part examined in thick sections without staining; other specimens were stained in addition with methylene blue.*

## RESULTS OF THE INVESTIGATIONS

### *1. Fish*

As compared to the blood supply of the prosencephalom, the vascularization of the ganglionsystem of the brain stem is materially better developed. An extremely high number of perforating vessels can be seen, which run from

*Fig. 1*

China ink injection. 300 microns. Fish (carp) Vessels of the ganglia of the stem. In the middle veins with large diameters. *a)* wide veins. *b)* perpendicular arteries. Magnification : 40 x.

without into the stem and which are considered to be arteries. In certain areas distended veins can be visualised. — In the fish there are permanent connections between the two hemispheres. In a few sections enormous perpendicular vessels can be seen. As regards the diameter of the vessels, there are no significant differences between the vessels of the prosencephalon and those of the ganglionsystem region. In the areas corresponding to those of the diencephalon and mesencephalon the vessels are more densely arranged. The thickest vessels, considered to be veins, are of about 30 microns in diameter. The diameters of medium vessel vary from 10 to 20 microns, those of the smaller ones are

* For the microfotograms I am grateful to Mr. M. Müller.

5 microns or less. — In contrast to frogs, in bony fish (carps) that are of higher order philogenetically than the formers, more circumscribed vascular areas develop already. In these animals we may also find a few veins of greater (30 — 40 microns) diameter which are wavy, bulgy and resemble the branch of a tree. In Fig. 1. the aa. striatae can be seen; in the middle several bigger vessels (veins) can be noted.

### 2. *Frogs*

In the region of the ganglia of the stem the vessels are bigger and vascularization is more dense than in the prosencephalon. The strongest are the aa. striatae, penetrating from the basis. Bigger vessels can be observed arround the ventricles as well. These vessels — on the ground of their arrangement — are considered to be partly veins and partly arteries. The vessels — as shown in Fig. 2. — form a rather homogenous network; we cannot speak here of areas

*Fig. 2*

China ink injection, 300 microns. Frog. Posterior part of prosencephalon Complete hemisphere. Relatively homogenous vascular net. Magnification: 40 x

of flow. The vessels are quite thin. The thicker ones have a diameter of about 10 microns. These can be considered to be veins, inasmuch as the law of Roux can be applied to living beings of such low order. The thinner vessels do not exceed 2—3—5 microns in thickness. The aa. striatae themselves, resp. the basal perpendicular vascular stems have a diameter of 20 microns. In the peripheral parts areas of rather poor vascularization can be seen. From the point of view of philogenesis it is of interest that the brain-vessel system of the frog is considerably more homogenous than that of living beings of higher order.

### 3. *Chicken*

The brain stem of the chicken is similarly richer in vessels then is the prosencephalon. Here we can find a greater number of veins which in certain areas

show bulgy dilation. Vessels of such characteristical distension can be seen in Fig. 3. Certain veins are tree-branch and cascade-like. In certain areas remarkably big vessels can be seen. — This vascular system of poultry is in general

*Fig. 3*

China ink injection, 300 microns. Chicken. Vessels of the ganglia of the stem. Very wide veins. Magnification : 40 x

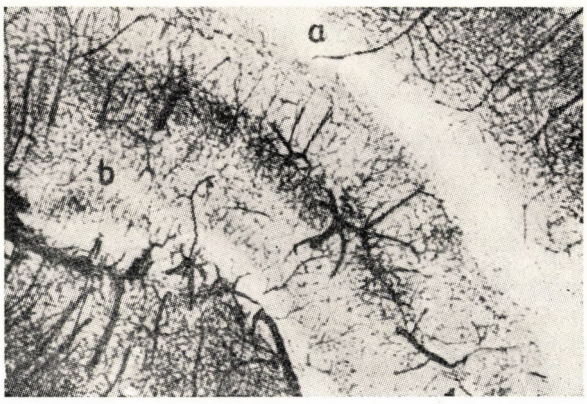



*Fig. 4*

China ink injection, 300 microns. Rat. Vessels of the ganglia of the stem. Cortical and stem ganglion structures are markedly differentiated from each other. *a)* vessels of the cortex. *b)* vessels of the ganglia of the stem. Magnification : 40 x

much more differentiated into separate areas of flow than that of the brain of fish. Individual larger vessels are found to be of even 60 to 70 microns in diameter. Medium vessels are 20 to 30 microns in diameter, that of the smaller ones varies between 10 to 20 microns. Veins are present in very great numbers and show extensive arborisation.

### *4. Rat*

On comparing the vascularisation of the prosencephalon resp. of the cortical area it can be seen that the vessels of the stem are on the one hand more aboundantly present ; on the other hand, some of them exhibit quite different forms. (Fig.4.) Even in the low power view ve may note the considerably wide, ampoullary veins that are more marked than those in the brains of fish and chicken. (Fig. 5.). The medium size veins are 30—40 microns in diameter. The diameter of the arteries averages 20 to 25 microns. There is already marked differentiation in the angio-architecture of the cortical substance and ganglion-system of the stem in rat. (Fig. 4.) In certain areas — relatively infrequently —

*Fig. 5*
China ink injection, 300 microns. Rat. Wide, large vein in the ganglion system of the stem. Magnification of region b. of Fig. 4. Magnification : 100 x

sinuslike, distended veins (100 microns) can be demonstrated. The aa. striatae are 30 microns in diameter. Generally speaking in rats arteries preponderate to a greater extent than in poultry and fish.

### *5. Cat*

In cat we find denser vascularisation in the area of the stem than in the cortico-medullary region. Characteristical are the extremely thick, arborising veins. Larger vessels are 30—40—50 microns in diameter. Ampoullary distensions can be observed in the larger veins, there are well defined sinuses as well. The diameter of these sinuses is around 50 microns. It is the veins that dominate in the region of the nuclei of the stem ; this is similar to the relations in the cortical areas, only even more marked. These veins are characterized by ampoul-like distensions, by their varying arborizing pattern as well as by their very

large size as compared to other vessels. Medium vessels are 10 to 20 microns in diameter.

### *6. Dog*

The vascular system in the brain stem of the dog strongly resembles that of the cat ; this fact is obviously explainable by the close philogenetical relation existing between these two species. At the same time there are marked differences in the cortical vascular structures ; in cat the number of veins is higher than that of the arteries, while in the dog it is the arteries that dominate. There are no such differences between the two spcies in the vascular structures of the nucleus system of the stem. This fact, together with others, also shows

*Fig. 6*
China ink injection. 300 microns. Dog. Wide vein in the area of the caput nuclei caudati. Magnification : 40 x

that the vascular structure of this area is a philogenetically old formation. In the cat and in the dog marked ampoullary, wide venous system can be demonstrated already in this area, with sinuslike bulges at certain sites, as it is shown in Fig. 6.

### *7. Infant (human)*

In the newly born child very thin, homogenous vascular network can be found in the brain stem. In certain areas thicker, but not too branching vessels can be seen:, that are about 20 microns in diameter. Thin vessels are 2—5 microns in diameter. They are loosely distributed as compared to the corresponding areas is smaller animals. At certain sites bulges resembling the sinuses of the nucleus systems of the grown man's brain stem are found ; these represent an early form of the latter. In Fig. 7. the materially more homogenous angio-structure of the newborn is shown.

*Fig. 7*
China in injection, 300 microns. Newborn child. Caput nuclei caudati. As compared to the adult, relatively homogenous angiostructure. Magnification : 40 x

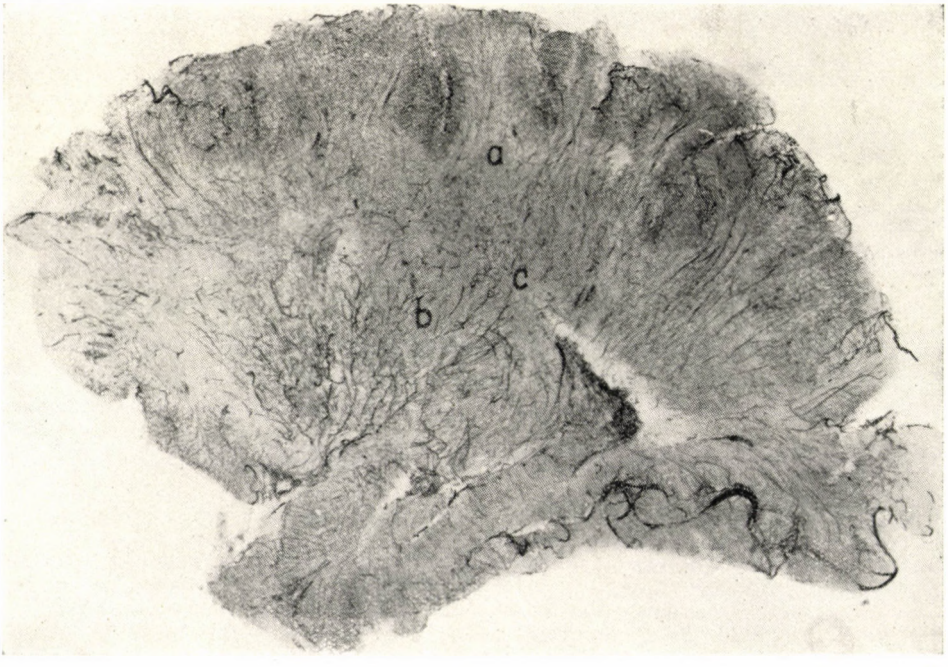



*Fig. 8*
Man. Connection of aa, striatae with the cortico-medullary vessels. (2 cm thick section, minium-therebenthene injection.) Roentgenogram, natural size. *a)* aa cortico-medullares. *b)* aa. striatae externae. *c)* anastomosis between the two vascular systems

### *8. Human adult*

Roentgonological examination of the brain stem arteries of man has shown that the aa. striatae can be divided into two groups : aa. striatae externae and internae on the basis of their length and topographical distribution. Fig. 8. The external striated artries are considerably longer than the internal ones and they communicate only in man with the aa. corticales longae, which fact

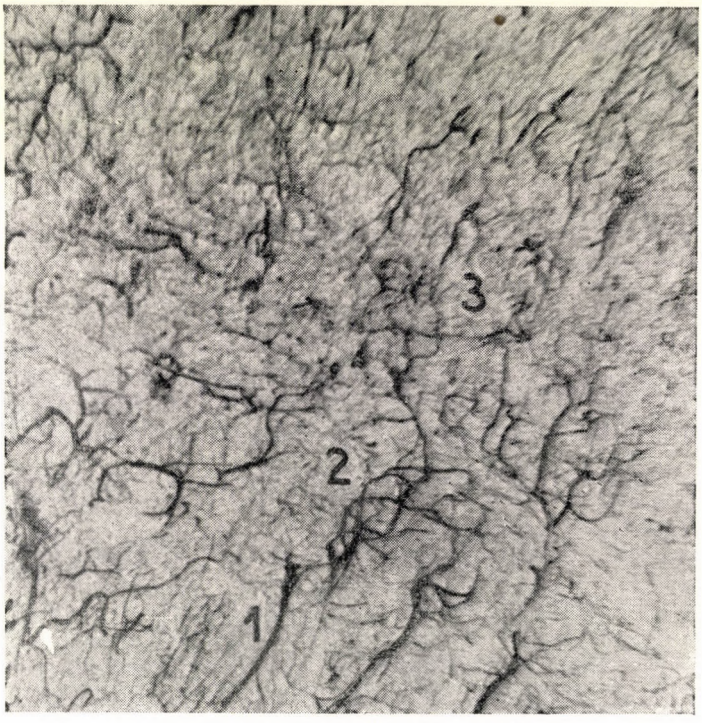



*Fig. 8/a*

Roentgenogram. Anastomosis between the two vascular systems. 1. aa. striatae externae ; 2. anastomosis ; 3. aa. cortico-medullares. Area c. in Fig. 8

proves beyond doubt that the aa. striatae cannot be called terminal arteries. The aa. striatae externae, apart from their relative length, are also present in greater numbers than the aa. striatae internae, which is a fact that may have to be considered in cases of surgical interference. Fig. 8. shows the aa. striatae externae and their anastomosis with the aa. cortico-medullares. In Fig. 8/a high power view of these communications is presented.

Roentgenological examination of the veins in this region reveals that the veins do not run parallel with the arteries at all, but they take, in the majority

of cases, a course of outward direction toward the insula. In the subinsular region we always find a large, connective vein that communicates abundantly with the insular veins. (Fig. 9.)

*Fig. 9*
Man. Venae striatae and their connections with the insular veins. (Section of 2 cm thic kness. Minium-therebenthene injection. Roentgenogram.)

Together with macroscopical findings, histological studies have also revealed that the ganglionsystem of the human brain stem has a special vascular structure. This vascular structure can be differentiated from that of other regions even in animals, but it is in man that its special character is most markedly seen. In this area, in accordance with the rule of Roux, the veins dominate. The veins are extremely wide and have a great number of branches. Their diameters are so large that the term : »sinusoid vascular system« is suggested for proper terminolgy. (Fig. 10).

These wider veins are 80 to 100 microns in diameter. Occasionally they may be even wider. The maior vessels have many branches, in general they resemble the branches of a tree. They bear strong resemblence to the similar vessels of fish, rats, chickens etc., from which they differ only in size. This angioarchitecture is another proof of the fact that the ganglion system of the

brain stem is a philogenetcally old part of the nervous system. In certain areas the veins show pond-like distensions; this is most often seen at sites where the individual tree-branch veins join each other. These bulges are, beside the smaller

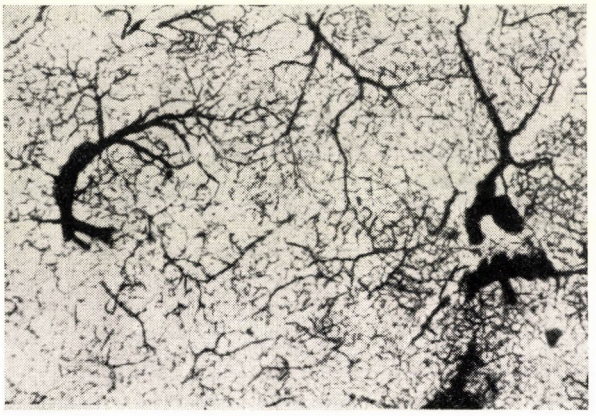


*Fig. 10*
China ink injection, 300 microns. Man. Vessels of the nucleus lentiformis. Ampoullary, sinusoid veins. Magnification: 40 x

or greater extravasates present in injected sections, with certainity not to be considered to be by-products, bearing in mind the following considerations:

*a)* We have found the same structures in six different injected brains.

*b)* Similar formations can be followed along the philogenetical line, where we have worked with more specimens, too.

*c)* Sinusoid angiostructures can be demonstrated in non-injected preparates as well.

*d)* To rule out extravasates and the suggestion that the described veins became distended as the result of injection it is mentioned in addition to the aforesaid facts that in the cortex of the same brain in which sinus-like veins could be demonstrated in the stem, no such dilated veins could be observed.

*e)* Similar veins have been described by Pfeiffer in the thalamus and in the corpus geniculatum laterale.

### *Topographical differences*

In the ganglionsystem of the brain stem angiotopographical differences of some significance can be found in the arterial system, in connection with the described arrangement of the aa. striatae. Apart from the already described

connective vena striata system, there are no marked differences in the venous system. On the other hand, it is of interest to study the vascular system connecting the stem ganglion structure with the capsula interna. Certain stem branches are continued in the internal capsule in the form of straight, elongated branches. As a result of this that part of the internal capsule that is nearest to the nuclei of the stem is relatively richer in vessels than the medullar substance in general. (Fig. 11.)

The special venous structure of the stem nuclei is in our opinion suggestive of the possibility that these veins may be praedilectional sites in cases of apolexy.

In order to investigate the behaviour of these veins when the speed of flow is pathologically reduced, the following experiment was performed :

The iugular veins on both sides were ligated in a cat. By this ligation we did not cut off completely the flow from the brain of venous blood, we only reduced it, since the plexus venosus vertebralis and venae cervicales etc. represent a collateral system of sufficient capacity for the maintenance of life. Eight days later, following the washing of the vessels of the brain with formalin, the animal was killed. When compared to a control animal we found that the stem veins operated upon were 2 to 5 times wider than those in the control brain. A loosening up in the walls of the veins in the region of the stem nuclei could also be observed in the operated animal.

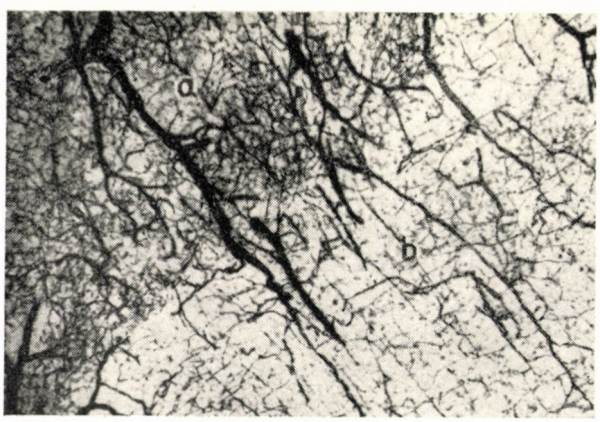



*Fig. 11*
China ink injection, 300 microns. Man. Transitory area between the angiostructure of capsula interna and nucleus caudatus

In the part of the internal capsule adjacent to the nucleus caudatus vessels of large diameters are still visible. Magnification : 40 x. *a)* Angio-structure of nucleus caudatus. *b)* Angiostructure of the internal capsule.

## CONCLUSIONS

We find no exact description of the vascularisation of the ganglion system of the brain stem in literature ; the most we can find is occasional allusions to this topic. Thus sinus-like veins have been described in the thalamus and corpus geniculatum laterale — being somewhat related to the ganglion system — by *Pfeiffer*. *Hoagh-Wolff*, studying the vessels of the ganglion system of the brain stem in cats, have found that the theory, according to which within the nervous system the blood supply is directly proportionate to the total surface of nerves, is valid in this region of the nervous system as well. In this connection we may confirm the statement that blood supply in general is proportionate to the greatness and importance of function. *Locchi* and *Scharrer* have dealt with the problem of the terminal arteries in the brain. According to the former there are no terminal arteries in the human brain, while the latter found terminal arteries in the brain of the opossum. In this respect we have found that the aa. stritae in the course of philogenesis come nearer and nearer to the aa. cortico-medullares and in man there are doubtlessly established communications between them.

The uniformity of the results obtained in different individuums on the one hand, the similar results obtained in different species of the philogenetical line on the other, with due consideration given to those we said earlier, appear to confirm the view that the special angiostructure of the ganglion system of the brain stem is no artificial product, but here we deal with a real sinusoid venous system that is most marked in man.

On basis of the phisical law of flow, according to which the speed of flow is in invers ratio to the diameter, it can be supposed that in the sinus-like venous bulges the flow is slower even under normal circumstances. This hydrodynamical condition renders these sinusoid veins a possible site for thrombus formation as well as for lesions to the wals of the vessels, if, due to pathological changes, the flow of blood becomes reduced.

It was in the light of this theora that we performed the animal experiment mentioned above.

Several ruptures due to injection could be observed in the area of the vessels of the stem ganglia. *Pfeiffer* considers these to be experimental apoplexies. These ruptures occur mainly in the described ampoullary veins, resp. in the venous cisternes.

We mention here that we do not consider these so called experimental apoplexies to be a sufficient investigation method and results concerning them have been mentioned for the sake of completeness only.

*Summary*

1. The vascularization of the ganglion system of the brain stem has been subject to macro- and microscopical investigations.

2. Investigations carried out in the vascular system of the brain stem in fish, fogs, chickens, rats, dogs and cats have revealed that the vascular structure of the stem ganglia shows a materially less marked development upward in the philogenetical line than that of the cortex. As we come, on the other hand, to species of higher and higher order, the veins in the region of the ganglia of the stem become wider and wider.

3. In man we have found that the aa.striatae externae are longer and more densely arranged than the internae and they communicate with the aa. cortico-medullares. The veins of the stem do not follow the course of the arteries. In the subinsular region a lerge vein can be found that communicates freely with the insular veins, and resembles a clasp in form. The human ganglion system of the brain stem has a special angiostructure consisting of ampoullary, cisterne-like, sinusoid veins.

4. From the morphological conditions we may draw histophysiological conclusions, according to which it may be assumed that the circulation in this system may be slower even normally ; in case of impaired circulation, on the other hand, this system may serve as a site of predilection for lesions to the walls of the vessels and for consecutive haemorrhages.

## REFERENCES

*A. A. Abbie :* 1934. The morphology of the fore-brain arteries. J. of Anat, 68. 433.

*Ass. for Research in Nerv. and Mental Dis. :* 1938. The circulation of the brain and spinal cord, Baltimore.

*F. Bölönyi :* 1951. Etude sur la vascularisation du lobe frontal au point de vue filogénétique, Acta Anatomica, Vol. XII. Fasc. ½, 110—134.

*K. Gindze :* 1946. Systeme des artères de l'encéphale de l'homme et des animaux, Moscou.

*K. Gindze-Fedotova :* 1932. Arterien des Gehirnes des Cynopcehalus hamadrias. J. Anthrop. Russ. No. 1. 107—112.

*HB. Hoagh-HG Wolff :* 1939. The realative vascularity of subcortical ganglia of the cat-brain. J. of Comp. Neurol. 71,427.

*A. Kappers :* 1947. Anatomie comparée du systeme nerveux. Paris Masson.

*A. Krogh :* 1928. The anatomy and physiology of capillaries, London.

*R. Locchi :* 1935. Allgemeine Fragen und per-sönliche Beobachtungen über die Anatomie der Arterien des menschlichen »Corpus striatum«. Rev. Neurol. Psychol. S. Paulo. 1. Nr. 3. 297.

*A. Pfeiffer :* 1930. Angioarchitectonic des mens-chlichen Gehirns. Berlin. Springer.

*E. Scharrer :* 1939. The functional significance of the capillary bed in the brain of the Opossum. Anat. Rec. 75, 318.

*B. Schlesinger :* 1941. The angioarchitecture of the thalamus of the rabbit. J. of Anat. 75, 176.

*A. Weiler :* 1946. Textbook of neuropathology. London.

## КРОВОСНАБЖЕНИЕ УЗЛОВ МОЗГОВОГО СТВОЛА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ

Ф. Бэлэньи

Резюме

1. Мы исследовали макроскопически и микроскопически кровоснабженке системы узлов мозгового ствола.

2. При исследовании сосудов узлов мозгового ствола у рыб, лягушек, кур, крыс и у собак оказывается что система сосудов узлов ствола мозга развивается в ходе филогенетического развития в гораздо меньшей степени, чем система сосудов кори мозга, и что чем выше стоит данное животное в филогенетическом разряде, тем шире просвет вен узлов ствола мозга.

3. У человека мы находим, что aa. strictae externae более длинные и более богато разветвленные, чем aa. striatae internae, и что они анастомизируют со aa. corticomedullares. Вены узлов ствола не сопровождают ход артерий; в области под островом располагается большая вена скобко-образной формы, которая дает много анастомозов к венам острова.

4. На основе морфологических данных можно сделать тот гистофизиологический вывод, что кровообращение этой области является более медленным и в нормальных условиях, а что при ухудшении кровообращения на этом месте возникают легче всего повреждения стенки сосудов с последующими кровоизлияниями.

Pathological Department of the Hungarian State Railways (M. Á. V.) Hospital.
(Director *Lajos Oó.*)

# THE PATHOGENESIS OF PORPHYRINURIA IN HEMOCHROMATOSIS AND IN LEAD INTOXICATION

*István Sümegi*

(Received : 30. March. 1951.)

The appearance of porphyrines in the urine is one of the most reliable initial symptoms of lead intoxication. In the course of the intoxication not only one kind of porphyrine is formed, because the cause of the disturbance in the porphyrine metabolism is not uniform, either. In the urine we mostly find koproporphyrine III. ; in the serum and in the erythrocytes the quantity of the protoporphyrine is increased. This latter belongs to the III. isomeric group, too. Increase of the I. isomeric group koproporphyrine can be observed in the bile, in the duodenal juice and in the stool, but it may appear in the urine as well in abnormally large quantities, together with the already mentioned kopro III.

The most important role in the formation of porphyrines was attributed to the hemoglobin ; from the investigations of *H. Fischer*, however, we know, that according to the dualistical theory no koproporphyrine I can be formed from the hemoglobin, that belongs to the isomeric group III. Another cause is to be sought for to explain its increase.

Lead and all heavy metals have the bone marrow as their point of attack. In the adult organism hemoglobin is synthetised in the bone marrow, inasmuch as the iron and pyrrolring compounds necessary to its formation are stored in the cells of the reticulo-endothelial system (RES) ; the chromogen takes up the iron in the erythroblasts. No porphyrine, as intermediaer product, could be demonstrated in normal bone marrow by means of methods at our disposal.

In order to determine, how koproporphyrine III. is formed in the bone marrow in the course of lead intoxication, the following experiments have been perfomed. We utilized white rats as experimental animals ; they were intoxicated with 1 per cent solution of lead acetate. The animals were given 1 ml. pro 100 g body weight of this solution through a stomach tube every other day. The urine of normal animals does not contain porphyrine in demonstrable quantities. Porphyrine in the urine is demonstrated in 24 hour quantities. The urine is acidified slightly with acetic acid than it is shaken out with ether. The ether is then washed out three times with water (important!) After this the dissolved porphyrine is shaken out into a known quantity (0,5—1,0 ccm) of 0,25 per cent hydrochloric acid and is examined in Wood's light.

With the aid of standard comparative solutions even the quantity of porphyrine can be determined. This solution of hydrochloric acid contains the mixture of kopro I. and III. These two fractions can be separated each other the following way: from the ether extract is poured on aluminium oxyde chromatographic microtubes and after letting it drop through, the colored ring containing porphyrine at the top is eluated with a mixture containing 9 parts of ether and 1 part of glacial acetic acid. The koproporphyrine III. migrates rapidly downward, while the kopro I. remains suspended. Determination and elution are performed in Wood's light.

Of the 25 rats observed in several series 3 died too early. The other 22 rats tolerated intoxication relatively well; if their conditions turned to the worse, the number, of treatments was reduced. Only slight losses of weight occured during the experimental period of 3 to 4 weeks. The losses in hemoglobin and erythrocytes did not amount to more than 15 to 20 per cent. After the period of 3 to 4 weeks, if treatment was continued with the original intensity, the animals usually lost a great deal of weight, became anemic and died within a few days.

Urinanalysis revealed that in 50 per cent of the animals porphyrine could be demonstrated in the urine by the end of the first week; during the second week it could be demonstrated in all rats already. In the first week the entire quantity of porphyrine corresponded to that of kopro III.

In a few animals killed at the end of the first, week we found that porphyrine could be demonstrated in the gastrointestinal tract of the animals only and that fluorescence was only slightly more intesive than in normal animals. In the bone marrow at that time we could demonstrate porphyrine neither with macroscopic fluorescence, nor with chemical methods; it was only the number of fluorescytes that was obviously higher, than that in the control animals. By implanting bone marrow into a tissue culture (rat plasma + chicken embryo extract), we could not demonstrate porphyrine formation. Technique: The culture material was ground in a Widal tube with ether and acidified with acetic acid. The protein precipitate was solved in acetic ether and extracted with 0,2 ml of 25 per cent hydrochloric acid. The drop of fluid that collected at the bottom of the tube, was examined in Wood's light.

During the second week marked red fluorescence could be demonstrated in the gastrointestinal tract, in the kidneys, as well as in the chiseled-up bone marrow. In the bone marrow smear preparate numerous fluorescytes are seen. With chemical methods we could extract porphyrine from the bone marrow; the hydrochloric acid, however, showed minimal fluorescence only, the quality of the porphyrine could thus not be determined. On implanting parts of bone marrow into a tissue culture, intensive emigration of cells could be observed after the lapse of 48 hours already. At the same time formation of considerable quantities of porphyrine could be demonstrated. The implanted material that was dark at the time of implantation, glared up in a vivid red light under the fluorescence microscope, in the emigration zone it was only occasionally that we could see one or two glistening red cells. The bone marrow of control animals produced either minimal quantities of porphyrine or none at all.

During the third week porphyrin was found in the urines of all animals. It was remarkable that in the small chromatographic column not the entire quantity of porphyrine was eluated with the 10 per cent glacial acetic acid ether; A ring representing a minimal quantity always remaned in the top layer. This ring could be solved out with concentrated acidum aceticum glaciale only. This fact suggests that in addition to kopro III. there appeared also a minimal quantity of kopro I. in the urine.

After killing the animals that had lost a great deal ot their original weight, we made the following observations. The gastrointestinal tract, the kidneys, but first of all the bone marrow, on naked eye examination in Wood's light showed a vivid red fluorescence. In smears numerous fluorescytes could be seen. Studying tissue cultures immediately following implantation, the bone marrow particle was found to show intensive red fluorescence. 48 hours later the intensity of the fluorescence was found to have become only very slightly more intensive, or, in the majority of instances, underwent no change at all. In the emigration zones porphyrine was demonstrable in individual cells only.

On basis of data published in literature (Vannotti) and of the above investigations as well, the appearence of porphyrine can be explained in the following way. As the lead attacks the bone marrow, it is probable, that the normal cooperation between bone marrow parenchyma and reticulum becomes disturbed or ceases completely and therefore the incorporation of iron into the pyrrol ring containing molecule is rendered impossible. The synthesis of hemoglobin becomes disturbed, too, and is stopped at a lower developmental niveau (*Watson*), as a consequence of which ironfree hemoglobin, i. e. porphyrine belonging to the isomeric group III. is formed in pathological quantities. On grounds of this theory the appearance of koproporhyrine in the urine of the patient or of the experimental animal, suffering from lead intoxication, may be considered as to be indicative of *a special lesion of the bone marrow*. After a certain period of time — which was approximately 3 weeks in the experiments described above — the bone marrow becomes exhausted and unable to produce more porphyrine, even under the conditions of a tissue culture.

This lesion of the bone marrow may be one of the causes of the anemia, that presents itself quite early in the course of lead intoxication of man ; this anemia could be observed in the experimental subacut intoxications to be only of a lesser degree. Of course, other pathogenesis of this anemia is also imaginable. It is most probable, that it is not only in the bone marrow, but also in other organs — for instance in the liver — that the RES suffers a lesion. In these instances cooperation between the cells of the liver parenchyma and the cells of Kupffer is also disturbed, the cells of Kupffer are unable to transfer iron slowly and gradually to the cells of the parenchyma and through them to the circulation. In consequence of this, the iron is fixed in the liver and there is no sufficient quantity of iron at the disposal of the bone marrow for the formation of hemoglobin. This may be therefore another cause of the anemia — apart from the drift toward porphyrine formation — and hemolysis brought about by metals should be considered in addition. The latter may account for the increase of protoporhyrine in the erythrocytes.

In hemochromatosis we see an extreme degree of the liver manifestation of the here described pathological condition. Since, according to data in literature, this disease also leads to porphyrinuria, and since no experimental evidence can account for the appearance near the end of lead intoxication of koproporphyrine I., more detailed study of this disease appeared to be worth while.

Opportunity to do so presented itself in connection with the case of a 35 years old man (for details see : Orvosi Hetilap, No 6., 1950, article written by *Dávid* and *Sümegi*), in which hemochromatosis was suspected clinically and this diagnosis could be confirmed and set up with the aid of biopsy material, taken from the skin. The patient was an alcohol addict ; he noted some six months previously that his skin became brown, at first only in areas exposed to sunlight, later all over his body. On admittance abdominal tenderness, especially in the liver region was found, he complained of sensations of meteorism in this region ; his liver and spleen were found to be enlarged and a minimal ascites could be demonstrated. Blood count was normal,

the ESR slightly increased, urobiliuria, positive liver function tests, increased serum bilirubin, direct diazo reaction were found. Histological examination of the skin revealed increased melanin content. The dye was found to be located exclusively to the basal layer of the skin. In addition to melanin, hemosiderin could be demonstrated in the basal membrane of sweat glands, in the gland cells proper, in the wals of smaller vessels, peri- vascularly, in a few wider bundles of connective tissue, as well as in the form of smaller aggre- gates in the upper layer of the chorium. The skin particle also gave very marked macroscopical prussian blue reaction. Copper-containing pigment could be demonstrated neither with alkaline fuchsin, nor with Mallory's copper test.

The function of the endocrine glands was more closely studied in this patient and the tests revealed marked hypofunction of them (diabetic blood sugar curve, low basic metabolism values, hypogonadism). In general, the hypofunction of glands is attributed to the deposition of iron pigment.

Urinanalysis brought the following results. The first investigations had been carried out at a time when the patient was in a relatively good condition. At that time only such quantities of porphyrine could be demonstrated in his urine, as corresponds to the upper limit of normal values. A few weeks later, when he began to become anemic (3 million red cells, Hb : 72 per cent) urin-analysis revealed excretion of 200 gamma of porphyrine. This porphyrine proved to be mainly koproporphyrine I. ; it was surprising, however, that small, but demontsrable quantities of kopro III. were also excreted.

Excretion of koproporphyrine, belonging to this latter izomeria, in the large group of toxic porphyrias has been known to occur in connection with heavy metal intoxications only. *Dobriner* et al., as well as *Bodansky* have been the only authors, who reported the presence in the urine of this dye in liver cirrhosis ( 1 case each). *Vigliani* and *Libowitzky* have found it also in one case of liver cirrhosis, but when the patient's history was carefully studied, it was found, that the patient had completed a Hg cure immediately prior to the examination. Experimentally excretion of kopro III. can be brought about not only with lead and mercury, but also with other heavy metals (Bi, Cu, Zn etc.) *(Putnoky-Sümegi)*.

How can we explain the observations we made with the patient's urine

Hemochromatosis is essentially a thesaurismosis of the mineral salts, characterised by a serious disturbance in the iron metabolism. This disturbance is probably a constitutional abnormity, precipitated in the middle aged by some other lesion, e. g. by excessive consumption of alcohol, more serious liver lesion, heavy metal intoxication. In consequence of the disturbed metabolism, iron is deposited in the usually already cirrhotic liver, in the pancreas (glycosuria, or at least diabetic blood sugar curve), in the skin (melanodermia), in smaller quantities in the spleen, kidneys, lacrimal and salivary glands and in the endocrine glands, containig RES elements.

As we have seen, when the process deteriorated, the patient excreted a mixture of koproporphyrine I. and III. We can explain the appearance of koproporphyrine III. in a way similar to the lead intoxication, inasmuch as the iron, stored in the liver is lost for the organism, the bone marrov becomes poor in iron and in a way discussed above »iron-free hemoglobin«, i. e. koropor-

phyrine III. is formed. In accordance with this, the appearance of koproporphyrine III. in this disease is a sign indicative of such *a special lesion of the bone marrow, as usually is brought about by intoxications with heavy metals in the first place.*

This disturbance of the hemoglobin synthesis and the consecutive koproporphyrine III. excretion and anemia occured in a very advanced stage of the disease, when, presumably due to the iron blockade, the bone marrow not only had insufficient quantities of iron at its disposal, but also the possibility for storing pyrrolring-compounds necessary for building up chromogen was reduced or ceased to exist.

It was this theory we wanted to verify with the aid of the following experiment. The white rats were blockaded with intravenous injections of china ink; on each of four consecutive days we gave 0,5 ml of this material. Following this treatment lead intoxication was initiated in a manner described above. For controls we used animals that were poisoned with lead only

At the very end of the first experimental week, just as it was seen in the first series, in the urines of the majority of the control animals porphyrine appeared; at the same, time, no porphyrine could be demonstrated in the urines of the blockaded rats. Examination of the bone marrow revealed that no prophyrine production was demonstrable macroscopically, chemically or in tissue cultures in either the blockaded, or in the control animals.

During the second week some controls were killed, some died; in the urine of each of these animals porphyrine was found. This proved to be kopro III. At the same time we could demonstrate minimal amounts of porphyrine in the urines of only four of the 16 blockaded animals. The bone marrows of control animals showed in every case vivid red fluorescence and in tissue cultures production of large amounts of porphyrine could be demonstrated, just as it was the case in previous experiments. No fluorescence was exhibited by the bone marrows of the blockaded rats. In their tissue cultures the bone marrows of seven of the 10 examined animals produced no porphyrine at all, three produced amounts that were less than those of non-blockaded animals.

Blockaded animals, as compared to those poisoned with lead only, tolerated intoxication much worse and remained alive for a period of 15 days, at the most. At the same time of the 12 controls 7 were still alive and these rats died only on the 20th—28th day resp. following the intoxication. It was also interesting to note, that anemia developed considerably earlier in blockaded animals, than in the control ones. Animals poisoned with lead only loose 15 to 20 per cent of their erythrocytes and hemoglobin up till the 3d to 5th day prior to their death; at the same time, an average loss of 40 per cent can be demonstrated in the blockaded animals.

From the literature we must mention *Vannotti's* data. He conducted experiments on basis of a somewhat similar theory, in which he examined porphyrine excretion in the urine only and demonstrated the inhibition thereof in blockaded animals poisoned with lead.

These investigations appear to confirm our theory. While in lead intoxication the produced masses of porphyrine give rise to intensive fluorescence in the bone marrow of the animal and porphyrin production can be demonstrated in tissue cultures as well, there is, if transport of pyrrolring-compounds, necessary for the formation of chromogen is disturbed by the blockade, diminished porphyrine production in the bone marrow, or none at all. At the same time the disturbance in the synthesis of hemoglobin is increased to such an extent, as may give rise to a more or less serious anemic condition.

On grounds of these experiments it may be explained why some authors (*Günther*) found no porphyrinuria in their patients suffering from hemochro-

matosis, while others (***Eppinger***) demonstrated serious, again others (***Lageder Vannotti, Dobriner, Bodansky***) only slighter excretion of that dye. These investigations explain in addition, why some authors observed kopro I. excretion, while others — just as we did — found a mixture of koproporhyrines. It can be namely understood from these experiments, that the degree and quality of porphyrinuria, together with the degree of anemia, are in correlation with the condition of the bone marrow and may disappear sub finem vitae.

As we have seen, in lead poisoning it is the excretion of kopro III. that dominates, while in hemochromatosis that of kopro I. According to the dualistical theory of *H. Fischer* kopro I. cannot be derived from the hemoglobin structure, as can be kopro III., since the hemoglobin structure belongs to the pyrrolring-compounds of the III. izomeria and from these no kopro I. can be formed without complete dissolution and re-synthesis of these rings. Several investigations prove, that kopro I. is produced by direct synthesis in the liver. In tissue cultures the liver of the chicken embryo produced, in the presence of bilirubin surplus, a technically undeterminable kind of porphyrine in our earlier experiments. As we have seen, in hemochromatosis, beside the functional lesion of the RES and the disturbance of the iron transport — it is the lesion of the liver parenchyma that dominates the condition. As a consequence of this, the kopro, I. normally synthetised there, cannot be excreted with the bile and omitting this route, it is absorbed into the blood and is excreted with the urine. Its appearance is therefore indicative of the degree of the hepatic lesion. Due to difficulties in absorption, porphyrine is deposited in the cells of the liver, too, and can be demonstrated therein at autopsy of hemochromatosis cases by means of adequate fluorescence instruments. From all this we may draw the conclusion, that in the composition of porphyrine mixtures, excreted with the urine in any kind of pathological condition, the liver also plays a decisive part.

*In lead poisoning it is the lesion of the bone marrow that dominates : therefore, as we have seen, we find mainly koproporphyrine III. in the urine.*

*In hemochromatosis, the most seriously affected organ is, without doubt, the liver : in the urines therefore, we find kopro I., that was not excreted with the bile.* Due to the great regenerability of the liver and to the course by pushes the cirrhosis may take, there may be periods, in which the urine is completely free of porphyrine ; *then, after the generalization of the process had manifested itself, together with kopro I., kopro III. may also appear in the urine.*

*In both diseases, the appearance of porphyrines, belonging to the two different isomeric groups, is indicative of the general lesion of the RES and may be interpreted as a sign indicating the generalization of the process.*

*Summary*

According to the reported animal experiments, as well as to morphological and chemical evidence obtained in them and to observations made on tissue cultures, the site of koproporphyrine III. production in lead poisoning is the bone marrow. Its appearance is indicative of a special lesion suffered by the bone marrow. This lesion may be, together with the disturbed iron metabolism and metal-hemolysis, in part responsible for the anemia developing in the course of lead poisoning. Koproporphyrine belonging to the isomeric group I., demonstrable in serious cases, is synthetized in the liver and it is the consequence of the hepatic lesion, that it appears in the urine. In cases of hemochromatosis the excretion of koproporphyrine I. was dominant, while the presence at the same time of minimal amounts of koproporphyrine III. was indicative of a sub finem vitae lesion of the bone marrow.

In both diseases the appearance of porphyrines, belonging to the two different isomeric groups, is indicative of the general lesion of the RES and may be interpreted as a sign indicating the generalization of the process.

## REFERENCES

*Bodansky and Bodansky :* 1944. Biochemistry of Diseases.
*Dávid and Sümegi :* 1950. Orvosi Hetilap. No. 6.
*Dobriner, Rhoads, Hummel :* 1938. J. Clin. Invest. 17. 125.
*Dobriner, Rhoads, Hummel :* 1937. J. Biol. Chem. 120. 115.
*Eppinger :* 1920. Die hepatolienale Erkrankungen.
*Eppinger :* 1926. Die Krankheiten der Leber.
*Lageder :* 1932. Arch. f. Verdauungskrkh. 56. 296.
*Putnoky and Sümegi :* 1939. Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. 8. and 9.
*Sümegi :* 1933. Frankf. Zschr. f. Path. 44.
*Sümegi :* 1948. Cent. Orvoskgr. 1950. Orvosi Hetilap No. 6.
*Sümegi and Schmidt :* 1938. and 1940. Magy. Path. Társ.
*Sümegi and Szodoray :* 1944. Dermatologica 90. H. 5/6.
*Vannotti :* 1937. Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Springer.
*Vannotti :* 1942. Eisenstoffwechsel. Benno Schwabe.
*Vigliani* and *Libowitzky :* 1937. Klin. Wschr. 1243.

## ПАТОГЕНЕЗ ПОРФИРИНУРИИ, НАБЛЮДАЕМОЙ ПРИ ГЕМОХРОМАТОЗЕ И ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СВИНЦОМ

И. Шюмеги

Резюме

Опыты, проведенные на животных, морфологическое и химическое исследование этих животных, а также наблюдения, проведенные на тканевых культурах говорят за то, что при отравлении свинцом, местом образования копропорфирина III является костный мозг и это проявление этого вещества является признаком повреждения костного мозга. Кроме нарушения обмена железа и гемолиза, вызванного металлсв, это повреждение костного мозга является одной из причин ведущих при отравлении свинцом к анемии. Копропорфирин принадлежащий к первой группе изомеров проявляется в тяжелых случаях. Он синтетизируется в печени и проявляется в большом количестве в моче вследствие повреждения печени. При гемохроматсзе доминирует выделение копропорфирина I. проявляющееся в то же время ничтожное количество копропорфирина III. Указывает на наличие предсмертного повреждения костного мозга.

При обоих заболеданиях проявление порфирина принадлежащего к одной или другой группе изомеров, является признаком генерализации процесса и общего повреждения ретикуло-эндотелиальной системы.

Patho-histological Laboratory (leader: *K. Rév.)* of the State »Eötvös Lóránd« Radium and Roentgen Institute in Budapest (Director: Prof. *Béla Wald)*

# ALKALINE PHOSPHATASE ACTIVITY CHANGES IN ORGANS OF RATS KILLED WITH ROENTGEN-RAYS*

*Károly Rév, Livia Rév and Vilmos Várterész*

(Received: 4. Jun. 1951.)

In our Institute the effect on living tissues of gamma rays originatig from the disintegration of radium and that of Roentgen rays has been subject of general studies. In the first place we have been investigating changes in the enzyme systems of irradiated animals and human tumors. In this paper we wish to report on the behavior of the alkaline phosphatase reaction performed on tissues of rats.

The phosphatases are dephosphorylising enzymes which split off $PO_4$ from phosphoric acid esthers by means of hydrolysis. Phosphatase can be found everywhere in vegetable and animal tissues. The phosphatases have been classified differently by different authors. In general 1. phosphomonoestherases, 2. phosphodiestherases, 3. pyrophosphatases and 4. apyrases are distinguished.

For phosphomonoestherases, based on how they react to alpha and beta glycerophosphate, as substrate, what reaction they give to Mg and how they are distributed in different organs, Folley and Kay have put forward the following classification: Type $A_1$ (alkaline phosphatase), optimal activity at pH 9. Type $A_2$ (acid phosphatase), optimal activity ranging from pH 4,5 to pH 5. Type $A_3$ (vegetable phosphatase), optimal activity at pH 6 and finally type $A_4$ (acid erythrocyte phosphatase), optimal activity at about pH 6.

Gömöri — and independently from him Takumatsu — were the first to succeed in demonstrating histochemically acid and alkaline phosphatase.

In this paper we wish to report on those alkaline phosphatase investigations which we performed — according to Gömöri's method — on organs of rats killed with lethal doses of rays. The reason why we selected rats for our first experiments was that the rat, contrary to other experimental animals, is capable of synthesising vitamin C. Irradiated animals namely lose a very great quantity of ascorbic acid through excretion, and the resulting vitamin C deficiency — especially in guinea pigs — leads to a very marked decrease of

* Presented at the 16th Dec. 1950. meeting of Hungarian Pathologists.

phosphatase acticity of tissues. For our experiments we used 20 couples of rats, mostly males. Their average weight was 150 g, and they were 8 to 10 months old. The rats were given a total irradiation of 2000 to 4000 *r*, in one lethal dose or in fractionated doses. For irradiation we used a Siemens Stabilivolt apparatus with Greinacher switch and with a Siemens Doglas inlay tube. 180 kV, 15 mA irradiations were given, from a distance of 50 cm., using a 0,5 *Cu* filter. To each of the irradiated animals belonged a control rat, similar in bodily condition and kept under the same circumstances. The rats kept on

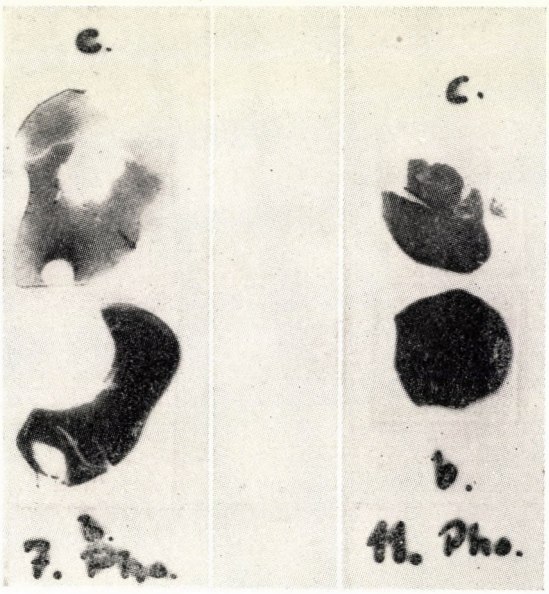



*Fig. 1.*
Macroscopic photographs of histological sections. c marks sections of the organ from controls, b, from experimental animals. Sections of the liver, after having performed the phosphatase reaction

standard diet died generally after a period of 3 to 4 days following the irradiation. At 24 to 36 hours following the irradiation there was a marked loss of appetite, but the animals still kept on eating. When the irradiated animal died spontaneously, the control animal was also killed by a blow to the nuchal region. Identical organs of both animals were embedded at the same time, the histological sections were mounted on the same slide and were treated with Gömöri's method. For fixation 85 per cent ice-cooled alcohol, for embedding increasing series of alcohol, benzol and paraffine were used. As a substrate sodium glycerophoshate, as buffer sodium diaethylbarbiturate were used. The precipitated $Ca_3(PO_4)_2$ was made visible by means off Kossa's reaction.

In the histological sections in this way prepared we observed in irradiated animals a very marked increase of phosphatase acticvity. *Most conspicuous was the greatly increased phosphatase activity of the liver*, which could be detected even macroscopically in the sections (Fig. 1.). The liver of the normal animal is — according to Gömöri's description and our observations made in the controls — negative as regards phosphatase activity ; in some cases there may be some activity limited to the biliary capillaries and to the walls of the vessels. (Fig. 2.) In irradiated animals we found very great phosphatase activity in the liver

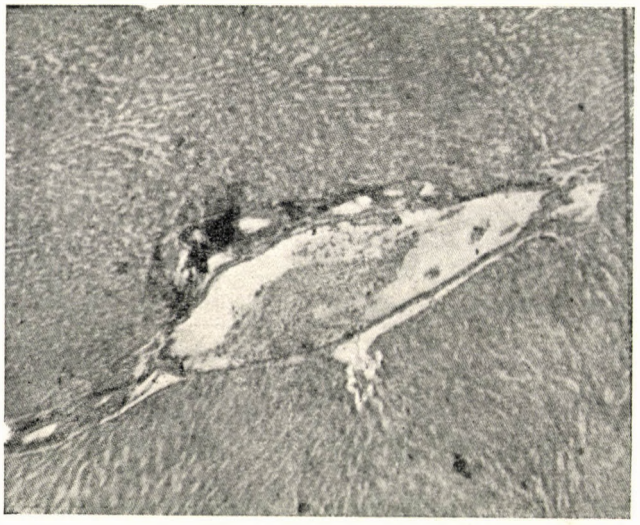


*Fig. 2.*
The liver of a control. The parenchyma of the liver is free of phosphatase activity ; phosphatase activity is seen in the wall of bile ducts and of greater vessels. (Zeiss microscope, objectiv 3, ocular 5)

tissue, showing zonular arrangement (Fig. 3.). It was in the potoplasm of the liver cells and in the bile ducts surrounded by these cells that high degree of enzyme activity could be observed (Fig. 4.). In the Kupffer cells, on the other hand, no phosphatase activity could be demonstrated. In other organs higher enzyme activity could be demonstrated in the membrana basalis of the testis, as well-as in the bronchial epithel, in the edematous alveolar fluid and in the desquamated alveolar cells of the lungs. In the kidneys the results were more difficult to evaluate, since normal kidneys also show high-degree phosphatase activity. In the intestines no evaluations could be made, due to the rapid intestinal autolysis occurring in irradiated animals. Unfortunately we could not investigate the bone marrow. This and the central nervous system will be studied separately.

Summing up we may state that *in the organs of rats killed with a lethal dose of Roentgen-rays there is an increase of the phosphatase activity. This increase is very marked in the liver.*

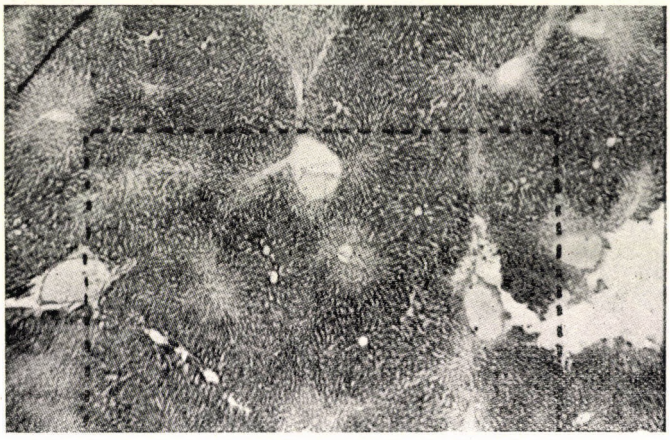


*Fig. 3*
General view of the liver of an irradiated animal. Zonal arrangement of phosphatase activity. The area in the square is shown in greater magnification in the next Fig. (Objectiv O, ocular 5)

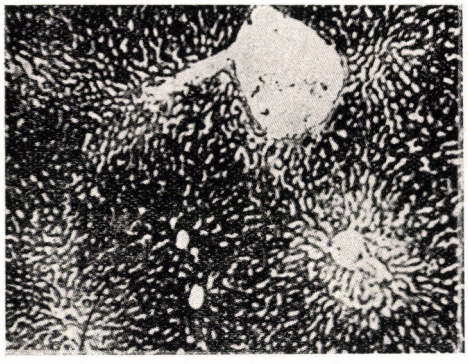


*Fig. 6*
Greater magnification from Fig. 3. (Objectiv 3, ocular 5 of a Zeiss microscope)

The occurrence of phosphatase activity in the liver may offer a partial explanation to the hypoglycemic conditions observed by Straus and Rother, Rother, and other authors, as well as to the disappearance of the liver glycogen following irradiation (Rother) in experimental animals.

The question arises: Why does the phosphatase activity of different organs — and mainly that of the liver — increase following irradiation? To the answer we must know the following data of literature.

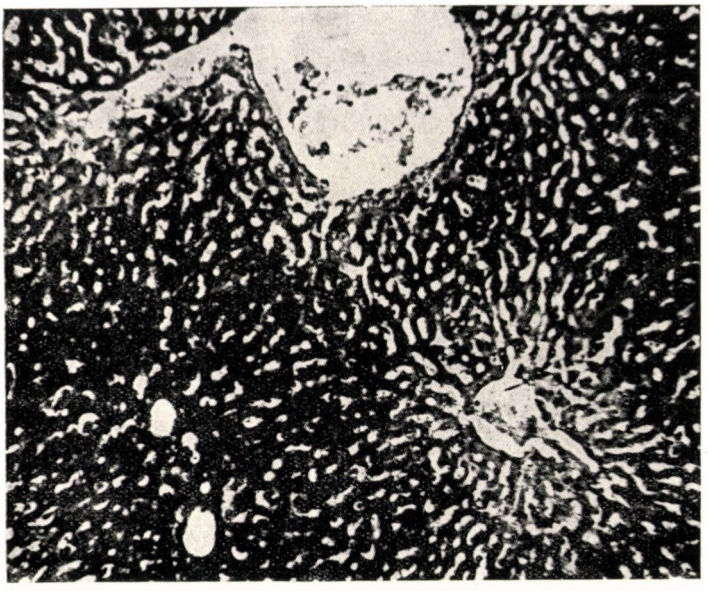


*Fig. 4*
Higher magnification (Zeiss optics, objectiv 9, ocular 5)

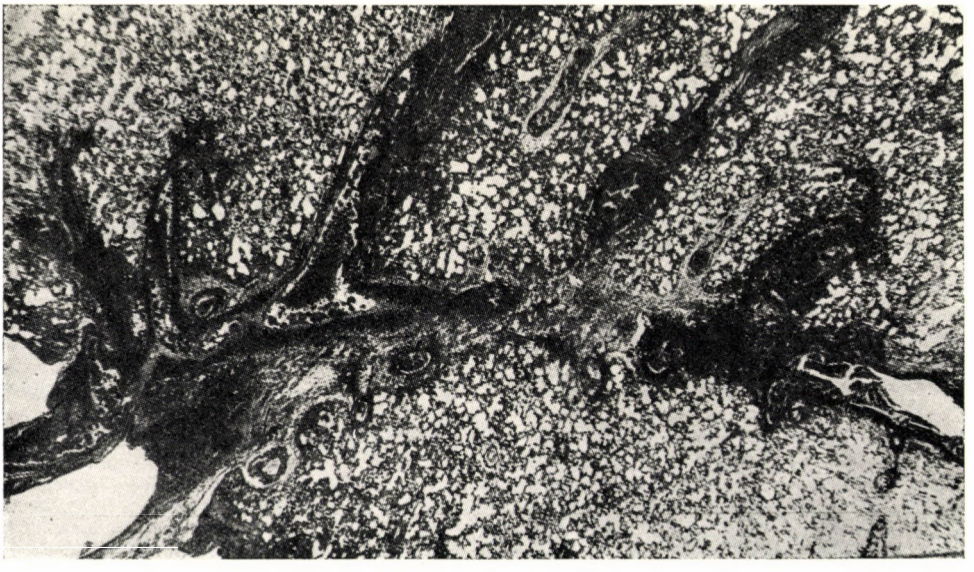


*Fig. 5*
Microscopic view of the lung of an irradiated animal

According to Errera's investigations, irradiation with Roentgen rays markedly reduces the otherwise very high viscositiy of thymonucleohiston; this is probably due to depolymerisation. In his opinion a similar process occurs in living cells on irradiation.

Holmes experimented with Jensen's rat sarcoma. He injected $P^{32}$ isotope into the animals and found that on irradiation the nuclein metabolism, i. e. the incorporation of $P^{32}$ into the thymonuclein fraction, was materially reduced. Thus he confirmed Hevesy's previous observations made on animals having two tumors. Isolated irradiation of one of these tumors similarly decreases $P^{32}$ uptake in the non-irradiated tumor.

Caspersson and Thorell have found that in the course of embryonal development the changes in phosphatase activity run parallel with the changes in concentration of nucleinic acids respectively of nucleoproteids. It appears very likely that this enzyme takes part in the synthesis and destruction of nucleinic acids.

Krugelis, Danielli and Catcheside have found in the cells of Drosophilia, in the chromosomes, phosphatase activity in such a trabecular distribution which more or less corresponds to the arrangement of the Feulgen-positive bundles.

Finally it should be mentioned that — in contrast to the former static theory — also in the enzymology it is the dynamic conception that prevails, i. e. we consider enzymes to be effects and not separate substances. The same substance that in a certain state of the cell plays the part of a metabolite, and is fuel supplying energy, under other circumstances may act as an enzyme. Our experiments and the quoted data of literature suggest that *the phosphatase activity occurring in the liver may be brought into connection with the depolymerisation of thymonucleohiston brought about by irradiation, which presents itself in the form of an enzyme effect.*

Further histochemical and other investigations are in progress with which we wish to obtain further evidence concerning the validity of this theory.

*Acknowledgements.* Authors express their thanks to K. Haffner, I. Dombi and Zs. Huppert, histotechnicians, for the valuable assistance.

*Summary*

In our Institute we investigate the effects of Roentgen and gamma rays on living tissues and on tumors. In the first place it was the changes of enzymes that were subjected to investigation by means of known histochemical reactions. In the present paper we report on the changes of alkaline phosphatase activity in tissues of rats killed with lethal doses of rays.

In our experiments rats were used, because these animals are capable of synthesising vitamin *C*: in other animals irradiation with Roentgen rays gives rise to excessive vitamin *C* excretion and this reduces the phosphatase activity of their organs. The rats were irradiated with 2000—4000 r, in one dose or in fractionated doses (180 kV. 18 mA, 0,5 Cu, 50 cm). To each irradiated animal there was a control one, being of the same bodily condition and kept under similar circumstances. When the irradiated animal died spontaneously, the control was also killed by a blow to the nuchal region. The organs of the two animals were prepared identically and at the same time. Identical organs were mounted on one slide. The sections then

were treated with Gömöri's method. In certain organs considerable increase of phosphatase activity was found. The most conspicuous increase in phosphatase activity could be observed in the liver, which is negative otherwise, i. e. activity is limited to the bile capillaries and to the walls of the vessels. In other organs greater enzyme activity could be demonstrated in the basal membrane of the testis, in spermiums, in the bronchial epithelium, in the alveolar edematous fluid and in desquamated alveolar cells of the lungs. Changes in activity were more difficult to evaluate in other organs (autolysis of the intestines, difficulties in decalcination in the bone marrow, great activity in the kidney of normal animals etc. :)

*Conlusions.* The increase in the phosphatase activity of the liver on irradiation seems to account for the hypoglykemic conditions observed in connection with irradiations and for the disappearance of liver glycogen in experimental animals. The increase in the phosphatase activity of the liver, on the other hand, may be brought in connection with the depolymerisation of thymonucleohiston due to irradiation, which presents itself in the form of an enzyme effect.

## REFERENCES

*H. Baur :* 1948—49. Tierische Phosphatasen. Ztsch. für Vit.-Hormon-u. Fermentforsch. 507—595. II.

*T. Caspersson—B. Thorell :* 1940. Chromosoma, II. 132. Quoted from H. Baur : Tierische Phosphatasen 568.

*J. F. Danielli—D. G. Catcheside :* 1945. Nature, 156, 294. Quoted from H. Baur. Tierische Phosphatasen 566.

*F. Ellinger :* 1932. Die biol. Grundlagen der Strahlenbehandlung.

*A. Elvin—Ph. D. Kabat—J. Furth :* 1941. A histochemical study of the distribution of alkaline phosphatase in various normal and neoplastic tissues. — The Am. J. of Path. XVII. 303—318.

*M. Errera :* 1946. Action des rayons X sur la nucleohiston d'erythrocyte de poule. — Compt. rend. Soc. Biol. 140.

*M. Errera—J. Brachet :* 1946. Action des rayons X sur la thymonucleohiston d'erythrocyte de poule in situ. — Compt. Rend. Soc. Biol. 143.

*R. Feulgen—H. Rossenbeck :* 1924. Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nucleinsäure vom Typus der Thymonucleinsäure und die darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. — Ztsch. für physiol. Chemie 135—203, 249.

*S. J. Folley—H. D. Kay :* 1936. The phosphatases. — Ergebn. d. Enzymforsch. 5, 378, Akad. Verlag, Leipzig.

*Gömöri :* 1939. Mikrotechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 42, 1.

*Gömöri :* 1941. The distribution of phosphatase in normal organs and tissues. J. of Cell. Comp. Phys. 17, 71.

*Gömöri :* 1949. Histochemical Specificity of Phosphatases. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 70, 1.

*G. Hevesy :* 1945. Rev. Mod. Physics. XII. 102. Quoted from Dr. Lajtha L. A nucleinsavakról. Orvosok Lapja 1948, 1592. (Hung.)

*B. E. Holmes :* 1947. The inhibition of ribo-and thymo-nucleic acid synthesis in tumor tissue by irradiation with X rays. — Brit. J. Radiol. XX. 239. 450.

*Dr. Lajtha L. :* 1948. A nucleinsavakról. Orvosok Lapja No. 50. 1589. (Hung.)

*J. Rother :* 1928. Über den Angriffspunkt der Röntgenstrahlenwirkung am biologischen Objekt. — Strahlentherapie XXVII. 197.—256.

*O. Straus—J. Rother :* 1924. Strahlenwirkung auf das vegetative System. — Strahlentherapie 18, 37.

# ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОГО ФОЗФАГАЗА В ОРГАНАХ КРЫС УБИТЫХ РЕНТГЕНОВСКИМИ ЛУЧАМИ

Др. К. Рев, др. Л. Рев, др. В. Вартерес

Резюме

В наших опытах мы исползовали крыс, из-за их способности синтетизировать витамин с. Мы подвергли крыс действию рентгеновских лучей, количеством от **2000—4000 P**, поданных сразу или по частям. (180 к **V**, 18 мА, **0,5 Cu**, 50 см). На каждое подопытное животное мы исползовали по одному контрольному животному. В части органов мы нашли значительное повышение активности фозфагаза. Бросается в глаза прежде всего проявление активности фозфагаза в печеночной ткани, где она обычно отсутствует, или-же ограничивается на желчные капилляры и на стенку сосудов из вышеизложенных следует: повышение активности фозфагаза в почени под действием лучей по видимому объясняет, гипергликемические состояния, наблюдаемые под влиянием лучей и изчезнование гликогена в печени подопытных животных. Повышение активности фозфагаза в печени повидимому стоит в связи со деполимеризацией тимонуклеогистона, происходящей под влиянием лучей и являющейся следствием действия энзима.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Universität in Pécs.
(Vorstand : Prof. *J. Szentágothai.)*

# EINFLUSS HYPOTHALAMISCHER LAESIONSHERDE AUF DIE KERNGRÖSSE IN DER SCHILDDRÜSE

*Béla Mess*

(Eingegangen : am 2. Juli. 1951)

## I. EINLEITUNG

In Anbetracht der sich im modernen Schrifttum häufenden Angaben über die zentral-nervöse Steuerung der Schilddrüsenfunktion schien es uns angezeigt, dieses Problem experimentell in Angriff zu nehmen. Der Weg, auf dem wir diesem Problem beizukommen suchen, ist der folgende : Mittels eines stereotaktischen Apparates nach dem Prinzip von *Horsley und Clarke (1908)* werden meist kleinere elektrolytische Zerstörungsherde im Hypothalamusgebiet von Albinoratten angelgt. Das Verhalten und Gedeihen der operierten Tiere wird genauestens beobachtet, insbesondere Körpergewicht, Körpertemperatur, Nahrungsaufnahme, Wärmeregulation und Grundumsatz (im Institut für experimentelle Pathologie Vorstand : Prof. *Sz. Donhoffer)** Nach 5—220 Tagen wurden die Tiere getötet, die innersekretorischen Organe histologisch verarbeitet und mittels kernvariationsstatistischen Untersuchungsmethoden ausgewertet. Im Rahmen dieser Mitteilung beabsichtigen wir vor allem über die Veränderungen der Kerngrösse in der Schilddrüse zu berichten. Veränderungen anderer Organe und Funktionen sollen nur nebenbei kurz erwähnt werden.

Vorliegende Untersuchungsergebnisse betrachten wir als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen, die es sich zum Ziele setzen, den genaueren Mechanismus aufzudecken, der den Beziehungen zwischen Hypothalamus und Schilddrüse zugrundeliegt. — Der Wert vorliegende Untersuchungsergebnisse scheint uns darin zu liegen, dass wir im variationsstatischen Verhalten der Kerngrösse einen quantitativ zu handhabenden Indikator gefunden haben, der zwei grundverschiedene Typen zentral bedingter Schilddrüsenveränderungen anzeigt.

* Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird das Inst. f. Pathologie anderenorts berichten.

## II. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND TECHNIK

Zur Untersuchung wurden 150—250 g. schwere grösstenteils männliche Albinoratten verwendet. Die elektrolytischen Laesionsherde wurden mittels einpoliger bis auf die Spitze isolierter Nadelelektroden angelegt, die mit Hilfe eines stereotaktischen Apparates geführt wurden. — Der eigens für kleine Nagetiere konstruierte stereotaktische Apparat besteht aus einem *Kopfhalter-Operationstisch* und einer aus zwei Mikroskopkreuztischen hergestellten *Zielvorrichtung*, die einen Elektrodenhalter trägt.

Im Kopfhalter kann der Kopf mittels zwei konisch zugespitzter Schrauben in der unteren Parietalgegend (eine Fixierung des Kopfes mittels Gehörgangssteckern ist bei Nagetieren wegen ungenügender Verknöcherung des Felsenbeins mit dem übrigen Schädel nicht zweckmässig) festgeschraubt werden. Die beiden oberen Schneidezähne lässt man in eine verschiebbare Öse einbeissen, auf die der Nasenrücken mit einer anderen Schraube herabgepresst wird. Der Kopf kann in dieser Vorrichtung soweit sicher festgehalten werden, dass sämtliche nötigen Eingriffe ohne die geringste Verschiebung ausgeführt werden können. Nach Freilegung der Schädeldecke wird die Zielvorrichtung auf den Kopfhalter aufgeschraubt. Sie besteht aus einem Rahmen, auf dem ein Elektrodenhalter in drei aufeinander senkrechten Richtungen zu verschieben ist. Die Bewegungen sind wie diejenigen eines Mikroskopkreutztisches mit Zahn und Trieb auszuführen und die Stellungen an Millimeterskalen mittels Nonien genau abzulesen.

Die Stellung der Elektrode muss für die jeweilige beabsichtigte Laesionsstelle in Vorversuchen festgestellt werden. Hiezu nimmt man ein Versuchtier von der zu den weiteren Versuchen zu verwenden beabsichtigten Grösse, tötet es und durchspült es mit 10% Formalinlösung. Nach erfolgter Härtung wird der Kopf des Tieres im Kopfhalter fixiert und die Stellung der Elektrodenspitze auf dem Schnittpunkt der Sutura sagittalis mit der Sutura coronaria bestimmt. Danach wird die Schädeldecke abgenommen, der zu zerstörende Teil des Gehirns freigelegt und die Spitze der Elektrode auf den betreffenden Punkt eingestellt und ihre Stellung an sämmtlichen Koordinaten genau abgelesen. Hiemit hat man ermittelt, wie weit die Elektrode nach vorn bzw. hinten, rechts bzw. links, und der Tiefe von dem Schnittpunkt der beiden Suturen verschoben werden muss um den gewünschten Ort zu treffen.

Beim Hauptversuch ist darauf zu achten, dass der Kopf wenigstens annähernd in derselben Ebene zu liegen kommt, wie beim Vorversuch. Dies lässt sich mit einiger Übung gut durchführen. Im Hauptversuch werden mittels Aether narkotisierte Tiere im Kopfhalter fixiert; hernach wird die Schädeldecke freigelegt. Die Elektrode wird nun auf den Schnittpunkt der erwähnten Suturen eingestellt; auf Grund der Angaben des Vorversuches wird nun die Stelle ermittelt, wo die Elektrode durch die Schädeldecke gestochen werden muss. An dieser Stelle wird mit einem zahnärtzlichen Bohrer eine kleine Trepanationsöffnung gemacht. Nun kann die Elektrode bis in die im Vorversuch ermittelte Tiefe eingestochen werden. Der Zielfehler beträgt bei einiger Übung höchtens 0,5 mm., meist jedoch weniger.

Die Laesion selbst wird mittels der Anode (die Kathode wird an den Kopfhalter angeschlossen) bei 2—3 mA. in 3—10 Sekunden angelegt. Längere Einwirkungsdauer des Stromes verursacht zu grosse Laesionen. Wir verwenden Platindrahtelektroden mit isolierendem Glasmantel wie sie von *Szentágothai* (1942) angegeben wurden.

Nach der Operation müssen die Tiere bei 27° C. Temperatur gehalten werden und reichliche Infusionen warmer physiologischer Kochsalzlösung erhalten.

Die endokrinen Organe der getöteten Tiere wurden in »Susa« fixiert, mit Ausnahme derer, die zwecks Fettfärbung in Formol fixiert wurden. Einbettung in Zelloidin-Paraffin, Schnittdicke 5—7 $\mu$ Haematoxylin-Eosin Färbung. (Hypophysen wurden nach Mann gefärbt.) Zur Bestimmung der Kerngrössen wurden bei cca 1000 fach vergrösserter Projektion die Kernkonturen nachgezeichnet. Aus jedem Organ wurden 250 Kerne tunlichtst aus verschiedenen Bezirken aufgenommen. Die Kerndurchmesser wurden in Klassen von je 0,4 $\mu$ steigender Grösse eingeteilt, die Ergebnisse graphisch dargestellt und statistisch nachgeprüft. Die genaue Lokalisation der Laesionsherde wurde an Schnittserien des Hypothalamus ermittelt.

Als Kontrollen dienten normale Tiere desselben Stammes, deren Organe mit den Versuchtieren stets auch gleichzeitig histologisch verarbeitet wurden. Um durch etwa unkontrollierbare strumigene Faktoren hervorgerufenen Irrtümern vorzubeugen, wurden an unserem Stamm seit 2 Jahren fortlaufend Erhebungen über die Kerngrösse in der Schilddrüse ausgeführt. Abgesehen von einer höchstens 0,5 $\mu$ betragenden Verschiebung der Kurven nach rechts (Schwellung) im Vorfrühling, gelang es uns nicht, irgendwelche auf die Witterung und Nahrung zurückzuführende Schwankungen nachzuweisen. Das variationsstatistische Verhalten der Kerngrösse in der Schilddrüse zeichnet sich bei der Albinoratte durch eine bemerkenswerte Konstanz aus wie dies aus Abb. 1. hervorgeht, wo unter 6 untersuchten Kontrolltieren auch die verschiedensten zwei Kurven voneinander statistisch nicht signifikant abweichen. In den weiteren Abbildungen ist die dick ausgezogene Kontrollkurve aus den Mittelwerte der in Abb. 1. dargestellten Fälle ermittelt.

## III. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

In dieser Versuchsserie wurden Laesionsherde in zwei Gebieten des Hypothalamus, undzwar in dem Gebiet der Corpora mamillaria bzw. des Tuber cinereum angelegt. Herde in den Corpora mamillaria bleiben meisst ganz ohne Einfluss auf die Schilddrüse. Diese Fälle dienten uns als Kontrolle, da sie zeigen, dass weder die Operation an sich, noch Laesionen sogar in unmittelbarer Nähe der vegetativen Hypothalamuszentren einen Einfluss auf die Zellkergrösse der Schilddrüse haben.

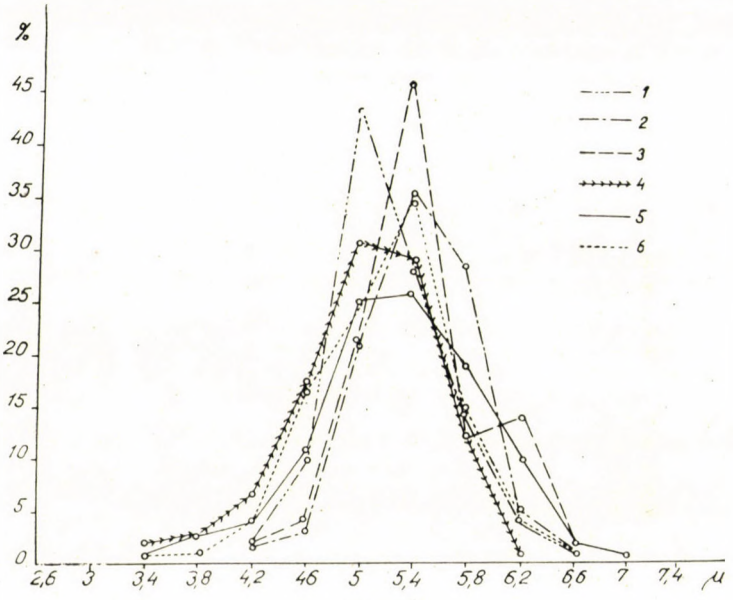



*Abb. 1*

Variationskurven der Kerndurchmesser der Schilddrüse normaler Albinoratten. Erwachsene Männchen

Bei Herden im Tuberalgebiet beobachteten wir zwei einander ziemlich entgegensetzte Symptomenkomplexe. Das eine Krankheitsbild besteht aus einer rasch fortschreitenden Gewichtszunahme der Tiere, die in einem Falle innerhalb 150 Tagen zu einer Verdoppelung des Körpergewichts führte. — Das andere Krankheitsbild zeigt sich im geraden Gegensatz in einer raschen Abmagerung, man kann sagen, Kachexie der Versuchstiere, die in vielen Fällen zum Tode führt. Im weiteren wollen wir die beiden Krankheitsbilder getrennt näher betrachten.

a) *Hypothalamische Verfettung*

Unser Beobachtungsmaterial umfasst insgesamt 6 Fälle, mit offenbarer schwerer Verfettung. Der Typus der Verfettung ist in den meisten Fällen aus-

gesprochen visceral, d. h. eine pathologische Ansammlung von Fett findet sich vor allem in dem Darmgekröse, retroperitoneal, bzw. auch subdiaphragmatsich. (Abb. 2/*a*.) Eine stärkere Verfettung des subkutanen Bindegewebes kommt seltener vor. Der Grad der Verfettung lässt sich durch den von *Lee (1929)* angegeben Index $\sqrt[3]{\frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Naso-Anal-Länge}}}$ ausdrücken. Männliche Tiere unseres Stammes zeigen einen *Lee-Index* von 0,260—0,270. Im Schrifttum wird als obere

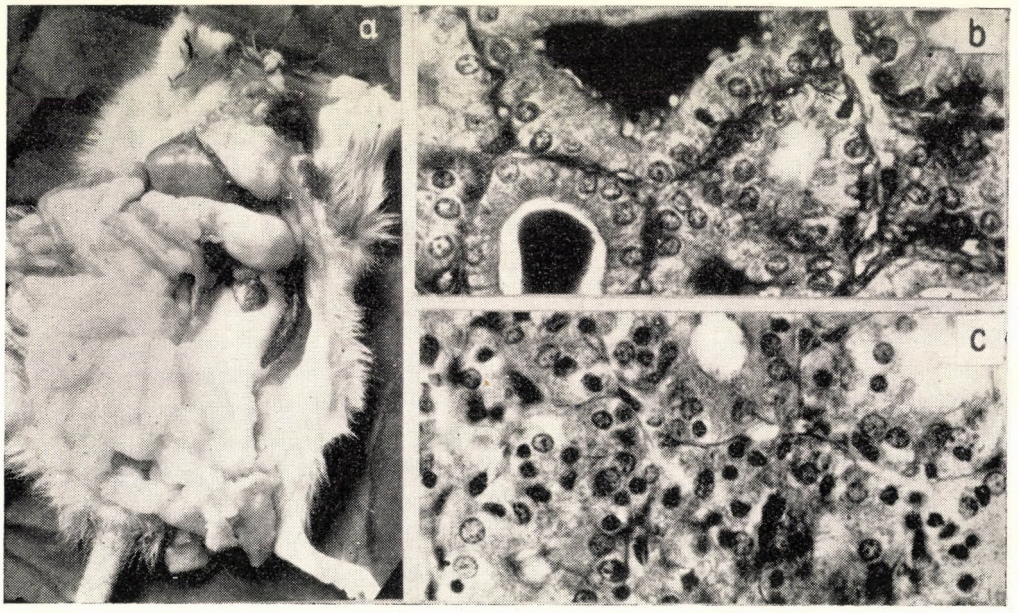



*Abb. 2*

*a)* Durch hypothalamischen Herd hervorgerufene Verfettung. *b)* Normalbild der Schilddrüse. *c)* Schilddrüse eines Tieres mit Verfettung. Auffallend grosse und kleine pyknotische Kerne

Normalgrenze des Index 0,302 für Mänchen angegeben. *(Hetherington-Ranson 1942)*.

Die *Lee-Indexe* unserer Fälle sind mitsamt der postoperativen Lebensdauer, Lokalisation der Herde und Grundumsatz (sofern bestimmt) in der folgenden Tabelle angegeben.

Weiterhin befindet sich noch ein lebendes stark verfettetes Tier unter physiologischer Beobachtung, mit sehr unbeständigem Grundumsatz*

* *Anmerkung während der Korrektur:* Dieses Tier wurde seither nach 203 Tagen postoperativer Lebensdauer (Körpergewicht am Ende des Versuches 495 gr.!!; Lee-Index am Anfang des Versuches 0,307.) aufgearbeitet. Die kernvariationsstatistische Auswertung der Schilddrüse ergab eine Kurve wie Fall 6, mit einer geringen Verschiebung nach links (arithm. Mittel 4,89 $\mu$, mittlere Abweichung s = l, 2).

| Tier No. | Postoperative Lebensdauer in Tagen | Lee-Index | | Lokalisation d. Herdes | Grundumsatz |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Vers. Anfang | Vers. Ende | | |
| 1. | 77 | 0,264 | 0,312 | Nucl. ventromed p. lat. und bds. die seitlich angrenzenden Gebiete | — 26% |
| 2. | 90 | 0,270 | 0,310 | Nucl. arcuatus | Nicht bestimmt |
| 3. | 98 | 0,258 | 0,320 | Nucl. arcuatus rechts, ganze Tuberregion links | — 25% |
| 4. | 117 | 0,274 | 0,320 | Reg. mamill. dorsolat. bilateralis | + 20% |
| 5. | 150 | 0,272 | 0,339 | Nucl. arcuatus | Nicht bestimmt |
| 6. | 220 | 0,295 | 0,312 | Nucl. arcuatus p. post | Nicht bestimmt |

Von den innersekretorischen Organen weisen ausser der Schilddrüse nur der Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde nennenswerte histologische Veränderungen auf, die nicht streng mit der Fettsucht gekoppelt einhergehen und deshalb auch als wesentliche Momente des Krankheitsbildes ausscheiden. — Die Veränderungen des Hypophysenvorderlappens bestehen in einer Verringerung der $\alpha$ Zellen (zuweilen Rückgang auf ein Drittel der Normalzahl) sowie in einer Verringerung der $\beta$ Zellen, bei einem Tier hingegen in einer Erhöhung ihrer Zahl. Weitergehende diesbezügliche Schlüsse erlaubt das uns gegenwärtig zur Verfügung stehende Versuchsmaterial nicht.

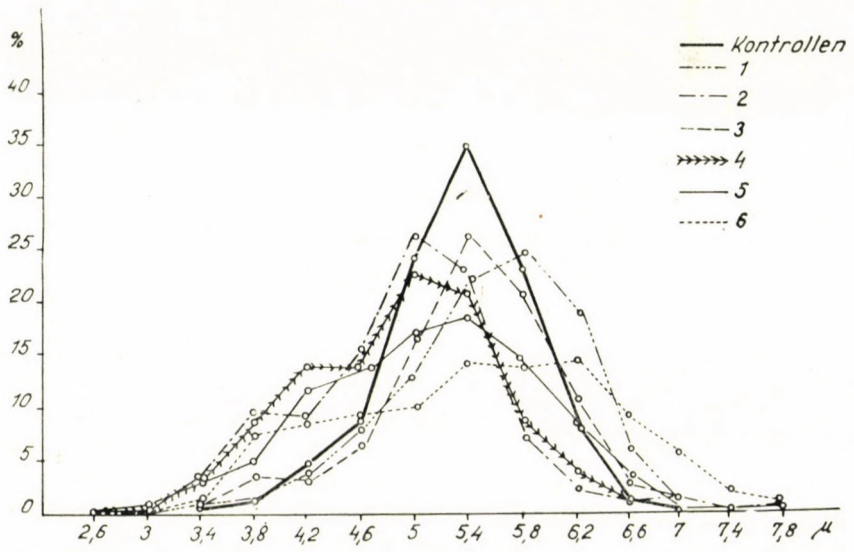



*Abb. 3.*
Variationkurven der Kerndurchmesser der Schilddrüse fetter Tiere. Die Nummern stimmen mit denen der Tab. 1. überein

In allen Fällen zeigte sich in der Leber eine mittelschwere bis hochgradige grosströpfige Fettablagerung, die den Zentralteil der Läppchen bevorzugt, sich jedoch in einigen Fällen bis auf den peripherischen Teil derselben ausbreitet.

Die auffälligsten und konstantesten Veränderungen zeigt die Schilddrüse. In ausgeprägteren Fällen zeigt sich eine deutliche Verminderung des Kolloids. Ganz konstant zeigt sich jedoch eine eingentümliche Veränderung der Zellkerne. Neben zahlreichen pyknotisch — hyperchromatischen Kernen zeigen sich helle

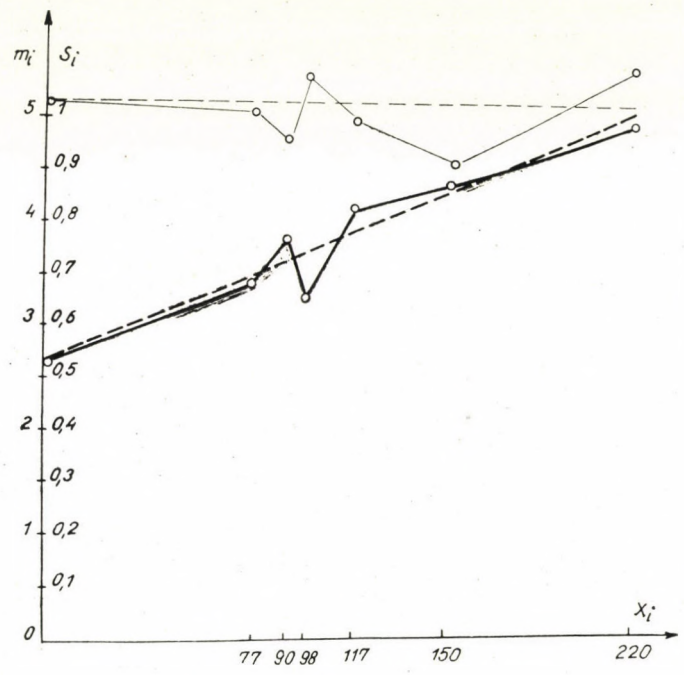



*Abb. 4.*

Zusammenhang des Mittelwertes der Kerndurchmesser (oben) und der mittleren Abweichung $(^{s}i)$ mit der postoperativen Lebensdauer $^{x}i$. Weitere Erklärung im Text

ungewöhnlich grosse Zellkerne, so dass das Gesammtbild sehr deutlich von den recht einförmigen Kernverhältnissen der Kontrolltiere abweicht (Abb. 2/*b*, *c*) Die Veränderungen zeigen sich besonders deutlich bei variationsstatistischer Auswertung der Kernverhältnisse. Abb. 3 zeigt, dass — obwohl das arithmetische Mittel keine Abweichung von dem der Normalfälle aufweist (4,68 — 5,56$\mu$) — die mittlere Abweichung vom Wert der Normalfälle ($s = 0{,}53$) in linearer Proportionalität mit der postoperativen Lebensdauer bis zum Werte $s = 1{,}00$ ansteigt.

Auf Abb. 4 ist der Zusammenhang der postoperativen Versuchsdauer mit dem arithmetischen Mittel der Kerndurchmesser, und mit der mittleren

Abweichung angegeben. Die oberen dünn ausgezogenen Kurven zeigen, dass die arithmetischen Mittel nur unbedeutend und in symmetrischen Schwankungen von dem Mittel der Kontrollkurven (5,11 $\mu$) abweichen. Hingegen scheint die mittlere Abweichug darstellende untere dick ausgezogene Kurve linear mit der postoperativen Zeitdauer (Abscisse) anzusteigen.

Errechnet man für die beobachteten Streuungen die Regressionsgerade $s = ax + b$, wobei

$$a = \frac{N\Sigma x_i s_i - \Sigma x_i \Sigma s_i}{N\Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2} = 0{,}002181818$$

$$b = \frac{\Sigma s_i \Sigma x_i^2 - \Sigma x_i \Sigma x_i s_i}{N\Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2} = 0{,}52995757$$

beträgt, so erhält man eine Gerade, die sehr gut mit den Versuchswerten übereinstimmt, wie dies auch aus nachstehender Tabelle hervorgeht.

| $X_1$ | $S_1$ | $S$ |
|---|---|---|
| 0 | 0,53539 | 0,53689 |
| 77 | 0,69866 | 0,70399 |
| 90 | 0,77218 | 0,73256 |
| 98 | 0,66877 | 0,75015 |
| 117 | 0,83096 | 0,79182 |
| 150 | 0,88428 | 0,86447 |
| 220 | 1,00592 | 1,01842 |

Die Vergrösserung der Streuung ist auch im ungünstigsten Falle (3) signifikant (K = 4,76).

Die Veränderung der Kerndurchmesser kann in Kenntniss der Gesetzmässigkeiten der Halbierung der Kernvolumina der Gewebe mit grösster Wahrscheinlichkeit darauf zurückgeführt werden, dass ein normaler und einheitlicher Steuerungsmechanismus der Zellfunktion und Zellreproduktion ausfällt. Diese beiden Faktoren sind es nämlich, die die Kerngrösse vor allem bestimmen. Sich selbst überlassen scheinen die Schilddrüsenzellen ihre Einheitlichkeit zu verlieren, was sich in der vergrössten Streuung ihrer Durchmesser manifestiert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Ausbleiben des normalen Rhitmus der Mitosen oder Amitosen hiebei eine vorherrschende Rolle spielt. Bekanntlich ist es gerade der Mechanismus der Zellteilung, der die Konstanz der Kernklassen der Gewebe sichert.

Es ist noch besonders hervorzuheben, dass der Hoden — (zu den Versuchen wurden ausschliesslich männliche Tiere verwendet) — weder eine Gewichtsabnahme, noch irgendwelche histologisch bemerkbare Veränderungen erleidet.

b) *Hypothalamische Kachexie*

Dieses Krankheitsbild zeigte sich bei 6 unserer Versuchstiere, welchen auf Grund des histologischen Bildes der Schilddrüse noch zwei Weitere zugezählt werden können. Die nachstehende Tabelle gibt über die wichtigsten Daten der Versuchstiere dieser Serie Auskunft.

| Tier No. | Postoperat. Zeitdauer | Thermoregulationsstörung bei | | Grundumsatz | Gewichtsveränderg. | Lokalisation d. Herdes | Genit Atr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Kälte | Wärme | | | | |
| 1. | 7* | + | + | +20—30% | 150—100 | n. ventromed. bilat. | + |
| 2. | 9* | + | + | +20—30% | 115—75 | n. ventrolat. rechts ; n. ventromed. links | + |
| 3. | 11* | — | + | +30% | 155—78 | reg. praeopt. reg. supraopt., n. ventrolat. | — |
| 4. | 13* | nicht bestimmt | | | 137—90 | reg. tuberis n. arcuatus | — |
| 5. | 36* | nicht bestimmt | | | 103—80 | reg. tuberis n. arcuatus | — |
| 6. | 54 | — | — | +10% | 227—255 | reg. tub. post. area praemamillaris | — |
| 7. | 90 | — | — | +10% | 135—157 | n. ventromed. pars post. | — |

* eingegangen ; die übrigen Tiere wurden getötet.

Die Hypophyse zeigte bei den Tieren 1—4, also den schwer Kachektischen, eine starke Verringerung der granulierten Zellen, insbesondere der $\alpha$ Zellen. — Die Nebennierenrinde zeigte bei den Tieren No. 1, 4, 5 und 7 eine Vergrösserung der Zellkerne in der Zona fasciculata. Mit dieser bei Hypothalamuslaesionen oft beobachteten Erscheinung befasst sich eine demnächst zu veröffendlichende Arbeit von *T. Fülöp* eingehender.

Die Kernverhältnisse der Schilddrüse zeigen ein überaus charakteristisches Verhalten, wie dies aus Abb. 5 hervorgeht. Das Maximum der Variationskurve verschiebt sich nach links, d. h. die Kerndurchmesser werden kleiner : Normalerweise liegt das Maximum der Variationskurve nach dem Mittelwert von 6 Kontrolltieren bei 5,1 $\mu$ Durchmesser d. h. bei 70 $\mu^3$ Kernvolumen. Bei unseren Tieren mit Hypothalamuslaesionen liegt ein Maximum zwischen 4,2 und 4,6$\mu$ Durchmesser, also zwischen 37 und 50$\mu^3$ Kernvolumen. Ein weiterer Gipfel der Kurve findet sich zwischen 3 und 3,6$\mu$ Durchmesser d. h. zwischen 12,4 und 24,40$\mu^3$ Volumen. Obwohl das gefundene Kernvolumen nicht genau die Hälfte des ursprünglichen Kernvolumens beträgt, aber diesem Wert nahe liegt kann man wohl an eine durch Zellvermehrung entstandene neue Kernklasse denken. Freilich ist es aber auch durchaus möglich, dass es sich nur um

eine durch Hypersekretion hervorgerufene Kernschrumpfung handelt. Die Abweichung des Kurvengipfels gegenüber den Normalfällen ist für die Versuchsserie auch statistisch gesichert. ($K = 4{,}4$).

Das qualitative histologische Bild der Schilddrüse zeigt im Allgemeinen Schwund des Kolloids, Kleinerwerden der Follikel, sowie stellenweise Mehrschichtigkeit der Follikelwände.

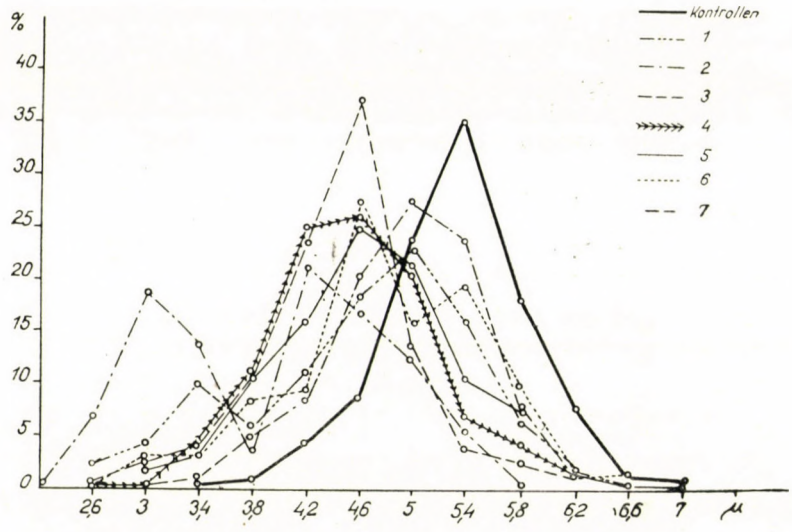



*Abb. 5.*
Variationskurven der Kerndurchmesser der Schilddrüse abgemagerter Tiere. Die Nummern entsprechen den Tiernummern in Tab. 2.

## IV. BESPRECHUNG DER BEFUNDE

Es wäre verfrüht, weitergehende Schlüsse aus den vorliegenden Befunden ziehen zu wollen. Es sei jedoch hervorgehoben, dass bei herdförmigen Hypothalamusläsionen zwei einander entgegensetzte Krankheitsbilder zu beobachten sind. Bei dem mit Verfettung einhergehenden Krankheitsbilde ist der Grundumsatz oft, jedoch keineswegs immer herabgesetzt. Die Kernverhältnisse der Schilddrüse deuten darauf hin, dass die einheitliche Steuerung der Zellfunktion und Zellreproduktion gestört ist, was letzten Endes mit dem Krankheitsbilde in Zusammenhang gebracht werden kann. Dieses Krankheitsbild wird, wie es aus 4 Befunden an 6 Versuchstieren hervorgeht, durch verhältnismässig kleine Zerstörungsherde im Nucleus arcuatus *(Krieg)* bevorgerufen, also in jenem Gebiet des Tuber, der den Recessus infundibuli des III. Ventrikels von ventral umgibt. Bei einem Tier (No. 4.) mit erhöhtem Grundumsatz waren beiderseits kleine Laesionsherde im dorsolateralen Mamillargebiet vorhanden.

Von diesem Gebiet aus gelang es auch anderen Autoren *(Hetherington u. Ranson*, 1942), Verfettung an Ratten hervorzurufen. Nach *Hetherington und Ranson* (1942) und *Hetherington* (1944) soll übrigens insbesonders die Zerstörung des ventralen und ventrolateralen Teils des Nucleus ventromedialis zur Verfettung führen. Nur eines unserer Tiere (1) zeigt diese Lokalisation der Läsion.

Das Krankheitsbild der hypothalamischen Kachexie kann noch viel weniger als das der Verfettung, auf irgendeine genauer lokalisierte Stelle zurückgeführt werden. Das Gebiet des ventromedialen und ventrolateralen Kernes kommt ebenso in Frage, wie das vordere und hintere Tuberalgebiet, ja sogar das prämamillare und supraoptische Kerngebiet. Charakteristisch für das Krankheitsbild ist eine über lange Zeit unverändert bleibende Erhöhung des Grundumsatzes. Störungen der Thermoregulation bis zu poikilothermen Zuständen sind nur bei schweren, meist rasch zum Tode führenden Laesionen zu verzeichnen. — Die histologischen Veränderungen der Schilddrüse stehen mit diesem Krankheitsbilde in schönem Einklang. Die Verschiebung der Kerndurchmesser nach links kann teils als Zeichnen einer beschleunigten Zellteilung, teils als Zeichen einer erhöhten Sekretionstätigkeit gewertet werden. Beide Möglichkeiten sind recht gut mit dem Krankheitsbild zu vereinbaren. Jedenfalls ist der Gegensatz im Verhalten der Kerngrössen bei den Krankheitsbildern sehr eindrucksvoll und wenn dies vorläufig auch nur als Indikator für heute noch nicht klar zu übersehenden Zusammenhänge betrachtet werden kann, so bietet sich hierin immerhin ein exakt erfassbarer Stützpunkt zur weiteren Untersuchung der Beziehungen zwischen Hypothalamus und Schilddrüsenfunktion.

Die Frage, ob sich die Hypothalamuslaesion auf 1. direkt nervösem Wege, oder 2. über die Hypophyse auf hormonalem Wege, oder endlich 3. auf dem Wege einer Störung des Einflusses der Hypophyse auf das Zwischenhirn auswirkt, kann auf Grund dieser Versuche nicht beantwortet werden.

*Zusammenfassung*

Es wird über variationsstatistische Untersuchungen über die Kerngrösse der Schilddrüsenzellen nach hypothalamischen Laesionen berichtet, die mittels eines stereotaktischen Apparates nach dem Prinzip von Horsley-Clarke angelelegt wurden.

Veränderungen der Kerngrösse in der Schilddrüsse fanden sich bei zwei hypothalamischen Symptomenkomplexen. Bei hypothalamischer Verfettung, die am häufigsten durch Verletzung des Nucleus arcuatus *(Krieg)* hervorgerufen wird, zeigt die Variationskurve eine mit der postoperativen Zeitdauer zunehmende Verflachung, durch Auftreten kleinerer und grösserer Kerne.

Bei hypothalamischer Kachexie oder Abmagerung mit stationärer Erhöhung des Grundumsatzes zeigt die Variationkurve eine deutliche Verschiebung nach links, d. h. eine Verringerung der Kerngrösse, die sowohl auf einer Steigerung der Zellvermehrung, als auch auf einer Erhöhung der Sekretion beruhen kann.

## LITERATUR

*Hetherington A. — Ranson S. V.* (1942): The relation of various hypothalamic laesions to adiposity in the rat. (Journ. of comp. Neurol. *76.* 475.)

*Hetherington A. — Ranson S. W.* (1943): The spontaneus activity and food intake of rats with hypothalamic laesions. (Am. Journ. Phys. *136.* 609.)

*Hetherington A.* (1944): Non production of hypothalamic obesity in the rat by laesions rostral or dorsal to the ventromedial hypothalamic. nuclei. (Journ. of comp. Neurol. 80. 33.)

*Jacobj W.* (1935): Die Zellkerngrösse beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Cytologie. (Zeitschrift f. mikr. anat. Forsch. *38.* 161.)

*Kennedy F.* (1950): The hypothalamic controll of food intake in rats. (Proc. Roy. Soc. 137. 535.)

*Krieg S. J.* (1942): Functional Neuroanatomy. (Philadelphia. Edition by Blakiston Company. 426. )

*Ranson S. W. — Fischer C. — Ingram W. R.* (1938): Adiposity and diabetes mellitus in a monkey with hypothalamic laesions. (Endokrinology *23.* 175.)

*Szentágothai J.* (1942): Die innere Gliederung des Oculomotoriuskernes. (Archiv f. Psychiatrie. 115. 127.).

*Veil W. H. — Sturm A.* (1942): Die Pathologie des Stammhirns. (Jena. Verlag v. Gustav Fischer. 5—58.)

## ДЕЙСТВИЯ ОЧАГОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОДБУГРОВОЙ ОБЛАСТИ НА ВЕЛИЧИНУ ЯДЕР КЛЕТОК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б. Мешш

Р е з ю м е

После очагового повреждения подбугровой области с помощью стереотактического прибора Горсли—Кларка (Horsley-Clarke) автор исследовал статически вариящии величины ядер клеток щитовидной железы. При двух группах гипоталамических симптомов наблюдается изменение величины ядер клеток щитовидной железы: при гипоталамическом ожирении, которое можно вызвать путем повреждения nucleus arcuatus (Krieg), кривая вариящии ядер является продлинненой — тем более, чем дольше продлится жизнь животного после операции. Это — следствие проявления ядер, более крупных или более мелких чем нормальные ядра. При гипоталамической кахексии, основный обмен веществ постоянно повышен. Кривая вариящий ядер размещена в значительной степени в направлении на лево, т. е. ядра являются более мелкими. Это может быть следствием более быстрого разрастания клеток, или же усиленной секреции. В тоже время повреждение corpus mamillare не вызывает никакие изменения со стороны щитовидной железы.

Clinique Dermato-Vénérologique de l'Université de Debrecen (Directeur : Prof. *Lajos Szodoray*)

# NOUVELLES DONNÉES SUR LE MÉCANISME DE FORMATION DU PHÉNOMÈNE DIT DE MENKIN

*Zoltán Fekete, Éva Sóvári, Lajos Szodoray*

(Reçu : le 10 juillet.)

On sait depuis plus de trente ans que les colorants colloïdaux, des matières micro-dispersées, voire les matières colorantes de l'organisme même, telles que, par exemple, la bilirubine pendant l'ictère, peuvent s'accumuler dans la peau là où celle-ci est irritée par des moyens soit mécaniques, soit chimiques, ou bien là où un processus inflammatoire circonscrit subsiste. Si l'injection du colorant se fait par voie veineuse, la tache apparaît très vite, d'ordinaire en dix à vingt minutes. Selon l'explication consac rée par l'opinion générale. n'importe quelle irritation d'ordre chimique ou mécanique déclenche toujours, à l'endroit de la tache produite, la libération d'histamine qui transforme l'endothélium des vaisseaux en réticulo-endothélium capable de phagocytose. Les cellules endothéliales ainsi activées storent les colloïdes ; puis, l'élimination des substances storées commence par la voie du transport cellulaire. Le phénomène entier peut être considéré comme conséquence de l'effet de l'histamine libérée localement *(Jancsó)*, et il est à tel point spécifique qu'on pourrait tirer, affirme-t-on, de l'étendue de la tache produite, des conclusions relatives à l'état d'irritation momentané du système réticulo-endothélial de la peau, respectivement à l'effet d'irritation que la substance administrée par voie hypodermique et provoquant l'apparition de la tache exerce sur le système réticuloendothélial *(Gróf* et d'autres).

De plus, le rôle de l'histamine, respectivement de la libération d'histamine semble attesté par le fait que *Gróf* a réussi à provoquer, dans le secteur irrité de la peau, une augmentation de taux de l'histamine 1,5 à 8 fois plus élevé que le normal ; respectivement, que *Jancsó* et d'autres ont su empêcher l'apparition de la tache de couleur par des antihistaminiques administrés préalablement.

Cependant, des phénomènes se produisirent qui amenèrent les spécialistes à rejeter la supposition de storage comme cause unique de l'apparition de la tache de colorant, tout en retenant la thèse que les phénomènes observés se fondent sur la libération d'histamine.

*Hoff* et *Ebbecke*, puis le Hongrois *Gróf* furent les premiers à attirer l'attention sur le rôle joué par le changement de la perméabilité des parois vasculaires dans le processus en question ; et cela sur la base du fait du changement de couleur extrêmement rapide observé dans la bulle qui se produit, après l'injection intraveineuse de la matière colorante, à l'endroit de la cautérisation, ayant pour conséquence des brûlures de deuxième degré, ou de la congélation de la peau ; notons, toutefois, que ces observateurs n'ont pas constaté la présence des phagocytes à l'intérieur des bulles, ou, plus exactement, ils n'en ont pas aperçu de quantités considérables. Ils en conclurent que, sous l'effet de l'irritation, l'histamine et les substances similaires libérées dans la peau changent, d'une part, l'endothélium en réticulo-endothélium phagocytant ; d'autre part, elles rehaussent la perméabilité des parois vasculaires. Les cellules endothéliales activées de cette façon storent, d'une part, la matière colorante administrée dans la veine ou sous la peau ; d'autre part, le colorant se répand, à travers les parois vasculaires devenues perméables, dans les tissus où il sera phagocyté par les histiocytes des tissus.

La seule donnée s'opposant à la thèse reçue était, d'abord, celle de *Columbine* qui a réussi à empêcher l'accumulation de colorant dans la peau, déclenchée par l'histamine ; pour obtenir ce résultat, il s'était servi d'antihistaminiques ; mais l'effet ne se produisit pas quand il s'agissait d'une accumulation causée par la leucotaxine. Ajoutons l'opinion de *Jadassohn* qui refuse, de toujours, d'attribuer un rôle de premier plan à l'histamine dans les phénomènes allergiques. *Törő* ne constatait pas non plus l'augmentation de storage d'argent dans le foie de rats auxquels il avait administré de l'histamine.

Plusieurs expérimentateurs ont appliqué le test au bleu trypane de Leszczinski à l'examen de la fonction du système réticulo-endothélial de la peau dans diverses dermatoses. Il faut remarquer, toutefois, que les résultats obtenus (de *Maskilleison*, *Ismaïlova*, *Király*, *Simkovics)* sont souvent contradictoires et n'autorisent guère de conclusions nettes. Nos propres expériences de cet ordre, faites surtout sur des cas de psoriase, n'ont pas aboiti à des résultats concordants, si ce n'est que, dans certains cas isolés, le bleu trypane administré par voie hypodermique s'est conservé à l'endroit de l'injection pendant quelques semaines, voire, dans un cas, *pendant six mois ou plus*, en signe de ce que la troisième phase du storage de colorant, soit le transport des granules phagocytés vers le circuit sanguin et vers la voie lymphatique n'a pas eu lieu. Après, nous avons étendu nos recherches au soi-disant phénomène de Menkin, qui consiste dans l'accumulation, à l'endroit de l'irritation physico-chimique, de la peau, du colloïde électro-négatif, respectivement de la matière colorante, injectés intraveineusement. Au cours de nos expériences faites sur des sujets atteints d'allergodermatoses, nous nous trouvions en présence du fait surprenant qu'il nous fut impossible d'empêcher le développement du phénomène de Menkin par l'administration préalable de divers antihistaminqiues, p. ex. de déhistine,

en cas d'urticaire factice. Après l'injection intraveineuse de rouge congo, nous n'avons pu empêcher par l'administration préliminaire de divers antihistaminiques l'apparition de la tache rouge dans la plaque urticarienne provoquée par l'administration de morphine 2 p. c., de caféine 20 p. c., de *NaCl* 10 p. c., d'eau distillée et de solution d'histamine délayée à 1 à 1000. Une tache de colorant rouge de la même intensité apparut sur la peau du malade à l'endroit de l'injection de néoantergan 10 p. c. Puisque, d'après les données littéraires relatives à la question, c'est l'histamine qui joue le principal rôle dans l'apparition de la tache de colorant, nous continuions nos expériences sur l'animal pour ne pas perdre l'occasion de l'observation successive du phénomène.

Nous faisions nos expériences sur des rats blancs et sur des lapins. Un jour avant l'expérience, nous avons dépilé la peau abdominale des animaux au moyen de chlorure de baryum ; puis, le jour même de l'expérience, nous injections, intraveineusement, aux lapins, 0,5 $cm^3$ de lithium-carmin 2,5 p. c. par kilogramme du poids du corps, et, aux rats, 0,5 $cm^3$ de la même matière colorante, par 100 grammes du poids du corps. Quelques minutes plus tard, nous avons injecté dans la peau des animaux les solutions des diverses substances destinées à déclencher le storage. En injectant à nos animaux, après l'administration des colorants bleu trypane ou lithium-carmin, soit une solution de *NaCl* fortement hypertonique, soit du salicylat de caféine 20 p. c., soit du glycose 40 p. c. par voie intracutaine, une tache de rouge vif, respectivement, en cas d'injection de bleu trypane, une tache bleue s'est produite après 15 à 20 minutes, à l'endroit des injections. En excisant une telle tache de colorant 24 heures après sa formation afin d'en faire une coupe congelée ; et en examinant les coupes sous le microscope, nous n'avons trouvé de matière colorante ni dans les cellules ni en dehors d'elles. Que dans ces cas-là, il ne pouvait s'y agir d'un véritable storage, l'examen histologique de la peau des rats badigeonnée à l'huile de croton l'a assez prouvé. Nous leur avons injecté, 24 heures avant l'excision, du lithium-carmin par voie intraveineuse; l'examen des coupes histologiques préparées de la tache de colorant montrait presque toutes les cellules conjonctives pleines de granules de lithium-carmin. (Fig. 1 et 2.) Cette expérience a démontré q'en cas de storage de cellules réellement accompli, aucune manipulation histologique, nécessitée par la préparation des coupes congelées, n'est capable de l'enlever par lavage aux cellules. Après cela, il fallait supposer qu'aux premières 24 heures, dans le secteur du phénomène de Menkin, déclenché par les diverses solutions, la matière colorante se loge, au moins en grande partie, non pas dans les cellules, amis dans la substance intercellulaire. Dans le secteur des injections, on ne pouvait constater de storage susceptible d'être examiné par le microscope que dans les coupes observées observées plus tard, après 48 à 72 heures. Par conséquent, on doit supposer un intervalle de 48 heures à compter de l'administration des injections, pendant lequel la tache de colorant est présente dans la peau sans qu'on puisse démontrer, par des procédés histologiques,

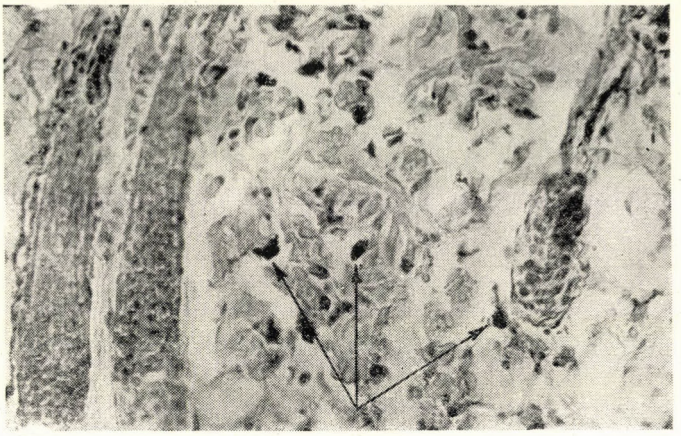


*Fig. 1*

Storage de matière colorante des cellules conjonctives d'une peau de rat, badigeonnée à l'huile de croton, à plusieurs reprises ; 48 heures après l'administration de lithium-carmin (Grossi 300 fois)

notamment par la méthode expérimentale ci-dessus, la présence de granules de lithium-carmin soit dans les parois vasculaires, soit dans les éléments du système réticulo-endothélial de la peau. La question se pose donc : où la matière colorante se trouvait-elle pendant cet intervalle, sous quelle forme et dans quel

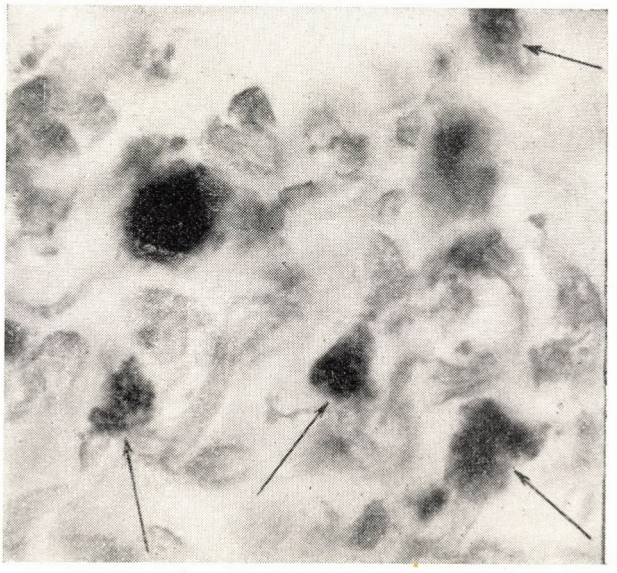


*Fig. 2*

Même préparation histologique que la *fig.* 1re grossie 1000 fois

élément du tissu? On n'a réussi, par l'administration continue de néoantergan, d'histamine, respectivement de resactor, ni à accélérer ni à retarder la manifestation de la capacité de storage des cellules conjonctives, ne s'éveillant qu'après 48 heures révolues. Au cours de nos expériences, nous avons également observé qu'en diminuant la concentration des solutions dont nous nous servions pour les injections hypodermiques, nous avons dû constater, conformément à l'expérience analogue de *Gróf*, la diminution parallèle de l'intensité de la tache de colorant apparaissant à l'endroit de l'injection, alors que les solutions isotoniques ou les solutions d'une concentration approchant celles-ci se montrèrent incapables de provoquer une tache de couleur. A l'endroit de l'injection d'eau distillée nous avons observé le même phénomène qu'au cas de solutions fortement hypertoniques.

Dans la suite, au cours ultérieur de nos expériences, nous examinions les possibilités d'influencer par divers antihistaminiques ces taches de matière colorante provoquées par l'effet de ces irritations physico-chimiques. La littérature de ce problème abonde en données relatives au fait que l'administration d'antihistaminiques empêche l'apparition de la tache de colorant. Ainsi, en 1948, *Biozzi* et ses collaborateurs relatent d'avoir réussi à empêcher l'apparition de la tache d'encre de Chine sur des lapins, à l'endroit de l'irritation, en pratiquant préalablement une injection intrapéritonéale de 10 milligrammes de néoantergan. Dans nos expériences similaires, nous nous sommes servis, outre de néoantergan, de préparations antihistaminiques telles que l'antistine et le phénergan. Nous avons injecté 0,01 gr de néoantergan et de phénergan, respectivement 0,005 gr d'antistine par 100 grammes du poids du corps. Les doses supérieures à celles-ci se sont montrées toxiques et, en plus d'un cas, mortelles. Ces doses furent injectées aux animaux par voie intramusculaire, une demi-heure avant l'injection de la matière colorante ; après l'écoulement d'une demi-heure, nous leur avons donné, en injection intraveineuse, 0,5 $cm^3$ de lithium-carmin par 100 grammes du poids du corps ; quelques minutes après, les solutions hypertoniques, respectivement hypotoniques.

Nos résultats se résument dans le tableau ci-dessous :

1er tableau. (Voiyez page suivante).

Comme il appert du tableau, nous avons réussi, sauf trois expériences, à provoquer chez les animaux dont nous nous servions, dans 2 à 4 heures à compter de l'injection, la tache de colorant de la même intensité et de la même étendue que dans la série d'expériences précédente, et cela *en dépit des antihistaminiques administrées en grosses quantités*. Le phénergan, l'antistine et le néoantergan n'ont pu empêcher qu'à l'endroit de l'irritation par morphine l'apparition de la tache de couleur. Ajoutons le fait frappant que quand nous avons injecté une solution de néoantergan 10 p. c. dans la peau des animaux employés pour nos expériences, la tache de matière colorante habituelle apparut aussi à l'endroit

| 0,1 ccm de substance en injection hypodermique | Concentration | Traitement préliminaire | Tâche de matirèe colorante | Storage heures | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 |
| Caféine | 20% | — | 10—15' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 10% | — | 10—15' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 5% | — | 15—25' | — | — | + | ++++ | ++++ |
| « | 2,5% | — | — | — | — | — | — | — |
| « | 20—2,5% | 0,1 ccm/kg d'antergan (v. ci-dessus) | | comme les précédents | | | | |
| « | 20—2,5% | 0,1 ccm/kg de phénergan (v. ci-dessus) | | comme les précédents | | | | |
| « | 20—2,5% | 0,1 ccm/kg d'antistine (v. ci-dessus) | | comme les précédents | | | | |
| *NaCl* | 10% | — | 10—20' | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 5% | — | 20—35' | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 2,5% | — | — | — | — | — | — | — |
| « | 10—2,5% | 0,1 ccm/kg d'antergan v. ci-dessus | | comme les précédents | | | | |
| Glucose | 40% | — | 15—20' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 20% | — | 15—20' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 10% | — | — | — | — | — | — | — |
| « | 40—10% | 0,1 ccm/kg d'antergan v. ci-dessus | | comme les précédents | | | | |
| Morphine | 2% | — | 20—25' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 1% | — | 25—35' | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 0,5% | — | — | — | — | — | — | — |
| « | 2—0,5% | 0,1 ccm/kg d'antergan | — | — | — | — | — | — |
| « | 2—0,5% | 0,1 ccm/kg de phénergan | — | — | — | — | — | — |
| « | 2—0,5% | 0,1 ccm/kg d'antistine | — | — | — | — | — | — |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eau distillée | — | — | 10—12' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « « | — | 0,1 ccm/kg d'antergan | 10—12' | — | + | +++ | ++++ | ++++ |
| Irritation physique | — | — | 20—40' | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| « « | — | 0,1 ccm/kg d'antergan v. ci-dessus | comme les précédents | | | | | |
| Sérum humain | — | — | — | — | — | — | — | — |
| « « | — | sensibilisation | — | — | — | — | — | — |
| Néoantergan | 10% | — | 10—15' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| Histamine | 30 mg/ccm | — | 10—15' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 20 mg/ccm | — | 10—15' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 10 mg/ccm | — | 15—20' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 5 mg/ccm | — | 20—25' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 2 mg/ccm | — | 25—35' | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 1 mg/ccm | — | — | — | — | — | — | — |
| « | 30 mg/ccm | 0,1 ccm/kg d'antergan | 10—15' | — | + | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 20 mg/ccm | 0,1 ccm/kg d'antergan | 15—25' | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| « | 10 mg/ccm | 0,1 ccm/kg d'antergan | — | — | — | — | — | — |
| Acide cholique | — | — | — | — | — | — | — | — |

de l'injection de néoantergan. Nous n'avons pas mieux réussi à empêcher par un traitement antihistaminique préliminaire l'apparition de la tache de couleur produite à l'endroit de l'irritation mécanique.

Dans les expériences de *Biozzi* et collaborateurs, la tache de colorant apparut aussi à l'endroit où un antigène avait été injecté dans la peau d'animaux sensibilisés. Nous avons également fait des expériences de ce genre sur des lapins, sans observer l'apparition de la tache de couleur à l'endroit de la réinjection de sérum humain administrée dans la peau abdominale de lapins sensibilisés avec du sérum humain, bien que le choc antiphylaxique fût déclenché sur un des animaux après l'injection.

L'histamine une fois injectée dans la peau des animaux, la tache de couleur apparut toujours si la quantité de l'histamine administrée dépassait 10 $\gamma$. L'apparition de ce storage de matière colorante a pu être empêchée par des antihistaminiques dans les cas où la concentration de l'histamine n'était pas au-dessus de 10 mg/cm$^3$. Des solutions d'histamine plus concentrées amenèrent sans exception le développement de la tache de couleur.

Selon le témoignage du symptome endothélial de *Jancsó*, les cellules endothéliales des veinules se trouvant dans le secteur de l'irritation, se mettent à storer le colloïde électro-négatif, l'encre de Chine, la matière colorante dès les premières heures suivant l'injection. Au cours de nos expériences, nous avons observé, nous aussi, dans plus d'un cas, le phénomène endothélial de *Jancsó* ; dans quelques cas dès 20 à 25 minutes après l'injection du colorant, — et cela même au cas où nos animaux avaient reçu, une demi-heure avant l'expérience, une quantité même subléthale de néoantergan (Fig. 3, 4,).

En connexion avec nos expériences, les questions suivantes se posent d'elles-mêmes :

1° Dans l'intervalle de 48 heures environ, séparant l'appariton du phénomène de Menkin et le storage histologiquement démontrable, le sort du colloide électro-négatif est incertain : où se trouvait-il et sous quelle forme? (Dans les cellules — répond *Törő* — et sous forme de granules submicroscopiques.) La circonstance que le symptome endothélial de *Jancsó* se montre dans une heure à deux heures après l'injection, ne rehausse pas la probabilité de l'hypothèse que l'intervalle de 48 heures écoulant jusqu'à l'apparition des granules dans les cellules est nécessaire à l'agrégation des granules. Le symptome endothélial se fonde sur un storage effectif, réel, vu l'impossibilité d'en enlever les granules de matière colorante au moyen de diverses manipulations histologiques ; d'autre part, nous n'avons plus constaté de storage d'endothélium dans le morceau de peau excisé 24 heures après l'administration de la matière colorante. Question supplémentaire : est-ce que la matière colorante, une fois storée dans les cellules endothéliales, retourne dans le circuit sanguin, ou bien se transporte-t-elle directement dans les tissus?

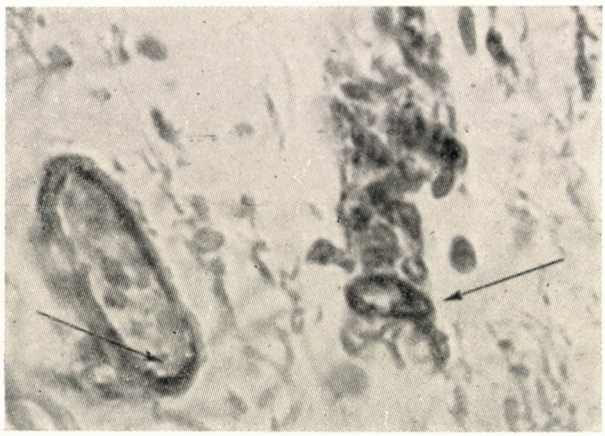


*Fig.* 3

Phénomène de Jancsó apparaissant dans la peau de l'animal préalablement traité avec du néoantergan ; 25 minutes après l'injection de la matière colorante. Granules dans l'endothélium vasculaire. (Grossi 1000 fois)

2° Il y a plus de vingt ans, *Anitchkov* avait insisté sur l'importance des processus de diffusion pour le mécanisme de l'accumulation de matière colorante. *Ebbecke* et *Hoff* ont fait remarquer, à leur tour que la perméabilité jou,

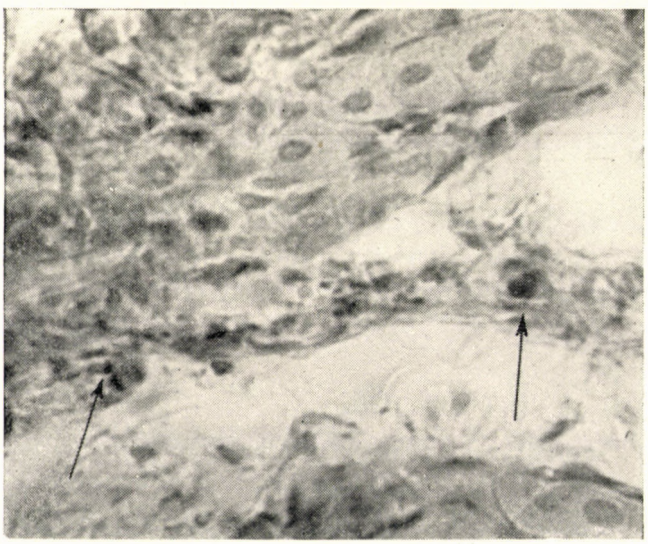


*Fig.* 4

Phénomène de Jancsó se présentant dans l'endothélium capillaire entourant la gaine folliculaire, observé sur un animal ayant passé par un traitement préliminaire au néoantergan (Grossi 1000 fois)

un rôle important dans la formation et dans l'évolution du phénomène de Menkin. Dans ses expériences d'accumulation de colorants, faites à l'intérieur de bulles causées par la cautérisation (le brûlage), respectivment par la congélation, *Gróf* n'a guère constaté de phagocytose, malgré l'état du contenu des bulles dont la couleur s'est fortement modifiée, ce qui l'oblige à attribuer de l'importance à l'augmentation de la perméabilité dans la formation de la tache de colorant. Dès 1918, *Dale* et *Laidlow* ont démontré que l'histamine elle-même rehausse considérablement la perméabilité. En tenant compte de tous ces résultats, on se croit autorisé à supposer que ce sont des facteurs susceptibles de *modifier la perméabilité* qui jouent un rôle primordial dans le développement du phénomène de Menkin, et qu'à ce point de vue-là on doit le séparer, jusqu'à un certain degré, du symptome endothélial de Jancsó. La modification de la perméabilité entraîne la diffusion du colorant dans les tissus ; par conséquent, la tache de couleur se fonde, du moins dans la première phase de sa formation, sur l'inhibition de la matière colorante, — hypothèse corroborée par le fait que la tache de couleur disparaît assez promptement des coupes de peau conservées en *NaCl* physiologique.

3° Nos expériences faites avec différents antihistaminiques sur l'homme et sur l'animal ont montré que, dans la plupart des cas, des doses relativement élevées d'antihistaminiques ne réussissent pas à empêcher l'apparition de la tache de colorant produite dans la peau sur irritation physique ou chimique. Cette observation parle, elle aussi, en faveur de la thèse que la formation de la tache de couleur est due, en premier lieu, à l'effet des solutions hypertoniques qui *modifient la perméabilité des parois vasculaires ;* l'effet de l'histamine tendant à activer le storage n'entre en considération qu'en second lieu, au plus. Cette hypothèse semble être soutenue, entre autres, par la circonstance que nous avons observé, à l'endroit même de l'injection des antihistaminiques, la tache de matière colorante.

Selon notre opinion, le mécanisme de la formation du phénomène de Menkin consiste dans les processus suivants, se présentant à l'endroit de l'administration du colorant, à l'intérieur de la tache de couleur qui se forme en 15 à 25 minutes et qui y subsiste pendant un laps de temps considérable :

Sous l'effet de la solution hypertonique administrée dans la peau, d'une part, les cellules endothéliales fixent à leur surface les colloïdes électro-négatifs ; les granules, matières colorantes circulant dans le circuit sanguin ; d'autre part, la diffusion du colorant vers les tissus s'engage à travers les parois vasculaires. C'est alors que se forme la tache de couleur macroscopiquement visible. A cette étape du processus, on ne voit sous le microscope que le symptome endothélial, puisque la matière colorante se trouvant entre les cellules en est enlevée par le lavage faisant partie des manipulations histologiques. Après le nivellement des concentrations, les granules partent de dessus les cellules endothéliales et retournent dans le circuit sanguin ; éventuellement ces granules

peuvent sortir, eux aussi, par les parois des vaisseaux, pour se diriger vers les tissus où, entre temps, le storage histologique des granules s'est engagé. (Excision après 24 heures : ni symptome endothélial, ni storage histologique.) Dans la suite de processus, la matière colorante et les granules se trouvant dans les tissus et dans les espaces cellulaires sont phagocytés par les histiocytes afin d'être transportés, comme le montrent nos expériences préliminaires, d'une part, vers les voies lymphatiques, d'autre part, vers la surface.

*Résumé*

Les auteurs de la communication ont examiné, après administration intraveineuse de lithium-carmin, le mécanisme d'origine du phénomène de Menkin, produit à l'endroit de l'irritation chimique et physique de la peau. Les antihistaminiques administrés préalablement n'étant pas parvenus à empêcher la formation de la tache, les auteurs sont d'avis que le phénomène est dû, en premier lieu, à la perméabilité, rehaussée sous l'influence d'effets physico-chimiques, des parois vasculaires ; en second lieu, à la modification de la perméabilité, causée par l'histamine ; et en troisième lieu seulement, au storage dans les tissus, commençant plus tard. Selon leur opinion, le phénomène de Menkin et le symptome endothélial de Jancsó sont des phénomènes presque indépendants l'un de l'autre.

## BIBLIOGRAPHIE

*Aniˈchkov :* cit. Jeney : Orvosképzés. 1933. 2.

*Aros, Barka, Törő :* A máj RES tárolásának befolyásolása. Adatok a RES és idegrendszer kapcsolatához. (Manuscr.)

*Biozzi :* La Revue d'Immunologie. 1948. 6.

*Columbine :* Leukotaxin and Histamin. Nature, 1947, 841.

*Dale and Laidlow :* cit. Eppinger : Permeabilitätspathologie. 1949, Wien. 105. o.

*Ebbecke :* Klin. Wschrift. 1925. 1923. Cit. Simkovics : RES a bőrgyógyászatban. 1947. Debrecen. 9. o.

*Gróf :* Dermatologica. 1944. 90. 2—3.

*Gróf :* Adatok a bőringerek hatásmódjához. Bőrgyógy. Ven. Szemle 1947. 11. 309. o.

*Gróf :* Hőingerek hatása a bőr RES-jére. Orvosok Lapja. 1948. II. 5.

*Hoff :* Z. klin. Med. 120. 7450. Cit. : Simkovics RES : a bőrgyógyászatban.

*Jadassohn W. :* Cit. Schnitzer : Klinische und experimentelle Erfahrungen mit dem Antihistaminmittel Antergan. Dermatologica 1945. 2—3. 92. o.

*Jancsó :* Histamin a RES élettani activátora. Orvosok Lapja 1947. VII. 28.

*Király :* Debreceni Bőrgyógyászati Klinika Évkönyve. 1946. Debrecen. 188. o.

*Maskilloison :* Cit. Simkovics : RES a bőrgyógyászatban. 1947. Debrecen 11. o.

*Simkovics :* RES jelentősége a bőrgyógyászatban. 1947. Debrecen (Thèse d'habilitation.)

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ Т. Н. ЯВЛЕНИЯ МЕНКИНА

Фекете—Шовари—Содорай

Резюме

Авторы исследовали — с помощью опытов, проведенных на людях и на животных — механизм возникновения явления Менкина, возникнующего на месте физического и химического раздражения кожи, после внутренней подачи литионового кармина. Так, как не удалось предотвратить возникновение пятна путем предварительной подачи антигистаминных веществ, авторы считают причиной явления в первую очередь повышенную вследствии физикохимических влияний проницаемость сосудистой стенки, во вторую очередь изменение проницаемости под влиянием гистамина, а только в последнюю очередь отложение в тканьях, проявляющееся позже. По мнению авторов, явление Менкина и эндотельный симптом Янчо являются независимыми друг от друга.

Les Acta Morphologica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publien des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Morphologica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes de 300 á 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits, autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante :

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók, 440.*

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est 60 forints par volume.

On peut s'abonner dedans du pays à l'éditeur »Akadémiai Kiadó« (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Compte-courant 02-878-111-48) à l'étranger à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Compte courant No. 45-790-057-50-032) ou chez tous les représentants ou dépositaires.

---

The Acta Morphologica publish papers on medical science, in Russian, French, English and German.

The Acta Morphologica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscripts should, if possible, be typed and addressed to

*Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Correspondence with the editors or publishers should be sent to the same addresse.

The rate of subscription to the Acta Morphologica, is 60 forint a volume. Orders may be placed at home with »Akadémiai Kiadó« Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Account No. 04-878-111-48) abroad with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VIII., Rákóczi-út 5. Account No. 45-790-057-50-032) or with representatives abroad.

---

Die Acta Morphologica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

*Acta Morphologica Budapest 62, Postafiók 440.*

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 60 Forint. Bestellbar für das Inland bei dem Verleger »Akadémiai Kiadó« (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Bankkonto Nr. : 04-878-111-48), für das Ausland bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr. : 45-790-057-50-032). oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

*Ára: 14,— Ft*

Index

*Bölönyi F.*: The Blood Supply of the Ganglion System of the Brain Stem in the Light of Philogenesis. — Ф. Бэлэньи: Кровоснабжение узлов мозгового ствола точки зрения с филогенетической ..... 445

*Sümegi I.*: The Pathogenesis of Porphyrinuria in Hemochromatosis and in Lead Intoxication. — И. Шюмеги: Патогенез порфиринурии, наблюдаемой при гемохроматозе и при отравлении свинцом ..... 459

*Rév K.—Rév L.—Várterész V.*: Alkaline Phosphatase Activity Changes in Organs of Rats Killed with Roentgen-rays. — К. Рев, Л. Рев и В. Вартерез: Изменение активности щелочного фозфатаза в органах крыс убитых рентгеновскими лучами ..... 467

*Mess B.*: Einfluss hypothalamischer Laesionsherde auf die Kerngrösse in der Schilddrüse. — Б. Мешш: Действия очагового повреждения подбугровой области на величину ядер клеток щитовидной железы ..... 475

*Fekete Z.—Sóvári É.—Szodoray L.*: Nouvelles données sur le mécanisme de formation du phénomène dit de Menkin. — З. Фекете, Е. Шовари, Л. Содорай: К вопросу о механизме возникновения т. н. явления менкина ..... 487

Akadémiai kiadó (Budapest, V., Alkotmány-u. 21.) Felelős Mestyán János

Akadémiai nyomda, Gerlóczy-u. 2. — 16094/52. — Felelős vezető: ifj. Puskás Ferenc