ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRŐ

TOMUS VI FASCICULUS 1

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1955

ACTA MORPH. HUNG.

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 a kísérletes orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, 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 kötetenként belföldre 80, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 04-878-111-46), a külföld számára pedig a «Kultúra» Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla: 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

«Acta Morphologica» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации авторские рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять по адресу:

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «Acta Morphologica» — 110 форинтов за том. Заказы принимает Предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Текущий счет № 43-790-057-181), или его заграничные представительства и уполномоченные.

ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRŐ

TOMUS VI

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1955—6

INDEX AUTORUM

B

Bachrach, D.—Scultéty, S.—Jáky, J.—Korpássy, B. 371
Bakó, G. vide Bornemisza, Gy. 381
Baló, J.—Juhász, J.—Temes, J. 367
Baló, J. vide Banga, I. 391
Banga, I.—Baló, J.—Szabó, D. 391
Barla-Szabó, J.—Petrányi, Gy. 177
Barka, T.—Törő, I.—Pósalaky, Z.—Rappay, Gy. 87
Betléri, I.—Fodor, I. 339
Bornemisza, Gy.—Bakó, G. 381
Botos, Á. vide Ormos, J. 129

C

Csillag, I. vide Hedri, E. 99
Csillik, B. vide Sávay, Gy. 289
Czenkár, B. vide Dévényi, I. 361

D

Dévényi, I.—Czenkár, B. 361

F

Fodor, I. vide Betléri, I. 339

G

Goreczky, L. vide Sümegi, I. 191

H

Hackensellner, H. A. 403
Halász, B. 119
Haranghy, L. vide Hedri, E. 99
Haraszti, A. 241
Harsányi, L. vide Tamáska, L. 45
Hársfalvy, E. vide Jellinek, H. 1
Hedri, E. —Haranghy, L.—Csillag, I.—Jellinek, H. 99
Holczinger, L. vide Matkó, L. 299

J

Jáki, J. vide Bachrach, D 371
Jellinek, H.—Hársfalvy,. E.—Mérei, Gy.—Rácz, P. 1
Jellinek, H.—Szinay, Gy. 57
Jellinek, H. vide Hedri, E. 99
Juhász, J. vide Baló, J. 367

K

Keresztury, S. vide Matkó, L. 299
Kocsis, A. vide Szodoray, L. 351
Korpássy, B. vide Ormos, J. 129
Korpássy, B. vide Bachrach, D. 371
Kubik, I.—Szabó, J. 25
Kulka, F. vide Vincze, E. 313
Kurucz, J. 221

L

Lapis, K. vide Sugár, J. 421
László, J.—Littmann, I.—Robicsek, F.—Temesvári, A. 207
Littmann, I. vide László, J. 207
Lusztig, G. vide Ormos, J. 129

M

Matkó, L. 167
Matkó, L.—Holczinger, L.—Keresztury, S. 299
Mérei, Gy. vide Jellinek, H. 1
Molnár, J. 233
Molnár, R. vide Zsebők, Z. 149

N

Nagy, E. vide Zsebők, Z. 149
Németh-Csóka, M. 327

O

Orbán, T. vide Radnót, M. 375
Ormos, J.—Lusztig, G.—Botos, Á.—Korpássy, B. 129

P

Petrányi, Gy. vide Barla-Szabó, J. 177
Pósalaky, Z. vide Barka, T. 87

R

Radnót, M.—Orbán, T. 375
Rappay, Gy. vide Barka, T. 87
Rácz, P. vide Jellinek, H. 1
Rényi-Vámos, F. 71
Robicsek, F. vide László, J. 207
Róth, I. vide Sümegi, I. 191

S

Salamon, A. 141
Sávay, Gy.—Csillik, B. 289
Scultéty, S. vide Bachrach, D. 371
Selényi, A. vide Szodoray, L. 351
Sugár, J.—Víg, E. 15
Sümegi, I.—Goreczky, L.—Róth, I. 191
Schweiger, O. vide Vincze, E. 313
Szabó, D. vide Banga, I. 391
Szabó, J. vide Kubik, I. 25
Szendi, B. 33, 255
Szinay, Gy. vide Jellinek, H. 57
Szodoray, L.—Tuza, K.—Selényi, A.—Kocsis, A. 351

T

Tamáska, L.—Harsányi, L. 45
Temes, J. vide Baló, J. 367
Temesvári, A. vide László, J. 207
Törő, I. vide Barka, T. 87
Tuza, K. vide Szodoray, L. 351

V

Vig, E. vide Sugár, J. 15
Víg, E. 275
Vincze, E.—Kulka, F.—Schweiger, O. 313

Z

Zsebők, Z.—Molnár, R.—Nagy, É. 149

INDEX

TOMUS VI

ANATOMIA NORMALIS ET EXPERIMENTALIS

Kubik, I.—Szabó, J.: Die Innervation der Lymphgefässe im Mesenterium — *Кубик, И.* и *Сабо, Я.:* Иннервация лимфатических сосудов брыжейки 25

Tamáska, L.—Harsányi, L.: Über die periarteriellen Lymphspalten der Lunge — *Тамашка, Л.* и *Харшаньи, Л.:* О периартериальных лимфатических щелях легких 45

Rényi-Vámos, F.: Über einige Probleme der Lymphforschung — *Реньи-Вамош, Ф.:* О некоторых проблемах исследования лимфы 71

Hedri, E.—Haranghy, L.—Csillag, I.—Jellinek, H.: Neue Methode zur Bildung eines künstlichen Kollateralkreislaufes — *Хедри, Э., Харанги, Л., Чиллаг, Я.* и *Еллинек, Х.:* Новый способ для создания искусственного коллатерального обращения 99

Halász, B.: Die Rückwirkung von Cortisonzufuhr auf den Bau der Nebennierenrinde nach Hypothalamusläsion — *Халас, Б.:* Действие кортизона на кору надпочечников после повреждения гипоталамуса 119

Salamon, A.: Morphologischer Nachweis der sekretorischen Aktivität verschiedener Zellarten der Magenschleimhaut — *Шаламон, А.:* Морфологическое доказательство секреторной активности различных видов клеток слизистой желудка 141

Zsebők, Z.—Molnár, R.—Nagy, É.: Röntgenanatomische Beobachtungen im Entwicklungsgang der Sakralwirbelsäule — *Жебёк, З., Мольнар, Р.* и *Надь, Э.:* Рентгеновская анатомия развития крестцового позвоночного столба 149

Sávay, Gy.—Csillik, B.: The Effect of Denervation on the Cholinesterase Activity of Motor End Plates — *Шаваи, Дь.* и *Чиллик, Б.:* Действие денервации на активность холинэстеразы двигательных пластинок 289

Radnót, M.—Orbán, T.: Die Wirkung des Lichtes auf die Funktion der Schilddrüse — *Раднот, М.* и *Орбан, Т.:* Действие света на функцию щитовидной железы... 375

Bornemisza, Gy.—Bakó, G.: Plombs thoraciques expérimentaux préparés avec des copeaux de résine synthétique enveloppés d'une gaine de nylon, leur sort dans l'organisme; avec considérations particulières quant à la vascularisation — *Борнемиса Дь.* и *Г. Бако:* Судьба экспериментальных эндоторакальных пломб, изготовленных из пластмассовой стружки, окруженных нейлоном, с особым учетом их снабжения кровеносными сосудами 381

Banga, I.—Baló, J.—Szabó, D.: Submicroscopic Structure of Collagen Fibres; their Contraction and Relaxation — *Банга, И., Бало, Й.* и *Сабо, Д.:* Субмикроскопическая структура коллагенных волокон 391

II. PATHOLOGIA

Jellinek, H.—Szinay, Gy.: Granulomatöse «Wabenlungen» — *Еллинек, Х.* и *Синаи, Дь.:* Сотообразные легкие гранулематозного происхождения 57

Ormos, J.—Lusztig, G.—Botos, Á.—Korpássy, B.: Adrenaline-Type Arteriosclerosis Induced by Experimental Coarctation of the Aorta in Rabbits — *Ормош, Й., Лустиг, Г., Ботош, А.* и *Корпашши, Б.:* Вызывание артериосклероза адреналинового типа у кроликов оперативным созданием coarctatio aortae 129

Matkó, L.: Paraspecific Lesions of Lymph Nodes in Patients with Phlyctaena — *Матко, Л.:* Параспецифические изменения лимфатических узлов у больных фликтенозом 167

Barla-Szabó, L.—Petrányi, Gy.: Beiträge zur Pathologie der Mikrolithiasis Alveolaris Miliaris Pulmonum — *Барла-Сабо, Л.* и *Петраньи, Дь.:* Данные к патологии Microlithiasis Alveolaris Miliaris Pulmonum 177

Sümegi, I.—Goreczky, L.—Róth, I.: The Pathogenesis of Fulminant Hepatitis – *Шюмеги, И., Горецки, Л.* и *Рот, И.:* О патогенезе фульминантного гепатита 191

László, J.—Littmann, I.—Robicsek, F.—Temesvári, A.: Relationship of Haemodynamics and Changes of Pulmonary Vessels in Mitral Stenosis — *Ласло, Я., Литтманн, И., Робичек, Ф.* и *Темешвари, А.:* Взаимосвязь между гемодинамическими условиями и изменениями легочных сосудов при митральном стенозе 207

Kurucz, J.: Polarisationsoptische Untersuchungen der Kollagenfasern tuberkulöser Strukturen — *Куруц, Я.:* О поляризационно-оптическом исследовании коллагенных волокон туберкулезных структур 221

Molnár, J.: Meningo-Encephalitis Caused by Cryptococcus Neoformans — *Мольнар, Я.:* Менинго-энцефалит, вызванный Cryptococcus Neoformans 233

Haraszti, A.: Cytomegalia Infantum — *Харасти, А.:* Случаи Cytomegalia Infantum 241

Vig, E.: Comparative Studies of Nucleic Substances in Florid and in Necrosed Tissues — *Виг, Е.:* Сравнительное исследование нуклеиновых веществ живых и некротизированных тканей 275

Matkó, L.—Holczinger, L.—Keresztury, S.: Effect of Colchicine, Podophyllin and Nitrogen Mustard in the Resting Cells of the Organs — *Матко, Л., Холцингер, Л.* и *Керестури, Ш.:* Действие колхицина, горчичного азота и подофиллина на покоющие клетки различных органов 299

Vincze, E.—Kulka, F.—Schweiger, O.: Beiträge zur Pathomorphologie des sich zur Lungentuberkulose gesellenden Empyems — *Винце, Е., Кулка, Ф.* и *Швейгер, О.:* Данные к патоморфологии эмпиемы, развивающейся при туберкулезе легких 313

Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die feinere Struktur der elastischen Fasern bei pathologischen Gefässveränderungen — *Немет-Чока, М.:* Исследование тонкой структуры эластических волокон при патологических изменениях осудов 327

Szodoray, L.—Tuza, K.—Selényi, A.—Kocsis, A.: Über den Zusammenhang zwischen Blasenbildung und Zellatmung — *Содораи, Л., Туза, К., Шеленьи, А.* и *Кочиш, А.:* О взаимосвязях между образованием пузырей и дыханием клеток 351

Hackensellner, H. A.: Über einige typische Varietäten, Anomalien und Missbildungen des Herzens und der herznahen Gefässe unter 1234 Obduktionen — *Хаккенсельнер, Х. А.:* О некоторых типичных вариатах, аномалиях и уродствах сердца и сосудов вблизи сердца, обнаруженных при вскрытии 1234 трупов 403

III. ONCOLOGIA

Jellinek, H.—Hársfalvy, E.—Mérei, Gy.—Rácz, P.: The Diffuse Meningeal Spread of Glioms — *Еллинек, Х., Харшфальви, Э., Мереи, Дь.* и *Рац, П.:* Диффузное менингеальное распространение глиом 1

Sugár, J.—Vig, E.: The Effect of Nitrogen Mustard on the Arcidine-orange Uptake of Ehrlich Ascites Tumour Cells — *Шугар, Я.* и *Виг, Э.:* Действие горчичного азота на прием акридин-оранжевого асцитической опухолью Эрлиха 15

Szendi, B.: Reticulosarcoma and Tuberculosis of the Endometrium. A Contribution to the Oncogenetic Role of Tuberculosis — *Сенди, Б.:* Ретикулосаркома и туберкулез слизистой оболочки матки. Данные к онкогенетической роли туберкулеза .. 33

Barka, T.—Törő, I.—Pósalaky, Z.—Rappay, Gy. : An Attempt to Grow Ehrlich's Ascites Tumour in vitro — *Барка, Т., Тёрё, И., Пошалаки, З.* и *Раппаи, Дь.:* Опыт по культивированию in vitro асцитической опухоли Эрлиха 87

Szendi, B. : On the Less Common Forms, Genesis and Hormonal Correlations of Feminizing Ovarian Tumours — *Сенди, Б.:* О редких формах, о происхождении и о взаимоотношениях феминизирующих опухолей яичника 255

Betlëri, I.—Fodor, I. : Über die basozellulären Krebsarten der Haut — *Бетлери, И.* и *Фодор, И.:* О базоцеллюлярном раке кожи 339

Sugár, J.—Lapis, K. : Studies on Development of Experimental Hepatic Cancer by Means of Intravially Introduced Sodium Fluorescein — *Шугар, Й.* и *Лапиш, К.:* Исследование развития экспериментально вызванного рака печени с помощью прижизненной окраски флуоресцеином натрия 421

IV. COMMUNICATIONES BREVES

Dévényi, I.—Czenkár, B. : Homoiotransplantation embryonaler Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei Cortisonbehandlung — *Девеньи, И.* и *Ценкар, Б.:* Гомотрансплантация эмбриональной щитовидной железы и околощитовидной железы при лечении кортизоном 361

Baló, J.—Juhász, J.—Temes, J. : Infarkt und Lungenkrebs — *Бало, И., Юхас, И.* и *Темеш, И.:* Инфаркт и рак легкого 367

Bachrach, D.—Scultéty, S.—Jáki, J.—Korpássy, B. : Histophysiological Signs of Hyperfunction in the Antidiuretic Centres in Experimental Traumatic Oliguria — *Бахрах, Д., Шкултети, Ш., Яки, Дь.* и *Корпаши, Б.:* Явления гиперфункции в антидиуретических центрах при экспериментальной травматической олигурии 371

2nd Department of Pathological Anatomy of the Medical University, Budapest
(Director : Prof. L. HARANGHY)

THE DIFFUSE MENINGEAL SPREAD OF GLIOMS

(GLIOMATOSIS MENINGEUM)

H. JELLINEK, ERZSÉBET HÁRSFALVY, GY. MÉREI, P. RÁCZ

(Received November 3, 1954)

Introduction

In agreement with POLMEETER and KERNOHAN we believe the term „meningeal gliomatosis" more adequately to denote the invasion by gliomal growth of the meninges, than any other term, such as tumorous meningitis, gliosarcoma, etc., the latter being somewhat misleading. The term „meningitis" suggests inflammation, and if sarcoma is mentioned we think of a connective tissue tumour. On the other hand, gliomatosis obviously means that what we deal with is the presence of a tumour of glial origin in the meninges. The first description of such a tumour was published by LEUSDEN in 1896, under the name of gliosarcoma.

This author, however, thought that the tumour described by BRUNS in 1896 and believed to be a sarcoma, was actually a tumour of glial origin.

Review of cases

Case 1. (Autopsy record No 2206). H. A., 3. years old. Developed vomiting 8 weeks and nuchal rigidity 1 week prior to admission when restlessness, hypothermia of limbs and sensory disturbances were found. The outlines of the papillae were indistinct. Hoffmann's—Trömmer's sign bilaterally positive, Babinski's sign negative. In the CSF Pándy test ++++ cell count, 288/3 ; sugar, 49 per 100 ml ; Koch bacilli negative.

Clinical diagnosis: Meningitis (encephalomeningitis) tuberculosa. Tumour? Tubercle?

At autopsy the dura was markedly tense, the brain swollen and the gyri flattened. On the inferior aspect of the cerebellar haemispheres (Fig. 1), in the interpeduncular space the meninges were thickened and of a milk-white colour. Exposing the spinal cord downward, it was found that in its entire length it was infiltrated by foreign tissue, causing a milk-white thickening, which was spotty at sites (Fig. 1) and continous in other areas. This thickening caused an adhaesion of roots in the caudal area (Fig. 1). In the cerebellum there was a tumour tissue invading the interpeduncular space, as well as the two temporal poles and the surface of the cerebellar hemispheres (Fig. 2). In the spinal canal,

extradurally, similar tumour tissue follows the spinal cord upward, right up to the foramen occipitale magnum (Fig. 2). Cutting up the brain, almost replacing the vermi, filling out the 4th ventricle and penetrating as deep as the Sylvian canal. The tumour in the vermi was apparently in no direct connection with the tumourous infiltration at the cerebellar surface. Sections made from the cerebellum and from meningeal tumourous areas were studied histologically and the pattern was that of a medulloblastoma.

Case 2. (Autopsy record No. 2179). V. E., 2 years old, had had measles ten weeks earlier. For 1 week she had worn a stupid expression, her gait had been uncertain, she had held hes head tilted, the sensorium has been clear. At admission there were muscular hypertony on the left side, inability to sit or stand, convergent strabism, stiffness of neck, extension spasticity in the lower extremities and a spina bifida at the 5th lumbar segment ; Babinski's sign positive ; „broken pot" sound on the skull. The patient did not respond to stimuli. Lumbar puncture could not be carried out. Clinical diagnosis : Status post meningo-encephalitidem.

Autopsy findings. The dura is very tense, the gyri are flattened. In an area on the cerebral base a milk-white foreign tumour, grayish in colour is found occupying two-thirds of the cerebellar vermis. The spinal dura is very tense. On cutting it up it is found that the spinal cord is compressed anteriorly and is crescent-shaped (Fig. 2, 3). Behind it the dural sac is filled out by tumour tissue, the diameter of which exceeds that of the spinal cord. The tumour tissue continues as far as the lower areas, where more or less distinct foci, varying in diameter from ½ to 1½ cm, can be detected (Fig. 2). *Histology* reveals that both the cerebellar and meningeal tumours are composed of cells containing large, light nuclei. On the basis of its histological appearance the tumour is diagnosed as a medullo-epithelioma (Fig. 3).

Case 3. (Autopsy record No. 2276). P. L., 17 years old. Early in 1952 headaches, vertigo impairment of visus (2—5 D), nystagmus, double images, positive ROMBERG's sign had developed. Ventriculography had revealed symmetrical hydrocephalus. On operation in the fourth ventricle a grey tumour had been found, and partially removed. At that time the histological diagnosis had been malignant astrocytoma (?). In July, 1953, after X-ray irradiations, the patient developed a CSF block, tetraparesis, plegia and sensory impairment up to the level of C2. An upper cervical segment tumour was diagnosed and the patient was operated upon. On operation an intramedullar tumour was found extending from C2 to C6. Decompression was followed by symptoms of central excitation, then by death due to respiratory paralysis.

Clinical diagnosis : Ependymoma in the 4th ventricle, high cervical metastasis, respiratory paralysis, cardiac arrest.

Autopsy finding. The ventricles are markedly dilated. At the site corresponding to that of the first operation a cavity communicating with the 4th ventricle is found. In the cut surface in the midplane of the fourth ventricle, tumour tissue is found at the cerebello-oblongata junction (Fig. 4). Downwards, the spine is swollen and is of uneven surface in the area of the cervical segments (Fig. 4). Transversal sections made at those levels show an indistinct structure. Further downwards the meninges show only circumscribed areas of tumourous infiltration ; in the lumbar region, however, the meninges are infiltrated again,

so that there is no clear border between meninges and spinal medulla. *Histology* reveals that the cerebellar tumour includes areas resembling a medulloblastoma, while in other areas there is conspicuous polymorphism and dedifferentiation, so that the diagnosis is set at glioblastoma multiforme.

Case 4. (Autopsy record No. 2215). M. I. 48 years old, has been under treatment for syphilis for four years. Bowel and bladder incontinence have developed 2 months before admission when periodal deliberation reflexes, massive central paresis of the 7th nerve, and an exaggerated patellar reflex on the left side were found. Mayer's sign was positive, Hoffmann's, Trömner's sign negative. There were anaesthesia of feet and hands, atrophy of thenar muscles, hypotony of the upper arms, but the fingers and the thighs were in flexion. There was spinal automatia. ESR (Westergreen), 70/96 ; in the CSF cell count, 5/3; protein 2400 mg ; Pándy test ++++ ; Wassermann reaction negative. The patient's condition deteriorated and finally he died of coma. *Clinical diagnosis :* Tabes dorsalis? spinal meningovascular syphilis, arachnitic cysts.

Autopsy finding. The gyri are somewhat flattened and distal to the oblong medulla the spinal cord is evenly distended. In transversal sections of the cervical spine cavities can be seen. A tube-like tumour runs along the entire length of the spinal canal. I addition, on the surface of the spine tumour tissue can be seen invading the meninges, circularly at sites (Fig. 5) and in circumscribed areas elsewhere, breaking through the dura through the canal of a root 13 cm distant from the medullospinal junction (Fig. 5). There is tumour tissue also between the fascicles of the cauda equina, where it gradually disappears. Upwards, the central tumour ends at the junction of the medulla oblongata and the pons. *Histology* shows the central tumour to be a central ependyoma (Fig. 5), which includes areas of syringomyelia. The tumour spread from the spinal matter to the spinal surface and invaded the meninges.

Discussion

In 3 of the above described cases cerebellar tumours were found, 2 of them located to the midline (verms). CUSHING had been the first to describe such a metastasizing cerebellar tumour, that proved to be a medulloblastoma on histological examination. Among 721 cases of brain tumour, CUSHING found 61 medulloblastomas, of which 52 were in the midline and one of them formed secondary deposits.

Our case 4 was a spinal tumour. Similiar tumours associated with meningeal involvement have been described by MITTELBACH, SAXER, LEUSDEN, BRUNS, and BITTRAF.

The existence of gliomal metastases was doubted for a long time and the tumours were diagnosed as sarcoma. As regards differentiation, BOYD, suggested the following classification of meningeal tumours.

1. Metastases from other organs,
2. Metastases from intracranial tumours, and
3. Primary meningeal tumours.

Most of the tumours of group 1 are secondary deposits of carcinomas ; such cases were reported MORSE, PETTE, MITTELBACH and HEINEMANN.

The tumours of group 3 are primary meningeal tumours (meningeomas) the genesis of which has been discussed in detail by BAILEY and BUCY.

True primary sarcoma originating from the meninges is very rare (BAILEY, BAILEY and BUCY, BRANDT, SCHULZ). The majority of tumours diagnosed earlier as sarcoma was actually glioma invading the meninges. Of these medulloblastoma shows the highest incidence. Medulloblastoma was found in 20 cases out of 42 by POLMEETER and KERNOHAN, in 3 out of 8 by CAIRNS and RUSSEL, and in 5 out of 8 by MITTELBACH. In histological appearance, the medulloblastoma may be very similar to sarcoma and it is the presence of rosettes in earlier descriptions of alleged sarcomas that suggests glioma rather than sarcoma.

Further, earlier descriptions of such „sarcomas" mentioned polymorphism and presence of giant cells. This pattern, as in our m, case 3, suggests multiform glioblastoma. A multiform glioblastoma was found in 6 out of 42 cases of tumour spreading to the meninges by POLMEETER and KERNOHAN in 1 out of 8 by CAIRNS and RUSSEL, in 1 out of 8 by MITTELBACH, and in 8 per cent of PENFIELD's 55 cases.

On the basis of the histological pattern, we can now distinguish from sarcomas the ependyomas that started mostly in the spinal medulla and formed secondary metastases in the meninges. Most of these were associated with syringomyelia (COX, ROSENTHAL, BITTRAF, POLMEETER and KERNOHAN). Leptomeningeal ependymomal metastases have been described by POLMEETER and KERNOHAN (5 cases), CAIRNS and RUSSEL (2 cases), and SPILLER (1 case).

Since CUSHING had first described the meningeal spread of medulloblastoma, innumerable similar cases have been reported in the literature. The existence of other gliomal metastases, however, remained subject to controversy, or was altogether rejected. For instance, this was the fate of the metastasizing astrocytoma of BAILEY and BUCY, RUSSEL and CAIRNS. Later, however, more and more kinds of glioma have been described to involve the meninges. In addition to the above mentioned cases of medulloblastoma, multiform glioblastoma and ependymoma, the following kinds of glioma have been reported to form metastases.

Differentiated astrocytoma, first described by CAIRNS and RUSSEL, then by MITTELBACH, POLMEETER and KERNOHAN.

Oligodendroglioma with meningeal spread, first described by CUSHING, then by POLMEETER and KERNOHAN, as occurring in 5 out of 42 cases.

Oligodendroglioblastoma, described by SPILLER.

Retinoblastoma, reported by MITTELBACH, POLMEETER and KERNOHAN.

A plexus papilloma may also form metastases, as it was reported by WAGENEN, TÖPPICH, KONO, BIELSCHOWSKY and UNGER.

As it follows from these observations, and from the studies made on large material by POLMEETER and KERNOHAN, any kind of glioma can form metastases, independent from its degree of differentiation.

It is difficult to estimate the incidence of the various kinds of glioma with subarachnoidal spread. Our four cases occurred among about 100 consecutive autopsies including neurochirurgical. CAIRNS and RUSSEL, however, have shown that if the spinal cord is examined systematically in every case of brain tumour, meningeal spread will be found to be present in a very high proportion (in 8 out of their 22 cases). The incidence of such extensive meningeal involvement as in cases 2 and 4, is not high, meningeal invasion being sometimes only microscopical. It is, however, beyond doubt that the incidence is higher than it would follow from clinical symptoms.

As regards clinical symptoms, most cases of meningeal gliomatosis are sent to autopsy with some different clinical diagnosis. In such a case KONO succeeded in demonstrating post-mortem tumour cells in the cerebrospinal fluid. In our case 2, no cerebrospinal fluid could be obtained because of the enormous extent of the tumour.

The site of subarachnoidal metastases varies, as it did in our cases, too. A thin growth causing a milky thickening of the meninges as well as one double the diameter of the spinal cord may occur, not infrequently in the same patient, at different sites (cases 2 and 4). In such cases the tumour compresses the spinal cord into the anterior part of the dural sac. Similar changes were observed in tuberculous meningitis by ERDŐS and JELLINEK, LÜTHY and ZOLLINGER. As regards the dorsal position of the tumour, CAIRNS and RUSSEL suggest that the cells in the cerebrospinal fluid sediment toward the posterior aspect.

On the surface of the brain it is the cerebellar meninges that are most extensively invaded, particularly so in the case of cerebellar tumours. The passageways of the cerebrospinal fluid explain this phenomenon (ZÜLCH).

In two of our cases (cases 2 and 4) the tumour broke through the dura and spread also extradurally. Fig. 5. illustrates how in case 4 the tumour which did not exceed a green nut in size broke through the dura. In case 2 the biggest mass was found in the canal of the sacral bone, but the tumour could be followed upwards to the foramen occipitale magnum on the external surface of the dura (Fig. 2). In this case the tumour spread and became extradural most probably along the roots (KONO).

There has been disagreement among the various authors as to the capability of central nervous gliomas to form metastasis. If the tumour has reached the cerebrospinal fluid, this may carry away the tumour cells so that metastases may arise at a distant site (MITTELBACH, CAIRNS and RUSSEL). This, however, can be only one feature of the development of a diffuse intracranial tumour. The process, according to CAIRNS and RUSSEL, is similar to the mode of peritoneal spread of certain — eventually benign — tumours (such as ovarial

or gastric tumours). CAIRNS and RUSSEL suggest that in some cases an *in situ* conversion of cells may be responsible for the arisal of tumours, as it is quiet frequent that the patterns are not uniform, but show signs of dedifferentiation. In support of this view is the fact that in our cases the tumour occurred preponderantly in young subjects. In young age, it is claimed, there is no great tendency for developing tumour, but extensive diffuse transformation of cells may occur due to their pluripotency.

WOLBACH is of the opinion that the heterotopy of the subarachnoidal space (when carried into the meninges) is responsible for the arisal of intermeningeal tumours. This assumption is based on the fact that in a 10 months old patient he detected a spina bifida. In their work on meningeomas, BAILEY any BUCY also emphasize the importance of heterotopy. They suggest that glial tumours would originate from foci of cellular remainders in the meninges. To support their view they refer to Wolbach's report and also to a case of metastasizing astrocytoma described by Russel and Cairns, in which the tumour is thought to have arisen from a focus in the meninges.

In our case 2 a spina bifida of one vertebra was actually present. Still, it would be difficult to ascribe the arisal of the tumour to heterotopy, since this would not explain for the large cerebellar tumour; nor could we explain the large primary astrocytoma in the thalamus reported by RUSSEL and CAIRNS on the basis of what BAILEY and BUCY have suggested (metastasis?).

Thus, a meningeal metastasis is most likely to occur in individuals in whome the tumour has invaded the cerebrospinal fluid and the possibility for spread by transportation is given.

Some authors (POLMEETER and KERNOHAN) argue that gliomas infrequently form metastases, because the blood-CSF barrier would block their spread. This would explain for the high incidence of metastases in operated cases (MITTELBACH), in which the continuity of the blood-CSF barrier had suffered.

Of course, spread *via* the blood stream cannot be left unconsidered. This, however, is not sufficient ; it is not enough that the tumour cells are transported to other sites (KÖLMEYER, HENSCHEN, CHIOVENDA) because, as shown experimentally by LEBEDEVSKAIA and SOLOVIEV, ZIMMERMANN and ARNOLD, other factors are also involved in the arisal of a metastasis. In this relation the blood-CSF barrier and the operation may also play roles and it is right the multiple unsuccessful operations and it is just the subsequent formation of metastases that shows tumour is not a local problem.

Summary

Four cases are described, in which diffuse meningeal metastases were caused by medulloepithelioma, medulloblastoma, ependymoma and multiform glioblastoma, respectively. We are unable to accept the view that meningeal gliomatosis would arise from foci of cells which had remained in the meninges in the course of development and it is claimed that invasion of the meninges is always secondary. In two of the described cases the glioma involving the meninges broke through the dura along the roots and became extradural.

REFERENCES

1. Bailey, P.: cit. Bailey, P. and Bucy, P. C. — 2. Bailey, P. and Bucy, P. C.: (1931.) The origin and nature of meningeal tumours. — 3. Bielschovsky, M. and Unger, E.: cit. Kono, N. — 4. Bitraff, A.: (1904.) Beiträge zur pathologischen Anatomie der Gehirn- und Rückenmarksgeschwülsten. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. *35.* 169. — 5. Boyd, W.: (1925.) Diffuse tumour of the meninges. Am. J. Path. *1.* 583. — 6. Brandt, M.: (1934.) Fünf Fälle mehrfacher Ghome in Grosshirn. Dtsch. Path. Kongress Rostock. Verhandl. d. Deutsch. Path. Ges. *27.* 39. — 7. Bruns, L.: (1908.) Die Geschwülste des Nervensystems. Berlin. S. Karger, 221. cit. Courville. — (1896.) Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zur Chirurgie der Rückenmarkstumoren. Arch. f. Psychiatr. *28.* 97. — 8. Cairns, H. and Russel, D.: (1931.) Intracranial and spinal metastases in glioma of the brain. Brain. *54.* 377. — 9. Chiovenda, M.: cit. Henschen, F. — 10. Cox, L. B.: (1937.) Case of syringomylia associated with intramedullary tumour, with remarks on the relation of gliosis to tumours of ependymal origin. Journ. of Path. and Bact. *44.* 661. — 11. Cushing, H.: (1930.) Experiences with the cerebellar medulloblastomas. A critical review. Acta Path. et Microbiol. Scand. *7.* 1. — 12. Erdős, Z.—Jellinek, H.: (1952.) Adatok a meningitis spinalis tuberculosa chronica klinikai és kórbonctani képéhez. Gyermekgyógyászat. *9.* l. (Hungarian only.) — 13. Heinemann, H.: (1911.) Über die Metastasierung maligner Tumoren ins Zentralnervensystem. Virch. Arch. *205.* 418. — 14. Henschen, F.: (1934.) Referat über Gliome. 8. Verhandl. der deutsch. Path. Gesellschaft in Rostock. *27.* 8. — 15. Kono, N.: (1924.) Über Implantations-metastasen im Subarachnoidalraum, zugleich ein Beitrag zur Frage der Liquorstörung. Frankfurter Ztschft. f. Path. *30.* 92. — 16. Kölmayer, W.: (1941—42.) Zur Frage der Metastatisierung der Gliome. Virch. Arch. *308.* 51. — 17. Lebedenskaia, Sz. I. and Sloviov, A. A.: (1951.) A kísérletes daganatkutatás néhány útja I. P. Pavlov tanainak alapján. Orvosi Hetilap *92.* 757. (Hung.) — 18. Leusden, P.: (1898.) Über einen eigentümlichen Fall von Gliom des Rückenmarks mit Übergreifen auf die Weichhäute des Rückenmarks und Gehirns. Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Pathologie. *23.* 69. — 19. Lüthy, F. and Zollinger, H. U.: (1948.) In Fanconi—Löffler : Streptomycin und Tuberculose. B. Schwabe et Co. Basel. — 20. Mittelbach, M.: (1935.) Über Gliome mit Metastasen. Beitr. z. Path. Anat. u. allg. Path. *95.* 538. — 21. Penfield, W.: (1932.) Cytology and cellular pathology of the Nervous system. Paul. B. Hoerber. — 22. Pette, H.: (1922.) Über diffuse Karcinose weichen Hirn und Rückenmarkshäute. Deutsche Zeitschrift f. Nervenhk. *74.* 226. — 23. Polmeeter, F. E. and Kernohan, J. W.: (1947.) Meningeal gliomatosis. Arch. of Neur. and Psychiatr. *57.* 593. — 24. Rosenthal, W.: cit. Saxer, F. — 25. Russel, D. S. and Cairns, H.: cit. Cairns, H. and Russel, D. S. — 26. Saxer, F.: (1902.) Ependymepithel Gliomen und epitheliale Geschwülste des Zentralnervensystems. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. *32.* 276. — 27. Spiller, W. G.: (1907.) Gliomatosis of the pia and metastasis of glioma. W. G. Journ. Nerv. and Ment. Dis. *34.* 297. — 28. Schulz, R.: (1885.) Primäre Sarkom der Pia mater des Rückenmarks in seiner ganzen Länge. Arch. f. Psych. *16.* 592. — 29. Töppich, G.: (1926.) Die Zottenkrebse des Adergeflechtes der Rautengrube. Frankfurt. Zeitschr. f. Path. *33.* 238. — 30. Van Wagenen, W. P.: (1930.) Papilloma of the chorioid plexus. Arch. Surg. *20.* 199. — 31. Wolbach, S. B.: cit. Polmetter, F. E. and Kernohan, J. W. — 32. Zimmermann, H. M. and Arnold, H.: (1941.) Tumours Produced with Methylcholanthren. Cancer Research. *1.* 919. — 33. Zülch, K. J. (1951.) Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung. Barth. Verl. Leipzig.

ДИФФУЗНОЕ МЕНИНГЕАЛЬНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЛИОМ

Х. ЕЛЛИНЕК, Е. ХАРШФАЛЬВИ, ДЬ. МЕРЕИ и П. РАЦ

Авторы описывают по одному случаю медуллоэпителиомы, медуллобластомы, эпендимомы и мультиформной глиобластомы, дающие диффузный менингеальный метастаз. При сравнении с литературными данными, авторы высказывают свое несогласие с той точкой зрения, по которой возникающий на мозговых оболочках глиоматоз исходит из зачаточных остатков. Распространение глиом на мозговые оболочки всегда вторичное явление. В двух описанных авторами случаях распространявшаяся на мозговые оболочки глиома прорвала твердую мозговую оболочку через воронку корешка и стала таким образом экстрадуральной.

DIFFUSE MENINGEALE VERBREITUNG VON GLIOMEN

H. JELLINEK, ERZSÉBET HÁRSFALVY, GY. MÉREI und P. RÁCZ

Die Autoren beschreiben je einen Fall von Medulloepitheliom, Medulloblastom, Ependimom und multiformem Glioblastom, die diffuse meningeale Metastasen verursachten. Beim Vergleich mit den Literaturangaben können die Autoren jenem Standpunkt nicht beipflichten, laut welchem die an den Meningen entstehende Gliomatose aus Keimresiduen entstehen soll. Die Verbreitung derselben auf die Meningen ist immer eine sekundäre. In zwei von den Autoren beschriebenen Fällen durchbrach das auf die Meningen übergreifende Gliom durch den Wurzeltrichter heraustretend die Dura mater und wurde derart extradural.

Harry JELLINEK, Budapest, IX. Üllői út 93. Hungary.
Erzsébet HÁRSFALVY, Budapest, IX. Üllői út 93. Hungary.
Gyula MÉREI, Budapest, IX. Üllői út 93. Hungary.
Pál RÁCZ, Budapest, IX. Üllői út 93. Hungary.

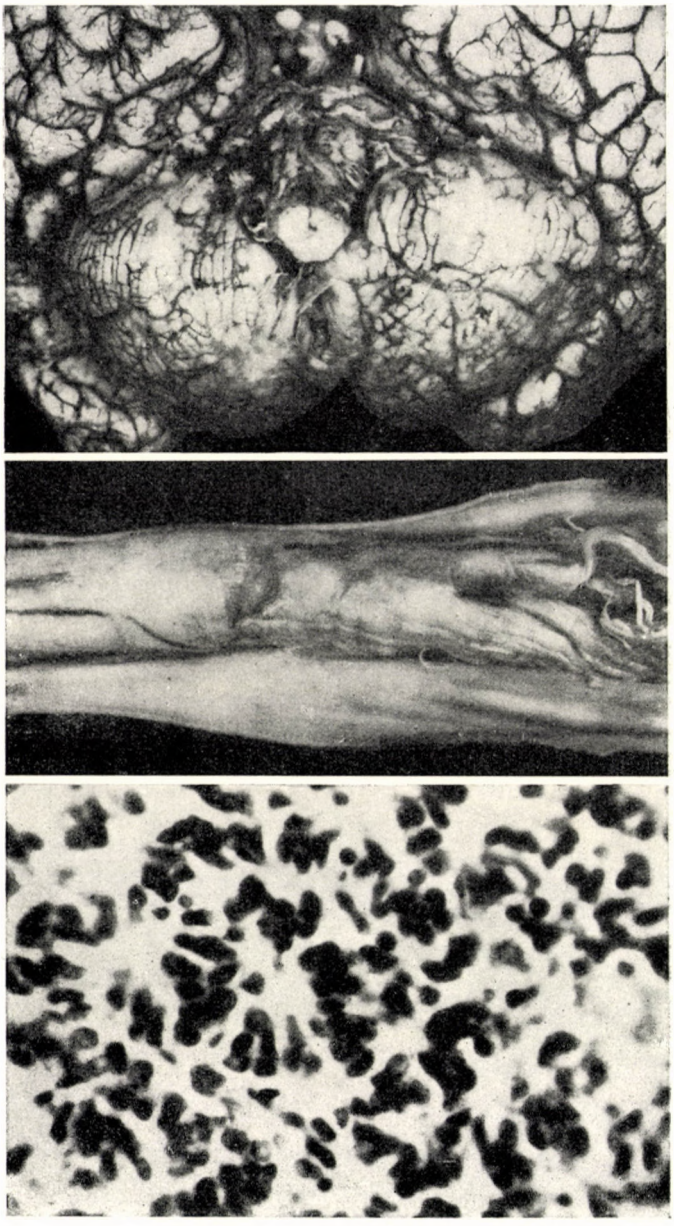


Fig. 1. Above. Tumours between cerebellar meninges. — *In the middle.* Lower part of spinal cord. Metastatic plaques and tumour tissue causing adhaesion of caudal fascicles. — *Below.* Microscopical pattern, suggesting medulloblastoma

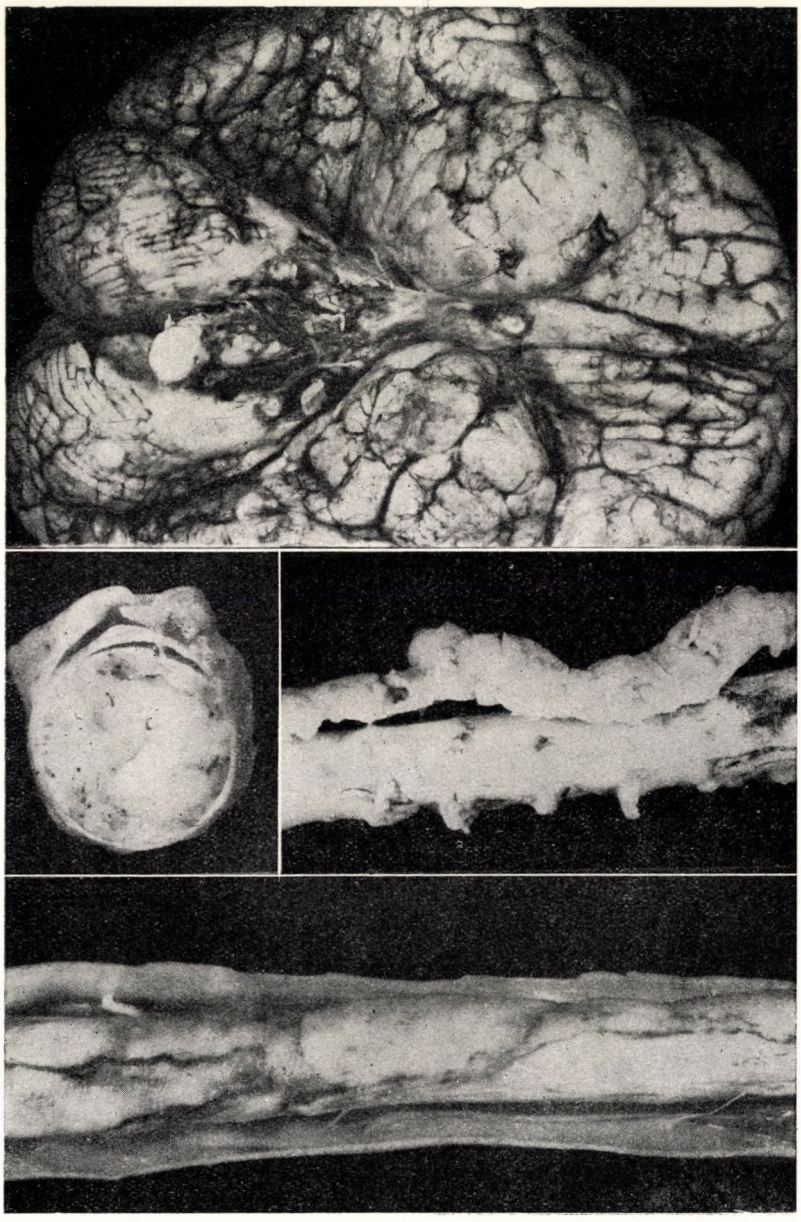


Fig. 2. Above. Metastases in the interpeduncular area, involving the frontal poles and cerebellar meninges. — *In the middle.* Tumour tissue along the external surface of the dura and transversal section of the spinal cord, showing the crescent-shaped compressed spine surrounded by a mass of tumour tissue. — *Below.* Secondary deposits in spinal meninges

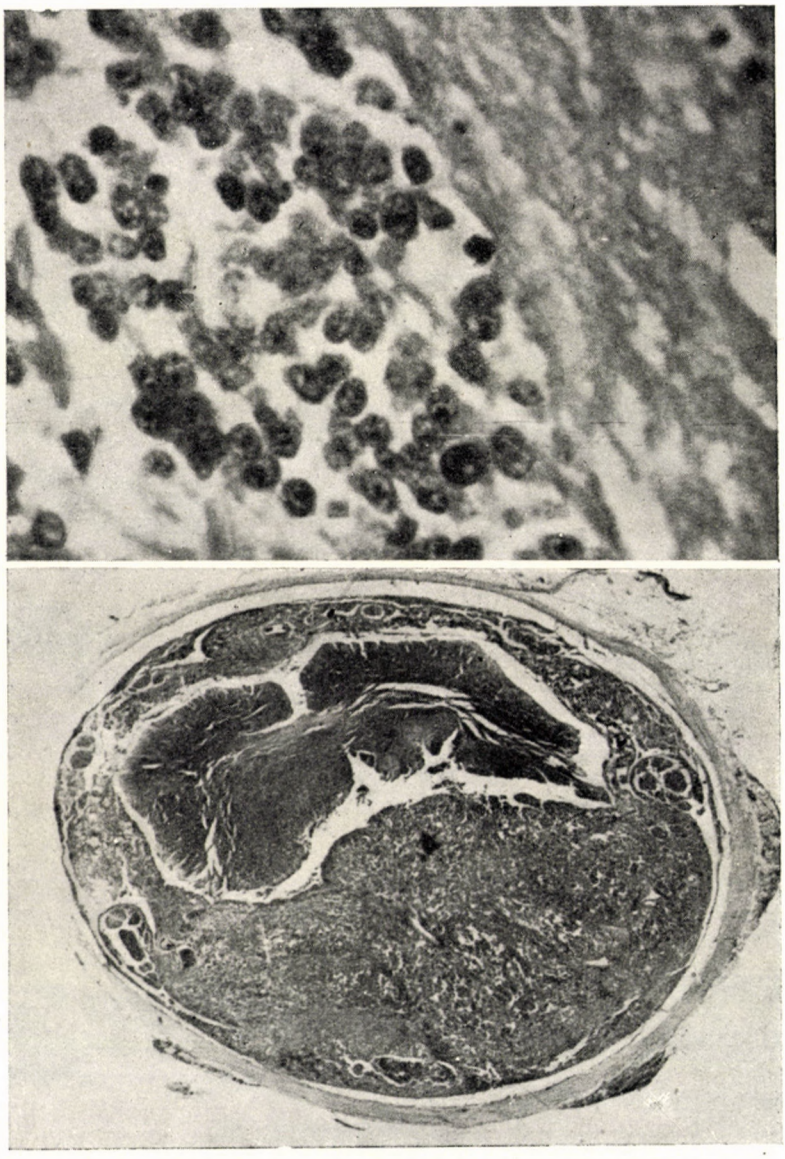


Fig. 3. Above. Medulloepithelioma infiltrating the cerebral cortex. — *Below.* Histologic appearance of spinal cord surrounded by tumour tissue

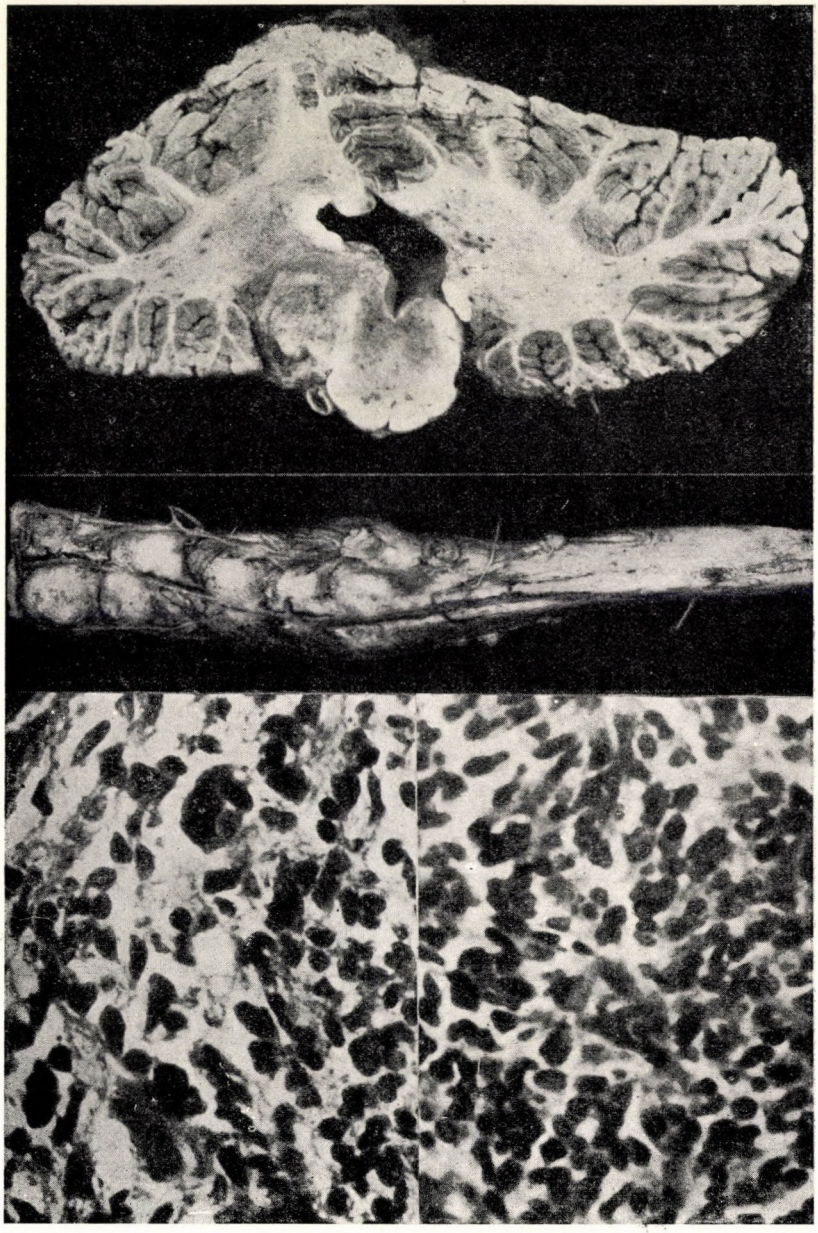


Fig. 4. Above. Transversal section of oblongata and cerebellum. On the right, tumour tissue at the cerebello-oblongata junction. — *In the middle.* Tumourous thickening of cervical spine. — *Below.* Histological appearance of the tumour, showing polymorphism (multiform glioblastoma)

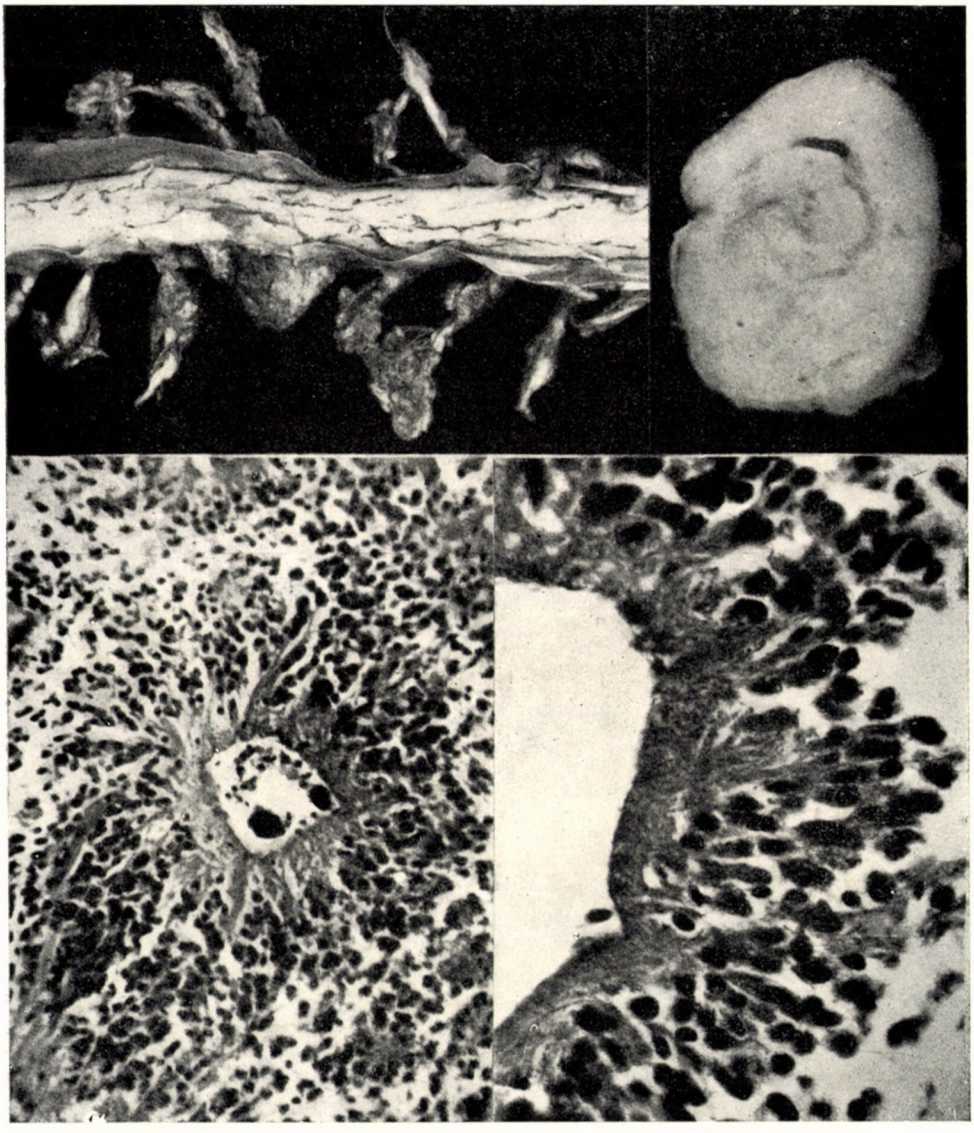


Fig. 5. Above. On the left, spinal cord showing the tumour breaking through the dura. On the right, transversal section of spinal cord, showing tumour tissue enclosing cord. — *Below.* Histologic appearance of tumour (ependymoma)

Department of Pathological Anatomy of the Medical University, Debrecen
(Director: Prof. B. KELLNER)

THE EFFECT OF NITROGEN MUSTARD ON THE ACRIDINE ORANGE UPTAKE OF EHRLICH ASCITES TUMOUR CELLS

J. SUGÁR and EDIT VIG

(Received November 15, 1954)

In earlier experiments (9), we studied the morphological changes occurring in the organs of the rat on acute and chronic nitrogen mustard treatment. We described the development of the effect, and gave an account of the impairment caused in dividing and resting cells. The experiments described in this paper were made on animals with tumour. The tumour used was of the Ehrlich type, partly because the method applied called for a tumour suspension, and partly because nitrogen mustard exerts a marked growth retarding and destructive effect on Ehrlich ascites tumour (10), which has attracted increasing attention in experimental studies concerning the chemotherapy of malignant growths.

First we examined the effect of single, sublethal doses of nitrogen mustard, and attempted to observe how the vital activity of tumour cells changes on exposure to the cytotoxic effect, by treating with supravital dyes the surviving tumour suspension and by determining the quantitative and qualitative variations in the stain binding capacity of the tumour cells.

From among the vital fluorochrome dyes, acridine orange was applied.

STRUGGER (6) and — independently — BUKATSCH and HAITINGER (1) in 1940 were the first to use acridine orange for studying living and dead plant cells. KÖLBEL (3) worked out a quantitative determination of the acridine orange uptake of yeast cells, and stated that by means of fluorescence microscopy the dye is demonstrable up to an intracellular concentration of 1 to 50 000. STRUGGER (7, 8) found that the fluorescence of living and dead protoplasm differs in colour, as far as the living cytoplasm showed a green fluorescence, while the necrotic one fluoresced in a copper-red hue ; to account for this phenomenon, he has introduced the notion of the concentration effect. This denotes a connection between the concentration of dye and the colour developed. In strong dilution, acridine orange is foliage green, and with the concentration increasing its fluorescence turns from yellow to copper red. The concentration effect thus expresses the change in colour as a function of the concentration. This is important since it allows to conclude from the colour to the amount of dye taken ud

by the cells. When dissociated (at 7 pH), acridine orange behaves like a basic kation ; this can be readily proved by Liesegang's capillary filtering paper test.

Material and methods

In the experimental series with Kölbel's (3) method, a 36 hour culture of a Saccharomyces cerevisiae strain was used. Dye adsorption was measured on living yeast cells and on yeast cells destroyed in 10 minutes in a 100°C water bath.

In the second series, tumour suspensions from Ehrlich ascites tumours of mice were examined. For this purpose a new method was elaborated for quantitative determination of the acridine orange uptake by ascites tumour. 3 to 5 millions tumour cells were injected intraperitoneally to each of 34 white mice of 25 to 30 g body weight. 10 of them were set aside for control and were killed 10 to 14 days after transplantation. The rest of the mice was injected intraperitoneally 300 γ of nitrogen mustard per 100 g of body weight on the tenth day following transplantation. The ascites fluid was withdrawn and the animals were sacrificed 6, 10, 11, 12, 13, 24 and 72 hours after administration of the nitrogen mustard, respectively. Quantitative determination of the acridine orange uptake by treated and control tumour cells was performed as follows. 0,5 ml of sodium citrate and 1 ml of Ringer's solution were added to 0,5 ml of ascites fluid, and the cell count of the suspension was determined in a Bürker chamber. It was found to be about 400 to $800 \cdot 10^5$ per 0,5 ml of ascites fluid, but in some cases it amounted to many times that value. It was necessary to count the cells, because the amount of dye taken up was referred to cell unity. After the cell count, the ascites fluid diluted to 2 ml was filled up to 50 ml by adding 5 ml of 7 pH phosphate buffer and 43 ml of acridine orange diluted 1 to 10 000. Supravital staining lasted 10 minutes, after which time living cells took up no more of the dye. Next, the acridine orange solution was centrifuged and the dye contained in the supernatant was determined photometrically in a Stanko type photo-electric colorimeter. By dividing by the cell count the quantity of dye missing from the centrifuged solution, the quantity of acridine orange per one tumour cell was obtained. Two parallel determinations were made in each animal.

In order to obtain completely destroyed tumour cells, the tumour suspension was placed into a 100°C water bath for 10 minutes. The ascites fluid protein precipitated by boiling was removed by repeated washing, and thereafter were staining and quantitative determination of the dye uptake undertaken. One drop of the washed sediment of the stained yeast and tumour cells was placed on a slide, covered by a coverslide and examined under a fluorescence microscope (Zeiss) in blue light. From both the control tumour and the sediment of the nitrogen mustard treated ascites tumour, paraffin embedded sectious were made and stained with haemalun eosin, or with Heidenhain's iron haematoxylin.

Results

The data on dye uptake were compiled in two tables and two figures. Fig. 1 is a diagram of the acridine orange adsorption of a living strain of Saccharomyces cerevisiae. Two determinations were made from each culture, the results of which were in prefect agreement. The value of each column shown on the ordinate refers to 100 g of yeast, the quantity of acridine orange is given in mg. Note that intact yeast cells have stored 380 to 460 mg of acridine orange per 100 g of dry substance (black-and-white chequered columns), while cells destroyed by boiling 890 to 1430 mg (obliquely shaded columns). Taking mean values, it may be stated that the living cell stores on the average 2,8 times more than the heat destroyed cell. These results essentially agree with KÖLBEL's' (3) data, according to which the dye binding capacity of destroyed yeast cells is three times that of living cells.

The fluorescence microscopic picture of living yeast cells is conform to STRUGGER's (8) description, their cytoplasm is a deep green. Necrotic yeast cells show a copper-red fluorescence and have a foamy cytoplasm.

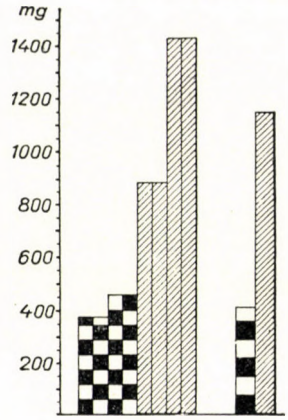


Fig. 1. Acridine orange uptake of yeast cells. The black and white chequered columns show the dye adsorbed by living cell suspensions, obliquely shaded columns adsorption by necrotic cell suspensions. Average values are indicated on the right

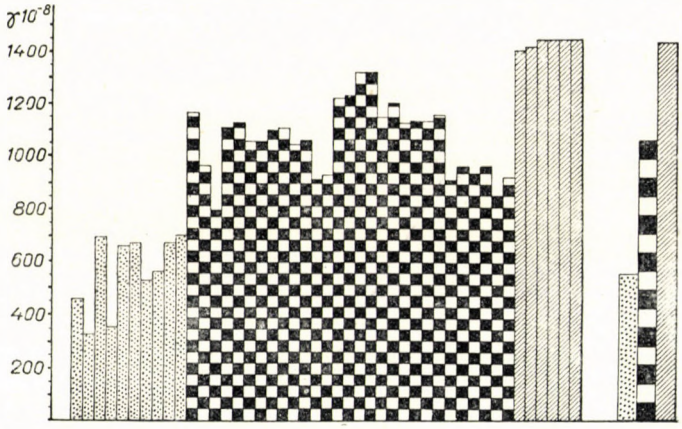


Fig. 2. Acridine orange uptake of Ehrlich-ascites tumour cells. The dotted columns show the dye uptake of nitrogen mustard-treated tumour cells 10 to 14 hours after the injection, the black and white chequered columns record the uptake of untreated (control) cells, the obliquely shaded columns that of tumour cells destroyed by heat. Average values are given on the right

On the left of Fig. 2 is shown the dye uptake of the ascites tumour of animals sacrificed 10 to 14 hours after a single dose of nitrogen mustard. (Dotted columns.) The central diagram shows the uptake of the control, untreated ascites tumour suspension (black-and-white chequered columns). The number on the ordinate indicates the quantity of acridine orange adsorbed by a single cell

in $10^{-8}\,\gamma$. Mean scattering from the mean value $(\bar{x})$, according to the formula $s^2 = \frac{(x_i - \bar{x})}{n-1}$, was $144 \cdot 10^{-8}\,\gamma$. Tumour cells of untreated animals take up of the dye from 799 to $1332 \cdot 10^{-8}\,\gamma (s = 135 \cdot 10^{-8}\,\gamma)$. The mean value of the acridine orange adsorbed by a single cell of the control animals was $1073 \cdot 10^{-8}\,\gamma$, while the average uptake per cell of the nitrogen mustard-treated tumour cells was $563 \cdot 10^{-8}\,\gamma$, i. e. the dye uptake of nitrogen mustard treated tumour cells shows a significant decrease of 48 per cent on the average.

The acridine orange uptake of tumour cells destroyed by heat is shown on the right of Fig. 2 (obliquely shaded columns). The uptake of a single cell wa from 1417 to $1452 \cdot 10^{-8}\,\gamma$, with an average of $1441 \cdot 10^{-8}\,\gamma$. Compared wits the mean uptake of living control cells, $1073 \cdot 10^{-8}\,\gamma$, it will be found that heah destroyed tumour cells adsorb 34 per cent more of the dye.

Table I

Acridine orange uptake of untreated (control) Ehrlich ascites tumour cells of mice

Stain: acridine orange in Ringer solution, at room temperature			Stain: acridine orange in Ringer solution at 37° C			Stain: acridine orange in isotonic buffer solution at room temperature		
Cell count, 0,5 ml	Acridine orange uptake in γ	Acridine orange/cell $10^{-8}\,\gamma$	Cell count/0,5 ml	Acridine orange uptake in γ	Acridine orange/cell $10^{-8}\,\gamma$	Cell count/0,5 ml	Acridine orange uptake in γ	Acridine orange/cell $10^{-8}\,\gamma$
$1211 \cdot 10^5$	967,6	799	$800 \cdot 10^5$	907	1134	$660 \cdot 10^5$	567	859
$772 \cdot 10^5$	709,5	919	$800 \cdot 10^5$	909,5	1137	$760 \cdot 10^5$	697	917
$772 \cdot 10^5$	719,5	932	$800 \cdot 10^5$	909,5	1137	$660 \cdot 10^5$	612	927
$1248 \cdot 10^5$	1208	968	$800 \cdot 10^5$	924,5	1155	$760 \cdot 10^5$	709	934
$710 \cdot 10^5$	744,1	1048				$760 \cdot 10^5$	737	970
$710 \cdot 10^5$	754	1062				$760 \cdot 10^5$	737	970
$694 \cdot 10^5$	739,8	1066						
$694 \cdot 10^5$	739,8	1066						
$760 \cdot 10^5$	837,5	1102						
$760 \cdot 10^5$	844,4	1111						
$736 \cdot 10^5$	821	1116						
$736 \cdot 10^5$	832	1130						
$800 \cdot 10^5$	924	1155						
$606 \cdot 10^5$	709	1170						
$480 \cdot 10^5$	579,4	1207						
$560 \cdot 10^5$	689,4	1231						
$560 \cdot 10^5$	694,4	1240						
$540 \cdot 10^5$	719,3	1332						
$540 \cdot 10^5$	719,3	1332						

Next, the acridine orange uptake of tumour cells was examined from the beginning of the nitrogen mustard effect until its supposed termination. The columns of Tables I and II indicate the total cell count per 0,5 ml of ascites fluid at each determination, besides the total quantity of acridine orange adsorbed by these in γ, and the quantity of dye per cell, in $10^{-8}\ \gamma$.

Table I. contains the data for the untreated (control) tumour cells. Most of the determinations were carried out with acridine orange in Ringer solution, at room temperature, as in experiments with treated cells. A comparison of the end results — i. e. the quantity of acridine orange per cell — of Table I and of Table II (this latter containing data for nitrogen mustard treated animals) will show that 6 hours after intraperitoneal administration of nitrogen mustard there was no change in the uptake of the tumour cells. The effect reached its peak between 10 and 14 hours. After 24 hours it was still present in one animal, but in the other it was already absent. The same observation was recorded after 48 hours, while after 73 hours the effect expired.

Table II

Acridine orange uptake of treated Ehrlich ascites tumour cells of mice

Nitrogen mustard treated cells						Cells destroyed by heat		
6 hours			24 hours					
Cell count/0,5 ml	Acridine orange uptake, γ	Acridine orange per cell $10^{-8}\ \gamma$	Cell count/0,5 ml	Acridine orange uptake, γ	Acridine orange per cell $10^{-8}\ \gamma$	Cell count/0,5 ml	Acridine orange uptake, γ	Acridine orange per cell $10^{-8}\ \gamma$
$826 \cdot 10^5$	804,5	974	$400 \cdot 10^5$	314,5	786	$628 \cdot 10^5$	890	1417
$826 \cdot 10^5$	839,5	1116	$400 \cdot 10^5$	269,6	674	$628 \cdot 10^5$	895	1425
$748 \cdot 10^5$	729,5	975	$440 \cdot 10^5$	504,5	1147	$640 \cdot 10^5$	929,3	1452
$748 \cdot 10^5$	789,5	1055	$440 \cdot 10^5$	444,5	1010	$640 \cdot 10^5$	929,3	1452
						$640 \cdot 10^5$	929,3	1452
						$640 \cdot 10^5$	929,3	1452
10—14 hours			48 hours					
$2062 \cdot 10^5$	1427	692	$480 \cdot 10^5$	279,5	582			
$1370 \cdot 10^5$	478,1	349	$480 \cdot 10^5$	279,5	582			
$363 \cdot 10^5$	165,8	457	$408 \cdot 10^5$	469,5	1150			
$810 \cdot 10^5$	260,8	322	$408 \cdot 10^5$	460,2	1128			
$840 \cdot 10^5$	562	670	72 hours					
$840 \cdot 10^5$	592	705						
$646 \cdot 10^5$	435,4	674	$486 \cdot 10^5$	419,9	864			
$646 \cdot 10^5$	429,5	664	$486 \cdot 10^5$	434,9	895			
$776 \cdot 10^5$	437,4	563	$500 \cdot 10^5$	459,5	919			
$776 \cdot 10^5$	414,3	534	$500 \cdot 10^5$	489,5	979			

Under the fluorescence microscope, the chromatin substance of tumour cell nuclei gave a bright green fluorescence, while the nucleolus and the nuclear membrane a red one (Fig. 3/b). In most of the cells, the pale green cytoplasm was filled with granules fluorescing in a copper-red hue. When the nitrogen mustard effect was most marked, and cell impairment at its highest, the dye uptake diminished. The fluorescence microscopic picture was also changed.

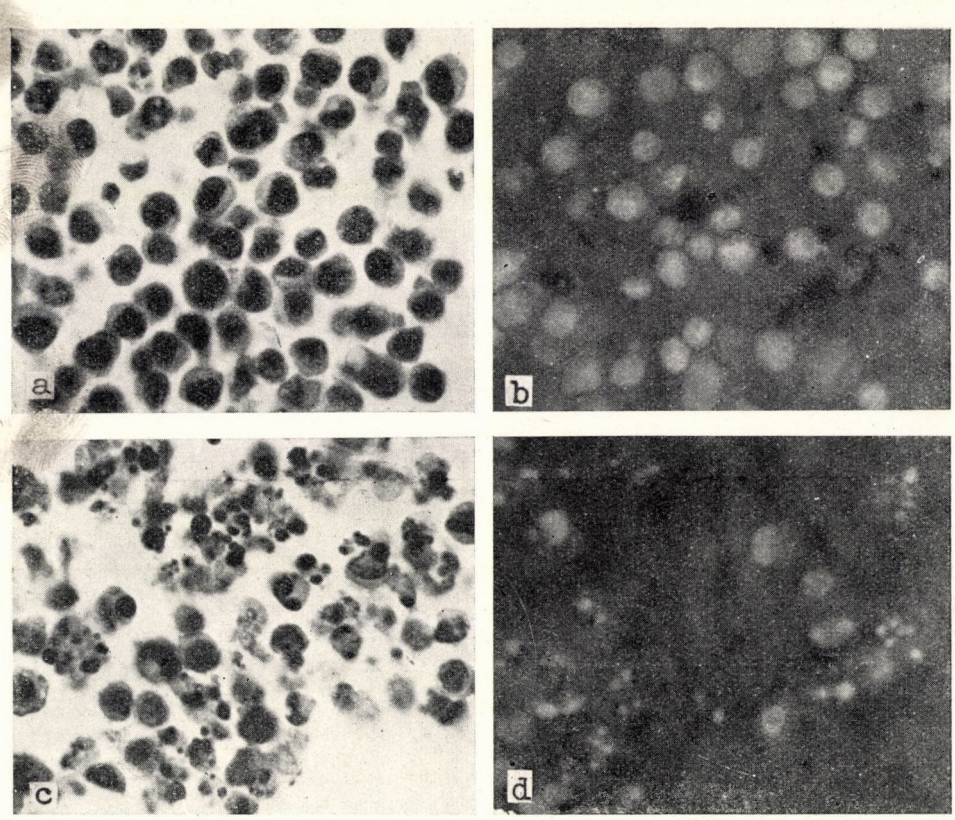


Fig. 3. a) Untreated ascites tumour cells (HE staining). b) Untreated ascites tumour cells (acridine orange stain, fluorescence microphotograph). c) Impaired ascites tumour cells 12 hours after nitrogen mustard treatment (H. E staining). d) Impaired ascites tumour cells 12 hours after nitrogen mustard treatment (acridine orange stain, fluorescence microphotograph). Magnification: × 650

The nucleus disintegrated into tiny chromatin globules, which preserved their green fluorescence. Also the pale green fluorescence of the cytoplasmic borders was preserved (Fig. 3/d). The crucial difference as against normal tumour cells was the marked disappearance of red granules from the cytoplasm. In most of the cells with disintegrating nuclei hardly any or no granules could be seen. There were few cells that were not impaired by nitrogen mustard.

The presence or absence of the red granules is not visible in the black-and-white pictures illustrating this report, but was clearly demonstrated in coloured photographs.

Paraffin embedded sections stained with iron alum eosin and Heidenhain's iron haematoxylin showed very severe impairment of the tumour cells (Fig. 3/c). The chromatin had disintegrated into globules and in most of the cells the original nuclear structure was not recognizable. After disintegration of the cell, many chromatin globules were surrounded by a thin plasma border. At the onset of the effect and during the restitution phase, the aspect of the tumour cells was found to vary in accordance with the intensity of the action. The number of impaired cells was considerably lower in those phases than at about the 10th to 13th hour after administration, and the appearance of most tumour cells was similar to the well-known picture of the control cells. After 24 hours the number of amitoses was markedly increased.

The fluorescence microscopic picture of tumour cells destroyed by heat was found to be different from that of the control and nitrogen mustard-treated tumour cells. Red granules were not visible in these cells either, while their cytoplasm and nuclei showed an intensive greenish-yellow fluorescence, indicating that they had bound a considerable quantity of the dye. The structure of the cytoplasm and of the nucleus was indistinct.

In Table I, comparative values obtained on changing the conditions of staining are given. There was no change in the result when untreated tumour cells were stained with acridine orange dissolved in isotonic buffer instead of in Ringer solution containing little potassium. Nor has it made any difference when staining was performed with a solution of 37°C in a thermostat of 37°C instead of at room temperature.

Discussion

Acridine orange was first employed for supravital fluorochrome staining of human cancer tissue and of Ehrlich ascites tumour cells by SCHÜMMELFEDER (4, 5). He observed that human tumour cells took up more of the dye than any other cell ; their cytoplasm and nuclei showed a yellowish-copper-red fluorescence. The ascites carcinoma cells of the mouse contained red granules.

The intensive acri ine uptake of tumour cells was confirmed by our experiments. Red fluorescence is not invariably indicative of a degenerative process. On the contrary, in tumour cells it is an evidence of undisturbed metabolism. WEISSMANN (11) observed that under the effect of chemicals, light, or heat or mechanical injury, the red granules present in the intact cells of Amphibia larvae disappeared, leaving behind the greenish fluorescence of the cytoplasm.

There is a certain parallelism between the fluorescence microscopic picture and the dye uptake of tumour cells subjected to diverse treatments. Under the

effect of nitrogen mustard, the acridine orange binding capacity of the cells is decreased, the red fluorescence fails to appear ; when exposed to heat, the cell shows a yellowish fluorescence, or a sign of increased adsorption. The quantitative determinations confirmed these observations.

As far as the cause of the above phenomena is concerned, we are reduced to mere assumptions. According to SCHÜMMELFEDER (4), the normal uptake of acridine orange is connected with glycolysis ; narcotics blocking glycolysis (ethylurethane, heptylalcohol) reduce the acridine orange adsorption of yeast cells by 14 to 25 per cent. It is well-known that nitrogen mustard, like a number of other cytotoxic substances, inhibits glycolysis by blocking the enzymes catalyzing this process. If a correlation exists between stain uptake and glycolysis, the paralyzing effect of nitrogen mustard should diminish the uptake of acridine orange, this being a process associated with cellular activity. Apart from blocking glycolysis, nitrogen mustard is supposed to impair the structure of the cytoplasm and to affect the chemical and electrostatic conditions of binding the dye.

Some authors (GÖSSNER [2], ZEIGER and HARDERS [12] ; ZEIGER, HARDERS and MÜLLER [13]) content that acridine orange is bound by the ribonucleoprotein of the cell. Nitrogen mustard possibly affects nucleoprotein synthesis and this might account for the diminution of acridine orange uptake. Necrotic plant cells, yeast cells or bacteria are capable of binding substantially more of the dye than living cells. In the necrotic cell, a considerable number of anions are namely liberated from cytoplasmic and nuclear protein, which bind the dye cation by electro-adsorption. This might account for the increased dye uptake of ascites tumour cells destroyed by heat.

Our experiments disclosed a qualitative difference between the completely destroyed cell and the one impaired by nitrogen mustard. The acridine orange stored by the nitrogen mustard-impaired tumour cell averaged $563 \cdot 10^{-8}\,\gamma$, against $1073 \cdot 10^{-8}\,\gamma$ stored by the control tumour cell, and $1441 \cdot 10^{-8}\,\gamma$ stored by the cell destroyed by heat. In other words, the tumour cell destroyed by heat adsorbed 2,5-times as much of the dye as the cell treated with nitrogen mustard.

The question arises, what becomes of the cells impaired by nitrogen mustard? Part of them probably disintegrates. In previous experiments we had examined the effect of nitrogen mustard on the organs of the rat and had found that in the duodenum and the lymphatic system the morphological effect is most marked about 12 hours following administration of the substance. The peak of the effect is followed by rapid restitution. In our present experiments in which, besides the morphological changes of the Ehrlich ascites tumour cells, the changes in their dye binding capacity was also recorded, we observed a similarity in the development of the action and the duration of impairment and restitution. The rapid rearrangement of the morphologic picture, and the early

normalisation of the dye uptake provide additional evidence supporting the assumption that the structural elements and substances resulting from disintegration play a part in the process of restitution.

The fact that by our method the effect of a well-known and clinically applied chemotherapeutic agent could invariably be demonstrated suggests the necessity of testing the method in connection with other cytotoxic substances and carcinogenic hydrocarbons. The quantitative and qualitative evaluation of dye uptake is a comparatively simple method, making vital processes more closely accessible. To decide whether or not a substance exerts an effect on the tumour is often difficult. Our experiments may have the added practical significance of taking us a step nearer to determining the efficacy of chemotherapeutical agents.

Summary

A method has been worked out for quantitative determination of the supravital acridine orange uptake of Ehrlich ascites tumour cells.

10 to 14 hours after a single dose of intraperitoneally administered nitrogen mustard, the ascites tumour cells of the poisoned animal adsorbed 48 per cent less of the stain than untreated control tumour cells do.

While after 6 hours following a single dose of nitrogen mustard there was no change in the dye uptake, this decreased significantly at about the 12th hour, to be no longer marked after 24 to 48 hours. After 72 hours the situation was again the same as in the controls.

The preparations stained with acridine orange were found to contain masses of disintegrated tumour cells. Their nuclear substance disintegrated into globules which retained their green fluorescence. In the cytoplasm the red granulation characteristic of intact cells frequently disappeared. Severe cell impairment was found also in paraffin embedded sections.

Tumour cells destroyed by heat were observed to bind 34 per cent more of the dye than the control tumour cells. Their cytoplasm and nucleus fluoresced in a yellowish-green hue. There is, accordingly, an essential difference between cells impaired by nitrogen mustard and completely destroyed cells.

REFERENCES

1. Bukatsch, F., Haitinger, M.: (1940.) Beiträge zur Fluorescensmicroskopischen Darstellung des Zellinhatles insbesondere des Cytoplasmas und des Zellkernes. Protoplasma *34*. 515. — 2. Gössner, W.: (1950.) Zur Histochemie des Strugger-Effektes. Verh. dtsch. Ges. Path. 102—109. — 3. Kölbel, H.: (1947.) Quantitative Untersuchungen über die Farbstoffspeicherung von Acridinorange in lebenden und toten Hefezellen und ihre Beziehung zu den elektrischen Verhältnissen der Zelle. Zeitsch. Naturforsch. *2*. 382. — 4. Schümmelfeder, N.: (1950.) Die Fluorochromierung des lebenden, überlebenden und toten Protoplasmas mit dem basischen Farbstoff Acridinorange und ihre Beziehung zur Stoffwechselaktivität der Zelle. Virchows Arch. *318*. 119. — 5. Schümmelfeder, N.: (1952.) Zur Biologie und Histochemie tierischer Geschwülste. Verh. dtsch. Ges. Path. 141—144, 148—153. — 6. Strugger, S.: (1940.) Fluorescensmikroskopische Untersuchungen über die Aufnahme und Speicherung des Acridinoranges durch lebende und tote Pflanzenzellen. Jenaische Zeitsch. Naturwiss. *73*. 97. — 7. Strugger, S.: (1947.) Die Vitalfluorochromierung des Protoplasmas. Naturwissenschaften *34*. 267. — 8. Strugger, S.: (1949.) Fluorescensmikroskopie und Microbiologie. Schaper, Hannover. — 9. Sugár, J., Kellner, B.: (1953.) Effect of acute and chronic nitrogen mustard treatment on the organs of the rat. Acta morph. Acad. Sc. Hung. *3*. 233. — 10. Sugiura, K.: (1953.) Effect of various compounds on the Ehrlich ascites carcinoma. Cancer. Res. *13*. 431. — 11. Weismann, Ch.: (1953.) Die Vitalfärbung mit Acridinorange on Amphibienlarven. Zeitsch. Zellforsch. *38*. 374. — 12. Zeiger, K., Harders, H.: (1951.) Über vitale Fluorochromfärbung des Nervengewebes. Zeitsch. Zellforsch. *36*. 62. — 13. Zeiger, K., Harders, H., Müller, W.: (1951.) Der Strugger-Effekt an der Nervenzelle. Protoplasma *40*. 76.

ДЕЙСТВИЕ ГОРЧИЧНОГО АЗОТА НА ПРИЕМ АКРИДИН-ОРАНЖЕВОГО АСЦИТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛЬЮ ЭРЛИХА

Я. ШУГАР и Э. ВИГ

Авторы разработали количественную методику для приема суправитального красителя акридин-оранжевого клетками асцитической опухолью Эрлиха.

Клетки асцитической опухоли животного, отравленного однократным внутрибрюшинным введением горчичного азота, принимают 10—14 часов после подачи последнего на 48% меньше красящего вещества, чем клетки опухолей необработанных контрольных животных.

6 часов после однократного введения горчичного азота не обнаруживется изменения в приеме красящего вещества, 12 часов спустья это количество сигнификантно уменьшается, через 24 – 48 часов это уменьшение уже незначительное, и по истечению 72 часов получаются одинаковые с контролями величины.

В препаратах, окрашенных акридин-оранжевым красителем, обнаруживается большое количество распавших клеток опухолей. Распавшее на шарики ядерное вещество сохраняет свою зеленую флуоресценцию. В цитоплазме часто изчезает характерная для невредимых клеток красная зернистость. На срезах, изготовленных заливкой в парафин, наблюдается также тяжелое повреждение клеток.

Умерщвленные теплотой клетки опухолей связывают на 34% больше красительного вещества, чем клетки опухолей контрольных животных; цитоплазма и ядро флуоресцируют в желтовато-зеленом цвете. Следовательно, имеется значительная разница между поврежденными горчичным азотом и совершенно омерщвленными клетками.

WIRKUNG VON SENFNITROGEN AUF DIE ACRIDINORANGEAUFNAHME DER EHRLICHSCHEN ASZITESTUMORZELLEN

J. Sugár und Edit Vig

Die Autoren haben eine quantitative Methodik zur Untersuchung der Aufnahme von supravitalem Acridinorange durch die Ehrlichschen Aszites tumorzellen ausgearbeitet.

Die Aszites tumorzellen der durch einmalige intraperitoneale Einführung von Senfnitrogen vergifteten Tiere nehmen 10—14 Stunden nach Verabfolgung von Senfnitrogen 48% weniger Farbstoff auf als die Tumorzellen der unbehandelten Kontrolltiere.

6 Stunden nach einmaliger Verabfolgung von Senfnitrogen erscheint noch kein Unterschied in der Farbstoffaufnahme, nach 12 Stunden vermindert sich die aufgenommene Farbstoffmenge signifikant, nach Ablauf von 24—48 Stunden ist die Verminderung nicht mehr bedeutend, und nach 72 Stunden ist die Lage die gleiche, wie bei den Kontrollen.

In den mit Acridinorange gefärbten Präparaten sind massenhaft zerfallene Tumorzellen vorhanden. Die zu Kugeln zerfallene Kernsubstanz behält seine grüne Fluoreszenz. Die für die normalen Zellen charakteristische rote Tüpfelung hört im Zytoplasma oft auf. An mit Paraffineinbettung hergestellten Schnitten sind auch schwere Zellschaden wahrnehmbar.

Die mit Wärme abgetöteten Tumorzellen binden 34% mehr Farbstoff als die Kontrolltumorzellen. Das Zytoplasma und der Kern fluoreszieren gründlichgelb. Es kann demnach eine wesentliche Differenz zwischen den mit Senfnitrogen geschädigten und den vollkommen abgestorbenen Zellen festgestellt werden.

János Sugár, Budapest, XII. Ráth Gy. u. 5. Hungary.
Edit Vig, Debrecen, 12. Közegészségtani Int. Hungary.

Institut für Anatomie der medizinischen Universität, Budapest. (Vorstand: Prof. F. Kiss)

DIE INNERVATION DER LYMPHGEFÄSSE IM MESENTERIUM

I. Kubik und J. Szabó

(Eingegangen am 30. November 1954)

Die Frage der Innervation der Lymphgefässe wurde bereits von mehreren Forschern, von mehreren Standpunkten aus, studiert. In physiologischer Hinsicht wurde die Frage von Camus und Gley, Weliki, Best, Lewachew und Rusznyák—Földi—Szabó bearbeitet. Untersuchungen morphologischer Art widmeten sich hauptsächlich sowjetische Autoren: Timofejew, Dogiel, Kytmanof, Lawrentjew und in letzterer Zeit Shdanow.

Auf Grund der bei Reizung der somatischen und vegetativen Nerven beobachteten Wirkungen wurden vasodilatatorische und vasokonstriktorische Nerven unterschieden, bzw. wurde auch die Frage geklärt, welche Wirkung vom Nervensystem auf den Lymphkreislauf ausgeübt wird. Es muss hervorgehoben werden, dass sich der grösste Teit der Untersuchungen auf den Ductus thoracicus bezieht. Die peripheren Wirkungen werden eingehender nur in den Untersuchungen von Rusznyák—Földi—Szabó analysiert.

Der grösste Teil der morphologischen Untersuchungen bezieht sich ebenfalls auf den Ductus thoracicus. Kytmanof untersuchte ausserdem die Innervation der Lymphgefässe des Funiculus spermaticus. Diese Untersuchungen wurden in überwiegender Mehrheit mit Hilfe des supravitalen Methylenblau-Verfahrens durchgeführt. Auf Grund von mit Hilfe der Impregnationstechnik hergestellten Bildern beschrieb Shdanow als erster die Innervation des Ductus thoracicus. Frühere Autoren vertreten die Ansicht, dass die Nerven der Lymphgefässe mit Silberimpregnation nicht nachweisbar sind. Shdanow verwendete das von Lawrentjew modifizierte Bielschowsky—Gross'sche Verfahren.

Im Sinne der bisherigen Beschreibungen wird von einem in der Adventitia befindlichen sogenannten Grundgeflecht gesprochen, welches aus dem Netze der die Gefässe begleitenden grösseren Bündel besteht. Unter diesem befindet sich das supramuskuläre Netz, das bereits unabhängig von den Gefässen ist. Die von hier ausgehenden Fasern dringen in die Tunica media ein, wo sie ein intermuskuläres Netz bilden. Von Kytmanof wird auch noch ein subendotheliales Netz beschrieben. Den Beschreibungen nach enden die Nervenfasern teils frei, teils in motorischen und sensorischen Enden von verschiedener Form, genau so, wie dies bei den Blutgefässen der Fall ist.

Wir bedienten uns bei den in den mesenterialen Lymphgefässen von Katzen durchgeführten Untersuchungen der Impregnationstechnik von Gross-Schultze. Als Vergleichsgrundlage wurde die von J. NAGY beschriebene supravitale Methylenblau-Methode verwendet. Die Präparate waren ausgebreitete Mesenteriumhäutchen.

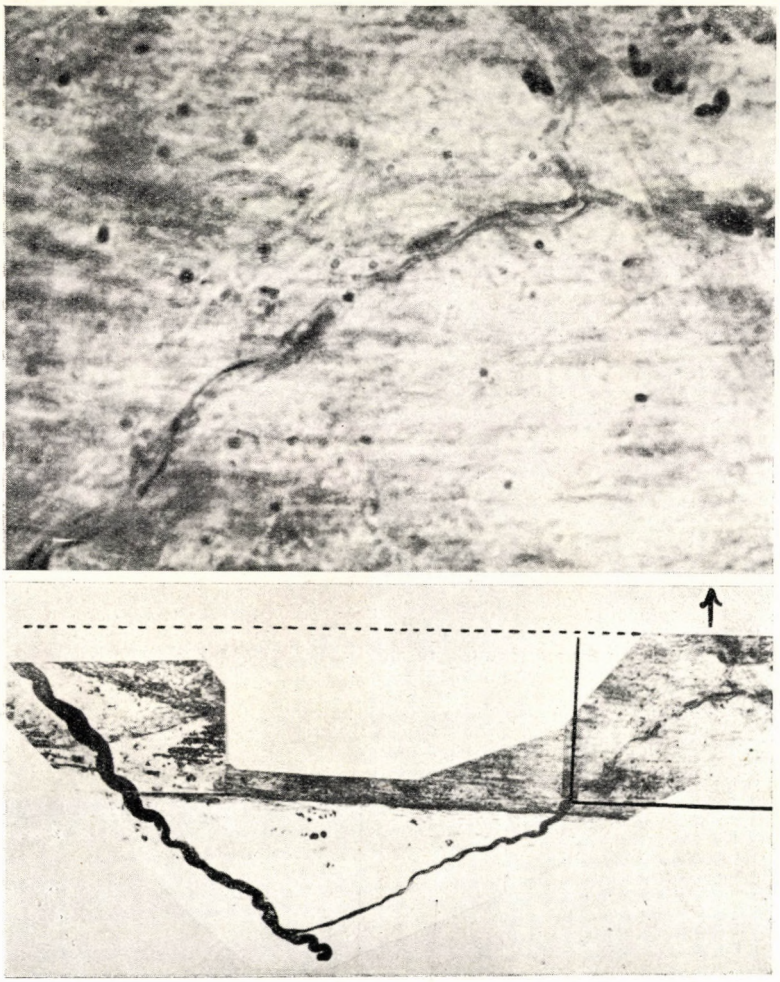


Abb. 1. Vegetatives Grundgeflecht in der Wand des Lymphgefässes

Auf Grund dieser Präparate ist bezüglich der Innervation der Lymphgefässe m Mesenterium folgendes festzustellen :

1. Die Lymphgefässe werden — ähnlich wie bei den Blutgefässen — an mehreren Stellen von grösseren Nervenbündeln begleitet, die spiralartig rings um das Gefäss verlaufen. Von diesen grösseren Bündeln erhält das Lymphgefäss gewöhnlich keine Fasern.

2. Die zu den Lymphgefässen laufenden Fasern gelangen grösstenteils in Begleitung der Kapillaren zu dem betreffenden Gefäss, oder sie lösen sich aus einem, weiter von dem Gefäss liegenden Nervenbündel ab.

3. Die Innervation der Lymphgefässe trägt teils den Charakter des vegetativen Grundgeflechtes (Grundplexus) (Abb. 1 und 2), teils besteht sie aus

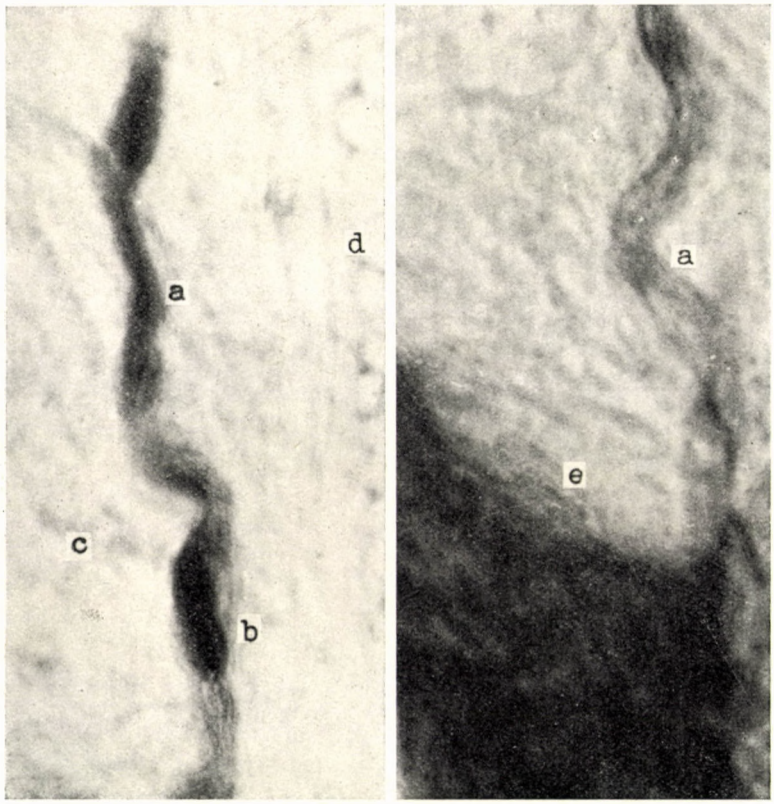


Abb. 2. Vegetatives Grundgeflecht auf einem kleinen mesenterialen Nebenzweig : a) Nerv ; b) Schwann-Zellkern ; c) Lymphgefäss ; d) Kapillares Blutgefäss ; e) Klappe im Lymphgefäss

einem lockeren Geflecht der selbständig verlaufenden Fasern (Abb. 3 und 4). Wahrscheinlich bilden die intraprotoplasmatischen Fasern den efferenten, die gesondert verlaufenden dickeren Fasern den afferenten Teil.

4. Charakteristisch sind die an die Lymphgefässe anliegenden und dieselben gabelartig, klammerartig umgebenden sensorischen Endapparate vom Vater—Pacini-Typ. Diese sind im Mesenterium in grösster Anzahl im Zusammenhang mit den Lymphgefässen anzutreffen (Abb. 5).

Auf das Verhältnis der Vater—Pacini-Körperchen zum lymphatischen System lenkte nach DOWGJALLO die Aufmerksamkeit. Auch laut seinen Unter-

suchungen sind Strukturveränderungen im Lymphgefässsystem mit einer Änderung in der Zahl der Vater—Pacini-Körperchen verbunden.

Die Frage, nach welchen Gesetzen die zahlenmässige Verteilung der affegenten und efferenten Elemente in den die Lymphgefässe umgebenden Nervenreflechten erfolgt, ist noch nicht geklärt und wir sind der Ansicht, dass dies auf

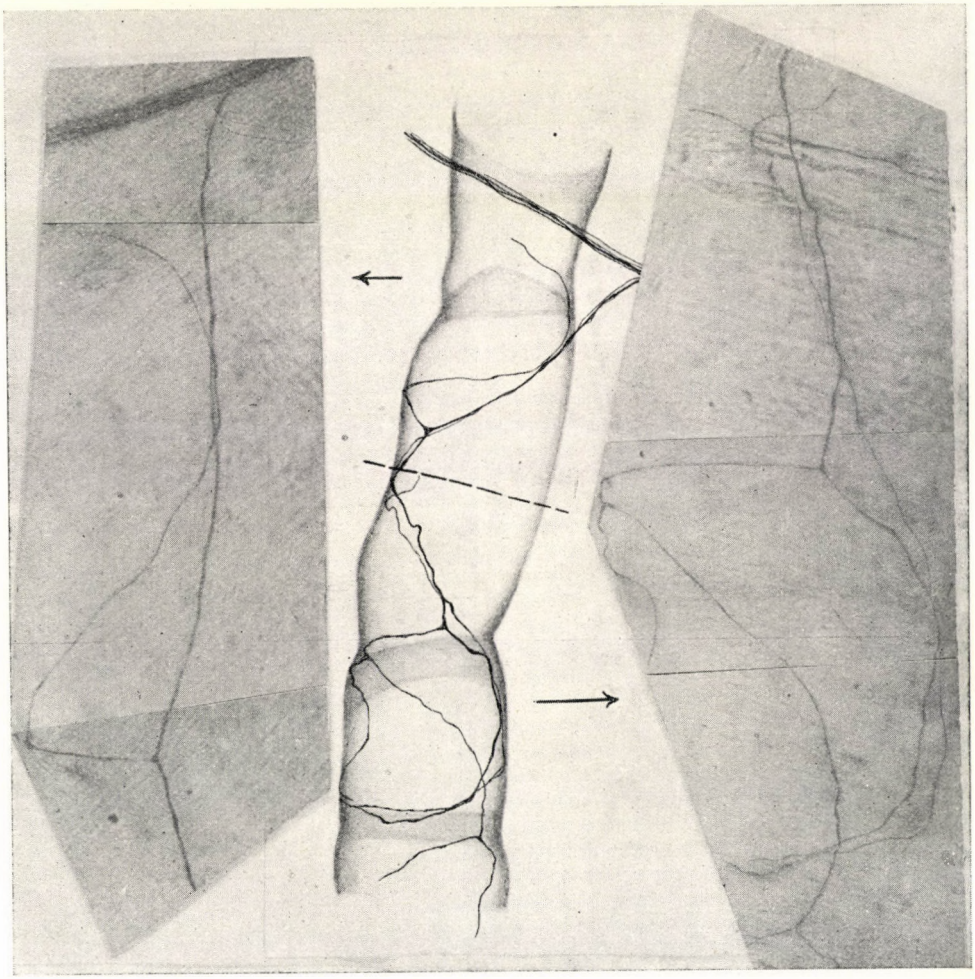


Abb. 3. Innervation locker verlaufender Geflechte am Lymphgefäss

Grund von Degenerationsuntersuchungen erfolgen kann. Jedenfalls muss schon hier festgestellt werden, dass an Hand der bisherigen Untersuchungen, im Falle der Exstirpation des Ganglion spinale, weder im Fasernsystem der im Mesenterium liegenden lamellaren Körperchen, noch in den Nervengeflechten der Lymphgefässe eine Degeneration zu finden war. Eben deshalb muss daran gedacht

werden, dass sich die Zellen von diesem Teile des vegetativen afferenten Systems wahrscheinlich in den peripheren vegetativen Ganglien befinden. Diese Annahme wird durch die Beschreibung von DOWGJALLO bestätigt, der die zu den Vater—

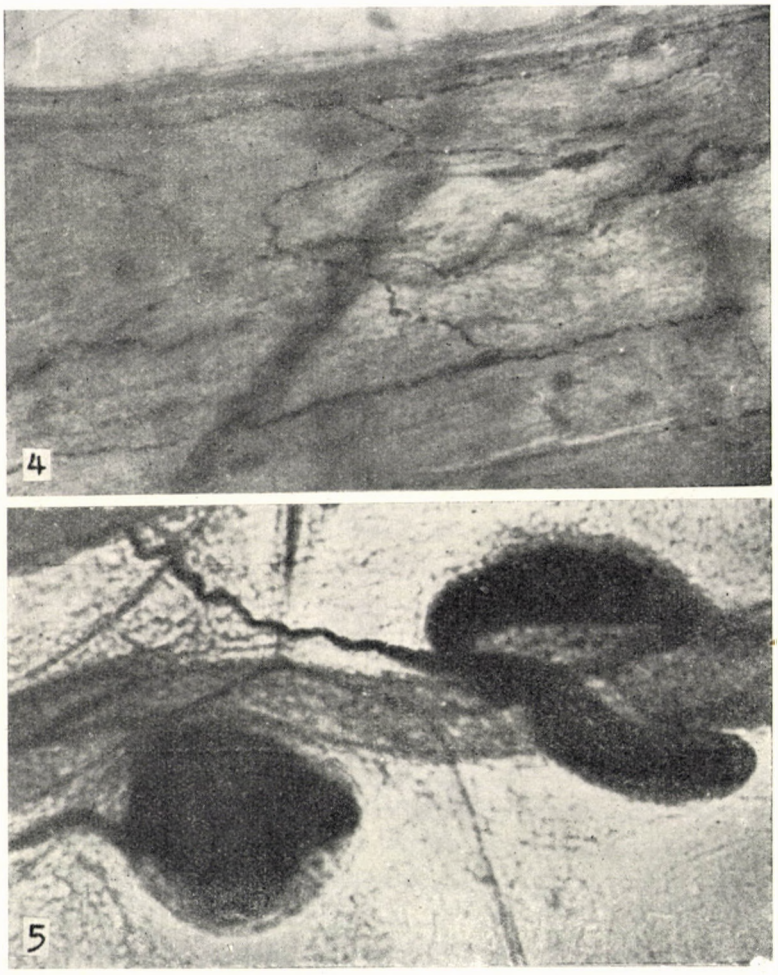


Abb. 4. Geflechtsinnervation mit supravitalem Methylenblau
Abb. 5. Das Lymphgefäss umgebende und an dasselbe anliegende Vater—Pacini-Körperchen

Pacini-Körperchen gehörenden Zellen in das Ganglion mesentericum und in den Plexus lumboaorticus verlegt, während nach den Angaben anderer Forscher die Zellen in den paravertebralen Ganglien zu suchen sind, was ihrerseits durch Degenerationsexperimente unterstützt wird.

Die Tatsache, dass afferente Elemente in grosser Zahl unter den Nerven der Lymphgefässe vorkommen, gestattet an das Vorhandensein eines gewissen

Adaptationsmechanismus zu denken, wie das aus den Angaben von CAMUS und GLEY, sowie aus den mit Nervenreizung vorgenommenen Experimenten von RUSZNYÁK—FÖLDI—SZABÓ hervorgeht, und welche Annahme auch durch eigene, am Ductus thoracicus und an anderen grösseren Lymphgefässstämmen durchgeführte Versuche bestätigt wird. Nach den Angaben von SHDANOW zieht die im Ductus thoracicus vor sich gehende Druckerhöhung eine Erhöhung des Blutdruckes mit sich.

Nach eigenen Untersuchungen verursacht die in den grossen Lymphgefässstämmen vor sich gehende Druckerhöhung eine Änderung im Blutdruck. Da in solchen Fällen die Einmündungsstelle der Lymphgefässstämme verschlossen war, kann der Effekt ausschliesslich nur im Wege eines Nervenreflexes entstehen, dessen Aufgabe wahrscheinlich die Beeinflussung der Lymphströmung, resp. der Lymphproduktion ist. Das Zustandekommen des angeführten Reflexvorgangs stellt sich DOWGJALLO — auf die Untersuchungen SCHUHMACHERS gestützt — derartig vor, dass sich die aus den Vater—Pacini-Körperchen heraustretenden vegetativen Fasern auf den Blutgefässen verteilen und so können die lamellaren Körperchen die Verbindung zwischen dem System der Blutgefässe und jenem der Lymphgefässe bilden. Auf Grund eigener Untersuchungen erscheint diese Annahme nicht bestätigt, da — wie unsere Präparate zeigen — die zu den sensorischen Endkörperchen verlaufenden marklosen Fasern gewöhnlich nicht über diese hinausgelangen, und wenn sie auch — in seltenen Fällen — weiter laufen, sind sie nur Zugehöre des Nervenbündels, welche die Markfasern der betreffenden Vater—Pacini-Körperchen mit sich führen, aber von diesen unabhängig sind. Noch berechtigter erscheint jene Annahme, wonach das in der Wand der Lymphgefässe befindliche Geflecht, unter Einwirkung des infolge der Spannung der Gefässwand entstandenen Reizes, jenen Reflex vermittelt, der als Veränderung des Blutdruckes registriert werden kann. Letztere Auffassung wird auch durch die Daten bestätigt, wonach ein solcher Reflex auch aus jenen Lymphgefässstämmen ausgelöst werden kann, die nur über eine Wandinnervation verfügen (Ductus thoracicus, Truncus jugularis) und in deren Umgebung keine lamellaren Endigungen zu finden sind. Natürlich bleibt in diesem Falle die Frage offen, was für eine Aufgabe den mit dem Lymphsystem topographisch zusammenhängenden lamellaren Nervenendigungen zufällt.

Zusammenfassung

Die Innervation der Lymphgefässe im Mesenterium wurde mit Silberimpregnation an Katzen untersucht. Unseren Untersuchungen nach verfügen die Lymphgefässe über eine Innervation aus lockerem Geflecht und tragen den Charakter des vegetativen Grundgeflechts (Grundplexus). In der Umgebung der Lymphgefässe sind zahlreiche Nervenendigungen vom Vater—Pacini-Typ zu finden. Weitere Untersuchungen befassen sich mit der Fasernzusammensetzung der Geflechte und mit den von den Lymphgefässen ausgehenden Reflexvorgängen.

LITERATUR

1. P. Bert—Laffont: (1882.) Influence du système nerveux sur les vaisseaux lymphatiques. C. R. de l'Acad. des Sciences *94.* 739—742. Zitiert: Rouviere—Valette. — *2.* L. Camus—E. Gley: (1894.) Recherches expérimentales sur les nerfs des vaisseaux lymphatiques. Arch. de Physiol. *6.* 454. — *3.* L. Camus—E. Gley: (1895.) Recherches sur l'innervation du canal thoracique. Arch. de Physiol. *7.* 301. — 4. L. Canus—E. Gley: (1895.) Action du système nerveaux sur les lymphatiques. C. R. de l'Acad. des Sciences *120.* 747—750. — Zitiert Rouviere—Valette. — 5. A. S. Dogiel: (1897.) Die Nerven der Lymphgefässe. Arch. f. Mikr. Anat. *49.* 791—797. — 6. N. Dowgjallo: (1925.) Zür Frage über Vater—Pacinische Körperchen im Mesorectum der Katze. Anat. Anz. *60.* 279—283. — *7.* A. Kuntz: (1947.) The Autonomic nervous system. — 8. K. A. Kytmanof: (1901.) Über die Nervenendigungen in den Lymphgefässen der Säugetiere. Anat. Anz. *19.* 369—377. — 9. A. P. Lawrentjew: (1927.) Zur Lehre von der Innervation des Lymphsystems. (II. Über die Nerven der Lymphgefässe in der Bauchhöhle). Anat. Anz. *63.* 268—277. — 10. A. P. Lawrentjew: (1925—26.) Zur Lehre von der Innervation des Lymphsystems. (I. Mitteilung: Über die Nerven des Duct. Thoracicus beim Hunde.) Anat. Anz. *60.* 475—481. — 11. A. P. Lawrentjew: (1925—26.) Zur Topographie der Vater—Pacinischen Körperchen im Mesenterium des Dünn- und Dickdarms bei der Katze. Anat. Anz. *60.* 81—85. — 12. A. W. Leontowitsch: (1930.) Über die Ganglienzellen der Blutgefässe. Zeitschr. f. Zelleforsch. und mikr. Anat. *11.* 23—45. 13. L. Lewachew:: Recherches relatives a l'influence des nerfs sur la productiom de la lymphe. C. R. de l'Acad. des Sciences. *102.* 1578—1581. — Zitiert: Rouviere—Valette. — 14. L. Lewachew: (1886.) Etude comparative sur l'influence des deux ordres de nerfs vaso-moteurs sur la circulation de la lymphe, sur leur mode d'action et sur le mechanisme de la production lymphatique. Zitiert: Rouviere—Valette. C. R. de l'Acad. de Sciences. *103.* 75—77. — 15. I. Ljetnik: (1924—26.) Die Verteilung der Nervengeflechte in der Adventitia der Gefässe. Anat. Anz. *59.* — 16. Fr. J. Rainer et B. Menkes: (1945.) Structures functionelles des corpusculus Vater—Pacini. Acad. Romana. — 17. F. Rossi: (1939.) Sul comportamente dei nervi peritoneali e sulla questione della sensibilita degli organi interni. Zeitschr. f. Anat. und Entwicklungsgeschichte *109.* 33., 59. — 18. H. Rouviere: (1932.) Anatomie des Lymphatiques des hommes. — 19. H. Rouviere—G. Valette: (1937.) Physiologie du système lymphatique. — 20. Rusznyák—Földi—Szabó: (1949.) Lymphagiospasmus. Kísérletes Orvostudomány *1.* 1. — 21. Santroch: (1935.) Untersuchungen über die Strukturen der mesenterialen Gefässganglien. Zeitschr. f. Anat. und Entwicklungsgeschichte. *104.* — 709. — 22. S. Schumacher: (1911.) Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Lamellenkörperchen. Arch. f. mikr. Anat. 77. 157—194. — 23. D. A. Shdanov: (1934—35.) Über einige hystophysiologische Eigentümlichkeiten der Wand der Lymphgefässe. Anat. Anz. *79.* 431. — 24. D. A. Timofejew: (1896.) Über die Nervenendigungen in den männlichen Geschlechtsorganen des Menschen und der Säugetiere. Zitiert: von K. A. Kytmanof. — 25. W. N. Weliki: (1884.) Einige Ergänzungen zur Histologie, Anatomie und Physiologie der Lymphgefässe. Zitiert: von K. A. Kytmanof.

ИННЕРВАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ БРЫЖЕЙКИ

И. КУБИК и Я. САБО

Авторы исследовали на кошках иннервацию лимфатических сосудов брыжейки методами серебрения и суправитальной окраски метиленовой синькой. Согласно их наблюдениям упомянутые лимфатические сосуды имеют иннервацию с характером основного сплетения и грубого сплетения, в их окрестности обнаруживаются многочисленные нервные окончания типа Фатер-Пачини. Согласно исследованиям авторов по измерению кровяного и лимфатического давлений, первичную роль в вызывании рефлексов со стороны лимфатических сосудов играют сплатения в стенках лимфатических сосудов, а не пластинчатые концевые пуговки, находящиеся в их окрестности.

L'INNERVATION DES LYMPHATIQUES DU MÉSENTÈRE

I. KUBIK et J. SZABÓ

Nous explorâmes l'innervation des vaisseaux lymphatiques du mésentère du chat à l'aide de l'imprégnation argentique et par la méthode supravitale au bleu de méthylène. Selon nos constatations ces lymphatiques possèdent une innervation grossièrement tressée ayant les caractères du plexus fondamental avec nombre de terminaisons nerveuses du type Vater—Pacini dans leur voisinage. D'après nos examens, réalisés au moyen des mensurations de la pression sanguine et lymphatique, ce sont les plexus pariétaux des lymphatiques qui jouent le rôle primordial dans la mise en jeu des réflexes se déclenchant à partir des vaisseaux lymphatiques, et non point les corpuscules terminaux lamellaires se touvant dans leur voisinage.

István KUBIK, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58. Ungarn.
József SZABÓ, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58. Ungarn.

Department of Obstetrics and Gynaecology of County Hospital, Gyula

RETICULOSARCOMA AND TUBERCULOSIS OF THE ENDOMETRIUM. A CONTRIBUTION TO THE ONCOGENETIC ROLE OF TUBERCULOSIS

B. SZENDI

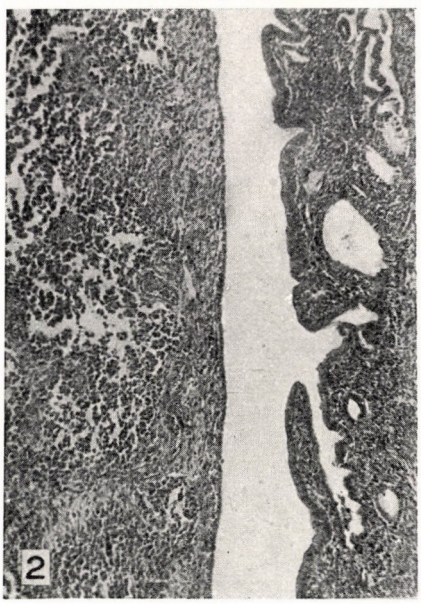
(Received October 17, 1954)

Sarcoma of the uterus is a rare condition, its ratio to cancer of the uterus being 1 : 30 or 1 : 60 (ESCH, RUPPERT, SPECHTER, HERENDI, THORNTON—CARTER, and others). The incidence of sarcoma myomatous, the commonest form of uterine sarcoma, is estimated to be in the range of from 1 to 3 per cent (KOVÁCS, THORNTON—CARTER, CROSSEN, STOECKEL, LAJOS, VAMBERSKY, and others). Intramural sarcoma originating from mesenchymal elements of the uterine wall, is less common, and the least frequent form of uterine sarcoma is the intramucosal sarcoma that arises in connective tissue, vascular elements or in the lymphoreticular stroma of the endometrial, cervical or vaginal mucosa. According to RUPPERT, THORNTON—CARTER, and others, the relative incidence of intramucosal sarcoma is one to 3 cases of myomatous or myometrium sarcoma. KINNUNEN and NUMERS estimated the number of reported cases to be not higher than 43 or 45. A primary sarcoma originating in the portion occurs only exceptionally, as illustrated by the fact that the case reported by ALMASANU and CIOK in 1941 was claimed to be the second in the literature, although it was not even a mucosal sarcoma. During the 30 years of his practice, VAMBERSKY did not encounter a single case of that form of sarcoma. According to GESSNER and STEINHARDT (as cited by LEWIN) ; the relative incidence of sarcoma of the corpus or of the cervix to that of the portion is 8 in 1. SCHUMANN and LEWIN estimated the total number of reported cases of portion sarcoma to be 17. In 1941, we described a primary portion sarcoma, 900 g in weight, composed of spindle cells and round cells. The report published in a Hungarian periodical has not been included in LEWIN's estimate.

In the past 10 years we observed 4 cases of sarcoma originated in endometrial stroma in patients 52, 70, and 74 years of age, respectively. Two of these sarcomas occurred in association with tuberculosis of the genital organs (of the portion, endometrium or tuba). In view of the rarity of this form of sarcoma, and its relation to genital tuberculosis and old age, it is thought justified to present a detailed description at least of 3 of our cases.

1. Case Record 8—VI/1954. After 24 years of amenorrhea, uterine bleeding occurred in a 70 years old quadripara. At the first examination the uterine bleeding appeared to be

part of the extensive cutaneous and mucosal haemorrhages that had developed a few days before admission and that were believed by the patient to be due to an injury to the hand caused by a thorn. There was a cutaneous haemorrhage of the size of a child'palm around the area in which the thorn pierced the skin and similar cutaneous and mucosal bleedings



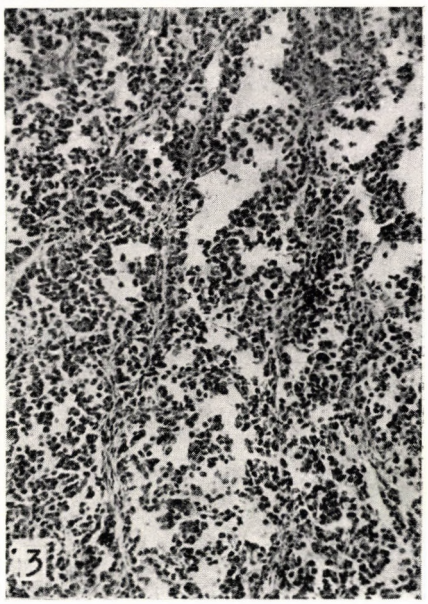


Fig. 1. Lymphoreticular sarcoma of the endometrium in the longitudinal section of the uterus from a 70 years old woman

Fig. 2. Microscopic appearance of specimen shown in Fig. 1. On the left, the endometrium exhibiting reticulosarcomatous growth is covered by low epithelium. On the right, slightly enlarged endometrial glands

Fig. 3. Microscopic appearance of another section from specimen shown in Fig. 1. Lymphoreticular sarcomatous proliferation in the endometrium

could be seen throughout the whole body and also in the vagina. Biopsy of the vaginal mucosa. (Dr. Heim) disclosed a haemorrhage extending deep into subjacent tissue. Histologic examination of abrased material from the slightly enlarged uterus showed necrosed tissue elements, but was otherwise unrelevant. Meanwhile, the patient was given vitamin K and C, preparations

of iron, transfusions, etc. and the uterine and mucosal bleedings ceased. The patient was discharged but was re-admitted two months later because of uterine bleeding (58—VIII/1954). Laparatomy and total extirpation were carried out. The inside of the uterus of the size of a goose egg, was filled by typical sarcomatous growth, greyish-white in colour, originating in the left tubal angle, with a polypus-like necrosed process extending into the cervix (Fig. 1.). Histology revealed a *reticular* sarcoma with collections of lymphocytes in the endometrial stroma (Fig. 2). Other areas of the endometrium were found to show atrophy and presence of dilated glands, cyst-like in appearance. In areas adjacent to the sarcomatous proliferation there was thickening of glandular epithelium, with increased nuclear activity (Fig. 3). The sarcoma showed a distinct outline toward the muscle tissue, but large numbers of microscopic tumour niches could be detected around blood vessels and in lymph spaces in deeper layers of the myometrium, too, where tumour cells appeared to be epithelial in nature, being closely similar to the cells seen in carcinosarcoma (Fig. 4). The ovaries and tubae were atrophied. In this case there were no signs indicative of genital tuberculosis. The patient was subjected to post-operative irradiation and was well at the time this report was written, with no sign of a relapse for 14 months.

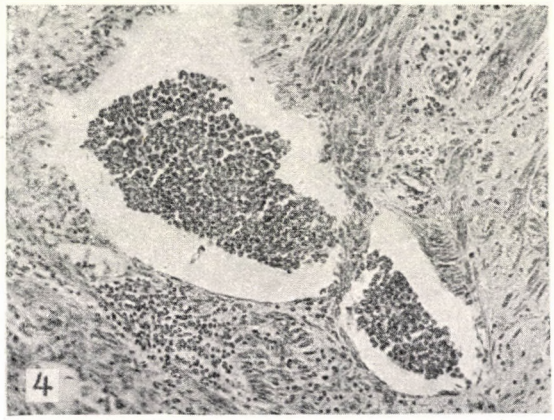
This case, along with another case not dealt with in this report, indicates, on the one hand, that uterine bleeding occurring in old women may be due to sarcoma even if histology fails to detect its presence owing to necrosis of the specimen, and confirms, on the other hand, the view put forward by *Novák* and others, that a lymphatic sarcoma of the endometrium may be benign in spite of its tendency to form secondary deposits in adjacent lymph and blood vessels.

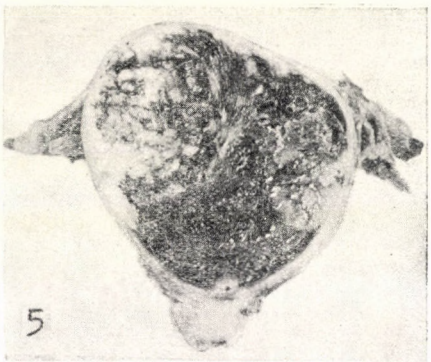
2. *Case Record* 180—XII/1953. After 20 years of amenorrhea, the patient 74 years of age (7 partus) developed uterine bleeding, as the presenting symptom of sarcoma. Without performing intrauterine, resp. histologic examination, her attending physician sent the patient to X-ray irradiations. After temporary cessation of bleeding, she developed not only uterine haemorrhage, but also her uterus increased in size. The enlarged uterus incarcerated in the pelvis, caused disturbances of micturition, statis of urine and pyelitis by compression. In spite of unfavourable symptoms and signs (myocardial lesion, blood pressure 180 systolic and 110 diastolic, renal lesion, etc.) we decided to remove the uterus. No preoperative histologic examination was made, partly because the vaginal portion could not be exposed owing to the excessive narrowing of the vagina and partly because the tumourous uterus caused retention of urine and had to be romoved anyway. *Laparatomy* was carried out. The uterus was of the size, of an infant's head with pencil-thick tubae and pes-sized ovaries. Extensive omental and intestinal adhesions around the uterus and the senile fragility of tissues made the removal of the uterus rather difficult. The sigma adhered to the surface of the uterus, with a small coin-sized metastasis on its fold. The gross appearance of the transected uterus is shown in Fig. 5. Above the cervix and narrowed cervical canal there was a haematosarcometra filled with a *peculiar greyish-white growth*, clotted blood and necrosed tissue. In the areas corresponding to the tubal angles the thickness of sarcomatous proliferation varied from 1 to 8 cm. The microscopic appearance of the tumour is shown in Fig. 6. A network of star-shaped reticular cells can be seen, with lymphoid elements of varying shape and size in the interspaces. At many sites the reticulum cells are similar in appearance to splenic sinuses. The reticular pattern is equally obvious in the microscopic picture of the metastasis removed from the wall of the sigma (Fig. 7). The mucosal sarcoma is delimited toward the myometrium, but here, too, numerous perivascular and perilymphatic secondary deposits of microscopic size can be seen in deeper muscular layers (Fig. 8). The structure of the deposits was in many areas similar to that of lymph follicles, with a circular arrangement of rounded sarcoma cells. In addition, large numbers of epitheloid-cell tubercles were detectable around capillaries and postcapiliary vessels (Fig. 9). Similar productive tuberculotic changes, but no sarcoma, were present in both tubae, too. The diagnosis was lymphoreticulosarcoma and endometrial tuberculosis, tuberculosis of both tubae, sarcomatous metastasis in the sigma. The patient was subjected to post-operative irradiations, but she weakened gradually and died nine months later at home. Unfortunately, the first course of X-ray irradiations had not been preceded by intrauterine examination so that their effect on the sarcoma could not be determined. The presence in the uterus of large masses of active proliferation, however, makes it rather questionable that the irradiation had any profound effect on the sarcomatous growth.

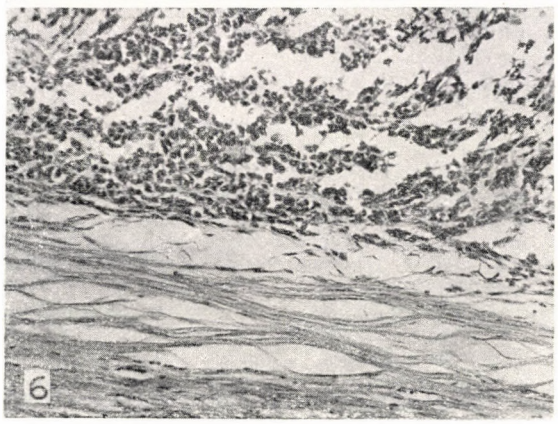
As already mentioned, a primary sarcoma of the portion is a rarity even among uterine sarcomas. It occurred in only 1 patient of the 36 described by *Ruzicska*, and no mention has ever been made of its occurrence in association with tuberculosis. We have observed the following case of primary sarcoma of the portion associated with tuberculosis.

3. Case Record No. 627/1947. After 9 years of menopause, a 52 years old (6 deliveries) woman was admitted for uterine bleeding she took for menstruation. She had subacute fibrous

pulmonary tuberculosis. In the area around the orifice of the swollen portion there was an ulcer, approximately 2 cm in diameter, with margins similar to bullous oedema in appearance. No conspicuous changes could be detected in the internal genital organs. The ulcer was biopsed and the uterus was abrased. Histological examination of the specimens showed that there were lymphocytic infiltrations, as well as characteristic tubercles and also islets of reticulosarcoma in the tissues of the portion loosened by oedema (Fig. 10, 11). Accumulation of lymphoreticular







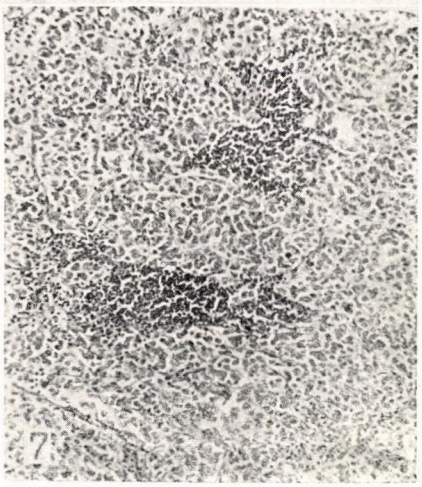


Fig. 4. Microscopic metastases of endometrial lymphoreticular sarcoma in deeper myometrial capillaries

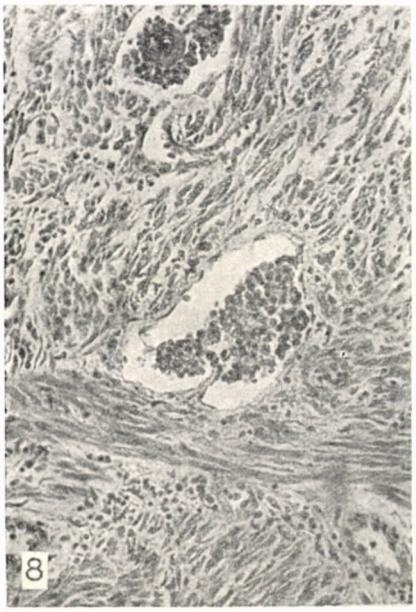
Fig. 5. Longitudinal section of the uterus of the size of an infant's head from a 74 years old woman, showing enormous sarcomatous growth, necrosed areas and haemorrhages in the endometrium

Fig. 6. Microscopic appearance of section from specimen shown in Fig. 5. Lymphoreticular endometrial sarcoma in the uterine wall

Fig. 7. Metastasis of lymphoreticular endometrial sarcoma in the sigmoid, with lymphocytic accumulation

elements in the form of pericanalicular rings were present around the cervical glands. In other areas tubercles replaced the thinned epithelial layer. According to our oppinion the tuberculous infection invaded the portion from the vagina by contact, but not through blood or lymph vessels. Neither the endometrium, nor the tubae showed any sign of tuberculosis. The uterus was removed according to *Schauta*, with a deep vaginal cuff and extensively extirpated parametrium (Fig. 12). On examination of the removed organs it was found that the lymphosarcomatous and tuberculous processes invaded the deep muscular layers of the portion, too.

At sites, the sarcoma cells were arranged in patterns reminiscent of endothelioma, with a. tendency to form spaces and cavities of capillarisation (Fig. 13). The patient (a gypsy) did neither go to let herself irradiated nor did she return to us, so that we do not know about her fate.



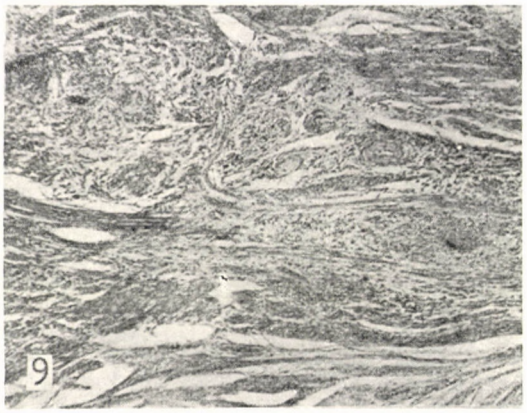


Fig. 8. Sarcoma in myometrial capillary (Section from specimen shown in Fig. 5.)
Fig. 9. Tubercle around the capillaries and lymph spaces of the uterine wall. (Section from specimen shown in Fig. 5.)
Fig. 10. Epitheloid cell- and giant cell-tubercle in the sarcomatous-tuberculous portion
Fig. 11. Reticulosarcoma exhibiting fascicular and intertwining structure, lymphocytic infiltration and transversal section of the loop of a cervical gland in an other area of the ulcerated portion

The above described cases of endometrial sarcoma merit attention owing to the rarity of the condition to their relation to matronal age and, especially to the relation between their arisal and the tuberculotic and sarcomatous proli-

feration in endometrial lymphoreticular stroma. It has been pointed out that sarcoma of the endometrium is a rarity in itself. Although MAC FARLENE found 4 cases of endometrial sarcoma among 42 cases of sarcoma of the uterus, while the

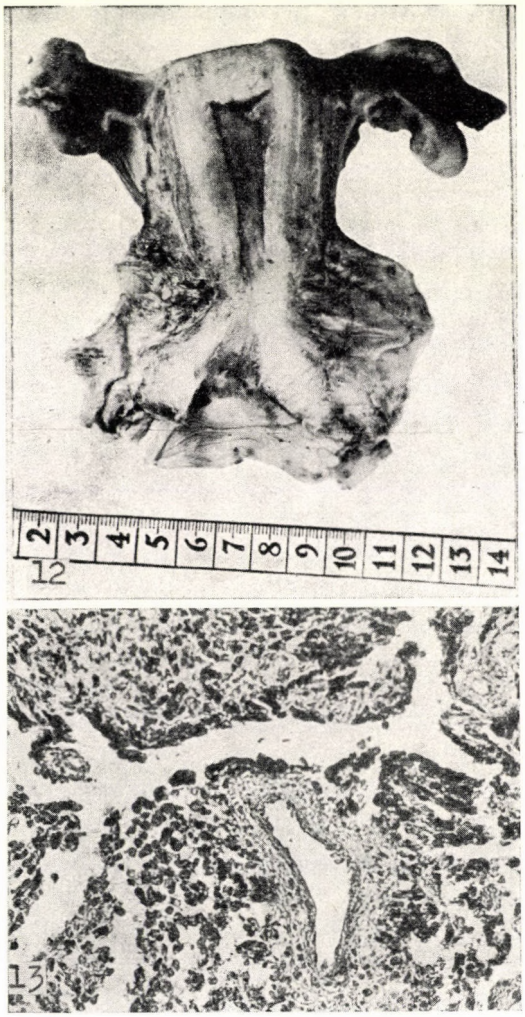


Fig. 12. Uterus removed according to Schauta, with wide intravaginal cuff and parametrium showing a superficial sarcomatous-tuberculous ulcer on the portion
Fig. 13. Reticulosarcoma of the portion, showing endotheliomalike pattern and formation of spaces lined with sarcoma cells

corresponding data reported by VAMBERSKY were 5 in 45, and by RUZICSKA 5 in 36. The low incidence of the tumour is evident from the fact that even in big institutes years may go by until one or two cases are encountered. The cases

of endometrial sarcoma described above were the only ones we have encountered during the past 10 years in spite of the fact that during the last 4 years alone the number of histologic examinations of abrased material from the uterus, biopsy specimens from the portion and of genital organs removed at operation was above 10 000.

According to MAC FARLENE and others, endometrial sarcoma occurs in the following types :

1. Massive folding proliferation of the endometrial stroma, covered by apparently intact epithelium. The epithelium penetrates between the folds and forms intact gland occlusions within the sarcomatous growth. This „typical" sarcomatous growth of the endometrium is composed of rounded or spindle-shaped, decidual-like cells or of polygonal reticulum cells. All three of our cases showed the latter pattern. 2. Alongside the sarcomatous growth in the stroma there is carcinomatous degeneration of uterine glands. Type 3 is identical with what is called carcinosarcoma, which is most probably a malignant tumour of the embryonal MÜLLER's tube, consisting of interwining carcinoma and sarcoma cells. The cells are undifferentiated and are not frequently distinguishable from one another. (Single niches in our *case 1.* showed a similar pattern.) 4. According to NOVÁK, MAC FARLENE and others, malign stromatosis of the endometrium and also malignant endometriosis are subtypes of endometrial sarcoma. In our own cases the lymphoreticular structure was marked, presumably owing to the original type of tissue growth, to old age and in cases 2 and 3 to the simultaneous presence of tuberculous infection.

It is striking that the cases of lymphosarcoma described by us and also those reported by HURT, WERTHEMANN, DINSMORE and DEMPSEY, O. WALTER and others all occurred in old women and according to WEYENETH struma lymphomatosa, too, would be a disease of the post-climacteric period. This appears to indicate that in the genesis of lymphoreticular sarcomas not only local chronic inflammation or other oncogenetic effects, but also the peculiar nature of metabolism, tissue regeneration etc. in old age would play a role. Changes in genital hormonal relations in post climacteric or in senile age may also be involved. In order to obtain information also about this point in cases 1 and 2 blood serum and urine were tested for genital hormones by DR. B. ZEMPLÉN, leader of the Biological Laboratory (Kőbányai Gyógyszerárugyár). The values obtained were low, indicating that a hyperhormonal state was not involved in the genesis of these malignant growths and was not even simultaneously present. In fertile age, during which the incidence of endometrial-tuberculosis is high, a reticulum sarcoma originating from tissues of the genital canal invaded by tuberculosis is uncommon, presumbly due to lively genital hormonal activity. The low levels of follicle hormone in the samples tested were in agreement with the fact that follicles or stroma hyperplasia of the ovary could not be detected in any of our cases.

Like that of cancer, the *oncogenesis* of the endometrial sarcoma is unknown. Some authors have suggested a correlation between the sarcoma of the endometrial stroma and endometriosis (R. MEYER, RUPPERT, SCHRANK, WHEELOCK—STRAND, and others). The associated incidence of the two conditions is however, low and thus it seems unlikely that there would be a genetical relationship. It has been suggested several times that the genital tuberculosis may be involved in the genesis of malignant endometrial growths. This possibility arose in our cases 2 and 3, too. One can argue, however, that the incidence of genital tuberculosis decreases right in that age (after the climax) when the frequency of genital malignancy is increasing and thus the existence of a causal relationship between the two conditions cannot be substantiated. In view of this fact it appears natural that in post-climacteric age the two conditions rarely occur in the same person. On the other hand, we, too, have observed a case of cancer of the uterine neck associated with genital tuberculosis. Recently, GÁBOR and BUKOVINSZKY have reported a similar case. Tuberculosis of the portion associated with cancer has been described by MASCOTTA, DE LOZ, BONNET BUILLARD, ALBERTINI and PATTI, EVELBAUER and others. BIENENFELD reported that a case of untreated tuberculosis of the portion showed signs of cancrous degeneration as late as 10 years after onset. In the case described by SZIRMAI and BAJUSZ an epithelial cancer developed 15 months after the streptomycin-induced healing of a tuberculotic lesion in the portion. STOLOWSZKY claimed that cancer of the corpus and endometrial tuberculosis were genetically related conditions, and in support of this view mentions the case of KÜCKEN, in which sarcomatous degeneration of the endometrium occurred in conjunction with tuberculosis.

We have observed the simultaneous occurrence of portion or endometrial tuberculosis and lymphosarcoma of these structures. In our case 3., the primary sarcoma + tuberculosis, of the portion was associated with pulmonary tuberculosis, still it appeared that the tuberculous affection of the portion was due to contact infection from the vagina rather than to spread of infection via the blood stream. The patient had namely no genital (endometrial, tubal, etc.) tuberculosis. It is known that independent tuberculosis of the portion is a rare condition, and that the portion is infrequently affected even in the presence of genital tuberculosis (in 1 per cent according to KOVÁCS, HEINEMANN and others). In our case 2, endometrial sarcoma was associated with tuberculosis in a 74 years old woman, who in the age of fertility gave birth to 7 children but had no gynaecological disease at all. Neither was she aware of any genital disorder during 20 years of post-climax. She had no extragenital tuberculosis, either. As judged on the basis of the absence of caseation, calcification, etc., and in view of the fact that the adhaesions were subchronic in nature, the productive genital tuberculosis was apparently not an old process. The possibility cannot be excluded that in these patients the tuberculosis of the portion or of the endometrium and the reticulosarcomatous growth had commenced simultaneously or, at least,

with only a short time between them, and one process (most probably the tuberculotic one) has played a role in the genesis of the other (probably of the sarcoma). The existence of a genetical relatinship between the two conditions seems probable in view of the fact that in both conditions increased activity or degeneration of endometrial lymphoreticular tissues are known to occur. On the basis of recent information on preblastomatoses it may be conceived that the degenerative or inflammatory, and subsequent reparatory changes induced by the tuberculotic infection may easily cause such atypical cells and tissue elements to be formed, which although identical in morphology and architecture with benign cells, can be the source of malignant growth when exposed to oncogenetic effects. In support of this hypothesis is the observation of ROULET and HURT that, in tissues inflamed due to tuberculosis or other bacterial infection, accumulation of cells, follicle-like structures frequently arise in the lymphoreticular wall of newly formed vessels (capillaries) as the first line of defense against bacterial, toxic and other untoward effects in front of the lymphatics. ROULET and HURT claim that such an increase in lymphatic tissue frequently occurs in chronic inflammations of the thyroid gland, prostate and of the portion (erosive inflammation, in the latter case). We, too, could confirm this not only in the case of erosions, but also in follicular colpitis (in about 24 per cent of the histologic examinations of the portion), as a reactive change accompanying these chronic inflammations. In follicular colpitis the so-called follicle is a subepithelial accu mulation of lymph cells in the mucosa of the portion and vagina. According to ROULET and HART, in these heterotopic (lymphatic) tissues blastomatous growth or lymphoreticular sarcoma may develop under the influence of as yet unclarified factors, including oncogenetic effects. In support of this view we refer to a similar case of reticulosarcoma of the portion reported, and explained in a similar manner, by WERTHEMANN of the thyroid gland and of the prostate would develop in a similar way following chronic infections. It is therefore quite possible that in our cases 2 and 3 the tuberculous proliferation and tissue excitation in the vaginal portion and endometrium were in part responsible for the development of sarcomatous degeneration. Of course beside these the involvement of other blastomogenic factors is indicated by the fact that sarcoma has developed in the tuberculous endometrium, but not in the similarly affected tuba.

On the basis of our 3 cases and data in the literature the following conclusions are drawn.

1. Sarcoma of the endometrial stroma (s. intramucosum) is a very rare condition, its ratio to sarcomas originating in myoma and normal myometrium being 1 : 3—5. Isolated primary sarcoma of the portion is especially rare. According to LEWIN, the total number of cases reported so far does not exceed 17 or 18. The associated occurrence of *endometrial sarcoma* and *tuberculosis*, either of the portion or of other parts of the genital tract, is a unique finding. We could detect one case of each so far. As the cases we know of occurred in old women it is

assumed that changes in metabolism, hormonal functions, etc. in old age create favourable conditions for the development of such malignancies. As determined in tests of hormonal function, the patients were in the state of hormonal inactivity as in the samples of blood or of urine tested neither the gonadotropic, nor the follicle hormone reached measurable levels. The frequent incidence of lymphoreticular structures among endometrial sarcomas of old women is noteworthy. The precipitating factor of sarcomatous growth in these tissue elements is unknown. Of local injuries infections may play a role ; in two of our cases the tuberculous process present could be suspected of being involved in the genesis of malignant growth. Data in the literature and personal experience have shown that lymphoreticular sarcoma in old women is almost non-susceptible to radiation effects. However, as compared to other types of uterine sarcoma, they are relatively benign, in spite of the fact that they readily tend to form metatases in lymph and blood vessels.

Summary

Four cases of primary reticular sarcoma of the endometrium have been described. Each of them developed in old age and two occurred in conjunction with endometrial tuberculosis. In one patient (a 52 years old female) both the reticulosarcomatous and the tuberculous process was restricted to the portion. In an other patient (a 74 years old women), the reticulosarcomatous growth of the endometrium was associate with tuberculosis. In the latter patient portion and cervix were apparently normal and the tubae showed chronic tuberculosis only. In the third and fourth patient (two 70 years old women) the reticular sarcoma of the endometrium was not associated with genital tuberculosis.

The rarity of endometrial sarcoma, its relation to postclimacteric age and senescence have been discussed together, with the potential role of genital tuberculosis and of old age in the genesis of the malignant growth and the problems of therapy, prognosis, etc.

Acknowledgement

I am indebted to DR. V. HEIM, for performing the histologic examinations, diagnosing and making available to us the specimens examined.

REFERENCES

1. CROSSEN, H. S., CROSSEN, R. J.: (1948.) Operative Gynecology, St. Louis 179—184. — 2. EVELBAUER, K.: (1954.) Portiocarcinom und Tuberculose. Ber. ges. Gyn. Geb., *1—2*, 44. — 3. HERENDI, J.: (1953.) A méhsarcomáról. Sarcoma of the uterus. Orvosi Hetilap *27*, 271. (Hung. only.) — 4. HURT, P.: (1953.) Über die Neubildung von Lymphfollikeln bei chr. Entzündung. Schweiz. Ztschr. Path. Bakt. *16*. 6. 954. — 5. KREIBICH, O.: (1952.) Über das kolposkopische Bild a) des primären Portiosarcoms, b) des luetischen Primäreffektes der Portio. Zbl. Gyn. *11*. 438. — 6. KINNUNEN, O., NUMERS, C.: (1954.) Endometrial sarcoma. Two further cases. Ber. ges. Gyn. Geb. *52*. 3—4. — 7. LORK, E.: (1949.) Prim. Sarkom der Portio Vaginalis Zbl. Gyn. *71*, 625. — 8. LEWIN, E.: (1953.) Über ein primäres Traubensarcom der Portio. Zbl. Gyn. *17*. 654. — 9. NOVÁK, EM.: (1950.) cit. Mac Farlene : Sarcoma of the Uterus. Am. J. Obst.

Gyn. *59*. 1319. — 10. Mac Farlene, K. T.: (1950.) Sarcoma of the Uterus. Am. J. Obst. Gyn. *59*. 1304. — 11. Ruzicska Gy.: (1948.) A méhsarcomáról a debreceni Női Klinika 36 esetének alapján. A debreceni Női Klinika Közleményei, 263—290. (Hung. only.) — 12. Specht er, H. J.: (1954.) Zur Klinik des Uterussarcoms. Ber. ges. Gyn. Geb. *51*. 40. — 13. Ruppert, H.: (1949.) Zur Genese der Schleimhautsarcome des Uterus. Zbl. Gyn. *7*. 625. — 14. Seitz, L., Amreich, A.: (1943.) Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin—Wien. Lief. *4*. 140. — 15. Stoeckel, W.: (1952.) Lehrbuch des Gynaekologie. Leipzig. pp. 433—437. — 16. Szendi B.: (1943.) Kizáródott méhelőesés, méhnyakrák és függelék tuberculosis. Orvosi Hetilap. Orvostudományi Közlemények, *21*. (Hung. only.) — 17. Szendi B.: (1943.) A portio elsődleges sarcomája. Nőorvosok Lapja, *10*. (Hung. only.) — 18. Szendi B.: (1944.) Vulvatuberculosis. Orvosi Hetilap. Orvostudományi Közlemények. *19*. (Hung. only.) — 19. Szendi, B.: (1943.) Gleichzeitiges Vorkommen von incarc. Prolaps, Cervixkrebs und Adnextuberculosis. Zbl. Gyn. *10*. — 20. Szirmai, E., Bajusz, J.: (1945.) An Stelle der ausgeheilten Portiotuberculose aufgetretenes Carcinoma. Ber. ges. Gyn. Geb. *51*. — 21. Thornton, W. N., Carter, J. P.: (1951.) Sarcoma of the Uterus. A Clinical Study. Am. J. Obst. Gyn. *62*. 294. — 22. Stolowsky, H. J.: (1950.) Isolierte Uterustuberculose und Corpuscarcinome. Zbl. Gyn. *24/a*, 1921.

РЕТИКУЛОСАРКОМА И ТУБЕРКУЛЕЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МАТКИ. ДАННЫЕ К ОНКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Б. СЕНДИ

Автор дает описание четырех случаев первичной ретикулярной саркомы слизистой оболочки матки. У одной женщины (52 года) туберкулезное заболевание шейки матки, а у одной матроны (74 года) туберкулезное заболевание слизистой оболочки матки были сопровождены саркоматозным разрастанием из ретикулярных клеток. У первой больной в слизистом слое стенки матки и в придатках матки не было обнаружено ни туберкулезного, ни саркоматозного вырождения. У второй больной автор — после предварительных безуспешных облучений рентгеновыми лучами — удалил чревосечением гематосаркометра величиной в головку новорожденного и метастаз, находящийся в сигмовидной кишке. Автор обнаружил у этой больной в слизистом слое стенки матки туберкулезное + саркоматозное вырождение, portio и cervix были невредимыми, а в трубах он нашел только хроническое туберкулезное воспаление. В 3. и 4. случаях (70 летние возрасты) первичная саркома из ретикулярных клеток слизистой оболочки матки образовалась независимо от туберкулеза. Автор занимается с редкой встречаемостью саркомы слизистой оболочки матки, с ее отношением к послеклимактерическому периоду и старческому возрасту, а в частности с возможной онкогенетической ролью туберкулеза половых органов и старческого возраста в возникновении саркомы из ретикулярных клеток эндометрия.

RETIKULOSARKOM UND TUBERKULOSE DER GEBÄRMUTTERSCHLEIMHAUT. ÜBER DIE ONKOGENETISCHE ROLLE DER TUBERKULOSE

B. Szendi

Autor beschreibt vier Fälle von primärem Retikulosarkom der Gebärmutterschleimhaut. Bei einer 52 jährigen Frau gesellte sich zur tuberkulösen Erkrankung der Portio, bei einer 74 jährigen Matrone zur tuberkulösen Erkrankung der Gebärmutterschleimhaut eine retothelsarkomatöse Wucherung. Bei der Erstgenannten war in der Gebärmutterschleimhaut und in den Adnexen weder eine tuberkulöse noch eine sarkomatöse Entartung nachweisbar. Bei der Letztgenannten wurde nach vorhergehender erfolgloser Röntgenbestrahlungen ein Bauchschnitt vorgenommen und eine neugeborenenschädelgrosse Hämatosarkometra und aus dem Sigma eine Metastase entfernt. Bei dieser Kranken wurde in der Gebärmutterschleim-

haut eine tuberkulöse und sarkomatöse Entastung festgestellt. Portio und Zervix waren intakt und auch in den Tuben war nur eine chronische tuberkulöse Entzündung vorhanden. Im 3. und 4. Fall (Alter von je 70 Jahren) entwickelte sich das primäre Retikulosarkom der Gebärmutterschleimhaut unabhängig von der Tuberkulose. Der Autor Beschäftigt sich mit dem seltenen Vorkommen des Gebärmutterschleimhautsarkoms, erörtert den Zusammenhang mit dem Postklimakterium und Senium, und im besondere die mögliche onkogenetische Rolle der Tuberkulose der Genitalorgane und des Alters in der Entstehung des primären Retikulosarkoms der Gebärmutterschleimhaut.

Balázs SZENDI, Gyula, Kórház, Hungary.

Institut für gerichtliche Medizin der Medizinischen Universität, Budapest
(Vorstand: Prof. Gy. Incze)

ÜBER DIE PERIARTERIELLEN LYMPHSPALTEN DER LUNGE*

L. Tamáska und. L. Harsányi

(Eingegangen am 10. Dezember 1954)

Im Laufe von Untersuchungen über die aus der intrapulmonalen Druck steigerung und aus der konsekutiven Verletzung des Lungengewebes stammenden sog. pulmogenen Luftembolie hatte einer von uns (28) darauf hingewiesen, dass wir in diesen Fällen vor allem an arterielle Aspirationsluftembolie gedacht haben, die Gasansammlung jedoch wider Erwarten in der rechten Herzhälfte fanden. Anfangs nahmen wir an, dass die in den grossen Kreislauf gelangte alveoläre Luft nach passieren der Kapillaren in die rechte Herzhälfte eingedrungen war ; später schrieben wir der Verletzung der Lymphgefässe eine Rolle zu. Aus diesem Grunde erwies sich eine eingehendere Untersuchung der Lungenlymphgefässe, bzw. der einschlägigen Literatur als nötig aus der letzteren ging hervor, dass einerseits die Angaben veraltet, anderseits zahlreiche Fragen noch umstritten sind, wenn auch in letzter Zeit nicht nur die Theoretiker, sondern auch die Kliniker für den Lymphkreislauf der Lunge gesteigertes Interesse zeigen. Um uns kurz zu fassen, weisen wir hier nur auf die seit der ersten Beobachtung von Rudbeck (25) im Jahre 1651 und den bahnbrechenden Monographien von Cruikshank (4, 1786) und Mascagni (20, 1787) erschienenen grundlegenden Mitteilungen vor allem auf die Feststellungen bzw. bekannten gegensätzlichen Auffassungen von Kölliker (13), Klein (12), Sappey (26), Teichmann (29) und Miller (21) hin. Von den von diesen Autoren behandelten Fragen greifen wir jetzt nur das Problem der perivasalen Lymphspalten heraus, das uns — im Zusammenhang mit den bereits erwähnten Untersuchungen in anderer Richtung — besonders interessierte.

Die in der Umgebung der Lungengefässe befindlichen Lymphspalten, Lymphräume sind zwar auch schon früher erwähnt, jedoch grundlegend erst 1940 Hayek (7) besprochen worden. Dieser Autor betont, dass bei der Behandlung dieser Frage im allgemeinen die alten, noch aus den Jahren 1900 stammenden Angaben und Bilder Millers angeführt werden, der jedoch nur die perivaskulären kleinen Lymphgefässe beschreibt, während nach seinen (Hayeks) neueren Untersuchungen in der Umgebung der Gefässe auch weite Lymphspalten anzu-

*Vortrag auf dem Kongress 1954 der Pathologen-Fachgruppe.

treffen sind. Das Gefäss ist von diesen Lymphspalten vollständig umgeben und deren Wand an Lungengewebe befestigt. Diese Spalten werden insbesondere dann gut sichtbar, wenn wir die Lunge durch Auffüllung von der Trachea her fixieren, wobei das Lungengewebe sozusagen aufgeblasen wird, die Arterien jedoch im kontrahierten Zustand bleiben, so dass sich das Lungegewebe von den Gefässen entfernt und die Spalte gut sichtbar wird. HAYEK beruft sich auch darauf, dass ASCHOFF beim Krebs der Lungenlymphgefässe auch die mit Tumormasse gefüllten, erweiterten periarteriellen Lymphspalten erwähnt, ohne dass er jedoch nähere anatomische oder pathologisch-anatomische Angaben über deren Natur bieten würde. Vor ihm hatte auch FRANKE (6) darüber berichtet, dass die Lungengefässe häufig von der Adventitia entsprechenden Lymphspalten umgeben und diese als präformierte Lymphräume zu betrachten sind. Gegen den Umstand, dass es sich um ein Kunstprodukt handelt, spricht auch die Tatsache, dass das Tumorgewebe in karzinomatösen Fällen ebenso einen grossen Teil des Gefässumfanges einnimmt wie die Injektionsmasse. Laut HAYEK wird die Richtigkeit seiner Feststellungen auch dadurch bekräftigt, dass bei Tieren die periarteriellen Lymphspalten der Lungen vor ihm schon von mehreren Autoren beschrieben wurden. So von BAUDRIMONT und MAUGEIN-MERLET (2) beim Meerschweinchen, von DUBREUIL (5) beim Rind, von LACOSTE und BAUDRIMONT (15) beim Delphin. HAYEK sieht die Bedeutung der periarteriellen Lymphspalten darin, dass sie die Wand der Arterien vom elastischen Lungengewebe trennen, so dass die intrapulmonalen Druck- und Spannungsveränderungen nur auf diese Spalte wirken, während der Durchmesser der Arterie ausschliesslich von der Nerveneinwirkung, vom Blutdruck und der Elastizität der Gefässwand abhängt. Die periarteriellen Lymphspalten spielen demnach eine räumlich-neutralisierende Rolle. Bei der Einatmung sind die Spalten weit, bei der Ausatmung eng, das Gefässlumen, welches sie umgeben, ist jedoch unverändert.

Die Mitteilung von HAYEK wurde von MARASCHIO (19) als unrichtig bezeichnet ; letzterer berief sich auch auf die Untersuchungen von LUNA (17), der perivaskulär so weite Spalten, wie sie von HAYEK beschrieben wurden, nicht feststellen konnte. Laut MARASCHIO erwähnt auch IVANOV (9) — der sich mit den Lungenlymphgefässen sehr eingehend befasst hatte — keine so weiten periarteriellen Lacunae wie HAYEK, wenn auch seine Untersuchungen erweisen, dass das perivasale Bindegewebe feine Risse enthält, welche die Ausgangsstellen der Lymphgefässe sein sollen. Auch POLICARD (22) erkennt die Feststellungen IVANOVs als richtig an. IVANOV ist ein hervorragender Forscher auf dem Gebiet des Lymphgefässsystems der Lunge und hat auch den intraadventitialen Räumen der Lungen grosse Aufmerksamkeit gewidmet ; seiner Ansicht nach umgeben diese die Blutgefässe der Lunge in Form von fenestrierten Hüllen, und er hält es für eine erwiesene Tatsache, die keiner neuen Bestätigung bedarf, dass zwischen diesen lymphoiden Spalten und den entstandenen Lymphgefässbahnen ein unmittelbarer Zusammenhang besteht.

Neben diesen literarischen Dementis hat MARASCHIO auch selbständige Untersuchungen durchgeführt und mit verschiedenen Lösungen tracheobronchial fixierte Meerschweinchen-, Säuglings- und Erwachsenen-Lungen auf verschiedene Weise gefärbt. Auf Grund seiner Untersuchungen gelangte er zu der Feststellung, dass die von HAYEK beschriebenen Lymphgefässe entweder überhaupt nicht oder nur sehr selten zu sehen sind, und zwar hauptsächlich nur dann, wenn die Fixation der Lungen nicht im Ganzen geschieht, sondern aus ihnen kleine Stückchen zur Untersuchung herausgeschnitten werden. Die Spalten, an deren Wand eine Endothelauskleidung nicht nachgewiesen werden konnte — schon aus diesem Grunde dürften es keine Lymphspalten sein —, sind seiner Ansicht nach Kunstprodukte oder Folgen der Fixation oder einer postmortalen Veränderung und kommen in der Weise zustande, dass das periarteriell gelagerte lamellare Bindegewebe bei der Behandlung des Materials rupturiert wird.

In seiner Antwort auf die Abhandlung von MARASCHIO betont HAYEK, dass von einem Kunstprodukt keine Rede sein könne. Die Fixation war nach Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung in situ vorgenommen und das Material in Zelloidin eingebettet worden. Die Spalten hält er deshalb für Lymphräume, weil an ihrer Wand Endothelauskleidung festgestellt werden kann, weil sie mit den peribronchialen Lymphgefässen kommunizieren und in den verbindenden Gefässen auch Klappen anzutreffen sind.

Nach den Untersuchungen von RAVITSCH—STSCHERBO (23) beginnt das Lymphgefässsystem der Lunge mit den peribronchialen und perivasalen Lymphräumen. Das peribronchiale Lymphgefässgeflecht zeigt das Bild valvulärer Lymphgefässe, während die perivasalen Geflechte als klappenlose, kompliziert strukturierte, membranöse Scheide bzw. Mantel von grossem Fassungsvermögen die Gefässe umgeben. ROTENBERG (24) gelangte zu ähnlichen Feststellungen und erkennt die Ansicht von IVANOV nicht an, dass es sich hier nicht um ausgeformte Gefässe sondern um spezielle intraadventitiale Räume handeln solle.

Auch TOCKER und LANGSTON (30) haben sich mit den perivasalen Spalten der Lunge beschäftigt ; sie erwähnen deren Vorhandensein als allgemein akzeptierte These und betonen, dass diese Spalten bei verschiedenen pathologischen Prozessen gut sichtbar werden, z. B. dann, wenn sie sich bei der Ruptur der neben den Spalten liegenden Alveolen mit Luft füllen. Sie beziehen sich auch auf die Mitteilungen von MACKLIN (18) und JOANIDES—TSOULOS (10), betonen aber auch, dass die diesbezüglichen Angaben trotz der erwähnten Daten noch immer als recht ärmlich bezeichnet werden müssen, weshalb sie es für nötig halten, die periarteriellen Spalten makroskopisch, mikroskopisch und mit Hilfe der Röntgenstrahlen am Hund zu demonstrieren.

In Ungarn hat über diese Frage F. KISS (11) auf dem Kongress der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft im Jahre 1952 berichtet bzw. die doppelte Wand der Arteria pulmonalis, die Scheide in der Umgebung der grossen Äste der Arteria pulmonalis und die Membrana periarterialis demonstriert. Seine

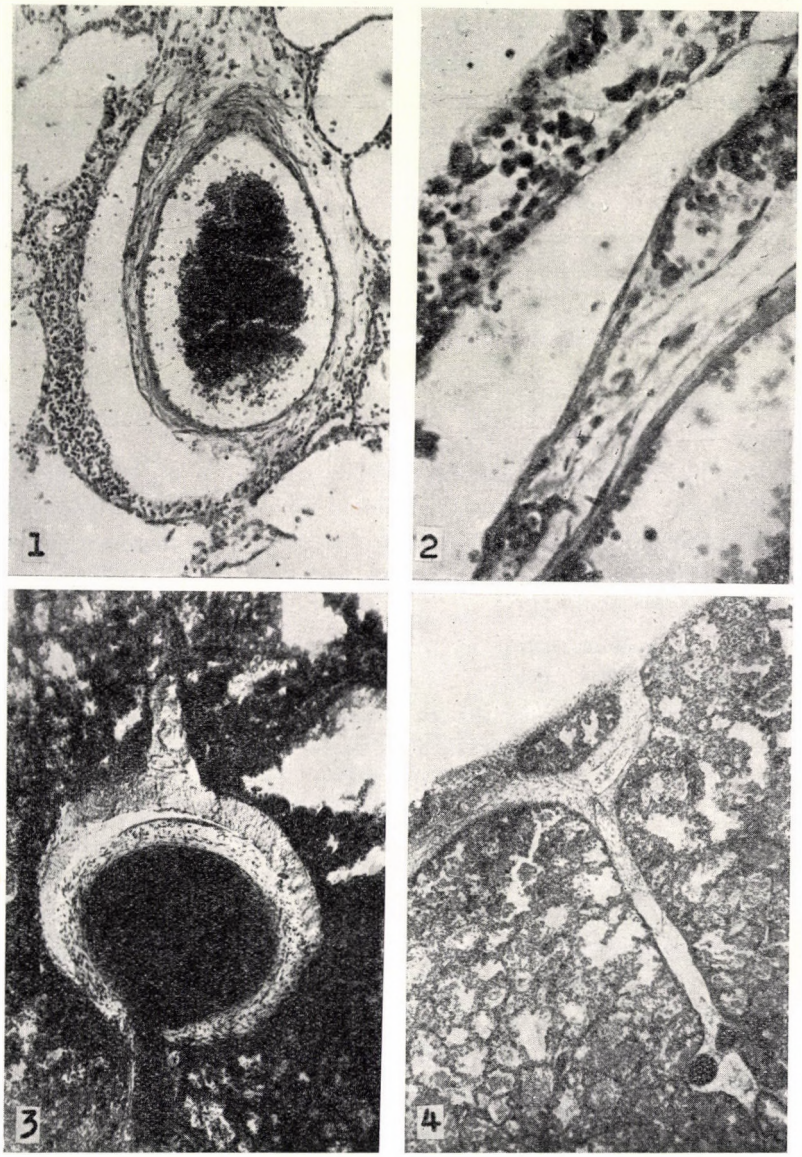


Abb. 1. Perivasale Lymphspalte. Tracheobronchiale Fixierung, Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 2. Teil aus Abb. 1 in stärkerer Vergrösserung

Abb. 3. Mit Transsudat ausgefüllte perivasale Lymphspalte. Fixierung in warmem Formalin, Gefrierschnitt, Sudanfärbung

Abb. 4. Anastomose oberflächlicher und tiefer Lymphgefässe. Fixierung in warmem Formalin. Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Mitteilung ist damals heftig angegriffen worden ; die perivasale Spalte wurde als Kunstprodukt, die daran geknüpfte funktionelle Rolle — die sich bei der Einatmung erweiternde Arteria pulmonalis fördert den Kreislauf durch „Ansaugung" der rechten Herzkammer — als aphysiologisch bezeichnet. In einer späteren Mitteilung betonte KISS den serösen Charakter der Membran und verneinte die Möglichkeit einer Lymphspalte.

Im Hinblick auf diese gegensätzlichen Angaben hielten wir es für nötig, die Frage an menschlichem Material zu untersuchen. Wenn wir die Lunge tracheo-bronchial fixierten, erhielten wir ein Bild, das mit den von HAYEK veröffentlichten Abbildungen vollkommen übereinstimmte (Abb. 1). Bei starker Vergrösserung (Abb. 2) konnte festgestellt werden, dass die perivasale Spalte entschieden über eine Wand verfügt und die Wand mit einer dünnen Endothelauskleidung bedeckt ist. Bei unseren Untersuchungen suchten wir injizierte Präparate zu vermeiden und waren bestrebt — wie dies auch TOCKER und LANGSTON erwähnen —, periarterielle Lymphspalten zu suchen, die bei den verschiedenen pathologischen Prozessen gut sichtbar werden und sozusagen auf natürlichem Wege mit verschiedenen Stoffen : Exsudat, Blut, Luft, karzinomatöse Masse injiziert wurden und auf diese Weise die Möglichkeit eines Kunstproduktes mit Sicherheit ausschlossen.

In den aus der Lunge eines zweiwöchigen Säuglings stammenden Präparaten (Abb. 3) — der Säugling war an einer aller Wahrscheinlichkeit nach durch Milchaspiration verursachten lobären Lungenentzündung gestorben — war die mit einem homogenen Stoff — Exsudat? — gefüllte, das Gefäss zirkulär umgebende Lymphspalte deutlich zu sehen ; sie verfügte über eine entschiedene Wand, und an einer Seite war auch ein Nebenast zu sehen. Es ist auch deshalb wichtig, den Nebenast zu betonen, weil auch die Anwesenheit eines solchen dagegen spricht, dass es sich hier um einen bei der Behandlung des Materials entstandenen Einriss handeln könne. Auch LAUCHE (16) teilt in Verbindung mit einer lobären Lungenentzündung im Säuglingsalter ein ziemlich ähnliches Bild mit.

Im Zusammenhang mit diesem Bild halten wir es für erforderlich zu erwähnen, dass die Fixation durch Einlegen des herausgeschnittenen Lungenstückchens in warmes Formalin erfolgt war. Erwähnt werden muss ferner, dass ähnliche Bilder am prägnantesten dann zu sehen waren, wenn die Fixierung auf gleiche Weise geschah, und dass eine ziemlich grosse Abweichung entstand, wenn wir ähnliche Teile derselben Lunge z. B. nach alkoholischer Paraffineinbettung untersuchten. Trotzdem halten wir diese Spalten nicht für Kunstprodukte, die Fixierung in warmem Formalin halten wir für einen „Kunstgriff", der den Pathologen schon seit langem bekannt und zum Nachweis eines Transsudates oder Ödems gebräuchlich ist. Gegen den Umstand, dass die Spalte ein Kunstprodukt sei, sprechen ihre regelmässige, gut entwickelte Wand, die einmündenden Seitenäste, ferner die Tatsache, dass sie stets nur periarteriell anzutreffen sind.

Der letzteren Erscheinung kommt — worauf wir später eingehen werden — in funktioneller Hinsicht grosse Bedeutung zu ; hier sei nur erwähnt, dass die beschriebene Spalte, wenn sie ein Kunstprodukt wäre, auch perivenös in Erscheinung treten müsste.

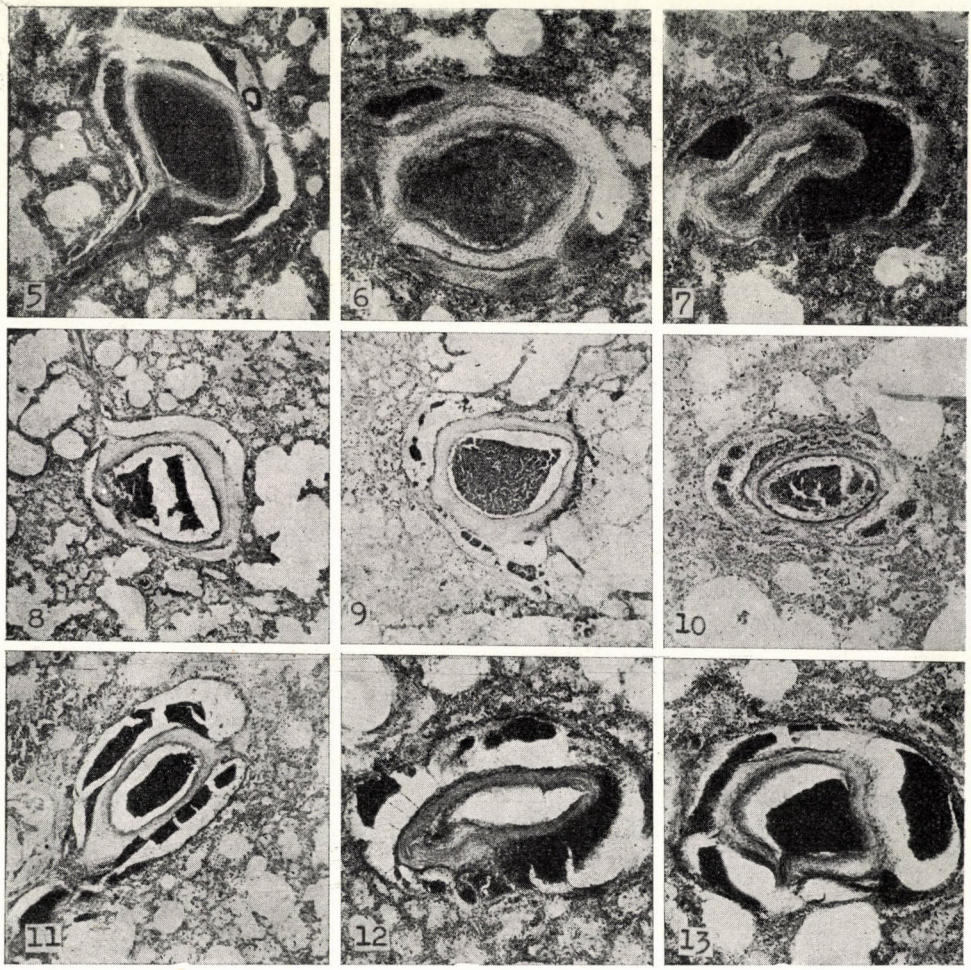


Abb. 5—7. Mit Blut gefüllte perivasale Lymphspalte. Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 8—13. Mit Blut gefüllte perivasale Lymphspalte. In Gelatine eingebetteter Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Aus unseren Untersuchungen ging ferner hervor, dass das subpleurale Lymphgefäss mit Hilfe des interlobulären Lymphgefässes mit der perivasalen Spalte kommuniziert (Abb. 4). Im Zusammenhang mit diesem Bild verweisen wir auch auf den auf Abb. 3 sichtbaren Nebenast. Auch vom Gesichtspunkt der vielumstrittenen Beziehung zwischen den oberflächlichen und tiefen Lymph-

gefässen der Lunge ist dieses Bild lehrreich. Bereits CRUIKSHANK hat 1786 die Auffassung zum Ausdruck gebracht, dass sich die oberflächlichen und tiefen Lymphgefässe der Lunge erst in den Lymphknoten der Lungenwurzel vereinigen. KRAUSE nimmt ebenfalls diesen Standpunkt ein, und MILLER hat sich die Beziehung in ähnlicher Weise vorgestellt, als er betonte, dass die erfolgreiche Füllung der oberflächlichen Lymphgefässe von den tiefen Lymphgefässen her ausschliesslich in der Weise erklärt werden kann, dass die Masse von den Lymphknoten im Hilus retrograd vordringt. Demgegenüber waren schon seit MASCAGNI andere Autoren der Auffassung, dass die oberflächlichen und tiefen Lymphgefässe miteinander zusammenhängen. Laut STEFKO (27) bestehen zwischen den tiefen und oberflächlichen Lymphgefässen zahlreiche Verbindungen, insbesondere im interlobulären Lymphnetz, dessen Kapillaren die Lymphe sowohl von der Lungenoberfläche als auch von den tieferen Teilen abtransportieren. Auch IVANOV betont die Bedeutung der perivasalen Räume für die Verbindung zwischen den tiefen und oberflächlichen Lymphbahnen. SAPPEY hat die Klassifizierung der Lungenlymphgefässe in oberflächliche und tiefe geradezu als unzweckmässig bezeichnet, da diese Einteilung im Hinblick auf die engen Beziehungen zwischen den beiden Gruppen nur formal und von topographischem Charakter sei.

In einem unserer kennzeichnenden Fälle wurde die Füllung der perivasalen Lymphspalten mit Blut beobachtet bzw. war der perivasale Lymphraum durch die Auffüllung der Spalten mit Blut gut sichtbar geworden (Abb. 5—13). Diese Bilder stammen von der Lunge eines dreiwöchigen Säuglings, der aller Wahrscheinlichkeit nach infolge Aspiration von Erbrochenem an Erstickung verstarb und bei dem sich wegen der bei der verzögerten Erstickung eingetretenen Lungengewebeläsion die Lymphbahnen und daher auch die perivasalen Lymphspalten mit Blut anfüllten. Diese Bilder waren nicht nur auf den in warmem Formalin fixierten Gefrierschnitten gut sichtbar, sondern im Gegensatz zu dem vorhin Gesagten auch auf Schnitten in Paraffineinbettung, was verständlich erscheint, da es sich in diesem Fall nicht um eine histologisch schwer zu behandelnde Ödemflüssigkeit handelt, sondern um eine stellenweise recht massive Bluteffusion. Ähnliche perivasale „Ringblutungen" fand CORTEN (3) bei durch Influenza bedingter Pneumonie ; dasselbe beobachtete BALOGH (1) anlässlich der Influenzaepidemien in den Jahren 1918—1922 und 1929.

Im sämtlichen Präparaten konnte auch, wie Abb. 14—17 zeigen, festgestellt werden, dass die perivasale Lymphspalte ausschliesslich in der Umgebung der Arterien, jedoch niemals der Venen anzutreffen ist. Die funktionelle Bedeutung dieser Feststellung erblicken wir darin, dass die Spalte die Arterie bzw. richtiger deren Lumenveränderungen — wie dies auch von HAYEK betont wird — von den intrapulmonalen Druckveränderungen unabhängig macht. Wir glauben, dass in diesem Zusammenhang an das Bernoulische hydrodynamische Paradoxon gedacht werden muss, auf dessen Bedeutung in der Physiologie des Kreislaufes

auch ZSELYONKA (31) hingewiesen hatte. Aus Untersuchungen mit dem Röntgenkinematographen ist bekannt, dass sich der Schatten der grossen Gefässe des

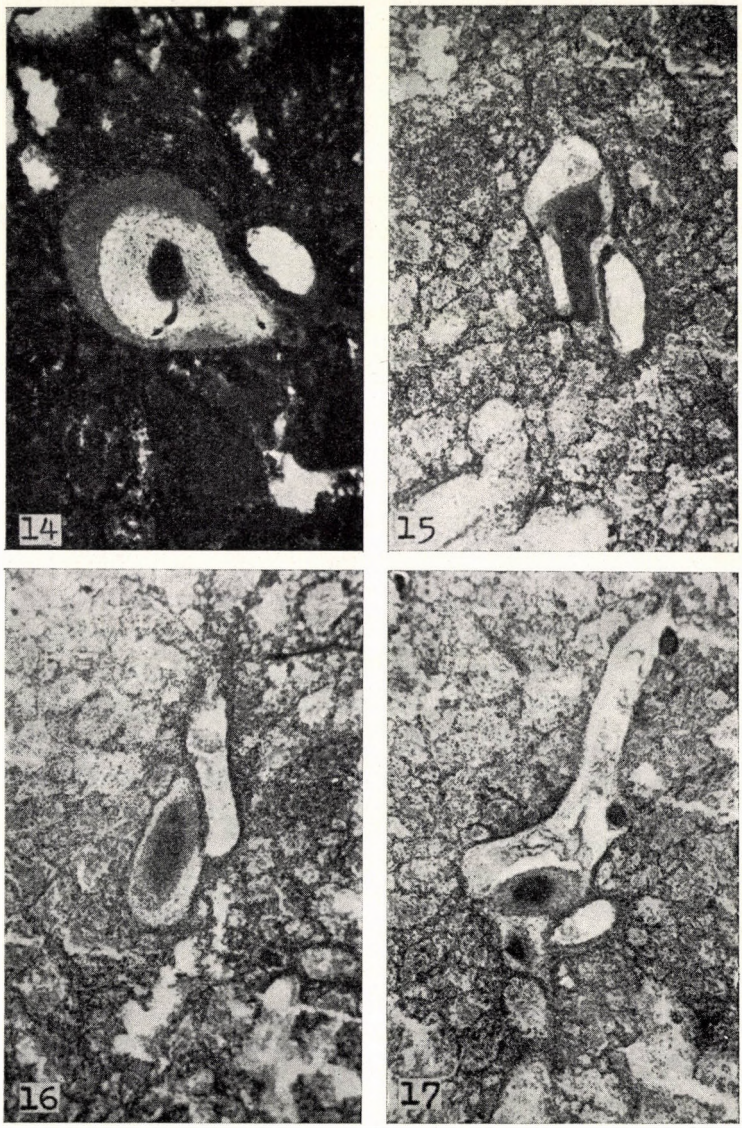


Abb. 14—17. Die Arterien umgebende, aber in der Umgebung der Venen nicht anzutreffende Lymphspalten. Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosinfärbung

ertrunkenen Menschen verbreitert. 70% des hydrostatischen Wasserdruckes werden nämlich auf die Thoraxwand übertragen, und der aus diesem Grunde zunehmende intrathorakale Druck führt durch Übertragung auf die Wand der

grossen Gefässe zur Steigerung des durch das kreisende Blut ausgeübten Druckes worauf sich die grossen Gefässe, obwohl der äussere Druck zugekommen hat, in paradoxer Weise erweitern. Dieses als Paradoxon erscheinende Phänomen lässt sich mit dem BERNOULLIschen Lehrsatz erklären, wonach die Summe der potentiellen und kinetischen Energie der strömenden Flüssigkeit konstant ist: $\frac{v^2}{2g} + p = \text{const.}$ Wenn demnach der Druck des kreisenden Blutes (p) infolge der intrathorakalen Drucksteigerung zunimmt, so muss das andere Glied der Formel $\left(\frac{v^2}{2g}\right)$ abnehmen, da die Summe der beiden Energiemengen nur auf diese Weise konstant bleiben kann. Die Abnahme der Blutströmungsgeschwindigkeit dagegen führt zur Stauung, so dass anstelle der zu erwartenden Kontraktion die Dilatation der grossen Gefässe zustande kommt.

Im Besitze dieser Kenntnisse sind wir der Ansicht, dass sich in bezug auf den Zusammenhang zwischen der Kapazität der Lungengefässe und den intrapulmonalen Druckveränderungen drei Möglichkeiten ergeben:

1. Wenn das hydrodynamische Paradoxon im Lungekreislauf nicht zur Geltung käme, würden die Äste der Arteria und Vena pulmonalis infolge der Atmungsmechanik ihr Lumen gleichzeitig und auf gleiche Weise verändern, und zwar würden sie sich bei der Einatmung (Druckzunahme) verengern, bei der Ausatmung (Druckabnahme) erweitern. Für den Lungenkreislauf wäre dies unseres Erachtens nicht vorteilhaft, und es ist auch wahrscheinlich, dass es sich nicht so verhält.

2. Wenn wir das Bernoullische Gesetz allein, ohne die neutralisierende perivasale, funktionell bedingte Scheide auf die Lunge beziehen, würde dieses für den Kreislauf keinen Vorteil bedeuten. Auch in diesem Falle würden die Äste der Arteria und Vena pulmonalis ihre Kapazität zu gleicher Zeit und auf einmal verändern, nur in entgegengesetzter Weise, wie in Punkt 1 angegeben. Indessen ist es nicht wahrscheinlich, dass in diesem Falle bei der Ausatmung das paradoxe Weise die Verengerung der Gefässe eintreten würde, da die infolge Senkung der Rippen und Erhöhung des Diaphragmas eintretende Thoraxverengerung sowie die Exspirationsretraktion der Lungen die intraalveoläre Drucksenkung bis zu einem gewissen Grade kompensieren und dies dazu führen würde, dass bei Fehlen der periarteriellen Scheide im Sinne des *Bernoulli*schen Gesetzes die Lungengefässe sich nicht nur bei der Einatmung, sondern möglicherweise auch bei der Ausatmung erweitern.

3. Die periarterielle Scheide macht die Äste der Arteria pulmonalis von den intrapulmonalen Druckveränderungen unabhängig, und die mit den Druckveränderungen zusammenhängenden, dem *Bernoulli*schen Gesetz entsprechenden Erscheinungen spielen sich nur an der perivasalen Scheide ab, während das Lumen der Arteria pulmonalis selbst unverändert bleibt. Das Fehlen dieser Scheide in der Umgebung der Vena pulmonalis-Äste und das Phänomen des

hydrodynamischen Paradoxons führen unserer Ansicht nach zusammen mit den in Punkt 2 bereits angeführten Überlegungen dahin, dass sich die Zweige der Vena pulmonalis sowohl bei der Ein- wie bei der Ausatmung erweitern, so dass wir uns vom Gesichtspunkt des Kreislaufes die Lunge als einen sich zum linken Vorhof hin ständig erweiternden Trichter oder als ein Gefäss vorstellen können, bei dem unter normalen Verhältnissen der Durchmesser des einfliessenden Teils nicht kleiner sein kann als der das ausfliessenden.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir also der Auffassung, dass die perivasalen Lymphspalten an den Ästen der Arteria pulmonalis — Spatium lymphaticum periarteriale — vorhanden sind, und die Funktion dieser Spalten sehen wir in Übereinstimmung mit HAYEK darin, dass sie die Kapazität der Arteria pulmonalis von den intrathorakalen Druckveränderungen unabhängig machen.

Zusammenfassung

Die von HAYEK beschriebenen, von MARASCHIO als Kunstprodukt bezeichneten intrapulmonalen periarteriellen Lymphspalten werden besprochen, und zwar in Fällen, in denen diese Spalten bei verschiedenen pathologischen Prozessen der Lunge mit Blut, Transsudat gefüllt, d. h. sozusagen auf natürliche Weise injiziert, gut sichtbar wurden. Auf den präformierten Lymphgefässcharakter dieser periarteriellen Spalten deuten ihre mit Endothel ausgekleidete deutlich sichtbare Wand sowie ihre Verbindung mit den interlobulären und subpleuralen Lymphspalten hin. Es wird besonders betont, dass diese Spalten ausschliesslich periarteriell festgestellt wurden und in der Umgebung der Venen nicht wahrnehmbar sind. Die Ansicht wird vertreten, dass der periarteriellen Spalte eine funktionelle Rolle zukommt und dass sie den Lungenkreislauf dadurch fördert, dass die perivasale Spalte die Kapazität der Arteria pulmonalis-Äste von den intrapulmonalen Druckveränderungen unabhängig macht, während das Fehlen der gleichen Spalten an den Venen sowie die Erscheinung des auf dem *Bernoulli*schen Gesetz beruhenden hydrodynamischen Paradoxons die mit der Atmungsmechanik zusammenhängende Kapazitätsveränderung der Vena pulmonalis-Äste ermöglicht.

LITERATUR

1. BALOGH, E.: (1922.) Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathologie der sog. spanischen Influenza, unter besonderer Berücksichtigung der Pathogenese der pathologisch anatomischen Veränderungen (Ungarisch). Magy. Orv. Arch. *23*. 108. — 2. BAUDRIMONT, A. und MAUGEIN MERLET : (1933.) Sur la structure des artères et artérioles intrapulmonaires du lapin et du cobaye et rôle fonctionnel dans la régulation de la circulation pulmonaire, C. R. Soc. Biol. *85*, 1210. — 3. CORTEN, M. H.: (1931.) Über Wesen und Bedeutung der Veränderungen an den Lungengefässen bei der Grippenpneumonie. Virch. Arch. *280*, 463. — 4. CRUIKSHANK : (1786.) The Anatomy of the absorbing vessels of the human body, London. — 5. DUBREUIL, G.: (1926.) Gaines séreuses lymphatiques périvasculaires du poumon du boeuf. C. R. Soc. Biol *94*, 1145. — 6. FRANKE, K.: (1912.) Über die Lymphgefässe der Lunge, zugleich ein Beitrag zur Erklärung der Baucherscheinungen bei der Pneumonie. Dsch. Ztschr. Chir. *119*, 107. — 7. HAYEK, H.: (1940.) Über periarterielle Lymphräume in der menschlichen Lunge. Anat. Anzeig. *89*, 219. — (1940—41.) Zur Mitteilung Maraschios über die pulmonalen Lymphwege. Anat. Anzeig. *90*, 254 ; — (1953.) Die menschliche Lunge. Springer, Berlin. — 8. HELLMANN : (1930.) Möllendorf's Handbuch. VI/1. — 9. IVANOV, G. F.: (1936.) Le courant lymphatique dans le poumon. Bull. d'Histol. appl. *13*. — 10. JOANIDES—TSOULOS : (1930.) The Etiology of Interstitial and Mediastinal Emphysema. Arch. Surg. *21*, 333. — 11. KISS, F. (1952.) Beiträge zum Mechanismus des venösen Kreislaufes. Acta Physiol. *4*, (1954.) Periarterial Membranes in the Lung. Acta Morph. *4*, 537. — 12. KLEIN : (1873.) Anatomy of the lymphatic system. London. — 13. KÖLLIKER—EBNER : (1902.) Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Leipzig. — 14. KRAUSE : (1861.) Anatomische Untersuchungen. Hannover. — 15. LACOSTE,

A.—Baudrimont, A.: (1926.) Structure des artères pulmonaires du dauphin. C. R. Soc. Biol. *94*, 1148. — 16. Lauche : (1928.) *Henke—Lubarsch*'s Handbuch d. Path. Anat. III/1. — 17. Luna, E.: (1935—36.) La disposizione generale dei linfatici nel polmone dell'uomo, Arch. Ital. Anat. Embriol. *55*. — 18. Macklin : (1939.) Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum. Arch. Int. Med. *64*, 913. — 19. Maraschio, P.: (1940.) A proposizio di una nota di H. v. Hayek sulla configurazione delle vie limfatiche polmonari. Anat. Anzeig. *90*, 251. — 20. Mascagni : (1787.) Vasorum Lymphaticorum corporis humani, historia et iconographia. Siena. — 21. Miller, W. S.: (1896.) The lymphatics of the Lung, Anat. Anzeig. *12*, 110 ; — (1900.) Das Lungenläppchen, seine Blut- und Lymphgefässe. Arch. Anat. *197* ; — (1911.) The distribution of lymphoid tissue of the lung. Anat. Rec. *5*. — 22. Policard : Le poumon. (1938.) Paris. — 23. Ravitsch—Stscherbo : zit. Rotenberg. — 24. Ротемберг А. Л. : (1952) Внутриорганная лимфатическая система легкого. Труды Ленинградского Санитарно-гигиенического медицинского института, 12. Москва. 25. Rudbeck : (1661.) Zit. Hellmann. — 26. Sappey : (1885.) Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et chez les vertèbres. — 27. Stefko : zit. Rotenberg. — 28. Tamáska, L.: (1954.) Über die pulmogene Luftembolie. Acta Morph. *4*. — 29. Teichmann : (1896.) Die Lymphgefässe bei entzündlichen Prozessen seröser Häute, ferner der Lungen und der Leber. Abh. Akad. Wiss. Krakau. — 30. Tocker, A. M.—Langston, H. T.: (1952.) The perivascular space of the Pulmonary vessels. J. Thor. Surg. *23*. — 31. Zselyonka, L.: (1942.) Die Bedeutung des hydrodynamischen Paradoxons in der Physiologie des Blutkreislaufes (Orv. Het. *46*., ungarisch) ; — (1943.) Die Bedeutung des hydrodynamischen Paradoxons in der Physiologie des Blutkreislaufs. Zschr. Kreislaufforsch. *35*.

О ПЕРИАРТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ЩЕЛЯХ ЛЕГКИХ

Л. ТАМАШКА и Л. ХАРШАНЬИ

Авторы обсуждают описанные *Хайеком* и названные *Мараскио* искусственным продуктом внутрилегочные периартериальные лимфатические щели, а именно в таких случаях, когда эти щели в связи с различными патологическими процессами легких наполнены кровью, транссудатом, то есть, когда они вследствие естественной инъекции стали хорошо видимыми. На характер предформированного лимфатического сосуда этих периартериальных щелей указывает их ясно видимая выстланная эндотелием стенка, также как и их связь с междудольковыми субплевральными лимфатическими щелями. Особенно подчеркивается, что эти щели были установлены исключительно периартериально, и в окрестности вен их нельзя обнаружить. Авторы того мнения, что периартериальная щель играет функциональную роль, и что она способствует легочному кровообращению тем, что периваз альная щель делает независимой емкость ветвей легочной артерии от изменений внутрилегочного давления, в то время как отсутствие таких щелей около вен, также как и явление гидродинамического парадокса, основанного на законе Бернулли, создает возможность изменения связанной с механизмом дыхания емкости ветвей легочной вены.

LES LACUNES LYMPHATIQUES PÉRIARTÉRIELLES DU POUMON

L. Tamáska et L. Harsányi

Les auteurs rendent compte de leurs travaux concernant les espaces lymphatiques périartériels du poumon décrits par Hayek et qualifiés d'artefacts par Maraschio ; ils envisagent notamment les cas où au décrire de processus pathologiques pulmonaires divers, ces lacunes remplies de sang et d'exsudat, deviennent nettement visibles, injectées en quelque sorte par voie naturelle. Le fait que ces lacunes périartérielles correspondent à des vaisseaux lymphatiques préformés se trouve corroboré non seulement par leur parois bien délimitées et munies d'un revêtement endothélial, mais également par leurs communications avec les espaces lymphatiques interlobulaires et sous-pleuraux. Les auteurs soulignent tout spécialement que ces lacunes

n'étaient observables qu'autour des artères et n'avaient pu être constatées autour des veines ; ils supposent que la lacune périartérielle possède au rôle fonctionnel, celui de favoriser la circulation pulmonaire : tandis que l'existence de la lacune périartérielle rend le débit des ramifications de l'artère pulmonaire, indépendant des modifications de la pression intrapulmonaire, l'absence des dites lacunes autour des veines, associée au phénomène du paradoxe hydrostatique fondé sur le théorème de Bernoulli, facilite au contraire, les variations de la capacité des branches de la veine pulmonaire qui sont liées à la mécanique respiratoire.

Loránd TAMÁSKA, Budapest, IX. Üllői út 93. Ungarn.
László HARSÁNYI, Budapest, IX. Üllői út 93. Ungarn.

II. Institut für Pathologische Anatomie der Medizinischen Universität, Budapest
(Vorstand: Prof. L. HARANGHY)

GRANULOMATÖSE «WABENLUNGEN»

H. JELLINEK und GY. SZINAY

(Eingegangen am 29. Dezember 1954)

Einleitung

Die Benennung „Wabenlunge" gebrauchen wir denn, wenn die Lunge ein von kleineren und grösseren Höhlen durchsetztes, schwammartiges, zystöses Bild bietet (RIBBERT). Andere Namen sind: Sack- oder Schwammlunge, kleinzystisch-polyzystische Degeneration, blasige Missbildung, aplastisch-atelektatische Bronchiektase, Bronchialadenom usw. Oft sind zystische Veränderungen verschiedener Ätiologie und Pathogenese auf einen gemeinsamen Nenner gebracht worden, weil man sie bloss auf Grund klinischer Diagnosen (Röntgen) oder nach dem makroskopischen Bild klassifizierte, dabei ist doch ihre Klassifikation ohne histologische Untersuchung unmöglich.

Ein Teil der zystischen Veränderungen ist kongenital. Lüchtrat hat in seiner 1951 veröffentlichten Arbeit die einschlägige Literatur zusammengefasst und insgesamt 40 solche Fälle gefunden, von welchen bestimmt festgestellt werden konnte, dass sie kongenitale zystische Veränderungen waren. In diesen Fällen handelte es sich um Stillstand der fötalen Entwicklung in einer bestimmten Phase (HÜCKEL). Das Lumen der Zysten ist mit Epithel verkleidet und man findet häufig Glattmuskelgewebe (LÜCHTRAT, CSORNAY) und Fettgewebe (LÜCHTRAT). Andere Entwicklungsstörungen können auch zum Entstehen der Zysten führen (LÜCHTRAT, BÖSS, ENTZ und OROSZ, JELLINEK und NÉMETH), die zystische Veränderung kann aber auch als echtes Teratom vorkommen (ZIBKIN, LÖHLEIN, HUETER, HÜCKEL).

Die genannten Faktoren ergeben einen Teil der Ursachen, welche die zystischen Veränderungen der Lungen hervorrufen. Zur anderen, grossen Gruppe gehören die erworbenen Lungenveränderungen bzw. Wabenlungen.

Wir berichten über 4 Fälle, bei welchen die zystische Veränderung der Lungen infolge granulomatöser Entzündung beobachtet werden konnte.

Beschreibung der Fälle

I. Subakute Fälle

a) G. G. 5 Jahre alt. Generalisiertes eosinophiles Granulom (Sektionsprotokoll 1932).

b) T. J. 2 Jahre alt. Subakut verlaufende Lipoidgranulomatose (Sektionsprotokoll 1558).

II. Chronische Fälle

a) T. G. 3 Jahre alt. Hand—Schüller—Christiansche Lipoidgranulomatose (Sektionsprotokoll 2812).

b) Frau H. F. 39 Jahre alt. Hand—Schüller—Christiansche Lipoidgranulomatose (Sektionsprotokoll 904).

Makroskopisch und mikroskopisch ähneln sich die Fälle derselben Gruppe und deshalb werden sie zusammengefasst erörtert.

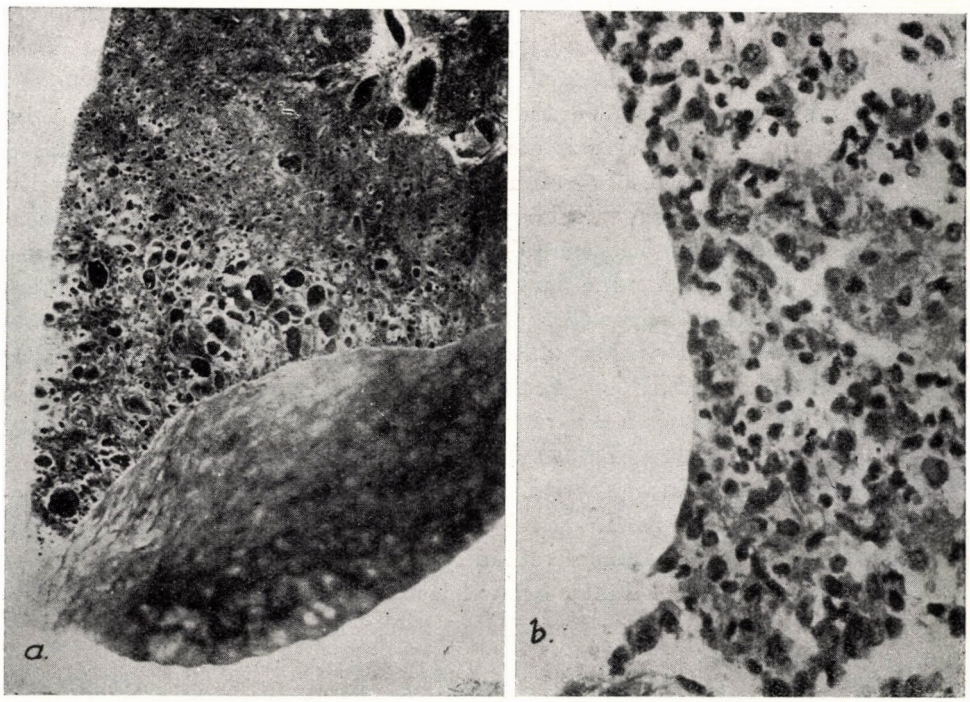


Abb. 1. Auf dem Bild a) sind an der Schnittfläche des unteren Lobus die Zysten deutlich zu sehen. Bild b) zeigt das histologische Bild der Zystenwände ; die zwischen den Zysten gebildete Granulation enthält zahlreiche histiocytäre Zellen. (Fall I/a.)

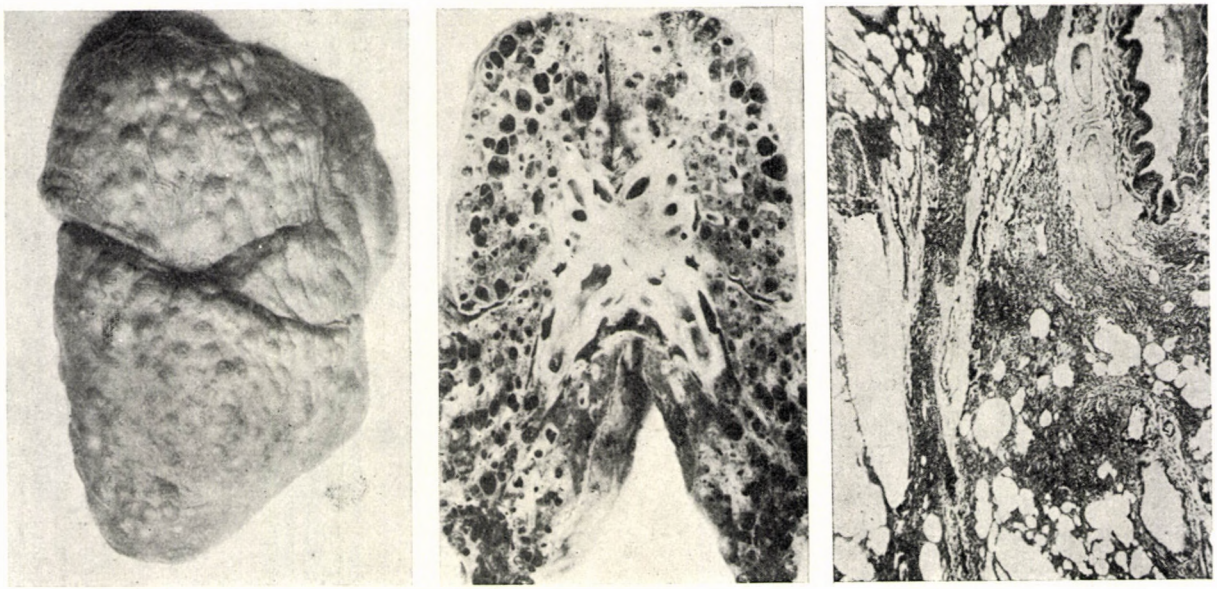


Abb. 2. Links, die von der Oberfläche der noch unaufgeschnittenen Lunge sich abhebenden Zysten, die an der Schnittfläche (Mitte) Hohlräume von verschiedener Grösse aufweisen. Rechts, histologisches Durchsichtsbild der Lunge mit der zwischen den Zysten verbreiteten Granulation, ohne Vernarbung. (Fall I/b.)

I. Subakute Fälle

Makroskopische Beschreibung der Lungen: Die Lungen sind konsistent und von ihrer Oberfläche erheben sich hie und da gelbliche Knötchen und Bläschen. An der Schnittfläche zeichnet sich das peribronchiale und perivaskuläre Bindegewebe stärker ab. Im Fall a) waren am marginalen Rand kleine Zysten zu beobachten (Abb. 1). Im Fall b) erheben sich auf der Oberfläche der geblähten Lungen kleine Bläschen. An der Schnittfläche öffnen sich überall luftgefüllte Höhlungen bis zur Grösse einer Erbse (Abb. 2).

Histologische Beschreibung der Lungen: Die auffalendste Veränderung im Lungenparenchym ist die hochgradige interstitiale Gewebswucherung. Die starke Verbreiterung der Alveolarsepten wird durch Massen von *histiozytären Zellen* verursacht (Abb. 1 und 2), die, wie an vielen Stellen gut beobachtet werden kann, perivaskulär angeordnet sind und von Wucherung der Perizyten hergeleitet werden können. Unter den histiozytären Zellen sind in wechselnder Menge, doch im allgemeinen wenige Entzündungszellen zu finden. Zum Teil sind das Plasma- und Lymphoidzellen, zum Teil aber neutrophile und auch viele eosinophile Granulozyten. Die entzündliche Granulation lokalisiert sich auf die Alveolarsepten und stellenweise auf die Interlobularsepten.

Infolge der interstitiellen entzündlichen Granulation erfährt das Lungengewebe eine hochgradige Umwandlung und umfrangreiche Lungenfelder werden vollkommen atelektatisch. Neben den atelektatischen Gebieten entwickeln sich auch zahlreiche, überall völlig abgerundete kleine Zysten bis zur Grösse eines Pfefferkorns. Die Zystenwände sind meistens von dem bereits beschriebenen Granulationsgewebe bekleidet, so dass deren nebeneinander liegende histiozytäre Zellen einen glatten Belag bilden; das Protoplasma eines Teils der auskleidenden Zellen ist schaumig. Der proximale Teil der Ductuli wird von der sie umschliessenden derben Granulation zusammengedrückt. Nach Färbung mit Resorzin-Fuchsin erscheinen die die Ductuli alveolares und die Alveolarsepten umgebenden elastische Fasern durch die interstitiale Granulation zerbröckelt, so dass nur verstreute Bruchstücke der zerstörten Fasern in den Präparaten zu finden sind.

II. Chronische Fälle

Makroskopische Beschreibung der Lungen: Im Fall a) waren unter der Oberfläche der Lunge Bläschen mit durchscheinender Wand bis zu Pfefferkorngrösse wahrzunehmen, ebenso auch derbe Knötchen von der Grösse eines farbigen Stecknadelkopfes. An der Schnittfläche der Lungen, besonders perivasculär und peribronchial gelagert, ist grauliches Gewebe, ausserdem sind an der Schnittfläche stecknadelkopfgrosse Hohlräume zu sehen. Im Fall b) fühlten sich die Lungen recht zäh an und die Pleuren waren 1—2 mm breit mit einem milchfarbenen, faserigen Gewebe bezogen. Das die Grenzen der Lobuli bildende Bindegewebe ist breit, graulich-weiss und hervorspringend, worin die alveolare Struktur nicht zu erkennen ist; man findet innerhalb der von Bindegewebe umgebenen Flächen schwammartiges, grosslöcheriges Lungenparenchym (Abb. 3). Die Adern und Bronchien verschiedener Grösse werden durch einen graulich-weissen, dicken, faserigen Mantel umhüllt in die Lungensubstanz verfolgt. Auf Druck sickert ein wenig schaumige Flüssigkeit.

Histologische Beschreibung der Lungen: Granulomatöse Lungenveränderung, die überall von ausgesprochenem narbigen Karakter und faserbildend ist. Xanthomzellen findet man nur in vereinzelten Herden. Obgleich die histiocytäre Wucherung ausgesprochen ist, wird sie durch die Vernarbung doch in den Hintergrund gedrängt. In dem vernarbenden Granulationsgewebe ist die entzündliche Infiltration stark; die meisten Entzündungszellen sind Lymphoidocyten, es gibt aber auch recht zahlreich eosinophile Granulocyten, weniger neutrophile Granulocyten und Plasmazellen.

Die Lokalisation der Granulation ist überall peribronchial und perivaskulär (periarteriös und perivenös) (Abb. 3). Die kleineren Bronchien und Bronchiolen sind von einem immer dicker werdenden narbigen Mantel aus Granulationsgewebe umgeben, ihre Muskulatur ist zum grossen Teil zerstört; ein ähnlicher granulomatöser Mantel umringt auch sämtliche Arterien und Venen.

Die vernarbende Granulation ist nicht überall von gleichmässiger Ausbreitung und deshalb finden wir gewisse Unterschiede in der Umwandlung der Lungenstruktur. Dort wo die Granulation am massigsten wird, ist gar keine präexistierende Struktur mehr wahrzunehmen. An anderen Gebieten umschliessen breite narbige Ringe kleine Lungenteile, deren Alveolen atelektatisch sind, an weiteren Stellen wieder sind zwischen Narbenstränge kleinere oder grö-

Abb. 3. Oben, Schnittfläche der Lunge makroskopisch. Die verdickte Pleura, die starken perivaskulären, peribronchialen Bündel sind gut ersichtlich. Unten, histologisches Bild der Lunge. Zwischen den Alveolen perivaskulär teilweise noch Granulationsgewebe (rechts), teilweise aber starke Vernarbung (links). Fall II/b.)

ssere Lungenparenchymreste, die in der Regel emphysematös sind, aber bewahrte alveolare Struktur aufweisen.

Ausser den Obigen verleiht die Entwicklung der zystischen Höhlen dem Bild seinen besonderen Karakter. Diese zeigen zwei Typen, der eine ist die von einem narbigen Mantel umgebene Zyste, deren Lumen mit hohem Zylinderepithel bekleidet ist, in ihrer Wand sind auch die Reste der Muskulatur wahrzunehmen : sie stammen vermutlich aus dilatierten Bronchien und Bronchiolen her. Bei der zweiten Zystenform gibt es keine Epithelbekleidung, die Reste der durchgerissenen Alveolarsepten zwischen Peripherie und Zentrum der Lobuli sind noch stellenweise an der Zystenwand zu erkennen ; die Hohlräume sind also infolge des Zerreissens und der Vernichtung zahlreicher Alveolarwände entstanden.

Infolge der vernarbenden Granulation, wie es mit Resorzin-Fuchsin Färbung wahrzunehmen ist, sind die elastischen Fasern überall vollständig vernichtet und ihre Überreste sind bloss in der Form einiger Resorzin-Fuchsin positiven Klumpen zu sehen.

Pathogenese

Bis 1935 galt die kongenitale Anomalie als die einzige allgemein akzeptierte Erklärung für die polyzystischen Lungenveränderungen. Diese Erklärung erschien bei der Auswertung eines Teils der Fälle im Säuglings- und Kindesalter sehr begründet und war auch bei Erwachsenen beobachteten Fällen recht oft richtig. Der Prozess kann dann als Entwicklungsfehler bewertet werden, wenn sich die polyzystischen Lungen zu anderen Entwicklungsfehlern gesellen. Auch das histologische Bild kann die Frage entscheiden ; Vorhandensein von embryonalem Bindegewebe, unregelmässigen glatten Muskelbündeln, Knorpelinseln und Fettgewebeherden, also einer Gewebsmissbildung, bestätigt die kongenitale Herkunft.

Sehr schwer beurteilbar werden einige Fälle dadurch, dass bei bestimmt kongenitalen Veränderungen ein sekundärer Entzündungsprozess das histologische Bild vollkommen verwischen kann (LÜCHTRAT). Im Gegensatz dazu stehen solche Fälle, wo der primäre Granulationsprozess, der sekundär zur Zystenbildung führte, nicht erkannt wurde bzw. wo nur noch spätere, nicht karakteristische, narbige Überreste zu finden waren. Bei einem Teil der bei Erwachsenen beobachteten polyzystischen Lungenveränderungen war auf Grund der obigen Erkenntnisse die kongenitale Herkunft zu bestätigen (GRAWITZ, SANDOZ, BUCHMANN). In anderen Fällen der Literatur war aber die Diagnose nur auf makroskopische Ähnlichkeit begründet (z. B. OUDENDAL) ; dies trifft besonders in Fällen zu, wo die Bewertung auf Grund klinischer Beobachtung (Röntgen) erfolgte (SIEMS, DANIEL und JEZSOVICS) obgleich die Entscheidung nur durch histologische Untersuchung möglich ist.

Den ersten Beweis erbrachten ROMHÁNYI und MACCONE (1936), dass die polyzystische Lungenveränderung auch erworben sein kann. Sie konnten beweisen dass in Ihren Fällen die Zysten infolge der Dehnung der Bronchioli respiratorii I. Grades entstanden sind ; überall in den Lungen war hochgradige Peribronchiolitis festzustellen. Die von Loeschcke im Anschluss an Keuchhusten und chronischer Bronchitis, und von BALOGH nach pandemischer Grippe und Masern beschriebene „Emphysema bronchiolektaticum" hat ähnliche Veränderungen gezeigt.

OSWALD und PARKINSON berichteten in 1949 von 16 eigenen Beobachtungen von „Wabelungen". Die eine Beobachtung betrifft einen 9 Monate alten Säugling mit subakut verlaufender Lipoidgranulomatose, während 2 weitere Fälle (Männer von 15 und 36 Jahren) mit grosser Wahrscheinlichkeit als chronisch verlaufende Lipoidgranulomatose angesehen werden können. Obgleich es längst bekannt ist, dass die Lungenlokalisation der Lipoidgranulomatose häufig vorkommt, zystische Veränderungen wurden nur in wenigen Fällen erwähnt (ROWLAND, HAMPTON und MÜLLER, DENNIS und ROSAHN, CURRENS und POPP).

Die erste zusammenfassende Arbeit über „Zystische Veränderungen granulomatösen Ursprungs" veröffentlichten Cunningham und Parkinson in 1950, die histologisch 6 Fälle aufgearbeitet und in allen Fällen irgendeine Erscheinungsform der Lipoidgranulomatose als ursächliche Erkrankung festgestellt haben.

Auf Grund der im letzten Jahrzehnt geleisteten Forschungsarbeit haben sich unsere Vorstellungen vom Krankheitsbild der Lipoidgranulomatose erheblich geändert. Man erkannte, dass zwischen der Letterer-Sieweschen akuten Retikulose, dem eosinophilen Granulom und der Hand—Schüller—Christianschen Lipoidgranulomatose zahlreiche Zwischenformen möglich sind. Auf eigene Studien basierend haben wir uns dieser Meinung angeschlossen (Szinay und Jellinek 1955).

Von den hier besprochenen eigenen Fällen von „polyzystischen Lungen" sind 2 Fälle typische chronische Lipoidgranulomatose (Hand—Schüller—Chtistian), 1 Fall subakut verlaufende Zwischenform zwischen akuter Retikulose (Letterer—Siewe) und Lipoidgranulomatose, und 1 Fall ein subakut verlaufendes generalisiertes eosinophiles Granulom ; alle 4 Fälle gehören also zur Gruppe des „eosinophil xanthomatösen Granuloms".

Wir können also feststellen, dass in der Pathogenese des polymikrozystischen Lungenveränderungen (Wabenlungen) ausser schon lange bekannten kongenitalen Entwicklungsstörungen noch 2 pathogenetische Faktoren wirken können, von welchen jeder für sich allein auch dieses Krankheitsbild hervorrufen vermag :

1. nicht spezifische peribronchiolitische Veränderungen (ROMHÁNYI und MACCONE),

2. diffus granulomatöse Erkrankungen, am häufigsten das „eosinophil xanthomatöse Granulom".

Zur letzteren Gruppe zählen auch unsere eigenen Beobachtungen.

Histogenese

In keinem unserer Fälle war eine auf Gewebemissbildung verweisende Veränderung wahrzunehmen. Die Histogenese der erworbenen „Wabenlunge" ist bei dem chronisch verlaufenden, bzw. bei dem subakutem Fällen verschieden,

entsprechend der verschiedenen Lokalisation der Granulation, und so ist auch das morphologische Bild der Zysten eine andere.

I. In der ausgesprochen chronischen Form sind die wesentlichen Faktoren der Zystenbildung die folgende : *a)* die derbe, narbige, starre Beschaffenheit der Pleura und der Alveolarsepten, und *b)* die intralobulare Granulation, die vernarbend auf ihre Umgebung eine Zugkraft ausübt.

Bei der chronischen Granulomatose fanden wir Zysten von zweierlei Typen. Die eine Zystenart entwickelte sich aus Erweiterungen der kleinen Bronchien und Bronchiolen, verursacht von der narbigen Schrumpfung des Granulationsgewebes und so entstanden eigentlich die bronchiektatischen Hohlräume durch Traktion. Neben den bronchiektatischen Zysten muss das Entstehen der anderen Zystenart ebenfalls den durch Schrumpfung des Narbengewebes verursachten Traktionsfaktoren zugeschrieben werden ; die gleicherweise lobulozentral (peribronchial und periarteriös) und lobuloperipher (perivenös) eintretende Schrumpfung verdünnt nämlich in den zwischenliegenden luftenthaltenden Lungenteilen vorerst die Alveolarwände, spannt die elastischen Fasern und nach dem zerreissen dieser reissen auch die Alveolarsepten ; nach Zerstörung zahlreicher Alveolarwände bleibt ein zystischer Hohlraum zurück.

II. Bei der subakuten Granulomatose unterscheidet sich das Bild, wie wir sahen, vom chronischen und dementsprechend ist auch die Histogenese der Zystenbildung verschieden. Die in chronischen Fällen ausschlaggebenden Traktionsfaktoren können hier schon deshalb keine Rolle spielen, weil es keine oder nur ganz minimale Vernarbung gibt. Auch die Lokalisation der Granulation ist verschieden : sie ist in erster Linie interstitalen Karakters ; peribronchial und perivaskulär ist sie nur unbedeutend. Das durchreissen der elastischen Fasern der Alveolarwände entsteht nicht sekundär durch Zugkraft, sondern wird durch die in das Interstitium sich erstreckende Granulation zerstört.

Allgemein bekannt ist die Rolle der elastischen Fasern der Lunge in der Exspiration (siehe z. B. MACKLIN, LAWTON und JOSLIN) und als allgemein anerkannt ist auch die Tatsache zu bezeichnen, dass die elastischen Fasern bei der Inspiration das Lungengewebe vor allzugrosser Dehnung bewahren (siehe z. B. MILLER, HEPPLESTON). Bei subakuten Histiocytosen tritt wegen der sowieso schon verkleinerten bezpirationsfläche und infolge der erhöhten und gezwungenen Atembewegung auf den Gebieten mit zerstörten elastischen Fasern Hyperexpansion des Lungengewebes ein. Die geschwächten Alveolarwände reissen und es entwickeln sich luftenthaltende Zysten, die zum Teil mit Granulationsgewebe bekleidete Wände besitzen.

Die granulomatös polyzystische Lunge, „Wabenlunge", kommt aber nicht nur bei den subakuten und chronischen Formen der Histiocytose vor (Hand—Schüller—Christian, eosinophiles Granulom, Letterer—Siewesche Krankheit), sondern sie kann auch infolge von Granulationen anderen Typs entstehen.

Unserem chronischen Fall vollkommen ähnliche kommen auch infolge von Lymphogranulomatose vor (STERNBERG).

Unseren subakuten Fällen ähnliche polymikrozystische Umwandlung des Lungengewebes sind auch infolge von tuberkulöser Granulation zu beobachten. Als ein Beispiel derselben berichten wir auch unsere eigene Beobachtung:

Fall T. L. 17 Jahre alt. Lungentuberkulose

Makroskopische Beschreibung der Lunge: Im unteren Lappen chronische braune Induration. Im oberen Lappen sind der Spitze entsprechend ein nussgrosser, einige erbsengrosse, und zahlreiche pfefferkorngrosse käsige Herde mit scharfem Rand zu sehen, in deren Umgebung

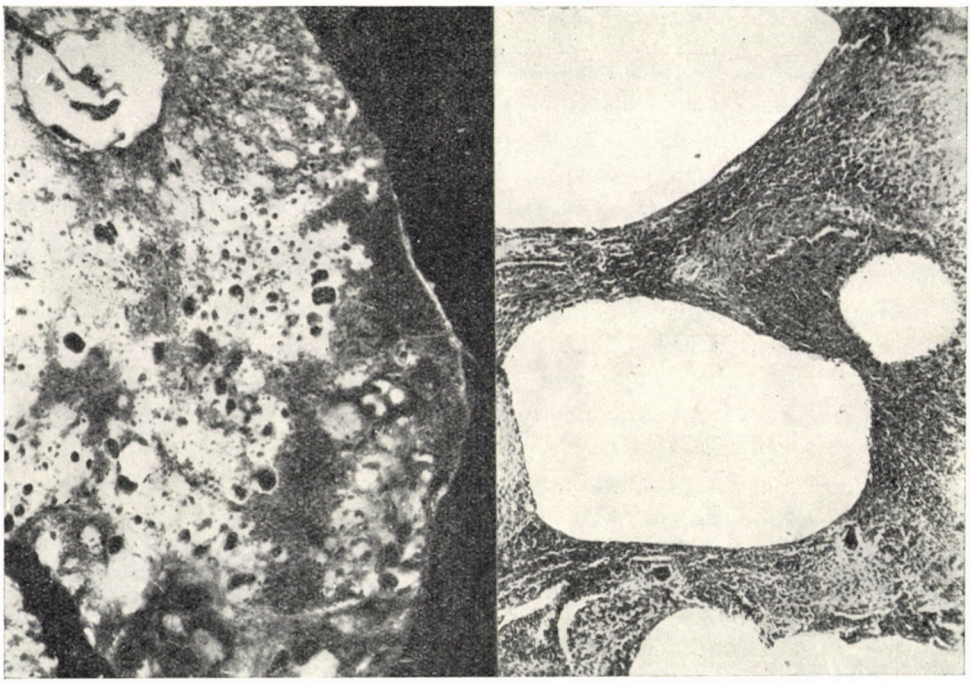


Abb. 4. Links, Schnittfläche der Lunge makroskopisch, mit Zysten verschiedener Grösse. In der linksseitigen oberen Ecke des Bildes ist ein käsiges Tuberkel zu erkennen. Das rechtsseitige Bild zeigt die Zystenwände, die sich aus spezifischem Granulationsgewebe aufbauen. (Fall T. L.)

das Lungengewebe induriert ist. Um diese Herde ist ein Teil der Bronchien an zahlreichen Stellen umschrieben ausgedehnt. Zwischen den käsigen Herden und den bronchiektatischen Höhlungen ist über zwei Drittel des oberen Lappen ausgebreitet eine fibröse Umwandlung des Lungengewebes, und zwischen den fibrösen Strängen die Entwicklung unzähliger, bis zu erbsengrosser, stellenweise dichter, stellenweise spärlicher verstreuter, dünnwandiger kleinen Zysten zu erkennen (Abb. 4).

Mikroskopische Beschreibung der Lunge: Im Lungengewebe sind lobuläre und kleinere Herde kaseöser Pneumonie wahrzunehmen, die beginnende bindegewebige Abkapselung aufweisen. In ihrer Umgebung findet man auch ektatische Bronchien mit spezifischer Granulation in der Bronchialwand. In den um die käsigen Herde herum und zwischen diesen angeordneten (makroskopisch dichten aber von kleinen Zysten durchlöcherten) Bereichen finden wir im Interstitium des Lungengewebes zahlreiche kleine epitheloidzellige, riesenzellige, mit

lymphoidem Saum umgebene Tuberkel. Die auch makroskopisch sichtbaren kleinen Zysten sind mit diesen kleinen Tuberkeln in enger Beziehung, ein kleinerer oder grösserer Teil der Zystenwände ist überall von epitheloidzelligem, riesenzelligem Granulationsgewebe, an einigen Stellen von verkästem Gewebe, gebildet (Abb. 4). Die Zystenwände erinnern in ihren spezifischen Teilen an frische Kavernenwände, in ihren ausgebreiteteren, nicht spezifischen Teilen aber an die Wand grossen enphysematösen Bullae.

Aus den obigen Ausführungen ist also zu erkennen, dass neben Bildung von Kavernen und spezifischen Bronchiektasien sich zahlreiche zystische Höhlen im Lungengewebe entwickelten, die nach ihrem makroskopischen und mikroskopischen Bilde weitgehend der polyzystischen Umwandlung bei subakuter Lipoidgranulomatose ähneln. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass da die Zerstörung der elastischen Fasern verursachende Granulation spezifisch tuberkulös ist. Unter Berücksichtigung der umfangreichen Faserbildung kommt hier auch die Wirkung der Zugkraft der Narbengewebe in Frage. Ähnliche Beobachtungen beschrieben im Zusammenhang mit Tuberkulose KÖHN, OSWALD und PARKINSON.

Die Bedeutung der Lungenveränderungen bei dem „eosinophil xanthomatösen Granulom" wechselt nach dem Typus der Krankheit :

Beim akuten Letterer—Sieweschen Typ gibt es nur diffuse Retikulumzellenwucherung, die an sich klinische Symptome nicht verursacht, den sehr bedenklichen Zustand des Patienten nicht mehr wesentlich beeinflusst und eine besondere Therapie nicht beansprucht. In diesen Fällen gibt es in der Lunge keine Destruktion, die elastischen Fasern bleiben unversehrt (UHER, SCHNEIDER und BERKI, u. A.). Dasselbe bezieht sich auch auf das sehr seltene, akut verlaufende, generalisierte eosinophile Granulom (Kintzen und Weber).

Bei den subakut und chronisch verlaufenden Formen, der subakuten Letterer—Sieweschen Krankheit, dem subakuten und chronischen eosinophilen Granulom, den subakuten und chronischen Formen der Hand—Schüller—Christianschen Krankheit ist aber den Lungenveränderungen besondere Bedeutung beizumessen, weil

1. unter den Veränderungen der parenchymatösen Organe kommt die der Lungen am häufigsten vor ; SUNDELIUS hat in 22% von 63 ausgewerteten Fällen Lungenerkrankung festgestellt.

2. Neben den Knochenveränderungen (die besonders in subakuten Fällen ganz in den Hintergrund treten können) sind die Lungenveränderungen am leichtesten zu kontrollieren (Röntgen), auch vom Standpunkt der Progression oder des eventuellen therapeutischen Effektes.

3. Die Lungenveränderungen können den übrigen Lokalisationen vorübergehen, dessen Kenntniss die klinische Diagnose erleichtert (CURRENS und POPP, IMMLER). BLAHD, LEVY und BASSET beobachteten z. B. 4 Jahre lang einen Lungenprozess, bevor die Erkrankung der Knochen und der Hypophyse sich entwickelt hat.

4. Vom Standpunkt der Prognose der Erkrankung ist es wichtig, ob Lungenveränderungen vorhanden sind. Nach HENSCHEL ist unter den viszeralen Veränderungen die Erkrankung der Lunge die wichtigste, da sie fibrose verursachend zur Erschöpfung des rechten Herzens führt. Die Prognose wird dadurch entschieden, wie rasch die Hypophysenerkrankung in Form von Diabetes insipidus, oder die Lungenerkrankung ein Cor pulmonale verursachend progrediiert.

Bei der Entwicklung polyzystischer Lungen muss ernstlich mit der Gefahr des möglichen Pneumothorax gerechnet werden (DENNIS und ROSAHN, OSWALD und PARKINSON, CUNNINGHAM und PARKINSON, usw., und auch unser I/a Fall); der behandelnde Arzt muss sich auf Verhütung desselben vorbereiten.

5. Die Behandlung der Lungenveränderungen mit Röntgenbestrahlung führt in dem Fall zu objektiver und subjektiver Besserung, wenn die interstitielle Fibrose noch nicht ausgebildet ist (IMMLER). Darum ist das rechtzeitige Erkennen des Krankheitsprozesses der Lunge und seine Behandlung für die Verlängerung des Lebens des Patienten überaus wichtig.

Zusammenfassung

Die Literatur der „Polyzystischen Lungen" (Wabenlungen) wird besprochen. Es ist festzustellen, dass die Wabenlunge infolge

1. fötaler Entartung,
2. nicht spezifischer Peribronchiolitis und
3. diffuser, granulomatöser Erkrankung der Lunge entstehen kann.

Es wird über 5 Fälle berichtet von welchen die polyzystische Umwandlung der Lunge in 2 sich zur chronisch verlaufenden Lipoidgranulomatose, in einem Fall sich zur subakut verlaufenden Granulomatose (Zwischenbild zwischen der Letterer—Sieweschen Krankheit und der Hand—Schüller—Christianschen Krankheit), in einem Fall sich zum subakut verlaufenden generalisierten eosinophilen Granulom und in einem Fall sich zu Tuberkulose gesellte.

Bei der Histogenese der Erkrankung halten wir die Zerstörung der elastischen Fasern der Lunge für den entscheidenden Faktor. Wir schreiben die Zerstörung der elastischen Fasern in chronischen Fällen der durch Schrumpfung der Narbengewebe verursachten Dystension zu; in subakuten Fällen zerstört das im Interstitium wuchernde Granulationsgewebe die elastischen Fasern der Alveolarwand und der terminalen Bronchusästchen. Die in chronischen und subakuten Fällen entstehenden „Wabenlungen" unterscheiden sich pathohistologisch von einander.

Es wird auf die Bedeutung des rechtzeitigen Erkennens der „Wabenlunge" hingewiesen.

LITERATUR

1. BALOGH, F.: (1922.) Adatok az ún. spanyolinfluenza megbetegedés kórbonctanához és kórtanához, különös tekintettel a kórbonctani elváltozások kóreredetére. (Angaben zur Pathologischen Anatomie und Pathologie der sogen. spanischen Grippe unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsursprunges der pathologisch-anatomischen Veränderungen.) (Ungarisch.) Magy. Orv. Arch. *23*, 108. — 2. BLAHD, LEVY und BASSET: (1951.) Case of Hand—Schüller—Christian syndrome treated with cortison. Ann. Int. Med. *35*, 927. — 3. BÖSS, C.: (1937.) Kongenitale, mit Magenschleimhaut ausgekleidete Mediastinalcyste, mit in die Lunge penetrierendem chronischem Ulcus pepticum. Virch. Arch. *300*, 166. — 4. BUCHMANN: (1911.) Zur Lehre der fötalen Lungenatelektasen und der fötalen Bronchiektase. Frankfurter Zeitschr. f. Path. *8*, 263. — 5. CSORNAY, M.: (1951.) Myomatosis Cystica pulmonum. Kísérl. Orvostud. *1*, 310. (Ungarisch.) — 6. CUNNINGHAM, G. J. und PARKINSON, TH.: (1950.) Diffuse cystic lungs of granulomatous origin, Thorax. *5*, 43. — 7. CURRENS, J. H. und POPP, W. C.: (1943.) Xanthomatosis — Hand—Schüller—Christian type; report of case with pulmonary fibrosis. Am. J. Med. Sci. *205*, 780. — 8. DÁNIEL und JEZSOVICS: (1932.) Bronchiektasia universalis cystica. Beitr. Klin. Tuberk. *80*, 666. — 9. DENNIS, J. W. und ROSAHN, P. D.: (1951.) The primary reticuloendothelial granulomas. With report of an atypical case of Letterer—Siwe disease. Am. J. Path. *27*, 627. — 10. ENTZ, B. und OROSZ, D.: (1930.) Übe die intrathorakalen Zystenbildungen. Frankfurter Zeitschr. f. Path. *40*, 229. — 11 GRAWITZ, P.: (1880.) Über angeborene Bronchiektasie. Virch. Arch. *82*, 217. — 12. HAMPTON, A. O. und

MUELLER, H. L.: (1942.) New England Med. Journ. *226*, 392. Cit.: Oswald und Parkinson. — 13. HEPPLESTON, A. G.: (1954.) The pathogenesis of simple pneumokoniosis in coal workers. Journ. Path. & Bact. *67*, 51. — 14. HENSCHEN, F.: (1931.) Über Christians Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta Paediatr. *12*, 1. — 15. HUETER, C.: (1914.) Über angeborene Bronchiektasien und angeborene Wabenlunge. Zieglers Beitr. *59*, 520. — 16. HÜCKEL: (1928.) Beiträge zur angeborenen Wabenlunge. Frankfurter Zeitschr. f. Path. *35*, 320. — 17. IMLER, A. F.: (1946.) Reticulo-endotheliosis, with report of 2 cases. Am. J. Roentgenol. *56*, 343. — 18. JELLINEK, H. und NÉMETH, M.: (1934.) Mellkasi enterocysta esete. (Ein enterozystischer Fall der Brusthöhle.) (Ungarisch.) Kiséri. Orvostud. *7*, 107. — 19. KINTZEN, W. und WEBER, R.: (1951.) Das generalisierte Eosinophile Granolum. Annal. Paediatr. *177*, 329. — 20. KÖNN, G.: (1951.) Morphologische Befunde bei chemotherapeutisch behandelten tödlichen Tuberkulosen. Zieglers Beitr. *111*, 334. — 21. LAWTON, R. W. und JOSLIN, D.: (1951.) Measurements on elasticity of isolated rat lung. Amer. J. Phisiol. *167*, 111. — 22. LOESCHCKE, H.: (1921.) Die Morphologie des normalen und emphysematösen Acinus der Lunge. Zieglers Beitr. *68*, 213. — 23. LÖHLEIN, M.: (1908.) Cystisch papillärer Lungentumor. Verh. d. Deutsch. Path. Ges. *12*, 111. — 24. LÜCHTRAT, H.: (1951.) Zur Frage der Cystenbildungen in der Lungen. Frankfurter Zeitschr. f. Path. *62*, 136. — 25. MACKLIN, C. C.: (1929.) Functional aspects of bronchial muscle and elastic tissue. Arch. Surg. *19*, 1212. — 26. MILLER, W. S.: (1943.) The Lung. Baltimore 1943. — 27. OUDENDAL, A. J. F.: (1923.) Über Epithelproliferationen und Cysten in der Lunge. Virch. Arch. *244*, 59. — 28. OSWALD, N. und PARKINSON, TH.: (1949.) Honeycomb lungs. Quarterly Journ. of Med. *18*, 1. — 29. RIBBERT: (1913.) Im „Handbuch der Pathologie des Kinderalters" von Brüning—Schwalbe—Bergmann. — 30. ROMHÁNYI, GY. und MACCONE, V.: (1936.) Zur Pathogenese der polycystischen Lungenveränderungen. Frankfurter Zeitschr. f. Path. *50*, 442. — 31. ROWLAND, R. S.: (1928.) Xanthomatosis and reticulo-endothelial system; correlation of unidentified group of cases described as defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus. Arch. Int. Med. *42*, 611. — 32. SANDOZ, E.: (1906.) Über zwei Fälle von fötaler Bronchiektasie. Zieglers Beitr. *41*, 495. — 33. SCHNEIDER, D. und BERKI, E.: (1954.) Letterer—Siwe betegség esete. (Fall von Letterer—Siwesche Krankheit.) Gyermekgyógyászat. *5*, 60. (Ungarisch.) — 34. SIEMS, H.: (1932.) Beiträge zur Klinik cystischen Lungenveränderungen. Beitr. Klin. Tuberk. *80*, 655. — 35. SZINAY, GY. und JELLINEK, H.: (1955.) Besondere granulomatöse Erkrankungen des retikulo-endothelialen Systems. Acta Morph. Hung. *5*, 297. — 36. STERNBERG, K.: (1936.) Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose. Ergebnisse der allg. Path. *30*, 1. — 37. SUNDELIUS, H. (1936.) Zur Kenntnis der Lipoidosen, speziell von Typus Schüller—Christian. Acta Med. Scand. *87*, 402. — 38. UHER, V.: (1933.) Ein Beitrag zu den sogenannten Reticuloendotheliosen. Virch. Arch. *289*, 504. — 39. ZIBKIN, R. (1907.) Über ein Adeno-rhabdo-myom und Hypoplasie der rechten Lunge bei einer totgeborener Frucht. Virch. Arch. *187*, 244.

СОТООБРАЗНЫЕ ЛЕГКИЕ ГРАНУЛОМАТОЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Х. ЕЛЛИНЕК и ДЬ. СИНАИ

Авторы изучали литературу «многокистозных» легких (сотообразных легких). Они установили, что сотообразные легкие могут возникнуть: 1. вследствие расстройства развития; 2. в результате неспецифического перибронхиолита и 3. в связи с диффузным гранулематозным заболеванием легких.

Авторы дают описание 5 случаев: в двух случаях многокистозное преобразование легких было связано с хроническим липоидным гранулематозом; в одном случае с подострым гранулематозом (переходная картина между болезнями Леттерера—Сиве и Ханда—Шюллера—Христиана); в одном случае с подострой генерализированной эозинофильной гранулемой, а в одном случае с туберкулезом.

В гистогенезе процесса авторы считают решающим фактором разрушение эластических волокон легких. Разрушение эластических волокон авторы объясняют в хронических случаях растяжением вследствие сморщивания рубцовой ткани, а в подострых случаях разрастающая в интерстиции грануляционная ткань расщепляет эластические волокна стенок альвеол и терминальных бронхиальных ветвей. Картины «сотообразных легких», возникающие в хронических и подострых случаях патогистологически различны.

В заключение авторы обращают внимание на большое значение своевременного распознавания «сотообразных легких».

HONEYCOMB LUNGS OF GRANULOMATOUS ORIGIN

H. JELLINEK and GY. SZINAY

According to the literature, honeycomb lungs may arise in 3 ways : 1. in consequence of developmental abnormalities, 2. as a result of non-specific peribronchiolitis, and 3. in conjunction with diffuse granulomatous lung disease.

Five cases are described, of which in two the polycystic change of the lung was associated to chronic lipoid granulomatosis, in one to subacute granulomatosis, with a pattern between that of *Letterer—Siwe*'s disease and *Hand—Schüller—Christian*'s disease, in one to subacute generalised eosinophilic granuloma, and in one to tuberculosis.

Destruction of elastic fibres in the lung is thought to be the decisive factor in the condition's histogenesis. Destruction of elastic fibres in chronic conditions is thought to result from dystension, due to shrinking of scar tissue ; in subacute cases, on the other hand, the elastic fibres of the alveolar wall and of the terminal bronchial branches are broken up by granulation tissue proliferating in the interstice. The histopathologic pattern of honeycomb lung is different in chronic and subacute disease.

The importance of early recognition of honeycomb lungs is stressed.

Harry JELLINEK, Budapest, IX. Üllői út 93. Ungarn.
Gyula SZINAY, Budapest, IX. Üllői út 93. Ungarn.

Urologische Klinik der Medizinischen Universität, Budapest
(Vorstand: Prof. A. Babics)

ÜBER EINIGE PROBLEME DER LYMPHFORSCHUNG

F. Rényi-Vámos

(Eingegangen am 8. Januar 1955)

1. Anatomischer Teil

Wenn wir die sich mit Lymphgefässen befassenden Bücher oder Monographien lesen, gewinnen wir meist den Eindruck, dass die Anatomie des Lymphgefässsystems wohlbekannt ist. Denn bei den meisten Organen führte die Forschung im allgemeinen zu übereinstimmenden Resultaten, und wenn auch Abweichungen zutage traten, waren diese gewöhlich ohne Bedeutung für das fast stets gleiche Endergebnis.

Welches ist nun dieses Endergebnis? In den meisten Organen stellten sämtliche Forscher ein Lymphgefässnetz, d. h. ein reichhaltiges Lymphkapillarsystem fest. Eine Ausnahme bildet die Leber, in der die meisten Autoren Lymphgefässe nicht innerhalb des Leberläppchens, sondern lediglich periportal beobachtet hatten. (Schon hier soll erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Lymphknoten nicht besprochen werden.)

Die sich mit den Lymphgefässen beschäftigenden Forscher haben noch etwas gemeinsam: dass sie bei ihren Untersuchungen in erster Linie das Injektionsverfahren anwandten (z. B. *Gerota*sches Berlinerblau, Tusche). Dies war deshalb erforderlich, weil unter normalen Verhältnissen, bei Anwendung der heute üblichen histologischen Technik, die Lymphkapillaren nicht zu erkennen sind.

Das Injizieren von einem Organ ist zweifellos eine sehr wertvolle Methode zum Nachweis der ableitenden Lymphgefässe sowie der regionalen Lymphknoten. Indessen ist es fraglich, ob dieses Verfahren zur Feststellung der Topographie der Lymphkapillaren geeignet ist. Vorerst sollen die Ansichten einiger Forscher über diese Methode mitgeteilt werden.

Gerster (11) gelangte bei der Untersuchung der Hodenlymphgefässe zu folgender Auffassung: „Es ist offensichtlich, dass sich durch die Injektion ..... nicht nur die Lymphgefässe, sondern auch die geöffneten Gewebespalten füllen".

Im Buch von Bartels (2) findet sich folgende Bemerkung: „Fast unüberwindlich ist das Hindernis bei Organen, von denen noch nicht bewiesen ist, dass sie über Lymphgefässe verfügen. Gerade dies ist das interessanteste Gebiet der

Forschung, der Kampfplatz der auf dem Injektionsverfahren beruhenden Auffassungen. Diese Auffassungen sind offenbar wohlbegründet, aber trotzdem nicht bewiesen".

DISSE (5) schreibt: „Bei jeder einzelnen Injektion dringt die Masse im Organ in Richtung des geringsten Widerstandes vor. Sie füllt die lockeren Gewebe aus".

Ähnlich äusserten sich auch KUMITA (15), LEE (16), SSYSGANOW (25), JASIENSKI (12) u. a.

KAISERLING und SOOSTMEYER (13) gelang es als ersten nachzuweisen, dass das Injektionsverfahren ein durchaus falsches Resultat ergibt. Sie hatten nämlich zum Nachweis der Nierenlymphgefässe ein anderes Verfahren verwendet: am Kaninchen eines der ableitenden Hauptlymphgefässe der Niere unterbunden. Dadurch kam Lymphstauung zustande, die wiederum zur Erweiterung der Lymphkapillaren führte. Auf Grund dieses Verfahrens weisen sie darauf hin, dass das Lymphgefäss nicht perivaskulär, sondern höchstens paravaskulär verläuft usw.

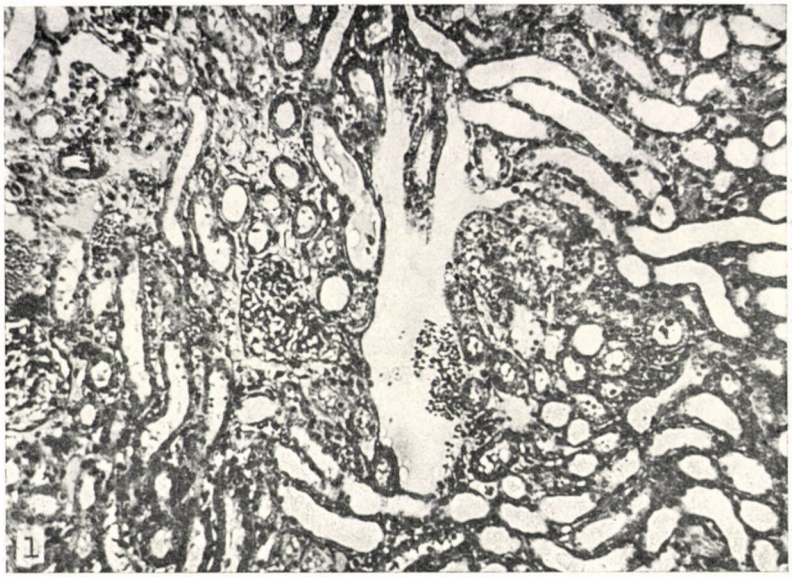
Auch das retrograde Injektionsverfahren, die Magnussche Perhydrol- (18) sowie die von FISCHER (6) empfohlene Luftinjektionsmethode führten nicht zum Ziel.

Wir vermochten auf andere Art nachzuweisen (22), dass das Injektionsverfahren zur Darstellung der Lymphkapillaren eines Organs ungeeignet sei. Nach 2—4tägiger experimenteller Hydronephrose beobachteten wir am Kaninchen, dass sich die Lymphkapillaren des Nierenparenchyms, der Kapsel sowie des Höhlensystems erweitern, so dass ihre Lage und Zahl genau festgestellt werden kann. Bei Anwendung dieses einfachen und leicht durchführbaren Verfahrens stellte es sich heraus, dass zwar die Nierensubstanz ziemlich viele Lymphkapillaren enthält, Plexus aber nirgends zu sehen sind. Ähnlich verhält es sich in der Kapsel und in der Wand des Höhlensystems: Plexus sind nirgends sichtbar, ja auch Lymphkapillaren sind nur in geringer Zahl zu beobachten (19).

Unsere einschlägigen Versuche ergaben also dass im Gegensatz zu den Feststellungen bei Anwendung des Injektionsverfahrens das Lymphkapillarnetz in der Niere nicht zu sehen ist, ja auch weitergehend in der Capsula propria sowie in der Wand des Höhlensystems nur spärliche Lymphkapillaren festgestellt werden können.

Im übrigen sei bemerkt, dass unsere Bezeichnungen für die Anzahl der Lymphkapillaren: „viele", „wenige", „sehr wenige" bis zu einem gewissen Grade als subjektiv anzusehen sind. Trotzdem sind sie zum Vergleich geeignet, denn die Nierensubstanz enthält viele, die Kapsel wenige und die Wand des Höhlensystems sehr wenige Lymphkapillaren (Abb. 1—3).

Unsere Resultate lenkten die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, dass das Injektionsverfahren zum Nachweis der Lymphkapillaren eines Organs nicht geeignet ist, da auch die nur mit geringem Druck injizierte Substanz ausser in



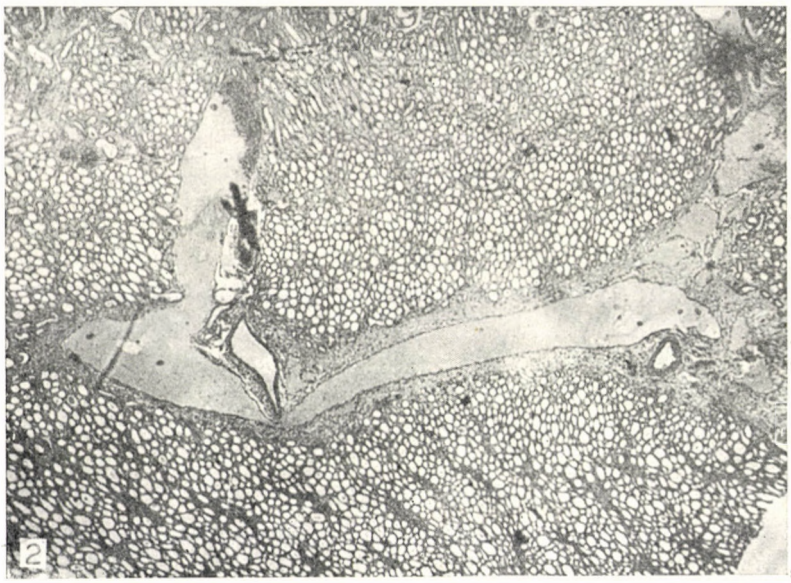
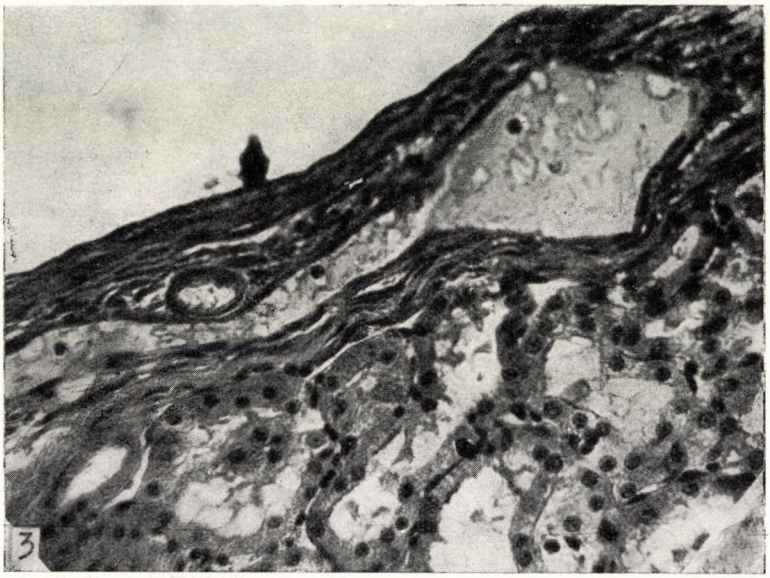


Abb. 1. Erweiterte Lymphkapillare in der Nierensubstanz. (3 Tage dauernde Hydronephrose, Kaninchen.)
Abb. 2. Erweitertes arciformes und intralobuläres Lymphgefäss (3 Tage dauernde Hydronephrose, Kaninchen)



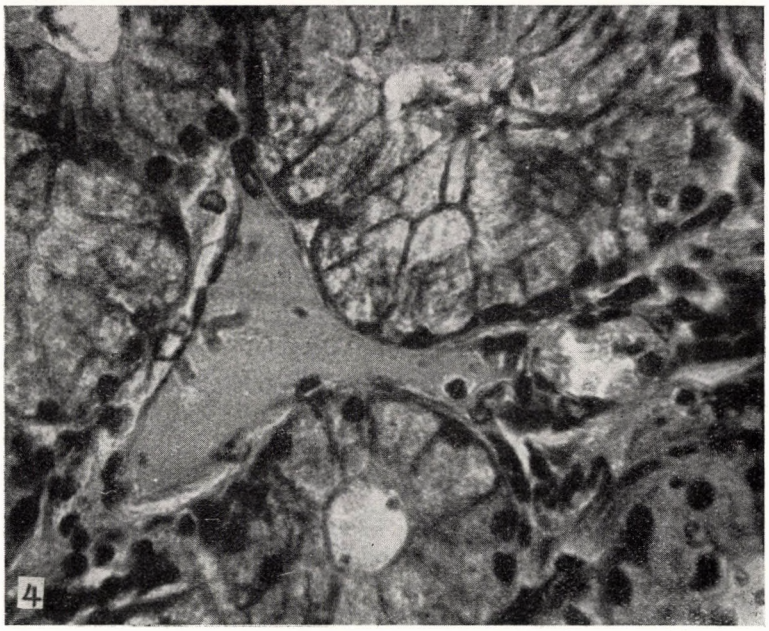


Abb. 3. Erweiterte Lymphkapillare in der Capsula propria (3 Tage dauernde Hydronephrose, Kaninchen)
Abb. 4. Erweitertes Lymphgefäss interglandulär (Ulcus ventriculi beim Menschen)

die Lymphgefässe auch in das Interstitium und möglicherweise auch in die Venenkapillaren eindringt. Die Farbstreifen sind also mit den Lymphkapillaren nicht identisch.

Hiernach tauchte die Frage auf, welche Methode zur Untersuchung der Lymphkapillaren eines Organs verwendet werden soll. Wir sind der Ansicht, dass nur ein Verfahren angewendet werden darf, bei dessen Anwendung die Lymphkapillaren und grösseren Gefässe sich erweitern und daher auch in histologischen Schnitten gut erkennbar werden.

Derartige Methoden sind folgende:

1. Unterbindung der ableitenden Lymphgefässe oder der regionären Lymphknoten für einige Minuten bis zu 24 Stunden. Diese Methode benutzten wir zur Untersuchung der Leber, des Darmes und zum Teil auch der Hoden.

2. Falls die ableitenden Lymphgefässe nicht zu sehen sind, empfiehlt es sich, eine venöse Stauung herbeizuführen. In diesem Falle ist die Entfernung der interstitiellen Flüssigkeit durch die Vene erschwert, so dass sich interstitielles Ödem und konsekutive Lymphgefässerweiterung entwickeln. Dieses Verfahren wurde, zum Teil mit der vorhergehend beschriebenen Methode kombiniert, bei unseren Hodenversuchen angewendet.

3. Man suche in der menschlichen Pathologie oder im reproduzierbaren Tierversuch eine Erkrankung des Organs, bei der Ödem als eines der Symptome in Erscheinung tritt. In diesen Fällen tritt gewöhnlich die Erweiterung der Lymphgefässe ein. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich im Interstitium die Eiweissmenge vermehrt. Das Eiweiss wird vom Lymphapparat unter normalen Verhältnissen *stets*, unter pathologischen Verhältnissen *im allgemeinen* aus dem Interstitium abtransportiert. Liegt Ödem vor, enthält das Interstitium mehr Eiweiss und Wasser, das der Lymphapparat nur durch kompensatorische Erweiterung abzutransportieren vermag. Infolge dieser kompensatorischen Erweiterung werden die bisher nicht wahrnehmbaren (zusammengefallenen?) Lymphkapillaren sichtbar. Auf diese Weise konnte in der Niere bei Hydronephrose die Topographie der Lymphgefässe genau festgestellt werden. Auf Grund eines ähnlichen Prinzips untersuchten wir beim Menschen die Lokalisation und Anzahl der Lymphkapillaren und grösseren Gefässe bei Ulcus ventriculi bzw. Hydrosalpinx. Bei beiden Erkrankungen liegen Ödem und konsekutive Lymphgefässerweiterung vor, so dass die anatomischen Verhältnisse in histologischen Schnitten nachgeprüft werden können.

Es sei betont, dass bei Ödem das Lymphsystem die Ödemflüssigkeit *normal* abtransportiert. Es gibt jedoch Erkrankungen, in denen zwar Ödem vorliegt, aber die Lymphgefässerweiterung ausbleibt (gewisse Fälle akuter Glomerulonephritis, Nierenamyloidoses, Glomerulosklerose usw.).

Bei unseren Versuchen haben wir die vorstehend beschriebenen drei Methoden angewandt und uns davon überzeugen können, dass durch das Sichtbarmachen der Lymphkapillaren in den von uns untersuchten meisten Organen

viel weniger Lymphkapillaren beobachtet werden können als bei Anwendung der Injektionsmethode. Wir kommen daher zu der Schlussfolgerung, dass alle Resultate der bisherigen Lymphforschung, die unter Benutzung der Injektionsmethode erzielt wurden, unter Anwendung eines Verfahrens nachgeprüft werden müssen, bei dem die pathologisch erweiterten Lymphgefässe in histologischen Schnitten festgestellt werden können. Zum Nachweis der ableitenden grossen Lymphgefässe sowie der peripheren Lymphknoten ist neben diesen Verfahren auch die Injektionsmethode geeignet.

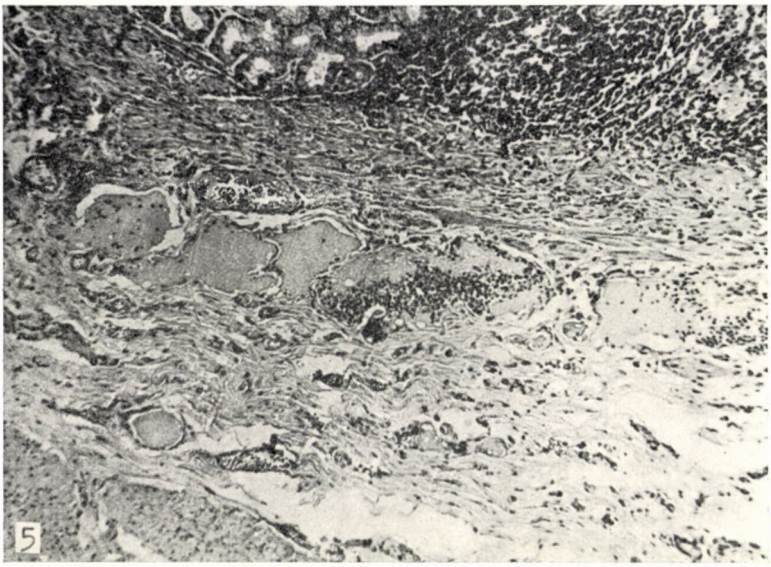
Auf Grund dieser Folgerungen untersuchten wir nach den Lymphgefässen der Niere auch das Lymphgefässsystem des Magens (23). Laut Mitteilungen einer Reihe von Forschern ist in den einzelnen Schichten des Magens ein ausgebreitetes Lymphgefässnetz sichtbar. Lediglich in bezug auf die Anzahl der Geflechte bestehen Gegensätze ; so fand KÖLLIKER (14) in der Schleimhaut keine Lymphgefässe, andere Forscher fanden welche. TEICHMANN (26) und FREY (8) beobachteten Plexus nur in der Schleimhaut und in der Submucosa. Andere berichten auch über ein Netz in der Muskulatur. CUNEO und DELAMARE (4) erwähnen 4 Plexus. Von Gefässen, die bis zur Oberfläche dringen, sprechen SAPPEY (24), LOVÉN (17), CUNEO und DELAMARE (4) und DISSE (5), während diese von anderen nicht wahrgenommen wurden.

Der Nachweis von Zahl und Lage der Lymphkapillaren ist beim menschlichen Ulcus ventriculi möglich geworden. Beim Tier gelang es nicht, sämtliche ableitenden Lymphgefässe zu unterbinden ; die Unterbindung einzelner Lymphgefässe genügt jedoch nicht, um in Lymphstrom so ernsthafte Störungen herbeizuführen, dass sich die Lymphkapillaren erweitern.

Die Pathologie kam uns zu Hilfe : Bei Ulcus ventriculi erweitern sich in den ödematösen Gebieten die Lymphgefässe und lassen sich daher gut untersuchen. Werden die Untersuchungen in dieser Weise vorgenommen, können wir feststellen, dass subepithelial ganz selten einzelne Kapillaren in Erscheinung treten. In der Mucosa sind zwischen den Drüsen bereits mehr, stellenweise sogar zahlreiche Lymphgefässe zu beobachten. In der Muscularis mucosae sahen wir keine Lymphgefässe. In der Submucosa sind die meisten Lymphgefässe anzutreffen, hier können vereinzelt auch Plexus nachgewiesen werden. In der Muscularis-Schicht sind wenige Kapillaren zu sehen, während wir in der Subserosa nur die ableitenden grossen Lymphgefässe feststellen konnten. Während sich also mit dem Injektionsverfahren in den einzelnen Schichten Plexus nachweisen lassen, konnten wir mit unserem Verfahren ein Netz nur in der Submucosa und auch hier nur vereinzelt feststellen (Abb. 4—5).

Bei Anwendung des Injektionsverfahrens haben die Forscher im *Hoden und Nebenhoden* zwischen den Tubuli ein reiches Lymphgefässnetz beobachtet. Wir selbst haben am Menschen und Hund, nachdem im Funiculus spermaticus ½—2 Minuten lang Stauung herbeigeführt worden war, eine hochgradige Erweiterung der ableitenden Lymphgefässe wahrgenommen. Nach 10—20

Minuten dauernder Stauung waren die Lymphgefässe und Lymphkapillaren des Hodens und Nebenhodens derart erweitert, dass sie im histologischen Schnitt



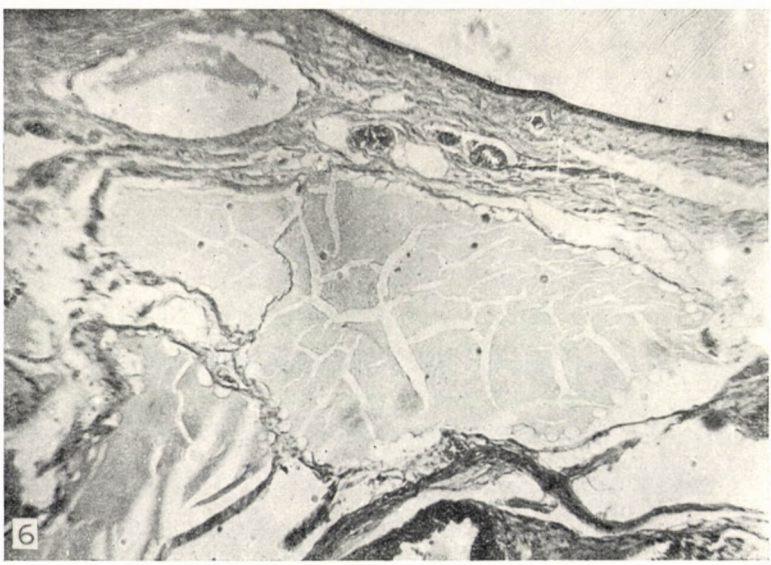


Abb. 5. Erweitertes valvuläres Lymphgefäss in der Submucosa (Ulcus ventriculi beim Menschen)
Abb. 6. Erweitertes Lymphgefäss unter der menschlichen Nebenhodenkapsel

gut beobachtet werden konnten. Das Endresultat war, dass wir beim Menschen und Hund zwischen den Kanälchen keine Lymphgefässe fanden. Diese traten ausserhalb des Parenchyms in Erscheinung (Abb. 6) (20).

Bei Untersuchung der *Leber* stimmt unser Verfahren (Unterbindung der regionären Lymphknoten während 1½ Stunden bis 3 Tage) mit der Injektionsmethode überein : Die Lymphgefässe sind nur im periportalen Raum anzutreffen, intralobulär dagegen nicht sichtbar (1).

Im *Darm* (Duodenum, Dünndarm) lassen sich mit dem Injektionsverfahren in den Zotten zentrale Lymphkapillaren nachweisen, aus denen sich in der Submucosa ein Netz entwickelt. Dasselbe ist in der Submucosa, Muskelschicht und Subserosa zu sehen. Unterbinden wir beim Hund die regionären Lymphknoten für einige Stunden bis zu einem Tag, so tritt eine kräftige Erweiterung der Lymphkapillaren ein : Auf den histologischen Schnitten haben wir in den Zotten oder in der Submucosa Lymphkapillaren nicht feststellen können. Diese sind lediglich in der Submucosa zu beobachten : hier bildet sich stellenweise ein Plexus. In der Muskelschicht und Subserosa sahen wir nur ableitende grosse Lymphgefässe. Die von uns durchgeführten Fettverfütterungsversuche bekräftigen die bisherigen Beobachtungen. Unsere noch nicht beendeten und in den Einzelheiten noch nicht mitgeteilten Untersuchungen weichen demnach von den Feststellungen wesentlich ab, über die bei Anwendung des Injektionsverfahrens berichtet wurde.

Mit der Untersuchung des Lymphgefässystems in der *Gallenblase* sind wir gegenwärtig beschäftigt. Noch sind wir am Beginn dieser Arbeit, doch sprechen die bisherigen, in geringer Zahl vorgenommenen, aber in ihren Ergebnissen übereinstimmenden Untersuchungen dafür, dass die Befunde auch auf diesem Gebiet von den Ergebnissen wesentlich abweichen, die bei Anwendung des Injektionsverfahrens erzielt wurden.

Zusammenfassend können wir also feststellen, dass sich das Injektionsverfahren zum Nachweis der regionären Lymphknoten gut bewährt hat, dagegen zur Feststellung der Lymphkapillaren eines Organs nicht geeignet ist. Hieraus folgt, dass das Lymphkapillarsystem in allen Organen erneut mit einem Verfahren untersucht werden muss, bei dessen Anwendung sich die Lymphkapillaren erweitern, so dass sie in histologischen Schnitten gut erkennbar werden.

2. Physiologischer Teil

An dieser Stelle wollen wir von den im anatomischen Kapitel behandelten Tatsachen hervorheben, dass das Lymphgefässsystem in den Organen einen wesentlich geringerem Umfang besitzt als das Blutgefässsystem. Darüber hinausgehend muss noch betont werden, dass innerhalb der Leberläppchen sowie zwischen dem Kanälchen des Hodens und Nebenhodens Lymphgefässe überhaupt nicht zu sehen sind.

Hieraus folgt, dass derjenige Teil der Gewebsflüssigkeit, der sich aus dem Interstitium durch die Lymphgefässe entfernt, einen längeren Weg benötigt als jener Teil, der in die Blutgefässe übertritt.

Während sich in der Niere und im Magen zwischen dem Tubulusepithel bzw. den Magendrüsen mehr oder weniger Lymphkapillaren befinden, konnten wir in Leber, Hoden, Nebenhoden intralobulär bzw. zwischen den Kanälchen keine Lymphkapillaren finden. In der Leber muss also der entsprechende Teil der Gewebsflüssigkeit in den periportalen Raum, im Hoden und Nebenhoden bis zur Kapsel gelangen. Worauf deutet dieser Umstand? Hier sei nur eine Erscheinung erwähnt : das Ödem.

Es besteht nicht die Absicht, hier die Faktoren zu analysieren, die Ödem zustande bringen. Lediglich darauf soll hingewiesen werden, dass es ein Ödem gibt, bei dem das Lymphgefässsystem die Gewebsflüssigkeit mit maximaler Kapazität transportiert aber im histologischen Schnitt dennoch Ödem anzutreffen ist (in diesem Falle sprechen wir von der dynamischen Insuffizienz der Lymphströmung). Dies lässt sich bei Hydronephrose oder manchmal bei Magengeschwür in der Umgebung des Ulkus beobachten. In den ödematösen Geweben besteht in diesen Fällen ein pathologisches Gleichgewicht. Pathologisch ist der Zustand, weil Ödem besteht, doch hat sich ein Gleichgewicht entwickelt, weil soviel Ödemflüssigkeit abtransportiert wird, als zustande kommt. Der Lymphapparat drainiert also zufriedenstellend, vermag aber im Hinblick auf seine anatomischen Gegebenheiten das Interstitium nicht „trockenzulegen". Unter „anatomischer Gegebenheit" ist der geringe Umfang zu verstehen. Grosse, vielfach sehr grosse Gebiete (Leber, Hoden, Nebenhoden) sind frei von Lymphkapillaren. Das an diesen Stellen entstandene Ödem vermag in die Lymphkapillaren nicht an der Entstehungsstelle überzutreten, sondern die Flüssigkeit muss einen grossen Weg zurücklegen, um Lymphkapillaren zu erreichen. Das Lymphgefässsystem transportiert also die vermehrte Gewebsflüssigkeit bzw. deren auf das System entfallenden Anteil vergebens mit grosser Geschwindigkeit ab, die lympkapillarfreien Gebiete bleiben trotzdem ödematös. (An der hydronephrotischen Niere lässt sich gut demonstieren, dass sich die Gewebsflüssigkeit aus dem erweiterten Lymphgefässsystem mit grosser Geschwindigkeit entfernt. Wenn wir ein erweitertes Lymphgefäss des Nierenstiels punktieren, entleert sich durch die Kanüle ständig eine grosse Menge Lymphe.)

Der geringe Umfang des Lymphgefässsystems lenkt die Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit des Interstitiums. Die Parenchymzelle kommt weder mit der Blutgefässkapillare noch mit dem Lymphgefäss unmittelbar in Berührung. Alle Stoffe erhält sie in der Weise, dass diese das Interstitium passieren müssen, ebenso gibt sie alle Stoffe auf die Weise ab, dass diese durch das Interstitium in das Blut- bzw. Lymphgefässsystem gelangen. Wenn daher die Lymphkapillare von der Parenchymzelle „weit" entfernt ist, ergibt sich die Frage, ob die Gewebsflüssigkeit durch das zwischen ihnen befindliche Interstitium lediglich hindurchfliesst oder sich inzwischen die eine oder andere Substanz der Gewebsflüssigkeit verändert. Diese allgemeine Frage soll an einem Beispiel konkret dargestellt werden. Bei unseren Untersuchungen haben wir — worauf schon vorher hinge-

wiesen wurde — in den Darmzotten und in der Mucosa Lymphkapillaren nicht gesehen. Demnach tritt das resorbierte Fett nicht in der Zotte in das Lumen der Lymphkapillare ein, sondern in grösserer Entfernung, in der Submucosa. Bis dahin hat es im Interstitium einen „langen" Weg zurückzulegen. Die Frage ist nun, ob sich das Fett oder dessen Bestandteile unterwegs verändern oder den Weg in unverändertem Zustand zurücklegen.

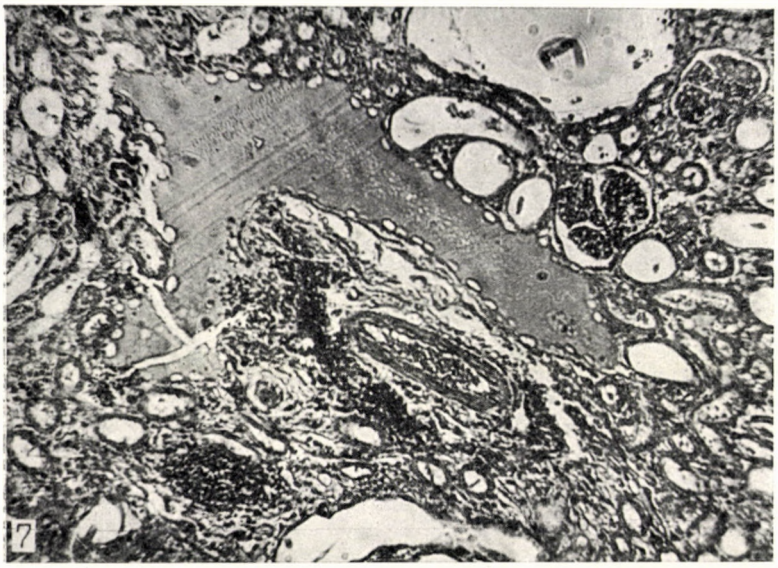
3. Pathologischer Teil

Dem Lymphgefässsystem wird in der Weiterleitung der Infektion und des Krebses grosse Bedeutung zugeschrieben. Doch gibt es einige Fälle, in denen diese Rolle des Lymphgefässsystems einer Revision unterzogen werden muss:

a) Die häufigste Form der Pyelonephritis ist der aszendierende Typ. Nach übereinstimmender Ansicht der Autoren erfolgt die Aszension über die Bahnen des Lymphgefässsystems (ausführliche Literatur s. 21). In den Forschungsarbeiten oder urologischen und pathologischen Lehrbüchern haben wir in keinem Falle Mikrophotogramme gesehen, die Lymphgefässe in der Niere darstellen- noch weniger aber solche, welche beweisen würden, dass der vom Pyelum aus gehende Entzündungsprozess in ein Lymphgefäss eindringt und die Infektion durch Vermittlung eines Lymphgefässes in das Nierenparenchym gelangt. Das entscheidende Argument der Forscher für die Verbreitung der Infektion durch die Lymphgefässe ist die perivaskuläre Infiltration, die nach allgemein anerkannter Auffassung in den perivaskulär verlaufenden Lymphgefässen beobachtet werden kann. Diese Feststellung beweist, dass die Forscher, die sich mit der Pathogenese der Pyelonephritis beschäftigten, die Beschreibung der Anatomen übernahmen. Wie wir nachgewiesen haben, verlaufen die Lymphgefässe nicht perivaskulär, die perivaskuläre Infiltration kann daher räumlich nicht mit dem Verlauf der Lymphgefässe übereinstimmen. Hieraus wiederum folgt, dass die perivaskuläre Infiltration nicht in den Lymphgefässen, sondern ausserhalb derselben in den Spalten des perivaskulären Bindegewebes weiterdringt.

Die Richtigkeit dieser theoretischen Überlegung konnte im Tierversuch nachgewiesen werden, hat aber auch in der menschlichen Pathologie ihre Bestätigung gefunden. Es konnte unzweifelhaft bewiesen werden, dass sowohl beim Menschen als auch beim Tier die Aszension der Pyelitis nicht durch die Lymphgefässe, sondern ausserhalb derselben im Fett- und Bindegewebe bzw. im Interstitium der Nierensubstanz erfolgt. Die Infiltration ist ausserhalb der Lymphgefässe, von diesen mehr oder weniger entfernt, höchstens aber perivaskulär lokalisiert (Abb. 7—8).

b) Es ist eine allgemein anerkannte urologische und pathologische Tatsache, dass bei der tuberkulösen Infektion des Nebenhodens und Hodens die



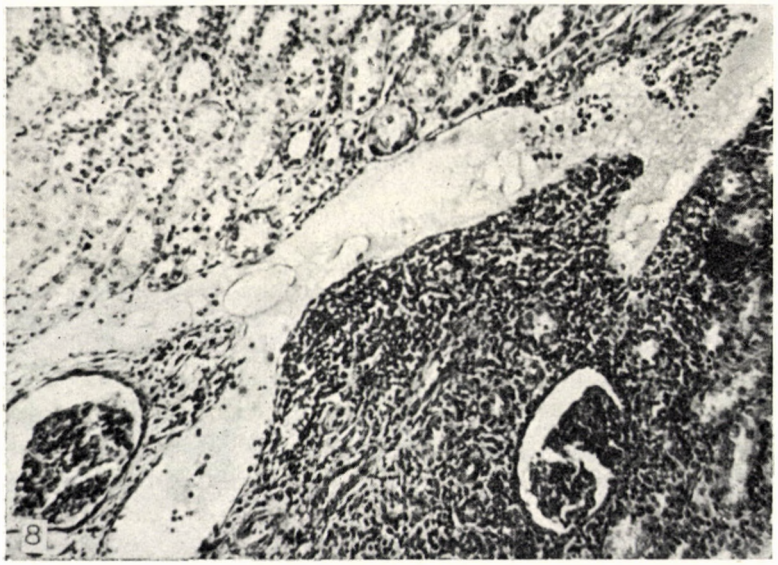


Abb. 7. Experimentelle aszendierende Pyelonephritis. Die Infiltration befindet sich perilymphkapillär
Abb. 8. Perilymphkapilläre Infiltration bei menschlicher Nierentuberkulose

Erkrankung des ersteren primär, die des letzteren sekundär ist (ausführliche Literatur s. 20). Als Verbreitungswege werden drei Möglichkeiten angenommen : I. Durch die Kanälchen — II. Durch die Lymphwege — III. Direkte Verbreitung.

Wie bereits erwähnt wurde, haben wir zwischen den Kanälchen des Nebenhodens und Hodens keine Lymphkapillaren gefunden, woraus hervorgeht, dass

die Infektion nicht auf diesem Wege vom Nebenhoden in den Hoden gelangen kann, sondern die Verbreitung zwischen den Kanälchen lediglich direkt vor sich geht.

c) BORRMANN (3) berichtet auf Grund der Verbreitung der Krebszellen in der Muscularis mucosae des Magens von längsverlaufenden Lymphgefässen, die vor allem im oberen Teil der Schicht zu sehen sind. „Das längsgerichtete Weiterdringen der Krebszellen habe ich durch die in der oberen Schicht der Muscularis mucosae befindlichen Lymphgefässe beobachten können." Im Hinblick darauf, dass der Magenkrebs über die Lymphgefässe weiterdringt, bezeichnete BORRMANN die Lymphkapillaren als Verbreitungsstelle der Krebszellen. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass wir in der Muscularis mocusae der Magenwand keine Lymphkapillaren, sondern lediglich ableitende, die Muscularis mucosae durchbohrende Lymphgefässe der Mucosa angetroffen haben. Auf Grund dieses negativen Resultates dürfte es erforderlich sein, die Frage der *Bahn* des sich in der Muscularis mucosae verbreitenden Krebsen einer Revision zu unterziehen.

Diese herausgegriffenen Beispiele zeigen, dass auf Grund falscher anatomischer Angaben unrichtige Schlussfolgerungen gezogen werden können ; gleichzeitig lenken sie die Aufmerksamkeit darauf, dass die pathologischen Prozesse, an deren Zustandekommen den Lymphgefässen eine mehr oder weniger grosse Rolle zufällt, einer Revision bedürfen.

4. Klinik

Die Ergebnisse vorliegender Forschungen suchten wir auch in der Klinik zu verwerten. Einige Beispiele seien kurz angeführt.

a) *Niere.* Zahlreiche klinische Arbeiten und Lehrbücher vertreten den Standpunkt, dass bei Nierenverschluss ein dringender Eingriff erforderlich sei, da sonst die Niere zugrunde geht. Unsere Untersuchungen haben erwiesen, dass unter sterilen Bedingungen die Niere nach dem Verschluss weiter funktioniert und sich die ins Interstitium gelangten Eiweisse und Abbauprodukte durch die Lymphbahnen entfernen. Auf Grund dieser Tatsachen steht unsere Klinik auf dem Standpunkt, dass man sich bei steriler Hydronephrose mit der Operation nicht zu beeilen braucht, wenn Hoffnung besteht, dass sich der verschliessende Stein auch spontan entfernt. Die Wartezeit kann 1—2 Monate betragen. Mehrjährige Erfahrungen bekräftigen die Richtigkeit dieser Auffassung.

In allen Fällen chronischer Pyelonephritis, in denen die funktionellen Untersuchungen für die Erhaltung der Niere sprechen, lässt sich die Nephrektomie vermeiden, doch genügt in diesen Fällen die Entfernung des Steines allein nicht, sondern auch das Narbengewebe muss beseitigt werden. Wir haben fest-

stellen können, dass sich die Nierenfunktion nach der Operation bessert und die Konfiguration des Höhlensystems dem Normalzustand nähert.

Wenn bei Nephritis apostehematosa der Nierenstiel geschwollen, straff ist, so muss nach BABICS die Nephrektomie vorgenommen werden ; Entzündung und Ödem des Stiels komprimieren nämlich die ableitenden Nierenlymphgefässe, wodurch das Schicksal der eitrigen Niere besiegelt wird. Die Richtigkeit dieser Feststellung ist von FÖLDI und ROMHÁNYI (9) durch Tierversuche bestätigt worden.

b) *Hoden.* Es ist eine bekannte klinische Beobachtung, dass bei Prozessen in der Hodensubstanz, die mit ausgebreitetem Ödem verknüpft sind, das Parenchym rasch nekrotisiert. In leichteren Fällen entwickelt sich nicht Nekrose, sondern Fibrose. Unserer Ansicht nach ist dies darauf zurückzuführen, dass die vermehrte eiweissreiche Gewebsflüssigkeit stagniert und infolgedessen Bindegewebsfibrillen ausscheiden (z. B. Parotitis epidemica). Darum soll laut BABICS bei Verletzung der Hodenhülle die sich vorwölbende Substanz nicht reponiert, sondern reseziert werden.

Ebenso ist es eine längst bekannte klinische Erfahrung, dass bei Hoden- und Nebenhodenentzündung die Novocainblockade des Funiculus von günstiger und rascher Wirkung ist. Wir glauben, dass in der Entwicklung des Ödems auch der Umstand eine Rolle spielt, dass bei der Entzündung infolge des Spasmus der Lymphgefässe der Abtransport des entzündlichen Ödems erschwert ist. In diesen Fällen kommt es demnach zur mechanischen Insuffizienz der Lymphströmung. In diesem Falle kann die Novocainblockade des Funiculus durch Läsung des Spasmus der Lymphgefässe zur Regelung der Lymphströmung führen. Wir denken hierbei an einen ähnlichen Mechanismus, wie ihn FÖLDI, RUSZNYÁK und SZABÓ (10) beim thrombophlebitischen Ödem beschrieben haben.

Wie einige herausgegriffene kurze Beispiele gezeigt haben, bietet die Erforschung des Lymphgefässsystems grosse Perspektiven, um so mehr, als nicht nur theoretische Fragen der Klärung harren, sondern hierbei auch neue klinische Resultate zu erwarten sind.

Zusammenfassung

1. Das Injektionsverfahren ist zur Erforschung der Lymph*kapillaren* ungeeignet, da der selbst mit geringem Druck verabreichte Stoff ausser in die Lymphgefässe auch ins Interstitium und gegebenenfalls auch in die Blutkapillaren eindringt. Die Farbstreifen sind daher mit den Lymphkapillaren nicht identisch. Es darf nur ein Verfahren angewendet werden, bei dem die Lymphkapillaren sich erweitern und so gut erkennbar werden. Derartige Verfahren sind : a) Unterbindung der ableitenden Lymphgefässe oder regionalen Lymphknoten ; b) Herbeiführung einer Stauung in der Vene allein oder gemeinsam mit der Strangulation der Lymphgefässe ; c) verwendbar ist auch der pathologische Prozess, bei dem ein Ödem vorliegt und infolgedessen die Lymphkapillaren erweitert sind. Bei Anwendung dieser Methoden konnte festgestellt werden, dass sich in der Nierensubstanz viele, in der Kapsel wenige und in der Wand des Höhlensystems sehr wenige Lymphkapillaren befinden. Ein Plexus wurde

nirgends angetroffen. Ebenso wurden auch in der Magenwand — mit Ausnahme der Submucosa und auch dort nur vereinzelt — Plexus festgestellt. In der Leber sind Lymphkapillaren in den Läppchen nicht vorhanden, sondern nur periportal wahrnehmbar. Im Hoden und Nebenhoden verhält es sich ähnlich. Zwischen den Kanälchen konnten Lymphkapillaren nicht nachgewiesen werden. Diese treten subkapsulär in Erscheinung.

2. Da das Lymphkapillarnetz in den Organen wesentlich weniger umfangreich ist als das Blutgefässsystem, hat derjenige Teil der Gewebsflüssigkeit, der von den Lymphgefässen abtransportiert wird, einen längeren Weg zurückzulegen als jener Teil, der sich durch das Blutgefässsystem entfernt. Dieser Feststellung kommt im Ödem grosse Bedeutung zu.

3. Im Hinblick auf falsche anatomische Angaben über die Lymphkapillaren sind irrtümliche pathologische Schlussfolgerungen gezogen worden. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Pyelonephritis die Entzündung nicht über die Lymphgefässe, sondern ausserhalb derselben in die Niere aszendiert. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass der tuberkulöse Prozess aus dem Nebenhoden nicht über die Lymphkapillaren in den Hoden aindringen kann und schliesslich wird die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass der Magenkrebs nicht innerhalb der Lymphkapillaren in die Muscularis mucosae des Magens eindringt.

4. Im klinischen Teil werden die klinische Schlussfolgerungen besprochen, die sich aus den Versuchen ergeben.

LITERATUR

1. Babics, A., Földi, M., Rényi-Vámos, F., Romhányi, Gy., Rusznyák, I., Szabó, Gy.: (1955.) Acta Med. Hung. *7*. 261. — 2. Bartels, P.: (1909.) Das Lymphgefässsystem. Handb. d. Anat. d. Mensch., Bardeleben. *IV*. — 3. Borrmann, R.: (1926.) Handb. d. Path. Anat. u. Hist. (Henke—Lubarsch) *IV/1*, S. 923. — 4. Cuneo, Delamare: (1900.) J. de l'anat. phys. *36*, 393. — 5. Disse, J.: (1911.) Die Lymphbahnen der menschlichen Schleimhaut. Arch. f. mikr. Anat. *78*, 74. — 6. Fischer, E.: (1933.) Arch. Klin. Chir. *176*, 17. — 7. Fohmann: (1840.) Mémoire sur les vaisseaux lymphatiques. — 8. Frey: (1870.) Handb. d. Hist. u. Histochem. — 9. Földi, M., Romhányi, Gy.: (1953.) Untersuchungen über den Lymphstrom der Niere. Acta Med. Hung. *4*, 323. — 10. Földi, M., Rusznyák, I., Szabó, Gy.: (1952.) The role of lymph circulation in the pathogenesis of edema. Acta Med. Hung. *3*, 259. — 11. Gerster, R.: (1877.) Über die Lymphgefässe des Hodens. Z. Anat. Entwickl. *2*, 36. — 12. Jasienski, J.: (1935.) Les lymphatiques du rein sain. J. d'Urol. *40*, 97. — 13. Kaiserling, H., Soostmeyer, Th.: (1939.) Die Bedeutung des Nierenlymphgefässsystems für die Nierenfunktion. Wien. Klin. Wschr. 1113. — 14. Kölliker, A.: (1854.) Handb. d. gewebslehre des Menschen *2*, 152. — 15. Kumita, S.: (1909.) Über die Lymphbahnen des Nierenparenchyms. Arch. Anat. u. Entwicklung. 99. — 16. Lee, F. C.: (1925.) On the lymph vessels of the liver. Contrib. to Embriol. *74*, 64. — 17. Lovén: (1906.) Anat. u. Physiol. Abhandl. (Tigerstedt.) — 18. Magnus, G.: (1922.) Die Darstellung der Lymphwurzeln in menschlichen und tierischen Geweben, ihr Verhalten in serösen Häuten und ihre Bedeutung für deren Pathologie. Dtsch. Ztschr. Chir. *175*, 147. — 19. Rényi-Vámos, F.: (1952.) Die Lymphgefässe der Niere. Acta Med. Hung. *2*, 1. — 2. Rényi-Vámos, F.: (1955.) Das Lymphsystem des Hodens und Nebenhodens. Ztschr. f. Urologie. *48*, 355 — 21. Rényi-Vámos, F.: (1952.) Über die „lymphogene" Aszension der Pyelonephritis. Acta Med. Hung. *3*, 7. — 22. Rényi-Vámos, F., Balogh, F., Szendrői, Z.: (1950.) A vese és az üregrendszer nyirokereinek kimutatása és jelentősége pyelonelzáródás után. Kísérleti Orvostudomány *I/3*. — 23. Rényi-Vámos, F., Szinay, Gy.: (1954.) Das Lymphgefässsystem des Magens und sein Verhalten bei Ulcus ventr. Acta Morph. Hung. *4*, 353. — 24. Sappey, Ph. C.: (1889.) Traiti d'Anatomie descriptiv *4*, 181. — 25. Ssysgnow, A. N.: (1930.) Über das Lymphsystem der Nieren und Nierenhüllen beim Menschen. Z. Anat. *91*, 771. — 26. Teichmann, M.: (1861.) Das Saugadersystem.

О НЕКОТОРЫХ ПРОБЛЕМАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИМФЫ

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ

1. Инъекционный метод не является соответствующим для исследования лимфатических капилляров, так как вещество, введенное даже весьма незначительным давлением, заполняет не только лимфатические сосуды, а также и межтканевое пространство, но возможно и кровеносные капилляры. Следовательно, полосы окрашивания не

идентичны с лимфатическими капиллярами. Необходимо пользоваться такой методикой, при применении которой лимфатические капилляры расширяются и хорошо распознаваемы. Такими методами являются: *а)* Лигатура отводящих лимфатических сосудов или регионарных лимфатических узлов; *б)* застой вен самостоятельно, или вместе со странгуляцией лимфатических сосудов; *в)* возможно также пользоваться патологическим процессом, при котором имеет место отек, вследствие чего лимфатические капилляры расширяются. При проведении таких исследований авторы установили, что в веществе почки имеются много, в капсулах почки мало, а в стенке полостной системы весьма мало лимфатических капилляров. Авторы нигде не обнаружили сплетений. В стенке желудка они также не обнаружили сплетения, за исключением подслизистой ткани, и там только в одиночных случаях. В печени внутри долек не имеются лимфатических капилляров, а их можно обнаружить только перипортально. Подобное положение наблюдается в яичках и в придатке яичка. Между канальцами нельзя выявить лимфатических капилляров, они появляются под капсулой.

2. Ввиду того, что в органах лимфатическая капиллярная сеть значительно меньше, чем система кровеносных сосудов, то та часть тканевой жидкости, которая переносится лимфатическими сосудами, должна пройти более длинный путь, чем та, которая переносится системой кровеносных сосудов. Это обстоятельство играет роль при отеках.

3. Вследствие неправильных анатомических данных о лимфатических капиллярах, были сделаны ошибочные патологические выводы. Авторы указывают на то, что в случае пиелонефрита воспаление восходит в почки не через капиллярные сосуды, а вне последних. Далее авторы доказывают, что туберкулезный процесс не может распространяться из придатка яичка в яичко посредством лимфатических капилляров, и в заключение они обращают внимание на то, что рак желудка распространяется на **muscularis mucosae** желудка не внутри лимфатических капилляров.

4. В клинической части авторы излагают клинические выводы, сделанные им на основе своих экспериментов.

QUELQUES PROBLÈMES RELATIFS À L'EXPLORATION DU SYSTÈME LYMPHATIQUE

F. Rényi-Vámos

1° Le procédé des injections pour l'étude des *capillaires lymphatiques* ne s'est pas avérée utilisable, parceque la substance injectée—même à faible pression—envahira en dehors des lymphatiques, les interstices tissulaires et parfois même les capillaires sanguins, les stries colorées ne sont donc point identiques aux capillaires lymphatiques. Les seules méthodes applicables à cette étude sont celles qui déterminent une dilatation des capillaires lymphatiques, les rendant ainsi bien reconnaissables. De telles méthodes sont: a) la ligature des lymphatiques efférents ou bien celle des ganlions régionaux, b) la réalisation d'une stase veineuse, soit isolée, soit liée à la strangulation des limphatiques, enfin, c) l'utilisation d'un processus morbide quelconque déterminant de l'oedème qui aboutit à la dilatation des capillaires lymphatiques. Utilisant ces méthodes, il nous était possible de constater que le nombre des capillaires est abondant dans la substance rénale, moindre dans la capsule rénale, et enfin minime dans la paroi du système cavitaire. Nous ne trouvâmes nulle part de plexus. Nous n'en rencontrâmes pas davantage dans la paroi gastrique, exeption faite de la sous-muqueuse, et même là nous ne trouvâmes que quelques plexus éparpillés. En ce qui concerne le foie, les capillaires lymphatiques sont inexistants à l'intérieur du lobule et ne sont observables que dans les espaces péripotaux. Il en est de même pour le testicule et l'épididyme: nous ne réussîmes pas à mettre en évidence des capillaires lymphatiques entre les tubes séminières et les canaux efférents; ils n'apparaissent que sous la capsule.

2° Étant donné que l'étendue du réseau capillaire lymphatique dans les organes est sensiblement inférieure à celle du réseau capillaire sanguin, il s'ensuit que la partie de l'humeur tissulaire qui est véhiculée par les lymphatiques aura une distance plus longue à parcourir que celle charriée par la voie du système sanguin, circonstance qui a son importance en cas d'oedème.

3° Des données anatomiques inexactes concernant les capillaires lymphatiques avaient donné lieu à des conclusions pathologiques erronées. Nous avons mis en évidence que l'inflammation ascendante dans les pyélonéphrites n'emprunte pas le trajet des lymphatiques, mais qu'elle se dirige vers les reins en dehors de ces derniers. Nous avons administré la preuve que le

processus tubercule à point de départ épididymaire ne peut point se propager par la voie des capillaires lymphatiques en direction du testicule, finalement, nous appelâmes l'attention sur le fait que le canner de l'estomac ne se propage pas dans la sous-muqueuse de cet organe par la voie du réseau capillaire lymphatique.

4° Dans la partie clinique, nous exposâmes les conclusions que nos recherches nous paraissaient susceptibles de comporter.

Ferenc RÉNYI-VÁMOS, Budapest, VIII. Üllői út 78/b.

Institute of Experimental Medicine of the Hungarian Academy of Sciences, Department of Morphology (Head: Prof. I. Törő)

AN ATTEMPT TO GROW EHRLICH'S ASCITES TUMOUR IN VITRO

T. Barka, I. Törő, Z. Pósalaky and Gy. Rappay

(Received January 12, 1955)

Introduction

In making the experiments described below we aimed at evolving a method which would enable us to study *in vitro* the proliferation and morphology of Ehrlich's mouse ascites tumour cells. In addition, it looked as if there were a quantitative method in sight that might be used for test purposes in later investigations.

At the time we began our experiments we were unable to trace any data in the literature concerning the cultivation of mouse ascites tumour cells. Loewenthal and Jahn did mention (1932) that these cells could be cultivated, but failed to describe the conditions of cultivation. The later works of Lasnitzki (1952) and of Revutzkaia (1952) make no mention of the method they used. Hull (1953) reports successful growing, while Kolb and Siegel (1953) apparently failed to culture ascites cells retaining their capacity for transmitting tumours. Finally, Lettré mentions an unsuccessful attempt at growing ascites tumour *in vitro* (1952).

The method we desired to elaborate was to comply with the following requirements, which in turn were to govern the principles underlying the experiments. 1. It was to be quantitative; 2. solve the problem of how to grow large cell masses in a simple manner; 3. afford a well-controllable culture medium; 4. secure easy access to the cells for morphological and biochemical investigations in every stage of the procedure; and, last but not least, 5. to permit of intensity in cell proliferation. Departing from the data in the literature that ascites tumour cells multiply in the ascitic fluid and with the above requirements in mind, most of our cultures were grown in fluid media. We may add that in our earlier experiments we wanted to obtain short-term cultures.

We have failed in all our attempts to find a method satisfying the requirements outlined. We have failed in the first place to obtain proliferation outside the body even approximately as intensive as that observed *in vivo*; nor were we able to grow cultures in which the number of newly-formed cells would have

balanced the large number of disintegrating cells. Yet, in the belief that our observations may be of some value, we give a brief description of our experiments. In addition, we wish to deal with the cultivability of ascites tumour cells *in vitro*.

Methods

Applying aseptic precautions, cells used for cultures were taken from mice inoculated 10 days earlier with 0,3 ml of ascitic fluid. In our early experiments heparin was used to prevent clotting, but not in the later ones, because of its possible action on cell division (v. HEILBRUNN and WILSON 1949, v. HEILBRUNN 1950). Instead, on drawing up the ascitic fluid in the syringe it was diluted 4 to 5fold with Tyrode solution and centrifuged for 2 minutes at 1500 r. p. m. Discarding the supernatant, the cells were then suspended in Tyrode solution. The suspension was allowed to stand for a minute until the large cell aggregates had settled, and the top portion carefully pipetted into a new tube. Cell suspensions treated in this manner were fairly homogeneous. Occasionally, the cells were found to form clumps as if undergoing agglutination, especially if they were taken from more than one mouse ; suspensions of this kind were discarded.

The suspended cells were counted in Bürker's chamber, like leucocytes. Thereafter, their dry and wet weight, respectively, was determined per ml of the suspension.

Smears made from the suspensions were dried at room temperature, fixed in Carnoy's fluid, and stained with methyl green pyronin.

The mitotic index was computed partly in fresh smears with the acetic acid carmine method, partly in smears fixed according to Serra and stained according to Feulgen counting 2000 cells in each. Nucleic acid was determined by Schmidt and Tannhäuser's method. Determination of glucose (total sum of reducing agents) was made according to Hagedorn and Jensen. Culturing was made (if not otherwise stated) in hanging drops according to Maximov. The medium was either hen plasma and chick-embryo extract in equal volume, or hen-plasma, horse serum and chick-embryo extract in a ratio of 1 : 1 : 1. In roller tubes the solid phase on the mica strip placed in the tube was identical with that in the hanging drop culture. The liquid phase consisted of horse serum, 40% ; Tyrode solution, 40% ; chick-embryo extract 20%.

Experimental results

1. Composition of culture medium

After suspending known quantities of ascites cells in variously composed culture fluids, the centrifuge tubes or Erlenmeyer flasks containing the suspensions were incubated at 37°C. Cultures were appraised on basis of the cytological picture the smears taken presented after 0, 24, 48 and 72 hours. The following media were tested : 1. autologous mouse serum ; 2. tumourous ascitic fluid ; 3. tumourous ascitic fluid with glucose (500 mg of glucose per 100 ml of fluid) ; 4. tumourous ascitic fluid + chick-embryo extract + 500 mg of glucose per 100 ml of fluid; 5. equal amounts of tumourous ascitic fluid + Tyrode solution + 500 mg of glucose, per 100 ml; 6. human cord serum; 7. horse serum in various combinations with glucose, chickembryo extract, isotonic $NaNCO_3$, fibrin hydrolizate, Tyrode solution, or Earle solution.

No matter which of these media was used, most of the tumour cells explanted were found to undergo rapid and intensified degeneration. Under the phase-

contrast microscope the following picture presented itself: the cytoplasm seemed to be empty; the mitochondria and plasmatic granules were clumped with the nucleus; the pyroninophile substance disappeared from the cells; plasmatic buds were frequent; the cells seemed to be vacuolated and showed lipoid degeneration. The extent to which cells degenerated varied from medium to medium, but degeneration was present in all of them. It was found to be slowest in autologous serum and ascitic fluid to which glucose was added. Yet, we used horse serum in our later experiments because for growing cells on a larger scale there is never enough mouse serum available, whereas the number of suspendable cells depends on the quantity of the culture fluid: the greater the number of cells suspended in a given amount of culture fluid, the quicker the latter becomes „exhausted" and the earlier will cell degeneration set in. Cell concentration varied between 10 and 25 millions per 10 ml in our experiments.

2. *Amount of glucose consumed by ascites tumour cells**

Explorative experiments showed cell degeneration to be slowed down considerably in the presence of glucose. It seemed expedient to test the cells for their ability to decompose glucose in cultures, in order to find the most suitable glucose concentration with which to supplement culture media.

Table I**

Total of reducing substance in medium Glucose mg per 100 ml		Amount of glucose consumed by $12 \cdot 6 \cdot 10^6$ cells mg
0^h	20^h	
95	17	7,8
95	0	9,5
195	26	16,9
195	18	17,7
395	40	35,5
595	25	57,0
795	81	71,4
995	362	63,3

** The above figures represent the mean values of 3 parallel determinations.

In each of a series of centrifuge tubes 12 600 000 ($\approx$ 21 mg) ascites cells were suspended in a medium composed of 5 ml of horse serum + 2 ml of chick-

* Our thanks are due to Dr. Gy. Ács for assistance in these examinations.

embryo extract + 3 ml of Tyrode solution + 2000 units of penicillin + 200 γ of streptomycin. An amount of from 10 to 90 mg of glucose (dissolved in horse serum and sterilized by filtration) was added, and the tubes were incubated for 20 hours at 37°C. Thereafter, the tubes were centrifuged and the total amount of the reducing agent in the supernatant was ascertained. (A similar determination was made prior to the introduction of cells to the medium.) Table I shows that under the conditions given the ascites cells were capable of decomposing a very large amount of glucose (cf. Ács, 1953; McKee and Lonberg Holm, 1953). The cytological picture revealing that higher concentrations of glucose increased the number of pathological clump mitoses, in our later experiments we added 500 mg glucose per 100 ml of the liquid medium of unchanged composition.

3. Proliferation during cultivation

Although in the medium containing horse serum a great part of the ascites tumour cells was observed to undergo marked degeneration by the 2nd and 3rd

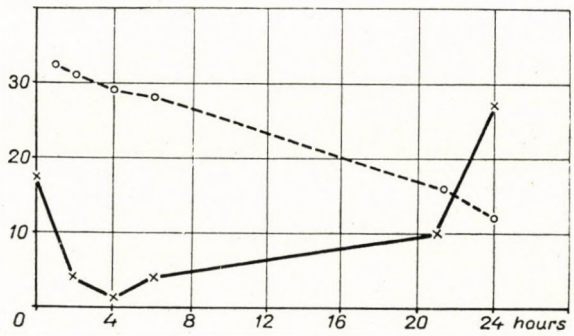


Fig. 1. Fluctuation of mitotic index and of glucose contents of culture medium. Ordinate: number of mitoses per 1000 cells ; mg of glucose in medium. Abscissa: hours. Curves, ——— stands for mitotic index ; — — — — for glucose contents

day, not infrequently dividing forms were encountered as well, showing that cell proliferation had not come to a complete standstill. This is shown in Fig. 1, where changes in the mitotic index during a 24-hour experiment are plotted against the time and parallel the decrease of glucose in the medium. It will be seen from Fig. 1 that the number of mitoses is still significant in the 24th hour, and that glucose decomposition precedes the beginning of cell division.

With a view to ascertaining whether cell multiplication outweighed cell disintegration in the explants, we made nucleic-acid determinations. The nucleic acid contents of ascites tumour cells derived from 6 different inoculations determined in 14 experiments, showed the average nucleic-acid contents to be

approximately constant, it has been inferred that the rate of increase in desoxyribonucleic acid was a reliable index of the rate of proliferation.

Table II

No. of mouse	DNA/cell 10^{-9} mg P	RNA/cell 10^{-9} mg P
18	2,05	4,85
34	2,43	3,56
35	2,04	4,77
36	1,83	4,12
37	2,18	3,52
39	1,72	3,73
Average	2,04	4,09
Average deviation	0,10	0,24

The nucleic-acid contents as measured by us agree well with those reported in the literature (Klein, 1951). Table II shows the cells to contain on an average 2,04 ($\pm$ 0,16) : 10^{-9} mg of DNA-P, and 4,09 ($\pm$ 0,49). 10^{-9} mg of RNA-P. It should be noted that in arriving at these figures we disregarded the non-tumourous cells present in an amount of from 10 to 20 per cent of the total, or rather the probability that their average nucleic-acid content may differ from that of tumour cells. DNA content and chromosome set are correlated. The chromosome number in ascites tumour cells being known to vary considerably, the approximately constant values computed for DNA per cell may perhaps be correlated with the characteristic variations in the number of chromosomes. YOSHIDA (1952) demonstrated a characteristic variaton in ascites sarcoma in the rat.

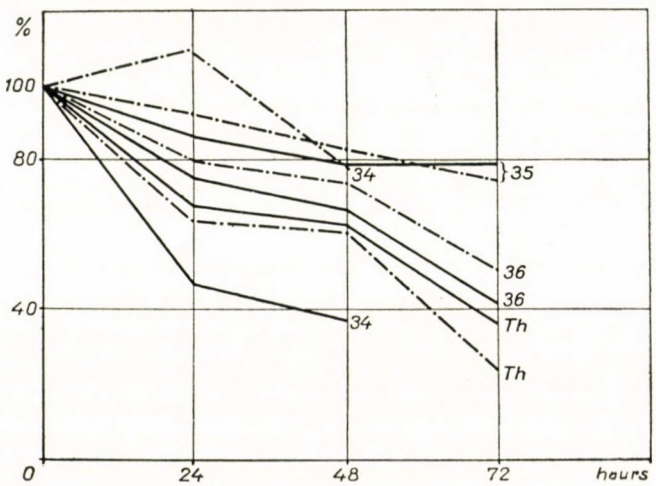


Fig. 2. Fluctuation of nucleic-acid contents of cultures in a 72 hour culture period. Initial value, 100 per cent. Curves, ———— stands for DNA, —.—.—.— for RNA. Numerals indicate the No. of the experiment within a series. TH : ascites cells incubated in Tyrode solution

Several experiments revealed a pronounced decrease both in DNA and RNA during growth. In fact, this was so marked as to be sometimes equal to that observed in cells kept in Tyrode solution. Fig. 2 shows the decrease in NA in three series of experiments, with the initial NA as 100 per cent. Some of the cultures were bubbled with air under sterile conditions. This had no marked effect either on the rate at which nucleid acid decreased or on the cytological picture. The conclusion accordingly, is that during growth the rate of cellular disintegration is too high to be balanced by the divisions.

Another method with which we tried to determine the rate of proliferation was to count the cells at different stages of growth. This had to be abandonend because aggregation meant a source of error that could not be eliminated.

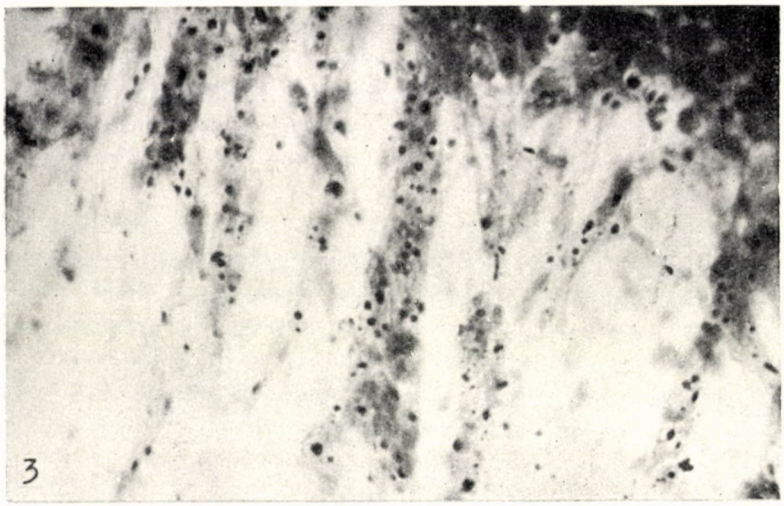
4. Transmissibility of tumours with explanted cells

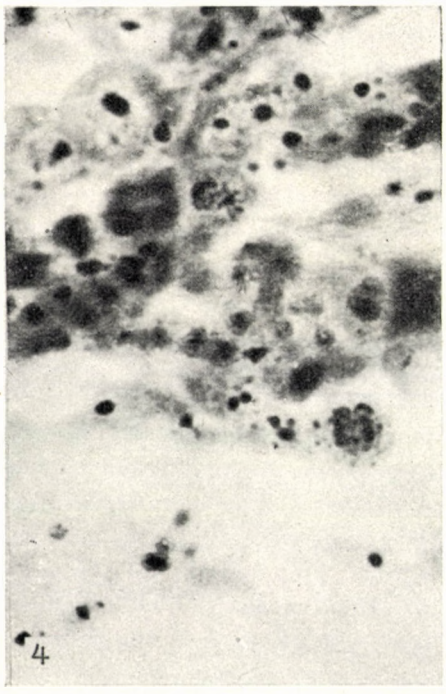
The next step was to ascertain how long the ascites cells we attempted to grow by our above method would retain their capacity for transmitting tumour. In preliminary experiments all the mice inoculated with 5 and 2 million cells developed an ascites tumour within two weeks. On the introduction of 500 000 cells ascites took longer to develop and occurred only in 70 to 90 per cent, of the mice. In two series of experiments we inoculated 50 mice intraperitoneally with suspensions grown for different periods of time and containing 2 000 000 and 2 300 000 cells, respectively, at the time the explants were made. From Table III it appears that on growing for more than 4 days the ascites cells lose their capacity for transmitting tumours. In our view, this is owing to their disintegration and irreversible degeneration.

Table III*

Term of cultivation Hours	Number of animals inoculated	Tumour	Tumour in per cents
0	10	10	100
41— 50	8	8	100
73	5	3	60
94— 96	7	—	0
118	4	—	0
144	5	—	0
166—168	10	—	0

* Negative passage : Ascites or solid tumour not observable 60 days after inoculation.





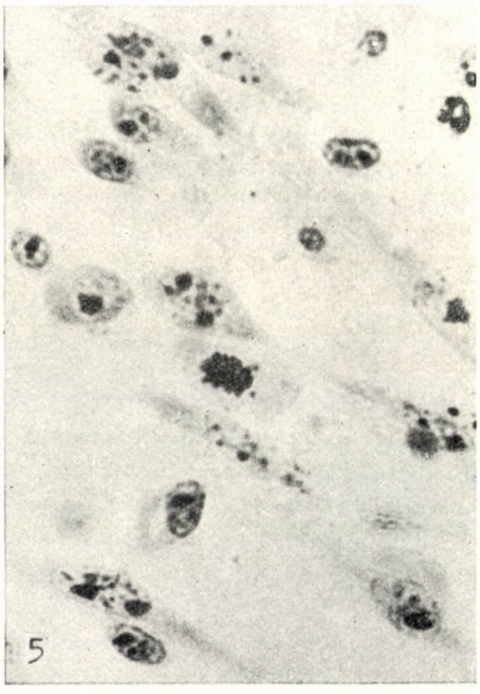


Fig. 3. Five-day culture from tumour induced by subcutaneous injection of ascites cells. Carcinoma cells proliferating in form of epithel processes. Fixed in Carnoy's fluid. Giemsa stain
Fig. 4. Part of culture shown in Fig. 3. magnified
Fig. 5. Peripheral part of culture shown in Fig. 3

5. Growing ascites cells on solid phase

According to the literature, the ascites tumour cells multiply in the ascitic fluid. This view seems to be supported by the fact that on an average there are always 4 to 7 cells in a thousand undergoing division. Nevertheless, it can be assumed that the majority of these divisions occurs in the cells adhering to the peritoneal surface. It is quite possible that the dividing cells detach themselves from the peritoneum during mitosis, find their way into the free fluid, to complete their division there. To have this hypothesis tested, it was attempted to grow ascites cells on solid phase, both in hanging drops and in roller tubes. In using tubes, part of the cells was cultured on the surface of the plasmatic clot on the mica strip in the tube, while the rest was grown mixed to the plasma. From the surface of the plasmatic clot a portion of the cells got into the washing fluid during rotation, a process which presented a crude imitation of the conditions existing in the peritoneal cavity. Both the Maximov and the roller tube cultures were kept under observation for 9 days, with washings and changes of fluid on the 2nd and the 6th days. It was found that in a few days very nearly all the cells on the plasmatic surface had died off in both the hanging-drop and the roller tube cultures. Most of these cells retained their spherical shape without any sign of motility or proliferation. In the washing fluid, on the other hand, a number of tumour cells, though very much degenerated yet living, were found as late as on the 9th day. Accordingly, the result of our examinations is that cells attached to the plasmatic surface were not capable of proliferation under the conditions given.

6. Cultivation of tumourously infiltrated organs and subcutaneously growing ascites tumour cells

Our unsuccessful attempts finally prompted us to ascertain whether or not, under given conditions, it were possible to preserve the viability of explanted cells taken from tumourously infiltrated organs of mice or tumours induced by subcutaneously injected ascites cells. The experiments, which need not be described here in detail, showed that cultures prepared from tumourously infiltrated omentum and pancreas, or from subcutaneous tumours, manifested vigorous proliferation for a certain length of time. Figs. 3, 4, and 5 illustrate the case of a 5-day culture prepared from a 25 days old subcutaneous tumour, and show that carcinoma cells probably proliferate by way of epithelial processes. This seems to make it obvious that in a medium containing horse serum, chick-embryo extract, and glucose, these tumour cells are capable of proliferation if derived from tumourously infiltrated organs or subcutaneous tumours. On the other hand, incapable of proliferation, even for as little as 3 to 4 days, are the free ascites tumour cells originating from the peritoneal fluid.

Discussion

Ascites tumour has been the subject of a great many publications in recent years. It was used to advantage in the study of various problems. The fact that it appeared to become the means by which to elaborate a suitable quantitative method for large-scale cultivation of tumour cells is responsible for having started the present experiments. All attempts have so far failed to grow these cells *in vitro*, which so readily and abundantly proliferate in the mouse.

Our negative results may be due to either of two causes. 1. The nutrient medium suitable for, and the conditions favourable to, the growing of these cells have not yet been found. 2. Ascites tumour cells as such are incapable of growing independently for any substantial length of time.

ad 1. We do not think the medium or the growing conditions are responsible for the failures. The subcutaneous tumours produced by the same tumour cells and the tumourously infiltrated omenta or pancreas were seen to grow well in tissue cultures within the same periods of time and under quite the same conditions, and active proliferation in the zone of growth was observable. There are data in the literature (SCHLEICH, 1954) to the effect that in passing through the ascites from the *in vitro* growth type of a tumour is bound to be altered, yet we think it improbable that ascites cells taken from the peritoneal cavity should have nutritional requirements different from those of cells taken from tumourous infiltrates, or from tumours arising on subcutaneous inoculation with these same tumour cells.

ad 2. — (a) It may be assumed that the overwhelming majority of ascites tumour cells is irreversibly degenerated and incapable of division, and that only a few of them are responsible for the transmission of a tumour on passageing. YOSHIDA (1952) claims to have transmitted ascites sarcoma of rat by a single cell. In cultures the cells capable of proliferation, amounting to but a very few in a hundred, probably do divide, but by the unfavourable heterologous environment disintergation of the degenerated cells is at the same time accelerated. Vigorous cellular disintegration probably exerts an adverse effect upon division of the active cells. In the early literature there is reference to this probability (DREW, 1922). Combined, all the afore said would result in the continued dwindling of the explanted cells and the death of the culture. If counted with SCHREK's method (1936), the number of dead cells in the ascites punctate is negligible ; nor does the cytological picture afford support for the assumption of degeneration thus intense. Nevertheless, it should be borne in mind that we have as yet no reliable criterion (even the nucleic-acid content of the cells is not one) by which to foresee proliferative readiness or mitotic ability.

(b) Let us assume as a working hypothesis that ascites tumour cells do not proliferate *in vitro*, because they are not capable of proliferating when isolated. It is easy to test this assumption since isolated tumour cells are most easily

explanted from ascites tumours. (The 10 to 20% of normal cells present are mostly blood cells incapable of transformation or division, and as such can in no way be identified with stroma.) Let us further assume that tumour cells need the presence of normal cells for multiplication. What is assumed here is not a mechanical interrelation nor a simple interconnection between substances, but a rather intricate process of enzymatic co-operation. This hypothesis is not claimed to be new, although by earlier authors the role of a mere mechanical support was assigned to normal tissue (v. FISCHER, 1927, 1929, 1933 ; WERBER, 1933 ; ZAKRZEWSKI and KRASEWSKI, 1933 ; DE BRUYN, 1949, etc.). KOLB and SIEGEL (1953) found that ascites tumour cells became incapable of transmitting tumours if pieces of peritoneum or diaphragm were added to the cultures. Since, however, these pieces mean the presence of necrobiotic tissue, our hypothesis still holds good.

Tumour growing is the subject of a vast number of publications. While in the greatest part of them the cultivation of tissue pervaded by stroma and blood vessels or that of tumourously infiltrated tissue is described, there are a few communications in which continued growth of pure tumour cells or successful isolation of pure tumour strains is reported. But even in these latter cases, the possibility of the presence of normal non-malignant cells cannot be excluded (FISCHER, 1933 ; PINKUS, 1936 ; EARLE *et al.*, 1949, etc.). In CLOUDMANN's melanoma it was not possible to obtain a pure culture by the isolation of one single cell. (LIKELY, SANFORD, and EARLE, 1952—53). Further experiments are apparently required to confirm or refute the above hypothesis involving a revision of the question concerning cultures of „pure tumour strains". At the same time, the differences must be taken into account which several authors point out between the individual types of tumours and their behaviour *in vitro*. Experiments on these points are in progress. Although for the reasons advanced in the first part of this Discussion, growing ascites cells is not simply a question of finding the right medium, it will be safe further to investigate this point as well.

We omitted to refer here to the data in the literature concerning the cultivation of tumour cells from the human peritoneal or pleural cavity, as they did not seem to contribute to the solution of our problem. At any rate, it would appear that isolated human tumour cells or cell groups can likewise be grown or short periods of time only and within limits.

Summary

All attempts to grow Ehrlich's ascites tumour cells in vitro have failed. Cultured in different media, they invariably showed gradual degeneration, decreasing nucleic acid content, and inoculations with them proved ineffective about 4 days after explanation. On the other hand, tumourously infiltrated omentum and pancreas, and subcutaneous tumours produced by injected ascites cells could be grown successfully. The results are discussed in detail and the problem of the cultivability of ascites tumour cells is dealt with.

Thanks are due to Mrs. I. ORBÁN and Mrs. I. NYERGES for their valuable assistance.

REFERENCES

1. Ács, Gy.: (1953.) Az Ehrlich-féle ascitest okozó carcinomasejtek anyagcseréje. Budapest. (The metabolism of Ehrlich's ascitic carcinoma cells.) (In Hungarian only.) — 2. De Bruyn, W. M.: (1949.) A study in vitro of a strain of lymphoblasticlike cells, MB 13, derived from mouse lymphosarkoma MB (T 86157) Anat. Rec. *103*, 438—39. — 3. Drew, A. H.. (1922.) A comparative study of normal and malignant tissues grown in artificial culture. Brit. J. exp. Path. *3*, 20—27. — 4. Earle, W. R., V. J. Evens, K. K. Sanford, G. D. Likely, E. L. Schilling : (1949.) Certain recently developed tissue procedures utilizing perforated cellophane as a culture substrate. Anat. Rec. *103*, 443. — 5. Fischer, A.: (1927.) Dauerzüchtung reiner Stämme von Carcinomzellen in vitro. Z. f. Krebsforschg. *25*, 89—96. — 6. Fischer, A., H. Läser, H. Meyer : (1929.) Wechselbeziehungen zwischen normalen und bösartigen Geweben. Z. f. Krebsforschg. *29*, 270—301. — 7. Fischer, A., M. Fischer, A. Hollmann : (1933.) Der gegenwärtige Zustand eines 6 Jahre alten Carcinomstammes in vitro. Z. f. Krebsforschg. *39*, 1—4. — 8. Grand, C. G., R. Chambers, G. Cameron : (1935.) Neoplasm. studies I. Cells of melanoma in tissue culture. Am. J. Cancer. *24*, 36—50. — 9. Heilbrunn, L. V., Wilson, W. L.: (1949.) Cell division in relation in protoplasma Clotting. Biol. Bull. *97*, 242. — 10. Heilbrunn, L. V., W. L. Wilson : (1950.) Effect of bacterial polysaccharide on cell division. Science *112*, 56—67. — 11. Hull, R. N.: (1953.) Establishing long-term cultures of mammalian normal solid tumor, and ascites tumor cells on glass. Science *117*, 22—25. — 12. Klein, G.: (1951.) Comparative studies of mouse tumors with respect to their capacity for growth as „Ascites Tumor" and their average nuclei acid content per cell. Exp. Cell. Res. *2*, 518—73. — 13. Kolb, L. B., V. Siegel : (1953). Biological activity of Ehrlich ascites tumor cells cultures on glass substrates. Stanford. Med. Bull. *11*, 159—61. — 14. Lasnitzki, J.: (1952.) The behaviour of ascites tumor cells in vivo and in tissue culture J. Path. & Bact. *64*, 252—53. — 15. Lettré, H.: (1952.) Zur Rolle der Mitochondrien in Tumorzellen. Naturwiss. *39*, 267. — 16. Likely, G. D., K. K. Sanford, W. R. Earle : (1952—53.) Further studies on the proliferation in vitro of single isolated tissue cells. J. Nat. Cancer Inst. *13*, 177—84. — 17. Loewenthal, H., G. Jahn : (1932.) Übertragungsversuche mit carcinomatöser Mäuse-Ascitesflüssigkeit und ihr Verhalten gegen physikalische und chemische Einwirkungen. Z. f. Krebsforschg. *37*, 439—48. — 18. McKee, R. W., K. K. Lonberg Holm : (1953.) Utilization of substrates by Ehrlich mouse ascites carcinoma cells. Fed. Proc. *12*, 804. — 19. Pinkus, H.: (1936) The isolation of pure strains of cells from human tumors. I. Selection of specimens and technik. Am. J. Cancer *26*, 521—28. — 20. Ревуцкая, М. С.: (1952) О новообразовании клеточных элементов в асцитической вытковки при раке и раковых оиухолях Докл. Акад. Наук СССР, 82, 769—72. — 21. Schleich, A.: (1954.) Behaviour of solid and ascites sublines of two tumors in tissue culture. Cancer Res. *14*, 486—87. — 22. Schrek : (1936.) A method for counting the viable cells in normal and in malignant cell suspensions. Am. J. Cancer, *28*, 389—92. — 23. Weber, E.: (1953.) Zur Kultur von Tumorgewebe in vitro. Z. f. Krebsforschg. *39*, 305—7. — 24. Zakrzewski, Z.: (1933.) Züchtung von menschlichen Tumoren in vitro. Z. f. Krebsforschg. *39*, 471—91. —25. Yoshida, T.: (1952.) Studies on an ascites (reticuloendothelial cell) sarcoma of the rat. J. Nat. Cancer Inst. *12*, 947—71.

ОПЫТ ПО КУЛЬТИВИРОВАНИЮ IN VITRO АСЦИТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА

Т. БАРКА, И. ТЁРЁ, З. ПОШАЛАКИ и ДЬ. РАППАИ

Проведенные до сих пор исследования по культивированию клеток асцитической опухоли Эрлиха не привели к результатам. При культивировании в самых различных питательных средах клетки асцитической опухоли постепенно вырождаются, их содержание нуклеиновой кислоты уменьшается и после приблизительно четырехдневного культивирования прививка культурами не приводит к развитию опухолей. Успешно можно культивировать инфильтрированные опухолью сальник и поджелудочную железу, а также и подкожную опухоль, возникшую из прививки асцитических клеток. Авторы подробно излагают полученные ими культуры и занимаются с возможностью культивирования клеток асцитической опухоли.

VERSUCHE ZUR ZÜCHTUNG IN VITRO DES EHRLICHSCHEN ASZITESTUMORS

T. BARKA, I. TÖRŐ, Z. PÓSALAKY, und GY. RAPPAY

Die bisherigen Untersuchungen zur Züchtung von Ehrlichschen Aszitestumorzellen führten zu keinem Ergebnis. Der verschiedenartigsten Nährböden ungeachtet, degenerierten die Aszitestumorzellen in der Kultur, ihr Gehalt an Nukleinsäure verringerte sich und nach etwa viertägiger Züchtungsdauer führt die Impfung mit diesen Kulturen nicht mehr zur Entwicklung einer Geschwulst. Erfolgreich ist die Züchtung von tumorös infiltriertem Omentum und Pankreas sowohl als auch der aus der Impfung mit Aszitezellen entstehenden subkutanen Geschwulst. Die Ergebnisse und die Möglichkeit der Züchtung von Aszitestumorzellen werden ausführlich besprochen.

Tibor BARKA, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58. Hungary.
Imre TÖRŐ, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58. Hungary.
Zoltán PÓSALAKY, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58. Hungary.
György RAPPAY, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58. Hungary.

I. Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. E. HEDRI) und II. Institut für Pathologische-Anatomie (Direktor: Prof. L. HARANGHY) der Medizinischen Universität, Budapest

NEUE METHODE ZUR BILDUNG EINES KÜNSTLICHEN KOLLATERALKREISLAUFES*

E. HEDRI, L. HARANGHY, I. CSILLAG und H. JELLINEK

(Eingegangen am 7. Februar 1955)

Einleitung

Eine Voraussetzung eines erfolgreichen chirurgischen Eingreifes ist die Regeneration der Gewebe bzw. die entsprechende Regelung der Blutversorgung der Gefässe. Die Sicherung dieser Bedingungen stellt eine wichtige Aufgabe der medizinischen Wissenschaft dar. Am ungarischen Chirurgenkongress 1914 war im Rahmen eines Referates über „Transplantation von Gewebe und Organen" folgendes festgestellt worden: „Für die Chirurgie der vergangenen Zeit war die rücksichtslose Amputation, das Abschneiden des kranken Körperteiles kennzeichnend. Die moderne Chirurgie verfolgt das Prinzip, alles zu erhalten, was nur erhalten werden kann. Neuerdings sind wir sogar bestrebt, unbrauchbare oder kranke Gewebe durch brauchbare und gesunde, d. h. durch deren Transplantation zu ersetzen. Die Ausdehnung dieses Prinzips auf das Gesamtgebiet der Chirurgie scheint eine der Aufgaben der Zukunft zu sein" (GERGŐ). Auch heute noch betrachten wir diese vor nahezu einem halben Jahrhundert geäusserte Feststellung als ein Grundprinzip der Chirurgie.

In dieser Mitteilung wird über unsere experimentelle Arbeit berichtet, deren Ziel darin bestand, die der Blutversorgung beraubte Niere am Leben zu erhalten und ihre Funktionen zu sichern, indem wir zwischen Milz und Niere einen künstlichen Kollateralkreislauf herstellten.

Problematik

Bevor wir auf die Versuche eingehen, wollen wir die bisher angewandten Methoden zur Entwicklung des künstlichen Kollateralkreislaufes besprechen.

Wenn in einem Organ dauerhafte Ischämie zustande kommt, tritt eine Degeneration ein, die früher oder später zur Zerstörung des Organs führt.

*Vorgetragen am 18. April 1955, auf der Sitzung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften.

In diesen Fällen sorgt der Organismus dafür, dass sich die natürlichen Kollateralen maximal erweitern bzw. öffnen.

In der Mehrzahl der Fälle reicht der natürliche Kollateralkreislauf zum Ersatz des die Blutversorgung sichernden zuleitenden Hauptgefässes nicht aus. In derartigen Fällen wird die *Entwicklung des künstlichen Kollateralkreislaufes* erforderlich, über die verschiedene Theorien aufgestellt wurden.

COHNHEIM stellte fest, dass sich nach Unterbindung eines Gefässes die peripher verlaufenden kleineren Gefässe erweitern, da der Blutbedarf des anämisch gemachten Gebietes zunimmt. BIER bezeichnete dies als Attraktionstheorie. Laut TONKOW erweitern sich die peripheren kleinen Gefässe deshalb, weil der Sauerstoffbedarf der ischämischen Gebiete zunimmt. Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf werden die Vasokonstriktoren gelähmt, so dass sich die Gefässe erweitern. Nach OPPEL entwickelt sich der Kollateralkreislauf in der Weise, dass über der Stelle der arteriellen Unterbindung der arterielle Druck zunimt und gleichzeitig am peripheren Teil der venöse Druck abnimmt.

TONKOW und OGNJEW stellten fest, dass das Kreislaufsystem des Organismus bei Gefässobliteration über bedeutende *Reservemöglichkeiten* zur Wiederherstellung des Kreislaufes verfügt.

Wir wollen dies noch damit ergänzen, dass der Organismus, wenn ein Hauptgefäss obliteriert, den gestörten Kreislauf wiederherstellt, vorausgesetzt, dass der Organismus das von dem fraglichen Hauptgefäss versogte Organ für seine Aufrechterhaltung unbedingt benötigt.

Zur künstlichen Lenkung des Kreislaufes gibt es folgende Möglichkeiten :

1. Herstellung von Gefässanastomosen ;

2. Einspritzung von Pharmaka in das Gefäss zur Förderung des Kollateralkreislaufes ;

3. Hindurchlenken des Blutes durch die Kollateralen mittels gesteigerten Druckes auf das Gefäss ;

4. Vollständiger Gefässverschluss zur Ablenkung des Blutes nach den Kollateralen hin ;

5. Allmählich zunehmender Gefässverschluss zur Entwicklung der kollateralen Gefässe ;

6. Hervorrufen steriler Entzündung an der Serosa, damit die dadurch entstehende Adhäsion die Kollateralen entwickelt ;

7. Einnähen von Netz- oder anderem Gewebe auf die ischämischen Gebiete ;

8. Oberflächliches Zusammennähen von zwei Organen zur Bildung neuer Gefässverbindungen und schliesslich.

9. Die von uns angewandte Methode : Implantation eines funktionierenden Organs in ein anderes (eigentlich Autotransplantation), wodurch wir den Organismus allmählich dazu zwingen, innerhalb des aufnehmenden Organs reichliche Kollateralen zu entwickeln.

Die Behandlung der in den ersten drei Punkten aufgeführten Verfahren ist nicht unsere Aufgabe.

Der vollständige Gefässverschluss lenkt das Blut zu den Kollateralen und fördert deren Entwicklung Bei akuter Gefässobliteration ist das Verhalten der Gefässe und die Reaktion des Organismus nicht gleichmässig.

Versuche zur Unterbindung der abdominalen Aorta sind zuerst von PIROGOW vorgenommen worden. Der akute Verschluss des intrarenalen Abschnittes der Aorta abdominalis führt gewöhnlich zu einem letalen Ausgang.

Über die mächtige Vergrösserung der Lungenkollateralen nach Unterbindung der Arteria pulmonalis haben mehrere Autoren berichtet (BLOOMER, HARRISON, LIEBOW, HALES, LINDSKOG).

Andere haben die Venen der rechten Lunge experimentell unterbunden. Es entwickelte sich nicht nur in den vorhandenen Bronchialvenen Dilatation, sondern in den pleuralen Verwachsungen entstanden auch neue Venen.

Die Vena cava inferior kann am intrarenalen Abschnitt auch am Menschen unterbunden werden. Es entstehen rasch Kollateralen.

Der allmählich zunehmende Gefässverschluss entwickelt leistungsfähige Kollateralen, was sich an der Vena portae gut beobachten lässt. Der plötzliche Verschluss der Vena portae verläuft letal.

Bei normothermischen Tieren tritt in diesen Fällen die Infarzierung des Darmtraktes ein, deren Ursache in der hochgradigen venösen Stauung liegt. CSILLAG—JELLINEK—EGEDY vermieden diese irreversiblen Veränderungen durch Abkühlung. SOLOWJEW, MALLET-GUY, DEVIC, TORCIGLIANI und HEDRI wiesen nach, dass auch die Vena portae unterbunden werden kann, wenn vorher künstliche Kollateralen in der Weise entwickelt werden, dass man die Äste der Vena portae in mehrwöchigen Zeitabständen stufenweise unterbindet.

Zu Beginn des Jahrhunderts hatten Kliniker beobachtet, dass wenn zwischen Herz und Perikardium nach Abklingen einer Entzündung Verwachsungen entstehen, der Kranke auch bei vollständigem Koronarverschluss am Leben bleiben kann, da die durch die Verwachsungen entstandenen neuen Kollateralen den Herzmuskel ausreichend ernähren. Zahlreiche Autoren haben an Tier und Mensch versucht, den Koronarkreislauf zu verbessern bzw. zu ersetzen (BECK, HEINBECKER—BARTON, THOMSON—RAISBECK, TEMESVÁRY).

Es wurde auch versucht, Kollateralen mit Hilfe von Netz oder anderem Gewebe zu entwickeln. Unter den ersten suchte TALMA (1895) den bei Leberzirrhose bestehenden Aszites bzw. die portale Stauung in der Weise zu beheben oder wenigstens zu vermindern, dass er das Netz an das Peritoneum der Bauchwand nähte.

Neuerdings wird das Netz an die Niere bzw. in die Niere genäht, um auf diese Weise Anastomosen zustande zu bringen. Die diesbezüglichen Versuche von ISOBE sind von L. PAUNZ weiterentwickelt worden. Dieser vermochte festzustellen, dass Netzanastomosen die Vena renalis auch funktionell ersetzen.

Auf Wirkung des implantierten Netzes bleibt die Niere auch nach Unterbindung der Arteria renalis erhalten. Er wies nach, dass durch mehrmalige Netzimplantation nicht nur grössere arterielle und venöse Anastomosen zustande kommen, sondern auch sich auf die Nierenrinde erstreckende Kapillaranastomosen.

KIRILLOW bildete einen künstlichen Kollateralkreislauf an Extremitäten, deren Arteria iliaca er unterband. Er ging so vor, dass er das Netz des Tieres auf das Zweifache verlängerte und an den Gefässen entlang zu einer Extremität führte. 3—4 Wochen nach dieser Operation durchschnitt er zwischen zwei Unterbindungen die Arteria iliaca. Die Extremität des Hundes, auf welche kein Netz geführt worden war, wurde postoperativ gelähmt. Auf das Bein jedoch, auf welches das Netz geführt wurde, vermochte sich das Tier sofort zu stellen.

Der Kreislauf des ischämischen Gebietes wird ausser dem Netz auch mit anderen Gewebeteilen verbessert. BECK nähte den Pectoralis maior zum Myokardium und förderte auf diese Weise die Entstehung vaskulären Adhäsionen.

Andere bedecken in ihren Versuchen den Herzmuskel mit Darmteilen. VINEBERG und PETRI implantieren die Arteria mammaria interna in die Muskulatur der linken Kammer. Histologische Untersuchungen ergaben, dass neue Gefässe entstehen.

HATAKOSI* (1910) nähte die Oberfläche der Milz und Niere zusammen, um Kollateralen zu entwickeln, welche die portale Hypertension ableiten.

Bei den eigenen Versuchen haben wir für das Zustandebringen des künstlichen Kollateralkreislaufes nach neuen Möglichkeiten gesucht. Wir untersuchten, ob ein funktionierendes Organ auch dann imstande ist, ein anderes Organ zu ernähren, wenn dessen ursprüngliche Blutversorgung aufgehoben wird, mit anderen Worten, ob die Blutversorgung eines Organs zur Ernährung von zwei völlig verschiedenen Organen ausreicht. Besteht die Möglichkeit, einen künstlichen Kollateralkreislauf zu entwickeln, der das seiner ursprünglichen Blutversorgung beraubte Organ nicht nur am Leben erhält, sondern auch funktionsfähig macht? Zum Gegenstand unserer Untersuchungen wählten wir Milz und Niere.

Versuche

Unsere Versuche währten drei Jahre. An 70 Hunden wurden in 4 Serien 142 Operationen ausgeführt.

Bei der 1. Serie wurde die Oberfläche der Milz und linken Niere nach Dekapsulation zusammengenäht ;

bei der 2. Serie wurde die Milz in die Nierensubstanz tief eingenäht, implantiert ;

* Hiermit danken wir Ryuei NAKAZATO, Bibliothekär der Universität Tokio, für die Freundlichkeit, uns den in japanischer Sprache erschienenen Artikel von HATAKOSI zu beschaffen. Ebenso danken wir Kollegen SOONG PHIL ZUN für die Übersetzung der Arbeit.

bei der 3. Serie unterbanden wir die linke Art. und Vena renalis, entfernten in drei Teilen die rechte Niere und bildeten so abschnittweise Kollateralen;

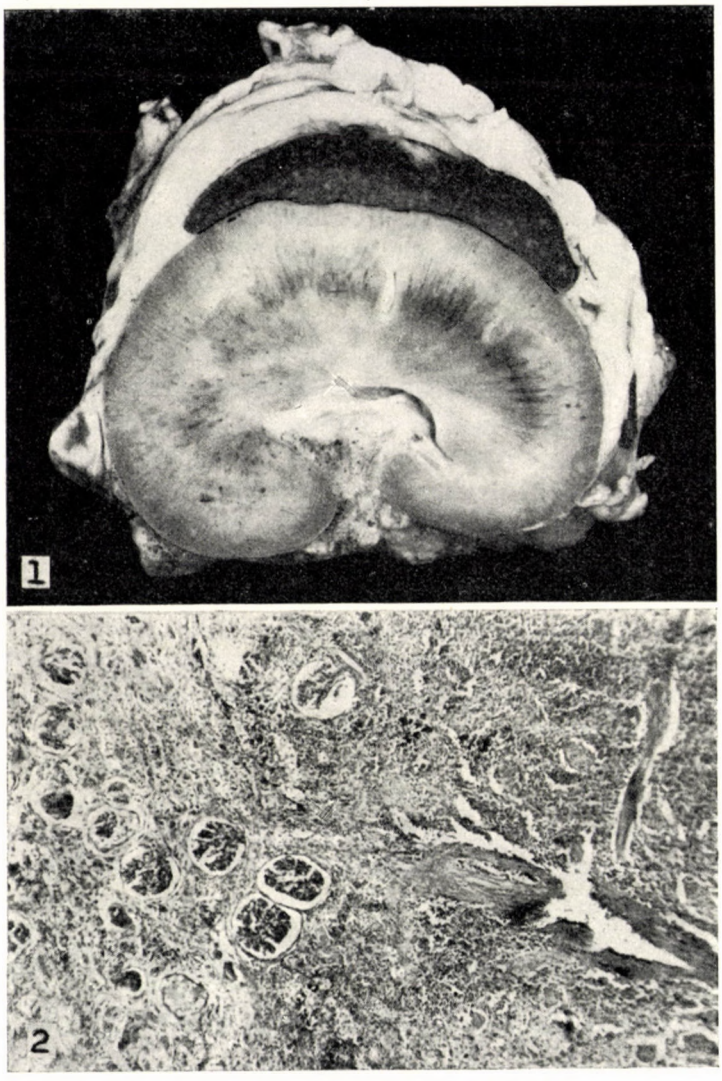


Abb. 1. Präparat von einem Fall, in dem Milz und Niere oberflächlich zusammengenäht wurden. Die Niere ist in Längsrichtung halbiert, an ihrer Oberfläche befindet sich die quer durchschnittene Milzsubstanz, in der die Follikel zu erkennen sind

Abb. 2. Links Nierenglomeruli, die ohne Übergang in die Milzsubstanz eindringen, in der auch der Querschnitt eines dickwandigen grossen trabekulären Gefässes sichtbar ist. H.-E.-Färbung

bei der 4. Serie implantierten wir die ohne Art. und Vena renalis sich nur aus der Milz versorgende einzige Niere subkutan in die Bauchwand.

Die bei der *ersten Serie* vorgenommene Operation, das Zusammennähen der Oberfläche von Milz und Niere, wird durch das Bild des herausgenommenen Präparates veranschaulicht (Abb. 1). Die Niere ist in Längsrichtung halbiert, darüber befindet sich die Milz, deren follikuläre Struktur gut sichtbar ist und sich an die Wölbung der Niere eng anschmiegt. Vor dem Zusammennähen haben wir die Kapsel abgelöst.

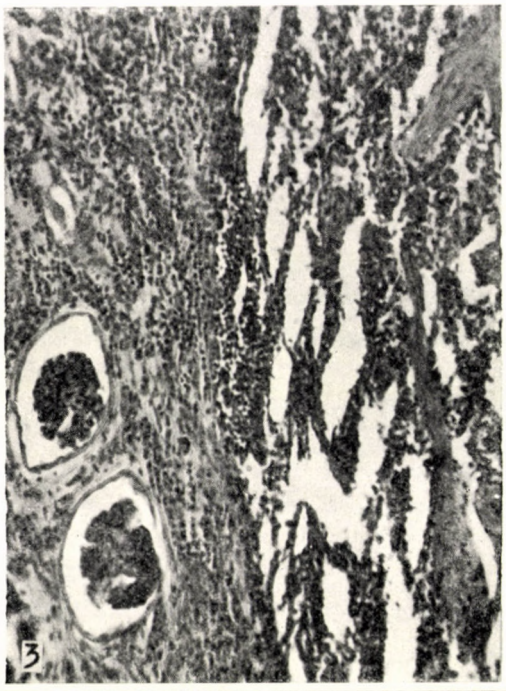
Um festzustellen, ob der Kollateralkreislauf zwischen den beiden Organen zustande gekommen war, spritzten wir nach 2, 3 bzw. 4 Wochen in die Art. lienalis Tusche, welche in die Niere eindrang (KUBIK). Zwischen den Gefässsystemen von Milz und Lunge vermochten wir demnach durch einfaches Zusammennähen eine Verbindung herbeizuführen.

Die *histologische* Untersuchung der Grenzgebiete von Milz und Niere ergab folgendes :

Wenige Tage nach der Operation konnten zwischen Milz und Niere lediglich etwas Serum und wenige Leukozyten, ferner herdförmig verstreute hämorrhagische Gebiete festgestellt werden. Später bildete sich zwischen den beiden Geweben Granulationsgewebe. Dieses Granulationsgewebe war anfangs sehr gefässreich, begann aber ungefähr in der vierten Woche bereits zu vernarben und wurde allmählich durch kollagenfasernreiches Bindegewebe ersetzt. Diese Zone weist zwischen Milz und Niere manchmal eine scharfe Grenze auf und trennt wahrnehmbar Niere und Milz voneinander. In anderen Fällen fliessen jedoch Milz- und Nierensubstanz an einzelnen Abschnitten ohne scharfe Grenze ineinander (Abb. 2), und auf diesen Gebieten sind hie und da aus der Milzsubstanz oder Nierensubstanz stammende Sinus und grössere Venen zu sehen (Abb. 3, 4), die sich gerade am Grenzabschnitt befinden und wahrscheinlich aus dem Zusammenfluss der Blutgefässe beider Gebiete entstanden sind.

Das histologische Bild zeugte von der Wahrscheinlichkeit eines zwischen den beiden Organen entstandenen Kreislaufes, was jedoch lediglich auf Grund histologischer Schnitte, d. h. Schnittflächen, nicht bewiesen werden konnte. Daher nahmen wir zur genaueren Bestätigung des zwischen den beiden Organen aller Wahrscheinlichkeit nach entstandenen Kreislaufes funktionell-morphologische Untersuchungen vor.

Erst nähten wir in der bereits beschriebenen Weise Milz und Niere zusammen, sodann öffneten wir 4—6 Wochen nach der Operation die Bauchhöhle des narkotisierten Tieres, suchten die V. lienalis und unterbanden sie. Nach der Unterbindung injizierten wir in die Arteria lienalis 15 ml einer 2%igen kolloidalen Eisenlösung. 45 Minuten nach der Einspritzung wurde das Tier getötet. Vor der Einspritzung und auch unmittelbar vor der Tötung wurde dem Tier Blut entnommen und aus dem Plasma der Eisengehalt des Serums bestimmt. Der Eisengehalt im Serum betrug je 100 ml Blut vor der Verabreichung 0,6 mg, 45 Minuten nach der Verabreichung (vor der Tötung) 0,9 mg (KEDVESSY).



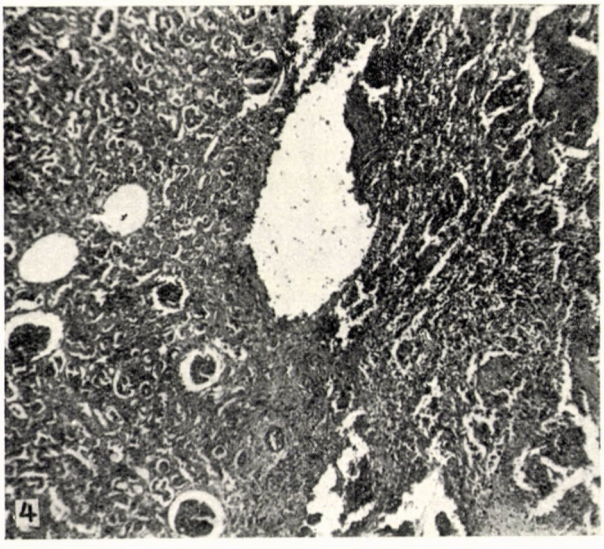


Abb. 3. Links Nierenglomeruli, rechts in der Milzsubstanz Trabekeln. An der Grenze der beiden Organe sind ineinander fliessende Sinus zu sehen. H.-E.-Färbung

Abb. 4. Links Nierensubstanz, rechts Milzsubstanz mit Trabekeln. Zwischen den beiden eine erweiterte Vene. H.-E.-Färbung

Der Versuch schien funktionell zu beweisen, dass das Eisen aus der Art. lienalis durch die Milz-Nieren-Anastomose in die Niere und durch diese in den allgemeinen Kreislauf gelangt war. Eine andere Möglichkeit bestand gar nicht, da wir die Vena lienalis bzw. in einzelnen Fällen auch mehrere ihrer Äste unterbunden hatten, so dass durch diese Blut nicht in den Kreislauf gelangen konnte.

Um die Ergebnisse der funktionellen Untersuchungen auch morphologisch zu bestätigen, wurden auch diese Fälle histologisch untersucht ; es konnte festgestellt werden, dass bei Hämatoxylin-Eosinfärbung die oben beschriebenen Gewebeverhältnisse anzutreffen sind. Auf Grund der Eisenreaktion mit Berlinerblau fanden wir am Grenzabschnitt kleine Lumina, die eine strukturlose, sich blau färbende Substanz enthielten ; in einigen waren auch rote Blutkörperchen zu sehen, woraus festgestellt werden kann, dass es sich um Gefässe handelt. Bei tieferem Eindringen in die Nierensubstanz ist ferner zu erkennen, dass auch die grösseren Gefässe mit der blau reagierenden strukturlosen Substanz gefüllt sind, ja auch in den Glomerulusschlingen ist eisenpositive Substanz zu sehen (Abb. 5). All dies schien zu bestätigen, dass das in die Milzsubstanz eingespritzte kolloidale Eisen aus der Milz in die Nierensubstanz eingedrungen war.

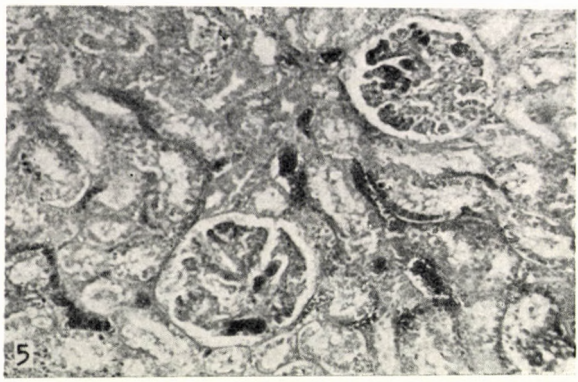
Nachdem wir dies festgestellt hatten, wollten wir uns davon überzeugen, ob die auf diese Weise gebildete Verbindung zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ausreicht. Milz und Niere wurden daher auf einem 8 cm^2 grossen Gebiet nach Dekapsulation zusammengenäht, 2—4 Wochen später die linke Art. renalis unterbunden und die rechte Niere entfernt. Innerhalb von 2—6 Tagen gingen die Tiere an Urämie ein.

Die Sektion zeigte im Milz-Nierenkomplex an der Milz makroskopisch keinerlei Veränderung, während in der Nierensubstanz gelbliche nekrotische Gebiete verschiedener Grösse und Ausdehnung beobachtet werden konnten.

Der durch Zusammennähen der Milz- und Nierenoberfläche entstandene neue Kreislauf war also nach dem Zeugnis der Kolloideisenprobe nicht nur unzureichend, um nach Unterbindung der Art. renalis die Nierenfunktion zu sichern, sondern genügte auch nicht, um die Entwicklung einer Nierennekrose zu verhindern.

Den Misserfolg glaubten wir darauf zurückführen zu müssen, dass wir nur die Oberfläche von Milz und Niere verbunden hatten, so dass auch neue Gefässe nur an der Nierenoberfläche entstehen konnten. Hierauf deutete die Beobachtung bei den Netzversuchen, dass das Netz in die Nierensubstanz implantiert werden musste, wenn in der Niere durch Netzimplantation Kollateralen entwickelt werden sollten. Infolgedessen änderten wir die Methode des Zusammennähens, und statt des Aufeinanderlegens nahmen wir eine Implantation vor.

Bei dieser Versuchsreihe nähten wir die Milz folgendermassen in die Nierensubstanz ein. Die Nierenkapsel wurde vollständig unberührt gelassen. An der grössten Wölbung der Niere machten wir in Längsrichtung einen Einschnitt und legten die von der Kapsel befreite Milz hinein. Die Implantation wurde in ver-



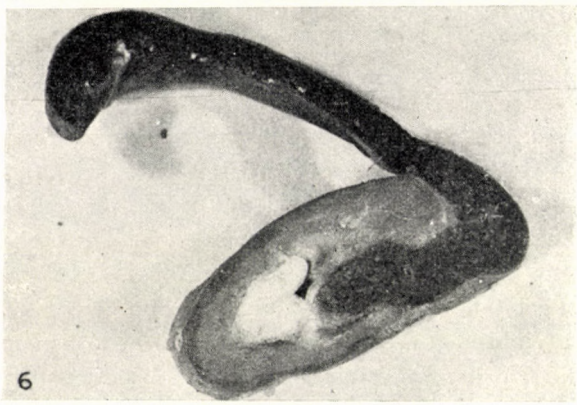


Abb. 5. In Gefässen und Glomeruli sind mit Berlinerblau gefärbte Teile zu sehen. In den Gefässen sind neben der eisenpositiven Substanz auch rote Blutkörperchen zu erkennen
Abb. 6. Präparat eines Falles mit tiefer Implantation. Die Niere ist in Quer-, die Milz in Längsrichtung halbiert. Ein Teil der Milz liegt in der halbierten Nierensubstanz und erreicht beinahe das Pyelon
Abb. 7. Histologisches Übersichtsbild der mit tiefer Implantation erzielten Milz-Nieren-Anastomose. Die Milzsubstanz reicht bis zu den Ableitungskanälen. H.-E.-Färbung

schiedenen Tiefen vorgenommen. In einigen Fällen ging der die Niere fast halbierende Schnitt nahezu bis zum Pyelon (Abb. 6). Auf diese Weise wuchsen Milz und Niere zusammen. 2—4 Wochen nach dem Eingriff unterbanden wir die linke Art. renalis und entfernten die rechte Niere. Die nachweisbaren Kollateralen waren auch in diesem Falle zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ungenügend; die Hunde gingen ebenfalls in 2—6 Tagen an Urämie zugrunde.

Auch die Tiere, bei denen nicht die linke Art. renalis, sondern die linke Vena renalis unterbunden waren, gingen an Urämie ein.

Die *Sektion* ergab folgendes:

Nach Herausnahme des Milz-Nierenkomplexes wurden den operativen Phasen entsprechend verschiedene Befunde angetroffen. In einzelnen Fällen war zwischen Milz und Niere lediglich ein geringer, sich kaum auf das Rindengebiet erstreckender Kontakt zu beobachten, in anderen Fällen war eine bis zum Gebiet der Rinden-Markgrenze, manchmal auch bis zur Mitte der Marksubstanz bzw. zum Pyelon dringende Milzimplantation zu sehen (Abb. 6).

Die *histologische Untersuchung* zeigte, dass die Grenze zwischen Milz und Niere auf einzelnen Gebieten scharf, auf anderen verwaschen ist. Auf Abb. 7 ist gut zu sehen, dass in der Medianebene, den Rindengebieten entsprechend, die Grenze zwischen Milz und Niere kaum zu erkennen ist. Die eingehendere histologische Untersuchung ergab auch hier, ähnlich wie bei den Fällen, wo die Oberflächen zusammengenäht waren, ein recht mannigfaltiges Bild.

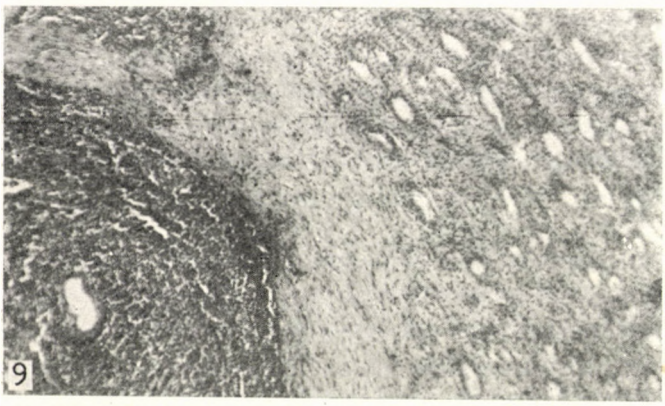
In den Fällen, in denen die Milzsubstanz tief, d. h. bis zum Pyelon, eingeführt worden war, steht die Milzsubstanz mit dem Bindegewebe der ableitenden Kanäle in unmittelbarer Berührung (Abb. 8). Auch auf diesen Gebieten finden sich Zonen, wo sich zwischen den Ableitungskanälen und der Milzsubstanz massives Bindegewebe befindet (Abb. 9), doch gibt es auch Gebiete, wo die Follikel sich den Ableitungskanälen unmittelbar anschliessen. In der Grenzzone sind an vielen Stellen Blutungen bzw. erweiterte Sinus wahrnehmbar (Abb. 10). Die Nierensubstanz war intakt.

*

Aus den bisherigen Versuchen ging hervor, dass zwischen Milz und Niere ein neuer Kreislauf herbeigeführt werden kann, doch vermochten wir unser Ziel, dass die mit der Milz in Verbindung gebrachte linke Niere nach Unterbindung der Art. und Vena renalis und Entfernung der rechten Niere funktionieren solle, nicht zu erreichen. Die Versuchstiere waren eingegangen, wir mussten uns daher anderen Verfahren zuwenden.

*

In der folgenden Versuchsserie entwickelten wir die Kollateralen stufenweise. Durch allmähliche Einengung des funktionierenden Teiles der rechten Niere erhöhten wir nach und nach die Belastung der linken Niere. So zwangen



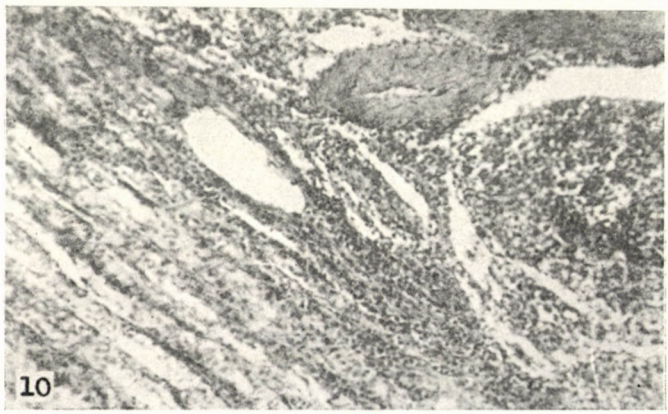


Abb. 8. Links Ableitungskanäle, eine Nierenpapille bzw. Lumen und Epithel des Pyelons. Rechts Milzsubstanz. H.-E.-Färbung

Abb. 9. Rechts quer durchschnittene Ableitungskanäle, links ein Milzfollikel, zwischen beiden eine Zone massiver Bindegewebe

Abb. 10. Links in Längsrichtung durchschnittene Ableitungskanäle, rechts ein Milzfollikel bzw. Trabekel. An der Grenze zwischen diesen sind grosse erweiterte, durchschnittene Gefässe zu sehen

wir die linke Niere dazu, die Funktion der rechten Niere zu übernehmen. Zu diesem Zweck verzögerten wir auch zeitlich die Entfernung der rechten Niere. In zweiwöchentlichen Abständen wurde zuerst nur die obere Spitze der rechten Niere (nahezu ein Drittel der Niere) entfernt, sodann die untere Spitze der Niere (ungefähr das zweite Drittel der Niere) und schliesslich das verbliebene Drittel. Dieser Versuch wurde an 8 Hunden ausgeführt.

Die Operationen wurden demnach in folgender Reihenfolge vorgenommen :

I. Phase : Implantation der Milz in die Niere ; hierauf folgte 4—6 Wochen später die

II. Phase : Unterbindung-Trennung der linken Arteria und Vena renalis und Resektion des oberen Drittels der rechten Niere ; nach weiteren 2—3 Wochen folgte die

III. Phase : Resektion des unteren Drittels der rechten Niere und nach 2—3 Wochen die

IV. Phase : vollständige Entfernung der rechten Niere.

Dieses Verfahren führte zu vollem Erfolg. Nach der 102. Operation unserer Versuche, als wir den Eingriff nach dieser Methode ausgeführt hatten, funktionierte die linke Niere des am Leben gebliebenen Hundes, dessen Arteria und Vena renalis unterbunden und durchschnitten war, und schied Harn aus.

*

Unser Ziel war hiermit eigentlich erreicht. Wir hatten bewiesen, dass ein funktionierendes Organ imstande ist, ein mit diesem in Verbindung gebrachtes anderes Organ zu ernähren, dessen Blutversorgung so zu ersetzen, dass das andere, dessen eigene Blutversorgung aufgehoben war, nicht nur nicht nekrotisiert, sondern ungestört weiter funktioniert. Die Bedeutung dieser Tatsache wird noch dadurch erhöht, dass es sich hier um ein so kompliziert funktionierendes Organ handelt wie die Niere.

Gegenüber diesen Feststellungen könnte als Gegenargument höchstens angeführt werden, dass die Niere in den untersuchten Fällen auch von irgendeiner kleinen akzessorischen Kapselarterie versorgt werden konnte. Auf dieses Gegenargument könnten wir auch mit der Frage antworten, warum eine derartige unbemerkte akzessorische Arterie nicht auch dann funktionierte, als wir nicht die „Stufenmethode" zur Anwendung brachten. Um indessen die Berechtigung dieses Gegenargumentes ausschliessen zu können und uns völlige Gewissheit zu verschaffen, setzten wir die Versuche fort.

In der folgenden Versuchsserie (4 Fälle) lösten wir die einzige linksseitige Niere, die ohne Art. und Vena renalis seit Monaten gut funktionierte, aus ihrer früheren Stelle heraus. Die Niere war auf diese Weise so mobil geworden, dass sie eigentlich nur noch mit dem Ureter und der Milz zusammenhing. Hiernach nähten wir diese mobil gemachte Milz-Niere mit einigen Stichen an das Bauch-

wandperitoneum (Abb. 11) oder wir führten den Milz-Nierenkomplex, indem wir die Bauchdeckenmuskulatur vom subkutanen Fettgewebe ablösten und einen Recessus bildeten, subkutan vor dem Rectus abd. (Abb. 12), damit dieser mit

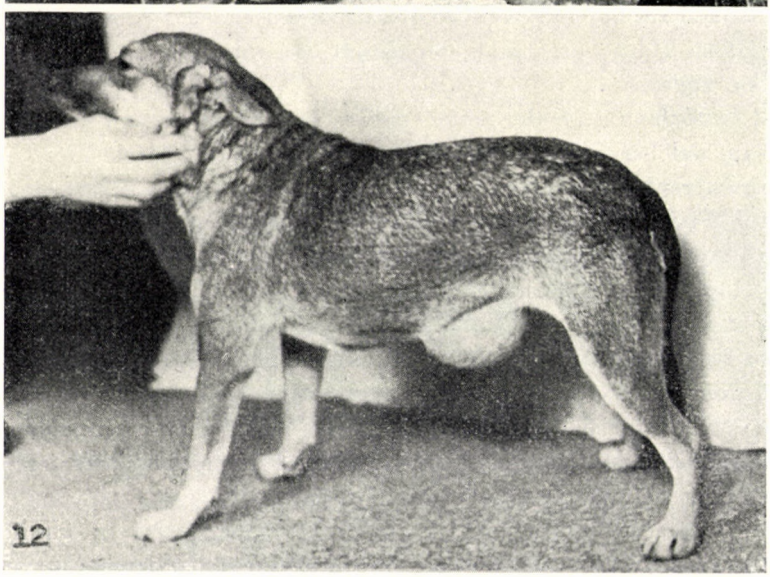


Abb. 11. Bild des an die Bauchwand genähten Milz-Nierenkomplexes. Im Vordergrund Leber, Magen und Därme, darüber an der hochgehobenen linksseitigen Bauchwand sind Milz und Niere zu erkennen; der Ablauf des aus der Niere heraustretenden Ureters ist gut zu sehen (hinter dem Ureter befindet sich eine Klemme)

Abb. 12. 4 Monate nach der Operation hergestellte Aufnahme. An der Bauchwand des Hundes ist der sich vorwölbende Milz-Nierenkomplex sichtbar, der von seiner ursprünglichen Stelle herausgenommen wurde und sich vor dem, Rectus abdominis in einem subkutanen Recessus befindet

seinem früheren Platz in keinerlei Verbindung bleibe. Hiernach nähten wir die Recti in der Weise zusammen, dass für den Ureter und die Art. und Vena lienalis eine kleine Öffnung belassen wurde. All dies änderte nichts an der einwandfreien Funktion der Niere. Die Hunde liessen auch am Tage nach der Operation Harn und sind auch seither (seit 9 Monaten) am Leben. Verdünnungs- und Konzentrationsuntersuchungen wurden ständig vorgenommen.

Ein halbes Jahr nach dieser Operation hat RÉNYI-VÁMOS* an zwei Hunden die endogene Kreatinin-Clearance-, Reststickstoff- und Chloruntersuchung vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeugen für eine normale Funktion :

	Endogene Kreatinin-Clearance ml/min.	Reststickstoff mg%	Chlor mg%
Weiblich	11	18	390
Männlich	6,2	33	370

Ein nach Beendigung dieser Operationsserie noch 1 Monat lang gesunder und normalen Harn ausscheidender Hund erkrankte an Staupe und ging an Pneumonie zugrunde.

Sektionsbefund : an der linken Seite der Bauchwand ist eine Verdickung tastbar, in welcher der Milz-Nierenkomplex anzutreffen ist. Der Ureter verläuft vom Nierenhilus im Retroperitoneum in Richtung der Blase.

Nach Fixierung nahmen wir an der grössten Wölbung des Gebildes einen Querschnitt vor und sahen nun folgendes (Abb. 13) : An der Oberfläche befindet sich die Haut und das darunter liegende Fettgewebe ; unter diesen sehen wir die Milzsubstanz, die in die Substanz der in Längsrichtung durchschnittenen Niere fast bis an das Ende der Nierenpapillen hineinreicht. Die Grenze zwischen Milz und Niere ist makroskopisch an zahlreichen Stellen ganz verwaschen, nur hie und da findet sich auf diesen Gebieten massives, abtrennendes Narbengewebe. Sonst sind makroskopisch weder in der Milz- noch in der Nierensubstanz Veränderungen festzustellen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung sahen wir ein ähnliches Bild (Abb. 14) wie bei den anderen Versuchen : Milz- und Nierensubstanz fliessen stellenweise ohne jeden Übergang zusammen, während an einzelnen Stellen Zonen massiver Bindegewebe zu sehen sind. Auf den Übergangsgebieten lassen sich Gefässe gut wahrnehmen, die von dem einen Gewebe ins andere verlaufen. Die Nierensubstanz zeigt auch mikroskopisch keine Veränderung.

* RÉNYI—VÁMOS sei auch an dieser Stelle unser aufrichtiger Dank ausgesprochen.

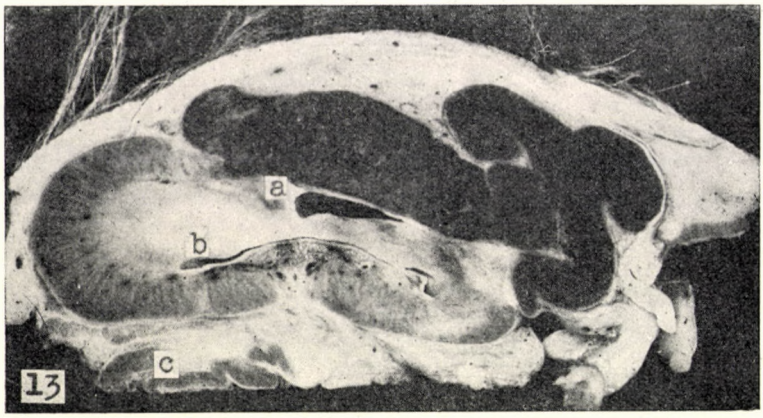


Abb. 13. Nach Fixierung hergestellter Querschnitt des im Bauchwandrecessus befindlichen Milz-Nierenpräparates. An der Oberfläche ist die Haare aufweisende Bauchwandhaut bzw. das darunter befindliche Fettgewebe gut zu sehen. Darunter ist der Längsschnitt der dunklen, gewundenen Milz sichtbar, die tief in der Nierensubstanz liegt. a) Die Milz erreicht beinahe einen Kelch. b) Nierenpyelon. c) Rektalmuskulatur

Abb. 14. Histologisches Übersichtsbild des auf Abb. 13. gezeigten Präparates. An der Oberfläche ist die Haut mit den akzessorischen Drüsen und dem darunter befindlichen Fettgewebe zu erkennen. Dieser schliesst sich die dunkle Milzsubstanz an; in den quergeschnittenen Trabekeln sind Gefässe zu erkennen. Die Milzsubstanz schliesst sich unmittelbar an die die Ableitungskanälchen enthaltenden Teile der Niere an (a) und erreicht an einer Stelle beinahe einen Kelch (b). c) Nierenpyelon. d) Fettgewebe in der Umgebung des Pyelons. e) Teile der Nierenrinde. H.-E.-Färbung

Besprechung

Aus vorstehenden Feststellungen geht hervor, dass wir im Zustandebringen des künstlichen Kollateralkreislaufes neue Wege eingeschlagen haben. Unter den bisherigen Verfahren hatte sich die Entwicklung des neuen Kreislaufes durch Gefässnähte am erfolgreichsten erwiesen. Bei Gefässveränderungen kann jedoch ein Kollateralkreislauf auf diese Weise nicht herbeigeführt werden. Unser Verfahren ermöglicht jedoch auch dies. Die Versuche zeigen, dass auch zwischen Organen ein neuer Kreislauf zustande gebracht werden kann, ja wir können sogar ein Organ dazu zwingen, den fehlenden Kreislauf eines anderen Organs zu ersetzen. Das erzielte Resultat beleuchtet in neuartiger Weise die Funktion der Gefässe des Granulationsgewebes. Granulationsgewebe entsteht naturgemäss auf jedem Operationsgebiet, und zu gleicher Zeit entwickelt sich auch ein reiches Gefässnetz ; dies erklärt aber an und für sich noch immer nicht, wie wir mit Hilfe eines Organs die Blutversorgung eines anderen und noch dazu so empfindlichen Organs, wie es die Niere ist, sichern können. Dies wäre nur dann möglich, wenn wir annehmen, dass die im Granulationsgewebe befindlichen Gefässe den Kollateralkreislauf bilden. Um jedoch dieser Aufgabe gewachsen zu sein, sind Faktoren unerlässlich, welche die Differenzierung dieser Gefässe lenken, indem sie nicht nur das Operationsgebiet mit Blut versorgen, sondern im Ersatz der fehlenden Gefässversorgung eines anderen Organs ebenfalls entscheidend mitwirken.

Die Blutversorgung einzelner Gebiete des Organismus ist nicht immer das maximale. So sind z. B. weder die Nierengefässe noch sämtliche Haut-Hirn-Muskel-gefässe ständig in Funktion, sondern schalten sich in den Kreislauf immer nur dem Bedarf entsprechend, der in Frage stehenden Funktion gemäss ein. Auf Gebieten mit doppelter Blutversorgung gewährleistet im Falle der Obliteration eines Gefässes ein anderes Gefäss die Kontinuität des Kreislaufes. Dies geschah auch in unserem Fall. Wir vermochten den Organismus dazu zu zwingen, seine Reservekräfte in Anspruch zu nehmen, so dass sich aus dem Granulationsgewebe nicht nur die Blutversorgung der umgebenden Gebiete entwickelte, sondern auch der die Nierenfunktion sichernde Kreislauf.

Es handelt sich hier um die Gefässregeneration bzw. um die Entwicklung eines neuen Kreislaufes bei einem entwickelten Organ. Kollateralen betreffende ähnliche Untersuchungen sind uns aus der Literatur nicht bekannt.

Wir sind der Ansicht, dass eigentlich von einer Transplantation gesprochen werden muss, und zwar von einer Autotransplantation, aber nicht in dem Sinne, dass wir im Organismus ein Organ durch das gleiche Organ ersetzen, sondern wir substituieren das Gefässnetz eines Organs in der Weise, dass ein anderes Organ in seine Substanz transplantiert wird. Bei der Implantation der Milz in die Niere vermochten wir nämlich zu erreichen, dass die ihrer Blutversorgung beraubte Niere durch Implantation der Milz wieder funktionsfähig wurde.

Die Dauer der Entstehung des zwischen den beiden Organen zustande kommenden neuen Kollateralkreislaufes hängt eng mit der Bildung des Granulationsgewebes zusammen. Im allgemeinen konnten wir die Gefässe der linken Niere nach 4 Wochen unterbinden, zu diesem Zeitpunkt war der Kreislauf im Nierenparenchym bereits zufriedenstellend. Bei früherer Unterbindung entwickelten sich in der Nierensubstanz Nekrosen, nach Ablauf längerer Zeit mussten wir feststellen, dass die Niere ihre Funktion nicht ausübt. 4—6 Wochen waren also die optimale Zeitspanne, um den Organismus zu zwingen, aus seinen Reservekräften einen neuen Kreislauf zu bilden. Die vorübergehende Ischämie, die zur Zeit der Gefässunterbindung entstehen kann, ist nicht von entscheidender Bedeutung und verursacht in der Nierensubstanz keine schweren Veränderungen.

Bleibt noch die Frage, auf welche Weise der neue Kollateralkreislauf nach Unterbindung der Nierengefässe den Blutdruck sichert, der zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion unerlässlich ist. In dieser Hinsicht bietet die morphologische Untersuchung, das strukturelle Bild der Gefässe, keine Aufklärung. Es darf angenommen werden, dass der von der Milz her verbliebene arterielle Druck die weitere Entwicklung der Gefässknospen reguliert. Wahrscheinlich ist jedoch, dass die vollständige Abnemung des Blutdruckes der Art. renalis ebenfalls den Organismus dazu zwingt, sein Reserve-Kreislaufsystem in Anspruch zu nehmen.

Zusammenfassung

Im Laufe von 142 Operationen konnte an Hunden zwischen Milz und Niere — erst an der Oberfläche, später durch tiefe Implantation — eine Verbindung geschaffen werden. Nach Unterbindung der linken Art. und Vena renalis und Entfernung der rechten Niere gelang es nicht, die Tiere am Leben zu erhalten, obwohl zwischen den beiden Organen morphologische und funktionelle Verbindungen nachgewiesen werden konnten. Das Verfahren wurde dadurch ergänzt, dass die Substanz der rechten Niere nach und nach vermindert wurde, was die linke Niere zu allmählicher Funktionssteigerung zwang. Diese Versuche führten zum gewünschten Resultat. Nach Unterbindung der linken Art. und Vena renalis und abschnittweise vorgenommener Entfernung der rechten Niere blieben die Hunde am Leben und entleerten normalen Harn. Um die Möglichkeit gegebenenfalls vorhandener anomaler Kollateralen auszuschliessen, wurde der Milz-Nierenkomplex vor die Bauchwandmuskulatur genäht, wodurch bewiesen werden konnte, dass der Hund auch unter diesen Umständen am Leben bleibt.

Bei diesen Versuchen ist zum erstenmal erreicht worden, dass der fehlende Kreislauf eines Organs durch den Kreislauf eines anderen Organs nicht nur ersetzt, sondern dadurch auch die Funktion des ersteren gesichert wurde.

Die Untersuchungen ergaben ein neues Verfahren zur Entwicklung des künstlichen Kollateralkreislaufs.

LITERATUR

Beck, C. S.—Mako, A. E.: (1941.) Venosus Stasis in the Coronary Circulation. Am. Heart. J. *21*, 767. — Beck, C. S.: (1943.) Principles Underlying Operative Approach to Treatment of Myocardial Ischaemia. Ann. Surg. *118*, 788. — Beck, C. S.: (1948.) Revascularization of the heart. Annals of Surgery *128*, 854. — Beck, C. S.—Hahn, R. S.—Kim, M. L.: (1952.) La révascularisation du myocarde par artérisation du système veineux coronaire. Rev. Chir (Paris) *71*, 4. — Beck, C. S.—Hahn, R. S.—Leighninger, D. S.—McAllister, F. F.: (1951). Operation for coronary artery disease. Journ. Amer. med. Association. *147*, 1726. — Bier, A:

cit. Кириллов. — Bloomer, W. E.—Harrison, W.—Liebow, A. A.—Hales, M. R.—Lindskog, G. E.: (1949.) Quantitativ studies on the collateral circulation of the lung after ligation of the pulmonary artery. The Am. Journ. of Pathology. *25*, 808. — Borst, M.—Enderlen: (1909.) Über Transplantation von Gefässen und ganzen Organen. Deutsche Zeitschr. für Chir. *99*, 54. — Carrel, A.—Guthrie, C. C.: (1906.) Transplantation of blood vessels and organs with presentation of specimens and living animals. British med. Journ. *37*, 1796. — Cohnheim, J.: cit. Кириллов. — Csillag, I.—Jellinek, H.—Novák, I.: (1953.) A new method of restoring defects in the wall of great abdominal veins. Acta Morph. Hung. *3*, 149. — Csillag, I.—Jellinek, H.—Egedy, E.: (1954.) Prevention of portal death by means of hypothermia. Acta Morph. Hung. *4*, 259. — Gergő, I.: (1914.) A szövetek és szervek átültetéséről. (On Transplantation of Organs and Tissues.) Proc. Soc. Hungarian Surgeons (7th Congress, Budapest) 1. (Hungarian.) — Hatakoshi, M.: (1910.) Vascular Anastomoses Created by Suturing between Spleen and Kidney. 1910 Congress of the Society of Japanese Surgeons. 11. (In Japanese only.) — Hedri, E.: (1952.) Hepatolobectomia elsődleges májrák miatt. (Hepatolobectomy in Primary Hepatic Cancer.) Magyar Sebészet. *5*, 170. (Hungarian.) — Heinbecker, P.—Barton, W. A.: (1939.) Operation for Development of Collateral Circulation to the Heart. J. Thoracic. Surg. *9*, 431. — Isobe, K.: cit. Paunz, L. — Kampelmacher, J. A.: cit. Кириллов. — Key, J. A.—Kergin, F. G.—Martineau, Y.—Leckey, R. G.: (1954.) A method of supplementing the coronary circulation by a jejunal pedicl graft. The Journ. of Thoracic Surg. *28*, 320. — Кириллов, Б. П.: (1953.) Проблема создания искусственного окольного кровообращения. Хирургия *2*. 3. — Mallaet-Guy, P.—Devic, G.—Galgolphe, M.: (1950.) Etude expérimentale de l'interruption brusque de courant portal. Lyon chir. *45*, 929. — Оннель, В. А.: цит. Кириллов. — Огнев, Б. В.: цит. Кириллов. — Paunz, L.: (1936.) A vese vérkeringésének megváltozásáról. (On the alteration of the Kidney circulation.) Korányi Sándor memorial. (Budapest, Hungarian.) — Pirogov: cit. Hedri, E. — Soloviev, A.: (1875.) Veränderungen in der Leber unter dem Einflusse Künstlicher Verstopfung der Pfortader. Virchows Arch. *62*, 195. — Talma, S.: (1898.) Cirurgische Oeffnung neuer Seitenbahnen für das Blut der Vena portae. Berliner klin. Wschrft. *35*, 833. — Temesváry, A.: (1954.) Kísérletes vizsgálatok és klinikai megfigyelések a szív revascularisatiojával kapcsolatban. (Experimental Studies and Clinical Observations on the Revascularisations on the Heart.) Orvosi Hetilap *95*, 1006. (Hungarian.) — Thompson, S. A.—Raisbeck, M. J.: (1949.) The Surgical Rehabilitation of the Coronary Cripple. Ann. Int. Med. *31*, 1010. — Torcigliani, A.: (1950.) Anaemia cronica da salassi dopo chiusura della vena porta. Rass. di Fisiopatologia. Clica e Terapeutica Anno *22*, 1. — Vineberg, A. M.: (1946.) Development of Anastomosis Between Coronary Vessels and Transplanted Internal Mammary Artery. Canad. M. A. J. *55*, 117. — Weinstein, M.—Shafiroff, B. G.: (1946.) Grafts of free muscle transplants upon myocardium. Science *104*, 410.

НОВЫЙ СПОСОБ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО ОБРАЩЕНИЯ

Э. ХЕДРИ, Л. ХАРАНГИ, Я. ЧИЛЛАГ и Х. ЕЛЛИНЕК

Авторы создали путем проведенных на собаках 142 операций связь между селезенкой и почкой, сперва поверхностно, а затем в форме глубокой имплантации. После лигатуры левой почечной артерии и вены, а также и удаления правой почки, авторам не удалось содержать в живых животных, несмотря на то, что между двумя органами удалось выявить морфологическую и функциональную связь. Они развили дальше свою методику и распространяли ее на серийное ступенчатое уменьшение правой почки и принудили таким образом левую почку к повышенной функции. Эти эксперименты венчались успехом. После лигатуры левой почечной артерии и вены и этапного удаления правой почки, собаки выживали и их мочевыделение было нормальным. В интересах исключения эвентуальных ненормальных коллатералей, авторы поместили комплекс селезенка-почка перед мускулатурой брюшной стенки и доказали, что собаки выживают также и при таких условиях.

Своими опытами авторами впервые удалось не только заменить недостающее обращение одного органа с обращением другого органа, но они обеспечили также функции последних.

При своих опытах авторы разработали новый метод для создания искусственного коллатерального обращения.

A NEW METHOD OF ESTABLISHING ARTIFICIAL COLLATERAL CIRCULATION

E. HEDRI, L. HARANGHY, I. CSILLAG and H. JELLINEK

142 dogs were operated to establish a connection between the spleen and the kidney, first superficially, and later by implantation. None of the animals survived ligation of the left renal artery and vein associated with removal of the right kidney, although a morphological and functional connection between the two organs could be demonstrated. The method was perfected by a gradual elimination of the right kidney, thus enforcing an intensified function of the left kidney. This experiment was successful, as the dogs survived the intervention and voided normal urine after their left renal artery and vein had been ligated, and their right kidney had been gradually removed. To exclude irregular collaterals eventually present, the spleen-kidney complex was placed before the muscles of the abdominal wall. The results proved that it was possible for dogs to survive even in this condition.

This is the first instance that the obstructed circulation of an organ was successfully substituted by the circulation of another organ and its function convincingly ensured.

A new method of artificial collateral circulation has thereby been evolved.

Prof. Endre HEDRI, Budapest, VIII. Üllői út 78. Ungarn.
Prof. László HARANGHY, Budapest, IX. Üllői út 93. Ungarn.
István CSILLAG, Budapest, VIII. Üllői út 78. Ungarn.
Harry JELLINEK, Budapest, IX. Üllői út 93. Ungarn.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Medizinischen Universität, Pécs
(Vorstand: Prof. J. Szentágothai)

DIE RÜCKWIRKUNG VON CORTISONZUFUHR AUF DEN BAU DER NEBENNIERENRINDE NACH HYPOTHALAMUSLÄSION

B. Halász

(Eingegangen am 7. Februar 1955)

I. Problemstellung

Es wird allgemein angenommen, dass Produktion und Abgabe von ACTH durch den Hypophysenvorderlappen weitgehend vom Rindenhormon-Blutspiegel abhängt. Die vermehrte Ausschüttung von ACTH im Rahmen des allgemeinen Adaptationssyndroms soll zum Teil auf einer Verminderung der Corticoide im Blut, die Atrophie der Nebennierenrinde nach Zufuhr von Glucocorticoiden offenbar gröstenteils auf einer Hemmung der ACTH Abgabe beruhen. Dass nervöse Mechanismen und insbesondere der Hypothalamus eine Rolle bei der vermehrten ACTH-Abgabe beim Adaptationssyndrom spielen muss, geht aus einer grossen Zahl von Beobachtungen hervor (2, 7, 8, 12, 13, 17, 18). Ob aber die hemmende Wirkung der Glucocorticoide auf die ACTH Produktion und Abgabe etwas mit nervösen Mechanismen zu tun hat, ist unseres Wissens unbekannt. Vorliegende Arbeit setzt sich zum Ziel die Rückwirkung von Cortisonzufuhr auf den Aufbau der Nebennierenrinde nach experimenteller Läsion des Hypothalamus zu studieren.

II. Untersuchungsmaterial und Methoden

Die Untersuchungen wurden an vier Monate alten männlichen Albinoratten ausgeführt, deren Körpergewicht zu Beginn des Versuches ungefähr gleich war. Bei einer Gruppe der Tiere wurden in Evipan-Narkose mittels eines für kleine Nager konstruierten *Horsley—Clarke*schen stereotaktischen Instruments doppelseitig kleine elektrolytische Zerstörungsherde im hinteren Hypothalamusgebiet angelegt. 10 Tage nach dem Eingriff wurde bei einem Teil der Kontrollen und der operierten Tiere mit parenteraler Zufuhr von Glucocorticoiden begonnen. Jedes behandelte Tier erhielt pro Tag 3,6 mg Cortison (Adreson Organon) intramuskulär während 13 Tagen, also insgesamt 47 mg. Am auf die letzte Einspritzung folgenden Tage, also bei lädierten Tieren am 24. Tag nach der Hypothalamusläsion wurden alle Versuchstiere getötet und histologisch aufgearbeitet. Nebennieren und Hypophysen wurden mittels einer Torsionswaage gewogen, eine Nebenniere und das Gehirn (letzteres nur bei den operierten Tieren) in 10% neutralem Formol, die andere Nebenniere wurde in Wiesels Kaliumbichromatgemisch fixiert. Auch die anderen innersekretorischen Organe wurden histologisch aufgearbeitet, da ihre Befunde jedoch keine grössere Bedeutung für die eingangs aufgeworfene Frage zeigten, werden sie in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Das Hypothalamusgebiet wurde zur

genauen Lokalisation der Läsionsherde in Schnittserien zerlegt, die in Formol fixierte Nebenniere an Gefrierschnitten mit Scharlach R gefärbt, die in Wiesels Gemisch fixierte nach Zelloidin-Paraffin Einbettung (Schnittdicke 6 μ) und Haematoxylin-Eosinfärbung zur variationsstatistischen Erhebungen über die Kerngrösse nach JACOBJ (9) verwendet. Je Fall wurden aus der Zona fasciculata die Durchmesser von 200 Zellkernen bestimmt.

Das Versuchsmaterial gruppiert sich wie folgt :

a) 10 Tiere als Normalkontrollen,
b) 10 Tiere mit Cortisonzufuhr,
c) 10 Tiere mit Hypothalamusläsion und Cortisonzufuhr,
d) 10 Tiere mit Hypothalamusläsion.

Während des ganzen Versuches waren alle Gruppen unter streng gleichen Umweltsbedingungen und bei gleichmässiger Ernährung gehalten.

III. Versuchsergebnisse

Zur Auswertung der Befunde werden im Folgenden

1. die Gewichtsverhältnisse von Nebennieren und Hypophyse,
2. das Lipoidbild der Nebennierenrinde,
3. die Kerngrösse in der Zona fasciculata der Nebenniere,
4. die Lokalisation der Läsionsherde im Hypothalamus,

berücksichtigt.

Ad 1. Wie es aus Tab. 1 hervorgeht, blieb das Körpergewicht der drei Versuchsgruppen gegenüber der bei Versuchsbeginn gleich schweren Kontrollgruppe vor allem bei den mit Cortison behandelten zwei Gruppen stark, bei der lediglich hypothalamuslädierten Gruppe um etwas zurück. Das Nebennierengewicht war bei der Kontrollgruppe und der hypothalamuslädierten Gruppe annähernd gleich, eine ganz geringe Erhöhung bei der letzteren ist angedeutet. Dagegen ging bei beiden cortisonbehandelten Gruppen das Nebennierengewicht auf die Hälfte des Kontrollgewichtes zurück. Das Hypophysengewicht ist durch die Verabreichung von Cortison nicht beeinflusst, nach Hypothalamusläsion, — wahrscheinlich infolge Störung der Blutversorgung, — herabgesetzt.

Ad 2. Das Lipoidbild zeigt charakteristische Veränderungen wie sie aus der Abbildungstafel 1 ablesbar sind. Die typische normale Verteilung der Rindenlipoide ist nach Cortisonbehandlung grundlegend geändert, insofern als der Lipoidgehalt der Zona fasciculata und reticularis bis auf ganz geringe Spuren verschwunden und in der Zona glomerulosa grosströpfige Lipoidablagerung zu beobachten ist. Bei hypothalamuslädierten Tieren hat die Cortisonbehandlung keinen solchen Effekt. Es ist im Gegenteil, abgesehen von der Verkleinerung der Nebenniere und der damit einhergehenden Verschmälerung der Rinde, das Lipoidbild ganz normal, auch die sudanophobe Zone ist gut ausgeprägt. Bei den nur hypothalamuslädierten Tieren ist das Lipoidbild auch nur unwesentlich verändert, in einigen Fällen scheint die Rinde lipoidreicher, die sudanophobe Zone verschmälert zu sein, ganz gleiche Fälle kamen aber auch in der Normalserie vor.

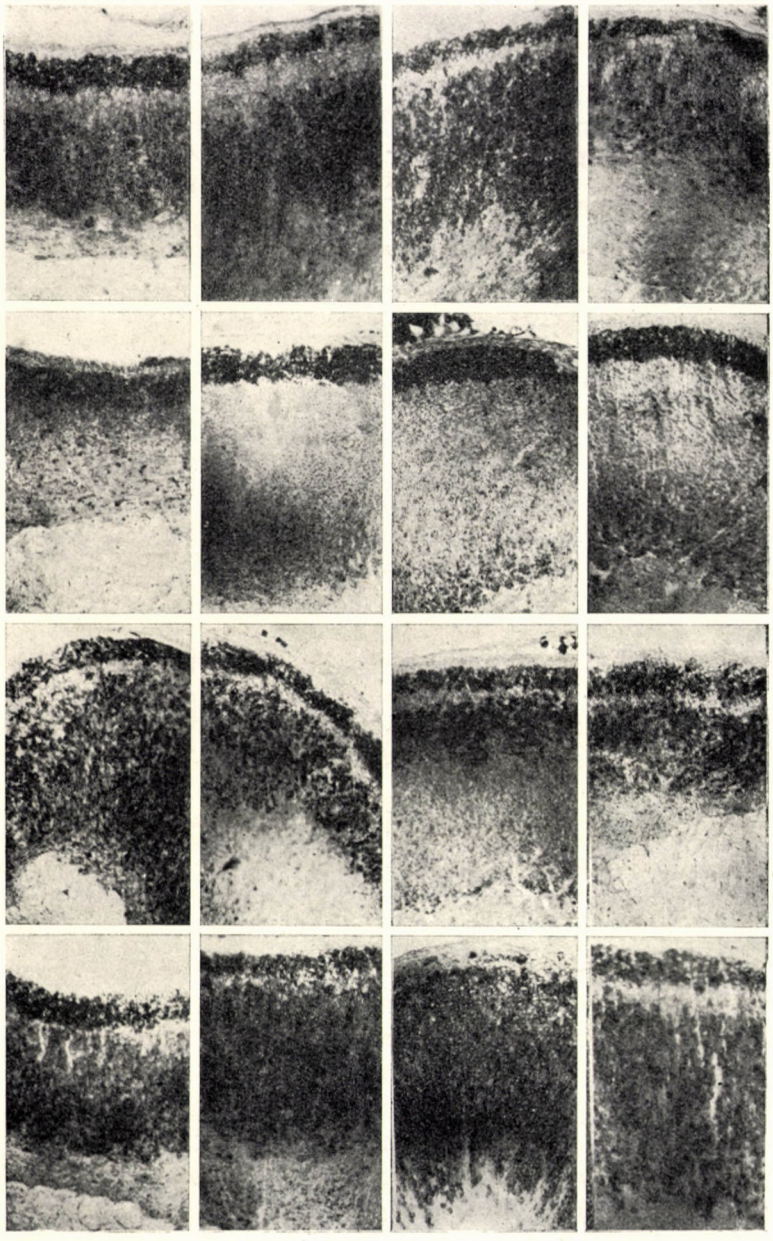


Abb. 1. Lipoidbild der Nebennierenrinde männlicher Albinoratten. Oberste Reihe: Normalkontrollen; 2. Reihe: Zufuhr von 47 mg Cortison innerhalb 13 Tagen; 3. Reihe: Hypothalamuslädierte Tiere mit Zufuhr von 47 mg Cortison innerhalb 13 Tagen; 4. Reihe: Hypothalamuslädierte Tiere

Tabelle I

Körper-, Nebennieren- und Hypohysengewichte

Natur des Eingriffs	Tier Nr.	Körpergewicht bei Versuchs- beginn g	Körpergewicht bei Versuchs- ende g	Nebennierengewicht mg	Hypophysengewicht mg	Lokalisation der Läsion
Gruppe a)	81	128	180	36,2	6,0	
	82	120	175	29,7	6,4	
Normal-	83	110	165	32,7	7,8	
kontrollen	84	115	162	30,7	4,2	
	85	102	132	30,2	3,0	
	86	120	175	32,4	4,0	
	87	116	180	39,2	5,8	
	88	140	255	38,7	7,4	
	89	106	160	36,0	5,9	
	90	110	160	30,5	6,4	
Durchschnitt		116	174	*33,6±3,6	5,7±1,5	
Gruppe b)	91	120	128	12,8	3,0	
	92	125	118	19,0	5,2	
Cortisonzufuhr	93	118	113	16,5	3,8	
47 mg in 13	94	110	102	11,3	4,8	
Tagen	95	112	98	13,2	5,3	
	96	115	125	15,5	5,4	
	97	114	120	13,1	6,0	
	98	110	123	18,0	4,6	
	99	125	135	16,9	6,6	
	100	108	120	16,2	5,2	
Durchschnitt		115	118	*15,2±2,5	5,0±1,0	
Gruppe c)	101	100	102	15,6	4,7	R. tuber. u. mamill.
	102	125	97	27,1	3,9	R. tuberalis
Hypothalamus-	103	125	100	23,2	3,8	R. tuber. u. mamill.
läsion und	104	115	100	16,6	5,6	R. tuber. u. mamill.
Cortisonzufuhr	105	112	118	15,4	5,2	R. tuber. u. mamill.
47 mg	106	115	105	16,0	4,9	R. supraoptica, tub., mamill.
in 13 Tagen	107	125	148	19,2	3,6	Hämorrhag. Zyste im Hypoph. Stiel u. kleine Läsion im hinteren Tub. geb.
	108	120	100	16,4	2,6	R. tuber. u. mamill.
	109	105	75	17,0	2,3	R. tuber. u. mamill.
	110	95	65	12,0	2,4	R. tuber. u. mamill.
Durchschnitt		113	101	17,8±4,6	3,9±1,2	

Natur des Eingriffs	Tier Nr.	Körpergew. bei Versuchs- beginn g	Körpergew. bei Versuchs- ende g	Nebennierengew. mg	Hypophsengew. mg	Lokalisation der Läsion
Gruppe d)	111	100	125	25,4	3,7	Hypophys. Stiel lädiert
	112	110	132	32,1	2,7	R. mamillaris
Hypothalamusläsion	113	118	178	44,2	6,2	R. mamill. u. interpedunc.
	114	125	112	33,7	2,2	R. tuber. u. mamill.
	115	115	145	32,4	4,5	R. tuber. u. mamill.
	117	115	135	31,5	3,7	R. tuber. u. mamill.
	118	108	125	36,6	3,8	R. tuber. u. mamill.
	119	120	122	41,8	3,8	R. tuber. u. mamill.
	123	125	150	40,1	4,2	R. tuber. u. mamill.
	124	115	150	34,6	4,0	R. tuber. u. mamill.
Durchschnitt		115	137	35,2±5,5	3,9±1,0	

*Signifikante Differenz der Gruppe a) und b) gegeneinander beträgt 14,1.

Ad 3. Die Grössenverhältnisse der Kerne in der Zona fasciculata verhalten sich genau ebenso wie die Gewichte. Da sich die Variationskurven sämtlicher untersuchter Fälle einer Gruppe fast vollkommen deckten, bringen wir nur die empirischen Durchschnittskurven der einzelnen Gruppen. Wie wir es schon in

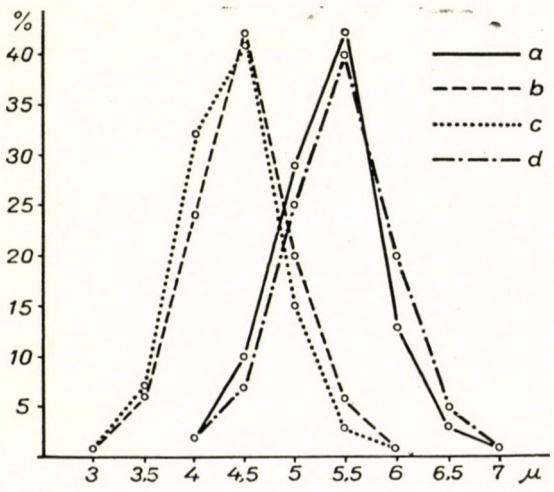


Abb. 2. Empirische Sammelkurven der Kerndurchmesser der Zona fasciculata von je 10 Tieren einer Versuchsgruppe. Die Einzelkurven aller Gruppen decken sich so weitgehend, dass ihre Reproduktion in einer Abbildung unmöglich ist. a) Normalkontrollen, b) Normaltiere mit Cortisonbehandlung, c) hypothalamuslädierte Tiere mit Cortisonbehandlung, d) hypothalamuslädierte Gruppe

früheren Versuchsserien beobachten konnten, ändert sich die Kerngrösse der Zona fasciculata nach Hypothalamusläsionen im hinteren Tuberalgebiet nicht gegenüber den normalen Verhältnissen. In einem Falle der lediglich lädierten Gruppe ist die Variationskurve nach rechts verschoben, in diesem Falle reichte der Läsionsherd jedoch in das Gebiet des Ganglion interpedunculare, was der früheren Beobachtung von T. FÜLÖP (5) entspricht, laut welcher Läsionen in diesem Gebiete stets eine starke Kernvergrösserung der Zona fasciculata hervorrufen. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, dass die Durchschnittskurve der nur lädierten Gruppe der Kontrollgruppe gegenüber etwas nach rechts verschoben ist. Beide mit Cortison behandelten Gruppen verhielten sich vollkommen gleichmässig, indem die Kerne der Zona fasciculata kleiner wurden (Linksverschiebung der Variationskurven), und zwar ist ein wesentlicher Unterschied der beiden Gruppen nicht zu verzeichnen, was auch der Gewichtsverringerung der Nebennieren entspricht (Abb. 2).

Ad 4. Die Lokalisation der Läsionsherde zeigte sich bei den meisten Tieren beiderseitig im hinteren Tubergebiet an der Grenze der Corp. mamillaria. In zwei Fällen war auch der Hypophysenstiel verletzt (Nr. 111, 107) von welchen Nr. 107 zu der mit Cortison behandelten Gruppe gehörte. In diesem Fall war abgesehen von der fast vollkommenen Unterbrechung des Hypophysenstiels die hintere Region des Tuber cinereum nur wenig verletzt. Von allen Tieren dieser Gruppe war das Lipoidbild bei diesem, jenem nach alleiniger Cortisonbehandlung am ähnlichsten d. h. die Zona fasciculata war sehr lipoidarm.

IV. Diskussion

Unseres Erachtens wird die in der Einleitung aufgeworfene Frage durch diese Beobachtungen in doppeltem, und zwar teils positivem, teils negativem Sinne beantwortet. Das Gewicht der Nebenniere und die für den Funktionszustand der Zona fasciculata in gewisser Hinsicht charakteristische Kerngrösse (sie wächst z. B. sehr stark auf Zufuhr von ACTH HALÁSZ—SZÖLLŐSSY 6) verringert sich auf grosse Dosen von Cortison ganz gleichmässig bei intakten und hypothalamuslädierten Tieren. Dies kann auf zwei Ursachen beruhen. Einesteils kann der Atrophie hervorrufende Einfluss von Cortisonzufuhr unmittelbar auf die Nebenniere einwirken und dadurch unabhängig von der Hypothalamus- und Hypophysenfunktion die Gewichts- und Kerngrössenreduktion der Nebennierenrinde hervorrufen. Hierfür finden sich im neueren Schrifttum etliche Hinweise (14, 21). Andererseits ist es durchaus möglich, ja wahrscheinlich, dass das zugeführte Cortison einen hemmenden Einfluss auf die Sekretion jener Faktoren des Vorderlappens, die eine trophische Wirkung auf das Nebennierengewicht und Kerngrösse (wahrscheinlich Zellgrösse überhaupt) haben, unabhängig von der normalen oder gestörten Funktion des Hypothalamus, ja auch bei durch Stiel-

läsion isoliertem Vorderlappen (Fall Nr. 107) ausübt. Beide Möglichkeiten würden sich keineswegs ausschliessen.

Dagegen verhält sich das Lipoidbild, also der bei funktionellen Veränderungen am empfindlichsten reagierende Faktor der Rinde, ganz anders. Läsionsherde im hinteren Tubergebiet verhindern die durch Cortisonzufuhr am intakten Tiere hervorgerufene Lipoiddiaprasie sehr weitgehend. Man könnte vielleicht einwenden, dass die geringe Erhöhung des Lipoidgehaltes, die in einigen Fällen nach Hypothalamusläsion zu beobachten ist, der Grund dafür sei, dass eine gleiche Menge Cortisons diesen Überschuss nicht austreiben konnte. Wenn wir jedoch die hochgradige Atrophie der Rinde und der Kernvolumina in beiden cortisonbehandelten Gruppen in Betracht ziehen, so ist es doch nicht wahrscheinlich anzunehmen, dass gerade dersonst so mobile Lipoidgehalt ohne spezifische Ursache sich dieser Wirkung widersetzen könnte. Interressanterweise heben Läsionen in ebendemselben Gebiete (hintere Tuber cinereum Kerne) die Überleitung stressorischer Einflüsse auf die Hypophyse auf (2, 8, 13, 18), so dass ein Zusammenhang hier nicht von der Hand zu weisen ist.

Wir möchten vorderhand keine weitergehende Schlüsse aus diesen Ergebnissen ziehen lediglich jenen, dass die hemmende Rückwirkung von Rindenhormonen auf die adrenalocorticotrophe Funktion des Hypophysenvorderlappens wenigstens für die das Lipoidbild beeinflussenden Faktoren an das Intaktsein des hinteren Tubergebietes gebunden ist. Was die beobachtete „Dissoziation" des Lipoidbildes und des Organgewichtes sowie der Kerngrösse bedeutet, ist vorerst schwer zu sagen. Man könnte wohl daran denken, — wie es im Schrifttum sowohl für die Nebennierenrinde (3, 10, 11, 19), als auch für die Schilddrüse (1) angenommen wird, — dass in dem trophischen Einfluss des Hypophysenvorderlappens verschiedene Faktoren für Zellwachstum (Organgewicht, Kerngrösse) und andererseits für gewisse spezifische Funktionen (Lipoidbild) eine Rolle spielen, die verschiedenen Steuerungsmechanismen unterworfen sind. Solche Gedanken können aber gegenwärtig höchstens als vorläufige Arbeitshypothesen angewendet werden.

Es ist eigentümlich, dass die Hemmung der durch Cortisonzufuhr hervorgerufenen Lipoiddiaprasie durch Läsion des hinteren Tubergebietes, aber nicht durch Unterbrechung des Hypophysenstieles verursacht werden kann (vgl. Nr. 107). Das gleiche gilt interessanterweise auch für die Überleitung stressorischer Einflüsse auf den Vorderlappen, die nach mehreren Literaturangaben (4, 15, 16, 20, 22) durch Läsionen im hinteren Tubergebiet, aber nicht durch Unterbrechung des Stieles verhindert werden kann. Dies wird bekanntlich dadurch zu erklären versucht, dass die Verbindung zwischen Hypothalamus und adrenalocorticotropher Funktion des Vorderlappens nicht nervöser, sondern humoraler Natur (2, 7), d. h. zur Überleitung des stressorischen Einflusses auf den Vorderlappen ein im hinteren Tubergebiet vorhandener Stoff notwendig sei. Wie diese Annahmen mit unseren Beobachtungen auf den gleichen Nenner gebracht werden könnten, ist vorderhand schwer zu sagen. Es sei denn, dass man annimmt, dass Cortisonzufuhr allein wohl eine hochgradige Atrophie der Nebennierenrinde hervorrufen kann, dass aber zu einer vollkommenen Lipoiddiaprasie gleichzeitig die Überleitung gewisser, an das Intaktsein des hinteren Tubergebietes gebundene Einflüsse notwendig ist.

Zusammenfassung

Der atrophieerregende Einfluss von Cortisonzufuhr auf das Nebennierengewicht und die Kerngrösse (in der Zona fasciculata) kommt bei intakten Albinoratten und nach Hypothalamusläsion (hintere Tuberkerne, auch Hypophysenstielunterbrechung) ganz gleich zustande.

Dagegen ist die bei intakten Tieren durch Cortisonzufuhr in der Zona fasciulata und reticularis hervorgerufene fast vollständige Lipoiddiaprasie nach Läsion der hinteren Tuber] kerne verhindert. An der hemmenden Rückwirkung von Rindenhormonen auf die adrenalocorticotrophe Funktion des Hypophysenvorderlappens ist scheinbar allein für die das Lipoidbild beeinflussenden Faktoren ein hypothalamischer Mechanismus mitbeteiligt.

LITERATUR

1. Bogdanove, E. M., Halmi, N. S.: (1953.) Effects of hypothalamic lesions and subsequent propylthiouracil treatment on pituitary structure and function in the rat. Endocrin. *53*, 274—292. — 2. De Groot, J., Harris, G. W.: (1950.) Hypothalamic control of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes. J. Physiol. *111*. 335—346. — 3. Dixon, H. B. F., Stach-Dume, M. P., Young, F. G.: (1951.) Influence of adrenotropic fraction on „adrenal repair" and on adrenal ascorbic acid. Nature *168*. 1084. — 4. Fortier, Cl., Selye, H.: (1949.) Adrenocorticotrophic effect of stress after severance of the hypothalamo-hypophyseal pathways. Am. Jour. Physiol. *159*. 433—439. — 5. Fülöp, T.: (1952.) Veränderungen der Kerngrösse in der Nebennierenrinde nach Hypothalamus-läsionen. Acta Morph. *1*. 41—49. — 6. Halász, B., Szöllőssy, L.: (1953.) Einfluss peripherischer Denervation auf den hypothalamischen Kernvergrösserungseffekt der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Acta Morph. *3*. 1—9. — 7. Hume, D. M.: (1949.) The role of the hypothalamus in the pituitary-adrenalcortical response to stress. Jour. Clin. Invest. *28*. 790. — 8. Irányi, M., Kovách, A. G. B., Antal, J.: (1954) Die Wirkung verschiedener Hypothalamusläsionen auf das Hypophysen-Nebennierenrinden System und auf die Empfindlichkeit gegenüber traumatischem Schock. Acta Physiol. Hung. Suppl. *6*. 23. — 9. Jacobj, W.: (1935.) Die Zellkerngrösse beim Menschen. Ein Beitrag zur Quantitativen Cytologie. Ztschr. mikr. anat. Forsch. *38*. 161—218. — 10. Li, C. H., Greenspan, F. S., Simpson, M. E., Evans, H. M.: (1950.) Adrenocorticotropine in Hormone Assay, ed. Eminens C. W., Acad. Press. New-York. p. 212. — 11. Li, C. H.: (1952.) Some aspects of the preparation and properties of adrenocorticotropic hormone. Procedings of the fifth Symposium of the colston Research Society held in the University of Bristol 1952. The suprarenal cortex. Ed. J. M. Yoffey. p. 1—14. Bulterworth. London 1953. — 12. Mc Cann, S. M.: (1953.) Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat. Am. Jour. Physiol. *175*. 13—20. — 13. Mess, B., Endröczi, E., Szép, C.: (1954.) Einfluss von Hypothalamusläsionen auf die Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion. Acta Physiol. Hung. Suppl. *6*. 31. — 14. Miller, R. A., Riddle, O.: (1942.) Effects of adrenal crotical hormones alone and in combination with prolactin on body and visceral weights in hypophysectomized pigeons. Am. Zool. Anat. Rec. *84*. 490. — 15. Ping, Ch. Ch., Sayers, G., Goodman, L. S., Swinyard, Ch. A.: (1949.) Discharge of adrenotropic hormone in the absence of neural connections between the pituitary and hypothalamus. Am. Jour. Physiol. *158*. 45—50. — 16. Ping, Ch. Ch., Sayers, G., Goodman, L. S., Swinyard, Ch. A.: (1949.) Discharge of adrenocorticotropic hormone from transplanted pituitary tissue. Am. Jour. Physiol. *159*. 426—432. — 17. Porter, R. W.: (1952.) Alterations in electrical activity of the hypothalamus induced by stress stimuli. Am. Jour. Physiol. *169*. 629—634. — 18. Porter, R. W.: (1953.) Hypothalamic involvement in the pituitary-adrenocortical response to stress stimuli. Am. Jour. Physiol. *172*. 515—522. — 19. Reinhardt, W. O., Li, C. H.: (1951.) Apparent discrepancies in evaluation of adrenocorticotropic hormone (ACTH) activity by two assay methods. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. *77*. 229. — 20. Tang, P. Ch., Patton, H. D.: (1951.) Effect of hypophyseal stalk section on adenohypophyseal function. Endocrin. *49*. 86—89. — 21. Tóth, K., Endrőczi, E.: (1954.) Beitrage zur Entwicklung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems. Acta Physiol. Hung. Suppl. *6*. 32. — 22. Uotila, U. U.: (1939.) On the role of the pituitary stalk in regulation of the anterior pituitary, with special reference to the thyrotropic hormone. Endocrin. *25*. 605—614.

ДЕЙСТВИЕ КОРТИЗОНА НА КОРУ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Б. ХАЛАС

После введения кортизона возникает атрофия надпочечников, проявляющаяся в уменьшении веса надпочечников и в уменьшении величины ядер коркового слоя (zona fasciculata), равным образом у нормальных и у белых крыс с поврежденным гипоталамусом (повреждение ядер серого бугра, пересечение ножки гипофиза).

В противоположность этому происходящее у нормальных животных после введения кортизона полное исчезновение липоидов, накопленных в zona fasciculata и reticularis коры надпочечника, задерживается в случае экспериментально вызванного повреждения задних ядер серого бугра. В тормозящем действии корковых гормонов на адреналокортикотрофную деятельность передней доли гипофиза играет роль гипоталамический фактор. Повидимому этот фактор влияет только на липоидную картину.

REACTION ON THE ADRENAL CORTEX OF CORTISONE TREATMENT AFTER HYPOTHALAMIC LESION

B. Halász

In albino rats, both normal and with hypothalamic lesion, cortisone gives rise to atrophy which in the suprarenal gland manifests itself with a decrease of weight, and in the suprarenal cortex (zona fasciculata) with diminution of nuclear size.

On the other hand, while the lipoids stored in the zona fasciculata and zona reticularis of the adrenal cortex disappear completely upon cortisone treatment in the normal animal, this disappearance of lipoids is inhibited in animals with the posterior tuber cinereum nuclei destroyed. There seems to be a hypothalamic factor asserting itself in the inhibitory action exerted by cortical hormones upon the adrenalo-corticotrophic activity of the anterior lobe of the hypophysis. Apparently only the distribution of lipoids is influenced by this factor.

Béla Halász, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.

Department of Pathological Anatomy and Histology (Director: Prof. B. KORPÁSSY) and the Department of Experimental Surgery (Director: Prof. G. PETRI) of the Medical University, Szeged

ADRENALINE-TYPE ARTERIOSCLEROSIS INDUCED BY EXPERIMENTAL COARCTATION OF THE AORTA IN RABBITS

J. ORMOS, G. LUSZTIG, Á. BÖTOS and B. KORPÁSSY

(Received February 14, 1955)

The study of the so-called coarctation of the aorta may offer data even to the much discussed relation of hypertension and arteriosclerosis. The narrowed segment of the aorta situated closely below the attachment of the ligamentum arteriosum divides the vascular tree into two parts and accordingly marked differences in systolic blood pressure are obtained if measured on both the upper and lower extremities (BROWN, 1934, and others). In three cases of coarctation of the aorta recently autopsied in this Department, despite the young age (20, 34 and 42 years old males) fairly grave and extensive arteriosclerosis was noted in the arteries of the upper body while such changes in the abdominal aorta and in the arteries of the lower body were either completely absent, or only slight (ORMOS and SZTANOJEVITS, 1954). These post mortem observations have made it worth while to investigate the problem by means inducing coarctation of the aorta in animals.

Methods

The experiments were made on male and female rabbits, weighing more than 2 kg. each. They were less than 1 year of age, but their exact ages were not known. The rabbits were of hybrid strain (Belgian-Viennese crossbreed). Their diet consisted of mixed green herbage (chiefly clover) and oats; water was not restricted.

As the rabbits could poorly withstand thoracotomy, the aorta was exposed in the retroperitoneal space below the diaphragm through a paravertebral approach under light ether anaesthesia and aseptic conditions. The stenosis has been for the most part established above the origin of the coeliac axis, in some cases closely below it, by means of a clip consisting of a zinc band 4 mm. wide and bent in „U" form over the circumference of the aorta.

Some of the rabbits thus operated died soon after the operation. Altogether 12 rabbits survived 14 days following operation. 7 of the 12 rabbits died spontaneously and 5 were sacrificed by air-embolism 16 to 48 days after operation. Complete autopsy was made in all cases, thereafter both the aorta with its larger branches and the visceral organs have been fixed in 4 per cent formaldehyde. Autopsy of the spontaneously died animals revealed bronchopneumonia in four cases; in one empyema was present. In the other two animals gross examination did not yield any satisfactory explanation as to the cause of death.

The blood pressure in the auricular central artery had been measured several times both pre- and postoperatively by means of the Grant and Rothschild apparatus. For comparison and to recognize the incidence of eventual spontaneous vascular changes, the aorta of non-operated rabbits of the identical strain of the same age and kept on the same diet and under the same laboratory conditions has been examined. No vascular lesions whatsoever could be noted in any case.

Parts of the aorta below and above the narrowed segment, its larger branches and the visceral organs were histologically examined. Blocks were embedded in paraffin. All sections were stained as a routine with haematoxylin and eosin, by van Gieson's method, with orcein, resorcine-fuchsin and cresyl violet, and Kossa's calcium reaction has also been carried out. Frozen sections were also made from the vessels ; these were stained with Sudan III.

Results

A slight elevation in blood pressure could be observed in ten rabbits surviving the 14th day after operation, while no change occurred in the blood pressure of two animals. Before operation the mean blood pressure of these ten rabbits was 77,9 $\pm$ 4,8* mm mercury. In some cases the blood pressure rose to 135 mm mercury a few days after the operation (Table I) ; a higher value was obtained in no case. After the operation the mean blood pressure of the ten rabbits was 115 $\pm$ 6,7* mm mercury.

Table I

Ref. no.	Survival time in days	Blood pressure before operation	Blood pressure after operation	Severity of aortic changes
1.	16	91	135	++
2.	20	50	70	+++
3.	21	62	130	+++
4.	23	80	95	++
5.	24	64	100	+++
6.	25	88	128	+
7.	30	80	110	+++
8.	36	90	70	−
9.	37	97	125	++
10.	37	92	135	+
11.	38	75	122	+++
12.	48	72	72	−

Gross vascular lesions. In the aorta of all the rabbits without any exception in which blood pressure was elevated after the operation, very remarkable changes could be noted even by the naked eye. The severity of the aortic changes was variable ; in 5 rabbits multiple aneurysms developed, associated with very severe sclerotic phenomena. In 4 rabbits the aortic dilatations of 5—10 mm in diameter were confined to the aortic arch, the descending and thoracic aorta,

* Standard error.

i. e. to the portion of the aorta above the stenosis (Fig. 1), in one animal a few smaller aneurysms developed also immediately below the constriction. The dilatations were located fairly close to each other, their walls were parchmentlike, thinned, hard but fragile to slight pressure with an „egg-shell crackling". In two rabbits hard, scutum-like plaques, measuring from 1—2 mm. to several centimetres in diameter developed without any definite dilatations. Calcification of the

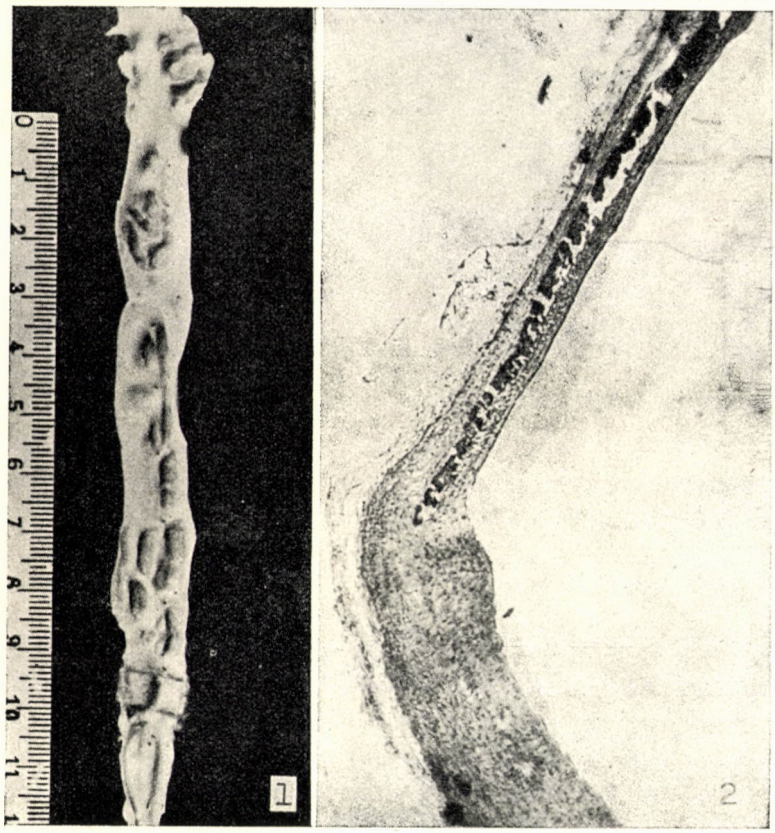


Fig. 1. Aorta of rabbit killed on 38th day. Several aneurysms with calcified wall above the stenosed part
Fig. 2. Aorta of rabbit died on 20th day. ×55. In the upper part thinning of the wall and calcification of the media can be seen

aortic wall was noted in 7 rabbits and in the thoracic and descending aorta of the three other animals the intima became focally uneven, forming a slight vaulting of the aortic wall in some places. The colour of the intima in the hardened or dilatated spaces was hardly differing from that of the intact portions ; yellow, fatty patches were seen in no case.

Microscopical vascular lesions. In all the rabbits, lesions of the aortic media of variable severity could be noted. Light focal lipoidosis of the intima was

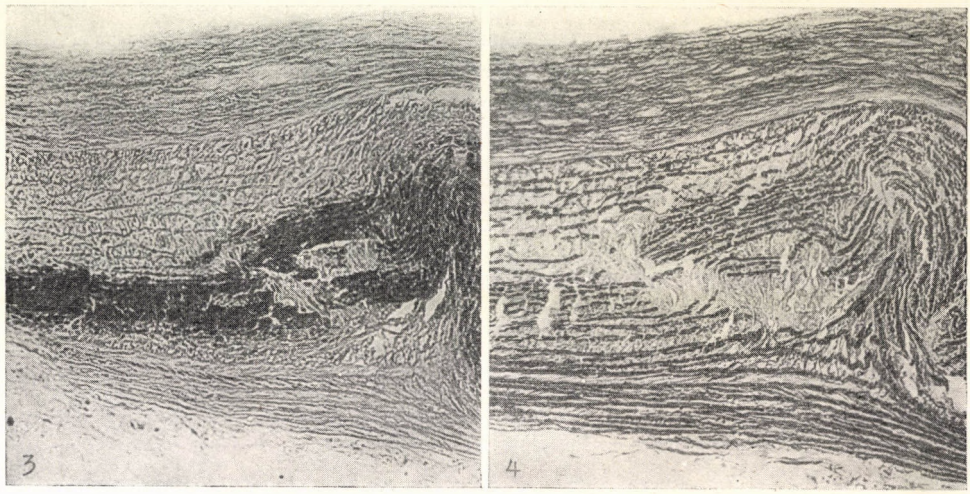


Fig. 3. Same rabbit as in Fig. 1. Kossa's stain, ×175
Fig. 4. Same portion of aorta, same magnification as in Fig. 3. with orcein stain. The elastic fibres in the media are fragmented

Fig. 5. Aorta of rabbit killed on 25th day. Foci consisting of mucoid substance in the media Haematoxylin eosin stain, ×175

present only in one case (in the rabbit died on the 37th day), accompanied by severe medial changes. Along the dilated segment the aortic wall was thinned due to narrowing of the media. All over the dilated area the media stains almost

in all its thickness a uniform dark blue with haematoxylin, suggesting deposits of limesalts (Fig. 2). CAMERON (1930) stated that haematoxylin stains not the lime itself but the basic substance in which lime salts precipitate. The calcification in the media was proved by the Kossa-reaction, too (Fig. 3). Elastic fibres could

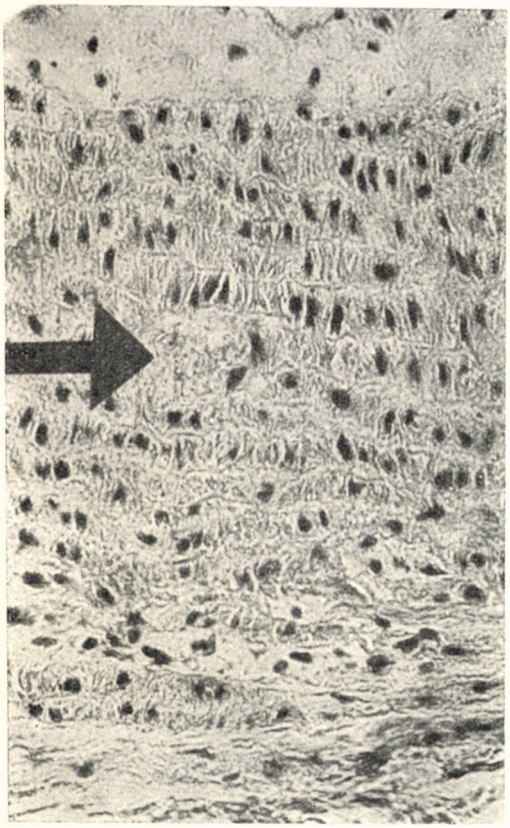


Fig. 6. Rabbit killed on 37th day. Fine calcareous granules in the media (marked with arrow), haematoxylin eosin stain, ×350

be for the most part demonstrated in the area of the calcification ; they were, however, not wavy but straightened and closely packed. The extended elastic fibres often became fragmented (Fig. 4). Muscular elements, however, were absent in the calcareous foci. In the immediate vicinity of the calcareous foci, accumulation of fibroblasts sometimes occurred, with slight formation of collagen fibres.

Noteworthy are the early i. e. the mild changes in the aorta. Small foci appearing in the media may be considered as the earliest changes demonstrable with the methods employed in our experiments. These often spindle shaped foci stain pale-blue with haematoxylin, while with cresylviolet, recommended by

MERKEL, they give metachromatic staining. The mucoid character of such substances appearing in the aortic wall in connection with arteriosclerosis was first recognised by BJÖRLING (1911). They appear in general between two elastic fibres pushing them somewhat apart (Fig. 5), and simultaneously degeneration

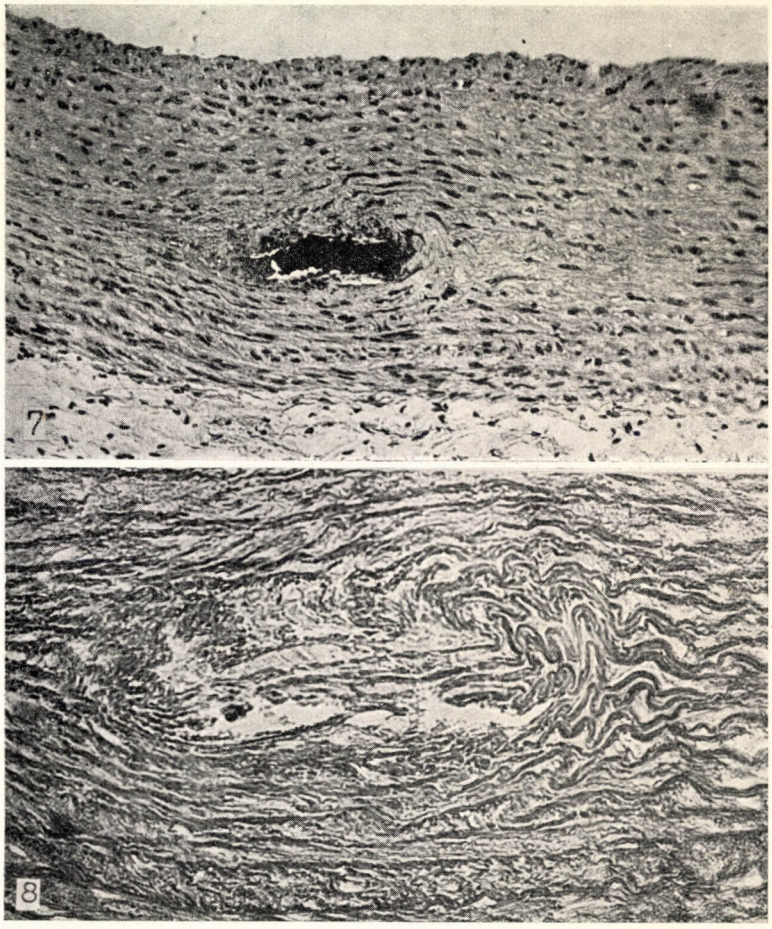


Fig. 7. Rabbit died on 23rd day. Small calcareous focus in the media, ×175
Fig. 8. Same as Fig. 7. Orcein stain, ×350

of muscular elements can be observed. In some of the small foci, formed in the media, there is fine fragmentation of the elastic fibres and small calcium salt granules appear (Fig. 6). In other areas small granules of lime salt appear on the surface of seemingly intact elastic fibres. Completely calcified small foci in the media can already be considered as an advanced change (Fig. 7). The elastic fibres on their edge become strikingly wavy, in the focus itself, however, they are straight and frequently fragmented (Fig. 8).

On the basis of the histological findings the development of the changes in the aorta can be divided into three stages. 1. Appearance of mucoid substance in small foci and degeneration of muscular elements, 2. splitting of elastic fibres and appearance of small calcium-salt granules, 3. extensive calcification of the media and consequent dilatation of the lumen due to stretching.

No particular changes have been noted in other organs with the routine staining methods employed.

The results of the experiment are shown in Table I. It is clear from the data that there is no correlation between the severity of the aortic changes produced and the survival time of the rabbits. The most severe aortic sclerosis has been found in the animals surviving 21, 24 and 38 days, while the mildest one in those surviving 25 and 37 days. Though, as already mentioned, changes in the aorta developed exclusively in rabbits whose blood pressure was slightly elevated following operation. Nevertheless, there seems to be no correlation between the severity of the aortic sclerosis produced and the rate of blood pressure elevation. As to the effect of elevated blood pressure and of the aortic sclerosis on the heart, although the weight of the heart was fairly variable in the single rabbits, the mean heart weight of 9 rabbits with elevated blood pressure was 10,7 gr., more than 35 per cent higher than that of the controls of identical body weight (7,8 gr.).

Discussion

The changes in the aorta induced by experimental coarctation correspond to that form of experimental arteriosclerosis which is generally known as adrenaline-type sclerosis. Its histological picture has been first studied by ERB (1905), B. FISCHER (1905), SCHEIDEMANDEL (1905), and K. ZIEGLER (1905). According to B. FISCHER, the initial change consists in necrosis of the smooth muscle fibres of the media, followed by fragmentation of the elastic fibres and calcification. ZIEGLER (1905) and KLOTZ (1906) were the first to compare experimental adrenaline sclerosis with the medial calcification in humans described by MÖNCKEBERG (1903). Adrenaline-type arteriosclerosis is somewhat similar to the medial calcification of human aorta described by BLUMENTHAL et al. (1944).

Since JOSUÉ (1903) had produced medial calcinosis in the aorta of rabbits by intravenous adrenaline injections, the same change was induced by a variety of substances, such as nicotine (ADLER and HENSEL, 1906); irradiated ergosterine (KREITMAIR and MOLL, 1928, VANDERVEER, 1931, DUGUID, DUGGAN and GOUGH, 1932); vitamin D (HARRISON, 1933); thyroid gland (B. FISCHER, 1905); thyroxine (KAGAWA, 1933, BALÓ, 1939); vasopressin (BYROM, 1937); angiotonin (PAGE, 1940); ammonium hydroxide (BALÓ, 1938); and other substances.

The mechanism underlying the effect of these substances, which all induce the same change in the arterial wall, is still under discussion. JOSUÉ (1903)

attributed to adrenaline an elective toxic effect exerted on the arterial wall beside that of raising arterial pressure. WATERMAN (1908) suggested three pathogenetic factors, viz. elevated blood-pressure, chemical effect exerted on the arterial wall and contraction of the vasa vasorum. BRAUN (1905), and later KLOTZ (1906), inhibited the adrenaline induced elevation of blood pressure by amyl nitrite or nitroglycerine, nevertheless aortic sclerosis developed. KREMER, WRIGHT and SCARFF (1933) produced hypertension in rabbits by bilateral extirpation of the aortic and sinus nerves and saw arterial lesions essentially of the adrenaline-type to develop. In BALÓ's opinion (1938), acidosis is the common factor in the effect of the different substances. HUEPER's (1944) conception of arteriosclerosis may be applied also to the adrenaline-type sclerosis. Thus the vascular changes were sequels of vascular spasm: HUEPER assumed that prolonged spasm produces anoxia in the muscular coat; this would be then followed by degeneration, necrosis and, finally, calcification.

A study of the relation of hypertension and arteriosclerosis by employing various chemical agents is rendered difficult by the fact that a complex mechanism set forth by these agents has to be taken into account. The problem seems to be more easily approachable if the elevation in blood pressure is induced mechanically. HARVEY (1909) compressed the abdominal aorta of rabbits through the abdominal wall daily for three minutes; in this way he was able to produce hypertension in 46 days, with extensive calcification all over the thoracic aorta. As far as we know, surgical narrowing of the aorta has been used only by DILL and ISENHOUR (1942), who successfully induced changes in the aorta. In rabbits fed a diet containing a known amount of cholesterin (0,2 per cent), they constricted the aorta above the origin of the renal arteries, and induced in this way cholesterin-type intimal changes in the thoracic aorta of 7 out of 15 rabbits, whose blood pressure was constantly above 140 mm mercury. Plaque formation seemed to be proportional to the severity and duration of the blood pressure elevation.

The results of our above described investigations differ from those of DILL and ISENHOUR, although we constricted the aorta at about the same place as they did. First of all, in our experiments arteficial coarctation has failed to increase considerably the blood pressure. According to TIGERSTEDT (1922), the mean systolic blood pressure of the rabbit is 100 mm mercury, varying from 80 to 120 mm. SCARFF (1927), employing VAN LEERSUM's (1911) carotid loop method, found an average pressure of 95 mm. KREMER, WRIGHT and SCARFF (1933) found the average resting blood pressure of rabbits at about 100 mm. GRANT and ROTHSCHILD (1934) estimated the normal range to between 70 and 91 mm, with their own apparatus. Since the mean blood pressure of our rabbits, as measured with Grant and Rotschild's apparatus, was found to be 78 mm, the mean value of 115 mm obtained after operation means only a slight elevation in blood pressure. In spite of this, very severe changes developed in the aorta

within a short period, namely an adrenaline-type medial calcification in each case. Accordingly, no correlation seemed to exist between the severity of changes produced in the aorta and the rate of blood pressure elevation.

The question may be raised, how far spontaneous sclerosis of the aorta has to be taken into consideration in rabbits. The problem has been thoroughly studied by DOMINGUEZ (1928) who found that the frequency of aortic calcinosis varies regionally, in some places it is rare or missing, but is frequent elsewhere. In his opinion, derived from data of 3,500 rabbits, the incidence is under 6 per cent ; he has however, emphasized that severe changes are very rare (less than 0,3 per cent). NUZUM, ELLIOT, EVANS and PRIEST (1930), examining 190 normal rabbits 2 to 3 years old, found arteriosclerosis in 5,8 per cent. MAEGRAITH and CARLETON (1939), on the other hand, observed gross changes in the aorta in 45 rabbits from among 144. These animals had, however, been previously used in different experiments, aiming partly at elevation of blood pressure. As the rabbits in our experiments were young, below one year of age, and because in Hungary spontaneous sclerosis of the aorta is rare, even in older rabbits, the changes observed must be considered as sequels of the coarctation of the aorta established surgically. Infection of some kind seems out of question ; only one rabbit died in thoracic empyema ; its aorta, however, was quite intact.

From the present experiments it may be concluded that in the rabbit elevation of blood pressure, however slight, plays an important role in the pathogenesis of arteriosclerosis developing after experimental coarctation of the aorta. Our investigations in progress may reveal the possible role of other (hormonal, humoral, neural) causative factors. The mechanism of hypertension following coarctation of the aorta has not been elucidated either. TEMESVÁRI, ÁDÁM, KESZLER and LITTMANN (1953) induced permanent hypertension in both the upper and lower parts of the body of dogs by narrowing the thoracic aorta ; in their opinion the renal pressor mechanism has no primary role in this form of experimental hypertension.

BLUMENTHAL, HANDLER and BLACHE (1954) made recently the remarkable statement that arteriosclerosis is fundamentally an adaptive, structural as well as biochemical, response to mechanical factors. The Hungarian pathologist GENERSICH (1899) had assumed essentially the same 55 years before.

Summary

The relation between coarctation of the aorta and arteriosclerosis has been experimentally studied on the basis of the post mortem observation made in man that severe arteriosclerotic changes occur merely above the stenosed part. Narrowing of the aorta has been brought about in rabbits by placing a metal clip above the origin of the coeliac artery. In 10 of the 12 rabbits surviving the 14th day after the operation, moderate elevation of blood pressure, and in all these animals an adrenaline-type aortic sclerosis of variable degree occurred. Severe medial calcification associated with aneurysms appeared as early as after three weeks, limited, however, for the most part to the portion of the aorta above the stenosis. There was seemingly no relation between the severity of aortic sclerosis and the rate of blood pressure elevation.

REFERENCES

1. ADLER, J. and HENSEL, O.: (1906.) Über intravenöse Nikotin Einspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchen Aorta. Dtsch. med. Wschr. *32*, 1826. — 2. BALÓ, J.: (1938.) Die mit Ammoniumhydroxydvergiftung erzeugbare experimentelle Arteriosklerose. Frankf. Ztschr. Path. *52*, 205. — (1939.) Die Wirkung des Thyroxins auf die Arterien. Beitr. path. Anat. allg. Path. *102*, 341. — 3. BJÖRLING, E.: (1911.) Über mukoides Bindegewebe. Virchows Arch. *205*, 71. — 4. BLUMENTHAL, H. T., HANDLER, F. P. and BLACHE, J. O.: (1954.) The histogenesis of arteriosclerosis of the larger cerebral arteries, with an analysis of the importance of the mechanical factors. Am. J. Med. *17*, 337. — 5. BLUMENTHAL, H. T., LANSING, A. J. and WHEELER, P. A.: (1944.) Calcification of the media of the human aorta and its relation to intimal arteriosclerosis, ageing and disease. Am. J. Path. *20*, 665. — 6. BRAUN, L.: (1905.) Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr. Münch. med. Wschr. *52*, 533. — 7. BROWN, J. W.: (1934.) Coarctation of the aorta with infective endocarditis. Lancet, *227*, 924. — 8. BYROM, F. B.: (1937.) Morbid effects of vasopressin on the organs and vessels of rats. J. Path. & Bact. *45*, 1. — 9. CAMERON, G. R.: (1930.) Staining of calcium. J. Path. & Bact. *33*, 929. — 10. DILL, L. V. and ISENHOUR, C. A.: (1942.) Occurrence of atheroma in the aorta in rabbits with renal hypertension. Arch. Path. *33*, 655. — 11. DOMINGUEZ, R.: (1928.) Effect on the blood pressure of the rabbit of arteriosclerosis and nephritis caused by uranium. Arch. Path. *5*, 577. — 12. DUGUID, J. B., DUGGAN, M. M. and GOUGH, J.: (1932.) The toxicity of irradiated ergosterol. II. J. Path. & Bact. *35*, 209. — 13. ERB, W. JUN.: (1905.) Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalin-Injektion. Arch. exp. Path. Pharm. *53*, 173. — 14. FISCHER, B.: (1905.) Über Arterienerkrankungen bei Adrenalininjektionen. Münch. med. Wschr. *52*, 928. — 15. GENERSICH, A.: (1899.) A szeszes italok habitualis élvezete folytán bekövetkezett változások az ütőerekben és a szívben. (Changes in the arteries and heart following the habitual consumption of spirits.) Gyógyászat *39*, 580 ; 598 ; 613. (Hung.) — 16. GRANT, R. T. and ROTHSCHILD, P.: (1934.) A device for estimating bloodpressure in the rabbit. J. Physiol. *81*, 265. — 17. HARRISON, C. V.: (1933.) Experimental arterial disease produced by cholesterol and vitamin D. J. Path. & Bact. *36*, 447. — 18. HARVEY, W. H.: (1909.) Die Ursache der Arteriosklerose. Virchows Arch. *196*, 303. — 19. HUEPER, W. C.: (1944.) Arteriosclerosis. Arch. Path. *38*, 162, 245, 351. — (1945.) Ibidem *39*, 51, 117, 187. — 20. JOSUÉ, O.: (1903.) Athérome aortique expérimental par injections repétées d'adrenalin dans les veines. Presse méd. *11*, 798. — 21. KAGAWA, K.: (1933.) Über den Mechanismus des experimentellen Arteriosklerose infolge der grossen Mengen Jod bzw. Thyroxin. Ber. Physiol. *74*, 364. — 22. KLOTZ, O.: (1906.) Experimental production of arteriosclerosis. Brit. Med. J. *2*, 1767. — 23. KREITMAIR, H. and MOLL, T.: (1928.) Hypervitaminose nach grossen Dosen Vitamin D. Münch. med. Wschr. *75*, 637. — 24. KREMER, M., WRIGHT, S. and SCARFF, R. W.: (1933.) Experimental hypertension and the arterial lesions in the rabbit. Brit. J. Exper. Path. *14*, 281. — 25. VAN LEERSUM, E. C.: (1911.) Quoted by Kremer, M., Wright, S. and Scarff, R. W. Arch. ges. Physiol. *142*, 377. — 26. MAEGRAITH, B. G. and CARLETON, H. M.: (1939.) Aortic arteriosclerosis in rabbits. J. Path. & Bact. *48*, 33. — 27. MERKEL, H.: (1908.) Die feineren Vorgänge bei der schleimigen Umwandlung in Knorpelgeschwülsten. Beitr. path. Anat. allg. Path. *43*, 485. — 28. MÖNCKEBERG, J. G.: (1903.) Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch. *171*, 141. — 29. NUZUM, F. R., ELLIOT, A. H., EVANS, R. D. and PRIEST, B. V.: (1930.) The occurrence and nature of spontaneous arteriosclerosis and nephritis in the rabbit. Arch. Path. *10*, 697. — 30. ORMOS, J. and SZTANOJEVITS, A.: (1954.) Aorta-Koarktation und Arteriosklerose. Zentralbl. allg. Path. path. Anat. *92*, 385. — 31. PAGE, I. H.: (1940.) Some aspects of nature of chemical changes occurring in atheromatosis. Ann. Int. Med. *14*, 1741. — 32. SCARFF, R. W.: (1927.) The production of experimental atheroma with cholesterol. J. Path. & Bact. *30*, 647. — 33. SCHEIDEMANDEL, E.: (1905.) Über die durch Adrenalininjektionen zu erzeugende Aortenverkalkung der Kaninchen. Virchows Arch. *181*, 363. — 34. TEMESVÁRY, A., ÁDÁM, GY., KESZLER, P., LITTMAN, I.: (1953.) Kísérletes hypertonia a mellkasi aorta szűkítésével. (Experimental hypertension produced by narrowing of the thoracic aorta.) Kísérletes Orvostudomány *5*, 437. — 35. TIGERSTEDT, R.: Quoted by Kremer, Wright and Scarff. — 36. VANDERVEER, H. L.: (1931.) Hypervitaminosis D and Arteriosclerosis. Arch. Path. *12*, 941. — 37. WATERMAN, N.: (1908.) Einige Bemerkungen zur Frage : Arteriosklerose nach Adrenalin-Injektionen. Virchows Arch. *191*, 202. — 38. ZIEGLER, K.: (1905.) Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefässsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Beitr. path. Anat. allg. Path. *38*, 229.

ВЫЗЫВАНИЕ АРТЕРИОСКЛЕРОЗА АДРЕНАЛИНОВОГО ТИПА У КРОЛИКОВ ОПЕРАТИВНЫМ СОЗДАНИЕМ COARCTATIO AORTAE

Й. ОРМОШ, Г. ЛУСТИГ, А. БОТОШ и Б. КОРПАШШИ

Авторы экспериментально исследовали связь между coarctatio aortae и артериосклерозом, исходя при этом из своих наблюдений, сделанных около секционного стола, согласно которым при coarctatio aortae тяжелые артериосклеротические изменения возникают только выше сужения аорты. Авторы создали у кроликов выше отхождения чревной артерии сужение аорты, путем наложения металлической скобы. На 14 день после операции у 10 из выживающих 12 кроликов было обнаружено умеренное повышение кровяного давления, и у них без исключения образовался различной степени артериосклероз аорты адреналинового типа. Тяжелое обызвествление средней оболочки с образованием аневризм возникло уже через 3 недели, причем оно ограничивалось в большинстве случаев на части аорты выше сужения. Между степенью вызванного артериосклероза и размером повышения кровяного давления, повидимому, не существует связи.

EXPERIMENTELLE ARTERIOSKLEROSE VOM ADRENALINTYPUS BEIM KANINCHEN NACH OPERATIVER ERZEUGUNG EINER AORTENKOARKTATION

J. Ormos, G. Lusztig, Á. Botos und B. Korpássy

Ausgehend von ihren am Sektionstisch gemachten Beobachtungen, laut welchen bei Coarctatio Aortae schwere arteriosklerotische Veränderungen nur oberhalb der Verengung vorkommen, haben die Autoren den Zusammenhang der Aortenkoarktation und der Arteriosklerose experimentell untersucht. An Kaninchen wurde oberhalb der Ausgangsstelle der A. coeliaca durch Anbringung einer Metallklammer eine Aortenverengung hervorgerufen. Am 14. Tage nach dem Eingriff haben die Autoren an 10 von den überlebenden 12 Kaninchen eine mässige Steigerung des Blutdrucks festgestellt, und an diesen Tieren entwickelte sich ausnahmslos eine Arteriosklerose verschiedenen Grades vom Adrenalintypus. Bereits nach drei Wochen entstand eine Mediaverkalkung mit Bildung von Aneurysmen, die in der Mehrzahl der Fälle sich auf die Aortenteile oberhalb der Verengung beschränkte. Zwischen dem Grad der hervorgerufenen Arteriosklerose und dem Ausmass der Blutdrucksteigerung scheint kein Zusammenhang zu bestehen.

Jenő Ormos, Szeged, Kossuth L. s. u. 40. Hungary.
Gábor Lusztig, Szeged, Lossuth L. s. u. 40. Hungary.
Árpád Botos, Szeged, Kossuth L. s. u. 35. Hungary.
Prof. Béla Korpássy, Szeged, Kossuth L. s. u. 40. Hungary.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Universität, Pécs
(Vorstand: Prof. J. SZENTÁGOTHAI)

MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER SEKRETORISCHEN AKTIVITÄT VERSCHIEDENER ZELLARTEN DER MAGENSCHLEIMHAUT

A. SALAMON

(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Einleitung

Bei Drüsen die aus verschiedenen Zellarten aufgebaut sind, ist es oft schwer die Teilnahme der einzelnen Arten an der Sekretion mittels physiologischer Methoden zu verfolgen. Diese Schwierigkeiten lösen sich allerdings, wenn bekannt ist, welche Bestandteile des Sekretes von den verschiedenen Zellarten abgesondert werden. In den meisten Fällen ist dies aber nicht eindeutig entschieden. Selbst in der Magenschleimhaut, wo es allgemein als selbstverständlich betrachtet wird, dass die Salzsäure durch die Belegzellen und Pepsin durch die Hauptzellen der Corpusdrüsen sezerniert wird, stehen keine ganz überzeugende Beweise für diese Auffassung zur Verfügung. Zur Überbrückung dieser Schwierigkeiten wurden von jeher histologische Methoden herangezogen, die sich naturgemäss in erster Linie auf Veränderungen jener Zellbestandteile richteten, die mit der sekretorischen Aktivität unmittelbar verknüpft sind (wie z. B. der Golgiapparat, oder histologisch nachweisbare Sekretionsprodukte). Ein anderer histologischer Weg bietet sich in der variationsstatistischen Auswertung der Kernvolumina. Es ist schon seit langem bekannt, dass die Kerne in Sekretionsaktivität begriffener Drüsenzellen (bei exokrinen Drüsen) schrumpfen und sich infolgedessen dunkler färben.

In einer vorhergehenden Arbeit (9) versuchte ich zu zeigen, dass mittels Vagusreizung oder Denervation hervorgerufene Sekretionserscheinungen der Magenschleimhaut auf diesem Wege sehr eindrucksvoll demonstriert werden können. In der vorliegenden Arbeit unternehme ich den Versuch den Einfluss von zwei Pharmaka gut bekannter, teils sekretioserregender, teils sekretionshemmender Wirkung auf die Kerngrösse der Beleg- und Hauptzellen der Magenschleimhaut darzulegen und mit ihrem bekannten Einfluss auf die Sekretion in Zusammenhang zu bringen. Diese Versuchsserie soll zugleich auch als Modell für die Prüfung der Brauchbarkeit der Methode und ihres Anwendungsbereiches dienen.

Untersuchungsmaterial und Methoden

Die diesen Beobachtungen zugrundeligenden Versuche wurden teils an Albinoratten, teils an Hunden ausgeführt. Durchschnittlich 200 gr wiegende Albinoratten wurden in 5 Gruppen zu je sechs acht Tieren eingeteilt. Sämtliche Tiere wurden unter streng gleichen Umweltsbedingungen 16 Stunden ohne Nahrung in gesonderten Käfigen gehalten. Eine Gruppe wurde ohne Behandlung, drei Gruppen 1 Stunden nach subkutaner Einspritzung einer für jede Gruppe verschiedenen Menge Histamin, und eine 1 Stunde nach Verabreichung von Atropin getötet. Der Magen wurde tunlichst rasch in Heidenhains Gemisch „Susa" fixiert, die Corpusteile in Zelloidin-Paraffin eingebettet und Schnitte mit Hämatoxylin-Congo gefärbt. — 3. erwachsenen Hunden wurden nach 12 Stunden Hungern 0,1 mg/kg Histamin verabreicht. 1 Stunde nach der Histamingabe wurden die Tiere getötet, und der Magen ebenso wie bei den Albinoratten aufgearbeitet ; 3 abgesehen von der Histamingabe gleich gehaltene Hunde dienten als Kontrollen.

Die Kerne der Haupt- und Belegzellen der Corpusschleimhaut wurden in 1000facher Vergrösserung projiziert und ihre Konturen nachgezeichnet. Die Kerne wurden als Rotationsellipsoide (Rotationsachse längerer Durchmesser) aufgefasst und ihre Volumina nach Hintzsche in logaritmischem Anstieg an den Abszissen dargestellt. In einem jeden Fall wurden 200 Zellkerne bestimmt. Bei Hunden wurde, da sich in unseren Versuchsserien keine rhythmische Kernverdoppelungserscheinung zeigte, die ältere lineare Darstellungsweise nach Jacobj verwendet.

Befunde

Die Kernverhältnisse in der Corpusschleimhaut normaler, seit 16 Stunden hungernder Albinoratten zeichnen sich durch eine bemerkenswerte Konstanz aus, wie wir es schon in einer früheren Arbeit (9) erwähnten, sodass wir hier nur

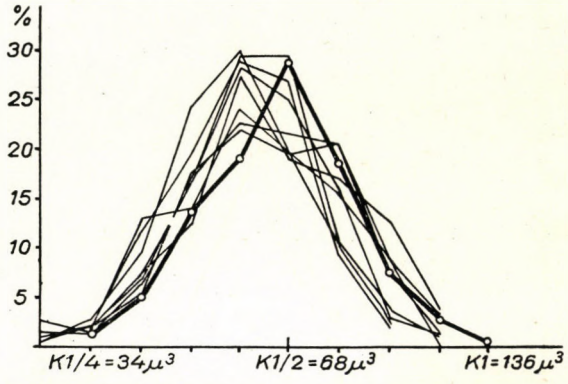


Abb. 1. Logarithmische Darstellung der Kerngrössenverhältnisse der Belegzellen bei 8 Albinoratten denen 1 mg/kg Histamin 1 St. vor dem Tod injiziert wurde. Die dick gezogene Kurve entspricht der Durchschnittskurve von 6 Kontrolltieren. Kontrolltiere : $M = 68$ $\mu^3\delta = 19{,}0$, $m = 0{,}6$; Histamintiere : $M = 62{,}2$ μ^3, $\delta = 16{,}5$, $m = 0{,}41$, $K = 8{,}0$.

die Durchschnittskurven unserer Kontrollfälle als die mit der dicken Linie ausgezogene Kurve in den Abbildungen 1—6 verwenden. Die Regelklasse der Belegzellen liegt für Ratten bei 68 μ^3, der Hauptzellen bei 47 μ^3.

Bei der ersten *Histamin-Versuchsgruppe* wurden jedem Tier 0,25 mg/kg Histamin verabreicht; nach einer Stunde zeigten die Kernverhältnisse eine kleine aber konsequente Abweichung von Normalen, indem die Variationskurven

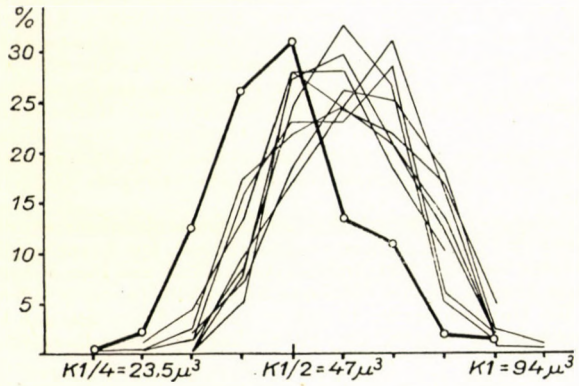


Abb. 2. Das gleiche wie Abb. 1. für die Kerngrösse der Hauptzellen der Corpusdrüsen. Kontrolltiere: $M = 47\ \mu^3$, $\delta = 14{,}2$, $m = 0{,}43$ Histamintiere: $M = 57{,}0\ \mu^3$, $\delta = 12{,}1$, $m = 0{,}30$ $K = 19{,}6$.

der Belegzellen nach links, und jene der Hauptzellen nach rechts verschoben waren, d.h. die Kerne der Belegzellen waren geschrumpft, die der Hauptzellen vergrössert.

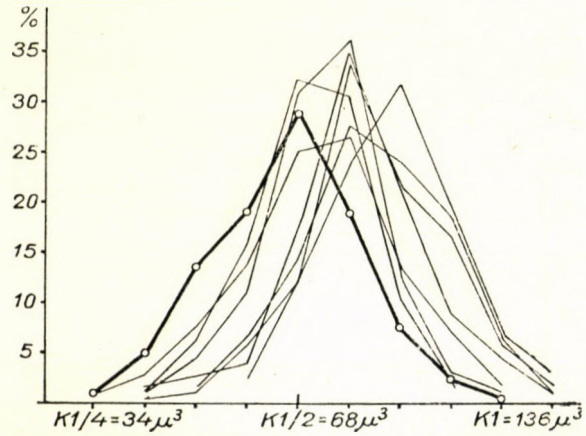


Abb. 3. Logarithmische Darstellung der Kerngrössenverhältnisse der Belegzellen von 7 Albinoratten, denen 1 St. vor Tötung 1,25 mg/kg Atropin verabreicht wurden. Im übrigen wie Abb. 1. $M = 84{,}3\ \mu^3$, $\delta = 21{,}8$, $m = 0{,}58$, $K = 23{,}6$.

Bei der zweiten *Histamin-Versuchsgruppe* wurde je Tier 1 mg/kg Histamin verabreicht. Nach einer Stunde zeigten sich die schon bei der vorhergehenden Gruppe bemerkbaren Abweichungen mit grosser Deutlichkeit und Konstanz.

Wie es aus Abb. 1. hervorgeht sind die Belegzellenkerne verkleinert (Linksverschiebung der Variationskurven) und wie aus Abb. 2. ersichtlich die Hauptzellenkerne noch weit ausgesprochener vergrössert (Rechtverschiebung).

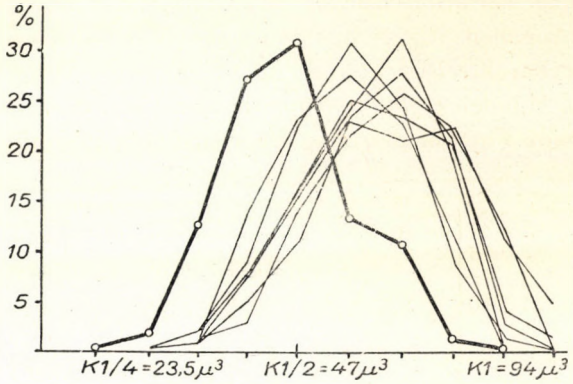


Abb. 4. Dasselbe wie Abb. 3. für die Hauptzellen der Corpusdrüsen. M = 60,5 μ^3, δ = 14,8 m = 0,40, K = 21,0

Bei der dritten *Histamin-Versuchsgruppe* wurden jedem Tier 2,5 mg/kg Histamin verabreicht. Der oben beschriebene Effekt war in jedem Falle ausgelöst, die Veränderung der Kerngrösse zeigte aber das gleiche Ausmass wie bei der vorhergehenden Gruppe, es kann also der Effekt durch eine Erhöhung der Dosis nicht weiter verstärkt werden.

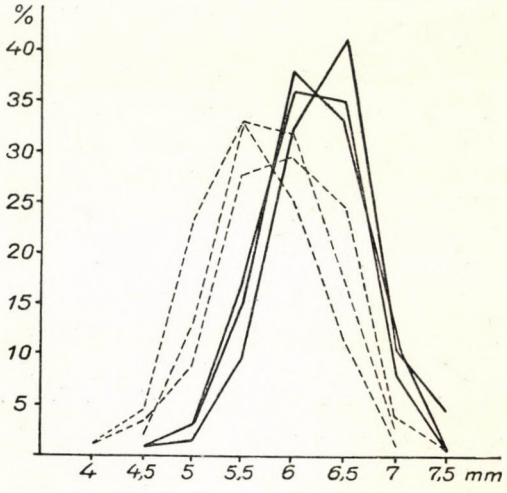


Abb. 5. Kerngrössenverhältnisse (lineare Darstellung der Durchmesser in μ) der Belegzellen von 3 10 kg schweren Hunden, die eine St. vor Tötung 1 mg Histamin erhielten. (Unterbrochene Kurven.) Die gezogenen Linien entsprechen den Verhältnissen bei 3 Kontrolltieren

Bei der *Atropin-Versuchsgruppe* wurden jedem Tier 1,25 mg/kg Atropin sulf. injiziert. Nach 1 Stunde waren sowohl die Kerne der Belegzellen (Abb. 3) als auch die der Hauptzellen (Abb. 4) deutlich vergrössert, was aus der Rechtsverschiebung aller Variationskurven hervorgeht.

Da nach Angaben des Schrifttums die Magendrüsen von Ratten auf Histamin wenig charakteristisch, und nur auf sehr grosse Dosen reagieren, wurden die Versuche an Hunden ergänzt, denen je Tier 1/mg Histamin injiziert wurde. Nach einer Stunde war bei den drei Versuchstieren gegenüber drei abgesehen

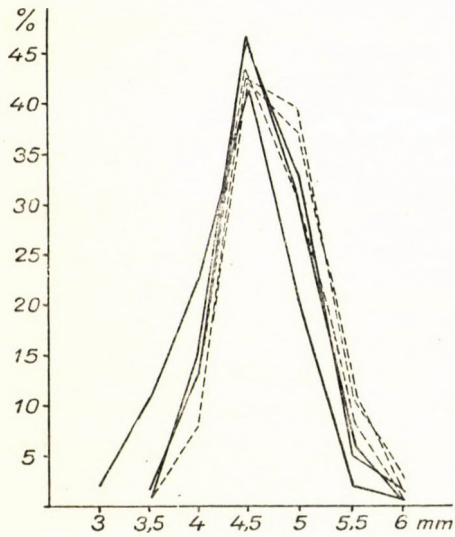


Abb. 6. Dasselbe wie Abb. 5. für die Hauptzellen der Corpusdrüsen; leicht angedeutete Kernschwellung nach Histamingabe

von der Injektion gleich behandelten Kontrollen dieselbe Veränderung zu beobachten: die Kerne der Belegzellen waren deutlich und in allen Fällen geschrumpft, (Abb. 5) die Vergrösserung der Hauptzellen war dagegen nur schwach angedeutet (Abb. 6).

Besprechung der Befunde

Bei der Diskussion der Ergebnisse müssen wir von den Befunden an Hunden ausgehen, bei denen das Verhalten der Magensekretion am genauesten studiert wurde (1. 2. 3. 4. 6.). In einer früheren Arbeit konnten wir bereits darlegen, dass eine durch Vagusreizung herforgerufene Sekretionstätigkeit der Magenschleimhaut im Ausbreitungsgebiet des gereizten Nerven eine Volumenabnahme beider Zellarten hervorruft. Das gleiche ist nach Durchtrennung des

Nerven infolge der sogenannten paralytischen Sekretion zu beobachten. Histamin ruft beim Hund bekanntlich eine starke Salzsäuresekretion hervor, die ihren Höhepunkt etwa nach 1 Stunde erreicht, was mit unseren Befunden vollkommen übereinstimmt. Über das Verhalten der Pepsinsekretion sind die Angaben nicht eindeutig, doch nehmen die meisten Autoren eine geringe Hemmung der Sekretion an, was mit der von uns beobachteten geringen Kernschwellung der Hauptzellen in gutem Einklange wäre. — Jedenfalls bieten unsere Befunde für die allgemeine Annahme der Sekretion der Salzsäure durch die Belegzellen und des Pepsins durch die Hauptzellen einen so unmittelbaren Beweis, wie er bisher im Schrifttum unseres Wissens noch nicht vorliegt. (7).

Die viel deutlicher demonstrierbaren morphologischen Veränderungen in der Magenschleimhaut von Albinoratten besitzen kein so eindeutiges physiologisches Gegenstück. Die Erhöhung der Säuresekretion nach Histamin ist nur schwer zu demonstrieren, (5., 8.) allerdings ist auch die Schrumpfung der Belegzellenkerne nicht allzu ausgesprochen. Leider finden wir keine Angaben über das Verhalten der Pepsinsekretion die die überaus eindruckvolle Schwellung der Hauptzellenkerne erklären könnten ; laut diese wäre eine starke Hemmung anzunehmen.

Die Atropinversuche zeigen für beide Zellarten eine ausgesprochene Kernschwellung, also offenbar eine Hemmung der Sekretion, die allerdings bei etwas kleineren Dosen physiologisch nicht sehr deutlich ist, (5) sodass verallgemeinende Schlüsse über die Wirkung der Sekretionshemmung auf das Kernvolumen noch nicht gezogen werden dürfen.

Wir glauben aus unseren Befunden entnehmen zu können, dass kernvariationsstatistische Erhebungen an exokrinen Drüsenzellen wichtige Schlüsse für den Funktionszustand erlauben.

Zusammenfassung

Verabreichung von Histamin führt sowohl bei Ratten, als auch bei Hunden zu einer Verkleinerung des Zellkernvolumens der Belegzellen der Magencorpusdrüsen und bei Ratten zu einer hochgradigen, bei Hunden einer angedeuteten Vergrösserung des Kernvolumens der Hauptzellen.

Verabreichung von Atropin führt bei Ratten zu einer Vergrösserung der Kerne beider Zellarten der Magenschleimhaut.

Die Befunde bieten einen unmittelbaren Beweis für die Annahme, das Salzsäure durch die Belegzellen und Pepsin durch die Hauptzellen sezerniert wird. — Kernvariationsstatistische Untersuchungen können mit Erfolg zur Beurteilung des Funktionszustandes exokriner Drüsen herangezogen werden.

LITERATUR

1. Alley, A.: (1935.) The inhibitory effect of histamine on gastric secretion. Amer. J. Digest. Dis. Nutr. *1.* 787. — 2. Babkin, B. P.: (1928.) Die äussere Sekretion der Verdaungsdrüsen 2-nd ed. Berlin. Springer. — 3. Best, C. H.—McHenry, E. W.: (1931.) Histamine. Physiol. Rev. *11.* 371. — 4. Feldberg, W., Schilf, E.: (1930.) Histamin. Springer. Berlin. 131. — 5. Friedman, M. H. P.: (1943.) Histamine ineffective in the rat as a gastric secretory stimu-

lant. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. *54*. 42. — 6. Gilman, A.—Cowgill, G. R.: (1931.) The effect of histamine upon the secretion of gastric pepsin. Amer. J. Physiol. *97*. 124. — 7. Holter, H.—Lindenstrom—Lang, K.: (1934.) Beiträge zur enzymatischen Histochemie ; die Verteilung des Pepsins in der Schleimhaut des Schweinemagens. Z. physiol. Chem. *226*. 149. — 8. Komarov, S. A.—Shay, H.—Rayport, M.—Fels, S.: (1944.) Some observations on gastric secretion in normal rats. Gastroenterology. *3*. 406. — 9. Salamon, A.: (1955.) Untersuchung der Sekretionsaktivität der Magenschleimhaut mittels Kernvariationsstatistik. Acta Morph. Ac. Sci. Hung. *5*. 1.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

А. ШАЛАМОН

Автор исследовал статистическим способом вариации ядер на белых крысах и на собаках изменения в железах желудка после введения животным гистамина и атропина. После введения крысам сравнительно большой дозы гистамина у этих животных сморщивание ядер обкладочных клеток указывает — в противоположность данным литературы — на секреторную активность большого размера. С другой стороны, в этих же случаях повысилось объем ядер главных клеток. Это изменение, которое подтверждается подобными результатами, полученными при экспериментах, проведенных атропином, следует рассматривать как тормозящее действие.

При экспериментах над собаками значительное сморщивание обкладочных клеток находится в согласии с известным повышением выделения соляной кислоты, в то время как минимальное увеличение ядер главных клеток указывает на незначительное задерживание секреции пепсина, что также соответствует некоторым данным литературы. При введении атропина белым крысам увеличиваются ядра, как обкладочных, так и главных клеток равным образом. На основании вышесказанного автор считает, что при применении статистического способа вариации ядер можно успешно изучать в каждый данный момент секреторные условия построенных из различных клеток желез.

Опыты автора служат непосредственным доказательством для выделения соляной кислоты обкладочными, и пепсина главными клетками.

MORPHOLOGICAL PROOF OF THE SECRETORY ACTIVITY OF THE DIFFERENT KINDS OF CELLS IN THE GASTRIC MUCOUS MEMBRANE

A. Salamon

Changes in the gastric glands of albino rats and dogs caused by histamine and atropine were examined with the statistical method of nuclear variation. In contract with the data in the literature, it has been found, that in rats after a comparatively big dose of histamine contraction of the nuclei of the parietal cells occurs, indicating reduced secretory activity, while in the same animals the nuclear volume of the central cells increases. This change, observed also after atropine, is assumed to be due to an inhibitory action.

The marked nuclear contraction of the parietal cells observed in dog experiments is in agreement with the well-known intensification of hydro-chloric-acid secretion, while the slight nuclear increase of the central cells indicates a moderate inhibition of pepsin secretion. This is also in harmony with the data in the literature. In albino rats atropine causes the nuclei of both parietal and central cells to increase in size. It appears that the statistical method of nuclear variation allows an insight into the secretory conditions occurring at a given moment in the glands built up from different kinds of cells.

The experiments furnish direct proof of hydrochloric acid being secreted by the parietal, and pepsin by the central cells.

Antal Salamon, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki felelős: Farkas Sándor

A kézirat beérkezett: 1955. VII. 11.— Terjedelem: $12^{3}/_{4}$ ($A/_{5}$) ív, 90 ábra

Akadémia Nyomda, V., Gerlóczy-u. 2. — 36836/55 — Felelős vezető: ifj. Puskás Ferenc

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

Les Acta Morphologica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine 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 de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Morphologica appear in parts of varying size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Morphologica is 110 forint a volume. Orders may be placed with «Kultúra» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

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

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

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

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Schriftleitung und den Verlag bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto Nr : 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

INDEX

Jellinek, H.—Hársfalvy, E.—Mérei, Gy.—Rácz, P.: The Diffuse Meningeal Spread of Glioms — *Еллинек, Х., Харшфальви, Э., Мереи, Дь.* и *Рац, П.:* Диффузное менингеальное распространение глиом 1

Sugár, J.—Vig, E.: The Effect of Nitrogen Mustard on the Arcidine-orange Uptake of Ehrlich Ascites Tumour Cells — *Шугар, Я.* и *Виг, Э.:* Действие горчичного азота на прием акридин-оранжевого асцитической опухолью Эрлиха 15

Kubik, I.—Szabó, J.: Die Innervation der Lymphgefässe im Mesenterium — *Кубик, И.* и *Сабо, Я.:* Иннервация лимфатических сосудов брыжейки 25

Szendi, B.: Reticulosarcoma and Tuberculosis of the Endometrium. A Contribution to the Oncogenetic Role of Tuberculosis — *Сенди, Б.:* Ретикулосаркома и туберкулез слизистой оболочки матки. Данные к онкогенетической роли туберкулеза ... 33

Tamáska, L.—Harsányi, L.: Über die periarteriellen Lymphspalten der Lunge — *Тамашка, Л.* и *Харшаньи, Л.:* О периартериальных лимфатических щелях легких ... 45

Jellinek, H.—Szinay, Gy.: Granulomatöse «Wabenlungen» — *Еллинек, Х.* и *Синаи, Дь.:* Сотообразные легкие грануломатозного происхождения 57

Rényi-Vámos, F.: Über einige Probleme der Lymphforschung — *Реньи-Вамош, Ф.:* О некоторых проблемах исследования лимфы 71

Barka, T.—Törő, I.—Pósalaky, Z.—Rappay, Gy.: An Attempt to Grow Ehrlich's Ascites Tumour in vitro — *Барка, Т., Тёрё, И., Пошалаки З.* и *Раппаи, Дь.:* Опыт по культивированию in vitro асцитической опухоли Эрлиха 87

Hedri, E.—Haranghy, L.—Csillag, I.—Jellinek, H.: Neue Methode zur Bildung eines künstlichen Kollateralkreislaufes — *Хедри, Э., Харанги, Л., Чиллаг, Я.* и *Еллинек, Х.:* Новый способ для создания искусственного коллатерального обращения 99

Halász, B.: Die Rückwirkung von Cortisonzufuhr auf den Bau der Nebennierenrinde nach Hypothalamusläsion — *Халас, Б.:* Действие кортизона на кору надпочечников после повреждения гипоталамуса 119

Ormos, J.—Lusztig, G.—Botos, Á.—Korpássy, B.: Adrenaline-Type Arteriosclerosis Induced by Experimental Coarctation of the Aorta in Rabbits — *Ормош, Й., Лустиг, Г., Ботош, А.* и *Корпашши, Б.:* Вызывание артериосклероза адреналинового типа у кроликов оперативным созданием coarctatio aortae 129

Salamon, A.: Morphologischer Nachweis der sekretorischen Aktivität verschiedener Zellarten der Magenschleimhaut — *Шаламон, А.:* Морфологическое доказательство секреторной активности различных видов клеток слизистой желудка..... 141

928

ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS VI FASCICULUS 2

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1955

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 a kísérletes orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, 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 kötetenként belföldre 80, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 04-878-111-46), a külföld számára pedig a «Kultúra» Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla: 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

«Acta Morphologica» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации авторские рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять по адресу:

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «Acta Morphologica» — 110 форинтов за том. Заказы принимает Предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. текущий счет № 43-790-057-181), или его заграничные представительства и уполномоченные.

Röntgenabteilung (*Leiter:* Z. ZSEBŐK) der I. Chirurgischen Klinik (*Vorstand:* Prof. E. HEDRI) und der II. Frauenklinik (*Vorstand:* Prof. I. ZOLTÁN) der Medizinischen Universität, Budapest.

RÖNTGENANATOMISCHE BEOBACHTUNGEN IM ENTWICKLUNGSGANG DER SAKRALWIRBELSÄULE

Z. ZSEBŐK, R. MOLNÁR und ÉVA NAGY

(Eingegangen am 1. Apr. 1955)

Um die Jahrhundertwende haben die Forschungen — bezüglich der Entwicklung des menschlichen Skelettsystems — einen bedeutenden Aufschwung genommen, denn mit der Anwendung der Röntgenstrahlen waren die Voraussetzungen geschaffen um die intensiv strahlenabsorbierenden Knochen bzw. Knochenkerne schon im frühesten Fetalsstadium in einer Röntgenaufnahme gut darstellen zu können. Demzufolge haben sich viele (unter diesen namentlich der Ungar B. ALEXANDER) in der entwicklungsgeschichtlichen Untersuchung des menschlichen Skelettsystems des Röntgenstrahles bedient. Für die feine, exakte röntgenologische Untersuchungsmethode der Wirbelsäule gebührt unser Dank B. ALEXANDER, der seine Befunde mit grosser Sorgfalt gesammelt hatte. Seine Deutungen — denen gegenüber, welche aus der der Röntgenära vorangehenden Epoche stammen — sind umso wertvoller, weil die Röntgenaufnahmen eine ziemlich exakte, serienartige Beobachtung, ferner den Umstand gesichert haben, dass die Entwicklung der Wirbelsäule an demselben Fetus in seinem Zusammenhange betrachtet werden konnte. Der Mangel dieser Ergebnisse ist, dass er seine Folgerungen auf kaum 30 Embryonen basierte, infolgedessen aus statistischem Gesichtspunkte nicht zufriedenstellend sind.

Daher sind selbst die diesbezüglichen Literaturangaben manchmal schwankend, denn die Konklusionen können — falls die Untersuchungen an einem verhältnismässig kleinen Material durchgeführt wurden — nicht von einer entsprechenden Genauigkeit sein.

Im Laufe der vergangenen Jahre berichteten wir in mehreren Mitteilungen über die Resultate unserer röntgenanatomischen Beobachtungen und wir haben manche — sogar aus praktischem Gesichtspunkte wichtige — Feststellungen auf die Beckenform des Neugeborenen, auf das gegenseitige Verhältnis der einzelnen Aufbauelemente des Beckens, ferner auf die Auffindbarkeit der Sakralwirbel bzw. der Knochenkerne bezogen, gemacht. Die Materialsammlung wurde bezüglich der Neugeborenen fortgesetzt und mit Angaben aus dem Fetalstadium ergänzt.

Im Laufe unserer Forschungen haben wir bei 600 lebenden, reifen Neugeborenen und 100, aus verschiedener Graviditätsperiode gesunder Mütter stammenden Fetus sagittale Rönt-

genaufnahmen verfertigt (am Tage der Geburt bzw. 24 Stunden nach der Entbindung). Frühgeborene bzw. Embryonen vom VI—X. Graviditätsmonat entstammten entweder aus Spontanabort oder aus Frühgeburt, ein gewisser Anteil der 3—5 monatlichen Fetus wurde durch manuelle Lösung gewonnen. Fälle 11. und 75. waren männliche bzw. männlich-weibliche Zwillingspaare. Die minimale bzw. maximale Körperlänge der Fetus betrug 9 bzw. 46 cm und dazwischenliegend ist jeder Wert mit einer Differenz von 1 cm — durchschnittlich mit 2—3 Fällen — vertreten.

Unsere Resultate — worüber wir im folgenden berichten möchten, — ergaben sich aus dem erwähnten Beobachtungsgut.

Zur Ergänzung unserer Untersuchungen bezüglich des Beckengürtels des Neugeborenen, haben wir weitere Angaben gesammelt, insbesondere über das Kreuzbein, dessen Stellung und Entwicklungstempo in der Ausbildung der Wirbelsäule eigenartig ist. Die einzelnen Entwicklungsstufen des Lumbosakralgelenkes und des Kreuzbeins wurden an Fetus und Neugeborenen, von der 12. Woche der Gravidität bis zur Geburt, beobachtet. Wir haben dem Lumbosakralgelenk besondere Aufmerksamkeit geschenkt, denn — wie bekannt — gibt es zahlreiche Theorien über das Verhalten des 1. Sakralwirbels während der Entwicklungsperiode.

An dem uns zur Verfügung stehenden Material wurde die Auftrittszeit der sakralen Knochenkerne — die Massa lateralis inbegriffen — im Fetalstadium, das Vorhandensein der einzelnen Massae laterales dagegen zur Zeit der Geburt an Neugeborenen untersucht. In den einzelnen Entwicklungsperioden haben wir sowohl an Fetus, als auch an Neugeborenen festgestellt, was für eine Stellung der 5. Lendenwirbelkörper bzw. das Lumbosakralgelenk im Verhältnis zur kranialen Kontur des knöchernen Darmbeins (Crista ilei) während des Intrauterinlebens einnimmt.

Die Wirbelsäule weist in ihrer Ossifikation einen ganz individuellen Rhythmus auf und wie dies schon von mehreren Autoren beschrieben wurde, weicht das Sakralgebiet von den kranialeren Segmenten noch mehr ab, denn

a) die Verknöcherung beginnt an diesem Pol am spätesten, *b)* es handelt sich beim 1. Sakralwirbel um ein partielles Stehenbleiben der Ossifikation, *c)* die Knochenkerne der den Rippenfortsätzen entsprechenden Massae laterales weisen ein ganz besonderes Verhalten auf, *d)* die Literaturangaben sind auf das Sakrum bezogen am meisten abweichend.

Die Fragen, die nachher zu beantworten sind, sind also die folgenden:

1. Was für einen Entwicklungsrhythmus zeigt die Sakralwirbelsäule in der pränatalen Periode?

2. Wann erscheinen die Knochenkerne der Massae laterales des Sakralgebietes?

3. Was für eine Stellung nehmen während der intrauterinen Entwicklung und zur Zeit der Geburt die beiden Wirbel des Lumbosakralgelenkes — der fünfte Lendenwirbel und der erste Sakralwirbelkörper — ein?

4. Kann ein Geschlechtsunterschied nachgewiesen werden?

Unsere Befunde beanspruchen vielleicht auch aus klinischem Gesichtspunkte ein gewisses Interesse, weil die Variationen des klinisch so bedeutenden Lumbosakralgelenkes und die Entstehung des sog. Assimilationsbeckens nur durch den Entwicklungsgang der Aufbauelemente derselben geklärt werden kann. Man braucht die Bedeutung des Lumbosakralgelenkes weder aus orthopädischem noch aus neurologischem Standpunkte eingehender zu erörtern.

An den einzelnen Segmentgrenzen der Wirbelsäule können nämlich solche atypische Wirbel entstehen, welche im grossen und ganzen die Charakterzüge ihrer kranialen bzw. kaudalen Nachbaren zeigen. In den zerviko-dorsalen, dorso-lumbalen und lumbo-sakralen Übergangssegmenten sind — kaudalwärts in einer zunehmenden Anzahl — eben jene Varietäten von einem sog. aszendenten bzw. deszendenten Typ aufzufinden, welche auf Grund der Röntgenerfahrungen selbst im Lumbosakralgelenk am häufigsten vorkommen. Die Frühsymptome, die fetalen Zeichen dieser Variationen wurden in Einzelfällen sogar von B. ALEXANDER beobachtet. Im eigenen ausreichenden Untersuchungsmaterial waren diese Kennzeichen unzweifelhaft nachzuweisen.

Über die Anatomie, Pathologie bzw. das Klinikum der Übergangssegmente des 5. Lenden- und des 1. Sakralwirbelkörpers haben schon viele berichtet. In bezug auf dessen Entwicklungsmechanismus ist ALEXANDERS Behauptung, wonach der 1. Sakralwirbel nach seiner röntgenologischen Erscheinungsform sogar als der „6. Lendenwirbel" aufgefasst werden könnte, unbedingt stichhaltig. Eigene Beobachtungen sprechen auch dafür. Die Lumbalisationen und Sakralisationen, ferner die Assimilationen vom aszendenten bzw. deszendenten Typ sind selbstverständlich von der grössten praktischen Bedeutung.

Im Laufe unserer röntgenanatomischen Untersuchungen waren wir bestrebt gewisse Zeichen oder Angaben, insbesondere bei Neugeborenen nachzuweisen, wodurch man dem Geburtshelfer in der bedeutenden Problematik des Assimilationsbeckens behilflich sein könnte. Nach BREUS und KOLISKO werden jene Beckentypen, bei welchen die Sakralisation des 5. Lendenwirbels von einem grösseren Umfange und das Promontorium nicht selten verdoppelt ist, als Langebecken bezeichnet. Vorausgesetzt, dass in der Ausbildung eines Assimilationsbeckens der Umstand, wonach „nicht die gleichen Wirbelsäulensegmente mit der Anlage der Hüftbeine während der Entwicklung in räumliche Beziehung treten, so dass also Störungen in der sonst üblichen Niveaubeziehung zwischen Wirbelsäule und Beckenanlage resultieren" entscheidend mitwirken möge, lassen sich diese Symptome schon zur Zeit der Geburt entdecken. KIRCHHOFF sich in seiner Monographie (1949) mit dieser speziellen Frage beschäftigend, berührt die Verhältnisse der Neugeburtsperiode wegen Mangel an ausreichenden Untersuchungen, welche zur Lösung der problematischen Ausbildung eines Assimilationsbeckens führen könnten, nur oberflächlich.

So glauben wir mehrere Einzelheiten dieser Frage durch die Analyse zahlreicher Röntgenübersichtsaufnahmen zur Genüge geklärt zu haben.

Was die Genauigkeit der Röntgenuntersuchung der mikroskopischen gegenüber betrifft, ist daran selbstverständlich manches auszusetzen. Knochenkerne von kleinerem Durchmesser als 0,5 mm sind an Röntgenaufnahmen kaum darzustellen. Man hätte also vielleicht einzuwenden, dass Knochenkerne, die an unseren Abbildungen zum Ausdruck kommen, tatsächlich schon in der früheren Entwicklungsperiode vorhanden sein mögen, denn mikroskopisch lassen sich schon winzige Kalkablagerungen nachweisen. Dies ist zwar zweifellos möglich, doch ist es nicht ausgeschlossen, dass die Auftrittszeit der röntgenologisch nachweisbaren Schattenkomponente hinter dem Termin der mikroskopischen Darstellbarkeit nicht wesentlich zurückbleibt.

Aus dem Gesichtspunkte der gewünschten Folgerungen können wir uns mit dem Nachweis der Knochenkerne von einem Durchmesser von 0,5 mm jedenfalls begnügen, nachdem SCHINZ und TÖNDURY bewiesen haben, dass zwischen der mikroskopischen Sichtbarkeit und der verwertbaren röntgenologischen Schattenabbildung nur ein kurzer Interwall besteht.

Der Umstand, dass die Knochenkerne sich nicht in derselben Ebene befinden und der mikroskopische Nachweis dadurch trotz einer minuziösen Bearbeitung, häufig nur zu einem unsicheren Ergebnis führt, spricht für die Zweckmässigkeit der Röntgenuntersuchungen. Falls die Knochenkerne des Wirbelbogens und die des Wirbelkörpers nicht in die gleiche horizontale Ebene fallen, ist die Zugehörigkeit des letzteren aus histologischen Präparaten schwer festzustellen.

Dies ist die Erklärung dafür, dass die wichtigsten entwicklungsgeschichtlichen Arbeiten — sogar um die Jahrhundertwende,— keine einheitlichen Angaben über die Entwicklung des Kreuzbeins, über die Zeit des Auftretens der Knochenkerne bzw. die Stellung derselben enthalten. Es bestehen wesentliche Schwankungen sogar in der Frage, ob die Knochenkerne sich erst in den Wirbelkörpern oder in den Wirbelbogen entwickeln?

Selbst die zugängliche Literatur der vergangenen Jahre gibt über die Ausbildung der Knochenkerne die verschiedensten Hinweise. Da es nicht in den Rahmen dieser Mitteilung gehört, die Reihenfolge des Auftretens der Knochenkerne längs der ganzen Wirbelsäule zu studieren, beschränken wir uns nur auf die Erwähnung einzelner kennzeichnender Beispiele von den verschiedenen abweichenden Angaben der einzelnen Autoren, bezüglich des Kreuzbeins. Bei CLARA sind z. B. keine Zeitangaben vorhanden, von KOLLMANN (1907) wird ungef. die Mitte des V. Schwangerschaftsmonates (bei einem 21,5 cm langen Fetus) als die Auftrittszeit der sakralen Knochenkerne erwähnt, ohne näher zu bestimmen, welcher Sakralwirbel darunter zu verstehen ist, DA COSTA gibt für denselben Zeitpunkt die IV—V. Schwangerschaftsmonate an, FISCHEL und ähnlicherweise TÖRŐ bezeichnen den V. Schwangerschaftsmonat als die

Zeit der Knochenkernbildung in den sakralen Wirbelkörpern, welche von der Bogenkernbildung — in den darauffolgenden VI—VII. Graviditätsmonaten — begleitet werden sollte. Selbst die berühmtesten Anatomen geben diesen Zeitpunkt der Knochenkernbildung nur zwischen breiten Grenzen an.

Es können noch immer ALEXANDERs Beobachtungen als die meist exakten angewendet werden, obwohl er nur 30 Fetus, von einer Minimalgrösse von 47 mm bis zu den Neugeborenen untersuchte. Er konnte den Nachweis erbringen, dass sakrale Knochenkerne nur bei jenen 25 Embryonen zu finden waren, deren Körperlänge mehr als 80 mm betrug. Bedauerlicherweise lässt diese geringe Zahl keine allgemeingültigen Konklusionen zu, obzwar der Umstand, dass seine Angaben mit denjenigen von TÖRŐ in vielen Punkten übereinstimmen, beweiskräftig ist. Es findet sich also nach TÖRŐ mit der Ausbildung der Knochenkerne im Querfortsatz der Halswirbelsäule eine kaudale Verschiebung des Verknöcherungprozesses statt, und zwar in der Weise, dass bei dem 54 mm langen Embryo die Knochenkerne jedes einzelnen Wirbelbogenfortsatzes schon vorhanden sind, als im oberen zervikalen und im unteren lumbalen Wirbelsäulenabschnitt die des Wirbelkörpers noch nicht aufzufinden sind.

Ferner ist es noch zu bedenken, dass die Angaben der Jahrhundertwende gewissermassen noch dadurch diskreditiert werden, dass die einzelnen Entwicklungsstufen des Fetus nicht mit Schwangerschafts-, sondern mit Kalendermonaten oder mit der Sitzhöhe bezeichnet wurden. Dies bedarf einer solchen Umrechnung, welche manchmal unausführbar ist.

Über das zeitliche Bestehen der Gravidität weiss — von einzelnen Ausnahmefällen abgesehen — weder der Kliniker, noch die Mutter genau. Es wäre daher zur „Altersbestimmung" des Fetus dessen Masse (Gewicht) oder dessen Länge, vielleicht aber das Produkt dieser beiden Werte geeignet. Die Messung der fetalen Masse reicht für die Bestimmung nicht hin, weil sogar unter gleichen Längenmassen sich wesentliche Gewichtsdifferenzen zeigen können. Es kam z. B. unter den eigenen Fällen vor, dass Neugeborene von gleicher Körperlänge 3100—3700 gr wogen, den Aborten ähnlich, bei welchen überdies noch wegen des Eintrocknens der Gewebe mit einem gewissen Gewichtsunterschied zu rechnen ist. Im Interesse einer exakten Altersbestimmung sind wir veranlasst, die Körperlängenmessungen auf zuverlässigere Gründe zu basieren.

Die Längenbestimmung des lumbalen Wirbelsäulenabschnittes erwies sich dafür umso geeigneter, da sie an Röntgenaufnahmen leicht ausführbar ist. Unsere Messungen wurden mit einer Genauigkeit von 1 mm durchgeführt, nämlich so, dass die Entfernung zwischen Facies cranialis des ersten und Facies caudalis des fünften Lendenwirbelkörpers (lumbale Wirbelsäulenlänge) gemessen wurde und dieser Wert im weiteren als das Zeichen der Alters- bzw. Entwicklungsstufe der untersuchten Fetus gilt. Diese Entfernung entspricht — unseren Messergebnissen gemäss — dem Zehntel der ganzen Körperlänge, d. h. die Körperlänge in cm gemessen ist mit der lumbalen Wirbelsäulenlänge

in mm gemessen, identisch. Die praktische Bedeutung dieser Feststellung besteht darin, dass mit Hilfe einer Röntgenaufnahme die fetale Körperlänge — während des Intrauterinlebens — approximative bestimmt werden kann. Dieser Vorgang scheint wesentlich einfacher zu sein, als die Wegradsche Methode, welche i. J. 1954 am Deutschen Gynäkologenkongress empfohlen wurde (wird die an der Schwangerschaftsaufnahme sichtbare *ganze* Wirbelsäulenlänge gemessen und mit 2,29 multipliziert, erhalten wir — nach WEGRAD — die entsprechene Körpergrösse des Fetus).

Die Tatsache, dass die Messungen des lumbalen Wirbelsäulensegmentes — aus gut bekannten Gründen — wesentlich einfacher sind, als die der ganzen Wirbelsäule, bedarf keiner weiteren Erklärung.

Wir haben auf Grund der gemessenen lumbalen Wirbelsäulenlänge die 100 untersuchten Fälle nach steigender Reihenfolge zusammengestellt, ferner die auffindbaren sakralen Knochenkerne fallweise bezeichnet. (S. Tabelle I.)

Tabelle I

Fetale Längenmasse den Schwangerschaftsmonaten entsprechend

Schwanger-schafts-monate	Schwangerschaftswochen	Körperlänge des Fetus	Gewicht des Fetus
I.	am Ende der 4.	7—8 mm	—
II.	am Ende der 8.	30 mm	—
III.	am Ende der 12.	90 mm	20—25 gr
IV.	am Ende der 16.	10—17 cm	120 gr
V.	am Ende der 20.	18—27 cm	230—300 gr
VI.	am Ende der 24.	28—34 cm	650 gr
VII.	am Ende der 28.	35—38 cm	1000—1170 gr
VIII.	am Ende der 32.	39—41 cm	1570—1900 gr
IX.	am Ende der 36.	42—44 cm	1942—2200 gr
X.	am Ende der 40.	45—50 cm	2500—3100 gr

(Nach *Scipiades*)

In bezug auf das Kreuzbein werden unsere Angaben in 2 Gruppen geteilt besprochen. Wie erwähnt, wird erst der Zeitpunkt der nachweisbaren Körper- bzw. Bogenkernbildung bzw. die Knochenkerne der Massae laterales bei Fetus von verschiedener Entwicklungsstufe tabellarisch dargestellt und nachher werden unsere Beobachtungen über die Neugeborenen bekannt gegeben.

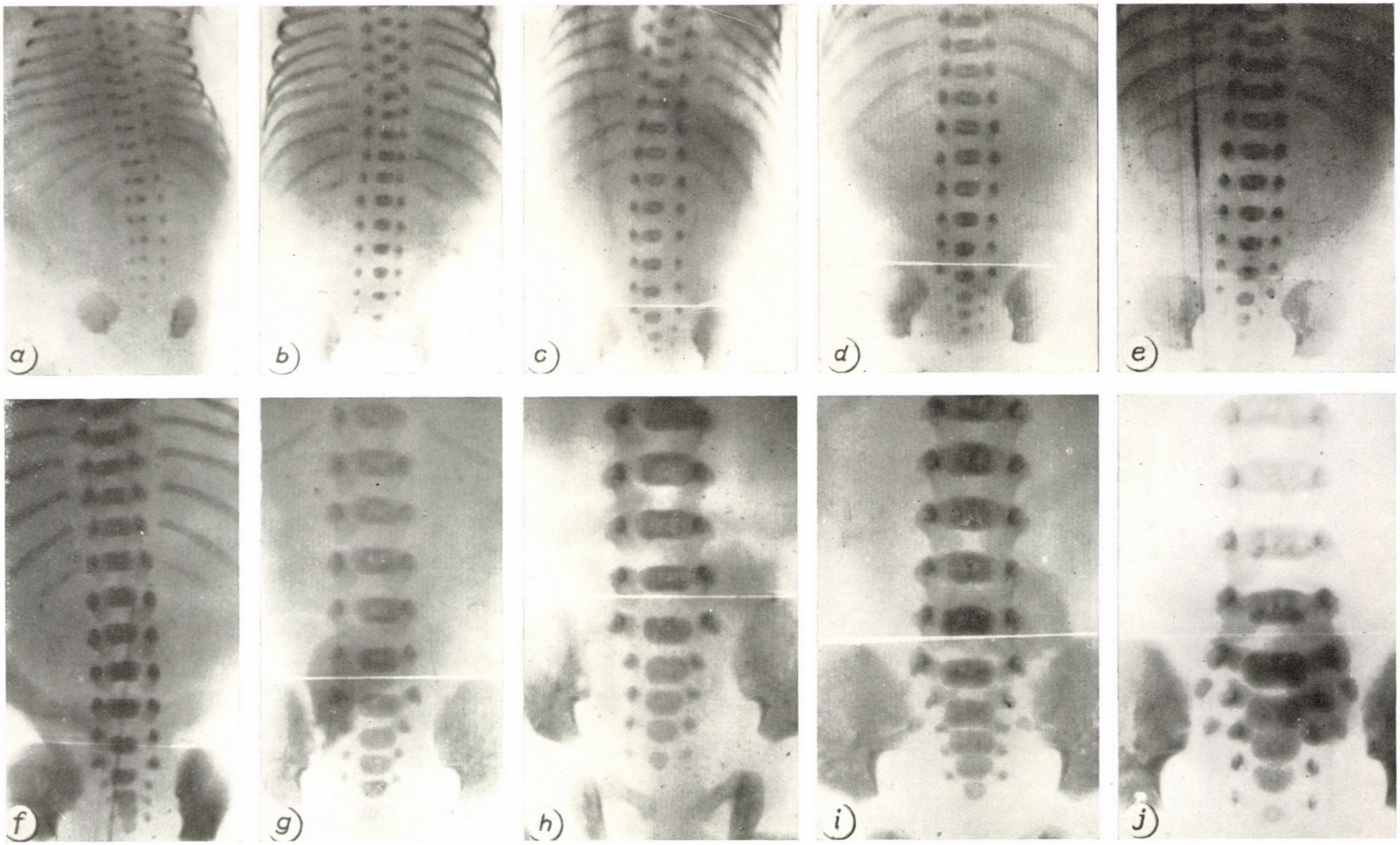


Abb. 1. Es werden die sakralen Knochenkerne von Fetus verschiedenen Alters in der III—X. Graviditätsperiode in einer Reihenfolge dargestellt, welche den rhythmischen Entstehungsmechanismus gut erkennen lassen. Fall I stammt vom Anfang des X. Schwangerschaftsmonats. Die individuelle Schwankung im Stand des 5. Lendenwirbelkörpers ist an den vorgeführten Abbildungen gut zu beobachten.

Der Minimalwert der lumbalen Wirbelsäulenlänge betrug ungef. 8—9 mm (einer Körperlänge von 8—9 cm entsprechend), welch letztere gemäss der *Scipiades*schen Tabelle und der Formel von HAASE auf eine — der 12. Schwangerschaftswoche entsprechende — Entwicklung hinweist. Die übrigen Fälle stammen progressiv aus den späteren Fetalperioden und schliessen sich endlich mit einer Körperlänge von 46 cm zu den „Neugeborenen" an, d. h. die eigenen Untersuchungen umfassen eine Zeitdauer vom 80. bis zu dem 280. Tag der Gravidität.

Beim kleinsten Embryo, vom Ende des III. Schwangerschaftsmonates stammend, dessen lumbale Wirbelsäulenlänge 8—9 mm betrug, sowie bei denen von einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 10—11 mm, waren im sakralen Abschnitt weder die Knochenkerne des Wirbelkörpers noch die des Bogens vorhanden, es liessen sich nur die Knochenkerne des 1—2. bzw. 3—4—5. Lendenwirbelkörpers nachweisen, sie vermehrten sich nämlich je eins nach der mm-weise Verlängerung der lumbalen Wirbelsäulenlänge.

Sakrale Wirbelkörperkerne kamen erst nur bei Embryonen von einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 12 mm zum Vorschein, dem ersten und zweiten Sakralwirbelkörper (der Mitte des IV. Schwangerschaftsmonates) entsprechend. Im nächsten Fetalstadium, in welchem die lumbale Wirbelsäulenlänge 14—17 mm beträgt, d. h. in der 16. Woche der Gravidität, treten die Knochenkerne des 3. Sakralwirbelkörpers und die des 1. Wirbelbogens zu gleicher Zeit, stellenweise auch die Bogenkerne des 2. Sakralwirbels auf.

Bei einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 18, 19, 20, 21, 22 mm (Grav. mens. V.) sind die Knochenkerne der 1—3. Sakralwirbelkörper systematisch, die des 4. nur spärlich, und dementsprechend die 1—2. sakralen Bogenkerne gesetzmässig, die 3—4. nur seltener zu beobachten. Die Knochenkernzahl der Wirbelbogen ist übrigens am häufigsten einmal geringer, als die des Wirbelkörpers, obzwar als Seltenheit auch das Gegenteil davon beobachtet wurde. Diese Schwankung in der Bogenkernbildung war in mehreren Fällen festzustellen, ein bedeutender Unterschied aber zwischen der rechten und linken Sakrumhälfte oder eine Geschlechtsdifferenz zwischen männlichen und weiblichen Embryonen war nicht zu entdecken.

In der Altersgruppe von einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 23—29 mm (18—22. Schwangerschaftswoche) waren die sakralen 1—4. Körperkerne regelmässig, die Knochenkerne des 5. Lendenwirbels relativ seltener vorhanden und dies bezieht sich selbstverständlich auch auf die Bogenkerne.

In der nächsten Altersgruppe (ungef. in der 22—26. Schwangerschaftswoche) waren alle fünf Körper- bzw. Bogenkerne in einer entscheidenden Mehrheit nachzuweisen, so dass ein solcher Fall, bei welchem der 5. sakrale Knochenkern noch fehlt, für eine Seltenheit gilt. Man konnte in derselben Gruppe zum erstenmal die Massae-laterales-Kerne des 2. und in Richtung des Neugeborenenalters fortschreitend auch die des 3. Sakralwirbels bemerken.

ALEXANDERS Behauptung, laut welcher die sakralen Bogenkerne die Wirbelkörperkerne in der Entwicklung überholen sollten, war nicht festzustellen.

Wie aus der Abb. 5 gut zu entnehmen ist, lassen sich trotz gut nachweisbarer Knochenkerne die entsprechenden Bogenkerne nicht nachweisen, d. h.

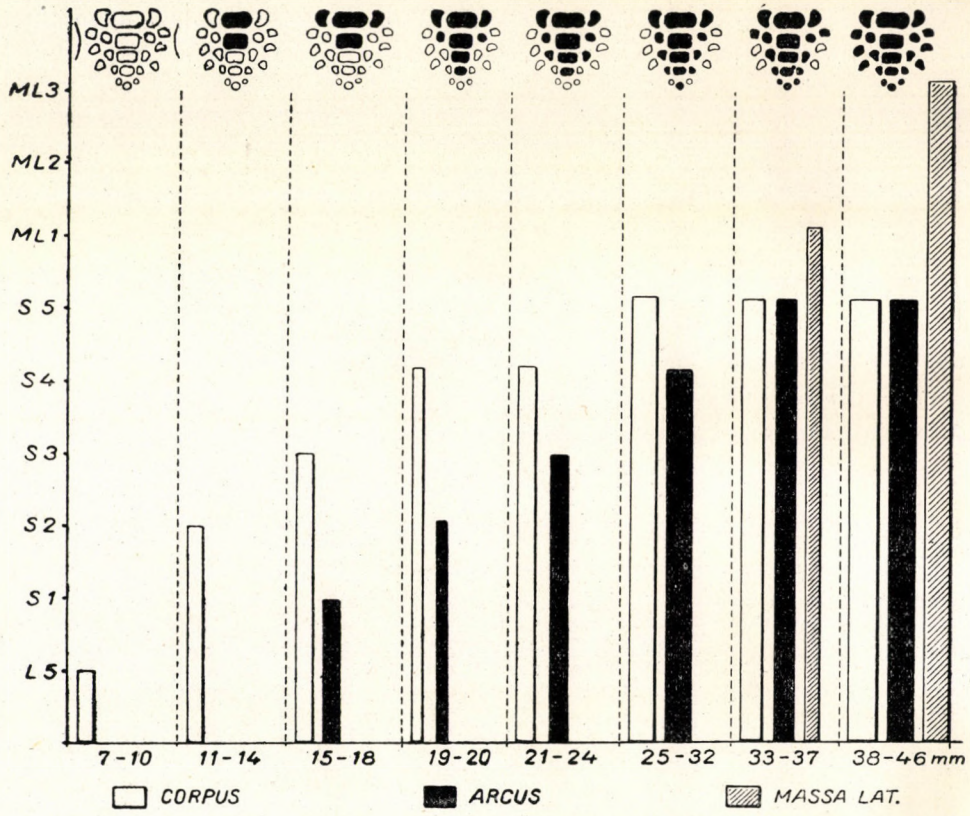


Abb. 2. Die Auftrittszeit der sakralen Knochenkerne ist während der III—X. Fetalperiode tabellarisch zusammengestellt. Die auffindbaren Knochenkerne wurden an unserer Abbildung der lumbalen Wirbelsäulenlänge gemäss —im grossen und ganzen den Schwangerschaftsmonaten entsprechend — gruppiert. Die am oberen Rande sichtbare Skizze des Kreuzbeins dient zur Bezeichnung der röntgenologisch nachweisbaren Knochenkerne, im entsprechenden Zeitraum

nachdem das Umgekehrte davon nicht bewiesen wurde, ist festzustellen, dass die Knochenkerne der sakralen Wirbelkörper im allgemeinen gleichzeitig, manchmal sogar früher auftreten können, als die Bogenkerne.

Aus der Tabelle ist ferner noch gut sichtbar, dass die sakralen Knochenkerne — die Bogen- und die Körperkerne auch — in ihrer stufenartigen Ausbildung, im Verhältnis zur fortschreitenden Gravidität, eine kaudalwärts gerichtete Tendenz zeigen. Bei dem ungef. 35 mm langen Lumbalabschnitt

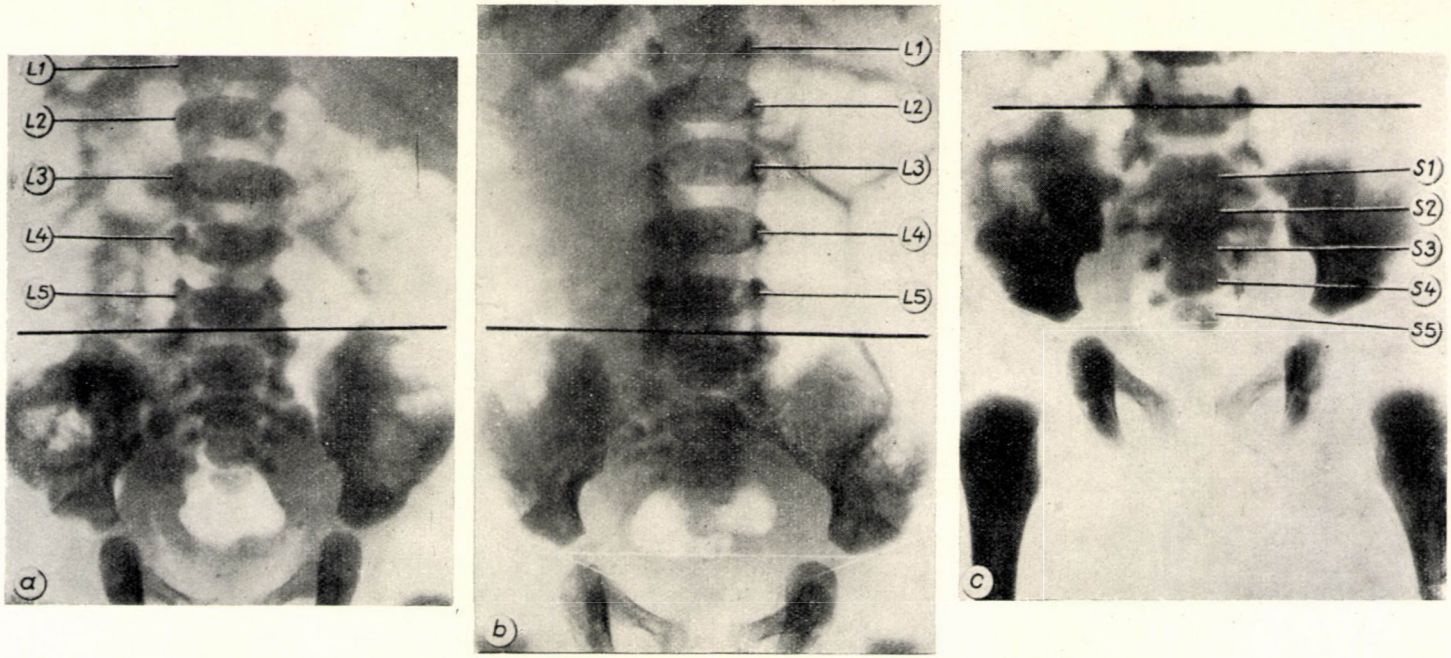


Abb. 3. Die Röntgenaufnahmen a—b—c beweisen die verschiedenartigen Niveaubeziehungen des 5. Lendenwirbelkörpers (Lumbosakralgelenkes).

a: Die Unterfläche des 5. Lendenwirbelkörpers gibt im Verhältnis zur Verbindungslinie der beiden Os ilei einen ∅ Wert an.

b: Die Unterfläche des 5. Lendenwirbelkörpers liegt im Verhältnis zur Crista-Linie wesentlich höher (Prädispositionszeichen für die Lumbalisation des 1. Sakralwirbels).

c: Die Unterfläche des 5. Lendenwirbelkörpers befindet sich im Verhältnis zur gewählten Linie in einem — Stand (Prädispositionszeichen für die Sakralisation des 5. Lendenwirbels)

(Körperlänge 35 cm) sind schon alle fünf Körper- bzw. Bogenkerne gesetzmässig vorhanden.

Über eine gewisse Stufe der intrauterinen Entwicklung hinaus — sich ungef. einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 30—40 mm anschliessend — (Körperlänge 40 cm) sind auch die Massa lateralis-Kerne des Kreuzbeins sichtbar und zwar die des 2. Sakralwirbels am frühesten, nachdem dieser dem S. 2.-Segment entsprechende Facies auricularis-Abschnitt an der Bildung der beiden Sakroiliakalgelenke in erster Reihe beteiligt ist.

Die Häufigkeitszahl der Massa lateralis-Kerne nimmt selbstverständlich gegen das Ende der Gravidität zu. Es ist höchst beachtenswert, dass bei Neugeborenen, bei vollkommen reifem Fetus, wesentliche Unterschiede, die folgenden Prozentualverhältnisse zu finden waren:

	♀ Rechts	♂	♀ Links	♂
I.	5,26	5,65	7,89	4,03
II.	61,40	40,32	50,00	37,90
III.	32,36	52,40	40,35	56,45
IV.	∅	1,62	1,75	1,62

Knochenkerne von verschiedener Anzahl:

rechts mehr ..... in 13%
links mehr ..... in 36%

Man muss also feststellen, dass im sakralen Wirbelsäulensegment bezüglich der Knochenkerne nebst kleinerer oder grösserer Schwankung eine Regelmässigkeit besteht.

a) Je grösser das Embryo, desto grösser die lineare Entwicklung des sakralen Wirbelsäulensegmentes, d. h. die Wirbelsäule entwickelt sich kaudalwärts Schritt für Schritt.

b) Schwankungen kommen — hinsichtlich der Entwicklung — sowohl in Längs- als auch in Querrichtung (Körper-Bogen-Kerne) ebenfalls vor, sie hängen aber mit dem Geschlecht nicht zusammen.

c) Im Entwicklungstempo des sakralen Wirbelsäulensegmentes kann ein nur wenig ausgesprochener Rhythmus beobachtet werden. In der früheren embryonalen Entwicklungsperiode stiessen wir — ungef. bis zu einer Länge von 140—150 mm — *nur auf Körperkerne*. Die Ausbildung der ersten sakralen Körperkerne ist mit dem Auftritt der S. 3. Bogenkerne kongruent und von nun an entwickelt sich das Kreuzbein stufenweise, sich kaudalwärts mit einem Körperkern, lateralwärts mit einem Bogenkernpaar vermehrend. Die Bogenkerne erreichen die Körperkerne ungef. bei einer Körperlänge von 250 mm (lumbale Wirbelsäulenlänge: 25 mm) und von diesem Zeitpunkt an — insbesondere mit der lumbalen Wirbelsäulenlänge von 33 mm beginnend — ist die Querbildung des Kreuzbeins durch die Ausbildung der Massae laterales

(in der Reihenfolge ist die des 2. Sakralwirbels die erste) charakterisiert. (S. Tabelle II.)

Tabelle II

Fetale Körperlängenmasse nach dem Schema von Haase

Schwangerschafts-monate	Schwangerschaftswochen	Körperlänge des Fetus
I.	am Ende der 4. Woche	1 cm
II.	am Ende der 8. Woche	4 cm
III.	am Ende der 12. Woche	9 cm
IV.	am Ende der 16. Woche	16 cm
V.	am Ende der 20. Woche	25 cm
VI.	am Ende der 24. Woche	30 cm
VII.	am Ende der 28. Woche	35 cm
VIII.	am Ende der 32. Woche	40 cm
IX.	am Ende der 36. Woche	45 cm
X.	am Ende der 40. Woche	50 cm

Der erwähnte Umstand ist desto beachtenswerter, weil die den sakralen Rippenfortsätzen entsprechenden Pars costalis-Kerne (Massa lateralis) mehr ventral gelagert sind als die Körper- bzw. Bogenkerne derselben (BREUS und KOLISKO).

Nachdem die Knochenkernbildung bei den Massae laterales nach der Reihenfolge S. 2 → S. 1 geschieht, ist unter *einem einzelnen* auffindbaren Knochenkern stets der 2. Sakralwirbel zu verstehen. Aus unserer Tabelle kann weiters noch entnommen werden — wie dies bereits in der vorangehenden Mitteilung behauptet wurde —, dass das Kreuzbein bei Knaben in Längsrichtung besser entwickelt ist, als bei Mädchen, denn bei den ersteren waren drei Massa lateralis-Kerne, rechts bzw. links in 54,42 % bzw. in 56,45 % vorhanden, wogegen bei Mädchen nur in 32,36 bzw. 40,35 %. Bei weiblichen Neugeborenen kommen am häufigsten die ersten beiden Massae laterales vor (61,40—50,00 %). Es fällt uns ausserdem bei Mädchen eine zwischen der rechten und linken Seite bestehende Differenz sowohl bei der 2. als auch bei der 3. Massa lateralis auf.

Analysieren wir unser Beobachtungsgut bezüglich dieser Unterschiede, die männlichen bzw. weiblichen Werte vergleichend, so ergibt sich, dass der Knochenkern der 3. Massa lateralis bei Knaben rechts mit 20,10 %, links mit 16,10 % häufiger erscheint als bei Mädchen.

Angenommen, dass in Fällen, bei welchen nur die den 2—3. Sakralwirbelkörpern entsprechenden Pars-costalis-Kerne (Massa lateralis) vorhanden sind und die des 1. Sakralwirbels unentwickelt bleiben und nachdem der 1. Sakralwirbel nicht imstande ist sich zur ausbildenden Facies auricularis anzureihen, wodurch er mit einer grösseren Wahrscheinlichkeit zur Lumbalisation neigt, so kann das Vorhandensein der 2—3. Massa lateralis-Kerne als ein Prädilektionszeichen der Lumbalisation aufgefasst werden. Die Zahlangaben sprechen dafür, dass die Lumbalisation zu Gunsten des weiblichen Geschlechtes häufiger ist.

Der Umstand, dass bei Knaben alle drei Massa lateralis-Kerne mit einer auffallenden Mehrheit vertreten sind, weist darauf hin, dass deren Kreuzbein

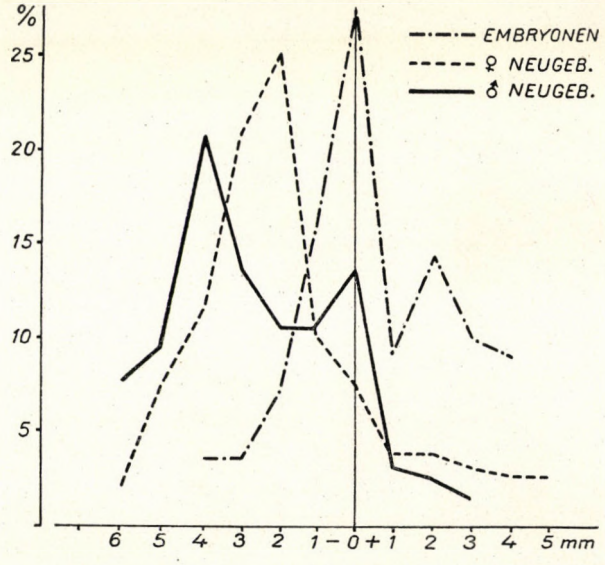


Abb. 4. Die Stellung des 5. Lendenwirbels im Verhältnis zur Crista-Linie wurde bei den untersuchten Neugeborenen und Fetus graphisch zusammengestellt. Mit ∅ wurden jene Fälle bezeichnet, bei welchen die Unterfläche des 5. Lendenwirbelkörpers mit der gewählten Linie kongruierte. Die kranialwärts davon liegenden 5. Lendenwirbel wurden mit —, die kaudalwärts liegenden mit + Zeichen versehen

bzw. das Sakroiliakalgelenk zur Zeit der Geburt besser entwickelt ist, als bei Mädchen.

Unser Graphikon (Abb. 4) lässt ferner noch gut erkennen, dass die lateralwärts gerichtete Tendenz in der Entwicklung des Kreuzbeins während des Intrauterinlebens nur als ein Schlussmoment auftritt, nachdem der Entwicklungsgang in die Längsrichtung schon abgeschlossen ist. Dieser gewissermassen stufenartige Entstehungsmechanismus ist für die sakralen Knochenkerne charakteristisch.

Wie sichtbar, ergab die Analyse der Massa lateralis-Kerne bezüglich der Lumbalisation des 1. Sakralwirbels gewisse Hinweise. Der Zusammenhang

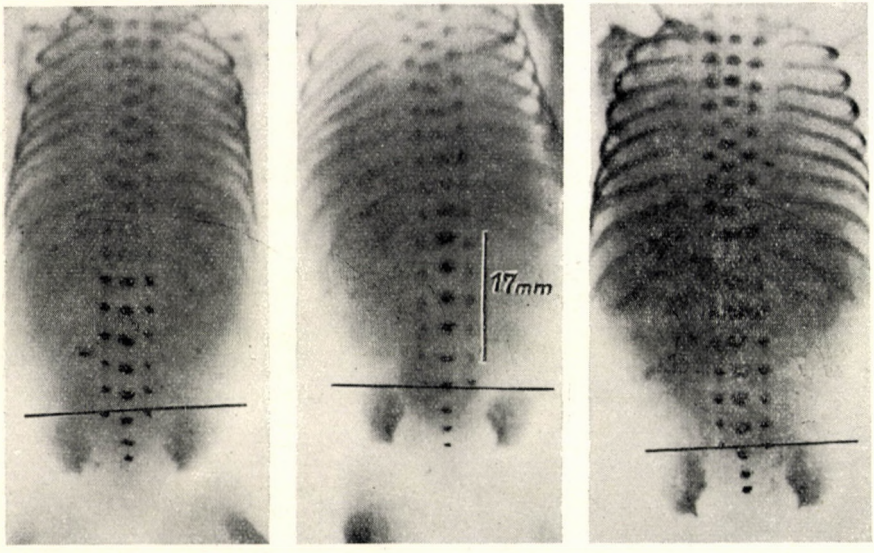


Abb. 5. Lumbale Röntgenaufnahme verschiedener Fetusse von einer 16,17 bzw. 21 mm lumbalen Wirbelsäulenlänge. Die sakralen 1—3 Körperkerne lassen sich gut beobachten, Bogenkerne sind noch nicht vorhanden

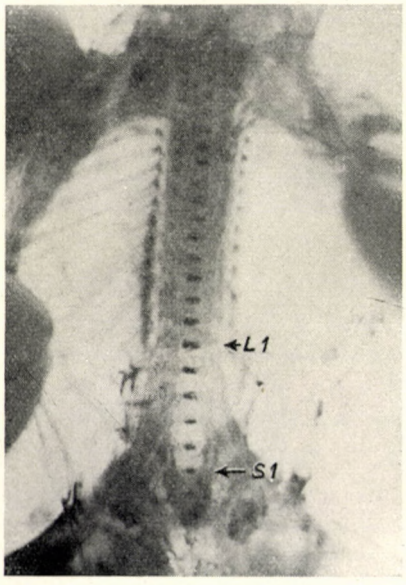


Abb. 6. Photoaufnahme (Vergrösserungsmassstab : 1 : 1,5) eines Fetus von einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 16 mm (Körperlänge : 17 cm, Gewicht : 90 gr), nach der Lundwallschen Methode präpariert und gefärbt. Die sakralen 1, 2, 3 Knochenkerne haben sich gut gefärbt und sind deshalb auf der Aufnahme gut sichtbar.

zwischen der Stellung des 5. Lendenwirbels, der Massa lateralis-Kerne und der Sakrumlänge war nicht nachzuweisen. Es kamen bei Neugeborenen von 23 bis 44 mm mit verschiedener Häufigkeit alle Längenmasse des Kreuzbeins vor, 62 % davon fielen zwischen 28—34 mm, ohne einen Geschlechtsunterschied zu zeigen.

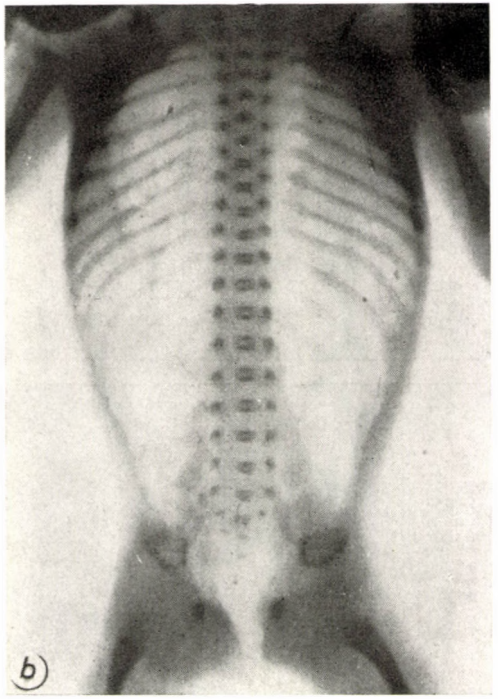
Die genaue Erkennung der Frühsymptome einer Lumbalisation bzw. Sakralisation erfordert noch weitere Untersuchungen bezüglich der Lagerung des 5. Lendenwirbels d. h. des Lumbosakralgelenkes. Es erschien naheliegend die Lage des 5. Lendenwirbels zu einem festen Punkt ins Verhältnis zu stellen. Für diese Rolle haben wir die Verbindungslinie zwischen der kranialen Kontur der beiden Crista ilei gewählt (es versteht sich von selbst, dass nicht die knorpelige, sondern die knöcherne Kontur gewählt wurde), um in dieser Weise den kranialen oder kaudalen Stand des 5. Lendenwirbelkörpers im Verhältnis zu dieser Gerade festzustellen. Diese Messangaben werden uns nachher in der vergleichenden Lagebestimmung der einzelnen Lumbosakralgelenke behilflich sein.

Die Messungen wurden dementsprechend durchgeführt, nämlich in der Weise, dass die Entfernung zwischen der unteren Fläche des 5. Lendenwirbels und der betreffenden Linie gemessen wurde. Die kraniale Stellung wird in +, die kaudale in — Werten angegeben, die an der entsprechenden Gerade liegenden Wirbel mit ∅ bezeichnet.

Den Angaben des Diagramms gemäss besteht sowohl bei Knaben als auch bei Mädchen unter den relativ breiten Grenzwerten der 5. Lendenwirbellage im Verhältnis zur gewählten Linie, eine Schwankung. Dieser Unterschied beträgt ungef. 9 bzw. 12 mm, und dies entspricht 2% der durchschnittlichen Körperlänge. Diese Schwankung beträgt nicht mehr, als bei Neugeborenen das Fünftel der lumbalen Wirbelsäulenlänge von einem Durchschnittswert von 50 mm, d. h. als die gewöhnliche Masse der Lumbalisation bzw. Sakralisation. In Anbetracht dessen, dass die extrem + Werte bei Knaben und bei Mädchen ebenfalls mit einer Häufigkeit von rund 1,5 bzw. 3% vorkommen, ist also auch die Lumbalisation des 1. Kreuzbeinwirbels in einer ähnlichen Proportion zu erwarten.

Als „normal" werden die Werte von —1 bis —4 betrachtet, denn die entscheidende Mehrheit beider Geschlechter — in einer 68,5%igen ♂ bzw. 53,5%igen ♀ Zerteilung — findet sich zwischen diesen Grenzwerten. Aus der Tabelle geht ferner hervor, dass eine Verschiebung gegen die negativen Werte, d. h. die Sakralisation (Langebecken) des 5. Lendenwirbels bei Mädchen nicht häufiger beobachtet werden kann, ein Beweis für unsere früheren Behauptungen, wonach an Neugeborenenbecken — abgesehen von den sakralen Knochenkernen — keine Geschlechtsdifferenz besteht. Laut unseren Messungen an Embryonen vom IV. Schwangerschaftsmonat an, ist im Stand des 5. Lendenwirbels eine ähnliche Schwankung aufzufinden (S. Abb. 3—4).

Abb. 7. a: Photoaufnahme einer fetalen Wirbelsäule, nachdem der Fetus von einer Körperlänge von 20 cm, von einer lumbalen Wirbelsäulenlänge von 19 mm und von einem Gewicht von 150 gr, nach der Lundwallschen Methode präpariert und gefärbt wurde



b: Röntgenaufnahme desselben Fetus. Sakrale 1—4. Körper-, ferner sakrale 1—3. Bogenkerne gut sichtbar

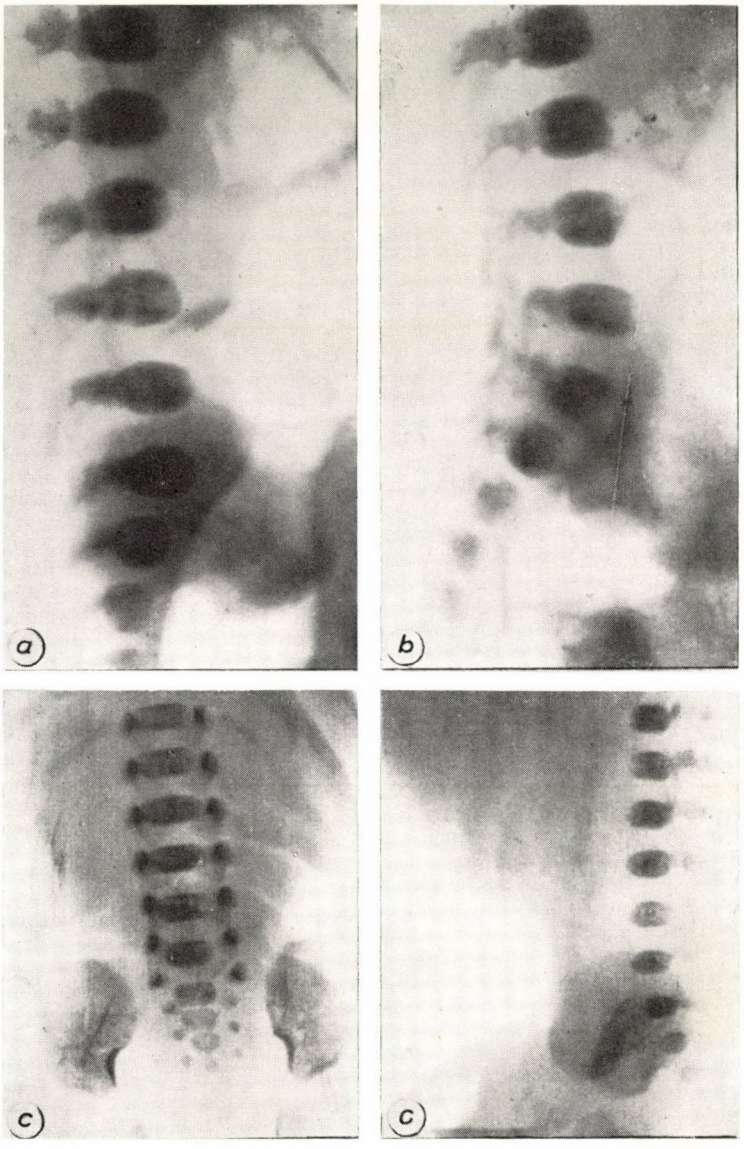


Abb. 8. Seitenaufnahme der Wirbelsäule von zvei Neugeborenen (a, b). Aus den beiden nebeneinandergelegten Röntgenaufnahmen ist gut zu entnehmen, was für ein bedeutender Unterschied in der Lordose des Lumbosakralgelenkes besteht. Beim Neugeborenen „b" passt sich das Kreuzbein dem Lumbalabschnitt mit einer wesentlichen ventralen Beigung an.
c: Die schon im Fetalstadium nachweisbare Lordose des Lumbosakralgelekens wird an der Wirbelsäule eines 30 cm langes Fetus dargestellt

Im Verhältnis zur gewählten „Crista-Linie" (⌀ Linie) fällt die Lage des 5. Lendenwirbels bei Fetus verschiedener Altersgruppen, zwischen die Werte −4 und +4.

Vorausgesetzt, dass der „tiefgelagerte" 5. Lendenwirbel unbedingt sakralisiert wird, müssen die Häufigkeitswerte der Sakralisation auch bei Erwachsenen dem Vorhergesagten entsprechen, wie dies durch die in der Einleitung vorgeführten Angaben bereits bewiesen wurde. Es taucht zugleich die Frage auf, womit diese beschriebenen Symptome zu erklären wären? Die Beantwortung des Problems ist nicht unsere Aufgabe, umso weniger, weil der Entstehungsmechanismus dieser „aufsteigenden" bzw. „absteigenden" Tendenz praktisch indifferent ist. Von dem eigenen Standpunkt aus ist diese individuelle Differenz in der Stellung des 5. Lendenwirbels bzw. Lumbosakralgelenkes nur von Interesse, wenn sie schon in der pränatalen Periode oder bei Neugeborenen festzustellen bzw. zu messen ist. Es liegt kein Grund vor im gegenseitigen Verhältnis des Lumbosakralgelenkes und des Beckengürtels während der Fetalperiode, bzw. des Intrauterinlebens eine wesentliche Änderung anzunehmen.

Wie erwähnt, sind individuelle Varietäten in der Niveaubeziehung zwischen 5. Lendenwirbel und Lumbosakralgelenk schon in der embryonalen Periode gut zu erkennen. Die angegebenen Werte sind Zeugen dafür, dass der Stand des 5. Lendenwirbels bzw. des Lumbosakralgelenkes im Verhältnis zur gewählten Linie, selbst bei Fetus verschiedenen Alters, aber gleicher Körperlänge stets verschiedenartig ist, d. h. dass die Stellung des 5. Lendenwirbels vom Entwicklungsgrad nicht abhängt.

Laut unseren Beobachtungen wäre zu vermuten, dass die Stellung des Lumbosakralgelenkes zum Beckengürtel schon von der 12. Woche der Gravidität an bedingt ist, so dass diesbezüglich bedeutende Änderungen nicht zu erwarten sind. Aus klinischem Gesichtspunkte gewinnt die Tatsache, dass die Voraussetzungen einer kranial- bzw kaudalwärts tendierenden (untere—obere) aszendierenden bzw. deszendierenden Assimilation bereits in der Fetalperiode bestimmt sind, an Interesse, weil wir keinen Beweggrund haben die für einen festen Anhaltspunkt gewählte Linie, d. h. die Stellung des Beckengürtels zur Wirbelsäule für eine so veränderliche zu betrachten, welche diese auffindbaren Differenzen hervorrufen könnte. Möge dies wahr sein, aus dem Gesichtspunkte einer späteren Assimilation bliebe es trotzdem indifferent, da es vollkommen gleichgültig ist, ob die Lage des Beckengürtels mit der lumbalen Wirbelsäulenlänge verglichen wird, oder umgekehrt.

Werden die Angaben der Neugeborenen mit den Messwerten des embryonalen Stadiums verglichen, so erfahren wir gleich, dass die „Tiefstellung" des Lumbosakralgelenkes bei den Fetussen mit einer gleich grossen Häufigkeitszahl vertreten ist. Es wäre in erster Reihe und vielleicht mit Recht einzuwenden, dass Messungen — im Verhältnis zum Os ilei durchgeführt — falsch sind, nachdem an der Röntgenaufnahme statt der echten massenhaften, gerändert

anliegenden, knorpeligen, kranialen Kontur nur der knöcherne Anteil darzustellen ist. Falls der knorpelige, kranialere Anteil zur knöchernen Kontur des Os ilei beigefügt würde, so wäre die kaudalwärts gerichtete Tendenz im Stand des 5. Lendenwirbels während der Intrauterinperiode noch ausdrücklicher. Dies veranlasst uns nochmal zu wiederholen, dass die Niveaubestimmung zwischen Lumbosakralgelenk und Beckengürtel sowohl in der Fetalperiode als auch bei Neugeborenen ein individuelles Charakteristikum ist und verschiedenartig sein kann.

BOSENBERGs Theorie also, wonach die Sakralisation eine philogenetische Weiterentwicklung, die Lumbalisation dagegen eine Hemmungsbildung sein möge, muss daher widersprochen werden. Dieser Ansicht gemäss sollten wir bei jedem „besser entwickelten" Individuum eine Sakralisation vorfinden. Diese Hypothese entbehrt jeder objektiven Grundlage. Unter anderen beweist auch KEMPERMANN die Unhaltbarkeit dieser Theorie in bezug auf den Entwicklungsmechanismus der Wirbelsäule und des Beckengürtels, KÜHNE, der 23 Familien mittels zahlreichen Röntgenaufnahmen untersucht hatte, glaubt sie sogar vollkommen ablehnen zu müssen und behauptet, dass der 5. Lendenwirbel und der 1. Sakralwirbel in ihrer qualitativen Natur schon vor der Geburt, in der Fetalperiode, ausgebildet sind. Auf Grund der eigenen Beobachtungen konnten wir denselben Nachweis erbringen. Die Frage, worin die Ursache der Assimilation zu suchen ist, bleibt noch weiter offen. MATHES und HEGAR weisen auf einen Infantilismus bzw. auf eine mangelhafte sexuale Differenzierung hin. Diese Auffassung bedarf aber — unserer Meinung nach — noch eines weiteren Beweises, umso mehr, weil im eigenen Beobachtungsgut die Frühsymptome der Assimilation sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Neugeborenen, ja noch mehr in der embryonalen Periode gut zu erkennen waren.

Die Lumbalisation wäre vielleicht damit zu erklären, dass im pränatalen Stadium, in der II. Hälfte der Gravidität, der dem 6. Lendenwirbel entsprechende 1. Sakralwirbel wegen der langsamen Ausbildung des Os ilei den genügenden induktiven Reiz nicht erhält — und dies folgt beinahe aus seiner Stellung — um seine Facies auricularis entwickeln zu lassen, weil er zu diesem Zeitpunkte in keinen Kontakt mit dem Os ilei gerät. Bei Sakralisation ist selbstverständlich das Umgekehrte davon anzumuten. Die Deutung der Lumbalisation bzw. Sakralisation — von BREUS und KOLISKO angegeben —, welche in den Vorangehenden ausführlich besprochen wurde, muss damit abgelehnt werden. Laut unseren Beobachtungen bilden sie nicht die Ursache der Varietäten, sondern sie sind Folgen derselben. Als Grund können wir eher diese angebliche Niveaudifferenz in der Stellung des 5. Lendenwirbels bzw. des 1. Sakralwirbels erklären und daraus folgt, dass der 5. Lendenwirbel bzw. der 1. Sakralwirbel in der Ausbildung des Lumbosakralgelenkes entweder beteiligt ist oder nicht.

Zur Begründung der Sakralisation liegt — obwohl uns dies etwas gezwungen erscheint — die Parallele nahe, dass auf vergleichend-anatomischer Grund-

lage vielleicht ein solches Rassengepräge anzunehmen wäre, welches in der Anatomia veterinaria bei den einzelnen Arten des Equus caballus bekannt ist, nämlich dass sie infolge dessen, dass nur vier Lendenwirbelkörper ausgebildet sind und der fünfte stets sakralisiert ist, ein Charakteristikum in Form eines „kurzen" Lendenwirbelsegmentes aufweisen.

Wie sichtbar, geben die bekannten entwicklunggeschichtlichen Theorien keine genügende Erklärung. Das Problem bleibt immerhin offen.

Zuletzt muss noch der gegenseitige Biegungswert der Längsachse der Lenden- bzw. der Sakralwirbelsäule erwähnt werden. Bei Neugeborenen war in den Röntgenaufnahmen — in Rechtsseitenlage verfertigt — ein Winkelwert von 22° zu finden, d. h. die Kreuzbeinebene zeigte im Verhältnis zur waagerechten Lendenwirbelsäule — mit einer 0—40%igen Schwankung — eine durchschnittlich 22%ige Neigung gegen die Ventralfläche.

Auffallenderweise waren sogar in der Gestalt des Kreuzbeines gewisse individuelle Eigentümlichkeiten zu beobachten. Das sog. Sakrum excavatum ist bei Erwachsenen keine Seltenheit, wir wissen aber nichts davon, ob dasselbe auch bei Neugeborenen nachgewiesen wurde. Die eigenen Beobachtungen sprechen dafür, dass diese charakteristischen, körperlichen Symptome bereits zur Zeit der Geburt bestehen mögen und nicht unbedingt die Folgeerscheinungen der weiteren Entwicklung sein müssen.

In der Einleitung betonten wir, dass die Untersuchungen „an einem zur Verfügung stehenden Material", d. h. am Krankenmaterial der II. Frauenklinik durchgeführt wurden. Wir wünschten damit auf den Umstand hinzuweisen, dass unsere Deutungen nicht in allen Einzelheiten als eine starre Gesetzmässigkeit aufgefasst werden dürfen, weil gewisse anthropologische Unterschiede — von der verschiedenartigen Zusammensetzung der Bevölkerung herrührend — falls eine andere Volksgruppe untersucht wird, bestehen können. In allgemeiner Beziehung ist selbstverständlich mit keinen grossen Differenzen, nur mit gewissen kleineren Verschiebungen zu rechnen.

Zusammenfassung

Die Konklusion unserer Beobachtungen kann in der Behauptung zusammengefasst werden, dass an einem bedeutenden Beobachtungsgut festgestellt wurde, dass in der Entwicklung des Lumbosakralgelenkes und des Kreuzbeins, von der 12. Woche der Fetalperiode bis zur Geburt, wesentliche, individuelle Unterschiede vorhanden sind, welche an der Weiterentwicklung der Wirbelsäule des Individuums ausschlaggebend beteiligt sind. Diese Frühsymptome bezüglich des Lumbosakralgelenkes und des Kreuzbeins entsprechen in ihrer prozentualen Zerteilung im wesentlichen jenen Variationen, die — laut diesbezüglichen Untersuchungen — bei Erwachsenen registriert werden. Daraus folgt, dass diese Variationen, in der entsprechenden Mehrheit, nicht in der späteren Fetalperiode und nicht von hormonalen oder anderen Faktoren bedingt sind. Charakteristische Geschlechtsdifferenzen liessen sich nur in der Längs- bzw. Querentwicklung des Kreuzbeins und in dem Tiefstand des 5. Lendenwirbelkörpers erkennen.

LITERATUR

1. ALEXANDER: (1906) Archiv u. Atlas d. normalen und pathologischen Anatomie in typischen Röntgenbildern. Gräfe & Sillem, Hamburg. — 2. BARDEEN: (1910) Keibell—Mall: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Verl. Hirzel, Leipzig. — 3. BARTELOTTI—

De rossi—Roccavilla : (1913—21) (cit : Gillespie). — 4 Brailsford : (1948) The radiology of bones and joints. Churchil, Gloucester. — 5. Caffey : (1950) Pediatric X-ray diagnosis. The Year Book Publishers, Chicago. — 6. Clara : (1940) Entwicklungsgeschichte des Menschen. Quelle—Meyer, Leipzig. — 7. Da Costa : (1938) Éléments d'embryologie. Masson, Paris. — 8. Gillespie : (1949) The significance of congenital lumbo-sacral abnormalities. Brit. J. Radiol *22*, 257. — 9. Henke—Lubarsch : (1929) Handbuch d. spez. path. Anat. Springer, Berlin. — 10. Hertwig : (1910—11) Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte des Menschen. Thieme, Leipzig. — 11. Junghans : in : Henke Lubarsch : Handbuch d. spez. path. Anat. — 12. Kirchhoff : (1949) Das lange Becken. Thieme, Stuttgart. — 13. Köhler—Zimmer : (1953) Grenzen d. Normalen u. Anfänge d. Pathologischen im Röntgenbild d. Skelettes. Thieme, Stuttgart. — 14. Kölliker : (1879) Entwicklungsgeschichte d. Menschen u. der höheren Tiere. K. n. — 15. Liechti : (1944) Die Röntgendiagnostik der Wirbelsäule. Springer, Wien. — 16. Lossen : (1931) Röntgenanatomie. Dtsch. Med. Wschr. *57*, 687. — 17. Lundwall : (1912) Über Skelettfärbung und Aufhellung. Anat. Anz. *40*, 639. — 18. Peters : (1928) Über Varietäten bei Wirbelsäulen der menschlichen Embryonen. Wien. klin. Wschr. *41*, 301. — 19. Schinz—Töndury : (1942) Die Frühossifikation der Wirbelkörper. Fortschr. Röntgenstr. *66*, 6. — 20. Schmorl—Junghans : (1932) Die gesunde und kranke Wirbelsäule im Röntgenbild. Georg Thieme Verl., Stuttgart. — 21. Törő : (1936) Az ember fejlődésének alapvonalai, Budapest. (Ungarisch.) — 22. Törő : (1942) Az ember fejlődése. Egyetemi Nyomda, Debrecen. (Ungarisch.) — 23. Zsebők—Molnár : (1953) Vergleichende Röntgenuntersuchungen des Beckens an Neugeborenen. Acta Morph. Hung. *3*, 403.

РЕНТГЕНОВСКАЯ АНАТОМИЯ РАЗВИТИЯ КРЕСТЦОВОГО ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА

З. ЖЕБЁК, Р. МОЛЬНАР и Э. НАДЬ

Авторы установили из рентгеновских снимок 600 доношенных новорожденных и 100 зародышей, на основании появления сакральных ядер окостенения, закономерности ритма развития крестцовой кости.

На основе исследования новорожденных они определили расположение люмбосакрального сустава в отношении к гребешку подпозвоночной кости, как и средние величины его расположения. На основе своих исследований авторы доказывали, что необходимую для образования т. н. «Langebecken» сакрализацию V. люмбального позвонка можно осознать из определенных признаков уже в период новорожденности. В таких случаях наблюдается «глубокое» размещение люмбосакрального сустава.

Атипическое положение люмбосакрального сустава, его сдвиг в краниальном или каудальном направлениях представляет собой индивидуальное явление. Его встречаемость во всех отношениях совпадает с процентной встречаемостью у взрослых, и следовательно это положение не является следствием дальнейшего развития.

X-RAY ANATOMY OF THE DEVELOPMENT OF THE SACRAL SPINAL COLUMN

Z. ZSEBŐK, R. MOLNÁR and ÉVA NAGY

The laws governing the rhythm of sacral development have been ascertained from the appearance of ossification centres in the sacrum as observed in X-ray photographs made of 600 newborn children and 100 foetuses.

By examining new-born children, the position of the lumbosacral joint relative to the crista ilei, and the mean values of its collocation have been determined. It has been proved by the examinations that the sacralization of the L. 5, necessary to the formation of the so called „Langebecken", is discernible from certain premonitory signs in infancy already. The lumbosacral joint is seen to be seated „deeply" in such cases.

Any atypical position of the lumbosacral joint, its displacement — whether cranial or caudal — is wholly individual. Its incidence is in perfect harmony with the percentage of its occurrence in adults, so that the phenomenon in question is by no means the result of later development.

Dr. Zoltán Zsebők
Dr. Rezső Molnár
Éva Nagy
Budapest, VIII., Üllői út 78. Ungarn.

Section of Pathology of the Ladislas Hospital, Budapest

PARASPECIFIC LESIONS OF LYMPH NODES IN PATIENTS WITH PHLYCTAENA

L. MATKÓ †

(Received December 24, 1954)

A correlation between phlyctaena and the swelling of cervival lymph nodes has been known to exist for a century and a half. The investigations by WEEKERS (29), SCHICK (25), RIEHM (24) and others have made it evident that there is a close connection between phlyctaena and tuberculosis. Recent investigators (BRUN, 5) regard the tuberculosis of the lymph nodes as the primary disease, and the syndrome is now generally classified into the group of tuberculo-toxic or tuberculo-allergic diseases. Again — as demonstrated by CANETTI (7) and EBICS (9) it is just in lymph node tuberculosis that tuberculous allergy manifests itself most markedly. Thus, the question arose whether or not the enlarged lymph nodes of patients suffering from phlyctaena are tuberculous, a question particularly important in cases where the physician is confronted with either a negative pulmonary finding or, — at least, with inactive pulmonary tuberculosis. Having found no satisfactory answer to this question in the literature, the lymph nodes of phlyctaenous patients treated at the Department of Ophtalmology at Debrecen were subjected to a close study, independently of examinations in other directions.

While the cervical and axillary lymph nodes were found to be enlarged in 59 per cent of the material (51 patients out of a total of 87), the inguinal lymph nodes were observed to be more or less swollen in 48 per cent of the cases (36 patients from 75). In spite of the frequency of the latter change no reference to it has been found in the literature.

In order to study the change of the palpable lymph nodes, excisions from 32 such nodes were made in 28 phlyctaenous patients. The lymph nodes of 8 patients suffering from other tuberculotic eye diseases served as controls. The sections were stained with haemotoxylin-eosin, further according to Mallory and to Ziehl-Neelsen ; Pap's silver impregnation being also applied in a number of cases.

The problem of a pathogenic connection between phlyctaena and lymph node lesions had formed the subject of a previous publication (22) ; in the following the results obtained in the investigations will be reported.

Tissue changes

I. The first group of our material included 11 samples removed from the lymph nodes of 9 patients where the lymph nodes contained specific tuberculous granulation tissue. Active pulmonary tuberculosis was clinically demonstrable in three, inactive in five of the patients,

while in one of them thoracic examination gave a negative result. Caseous tuberculosis was diagnosed in 8 of the cervical lymph nodes. In two of them the caseous mass had entirely filled the lymph node leaving only a narrow marginal zone containing epitheloid giant cells and lymphocytes. In two axillary lymph nodes tubercles with vivious types of cells, scattered caseous areas, and moderate calcification were observed. Tubercles with epitheloid giant cells of the Langhans type were encountered in the inguinal lymph node of a patient who, years before, had suffered from tuberculous coxitis (No. 351/50).

II. The second group included those cases in which the lymph nodes in the various parts of the body were more or less swollen without, however, containing specific granulation tissue. Clinically demonstrable active pulmonary tuberculosis was found in one of the patients of the group, while in the others the lung displayed either no change whatever, or only calcified foci, or a fasciculated hilum. The changes found in 8 cervical, 2 axillary and 11 inguinal lymph nodes of 19 patients belonging to this group, were as follows.

The structure of the lymph nodes showed, on the whole, an unchanged pattern; the folliculi were hyperplastic. Mitotic forms and extensive pyknosis were present in the large and light germinal centres. The most conspicuous lesion consisted in a considerable widening of both the cortical and the medullary sinuses which contained many enlarged sino-endothelial cells (Fig. 1a). Rounded off and detached, these cells were frequently seen to lye free in the sinus; part of the cells was pyknotic or vacuolated. There were many eosinophils and plasma cells with segmented or unsegmented nuclei among the endothelial cells (Fig. 1b); cells of this kind were, however, not confined to the sinuses but occurred in the germinal centres and the pulpal substance as well.

Among the sino-endothelial cells or in the germinal centres there were sometimes eosinophile discs, similar in appearance to Russel's bodies. The swelling and proliferation of the reticular cells had in some cases spread from the sinuses right into the pulpal reticule to give there rise to scattered small focal necroses. Pyknosis, homogenized basic substance and, in some areas, a slight basophile staining was observed in these necrotized areas which, however, did not resemble caseation (Fig. 1c).

Vascular lesions were also encountered. The lumen of the capillaries and the postcapillary veins were wide, and contained a great amount of stagnating serum and aggregated erythrocytes (Fig. 1d).

Table I

a) *Lymph node lesions in phlyctaenous patients*

Lesions of lymph node	Cervical	Axillary	Inguinal	Number of cases
Paraspecific	8	2	11	21
Specific	8	2	1	11
			Total:	32

b) *Lymph node lesions in other tuberculous eye-diseases*

Lesions of lymph nodes	Cervical	Axillary	Inguinal	Number of cases
Paraspecific	—	3	3	6
Specific	—	1	1	2
			Total:	8

The wall of the capillaries was frequently thickened, suggesting hyaline or fibrinoid degeneration, and stained red with Mallory's dye (Fig. 2a). The endothelial cells were swollen and rounded off, while much transuded serum surrounded the lesioned vessel walls (Fig. 2b). Many lymphatics were dilated and filled with stagnating lymph ; extensive „lymphpools" were frequently observed between the cellular elements of the lymph nodes (Fig. 2c).

Ziehl—Neelsen's stain variably yielded a negative result. No serious change was observed in the argyrophile fibre system. The change in the different lymph nodes of the same patient whether cervical, axillary or inguinal, was always of the same kind ; the changes were observed in three cases to exist simultaneously in two different regions of the body (Nos. 114/50, 914/50 and 206/50, 393/50, 309/50 respectively), while — in one case (No. 2293/51) — caseous tuberculosis of the cervical lymph node was accompanied by a similar lesion in the inguinal lymph node (No. 2529/51).

III. In addition to those of the 28 patients suffering from phlyctaena, also the lymph nodes of 8 patients with other tuberculous eye-disease (uveitis, disseminated choroiditis, etc.) were subjected to examination. X-ray of the lungs of most of these patients was likewise negative. The lymph nodes contained turberculous granulation tissue in two of the patients (one with a positive X-ray finding), while in the other six patients the change in the lymph nodes was not of tuberculous character (Fig. 2d).

Table I demonstrates the result of 32 histological examinations made in 28 phlyctaenous patients and 8 controls. X-rays revealed an active pulmonary tuberculosis in 6 of the 36 patients. Specific lesions were present in the lymph nodes of nearly all of these 6 patients (I : 146/50, 351/50, 533/50, 2670/51, 2903/51 ; III : 2612/51), while the lungs of the other 30 patients were either negative or showed clinically inactive tuberculosis only. These patients had probably some tuberculous process not demonstrable during life such as abdominal, tonsillary tuberculosis. The majority of the patients were young, from 10 to 25 years of age. Apart from the swollen lymph nodes, an increased sedimentation rate eosiniphilia of 6 to 10%, and increased sensitivity to tuberculin could be observed in most of the patients.

Discussion

On the strength of clinical, laboratory and histological examinations it may be stated that all our patients have been infected with tuberculosis. This is in agreement with other observations in the literature (RIEHM [24], WEEKERS and COLMANT [30], KRÜCKMANN [19], POPOVICIN and GLAVAN [23], BRUN and VIALLIER [6], KRASKOVSKAIA [17], GÖRGÉNYI-GÖTTCHE [11], etc.). The tissue changes (stasis, injury of vessel walls, fibrinoid necrosis, eosinophilia, etc.) were all characteristic of a hyperergic reaction and were found to be accompanied by increased reticuloendothelial activity.

The question arises under what category of histological reactions the above described non-specific lymph node changes should be classed. In order to settle this problem it is first necessary to draw a line between lesions described in the foregoing paragraphs and a number of other atypical lymph node changes of tuberculous origin. In Ziegler's giant cell hyperplasia isolated light nodules or coherent cellular masses can be seen in the sinuses and the lymphoid substance. The light cells are more or less typical epitheloid cells among which there are sometimes a few lymphocytes and giant cells of the Langhans type. The process in question begins, according to STERNBERG (27), with a desquamative catarrh of the sinuses as described by SCHÜPPEL, whereby the sinuses are filled with endothelial cells ; while the expanding sinuses successively destroy the lymphoid substance, they develop tubercles with epitheloid cells, and

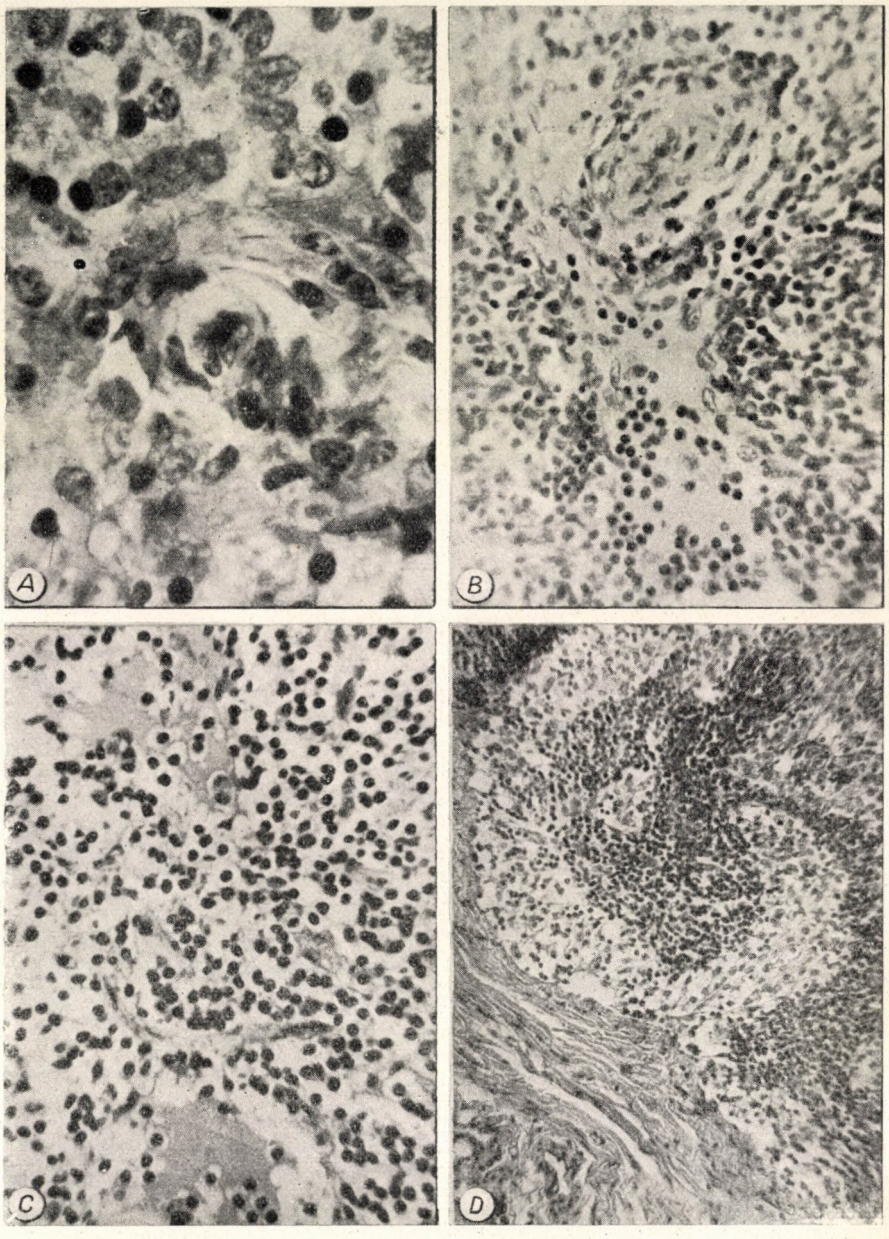


Fig. 1

A: Widened medullary sinuses with swollen endothelial cells
B: Plasma cells and eosinophils in the sinus
C: Necrosis of swollen pulpal reticule.
Homogenized basic substance with sporadic basophile staining
D: Stagnating serum in postcapillary vein

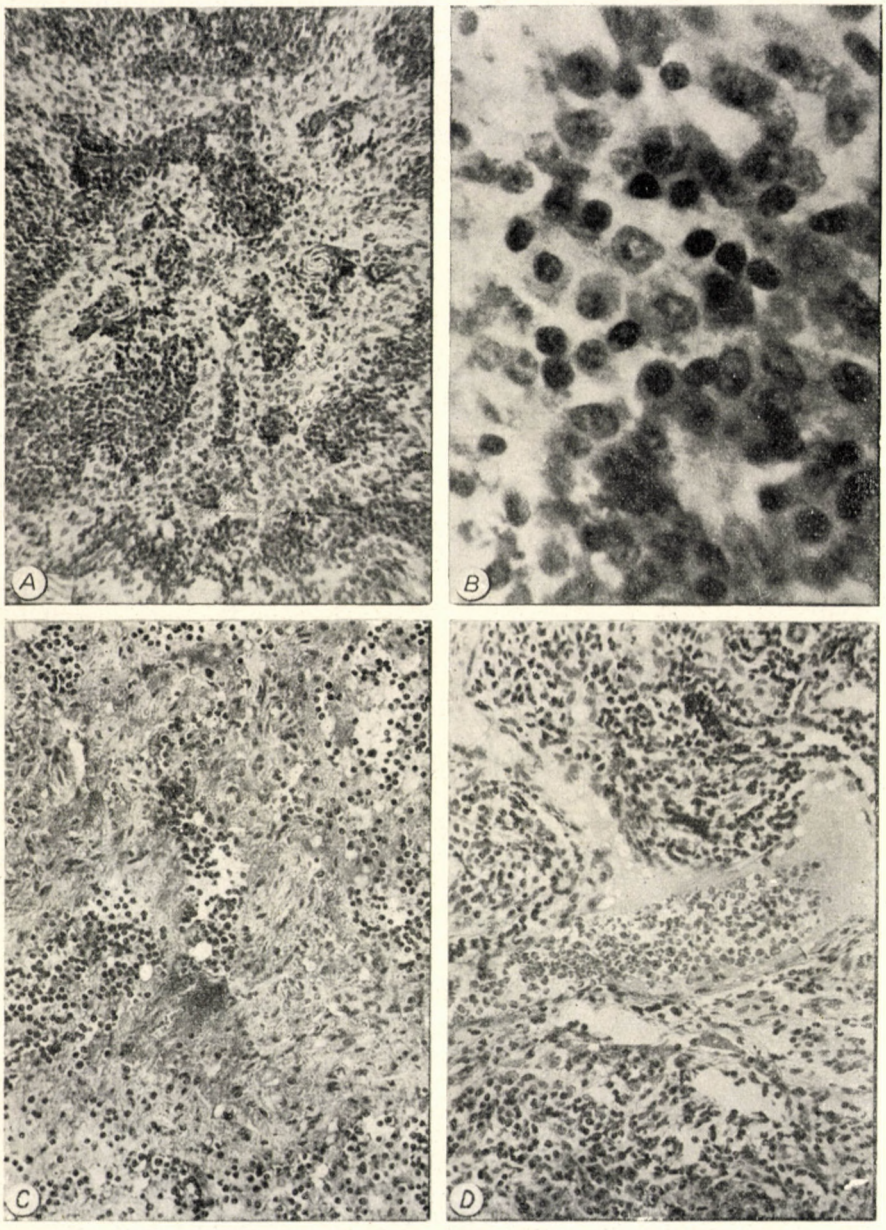


Fig. 2

A : Capillary wall showing fibrinoid necrosis
B : Transuded serum next to injured vessel wall
C : Lymph pools in the lymphoid substance
D : Control. Widened cortical and medullary sinuses with swollen endothelial cells

become diffusely or focally caseous, sometimes at an early stage. Since the areas containing epitheloid cells are usually round and do not follow the ramifications of the sinuses, ABRIKOSOV (1), contesting STERNBERG'S theory, is of the opinion that the process under review consists, right from its initial stage, in a diffusion of the epitheloid tuberculous tissue.

The lesions of the lymph nodes observed by us were always in harmony with the sinusoid pattern, and in no case was the process seen to destroy the original structure of the lymph node. We did not find the epitheloid and Langhans-cells usually encountered in Ziegler's hyperplasia, while — on the other hand — we did encounter a characteristic cellular infiltration as also circular and vascular lesions, and even small aspecific necroses not occurring in giant cell hyperplasia.

Among the much discussed lymph node lesions in scrophulosis, HUEBSCHMANN (14) distinguished two forms, a proliferative and an exudative-caseous one; he also observed Ziegler's hyperplasia. An isolated pyogenetic form independent of the tuberculous ones in some cases and combined with them in others, was described by CORNET (8). However, none of these changes resemble those observed in our cases.

Nor are Boeck's sarcoid and the special forms of lympho-granulomatosis identical with the changes observed by us, since in the said special forms, lymphoid hyperplasia always accompanies the desquamative catarrh of the sinuses. Considering the lymph nodes in which virulent tuberculosis bacilli can be demonstrated but no specific histological lesions, BARTEL (3) states that bacilli may be hidden in lymph nodes for a long time without giving rise to tubercles. Lymphocytic hyperplasia and sino-endothelial swelling can be diagnosed in this latent stage according to KRETZ and BEITZKE (18, 4). YOEST (16), EMSHOFF (10) and ASCHOFF (2) have opposed this theory on the grounds of never having encountered latent human or bovine tuberculosis bacilli in either cattle or guinea pigs, nor observed in these cases lymphoid hyperplasia in man or animals. Although HENKE (13) and others actually did find latent tuberculosis bacilli in animals, they nevertheless doubt the possibility of lymphoid hyperplasia being provoked in man by these bacilli. As regards latent bacilli, ABRIKOSOV (1) is of the opinion that diffuse lymphoid hyperplasia may be induced not only by tuberculosis bacilli but also by their submicroscopic — possibly filterable — forms, and that lesions caused by them precede the specific tuberculous change.

The possibility of latent tuberculosis in our cases may be excluded without further tests, partly because no bacteria were revealed by Ziehl—Neelsen's stain, and partly because no lymphoid hyperplasia was present in any of our cases. Again — although both specific and aspecific changes were seen to occur in one patient (Nos. 2293/51 and 2529/51) the fact that no transition between the two forms could be observed, contradicts the possibility that the

above described forms should develop into specific granulation tissue at a later stage.

Other authors do not regard the tuberculosis bacilli as directly causative of the said aspecific lymph node lesions. Thus, departing from HUEBSCHMANN'S (14) hypothesis, LIEBMEISTER and SCHÖNBAUER (21) claim that while no lesions are caused by tuberculosis bacilli at the point of penetration, they remain in the regional lymph nodes which become swollen and inflamed under the effect of the liberated endotoxins without, however, necessarily developing into a tubercle. The said authors too regard these lesions as specific ones checked in their development. Writing of the lesions in question, BRUN and VIALLIER (6) use the term „lymph node-antigens" ; they regard the lesion as a hyperergic reaction which may be either a protection against or a susceptibility to the disease.

The results of our investigations do not allow us to adopt either of these theories which all regard the lesions as isolated local phenomena.

Against this, LEBEDIEVA (20) holds that tuberculous infection begins with the dissemination of the pathogenic agent in the organism thus inducing symptoms of intoxication and a change in biological reactions. The investigations of STRUKOV (28) have led likewise to the result that tuberculosis is characterized in all its phases by a general injury of the entire organism, manifesting itself in various tissues and organs with so-called „paraspecific" lesions which are believed to be dystrophic in character. For a long time both STRUKOV (28) and others have regarded such paraspecific lesions as toxic-allergic phenomena. Of late, evidence has accumulated to substantiate the assumption that nervous processes are an important factor in the development of the said lesions, for the general reaction of the organism, its dynamics, as well as the clinico-morphologic and immunologic picture are well-known to depend on the functioning of the nervous system. (KHARKOV and YARUGIN (12, 15)). The organism mobilizes its protecting mechanism against the pathogenic agent and among others these mechanisms are responsible for the appearance of allergic phenomena which become hyperergic chiefly in consequence of the infection of the central nervous system.

LEBEDIEVA et al. (20) hold the general reaction of the organism in the appearance of *non*-specific reflectory lesions, such as hyperaemia, dilatation of the lymph vessels, development of lymph pools etc. which manifest themselves in an identical form in all affected organs. A further proof of the general character of the reactions is the fact that the course of the disease caused by these aspecific, or rather paraspecific lesions is much the same in all affected organs.

On the strength of the above data we qualify the apparently non-tuberculous lymph node lesions observed by us as paraspecific. This would also explain their hyperergic character. The assumption that the described histo-

logical reaction is of a general and paraspecific character, seems to be confirmed by the fact that it was observed to appear simultaneously in different regional lymph nodes and was diagnosed not only in patients suffering from phlyctaena but also in subjects with other eye-diseases of tuberculous origin. We claim therefore that the changes in question are by no means symptoms characteristic of phlyctaena but indicate a general injury of the organism caused in the present case by infection with tuberculosis, which means that lymph node lesions of the described nature can be due to tuberculosis as well as to other pathogenic agents.

Summary

i. Out of 40 lymph nodes examined, 32 originated from patients suffering from phlyctaenular conjunctivitis, and 8 from patients with other tuberculous eye-diseases.

ii. Specific tuberculous lesions were found in about one third of the lymph nodes both in the phlyctaenous and the control group (11 out of 32, and 2 out of 8, respectively).

iii. A non-specific histological change was observed in about two thirds of the lymph nodes (22, and 6, respectively). This is considered as a paraspecific lesion. It was characterized by endothelial hyperplasia, fibrinoid necrosis of the vessel walls, eosinophile and plasma cell infiltration, lymph pools and aspecific necroses. That the histological reaction in question is of a general and paraspecific character seems to be borne out by the fact that it appears simultaneously in different regional lymph nodes, and can be observed both in phlyctaenous patients and in subjects who suffer from other eye-diseases of tuberculous origin. The lesions are therefore believed to be characteristic not of phlyctaena but of a general injury of the organism caused by the tuberculous infection of the patients.

I am indebted to Dr. L. MÁNDI of the State Tuberculosis Dispensary Debrecen, and Dr. L. GÁT of the Department of Ophtalmology of the Medical University, Debrecen, for the clinical data and the excised material.

REFERENCES

1. Абрикосов, А. И. . (1947) Частная патологическая анатомия. I. 191. — Москва. 2. ASCHOFF : cit. Sternberg. Henke—Lubarsch. *I/1.* 292. — 3. BARTEL : cit. Sternberg, Henke—Lubarsch. *I/1.* 249—348. — 4. BEITZKE : cit. Henke—Lubarsch *I/1.* 292. — 5. BRUN : (1949) Rev. de la Tuberc. *13.* 14. — 6. BRUN-VIALLIER : (1948) L'origine lymphoide de l'erythème noueux et de la kerato-conjunctivite phlyctaenulaire. Rev. de la Tuberc. *12.* 385. — 7. CANETTI: (1946) L'allergie tuberculeuse chez l'homme. Paris. 8. CORNET: cit. Sternberg. Henke-Lubarsch. *I/1.* 292. — 9. Эбиц : (1949. 9) Пробл. туберкулеза, *4* 46. — 10. EMSHOFF : cit. Sternberg. Henke—Lubarsch. *I/1.* 249—348. — 11. GÖRGÉNYI—GÖTTCHE : (1951) Tuberculose im Kindesalter. Wien. Springer. 251. — 12. Харков : cit. Струков. — 13. HENKE : Henke—Lubarsch. Hdb. d. spez. Path. Anat. u. Hist. Berlin. *I/1—2.* 292. — 14. HUEBSCHMANN : (1928) Path. Anat. d. Tuberculose. Berlin. 325. — 15. Ярыгин : cit. Струков. — 16. JOEST : cit. Sternberg. Die Lymphknoten. Henke—Lubarsch. *I/1.* 249— 348.— 17. Крацковская: (1940) Пробл. туберкулеза *10.* 94. — 18. KRETZ : cit. Henke—Lubarsch *I/1.* 292. — 19. KRÜCKMANN : (1928) Ber. Dtsch. Ophtalm. Ges. *47.* 62. — 20. Лебедева: (1952) О патогенезе туберкулеза, как общего заболевания организма. Пробл. туберкулеза, *6.* 8. — 21. LIEBMEISTER—SCHÖNBAUER : cit. Schultz. — 22. MÁNDI—GÁT—MATKÓ : (1952) A phlyctaenás szemgyulladás gümőkóros vonatkozásairól. (Tuberculous Aspects of Phlyctaenular Conjunctivitis) Orv. Hetil. *27.* (Hung. only.) — 23. POPOVICIU—GLAVAN : cit. Riehm. — 24. RIEHM : (1932) Die Phlyctaene im pathologischen Geschehen der Tuberkulose. Zbl. f. Tbk. Forsch. *36.* 337. — 25. SCHICK : cit. Riehm. — 26. SCHULTZ : (1949) Die entzündliche Tuberkulose unter Berücksichtigung der „Drüsenkinder". Ztschr. f. Tuberk. *93.* 6. 310. — 27. STERNBERG : Die Lymphknoten. Henke—Lubarsch. *I/1.* 249—348. — 28. Струков : (1952) Современные вопросы и классификация патогенеза туберкулеза. Труды совещания патологоанатомов. Медгиз. 171. — 29. WEEKERS : cit. Riehm. — 30. WEEKERS—COLMANT : (1922) Arch. d'Ophtalm, *9.* 66.

ПАРАСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ ФЛИКТЕНОЗОМ

Л. МАТКО

Между фликтенозом и туберкулезом имеется тесная связь; по общепринятому мнению фликтеноз является туберкуло-токсическим или же туберкуло-аллергическим проявлением. Общеизвестно также взаимосвязь между фликтенозом и увеличением лимфатических узлов. Однако, вопрос о том, являются ли увеличенные лимфатические узлы действительно туберкулезными — что имеет особенное значение в случае отрицательных находок или инактивных остатков в легких, — не находит удовлетворительного ответа в данных литературы.

Ввиду этого автор подвергал систематическому гистологическому исследованию лимфатические узлы больных, страдающих фликтенозом и другими офтальмологическими заболеваниями. Кроме тех лимфатических узлов, в которых были обнаружены специфические тканевые реакции, автор рассматривает образовавшиеся изменения лимфатических узлов «параспецифической» тканевой реакцией. Эта картина характеризуется кроме резкой гиперплазией эндотелия, фибриноидным некрозом стенки сосудов, серостазом, эозинофильной и плазмоцитарной инфильтрацией, застойными явлениями лимфы и рассеянными мелкими очагами аспецифического некроза. За общий параспецифический характер вышеописанных тканевых реакций говорит и то, что они встречались одновременно в лимфатических узлах различных областей, и обнаруживались как у больных фликтенозом, так и при других офтальмологических заболеваниях. Следовательно, автор рассматривает описанные изменения характерным не для фликтеноза, а для повреждения организма, в данном случае для зараженности организма больных туберкулезом. Этим подразумевается и то, что кроме туберкулеза, повреждения организма иного характера также могут вызывать подобные изменения лимфатических узлов.

PARASPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN DER LYMPHKNOTEN BEI KRANKEN MIT PHLYKTÄNENBILDUNG

L. MATKÓ

Zwischen der Phlyktäne und der Tuberkulose besteht ein enger Zusammenhang und nach der allgemeinen Auffassung soll die Phlyktäne eine tuberkulo-toxische, bezw. tuberkulo-allergische Manifestation darstellen. Bekanntlich besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Phlyktäne und der Vergrösserung der Lymphknoten. Wir finden jedoch in der Literatur keine beruhigende Antwort, ob diese vergrösserten Lymphknoten tatsächlich tuberkulös sind oder nicht — was besonders wichtig ist, wenn in der Lunge bloss inaktive Residuen nachweisbar sind oder ein negativer Befund festgestellt werden kann.

Es wurden deshalb die Lymphknoten in Fällen von Phlyktäne und anderen ophtalmologischen Krankheitsbildern tuberkulösen Ursprungs einer systematischen histologischen Untersuchung unterworfen. Ausser den Lymphknoten mit spezifischer histologischer Reaktion, hält der Autor die vollentwickelten Lymphknotenveränderungen für eine „paraspezifische" histologische Reaktion. Dieses Bild wird, neben der hochgradigen Endothelhyperplasie, noch charakterisiert durch die fibrinöse Nekrose der Gefässwände, die Serostasie, die eosinophil- und plasmazelluläre Infiltration, die Lymphstauung und herdförmig verstreute, kleine aspezifische Nekrosen. Für den allgemeinen und paraspezifischen Charakter der beschriebenen histologischen Reaktion spricht auch der Umstand, dass die Reaktion in den Lymphknoten verschiedener Regionen gleichzeitig nachweisbar war und sowohl in Fällen von Phlyktäne, wie auch bei anderen ophtalmologischen Krankheitsbildern tuberkulösen Ursprungs vorkam.

Nach der Ansicht des Verfassers soll also die Veränderung nicht für die Phlyktäne, sondern für den den Organismus schädigenden Prozess, im gegebenen Falle für die Tuberkuloseinfektion charakteristisch sein. Dies bedeutet gleichzeitig, dass Lymphknotenveränderungen dieser Art, ausser durch die Tuberkulose, auch durch andere Schädigungen des Organismus hervorgerufen werden können.

Mrs. Éva MATKÓ, Budapest, V., Aranykéz u. 3., Hungary.

Kinder-Tuberkuloseheim (*Oberarzt:* GY. PETRÁNYI) und Prosektur (*Oberarzt:* L. BARLA-SZABÓ) des Städtischen Krankenhauses im IV. Bezirk (*Direktor:* R. DÉVÉNYI), Budapest

BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE DER MIKROLITHIASIS ALVEOLARIS MILIARIS PULMONUM

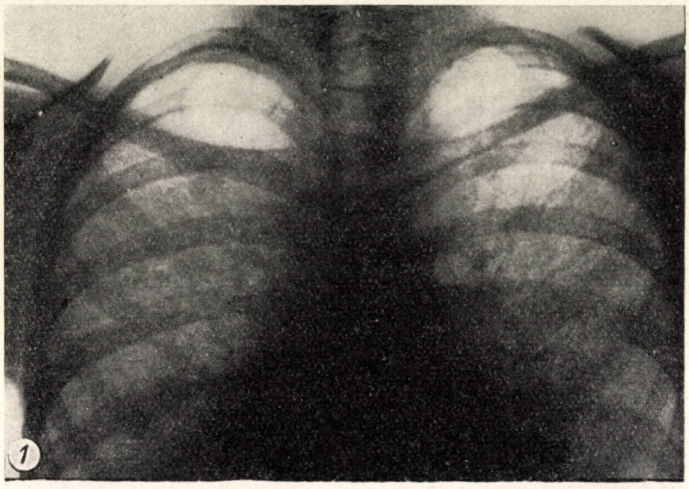
L. BARLA-SZABÓ und GY. PETRÁNYI

(Eingegangen am 9. März 1955)

Unter der Benennung „Mikrolithiasis alveolaris pulmonum" beschrieb PUHR (23) im Jahre 1933 auf Grund eines sezierten Falles eine Lungenerkrankung, bei der in beiden Lungen diffus in den Alveolen mikroskopische Steinchen, Mikrolithen, entstanden. Diese Lungenkrankheit ist mit den anderartigen, sogenannten tuberosen, oder verästelten Knochenbildungen der Lunge (Pneumopathia osteoplastica) nicht zu verwechseln. In Puhrs Falle waren die Lungen infolge der Mikrolithen sandsackartig körnig, und beim Aufschneiden knirschten sie. Ein Jahr früher hatte SCHILDKNECHT (26) einen ähnlichen Fall mitgeteilt. Ausser diesen beiden haben wir in der Literatur weitere sieben ähnliche, durch Sektion erkannte Fälle feststellen können. MARINI und Mitarbeiter (20) erwähnen noch vier Autoren (s. Literatur). Im Lebenden gelang die Diagnose der Krankheit, und zwar auf Grund einer aus anderer Ursache vorgenommenen Lungenpunktion, bisher nur LINDIG (17) im Jahre 1951. In den Abhandlungen werden im allgemeinen die Sektionsbefunde nur von Erwachsenen mitgeteilt. Im Kindesalter und gleichzeitig am lebenden Kind wurde die Diagnose der Mikrolithiasis zuerst von PETRÁNYI (1952) aufgestellt und der Fall nach längerer vorheriger Beobachtung an Hand des bioptischen Befundes von chronischer Miliartuberkulose differenziert. Die Frühdiagnose dieses Falles ermöglichte zum erstenmal die eingehende klinische Untersuchung des Kranken vom Gesichtspunkt der Mikrolithiasis. Über diesen einzig dastehenden Fall haben in röntgenologischer Hinsicht PETRÁNYI und ZSEBŐK (22) schon berichtet. Wesentlich sind aber auch die Angaben, die im Laufe der von uns durchgeführten Laboratoriums- und bioptisch-pathologischen Untersuchung des Falles festgestellt werden konnten. Die Pathogenese der Mikrolithiasis ist durchaus noch nicht als geklärt zu betrachten, so dass die Mitteilung unserer einschlägigen Beobachtungen wohl auf Interesse rechnen darf.

Krankheitsverlauf: Der Kranke wurde am 15. II. 1939 geboren und zeigte bis zum Alter von 6 Monaten eine normale Entwicklung. Zu diesem Zeitpunkt trat Keuchhusten auf, dem bis zum Alter von 1—1½ Jahren wiederholte Bronchitisanfälle folgten. Im Alter von 1½ Jahren bekam das Kind eine 3 Monate währende Lungenentzündung, die sich im Alter von 2 Jahren in leichterer, kürzerer Form wiederholte. Hiernach folgten Mittelohrentzündung, Schafpocken und Masern. Im Alter von 3 Jahren trat erneut eine Lungenent-

zündung auf. Zu dieser Zeit wurde sehr viel schleimig-eitriges Sputum entleert. Seither hatte das Kind keine Lungenentzündung mehr, blieb aber in der Entwicklung zurück und hatte zeitweise Husten und Temperaturerhöhung. Mit 7 Jahren kam Patient mit Parotitis zum



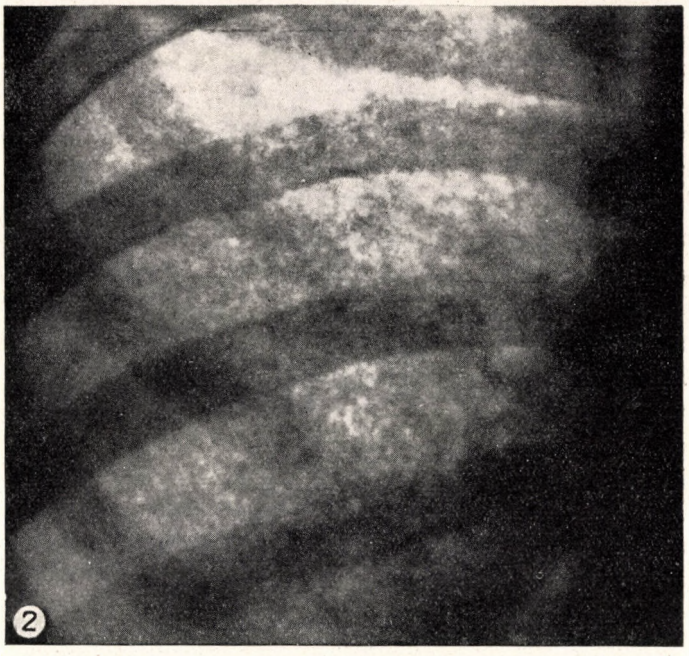
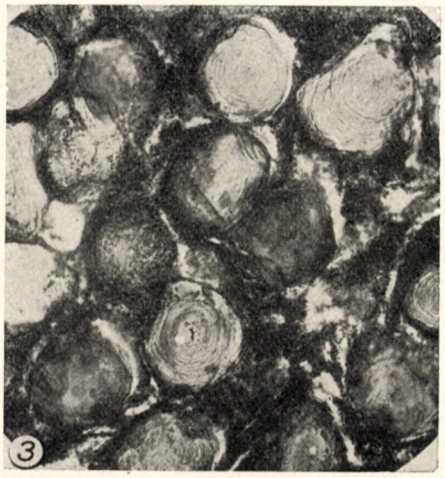
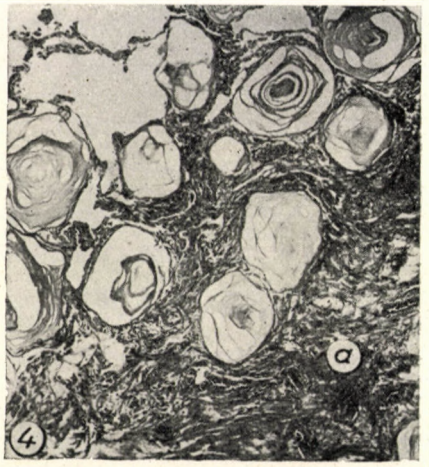


Abb. 1. Ventrodorsales Summations-Röntgenbild
Abb. 2. Kontaktkopie vom ventrodorsalen Bild. Die Mikrolithen sind gut zu erkennen

erstenmal ins Krankenhaus, und auf Grund des damaligen Lungenröntgenbefundes wurde er im Mai 1947 mit der Diagnose „chronische Miliartuberkulose" in das Sanatorium für tuberkulöse Kinder auf dem Szabadság-Berg eingewiesen. Auf Grund der hier durchgeführten Beobachtungen (Dr. PETRÁNYI) wurde der Fall zu dieser Zeit für eine ungewöhnliche

Erscheinungsform der chronischen Miliartuberkulose gehalten. Der Kranke erhielt die übliche Sanatoriumsbehandlung. Für die merkwürdige, symptomarme und langsame Krankheitsform konnte während der Beobachtungszeit keine entsprechende Erklärung gegeben werden. Der Kranke verschwand dann für längere Zeit, kam aber im Oktober 1952 mit der





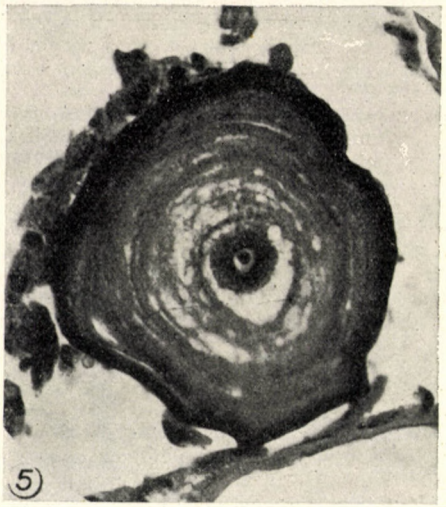


Abb. 3. Mikrolithen ohne Entkalkung. 100×, Hämatoxylin-Eosinfärbung
Abb. 4. Mikrolithen im entkalkten Material. 100×, Hämatoxylin-Eosinfärbung. a = Fibrose
Abb. 5. Wachsender, grösserer Mikrolith aus dem entkalkten Material, mit gut erkennbarer konzentrischer Struktur und zentralem Kern. An der Peripherie des Gebildes ist die Auflagerung desquamierter Deckzellen zu sehen. 500×, Hämatoxylin-Eosinfärbung
Abb. 6. Intraalveoläres Knochengebilde, das einen Mikrolithen von schichtiger Struktur umschliesst. 100×, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Diagnose Nieren- und Miliartuberkulose im Kinder-Tuberkuloseheim zu Ujpest erneut in unsere Beobachtung. Allgemeinzustand und Röntgenbefund zeigten im Vergleich zu den Befunden im Jahre 1947 keine wesentliche Abweichung. Für das Röntgenbild war kennzeichnend (Abb. 1 und 2), dass in beiden Lungenfeldern sandkornartige, miliar gelagerte, inten-

siven Schatten gebende, harte, kleinherdige, kalkige Veränderungen zu sehen waren, die in der Umgebung des Herzens, vor allem an der Basis, einen zusammenfliessenden homogenen Schatten ergaben. Neben diesen punktartigen Schatten waren vom Hilus ausgehend, stellenweise den Bronchiolen- bzw. Azinuswänden entsprechend, streifige Verschattung und interlobäre Streifen sichtbar.

Laboratoriumsuntersuchungen. Die morphologische, serologische und biochemische Untersuchung des Blutes wies keine Abweichung vom Normalen auf. Auch der Serumphosphor- und Kalziumhaushalt waren als normal zu betrachten. Die Kongorot-Probe zeugte nicht für Amyloidosis. Der Harnbefund war normal. Im Zeitpunkt der biochemischen Untersuchungen (1. IX. 1952) deutete auch die Clearance-Untersuchung auf eine normale Nierenfunktion. Eine myokardiale Läsion, ein Vitium liess sich weder physikalisch noch durch EKG nachweisen. Die Vitalkapazität der Lunge war nur wenig vermindert, eine Differenz laut KNIPPING war nicht vorhanden (Dr. G. VARGA, Lungenklinik). Im Knochensystem des Kranken war eine gesteigerte Resorption der Kalksalze, die bei einem umfangreicheren Niederschlag von Kalksalzen in der Lunge vielleicht zu erwarten gewesen wäre, nicht zu beobachten. Der jetzt 15 Jahre alte Kranke steht seit 1952 unter unserer ständigen Kontrolle. Nach Untersuchung des Patienten wurde zwecks Entscheidung über die weiteren Massnahmen und das Schicksal des Kranken auf Empfehlung von Prof. Dr. F. KOVÁTS eine Biopsie aus der Lunge vorgenommen (Oberarzt Dr. K. JÓS, Abteilung für Lungenchirurgie im János-Krankenhaus).

Ergebnis der bioptisch-histologischen Untersuchung. Der bioptische Lungenteil war ein 22 mm langes und 10 mm breites, also etwa pflaumenkerngrosses Gewebsstück, das eine eigentümlich reibpapierartig rauhe Schnittfläche aufwies. Die Fixierung erfolgte in 10%igem Formalin. Die histologische Untersuchung geschah mit und ohne Entkalkung. Ohne Entkalkung sind intraalveolär gelagerte Körperchen von schichtiger Struktur zu sehen, in derem Inneren ein zentral gelegener Kern beobachtet werden kann (Abb. 3). Die durchschnittliche Grösse der Körperchen beträgt 0,5 mm. Einwandfreie Bilder konnten nur durch Entkalkung gewonnen werden (5 %ige Salpetersäure) (Abb. 4 und 5), doch entstanden in diesen Präparaten an den Stellen der ausgelösten anorganischen Salze, zwischen den Konkrementschichten oder an den Rändern Spalten und Lücken verschiedener Grösse. In einem Präparat ist in einer stark erweiterten Alveole eine intraalveolär gelegene Knochenplatte zu sehen, die ein charakteristisch geschichtetes Konkrement umschliesst (Abb. 6). Interstitielle und subpleurale Knochengebilde, die LEICHER (15) erwähnt, haben wir in unserem bioptischen Material nicht beobachtet. Das Interstitium der Lunge ist stellenweise zu narbigen Bündeln vermehrt (Abb. 4). Im narbigen Bindegewebe ist nur eine mässige entzündliche Infiltration wahrnehmbar. Nicht jede Alveole enthält Konkrement. Zahlreiche Alveolen sind leer, doch weisen sie ein stark erweitertes Lumen auf. An den von Narbengewebe freien Stellen ist die Alveolenwand dünner. Besonders wichtig ist die Beobachtung, dass im Biopsiematerial Ödem nicht beobachtet werden konnte. Verstreut fanden wir auch Alveolen, in denen eine Desquamation der Deckzellen zu sehen ist. Die Deckzellenauskleidung dieser Alveolen ist dabei meist auffallend geschwollen. Es muss jedoch nachdrücklich hervorgehoben werden, dass der hier beobachtete Desquamationsprozess sich von dem Bild der sog. desquamativen Pneumonie wesentlich unterscheidet, das bei den üblichen chronischen Entzündungen der Lunge wahrzunehmen ist, da in unserem Falle die Desquamation nur in einigen verstreuten Alveolen anzutreffen ist und die abgelösten Zellen ein auffallend dunkel gefärbtes homogenes Plasma aufweisen (Abb. 7). SHARP und DANINO (28), die in ihrem Fall ähnliche Gewebsveränderungen beobachtet hatten, sprechen — unserer Ansicht nach unberechtigterweise — von Monozyten, obwohl auch LEICHER (15) die Desquamation des alveolären Epithels und die hieraus entstandenen Riesenzellen mit homogenem eosinophilen Plasma hervorhebt. Die abgelösten Zellen enthalten feine Staub- oder Russkörnchen. Die in das Lumen der Alveolen gelangten Zellen ballen sich sofort zusammen. Die Konturen der zusammengeballten Zellen verschwinden und die bläuliche Färbung des Zellkonglomerates sowie ihre feinschaumige, poröse Struktur zeigt in entkalkten Präparaten den Beginn der Verkalkung an (Abb. 8). An den Rändern sind jedoch die Zellkerne noch gut zu erkennen. Mit dem Fortschreiten der Verkalkung nimmt in den entkalkten Präparaten die den Platz der ausgelösten Kalksalze anzeigende poröse Struktur noch zu (Abb. 9). Das weitere Wachstum dieser Gebilde wird von abgelösten alveolären Deckzellen hervorgerufen, die sich auf den zentralen kalkigen Klumpen auflagern (Abb. 5 und 9). Die abgelösten Deckzellen bilden stellenweise riesenzellenförmige Formationen (Abb. 10). Zweifellos können die intraalveolär gelagerten schichtigen Körperchen auch infolge der allmählichen Verkalkung dieser mehrkernigen Riesenzellen wachsen. Die Riesenzellen kann man nicht einfach als Fremdkörper-Riesenzellen betrachten, da sie meist gerade in der Umgebung der entwickelten Konkremente fehlen.

An dem zur Verfügung stehenden geringen Biopsiematerial konnten wir keine chemische Analyse vornehmen, so dass wir uns auf die nach SCHILDKNECHT (26) durchgeführten mikrochemischen und Färbungsuntersuchungen beschränken mussten. Die Körperchen weisen ohne Entkalkung nach Behandlung mit Lugol-Lösung eine blassgelbe Farbe auf. Nach Behandlung mit Schwefelsäure verändert sich diese Farbe nicht, aber es entstehen nadelförmige Kristalle. Methylviolett färbt die Körperchen hellviolett. Mit Kongorot färben sich

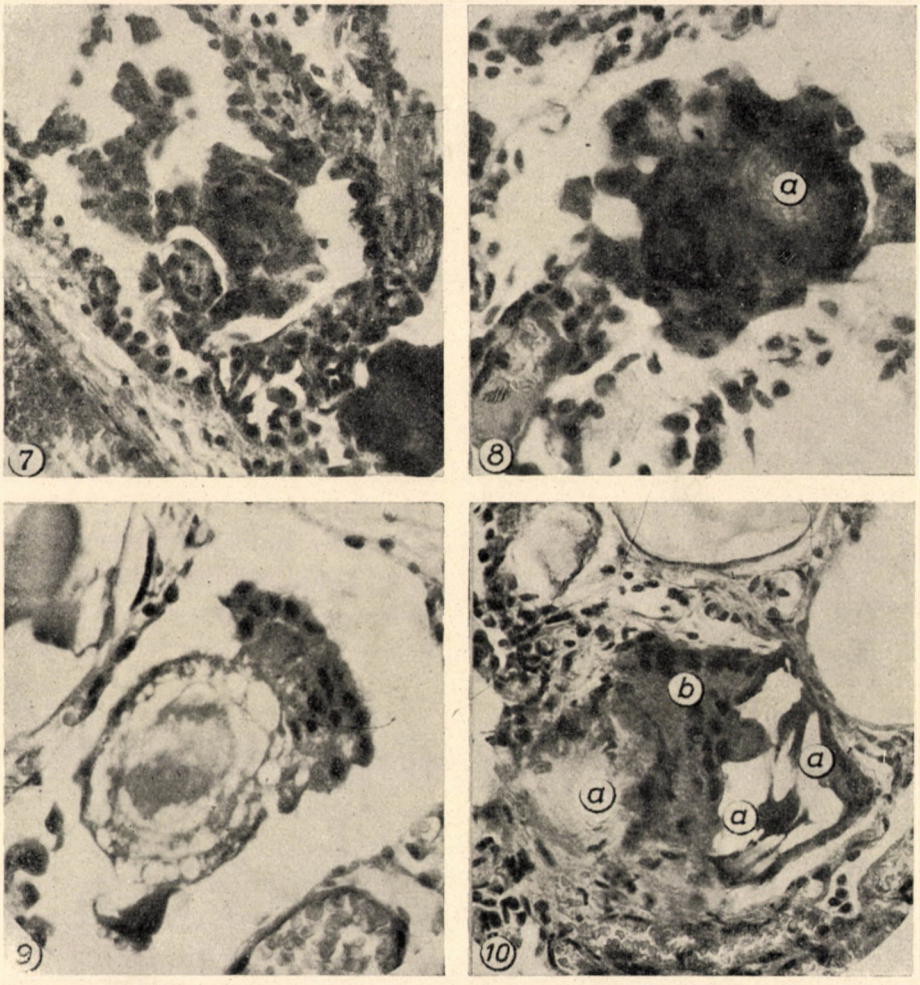


Abb. 7. Die alveolären Deckzellen desquamieren und ballen sich zusammen. Die Deckzellenauskleidung der Alveolen besteht aus geschwollenen Zellen. 500×. Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 8. Beginnende Verkalkung in aus zusammengeballten Deckzellen entstandenem Zellkonglomerat. (a). An den Rändern sind die Zellkerne noch gut zu erkennen. 500×, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 9. An der Peripherie des entstehenden, infolge Entkalkung porös gewordenen Mikrolithen lagern sich zusammengeballte alveoläre Deckzellen ab. In dem sich entwickelnden Mikrolithen bildet sich eine konzentrische Struktur. 500×, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 10. Im entkalkten Präparat nehmen den Platz der ausgelösten Kalksalze fugenartige Spalten und Löcher ein (a), in deren Umgebung eine aus zusammengeballten Deckzellen bestehende riesenzellenartige Formation sichtbar ist (b)

die Konkremente ebenso blassrot wie das umgebende Lungengewebe. Mit polychromem Methylenblau kommt ebenso wie im Lungengewebe blassblaue Färbung zustande. Entkalkte Schnitte weisen im wesentlichen dieselben Farben auf, nur dass bei Behandlung mit Schwefelsäure nach Lugol-Lösung keine Kristalle entstehen und mit Methylviolett eine schwächere Färbung in Erscheinung tritt. Eine für Amyloid entsprechende submikroskopische Struktur laut ROMHÁNYI (24) haben wir nicht beobachtet. Fibrin lässt sich in entkalkten Schnitten nicht nachweisen. Mit Alizarin-Färbung nach CAMERON (3) färbten sich auch in unserem Falle die Konkremente ohne Entkalkung schön rot, und auch die Kossasche Reaktion ergab eine lebhaft schwarze Färbung. Ohne Entkalkung entstanden bei der Behandlung der Körperchen mit Salzsäure und Salpetersäure Gasbläschen. Behandlung mit Oxalsäure führte zur Bildung von briefumschlagförmigen, Behandlung mit Schwefelsäure zur Entstehung von nadelförmigen Kristallen. Bei der Turnbull- und Berlinerblaureaktion trat ohne Entkalkung in den meisten Körperchen Blaufärbung auf. Nach Entkalkung kam diese Farbe nicht zustande. Elastische Fasern vermochten wir in den Konkrementen nicht nachzuweisen.

Aus all diesen Untersuchungen geht hervor, dass die Körperchen kein Amyloid enthalten, sondern überwiegend aus Ca-Salzen bestehen. Ferner ergeben die Eisenreaktionen, dass die Konkremente auch Eisen enthalten.

Besprechung

Die histomorphologischen und histochemischen Befunde zusammenfassend, können wir feststellen, dass wir es in unserem Falle mit echten mikroskopischen Steinen, d. h. Mikrolithen, zu tun haben, die intraalveolär gelagert sind. Deshalb sind wir berechtigt, den Fall in die bisher mitgeteilten Fälle von alveolärer Lungenmikrolithiasis einzureihen. Die eine miliare Veränderung nachahmende Lokalisation der Mikrolithen, ihre grosse Zahl und Form berechtigt in unserem Falle ausserdem auch zum Gebrauch der Bezeichnung miliar, wie dies in der röntgenologischen Mitteilung von PETRÁNYI und ZSEBŐK (22) geschah. Auf Grund des Ergebnisses der histologischen Untersuchung erblicken wir das Wesentliche bei der Mikrolithentstehung im Abstossen des Alveolarepithels und in ihrer während der Entstehung mehrkerniger Riesenzellen erfolgenden Verkalkung. Es bleibt noch die Frage offen, wie wir diesen Befund mit den bisherigen Hypothesen über die Entstehung der Mikrolithen in Übereinstimmung bringen können?

Mit der Entstehung der Mikrolithen haben sich sämtliche zitierte Autoren mehr oder minder eingehend beschäftigt. Die aufgeworfenen Probleme lassen sich nach MANZ (19) in zwei grosse Gruppen, die Fragen der formalen und kausalen Genese, einteilen.

In bezug auf die formale Genese erscheint als wichtigste Frage, ob zwischen den Lungenmikrolithen und den sog. Corpora amylacea irgend eine Ähnlichkeit oder Beziehung besteht? Diese Frage wurde zuerst von SCHILDKNECHT (26) gestellt. Obwohl die Mikrolithen in seinem Falle nicht die charakteristische Färbung des Amyloids aufweisen, entschied er sich doch dafür, dass unter Berücksichtigung ihrer Struktur, aus rein morphologischen Gründen von Corpora amylacea gesprochen werden kann.

Die Corpora amylacea, amyloiden Körperchen der Lunge sind ähnliche Körperchen wie die Gebilde von schichtiger Struktur gleichen Namens, die

in der Prostata usw. anzutreffen sind. Die Amyloidkörperchen der Prostata sind etwa 15—20 Mikron grosse Körperchen von konzentrischer Struktur, die meist aus eingedicktem eiweissreichen Sekret entstehen und sich bei der Färbung ähnlich verhalten wie Gewebsamyloid. In der Lunge haben FRIEDREICH (6 und 7), CEELEN (4), LUBARSCH und PLENGE (18), KRÜCKMANN (12), STUMPF (31), KOHN (11), BRÜTT (2), ZAHN (33), SIEGERT (29), LANGHANS (14), von russischen Autoren HUSSEINOFF (9) Corpora amylacea beobachtet. Die Auffassung dieser Autoren über die Entstehung der Körperchen weicht voneinander ab. Die meisten messen den desquamierenden alveolären Deckzellen Bedeutung bei, während einzelne die Wichtigkeit der aus den desquamierten und zusammengeballten Deckzellen entstandenen Riesenzellen betonen. Andere, so LUBARSCH und PLENGE, schreiben den Riesenzellen nur eine Rolle als Fremdkörper-Riesenzellen zu.

LEICHER (15) erklärt die Lungenmikrolithen mit der Verkalkung präformierter Amyloidkörperchen. Im Gegensatz zur Auffassung von BRÜTT (2) und STUMPF (31) schreibt er bei der Entstehung der Amyloidkörperchen den aus dem desquamierten alveolären Epithel entstehenden Riesenzellen keine Bedeutung zu. Im allgemeinen lenkt LEICHER die Behandlung der ganzen Frage einseitig auf die physiko-chemische Linie und gelangt dadurch unserer Ansicht nach zu falschen Schlussfolgerungen. Seiner Auffassung nach ist bei der Entstehung der Mikrolithen die kolloidchemische Reaktion das Primäre; zu ihrem Zustandekommen sei das Ödem unentbehrlich. Demgegenüber bezieht sich unser im Lebenden beobachteter Fall, der nach dem klinischen Bild bisher im wesentlichen frei von ernsthafteren Kreislaufstörungen war, auf ein junges Individuum. In den Schnitten des bioptischen Materials vermochten wir kein Ödem festzustellen. Wir teilen also nicht jenen Teil der Auffassungen LEICHERS (15), wonach zur Entstehung der Mikrolithen ein durch Kreislaufstörung entstandenes Ödem unbedingt erforderlich sei, aber auch den nicht, dass der Verkalkung der Gebilde den Corpora amylacea entsprechende, aus Eiweiss bestehende Körperchen schichtiger Struktur vorangehen. Von seinen Überlegungen scheint jedoch treffend die Betonung der Tatsache, dass Kalkniederschläge vorzugsweise in solchen nekrotischen (unserer Ansicht nach richtiger: nekrobiotischen) Geweben zustande kommen, die noch einen gewissen Stoffwechsel besitzen. Dieses Phänomen, das HUECK (8) auch in desquamiertem alveolärem Epithel beobachtete, kann man als Kalkhunger der nekrotischen (oder richtiger: nekrobiotischen) Gewebe bezeichnen. Bei der Untersuchung unserer Schnitte können wir feststellen, dass — von der Verkalkung abgesehen — die Mikrolithbildung im wesentlichen ähnlich vor sich geht wie bei den die Entwicklung der Corpora amylacea betreffenden Beobachtungen von ZAHN (33), LANGHANS (14), CEELEN (4), KRÜCKMANN (12), STUMPF (31), BRÜTT (2) und KOHN (11). Diese Autoren leiten die Corpora amylacea der Lunge aus dem desquamierten alveolären Epithel bzw. aus den daraus entstandenen Riesen-

zellen ab. Es kann angenommen werden, dass diejenigen Mikrolithen, die im SHARPS und DANINOS (28) Falle im Lymphgewebe vorgefunden waren, secundär mit Lymphzellen umgewuchert wären. Übrigens in ihrer Abb. 13., kann man auch eine mit Lymphgewebe umgeschlossene, durch geschwollene Epithelien ausgekleidete Alveole sehen. In der Literatur der Lungenmikrolithiasis misst hauptsächlich SCHILDKNECHT (26) dem desquamierenden alveolären Epithel in der Entstehung und im Wachstum der Mikrolithen Bedeutung bei. Auf Grund der zwischen den beiden Gebilden bestehenden morphologischen Ehnlichkeit halten auch wir die Mikrolithen für Gebilde, die den Corpora amylacea der Lunge in hohem Masse ähnlich sind, mit der Einschränkung, dass im Gegensatz zu LEICHER (15) nicht präformierte Corpora amylacea verkalken, sondern der Kalkniederschlag schon im Anfangsstadium der Entstehung auftritt.

Kurz müssen wir noch auf die in einem Präparat beobachtete intraalveoläre Knochenplatte eingehen, deren fensterartige Spalte einen Mikrolithen von schichtiger Struktur umschliesst (Abb. 6). Ähnliche intraalveoläre Knochenplatten werden von SHARP und DANINO (28) erwähnt. Nach Ansicht dieser Autoren kommen solche Knochengebilde in der Weise zustande, dass sich an der Peripherie der Mikrolithen im Laufe des Wachstums an stelle kalkiger Substanz Knochen auflagern. Es erscheint als wahrscheinlich, dass es sich auch in unserem Falle um eine ähnliche Knochenbildung handelt.

Im Zusammenhang mit der kausalen Pathogenese der Steinchen kommen mehrere Möglichkeiten in Frage.

SCHILDKNECHT (26) nimmt im Zusammenhang mit der Entstehung der Mikrolithen die Möglichkeit einer Kalkstoffwechselstörung an und zieht sodann den Schluss, dass sog. „Kalkmetastasen" nicht als wahrscheinlich zu betrachten sind. PUHR (23) setzt in dem von ihm mitgeteilten Fall voraus, dass die Ca-Ausscheidung infolge dysenterieartiger Darmveränderungen und Nierenentzündung behindert war, was im Organismus das Zustandekommen einer Kalkblockade herbeiführte. Die Annahme einer Störung im Kalkstoffwechsel wird jedoch von den mitgeteilten Fällen und auch von unserer Beobachtung nicht bestätigt.

MANZ (19) glaubte in seinem Fall verkalkte Pilzfäden nachweisen zu können. In der Literatur findet sich jedoch nirgends ein ähnlicher Befund, und auch in unseren Schnitten haben wir keine Pilzfäden gefunden. Ferner lenkt MANZ die Aufmerksamkeit auf den hohen Aluminium- und Magnesiumgehalt der Mikrolithen, der seiner Ansicht nach nur dadurch zu erklären ist, dass bei der Entstehung der Konkremente exogene Stoffe mitwirken. Auf die eventuelle Rolle von exogen in die Lunge gelangten Kalksalzen machen auch BÉNÁRD und Mitarbeiter (1) sowie MARINI und Mitarbeiter (20) aufmerksam.

In einem Teil der Mitteilungen ist von wiederholter Lungenentzündung, langwierigem Bronchialkatarrh oder Erkältungskrankheiten die Rede. PUHR (23) erwähnt eine siebenmal wiederkehrende Lungenentzündung. Die Bedeutung

des chronischen Bronchialkatarrhs wird auch von SCHILDKNECHT (26) betont. Der Patient von MANZ (19) wohnte in der Kindheit in einer feuchten und nicht heizbaren Bretterbude, war mehrfach krank und hustete viel. In JONAS Fall (10) lesen wir von rezidivierendem fieberhaftem Rheumatismus, während MUNK (21) einen 15 Jahre dauernden Fall von fiebrigem Rheumatismus erwähnt. Übrigens Munks Fall, soweit es aus seiner Abhandlung beurteilt werden kann, vom Gesichtspunkte der Mikrolithiasis kann nicht als typischer Fall angesehen werden. SHARP und DANINO (28) lenken die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der rheumatischen Pneumonitis. Da jedoch im grössten Teil der in der Literatur mitgeteilten Fälle kein akuter Rheumatismus Erwähnung findet, muss ihrer Meinung nach angenommen werden, dass Knochengebilde und Mikrolithen auch Resultate verschiedener Typen der Pneumonitis sein können.

In der Anamnese unseres Falles kommen neben Keuchhusten wiederholte Bronchitis und Lungenentzündung vor. Doch gibt es auch Mitteilungen, in denen derartige Angaben nicht anzutreffen sind (LEICHER, 15, SHARP und DANINO, 28). Die im Fall von SHARP und DANINO vorkommende Pleuritis kann mit der Mikrolithiasis nicht in Zusammenhang gebracht werden, da es nicht wahrscheinlich ist, dass die im Röntgenbild sichtbare ausgebreitete und später kaum progredierende Veränderung im Laufe von 12 Monaten zustande kam. Es ist demnach anzunehmen, dass die Mikrolithiasis in einem Teil der Fälle ohne Röntgenbeobachtung und ohne auffallende Antezedenzien latent zur Entwicklung kam. Im Zustandekommen der Mikrolithiasis schreiben auch wir den chronisch-entzündlich bedingten Veränderungen der Lunge eine wichtige Rolle zu. Nachdem sich jedoch in den bisher mitgeteilten Fällen und auch in unserem Fall, wie es durch das Röntgenbild nachweisbar ist, die Konkrementbildung und die damit zusammenhängenden interstitiell-desquamativen Veränderungen diffus auf beide Lungen erstrecken und sich nicht — wie die Pneumonien — auf einzelne Lungengebiete beschränken, scheint es uns richtiger, vom entzündlich bedingten Umbau des Lungengewebes und nicht unmittelbar von einer entzündlichen Veränderung zu sprechen. In gewissen Fällen ist scheinbar der in den Lungen zum Ablauf kommende Entzündungsprozess, vielleicht durch Beeinflussung des Blut- oder Lymphkreislaufes im ganzen Lungenkomplex, imstande, einen mit Zwischengewebevermehrung und Epitheldesquamation verbundenen, progredierenden Prozess in Gang zu setzen, der die Entstehung der den Corpora amylacea ähnlichen Mikrolithen und Knochenplatten ermöglicht.

Gegenüber den theoretischen Erwägungen LEICHERS (15) halten wir auf Grund unserer Beobachtungen am Lebenden und des Falles von MANZ (19) die Mikrolithiasis für eine Krankheit mit ausserordentlich langwierigem Verlauf. Fassen wir die pathologischen Daten und klinischen Beobachtungen zusammen, lassen sich im Ablauf der Mikrolithiasis grundsätzlich zwei Phasen unterscheiden. Die erste Phase umfasst die in den Lungen vor sich gehende

chronische interstitielle Veränderung, mit Epitheldesquamation und Bildung der aus der Verkalkung der desquamierten Epithelzellen entstehenden Mikrolithen. Diese Phase beginnt wahrscheinlich schon im Kindes- bzw. Jugendalter. In der zweiten Phase lösen die zunehmende Lungenfibrose, das kompensatorische Emphysem der mikrolithiasisfreien Gebiete, und die langsame Abnahme der Atmungsfläche kardiale Dekompensation aus. Die beiden Phasen gehen natürlich allmählich ineinander über, da aus unseren Untersuchungen hervorgeht, dass die interstitiell-desquamative Veränderung und die damit zusammenhängende Konkrementbildung nicht zu einem gewissen Zeitpunkt zum Abschluss kommt, sondern langsam progredierend zur kardialen Dekompensation führt. Bei unserem Patienten lag die erste Phase der Erkrankung bereits im 7. Lebensjahr vor, und eine kardiale Dekompensation ist auch im Alter von 15 Jahren noch nicht zu beobachten. Während der achtjährigen Beobachtungszeit wies die Fibrose nur eine sehr geringe Zunahme auf, die auch von der Entwicklung der Lunge des Kindes verdeckt wurde. Damit lässt sich erklären, dass bei der in zweijährigen Abständen durchgeführten spirometrischen Untersuchung eine Verschlechterung der Atmungsfunktionen nicht nachgewiesen werden konnte (Dr. G. VARGA). Der sezierte Fall von MANZ (19) war 37 Jahre alt, doch stand der Kranke schon 1925, im Alter von 12 Jahren, unter Beobachtung, auch ist dieser Fall im Handbuch von SIMON—REDEKER (30) als Bronchiolektasie angeführt worden. Vergleichen wir das im Buch veröffentlichte Röntgenbild mit dem gegenwärtigen Röntgenbild unseres Kranken, kann eine vollkommene Ähnlichkeit festgestellt und daher rückwirkend mit Sicherheit angenommen werden, dass der Kranke von MANZ (19) schon damals an alveolärer Lungenmikrolithiasis litt. In diesem Fall bedurfte es also 25—30 Jahre, damit der Krankheitsprozess — langsam progredierend — eine letal ausgehende kardiale Dekompensation zustande bringt. Die Mikrolithiasis der Lunge ist also eine langdauernde, im Grunde genommen nicht bösartige Erkrankung, die aber doch früher oder später zu fatalen Folgen führt. Die bisher mitgeteilten sezierten Fälle kamen nur deshalb im Erwachsenenalter zur Beobachtung, weil sie im Leben, mit falscher Diagnose, als Miliartuberkulose, Pneumonokoniose oder Pneumopathie behandelt wurden oder der ungewöhnliche Röntgenbefund bis zur Obduktion des Falles überhaupt problematisch blieb. Der noch lebende, arbeitsunfähige Mikrolithiasisfall LINDIGS wird z. B. als Pneumonokoniosis entschädigt (persönliche Mitteilung LINDIGS).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Laboratoriums- und bioptisch-pathologischen Untersuchungen eines von PETRÁNYI im Kindesalter und gleichzeitig im Lebenden zuerst diagnostizierten und untersuchten Falles jugendlicher alveolärer Lungenmikrolithiasis werden mitgeteilt. In Zusammenfassung der Resultate wird festgestellt, dass Lungenmikrolithiasis nicht durch Kreislaufsinsuffizienz verursacht wird, sondern dass im Gegenteil die zunehmende Progression der mit der Krankheit verbundenen und von Knochenbildung begleiteten pulmonalen Zirrhose, die fortschreitende Konkrementbildung und die auf diese Weise geringer werdende Atmungsfläche gemeinsam die Kreislaufsinsuffizienz und schliesslich als deren Folge die Dekompensation und auch den Tod herbeiführen.

LITERATUR

1. BENARD, H., RAMBERT, P., PÉQUIGNOT, H., TISSIER, MLLE. et GALISTIN, P.: (1950) Microlithiase alvéolaire diffuse. Bull. Soc. méd. Hop. Paris, *66*, 482–485. — 2. BRÜTT, H.: (1912) Über die Entstehung der Corpora amylacea in der Lunge. Virchow's Archiv, *207*, 412–429. — 3. CAMERON: (1930) Zit. nach SCHILDKNECHT, J. of Path. 33. — 4. CEELEN, W.: (1931) Henke–Lubarsch, Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie u. Histologie, III, 3, 190. J. Springer, Berlin. — 5. ELKELES u. GLYNN: (1946) Disseminated parenchymatous ossification in the lungs in association with mitral stenosis. J. Path. Bact. *58*, 517–523. — 6. FRIEDREICH, N.: (1856) Corpora amylacea in der Lunge. Virchow's Arch., *9*, 613–618. — 7. FRIEDREICH, N.: (1856) Zur Entwicklungsgeschichte der Corpora amylacea in den Lungen. Virchow's Archiv, 10, 507–510. — 8. HUECK, W.: (1913) Ueber Verkalkung von Alveolarepithelien. Zbl. allg. Path. Anat. *XXIV*, 148–156. — 9. HUSSEINOFF, D.: (1928) Über einen Fall von „Corpora arenacea" in der Lunge. Zentralbl. Allg. Path. Path. Anat. *43*, 481–483. — 10. JONA, G.: (1933) zit. nach SHARP, M. E. und DANINO, E. A., Il it. Policlin. *XI*. 1679 (Sez. prat.) — 11. KOHN, H.: (1895) Zur Entwicklung der Corpora amylacea in der Lunge. Dtsch. Arch. Klin. Med. *55*, 453–464. — 12. KRÜCKMANN, E.: (1895) Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virchow's Arch. Suppl. *138*, 118–191. — 13. LANDES, G. und LEICHER, F.: (1948) zit. nach MANZ. Arztl. Wschr. 692. — 14. LANGHANS, TH.: (1867) Über Krebs und Cancroid der Lunge nebst einem Anhang über Corpora amylacea in der Lunge. Virchow's Arch. *38*, 497–543. — 15. LEICHER, F.: (1949) Über eine generalisierte Lungenerkrankung mit Konkrementbildung (Mikrolithiasis alveolaris pulmonum) Zentralbl. allg. Path. Path. Anat. *85*, 49–62. — 16. LICHTWITZ: (1929) Prinzipien der Konkrementbildung in Abderhalden: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. IV. Springer, Berlin. — 17. LINDIG, W.: (1951) Ein klinisch-röntgenologischer Beitrag zum Krankheitsbild der „Mikrolithiasis alveolaris pulmonum", Fortschr. Gebiet Rtgstrahl, *75*, 658. — 18. LUBARSCH, O. und PLENGE, K.: (1931) Henke und Lubarsch' Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie u. Histologie. III, 3. Julius Springer, Berlin, pp. 617–627. — 19. MANZ, A.: (1954) Mikrolithiasis der Lungen mit Pilzbefall. Beitr. Klin. Tuberk. III. 598–606. — 20. MARINI, B., MONTANINI, N. u. TORELLI, G.: (1947) zit. nach BÉNARD, H. u. Mitarbeiter. Ann. Ist. „Carlo Forlanini" *10*, 179–199; Ibidem HLAVA (1882), STADE (1900), SURBEK (1917), HARBITZ (1917). — 21. MUNK, E.: (1939) Calcifications multiples disseminées dans les poumons dans la maladie mitrale. J. Radiol. et d'Electrol *23*, 58–62. — 22. PETRÁNYI, GY. und ZSEBŐK, Z.: (1954) Mikrolithiasis alveolaris miliaris pulmonum. Radiologia clin. *23*, No. 4. — 23. PUHR, L.: (1933) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Virchow's Arch. *290*, 156–160. — 24. ROMHÁNYI, GY.: (1942) Über die submikroskopische Struktur des Amyloids. Verh. d. Gesellsch. Ung. Pathol. XI. Tagung 179. — 25. SALTYKOW, G.: (1898) Beitrag zur Kenntniss der hyalinen Körper in Magenpolypen und anderen Geweben. Virchow's Arch., *153*, 207–220. — 26. SCHILDKNECHT, O.: (1932) Zur Pathogenese verkalkter Schichtungskugeln, sog. „Corpora amylacea" in der Lunge. Virchow's Arch. *285*, 466–480. — 27. SCHINZ: H. R., BAENSCH, W. E., FRIEDL, E. und UEHLINGER, E.: (1952) Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 6. Lief. Georg Thieme Stuttgart. — 28. SHARP, M. E. und DANINO, E. K.: (1953) An unusual form of pulmonary calcification: „Mikrolithiasis alveolaris pulmonum." J. Path. Bact. 65/2, Illus 17, 388–399. — 29. SIEGERT, F.: (1892) Untersuchungen über die „Corpora amylacea sive amyloidea". Virchow's Arch. 129, 513–547. — 30. SIMON, G. und REDEKER, F.: (1930) Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 2. Aufl., Curt Kabitzsch. Leipzig. — 31. STUMPF, R.: (1910) Über „Corpora amylacea" der Lungen mit Riesenzellen. Virchow's Arch. *202*, 134–144. — 32. WICHMANN, G.: (1896) Die Amyloiderkrankung. Beitr. path. allg. Path. *13*, 486–628. — 33. ZAHN, W.: (1878) Über Corpora amyloidea der Lungen, Virchow's Arch., *72*, 119–129.

ДАННЫЕ К ПАТОЛОГИИ MICROLITHIASIS ALVEOLARIS MILIARIS PULMONUM

Л. БАРЛА-САБО и ДЬ. ПЕТРАНЬИ

В данной статье авторы излагают результаты основанной на биоптическом и лабораторном исследовании патологической обработки случая **microlithiasis alveolaris miliaris pulmonum** в молодом возрасте, о котором впервые ставил диагноз в детском возрасте *Петраньи*, и о котором он сообщил с рентгенологической точки зрения вместе с *Жебёком*. До 1 3 летнего возраста больного в анамнезе имели место повторные бронхиты и воспаления легких и в 8 летнем возрасте альвеолярный микролитиаз развился уже в такой мере, что результат рентгеновского исследования подражал картине хронического милиарного туберкулеза. Возможность диагнозы **microlithiasis alveolaris miliaris pulmonum** возникла в 13 летнем возрасте больного и вскоре нашла свое подкрепление биоптическим исследованием. Распространявшиеся и на обмен Ca лабораторные исследования не предоставляли значительных характерных данных. Биоптическое гистологическое исследование выявляло те же характерные изменения, обнаруженные уже в вскрытых до сих пор случаях. Образование микролитов авторы объясняют слущиванием альвеолярного эпителия и обызвествлением слущенных клеток или возникших из последних гигантских клеток. В описанном авторами случае гистологическими способами не удалось выявить отека. В связи с формальным генезом микролитов можно установить, что они с генетической и морфологической точек зрения являются в большой степени подобными образованиями как амилоидное тело легких, но в противоположность мнению *Лейхера* (15), относительно преформированного генеза можно установить, что в данном заболевании нарушение обмена Ca не играет роли. Тем более значительную роль следует приписывать повторно происходящими или хроническими воспалительными процессами в легких. *Шарп* и *Данино* (27) обращают внимание на значение ревматического пневмонита. Описанные *Манцом* (19) обызвествленные гифы в остальных сообщениях не упоминаются. Упомянутая *Манцом* роль экзогенных веществ – оспорима. Ввиду того, что камнеобразование и сопутствующие интерстициальные-десквамативные изменения распространяются в случаях альвеолярного микролитиаза диффузно на оба легких, то по мнению авторов правильнее было бы говорить о перестройке (Umbau) легочной ткани вследствие воспаления, и не о непосредственных воспалительных изменениях. Повторные воспаления, по всей вероятности, посредством воздействия на кровообращение и лимфообращение легочного комплекса, дают толчок к диффузному и прогрессирующему циррозо-подобному изменению, которое сопровождается образованием костей и камней. Микролитиаз является затяжным заболеванием, в ходе которого можно различать две фазы. В первой фазе имеет место хроническое интерстициальное изменение, происходящее в легких, с десквамацией эпителия, образованием костей и камней. Во второй фазе появляется при повышающемся фиброзе декомпенсация сердца. Между двумя фазами не имеется резкой границы. Развитие кардиальной декомпенсации, как правило, происходит в взрослом возрасте. Итак, микролитиаз легких не является следствием недостаточности кровообращения, а наоборот – постепенно прогрессирующее изменение легких обусловливает недостаточность кровообращения и смертельный исход болезни.

A CONTRIBUTION TO THE PATHOLOGY OF THE MICROLITHIASIS ALVEOLARIS MILIARIS PULMONUM

L. BARLA-SZABÓ and GY. PETRÁNYI

PETRÁNYI has been the first to diagnose and study alveolar pulmonary microlithiasis in a living child. The X-ray findings of the case have been published by PETRÁNYI and ZSEBŐK (22). In the present paper the results of the pathological finding in the same case will be reported on the basis of biopsy and laboratory examinations.

History included repeated bronchitis and pneumonia between the patient's first and third years of life; alveolar microlithiasis became so pronounced by the time the child had reached the eighth year that the X-ray pictures made at that time resembled chronic miliary tuberculosis. The possibility of microlithiasis alveolaris miliaris pulmonum had first been suspected at the age of thirteen years and was soon confirmed by biopsy. No data of interest were obtained from laboratory examinations, extended also to Ca-metabolism. Histological examination of the biopsy specimen of the lung revealed the same characteristic lesions

which are usually found post mortem. It is suggested that the microliths originate from desquamated alveolar epithelium ; this, or the giant cells arising from it then undergo calcification. Oedema could not be demonstrated by histological methods in this case. Genetically and morphologically the microliths are very similar to the amyloid bodies of the lung ; in contrast to LEICHER's (15) theory that it is these pre-formed bodies which become calcified, the authors are of the opinion that calcium is already precipitated in the initial stage of the formation of the microliths. As regards causal pathogenesis, it may be stated that disturbance in calcium metabolism has no part in the disease, whereas repeated or chronic inflammatory processes in the lung are considered important pathogenetical factors. SHARP and DANINO (28) pointed to the significance of rheumatic pneumonitis. The calcified hyphae, described by MANZ (19) have not been mentioned by other authors. It is doubtful whether MANZ was right in attributing importance to exogenous substances. Considering that in alveolar pulmonary microlithiasis the formation of microliths and the conscentior interstitial-desquamative changes extend over both lungs, it is thought more correct to speak, instead of direct inflammatory lesions, of a reorganization („Umbau") of the pulmonary tissue induced by inflammation. It seems that, by influencing pulmonary blood- and lymph circulation, repeated inflammations diffuse and progressing changes to develop in the lungs. The changes are then accompanied by formation of bones and calculi.

Microlithiasis is a prolonged disease in which two phases can be distinguished. The first is that of chronic interstitial lesions in the lungs, associated with epithelial desquamation and the development of calculi and osseous tissue. The second phase is characterized by increasing fibrosis and cardiac decompensation. There is no sharp boundary between the two phases. As a rule, cardiac decompensation does not occur before the patient has reached adult age. Pulmonary microlithiasis is, accordingly not due to circulatory insufficiency. On the contrary, it is the gradually progressing pulmonary lesion which leads to circulatory insufficiency, thus to become fatal to the patient.

Dr. László BARLA-SZABÓ, Budapest, XI., Fadrusz utca 4. Ungarn.
Dr. Győző PETRÁNYI, Budapest, II., Csévi út 7. Ungarn.

Department of Pathology, Central Laboratory and Department of Medicine of the Hungarian State Railways Hospital, Budapest
(Director: L. Oó)

THE PATHOGENESIS OF FULMINANT HEPATITIS

I. Sümegi, L. Goreczky and I. Róth

(Received March 9, 1955)

Infectious hepatitis was the only ep demic to have attained almost pandemic proportions among the fighting units during World War II. The number of fulminant cases with a fatal course increased considerably towards the end of the war.

This paper presents 13 cases of the hyperacute form of this disease known in the literature as fulminant hepatitis. Lucké and Mallory, Werthemann and Bodóky, and other authors regard hepatitis as fulminant when the appearance of clinical symptoms is followed by death in about 15 to 20 days.

Of our 13 patients, 9 died within 10 days, and 4 within from 14 to 20 days after the first manifestations of the disease. In the 4 most acute cases death ensued as early as in 2 to 5 days.

Male and female patients were involved in equal proportions; of them 8 were under 50 years, including 2 children (3 months and 3 years, rsepectively), and 5 were more than 50 years old.

The disease invariably began with complaints of dyspepsia associated with slowly progressing jaundice. Later symptoms were on the whole similar to those encountered in yellow atrophy; all case records included more or less marked derangement, restlessness, insomnia, and excitement, which soon passed into drowsiness, depression and gradual coma.

Autopsy showed that the liver of adult patients was mostly smaller than normal, with weights varying between 600 and 1100 g; only in three cases was the liver of normal size. It was flabby, and the colour brownish-yellow or greenisch, depending on the degree of jaundice; the structure was usually well observable. The centre of the lobules was hyperemic and reddish, the margins were a yellowish brown. Many of the examined kidneys were larger than normal; their capsules stripped easily; they were found to be very fragile and of a yellowish brown colour. The cut surface showed a vivid pattern. Apart from incidental diagnoses, the general picture was completed by more or less grave haemorrhages all over the body, either under the mucous membranes or interstitially. Miliary tuberculosis without previous pulmonary lesion was encountered

in one of the cases, while atrophic disintegration was found to be present in the cirrhotic liver in another one.

The most striking feature revealed by histological examination was the rapid and nearly complete destruction of the parenchymal liver cells (Fig. 1). Sections were hardly recognizable. Not infrequently, the lobule was found to have been entirely destroyed, with no observable intact hepatic cell left. Haemorrhages variegated the picture. The proliferation of the biliary ducts was always intensive ; a widespread cellular infiltration was encountered in the periportal connective tissue, and frequently also at the site of the destroyed parenchyma, in which lymphocytes, a few plasma cells, and sometimes a fair number of eosinophils could be observed. The same types of cells could be seen accumulated in the often dilated capillaries. With Azan the cytoplasm of the degenerating hepatic cells stained purplish blue. The argentaffin structure remained on the whole fairly preserved and easily recognisable even in areas where destruction had been less complete and sometimes as much as one third of the lobule had escaped destruction. Necrosis in these areas was most marked in the centre of the lobules, where the cells took no nuclear stain and were devoid of fat. On the other hand, nuclear staining was more or less normal in the marginal cells where also finely or coarsely distributed fat was frequently seen, and regenerating hepatic cells could early be observed.

Following the law of hepatorenal compensation, the kidneys too revealed frequent and grave pathological changes. Faintly staining and finely granular exudate was found to have accumulated between the walls of Bowman's capsule, while the mesoangium and sometimes also the capsule of the glomeruli was thickened or, in some cases, grown together. The epithelial cells of the convoluted tubules were swollen, finely granular, with droplets of fat in most of them. Their nuclei did not take the stain, or only scarcely. In the lumina of the tubules there were frequently hyaline casts which stained red or blue with Azan. The general picture was that of glomerulonephrosis (Fig. 2).

The impulse to go into a detailed study of the cases briefly described in this paper had been given by a 24 year old patient who observed his symptoms clearly and died within 48 hours from the onset of the disease. This patient emphasized that he had no prodromal symptoms, and felt completely well until the sudden outbreak of jaundice and the accompanying great debility and general weakness. He became comatose 24 hours later and notwithstanding all the therapy applied died on the following day. Histological examination revealed complete disintegration of the hepatic parenchyma, while the kidneys were in the initial stage of developing the above-described pathological changes.

The histories of our patients were at once carefully restudied and wherever possible supplemented with information gained from their relatives. In this manner it was discovered that 10 out of the 13 patients had gone through previous illnesses damaging the liver. Four of them had suffered from lues and

had been treated with salvarsan, three having received the last treatment some years, and one 9 months ago. The revised history of three of these patients included also other diseases injurious to the liver, such as jaundice, grave food popisoning with urticaria, or Basedow's disesae with cardiac incompensation.

Table

No.	Name, sex, age, date	Earlier hepatic damage	Duration of present illness; special symptoms	Renal function	Results of post mortem examination
1	F. L. male, 24 years, 4, 7, 1950 (H 619)	2 years ago icterus for 4 weeks	2 days. — Intensive restlessness, delirium, coma, subicterus	Albumin, hyaline and granular casts	Total disintegration of liver. Renal lesion
2	B. B. female, 38 years, 4, 17, 1950 (H 754)	Antiluetic treatments	1 week. — Deranged, restless, coma. Wassermann negative	Albumin, hyaline casts erythrocyt.	Yellow atrophy. Renal lesion
3	F. K. male, 63 years, 12, 12, 1951	Antiluetic treatments 10 years ago. Hepatitis 7 years ago	10 days. — Deranged, restless, coma. Wassermann neg.	Neg.	Acute disintegration in cirrhosis
4	S. S. female, 41 years, 7, 10, 1951 (H 210)	Puerperal ecclampsia	10—12 days. — Deranged, unintelligible words, coma	Traces of albumin	Total disintegration of liver
5	T. J., 3 months, 2, 11, 1951 (H 233)	Purulent otitis	8—10 days. — Restless, later drowsy	Not examined	Total disintegration of liver
6	K. B. female, 28 years, 3, 11, 1951 (H 234)	«Meat poisoning» 1 year ago, urticaria. Wasserm. ++++ No treatment	5 days Febrile. Jaundice in the last 4 days. Restlessness, then coma	Traces of albumin, erythroc., casts	Total disintegration of liver. Renal lesion
7	A. F. 3 years, 10, 3, 1952 (H 72)	Otitis, pneumonias	4 days Restlessness, coma	Traces of albumin. Erythroc. cylinders	Yellow atrophy. Renal lesion
8	E. G. male, 46 years 14, 3, 1952 (H 76)	Basedow's disease, Krogh + 91%. Earlier incomp. Wasserm. +++	17 days Insomnia	Traces of albumin. Erythroc.	Yellow atrophy. Renal lesion

No.	Name, sex age, date	Earlier hepatic damage	Duration of present illness; special symptoms	Renal function	Results of post mortem examination
9	T. L. male, 63 years, 27, 5, 1952 (H 179)	Repeated pneumonia. Pleuritis	6—8 days	Traces of albumin. Erythrocytes	Acute hepatitis Renal lesion
10	M. J. male, 51 years, 6, 11, 1953 (H 389)	Jaundice 20 years and 1½ year ago. Jaundiced for the last 3 days	About 20 days Restless, later depressed; sopor.	Traces of albumin	Yellow atrophy Renal lesion
11	F. J. female, 78 years, 7, 9, 1953 (H 322)	Pneumonia 2 years, jaundice 1½ year ago	About 20 days Does not sleep	Traces of albumin. Erythroc.	Acute hepatitis
12	K. T. male, 59 years, 1, 8, 1953 (H 241)	Operation on the prostata, chronic heart failure	14 days Restlessness, coma	Albumin pos.	Total disintegration of liver. Renal lesion
13	F. V. female, 14, 7, 1954 (H 224)	Abdominal operations. Cardiac incomp.	9 days Intensive restlessness	Traces of albumin	Total disintegration of liver. Renal lesion

One of the other patients had previously ecclampsia with serious hepatic injury before delivery, while three had previously jaundice lasting several weeks. In the history of two further patients there were, besides old abdominal operations, other factors injurious to the liver, such as cardiac insufficiency, and conditions of incompensation. No direct hepatic damage was found in the two children and in one of the adults : their case histories contained only healed pneumonia, otitis and enteritis.

The history of GY. GÁL's infantile patients (from 4 to 14 months) with fulminant hepatitis likewise registered former otitis, pneumonia, and enteritis (personal communication).

In the aetiology of hepatic lesions, inadequate, protein-deficient nutrition must not be disregarded as a possible causative factor (LÜHRS, GRIESHAMMER, KETTLER, LUCKÉ and MALLORY). Hyperthyroidism is also known to damage the liver, especially in Graves' disease or during fast (BLACK—SCHAFFER, HABÁN, SEALY, SIEDE). *Szodoray* stresses the promptly damaging effect on the liver of syphilitic infections, and the present authors confirm having encountered in similar cases an increase in coproporphyrin I, as a symptom characteristic of hepatic lesion (SÜMEGI). Similar reports concerning the effect of syphilis and salvarsan were made by SIEDE, BARSKIJ, FINDLAY and WILLCOX. That pregnancy aggravates the course of hepatitis was observed by GOVAN and MCGILLIWRAY, DOZORETS and BELUSOVA, URANGA—IMEZ, ELLEGAST, and others. Also, various infections are known to have an

adverse effect upon the liver, such as typhoid fever, salmonellosis, brucellosis, malaria, etc. Hepatic injury or development of the hepatorenal syndrome following abdominal operations have been reported recently by DE LOYERS and TOUSSAINT, HARTL, NORDMANN, and RUNYAN. Cases of hepatic lesions due to statis were observed by WALLACH and POPPER, GLYNN and HIMSWORTH, HEUBNER.

On the strength of these reports, it appears justified to state that the above described cases of previous jaundice, ecclampsia of pregnancy, diverse infections, or abdominal operations in the history of our patients afford support for the assumption that the liver may have been injured many years before the present fatal disease. Equally, there is every reason to suppose that the old hepatic lesions had healed, since prior to the present disease none of the patients showed any symptoms which would have pointed to a hepatic damage.

It is therefore reasonable to regard the old hepatic lesions recorded with such a high percentage in the history of our patients, as pathogenic factors in the development of the fulminant hepatitis to which they succumbed (NISSEN).

SPERANSKY et al. found that injuries of the nervous system may have permanent, if not always visible, effects on the organism. It was proved in animal experiments that another lesion, even if it is of a quite different nature and occurs much later, may in a number of cases provoke much graver, sometimes fatal, dystrophic disease. For example, a small surgical intervention around the hypophysis may cause a tetanus, healed half a year before, to reappear and lead to death. The intervention in question has in this case furnished the so-called „Zweitschlag" — the second blow.

BERNARD holds that every focal lesion of the autonomic nervous system manifasting itself on the skin or in the viscera, has its particular central cause, and he regards this fact as a general law of pathology.

The relations between liver and nervous system have long been known. Adynamia, apathy, stupor, ataxia, or psychomotor excitement growing to delirium, and disturbed sleep are described by the authors in connection with acute hepatic insuffiency, and especially fulminant hepatitis (DOZORETS and BELUSHOVA, KOLBER, GAUPP, BODECHTEL). Organic symptoms such as Babinsky's sign, clonus and meningitis were found by LUCKÉ and MALLORY. Encephalitic symptoms were observed by THORLING, and extrapyramidal symptoms by SIEDE. All this goes to show that nervous lesions may manifest themselves in various forms during hepatitis and that although the descriptions of the morphological changes in the nervous system are still rather incomplete, it is quite probable that even the healing symptoms are rooted in anatomical changes.

As the experimentally induced second injury of the nervous system led to a positive result in SPERANSKY's said experiments, and as preceding hepatic injury had occurred in the majority of our cases, studies were undertaken with a view to establish the effect of such prodromal lesions and, in this manner, to approach the gist of the problem.

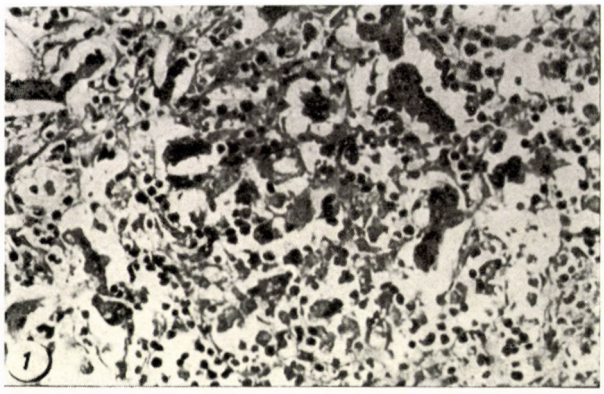
There are reports on occasional attempts of this kind in the literature, although they were usually made with other objects in view. For instance, *Opie* in his classical experiments administered to dogs pretreated with phosphorus and chloroform immediately after sensitisation, E. coli, proteus and streptococcus extracts. The liver of these dogs showed graver lesions than those of the controls ; the livers became exceedingly sensitive to bacterial toxins. BENNET, DRINKER and WARREN increased the effect of chlorinated hydrocarbons by the administration of various hepatic poisons. BLACK—SCHAFFER, JOHNSON and GOBBEL rendered the liver sensitive to chloroform by feeding thyroid and intensified the effect by starvation. HARANGHY could greatly aggravate lesions in the spleen and the reticuloendothelial system of animals by sensitizing them with Dick's toxin first, and treating with diphtheria toxin a few hours later.

Substances injurious to the liver were administered to rabbits in our experiments. 25 animals were poisoned with phosphorus, phenylhydrazine, or hepatotoxic cat serum prepared with Masugi's method. The members of the first group received each 0,5 ml. of phosphorus oil through a gastric tube, while those of the second group were given 1 ml. of a 10 per cent phenylhydrazine dilution subcutaneously. The treatments were made at intervals of from 5 to 6 days, and each treatment had been preceded by the preparation of a nephelogram made with the blood of the animal according to Weltmann's method. The treatment was discontinued as soon as there was a marked deviation, which usually happened after 2 to 4 treatments. Some of the animals died nevertheless, while the complete recovery of the rest was controlled by nephelometry six weeks later. After a rest of four more weeks the experiments were continued with apparently perfectly healthy animals. Examination of the liver of those animals which had died, showed the well-known symptoms of phosphorus and phenylhydrazine poisoning, which will not be discussed here in detail. The kidneys invariably revealed the signs of glomerulonephrosis. A detailed report on these examinations was submitted to the Congress of the Hungarian Society of Pathologists held in 1952.

To prepare the hepatotoxic serum for the third group, 1 to 5 ml. of an emulsion made from saline-perfused rabbit livers was injected into the abdominal cavity of cats 5 to 6 times, at intervals of four days. A week after the last injection, the animals were bled and the serum was administered intravenously to rabbits every fourth day in doses of 8 to 10 ml. While some of the animals died with or without shock symptoms, the nephelogram of the rest showed a marked deviation after 3 to 5 injections. As soon as this was found to be the case, treatment was discontinued until the normalisation of the nephelogram. After a rest equal in duration to that given to the members of the preceding groups, the further experiments were resumed simultaneously in all three groups.

On examining the liver of the animals prematurely succumbed to the serum, fatty infiltrations were found which began at the centre of the lobule and covered about half of it ; further, a serious lesion which involved a few of the central cells and manifested itself in the lack of nuclear staining, or a nuclear fragmentation, and a granular disintegration of the plasma. The kidneys likewise showed pathological changes, revealed in Azan-stained preparations by the presence of accumulated serous or clotted exudate in many of the glomeruli, by the granular swelling of the epithelial cells in the convoluted tubules, and by the appearance of many blue-staining hyaline casts. The renal lesions were essentially similar to but less marked than those recently described in detail by BASERGA.

Ten of the animals pretreated according to one of the methods described, succumbed to the treatment but the remaining fifteen rabbits healed completely (5 treated with phosphorus, 4 with phenylhydrazine, and 6 with Masugi's method), and their blood recovered normal colloidal properties. After this, there followed a second treatment with another hepatic poison, meant as the „second blow". Seeing that the rabbit liver is very sensitive to chloroform, this drug



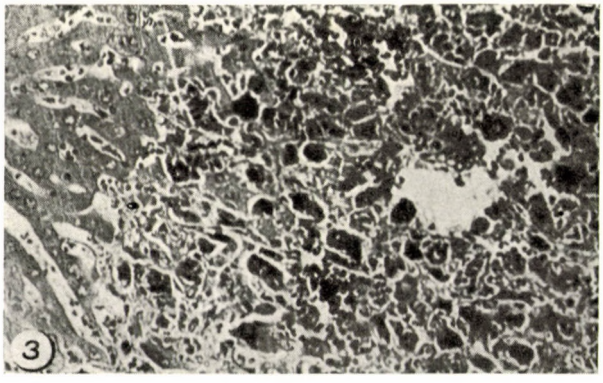


Fig. 1. Liver of case No. 1., under low power. Site of destroyed hepatic cells taken by reticular structure and inflammatory infiltration. Proliferating bile ducts

Fig. 2. Kidney of case No. 1. under high-power. Glomerular capsule thickened : granular exudate between the two walls

Fig. 3. Liver of pretreated rabbit died on 6th day. Centrolobular degeneration of hepatic cells with intact cells at the periphery. Low power magnification

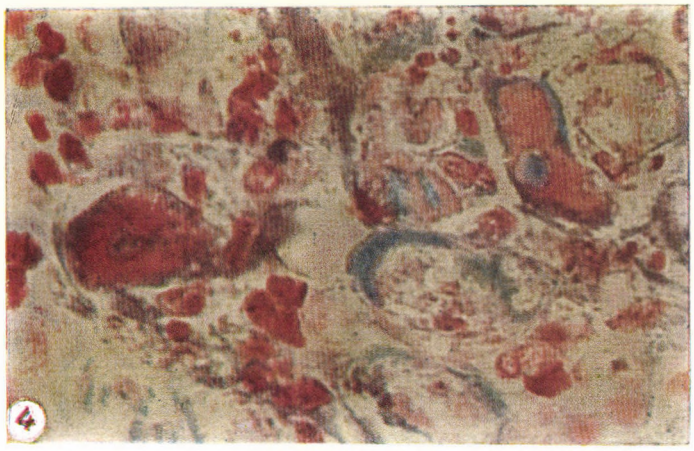


Fig. 4. Liver of pretreated rabbit died on 6th day. Coloured photomicrograph, high-power magnification, Azan stain. The cytoplasm of the destroyed cells stains bluish-violet, red or yellowish-red

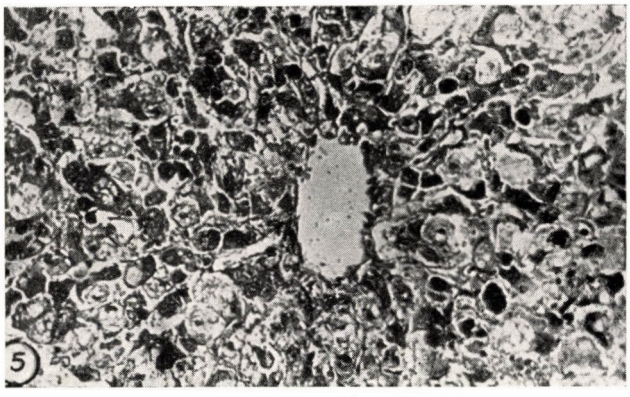


Fig. 5. Liver of pretreated rabbit died on 10th day. Low power magnification. Disintegration extending ower the whole of the lobule

was chosen for the purpose in question. Before using the chloroform, it had been exposed to daylight for 1 to 2 weeks and repeatedly irradiated with quartz light, so as to promote the formation of phosgene. The dose was one twelfth of that known as lethal from WHIPPLE's ZALKA's, and *our* own previous experiments, i. e. 0,1 ml/kg. Simultaneously, 11 controls received the same amount of chloroform without previous treatment.

The following results were obtained.

During the first 48 *hours* 3 animals, 1 pretreated with phosphorus and 2 with hepatotoxic serum, succumbed to the first injection of chloroform. Morphological changes in the liver were found to be slight. In the centre of the lobules around the central vein the cytoplasm of a few hepatic cells stained with eosin more intensively than that of the surrounding cells, and the nuclei in them were found to be pyknotic. Fairly extensive regeneration with many direct mitoses were observed in the intermediate and the marginal zones. The spaces of Disse were empty, and there was hardly any dissociation. The kidneys showed no change at all. No pathological changes could be seen either in the liver or the kidneys of the *controls* which had been sacrificed on the third day.

The situation was entirely different *three days later*, when one more of the animals pretreated with hepatotoxic serum died. Under low power it could be observed that at least three thirds of the lobules were destroyed by a necrotic process that was spreading from the central vein (Fig. 3). The cytoplasm of some of the necrotic cells stained intensively with eosin; their nuclei were pyknotic or fragmented, or covered with a fine granular substance precipitated in the cytoplasm. Occasionally, nuclear staining disappeared altogether. In other cells, biliary pigment and clots of calcium were observed. Under high power, Azan-stained preparations were conspicuous for the protein fragments in the necrobiotic hepatic cells with a swollen cytoplasm, which fragments precipitated in consequence of the gravely disturbed protein metabolism and stained pale blue, red, or orange yellow (Fig. 4). These hues were the same which, in some earlier experiments, had been observed by us in the staining of paraproteins adsorbed to the elastic fibres around malignant tumours. The precipitated proteins gave a positive Schiff reaction and stained bright red when treated according to ROMHÁNYI with toluidine blue and fuchsin at about pH 6,0, and black when treated with Haidenhain's haematoxylin or according to Kockel's fibrin staining method. Van Gieson's stain yielded a bright yellow, and Congo-red a reddish-brown colour. The picture described in the foregoing favours the conclusion that we have to do with Neumann's hepatic cell necrosis (fibrinoid necrosis) simply called eosinophil necrosis by some of the authors. Argentaffin fibres had been destroyed in the necrotic area, and only occasional thick bundles could be observed. (For similar cases in humans see SÜMEGI: 1922).

Examination of the kidneys of this same animal showed glomeruli markedly larger than normal, their capsule containing granular protein exudate, and the

mesoangium thickened. In the lumina of the tubules there appeared casts which stained blue with Azan.

On examining the *control* that was killed the same day, the acinous structure of the liver was seen to have remained fairly preserved and the dissociation not to have reached the markedly advanced stage observed in the animal which had succumbed. Centrolobular fibrinoid necrosis was found to be confined to the immediate vicinity of the central vein, and though pyknotic, the nuclei were invariably preserved. The cytoplasm, which stained a bright red colour with eosin, stained pale blue with Azan, in distinction to the purplish hue of the unimpaired cells but neither coloured proteins, such as had been found in the cells of the test animal, nor the presence of precipitated calcium could be observed. No renal lesions were encountered.

No aminal having died in the following two days, 1/6 of the lethal chloroform dose (0,2 ml/kg) was administered again subcutaneously to all survivals. Upon its effect six pretreated animals died with hepatargic coma and with jaundice between the *9th and 13th day* (2 with Masugi, 2 with phosphorus, 2 with phenylhydrazine pretreatment).Two controls were sacrificed on the 14th day.

The histological pictures of liver and kidneys were alike in all test animals, irrespective of the kind of pretreatment they had received. Half, three-thirds, or even the whole of the lobules was found to be necrotised in the liver of all animals with the exception of one that had been pretreated with phosphorus. Necrosis was in character similar to, though more extensive than, the lesions in the first week (Fig. 5). Symptoms of fibrinoid necrosis were seen in the centre of the lobules ; many of the cells were no longer visible, having undergone lysis. The cytoplasm of other cells stained blue with Azan but in these cells the nucleus did not stain. Some cells were small, their cytoplasm bluish violet, the nuclei small and pyknotic (cellular collapse, HELMKE). Dissociation was complete in this area, with no structure recognisable, the central vein being the sole guidance left. Necrosis spread to or beyond the intermediate zone which was followed by a layer of peculiarly changed, conspicuously large and swollen cells with finely granular, bluish, bluish-violet and red, or finely and uniformly vacuolated cytoplasm (Fig. 6). This layer extended either right to the edge of the lobule, or was followed by a thin marginal layer of intact cells. In the liver of the phosphorus-treated animal which formed the exception, there was hardly any necrosis ; vacuoles were predominant in it. The argentaffin fibres, too, were found to have been destroyed in the necrotic areas.

Apart from the one (phosphorus treated) exception changes were present in all the kidneys : exudate in Bowman's capsule similar to that seen in the first week ; a swelling of and a weak nuclear stain in the epithelial cells of the convoluted tubules ; the appearance of hyaline casts staining blue with Azan. Blue- and red casts, resembling those in myelomatous kidneys, were observed to appear in one of the phenylhydrazine-treated animals.

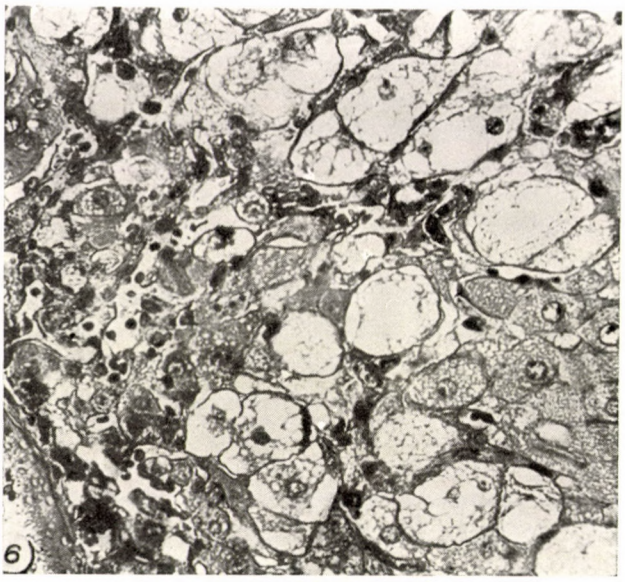


Fig. 6. Liver of pretreated rabbit died on 13th day. High power magnification. Observe „water-poisoned" big cells with vacuolated cytoplasm

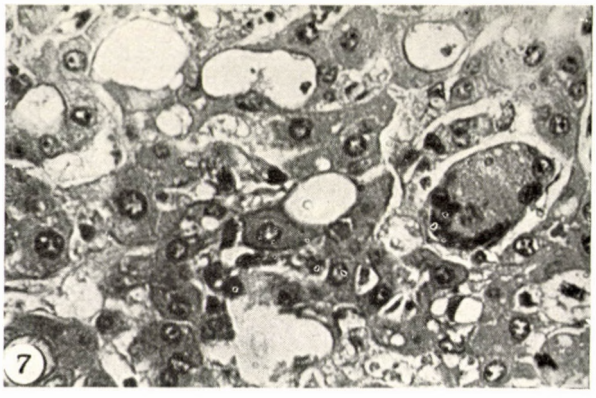


Fig. 7. Regeneration and formation of giant cells visible in control animal killed at the same time

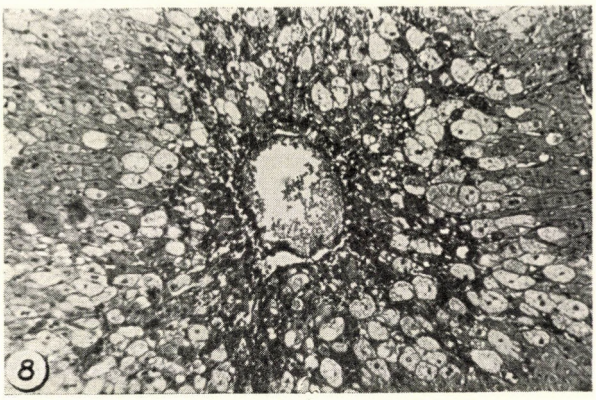


Fig. 8. Liver of pretreated rabbit died on 17th day. Low power magnification. Centrolobular regeneration; masses of cells with vacuolated cytoplasm in the intermediate zone

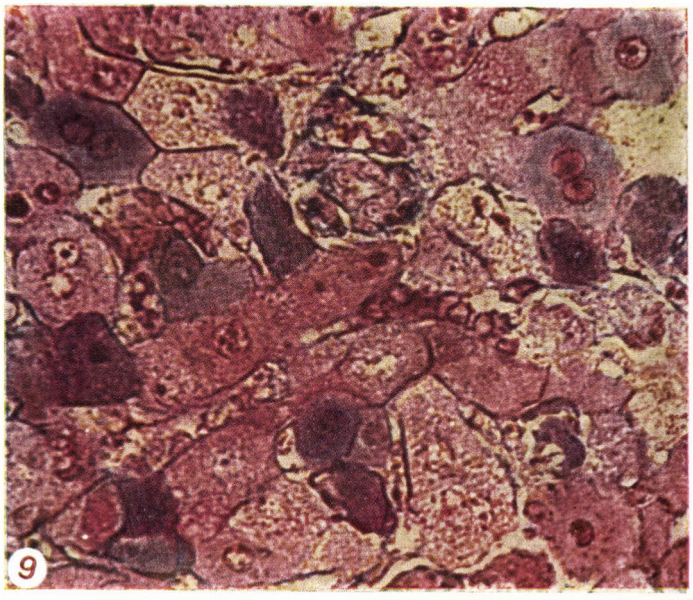


Fig. 9. Liver of preetrated rabbit died on 18th day. High power magnification; coloured photomicrograph, Azan stain. Hepatic cells in the regenerating area in mosaic arrangement. Cytoplasm of intact cells is reddish, that of vacuolated cells pale red, of not yet regenerated cells blue or bluish-violet

The liver of one of the two *controls* showed slight fibrinoid necrosis and marked vacuoles. It was conspicuous for its regenerative tendency at this early stage, displaying irregularly arranged masses of centrolobular cells which, small as they were and dark as their cytoplasm was, had a well stained nucleus, without as yet argentaffin fibres between them. From these central cells towards the lobule margins, numerous mitotic cells and the formation of multinuclear giant cells could be observed (Fig. 7). In the liver of the second control animal there was no necrosis, but the vacuoles and the regenerative tendency were unmistakeable. In the centre of the lobules regeneration even of the reticular argentaffin fibres was noticed to have begun. In the glomerular capsule there was exudate and in the tubuli a few bluish hyaline casts to be found.

At the end of the second week, one third of the lethal chloroform dose had been injected subcutaneously into the surviving animals, and this killed all but one of the pretreated rabbits within 3 days (2 phosphorus, 1 phenylhydrazine, 1 hepatotoxic). Two controls succumbed and three were sacrificed on the following day.

The liver of the *pretreated* animals was similar in appearance to that of the rabbits which died in the second week, with the difference that regenerative signs were clearly visible in all of them. Although necrosis was seen to had been at least as widespread as in the earlier animals, fibrinoid necrosis was no longer dominant, the destroyed centrolobular cells were already adsorbed, and their place taken by a reticular framework. In the same area the collapsed cells began to recover, and masses of regenerated fresh hepatic cells with small nuclei and narrow plasmatic margins began to show in their vicinity. These were either still lying in unarranged heaps, all but resembling hepatic adenoma, or were beginning to arrange themselves in rows. While hardly any reticular fibres were discernible among the unarranged cells, a rather thick argentaffine network could be seen commencing to regenerate among the rearranged cells. It was clearly visible that the fibres which had survived in the periportal space began to grow towards those spreading from the direction of the central vein. Vacuolated cells almost dominated the picture in some of the sections (Fig. 8). It was interesting to see how in the apparently healed areas the cells which had not yet quite recovered and the cytoplasm of which still stained a purplish or pale blue with Azan, arranged themselves in a peculiar, mosaic pattern among the red hepatic cells (Fig. 9). A fair number of giant cells was observed at the margins of the regenerated parts.

As regards the kidneys of these animals, they either presented a completely normal structure, or showed the above described lesions, though on a much smaller scale.

In two of the three *controls* which had died, hepatic lesions were similar to those in the pretreated animals ; in the third control centrolobular dissociation was very slight. The two controls sacrificed likewise showed but slight

hepatic lesions. Only one of these five animals had intact kidneys, the others presented renal lesions similar to those in the pretreated animals.

The one surviving animal, which it will be remembered had been pretreated with phenylhydrazine, and the last two control animals were given a lethal (1,2 ml/kg) dose of chloroform *at the end of the fourth week*, which killed them in 2 to 3 hours. Their liver showed almost complete restitution, with only the centrolobular dissociation, a few larger Kupffer cells filled with pigment, an occasional vacuolated cell, or a cell with violet cytoplasm pointing to the disease that had recently run its course in the animal. No traces were left of the changes in the kidneys.

In the following it is attempted to explain some of the described phenomena.

1. The *vacuolated cells* contained neither fat nor glycogen. It was demonstrated by WHIPPLE's, ZALKA's, and *our* own previous experiments that these cells presenting the picture of „water poisoning" are the morphological expression of extrarenal water retention of hepatic origin which accompanies serious hepatic damage and can be traced back to hypoxaemia. It was termed „Zellwassersucht" by FISCHER—WASELS, „acute hydrops" by APITZ, and „urticaria of the hepatic cells" by PRIBRAM and UPHAM. Some authors are of the opinion that these cells contain another substance besides water; however, SIEGMUND, for instance, does not identify it and only attributes importance to the physico-chemical disturbance. ATERMAN, on the other hand, takes the substance in question for glyco- or lipoprotein. Yet, in our experiments periodic acid fast substance were encountered only in necrotic and not in vacuolated cells. Very important is, however, ATERMAN's finding of ice crystals in vacuolated cells in sections which were frozen with Altman—Gersh's method. The increased uptake of water is attributed to hypoxaemia by most of the authors. Whether in consequence of the endothelial lesion, of the increased capillary permeability or of the dissociation, the circulation is disturbed in grave hepatitis, especially in the centre of the lobules, and this then causes the inner milieu to become acid and the cells to absorb water (VOEGT, BENDA—ELLEGAST—RISSEL). STATE, RAUCH and MÜLLER also emphasize the significance of circulatory conditions. On injecting hepatic poison intraportally, these authors observed increased portal pressure associated with oliguria and even anuria. ZISSLER and ZISSLER attribute even the cerebral symptoms associated with hepatitis to the escape of fluid through the damaged hepatic capillaries and the consequential diminution of plasma and blood volume. AXENFELD and BRASS lay stress upon the neurovascular point of attack in hypoxaemic parenchymal lesions. While all these data seem to favour the assumption that the pathologic water uptake of the injured hepatic cells is caused by circulatory disturbance and hypoxaemia, numerous other data in the literature point to the liberation of histamine-like substances as a possible factor in the development of the phenomenon.

2. The *renal lesions* found in experimental animals are frequently encountered in human subjects suffering from hepatitis.

BERMAN and POLAK, for instance, demonstrated such lesions in 22,2 per cent of their patients with infectious hepatitis, and in 19,4 per cent of those with serum jaundice. LESLIE, AMERIO, and VERCELLONE observed reduced urea clearance in 50 per cent of patients suffering from various diseases of the liver. Pathological changes largely identical with those described in this paper were observed by LUCKÉ and MALLORY in 80 per cent of their cases. It is, after all, more than a hundred years since ROKITANSKY described the cholaemic nephrosis which he invariably found in patients who had succumbed to hepatic disease. SIEDE believes the disturbances of fluid metabolism to be of extrarenal origin, and this theory seems to be confirmed by the capillary lesions, the increased permeability, and the frequently occurring cases of hypalbuminaemia observed by EPPINGER and other authors. SIEGLER and FALUDI found a reduced creatinine clearance in 80 per cent of their cases. SZABÓ, ZSOLDOS and RÉV reported a decreased glomerural filtrate and a low filtration fraction in acute hepatitis. They hold these changes to be consequential upon shock. Arriving at similar results, SÁRY, BRETÁN and B. RÓNA emphasized the significance of circulatory disturbances. Histological examinations by LÁSZLÓ and GAÁL revealed in every case of hepatitis the lesions which had been described by FAHR, ZOLLINGER, and RÓNA, and termed glomerulonephrosis. Similar lesions after burns and traumatic injury were observed by FARKAS and ENDES, respectively.

Of the case histories of our patients, 11 included previous proteinuria, and 3 previous haematuria. Urinary analysis was negative in one case, while no such analysis was made in another. The fulminant course of the disease left no time for thorough kidney function tests in any of the cases.

Considerations of space do not allow us to deal in detail with the pathogenesis of the renal lesions observed, or with their connection with the hepatorenal syndrome. Nevertheless, mention must be made of OETTEL's experiments, in which similar renal lesions were induced by the administration of homologous liver extract, and of those of LETTERER and SEYBOLD, who produced such lesions with foreign serum. Obviously, it is very probable that besides disturbed permeability and circulation, also disturbances of the protein metabolism have to be regarded as important factors. This assumption is justified not only by the findings of the said authors but also by our own earlier investigations, the observations of BINDER and MESTERHÁZY, and the present experiments, in which in the damaged cells broken-up hepatic proteins were present in the form of paraproteins, giving different colours on staining with Azan.

3. As regards destruction and regeneration of the argentophil fibres, this was discussed by one of us in 1934. (*Sümegi*), when it was shown that, in contrast to viral hepatitis, the argentophil fibres die off within the area of centrolobular necrosis consequent upon the action of chloroform. On the site of the necrosis, first there appear fresh hepatic cells with no argentophil fibres demonstrable among them by silver impregnation. Thereafter new argentophil fibres begin to arise from the direction of both the centre and the periphery with a simultaneous arrangement of the fresh cells into trabecules. It is possible that this process is also connected with regeneration of the capillaries. It was found both in the earlier and the present experiments that newly formed hepatic cells are considerably more resistant to repeated and increasing doses of chloro-

form than cells treated for the first time. At the time it was assumed that the degenerating hepatic cells acted as antigens, against which antibodies were formed to protect the new cells from being poisoned.

We see no reason to abandon this hypothesis and still deem it probable that the newly formed argentophil fibres contribute to the development of the above-assumed protective mechanism, for the structures arising from the connective tissue ground substance readily adsorb immune substances. This has been shown by us in respect of elastic fibres adjacent to malignant tumours (BERNÁTH, SÜMEGI—GORECZKY—RÓTH).

One should keep an open mind on the subject until further investigations have been made, for even if viewed only in the light of the present experiments the disease induced in the rabbits appear to be partly an increased allergy-like sensitiveness of the liver to the second hepatic poison, and partly an increased resistance of the regenerated hepatic cells to the repeated, in fact growing, doses of the poison. The allergic process has no absolute morphological characteristics (BERGER, ALBERTINI). The results of our investigations make it highly probable that the chronically disintegrating hepatic proteins exert a sensitizing effect, and it is equally probable that the antibodies formed in the process offer protection against further disintegration (v. also BENKŐ, SCHEIFFARTH).

Surveying the experimental results we find that of the 15 animals, which after a preliminary hepatic injury had been given a renewed sublethal dose of hepatic poison, 10 died within 12 days of the intoxication. With the exception of the comparatively slight lesions in the three animals that died within the first 48 hours, all the rest presented the picture of hepatic necrosis of a partly fibrinoid character accompanied by the gravest desctruction, quite similar to the fulminant hepatitis encountered in human subjects. At the same time, none of the controls died, and the lesions seen in those killed were similar to, but considerably less extensive than, the changes in the test animals. Signs of regeneration were and remained evident in and after the third week, notwithstanding repeated doses of chloroform.

In our opinion, the model experiments described in this paper confirm the decisive significance of the sensitisation produced by previous hepatic damage mentioned in the history of our patients suffering from fulminant hepatitis and, further, they support the view of the probably allergic nature of the rapid hepatic disintegration consequent upon the antigen-like effect of the fresh injury during the second illness. Obviously, the essence of the process is to be sought for in the auto-antigen-antibody reactions. Experiments to demonstrate these reactions are in progress. The significant part attributed to the nervous system in the process seems to be substantiated by the fact that the „second blow" runs the course prepared by the first lesion almost with the speed of a conditioned reflex.

Summary

13 cases of fulminant infectious hepatitis have been described, of which in ten subjects the condition had been preceded by some earlier disease injurious to the liver. Animal experiments have proved these previous processes to be significant pathogenic factors. Hepatic damage had been induced in animals, and after this had subsided, they were again treated with sublethal doses of hepatic poison. The 2/3 part of the animals died within 12 days of the intoxication. Their liver showed gravest destruction similar to that observed in human patients, while the sacrificed controls displayed considerably less extensive pathological changes. In the authors' view the pathogenic significance of previous hepatic lesions consists in that the protein decomposition products, formed during the first illness and acting as autoantigens, sensitize the liver and bring about a rapid allergic disintegration during the fatal second disease.

REFERENCES

1. APITZ : (1940) Die Paraproteinosen. Virch. Arch. *306*, 631. — 2. ATERMAN : (1952) Some local factors in the restoration of the rat liver after partial hepatectomy. II. Watery vacuolation. Arch. Path. *53*, 209. — 3. AXENFELD and BRASS : (1943) Klinische u. bioptische Untersuchungen über den sog. Ikterus catarrh. Frankf. Ztschr. Path. *57*, 146. — 4. AXENFELD and BRASS : (1943—44) Weitere Beiträge zur Morphologie u. Pathogenese d. Hepatitis epid. ibid. *58*, 220. — 5. AMERIO and VERCELLONE : (1952) Significance of the urea clearance in liver diseases (Ital.) Exc. Med. VI. 6/9. 1328. — 6. ALBERTINI : (1954) Bedeutung der Allergielehre für die Pathologie. Schweiz. Ztschr. Allg. Path. Bakter. *17*, 1. — 7. BERGER : (1937) Discussion to Wätjen : Zentrale Läppchennekrose der Leber und Allergie. Verh. Dtsch. Path. Ges. : Zentralbl. Allg. Path. Path. Anat. *68*, 30. Tgg. Erg. Bd. S. 148. — 8. BENKŐ : (1954) Autoagressive Diseases (Hung.) Magyar Belorv. Arch. 7/6. 161. — 9. BERNÁTH : (1952) Amyloidosis in Malignant Tumours. Acta Morph. *2*, 137. — 10. BINDER : (1942) On the Treatment of Nonnenbruch's Hepatorenal Syndrome (Hung.) Orv. Hetil. *86*, 571. — 11. BERMAN and POLAR : (1951) A new outbreak of virus hepatitis. Exc. Med. VI. 5/5. 632. — 12. BENDA, ELLEGAST and RIESSEL : (1950) Zur Frage des Wasserhaushaltes bei akuten Leberparenchymerkrankungen. Wien, Ztschr. Inn. Med. 31/5. 177. — 13. BASERGA : (1949—50) Studio istopatologico della nefrite sec. Masugi nei ratti. Biol. Latina. III/1. 43. — 14. BENNET, DRINKER, WARREN : cit. Lucké and Mallory. — 15. BODECHTEL : (1952) Die Beziehungen der Leber zu neurologischen Krankheitsbildern. Dtschr. Ztschr. Verd. Stoffwkrkh. Sonderbd. (XV. Tgg.) S. 227. — 16. BERNARD : (1953) La lésion focale. Presse Méd. 61/42. 872. — 17. BARSKIJ : (1950) Clinical Problems of Acute Yellow Atrophy of the Liver. Exc. Med. VI. 4/8. 1239. — 18. BLACK—SCHAFFER, JOHNSON, GOBBEL : (1950) Experimental Total Midzonal Hepatic Necrosis. Am. Jour. Path. 26/3. 397. — 19. DOZORETS and BELUSHOVA : (1952) Neurological and physical lesions in acute hepatitis. Exc. Med. VI. 6/1. 38. — 20. DESLOYERS and TOUSSAINT : (1952) Étude des variations postopératoires de la bilirubinémie. Exc. Med. V. 5/1. 51. — 21. ELLEGAST et AL. : (1954) Virushepatitis und Gravidität. Wien. Klin. Wschr. 66/3. 42. — 22. ENDES and TAKÁCS—NAGY : (1952) Acute renal lesions developed on traumatic and toxic basis. Acta Morph. *2*, 417. — 23. EPPINGER : (1949) Permeabilitätspathologie. Springer, Wien. — 24. FINDLAY and WILLCOX : (1945) Infective hepatitis, transmission by faeces and urine. Lancet. *2*. 549. — 25. FISCHER—WASELS : cit. VOEGT. — 26. FAHR : cit. VOLHARD—FAHR (1914) Die beiderseitigen haematogenen Nierenerkrankungen. Springer, Berlin. — 27. FARKAS : (1952) Kidney injury in exp. burns. Acta Morph. *2*. 418. — 28. FARKAS and FODOR : (1952) Toxic lesions of the kidney. Acta Morph. *2*. 422. — 29. GLYNN and HIMSWORTH : (1948) The intralobular circulation in acute liver injury. J. Clin. Sci. *6*. 235. — 30. GOVAN and MCGILLIWRAY : (1950) Puerperal uraemia due to acute upper-nephron nephrosis. Lancet *2*. 128. — 31. GÁL : personal communication. — 32. GRIESHAMMER : (1950) Degenerative Veränderungen der Leberläppchen. Zbl. Allg. Path. *86*. 168. — 33. GAUPP : (1952) Leber und Psyche. Dtsch. Ztschr. Verdauungs- u. Stoffwechselkrkh. Sonderbd. XV Tgg. S. 237. — 34. HARANGHY : (1941) On the effect of continued infections on the ret.-end. system. Ann. Meeting of the Hung. Path. Soc. p. 45. — 35. HEUBNER : (1952) Toxische Leberschädigungen. Dtsch. Ztschr. Verdauungs- u. Stoffwechselkrkh. Sonderbd. XV. Tgg. S. 72. — 36. HARTL : (1952) Anatomische Untersuchungen von Nieren, Leber u. Pancreas bei postoperativen Todesfällen. Arch. Klin. Chir. *271*. 121. — 37. HABÁN : (1933) Lesions of the liver in Graves' disease. Ann. Meeting of the Hung. Path. Soc. p. 42. — 38. KOLBER : (1951) On the classification of epid. hepatitis in children. Exc. Med. VI. 6/9 (1952) 1259. — 40. KETTLER : (1949) Die Bedeutung path.ant. Befunde bei Eiweissmangel.

ernährung. Ztschr. ges. Inn. Med. *4*. 167. — 41. LUCKÉ: (1944) Pathology of fatal epid. hepatitis. Am. Jour. Path. *20*, 471. — 42. LUCKÉ and MALLORY: (1946) The fulminant form. of epid. hepatitis. Am. Jour. Path. *22*, 867. — 43. LÜHRS: (1950) Morphologische u. Bluteiweissuntersuchungen bei qualit. Nahrungsmangel. Ztschr. ges. Inn. Med. *5*, 1. — 44. LESLIE et AL.: (1951) Renal function as a factor in fluid retention in patients with cirrhosis of the liver. I. Clin. Invest. *30*, 1200. — 45. LÁSZLÓ and GAÁL: (1953) Renal changes in hepatic disease (Hung. only.) Orv. Hetil. 94/48. 1331. — 46. LETTERER and SEYBOLD: (1950) Bioptische und histologische Studien zur Masugi Nephritis am Forsch. Virch. Arch. *318*, 451. — 47. MASUGI: (1533) Über das Wesen der spez. Veränderungen der Niere u. Leber durch das Nephrotoxin bzw. Hepatotoxin. Zieglers Beitr. Path. Anat. Allg. Path. *91*, 82. — 48. MASUGI: (1934) Über die exp. Glomerulonephritis durch das spez. Antinierenserum. Zieglers Beitr. Path. Anat. Allg. Path. *92*, 429. — 49. MESTERHÁZY: (1943) Hepatorenal syndrome caused by gallstone ileus (Hung. only.) Orv. Hetil. *47*, 569. — 50. NORDMANN: (1952) Die toxische Nephrose. Ztschr. Allg. Path. Anat. *88*, 215. — 57. NEUMANN: (1896) Zur Kenntnis d. fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündung. Virch. Arch. *144*, 201. — 52. NISSEN: (1954) Die akute gelbe Leberatrophie als zweite Krankheit. Ärztl. Wchschr. *9*, 149. — 53. NEUMANN: (1918) Zur Verständigung über Fragen der Entzündungslehre Zieglers Beitr. Path. Anat. Allg. Path. *64*, 1. — 54. OPIE: (1910) The relation of combined intoxication and bact. infection to necrosis of the liver. J. exp. path. *12*. 367. — 55. OETTEL: (1948) Degenerative Nierenerkrankungen, Thieme, Leipzig. — 56. PRIBRAM and UPHAM: (1950) Facts and Problems of Hepatitis. Rev. Gastroent. *17*, 469. Ref. Exc. Med. 1951. Sect. VI. 5/11. 1542. — 57. RUNYAN, WRIGHT and BEEBE: (1950) Homologous serum jaundice. JAMA *144*, 1065. — ROKITANSKY: cit. SIEGLER—FALUDY. — 58. RÓNA: (1952) Nephrosis. Acta Morph. *2*, 389. — 59. SCHEIFFARTH and BERG: (1953) Zum Nachweis von Autoantikörpern bei Leberparenchymerkrankungen. Klin. Wschr. 31/19—20. 441. — 60. SEALY: (1942) Role of infection in the pathogenesis of liver necrosis in hyperthyreoidism. Ann. Surg. *116*, 851. — 61. SIEDE: (1951) Hepatitis epidemica. J. A. Barth, Leipzig. — 62. SPERANSKY: (1950) Grundlagen der Theorie der Medizin. Saenger, Berlin p. 184, 235. — 63. SIEGMUND: (1952) Allg. Pathologie der Leberparenchymveränderungen. Ztschr. Verdauu. u. Stoffwechselkrkh. XV. Tgg. Sonderbd. S. 31. — 64. STATE, RAUCH and MÜLLER: (1952) The experimental production of the hepatorenal syndrome in dogs. Exc. Med. V. 5/7. 561. — 65. SÁRY, BRETÁN and BÓNA: (1953) The pathogenesis of the hepatorenal syndrome (Hung. only). Orv. Hetil. 94/48. 1328. — 66. SIEGLER and FALUDY: (1953) Functional investigation of the kidneys in patients with hepatic diseases (Hung. only). Orv. Hetil. 94/48. 1319. — 67. SÜMEGI, GORECZKY, LÁSZLÓ, GÁL: (1952) Experimental data to the hepatorenal syndrome. Acta Morph. *2*, 423. — 68. SÜMEGI, GORECZKY, RÓTH: (1954) Recent studies on the amyloid in malignant tumours. Acta Morph. *4*, 463. — 69. SÜMEGI: (1922) On the pathogenesis of liver changes in fatal cases with chloroform poisoning (Hung. only) Magy. Orv. Arch. *20*. — 70. SÜMEGI: (1934) Über die Neubildung der Gitterfasern. Frankf. Ztschr. Path. *47*, 123. — 71. SÜMEGI: (1935) Chlor- und Cholesterinstoffwechsel bei krebskranken Tieren. ibid. *48*, 386. — 72. SÜMEGI: (1935) Exp. u. Morph. Untersuchungen über den hepatorenalen Symptomenkomplex bei krebskranken Tieren. ibid. *48*, 398. — 73. SÜMEGI: (1954) On the porphyrins (Hung. only) Orv. Hetil. 95/30. 801. — 74. SZABÓ, ZSOLDOS, RÉV: (1953) The function of the kidneys in acute parenchymal liver diseases (Hung. only) Orv. Hetil. *94*/48. 1323. — 75. SZODORAY: (1942) Aetiology of the Hydroa aest. tarda (Hung. only) Orvostud. Közl. *3*, 216. — 76. SZODORAY: (1943) Porphyrin metabolism in patients with syphilis (Hung. only) Orvosképzés *33*, 140. — 77. THORLING: (1950) Neurological complications in acute infect. hepatitis. Acta Med. Scand. *137*, 322. — 78. URANGA IMAZ and GARCIA SIGUERO: (1952) Chronic hepatitis activated by pregnancy. Exc. Med. VI. 6/5. 687. — 79. VOEGT: (1952) Zur path. Anat. d. Hepatitis contagiosa. Dtsch. Ztschr. Verdauu. u. Stoffwechselkrkh. XV. Tgg. Sonderbd. S. 54. — 80. WERTHEMAN and BODÓKY: (1947) Die path. Anatomie der gehäuften Leberdystrophiefälle von Basel aus dem J. 1946. Schweiz. Ztschr. Path. Bact. *10*, 176. — 81. WALLACH and POPPER: (1950) Central necrosis of the liver. Arch. Path. 49/1. 33. — 82. WHIPPLE and HOOPER: (1913) Hematogenous and obstructive icterus. Exp. studies by means of the Eck fistule. J. exp. Med. *17*, 593. — 83. ZALKA: (1926) Observations on the effect of chloroform on the liver (Hung. only) Magy. Orv. Arch. No. 6. — 84. ZISSLER and ZISSLER: (1952) Zur Hämodynamik bei capillärer Betriebsstörung der Neber. Ztschr. Klin. Med. *149*, 448. — 85. ZOLLINGER: (1945) Die spontane und experimentelle Glomerulonephrose *12*, 23. — 86. ZOLLINGER: (1951) Histologische Befunde nach experimenteller Röntgenbestrahlung der Nieren. Schweiz. Ztschr. Path. Bact. *14*, 349.

О ПАТОГЕНЕЗЕ ФУЛЬМИНАНТНОГО ГЕПАТИТА

И. ШЮМЕГИ, Л. ГОРЕЦКИ и И. РОТ

Авторы дают описание 13 случаев фульминантного инфекционного гепатита, среди которых они выявили в анамнезе десяти больных предыдущие болезни с повреждением печени. Авторы доказывают патогенетическое значение этих предыдущих процессов опытами над животными. Животные, предварительно подвергнутые повреждению печени, после их выздоровления вновь получили сублетальные дозы гепатоксического яда, вследствие чего две трети их погибли в течение первых 12 дней после отравления. В печени этих животных наблюдался тяжелый распад, как и у человека, в то время как в печени убитых контрольных животных изменения были гораздо меньшего размера. Патогенетическое значение предварительного повреждения печени по мнению авторов кроется в том, что возникшие при предыдущей болезни продукты распада белков — в качестве автоантигенов — сенсибилизируют печень, и в течение фатального вторичного заболевания происходит на аллергической основе — бурный распад последней.

CONTRIBUTION À LA PATHOGÉNIE DES HÉPATITES FOUDROYANTES

I. SÜMEGI, L. GORECZKY et I. RÓTH

Ce travail étudie l'observation de 13 cas d'hépatite foudroyante ; 10 de ces malades présentaient dans leurs antécédents une maladie antérieure ayant entraîné une atteinte hépatique. Les auteurs mettent en relief l'importance pathogénique de ces processus morbides antérieures et les reproduisent sur l'animal. Ils avaient précédemment produit une lésion hépatique chez ces animaux et après guérison complète, ils leur administrèrent une dose non mortelle de poison hépato-toxique. Deux tiers des animaux ainsi traités succombèrent dans les douze premiers jours suivant l'intoxication et l'on constate dans leur foie une désintégration excessivement grave similaire à celle constatée dans les cas humains, tandis que les altérations constatées au niveau du foie des témoins sacrifiés étaient d'une étendue sensiblement moindre. L'importance pathogénique de la lésion hépatique préalable consisterait, dans l'esprit des auteurs, dans le fait que les produits de désintégration protéique mis en liberté à cette occasion agiraient comme auto-antigènes sensibilisant le foie et qui déclenchent sur terrain allergique la désagrégation foudroyante de celui-ci lors de la seconde maladie à issue fatale.

Dr. Prof. István SÜMEGI,
Dr. László GORECZKY,
Dr. Imre RÓTH,
Budapest, VI., Rudas L. u. 111. Hungary.

I. Department of Pathological Anatomy and Experimental Cancer Research (*Director:* Prof. J. BALÓ) and Post-Graduate Surgical Clinic (*Director:* Prof. I. LITTMANN) of the Medical University, Budapest

RELATIONSHIP OF HAEMODYNAMICS AND CHANGES OF PULMONARY VESSELS IN MITRAL STENOSIS

J. LÁSZLÓ, I. LITTMANN, F. ROBICSEK and A. TEMESVÁRI

(Received March 12, 1955)

It has been known in the 18th century already (ROKITANSKY, ANDRAL) that, independent of an arteriosclerosis in the greater circulation, signs of sclerosis may be detectable in pulmonary vessels. As early as 1851, BAMBERGER pointed out the frequent association of pulmonary sclerosis and mitral stenosis. According to POSSELT, the two conditions would occur together in about 40 per cent of cases.

It was however, only by the end of the 19th century that primary and secondary pulmonary sclerosis have been distinguished. While there are no detectable causes either in the lung, or in any other organs in primary pulmonary sclerosis, the secondary sclerosis of pulmonary vessels always arises in consequence of some other pathological condition. KLOB, WOLFRAM, ROMBERG and AUST are the authors usually credited with the description of primary pulmonary sclerosis. The grave form of the condition, with cyanosis and dyspnoea, was described in 1901 by AYERZA. Some authors attributed a significant role to syphilis in the aetiology of „AYERZA'S disease", while others (PAPPENHEIMER and VON GLAHN, CHIARI and others) were in favour of a rheumatic aetiology. Detailed studies of pathological changes in pulmonary vessels have been made by Ageitsenko and Maximovich in connection with rheumatic pneumonia, and by BALOGH and CORTEN in pneumonia due to grippe.

The pathogenesis of secondary pulmonary sclerosis has been ascribed to pulmonary hypertension (BRÜNNING, TORHORST), to a congenital weakness of pulmonary vessels (Mönckeberg), while others have suggested infectious or toxic factors. BRENNER has found sclerotic changes in the vessels of the lung not only in connection with heart affections but also in lung diseases (emphysema, bronchiectasis, fibrosis, tuberculosis, chronic abscess, tumour, etc.), and even in genuine hypertension and chronic glomerulonephritis. BRENNER also pointed out the similarity of pathological changes in the pulmonary artery to the arteriosclerosis of the great circulation. Rakov's combined mitral valvular disease in which there was ulcerative atheromatosis in the pulmonary artery, has confirmed BRENNER'S theory.

Pulmonary sclerosis may be produced experimentally by various methods, such as increasing the pressure in the pulmonary artery (MÜLLER, DAMMAN and HEAD), introducing microemboli into the pulmonary circulation, by thromboembolism of the small branches of the pulmonary artery (HARRISON, MUIRHEAD and MONTGOMERY, HEAR, GREEN, and STONER, LOEB and MYERS) by an allergic mechanism (RICH and GREGORY, CRAWFORD and NASSIM), and by administration of protein (BEREGI and FÖLDES).

Evidence obtained in recent years at heart operations have opened new ways for elucidating the pathogenesis of pulmonary sclerosis. Similarly to WELCH, JONSON and ZINNSER, ENTICKNAP, CLOWES, et al., we have also examined auricular appendages and specimens of lung removed at heart operation. Comparative studies have been made of haemodynamical relations and morphological changes detectable in pulmonary vessels.

Methods

At commissurotomy performed in patients with mitral stenosis at the Post-Graduate Surgical Clinic, the left auricular appendage and a piece of the size of a small bean from the lingula of the left lung were removed surgically. The specimens were then subjected to histological studies at the Institut of Pathological Anatomy and Experimental Cancer Research. The data relative to function, drived from clinical but particularly from haemodynamical examinations of the patient, as well as the histological appearance of the left auricular appendages, were compared with the morphological changes detectable in the pulmonary vessels of the lingula. There were a great number of controls to show that this procedure was justified and the histological pattern in the left pulmonary lingula truly reflects the morphological changes demonstrable in other areas of the lung. This view has been confirmed by a number of authors *(Enticknap*, etc.). The histology of the left auricular appendage has been studied by BIÖRCK et al. as well as by DECKER et al., and the morphological changes found were stated to be characteristic of the whole heart.

Haemodynamical studies

These were done in a specially equipped room, which could be darkened. The rate of oxygen intake and CO_2 output, as well as the respiratory quotient were estimated electrically, using a NOYONS diapherometer. The respiratory and pulse rates were recorded. By means of electrocardiography, and with a reasonable degree of accuracy, the diastolic rate per minute was determined.

One of the superficial antecubital veins was prepared under local anaesthesia and in intravascular catheter introduced. The catheter was attached to a manometer of the WIGGERS type, modified by us. (41) Under direct visual control facilitated by X-ray screening the catheter was introduced into the superior vena cava, then into the right atrium. From here, it was pushed into the right ventricle and, from there, into the pulmonary artery. The pressures prevailing in the pulmonary artery and in the cardiac cavities were determined, together with the so-called „pulmonary capillary pressure". Samples

of blood were examined for oxygen content in a VAN SLYKE apparatus and the values were related to 100 ml. of blood. The oxygen capacity of blood, as well as the oxygen saturation of arterial and mixed venous blood were also estimated.

The minute volume per 1 m^2. body surface, the so-called minute volume index, was calculated according to the FICK principle,

$$Mi = \frac{\left(\frac{O_2/min}{A - V} \cdot 100\right)}{S}$$

where Mi = minute volume index, litre/m^2
O_2 = oxygen uptake per minute
A—V = arterio-venous oxygen difference
S = body surface, in square meter.

Pulmonary vascular resistance, characteristic of the condition of the vessels in the lung was calculated according to the formula (Riley),

$$Pvr = \frac{Pm - Pcm}{Pvs} \cdot 1{,}332,$$

where Pvr = pulmonary vascular resistance dyn. sec. cm^{-5}
Pm = mean pressure in pulmonary artery mm. mercury
Pcm = mean pulmonary „capillary" pressure, mm. mercury
Pvs = second volume, litre.

The work of the right ventricle agains the pressure of the pulmonary artery was calculated according to DEXTER, DOW and HAYNES,

$$WRV = \frac{(Mi.\ 1{,}055) \cdot (Pm.\ 13{,}6)}{1000}$$

where WRV = work of the right ventricle, mkg/hour.

Histological studies

After removal at operation, the excised parts of the heart and lung mentioned were fixed without delay in 4 per cent formaldehyde. The paraffine-imbedded sections were stained with haematoxylin-eosin or according to VAN GIESON, WEIGERT (for elastic elements) or MALLORY (for connective tissue elements). The lumen of each lung vessel in the range of 50 to 400 micron was measured according to KERNOHAN, ANDERSON and KEITH, related to the thickness of the vascular wall. Six measurements were made on each vessel and the mean value of 36 measurements derived from 6 vessels was calculated.

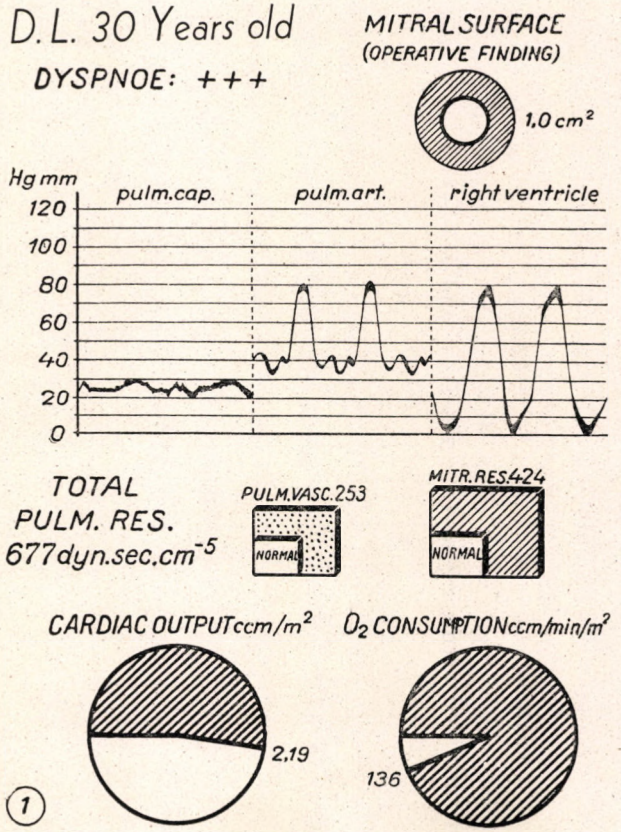
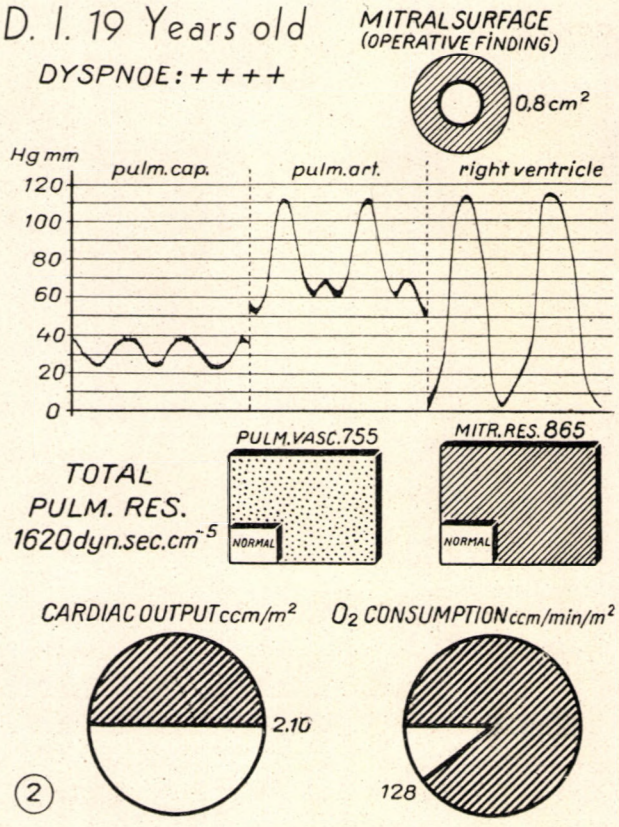


Fig. 1. D. L. 30 yrs. old, male. Hemodynamical relations are shown in table on the left. On the right: a small pulmonary vessel of the elastica type. There are moderate intima proliferation and elastosis. W/L index: 0,7 (Weigert's resorcin-fuchsin stain)



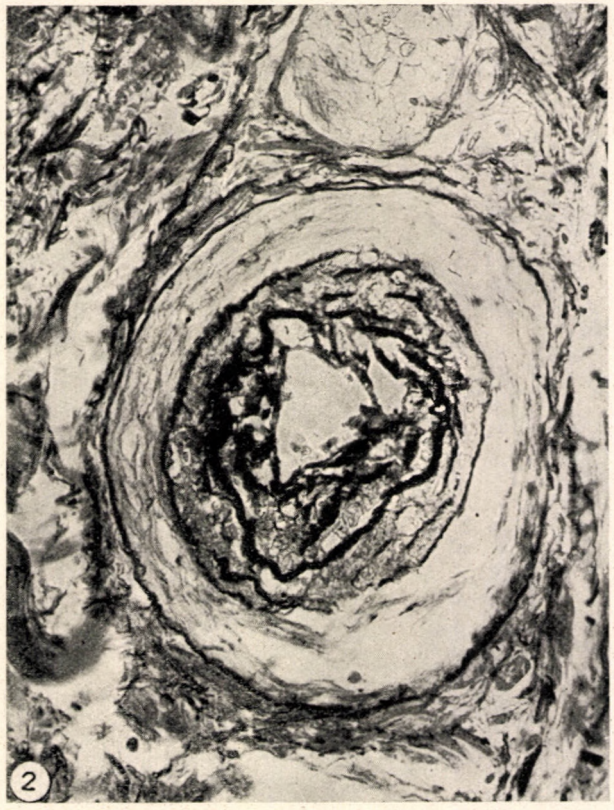
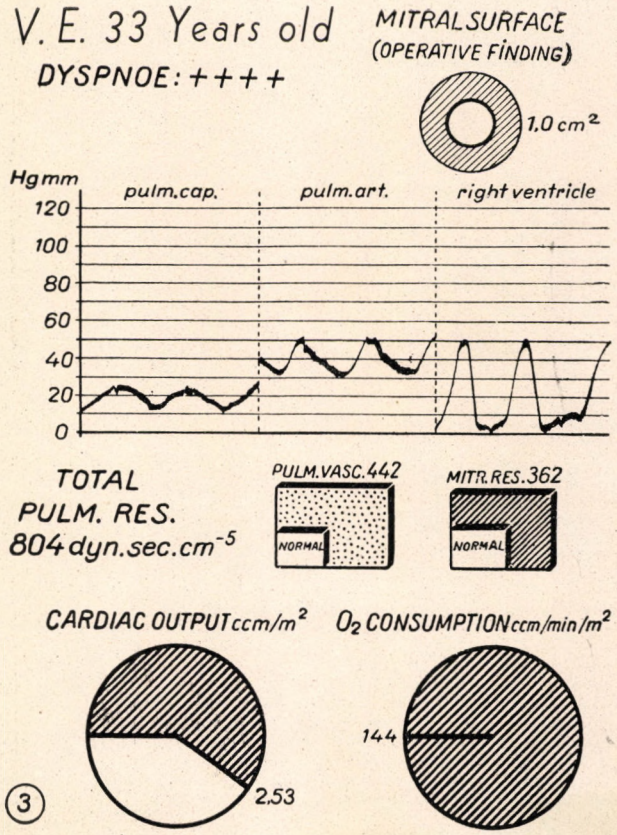


Fig. 2. D. I., 19 yrs., male. The hemodynamics are shown in the tabel on the left, distincly indicating the considerable rise in pulmonary pressure. On the right a small lung vessel with thickened wall can be seen. In the markedly widened intima elastica hypertrophy similar to lamellar elastosis is visible: the lumen of the artery is narrow. W/L index: 0,9 (Weigert's resorcin fuchsin stain)



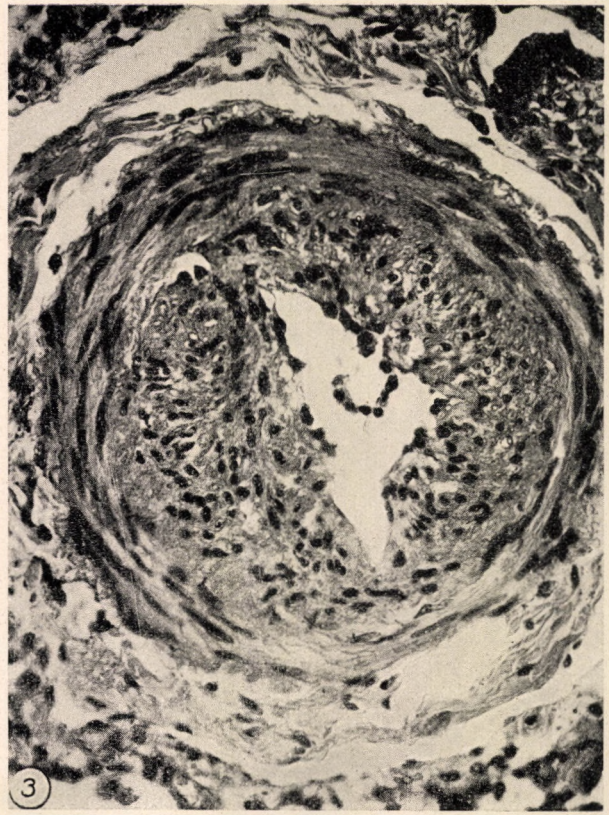


Fig. 3. V. E., 33 yrs., female. Combined vitium of 6 years duration. On the left: relations of pulmonary pressure. On the right small lung vessel with marked proliferation of intima. Media thinned W/L index: 1,3

Considering, that the severity of sclerosis in small vessels is directly proportional to tickness of the vascular wall and inversely to the diameter of the lumen, the vascular wall/lumen ratio appeared to be a reliable index of the severity of pulmonary sclerosis.

In 15 control cases thus index was below 0,3, thus each case with an index of 0,3 or above could be considered as pulmonary sclerosis. In grave cases the value of the index was above 1, in 1 case it was as high as 3, indicative of a considerable thickening of the vascular well and of narrowing of the lumen. The age of the patients was in the range of 15 to 50 years ; none of them had a blood pressure higher than 120 mm. Hg. The average duration of the illness was 7,3 years.

Changes in the branches of the pulmonary artery

These were most grave in the small pulmonary arteries of the muscular type. Connective tissue proliferation of the intima frequently narrowed the lumen. WEIGERT'S stain revealed the presence at sites in the intima of a circular network of fibres, resembling lamellar elastosis. In the vessels with marked intima-proliferation the media was thinned but vessels with excentrically

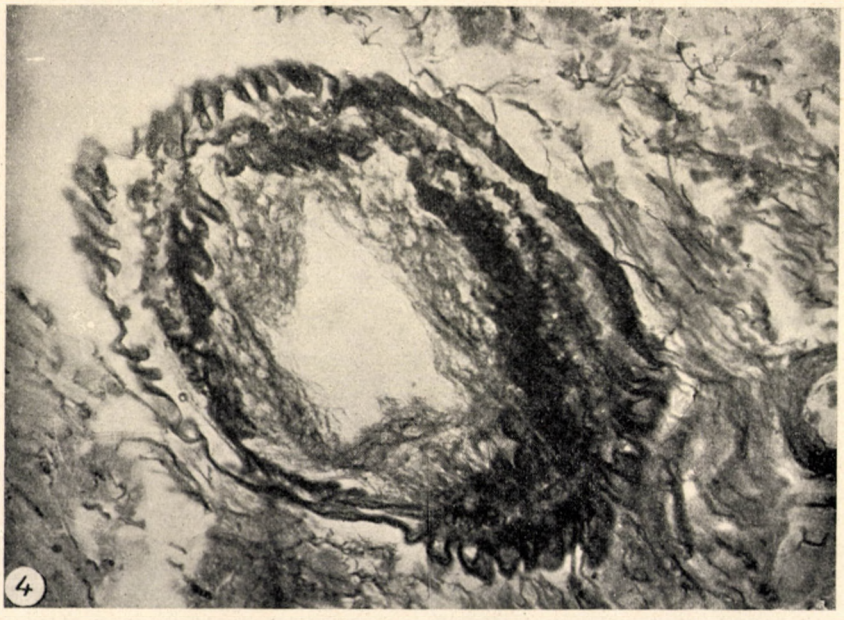


Fig. 4. 31 yrs old female with pulmonary hypertension. Proliferation of intima and hyperplasia of elastica in small pulmonary vessels. W/L index : 1,3

thickened wall showing muscular hyperplasia were also frequently found. A homogeneous staining and hyaline transformation of the media of vessels of the muscular type was a common finding. The wall of the larger, elastica-type vessels was also unusually thick. Marked accumulation of elastic fibres could be detected in the widened intima, as well as in the media. A similarly common finding was the proliferation of adventitial connective tissue. In some cases the veins were markedly distended, had thickened walls and stained more intensively with elastic tissue stains. In 15 of the 85 cases examined the capillary endothelium proliferated to such an extent that the lumina were practically obliterated ; in such cases the capillaries appeared as minute hyaline globules in the lung tissue. Of the cases examined, in 56 (66 per cent) there was grave pulmonary sclerosis, with an index higher than 0,5 (Figs 1 to 4).

The histological changes detectable in the specimens from F. M., a 18 years old girl, were different (Fig. 5). The lumen of the arterioles was practically obstructed by an excessive proliferation of intima. Both the intima and the thinned media showed invasion by large numbers of leucocytes and mononuclear cells. Also the perivascular connective tissue showed inflammatory infiltration. Fibrin staining revealed fibrin imbibition of the vascular walls, while Mallory's connective tissue stain resulted in the appearance of a bright red discoloration. There was extensive destruction of elastic fibres. On the whole, the histological appearance of the vessels resembled closely the changes usually encountered in rheumatic arteriitis.

Other changes in the lungs

In 70 out the 85 cases was there histological evidence of emphysema. In 61 cases numerous heart failure cells were visible in the alveoli (induratio brunea pulmonis). Leucocytic-lymphocytic infiltration of the alveolar wall, interstitium, and, not infrequently, of peribronchial tissue, was detectable in 42 instances. Thickening and fibrosis of alveolar septa were found also in 42 cases. There was anthracosis in 21, haemorrhage in 5 cases.

Discussion

The haemodynamical and histological evidence derived from the above investigations have been used for making comparisons between functional data and morphological changes in the pulmonary vessels.

Considerable importance has been attributed to elevated blood pressure in the pathogenesis of arteriosclerosis. The presence of pulmonary sclerosis is important for both the cardiologist and the cardiac surgeon, since it must

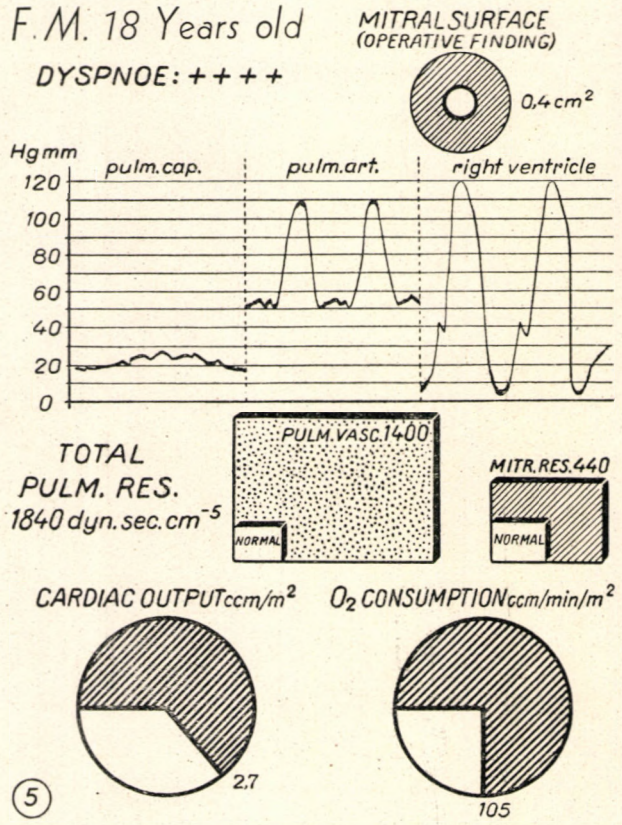


Fig. 5. F. M., 18 yrs., female. Rheuma of 10 years standing in history, operated for mitral stenosis. Relations of pulmonary pressure in table on the left. On the right: arteriitis rheumatica in small pulmonary vessels. W/L index: 4,1

be always considered when surgery is to be decided upon and may, to some extent, influence the outcome of a cardiac operation (LITTMANN).

We hawe compared the mean pulmonary pressure, as determined by intravascular catheterization, with the severity of histological changes detectable in minor branches of pulmonary artery. Fig. 6. illustrates the correlation of these two data; the mean pulmonary pressure in mm. Hg in shown on the abscissa, and the degree of pulmonary sclerosis on the ordinate. In order to exclude the modifying effect on the shape of the curve of the variability in the extent of mitral stenosis, only those cases have been considered in which the

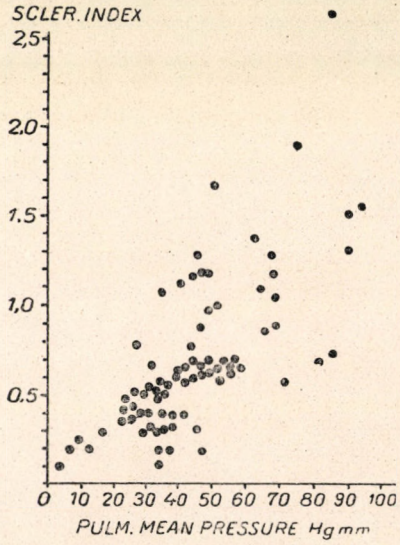


Fig. 6. It can be clearly seen that with the rise of mean pulmonary pressure (abscissa) there is a proportional increase in the degree of pulmonary arteriosclerosis (ordinate)

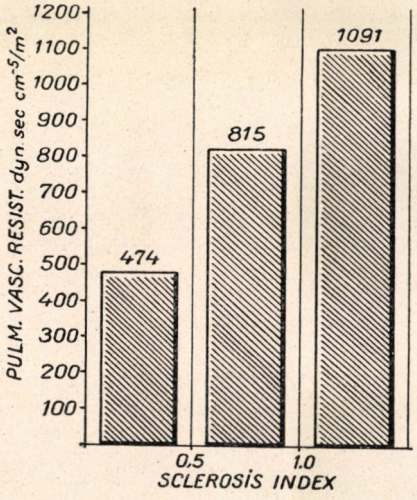


Fig. 7. The progression of pulmonary sclerosis is accompained by a simultaneous considerable increase of pulmonary vascular resistance. Abscissa: pulmonary changes grouped according to severity of changes: mildest: 0 to 0,5, moderate: 0,5 to 1, grave: 1. Ordinate: Mean pulmonary vascular resistance

diameter of the mitral ostium was in the range of 0,5 to 1,0 cm. As seen, along with the rise in pulmonary pressure there was a proportional increase in the severity of pulmonary sclerosis. In none of our patients was there a systemic pressure higher than 120 mm. Hg; this appears to indicate that the systemic pressure had no bearing on the development of pulmonary sclerosis, with the decisive role being played by pulmonary hypertension.

Comparing the index of pulmonary vascular resistance with the severity of pulmonary arteriosclerosis, it has been found that pulmonary vascular resist-

ance was the lowest in the group where vascular changes were the least marked, while it was the highest where the changes were the most severs (Fig. 7). Thus, aggravation of pulmonary sclerosis is accompanied by a considerable rise of pulmonary vascular resistance. About 10 per cent of the cases were exceptions to this rule, inasmuch as the increase in pulmonary vascular resistance was not associated with pulmonary arteriosclerosis of the anticipated severity. It is assumed as supported by data in the literature (Halmágyi et al.), that apart from the organic pulmonary vascular changes also other, functional factors may be involved.

The evidence obtained corfirm BRÜNNING'S theory dating back to 1901, and are in accordance with similar observations by ENTICKNAP, WELCH and associates. On the basis of our observations we are unable to accept the view put forward by CLOWES, HACKEL, MUELLER and GILLESPIE that the thicknes of the wall of pulmonary vessels would be independent from the pressure

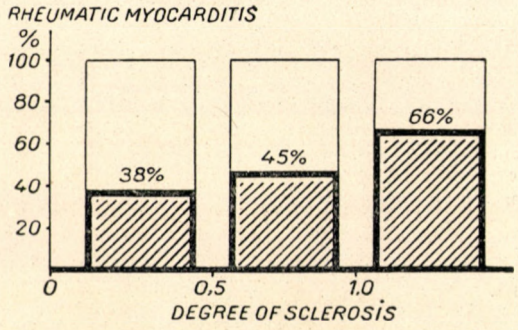


Fig. 8. The more severe the vascular changes, the higher the incidence of rheumatic myocarditis. (Abscissa : pulmonary vascular changes, grouped according to severity. Ordinate number of cases of rheumatic myocarditis)

prevailing in the pulmonary artery. We agree with ENTICKNAP, und are of the opinion that the histological changes of the pulmonary are consequential to pulmonary hypertension and that the changes, once developed, are greatly responsible for the increase in pulmonary vascular resistance.

In further studies the relationship between right ventricular plus-work and the degree of pulmonary sclerosis was examined in patients with mitral stenosis. It was found that the burden on the right ventricle owing to mitral stenosis was further increased by sclerosis.

Histological examination of the left auricular appendages removed at operation brought the following auricular finding. In the muscle and subendocardially, ASCHOFF—TALALAYEV nodes, or infiltrations strongly resembling them, could be detected in 40(50 per cent) of the 80 cases (in 5 cases no examination was made), although on the basis of careful clinical examinations they were all thought to be completely inactive from the point of view of

rheumatic infection on the basis of meticulous. As shown in Fig. 8. rheumatic myocarditis could be detected in 38 per cent of cases with minimal vascular changes and in 60 per cent of cases where pulmonary sclerosis was of marked severity. This parallelism appears to indicate, as it is emphasized by Soviet authors, that in the pathogenesis of pulmonary vascular changes rheumatic inflammation may also play some role.

We were unable to detect any relationship between pulmonary blood flow, oxigen uptake and severity of pulmonary sclerosis. As to the duration of illness, it could be stated that there are two form of pulmonary sclerosis associated with mitral stenosis : one is benign and develops slowly, while the other is malignant and progresses rapidly. In the latter case, very grave vascular lesions, or, in a few instances, even vascular necrosis, may develop within a very short period of time.

Summary

The left auricular appendage and a small part of the lingula of the left lung were removed from 85 patients operated upon for mitral stenosis (commissurotomy). Histological examination revealed the presence of pulmonary sclerosis in 66 per cent, and signs of a pathological condition most probably identical with rheumatic myocarditis in 50 per cent, of the specimens examined.

It has been found that neither the age of the patient, nor the systemic pressure, nor the duration of illness bear influence on the development of pulmonary arteriosclerosis. The severity of a developing pulmonary sclerosis is proportional to the rise of blood pressure in the pulmonary artery.

With the increase in severity of pulmonary vascular sclerosis, pulmonary vascular resistance increases in direct proportion. The disproportionately high vascular resistance found in some of our cases is attributed to functional factors.

In mitral stenosis the strain on the already overburdened right ventricle is considerably increased by the presence of pulmonary arteriosclerosis.

Pulmonary sclerosis is a disease of multiple aetiology ; it appears that rheumatic inflammation is also involved in the genesis of this condition.

REFERENCES

1. G. ANDRAL : (1830) Grundriss der pathologischen Anatomie. — 2. Агейченко : cit. Максимович. — 3. C. AUST : (1892) Casuistischer Beitrag zur Sklerose der Lungenarterie. Münch. Med. Woch. *39*, 689. — 4. AYERZA : (1948) cit. Joao Porto, Schw. Med. Woch. *2*, 913. — 5. E. BALOGH : (1922) Adatok az ún. „spanyol influenza" megbetegedés kórbonctanához, kórtanához, különös tekintettel a kórbonctani elváltozások kóreredetére. Magyar Orvosi Archivum. *23*. (Hung. only.) — 6. H. BAMBERGER : (1857) Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. — 7. E. BEREGI and I. FÖLDES : (1952) Az arteria pulmonalis kísérleti sclerosisa. Kíséri. Orvostudomány *4*, 353. (Hung. only.) — 8. G. BIÖRCK, S. WINDBLAD, H. B. WULF : (1952) Observations on incidence of active rheumatic carditis in left auricular appendages resected at operation for mitral stenosis. Am. Heart Journ. *44*, 325. — 9. O. BRENNER : (1935) The pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch. Int. Med. *56*, 211. — 10. H. BRÜNING : (1901) Untersuchungen über das Vorkommen der Angiosklerose im Lungenkreislauf. Beitr. path. Anat. allg. Path. *30*, 457. — 11. H. CHIARI : (1930) Über Veränderungen in der Arteria pulmonalis in Fällen von akuter rheumatischer Endocarditis oder bei Herzfehlern rheumatischen Ursprungs. Klin. Wschr. *9*, 1862. — 12. H. H. CORTEN : (1931) Über Wesen und Bedeutung der Veränderungen der Lungengefässe bei der Grippepneumonie. Virch. Arch. *280*, 463. — 13. G. CLOWES, D. HACKEL, R. MUELLER, D. GILLESPIE : (1953) Relationship of pulmonary functional and pathological changes in

mitral stenosis. A. M. A. Arch. of Surg. *67*, 244. — 14. T. Crawford and J. R. Nassim: (1951) Cardiac lesions in rabbits following injections of horse serum. J. Path. Bact. *63*, 619. — 15. Crudeli: cit. Romberg. — 16. P. Decker, Z. Hawn, L. Robbins: (1953) Rheumatic activity as judged by the presence of Aschoff nodes in auricular appendages of patients with mitral stenosis. Circulation *8*, 161. — 17. L. Dexter, J. W. Dow, F. W. Haynes, J. Z. Wittenberger, B. G. Ferris, W. T. Goodale, H. K. Hellems: (1950) Studies on the pulmonary circulation in man at. rest. J. Clin. Invest. *49*, 602. — 18. E. Dittrich: (1927) Beitrag zur Diagnostik der Pulmonalsklerose. Fortschr. Geb. Röntgenstr. *36*, 990. — 19. J. B. Enticknap: (1953) Lung biopsy in mitral stenosis. J. Clin. Path. *6*, 84. — 20. H. N. Green and H. B. Stoner: (1947) The nature and mode of action of the intravenous toxic factors in saline extracts of muscle and other tissues. Brit. J. Exp. Path. *28*, 189. — 21. D. Halmágyi, B. Felkai, G. HeténYi, jr., D. Iványi, Zs. Szücs: (1951) A szívkathéterezés klinikai jelentősége a szívelégtelenség vizsgálatában. Magy. Belorv. Arch. *2*. (Hung. only.) — 22. D. Halmágyi: (1953) The effect of dihydroergotamine and hydergen on pulmonary arterial pressure in man. Scand. Jour. Clin. Lab. Invest. *1*. 5. — 23. D. Halmágyi, B. Felkai, J. Iványi, T. Zsótér, Zs. Szücs, M. Tényi: (1953) A kisvérköri nyomásemelkedés idegi szabályozása. Magy. Belorv. Arch. *3*. (Hung. only.) — 24. C. V. Harrison: (1951) Experimental pulmonary hypertension. J. Path. Bact. *60*. 289; (1948) *63*, 195. — 25. B. E. Heard: (1952) An experimental study of thickening of the pulmonary arteries of rabbits produced by the organisation of fibrin. J. Path. Bact. *64*. 13. — 26. J. W. Kernohan, E. W. Anderson, M. M. Keith: cit. Enticknap. — 27. Klob: (1865) Wiener Wochenblatt *21*. — 28. I. Littmann, I. Kunos: (1953) A mitralis stenosis sebészi kezelése. Orvosi Hetilap. *41*. (Hung. only.) — 29. I. Littmann: (1953) A szív és nagyerek sebészetében Magyarországon elért klinikai és kísérletes eredmények. M. Tud. Akad. Közl. *4*. 3. (Hung. only.) — 30. R. Fonó, I. Littmann: (1951) Szív és nagyerek. Eü. Könyvk. Budapest (Hung. only). — 31. V. L. Loeb und M. K. Myers: (1910) Zur Analyse der Entstehungsbedingungen der Thromben und Lebernekrosen nach intravenöser Injektion von Aether. Arch. Path. Anat. *201*. 78. — 32. Н. А. Максимович: (1948) Изменения легких при ревматизме. Арх. Патологии. *5*. 49. — 33. J. G. Mönckeberg: (1907) Über die genuine Arteriosklerose der Lungenarterie. Dtsch. med. Wschr. *33*. 1243. — 34. E. E. Muirhead and P. Montgomery: (1951) Thromboembolic pulmonary arteritis and vascular sclerosis. Arch. of Path. *52*. 505. — 35. W. H. Müller, J. F. Damman and W. H. Head: (1953) Changes in the pulmonary vessels produced by experimental pulmonary hypertension. Surgery *34*. 363. — 36. G. G. Pappenheimer and W. C. von Glahn: (1926) A case of rheumatic aortitis with early lesions in the media. Am. J. Path. *2*. 15. — 37. A. Posselt: (1909) Die Erkrankungen der Lungenschlagader. Ergeb. d. allg. Path. u. path. Anat. *13*. 298. — 38. А. И. Раков: (1953) К вопросу об атеросклерозе легочной артерии. Арх. Патологии. *15*. 84. — 39. A. R. Rich and J. E. Gregory: (1943) The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensivity. Bull. John Hopk. Hosp. *72*. 65. — 40. R. L. Riley, A. Himmelstein, H. L. Motley, H. M. Weiner, A. Cournaud: (1948) Studies of the pulmonary circulation at rest. Am. J. Phys. *152*. 372. — 41. F. Robicsek, A. Temesvári, Ö. Kerpel: A szívkathéteres vizsgálat jelentősége a mitralis stenosis sebészi diagnosztikájában. In the press. — 42. Rokitansky: cit. Brünning. — 43. E. Romberg: (1892) Ueber Sklerose der Lungenarterie. Dtsch. Arch. klin. Med. — 44. H. Torhorst: (1904) Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterie. Beitr. path. Anat. allg. Path. *36*. 210. — 45. K. J. Welch, J. Johnson, H. Zinsser: (1950) The significance of pulmonary vascular lesions in the selection of patients for mitral valve surgery. Ann. Surg. *132*. 1027. — 46. A. Wolfram: (1883) cit. Virchow—Hirsch's Jahresber. II.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ УСЛОВИЯМИ И ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ ПРИ МИТРАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Я. ЛАСЛО, И. ЛИТТМАНН, Ф. РОБИЧЕК и А. ТЕМЕШВАРИ

Авторы проводили коммисуротомию над 85 больными, страдающими митральным стенозом. Они удалили при этом кусок языка левого легкого, как и придаток левого предсердия, и обнаружили при гистологическом исследовании в легочных сосудах в 64% случаев легочный склероз, а в придатке предсердия в 50% всех случаев по всей вероятности ревматический миокардит.

Согласно исследованиям авторов, развивающийся в легочной артерии артериосклероз не зависит ни от возраста больного, ни от кровяного давления в большом кругу

кровообращения, и не пропорционален длительности заболевания. Развивающийся легочный склероз пропорционален повышению кровяного давления в легочной артерии.

По мере прогрессии артериосклероза легочных сосудов повышается сопротивление в малом кругу кровообращения; в одной части случаев авторы сводят непропорциональное по сравнению с изменениями сосудов большое сопротивление в большом кругу кровообращения к функциональным факторам.

При митральном стенозе в развитии перенагрузки правого желудочка склероз легких играет также значительную роль.

Склероз легких является полиэтиологическим заболеванием: в его патогенезе, по всей вероятности, играет роль также и ревматическое воспаление.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN HÄMODYNAMISCHEN VERHÄLTNISSEN UND DEN VERÄNDERUNGEN DER LUNGENGEFÄSSE BEI MITRALSTENOSE

J. LÁSZLÓ, I. LITTMANN, F. ROBICSEK und A. TEMESVÁRY

Bei 85 an Mitralstenose Erkrankten wurden nach Entfernung des linken Herzohres und eines Teiles der Lingula der linken Lunge durch Commissurotomie, bei 64% histologisch in den Lungengefässen pulmonale Sklerose und bei 50% im Herzohr eine, allem Anschein nach rheumatische Myocarditis gefunden.

Nach den Untersuchungen der Autoren hängt die in der Arteria pulmonalis sich entwickelnde Arteriosklerose weder mit dem Alter des Patienten, noch mit dem Blutdruck im grossen Kreislauf zusammen und sie ist nicht proportional zur Dauer des Bestehens der Erkrankung. Das Ausmass der sich entwickelnden pulmonalen Sklerose ist proportional der Steigerung des Blutdrucks in der Arteria pulmonalis.

Proportional mit der Zunahme der Arteriosklerose der Lungengefässe, wächst der Widerstand im kleinen Blutkreislauf: bei einem Teil der beobachteten Fälle halten die Autoren für dem im Verhältnis zu den Blutgefässveränderungen unverhältnismässig grossen Widerstand im grossen Kreislauf funktionelle Faktoren für verantwortlich.

Bei Mitralstenose spielt in der Belastung der rechten Herzkammer die pulmonale Sklerose eine bedeutende Rolle.

Die pulmonale Sklerose ist eine polyätiologische Erkrankung: wahrscheinlich spielt in ihrer Pathogenese die rheumatische Entzündung gleichfalls eine Rolle.

Dr. János LÁSZLÓ, Budapest, II. Keleti K. utca 15/c. Hungary.
Dr. Prof. Imre LITTMANN, Dr. Ferenc ROBICSEK, Dr. Antal TEMESVÁRI, Budapest, XII. Városmajor u. 68. Hungary.

Abteilung für pathologische Anatomie und Histologie des Landesforschungsinstituts für Tbc (*Vorstand:* P. DESSAUER, *Wissenschaftlicher Leiter:* L. SEBŐK), Budapest

POLARISATIONSOPTISCHE UNTERSUCHUNGEN DER KOLLAGENFASERN TUBERKULÖSER STRUKTUREN*

J. KURUCZ

(Eingegangen am 1. April 1955)

In der weiteren Ausbildung tuberkulöser Strukturen spielt der Zustand des Fasersystems derselben eine wichtige Rolle. Bereits im Jahre 1863 hob FOERSTER hervor, dass die Grundbedingung für die Entstehung der Kavernen eine Zerstörung des Bindegewebesystems im erkrankten Organ ist. So kann in der Lunge das intraazinöse oder interstitielle käsige Exsudat lange Zeit bestehen, ohne dass eine Kaverne entstehen würde. In der käsigen Nekrose gehen die Fasern nicht zugrunde (HUEBSCHMANN), die Kollagenfibrillen bestehen weiter, färben sich mit van Gieson rot, sind jedoch in manchen Fällen nur mehr durch Versilberung nachzuweisen. Mit Hilfe der erwähnten Färbungsmethoden wird also in der käsigen Substanz die Struktur des Grundgewebes sichtbar. Unter gewissen Umständen nekrotisiert jedoch auch das neugebildete und das autochthone Bindegewebe. Es ist anzunehmen, dass dieser Zustand die einleitende Phase der Kavernenbildung bezeichnet. Früher nahmen die Autoren an, dass in der Entwicklung dieser Zustände die Tuberkelbazillen eine wichtige Rolle spielen (ASCHOFF, BAUMGARTEN, LUBARSCH usw.), bei den späteren Untersuchungen stellte es sich jedoch heraus (GRAEFF), dass die Tuberkelbazillen keine proteolytischen Fermente enthalten, hingegen berichten Forscher in der allerletzten Zeit (WEISS und Mitarbeiter) über einen hohen Gehalt an proteolytischem Enzym der käsigen Substanz.

Da der Erweichung und Einschmelzung der käsigen Substanz die Zerstörung der Tuberkel und der Faserstruktur des Gewebes vorangeht, ist das Studium des Fasersystems vom Standpunkt der Dynamik der Tuberkulose wichtig.

Die üblichen Methoden zur Färbung der Fasern, zwecks Beurteilung ihres Zustandes sind scheinbar unzulänglich. Eine Anhaltspunkt dafür bietet teils der allgemein bekannte Umstand, wonach — hauptsächlich in Grenzfällen — das Resultat des Verfahrens sehr ungewiss und schwer zu beurteilen ist, teils weisen neuere palorisationsoptische Untersuchungen darauf hin, dass

* Die Untersuchungen erfolgten im Institut für pathologische Anatomie der Medizinischen Universität von Pécs, unter der Leitung von Professor Dr. Gy. Romhányi, dem ich für seine Unterstützung auch auf diesem Wege meinen besten Dank ausspreche.

die Färbung der Fasern in gewissen Fällen zur Beurteilung von feineren Strukturveränderungen nicht einmal geeignet sind. Aus den Untersuchungen von ROMHÁNYI geht hervor, dass die fibrilläre Struktur der elastischen Fasern in der Aorta von Neugeborenen unter Einwirkung von Elastase zwar vollkommen dissoziiert, diese Veränderung aber mit Resorzin-Fuchsin Färbung nicht nachzuweisen ist: die erwähnten lädierten elastischen Fasern färben sich ähnlich intensiv, wie die unversehrten. Ähnlicherweise deuten auch die Angaben von NÉMETH—CSÓKA darauf hin, dass unter gewissen Umständen aus der Färbung der elastischen Fasern, die in der Struktur eingetretenen auf Polarisationswege messbaren Veränderungen nicht zu erkennen sind.

Auf Grund obiger Erwägungen begannen wir die polarisationsoptischen Eigenschaften der Kollagenfasern in tuberkulösen Strukturen zu untersuchen. Aus der Literatur sind uns diesbezüglich nur die Angaben von RATZENHOFER und PROPST bekannt. Diese Autoren untersuchten mit elektronenmikroskopischem Verfahren die submikroskopische Struktur der käsigen Gebiete und fanden an solchen Stellen „Mesenchym-Fibrillen", die nur teilweise eine periodische Querstreifung gaben.

Untersuchungsmaterial und Methoden

Histologisch untersucht wurden die Wände von Kavernen verschiedenartiger Struktur, käsige Tuberkel und Tuberkulome. Das Material wurde nach langer Formalinfixierung und nachheriger Waschung in Paraffin eingebettet, in 4—5 μ dicke Schnitte zerlegt, die dann bei einer Temperatur von 56° C. zwei Stunden lang entparaffiniert wurden. Von einem anderen Teil des Materials wurden 20—25 μ dicke Gefrierschnitte hergestellt. Die polarisationsoptischen Untersuchungen wurden Teils an ungefärbten, teils an gefärbten (Häematoxylin, Häematoxylin-Eosin) Schnitten durchgeführt. Wir untersuchten die Anordnung und Phenolaufnahmefähigkeit der Kollagenfasern. Bei den zuletzt genannten Untersuchungen bedienten wir uns der von JOBST beschriebenen Modifikation der Ebnerschen Phenolreaktion. Sämtliche Schnitte wurden in Xylol mit steigender Phenolkonzentration (0,5—100%) imbibiert. Bei einzelnen kritischen Phenolkonzentrationen wurden in dem gleichen Sehfeld Photoaufnahmen hergestellt und durch einen Vergleich derselben die Fasern identifiziert. Auch die Phenolkonzentrations-doppelbrechungskurve einzelner Fasern wurde graphisch dargestellt. Als Polarisationsmikroskop wurde das Leitzsche Lichtmikroskop verwendet, bei dem unter den Kondensor bzw., in den Okulartubus fixierte, gekreuzte Nicolsche Prismen gelegt wurden, mit einem zwischen dem Objekt und dem Polarisator konstruierten drehbaren Glimmerkompensator. Zur Kontrolle wurden einige wichtige Versuchsmaterialen mit van Gieson, Mallory-, und mit der Endesschen Trichromfärbung gefärbt.

Ergebnisse

I. Die Anordnung der Kollagenfasern wird durch die polarisationsoptische Untersuchung von mit reinem Xylol, oder mit 20 % Phenol enthaltendem Xylol durchtränkten Schnitten von Kavernen und käsigen Herden besser demonstriert, als durch jedes andere Färbungsverfahren. Xylol mit 20 % Phenol ist für diese Untersuchung besonders geeignet. In dieser Lösung ist nämlich die negative Doppelbrechung der Kollagenfasern um 50 % höher,

als die positive Doppelbrechung derselben Fasern in reinem Xylol. Bei Anwendung dieser Methode nimmt also die Zahl der wahrnehmbaren Fasern bedeutend zu.

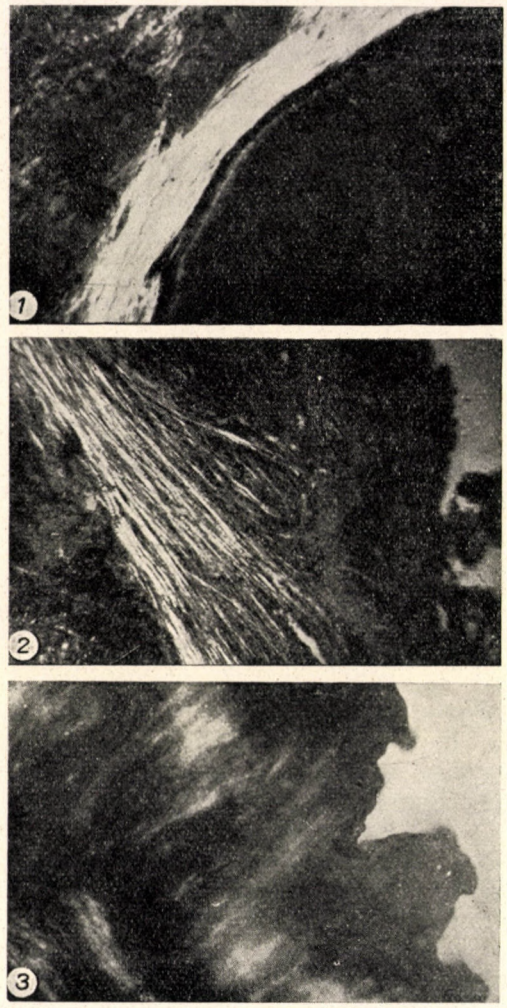


Abb. 1. Polarisationsoptische Aufnahme eines käsigen Tuberkuloms : rings um den käsigen Herd ist ein breites, zirkulär angeordnetes Kollagenfasersystem zu sehen

Abb. 2. Polarisationsoptische Aufnahme einer Kavernenwand : Rings um die Kaverne ist ein breites, zirkulär angeordnetes Kollagenfasersystem zu sehen

Abb. 3. Polarisationsoptische Aufnahme einer Kavernenwand : Rings um die Kaverne ist ein äusseres zirkuläres und ein inneres radiäres Kollagenfasersystem zu sehen

Auch mit Hilfe des polarisationsoptischen Verfahrens kann festgestellt werden, das in einem Grossteil der Fälle, in der Mitte der ausgedehnt verkästen

Gebiete, die ursprüngliche Faserstruktur des Lungengewebes in einem überraschend unversehrten Zustand zu beobachten ist. Die Gefässe, die Bronchi, das Bindegewebesystem der peribronchialen und perivaskulären Gebiete sind gut zu beobachten. Die Untersuchung der neugebildeten eigenen Faserstruktur der tuberkulösen Herde führte zu interessanten Beobachtungen. Die histologisch inaktiven Herde haben im allgemeinen ein breites, zirkulär angeordnetes Kollagenfasersystem (Abb. 1 und 2). Die histologisch Aktivität aufweisenden, also über eine breite spezifische Zone, von dieser nach aussen zu über eine breite nicht spezifische Granulationsgewebszone verfügenden, und mit einer fibrösen Kapsel versehenen Kavernen zeigen im allgemeinen eine deutliche innere radiäre und äussere zirkuläre Kollagenanordnung (Abb. 3 und 7a). Die innere radiäre Struktur ist besonders in der Wand solcher Kavernen sehr ausgesprochen, an deren Innenfläche sich viel amorphes, nekrotisches oder Zelltrümmer enthaltendes Material befindet. Manchmal sind jedoch auf der Innenfläche der Kavernenwand auch sehr feine, positiv doppelbrechende, parallel angeordnete zirkuläre Fibrillen vorhanden. Die erwähnte innere radiäre Struktur wird im allgemeinen durch die Doppelbrechung des Protoplasmas der palisadenartig gestellten, eng aneinander gehäuften epitheloiden Zellen und des zwischen den Zellen befindlichen feinen fibrillären Systems hervorgebracht (Abb. 7a). Andererseits sind auch die Kollagenfasern des unter der fibrösen Kapsel befindlichen lockeren Granulationsgewebes oftmals radiär angeordnet (Abb. 3).

II. Die Untersuchung der Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve der Fasern zeigt, dass sich die Phenolaufnahmefähigkeit der Fasern in den verkästen Gebieten, im allgemeinen nicht von der der in unversehrten Gebieten befindlichen Kollagenfasern unterscheidet. Es fällt doch öfters auf, dass die Phenolaufnahmsfähigkeit der Fasern, von der Peripherie nach innen zu bzw. vom Rande des verkästen Gebietes dessen Innerem zu, in bedeutendem Masse abnimmt. Unter normalen Umständen schlagen die Kollagenfasern mit positiver Doppelbrechung bei einem 2,4 %—2,5 %igen Phenolgehalt aus der Isotropie in eine negative Doppelbrechung um (JOBST). Ein Grossteil der oben erwähnten Fasern schlug nur in einer mehr als 3 %igen Phenolkonzentration in eine negative Doppelbrechung um. Es ist uns sogar ein Fall bekannt, wo das am Rande der Kavernenhöhle befindliche feine zirkuläre Fasersystem auch noch bei einer 100 %igen Phenolkonzentration eine wenn auch sehr geringe, doch immerhin positive Doppelbrechung zeigte (Abb. 4).

In einer käsigen Tuberkel bot sich die Möglichkeit das Eindringen der Fasern in die käsige Nekrose kontinuierlich zu beobachten. Die ausserhalb der käsigen Nekrose fallenden Teile dieser Fasern zeigten eine normale Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve, während die in der käsigen Substanz befindlichen Teile derselben Fasern, auf Grund der Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve, über eine verminderte Phenolaufnahmefähigkeit ver-

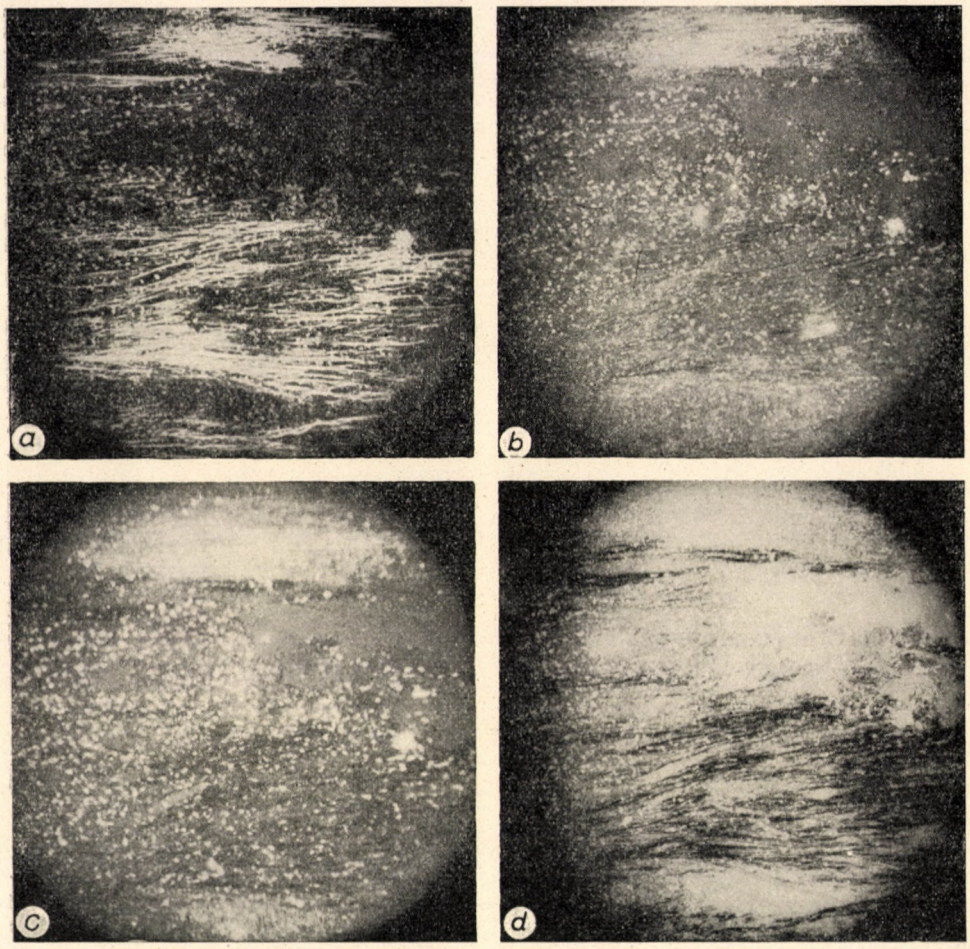


Abb. 4. Polarisationsoptische Aufnahme der Kollagenfasern einer Kavernenwand, in Xyloll-ösung mit verschiedener Phenolkonzentration. Die Achse der gekreuzten Nicolschen Prismen in der Diagonale. Kompensatorstand: Die horizontal gelagerten Kollagenfasern sind weiss kompensiert positiv

a) In reinem Xylol sind alle Fasern positiv
b) In Xylol mit 2,5% Phenol sind einige Fasern bereits schwarz, d. h. negativ, die übrigen sind noch positiv
c) In Xylol mit 3,5% Phenol sind die von der Kavernenhöhle entfernter liegenden Fasern (unterer Teil des Sehfeldes) schwarz, negativ, die näher zur Kavernenhöhle liegenden weiss, positiv (oberer Teil)
d) In Xylol mit 20% Phenol sind die von der Kavernenhöhle entfernt liegenden Fasern ausgesprochen negativ, dunkelschwarz, die näher liegenden weiss, positiv

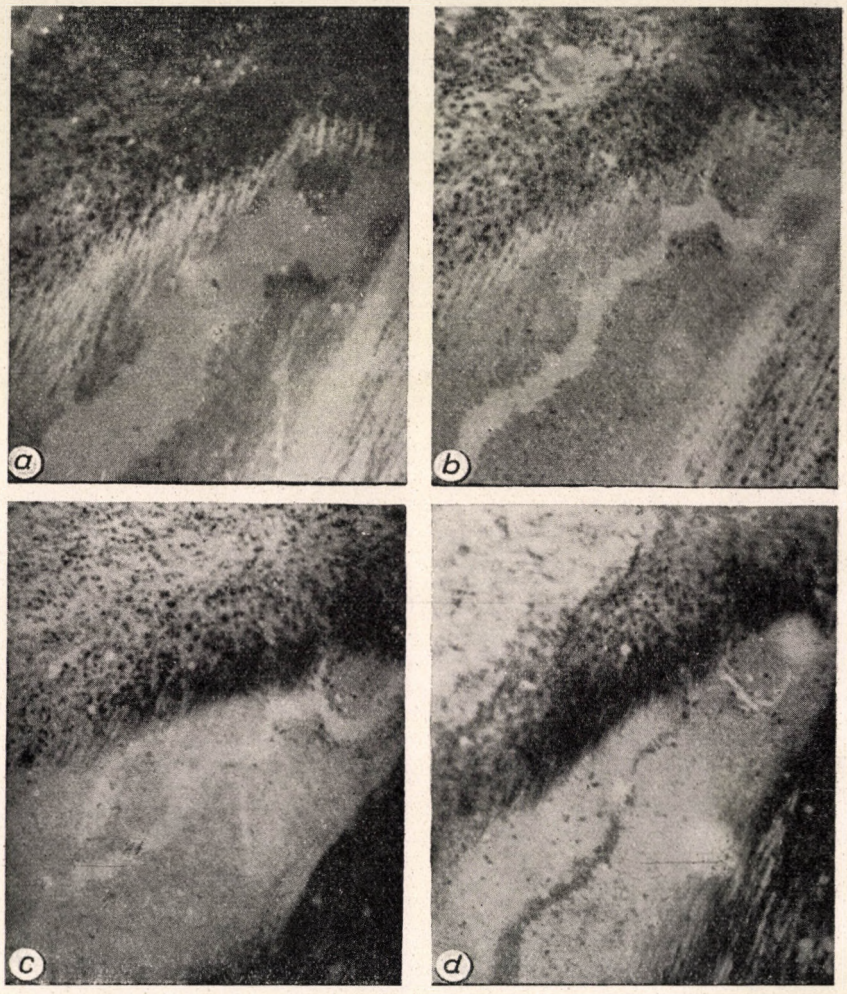


Abb. 5. Polarisationsoptische Aufnahme eines käsigen Herdes ; in Xylol mit verschiedenem Phenolgehalt. Die gekreuzten Nicolschen Prismen in der Diagonale. Kompensatorstand : Die senkrechten Kollagenfasern sind weiss, positiv

a) In reinem Xylol sind die Fasern weiss, positiv
b) In Xylol mit 2,4% Phenol ist der obere, nicht in die käsige Substanz fallende Teil der Fasern isotrop, nicht sichtbar, der in der käsigen Substanz befindliche Teil der Fasern ist weiss, positiv
c) In Xylol mit 20% Phenol ist der obere, nicht in der käsigen Substanz befindliche Teil der Fasern schwarz, negativ, der in der käsigen Substanz befindliche weiss, positiv
d) In Xylol mit 100% Phenol ist auch ein Teil der in der käsigen Substanz befindlichen Faserteile bereits schwarz, negativ

fügten, die umso geringer war, je tiefer die Fasern in die käsige Substanz eindrangen (Abb. 5 und 6).

Auf Grund dieser Untersuchungen können wir feststellen, dass die Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve der durch die Verkäsung alterierten Kollagenfasern protrahiert abfallenden Charakters ist.

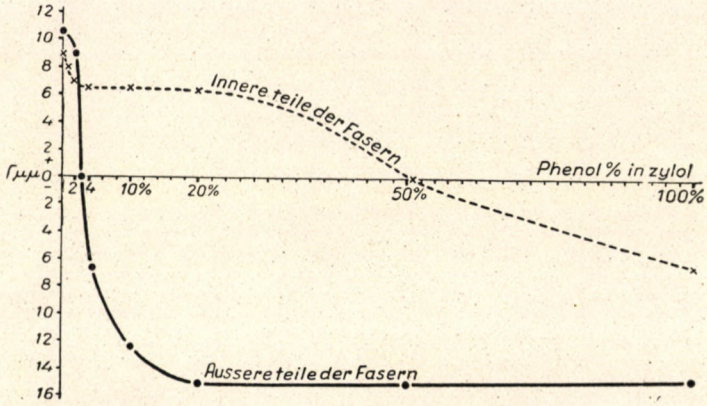


Abb. 6. Die Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve der ausserhalb bzw. innerhalb des käsigen Gebietes fallenden Teile des auf Abb. 5 sichtbaren Fasersystems. Kontinuierliche Linie: die Kurve des unversehrten, äusseren Teiles der Fasern. Gestrichelte Linie: die Kurve des inneren nekrotisierenden Teiles der Fasern.

Abszisse: Steigender Phenolgehalt in Xylol. Ordinate: Gangunterschied der Fasern in Millimikron mμ.

In Xylol ist die Doppelbrechung der alterierten Faserteile niedriger, als die der unversehrten. Der äussere unversehrte Teil der Fasern schlägt bei einer Phenolkonzentration von 2,5% aus der Isotropie in eine negative Doppelbrechung um. Der innere nekrotisierende Teil der Fasern zeigt eine Kurve protrahiert abfallenden Charakters

Auswertung der Resultate

Ad I. Im ersten Teil unserer Untersuchungen beobachteten wir die Anordnung der Kollagenfasern verschiedener tuberkulöser Herde und Kavernen und stellten fest, dass einzelne Herde oder Kavernen nur von einem zirkulären, andere von einem äusseren zirkulären und einem inneren radiären Fasernsystem umgeben sind. Die Bedeutung der radiären bzw. zirkulären Anordnung der Kollagenfasern ist darin zu sehen, dass diese — da es sich um gefässarme Gebiete handelt — in grossem Masse die Diffusion zwischen dem Inneren des Herdes (Kaverne) und der Umgebung beeinflussen. Die Diffusion der Stoffe geht in der Richtung der Längsachse der fibrillären Strukturen bedeutend leichter vor sich, sodass der Herd durch die radiäre Faserung in gewissem Masse mit der Umgebung verbunden, durch die zirkuläre hingegen von derselben isoliert wird. Diese Erwägung wird auch durch die beiden auf Abbildung 7 sichtbaren Mikrophotographien bestätigt, wonach die Lipoiden in der Kavernen-

wand auf die radiäre Struktur orientiert gelagert sind. Die Annahme, dass die radiäre Struktur die Diffusion zwischen der Kavernenhöhle und der Umgebung erleichtert, wird auch durch die Untersuchungen von SEYSS und SKOPETZ bestätigt, die in Fällen chronischer fibröser Phthise die Resorptionsverhält-

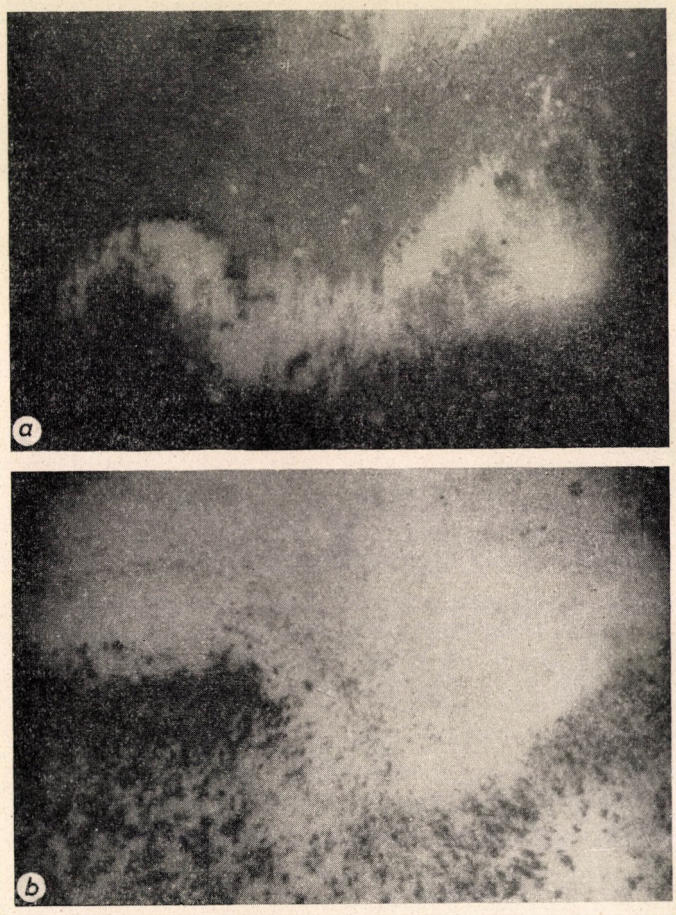


Abb. 7. Oben polarisationsoptische Aufnahme einer Kaverne: radiäre Anordnung der Fasern unmittelbar auf der Innenfläche der Kaverne. Unten: Die auf obiger Abbildung sichtbare Kavernenwand nach Sudanfärbung; die Lipoiden sind auf die radiäre Kollagenstruktur orientiert

nisse der Kaverne mit radioaktivem Jod untersuchten und feststellten, dass die Resorptionsverhältnisse in frischen, aktiven Fällen bedeutend günstiger sind, als in chronischen Fällen.

Ad II. Im zweiten Teil unserer Untersuchungen stellten wir fest, dass bei Tuberkulose die Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve der infolge

der Verkäsung alterierten Kollagenfasern protrahiert abfallenden Charakters ist. Es gibt zwei Erklärungen für diese Erscheinung : Aus der Veröffentlichung von Jobst kennen wir nicht nur die Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve des Kollagens, sondern auch die des Fibrins und des Fibrinoids. Während das Kollagen bei einer Phenolkonzentration von 2,4 % zu einer negativen Doppelbrechung umschlägt, deren Gangunterschied bei einer 20 %igen Phenolkonzentration grösser ist, als die maximale positive Doppelbrechung der betreffenden Faser, bleibt die optische Doppelbrechung des Fibrins auch bei einer maximalen Phenolkonzentration positiv. Das in den Bursen und Ganglien befindliche Fibrinoid hingegen zeigt die additive Doppelbrechung des Kollagens und des Fibrins : in Xylol gibt das Fibrinoid eine höhere positive Doppelbrechung, als die Kollagenfaser allein, in steigender Phenolkonzentration jedoch gibt es eine abnehmende positive Doppelbrechung, die aber in keine negative Doppelbrechung umschlägt. Die Annahme liegt also nahe, dass wir, wenn wir einer Phenolkonzentrationskurve protrahiert abfallenden Charakters begegnen, einer solchen Veränderung fibrinoider Natur gegenüberstehen, wo die Kollagenfasern mit Fibrin durchtränkt sind. Die Möglichkeit einer derartigen Erscheinung wird, ausser den Angaben von JOBST, auch durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von WOLPERS bestätigt. Nach den Beobachtungen des zuletzt genannten Autors kleben nämlich bei der fibrinoiden Degeneration die Kollagenfibrillen so fest mit den Fibrinfibrillen zusammen, dass eine Trennung selbst mit Ultraschall nicht möglich ist, wobei die Kollagenfasern keinerlei Veränderungen unterworfen sind. HUEBSCHMANN und PAGEL sprechen auch bei Tuberkulose von einer fibrinoiden Veränderung, im Laufe welcher die Strukturen mit Fibrin durchtränkt werden.

Gegen diese Annahme spricht die Tatsache, dass in den käsigen Gebieten die Färbung der Kollagenfasern überhaupt keine fibrin-fibrinoide, sondern solange eine kollagenartige Färbungstendenz aufweist bis die Faser nekrotisiert und die Färbung aufhört. Ferner spricht auch der Umstand dagegen, dass es möglich war, bei einer der käsigen Tuberkeln, die in die käsige Nekrose eindringenden Fasern zu verfolgen. Die positive Doppelbrechung der in der käsigen Substanz befindlichen Teile der Fasern zeigt in Xylol keinen grösseren Gangunterschied, als die der ausserhalb der käsigen Substanz liegenden Faserteile (Abb.6), obwohl dies im Falle einer optisch additiven Fibrin-Kollagen-Reaktion natürlich gewesen wäre. Die zuletzt erwähnten Angaben beweisen, dass wir einer solchen Nekrobiose der Kollagenfasern gegenüberstehen, in deren Ablauf die Anzahl der für Phenolreaktion verantwortlichen polaren Gruppen ständig abnimmt.

Schliesslich möchten wir noch bemerken, dass wir auf Grund der bisherigen Resultate der Ansicht sind, dass die Veränderungen der Kollagenfasern auf polarisationsoptischem Wege wesentlich genauer und auch quantitativ zu bestimmen sind. Ebenso seien auch die Vorteile dieser Untersuchungsmethode

gegenüber den üblichen anderen Färbungsmethoden hervorgehoben. Wir bemerken noch, dass die gemeinsame Anwendung der beiden Untersuchungsmethoden natürlich das verlässlichste Verfahren ist, der Lösung des obigen Problems näher zu kommen.

Zusammenfassung

1. Mit Hilfe des polarisationsoptischen Verfahrens wurde die Anordnung der Kollagenfasern in tuberkulösen Strukturen untersucht. Laut unseren Beobachtungen sind rings um die einzelnen Herde oder Kavernen entweder nur zirkuläre oder aber äussere zirkuläre und innere radiäre Faseranordnungen zu finden.

2. Die in den tuberkulösen Geweben der Kollagenfasern eintretende Nekrose kann auf polarisationsoptischem Wege quantitativ beobachtet werden.

3. Die Phenolkonzentrationsdoppelbrechungskurve der nekrotisierenden Kollagenfasern ist protrahiert abfallenden Charakters, wofür die abnehmende Phenolaufnahmefähigkeit der Fasern verantwortlich ist.

LITERATUR

1. Aschoff, L.: (1921) Über die natürlichen Heilungsvorgänge bei der Lungenphtise. Verh. d. 33. dtsch. Kongr. f. Inn. Med. Wiesbaden. — 2. Baumgarten, P.: (1921) Über den Beginn und das Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses usw. Zieglers Beitr. *69*. 27. — 3. Foerster, A.: (1863) Handbuch d. speziellen path. Anatomie. Leipzig. — 4. Gräff, S.: (1935) Die Kaverne der Lungentuberkulose von pathologisch-anatomischem Standpunkt aus. Erg. der gesamten Tuberkulosenforschung. VII. Thieme. Leipzig. — 5. Huebschmann, P.: (1928) Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin. — 6. Jobst, K.: (1954) Beiträge zur submikroskopischen Struktur der fibrinoiden Degeneration. Acta Morph. Hung. *4*. 333. — 7. Lubarsch, O.: (1921) Entzündung, in: Aschoff: Path. Anat. 5. Aufl. Jena. — 8. Német—Csóka, M.: (1954) Examination of the Fine Structure of Elastic Fibres in Pathological Conditions. Proceedings of the Annual Meeting of Hungarian Pathologists and Anatomists. Budapest. Acta Morph. Hung. Suppl. *4*. — 9. Pagel, W.: (1930) Studien über tuberkulöse Erweichung. Beitr. z. Klin. der Tuberkulöse *76*. 414. — 10. Ratzenhofer, M. und Propst, A.: (1953) Elektronenmikroskopische Untersuchungen der tuberkulösen Nekrose beim Menschen. Mikroskopie (Wien) *8*. 226. — 11. Romhányi, Gy.: (1955) Über die submikroskopische Struktur der elastischen Fasern. Acta Morph. Hung. *5*. 311. — 12. Seyss, R. und Skopetz, R.: (1954) Beitrag zur den Resorptionsverhältnissen der Kavernenwand mittels Radiojod. Tuberkulosearzt. *2*. 92. — 13. Weiss, Ch. and al.: (1954) Mechanism of Softening of Tubercles. A. M. H. Arch. Path. *57*. 179. — 14. Wolpers, C.: (1950) Verh. dtsch. Ges. Path. *57*. — 15. Wolpers, C.: (1950) Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pathologie kollagener Fasern. Frankf. Ztschr. Path. *61*. 417.

О ПОЛЯРИЗАЦИОННО-ОПТИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ КОЛЛАГЕННЫХ ВОЛОКОН ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СТРУКТУР

Я. КУРУЦ

1. Автор исследовал распределение коллагенных волокон туберкулезных структур поляризационно-оптическим способом. Согласно его наблюдениям вокруг одной части очагов или каверн всречается только циркулярное, а вокруг других очагов внешнее циркулярное и внутреннее радиальное распределение волокон.

2. Некроз коллагенных волокон в туберкулезной ткани можно количественно исследовать поляризационно-оптическим способом.

3. Кривая феноловой концентрации некротизирующих коллагенных волокон удлиненная; автор предполагает, что это обуславливается уменьшением поглотительной способности волокон в отношении к фенолу.

EXAMINATION IN POLARIZED LIGHT OF COLLAGENOUS FIBRES OF TUBERCULOUS STRUCTURES

J. KURUCZ

(i) The arrangement of collagenous fibres in tuberculous structures has been examined in polarized light. While the fibres were arranged circularly around some of the foci or cavities, around others their arrangement was circular outside and radial inside.

(ii) The necrosis of collagenous fibres in tuberculous tissues may be studied quantitatively in polarized light.

(iii) The phenol-concentration-birefringence curve of necrosed collagenous fibres is protracted. This is due to the decreased capacity of the fibres to take up phenol.

Dr. János KURUCZ, Budapest, XII. Pihenő út 1. Ungarn.

Department of Pathology (*Chief Pathologist:* I. SÜMEGI) of the Hungarian State Railways Hospital *(Director:* L. Oó)

MENINGO-ENCEPHALITIS CAUSED BY CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

J. MOLNÁR

(Received April 6. 1955)

While some years ago the opinion had prevailed that certain diseases caused by fungi occur only in certain parts of the world, it has lately become more and more evident that fungal diseases are not restricted to geographical areas.

Infection with Cryptococcus neoformans had not been reported from Hungary before 1954 when we had occasion to observe a patient[20] and, simultaneously also another case was reported[16]. Clinical course and pathological findings were characteristic in our case and the histological examination had allowed to make some remarkable observations.

The patient, a 76 years old female, was admitted to the 1st Medical Department of our hospital. According to her relatives, about two months before she had caught a cold. Her physician had diagnosed pneumonia and pyelitis. For three weeks she had had a cough, and a temperature of about 39° C (102,2° F). Then, on the effect of penicillin, antipyretics and codein the condition had gradually improved, temperature had become normal and the cough had subsided. Subsequently she had complained of lasting headaches now and again accompanied by vertigo, nausea and vomiting. Her gait had become uncertain, with numbness of the legs. She had been extremely restless, could not sleep and had lost 15 kg in weight in 8 weeks.

On admission, the pulse frequency was 60/min ; blood pressure 180/90 mm mercury ; temperature was normal. Respiration was scarcely audible, the pupils showed hardly any reaction ; the patellary reflex could not be elicited on either side ; Babinski's sign was positive on both sides. She died the morning after the day of admission. Clinical diagnosis was hypertension, encephalomalacia.

Post mortem the following were revealed. The body surface was intact. In the superior lobe of the left lung there was a circumscribed, greyish-white, mucous node of the size of a nut, of liver consistency, homogeneous on the cut surface. The thoracic and abdominal organs were normal. The calvaria was medium thick, yellowish-white, the dura medium taut, the pia mater oedematous. In the basic grey nuclei numerous, symmetrically arranged cysts of the size of a pin-prick, a millet seed, a lentil were found, filled with a white slimy substance (Fig. 1).

In the sections prepared from the lung and the brain numerous round or slightly oval fungi, measuring 5—20 μ for the most part sorrounded by a broad capsule csould be observed (Fig. 2). In the lung the groups of fungi were separated by connective tissue septa, while in the brain they were arranged in smaller or larger cysts, whose walls were not lined by cells and no inflammation was seen around them. In the subarachnoidal space there were fungi of different size, arranged in several layers ; at places in the cortex immediately beneath the pia mater the development of cysts was observed. In the brain substance perivascular lymphocytic infiltration was found at one place only, while on the meninges there were, apart from the fungi, only single inflammatory foci consisting of some lymphocytes.

The post mortem diagnosis was cryptococcic meningoencephalitis, toruloma in the left lung.

The fungus had not been cultured to support the diagnosis. The classical histological pattern found has, however, proved without any doubt that the condition was due to the fungus officially termed today Cryptococcus neoformans. Before it had been termed Torula histolytica and the disease caused by it was often called blastomycosis. On the strength of recent knowledge, infections termed by the latter name may be divided into three groups, viz.(i) North American blastomycosis, caused by Blastomyces dermatitidis (GILCHRIST),

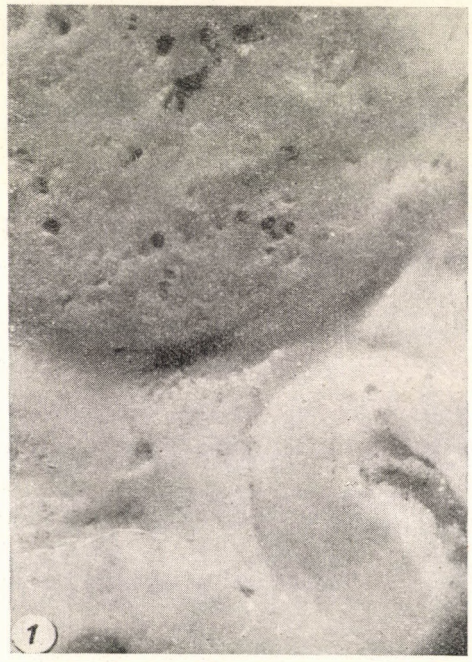


Fig. 1. Numerous cysts of the size of a pin-prick or millet seed are visible in the grey substance of the basal nuclei (×2)

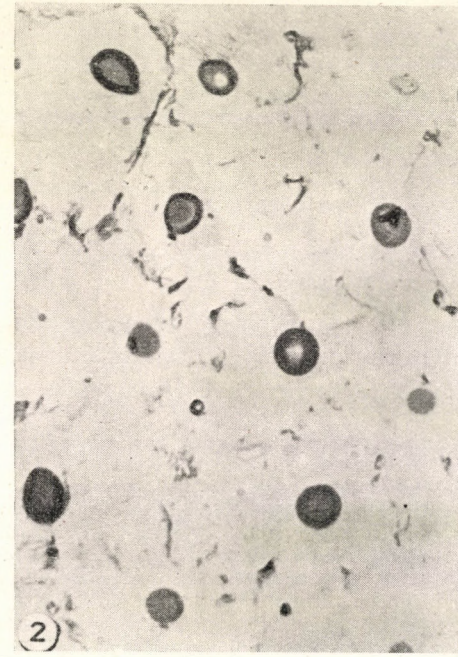


Fig. 2. The cryptococcus neoformans is a round or slightly oval organism, measuring 5μ by 20 μ. Azan stain (×400)

(ii) South-American blastomycosis or paracoccidioidomycosis caused by Blastomyces brasiliensis (LUTZ—SPLENDORE) and (iii) the disease due to Cryptococcus neoformans (BUSSE—BUSCHKE, SAN FELICE—VUILLEMIN), called formerly European blastomycosis or torulosis. Considering that, as found in tissues, from among the above agents only Cryptococcus has a broad mucous capsule, our findings have confirmed the diagnosis also without culturing.

In connection with our case the problem arose from where and by what route infection had been contracted. According to the literature[14], the fungus was recovered as a saprophyte from insects, bees, in wine-and beer-cellars, from food and fruit juices, sometimes from the human skin, the nasal mucous mem-

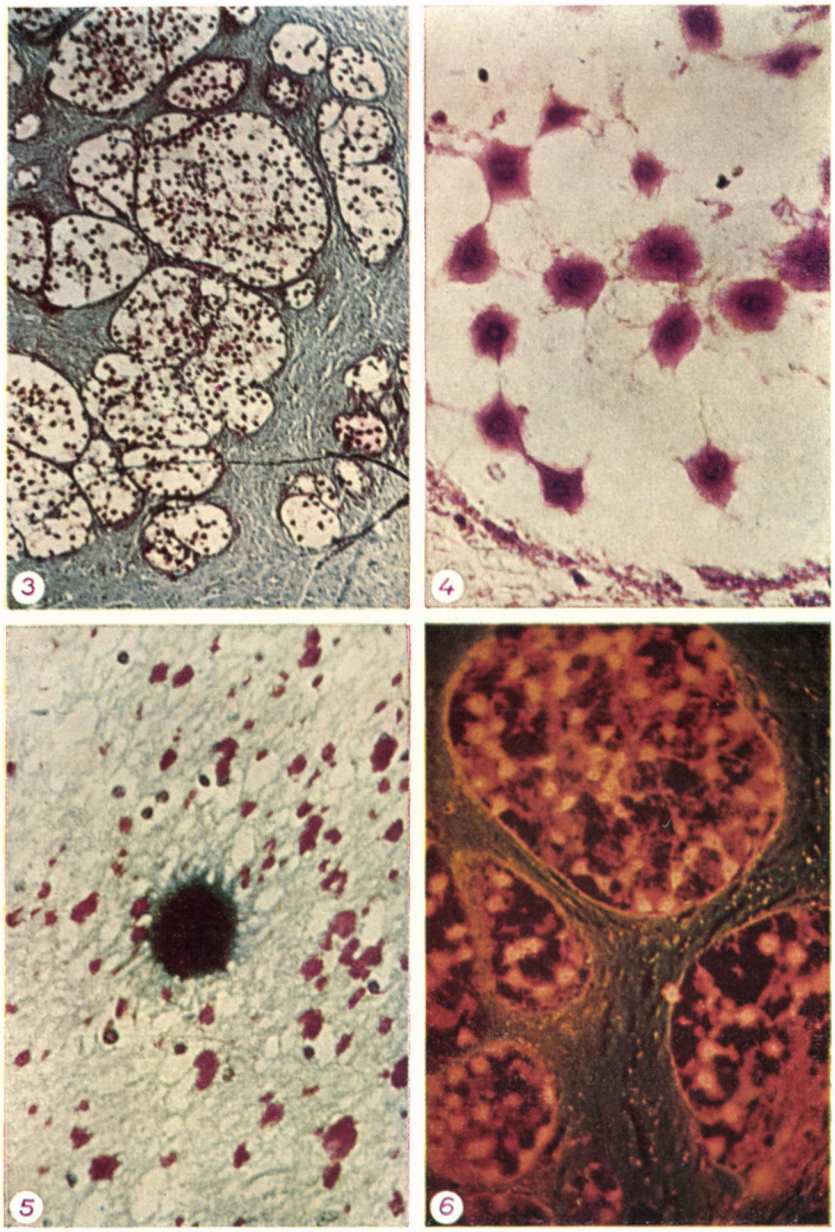
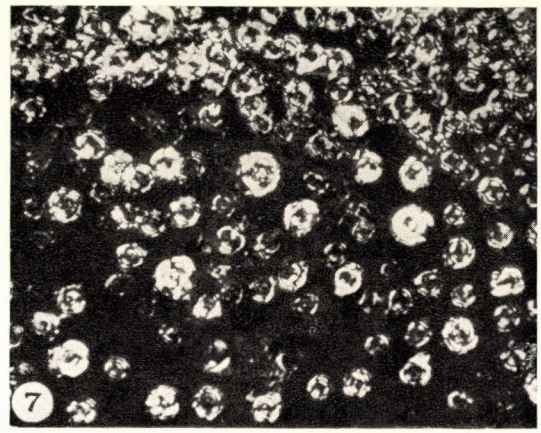


Fig. 3. Cysts situated in the grey substance contain fungi showing metachromaisa. Toluidine blue (×20)

Fig. 4. Mucous capsule around the fungi shows a medium intensive periodic acid-Schiff positivity. Periodic acid-Schiff reaction (×400)

Fig. 5. On the periodic acid-Schiff reaction combined whith the Hale method the cryptococci stain blue; corpora-amylacea like decomposition products stain purple. Ritter—Oleson reaction (×400)

Fig. 6. Under the fluorescence microscope the red colour of the fungi is in sharp contrast with the blue blase. Acridine-orange stain (×80)



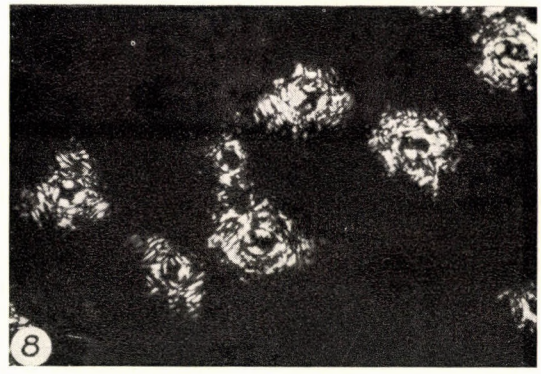


Fig. 7. Under the polarizing microscope the fungi appear as polarizing crosses. Acridine orange stain (×80)

Fig. 8. Under high power magnification the doubly refracting capsule developed around the polarizing crosses is also well visible. Acridine-orange stain (×400)

brane, the digestive tract. Some investigators could even observe it to turn into a pathogenic organism. Thus, in our case, there had existed many possible sources of infection. The fungus introduced into the human organism induces most frequently lesions in the respiratory tract, disorders of the nervous system. Recently it has also been observed in connection with lesions of the lymphoid apparatus[15]. The incubation period of the disease is unknown. Infection of the respiratory tract appears with symptoms of a common cold, a rise in temperature ; later on also pneumonia may develop. The X-ray finding is not characteristic. The involvement of the nervous system, accompanied by headache, nuchal rigidity, vomiting, sleeplessness, a rise in temperature and occasionally by focal symptoms, may be confused with tuberculous meningitis. If, on grounds of careful observation, the possibility of a fungal infection arises, the diagnosis can be established in the living by examining the CSF and isolating the organism. This is interesting with respect to prognosis but of no decisive importance there being no efficacious therapy known. Prognosis is therefore very unfavourable. This might have been one of the chief reasons which in the last ten years have prompted numerous investigators to study the problem. From among the great number of studies on the subject, the most valuable are those which, in addition to valuable data, offer an exhaustive review of the pertaining literature. Of these, the monograph of Cox and Tolhurst[7] from Australia, the parts dealing with pathology of which had been written by R. A. Willis, is the most important. By carefully observing 13 cases they had opportunity thoroughly to examine the different changes caused by the fungus. From among French authors, Debré et al.[8], as well as Segretain et al.[9, 30, 31] have published several reports dealing mainly with experimental infections. From Germany, Hoffmeister[15] in a review and Mohr[19] in a special chapter have contributed to the knowledge of the disease. The report on 165 cases by Gendel, Ende and Norman [11], published some years ago in the United States has greatly stimulated the interest in this question, as confirmed by the studies of Zimmermann[35] Moss et al. [25], Baker and Hangen [1] and of Caldwell and Raphael [4] in England.

On the strength of the data in the literature, the following motives may be advanced for the increasing interest in medical mycology.

(i) The modification of the microbial flora caused by antibiotics. (ii) The favourable response to therapy of certain fungous infections previously believed to be fatal. (iii) The fatal outcome of fungal infections complicating other diseases, and, finally, (iv) the improvement of the demonstration of fungal infections by means of culturing, serology, skin tests, animal inoculations and the advances in histological technique.

Establishing the correct diagnosis has considerably been assisted by the introduction of histochemical methods. For demonstrating substances of a polysaccharide character, McManus [18] in 1946, Hotchkiss [17] in 1948 had

recommended a simple method, the periodic acid-leucofuchsin or the periodic acid-Schiff reaction. KLIGMAN and MESCON [17b] in 1950 have found the method suitable also for histological identification of fungi and now it is being extensively used, especially since the modification of GRIDLEY [12] and the combination suggested by CAWLEY et al. [5, 28]. The examinations of STARR et al. [32] also support the fact that the method gives great assistance in diagnosing various granulomatous diseases of uncertain aetiology [6]. The authors mentioned contend, however, that more effective and dependable methods are needed in this field. In 1954, at the Congress of German pathologists, BRASS [2] described the method of polarizing optics worked out by POTENZA et al. [3, 27].

We have carefully studied the recent methods in our own case as well as in animal experiments. The method of McManus — even in its original form — we found considerably superior to the usual staining techniques (Fig. 4). Its only drawback was that in the brain sections the round cryptococci were occasionally confounded with corpora amylacea or with other lipid-protein decomposition products. Recently, SEGRETAIN [30] has recommended the iodine reaction for differentiating the fungus. On the basis of our praevious examinations, according to which the corpora amylacea are of a lipid-protein character [21, 22], we applied a combination of the Hale method with the periodic acid-Schiff reaction, as suggested by CAWLEY [5]. By means of this technique, the corpora amylacea of a lipid character stained crimson with leuco-fuchsine, while the fungi of a polysaccharide character, adsorbing colloidal iron, stained blue with Prussian blue reaction [13] (Fig. 5).

Subsequently, although at that time we were not yet acquainted with the studies of POTENZA et al. [27] — we used the polarizing optical technique for examining the cryptococcus' thick capsule with a double contour. The result, which shall be reported elsewhere, was that certain dyes are deposited in a regular pattern among the particles of the capsule consisting of submicroscopically arranged micellae, and increase thereby the existing but feeble anisotropy to such an extent, that even mounting in Canada-balsam was not capable of paralyzing it. This phenomenon has been known since long by the biologists who call it dichroism. Its use for histological purposes has, however, been attempted by a few investigators only.

From among the many dyes tested to bring about the phenomenon, acridine-orange, one of the fluorescent dyes, has proved to be the most adequate. Subsequent to staining for 10 minutes with its 1 : 1000 aqueous solution, dehydration and mounting in Canada-balsam, the fungus could be identified by two different microscopic methods. In fluorescent light the fungi appeared fluorescing in red, in sharp contrast to the blue brain substance (Fig. 6). The same preparation examined with the polarizing optical method with crossed nicols showed the fungi golden-yellow in the dark visual fields, so that their identification took only a few moments (Figs. 7. and 8). The method also allowed rapidly to diffe-

rentiate the fungi from the above mentioned corpora amylacea, since the latter structures did not show the phenomena described.

According to our examinations of smears made from colonies, and of fresh unfixed preparations of the brain of mice experimentally infected with cryptococcus and of frozen and paraffin embedded sections of tissues fixed in formaldehyde, the cryptococcus takes the dichroitic stain only if it has been isolated from man or animals. It was established that with proper discernment the method is well suited for rapid histological identification of the cryptococcus. Only doubly refracting, periodic acid-Schiff positive substances found after deparaffinization, removal of the formaldehyde pigment and taking into account and excluding all anisotropic impurites, were regarded as fungi. We found that the two methods complete each other well. After dichroitic staining the organisms to be found in the mildly periodic acid-Schiff positive necrotic foci can be more quickly and more infallibly ascertained with the polarizing optical method, whereas the fungi with some of them located intracellularly in the epitheloid granulation tissue, probably because their capsular substance has been decomposed, do not show dichroism and become identifiable only through their medium intensive periodic acid-Schiff positivity.

In our examinations the usual staining techniques have also been applied. The cryptococcus stained blue with haematoxylin, steel blue with Azan, metachromatic with toluidine blue, brown with Bismarck-brown, Gram positive, violet-rose with mucicarmine. Its capsule gave a positive periodic acid-Schiff reaction, and stained with Bismarck brown and mucicarmine. It turned black on silver impregnation. With Mallory's dye the fungus stained blue but no bluish reaction could be observed after treatment with iodine, and Sudan III stain was not taken even in frozen sections. Treatment of both frozen and embedded sections with lipid solvents proved that lipids play no part in the structure of the fungus' capsule. The mucous halo around the capsule did not disappear on digestion with pepsin, trypsin, hyaluronidase. On the strength of the findings, as well as of the data in the literature [10] it may be assumed that polysaccharides, possibly chitin, consisting of acetyl glucosamine molecule chains, may have a part in the formation of the capsule. Our observation that the capsule disappears on hydrolysis with 1 per cent periodic acid for 96 hours, appears to lend support to that supposition. On the other hand, parallel with the disappearance of the capsule, during hydrolysis double refraction and dichroism decrease in intensity and ultimately cease completely. Organic and inorganic acids, bases, as well as oxidizing agents used as control remained ineffective. Since there are data referring to the fact that on prolonged treatment with periodic acid mucoid groups become decomposed [24, 33], a similar phenomenon might be assumed to have occurred in the present case, too. Our investigations into the structure of the capsule will be dealt with in detail elsewhere [23].

Summary

(i) A case of meningo-encephalitis following infection of the respiratory tract by Cryptococcus neoformans has been reported.

(ii) One of the causes of the increasing interest in fungal infections all over the world is the improvement of diagnostic methods.

(iii) Histologic demonstration of the fungi is considerably facilitated by the periodic acid-Schiff reaction.

(iv) A new method has been recommended for identifying the fungus. The method has two advantages ; i. e. subsequent to staining with an 1 : 1000 aqueous solution of acridine orange the fungi appear golden yellow under the polarizing microscope, while they are of a red colour in fluorescent light.

(v) On prolonged treatment with periodic acid the capsule of the cryptococcus disappears, its double refraction ceases. According to the results of treatment with enzymes, acids, alkalis, lipid solvents and oxidizing agents, mucopolysaccharides and chitin seem to have a part in the formation of the capsule.

REFERENCES

1. BAKER, R. D. and HANGEN, R. K. : (1955) Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis. Am. J. Clin. Path. *25.* 14. — 2. BRASS, K. : (1955) Fortschritte in der histologischen Diagnostik der Pilzerkrankungen. Zbl. Path. *93.* 210. — 3. BRASS, K. : (1954) Zur histologischen Diagnostik der Pilzerkrankungen. Schweiz. Med. Wschr. *84.* 1273. — 4. CALDWELL, D. C. and RAPHAEL, S. S. : (1955) A case of cryptococcal meningitis. J. Clin. Path. *8.* 32. — 5. CAWLEY, E. P., WHEELER, C. E., MC. MANUS, J. F. A. and FRENCH, A. J. : (1954) Use of Ritter and Oleson staining method for demonstration of fungi in paraffin sections. Arch. Path. *58.* 94. — 6. CLAGETT, O. T., GOOD, C. A. and WEED, L. A. : (1951) Granuloma of the lung ; a problem of differential diagnosis. Tr. Nat. Tuberc. *47.* 294. — 7. COX, L. B. and TOLHURST, J. C. : (1946) Human torulosis : a clinical, pathological and microbiological study with a report of 13 cases. Melbourne University Press. — 8. DEBRÉ, R., LAMY, M., LEBLOIS, C., NICK, J., MME GRUMBACH, NORMAND, E. : (1947) Sur la torulose; Étude clinique et expérimentale. (A propos d'un cas observé chez un enfant atteint de lymphogranulomatose maligne.) Ann. Paediat. *168.* 1. — 9. DROUHET, E., SEGRETAIN, G., AUBERT, J. P. : (1950) Polyoside capsulaire d'un champignon pathogène torulosis neoformans avec virulence. Ann. Inst. Pasteur. *79.* 891. — 10. FREY, R. : (1950) Chitin und Zellulose in Pilzzellwänden. Ber. Schweiz. Bot. Ges. *60.* 199. — 11. GENDEL, B. R., ENDE, M. and NORMAN, S. L. : (1950) Cryptococcosis : a review with special reference to apparent association with Hodgkin's disease. Am. J. Med. *9.* 343. — 12. GRIDLEY, M. F. : (1953) A stain for fungi in tissue sections. Am. J. Clin. Path. *23.* 303. — 13. HALE, C. W. : (1946) Histochemical demonstration of acid polysaccharides in animal tissues. Nature, *168.* 39. — 14. HENRICI, A. T. : (1940) Characteristics of fungous diseases. J. Bacter. *39.* 113. — 15. HOFFMEISTER, W. : (1951) Die Torulopsis Neoformans Infektion. Beitrag zur Differentialdiagnose der Meningoencephalopathie, Lymphogranulomatose und pneumonischen Infiltrationen. Klin. Wschr. *29.* 301. — 16. HORÁNYI, B., CSILLAG, A. : (1955) Cryptococcus neoformans által okozott meningoencephalitis hazai esete. Orv. Hetil. *96.* 678. (A case of meningoencephalitis caused by cryptococcus neoformans, in Hungary.) (Hungarian only.) — 17. *a)* HOTCHKISS, R. D. : (1948) A microchemical reaction resulting in staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations. Arch. Biochem. *16.* 131. — 17. *b)* KLIGMAN, A. M. and MESCON, H. : (1950) The periodic-acid-Schiff stain for the demonstration of fungi in animal tissue. J. Bacter *60.* 415. — 18. MCMANUS, J. F. A. : (1946) Histological demonstration of mucin after periodic-acid. Nature, *158.* 202. — 19. MOHR, W. : (1952) Die Mykosen : 3. Torulopsis neoformans Infektion. In Mohr. L. u. Staehelin R. : Hdb. d. Inn. Med. I./1. 864. Springer, Berlin. — 20. MOLNÁR, J. : (1955) Torulosis. Orv. Hetil. *96.* 685. (Hung. only.) — 21. MOLNÁR, J. : (1949) Adatok a központi idegrendszeri corpora amylacea submikroszkópos szerkezetéhez és histochemiájához. (Contributions to the submicroscopic structure and the histochemistry of the corpora amylacea of the central nervous system.) Kísérl. Orvostud. *1.*22. 2 (Hung. only.) — 22. MOLNÁR, J. : (1951) Corpora amylacea in the central nervous system. Nature, *168.* 39. — 23. MOLNÁR, J. : (1955) A cryptococcus neoformans tokjának histochemiájáról és szubmikroszkópos szerkezetéről. (The histochemistry and the submicroscopic structure of the capsule of the cryptococcus neoformans.) Session of the Hung.

Microbiological Society. V. 6. Bpest. — 24. MORGAN, W. T. J. and WATKINS, W. M. : (1951) The inactivitation of the blood group receptors on the human erythrocyte surface by the periodate ion. Brit. J. Exp. Path. *32*. 33. — 25. MOSS, E. S., MC QUOWN, A. L. and COOKE, R. S. : (1955) Fungous Diseases. Arch. Path. *59*. 105. — 26. MÜLLER, E. und HILSCHER, W. M. : (1954) Zur Frage der generalisierten Blastomykose und ihrer Beziehungen zur Lymphogranulomatose, Zbl. Path. *92*. 331. — 27. POTENZA, L., LARES—CAMPOS, C., FEO, M. : (1953) Arch. venez. Puericult. *16*. 7. Cited by 3. — 28. RITTER, H. B. and OLESON, J. J. : (1950) Combined histochemical staining of acid polysaccharides and 1,2 glycol groupings in paraffin sections of rat tissues. Am. J. Path. *26*. 639. — 29. SCHMIDT, W. J. : (1932) Dichroitische Färbung tierischer und pflanzlicher Gewebe. Hdb. Biol. Arbeitsmeth. Abt. V. Tl. 2/2. S. 1835. Urban & Schwarzenberg. Wien. — 30. SEGRETAIN, G., COUTEAU, M. : (1955) Differentiation entre Torulopsis (Cryptococcus) neoformans et corps amyloides du système nerveux central. Ann. Inst. Pasteur. *88*. 1928. — 31. SEGRETAIN, G., DROUHET, E. : (1947) Mycose experimentale a torulopsis histolytica. Ann. Inst. Pasteur. *73*. 1161. — 32. STARR, G. F., DAWE, C. J. and WEED, L. A. : (1955) Use of periodic acid-Schiff stain in identification of pathogenic fungi in tissues. Am. J. Clin. Path. *25*. 76. — 33. WOLFROM, M. L., MADISON, R. K. and CRON, M. J. : (1952) The structure of chondrosin and of chondroitin sulfuric acid. J. Am. Chem. Soc. *74*. 1491. — 34. ZIMMERMANN, L. C. and RAPPAPORT, H. : (1954) Occurence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system. Am. J. Clin. Path. *24*. 1050. — 35. ZIMMERMANN, L. E. : (1955) Fatal fungous infections complicating other diseases. Am. J. Clin. Path. *25*. 46.

МЕНИНГО-ЭНЦЕФАЛИТ, ВЫЗВАННЫЙ CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Я. МОЛЬНАР

1. Изложение случая менинго-энцефалита, после инфекции дыхательных путей, вызванной cryptococcus neoformans.

2. Одной из причин проявляющегося во всем мире интереса к грибковым инфекциям является улучшение возможностей диагностики.

3. С 1950 г. применение периодно-кислотно-лейкофуксиновой реакции в значительной степени способствовало патогистологическому выявлению грибов.

4. Автор предлагает новую методику для выявления криптококков, которая имеет двойное преимущество. После окрашивания водяным раствором 1 : 1000 акридин-оранжевого красителя при исследовании в поляризационном микроскопе грибы сверкают в золотисто-желтом цвете ; в флуоресцентном свете же они флуоресцируют в красном цвете.

5. На продолжительное действие периодной кислоты исчезает капсуля криптококков, их двойное преломление прекращается. На основе обработки энзимами, кислотами, щелочами, растворителями липоидов, как и окислителями можно предполагать, что в создании капсулы участвуют мукополисахариды и хитин.

MENINGO-ENCEPHALITIS, HERVORGERUFEN DURCH CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

J. MOLNÁR

1. Besprechung eines Falles von Meningo-encephalitis als Folge einer Infektion der Atmungswege, hervorgerufen durch Cryptococcu neoformans.

2. Das gesteigerte Interesse in der ganzen Welt an den Pilzinfektionen findet seine Begründung zum Teil in den besseren diagnostischen Möglichkeiten.

3. Den patho-histologischen Nachweis der Pilze hat die seit 1950 angewandte Periodsäure-Leukofuchsin-Reaktion wesentlich erleichtert.

4. Der Autor empfiehlt eine neue Methode für den Nachweis des Cryptococcus, die einen doppelten Vorteil hat. Nach Färben mit in Wasser gelöstem Akridin-Orange, in einer Verdünnung von 1 : 1000, leuchten nämlich die Pilze bei der Untersuchung mit dem Polarisations-Mikroskop in goldgelber Farbe auf, während sie in fluoreszierendem Licht rot fluoreszieren.

5. Bei fortgesetzter Einwirkung von Perjodsäure verschwindet die Kapsel des Cryptococcus, die Doppelbrechung hört auf. Durch Behandlung mit Enzymen, Säuren, Laugen, lipoidlösenden und Oxydationsmitteln wurde festgestellt, dass in der Ausbildung der Kapsel wahrscheinlich Mucopolysaccharide und Chitin teilnehmen.

Dr. János MOLNÁR, Budapest, VI., Rudas L. u. 111. Hungary

Institut für pathologische Anatomie der Medizinischen Universität, Debrecen
(*Vorstand:* Prof. P. ENDES)

CYTOMEGALIA INFANTUM

A. HARASZTI

(Eingegangen am 22. April 1955)

Im Zusammenhang mit den in den Geweben der Säuglinge antreffbaren intranukleären und intrazytoplasmatischen Einschlüssen warten zahlreiche Fragen bis zum heutigen Tag ihrer Klärung. Die Erkrankung, die nach NELSON (17) bei 10—12 % der Säuglinge vorkommt, wird Cytomegalia infantum, Krankheit mit Zelleinschlüssen oder Speicheldrüsenviruskrankheit genannt.

Zuerst beschrieb sie RIBBERT (19) 1881 im Nierenkanälchen eines syphilitischen Säuglings. JESIONEK und KIOLEMENOGLU (13) (1904) erwähnten protozoonartige Zellen. JACKSON (12) (1920) beobachtete ähnliche Gebilde in der Speicheldrüse des Meerschweinchens. GOODPASTURE und TALBOT (11) betrachteten diese Veränderung als eine auf Wirkung eines unbekannten äusseren Agens zustande gekommene Zellmetamorphose. Sie benutzten zuerst die Bezeichnung Cytomegalia infantum. COLE und KUTTNER (3) isolierten aus der submaxillaren Speicheldrüse des Meerschweinchens ein Virus und infizierten damit ein anderes Meerschweinchen. Später führten KUTTNER und WANG (14) mit dem Virus eine interstitielle Pneumonie beim Meerschweinchen herbei. THOMPSON (24) beobachtete an Ratten, sodann an Mäusen, COWDRY und SCOTT (5) an Affen, RECTOR und RECTOR (18) an Maulwürfen Einschlüsse. CAPPEL und MCFARLANE (2) nahmen an, dass die Erkrankung der Säuglinge durch den menschlichen Stamm des Speicheldrüsenvirus der Meerschweinchen verursacht wird. Bisher gelang es jedoch nicht, dies nachzuweisen, weil das Virus an der Chorionallantohis des Hühnerembryos oder in Gewebekulturen nicht züchtbar ist und auf Tiere nicht übertragen werden kann. Anfangs wurden die Zelleinschlüsse lediglich als Nebenbefunde betrachtet, neuerdings gibt es jedoch Mitteilungen, in welchen die Cytomegalie als Todesursache angesehen wird (CAPPEL und MCFARLANE). SEIFERT (21) fand in 12%, FARBER und WOLBACH (8) in 10 % von 250 bzw. 183 Fällen Einschlusskörperchen. Aus der die bis dahin veröffentlichten Fälle zusammenfassenden Mitteilung von WORTH und HOWARD (25) geht hervor, dass die Zelleinschlüssen in den Epithelzellen sozusagen sämtlicher Organe beschrieben wurden. Die erwähnten Verfasser sahen auch eine generalisierte Schädigung des RES mit Einschlüssen. Über das Vorkommen der Cytomegalie in Ungarn erschien eine Mitteilung. BALÓ, LÁSZLÓ und KENDREY (1) berichteten

über Einschlusskörperchen in der Niere. Bei Erwachsenen wiesen VON GLAHN und PAPPENHEIMER (10) sowie noch andere Zelleinschlüsse nach. Die Sicherung der Diagnose ist nur durch histologische Untersuchung möglich, weil die Krankheit keine charakteristischen Symptome hat. Neuerdings gelang es, sie aus Urinsediment und Bronchialsekret auch am Lebenden zu diagnostizieren.

Methodik

Unser Sektionsmaterial ermöglichte es uns, die Krankheit eingehend zu untersuchen. Deswegen bearbeiteten wir ohne Auswahl die Speicheldrüsen, Niere, Lunge, Leber, Nebenniere, das Pankreas und die Schilddrüse von allen zwischen dem 1. Oktober 1954 und dem 15. Februar 1955 sezierten Neugeborenen und jüngeren Säuglingen unter einem Jahr, ferner von 8 Kindern und 5 Erwachsenen. In einigen Fällen wurden auch das Gehirn, die Milz und Herzmuskulatur untersucht. In jedem Fall wurde unser Material in 4%-igem Formalin, in einigen als positiv erwarteten Fällen nach Carnoy und Dubosque-Brazil-Bouin fixiert. Die Schnitte färbten wir mit Hämatoxylin-Eosin, in einigen Fällen benutzten wir Mallorysches phosphor-wolframsaures Hämatoxylin, Mannsches Methylblau-Eosin, Endessches Trichrom und Feulgen. Schliesslich wurden die Schnitte mit 0,1%-igem Primulin behandelt, um die Fluoreszenz der Einschlusskörperchen studieren zu können.

Beobachtungen

Von den 100 untersuchten Säuglingen fanden wir bei 22 Zelleinschlüsse. Von den Säuglingen waren 4 bestimmt Frühgeborene während Frühgeburt bei 2 — wegen der mangelhaften Angaben der Krankheitsgeschichte — nur vermutet werden konnte. Von den positiven Fällen waren 12 Knaben und 10 Mädchen. Aus den Anamnese geht hervor, dass zwei Mütter während der Schwangerschaft Pyelonephritis hatten und eine im dritten Monat der Schwangerschaft eine Schutzimpfung gegen Tetanus erhielt. Rh-Inkompatibilität kam überhaupt nicht, Icterus neonatorum nur in einem Fall vor. Bedeutendere Lebervergrösserung wurde bei einer Gelegenheit vom Kliniker wahrgenommen, es wurde sonst weder auf der Klinik, noch im Sektionsprotokoll Hepatomegalie oder Splenomegalie erwähnt. Da ein grosser Teil der Säuglinge in atrophischem Zustand zur Sektion gelangte, konnten aus den Gewichtsangaben des Säuglings sowie seiner Leber und Milz keine realen Folgerungen gezogen werden.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle I zeigt die Verteilung der Fälle dem Alter gemäss. 45 Säuglinge unter zwei Monaten wurden untersucht, von diesen wies kein einziger Cytomegalie auf. Im Alter von 2 bis 6 Monaten fallen auf 25 negative Fälle 17 positive. Von den Säuglingen zwischen 6 und 12 Monaten befanden sich bei 5 Einschlusskörperchen gegenüber 8 negativen Fällen. In der Parotis der getrennt untersuchten 8 Kinder und 5 Erwachsenen waren keine pathologischen Veränderungen vorhanden.

Tabelle I

Verteilung der Fälle nach dem Alter

	2 Stunden— —2 Monate	2 Monate— —6 Monate	6 Monate— —12 Monate	Zusammen
Ohne Cytomegalie	45	25	8	78
Cytomegalie	—	17	5	22

In Tabelle II werden die wesentlicheren pathologisch-anatomischen Diagnosen und ihr Vorkommen bei Säuglingen und Frühgeburten dargestellt. Demnach erwiesen sich die Bronchopneumonie, Oto-Antritis, Enterocolitis und die interstitielle plasmazelluläre Pneumonie als die häufigsten. Letztere kommt vor allem bei Frühgeburten vor. Meningitis, Hepatitis, Atrophia hepatis flava, Masern und Leinersche Krankheit wurden in je einem Fall gefunden.

Tabelle II

Verteilung der positiven Fälle nach der pathologisch-anatomischen Diagnose

Pathologisch-anatomische Diagnose	Frühgeburt	Reifer Säugling	Angabe unbekannt
Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie	2	1	2
Bronchopneumonie	2	8	
Enterocolitis	1	4	
Oto-Antritis	2	6	
Meningitis.....	—	1	
Morbilli	—	1	
Hepatitis	1	—	
Atrophia hepatis flava	—	1	
Leinersche Krankheit	—	—	1

Tabelle III zeigt die Verteilung der positiven Fälle nach klinischen Diagnosen, die naturgemäss unter den pathologisch-anatomischen Diagnosen nicht vorkommen konnten. Neben diesen waren oft Pneumonie, Otitis, Enterocolitis usw. vorhanden. Von den 7 atrophischen Säuglingen waren 2 Frühgeborene, siebenmal kam Grippe vor, öfters mit der Bezeichnung toxisch. 2 Säuglinge waren mongoloide Idioten, von diesen hatte der eine auch einen Katarakt.

Tabelle III

Verteilung der positiven Fälle nach einigen klinischen Diagnosen

Klinische Diagnose	Frühgeburt	Reifer Säugling	Angabe unbekannt
Atrophie	2	4	1
Grippe	1	6	
Toxikose	—	3	
Dyspepsia coli 111	1	—	
Dystrophie	—	1	
Idiotie	—	2	
Katarakt	—	1	

Tabelle IV zeigt, wie oft die einzelnen Organe in Fällen von Cytomegalie untersucht wurden und wievielmal in ihnen Einschlusskörperchen zu finden waren. In der Parotis befanden sich in allen 22 Fällen Einschlüsse, in der submaxillaren Drüse kann über 9, in der sublingualen Drüse über 2, in der Niere und der Lunge über 3, in der Nebenniere über 2, in der Schilddrüse und im Pankreas über je 1 positiven Fall berichtet werden. Die Leber, obwohl sie fast jedesmal aufgearbeitet wurde, und die übrigen, seltener untersuchten Organe — Gehirn, Milz, Herzmuskulatur usw. — erwiesen sich stets als negativ.

Tabelle IV

Vorkommen von Einschlüssen in den Organen

Organ	Untersuchter Fall mit Cytomegalie	Zahl des Vorkommens von Einschlüssen
Glandula parotis	22	22
Glandula submaxillaris	13	9
[Glandula sublingualis	16	2]
Niere	20	3
Lunge	20	3
Nebenniere	15	2
Schilddrüse	16	1
Pankreas	14	1
Andere Organe		—

Tabelle V stellt die Fälle, das Alter der Kranken, die klinische und pathologisch-anatomische Diagnose sowie die Stelle der Einschlüsse einzeln dar.

Tabelle V

Nr.	Nr. des Sektions-protokolls	Geschlecht	Reif-Früh-geburt	Alter Monat	Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomische und histopathologische Diagnose	Stelle des Vorkommens der Einschlüsse
1.	670/54	weiblich	normal	2 Monate	Hepatitis epidemica Atrophia flava	Atrophia hepatis flava Bronchiolitis Enteritis	Parotis
2.	665/54	männlich	—	2 Monate	Leinersche Krankheit Soor, Sepsis	Leinersche Krankheit Pneumonia incipiens	Parotis Lunge Nebenniere
3.	668/54	männlich	normal	3 Monate	Dystrophie Bronchiolitis	Bronchiolitis	Parotis
4.	59/55	weiblich	—	3 Monate	Pneumonie	interstitielle Pneumonie Otitis	Parotis Glandula sublingualis
5.	91/55	männlich	normal	3 Monate	Atrophie Dekomposition Interstitielle Pneumonie	interstitielle Pneumonie Otitis Atrophie	Parotis Niere Nebenniere
6.	615/54	weiblich	Frühgeburt $6\frac{1}{2}$ Monate	3 Monate	interstitielle Pneumonie intrakranielle Hämorrhagie	interstitielle Pneumonie Hepatitis	Parotis Niere Lunge Schilddrüse Pankreas
7.	672/54	weiblich	normal	3 Monate	toxische Grippe Pneumonie Otitis	Bronchitis Bronchopneumonie Otitis	Parotis Glandula submaxillaris
8.	35/55	weiblich	normal	3 Monate	Grippe Bronchopneumonie Atrophie Otitis	Atrophie Pneumonie	Parotis Glandula submaxillaris

Nr.	Nr. des Sektions-protokolls	Geschlecht	Reif-Früh-geburt	Alter Monat	Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomische und histopathologische Diagnose	Stelle des Vorkommens der Einschlüsse
9.	698/54	männlich	—	4 Monate	Atrophie Mastoiditis	interstitielle Pneumonie Oto-Antritis Atrophie	Parotis Glandula submaxillaris
10.	30/55	weiblich	Frühgeburt 8½ Monate	4 Monate	Atrophie Dekomposition Oto-Antritis Pneumonie	Atrophie Bronchopneumonie Oto-Antritis	Parotis Glandula submaxillaris Niere
11.	34/55	männlich	normal	4 Monate	Grippe Toxikose Meningismus	Bronchitis Colitis	Parotis
12.	715/54	weiblich	normal	4 Monate	Dextrokardie ? Pneumonie	Abscessus multiplices pulmonum	Parotis
13.	740/54	männlich	normal	4 Monate	toxische Grippe	Status thymicolymphaticus Otitis	Parotis Glandula submaxillaris Glandula sublingualis
14.	566/54	männlich	Frühgeburt	5 Monate	toxische Grippe Bronchiolitis Bronchopneumonie	interstitielle Pneumonie Oto-Antritis	Parotis Glandula sublingualis Glandula submaxillaris Lunge
15.	727/54	männlich	normal	5 Monate	mongoloide Idiotie Atrophie Pneumonie Phlegmone	Bronchopneumonie Enterocolitis Atrophie	Parotis Glandula submaxillaris
16.	682/54	männlich	normal	6 Monate	Idiotie Mastoiditis Enterocolitis septische Toxikose Katarakt	Colitis Katarakt	Parotis

Nr.	Nr. des Sektions-protokolls	Geschlecht	Reif-Früh-geburt	Alter Monat	Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomische und histopathologische Diagnose	Stelle des Vorkommens der Einschlüsse
17.	748/54	weiblich	normal	6 Monate	Atrophie Grippe Pneumonie Otitis	Atrophie Bronchitis	Parotis Glandula submaxillaris
18.	671/54	weiblich	Früh-geburt 7 Mo-nate	6 Monate	Dyspepsia coli 111 Atrophie Bronchopneumonie Oto-Antritis Encephalose	Bronchitis Bronchopneumonie Enterocolitis Oto-Antritis	Parotis
19.	66/55	männlich	normal	6 Monate	Bronchopneumonie Grippe	Bronchopneumonie Otitis	Parotis
20.	708/54	weiblich	normal	7 Monate	Otitis Sepsis Pneumonie	hämorrhagische Broncho-pneumonie Bronchitis Gehirnödem	Parotis
21.	563/54	männlich	—	9 Monate	Toxikose Enterocolitis Meningitis	Bronchopneumonie Bronchitis Meningitis	Parotis
22.	58/55	männlich	normal	9 Monate	Morbilli Bronchopneumonie Bronchiolitis	Morbilli Bronchopneumonie Otitis	Parotis

Die Morphologie der Einschlüsse wird auf Abb. 1 schematisch demonstriert. Die Zelle ist 3—4mal grösser als normal. Aussen befindet sich die Plasmacuticula. Das Cytoplasma ist azidophil oder amphophil. Basal sind Plasmavakuolen, in Richtung des Lumens basophile Körner zu finden, die mützenartig über den Kernen gelagert sind. Der Stoff des Kerneinschlusses kann granulär, nodös, aber auch homogen sein. Oft färbt sich die periphere Zone weniger intensiv als die Mitte. Der Einschluss kann basophil oder azidophil sein, wird von einer hellen Zone (Halo) umgeben, auf der Kernmembran kondensiert sich das Basichromatin in zwei glasperlenartige orbitale Körperchen, und so erinnert das Bild stark an ein Vogelauge. Ein Kerneinschluss kann im allgemeinen auch in einer Zelle vorkommen, wo kein Cytoplasmaeinschluss ist, umgekehrt kommt es jedoch nie vor.

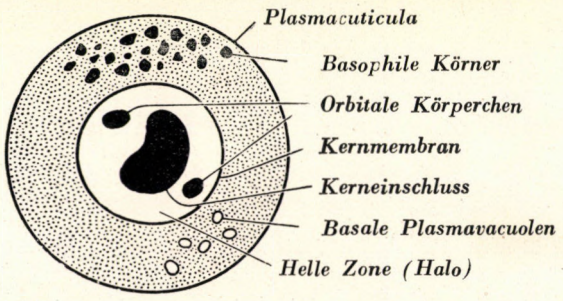


Abb. 1

Die Abbildungen 2, 3, 4 und 5 stellen das histologische Bild einiger typischer Fälle dar

Besprechung

Aus den Literaturangaben geht die mannigfaltige Erscheinungsform der Cytomegalie hervor. Dies veranlasste zahlreiche Verfasser zu der Behauptung, dass die charakteristischen Zellveränderungen lediglich Nebenbefunde darstellen, weil am Lebenden keine pathologischen Symptome vorhanden sind. Um eine einheitliche Betrachtung zu gestalten, vergleichen wir die Literaturangaben mit den eigenen Beobachtungen.

Nach SMITH und VELLIOS (23) ist bei an Cytomegalie erkrankten Säuglingen, die jünger als 2 Monate sind, vor allem bei Frühgeborenen, Leberschädigung, Blutdyskrasie zu finden. Nicht selten kommen Anämie, Ikterus, Purpura, Thrombocytopenie vor, ein häufiges klinisches Zeichen stellen die Hepato- und Splenomegalie dar. DITTRICH und SEIFERT (7), ferner SEIFERT (21) erwähnen Fälle aus der Literatur ; in 18 eigenen Fällen fanden sie in der Leber und der Milz extrameduliare Erythropoese, zu gleicher Zeit war keine Rh-Inkom-

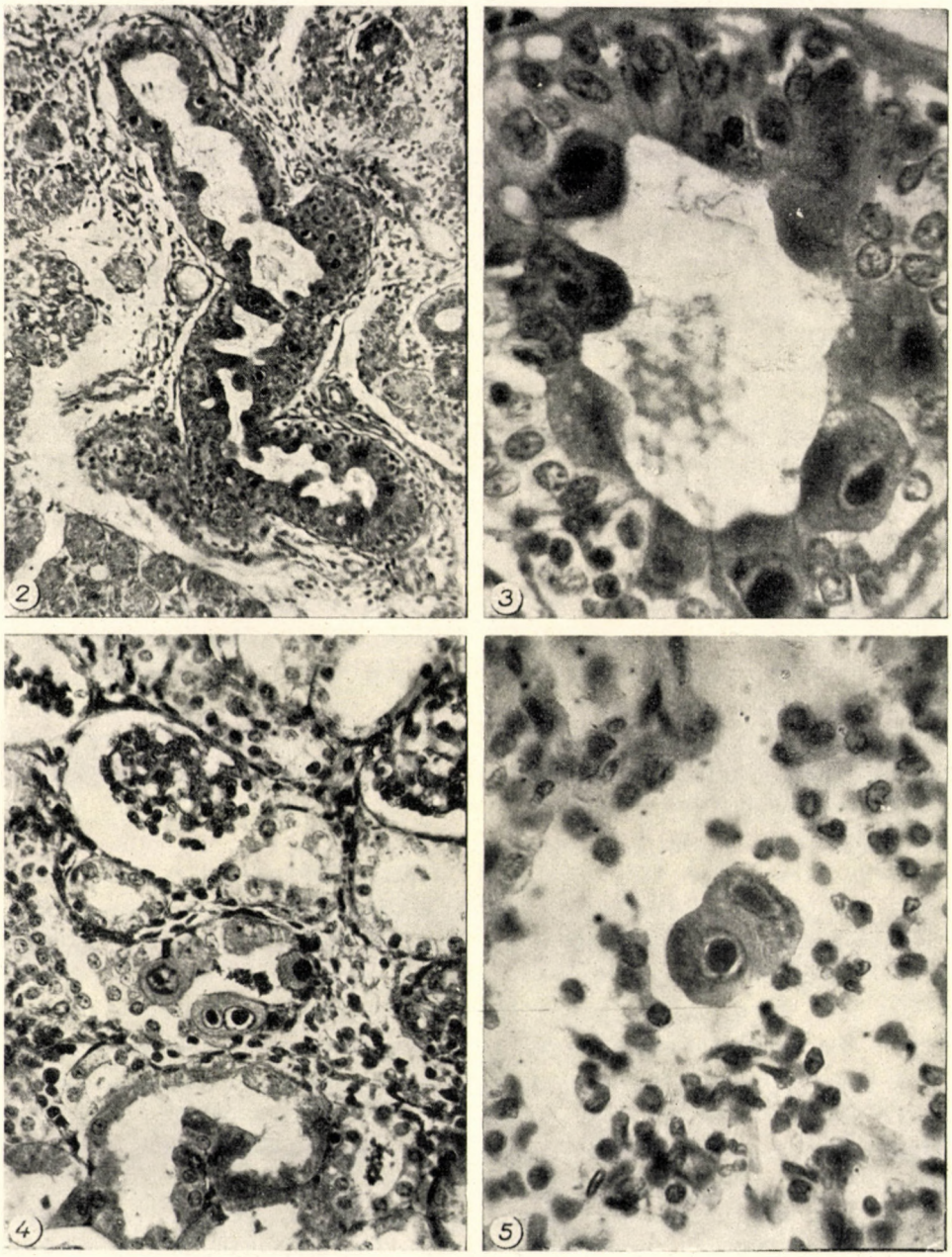


Abb. 2. Parotis. Die intranukleären Einschlüsse liegen im Ausführungsgang nebeneinander in einer Reihe. Färbung nach Mann (380×)

Abb. 3. Ductus intercalaris der Parotis. In den kranken Zellen Kerneinschlüsse; um sie herum helles Halo, orbitale Körperchen, Plasmavakuolen und in Richtung des Lumens liegende basophile Körner (850×)

Abb. 4. Einschlusskörperchen in den Epithelzellen des Nierentubulus (380×)

Abb. 5. Einschlusskörperchen in der Lunge bei interstitieller Pneumonie (790×)

patibilität vorhanden, deswegen ziehen sie die Schlussfolgerung, dass die Erythroblastose ausser durch Rh-Inkompatibilität auch durch Cytomegalie hervorgerufen werden kann. In unserem Material fanden wir interessanterweise — obwohl wir 45 Säuglinge untersucht haben, die jünger als 2 Monate waren — kein einziges mal Einschlusskörperchen. Die Möglichkeit der hämolytischen Foetosis kann bei einem 3½ Monate alten Säugling in Frage kommen, der an interstitieller plasmazellulärer Pneumonie starb.

SEIFERT befasst sich auch mit der Syntropie der Cytomegalie und der zerebralen Veränderungen. Von einem kleineren Hirnödem abgesehen, fanden wir in einem Fall Meningitis und so können wir uns mit der Möglichkeit dieser Syntropie nicht beschäftigen.

Die interstitielle plasmazelluläre Pneumonie ist von viel grösserer Bedeutung. Von den 100 Säuglingen hatten 5 eine interstitielle plasmazelluläre Pneumonie, und in all diesen Fällen fanden wir die Zellveränderung der Cytomegalie. Bei diesen Säuglingen wurden ausser in der Parotis zum mindesten in noch einem Organ Einschlusskörperchen angetroffen. SEIFERT fand in 80 % der Fälle mit Cytomegalie eine interstitielle Pneumonie. In unserem Material kam die Cytomegalie am häufigsten bei Bronchopneumonie, Enterocolitis und Otitis vor. SMITH und VELLIOS (23) weisen darauf hin, dass bei über zwei Monate alten Säuglingen die Todesursache sehr mannigfaltig ist. Die Ansichten über die Rolle der Pertussis sind verschieden. MCCORDOCK und SMITH (16) sahen von 40 Pertussis-Fällen in 18 Einschlusskörperchen, während FEYRTER (9) von 225 Lungen mit Pertussis nur einen positiven Fall hatte. In unserem geringen Material sahen wir keinen einzigen.

LINZENMEIER (15) unterscheidet akute, subakute und chronische Erkrankung. Bei der akuten Form wird hauptsächlich das Blutbildungssystem geschädigt, und die Einschlusskörperchen erscheinen in vielen Organen. Diese Form kommt bei Frühgeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 10—12 Wochen vor. Bei der subakuten Form findet man bis zum Alter von etwa 2 Jahren häufig eine interstitielle plasmazelluläre Pneumonie und Einschlüsse in der Lunge. Bei der chronischen Form — bis zum Alter von 3 Jahren — ist eine interkurrente Krankheit vorhanden, Einschlusskörperchen finden sich im allgemeinen lediglich in einem Organ, vor allem in der Speicheldrüse. Nach NELSON (17) kann die Krankheit nicht als Cytomegalie betrachtet werden, wenn der Einschluss nur in der Speicheldrüse anzutreffen ist.

Schliesslich sollen noch zwei Fragen behandelt werden: 1. Was verursacht die Cytomegalia infantum? 2. Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Cytomegalie und dem Tod?

Über die Entstehung der Cytomegalie gibt es zwei Vorstellungen. Nach der einen handelt es sich um protozoonartige Gebilde (RIBBERT, JESIONEK und KIOLEMENOGLU, LÖWENSTEIN, WALZ), nach der anderen wird die Erkrankung durch Virusinfektion herbeigeführt. Die erste Theorie trat in den

Hintergrund, nachdem es gelang, den Erreger der Speicheldrüsenviruskrankheit der Meerschweinchen zu züchten und damit andere Tiere zu infizieren (ROSENBUSCH und LUCAS[20]). Wir können auch die Vorstellung RIBBERTs ruhig verwerfen, der die Krankheit mit Syphilis in Zusammenhang brachte; in der Literatur sind nämlich in Verbindung mit Cytomegalie zusammen 6 syphilitische Fälle bekannt.

Heute hält man im allgemeinen die Virusätiologie für wahrscheinlich. Dies wird auch dadurch unterstützt, dass das Speicheldrüsenvirus der Meerschweinchen eine ähnliche Schädigung verursacht. Auf Grund dessen denken CAPPEL und MCFARLANE (2) daran, dass bei Säuglingen der menschliche Stamm des Virus der submaxillaren Drüse der Meerschweinchen der Krankheitserreger ist.

Die Infektion kommt auch im intrauterinen Leben vor, da sie bereits bei 1–2 Stunden alten Frühgeburten wahrgenommen wurde. Hier würde die Ansteckung vielleicht während der Schwangerschaft zustande kommen, und das Virus gelangt in den Blutkreislauf. Die Mutter ist klinisch im allgemeinen gesund, und deswegen muss an die grössere Empfänglichkeit der foetalen Gewebe gedacht werden.

DIEZEL (6) wies darauf hin, dass die Speicheldrüsenvirusinfektion im intrauterinen Leben vielleicht — der Rubeole ähnlich — z. B. in der Ausgestaltung der Entwicklungsanomalien eine Rolle spielt. Er bringt die Entstehung der Mikrogyria connatalis mit dem erwähnten Virus in Zusammenhang. Von unseren positiven Fällen hatten zwei Mütter während der Schwangerschaft Pyelonephritis und eine erhielt Schutzimpfung gegen Tetanus. Von diesen erwies sich der Säugling in zwei Fällen als mongoloider Idiot. Es ist anzunehmen, dass die Krankheit der Mutter während der Schwangerschaft den Krankheitserreger der Cytomegalie aktivierte. Diese beiden Fälle stellen vielleicht einen neuen Beweis für die durch Cytomegalie verursachten konnatalen Hirnschädigungen dar. Demnach würde die Idiotie eine Folge der Embryopathie sein. Um dies nachzuweisen, sind jedoch noch gründliche Untersuchungen nötig.

Morphologisch kann die virale Herkunft nicht mit Sicherheit festgestellt werden. COWDRY (4) teilt die Kerneinschlüsse in zwei Gruppen. Im Einschluss vom Typ „A" ordnet sich der Kernbestand um, das basophile Material kondensiert sich neben die Kernmembran, in der Mitte des Kerns befindet sich ein eosinophiles ovales Gebilde: der Einschlusskörper. Dieser wird von der Kernmembran durch einen hellen, sich nicht färbenden Hof getrennt. Solche Zellen wurden auch ohne Virusinfektion bei schwerer Metallsalzvergiftung und der Anwendung verschiedener Chemikalien beschrieben. Demnach beweisen diese die virale Ätiologie nicht. Beim Typ „B" ordnet sich der Kernbestand nicht um, und der Einschlusskörper erscheint in Form eines oder mehrerer kleiner Gebilde von wechselnder Grösse.

Wir fanden im allgemeinen sich basophil färbende Einschlüsse, selten 1—2 eosinophile vom Typ „A". WOLMAN und Mitarbeiter (26) sahen bei 5 interstitiellen Pneumonien Feulgen-positive und -negative Einschlüsse. Nach SEIFRIED (22) ist die Feulgenreaktion nicht geeignet um die Frage zu entscheiden, ob es sich um einen elementaren Körper oder nur um das Reaktionsprodukt des Zellkernes handelt. Desoxyribonukleinsäure ist in einigen tierischen Virusarten und im Chromatin der Zellen enthalten. Wenn wir sie also in der Zelle ausserhalb des Chromatins antreffen, kann sie entweder ein Kernüberrest oder ein fremder Organismus sein. Laut WOLMAN (27) enthält der Einschluss der nicht durch ein Virus verursacht wird, nie Desoxyribonukleinsäure (z. B.

Abb. 6. Gelblichweiss fluoreszierende Einschlüsse (helle Punkte im Duktusepithel der Parotis) (Ungefähr 250×)

der beim Gliom vorkommende, während Röntgen- oder Bismutbehandlung entstandene Einschluss ist Feulgennegativ). Nach ihm kann das Feulgenpositive Teilchen negativ werden. Eine Feulgen-Negativität an und für sich spricht also nicht gegen Virus, die Feulgen-Positivität hingegen dafür.

Um die Herkunft der Einschlüsse zu entscheiden, färbten wir auch mit einem fluoreszierenden Farbstoffe: Primulin. Die Einschlüsse ergaben eine gelblichweisse Fluoreszenz (Abb. 6), was auch unbedingt für eine Kernherkunft spricht. Fluoreszenzuntersuchungen wurden in der zugänglichen Literatur bisher nicht erwähnt. Unsere Fluoreszenzuntersuchungen ebenfalls berücksichtigend, müssen wir mit grosser Wahrscheinlichkeit an eine Virusinfektion denken, die den Boden im Organismus auch für andere krankheitserregende Mikroorganismen vorbereitet. Zugleich dürften andere Infektionen das Virus der Cytomegalie aktivieren. Die Frage würde nur dann gelöst sein, wenn es gelingen würde, den Krankheitserreger zu züchten bzw. auf Versuchstiere zu übertragen.

Über die andere Frage, in welchem Zusammenhang die Cytomegalia infantum mit dem eingetretenen Tod steht, konnten wir feststellen, dass in einem bedeutenden Teil der Fälle, vor allem in denen mit chronischem Verlauf, die Cytomegalie lediglich einen Nebenbefund bildet. Bei hämolytischer Foetosis ist jedoch die entscheidende Rolle der Cytomegalie anzunehmen. In den subakuten Fällen, z. B. bei interstitieller plasmazellulärer Pneumonie, dürfte sie beim tödlichen Ausgang ebenfalls eine grosse Rolle spielen. Meines Erachtens kann bei Generalisation die Cytomegalie im allgemeinen auch allein eine Todesursache sein.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass von 100 sezierten Säuglingen bei 22 Cytomegalia infantum gefunden wurde. Am häufigsten kam sie bei 2—6 Monate alten Säuglingen, verhältnismässig seltener bei Frühgeborenen vor. Wir fanden sie immer bei interstitieller plasmazellulärer Pneumonie. Von den Organen konnten Einschlusskörperchen am häufigsten in der Parotis, der submaxillaren Drüse, der Niere und der Lunge angetroffen werden.

In zwei Fällen wurde auch die Möglichkeit einer durch Cytomegalie verursachten Embryopathie in Erwägung gezogen.

Die Veränderungen können bezüglich der Krankheit als spezifisch bezeichnet werden. Auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit zu den durch das Speicheldrüsenvirus der Meerschweinchen hervorgerufenen Veränderungen sowie auf Grund unserer Fluoreszenzuntersuchungen ist die Virusherkunft wahrscheinlich, die auch andere Infektionen fördern, aber in generalisierten Fällen auch allein den Tod herbeiführen kann.

LITERATUR

1. Baló, J., László, J. und Kendrey, G.: (1954) Újszülöttek sejtzárlatos betegsége (Krankheit der Neugeborenen mit Zelleinschlüssen). Orvosi Hetilap *95*, 1230. (Ung.) — 2. Cappel, D. F. und McFarlane, M. N.: (1947) Inclusion bodies (protozoon-like cells) in the organs of infants. J. Path. Bact. *59*, 385. — 3. Cole, R. und Kuttner, A. G.: (1926) A filterable virus present in the submaxillary glands of guinea pigs. J. Exper. Med. *44*, 855. — 4. Cowdry, E. V.: (1934) The problem of intranuclear inclusions in virus diseases. Arch. Path. *18*, 527. — 5. Cowdry und Scott: (1935) zit. France. — 6. Diezel, P. B.: (1954) Mikrogyrie infolge cerebraler Speicheldrüsenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling. Virch Arch. *325*, 109. — 7. Dittrich, J. K. und Seifert, G.: (1953) Zur Frage der Beziehungen zwischen Cytomegalie, interstitieller Pneumonie und Erythroblastose. Ztschr. Kinderh. *73*, 639. — 8. Farber, S. und Wolbach, S. B.: (1932) Intranuclear and cytoplasmic inclusions („protozoon-like bodies") in the salivary glands and other organs of infants. Am. J. Path. *8*, 123. — 8a. France, N. E.: (1951) Inclusion disease in childhood. Arch. Dis. Child. *26*, 288. — 9. Feyrter, F.: (1927) Über die pathologische Anatomie der Lungenveränderungen beim Keuchhusten. Frankf. Ztschr. Path. *35*, 213. — 10. von Glahn, W. C. und Pappenheimer, A. M.: (1925) Intranuclear inclusions in visceral disease. Am. J. Path. *1*, 445. — 11. Goodpasture, E. W. und Talbot, F. B.: (1921) Concerning the nature of protozoon-like cells in certain lesions of infancy. Am. J. Dis. Child. *21*, 415. — 12. Jackson, L.: (1920) An intracellular protozoon parasite of the ducts of the salivary glands of the guinea pig. J. Infect. Dis. *26*, 347. — 13. Jesionek und Kiolemenoglu: zit. Worth—Howard. — 14. Kuttner, A. G. und Wang, S.: J. Exper. Med. *60*, 773. Zit. Linzenmeier. — 15. Linzenmeier, G.: (1952) Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus für den Menschen unter dem morphologischen Bild der Cytomegalie. Ztschr. Kinderh. *71*, 162. — 16. McCordock, H. A. und Smith, M. G.: zit. France. — 17. Nelson: Textbook of Pediatrics. Saunders, 1953. — 18. Rector, J. E. und Rector, L. E.: (1934) Intranuclear inclusions in the salivary glands of moles. Am. J. Path. *10*, 629. — 19. Ribbert, H.: (1882) Über compensatorische Hypertrophie der Nieren. Virch. Arch. *88*, 11. — 20. Rosenbusch, C. T. und Lucas, A. M.: (1939) Studies on the pathogenicity and cytological

reactions of the submaxillary gland virus of the guinea pig. Am. J. Path. *15*, 303. — 21. SEIFERT, G.: (1954) Zur Pathologie der Cytomegalie. Virch. Arch. *325*, 596. — 22. SEIFRIED: zit. Linzenmeier. — 23. SMITH, M. G. und VELLIOS, F.: (1950) Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. Arch. Path. *50*, 862. — 24. THOMPSON: zit. France. — 25. WORTH, W. A. und HOWARD, H. L.: (1950) New features of inclusion disease of infancy. Am. J. Path. *26*, 17. — 26. WOLMAN, M., IZAK, G., FREUND, E. und SHAMIR, Z.: (1952) Studies on interstitial giant cell pneumonia. Am. J. Dis. Child. *83*, 573. — 27. WOLMAN, M.: (1955) The nature of viral inclusion bodies and their differentiation from non viral inclusions. Experientia *11*, 22.

СЛУЧАИ CYTOMEGALIA INFANTUM

А. ХАРАСТИ

При вскрытии 100 трупов грудных детей автор обнаружил в 22 случаях cytomegalia infantum. Чаще всего это заболевание встречалось у грудных детей, возрастом от 2—6 месяцев, сравнительно редко у преждевременно рожденных. Оно всегда имело место в случае интерстициальной плазмоцитарной пневмонии. Внутриклеточные включения обнаруживались в органах чаще всего в околоушной железы, в подчелюстной железы, в почках и в легких.

В двух случаях возникла мысль о возможности эмбриопатии, вызванной цитомегалией.

Изменения можно рассматривать специфическими для этого заболевания. На основании морфологического сходства с изменениями, обусловленными вирусом слюнной железы морской свинки, как и исследований флуоресценции, вероятным кажется вирусное происхождение, которое может способствовать также и другим заражениям, но в случае генерализации само по себе может причинять смерть больного.

INFANTILE CYTOMEGALY

A. HARASZTI

Infantile cytomegaly was diagnosed post mortem in 22 out of 100 infants. It has been found to be most frequent in infants of from 2 to 6 month of age, and comparatively less frequent in premature infants. In cases of interstitial plasma cellular pneumonia cytomegaly was always present. Inclusion bodies were observed mostly in the parotid gland, the submaxillary gland, the kidneys and the lungs.

In two of the cases the possibility of an embryopathy due to cytomegaly was suspected. The observed lesions may be considered specific of the disease.

The morphological similarity of the lesions to those caused by the submaxillary gland virus of guinea pigs, further our own observations under the electron microscope make a viral origin probable. This may both promote other kinds of infection and, becoming generaized, be fatal in itself.

Dr. Antal HARASZTI, Debrecen, 12. Kórbonctani int. Ungarn.

Department of Gynaecology and Obstetrics, County Hospital, Gyula.

ON THE LESS COMMON FORMS, GENESIS AND HORMONAL CORRELATIONS OF FEMINIZING OVARIAN TUMOURS

B. SZENDI

(Received December 1, 1954)

In the past 30 years a number of reports have been published on the genesis, histomorphology, pathology, hormonal relations, therapy, relationship to uterine and breast cancer, etc. of the granulosa and theca-cell tumours of the ovary. In spite of the remarkable wealth of data, the problems involved have not been elucidated in full detail. Some statements have evoked fierce arguments, while others have proved to be unsubstantiated. In recent studies in animals, interes has been focussed upon the hormonal relations of these tumours, a problem still awaiting clinical elucidation. The few and rather conflicting evidence reported by BATIZFALVY and DUBRAUSZKY, SCHUSCHANNIA, HODGSON, KULLANDER, RUZICSKA, STERNBERG, KNIGHT, DEMPSEY—BASSET and others has failed to clarify the eventual hormon production (oestrogen, progesteron, etc.) of these tumours and their relationship to the anterior lobe of the pituitary although animal experiments have shown it is in these relations that the onkogenetical factor should be sought for. Along with RIISFELDT, SCHUBERT, we, too, have been unable to confirm the claim that hormonal changes in the endometrium such as glandular cystic hyperplasia as an indicator of oestrogen production, would be always associated with these tumours (see later) and the views on the histogenesis of these growths are also conflicting (R. MEYER, NOVÁK, KOVÁCS, ROBINSON, MCKAY, and others.).

Further studies both clinical and experimental, are required for a fuller elucidation of the problems involved. Valuable information may be derived from estimation of hormones in tumour tissue or in blood of human subjects. The lack of evidence in this field is due in part to the fact that the methods are too complicated and that histological data on the properties of tumours usually become available only after the lapse of some weeks after operation, at a time when hormonal relations may have completely changed. This is why recidiv feminizing tumours, and, in general, cases differing from the typical form appear to be particularly suitable for clinical studies.

A total of 23 feminizing tumours of the ovary detected in Szikszó and in Gyula during the past ten years were studied with regard to the above points of view. In each case, we made a histologic study of the tumour, of the

endometrium (and in some cases, also of the vaginal smear) to determine their structure and to demonstrate eventual interrelations. Morphological characteristics and hormonal correlations were sought for, the former being important with respect to histogenesis and the latter with respect to onkogenesis. Changes in hormonal relations were usually approached by means of examining the endometrium, the indicator of sexual hormonal effects but in the presence of a few recidiv granulosa cell tumour the blood and urine of patients were repeatedly examined for level of hormones (oestrogen and gonadotropic). The histological examinations and diagnoses were made by DR. V. HEIM and by DR. GY. HABÁN but synthesis and analysis of the entire material was our work, relying on histological evidence. The hormonal studies were carried out by DR. B. ZEMPLÉN, leader of the Biological Laboratory, Kőbányai Gyógyszerárugyár. Unfortunately technical difficulties prevented us from making hormonal studies of tumour tissue, although DEMPSEY—BASSET and KNIGHT emphasize that the production and storage of hormones in feminizing tumours is still an open question. When evaluating the results, all evidence derived from a total of 23 cases of feminizing ovarian tumours (19 granulosa and 4 theca cell tumours) were considered. In the present report, however, only such cases will be presented in which rarity, peculiar structure, hormonal correlations and effects, etc. have appeared to merit particular attention, or from which evidence contributing to our konwledge of the nature, histo- or oncogenesis of such tumours could be derived.

The cases showing these characteristics were the following :

1. Microgranulosa tumour. Malignant folliculoma

(Record No. 67—XII/952.) 58 years old multipara (7 births). Ab. ∅. After 10 year- of amenorrhoe uterine bleeding appeared. Abrasion was done and ample, marrow-like material was obtained. The uterus was found to be enlarged, Histology : Glandular cystic hyperplasia, with richly nucleated stroma.

Since bleeding recurred, laparatomy was done 6 weeks later. The goose-egg sized uterus and the apparently normal adnexa were removed. *Histology:* In the left ovary, a structure similar in appearance to a big follicle was found. Instead of follicular fluid luteinized epithelium was found too (Fig. 1, 2). Among and around this there were nests if small cells of thecal origin divided into a few lobes by scarce connective tissue. The tumour was almost microscopic in size and caused no enlargement of the ovary (Fig. 1). Since it did not invade normal ovarial tissues, it could be classified as a malignant folliculoma (KAHLDEN, ROBINSON). The ovary bearing the tumour contained no follicles. The stroma of the other ovary was more voluminous and contained a few primordial follicles. The endometrium was 10 to 15 mm. thick, hyperplastic with cystic glands and a richly nucleated hypertrophied stroma (Fig. 3). In some areas the arteriovenous sinuses described by FARKAS were detectable between the dilated glands. The glands were lined with a single layer of epithelium but the nuclei were distributed in different levels at many sites. In a few areas several layers of nuclei and variable hyperchromasia were found (increased nuclear activity, praecancerous state). The basal membrane was intact. In other glands, vacuolisation of glycogen etc. printed to secretory activity. The endometrial connective tissue was also hypertrophied and rich to nuclei almost similar to embryonic tissue. These changes did not extend to the connective tissue of the myo- and perimetrium, indicating that only the endometrium was susceptible to the oestrogen produced by the tumour.

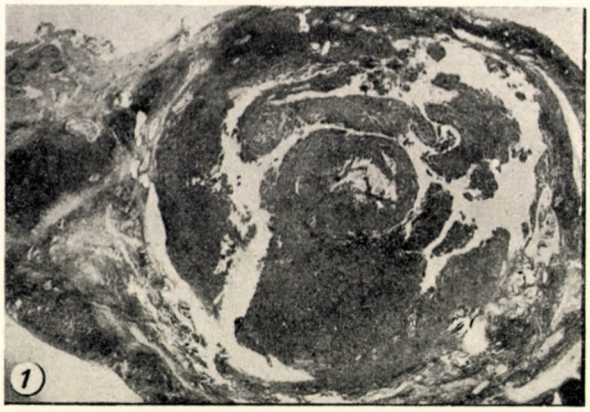


Fig. 1. Microscopic appearance of a trans-sected ovary with microgranulosa tumour. The centre of the granulomatous epithelial proliferation, which resembles a large follicle, is still cavernous, with residues of follicular fluid and cavity (From a 58 years old patient, after 10 years of amenorrhea).

Fig. 2. High power view of Fig. 1. Luteinized granulosa nests, with interposed smaller theca cells surrounded by fascicles of granulosa

The case merits attention in view of the rarity of the condition and with respect to the histogenesis and hormonal relations of granulosa tumours. Only one or two such cases have been described in the literature. According to McKAY and others, such tumours usually grow at a very slow rate and cause symptoms (haemorrhage, etc.) only late, so that they are not infrequently

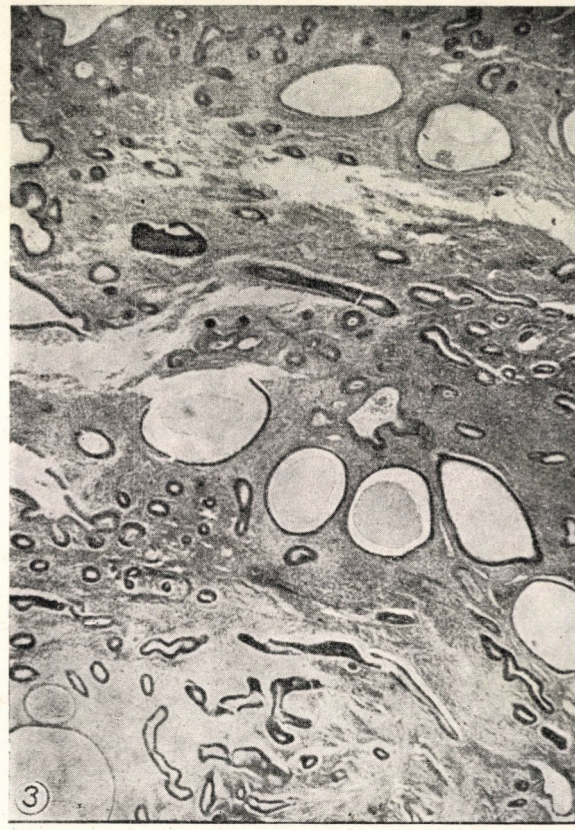


Fig. 3. Glandular cystic hyperplasia of endometrium from a case of microgranulosa tumour. Alongside the cystic-hypertrophic dilatations of glands, conspicuous hyperplasia of both the glands and the stroma can be seen, with embryonal like connective tissue islets. In a number of glands the nuclei are multi-layered, polymorphous, hyperchromic but not invasive, thus cannot be considered cancerous

fist or head-sized at the time they are discovered. Under the name „folliculoma malignum" KAHLDEN described in the ovary a follicle-sized accumulation of granulosa cells, that proved to be a feminizing tumour in its effect, too. The theca cell tumour removed by KYANK was microscopic in size, those removed by NOVAK, KOVÁCS, and SCHEYER were plum-sized granulosa cell tumours, and the theca-cell tumour removed by BATIZFALVY and DUBRAUSZKY was of

the size of a nut. According to BEHRENS, careful examination will reveal that the gl. cystic hyperplasia after the menopause is caused by microscopic hormon-producing tumours of the ovaries much frequently than commonly believed.

The fact that glandular cystic hyperplasia occur not only in the presence of larger tumours but of a microscopic one indicate that oestrogenic effect and changes in the endometrium depend not so much on the volume of the tumour (KOVÁCS) but rather on its functional activity which is also dependent on the structure of the tumour. It has been stated by NOVÁK, GORDON, MARVIN, and others that theca tumours produce more actively oestrogen than granulosa. DEMPSEY—BASSET went even farther, claiming that the hormone production would be the property of the internal theca cells only. In most cases (including ours) theca and granulosacells are mixed in the tumours. Growths — in turn — consisting apparently of granulosa cells only do not confirm the hormonal inactivity of such tumours.

It can be assumed that the oestrogen produced by the feminizing tumour is ineffective on the activity of the anterior pituitary (the follicle stimulating hormone, in the first place), because this gland is not susceptible to the oestrogen secreted by the tumour cells. GARDNER and also others, have namely found in animal experiments that the cause of the tumourous proliferation of granulosa cells in the ovary transplanted into the spleen, would consist in a disturbance of the above hormonal correlations. We have found in our patients that large doses of dienoestrol may decrease the size of granulosa cell tumours, or even make them to regress. (V. Case 6). Dienoestrol is known namely to inhibit the activity of the anterior pituitary.

Our case of microscopic granulosa tumour supplies new clinical evidence to the histogenesis of feminizing tumours too and that is in agreement with the results of animal experiments. Opinions vary in this respect, too. R. MEYER believes that these tumours originate from residual bundles of primordial granulosa, the precursor of folliculogenesis. In contrast with this, MCKAY, WOLL and others are of the opinion that the arisal of theca tumours in this way cannot be confirmed. According to WOLL, the arisal of these tumours would be related with the stroma hyperplasia in the senil ovary. NOVÁK suggests that both types of feminizing tumour would originate from the primitive genital mesenchyma which had differentiated to show feminine characteristics, i. e. from the progranulosal and prothecal phases, of which granulosa and theca cells may equally develop, while KOVÁCS attributes this role to the granulosal and thecal phases. According to ROBINSON and MCKAY, mature granulosal epithelium in atretic follicles would play a part in the genesis of granulosa cell tumours too. In some cases the pattern of folliculoma malignum resembles a mature Graafian follicle, some of them even contain a degenerated ovum. In later cases the tumorous growth of granulosal epithelium begins with the degeneration of the ovum, then with a luteinization of stroma and theca cells,

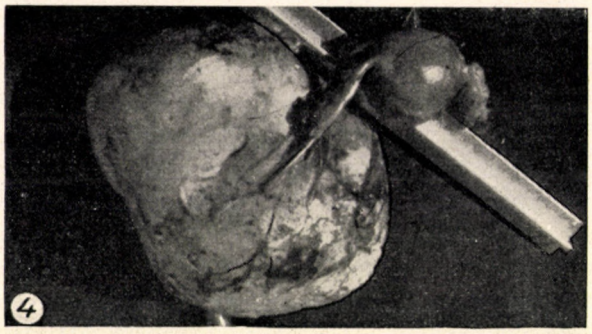
the follicular epithelium is not destroyed, but proliferated although according to KOVÁCS and R. MEYER, no tumour develops from the mature granulosar epithelium of Graafin follicles. MCKAY pointed out, that in the ovary transplanted into the spleen of castrated mice, the tumour would originate from the mature granulosal epithel of atretic Graafian follicles and the formalgenesis would proceed as outlined above. It appears that in women also any stage of the differentiation of feminine mesenchyme may serve as a starting point for the development of feminizing tumours. The differences in the stages might account for the benign or malign nature of these growths. The histomorphology of the case under discussion, with the presence of intertwining luteinized and ingrowing thecal cells, appears to demonstrate that the tumour arose from the granulosal epithelium of an atretic follicle, as it has been suggested by ROBINSON, and MCKAY. Had we examined the tumour earlier at the time irregular bleeding had first occurred, the degenerated ovum could have been perhaps also detected.

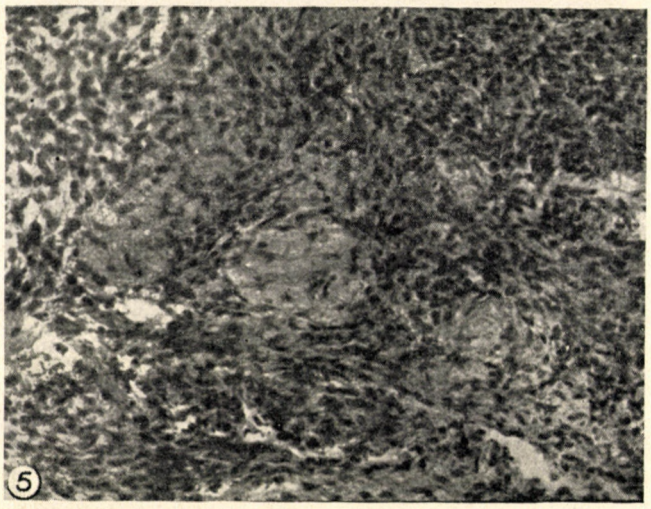
Amoung our cases there were two paraovarian theca cell tumours each of the size of a head. This appears to indicate that feminizing tumours may develop also from aberrant primitive genital mesenchyma. These cases merit attention and are therefore described in brief.

2. Paraovarian theca cell tumour

Record Nos. 58-II. and 107-III (1953) 46 years old II para. Last menstruation had occurred one year ago. The stout woman has lost considerable weight in recent month, with weakness and loss of appetite. She thought that she was pregnant, as she found her breasts swollen. On examination nothing contributory could be detected. Palpating through the fatty abdominal wall, an uterus similar in size to one in the 5th month of gravidity was found. The mucosa of the vagina and the portion was loose and livid. The frog reaction yielded a negative result. At X-ray examination no foetal bone contours could be seen. Gravidity was still suspected and the patient was sent home. She returned two weeks later, complaining of increasing weakness and of a further increase in abdominal circumference. Gravidity tests were persistently negative. This time however, a large volume of ascites was demonstrable and both pleural sinuses were filled with exudate but there was no sign of lung disease or fever. MEEIGS' syndrome was diagnosed and laparotomy performed. A pailful of ascites was removed and a dense paraovarian fibroma of the size of an infants head was found beside a goose eggsized uterus and small ovaries. The growth had a thin root in the left infundibulopelvic ligament, was supplied by vessels from the spermatic artery and from the mesenterium. The tumour was completely isolated from the both ovaries and from the uterus (Fig. 4). The genital organs with the tumour were removed. Histology revealed that the yellowish tumour was a mature *fibrosarcoma* and at places rich in cells (Fig. 5), with double refracting fat stain in the plasm.

These latter and the presence of gl. cystic hyperplasia of the endometrium after 1 year of the menopause, lividity of the vagina, etc., suggested that the tumour is a thecoma. In single glands the epithelium showed increased mitotic activity (Fig. 6). The connective tissue was also hyperplastic but not in the myo- or perimetrium, as in case 1. Both atrophied ovaries contained degenerated follicles and hyperplasia of the stroma. Otherwise, it has not been proved beyond doubt that the double refracting fat stains detectable in the theca





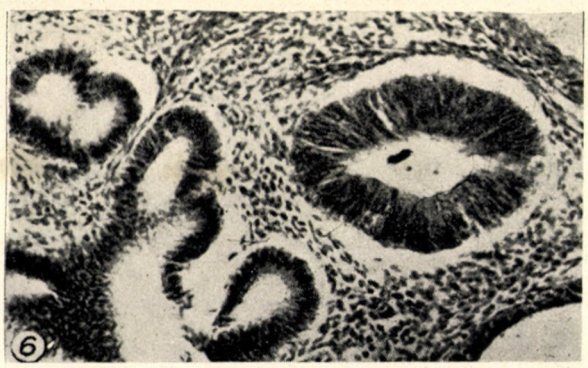


Fig. 4. Paraovarial theca cell tumour, with swollen uterus and atrophied ovaries, not invaded by tumour. From a 46 years old patient, after 2 years of amenorrhea

Fig. 5—6. Histologic appearance of theca cell tumour and of a section of endometrium, showing richly nucleated stroma, multiple layers of hyperchromic nuclei in the glandular epithelium and typical cystic hyperplasia

cell tumours would actually be identical with or representatives of the feminizing hormone. Recent studies (DEMPSEY, BASSET, KNIGHT, and others) seem to indicate that theca or granulosa cells do not store but only produce substances or hormonal activity. This accounts for the failure of attempts to demonstrate major quantities of hormone in such tumours (KNIGHT and others). Other observations also support the view that the feminizing nature of an ovarian tumour is determined not only by its histomorphology but also its clinical or hormonal activity and a tumour that resembles a simple fibrious neoplasm in that it contains no double refracting fatty granules (ovarian fibroma) may actually be capable of producing feminizing hormone (R. MEYER, HUSSLEIN and others).

No post-operative irradiations were done. The patient made a complete recovery. The pleural exudate was absorbed and ascites did not recur. As no relapse has occurred after 2 and a half years, it seems justified to claim that the tumour was not a common type of sarcoma.

As regards the relationship of hormonal correlations and feminizing tumours, this case too, has shown that tumour produced oestrogen does not inhibit pituitary function that could slow down the rate of tumours growth and stop unrestricted oestrogen production. The Case 2. is remarkable not only because a theca cell tumour arising from paraovarian tissue is a rarity but also because it proves that, in accordance with the view advocated by KOVÁCS, NOVÁK, and others, a feminizing or thecal tumour may arise from primitive genital germ cells, dispersed along or residual at the genitophrenic ridge.

Four cases of theca cell tumour have been observed by us during the past 8 years, all in the post-climacteric or the senile period. The oestrogenic effect manifested itself in each case with glandular cystic hyperplasia of the endometrium. Of the four cases in two, the one described above and that of an 55 years old patient (Record No. 2. VIII/953) did we find a paraovarian origin. In the latter case the tumour originated and was supplied from the right sacrouterine ligament, was independent from the ovary and was similar to two fists in size. There were atrophy of both ovaries, glandular cystic hyperplasia of the endometrium. The structure of the tumour was as in Case 2. Total hysterectomy was performed, no post-operative irradiations were given. The patient is free of complaints.

3. Theca cell tumour and cancer of the corpus appearing after irradiation

There was one among the four theca cell tumours which appeared to support the view advocated by WOLL and others, that some relationship exist between the genesis of thecomas and the stroma hyperplasia of the senil ovary, that the growth of the tumour is promoted by radiation injury to the ovaries

and by the upsetting of genital hormonal balance in old age. This case has been described in detail in *Nőorvosok Lapja* No. *10.* (1952).

The case presented the following interesting features. A 66 years old woman, had 6 years earlier undergone X-ray and radium treatment for advanced stage III simple epithelial cancer of the collum. The irradiations had destroyed the tumour, causing atresia of the cervical canal. Six years afterwards she was operated on in *Szikszó* because of the presence of a carcinohaematometra and theca cell tumour of the ovary. We had to assume that the cancer of the corpus and particularly the thecoma had begun to develop after the irradiations and that these had played a substantial role in the genesis of the corpus cancer. At the time of the irradiations no thecoma had been palpable beside the small uterus. The cancer of the corpus removed 6 years later was definitely glandular in structure.

Numerous authors (SCHEYER, NEUMANN, SCHILLER, STUDDIFORD, GORDON, KAMINESTER, DOCKERTY—CARTY, PALLOS, BATIZFALVY—DUBRAUSZKY) have described granulosa and theca cell tumours arising or begun to grow months or years after castration or therapeuthic irradiations. A relationship was therefore suspected between irradiations and the arisal of tumours or, at least, it appeared that these tumours or their precancerous phases are not destroyed but even stimulated by irradiation. Animal experiments by GARDNER, TRAUT, BUTTERWOERTH, and others indicate that granulosa tumours may develop not only in consequence of hormonal imbalance but also as a result of radiation injury.

These 3 ovarian feminizing tumours had an intensive oestrogenic effect on the endometrium, as manifested in the development of a glandular cystic hyperplasia and in recurrent bleedings. This is in support of the view that such tumours are oestrogen-producing but the changes described are not *sine qua nons* of the presence of such tumours, since their development depends on many factors, such as the susceptibility of the endometrium, the quality of the oestrogen produced, the age of the patient, etc. According to JAYLE, ovarian oestrogens (including oestradiol, oestriol and oestrone) differ in their effects both qualitatively and quantitatively. The endometrium is particularly influenced by oestradiol while the anterior pituitary mainly by the oxidation products of the hormone (oestriol, oestrone). In fertile age the endometrium responds to feminizing tumours less frequently with the development of glandular cystic hyperplasia, then in the post-climacteric and senile periods. In such cases the other non-tumorous ovary may modify the oestrogenic effect of the grows, although, according to NOVÁK and others, the nontumorous ovary does not show cyclic functions, as it is apparently supported by the low incidence of gravidity in the presence of hormone-producing ovarial tumours (DIDDLE, O'CONNOR, WEBBS, and others). Glandular cystic hyperplasia could be detected in only two (Record Nos. 2793/950, 3362/948) of the total of 7 patients with granulosa tumour under the age of 46 years and still showing regular menstruation, as compared to the more or less marked proliferation in the rest of the cases. Irregular bleeding was present in 1 case only, while

in 3 cases (Record Nos. 3362/948, 3282/948, 1275/951) amenorrhoea, in another 3 (Record Nos. 1685/951, VI. 22/951, 67—IX/953) cyclic bleedings were present. Of the 16 patients with feminizing tumour, who were older than 46 years or were in postclimacteric or senile age (11 granulosa and 4 theca cell tumours), in 5 of the atrophy mucosa was detected, associated with bleeding in 3, with glandular cystic hyperplasia in 11 (of these in 8 with bleeding) and with cancer of the corpus in 1 case. Thus, even postclimacterial and senile patients responded to the oestrogens of these tumours with endometrial proliferation in only 66,7 per cent, although histomorphologically each tumour was a typical, differentiated granulosa tumour and in some patients vaginal smears showed marked oestrogenic influence. This observation is in agreement with the report by *Hodgson et al.*, that among 62 postclimacterial patients the incidence of glandular cystic hyperplasia was as low as 67 per cent. Thus, in a certain proportion of cases, the uterus — and mainly the endometrium — the „target organ" of oestrogenic effect, has lost its susceptibility to the effects of these tumours (KOVÁCS). Our observations show clearly that functional changes, proliferation and, particularly, hyperplasia of the endometrium do not accompany feminizing tumours of the ovary in each and every case. It could be also demonstrated that the effect of the oestrogen produced by such tumours may manifest itself not only with proliferation, excessive growth of the mucosa, but also with uterine bleeding, which may be independent of the functional state of the endometrium. A case of granulosa tumour associated with mucosal atrophy and appearing after the climacterium was reported also by RIISFELDT and SCHUBERT. We have observed 2 patients, both in the senium (case Record Nos. 102—VII/952, 64 years old and No. 3074/951), 66 years old with atrophied bleeding endometrium associated with a differentiated granulosa tumour of follicular structure. This may be explained by a direct action of oestrogen on the blood vessels, or by a neurovascular effect. One of these cases is described in the following.

4. Granulosa tumour associated with atrophied, bleeding endometrium

Record No. 3074/951, 66 years old, 10 deliveries, no abortion, last menstruation 20 years earlier. Since a few month she has been feeling that a tumour is growing in her abdomen, and thus had slight bleedings. She noticed no changes in her breasts. Laparatomy was performed and a right ovarian tumour the sized of a child head was removed. The uterus was enlarged and the left adnexum atrophied. The tumour was a differentiated, mature, follicular and fasciculate granulosa tumour (Fig. 7). The endometrium was thin, with one or two narrow glands and local bleedings detectable in it (Fig. 8). The patient made an uneventful recovery and was given no postoperative irradiations. She has been free of complaints and has shown no recurrent growth now for four years.

The latter cases are in agreement with the observations reported by RIISFELDT and SCHUBERT, the view that proliferation or glandular cystic hyper-

plasia are not regularly associated with granulosa tumours, even if the latter is more mature, follicular in structure. Thus, the absence of proliferation in post-climacterial or senile age doest not yet prove the non-oestrogenic nature of the ovarian tumour if its structure is characteristic and other clinical features are present.

The development of endometrial changes depends, among other factors, also on the suspectibility of the endometrium to these tumour effects, which in different periods may differ even with the same tumour.

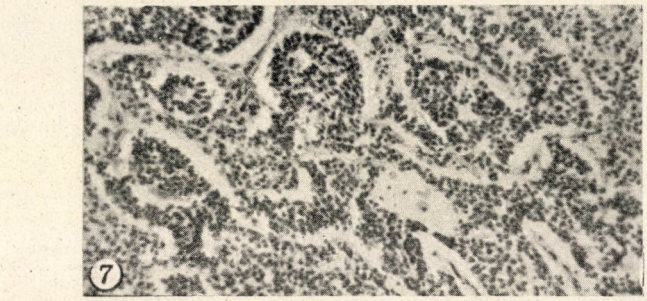
The following case reveals much of the effects of tumours, of changes in the endometrium due to hormonal effects, and of the nature of hormonal correlations.

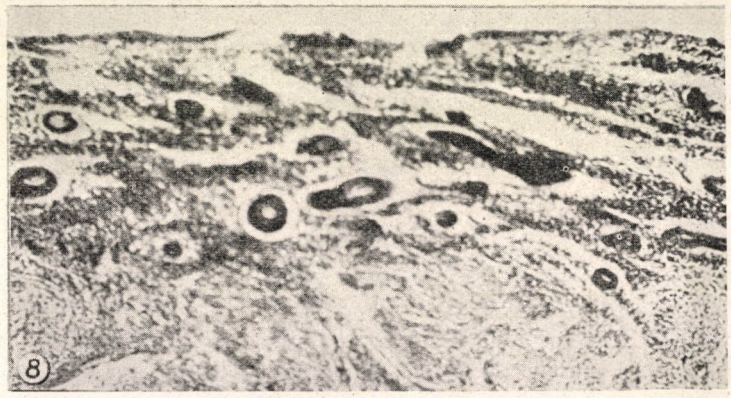
5. Variability of endometrial changes in a case of recurrent granulosa tumour

Record No. 3362/948, 33 years old, no gravidity. After 1 year of amenorrhea, in 1947 it was removed a right ovarian tumour the size of a man's head. We have been unable to obtain the histological findings. One year later she was admitted again, this time to our hospital in *Szikszó*, still complaining of amenorrhea. At operation a slightly enlarged uterus, a normal left ovary, and multiple tumours, varying in size from that of an egg to that of a nut, yellowish in colour, were found located to the vesical, uterine, pelvicomental and mesenterial surfaces of the peritoneum. After removal of about 6 litres of ascites, all visible tumours were excised. No follicle or luteinisation were visible in the ovary. The breasts were tense and on pressure yielded a small amount of serous fluid. The endometrium showed a richly nucleated stroma and glandular cystic hyperplasia, as in Cases 1 and 2 (Fig. 10). Histologically the growth proved to be a granulosa cell tumour follicular and gyriform in structure (Fig. 9), with cellular polymorphism and hyperchromic nuclei. Some mitoses were also present. Intensive irradiation therapy was carried out but the recurrent growth showed further progression.

On several occasions abdominal punctures had to be made to remove the collected fluid. The patient died at her home in 1950.

Similar cases are rare examples of human autobiological experiments. In patients having recurrent feminizing tumour the organism is flooded for prolonged periods by such excessive quantities of oestrogen which cannot be attained either by experimental methods or by administering hormones or by ovarian implantation (KOVÁCS). Accordingly such cases offer a deeper insight into the relationship between the oestrogen and malignant or benign structural changes in the endometrium than those obtainable by any kind of arteficial hormonal experiment. Our patient remained amenorrhoic, not in consequence of the irradiations but in consequence of disturbed hormonal correlations. It was found namely that these differentiated granulosa tumour was resistant to X-rays, it showed further growth, formed further metastases and produced hormone. After five weeks, and then after another six weeks lively proliferation and development of glandular cystic hyperplasia could be seen in the endometrium. Still 3 month later, the histologic examination taken by abrasion showed quiescence but the specimens obtained 3 and 6 month





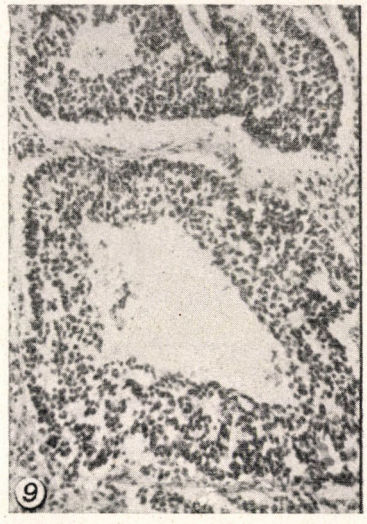


Fig. 7—8. Granulosa tumour, exhibiting follicular, gyriform, cylindriform, etc., patterns in different areas, with atrophied haemorrhagic endometrium. From a patient, whose last menstruation had occurred 20 years earlier

Fig. 9—10. Recurrent, metastasis-forming granulosa tumour with remarkably mature, follicular structure, from a 33 years old patient (last bleeding before 2 years). The endometrium of the same patient exhibit multiple layers of nuclei, hyperchromism, polymorphism (but no malignance in the glandular epithelium, and a richly nucleated stroma. (Specimen obtained 2 years after removal of primary tumour)

afterwards exhibited the same glandular cystic hyperplasia, precancerous nuclear activity, and richly nucleated stroma as had been found at the first operation.

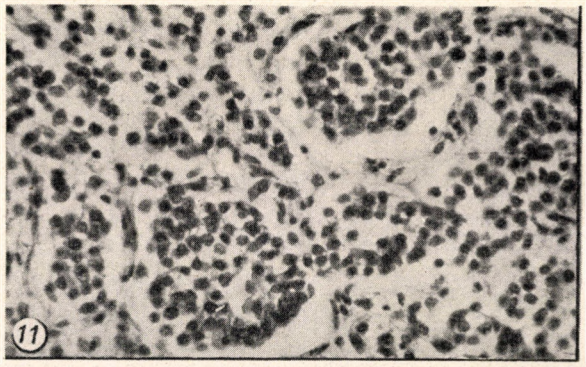
Thus, the prolonged presence of a granulosa tumour, i. e. hyperoestrinism of almost 3 years duration did not produce a malignant proliferation in the endometrium. Even in the specimen from the last curettage the cells in the glands were distributed in a single layer and the basal membrane was intact everywhere. The changes in the vaginal smear were not different from those characteristic of follicle hormone action, i. e. a discharge containing flat epithelium but no tumour cells. Apart from swelling, the breast showed no other alteration too. Thus, even a granulosa tumour of several years standing, causing excessive proliferation of both stroma and glands and increased nuclear activity, may fail to cause endometrial cancer, although the organism exhibits a tendency to tumour formation, the histomorphology and metastasis-forming ability of the granulosa tumour suggest malignancy, and, under the prolonged influence of oestron, the endometrium is in a precancerous stage, for years. Among other data this too indicates that the role of oestrogens and the significance of the precancerous phase in carcinogenesis cannot be considered as *sui generis*. This is remarkable, since INGRAM, NOVÁK, HODGSON, SZATHMÁRY, DOCKERTY, VÁCZY and others have supposed a close correlation between cancer of the corpus and feminizing tumours. According to NOVÁK, HODGSON and others, feminizing tumours have a carcinogenic effect, especially when they develop postclimacterially. The incidence of endometrial cancer among these tumours has been estimated to vary between 12 and 21 per cent and then the incidence of the cancer of the breast is somewhat lower. This would be more frequent in association with theca cell tumours which for this reason are being claimed to produce more oestrogen and to exert a more intense effect. In Hungary SZATHMÁRY, VÁCZY and the present author described a case of theca cell tumour associated with glandular cystic hyperplasia and cancer of the uterine corpus. As regards the cancerogenic role of these tumours and of oestrogens, respectively, we agree with VÁCZY that they may create favourable conditions for the action of oncogenic substances but the oestrogens (and thus the tumours) by themselves are not cancerogenic (KOVÁCS).

In another patient who because of a recidiv granulosa tumour has been under our observation for 3 years, the level of oestrogen and gonadotropic hormone in blood offered proof that even in the presence of the same tumour and unchanging high levels of oestrogen in blood the endometrium may show different morphological changes (atrophy, quiescence, or proliferation) at different points of time.

6. Record No. 90-IV/1953. A 48 years old patient with 1 delivery and no abortus had 6 years earlier undergone right ovariectomy because of the presence of a tumour. The tumour was a medullary malignant granulosa one. In spite of post-operative irradiations, she still

had the usual menstruations at intervals varying from 6 to 8 weeks. In February, 1953 she complained of prolonged bleeding and of feeling a newer growth in her abdomen. X-ray therapy failed to influence either the bleeding or the size of the tumour. At laparotomy a recidiv tumour invading the intestines, omentum, etc. in the form of a single easily bleeding mass was found which could be removed only partially. Histology revealed a solid granulosa tumour of follicular structure (Fig. 11.). Uterine abrasion was performed ; the specimen examined showed glandular cystic hyperplasia with a richly nucleated stroma (Fig. 12.) like in Case 5. After the operation the patient had no more menstruations. A specimen taken 5 weeks later showed quiescence, while that abrased another 5 weeks later exhibited moderate glandular cystic hyperplasia. The level of gonadotropic hormone was 500 I. U./litre in urine, and 3000 I. U./l. in blood. At the same time, DR. ZEMPLÉN found the level of oestron in urine to be 1500 I. U./litre. Two weeks later, when histology showed quiescent endometrium, the level of gonadotropic hormone was 167 I. U./litre in urine, and 3000 I. U./litre in blood, while that of urinary oestron 1300 I. U./litre. Six weeks later, when the endometrial mucosa was atrophied, similar values were obtained.

Thus, the results of hormone studies also confirm the validity of our observation that hormonal changes in the endometrium are not a „*sine qua non*"



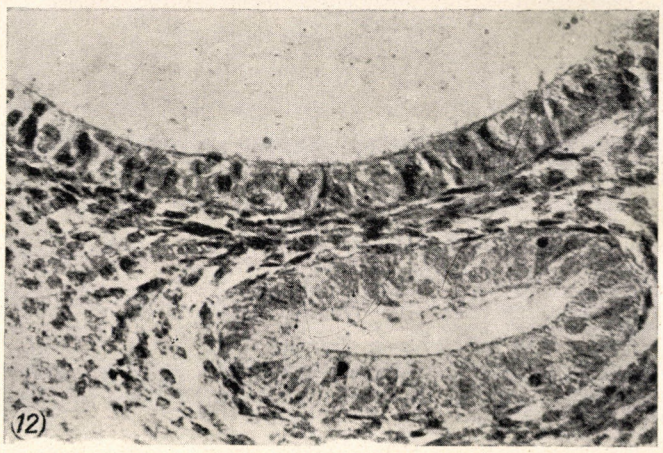


Fig. 11—12. Recidiv, metastasizing granulosa tumour with mature follicular structure from a 48 years old patient, and specimen of abrasion material from her uterus, showing precancerous glandular changes similar to those shown in Fig. 10. Six years after removal of primary tumour, followed by therapeutic irradiations. Chief complaints intermittent bleeding

of the presence of feminizing tumours and that the changes are not always proportionate to the rate of oestrogen production by these growths. Thus endometrial changes may develop uninfluenced by the oestron effect of the tumour. As cited by FEKETE, in 43 out of a total of 47 cases of metropathy described by KALANTAROVA—ORDYNEZ the daily oestron output varied from 1000 to 3000 mouse units per litre, and yet, in 24 of the 43 patients was endometrial atrophy present. In earlier hormonal studies of feminizing tumours (BATIZFALVY and DUBRAUSZKY, RUZICSKA, SCHUSCHANNIA) the results were given in terms of mouse or rat (HODGSON) units. Thus a comparison to our results seems rather difficult. Still, it appears that the values obtained in earlier assays are lower than ours, although these has been found scarcely elevated by DR. ZEMPLÉN. Further investigations are required to clarify this problem. According to KULLANDER, these tumours would cause a decrease rather than an increase in the quantity of oestrogen excreted in urine. In KNIGHT'S case the theca cell tumour weighing 8 kg. contained 0,2 gamma of oestrogen only i. e. 2 I. U. per 100 g.

The patient described above is still under our observation. Following operation, the tumour began to grow again and filled almost the entire abdominal cavity. X-ray irradiations failed to stop growth and had to be discontinued because of grave complaints. In view of the hazards of bleeding and the hopelessness of a radical operation, no third laparatomy was performed. Instead, she was instructed to take 15 to 20 tablets of *dienoestrol* daily over a period of 1 year, assuming that that oestrogenic agent would inhibit the anterior pituitary in the first place. Animal experiments have shown that inhibitors of the anterior pituitary *may inhibit* the *tumorous proliferation* of granulosal epithelium. On this therapy the tumour has not only ceased to grow but even decreased in volume and at present only an egg-sized mass of indefinite outlines can be palpated below the umbilicus, that may be the tumour or adhesions alike. The patient, who had suffered from continuous dsypnoe, is now back at work, feels well.

Summarizing the evidence derived from a total of 23 cases feminizing tumour of the ovary (19 granulosas and 4 thecomas), the following conclusions can be drawn.

Feminizing tumours, especially granulosas, may arise not only in animals but also in women, from follicular atresia (MCKAY, ROBINSON) in the ovaries, or, extraovarially, from germ cells of the primitive genital mesenchyma persisting along the urogenital ridge (R. MEYER, NOVÁK, KOVÁCS), as well as from the stromal hyperplasia of the senil ovary (WOLL). Differences in genesis may play a role in the benign or malignant nature of these tumours. Of our 23 patients in 4 had the granulosa-tumour recidiv (3 patients died). In agreement with animal experiments, clinical data also show that X-rays may play a role in the precipitation of tumorous growth. Of paramount importance in onko-

genesis, however, is a disturbance of hormonal correlations, as confirmed by animal experiments and also by the fact that 70 per cent of all feminizing tumours develop in postclimacterial and senile age, after changes have set in genital hormonal relations, as has been observed also in our material. Apparently the anterior pituitary either loses its susceptibility to oestrogenic effects or the oestrogens produced by the tumour are not effective on the anterior pituitary, do not inhibit FSH and do not initiate LH and LTH production, which could prevent follicular atresia the further production of oestrogen and inhibit the FSH effect promoting the excessive growth of follicular epithelium. Another manifestation of the hormonal imbalance is seen in the fact that sometimes the endometrium responds only slightly, or not at all, to such high levels of oestrogens in blood which occur exclusively presence of feminizing tumours. In several cases the endometrium remains atrophic or bleeds without any functional changes in the mucosa. The nature of changes actually occurring in the endometrium depends on the quality of oestrogen produced by the tumour, just as on the susceptibility of the endometrium to the oestrogen produced and also on the ability of the organism to transform the oestrogens. Any of these factors may vary considerably even in the presence of the same tumour. It is known, for instance, that in fertile age glandular cystic hyperplasia occurs less frequently in association with feminizing tumours, a fact apparently due to a modifying effect of the contralateral, non-tumorous ovary. The significance of endometrial susceptibility is indicated by the observation that changes in its function may show an excessive variability from time to time even in the presence of the same tumour. Thus the presence of glandular cystic hyperplasia or of endometrial bleedings, etc. are not „*sine qua non*" symptoms of feminizing tumours and an absence of the former does not yet mean that a tumour showing the characteristic pattern is hormonally inactive or „silent". This view is supported by our observation that in the same patient the changes of the endometrial mucosa (proliferative, quiescent or atrophic) are not always parallel with the level of the oestrogen and gonadotropic hormone in the blood. We are convinced that an upsetting of hormonal balance, involving oestrogen production, anterior pituitary function, endometrial pattern, etc., play an important role in the genesis of these feminizing tumours and probably also in that of other genital neoplasms. The success of hormonal therapy, especially with oestrogens, of both benign or malignant tumours (BÁRSONY, NOSZKAY, MORLEY, STOLL—RIHM, and others) may depend on how these correlations and the anterior pituitary, in the first place, can be influenced. In animal experiments the development and growth of granulosa tumours arising in the ovary implanted into the spleen may be prevented by oestrogen or testosterone which suppress the function of the pituitary. This problem, which is of obvious importance with respect to both theory (oncogenesis) and therapy is being approached from several angles at our Department.

Summary

A total of 23 feminizing tumours of the ovary has been observed during the past ten years by us. After discussing general principles, a detailed account has been given of some cases which might contribute to the genesis, hormonal correlations, and other aspects of feminizing tumours of the ovary. Evidence has been presented to show that such tumours may originate from follicular atresia in the ovary or from germ cells of the primitive genital mesenchyme persistent along the phrenicogenital ridge, or from stromal hyperplasia of the senil ovary. Radiation effects may also play a role in the genesis of such tumours but, as known from animal experiments, of primary importance from this respect is an upset equilibrium between anterior pituitary and ovary (endometrium). It remains to be elucidated why in women the oestrogen produced by these tumours fails to act on the gonadotropic hormone production of the anterior pituitary, which in animals promotes tumorous growth of granulosal epithelium. The endometrium responds to the oestrogen produced in these growths by proliferation, glandular cystic hyperplasia, or bleeding. None of these changes are, however, „*sine qua non*" symptoms and their absence does not yet prove that the tumour is non-feminizing if its histology and the clinical changes caused by it are otherwise characteristic. A prolonged increase in the activity of endometrial glandular and epithelial tissue may, under the influence of feminizing tumours, create favourable conditions for carcinogenesis but the cases have yielded no evidence suggesting that a feminizing ovarial tumour by itself would exert a carcinogenic effect. Except in one case, the tumour has failed for years to produce uterine or breast cancer, although the patients have undoubtedly been exposed to oncogenetic effects.

Acknowledgements

The author is indebted to Drs. V. Heim and Gy. Habán, for their invaluable aid in the histological work and to Dr. B. Zemplén (of Kőbányai Gyógyszerárugyár) for the normonal studies.

REFERENCES

1. Ayre, J. E.: (1947) Cervical Cancer etc. Am. J. Obst. Gyn. *54.* 3. 363—390. — 2. Ayre, W. B. and Ayre, J. E.: (1947) Cancer. Am. J. Obst. Gyn. *54.* 3. 363—390. — 3. Batizfalvy, J. and Dubrauszky, V.: (1941) A thecasejtdaganat kórtani jelentősége. (The Pathological Significance of Theca Cell Tumour.) Magy. Nőorv. Lapja. 10—11. (Hung. only.) — 4. Behrens, H.: (1953) Genitalblutungen als Folge kleinster nicht palpabler Ovarialtumoren. Zbl. Gyn. *45.* 1796. — 5. Crossen, H. S.—Crossen, R. J.: (1948) Operative gynecology. St. Louis. 242—293. — 6. Dockerty, M. B.—Mussey, E.: (1951) Malignant Lesions of the Uterus Associated with Oestrogen-producing Ovarian Tumours. Am. J. Obst. Gyn. *61*/1. 1470. — 7. Fekete, S—Farkas, K.: (1953) A havivérzés elmélete és klinikuma. (The Theory and Clinic of Menstruation.) Akadémiai Kiadó Budapest. 15—20, 194. (Hung. only.) — 8. Gardner, J.: (1951) Hormonal Factors in Experimental Ovarian Tumourgenesis. Obst. Gyn. Survey *7.* 1. 114—115. — 9. Gusberg, S. B.: (1947) Precursors of Corpus cancer etc. Am. J. Obst. Gyn. *54.* 6. 905—927. — 10. Hodgson: cit. Ayre, J. E.: (1947) Cervical Cancer. Am. J. Obst. Gyn. *54.* 3. 376. — 11. Ingram, J. M.—Novák, Em.: (1951) Endometrial Carcinoma Associated with Feminizing Ovarian Tumours. Am. J. Obst. Gyn. *61.* 4. 774—789. — 12. Knight, W. R.: (1940) Theca-cell Tumours of the Ovary. Am. J. Obst. Gyn. *56.* 311. — 13. Kovács, F.: (1948) Adatok a granulosa-sejt-daganatok élettani és kórtani vonatkozásaihoz. A debreceni Női Klinika közleményei. (Contributions to the Physiologic and Pathologic Relations of Granulosa Cell Tumours. Reports from the Clinic of Gynaecology.) 91—105. (Hung. only.) — 14. Kovács, F.: (1938) Adatok a női ivari hormonhatás mechanizmusához. Magy. Nőorv. Lapja. *1.* 11—36. (Contributions to the Mechanism of Female Genital Hormone Production.) (Hung. only.) — 15. Kullander, S.: (1953) Amenorrhoea bei Granulosazelltumoren. Zbl. Gynaek. *32.* 12. — 16. Kyank, H.: (1940) Mikrogranulosazelltumor. Zbl. Gynaek. *3.* 250—254. — 17. McKay, D. G.—Robinson, D.—Hertig, A. T.: (1949) Histochemical Observations on Granulosacell Tumours, Thecomas and Fibromas of the Ovary. Am. J. Obst. Gyn. *58.* 4. 625—639. — 18. McKay, D. G.: (1953) The Histogenesis of Granulosa and Theca-cell Tumours of the Human Ovary Obst. Gyn. Survey

8. 4. 580. — 19. MEYER, R. cit. HUBER, H.: (1952) Ovarialtumoren und Endometriose. Zwei Arbeitsgebiete Robert Meyers Zbl. Gyn. *41.* 1628. — 20. NOSZKAY, A.: (1953) A prostatarák. (Cancer of the Prostate.) Magyar Sebészet. *4.* 281—296. (Hung. only.) — 21. RIISFELDT, O.: (1950) Granulosazelltumor nach dem Klimacterium ohne Hyperplasia des Endometriums. Nord. med. Ark. (schwed) *2.* 71. — 22. RUZICSKA, GY.: (1939) Thecazellulartumor des Eierstockes. Arch. Gynaek. *169.* 4. 601—612. — 23. SCHUBERT, G.: (1953) Neuere Anscheuungen und Ergebnisse über das Krebsproblem und ihre Bedeutung für die Gynaek. Zbl. Gynaek. *5.* 193. — 24. v. SCHUBERT: (1953) Blutungen bei Thecazelltumor trotz vorangegangener Verödung der Uterusmucosa durch Radium. Zbl. Gynaek. *25.* 977. — 25. SCHUSCHANNIA: cit. Clauberg, C.—Stoeckel, W.: (1936) Handbuch der Gynaekologie. München, *9.* 178. — 26. STERNBERG, W. H.—GASKILL, J.: (1950) Theca cell tumours. Am. J. Obst. Gyn. *59.* 575. — 27. SZENDI, B.: (1953) Anurie nach Operation einer bestrahlten rezidivierenden Riesencarcinometra. Zbl. Gynaek. *38.* 1492. — 28. VÁCZY, L.: (1951) Újabb megfigyelések a tüszőhormon és genitalis carcinoma összefüggéseiről. (Recent Observations on the Relationship between Follicle Hormone and Genital Cancer.) Magy. Nőorv. Lapja. 7. (Hung. only.) — 29. WOLL, E.—HERTIG, A. T.—SMITH, G. V. S.—JOHNSON, L. C.: (1948) The Ovary in Endometrial carcinoma. Am. J. Obst. Gyn. *56.* 4. 617—632.

О РЕДКИХ ФОРМАХ, О ПРОИСХОЖДЕНИИ И О ВЗАИМООТНОШЕНИЯХ ФЕМИНИЗИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА

Б. СЕНДИ

Автор наблюдал в течение 8 лет 23 случая феминизирующих опухолей яичника в г. *Сиксо* и *Дьюла*.

Наряду с общими выводами автор занимается особенно с теми случаями, которые предоставляют новые данные о происхождении, о гормональных взаимоотношениях и т. д. феминизирующих опухолей яичника. Эти случаи указывают на то, что данные опухоли могут произойти из заращения фолликула, в яичниках, или из заблудившихся вдоль френикогенитальной складки первичных зачатков половой мезенхимы, или из гиперплазии стромы стареющегося яичника равным образом. В их онкогенезе могут играть роль также лучевые воздействия, но особенно значительную роль играет расстройство гормональных взаимоотношений между передней долю гипофиза — яичником (эндометрий), как это выявлялось также из опытов над животными. Вопрос о том, почему у женщин эстрогенног, вещество этих опухолей не имеет действия на гонадотропную деятельность передней доли гипофиза, которая — согласно опытам над животными — выэывает опухолевое разрастание эпителия гранулезы, нуждается еще в выяснении. Эндометрий реагирует на эстрогенное вещество этих опухолей разрастанием, гландулярно-цистозной гиперплазией или кровотечением. Это, однако, не является безусловным осложнением данных опухолей, и их отсутствие при впрочем характерной структуре и клинических свойствах не доказывает, что в данном случае не имеет место феминизирующая опухоль. Эндометрий является прочной железой и лабильность его эпителия предоставляет возможность для проявления карциногенных действий. Однако, случаи автора не доказывали, что феминизирующую опухоль яичника саму по себе можно было бы рассматривать карциногенной. За исключением одного единственного случая эти опухоли в течение многих лет не вызвали ни рака матки, ни рака грудной железы, несмотря на то, что опухолевые больные бесспорно подвергались онкогенным действиям.

ÜBER DIE SELTENEREN FORMEN, DIE GENESE UND DIE KORRELATIONEN DER FEMINISIERENDEN OVARIALGESCHWÜLSTE

B. SZENDI

(Im Verlauf von 8 Jahren wurden in Szikszó und in Gyula 23 Fälle von femin. Ovarialgeschwülsten beobachtet.)

Neben allgemeinen Erfahrungen beschäftigt sich der Autor besonders mit jenen Fällen, die neue Daten zur Genese, den hormonalen Korrelationen usw., der femin. Ovarialgeschwülste liefern. Diese sprechen dafür, dass die Geschwülste aus der follikulären Atresie, im Ovarium, aus den entlang der phrenicogenitalen Falte verstreuten geschlechtlichen Urmesonchymkeimen oder ebenso aus der Hyperplasie des Grundgewebes der alternden Ovarien entstehen können. In ihrer Onkogenese können auch Strahlenwirkungen eine Rolle spielen, es kommt aber — wie auch die Tierversuche zeigen — dem Umsturz der hormonalen Korrelationen zwischen HVL.-Ovarium (Endometrium) eine besondere Rolle zu. Es bleibt noch zu klären, wieso das Oestrogen der Geschwülste bei Frauen ohne Wirkung auf die gonadotrope Tätigkeit des HVL. ist, was den Tierversuchen nach die Ursache der geschwulstartigen Wucherung des Granuloseepithels ist. Das Endometrium reagiert auf das Oestrogen der Tumore durch Wucherung, glandulär-zystische Hyperplasie oder Blutung. Dies ist jedoch keineswegs eine unbedingte Begleiterscheinung dieser Geschwülste und ihr Fehlen, bei sonst charakteristischen konstruktiven und klinischen Eigenheiten, beweist nicht, dass wir es nicht mit einem femin. Tumor zu tun haben. Das Endometrium ist eine echte Drüse und die Reaktion des Epithels kann unter dem Einfluss solcher Geschwülste zum Durchbruch karzinogener Wirkungen führen ; die beobachteten Fälle haben aber nicht erwiesen, dass die femin. Ovarialgeschwulst an sich krebserzeugend ist. Mit einer einzigen Ausnahme haben sie durch Jahre keinen Gebärmutter- oder Brustkrebs hervorgerufen, trotzdem die mit Geschwülsten behafteten Patienten zweifellos unter onkonegen Einwirkungen standen.

Dr. Balázs SZENDI, Gyula, Kórház, Hungary.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója
Műszaki felelős: Farkas Sándor
A kézirat beérkezett: 1955. IX. 16.
Terjedelem: 11 (A/5) ív, 75 ábra (7 színes), 5 melléklet

38477/56 — Akadémiai Nyomda, Gerlóczy u. 2. — Felelős vezető: Puskás Ferenc

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

Les Acta Morphologica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine 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 de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Morphologica appear in parts of varying size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Morphologica is 110 forint a volume. Orders may be placed with «Kultúra» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

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

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

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

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Schriftleitung und den Verlag bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto Nr : 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

32,— Ft

INDEX

I. ANATOMIA NORMALIS ET EXPERIMENTALIS

Zsebők, Z.—Molnár, R.—Nagy, É.: Röntgenanatomische Beobachtungen in Entwicklungsgang der Sakralwirbelsäule — *З. Жебёк, Р. Мольнар,* и *Э. Надь:* Рентгеновская анатомия развития крестцового позвоночового столба 149

II. PATHOLOGIA

Matkó, L.: Paraspecific Lesions of Limph Nodes in Patients with Phlyctaena — *Л. Матко:* Параспецифические изменения лимфатических узлов и больных фликтенозом 167

Barla-Szabó, L.—Petrányi, Gy.: Beiträge zur Pathologie der Mikrolithiasis Alveolaris Miliaris Pulmonum — *Л. Барла Сабо* и *Дь. Петраньи:* Данные к патологии Microlithiasis Alveolaris Miliaris Pulmonum 177

Sűmegi, I.—Goreczky, L.—Róth, I.: The Pathogenesis of Fulminant Hepatitis — *И. Шюмеги, Л. Горецки* и *И. Рот:* О патогенезе фулъминантного гепатита ... 191

László, J.—Littmann, I.—Robicsek, F.—Temesvári, A.: Relationship of Haemodynamics and Changes of Pulmonary Vessels in Mitral Stenosis — *Я. Ласло, И. Литтманн, Ф. Робичек* и *А. Темешвари:* Взаимосвязь между гемодинамическими условиями и изменениями легочных сосудов при митральном стенозе 207

Kurucz, J.: Polarizationsoptische Untersuchungen der Kollagenfasern tuberkulöser Strukturen — *Я Курущ:* О поляризационно-оптическом иследовании коллагенных волокон туберкулезных структур 221

Molnár, J.: Meningo-Encephalitis Caused by Cryptococcus Neoformans — *Я. Мольнар:* Менинго-энцефалит, вызванный Cryptococcus Neoformans 233

Haraszti, A.: Cytomegalia Infantum — *А. Харасти:* Случаи Cytomegalia Infantum 241

III. OOCOLOGIA

Szendi, B.: On the Less Common Forms, Genesis and ormonal Correlations of Feminizing Ovarian Tumours — *Б. Сенди:* О редких формах, о происхождении и о взаимоотношениях феминизирующих опухолей яичники 255

ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS VI FASCICULUS 3

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1956

ACTA MORPH. HUNG.

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 a kísérletes orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, 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 kötetenként belföldre 80, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 04-878-111-46), a külföld számára pedig a «Kultúra» Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla : 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

«Acta Morphologica» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации авторские рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять по адресу :

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «Acta Morphologica» — 110 форинтов за том. Заказы принимает Предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. текущий счет № 43-790-057-181), или его заграничные представительства и уполномоченные.

Department of Pathological Anatomy of the Medical University, Debrecen
(Director: Prof. B. KELLNER)

COMPARATIVE STUDIES OF NUCLEIC SUBSTANCES IN FLORID AND IN NECROSED TISSUES

EDITH VIG

(Received March 29, 1955)

The biological significance of nucleic acids and of nucleoproteins explains the recent increased interest devoted to these substances in tumour research.

Quantitative data concerning nucleic acids in tumour tissue can be found in the works by LEUCHTENBERGER, KLEIN and KLEIN, PETERMAN and SCHNEIDER, W. C. SCHNEIDER, CERECEDO, REDDY et al., VENDRELY et. al., as well as in the reports by KHOUVINE and GRÉGOIRE, the latter being of particular interest in the present study, since the experiments had been made on Guérin tumour, the same growth we have studied.

A number of reports have also dealt with qualitative studies of nucleic acids in tumours (SPIEGEL—ADOLF, WOODHOUSE, TSUBOI, KHOUVINE, etc.).

The data in the literature are conflicting in a number of questions. This is due partly to the fact that these highly polymerized compounds (which are infinite series of smaller components, called oligonucleotides, that branch off in many directions and contain several cross-linkages) are very labile. While they are being studied, the compounds undergo depolymerisation first and re-polymerisation later and thus results obtained are characteristic not of the original nucleic acid, but of an artifact.

Contradictions found in literature originated often of using different kinds of tumours in experiments, and different tumours differ from each other in this respect, too. Finally, it has to be borne in mind that most of the test objects were either homogenisates of whole tumors or isolated nuclei of cells and no distinction was made between the florid and necrotic parts of a given tumour.

Necroses arising in rapidly growing tumours have been found to have an influence upon the further development of the tumour and these regressive processes have their role also in the formation of metastases.

These findings had stimulated us to study in detail the nucleic acids in the necrosed parts of tumours.

Only very few data are available in the literature concerning the nucleic acid content of necrosed tumour parts. CERECEDO and REDDY have reported that in the florid parts of mouse sarcoma and of spontaneous mammary cancer

the amount of ribonucleic acid (RNA) was decreased, while in necrosed areas both RNA and DNA (desoxyribonucleic acid) were decreased.

Accoriding to KHOUVINE and GRÉGOIRE, necrosis is characterised by a disappearance of RNA ; they have found that the level of RNA in necrosed areas of the Guérin tumour was 1/3 of that found in non-necrosed parts of the tumour.

Also CRABB and KELSALL have stated that in liquified necrosed areas RNA cannot be detected by histochemical methods, while in the same areas DNA could be detected by means of the Feulgen reaction.

Experimental

Guérin's transplanted rat tumour was used as the test object. The animals were killed by bleeding at about 2 months following transplantation. The tumour grew large in every case and its inside was completely necrosed. The necrotic mass inside the tumour was separated from the shell-like external coat of tumour tissue as completely as possible. The two parts were homogenized separately and in each of them the nucleic acid content was estimated, always in four parallel determinations. The different nucleic substances were separated by the method of SCHMIDT and TANNHÄUSER and the phosphorus content of the single fractions was also determined. The ratio between the single components was then calculated from a comparison of these P values.

We have modified the Schmidt—Tannhauser method in the following way. DNA was calculated not only indirectly, but after acid precipitation the DNA precipitate had been redissolved and its phosphorus content was directly measured.

Five tumours were examined in this way, i. e. the total number of tests was 40.

Results

Histochemical studies by the Feulgen technique have shown that in necrotic areas nuclei disintegrate into granules and nuclear substance disappears in the central areas of necrosed parts. It was therefore anticipated that a considerable decrease in the quantity of DNA would in this way ensue. In contrast with this, quantitative analysis showed DNA to be present in unchanged amounts in both florid and necrosed areas, while the quantity of RNA was reduced significantly in every case. As seen in Fig. 1., the rate of decrease was not uniform : it probably depends upon the rate of progression and the extent of necrosis.

In Fig. 1 each column represents the mean of 4 parallel tests and the five pairs of columns show the RNA and DNA, respectively, contained in 5

different tumours ; the shaded column indicates the florid part, while the unshaded one the necrosed part of the same tumour.

As it has been mentioned above and as it is clearly visible in Fig. 1, the decrease in RNA was very considerable (22 to 43,5 per cent of the RNA in the florid part). The necrosed area contained slightly more DNA in 3 cases, and

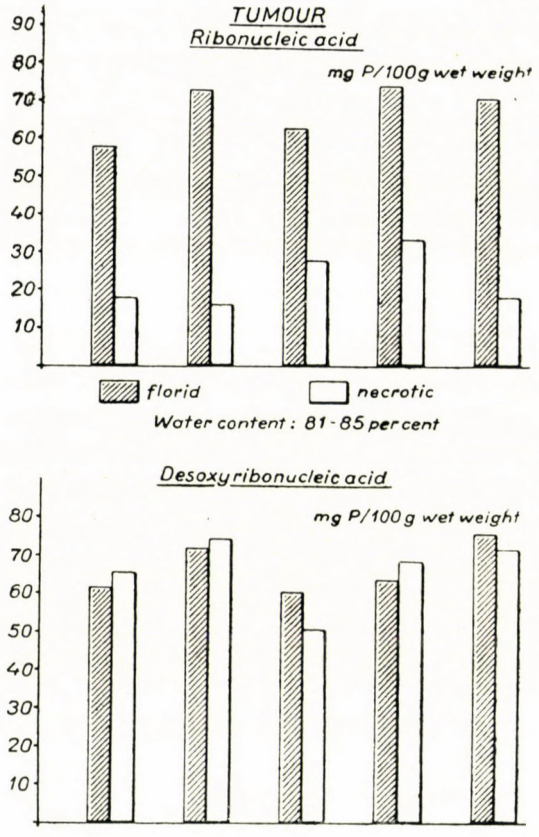


Fig. 1

slightly less in 2 cases, than did the florid part. The divergence varied between 3 to 7 per cent in four cases and a difference as high as 17 per cent was detectable in one case only. The results being within the limits of experimental error the conclusion may be drawn that florid and necrosed areas contain approximately equal amounts of DNA.

In Table I. are presented the numerical values, to facilitate the comparison of parallel tests.

It can be seen that the deviation among the results was $\pm 4-12$ per cent.

Our results for DNA do not agree with the results reported by CERECEDO

Table I

No	R. N. A. Intact parallel 1	2	3	4	Mean	Deviation ± %	Necrotic parallel 1	2	3	4	Mean	Deviation ± %
1.	54,5	59,2	62,8	51,8	57	10	18,7	19,5	17,3	16,9	18	8
2.	77,4	73,0	66,0	71,5	72	8	14,8	15,7	17,4	16,0	16	9
3.	59,3	54,6	66,5	68,8	62	12	25,1	27,3	31,0	28,6	28	10,5
4.	71,2	64,0	82,1	74,7	73	12	36,6	29,3	30,2	36,0	33	11
5.	69,0	68,1	73,2	70,2	70	4,5	19,8	16,3	16,7	19,5	18	10
	D. N. A. Intact parallel 1	2	3	4	Mean	Deviation ± %	Necrotic parallel 1	2	3	4	Mean	Deviation ± %
	57,7	59,4	65,2	65,8	62	7	63,4	65,7	69,1	65,8	66	4,5
	66,4	68,3	77,0	76,3	72	7,5	69,3	71,1	77,1	77,9	74	6,3
	54,1	58,3	63,9	63,7	60	10	48,0	53,1	49,2	47,7	50	6
	58,5	59,6	69,7	68,2	64	9	72,1	70,4	66,3	67,2	69	4,5
	74,8	77,3	79,1	72,8	76	4,2	74,4	73,7	69,1	70,8	72	4

and REDDY, who found a decrease in DNA in the necrosed areas of mouse sarcoma and of spontaneous mammary cancer.

In connection with the disappearance of RNA, numerous problems have emerged. First of all, we had to find out what happens to RNA? It is likely that

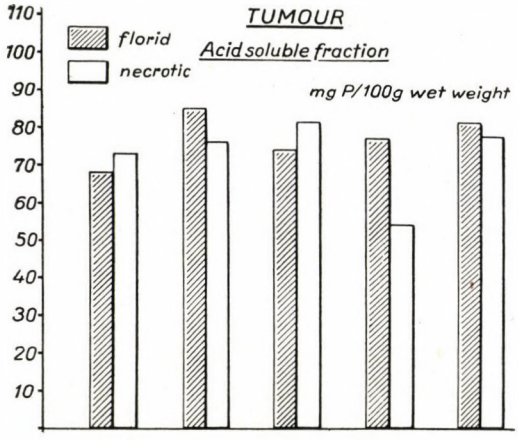


Fig. 2

it is broken down to nucleotides, or, still further, to inorganic phophates, purine and pyrimidine bases. And even then it is questionable whether these depolymerised breakdown products remain in the necrosed parts of the tumour or are removed.

The data in Fig. 2. indicate that these substances do not remain in the necrosed areas of the tumour, at least as far as one can judge from the phosphorus values; this is clear from a comparison of the acid-soluble fractions in the intact and the necrotic parts of the tumour. The acid-soluble fraction contains namely the mono-nucleotides, the inorganic phosphates and the other phosphor-containing, acid-soluble breakdown products of nucleic acids. The

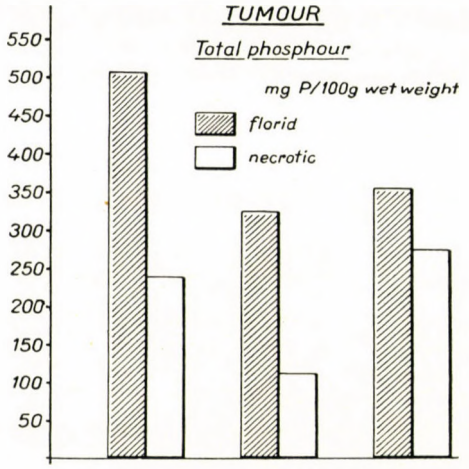


Fig. 3

data in Fig. 2. obviously show that necrosed tumour-parts do not contain more acid-soluble parts than intact parts.

We had to exlude also the possibility that the missing amount of P (*i. e.* some part of RNA) had been dissolved in some way by the lipid solvents used, together with the phospholipids. In order to elucidate this point, intact and necrosed parts from three tumours were examined for their total P content. The results of these estimations are shown in Fig. 3.

The results in Fig. 3. show that the total amount of P is also decreased in necrosed areas, so that the amount of phosphor-containing lipids could not increase. From this it follows that RNA had been removed from the necrosed parts of the tumour.

The disappearance of RNA might be explained in two ways. RNA or its breakdown products may leave the tumour tissue proper, which would indicate that even so-called necrosed tissues have a metabolism. The other, and more probable, explanation is that the breakdown products are utilized by the florid,

viable parts of the tumour for building up from them their own nucleic substances. In support of the latter theory appear to be the findings by CRABB and KELSALL, who found by histochemical methods that a zone showing markedly increased basophilia, 3 to 6 cells in width, was detectable in areas adjacent to necrosed parts. Similar observations have been made in surviving liver tissue cultures by TÖRŐ, PÓSALAKY and BARKA, of the Budapest Institute of Embryology and

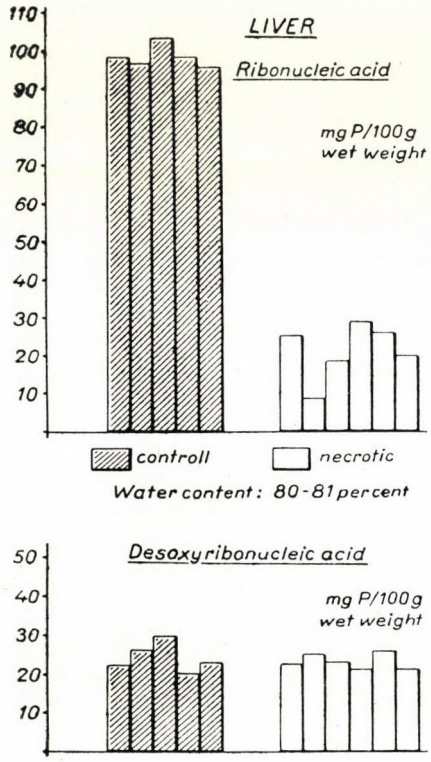


Fig. 4

Histology. The latter authors have reported that at the margin of the central necrosing areas an increased pyroninophilia was demonstrable, indicative of an increased RNA content.

Further studies should determine why it is just the RNA content that decreases in necrosed areas. It seems probable that the high stability of DNA and the very labile nature of RNA are factors to be considered in this respect.

The next problem to be solved was whether other types of necrosis would yield the same results. In an effort to elucidate this point, necrosis was induced in 1 or 2 lobes of rat livers ligating the hilar vessels leading to them. The animals were killed by bleeding 6, 24, 48, 96, 144, and 240 hours following the operation,

respectively. When ligation had been imperfect, the capsule became thickened and regeneration started. There ensued, however, centrilobular necrosis even in such cases. When ligation had been succesful, the lobe as a whole fell victim to necrosis.

After detaching the thickened capsule from the necrosed part, the necrosed part, the intact hepatic lobes, and the thickened capsule were tested for their

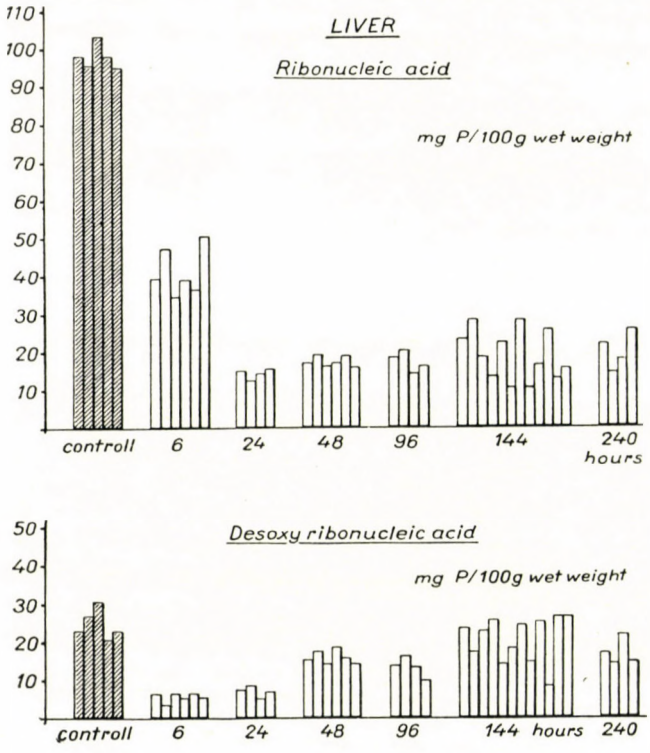


Fig. 5

content in nucleic acid, making 4 parallel estimations of each specimen as it had been done with tumours.

This series consisted of 36 experiments involving a total of more than 160 estimations. The livers from 5 animals served as control. The results yielded by the control livers were identical with those obtained for intact lobes from operated animals and both were in agreement with the values published in the literature.

Fig. 4 is a comparative presentation of the nucleic acid values in necrosed and in control livers (Fig. 4).

The necrosed parts contained the same amount of DNA as the control livers, while RNA was markedly decreased in the former, like in tumours.

Fig. 5 shows the time relations of the changes in nucleic acid content, as they took place in necrosis of the liver.

It can be seen that after six hours the reduction in the amount of RNA is already as high as 50 per cent, and 24 hours following the operation the RNA content of the necrosed area falls to 15 to 20 per cent of the initial, the DNA content, too, shows a considerable decrease initially, but 144 hours after operation it is again comparable to the amount present in normal liver tissue. (In 7 cases the values ranged from 20 to 30 mg per 100 g, as in the controls, while in 2 cases values of 17 mg per 100 g, in another 2 of 14 mg per 100 g, and in 1 case less than 10 mg per 100 g were obtained.)

It has been mentioned that the subcapsular granulation tissue was also examined. Like in every kind of proliferating tissue, in this case, too, the DNA content was higher than in the normal liver. As to RNA values, these were lower than normal, but higher than in necrosed liver tissue.

Histological

Guérin tumour. This type of tumour was especially suitable for our studies, because it contains necrotic foci readly distinguishable by gross examination right after it has become palpable. The tumours used in the experiments weighed from 50 to 80 g, a weight the tumour usually attains in 2 months. The main mass of florid, intact parts was located at the periphery of the tumour, subcapsularly, and was 1/2 to 3 cm thick. Most of the tumour consisted of a central necrosed mass, yellowish-grey in colour, friable, caseous, with map-like outlines. In some cases bloody inhibition also occured.

The sections prepared from tumour tissue were stained with haematoxylin and eosin (HE), Feulgen's stain or methylgreen-pyronin. The necrobiotic and necrotic areas had rather distinct outlines and exhibited various morphological signs of destruction.

KELLNER has distinguished beween four types of regressive morphological changes :

i. Intact, unaffected tumour cells,

ii. Dissociated cells, with loosened cellular bondage,

iii. Completely dissociated cells showing extensive pyknosis,

iv. The zone composed of totally destroyed cells, in which the nuclei do not stain, but cell contours are still detectable and nuclear detriment, chromatin globules are present.

By separating though only mechanically necrotic areas from intact parts, we have obtained for chemical estimation a mass containing essentially pyknotic and necrotic cells.

In the sections stained by Feulgen's method the zone of total necrosis just stained a light pink or not at all. There was, however, a rather wide margin

adjacent to necrotic areas which consisted of nuclear detriment and pyknotic nuclei. This zone, which gave an intensive DNA reaction, was actaully a necrosed area, in which nuclear detriment had accumulated, along with some leucocytes and macrophages.

Essentially the same pattern was seen in preparations stained with methylgreen and pyronin. Pyroninophilia was very slight in the marginal zone of the necrosed area. The cells and the cellular detriment, however, stained a very intensive green, as a sign of increased amounts of DNA.

Both pyroninophilia and uptake of methylgreen were very scarce in the internal zone of the necrosed area, while the normal areas stained in a regular fashion.

Liver. 24 hours after operation the ligated lobes of the liver had a smooth surface and were mildly swollen. Their surface and cut surface were homogeneous and of a pale yellow colour. After 48 hours a fine fibrinous attachment to normal lobes, peritoneum and intestines was already observed to be present and later to increase along with the progression of necrosis.

In sections made from totally necrosed hepatic lobes, 3 principle zones could be observed. There was an area exhibiting coagulation necrosis, adjacent to it a zone loaded with chromatin granules and, finally, 48 hours following operation a granulation tissue proliferation of the capsule in some cases.

The pyknotic zone found at the periphery of the necrosed area was detectable not only at the periphery of the lobe, but also in areas adjacent to single major foci of necrosis.

In the area of 24-hour necrosis the Feulgen test was mildly positive in but a very few cells (Fig. 6), while in the marginal zone the positivity of the reaction was very obvious.

The pattern seen after staining with methylgreen and pyronin was essentially similar. The accumulations of chromatin in the marginal zone took the dye especially intensively at the periphery of coagulation necrosis, while pyroninophilia was very slight or totally absent both in the central necrotic and in the marginal areas.

No essential changes were observable in the 48-hour specimens. The contours of trabeculae were still detectable in necrosed areas. The difference between this and the 24-hour pattern was only in that the necrosed part gave almost no staining with Feulgen's stain or with methylgreen and pyronin and that the marginal zone that stains green has slightly increased in diameter.

After 144 hours the pattern was still the same, except that homogenisation of the structure was even more marked in the necrosed part.

The histologica lfindings in both tumour and liver tissue were in complete agreement with the results of chemical tests and have confirmed the latter. On their basis it could also be explained why chemical estimations did not show a decrease of the DNA content. Although there were dissolution of cellular

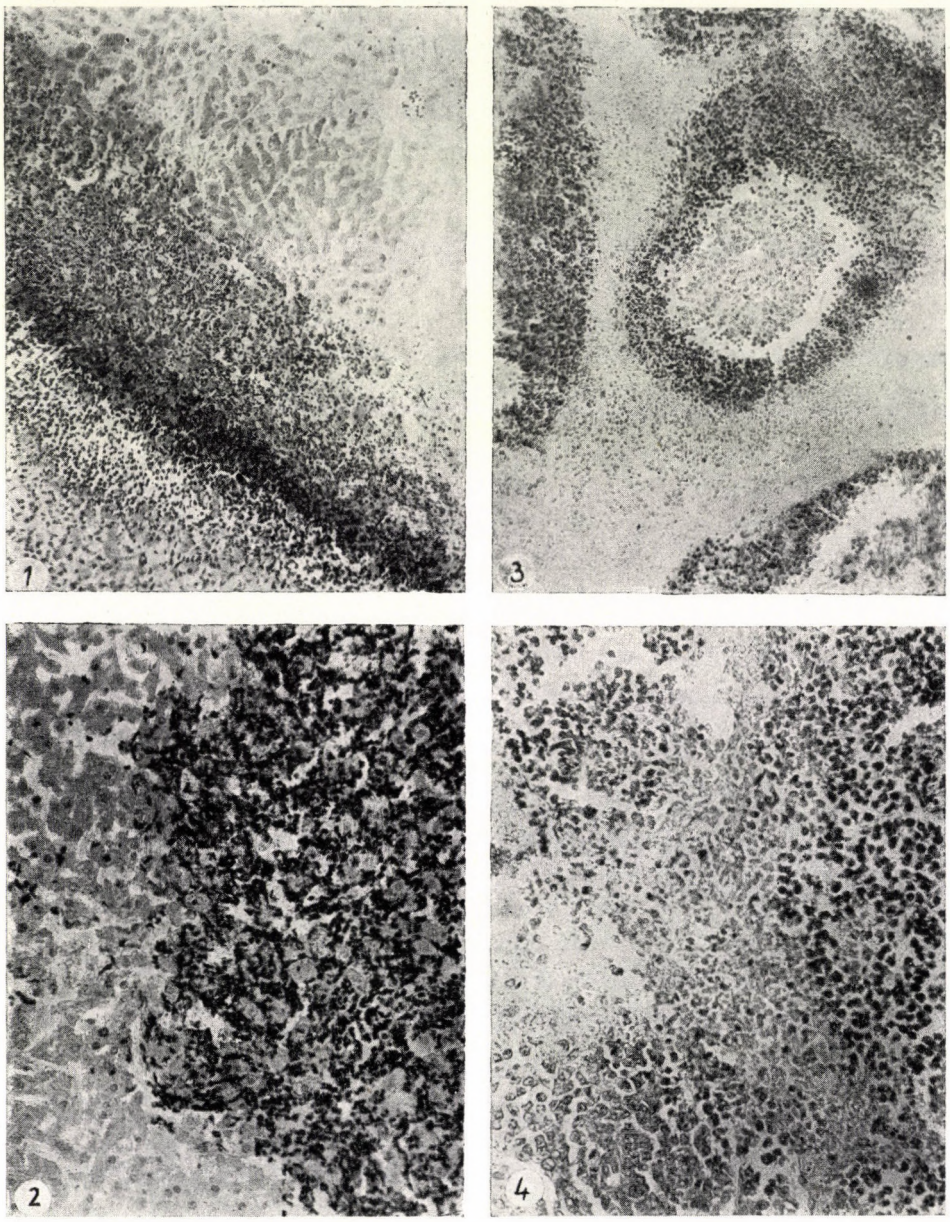


Fig. 6. 1. Necrosis of the liver. HE stain. ×80. 2. Necrosis of the liver. Methylgreen and pyronin stain. ×160. 3. Guérin tumour. Feulgen's stain. ×80. 4. Guérin tumour. Methylgreen and pyronin stain. ×160

structure and absence of nuclear staining in the necrosed zone, indicating that DNA had left that area, the same DNA had remained present in a chemically unchanged form and in the same quantity at the periphery of the necrosed areas, in the cellular detriment, pyknotic nuclei and accumulations of chromatin. By gross separation, however, the whole necrotic mass is homogenized at once, so that at quantative estimation an unchanged amount of DNA will be found.

The decrease in RNA, could be confirmed histochemically by staining with methylgreen, and pyronin, since pyroninophilia has been found to have significantly diminished in both the necrosed areas and the marginal zone of disjuncted cells.

DROCHMANNS reported similar results, although he had induced liver necrosis by ligating the portal vein. In his histochemical studies on necrosed liver tissue it was found that 24 hours after operation there was extensive intralobar necrosis, the cytoplasm did not take basic dyes, while the nuclei were still Feulgen-positive and basophilic. 24 hours after ligating the portal vein only the periphery of the lobes had remained normal, but there was a zone or well-defined outlines interposed between the marginal normal and central necrotic areas and in that zone the alterations were even more marked than in central parts. Nuclear staining was absent, but the cells of Kupffer contained more RNA than in other areas.

In view of the fact that in our experiments we had ligated all the hilar vessels leading to the hepatic lobe, it can be understood why we have found no normal zone in the lobe, nor was there a zone composed of destroyed tissue interposed between the central and the peripheral zones.

Summary

The Guérin tumour contains equal amounts of DNA in both the florid and necrosed parts. The latter contain considerably less RNA than intact parts.

The same can be stated for necrosis of the liver induced by ligation of the hepatic lobe.

Results of histochemical studies involving haematoxylin-eosin, Feulgen and methylgreen-pyronin staining, were in highly satisfactory agreement with the above findings, in both the Guérin tumour and in necrosis of the liver.

Finally, it can be stated that RNA is broken down in, and is removed from the necrosed parts of the tumour, while DNA remains detectable in a chemically unchanged form and in unchanged quantities in the cellular detriment, pyknotic nuclei and accumulations of chromatin especially at the periphery of necrosed areas.

Acknowledgements

Author expresses her thanks to DR. A. NAGY, for performing the hepatic ligations and to DR. J. SUGÁR, for his assistance in the histological studies.

REFERENCES

1. CERECEDO, L. R., REDDY, D. V. N., PIRCIO, A., LOMBERDO, M. E., TRAVERS, J. J. (1951) Nucleic Acid Changes in Tumourbearing Mice. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **78/3**, 683. — 2. CRABB, E. D., KELSALL, M. A.: (1953) Effect of Necrosis on Cytoplasmic Nucleic Acid Content of Adjacent Cells in Hamster Sarcoma. Proc. Am. Ass. Cancer Res. **1**, 10. — 3. DAVIDSON, H. D.: (1947) Some Factors Influencing the Nucleic Acid Content of Cells and Tissues. Cold Spring Harbor Symp. **12**, 50. — 4. DROCHMANNS, P.: (1949) Effet de la ligature d'une branche de la veine porte sur la répartition des nucléoprotéines dans les lobules hépatiques soumis a son irrigation. C. R. Soc. Biol. **143**, 7—8, 568. — 5. KHOUVINE, Y., GRÉGOIRE, J.: (1948) Dosage d'acide ribonucléique dans des tissus cancéreux et sains C. R. Soc. Biol. **139**, 142. — 6. KHOUVINE, Y., GRÉGOIRE, J.: (1949) Desoxyribonucléoprotéines de tissus cancéreux (épithelioma atypique du rat) C. R. Acad. Sci. **228**, 1167. — 7. KHOUVINE, V., LEVY-BORIS, M. L.: (1949) Ribonucleoproteines de l'épithelioma atypique du rat. C. R. Acad. Sci. **228**, 10, 870. — 8. KLEIN, E., KLEIN, G.: (1950) Nucleic Acid Content of Tumour Cells. Nature **166**, 832. — 9. LEUCHTENBERGER, C., KLEIN, G., KLEIN, E.: (1952) The Estimation of Nucleic Acid in Individual Isolated Nuclei of Ascites Tumors by U. V. Microspectrophotometry and its Comparison with the Chemical Analysis. Cancer Res. **12**, 480. — 10. LEVY, H. B., DAVIDSON, H. M., SCHADE, A. L.: (1952) The Concentration of PNA and DNA in DBA Mouse Ascites Thymoma as Function of Age and Growth Rate of the Tumor. Cancer Res. **12**, 278. — 11. MEYER, K. A., KAMMERLING, E. M., AMTMAN, K., HOFFMANN, S. J., KOLLER, N.: (1948) pH Studies of Malignant Tissues in Human Beings. Cancer Res. **8**, 513. — 12. MIZEN, M. A., PETERMAN, M. L.: (1952) Nuclei from Normal and Leukemic Mouse Spleen II. The DNA Content per Nucleus Calculated from Total Cell Counts. Cancer Ras. **12**, 727. — 13. PETEEMAN, M. L., SCHNEIDER, R. M.: (1951) Nuclei from Normal and Leucemic Mouse Spleen II. The Nucleic Acid Content of Normal and Leukemic Nuclei. Cancer Res. **11**, 485. — 14. PÓSALAKI, Z., TÖRŐ, I., BARKA T.: (1953) The Role of Nucleic Acids in the Growth in Vitro of Liver Tissues. Acta Morph. Hung. **3**, 437. — 15. SCHMIDT, G., THANNHAUSER, S. J.: (1945) A Method for the Determination of Desoxyribonucleic Acid, Ribonucleic Acid and Phosphoproteins in Animal Tissues. J. Biol. Chem. **161**, 83. — 16. SCHNEIDER, R. M., PETERMAN, L. M.: (1950) Nuclei from Normal and Leukemic Spleen I. The Isolation of Nuclei in Neutral Media. Cancer Res. **10**, 751. — 17. SCHNEIDER, W. C.: (1947) Nucleic Acids in Normal and Neoplastic Tissues. Cold Spring Harbor Symp. **12**, 169. — 18. SPIEGEL—ADOLF, M., SANO, M. E.: (1947) Ultraspectrophotometric Studies of Extracts of Normal and Tumor tissue of Human Origin. Arch. Path. **44**, 307. — 19. TSUBOI, K. K.: (1950) Mouse Liver Nucleic Acids I. Isolation and Chemical Characterisation II. Ultraviolet Absorption Studies. Biochim. Biophys. Act. Amst. **6/5**, 192. — 20. VENDRELY, R., VENDRELY, C.: (1948) La teneur du noyau cellulaire en acide désoxyribonucléic a travers les organes, les individus et les espèces animales. Experientia **4**, 434. — 21. WOODHOUSE, D. L.: (1949) The Composition of Nucleic Acids, the Guanin and Thymine Content of Nucleic Acids Isolated from Normal Tissues and Animal Tumours. Brit. J. Cancer **3/4**, 510.

[СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ЖИВЫХ И НЕКРОТИЗИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ

Е. ВИГ

Приведенные исследования относятся к нуклеиновым веществам омертвевших тканей в случае опухоли Герена и искусственно вызванного некроза печени.

В ходе опытов автор тщательно отделил некротизованные части от неповрежденной, сохраненной опухолевой или же печеночной ткани, а затем он определил отдельно как в некротической, так и в живой части различные нуклеиновые вещества на основании их содержания фосфора.

Обработаны были 5 опухолей, печени 36 оперированных, как и 5 контрольных крыс.

Результаты исследований следующие : содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты как живой, так и омертвевшей части было во всех случаях одинаковым, в то время как для рибонуклеиновой кислоты были выявлены значительно более низкие величины в омертвевших, чем в живых частях.

Соответствующее исчезнувшему количеству рибонуклеиновой кислоты количество фосфора автор не обнаружил и в других фракциях омертвевшей массы.

Подобные результаты были получены также в случае некроза печени, искусственно вызванного накладыванием лигатуры на гилюсные образования, ведущие к 1—2 долям печени крыс.

В случае некроза печени автор проводил также наблюдения за течением некроза во времени. Установлено, что содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты от 6—96 часов после операции также уменьшается, но спустя 144 часа в большинстве случаев уже вновь достигает первоначального уровня.

Содержание рибонуклеиновой кислоты уменьшалось через 6 часов после операции на 50%, а после 24 часов оно уменьшалось до 15—20% первоначальной величины, и оставалось на этом уровне даже через 240 часа после операции.

Проведенные гистохимические исследования во всех отношениях утвердили результаты химических исследований.

Автор проводил также исследования гематоксилинэозиновой и метилгрюн-пирониновой окраской, как и реакцией Фёльгена, и установил, что по результатам всех этих исследований окрашивание ядер почти совершенно исчезает из некротических областей, однако, на периферических частях этих областей, еще в некротической массе, ядерное вещество, то-есть собственная дезоксирибонуклеиновая кислота накопляется в виде обломков ядер, пикнотически сморщенных ядер и хроматиновых скоплений. Этим объясняется, что количество дезоксирибонуклеиновой кислоты осталось без изменения.

Результаты гистохимических исследований также выявляли, что рибонуклеиновая кислота исчезает из омертвевших частей опухоли или же печени.

VERGLEICHENDE ANALYSE DER NUKLEINSUBSTANZEN FLORIDER UND NEKROTISCHER GEWEBE

EDITH VIG

Die angeführten Analysen beschäftigen sich mit den Nukleinsubstanzen nekrotischer Gewebe im Falle von Guèrin-Tumoren und künstlich hervorgerufener Lebernekrose.

Im Verlauf der Untersuchungen hat Verfasserin die nekrotisierten Teile sorgfältig von dem intakten, konservierten Tumor- bezw. Lebergewebe abgesondert, sodann sowohl im nekrotischen, als auch im floriden Teil die verschiedenen Nukleinsubstanzen auf Grund ihres Phosphorgehaltes bestimmt.

Es wurden 5 Tumoren und die Leber von 36 operierten, sowie von 5 Kontroll-Ratten verarbeitet.

Die Ergebnisse waren die folgenden : der Inhalt des floriden und des nekrotischen Teiles an Desoxyribonukleinsäure (DNS) wurde in allen Fällen gleich gefunden, während die Ribonukleinsäure (RNS) im nekrotischen Teil wesentlich niedrigere Werte zeigte, als im floriden Teil.

Die der verschwundenen RNS-Menge entsprechende Menge von Phosphor wurde auch in den übrigen Fraktionen der nekrotischen Masse nicht vorgefunden.

Auch im Falle künstlicher Lebernekrose, die durch Unterbindung der zu 1—2 Läppchen der Rattenleber führenden Hylusgebilde hervorgerufen wurde, sind die Resultate ähnlich.

Im Falle von Lebernekrose wurde auch der zeitliche Ablauf der Nekrose untersucht. Es wurde festgestellt, dass sich die DNS in einem Zeitraum von 6 bis 96 Stunden nach erfolgtem Eingriff gleichfalls verringert, nach 144 Stunden aber in der Mehrzahl der Fälle wieder ihr ursprüngliches Niveau erreicht.

Die RNS sank 6 Stunden nach dem Eingriff auf 50%, verringerte sich sodann auf 15—20% des ursprünglichen Wertes und verblieb auch 24 Stunden nach dem Eingriff auf diesem Niveau.

Die histochemischen Untersuchungen bestätigten in jeder Hinsicht die auf chemischem Wege gewonnenen Resultate.

Bei den mit Hämatoxylin-Eosin-, Feulgen- und Methylgrün-Pyronin-Färbungen vorgenommenen Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Kernfärbung bei jeder der drei Methoden aus den nekrotischen Teilen zwar fast vollständig verschwindet, die Kernsubstanz aber, d. h. im wesentlichen die DNS, sich am Randgebiet, jedoch in dem noch zur nekrotischen Masse gehörenden Teil, in Gestalt von Kerntrümmern, pyknotisch zusammengeschrumpften Kernen, sowie von Chromatinhaufen anhäuft. Damit erklärt sich auch die unveränderte Menge an DNS.

Die RNS entleert sich auch gemäss den histochemischen Untersuchungen aus dem Tumor bezw. den nekrotischen Teilen der Leber.

Dr. Edith VIG, Debrecen, 12. Közegészségtani Int., Hungary

Department of Anatomy, Histology and Embryology of the Medical University, Szeged
(Director : Prof. A. GELLÉRT)

THE EFFECT OF DENERVATION ON THE CHOLINESTERASE ACTIVITY OF MOTOR END PLATES

GY. SÁVAY and B. CSILLIK

(Received June 16, 1955)

Biochemical investigations had long ago revealed the high cholinesterase activity of the myoneural junction. GOMORI's ingenious first method [9] for the histochemical demonstration of this enzymic activity had given rise to extensive experimental work. The three essential methods developed for this purpose differ in the chromogenic substrates (acetlythiocholine [11, 4, 8] ; naphtylacetate [5, 14] ; indoxylacetate [1, 10]) used for visualising the cholinesterase activity.

In our previous experiments carried out by means of the naphtylacetate method [15] it has been established that the motor end plates of striated muscle exhibit a cholinesterase activity even 28 days after their nerves had been cut. However, in view of the lipoid solubility of the azo dye (the end product of the naphtylacetate method), these preliminary investigations did not reveal the cytochemical details. Hence by using other histochemical methods and extending the duration of the experiment it seemed justified to re-examine this problem of both theoretical and practical (e. g. myopathy, neural dystrophy, etc.) importance.

The naphtylacetate, indoxylacetate and acetylthiocholine methods reproduce the cholinesterase activity of sound motor end plates in a quite different manner (Figs. 1, 2, 3). The naphtylacetate method shows enzymic activity in the form of a homogeneous patch, obviously due to diffusion of the azo dye in the lipoid substances. Thus the lipoid solubility of the end product seems to be a serious handicap of the naphtylacetate method. On the other hand, both the indoxylacetate and acetylthiocholine methods produce a strucurally detailed picture of the subneural plate. The modification of the indoxylacetate method employed by us* allows for a considerably better localisation, than

*Fixation in 8 per cent neutral formaldehyde. Frozen sections incubated for 10 minutes at 56° C in the following solution (modified after Holt, 10) :

Indoxylacetate, 0,01 g.
Acetone, 0,5 ml
2M NaCl solution, 25 ml
Barbiturate buffer, p_H 8,6, 10 ml
M/100 potassium ferricyanide solution, 1 ml
M/100 potassium ferrocyanide solution, 1 ml
Distilled water, 12,5 ml

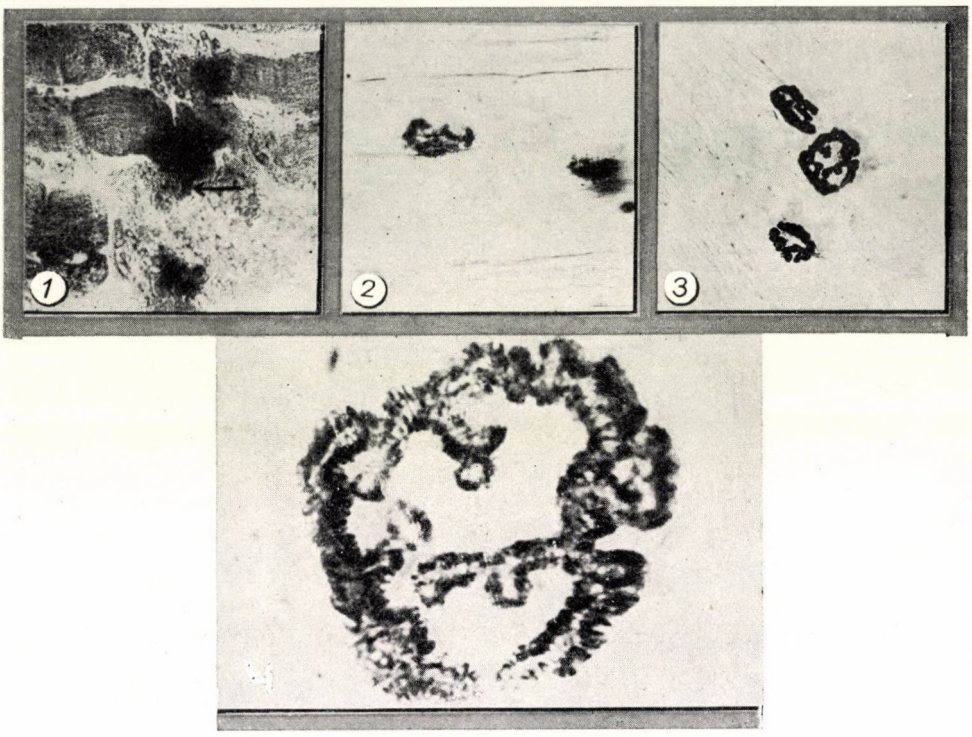


Fig. 1. Cholinesterase activity of sound motor end plates. Naphtylacetate technique. Magn. ×240 *Fig. 2.* As Fig. 1 but using indoxylacetate method. Magn. ×240. *Fig. 3.* As Fig. 1 but using acetylthiocholine method. Magn. ×240. *Fig. 4.* The same end plate as in Fig. 3, but with Magn. ×1500. Note the enzymic activity of the palisade-like structures

BARNETT and SELIGMAN's [1] original procedure, although it does not reveal structural details as truly as the acetylthiocholine method does. HOLT [10] succeeded in achieving even finer localisation by means of diindoxyl diacetate unfortunately a substance not available to us. Hence acetylthiocholine remained the substrate most suitable for the cytochemical demonstration of cholinesterase activity of denervated motor end plates.

Material and methods

The experiments were performed on 22 albino rats of both sexes, weighing 140 to 180 g each. The right sciatic nerve was severed in ether anaesthesia and the wound was closed under sterile conditions. The animals were sacrificed by decapitation 1 to 200 day after the operation.

Small pieces of both the right and left gastrocnemius muscles weres fixed in chilled 8 per cent neutral formaldehyde for 5 hours. Frozen sections 30—50 μ thick were made and fixed again in 8 per cent neutral formaldehyde for 30 minutes, then washed twice in distilled water and subsequently incubated at pH 6,2. The method employed differed from that described by GEREBTZOFF [8] only in that incubation was performed in two steps, i. e. the sections were incubated first at 37 °C for 10 minutes, then at 56 °C for 5 minutes. After the reaction had been completed the sections were dehydrated in an alcohol series, cleared in xylene and toluene and mounted in balsam.

Microscopical findings

Normal subneural apparatuses

Sound subneural plates exhibited an intensive cholinesterase activity; muscle fibres and nerve fibres did not show any reaction. In accordance with the data reported by COUTEAUX and TAXI concerning the motor end plates of the frog [4], and with those by GEREBTZOFF concerning the motor end plates of the rat [8], we also found that the enzymic acitivity formed a trough-like structure surrounding the terminal arborisations of the nerve fibre. Owing to the gradual rise in temperature in the course of incubation it could be established that this trough was composed of numerous palisade-like small rodlets (mitochondria?) lying vertically to the axis of the fibre (Fig. 4.), a fact previously observed on the end plates of amphibians [4]. In some motor end plates it could be seen that the double-contoured pattern of the subneural apparatus remained open at the entrance of the nerve fibre (Fig. 6.), while at the places corresponding to the endings of the fibre it ended blindly, as if it would enclose the trough. The apparatuses exhibited a great variety in both form and size, but they were all roundish and the distance between the two borderlines of the plate was uniform. Their tension was normal.

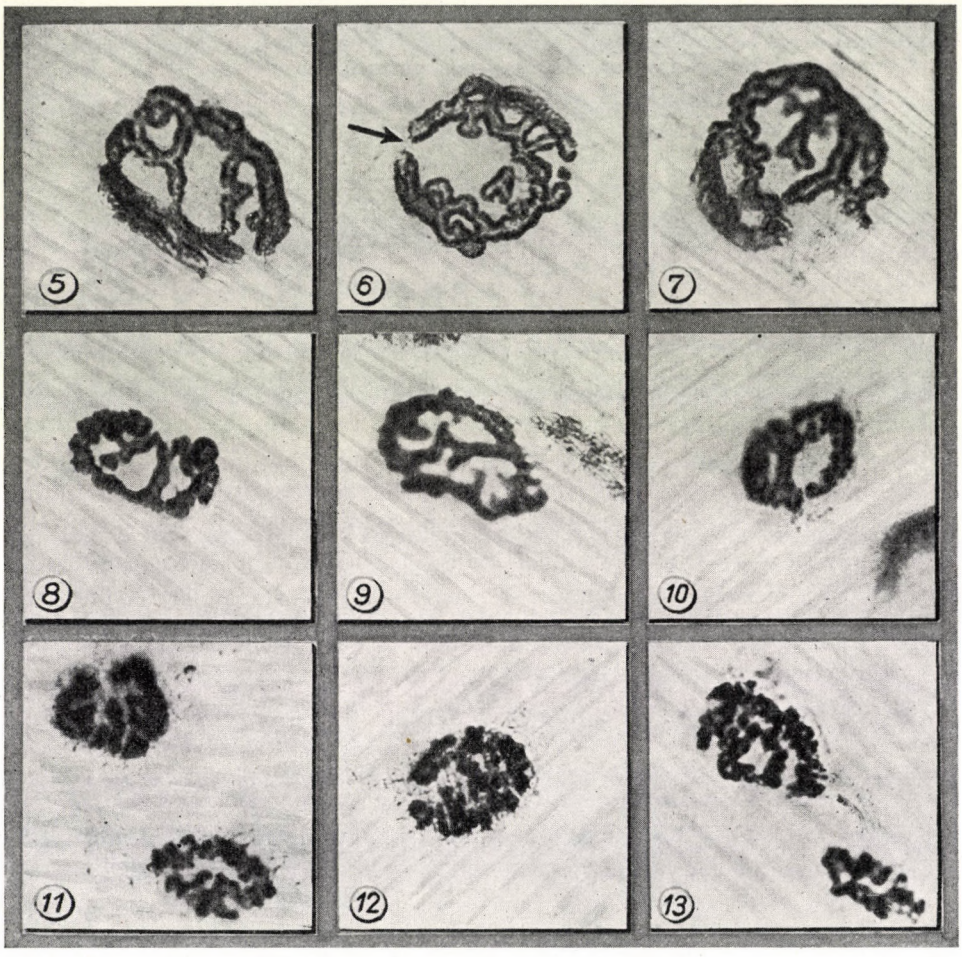
Denervated subneural apparatuses

1 to 10 days after the denervation the subneural apparatuses had not yet shown any conspicuous change.

The first sings of a change appeared on the 10th to 14th postoperative day. The originally parallel course of the two cholinesterase-active borderlines became irregular, the two lines approached each other on certain points and diverged on others. (State of hypersegmentation, Figs. 8, 9, 10). On the other hand, the subneural plates became angular, their tension broke down. It was hardly possible to determine the behaviour of the palisade-like structure composing the borderline, its order of magnitude being at the limits of the resolving capacity of the method, but it was felt that they had become gradually rounded, displaying a string-of-pearls pattern instead of the previous palisade-like one.

The changes described do not appear in every end plate to the same degree. Even two weeks after denervation there were many subneural apparatuses with a normal, or practically normal cholinesterase activity.

On the 28th to 30th postoperative days the changes became graver. No end plate displaying a completely normal histochemical structure was found at this period. Some of them showed signs of fragmentation; the angular



Figs. 5—13. Gradual destruction of enzymic activity of the subneural apparatuses after denervation. Acetylthiocholine method. Magn. ×800.

Fig. 5. Sound motor end plate. *Fig. 6.* Sound motor end plate. Arrow pointing to entrance of nerve fibre. *Fig. 7.* Sound motor end plate. *Fig. 8.* 10 days after denervation. *Fig. 9.* 12 days after denervation. *Fig. 10.* 14 days after denervation. *Fig. 11.* 28 days after denervation. *Fig. 12.* 28 days after denervation. *Fig. 13.* 32 days after denervation

lobuli of the end plates, though of unchanged cholinesterase activity, became separated from one another (Figs. 11, 12, 13).

Nerve fibres in muscles with intact innervation did not show any sign of reaction (Fig. 22), while 28 to 30 days after denervation the degenerating nerve fibres exhibited cholinesterase activity. As seen in Figs. 23. and 24., every nerve fibre proceeding towards the subneural apparatuses stained intensely in this stage, exhibiting a picture similar to that of silver impregnated specimens.

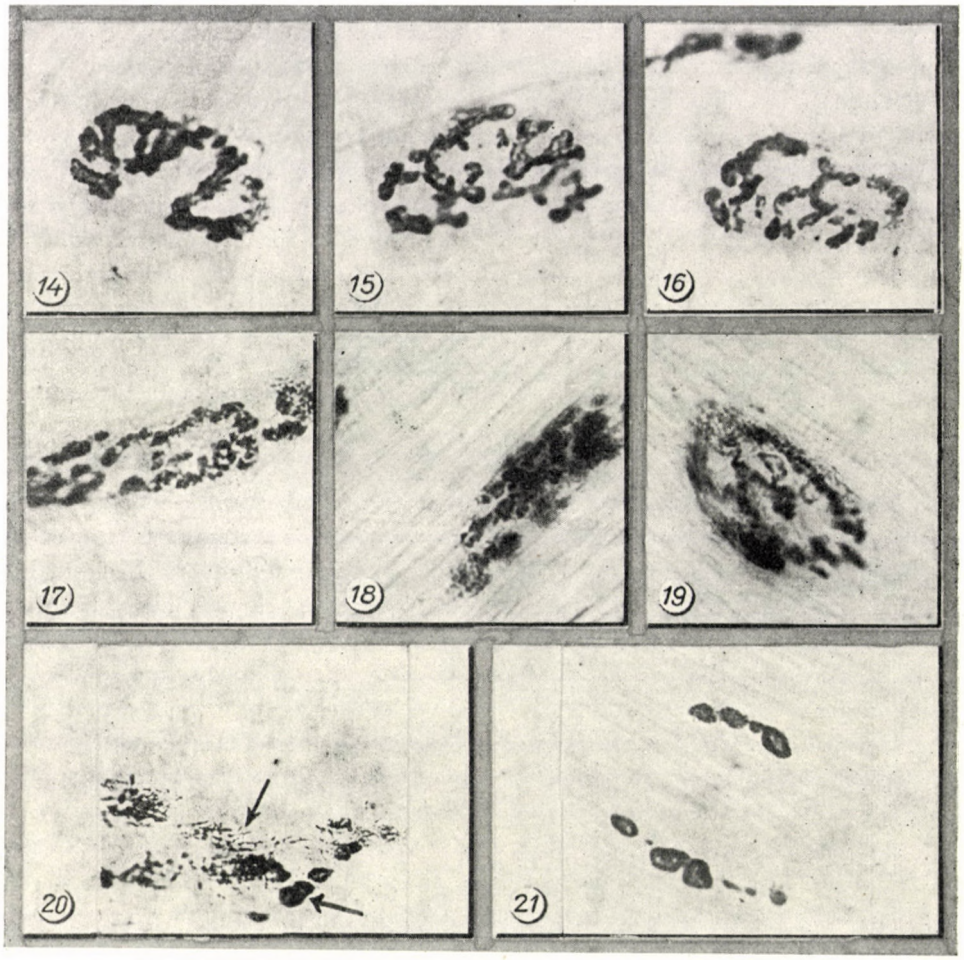


Fig. 14. 63 days after denervation. *Fig. 15.* 70 days after denervation. *Fig. 16.* 70 days after denervation. *Fig. 17.* 150 days after denervation. *Fig. 18.* 170 days after denervation. *Fig. 19.* 184 days after denervation. *Fig. 20.* Cholinesterase activity of regenerating motor end plates, 184 days after denervation. The upper arrow = remnants of the late end plate. The lower arrow = first signs of a regenerating end plate. Magn. ×800. *Fig. 21.* Cholinesterase activity of regenerating end plates, 184 days after denervation. Magn. ×800

The activity of the degenerating nerve fibres disappeared gradually in the third month after denervation.

Two months after the nerve had been severed all subneural plates were in a state of fragmentation ; their cholinesterase activity, however, did not decrease significantly (Figs. 14, 15, 16). A considerable diminution of enzymic activity took place in the course of the fourth month only. At the same time, the border-lines broke up and only a granular enzmyic activity located more or less to the site of the late end plate could be found. One half year after denervation every subneural apparatus was in this granular state (Figs. 17, 18, 19).

Moreover, here and there even this structure become disorganized, with only some scattered granules indicating the remnants of the end plates.

Though it is beyond the scope of the present investigation, it is briefly mentioned that in the last stage regenerative phenomena could also be detected. As the first sign of regeneration, three, four or even more small rings or loops, 4 to 5 μ in diameter, exhibiting a very intensive cholinesterase activity appeared in groups (Figs. 20, 21). They were often located in the neighbourhood, or in the very territory of granular enzymic activity of the destroyed end plates (Fig. 20). Somewhat later the rings joined, forming primitive, non-segmentated, subneural apparatuses with a very intensive enzymic activity, resembling the simple apparatuses described by GEREBTZOFF in young animals [8].

Discussion

The present experiments indicate that the cholinesterase activity of the myoneural junction persists for a long time after the nervous structure of the telodendrion had been destroyed. This had been assumed on the basis of biochemical analysis [2, 3, 7, 12] and has been established previously in histochemical investigations performed by means of the naphtylacetate technique [15]. In addition, the present findings indicate that the structure exhibiting enzymic activity, NACHMANSOHN's so-called «post-synaptic membrane» [13], suffers gradual destruction after denervation. The process of this gradual destruction, which could not be demonstrated by the naphtylacetate technique, may be divided into the stages of hypersegmentation, fragmentation and granulation.

As stated by VULPIAN and PHILIPPEAUX as early as 1863, the denervated striated muscle contracts on stimulation of its vasodilator nerve [17]. Considering that this effect is enhanced by eserine and abolished by atropine, it was supposed that it is related to alterations in the acetylcholine-cholinesterase system of the denervated end plate. Since biochemical determinations did not reveal a considerable loss of cholinesterase activity in denervated muscles, in a recent paper [2]. BROOKS holds the opinion that cholinesterase activity has no role in the phenomenon. However, in view of the above described cytochemical changes in the denervated subneural plates, some correlation not detectable by summative biochemical methods seems to exist between cholinesterase activity and Vulpian-phenomenon.

As mentioned above, degenerating nerve fibres exhibited cholinesterase activity, while sound nerve fibres did not react to thiocholine. It is well known that by biochemical methods cholinesterase activity has been revealed in sound myelinated nerve fibres [16, 18]. This enzymic activity may be demonstrated also by means of histochemical methods, if lipoid-soluble substrates (naphtylacetate [5], indoxylacetate) penetrating the myelin sheath are employed.*

*Unpublished results from our laboratory.

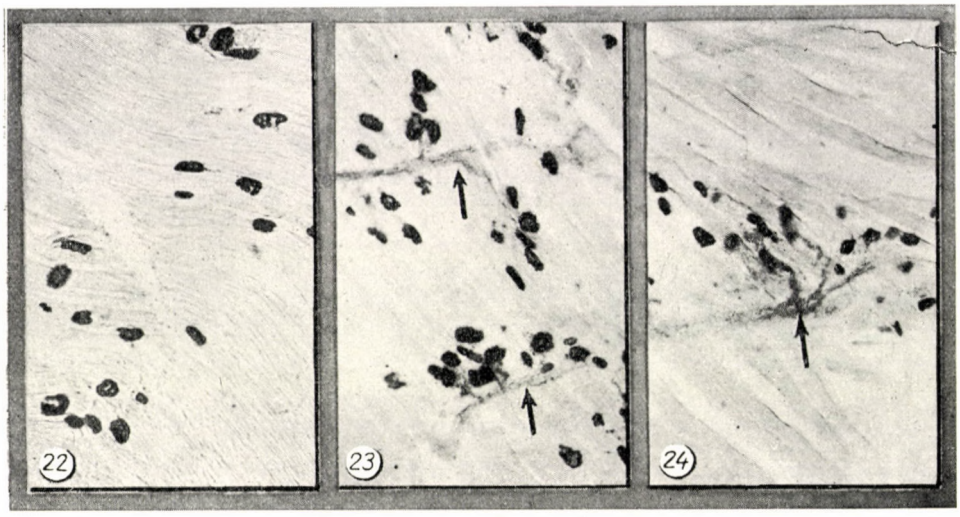


Fig. 22. Cholinesterase activity in motor end plates of a sound muscle. Nerve fibres do not react. Magn. ×100. *Fig. 23.* Cholinesterase activity in a denervated muscle. 28th postoperative day. Nerve fibres show cholinesterase activity. Magn. ×100. *Fig. 24.* As Fig. 23 ; 32nd postoperative day. Magn. ×100

Acetylcholine, a compound insoluble in lipoid, does not penetrate the sound myelin sheath, hence no enzymic activity may be detected by its use. When, however, the fibre degenerates the destructed myelin sheath becomes permeable for acetylthiocholine, resulting in the staining of degenerating nerve fibres.

The question may arise whether the cholinesterase reaction in degenerating nerve fibres is correlated with a hypothetical increase in their enzymic activity. On the basis of biochemical investigations indicating that the pseudo-cholinesterase activity of degenerating nerve fibres remains unaltered while their true cholinesterase activity decreases [16], the hypothesis may be rejected.

As it has been stated on the basis of our previous investigations [6], the cholinesterase activity of the sensory end apparatuses is also bound to a structure independent of the terminal arborisation of the sensory nerve fibres. It could be established that these «pre-synaptic membranes» retain their enzymic activity even when their nerve fibres had been degenerated. Thus the behaviour of the denervated motor end plate is analogous to that of the denervated receptor apparatus.

The cholinesterase activity of regenerating motor endplates will be discussed in a following paper. It is, however, presumed that a correlation exists between the cholinesterase activity of the degenerating and regenerating neural plates. It seems obvious that the activity of the degenerating end plates may influence the direction of the regenerating nerve fibres.

We are indebted to Prof. A. GELLÉRT for his interest in the work and his constant encouragement, to Dr. S. J. HOLT (London) and to Dr. K. B. AUGUSTINSSON (Stockholm) for supplying the acetylthiocholine iodide used in the investigations, and to undergraduate I. SCHNEIDER for technical assistance.

Summary

The histochemical methods for demonstrating cholinesterase activity in motor end plates have been compared and the characteristic differences between the pictures obtained by the naphtylacetate, indoxylacetate and acetylthiocholine methods have been described and discussed. The behaviour of denervated subneural apparatuses of the rat has been investigated histochemically by means of the acetylthiocholine technique. In agreement with our previous findings it has been found that the cholinesterase activity of the subneural apparatuses persists for 180 days after denervation. The cytochemical changes in the structure exhibiting cholinesterase activity occur in three stages, with hypersegmentation, fragmentation, resp. granulation of the denervated subneural apparatuses.

REFERENCES

1. BARNETT, R. J., SELIGMAN A. M.: (1951) Histochemical Demonstration of Esterases, by production of Indigo. Science. **114**, 579. — 2. BROOKS, V. G., MYERS, D. K.: (1952) Cholinesterase content of normal and denervated skeletal muscle in the guinea-pig. J. Physiol. **117**, 158. — 3. COUTEAUX, R., NACHMANSOHN, D.: (1940) Changes of cholinesterase at end plates of voluntary muscle following section of sciatic nerve. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **43**, 177. — 4. COUTEAUX, R., TAXI, J.: (1952) Distribution de l'activité cholinestérasique au niveau de la synapse myoneurale. C. R. Ac. Sci. Paris. **235**, 434. — 5. CSILLIK, B., SÁVAY, GY.: (1954) Contributions to the histochemistry of the cholinesterase activity in the nervous system. Acta Morph. Hung. **4**, 103. — 6. CSILLIK, B., SÁVAY, GY.: (1954) Cholinesterase activity of sensory nerve endings. Acta Physiol. Hung. **6**, 379. — 7. FENG, T. P., TING, Y. C.: (1938) Studies on the neuromuscular function. XI. Chinese J. Physiol. **13**, 141. — 8. GEREBTZOFF, M. A.: (1953) Recherches histochimiques sur les acétylcholine et choline estérases. Acta Anat. **19**, 366. — 9. GOMORI, G.: (1948) Histochemical demonstration of sites of cholineesterase activity. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **68**, 354. — 10. HOLT, S. J.: (1954) A new approach to the cytochemical localization of enzymes. Proc. Roy. Soc. B. **142**, 160. — 11. KOELLE, G. B., FRIEDENWALD, J. S.: (1949) A histochemical method for localizing cholinesterase activity. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **70**, 617. — 12. MARNEY, A., NACHMANSOHN, D.: (1938) Choline esterase in voluntary muscle. J. Physiol. **92**, 37. — 13. NACHMANSOHN, D.: (1950) Studies on permeability in relation to nerve function. I. Axonal conduction and synaptic transmission. Biochim. Biophys. Acta **4**, 78. — 14. RAVIN, H. A., ZACKS, S. J., SELIGMAN, A. M.: (1953) The histochemical localisation of acetylcholinesterase in the nervous system. J. Pharm. Exp. Therap. **107**, 37. — 15. SÁVAY, GY., CSILLIK, B.: (1954) Mikroskopische Lokalisation der Cholinesterase-Aktivität in normalen und regenerierenden Nervenfasern. Acta Physiol. Hung. Suppl. **5**, 79. — 16. SAWYER, C. H.: (1946) Cholinesterases in degenerating and regenerating peripheral nerves. Am. J. Physiol. **146**, 246. — 17. LOVATT EVANS, C., STARLING's Principles of Human Physiology. 6th Ed. London, 1933. 168. — 18. UMRATH, K., HELLAUER, H. F.: (1948) Pflügers Arch. **250**. 737. Cit.: Gerebtzoff (8).

ДЕЙСТВИЕ ДЕНЕРВАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕСТЕРАЗЫ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПЛАСТИНОК

ДЬ. ШАВАИ и Б. ЧИЛЛИК

Авторы сравнивают методики, основанные на применении нафтилацетата, индоксилацетата и тиохолина, служащие для микроскопического выявления холинестеразной активности двигательных пластинок. Они исследовали на крысах при помощи тиохолиновой методики поведение субневральных аппаратов в связи с денервацией и установили в полном согласии со своими прежними исследованиями, что активность холинестеразы субневральных пластинок сохраняется еще в течение 180 дней после денервации. При этом, обладающая ферментативной активностью структура подвергается цитохимическим изменениям (гиперсегментация, фрагментация, грануляризация).

EINFLUSS DER DENERVATION AUF DIE CHOLINESTERASEAKTIVITÄT DER MOTORISCHEN ENDPLATTEN

Gy. Sávay und B. Csillik

Es werden die zum mikroskopischen Nachweis der Cholinesteraseaktivität der motorischen Endplatten dienenden Naphthylacetat-, Indoxylacetat- und Thiocholin-Methoden verglichen. Mit der Thiocholin-Methode wird das Verhalten der subneuralen Apparate von Ratten im Zusammenhang mit der Denervation untersucht. Im Einklang mit ihren früheren Untersuchungen stellen die Autoren fest, dass die Cholinesteraseaktivität der subneuralen Endplatten noch 180 Tage nach der Denervation weiter fortbesteht. Dabei wird die eine enzymatische Aktivität aufweisende Struktur zytochemischen Veränderungen unterworfen (Hypersegmentation, Fragmentation, Granularisation).

Dr. Gyula Sávay
Dr. Bertalan Csillik
Szeged, Kossuth L. s. u. 40. Hungary

Department of Pathological Anatomy of the Medical University, Debrecen,
and the Department of Pathology Central Institute of Cancer Research, Budapest
(Director: Prof. B. KELLNER)

EFFECT OF COLCHICINE, PODOPHYLLIN AND NITROGEN MUSTARD ON THE RESTING CELLS OF THE ORGANS

L. MATKÓ†, L. HOLCZINGER and S. KERESZTURY

(Received May 12, 1955)

It was observed in earlier investigations that colchicine, podophyllin and nitrogen mustard, besides affecting dividing cells, induce changes also in the non-dividing, so-called resting or inactive, cells of the various organs (KELLNER and MATKÓ, HOLCZINGER and KELLNER, SUGÁR and KELLNER). Such changes were seen to occur in the size of the nuclei and the fine structure of the chromatin substance. Although there exists an abundant morphological literature dealing with karyoklastic substances it contains but scanty data on the effect produced by these agents upon resting cells. Apart from the pyknosis and disintegration of mature blood cells no longer capable of mitosis (WIDMANN, MATKÓ and HARASZTI), some authors studied the effect of colchicine upon non-dividing hepatic and renal cells (HAMPERL, KANTNER, MISURSKY and DOLIANSKY, LAMBERS).

Since our earlier investigations had been concerned chiefly with the effect upon dividing cells, and since we had failed to find in the literature satisfactory reports on the behaviour of resting cells under the influence of the said agents, we have studied the effect of colchicine, podophyllin and nitrogen mustard upon organs with a low mitotic index, such as the liver, kidney, and the heart muscle.

Materials and methods

A total of 200 rats was used in the experiments. A single dose of colchicine (200 γ/100 g), podophyllin (3000 γ/100 g) and nitrogen mustard (200 γ/100 g), respectively, was administered. The effective dose of nitrogen mustard was given in some cases on each of three consecutive days. On the basis of experience obtained in experiments on organs possessing a high mitotic activity, part of the animals was killed in the incipient stage of the poisoning, another part at the time of the maximum effect, and the rest after its subsidence. Formaldehyde, Susa's fluid, sublimate with glacial acetic acid, and alcohol were used to fix the liver, kidney, and heart muscle. Staining the sections with haematoxylin-eosin, Heidenhain's iron haematoxylin and Best's carmin, they were also tested in some cases for the Feulgen reaction. Fat was demonstrated by Sudan III. Besides determining differences in nuclear size by histological methods, its variations were registered by curves based on direct nuclear measurements. We measured, at the above said critical moments, the diameter of the cell nuclei in the periglomerular tubules of the kidney and the central part of the lobules of the liver by means of a Zeiss eyepiece micrometer. Knowing that measurement of the diameter involves many errors, in some cases also the volume of the cell nuclei was determined. These values are shown in diagrams based on Hintzsche's logarithmic

scale. In order to evaluate deviations in nuclear size, significance computations as described below were made. Variations in the size of the nuclei of heart muscle cells were determined by planimetry.

Histological examinations

Histological changes in the liver, kidney and heart muscle consequent upon the administration of colchicine, podophyllin and nitrogen mustard have

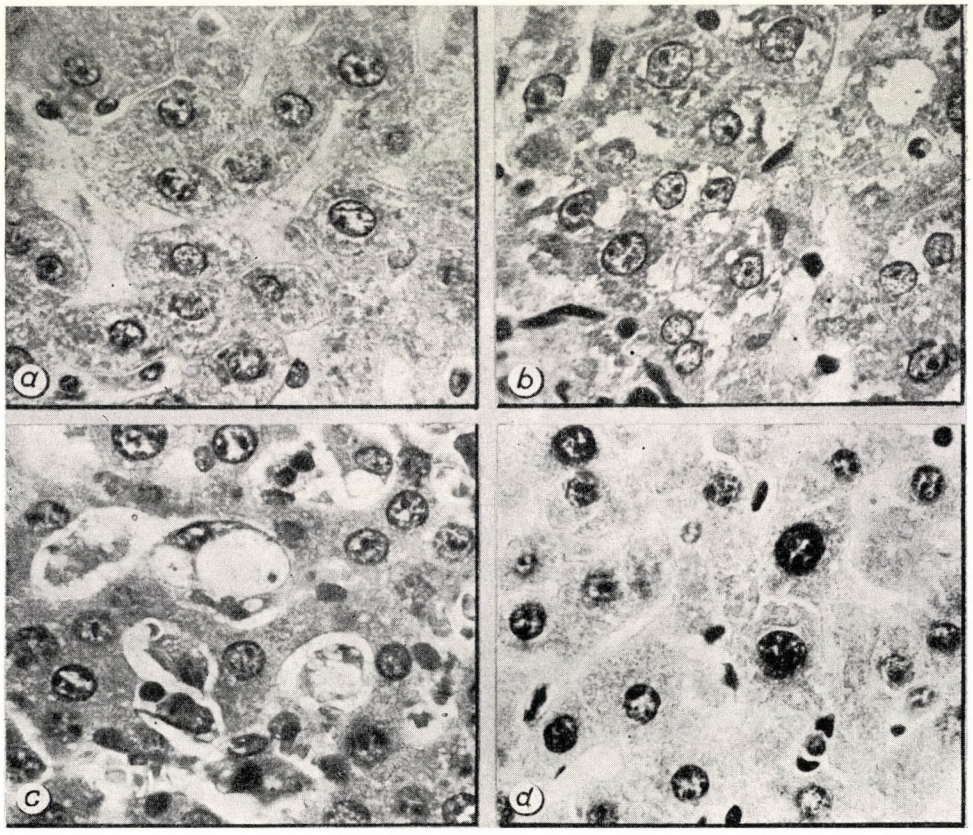


Fig. 1. Liver. Changes in structure and nuclear size. *a)* control, *b)* colchicine, *c)* nitrogen mustard, *d)* podophyllin. ×900 (Haematoxylin eosin)

been described in our earlier communications, so that we shall restrict ourselves to dealing with changes occuring in resting cells.

As regards the liver, all of the three said substances provoke notable changes in the size of the cell nuclei. Part of the nuclei was seen to have become smaller, with the chromatin condensed; the nuclear membrane was sharply distinct, and the nucleolus not infrequently missing. Another part of the cells

was seen to have grown, with the nuclear chromatin becoming irregular, powder-like or coarsely granular. The nucleolus in such cells is usually large, staining faintly and surrounded in some cases by basophilic granules. Nitrogen mustard and colchicine induce in many cells the development of large, circular, acidophilic, Feulgen-negative disklike bodies which take the place of the nucleolus.

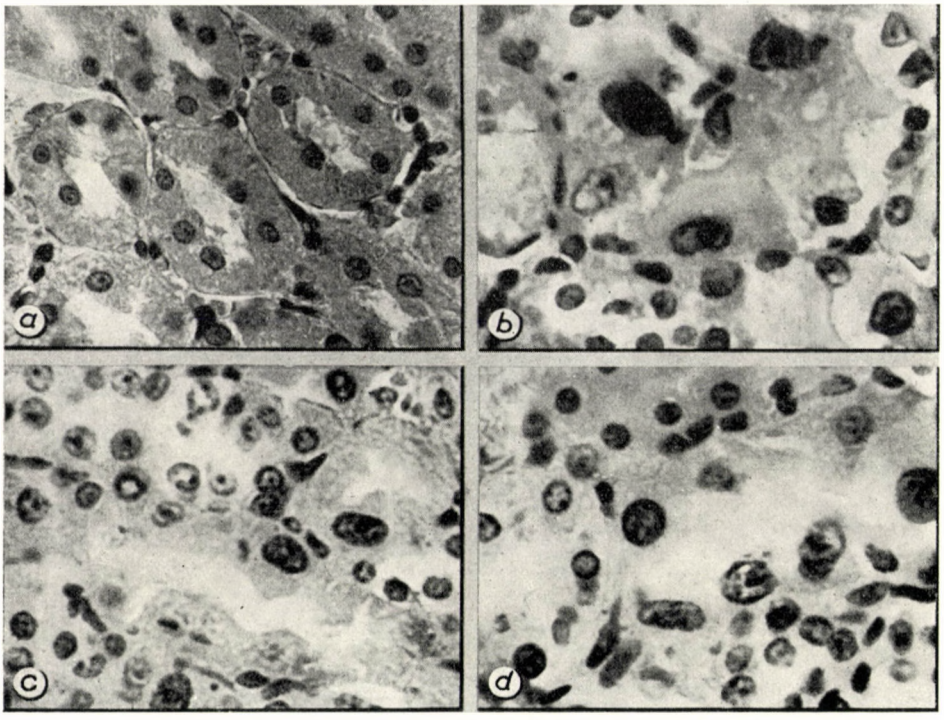


Fig. 2. Kidney. Nuclei of varying sizes and plasmatic injury in the periglomerular tubules *a)* Control, *b)* colchicine, *c)* nitrogen mustard, *d)* podophyllin. *a)* ×900, *b)*—*d)* ×1000 (Haematoxylin eosin)

No such intranuclear bodies appear in the liver of animals treated with podophyllin. The protoplasm of the cells becomes more or less swollen, coarsely granular, often vacuolated (Fig. 1).

As regards the kidney, all of the three poisons cause notable changes in the size of the cell nuclei of the tubular epithelium and induce the development of the said intranuclear disks.

Administration of podophyllin is followed by no other changes. Nor does nitrogen mustard seem to produce other significant structural changes, except — especially upon repeated doses — a fragmentation of the nucleus and often a complete desquamation of the tubular epithelium. Treatment with

colchicine occasions, on the other hand, tubular lesions of such a grave kind that the tubules become practically undistinguishable. All that can be seen in such cases is that the most gravely damaged tubules are those around the glomeruli and on the border between cortex and medulla (Fig. 2).

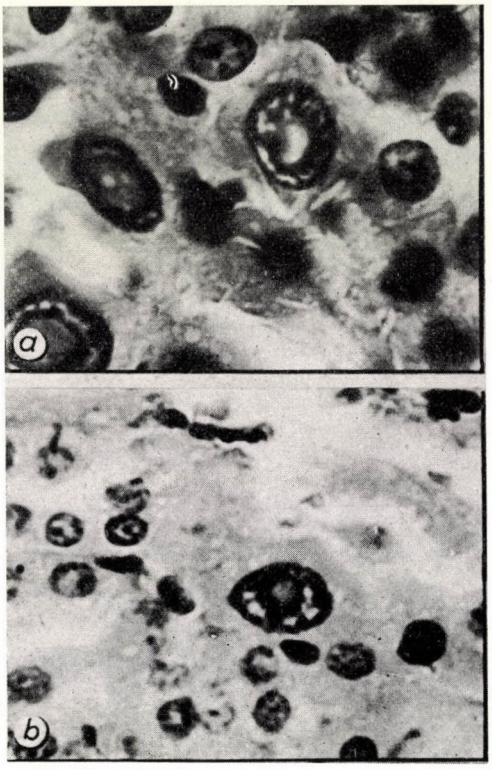


Fig. 3. Intranuclear disks in renal epithelial cells. *a)* Colchicine, *b)* nitrogen mustard. *a)* ×1500 *b)* ×1100 (Haematoxylin eosin)

The chromatin substance of the shrunken cells condenses, stains dark, and their nucleolus usually becomes unrecognizable. The enlarged cells stain faintly, and their chromatin displays a reticular pattern. The place of the nucleolus is occupied by a homogeneous, slightly acidophilic, disklike body which is Feulgen-negative like those described in the liver (Fig. 3).

As regards the heart muscle, treatment with colchicine was not seen to cause any damage to the fibres, all the change observable being a reduction or increase in the size of the muscle cells analogous to the changes described in the kidney and liver.

In contrast with the inhibition of mitosis, time and duration of the aforesaid, histological alterations are not specific.

Quantitative investigations

The maximum diameter of each of 500 hepatic and renal cell nuclei were determined with identical methods of fixing, embedding and staining.

The diameter of the cell nuclei varies between 3 μ and 9 μ in untreated rats, a diameter of 6 μ being the most frequent. One hour after the administration of colchicine, the curve becomes lower and is, in comparison with the control curve, seen to be displaced towards the larger cells. Its peak is at 6,5 μ. The curve is stretched left and right towards both the small and large cells, since the nuclear diameters vary now between 2 μ and 10,5 μ. At 72 hours the curve

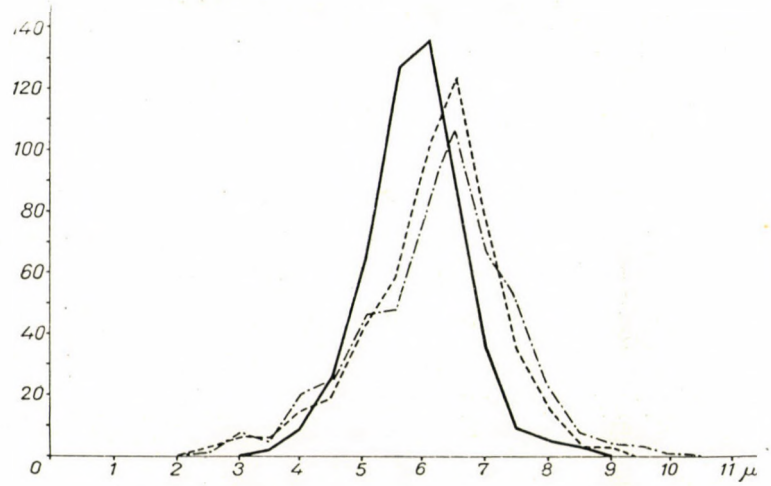


Diagram I. Change in nuclear diameters in hepatic cells under the action of colchicine.
————control ; —·—·— 1-hour acute ; — — — — 72-hours acute

is found to approach the control curve, its peak, although still at 6,5 μ, lying higher than that of the one-hour curve. There is a simultaneous decrease in the number of extremely large cells (Diagram I).

Treatment with podophyllin makes the curve shift towards the large cells : its peak is at 7 μ, and the nuclear diameters range from 2 μ to 10 μ. After 24 hours, the curve comes nearer to the control curve, its peak is at 6,5 μ, while the number of extremely small and extremely large variants increases. The nuclear diameter ranges now from 1 μ to 11,5 μ (Diagram II).

The diameter of the cell nuclei in the tubular epithelium of the kidney of untreated animals varies between 3 μ and 9,5 μ, with a maximum at 5 μ. 6 hours after the administration of podophyllin, the curve is markedly displaced towards the large cells, with a maximum at 6,5 μ. There is a significant increase in the number of extremely large cells, with the nuclear diameters varying

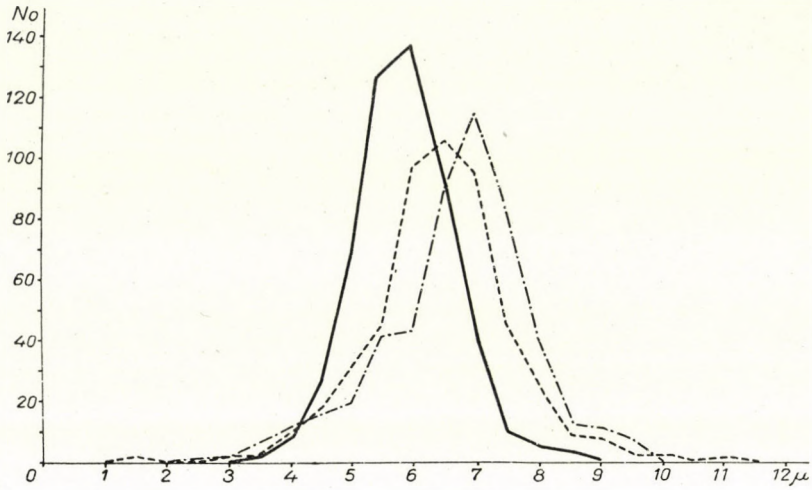


Diagram II. Change in nuclear diameter in hepatic cells on the action of podophyllin.
————control ; —·—·—·— 6-hours acute ; — — — — 24-hours acute

between 3,5 μ and 12,5 μ. After 48 hours, the curve shifts to the left, i. e. in the direction of the small cells, its peak being at 4,5 μ. The nuclear diameters range now from 3 μ to 10,5 μ, the number of large cells being extremely small. The majority of the diameters lies between 3 μ and 7 μ (Diagram III).

If nitrogen mustard is administered on three consecutive days, we find that 6 hours after the last injection the curve has markedly shifted in the direc-

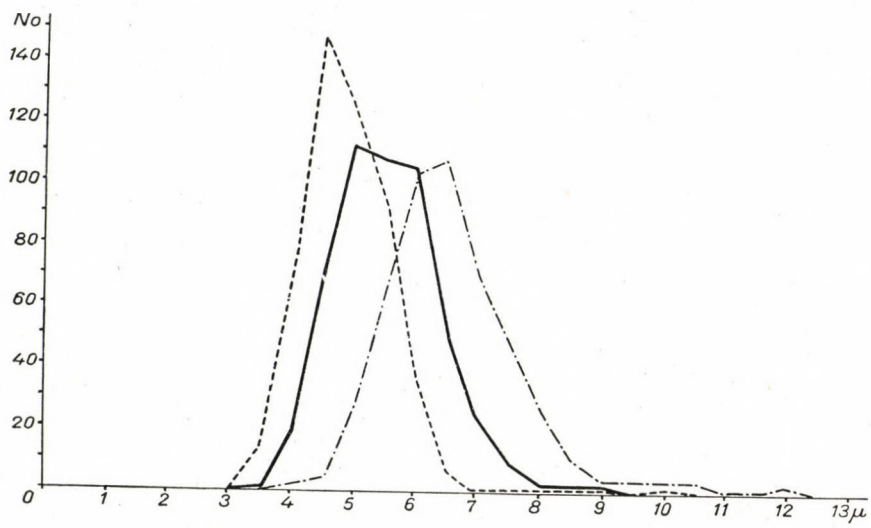


Diagram III. Change in nuclear diameter in renal cells on the action of podophyllin.
————control ; —·—·—·— 6-hours acute ; — — — — 48 hours acute

tion of the large cells, with its peak at 6 μ ; small cells are not observable. The length of the nuclear diameters varies between 3,5 μ and 12,5 μ. After an interval of 120 hours the cell nuclei become more uniform, with diameters between 3,5 μ and 7,5 μ, and with the peak of the curve at 5 μ like that of the control curve (Diagram IV).

It is known from the literature that by measuring diameters, it cannot be expected to obtain satisfactorily precise values for the size of the nuclei,

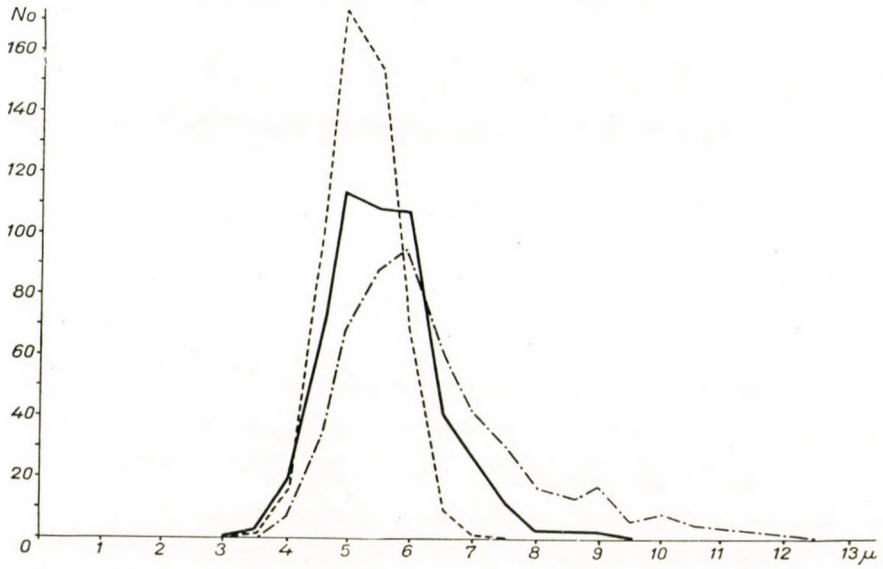


Diagram IV. Change in nuclear diameter in renal cells on the action of nitrogen mustard. ——————control ; —·—·—·— 6-hours cumulative acute ; — — — — 120-hours acute

especially if their shape is not at least approximately spherical. We have, therefore, in a number of cases, determined the nuclear volume of 200 cells each.

Since cell nuclei can be regarded on the whole as rotational ellipsoids, their volume was computed with the aid of the formula

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a^2 \cdot b,$$

where a = half of the minor, and b = half of the major axis.

According to JACOBJ, the nuclear size in tissue cells does not vary at random. The nuclei can be divided into classes within which their volumes vary about a mean value. The class with the highest number of nuclei is termed «Regelklasse». Each class to the left and right of it contains less and less cells. Those classes which, contrary to this rule, contain a higher number of cells have

been found to be, together with the «Regelklasse», the terms of a geometric series with the number 2 as the common ratio.

JACOBJ demonstrates the nuclear volumes on a linear scale with the consequence that, as the size of the nuclei increases, the boundaries of the classes become more and more stretched, i. e. the curve lengthens out and becomes

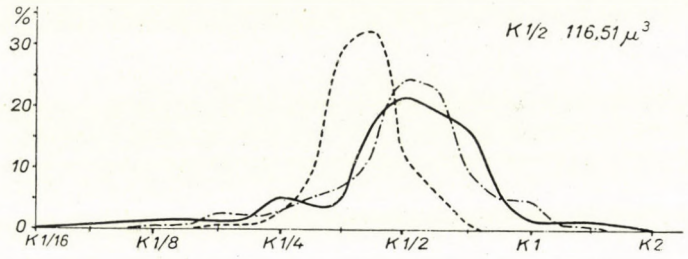


Diagram V. Change in nuclear volume in hepatic cells on the action of nitrogen mustard.
————control ; — — — — 6-hours acute ; —·—·—·— 120-hours acute

asymmetric. To be able to demonstrate biologically identical magnitudes, however, no class must stretch more than any other. This problem was solved by HINTZSCHE ; he substituted the logarithms of the volumes for their real values, and transformed thus JACOBJ's linear series into a geometric one.

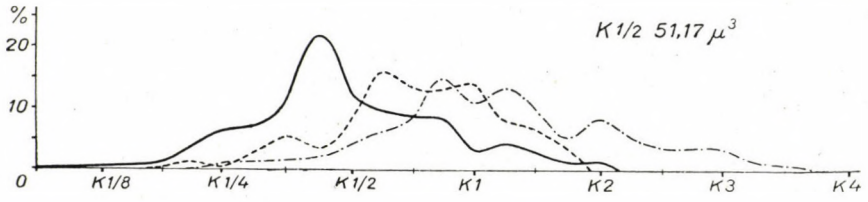


Diagram VI. Change in nuclear volume in renal cells on the action of colchicine.
————control ; —·—·—·— 30 minutes acute ; — — — — 72-hours acute

In order to plot the curve we had first to determine the «Regelklasse» (for which we use the symbol K ½) of the cell nuclei in the normal tissue. Having derived the further data, necessary for the class division, from the value of K ½ by HINTZSCHE's method, we transferred them to the ordinate of the graph, while the abscissa shows the distribution percentage of the examined cells.

The computations proved the value of K ½ to be 116,51 μ^3 for the control liver. According to the above definition, this is the point above which the peak of the control curve lies, i. e. where the number of cells is at the maximum (22,5 per cent). The nuclear volume of the hepatic cells varies between K 1/16 and K 2. It becomes less 6 hours after the administration of nitrogen mustard. The peak of the 6-hour curve is shifted to the left by the length of a «Zwischen-

klasse», and comes to lie higher than that of the control curve because 32,5 per cent of the cells belong to this class. It is remarkable that, on the whole, the cell nuclei have become smaller, large cells are no longer seen, and the curve only just reaches the lowermost limit of the class K 1. The effect of the poison entirely subsides by the 120th hour. The curve shows now hardly any deviation from the control curve, and we find the peak again above the K ½ point with a 25 per cent frequency maximum (Diagram V).

The value of K ½ is 51,17 μ^3 for the nuclear volume of the tubular cells in the kidney of untreated animals. The peak of the control curve (22 per cent of the cells) has shifted to the left of K ½ by exactly half the length of a «Zwischenklasse», since the frequency of the small cells is greater than that of the large ones. The value of the nuclear volumes varies between K 1/8 and K 2. A radical change is seen as early as 30 minutes after the administration of colchicine. The nuclei become markedly larger, so that the curve is displaced towards the large cells. Its peak comes to stand above the K 1 point. K 1/4 is the class with the smallest and K 4 that with the largest cells for this curve. We see the colchicine curve to become flattened after 72 hours, with its peak (12 per cent of the cells) above the point K 1/2, and a range of nuclear volumes between the points K 1/8 and K 2 (Diagram VI).

To complete the computations and diagrams regarding diameters and volumes, significance calculations were also made. Calculations concerning the kidney and the liver were each based on a series of three different observations of 200 cells each, as follows.

(i) *Kidney cells*

1. untreated,
2. 30 minutes after colchicine administration,
3. 72 hours after colchicine administration;

(ii) *Liver cells*]

1. untreated,
2. 6 hours after nitrogen mustard administration,
3. 120 hours after nitrogen mustard administration.

Nuclear volume was expressed in cubic micra.

Since the deviations of the poisoned cells from the untreated control seemed to be statistically significant, Wilcoxon's method was used in the calculations.

According to the calculations, no deviation is significant for which

$$37{,}118 \leq U \leq 43{,}082,$$

while a deviation is regarded significant if

$$U < 37{,}118 \quad \text{or} \quad U > 43{,}082.$$

The values of U derived from the data of the measurements were found to be

a) *Kidney :* 54,425 for the comparison of 1 and 2
49,272 « « « « 1 « 3

b) *Liver :* 50,724 « « « « 1 « 2
39,645 « « « « 1 « 3

Changes occuring in nuclear size both 30 minutes and 72 hours after treatment with colchicine were, therefore, significant in comparison with the normal values. A single dose of nitrogen mustard provoked a significant change in the size of the nuclei only 6 hours after the injection, while the change ceased to be significant after the lapse of 120 hours.

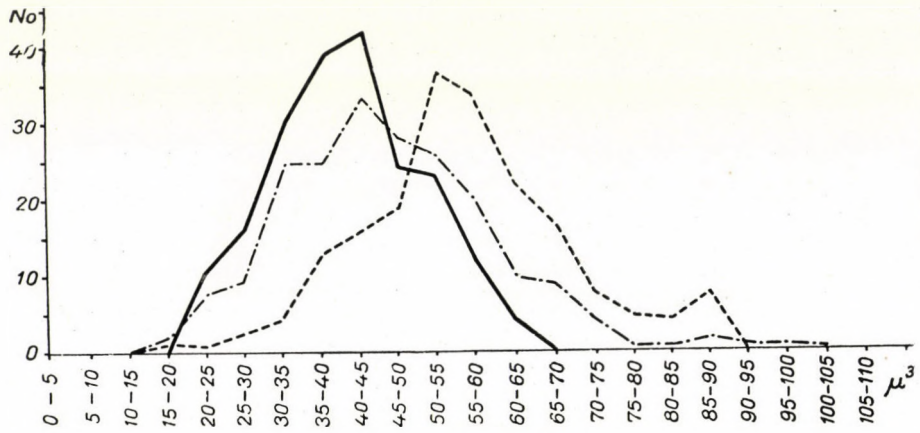


Diagram VII. Changes in planimetrically measured nuclear surfaces on the action of colchicine
——— control ; —·—·—·— 30 minutes acute ; — — — — 48-hours acute

Diagram VII illustrates the variations in the planimetric values of the cell nuclei of the myocardium under the influence of colchicine poisoning. The peak of the control curve is above a point between 40 μ^2 and 45 μ^2 with 42 per cent cells, the whole curve covering the range from 15—20 μ^2 to 65—70 μ^2. While after a lapse of 30 minutes the peak of the curve is still at the same point, only 33 per cent of the cells belong to this group, as the number of large nuclei has considerably increased, some of them reaching magnitudes between 100 μ^2 and 105 μ^2. A few small-sized nuclei are also observable (10—15 μ^2). The toxic effect is still more vigorous 48 hours after the treatment. The curve shifts further towards the region of the large nuclei, with a peak above a point between 50 μ^2 and 55 μ^2, to which category 37 per cent of the cells belong.

Discussion

We have found no report in the literature on investigations made with the object to offer mathematical comparisons between the changes in nuclear size caused by the action of different karyoklastic substances.

Although it has been pointed out by most of the authors that cell nuclei increase in size under the influence of colchicine (KANTNER, MISURSKY and DOLIANSKY, LAMBERS), exact measurements in this respect have not been made.

WACHTER, measuring the size of hepatic cells after the administration of CCl_4 and Perhepar, found the enlargement and diminution, respectively, of the nuclei to be frequent and notable in acute hepatic lesions. BUCHER, studying the effect of colchicine upon fibroblast cultures, evaluated his results mathematically and found that not only the average nuclear size had increased under the influence of colchicine but observed also a significant change in the shape of the distribution curve of the nuclear size.

The present experiments have proved that colchicine enlarges the nuclei of the hepatic, renal, and myocardiac cells. This enlargement manifests itself with an increase in nuclear diameter, volume, and surface alike. Measurements of nuclear diameter proved podophyllin to exert a similar effect, with even greater changes in the size of the nuclei.

The effect of nitrogen mustard poisoning greatly depends on dosage. If given in effective doses on three consecutive days, the curve shifts towards the large cells 6 hours after the last injection, as illustrated by the diagram showing the diameters of renal cell nuclei. If a single tolerated dose of the poison is administered, the 6-hour curve is seen to stretch out in the direction of the small cells (Diagram V).

Mathematical computations show the value of nuclear size to deviate significantly from those of the control values, the only exception being the change observed 120 hours after treatment with nitrogen mustard.

The above described observations allow, however, of further conclusions.

It is evident from the diagrams that all the three substances under review have a rapid effect, since the changes in nuclear size manifest themselves within a few minutes or hours. Also the changes in question are reversible, for the later the curves the more they approach the shape of the control curves.

It was shown in our previous communications dealing with the chronological sequence of the effect of antimitotic agents that the mitotic inhibition ceases after 72 hours in the case of colchicine, after from 24 to 48 hours in that of podophyllin, and after 120 hours in the case of nitrogen mustard. Comparing these data with those obtained in respect of non-dividing cells, it is found that the effect of the poisons under review, except that of the nitrogen mustard, is more protracted upon resting cells, since changes in the nuclear size still persist at a time when mitotic disturbances in the organs with a high mitotic index have completely subsided. It seems, therefore, that the changes in the nuclear size offer a much more precise method of measuring the effect of these agents upon the cells than the inhibition of mitosis.

We ascribe the temporary enlargement of the nuclei in some of the cells to the appearance of intranuclear «inclusion bodies».

These inclusion bodies were earlier thought to be of viral origin, and were even regarded as masses of elementary particles. Recent investigations seem to prove that these structures are manifestations of injury to the nucleus.

Structures of this kind were observed by HAMPERL and BUCHMANN to have developed under the effect of colchicine, while BLACKMANN observed them in connection with lead poisoning ; ZOLLINGER found them to appear under the action of ionizing rays and also in lead poisoning ; they occur, however, also in the spontaneous breast cancer of C_3H mice.

On the basis of histochemical reactions, BUCHMANN, BLACKMANN, ZOLLINGER, ALTMANN and other assume that these bodies contain nucleic acid and trace them from the nucleolus, that is, they regard them as pathologically transformed nucleoli.

Both their appearance and disappearance is rapid. Their development would be explained by the fact that, because of the changed conditions, the nucleolus is unable to pass its nucleoprotein to the cytoplasm, the retention causing enlargement of the nucleolus. As regards their disappearance, the opinions of the authors differ. BERG thinks that if the morbid proteins cannot be eliminated the cell must perish. SCHILLER is of the opinion, that cells containing inclusion bodies do not divide by mitosis, and that the daughter nucleus containing the inclusion body perishes along with the cell pertainig to it. ALTMANN and BUCHMANN suggest that, once the toxic effect has ceased, the nucleolus, resuming its usual function and regaining its normal metabolism, eliminates the accumulated ribonucleoprotein forming the «inclusion bodies». It is, however, quite possible that there exist also other ways in which the retained substances are eliminated.

In the course of the present experiments the inclusion bodies were first seen to appear in the epithelial cells of the renal tubules ; under the effect of colchicine and nitrogen mustard they appeared in the hepatic cells as well. Their occurrence is irregular and depends to a great extent on the manner of treatment. Their rapid disappearance is not so easy to explain. Although Altmann's theory seems to be more than probable, in other observations it was found that the toxic effect still lasts at the time when the inclusions have already disappeared. In addition the fact that extensive desquamation of the tubular epithelium can be observed at certain points of time makes it probable that the cells containing inclusion bodies die off.

Since the original nucleolus cannot be found in nuclei containing these structures, it may be assumed that the inclusion bodies are but transformed nucleoli. Histochemical reactions corroborate this theory. We attribute this pathological transformation of the nucleolus to a transitory disturbance of nuclear metabolism provoked by the poison.

The present experiments have made it evident that the development of the said inclusions bodies cannot be regarded as the sole cause of nuclear enlar-

gement, for also nuclei in which inclusion bodies are never seen (myocardium) invariably undergo enlargement. The enlargement or diminution of the nuclei is likewise the manifestation of a profound change in nuclear metabolism.

We regard the results of the present experiments as a confirmation of our earlier theory that the so-called karyoklastic substances affect not only dividing but also resting cells. Their effect manifests itself even more strikingly with a change in nuclear size than by the inhibition of mitosis. It seems that the effect is general, and that the said substances influence to a greater or lesser extent the metabolism of every cell nucleus in the organism.

Summary

Colchicine, nitrogen mustard, and podophyllin provoke considerable changes in the structure and in the size of cell nuclei in organs with a low mitotic activity (liver, kidney, heart muscle).

Karyometric investigations have proved that all the three said poisons significantly influence the size of the cell nucleus.

Changes on the nuclear size develop rapidly and are reversible. Their development takes about as much time as that of the early changes observable in dividing cells, but the durations of the effect is much longer in resting than in mitotic cells.

All of the substances in question are capable of producing «inclusion bodies» in the cells of the liver and especially the kidney. These «inclusion bodies» may be interpreted as pathologically transformed nucleoli. No such bodies could be observed in the nucleus of heart muscle cells.

The present investigations have made it evident that so-called karyoklastic substances affect both dividing and non-dividing cells, and that their effect manifests itself not only with an inhibition of mitosis but also with changes in nuclear size. The substances in question can therefore be regarded as poisons acting upon nuclear metabolism.

We are indebted to Dr. B. GYIRES, leader of the Debrecen Section of the Institute for Applied Mathematics of the Hungarian Academy of Sciences, and to Dr. I. JUVANCZ, leader of the Section of Medical Mathematical Statistics of the same Institute, for performing the mathematical computations.

REFERENCES

1. ALTMANN, H. W.: (1952) Über den Funktionsformwechsel des Kernes im exokrinen Gewebe des Pankreas. Ztschr. Krebsforsch. **58**, 638. — 2. BERG : cit. Lambers. — 3. BLACKMANN, S. JR.: cit. Schiller. — 4. BUCHER, O.: (1951) Karyometrische Untersuchungen an Gewebekulturen IB. — Julius—Klaus-Archiv Vererbungsforsch. etc. **26**, 177. — 5. BUCHMANN, H. H.: (1954) Intranucleäre Einschlusskörperchen nach Colchicin. Zbl. allg. Path. **92**, 328. — 6. HAMPERL, H.: (1946) Über chronische Colchicinwirkung. Klin. u. Praxis. **1**, 186. — 7. HINTZSCHE, E.: (1946) Über Normalkurven der Kerngrössenverteilung. Mitt. Naturforsch. Ges. Bern **4**, 19. — 8. HOLCZINGER, L., KELLNER, B.: (1953) The effect of acute and chronic podophyllin poisoning on the organs of the rat. Acta Morph. Hung. **3**, 305. — 9. JACOBJ, W.: (1925) Über das rhytmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens. Roux Entw. Arch. Mech. **106**, 124.; (1926) Die Kerngrössen der männlichen Geschlechtszellen beim Säugetier in bezug auf Wachstum und Reduktion. Z. Anat. Entw. gesch. **81**, 563.; (1935) Die Zellkerngrösse beim Menschen. Z. mikr. Anat. Forsch. **38**, 161. — 10. KANTNER, M.: (1951) Die Wirkung oral verabreichten Colchicins auf die Leber der Ratte. Anat. Anz. **98**, 266. — 11. KELLNER, B., MATKÓ, L.: (1953) The effects of acute and chronic colchicine poisoning on the organs of the rat. Acta Morph. Hung. **3**, 125. — 12. LAMBERS, K.: (1951) Über Organveränderungen bei chronischer Colchicinvergiftung. Virchow's Arch. **321**, 88. — 13. MATKÓ, L., HARASZTI, A.: (1952) The effect of chronic colchicine intoxication on the blood content and on the bone marrow. Acta Morph. Hung. **2**, 219. — 14. MISURSKY, B., DOLIANSKY, L.: (1949) Effect of colchicine on the rat liver. Am. Jour. Anat. **523**, 85. — 15. SCHILLER, E.: (1949) Variationsstatistische Untersuchungen über Kerneinschlüsse und -Kristalle in der menschlichen Leber. Z. Zellforsch. **34**, 337. — 16. SUGÁR, J., KELLNER, B.: (1953) Effect of acute and chronic nitrogen mustard treatment on the organs of the rat. Acta Morph. Hung. **3**, 233. —

17. WACHTER, H. P. (1954) Über die Kerngrössenverteilung der Leberzellen. Zbl. allg. Path. **91**, 450. — 18. WIDMANN: (1949) Tierexperimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Colchicins in letalen und subletalen Doses auf Blut und Knochenmark. Arch. exper. Path. Pharm. **207**, 218. — 19. ZOLLINGER, H. U.: (1951) Beitrag zur Pathogenese der Einschlusskörper. Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. **14**, 446.

ДЕЙСТВИЕ КОЛХИЦИНА, ГОРЧИЧНОГО АЗОТА И ПОДОФИЛЛИНА НА ПОКОЮЩИЕ КЛЕТКИ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ

Л. МАТКО, Л. ХОЛЦИНГЕР и Ш. КЕРЕСТУРИ

На действие колхицина, горчичного азота и подофиллина в органах с низкой частотой деления (печень, почки, сердечная мышца) возникают значительные структуральные изменения, как и изменения размеров ядер.

Согласно результатам кариометрических исследований авторов, все три упомянутые вещества в значительной степени влияют на размеры ядер.

Изменение размеров ядер быстро развивается и является обратимым. Его образование хронологически совпадает — с более или менее большими сдвигами — с выявляемыми на делящихся клетках ранними изменениями, причем оно сохраняется еще долгое время после прекращения нарушений процесса деления.

Все три вещества могут вызвать так называемые «клеточные включения» в печени, и главным образом в почках. Эти «включения» можно рассматривать как патологически преобразованные ядрышки. В ядрах клеток сердечной мышцы авторам не удалось выявить таких образований.

На основании своих опытов авторы считают доказанным, что так называемые кариокластические вещества оказывают свое действие не только на делящиеся клетки, но также и на клетки в состоянии покоя, и что их действие проявляется наряду с задержкой деления также и в изменении размеров ядер. Итак, эти вещества можно рассматривать как токсины общего обмена веществ ядер.

WIRKUNG VON COLCHICIN, PODOPHYLLIN UND SENFNITROGEN AUF DIE RUHENDEN ZELLEN VON ORGANEN

L. MATKÓ, L. HOLCZINGER und S. KERESZTURY

Auf Einwirkung von Colchicin, Senfnitrogen und Podophyllin entstehen in Organen mit niedriger Teilungsfrequenz (Leber, Niere, Herzmuskel) bedeutende strukturelle und Kerngrössenveränderungen.

Laut den Ergebnissen von karyometrischen Untersuchungen üben alle drei gennante Stoffe eine signifikante Wirkung auf die Kerngrösse aus.

Die Entwicklung der Kerngrössenveränderung geht rasch vor sich, und ist reversibel. Ihre Entwicklung fällt zeitlich — mit kleineren und grösseren Verschiebungen — mit den an den sich teilenden Zellen nachweisbaren Frühveränderungen zusammen, und bleibt nach dem Ausbleiben der Teilungsstörungen noch längere Zeit bestehen.

Alle drei Stoffe können sogenannte «zelluläre Einschlüsse» in der Leber, und hauptsächlich in der Niere hervorrufen. Diese «Einschlüsse» können als pathologisch umgewandelte Kernkörperchen aufgefasst werden. In den Kernen der Herzmuskelzellen konnten solche Einschlüsse nicht beobachtet werden.

Auf Grund ihrer Untersuchungen glauben die Autoren bewiesen zu haben, dass die sogenannten karyoklastischen Stoffe ihre Wirkung nicht nur auf die sich in Teilung befindenden Zellen, sondern auch auf die ruhenden Zellen ausüben, und dass ihre Wirkung sich ausser in der Teilungshemmung auch in der Veränderung der Zellengrösse zeigt. Infolgedessen können diese Stoffe als Toxine des allgemeinen Kernstoffwechsels aufgefasst werden.

Mrs. Éva MATKÓ, Budapest V., Aranykéz u. 3., Hungary
Dr. László HOLCZINGER, Budapest, XII., Ráth Gy. u. 5., Hungary
Dr. Sándor KERESZTURY, Debrecen, 12. Kórbonctan, Hungary

Pathohistologische, Chirurgische und I. Innere Abteilung des Staatlichen Korányi-Tuberkulose-Instituts, Budapest (Direktor: P. DESSAUER)

BEITRÄGE ZUR PATHOMORPHOLOGIE DES SICH ZUR LUNGENTUBERKULOSE GESELLENDEN EMPYEMS

E. VINCZE, F. KULKA, und O. SCHWEIGER

(Eingegangen am 18. Mai 1955)

Dem Brustfell kommt sowohl in physiologischen wie in pathologischen Prozessen grosse Bedeutung zu. Infolge seiner grossen Oberfläche, seines umfangreichen mesenchymalen Gewebes sowie reichen Lymph- und Blutgefässnetzes reagiert es auf toxische und bakterielle Reize mit ausgedehnten Reaktionen. Allergisch-entzündliche Prozesse der Pleura kommen bei hämatogenen Tuberkuloseerkrankungen sehr häufig vor. Anderseits entsteht im Zusammenhang mit der beginnenden Lungentuberkulose am Brustfell bald eine umschriebene Entzündung, die zu hyaliner Degeneration führt. Die Initialveränderungen der Pleura können mit der Aktivität und Progression der Lungentuberkulose parallel verlaufen, ihre Heilung entscheidend beeinflussen und den Heilungsprozess wesentlich verzögern. Die Lungentuberkulose beginnt häufig mit Veränderungen am Brustfell und kann durch Vereitlung der therapeutischen Eingriffe auch zur schwersten Komplikation der Entstehung eines Empyems führen.

Auf dem Gebiet der pathologischen Pleuraforschung brachte die im vergangenen Jahrhundert von DELORME eingeführte, aber erst in den letzten Jahren angewandte und von mehreren Autoren vervollkommnete Dekortikation eine entscheidende Wendung (LINBERG, WEINBERG, METRAS, UNGÁR u. a. [20]). Bei der Operation wird das verdickte Brustfell oder der Empyemsack von der Lunge und Thoraxwand getrennt und vollständig entfernt. Früher wurden pleurale Veränderungen vom Gesichtspunkt der Durchführbarkeit der JACOBEUSchen Operationen untersucht, später, als man sich mit der Pathologie des extrapleuralen Pneumothorax befasste, richteten die Forscher ihre Aufmerksamkeit vor allem auf die parietale Pleura. Im Hinblick auf die umfangreiche Anwendung der Dekortikation wendet sich das Interesse häufiger der viszeralen Pleura, der Ablösbarkeit des Pleurakallus von der Lunge zu. Auf dieser Grundlage sind über die Entstehung des Empyems und die Ausbreitung der entnzündliche Prozesse von der Pleura auf die Umgebung neue pathogenetische Feststellungen veröffentlicht worden.

Untersuchungsmaterial und Fragestellung

Die Untersuchungen wurden durch pathohistologische Aufarbeitung und klinisch-pathologischen Vergleich der an der chirurgischen Abteilung des Instituts in den Jahren 1953—1955 entfernten, in Verbindung mit Lungentuberkulose entstandenen Empyemsäcke und resezierten tuberkulösen Lungenteile vorgenommen. Wir untersuchten insgesamt 110 durch Dekortikation entfernte Empyemsäcke und zahlreiches aus der durch Lungenresektion ergängzten Dekortikation stammendes pathologisches Material.

Die Untersuchungen sollten auf folgende Fragen Antwort geben:

1. Wie ist die Gewebsstruktur der Wand des sich zur Lungentuberkulose gesellenden Empyems beschaffen?

2. Welche funktionellen Schlüsse lassen sich aus dem pathologisch-anatomischen Bild ableiten, insbesondere in bezug auf die Resorption aus der Empyemhöhle und hinsichtlich der Frage, in welcher Schicht die Ablösung der Pleurarinde erfolgt?

3. Welcher Zusammenhang besteht auf Grund des pathologisch-anatomischen Bildes zwischen der Lungenveränderung und der Entstehung des Empyems? Pathogenese des Empyems.

Mit der Gewebsstruktur der normalen Pleura befassen wir uns nicht. Die einschlägigen Angaben finden sich in den Arbeiten von MILLER [12], HEISS [10], POLICARD und GALY [16], KOVÁTS JR. [11], HAJEK [9], VOSS-KÜHLER [22].

Untersuchungsergebnisse und ihre Besprechung

ad 1. Die Morphologie der sich zur Lungentuberkulose gesellenden Brustfellentzündung und des Empyems ist in der Literatur von zahlreichen Autoren beschrieben worden. Neuerdings beschäftigten sich PAYAN und LAVAL [15] mit dieser Frage; sie unterscheiden in der Wand des thorakalen Empyems drei Schichten: *a)* die innere nekrotisch-käsige, *b)* die mittlere infiltrativ-produktive und *c)* die äussere hyalinisierte Schicht.

Bei Lungentuberkulose entsteht das Empyem gewöhnlich als Komplikation der Kollapsbehandlung. Die Gewebsstruktur der Empyemwand gestaltet sich verschieden, je nach dem, ob es sich bei dem der Kollapstherapie dienenden Hohlraum um intrapleuralen oder extrapleuralen Pneumothorax handelt. Auch die Dicke der einzelnen Empyemwandschichten ist sehr unterschiedlich und steht mit der Dauer der Erkrankung sowie Art und Menge des Exsudates in engem Zusammenhang. Im akuten Stadium des Prozesses lassen sich die einzelnen Schichten weniger, im chronischen Stadium jedoch scharf voneinander differenzieren.

Die Nekrose ist in den meisten Fällen charakteristisch käsig. Selten ist auch hyaline Umwandlung der Nekrose zu beobachten. In derartigen Fällen kann man, sofern sich die Infiltration zurückentwickelt, den spezifischen Charakter des Empyems nicht mehr feststellen. Ein ähnliches Gewebsbild kann auch bei chronischer fibroplastischer Brustfellenzündung entstehen, die von einzelnen Autoren als Pseudoempyem bezeichnet wurde [14].

Auch die Dicke der infiltrativen Granulationsschicht schwankt zwischen weiten Grenzen. Zur käsigen Nekrose hin ist sie scharf umrissen, zur hyalinisierten äusseren Schicht hin besteht ein allmählicher Übergang. Im Anschluss an die vollständige Vernarbung der früheren Tuberkeln sind häufig unregelmässig, wirbelartig angeordnete Kollagenfasern anzutreffen, während die Kollagenfasern insbesondere in nicht spezifischen Fällen parallel verlaufen.

In dem aus der Dekortikation stammenden pathologischen Material ist infolge des langen Bestehens des Empyems die hyalinisierte Schicht am dicksten. Die Stärke dieser Schicht verdickt sich sowohl zur Empyemhöhle als auch zur Lunge bzw. zur Thoraxwand hin appositionell.

Die erwähnten Schichten der Empyemwand bilden sich hauptsächlich aus der gefässreichen, tiefliegenden Bindegewebsschicht der Pleura, weil die oberflächlichen Schichten — das Mesothel, die submesotheliale Schicht — im Zeitpunkt der akut-entzündlichen Veränderungen zugrunde gehen.

Der normale gewebliche Aufbau der viszeralen und parietalen Pleura ist verschieden. Die viszerale Wand enthält mehr Blut — und weniger Lymphkapillaren. Demgegenüber sind in der parietalen Wand mehr Lymphgefässe anzutreffen. Der Unterschied kommt in der Struktur des Empyemkallus in Form gewisser konsekutiver Veränderungen zum Ausdruck.

Bei dem nach intrapleuralem Pneumothorax entstehenden Empyem ist die Rinde der Wand gewöhnlich erheblich dicker als das viszerale Blatt. Die Differenz in der Stärke bezieht sich hauptsächlich auf den hyalinen Rindenabschnitt und steht mit der Funktion des im parietalen Brustfell befindlichen ausgebreiteten Lymphgefässnetzes in Zusammenhang. Es ist bekannt, dass den Lymphgefässen im Abtransport der entzündlichen Produkte und in der Hyalinisation eine wesentliche Rolle zufällt [2, 5].

Falls die Lungensubstanz unter der kortikal verdickten viszeralen Empyemwand intakt ist, besteht zwischen Pleura und Lunge eine scharfe Grenze. Die tiefliegende elastische Schicht der viszeralen Pleura ist bedeutend verdickt, doch ist im Grenzgebiet zwischen Pleura und Lunge keine entzündliche Reaktion sichtbar (Abb. 1). Die viszerale tiefliegende elastische Schicht ist sehr widerstandsfähig, da sie selbst bei hochgradiger Lungenvernarbung oder käsiger Nekrose nicht sehr zerstört wird. Demgegenüber lassen sich in der tiefen elastischen Schicht der parietalen Pleura, die POLICARD und GALY [16] zur Fascia endothoracica zählen, die intakten und pathologischen Strukturen nicht scharf voneinander trennen. In dem ausserhalb der tiefen elastischen Schicht

der parietalen Pleura befindlichen lockeren Bindegewebe sind sowohl entzündliche wie degenerative Prozesse anzutreffen. Im lockeren faserigen Bindegewebe

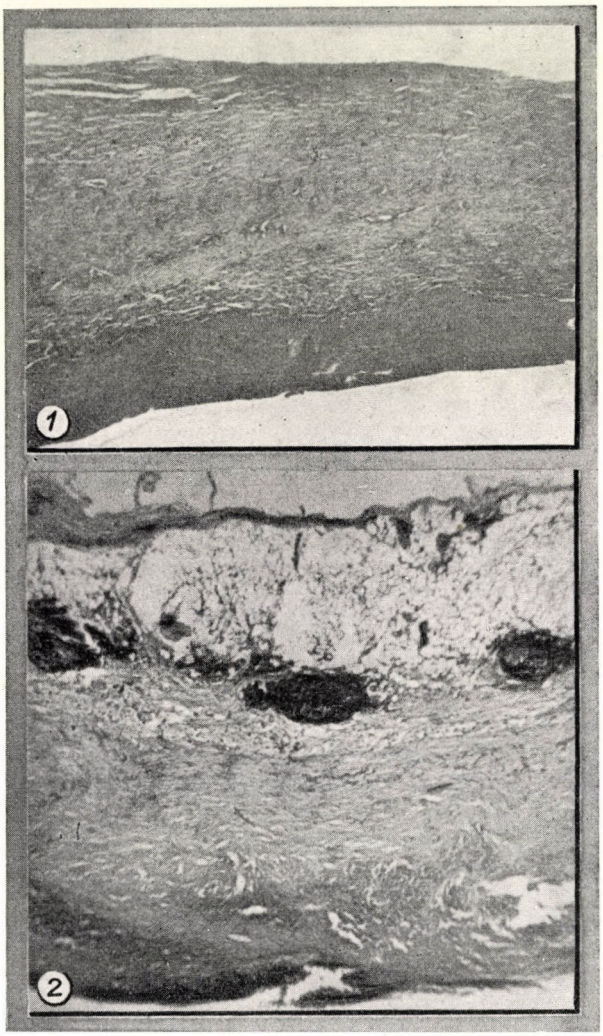


Abb. 1. Viszerale Empyemrinde (H.—E.-Färbung, 10×). Ausserhalb der hyalinisierten Schicht ist kein lockerfaseriges Bindegewebe vorhanden und fehlt auch die lymphozytäre Infiltration
Abb. 2. Parietale Empyemrinde (H.—E.-Färbung, 10×). Ausserhalb der hyalinisierten Schicht hochgradige lymphozytäre Infiltration

zwischen der tiefliegenden elastischen Schicht und dem Perimysium der Interkostalmuskulatur findet sich perivaskulär auch normalerweise Lymphozytenansammlung. (Abb. 2). Infolge des Empyems entwickeln sich hier häufig tertiäre Lymphknoten, ja auch Tuberkel.

Auf beiden Seiten der parietalen tiefliegenden elastischen Schicht finden wir mehr oder weniger Fettgewebe. Dessen Vermehrung im Zusammenhang

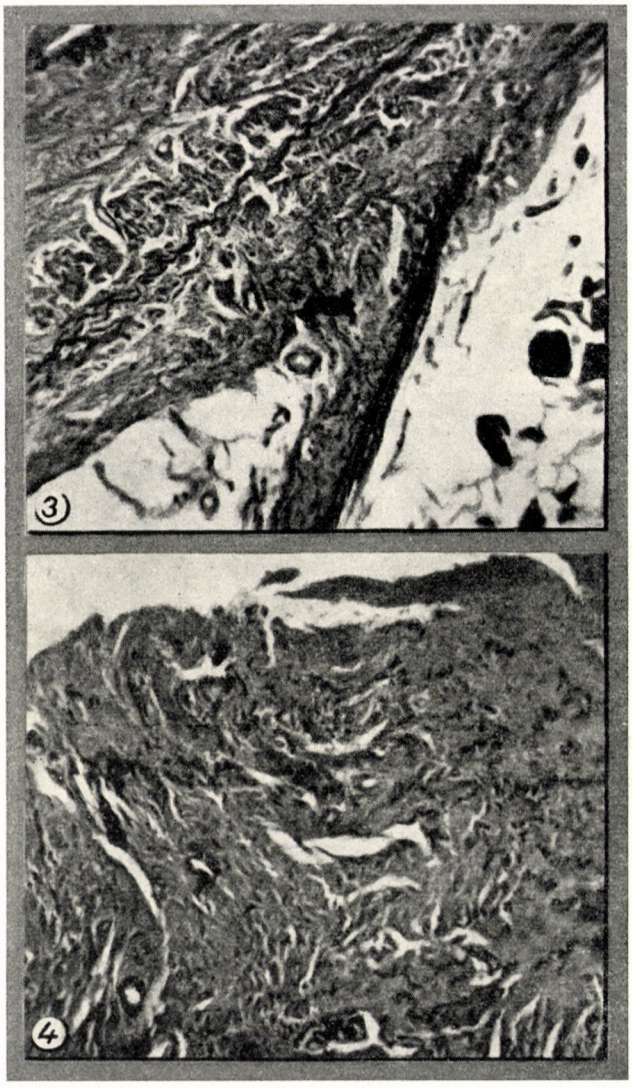


Abb. 3. Narbige Verwachsung der tiefliegenden elastischen Schicht und des Perimysiums in der parietalen Empyemrinde (Resorzin-Fuchsinfärbung, 60×)
Abb. 4. Parietale Empyemrinde. Zerfall der parietalen tiefliegenden elastischen Schicht auf dem Nekrosegebiet im Anschluss an extrapleurales Empyem (Resorzin-Fuchsinfärbung, 60×)

mit chronischer Pleuritis ist eine allgemein bekannte Erscheinung. Bei chronischem Empyem kann sich die Hyalinisation längs der Septen im Fettgewebe bis zum Perimysium der Interkostalmuskulatur erstrecken. Je schwerer das Empyem

auftritt und je länger es besteht, um so eher vermindert sich das Fettgewebe nach anfänglicher Vermehrung, und mit der Zeit kommen das Perimysium und die tiefliegende elastische Schicht einander immer näher und sind in hyalinisierte Narbengewebe eingebettet (Abb. 3).

Ein anderer wesentlicher Unterschied in der Struktur der viszeralen und parietalen Empyemwand besteht hinsichtlich der Verteilung der Gefässe. Obwohl unter normalen Verhältnissen in der viszeralen Pleura ein bedeutendes Blutkapillarnetz anzutreffen ist, sind in der viszeralen Empyemwand weder präexistierende noch neugebildete Gefässe zu sehen. Demgegenüber entwickelt sich in der parietalen Empyemwand ein ausgebreitetes neugebildetes Gefässnetz, eine angiomatöse Struktur (KOVÁTS, VOSSKÜHLER).

Die Gewebsstruktur der Wand des nach extrapleuralem Pneumothorax entstehenden Empyems verändert sich je nachdem, in welcher Schicht bei der Herstellung des extrapleuralen Pneumothorax die parietale Pleura abgetrennt wurde. FINK [6] stellte fest, dass beim extrapleuralen Pneumothorax die richtige Ablösungsschicht das ausserhalb der tiefen, elastischen Membran der parietalen Pleura befindliche locker-faserige Bindegewebe sei. Dies lässt sich aber in der Praxis nicht immer verwirklichen, und die Abtrennung geschieht manchmal in den oberflächlicheren Schichten der parietalen Pleura. Infolgedessen verändert sich auch die Gewebsstruktur der Empyemwand. Nach unseren Untersuchungen geht, wenn die Abtrennung ausserhalb der tiefliegenden elastischen Schicht, in der sog. richtigen Schicht erfolgt, nach Entwicklung des Empyems die tiefliegende elastische Schicht vollständig zugrunde (Abb. 4 und 5). In diesen Fällen ist nach der Pleura hin nur die hyalinisierte Rinde und das Perimysium anzutreffen. Die hyalinisierte Schicht entsteht in diesem Fall aus dem zwischen dem Perimysium und der tiefliegenden elastischen Schicht befindlichen locker-faserigen Bindegewebe. Anders gestaltet sich die Struktur der Empyemwand, wenn bei der Herstellung des extrapleuralen Pneumothorax die Abtrennung in den oberflächlicheren Schichten erfolgt. In diesem Fall kann die tiefliegende elastische Schicht — wenn sich die Hyalinisation bald entwickelt und keine schweren entzündlichen Erscheinungen vorliegen — intakt bleiben, so dass es sich auf Grund der Gewebsstruktur nicht diagnostizieren lässt, ob sich das Empyem intra- oder extrapleural befindet.

ad 2. Aus vorstehenden pathomorphologischen Feststellungen können folgende funktionelle Schlussfolgerungen gezogen werden.

a) *Die funktionelle Rolle der tiefliegenden elastischen Schicht im Empyem*

Wenn die Lungensubstanz unter dem Empyem intakt ist und es sich nicht um ein extrapleurales Empyem handelt, befindet sich die Grenze der entzündlichen und degenerativen Prozesse sowohl auf der viszeralen wie auf

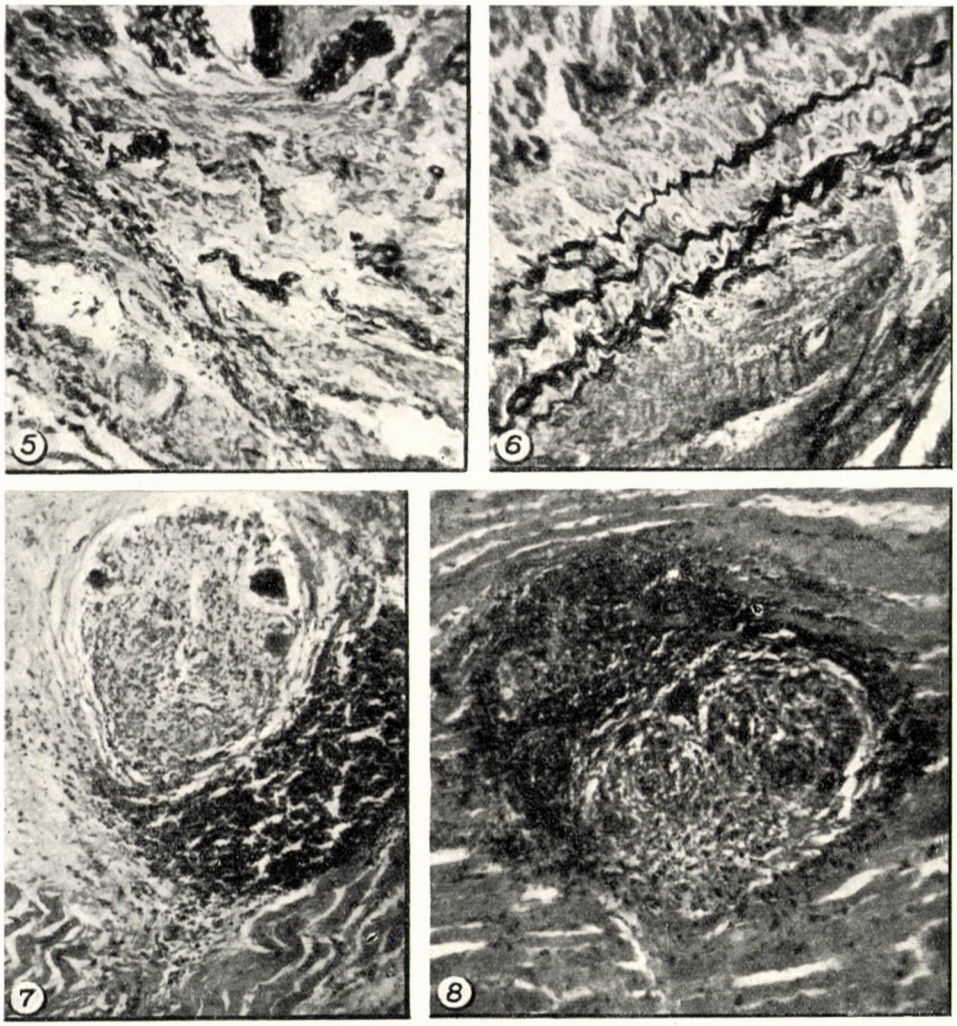


Abb. 5. Parietale Empyemrinde. Zerstörung der parietalen tiefliegenden elastischen Schicht in der hyalinisierten Schicht (Resorzin-Fuchsinfärbung, 60×)

Abb. 6. Verdickung und Zerfaserung der tiefliegenden elastischen Schicht der parietalen Empyems (Resorzin-Fuchsinfärbung, 80×)

Abb. 7. Vernarbung und Ausbreitung der Tuberkulose auf die Interkostalmuskulatur (H.—E.-Färbung, 80×)

Abb. 8. Progression der Tuberkulose zur Interkostalmuskulatur hin nach Entfernung des Perimysiums (H.—E.-Färbung, 80×)

der parietalen Seite in der tiefliegenden elastischen Schicht. VOSSKÜHLER lenkte die Aufmerksamkeit darauf, dass sich die intrapulmonalen käsig-tuberkulösen Prozesse, auch wenn sie die Pleura durchbrechen, nicht über die tiefliegende elastische Schicht der parietalen Pleura hinaus erstrecken. Auf Grund dieser Tatsache ergibt sich die Frage, welche Bedeutung diesen elastischen Membranen in der Ausbreitung des entzündlichen Prozesses zukommt. In der Lokalisierung der entzündlichen Veränderungen ist weder die viszerale noch die parietale tiefliegende elastische Schicht als selbständige, scharfe Grenze zu betrachten. Insbesondere an der parietalen Empyemwand ist eine entzündliche Reaktion auch ausserhalb der tiefliegenden elastischen Schicht anzutreffen, anderseits wird diese elastische Schicht in zahlreiche Faserbündel gespalten, d. h. sie entspricht dem Bilde der sog. lamellaren Elastose (Abb. 6).

Auf Grund der morphologischen Befunde scheint es richtiger, die charakteristischen Erscheinungen der teils entzündlichen, teils degenerativen Prozesse mit dem Kreislauf in Zusammenhang zu bringen. Die Rolle der elastischen Membranen erblicken wir darin, dass die zwischen ihnen befindliche Bindegewebssubstanz zu dem gleichen Kreislauf-, vor allem Lymphkreislaufsystem gehört. Diesbezügliche Angaben lieferte einer unserer Fälle, bei dem wir wegen eines rezidivierenden Empyems dreimal die Dekortikation bzw. Lungen- und Pleurawandresektion vornahmen. Auch nach wiederholten Resektionen entwickelte sich das Empyem von neuem, und auch in der Interkostalmuskulatur sahen wir neben ausgebreiteter Hyalinisation zahlreiche Tuberkeln (Abb. 7, 8). Bei vorhandener parietaler tiefliegender elastischer Schicht und Perimysium haben wir tuberkulöse Veränderungen in der Interkostalmuskulatur niemals beobachten können.

Wenn die Dekortikation nicht durch Lungenresektion ergänzt wird, erfolgt die Abtrennung nicht immer in der gleichen Schicht. Die viszerale Pleurarinde wird von der Lunge gewöhnlich über der tiefliegenden elastischen Schicht abgetrennt. Laut PRINZ und KLIMER [17] gibt es für die Ablösung der viszeralen Pleurarinde zwei Möglichkeiten. In dem einen Fall befindet sich zwischen Lunge und Brustfell dünnes, lockeres, faseriges Bindegewebe, beim andern Typ ist die hyaline Pleura unmittelbar an der Lungensubstanz, in der viszeralen tiefliegenden elastischen Schicht anzutreffen. Bei Tuberkulose kommt gewöhnlich das letztere Bild vor, an der dekortizierten Lunge bleibt die tiefliegende elastische Membrane zurück, die den interlobulären Septen entsprechend das Lungenparenchym umgibt. In anderen Fällen beobachteten wir — naturgemäss seltener —, dass zusammen mit der Pleurarinde auch minimale Lungensubstanz entfernt worden war. Postoperative Komplikationen waren bei den Kranken nicht aufgetreten.

Die Dekortikation der parietalen Pleurarinde weist mehrere Variationen auf. Sofern die tiefliegende elastische Schicht der parietalen Pleura intakt ist,

erfolgt die Dekortikation in der gleichen Schicht, in der im Zusammenhang mit dem extrapleuralen Pneumothorax die Abtrennung vorgenommen wird. Falls jedoch die tiefliegende elastische Schicht zerstört und auch nur minimales parietalextrapleurales Fettgewebe vorhanden ist, kann die Dekortikation unmittelbar über dem Perimysium der Interkostalmuskulatur erfolgen. Die Erhaltung des Perimysiums stellt, wenn es nicht hyalinisiert oder vom tuberkulösen Prozess destriuert ist, in der Prävention der postoperativen entzündlichen Komplikationen stets einen wichtigen Faktor dar. Das Perimysium bildet in der Lokalisierung des entzündlichen Prozesses die letzte, bedeutsame Grenzschicht. Gerade deshalb wird beim extrapleuralen Empyem, da häufig an der parietalen Wand keine zur Abtrennung geeignete lockere, faserige Bindegewebsschicht vorhanden ist, gleichzeitig mit der Dekortikation auch die partielle Resektion der Pleurawand vorgenommen [21].

b) *Die Resorption aus der Empyemhöhle*

Aus den morphologischen Veränderungen können wir auch auf den Weg der Resoption aus dem Empyem Schlüsse ziehen. Aus den grundlegenden Arbeiten BARONS [3] wissen wir, dass die Flüssigkeitsausscheidung an der intakten Pleura an der viszeralen Seite erfolgt und dass eine Resorption nur in geringem Ausmass stattfindet. Auf der parietalen Seite geht hingegen stärkere Resorption und geringere Ausscheidung vor sich. Bei unseren Untersuchungen fanden wir im Zusammenhang mit dem Empyem den normalen Resorptionsverhältnissen ähnliche konsekutive morphologische Veränderungen. Den Weg der Resorption zeigen die entzündlichen Veränderungen ausserhalb der Empyemhöhle an. Die entzündliche Reaktion tritt an der parietalen Empyemrinde stets ausgeprägter in Erscheinung als an der viszeralen. Auch in der Lunge fanden wir unter der viszeralen Empyemrinde keine entzündliche Reaktion. Als Gegenargument könnte angeführt werden, dass das lockere, faserig-lymphoide Bindegewebe an der parietalen Seite für die entzündliche Reaktion prädisponiert sei, während eine derartige Veränderung an der viszeralen Seite in Ermangelung entsprechenden Gewebes nicht zu sehen ist. Demgegenüber beobachten wir bei Atelektasen bzw. subpleuraler bronchogener Dissemination unter der tiefliegenden elastischen Schicht des pulmonalen Brustfells sehr häufig fokale, lymphoide Reaktionen. Weitere morphologische Angaben gewannen wir auch aus der Struktur der Empyemwand nach extrapleuralem Pneumothorax. Wenn nämlich zur Zeit der extrapleuralen Pneumothorax-Operation die viszerale und parietale Pleura nicht vernarbt sind und daher eine Differenzierung möglich ist, finden wir im extrapleuralen Empyem an der viszeralen Pleurarinde ebenfalls keine entzündliche Reaktion. Wir sahen auch eine völlig intakte, membranöse viszerale Pleura. In Übereinstimmung damit lässt sich der chirurgischen

Erfahrung entsprechend bei der Dekortikation des extrapleuralen Empyems die Abtrennung der viszeralen Pleurarinde sehr leicht ausführen.

SCHWEIGER und KULKA [18] haben nachgewiesen, dass sich die Resorptionsfähigkeit der Pleura im Zustand der Entzündung verschlechtert. Die Resorption aus der intra- und extrapleuralen Höhlen ist ungefähr von gleichem Ausmass, nimmt aber wesentlich ab, wenn die Dekortikation oder zusammen mit der Dekortikation auch Lungenresektion vorgenommen wird. Bei der Resorption fällt hauptsächlich der parietalen Pleurarinde wesentliche Bedeutung zu. Die Resorption erfolgt durch das ausserhalb der tiefliegenden elastischen Schicht befindliche locker-faserige Bindegewebe, das bei der Dekortikation entfernt wird ; das Perimysium der verbliebenen Interkostalmuskulatur stellt eine sehr schlechte Resorptionsfläche dar.

ad 3. Nach übereinstimmenden Literaturangaben hängt die Reaktion der Pleura bei Lungentuberkulose vom Zustand der Lunge ab. Wenn der Lungenprozess und die Pleuraveränderung lokal eng zusammenhängen, ist zwischen der viszeralen Pleura und der Lunge keine zur Abtrennung geeignete Schicht vorhanden. GALY und BERARD [7] wenden in ihrer sich mit den Ursachen der schweren und undurchführbaren Dekortikation beschäftigenden Arbeit den auf dem pulmono-pleuralen Grenzgebiet befindlichen käsigen Herden besondere Aufmerksamkeit zu. Es besteht kein Zweifel, dass diese Veränderungen die Dekortikation erschweren und pathogenetisch häufig bronchogenen Disseminationen entsprechen. Daneben stellt jedoch in vielen Fällen einen erschwerenden Umstand dar, dass die viszerale Pleura mit den stark verdickten interlobulären Lungensepten zusammenhängt. Alle diese Fragen stehen in enger Beziehung zur Pathogenese des Empyems. Zahlreiche Autoren sehen den pathogenetischen Faktor des Empyems in der Perforation der Kaverne oder in den Mikroperforationen subpleuraler Herde ([4, 1, 13, 19] usw.).

Diese Feststellungen waren an Sektionsmaterial vor der Ära der Antituberkulotika gemacht worden, d. h. in Fällen, bei denen das Empyem schon lange Zeit bestanden hatte und der Lungenprozess in exzessivem Ausmass destruktiv war. Auf Grund unserer Untersuchungen an Resektions- und Dekortikationsmaterial sind wir der Ansicht, dass die Perforationspathogenese des Empyems aus folgenden Gründen nicht verallgemeinert werden darf.

a) Die pulmonale Oberfläche der anlässlich der Dekortikation von der Lunge abgetrennten Empyemwand ist glatt. Würde das Empyem durch die Perforation intrapulmonaler Herde entstanden sein, könnte man die Dekortikation nur sehr selten ausführen. Nach fortgeschrittener Perforation kann man sich von seiten der Lungen- und Pleuragrenze keine so hochgradige Restitution vorstellen, dass ein für die Dekortikation geeignetes lockeres, faseriges Bindegewebe entsteht. Der enge Zusammenhang der verdickten Pleurarinde mit den interlobulären Septen der Lunge und die Verdickung beider bindegewebigen Gerüste weisen auf die Bedeutung des perilobulären Lymphkreislaufs hin.

b) Über den subpleuralen tuberkulösen Herden verdickt sich die Pleura sehr rasch, in der tiefliegenden elastischen Schicht besteht lamellare Elastose, und die Destruktion der elastischen Membrane ist nur zur Zeit des fortgeschrittenen kavernösen Zerfalls zu beobachten. Alle jene Veränderungen, welche die Arrosion der viszeralen Pleurarinde herbeiführen und gegebenenfalss Perforation verursachen, kommen erst im sehr späten Stadium der Lungentuberkulose vor.

c) Die Autoren, die in erster Reihe die Perforation der Kavernen untersuchten, vertreten die Ansicht, dass diese Erscheinung nicht häufig vorkommt. GÜRICH [8] beobachtete Kavernenperforation nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der nach Pneumolyse auftretenden Fisteln. Laut VOSSKÜHLER [22] kann das bei am Rand gelegenen Kavernen nach der Ausführung des extrapleuralen Pneumothorax entstandene Empyem nicht auf die ischämische Nekrose der Kavernenwand zurückgeführt werden, da ja dann die parietale Pleura auch an den der Kaverne fernliegenden Gebieten nekrotisieren müsste, weil die Gefässversorgung auch dort von den interkostalen Arterien her erfolgt. Wir selbst haben im Zusammenhang mit der pathologischen Aufarbeitung von 400 Lungenresekaten in Verbindung mit Empyem lediglich in einem Falle eine nachweisbare Kavernenperforation beobachtet. In zahlreichen Fällen sahen wir am Rand gelegene Tuberkulome, wo die Kapsel des Tuberkuloms aus der kortikal verdickten Pleura bestand und eine Perforation trotzdem nicht eingetreten war, obwohl der Stoffwechsel nur durch eine sehr minimale Imbibition gewährleistet war.

Auf Grund unseres Untersuchungsmaterials haben wir den Eindruck, dass die Perforation der subpleuralen Herde und peripher gelegenen Kavernen in der Pathogenese des Empyems nicht verallgemeinert werden darf. Es besteht kein Zweifel, dass das Empyem nach der Perforation gesetzmässig auftritt, doch deutet die Umwandlung der dem Empyem vorangehenden, vielfach lange Zeit dauernden serösfibrinösen Brustfellentzündung zum Empyem viel eher auf eine Ausbreitung der Infektion durch die Lymphbahnen hin. In diesen Fällen sind Perforation und Fistelbildung als sekundäre, konsekutive Veränderungen anzusehen.

Zusammenfassung

Auf Grund der pathomorphologischen Untersuchung des sich zur Tuberkulose gesellenden Empyems wird folgendes festgestellt:

Die viszerale und parietale Wand des sich zur Lungentuberkulose gesellenden Empyems weist verschiedene Strukturen auf. Die entzündlichen Prozesse treten an der parietalen Pleura ausgeprägter in Erscheinung. Den entzündlichen und degenerativen Prozessen ist durch die tiefliegende elastische Schicht nur teilweise eine Grenze gesetzt. An der parietalen Pleura sind auch ausserhalb der tiefliegenden elastischen Schicht wesentliche entzündliche und degenerative Prozesse anzutreffen.

Je nachdem, wo die extrapleurale Abtrennung erfolgte, geht in der Wand des nach extrapleuralem Pneumothorax auftretenden Empyems die tiefliegende elastische Schicht häufig zugrunde.

Die Resorption erfolgt auch beim Empyem durch die parietale Pleurarinde. Nach Entfernung der tiefliegenden elastischen parietalen Pleuraschicht und des Perimysiums breitet sich der entzündliche Prozess auf einen grossen Teil der Interkostalmuskulatur aus.

In der Pathogenese des Empyems stellen die Kavernenperforation und die Mikroruptur der viszeralen Pleura pathologisch selten beobachtete Veränderungen dar. In der Pathogenese des Empyems spielen die pneumo-pleurale Flüssigkeitszirkulation und auch der interlobuläre Lymphkreislauf eine Rolle. Subpleural gelegene Kavernen und tuberkulöse Herde sind von diesem Gesichtspunkt aus zu beurteilen.

LITERATUR

1. AUERBACH, O.: (1949) Tuberculosis of the trachea and major bronchi. Amer. Rev. Tbc. **60**, 604. — 2. BARNES, J. M. and TRUETA, I.: (1941) Absorption of bacteria, toxins and snake venom from tissues ; importance of lymphatic circulation. Lancet, **1**, 623. — 3. Барон М. (1949) реактивные структуры внутренних оболочек. Медгиз. Москва. 4. CORYLLOS, P. N.: (1937) A new conception of tuberculous empyemata based on their pathologic physiology. J. Thorac. Surg. **1**, 48. — 5. COURTICE, F. C., SIMMONDS, W. J.: (1954) Physiological Significance of lymph drainage of serous cavities. Phys. Rev. **34**, 419. — 6. FINK, R.: (1944) Histologische Untersuchungen der Wand des extrapleuralen Ptx. Schweiz. med. Wschr. **25**, 1029. — 7. GALY, P., BERARD, M.: (1954) A propos des decortications difficiles, étude histologique et histophysiologique des liaisons pleuro-pulmonaires dans les pachypleurites viscérales. Le poumon. **10**, 79. — 8. GÜRICH, W.: (1955) Ursache und Behandlung der inneren Pneumolysenfisteln. Tuberkulosearzt, **9**, 14. — 9. v. HAYEK, H.: (1953) Die menschliche Lunge. Springer. Berlin. — 10. HEISS, R.: (1936) Pleura. Handbuch der mikr. Anat. des Menschen. Springer. Berlin. — 11. KOVÁTS, JR., F.: (1944) A gümős mellhártyalob. (Die tuberkulöse Brustfellentzündung.— (ungar.) TEOSz. Budapest. — 12. MILLER, W. S.: (1950) The Lung Thomas. Springfield. — 13. ORNSTEIN, G. G., HERMAN, M.: (1946) Management of pure tuberculous and mixed infection empyemata. Dis. Chest, **12**, 1. — 14. PAGEL, W. Henke—Lubarsch, Handb. der spec. Path. Springer, Berlin. **3**, 2. — 15. PAYAN, H., LAVAL, P., METRAS, M.: (1952) Étude histologique des decortications pleurales à propos de 70 observations. Toulouse Med. **63**, 933. — 16. POLICARD, A., GALY, P.: (1942) La plevre. Masson. Paris. — 17. PRINZ, F., KLINNER, W.: (1953) Path.-anat. Untersuchungen zur Lungendecortication. Dtsch. Ztschr. Chir. **277**, 245. — 18. SCHWEIGER, O., KULKA, F.: (1954) Adatok tüdőtuberkulotikus betegek mellüregének felszívódási viszonyaihoz. (Beiträge zu den Resorptionsverhältnissen in der Brusthöhle von Lungentuberkulösen) (ungar.) Tbc. Kérdései. **7**, 33. — 19. SÜLE, É., NYIREDI, G.: (1951) A gümős empyema kezelése. (Therapie des tuberkulösen Empyems) (ungar.) Orv. Hetil. **92**, 521. — 20. UNGÁR, I.: (1953) Pleura dekortikacio a kronikus empyema kezelésében. (Pleuradekortikation in der Behandlung des chronischen Empyems) (ungar.) Orv. Hetil. **94**, 200 (s. dort weitere Literatur). — 21. WAKSMUTH, W., SCHAUTZ, R.: (1951) Untersuchungen über die Lungen—Pleura-Grenzschicht bei der extrapleuralen Decortication. Chirurg. **22**, 337. — 22. VOSSKÜHLER, P.: (1948) Zur normalen und pathologischen Anatomie der Pleura parietalis, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumolyse. Beitr. Klin. Tbk. **101**, 219.

ДАННЫЕ К ПАТОМОРФОЛОГИИ ЭМПИЕМЫ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Е. ВИНЦЕ, Ф. КУЛКА и О. ШВЕЙГЕР

На основании патоморфологического исследования эмпиемы, развивающейся при туберкулезе легких, авторами было установлено, что :

Структура висцеральной и париетальной стенки эмпиемы, развивающейся при туберкулезе легких, различна. Воспалительные процессы более выраженные в париетальной плевре. Глубокий эластический слой только отчасти ограничивает воспалительные и дегенеративные процессы. В париетальной плевре наблюдаются вне глубокого эластического слоя значительные воспалительные и дегенеративные процессы.

В париетальной стенке эмпиемы после экстраплеврального пневмоторакса глубокий эластический слой часто разрушается, в зависимости от места экстраплевральной отслойки.

Всасывание происходит и в связи с эмпиемой через кору париетальной плевры. После удаления глубокого эластического слоя париетальной плевры и перимизия воспалительный процесс включает большую часть межреберной мускулатуры.

В связи с патогенезом эмпиемы перфорация каверны и микроруптура висцеральной плевры являются редко наблюдаемыми патологическими изменениями. В патогенезе емпиемы роль играют обращение пневмоплевральной жидкости и междудольковое лимфообращение. Субплеврально расположенные каверны и туберкулезные очаги следует оценивать с этой точки зрения.

CONTRIBUTION À LA MORPHOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA PLEURÉSIE PURULENTE, SURVENANT AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

E. Vincze, F. Kulka et O. Schweiger

Les auteurs constatent les faits suivants en étudiant la pathologie morphologique des pleurésies purulentes survenant au cours de la tuberculose pulmonaire :

Il existe des differences entre la structure de la paroi viscérale et celle de la paroi pariétale de l'empyème survenant au cours de la tuberculose pulmonaire. Les processus inflammatoires sont plus nettement prononcés au niveau de la plèvre pariétale. La couche élastique profonde n'oppose qu'une barrière incomplète aux processus inflammatoires et dégéneratifs. Des processus inflammatoires et dégénératifs considérables sont également constatables dans la plèvre pariétale au-delà de la couche élestique profonde.

La couche élastique profonde est souvent détruite dans le feuillet pariétal de limitant l'empyème qui s'est constitué a la suite du pneumothorax extrapleural a l'endroit avait été pratiqué le décollement extrapleural.

Quant à la résorption de l'empyème, elle s'opere également par la couche externe de feuillet pariétal de la plèvre. Après ablation de la couche élastique profonde de la plèvre pariétale, et de l'enveloppe de tissu conjonctif des muscles, le processus inflammatoire atteint la plus grosse partie de la masse musculaire intercostale.

En ce qui concerne la pathogenie de l'empyème, la perforation d'une caverne et la microrupture du feuillet visceral de la plèvre sont des lésions qui ne s'observent que razement. La circulation liquidienne pneumopleurale et la circulation lymphatique interlobaire constituent, elles aussi, des facteurs qui interviennent dans la pathogénie de l'empyème. Les cavernes et les foyers tuberculeux à topographie sous-pleurale doivent être appréciés à ce point de vue.

Dr. Egon Vincze
Dr. Frigyes Kulka
Dr. Otto Schweiger
Budapest, XII., Pihenő út. 1. Ungarn

Institut für Pathologische Anatomie der Medizinischen Universität, Pécs
(Vorstand: Prof. Gy. Romhányi)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FEINERE STRUKTUR DER ELASTISCHEN FASERN BEI PATHOLOGISCHEN GEFÄSSVERÄNDERUNGEN

M. Németh-Csóka

(Eingegangen am 30. Mai 1955)

Die veränderten färberischen Eigenschaften der elastischen Fasern, die mit vorschreitendem Alter und bei Schädigung der Gefässwand beobachtet werden können, deuten auf Veränderungen in ihrer Struktur und stofflichen Zusammensetzung. Zum Nachweis dieser Veränderungen sind zahlreiche Färbe- und histochemische Methoden bekannt (Gömöri [9], Pearse [17]). Mehrere Forscher waren bestrebt, das Wesen der Veränderungen durch Färbemethoden zu charakterisieren (Aschoff [2], Dmitrijeff [6], Krzystalowicz [13], Schultz [21], Gillman und Mitarbeiter [8]). Nach chemischen Analysen ist in den elastischen Fasern ein mit dem Alter zunehmender Einbau von Dikarbonsäuren, die eher für Kollagen charakteristisch sind, zu beobachten (Lansing und Mitarbeiter [15]).

Für die an verschiedenen Stellen des Körpers beobachteten pathologischen Veränderungen der elastischen Fasern sind einesteils die Veränderungen der elastischen Intima-Fasern in den grossen Arterien (von Wolff [25] als pseudoelastische Fasern bezeichnet), andernteils die lamellare Hyperplasie der Elastica in den kleinen Arterien besonders kennzeichnend. Gillman und Mitarbeiter [8] betrachten diese als kollagene Fasern mit elastoider Degeneration. Die lamellare Hyperplasie der Elastica ist im vorgeschrittenen Alter (Hueck [12], Oppenheim [16]), besonders aber bei Hypertonie in den Nierengefässen am ausgeprägtesten (Allen [1], Róna, Baló, Lábas [19]). Diese pathologischen elastischen Fasern zeigen im Spätstadium eine für Kollagen bezeichnende färberische Veränderung. Eine ähnliche Hyperplasie der Elastica ist auch in den Gehirnarterien zu beobachten (Hackel [11], Erős [7]).

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erforschung der strukturellen Beschaffenheit der elastischen Fasern ermöglichte die von Baló und Banga [4] entdeckte Elastase, ein Enzym von spezifischer elastolytischer Wirkung. Die Untersuchung der Elastolyse lieferte nicht nur in bezug auf den chemischen Aufbau neue Angaben, sondern ermöglichte auch die elektronenmikroskopische Erforschung der feineren Struktur der elastischen Fasern. Die elektronenmikroskopischen Beobachtungen (Wolpers [26], Lansing, Rosenthal, Alex, Dempsey [14], Guba, Banga [10], Hall, Reed und Tunbridge, [27])

ergaben, dass sich die elastischen Fasern aus zwei Komponenten zusammensetzen: aus einer homogenen Grundsubstanz und aus den, in derselben eingebetteten Elementarfibrillen, die nach der Ansicht von SCHWARZ und DETTMER [23] mit den mesenchymalen Elementarfibrillen identisch sind. Nach SCHWARZ [22] verändern sich die Elementarfibrillen mit fortschreitendem Alter in einer für Kollagen bezeichnenden Weise.

Nach den Beobachtungen von LANSING und Mitarbeitern [14] werden nach Verdauung mit Elastase sowohl die Grundsubstanz, als auch die fibrilläre Substanz der elastischen Fasern abgebaut. Demgegenüber machten SCHWARZ und DETTMER [23] im Laufe von elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Beobachtung, dass die spezifische Grundsubstanz verdaut wird, ohne dass sich die mesenchymalen Fibrillen verändern würden. Diese einander widersprechenden Erscheinungen erklärt BANGA [3] damit, dass das in Wärme kontrahierte Kollagen durch Elastase verdaut wird. Auf dieser Grundlage wäre es zu verstehen warum LANSING und Mitarbeiter infolge der, bei der Herstellung des Elastins angewandten Wärmebehandlung auf Verdauung mit Elastase hin auch Auflösung der fibrillären Struktur beobachteten, während SCHWARZ und DETTMER bei Untersuchung von nicht wärmebehandeltem Material die Elastase-Resistenz der fibrillären Substanz feststellten.

Zur Untersuchung der komplexen, inneren fibrillären Struktur der elastischen Fasern wurde ein neues, polarisationsoptisches Verfahren bekannt (ROMHÁNYI [18]), nach welchem die elastischen Fasern unter Einwirkung von Anilin ausgeprägte negative Doppelbrechung zeigen. Diese Eigenschaft kann auf die orientierte interfibrilläre Grundsubstanz zurückgeführt werden, während die unter Einwirkung von Phenol eintretende Schwache negative Doppelbrechung der elastischen Fasern (SCHMIDT [20]) mit den elektronenmikroskopisch nachgewiesenen mesenchymalen Fibrillen zusammenhängt und sich mit der bekannten Phenol-Reaktion der kollagenen Fasern identifizieren lässt. Da die Anilin- und die Phenolreaktion eine günstige Möglichkeit zur Beurteileung der Grundsubstanz der elastischen Fasern, bzw. der mesenchymalen Fibrillen bieten, wurden in unseren mitzuteilenden Untersuchungen zwecks Charakterisierung der Strukturveränderung der pathologischen elastischen Fasern diese Verfahren zur Anwendung gebracht.

Unsere Untersuchungen bezweckten: 1. Erfassung der Altersveränderungen, 2. Feststellung des Grades der Kollagenisierung in den pathologischen elastischen Fasern, 3. Untersuchung der strukturell für umgebaut geltenden elastischen Fasern bezüglich ihrer Verdaulichkeit mit Elastase.

Material, Methodik

Mit Hilfe des polarisationsoptischen Verfahrens wurden bei Personen verschiedenen Alters die Anilin- und die Phenolreaktion der elastischen Fasern in 93 Fällen in der Aorta und Arteria femoralis, in 30 Fällen in den Gehirn- und Nierengefässen untersucht. Die untersuchten Präparate stammten aus den Leichen von Patienten, die an verschiedenen Krankheiten verstorben waren.

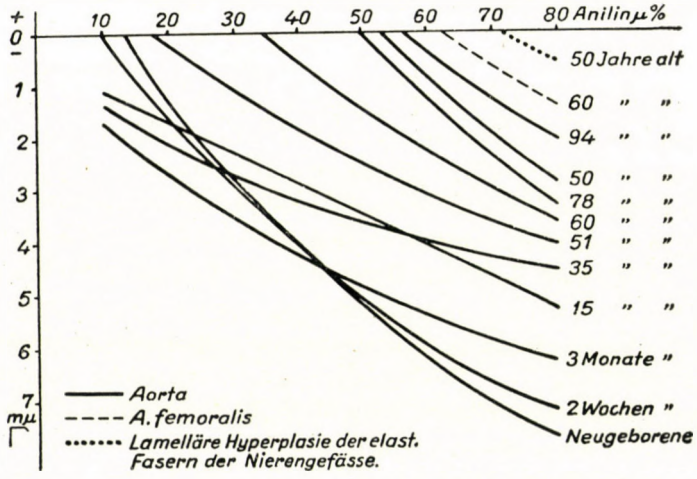
Das in Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Material wurde in 6 μ dicke, bzw. bei Verdauungsuntersuchungen in 15—20 μ dicke Schnitte zerlegt und untersucht. Bei der Anilinreaktion wurden verschiedene Konzentrationen von Anilin (gelöst in Canadabalsam) verwendet, während das Phenol, in 30—40volumenprozentiger Lösung in Canadabalsam zur Anwendung kam.

In 30 Fällen wurden mit kristallinischer, in 4 mg/ml 1/15 molarem Phosphat-Puffer mit pH 8 gelöster* Elastase Verdauungsuntersuchungen durchgeführt, in welchen die Inkubation bei 37 °C 1—80 Stunden dauerte. Bei längerer Inkubation wurde zwecks Vermeidung von Infektion 0,01%iges Merthiolat und Toluol zugegeben. Die negative Doppelbrechung der elastischen Fasern wurde — nach Senarmont gemessen — in mμ Gangunterschieden ausgedrückt.

Zur Kontrolle wurden die Resorcin-Fuchsin-, bzw. Orcein-Färbungen angewendet, mitunter Unnas Elacin-Darstellungsmethode, die Färbung mit Cresylechtviolett nach Merkel, die Perjodsäure-Leucofuchsintechnik (PAS-Reaktion Mc. Manus, Lillie und Hotchkiss), — die Bindegewebsfärbung von Mallory mit Anilinblau-Orange-Oxalsäure — Gemisch, und auch die Silberimprägnierung nach Gömöri.

Tabelle

Das Verhalten der negativen Doppelbrechung von elastischen Aorta-Fasern bei ansteigender Anilin-Konzentration



Die Abszisse zeigt die Anilinkonzentration in %en, die Ordinate die negative Doppelbrechung in mμ ausgedrückt. Auf der rechten Seite ist neben den Kurven das Lebensalter der einzelnen Personen angegeben. Bei Jugendlichen zeigen die elastischen Fasern in einer 10—20%igen Anilin-Konzentration negative Doppelbrechung, während diese in höherem Alter nur in stärkeren Konzentration auftritt. Eine ähnliche verminderte Doppelbrechung konnte an den elastischen Fasern der Arteria femoralis eines Sechzigjährigen, bzw. an den elastischen Fasern einer Nierenarterie mit lamellarer Hyperplasie eines Fünfzigjährigen beobachtet werden

Untersuchungen

Ad. 1. Zur Charakterisierung der Altersveränderungen der elastischen Fasern untersuchten wir in 93 Fällen die Reaktion der elastischen Fasern in Anilin-Canadabalsamlösungen verschiedener Konzentration. Die Kurven der Durchschnittswerte sind in Tabelle I wiedergegeben. Es zeigt sich, dass die

* Es sei auch an dieser Stelle Professor I. BANGA für die uns zur Verfügung gestellte kristallinische Elastase gedankt.

durch Anilin auslösbare Doppelbrechung der elastischen Fasern mit dem Alter allmählich abnimmt. Während sich bei Neugeborenen und Jugendlichen bereits bei einer Anilin-Konzentration von 10—20% eine gut messbare negative Doppelbrechung zeigt, erfolgt diese negative Doppelbrechung in höherem Alter nur bei den stärkeren Konzentrationen. Um dies zu veranschaulichen, zeigt dieselbe

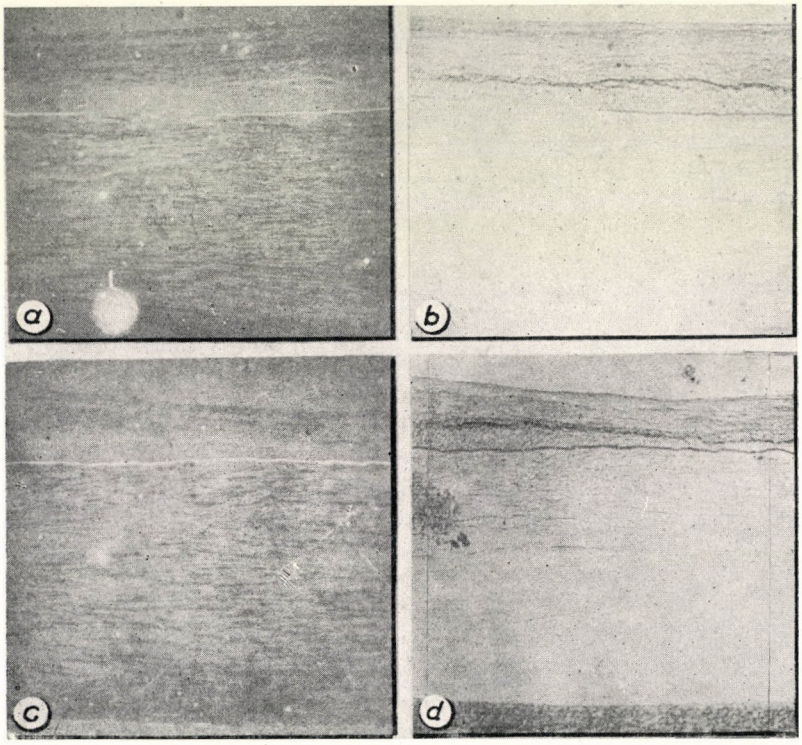


Abb. 1. Arteria iliaca externa. Anilin-Reaktion und Färbung mit Resorcin-Fuchsin

a) Anilin-Reaktion: Die membrana elastica interna gibt negative Doppelbrechung (helle Linie mit einer Unterbrechung in der Mitte), die darüber verlaufende losgelöste elastische Faser der Intima zeigt sehr schwache Doppelbrechung

b) Dasselbe nach Resorcin-Fuchsin Färbung: die Membrana elastica interna und die darüber befindliche losgelöste elastische Faser der Intima färben sich gut

c) Anilin-Reaktion: die losgelöste elastische Faser der Intima zeigt kaum messbare negative Doppelbrechung

d) Dasselbe nach Resorcin-Fuchsin Färbung: die losgelöste elastische Faser der Intima färbt sich gut

Abbildung die Anilin-Reaktion der elastischen Fasern der Intima in den grossen Arterien und die der, lamellare Elastose aufweisenden elastischen Fasern in den Nierengefässen. Wie ersichtlich zeigen die inneren losgelösten elastischen Fasern der Intima in den grossen Arterien — obwohl die Färbung erhalten bleibt (Abb. 1) — im Vergleich zur Membrana elastica interna eine nur sehr

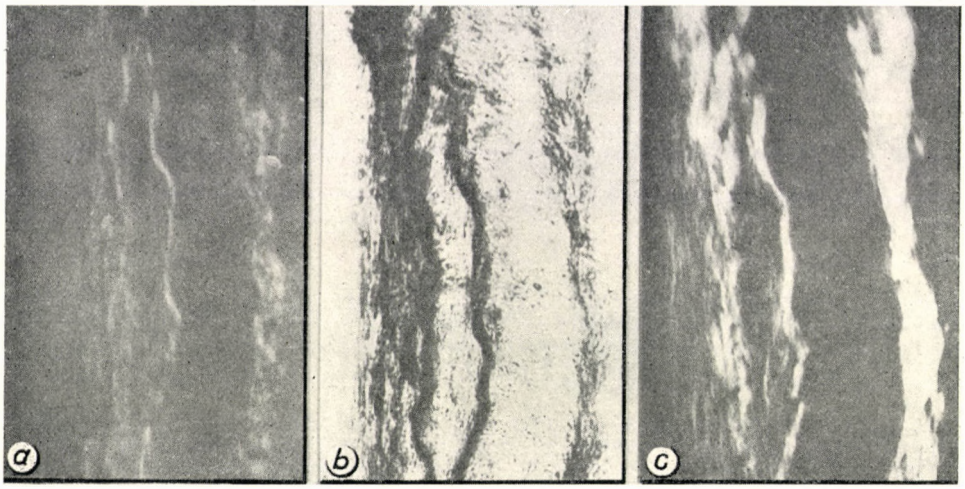


Abb. 2. Anilin-Reaktion, Resorcinfuchsin-Färbung, bzw. Phenol-Reaktion in Nierengefässwand mit Hyperplasie der Elastica

a) Anilin-Reaktion : die elastischen Fasern zeigen negative Doppelbrechung mit einem Gangunterschied von 2—3 mμ

b) Resorcin-Fuchsin-Färbung

c) Phenol-Reaktion : Die negative Doppelbrechung der elastischen Fasern zeigt einen Gangunterschied von 20 mμ

geringe negative Doppelbrechung. In ähnlicher Weise zeigt auch die Doppelbrechung der elastischen Fasern der Nierengefässe mit lamellarer Hyperplasie eine starke Verminderung, obwohl diese Fasern bei Färbung als typische Fasern in Erscheinung treten (Abb. 2. und 3).

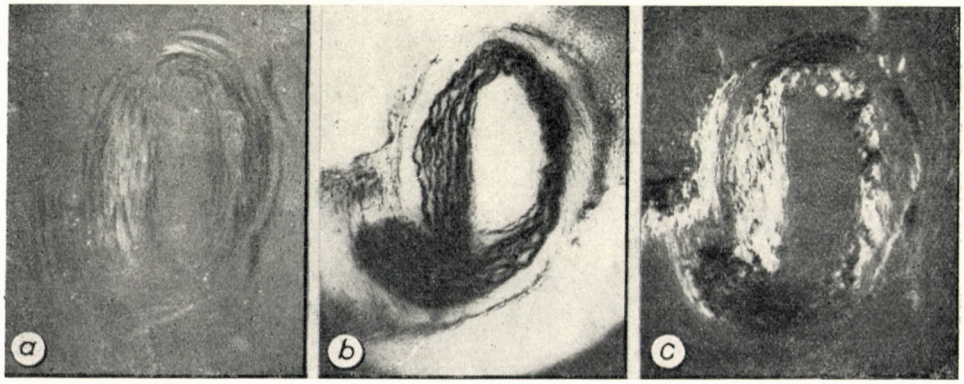


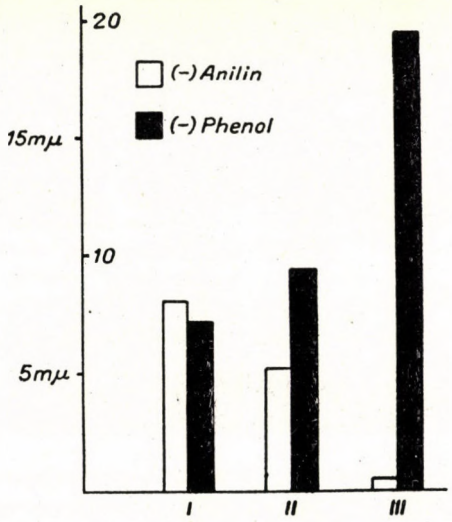
Abb. 3. Anilin-Reaktion (a), Resorcin-Fuchsin-Färbung (b), Phenol-Reaktion (c) in einer Nierenarteriole mit lamellarer Elastica-Hyperplasie

Die elastischen Fasern die intensive spezifische Färbung zeigen und unter Einwirkung von Phenol starke negative Doppelbrechung geben, zeigen in Anilin keine negative Doppelbrechung

Ad. 2. — Zur Charakterisierung der Kollagenisierung wurden die Anilin- und die Phenol-Reaktion miteinander verglichen. Unsere Beobachtungen veranschaulicht das Diagram in Tabelle II. Mit dem Alter zunehmend sehen wir — bei verminderter Anilin-Reaktionsbereitschaft — ein schwaches Ansteigen der Phenol-Reaktion. Der augenfälligste Unterschied zwischen der Anilin und der Phenol-Reaktion zeigt sich an den hyperplastischen elastischen Fasern

Tabelle II

Die in 80%igem Anilin und 30%igem Phenol gemessene, in mμ Gangunterschieden ausgedrückte negative Doppelbrechung der elastischen Aortafasern bei Säuglingen (I) und Erwachsenen (II) bzw. der elastischen Fasern der Nierengefässe mit lamellarer Elastose (III).



Auffallend ist mit vorschreitendem Alter, neben der Abnahme der in Anilin gemessenen negativen Doppelbrechung, die Erhöhung der für die Kollagenisierung bezeichnenden Phenol-Reaktion. Besonders ausgeprägt ist diese Erhöhung in Nierengefässen mit lamellarer Hyperplasie der Elastica

der Nierengefässe (Abb. 2 und 3). Bei stark verminderter oder gänzlich verschwundener Anilin-Reaktion erreichte die starke Phenol-Reaktion an Intensität fast die Doppelbrechung des Kollagens im adventitiellen Bindegewebe.

Ad 3. — Zur weiteren Klärung der mit dem Alter einhergehenden Kollagenisierung wurden Verdauungsuntersuchungen mit Elastase vorgenommen. Die Anilin-Reaktion der elastischen Fasern in der Aorta des Neugeborenen nimmt bereits nach einer Elastase-Verdauung von wenigen Stunden allmählich ab, und verschwindet nach 6 Stunden völlig, in ähnlicher Weise ändert sich auch die Phenol-Reaktion (Abb. 4). Die Färbbarkeit mit Resorcin-Fuchsin bleibt lange Zeit erhalten, doch in den von uns untersuchten Fällen verschwand auch

diese nach 48—72 Stunden. Bei Erwachsenen verschwindet die Anilin-Reaktion der elastischen Gefässfasern in 1/2—1 Stunde. Die Phenol-Reaktion nimmt ab, verschwindet auch mitunter. Die Färbbarkeit mit Resorcin-Fuchsin hört schon nach 2—4 Stunden auf. Demgegenüber zeigen elastaseverdaute Nieren gefässe mit lamellarer Elastose auch nach Aufhören der Resorcin — Fuchsin Färbung eine Phenol-Reaktion von unveränderter Intensität (Abb. 5).

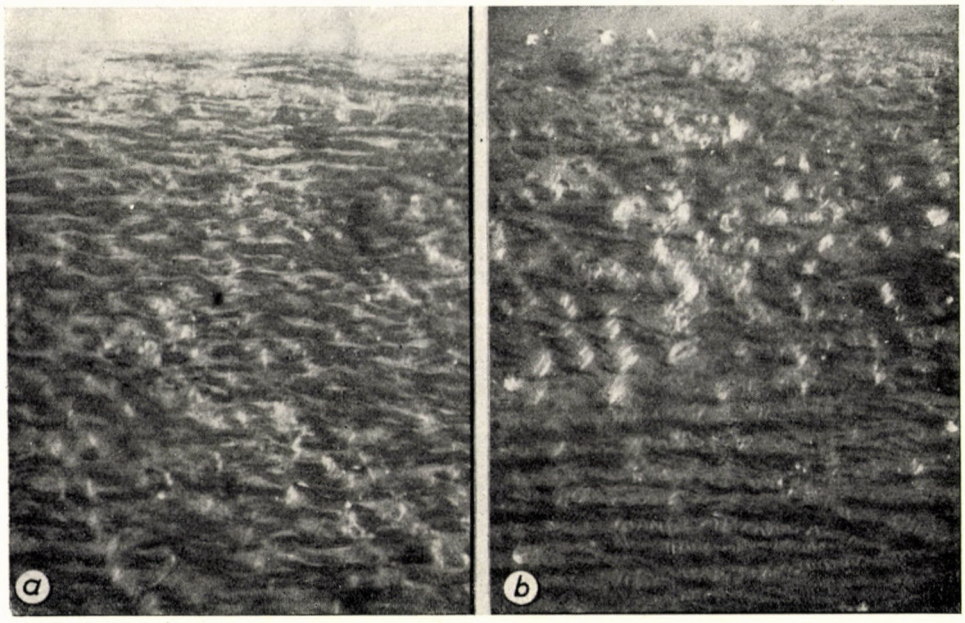


Abb. 4. Phenol-Reaktion der Aorta eines Neugeborenen

a) Vor Elastase Verdauung : schwarz kompensierte (negativ doppelbrechende) breite, elastische Fasern sind zu entnehmen

b) Sechs Stunden nach der Verdauung mit Elastase : in den mittleren Teil der Gefässwand kann eine Auflockerung der elastischen Fasern beobachtet werden, im unteren Teil der Gefässwand hingegen sind isotrop gewordene elastische Fasern mit welligem Verlauf zu sehen

Bei den in den ausgesuchten Fällen vorgenommenen Färbe verfahren wurden im allgemeinen mit den Literaturangaben übereinstimmende Veränderungen festgestellt.

Besprechung

Nach unseren Beobachtungen nimmt die Anilin-Reaktion der elastischen Fasern mit vorschreitendem Alter ab. Diese Erscheinung könnte auf zweierlei Art erklärt werden : *a)* Es vermindert sich jene strukturelle Komponente, d. h. die inter- und intrafibrillär orientiert eingebaute spezifische Grundsubstanz,

mit der sich das Anilin orientiert verbinden kann. *b)* Die Komponente ist zwar quantitativ vorhanden, doch ist ihr orientierter Einbau in die Faserstruktur vermindert. Die spezifische Färbung all dieser Fasern, die nach den elektronenmikroskopischen Untersuchungen an die sog. spezifische Grundsubstanz gebunden ist, erscheint jedoch nicht vermindert. Demzufolge ist die Annahme

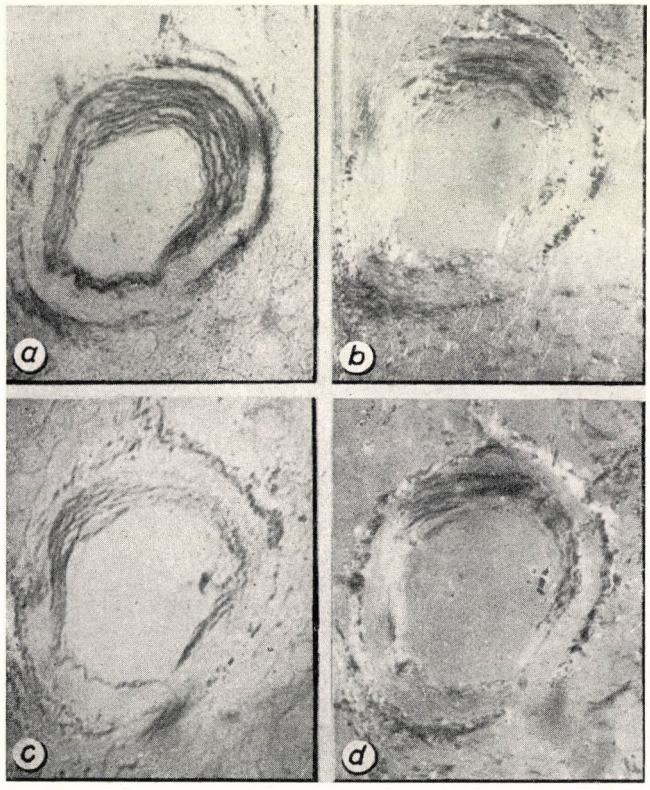


Abb. 5. Nierenarteriole mit lamellarer Elastose nach Färbung mit Resorcin-Fuchsin, bzw. die Phenol-Reaktion vor und nach Verdauung mit Elastase

a) Resorcin-Fuchsin-Färbung in einem unverdauten Schnitt

b) Phenol-Reaktion im vorigen Gebiet: die elastischen Fasern geben ausgeprägt negative Doppelbrechung

c) Resorcin-Fuchsin-Färbung derselben Arterie nach 12stündiger Elastase-Verdauung: die elastischen Fasern färben sich nicht mehr

d) Phenol-Reaktion im vorigen Gebiet: die negative Doppelbrechung der elastischen Fasern ist unverändert

berechtigt, wonach die verminderte Anilin-Reaktion im vorgeschrittenen Alter, sowie in Fällen von pathologischer Hyperplasie, eher in der Strukturveränderung der elastischen Fasern zum Ausdruck kommt und zwar in dem Sinne, dass die

inter- und intrafibrilläre Orientierung der, die Anilin-Rekation gebenden Grundsubstanz, gegenüber den normalen Strukturverhältnissen, eine Abnahme zeigt. Diese Erscheinung kann z. B. an den pathologisch veränderten, hyperplastischen elastischen Fasern solche Masse annehmen, dass die Anilin-Reaktion — trotz der typischen Elastica-Färbung — schon vollkommen ausfällt und nur eine intensive Phenol-Reaktion bestehen bleibt. Dieser Umstand weist darauf hin, dass in diesen Fasern die, die Kollagen-Reaktion gebenden fibrillären Elemente das Übergewicht erlangt haben, die spezifische Grundsubstanz hingegen unorientiert anwesend ist. Dieser letzte Umstand weist auch darauf hin, dass in der strukturellen Stabilität der elastischen Fasern, die pathologische Strukturveränderungen zeigen, die Grundsubstanz keine so wichtige Rolle spielen kann, wie in den elastischen Fasern von Jugendlichen. Mit dieser Annahme stehen auch die Beobachtungen unserer Verdauungs experimente im Einklang. In den elastischen Fasern von Neugeborenen zerfällt nach Verdauung mit Elastase nicht nur die Anilinstruktur, sondern gleichzeitig auch die (fibrilläre) Phenolstruktur, welche Tatsache auf eine enge Verbindung zwischen den beiden Strukturen schliessen lässt. Demgegenüber kann an den hyperplastischen Fasern, wo nur mehr eine minimale Anilin-Reaktion zu beobachten ist, nach Verdauung mit Elastase das vollkommene Verschwinden der Anilinstruktur und das Aufhören der Färbereaktion festgestellt werden, während die verstärkte Phenolstruktur der Fasern unverändert fortbesteht. Scheinbar handelt es sich also bei solchen pathologischen elastischen Fasern, gegenüber den normalen Fasern, nicht nur um eine quantitative Veränderung in den strukturellen Komponenten, sondern um ein derartiges Überhandnehmen des kollagenen fibrillären Strukturelementes innerhalb derselben, dass die Stabilität dieser Fasern von der in unorientiertem, amorphem Zustand anwesenden spezifischen Grundsubstanz unabhängig wird.

Mit der Verdaulichkeit der elastischen Fasern durch Elastase bei Personen verschiedenen Alters beschäftigten sich Baló und Pastinszki [5]. Sie machten die Beobachtung, dass sich die elastischen Fasern in den Gefässen von Säuglingen mit spezifischen Elastica-Färbeverfahren untersucht, gegenüber der Elastase-Verdauung als resistent erweisen. Auch wir konnten im Laufe unserer Untersuchungen feststellen dass die spezifische Färbbarkeit der elastischen Fasern bei Jugendlichen nur nach 1—2tägiger Verdauung aufhört. Hingegen vermindern sich die auf submikroskopische Struktur der elastischen Fasern weisenden Anilin- und Phenol-Reaktionen bereits nach 6 Stunden in bedeutendem Masse um nachher allmählich zu verschwinden. Dieser Umstand beweist, dass die spezifische submikroskopische fibrilläre Struktur in der ersten Phase der Elastolyse zerfällt. In diesem Stadium reagiert die Faser zwar noch auf Färbung, zeigt aber, infolge des Abbaus der submikroskopischen Struktur, schon keine Doppelbrechung mehr. Zur vollständigen Auflösung ist, besonders bei Säuglingen, eine langanhaltende Fermenteinwirkung nötig.

Im Laufe unserer Untersuchungen waren wir in der Lage die verschiedenartige Verdaulichkeit jener mesenchymalen fibrillären Komponente zu beobachten, die die Phenol-Reaktion der elastischen Fasern verursacht. Vor allem beobachteten wir ihren Zerfall bei Neugeborenen und ihre vollständige Resistenz in solchen pathologischen, hyperplastischen elastischen Fasern, in welchen auf Grund der verminderten Anilin-Reaktion und der erhöhten Phenol-Reaktion auf eine Kollagenisierung gefolgert werden konnte. Es ist möglich, dass sich auch die einander widersprechenden Literaturangaben [14, 23, 3], die sich auf die Elastase-Verdaulichkeit der fibrillären Substanz der elastischen Fasern beziehen, teilweise aus der verschiedenen Intensität der Kollagenisierung der elastischen Fasern ergeben.

Zusammenfassung

Mit Hilfe von polarisationsoptischen Methoden wurden, unter Anwendung der Anilin- und der Phenol-Reaktion, die elastischen Fasern in der Aorta-, der Arteria femoralis-, den Gehirn- und Nierengefässen bei 93 Personen verschiedenen Alters untersucht. Es konnte festgestellt wrden, dass mit vorschreitendem Alter die negative Doppelbrechung der elastischen Fasern in Anilin allmählich aufhört, während sich gleichzeitig die unter Einwirkung von Phenol auftretende negative Doppelbrechung erhöht. Besonders ausgeprägt zeigt sich diese Veränderung in den Nierengefässen mit lamellarer Hyperplasie der Elastica. Da die Anilin-Reaktion von der Orientierung der spezifischen Grundsubstanz abhängt, die Phenol-Reaktion hingegen mit der mesenchymalen fibrillären Struktur im Zusammenhang steht, können wir aus der Abnahme der Anilin-Reaktion, d. h. aus dem Ansteigen der Phenol-Reaktion, auf die Desorientierung der spezifischen Grundsubstanz der elastischen Fasern, bzw. auf die Kollagenisierung der Fibrillen folgern. Nach Verdauung mit Elastase verschwinden bei Jugendlichen sowohl die Anilin- und die Phenol-Reaktion der elastischen Fasern, als auch die spezifische Färbbarkeit derselben. Hingegen zeigt sich in den Gefässen älterer Individuen und in den Nierengefässen mit Hyperplasie der Elastica, nach Elastase-Verdauung keine Anilin-Reaktion, ebenso höhrt die Färbbarkeit auf, aber die Phenol-Reaktion besteht unverändert fort. Dieser Umstand würde beweisen, dass die spezifische Grundsubstanz der elastischen Fasern bei Jugendlichen fibrillär orientiert in die Faserstruktur eingebaut ist. In den pathologischen hyperplastischen Fasern zeigt sich eine hochgradige Verminderung dieses orientierten Einbaus, d. h. die Grundsubstanz ist in amorphem Zustand vorhanden.

LITERATUR

1. ALLEN: (1951) The Kidney. Grune & Stratton, New York, 380. — 2. ASCHOFF: (1908) Über Atherosclerose und andere Sclerosen des Gefäss-Systems. Beitr. zur Med. Klinik. Heft 1. — 3. BANGA: (1953) Thermal Contraction of Collagen and its Dissolution with Elastase. Nature **172**, 1099. — 4. BALÓ und BANGA: (1950) Az elastaze aktivitása. (Die Aktivität der Elastase) Kísérletes Orvostudomány **2**, 271. (Ungarisch.) — BANGA: (1952) Isolation and Crystallisation of Elastase from the Pancreas of Cattle. Acta Physiol. Hung. **3**, 317. — BALÓ, BANGA: (1950) The Elastolytic Activity of Pancreatic Extracts. Biochem. Jour. **46**, 384. — BALÓ, BANGA: (1953) Change in the Elastase Content of the Human Pancreas in Relation to Arteriosclerosis. Acta Physiol. Hung. **4**, 187. — BALÓ, BANGA, SCHULER: (1954) Vergleichende Untersuchungen über die Elastolyse der Gefässwand und des lig. nuchae in histologischen Schnitten. Acta Morph. Hung. **4**, 141. — BALÓ: (1954) Structure of the Elastic Fibres. Acta Morph. Hung. **4**, 124. — 5. BALÓ: Persönliche Mitteilung. — 6. DMITRIJEFF: (1897) Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosclerose. Ziegl. Beitr. Path. Anat. **22**, 207. — 7. ERŐS: (1951) Observations on Cerebral Arteriosclerosis. Jour. Neuropath. Exp. Neurol. **10**. 257. — 8. GILLMAN, PENN, BRONKS, ROUX: (1955) Abnormal Elastic Fibers. A. M. A. Arch. Path. **59**, 733. — 9. GÖMÖRI: (1952) Microscopic Histochemistry The University of Chicago Press. 65. — 10. GUBA, BANGA: (1954) Electron-Microscopic Examination of Elastin. Acta Morph. Hung. **4**, 123. — 11. HACKEL: (1927) Über den Bau und

Altersveränderungen der Gehirnarterien. Virch. Arch. **266**, 630. — 12. HUECK : (1920) Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosclerose. Münch. Med. Wschr. **535**, 573. — 13. KRZYSTALOWICZ : (1900) Inwieweit vermögen alle bisher angegebenen spezifischen Färbungen das Elastin und Elazin zu färben. Monatsh. prakt. Dermat. **30**, 265. — 14. LANSING, ROSENTHAL, ALEX, DEMPSEY : (1952) The Structure and Chemical Characterisation of Elastic Fibers as Revealed by Elastase und by Electron Microscopy. Anat. Rec. **114**, 555. — 15. LANSING, ROBERTS, RAMASARMA, ROSENTHAL and ALEX : (1951) Change with Age in Amino Acid Composition of Arterial Elastin. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **76**, 714. — 16. OPPENHEIM : (1918) Über den histologischen Bau der Arterien in der wachsenden und alternden Niere. Frankf. Ztschr. Path. **21**, 57. — 17. PEARSE : (1954) Histochemistry, Theoretical and Applied J. & A. Churchill Ltd. 1954. 87. — 18. ROMHÁNYI : (1955) Über die submikroskopische Struktur der elastischen Fasern. Acta Morph. Hung. **5**, 311. — 19. RÓNA, BALÓ, LÁBAS: (1950) Az arteriák elváltozásai essentialis hypertoniában. (Die Veränderungen der Arterien bei essentieller Hypertonie). Orv. Hetil. **91**, 1215. (Ungarisch.) — 20. SCHMIDT : (1938) Polarisationsoptische Analyse des submikroskopischen Baues von Zellen und Geweben. Abderhalden : Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien. Abt. V. Teil 10. 435. — 21. SCHULTZ : (1922) Über die Chromotropie des Gefässbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Bedeutung zur Arteriosclerose. Virch. Arch. **239**, 415. — 22. SCHWARZ : (1954) Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Altersveränderungen in der Media der menschlichen Aorta. Virch. Arch. **324**, 612. — 23. SCHWARZ, DETTMER : (1953) Elektronenmikroskopische Untersuchungen des elastischen Gewebes in der Media der menschlichen Aorta. Virch. Arch. **323**, 243. — 24. UNNA: (1895) Elastin und Elazin. Monatschr. prakt. Dermat. **20**, 365. — 25. WOLFF : (1928) Elastica und Pseudoelastica der grossen Arterien. Ein Beitrag zur Frage der Neubildung elastischer Membranen. Virch. Arch. **270**, 37. — 26. WOLPERS : (1944) Zur elektronenmikroskopischen Darstellung elastischer Gewebselemente. Klin. Wschr. **23**, 167. — 27. HALL, REED und TUNBRIDGE : (1955) Electronmicroscope studies of elastic tissue. Exp. Cell Res. **8**, 35.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОНКОЙ СТРУКТУРЫ ЭЛАСТИЧЕСКИХ ВОЛОКОН ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СОСУДОВ

М. НЕМЕТ-ЧОКА

Авторы исследовали при помощи поляризационнооптических методов, — применяя анилиновую и феноловую реакции — эластические волокна аорты, бедренной артерии, сосудов головного мозга и почек у 93 больных различного возраста. Было установлено, что по мере повышения возраста отрицательное двойное преломление эластических волокон при анилиновой реакции постепенно прекращается, в то время как под действием фенола отрицательное двойное преломление повышается. Особенно выраженно проявляется данное изменение в случае почечных сосудов с пластинчатой гиперплазией эластических волокон. Ввиду того, что анилиновая реакция зависит от ориентации специфического основного вещества, а феноловая реакция же связана с фибриллярной структурой мезенхимы, то из понижения анилиновой или же из повыщения феноловой реакций можно сделать заключения относительно дезориентации специфического основного вещества эластических волокон или же о коллагенизации фибрилл. У больных молодого возраста после обработки с эластазой прекращаются как анилиновая и феноловая реакции эластических волокон, так и специфическая окрашиваемость последних. В противоположность этому в сосудах больных более пожилого возраста и в почечных сосудах с гиперплазией эластических волокон после эластазного переварения не проявляется анилиновой реакции, и окрашиваемость также прекращается, в то время как феноловая реакция неизменно продолжает проявляться. Это обстоятельство указывает на то, что у больных молодого возраста специфическое основное вещество эластических волокон включено в фибриллярно ориентированном виде в структуру волокон. В случае патологических волокон с гиперплазией проявляется значительное уменьшение этого ориентированного включения, т. е. основное вещество находится в аморфном состоянии.

THE FINER STRUCTURE OF THE ELASTIC FIBRES IN PATHOLOGICALLY CHANGED VESSELS

M. NÉMETH-CSÓKA

The elastic fibres in the aorta, femoral artery, cerebral and renal vessels of 93 individuals were examined by a polarisation optical method, making use of the anilin and phenol reactions. It has been found that with ageing the negative double refraction in anilin of elastic fibres gradually ceases while there is a simultaneous increase in the negative double refraction induced by phenol. This phenomenon presents itself in a particularly marked manner in renal vessels showing a lamellar hypertrophy of the elastic elements. Since the anilin reaction depends on the orientation of the specific ground substance, while the phenol reaction is related to the fibrillar structure of the mesenchyma, the diminution of the anilin reaction suggests a desorientation of elastic fibres in the ground substance, and the increase in the phenol reaction appears to be indicative of a collagenisation of the fibrils. Specimens from young individuals lose on digestion with elastase their ability to react with phenol and anilin just as well, as they lose their specific staining. In contrast with this, elastase-digested specimens of blood vessels and of renal vessels with hyperplastic elastica fail to give the anilin reaction and do not take specific stains, although they retain their ability to react with phenol. This finding seems to indicate that in young age the specific ground substance of the elastic fibres has a fibrillar, oriented pattern within the fibre structure. In the fibres showing pathologic hyperplasia this oriented structural pattern is markedly diminished, *i. e.* the ground substance is amorphous.

Dr. Mihály NÉMETH-CSÓKA, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn

Prosektur des Hauptstädtischen Uzsoki-utca Krankenhauses, Budapest
(Oberarzt: K. FARKAS)

ÜBER DIE BASOZELLULÄREN KREBSARTEN DER HAUT

I. BETLÉRI und I. FODOR

(Eingegangen am 3. Mai 1955)

Mit der Frage der basozellulären Geschwulst hat sich unseres Wissens als erster JAKOB im Jahre 1827 befasst; später beschrieben BRAUN und SPIEGLER derartige Epithelwucherungen unter dem Namen Endotheliom.

1900 erschien die erste einschlägige Mitteilung KROMPECHERs und 1903 seine umfangreichere Monographie über die Basaliome. Ausser den vom Stratum germinativum der Haut ausgehenden Geschwülsten zählte er auch zahlreiche aus dem Zahnfleisch, der Pharynx, Nasenschleimhaut, dem Kehlkopf, Ösophagus, Speicheldrüsenausführungsgang, der Vagina, Cervix, Blase, Prostata, Mamma sowie dem pigmentösen Naevus stammende melanotische Tumoren dazu.

Die derart allgemeine Interpretation der Benennung basozelluläre Geschwulst hat sich nicht eingebürgert, vielmehr werden heute im allgemeinen die entsprechenden Geschwülste der Haut mit diesem Namen bezeichnet. Es muss bemerkt werden, dass KROMPECHERs bei der Einreihung so vieler Geschwülste in diese Gruppe dies nicht auf histogenetischer, sondern lediglich auf morphologischer Grundlage vornahm.

Er stellte fest, dass die Basaliome der Haut von der Epidermis ausgehen, dachte aber auch an die Möglichkeit,dass sie von Haarfollikeln,Talg und Schweissdrüsen stammen.

In seiner 1900 erschienenen Arbeit unterschied er vier Typen:

1. Die solide Tiefenwucherung der Basalschicht.
2. Zysten enthaltende Epithelnischen.
3. Glanduläre Form.
4. Parakeratin-Perlen bildendes Basaliom.

KROMPECHER betonte, dass es nicht möglich sei, die einzelnen Typen streng zu trennen, da Übergangsformen in beträchtlicher Zahl vorkommen.

Die Basaliome der Haut gruppierte er auch nach Körpergegenden, und zwar kommen

50% an Nase und Augenlidern,
20% an den Wangen,
10% an der Stirn,

5% an Oberlippe, Schädel, Ohren,
15% an anderen Stellen vor.

1908 demonstrierte MALLORY in dem Carcinoma basocellulare Gebilde, die den in embryonalen Haarfollikeln sichtbaren Fibrillen glichen und nahm infolgedessen an, dass diese aus der Haarmatrix stammten. Die gleiche Ansicht vertritt HAYTHORN, der ausserdem auf die Parallelität in der Entwicklung der Zahnkeime und Haarfollikel bzw. auf die morphologische Ähnlichkeit zwischen. Adamantinom und basozelulärem Krebs hinweist. Der letztgenannte Autor bestreitet auf Grund von 144 Fällen einen Zusammenhang mit der Epidermis

BORRMANN stützt sich im wesentlichen auf COHNHEIMs Theorie, indem er annimmt, dass diese Geschwülste aus abgeschnürten embryonalen Epithelkeimen entstehen, und den Zusammenhang mit der Epidermis für sekundär hält.

Erwähnt sei auch der Standpunkt MIESCHERs, der die basozellulären Tumoren der Haut von in hydradenoider Richtung differenzierten («nicht indifferenten») Zellen ableiten zu müssen glaubt.

SZODORAY beschrieb basaliomartige Teile bzw. adenozystischen sog. BROOKEschen Tumor in Talgdrüsenmuttermalen und zieht die Möglichkeit in Betracht, dass in diesen Fällen zusammen mit dem Talgdrüsennaevus auch die geschwulstige Wucherung vielleicht aus embryonal verirrten Keimen stammt.

Nach KROMPECHER hat sich zum erstenmal BRODERS statistisch mit der Frage befasst. Seine Angaben beziehen sich auf 268 Hautgeschwülste, und beachtenswerterweise kommen in seinem Material mehr Frauen vor (3 : 2). BRODERS stellt fest, dass der basozelluläre Krebs bei Farmern häufiger auftritt als in anderen Berufen. Die Familien- und persönliche Tumoranamnese kann seiner Ansicht nach vernachlässigt werden.

Erwähnenswert sind im Zusammenhang mit vorstehender Feststellung die Angaben von VÁNDOR und HERENDI in der ungarischen Literatur. Diese Autoren heben bei basozellulären Karzinomen die Wichtigkeit der karzinomatösen Familienbelastung hervor. Im übrigen bestätigen sie den Standpunkt von GLASUNOW, da in ihrem Material der Basalzellenkrebs sowohl an glatter wie an grober Gesichtshaut den Verwachsungen der Gesichtsfortsätze entsprechend häufiger vorkam. Basaliome des Rumpfes sahen sie hauptsächlich an Stellen, die Reibung ausgesetzt waren. Auch in ihrem Material kommen in grosser Zahl Personen vor, die sich im Freien betätigen.

GLASUNOW untersuchte im Onkologischen Institut zu Leningrad 254 aus der Haut stammende basozelluläre Karzinome und sieht den genetischen Zusammenhang mit den embryonalen Spalten als erwiesen an. Er bekräftigt OWENs Angaben, welcher bestreitet, dass echter basozellulärer Krebs auch an Schleimhäuten vorkommt. GLASUNOW äussert sich in der strittigen Frage, ob die Benennung Carcinoma richtig sei. Unter Hinweis auf die Ähnlichkeit dieser Geschwulst mit den Karzinoiden des Darms befürwortet er die Vermeidung dieses Ausdrucks.

McFARLAND, CICCONE und GELEHRTER überprüften GLASUNOWs Angaben über die embryonalen Spalten und bestätigten sie. Sie betonten, dass bei planozellulären Karzinomen ein ganz anderes Verhältnis zu diesen Spalten vorliege.

Zweck unserer eigenen Untersuchungen war, zwischen der Lokalisation und histologischen Struktur der basozellulären Geschwülste einen Zusammenhang zu suchen. Es ist bekannt, dass diese an gewissen Körpergegenden — vor allem am Gesicht — häufig vorkommen und auch an diesen meist den embryonalen Spalten entsprechend anzutreffen sind. Es ergibt sich daher die Frage, ob es sich um echte Geschwülste oder in einem Teil der Fälle lediglich um Gewebsentwicklungsstörungen handelt. Diese Fragen liessen die histologische Untersuchung eines grösseren Materials begründet erscheinen.

Es wurden 787 vom Krankenmaterial des Onkologischen Instituts des Krankenhauses in der Uzsoki utca stammen de Hautbasaliome histologisch untersucht. Wir versuchten zu bestimmen, ob die in der Umgebung der embryonalen Spalten befindlichen Basaliome einen besondeern Typ repräsentieren. Ferner suchten wir den Ausgangspunkt der Geschwulst und waren bestrebt, die histologisch benigneren und maligneren Typen zu differenzieren (Polymorphie, Anzahl der Mitoseformen usw.). Wir berücksichtigten auch, ob die Veränderung ulzerös war und suchten einen Zusammenhang zwischen dem Typus der histologischen Struktur und der «Malignität». Endlich untersuchten wir auch das Verhältnis zwischen Parenchym und Stroma. Zur Festellung der Lokalisation benutzten wir die Krankenblätter der Patienten, auf denen dieses zeichnerisch festgelegt war. Die Einteilung der Typen nahmen wir im wesentlichen ähnlich wie KROMPECHER vor, mit dem Unterschied, dass wir die retikulären und plexiformen Geschwülste in eine gesonderte Gruppe einreihten und die glandulären und zystischen Gruppen vereinten, da es sich bei diesen im allgemeinen nur um gradmässige Unterschiede handelt.

Einige Autoren (LEVER, ELLEN) führen mehr Typen an, doch sind wir der Meinung, dass verschiedene von diesen nur gradmässig voneinander abweichen.

Unsere Resultate lassen sich zahlenmässig folgendermassen zusammenfassen :

Es wurden 787 Geschwülste an 705 Personen untersucht. In 10,63% der Fälle handelte es sich um multiplexe Veränderungen (67 zweifache, 6 dreifache, je 1 vierfache und fünffache).

Das durchschnittliche Alter der Kranken war 63,4 Jahre (der jüngste war 24, der älteste 88 Jahre alt). Dies entspricht den Literaturangaben ; als interessant sei jedoch die Mitteilung von GOLDSMITH und FREUDENTHAL erwähnt, die am Gesicht und Hals eines 7jährigen Knaben zahlreiche basozelluläre Gebilde sahen, die im Alter von 5 Jahren zum erstenmal auftraten. PAUL und INGLIS teilten den Fall eines zweijährigen Kindes mit, an dessen Gesicht

sich mehrere basozelluläre Geschwülste befanden. Interessanterweise handelte es sich in beiden Fällen um das Epithelioma adenoides cysticum (BROOKE) genannte Veränderung.

51,26% unserer Fälle waren Frauen, 48,74% Männer.

243 Geschwülste (d. h. 30%) waren ulzerös.

Bei 26% unserer Schnitte (in 205 Fällen) vermochten wir einen Zusammenhang mit der Epidermis sicher nachzuweisen. Einen Zusammenhang mit Haarfollikeln stellten wir zu 3,2% (in 25 Fällen) fest.

Histologische Anzeichen einer ausgeprägten Polymorphie, mehrfacher Kernteilung und im allgemeinen der Malignität fanden wir nur zu 15% (118 Fälle). Die Verteilung dieser 15% unter den einzelnen Typen ergab keine bewertbaren Unterschiede.

Beim Vergleich des klinischen Verlaufs der Basaliome polymorpher und weniger polymorpher Struktur konnten wir feststellen, dass die Kranken beider Gruppen auf die übliche Strahlenbehandlungsmethode gleich gut reagierten, so dass also diesem Fall aus dem Gewebsbild nicht auf den klinischen Verlauf gefolgert werden kann. Es sei bemerkt, dass diese histologischen und klinischen vergleichenden Untersuchungen noch durch weitere eingehende Analysen bzw. fortgesetzte Beobachtungen an den Kranken vervollständigt werden müssen.

85,3% sämtlicher Geschwülste befanden sich am Kopf (672 Fälle), 14,7% am Rumpf (115 Fälle). Von den am Kopf befindlichen lagen 94,6% (673 Fälle) über der den Gehörgang mit dem Mundwinkel verbindenden Linie, 5,4% (37 Fälle) darunter. PUHR hält die über dieser Linie befindlichen Basaliome unbedingt für gutartig. Wir können dies nicht bestätigen. Auch die Ansicht KISFALUDYs spricht dagegen, der die im Augenwinkel lokalisierten Basalzellenkrebse für besonders bösartig hält.

Mit den embryonalen Spalten lassen sich topographisch 72,17% (568 Fälle) in Zusammenhang bringen, während 27,83% (165 Fälle) keinen Zusammenhang aufweisen. In bezug auf die Typeneinteilung besteht zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied!

Die Aufteilung nach Körpergegenden und das Zahlenverhältnis der Typen werden auf der Tabelle I veranschaulicht.

Aus der Tabelle geht hervor, dass jeder Typ an jeder Körpergegend vorkommen kann ; es besteht also hinsichtlich der Gewebsstruktur kein augenfälliger Unterschied, doch sind zwischen den Geschwülsten der einzelnen Regionen geringe Differenzen vorhanden, z. B. beobachteten wir im inneren Augenwinkel, wo wir im Gegensatz zu den 8 Tumoren des äusseren Augenwinkels 62 Geschwülste feststellten, in der Mehrzahl die adenozystische Form. Ebenso verhielt es sich bei den Basaliomen auf der Schädeldecke, in der Lippenregion und am Hals.

Metastasenbildung haben wir in keinem Fall beobachtet!

Tabelle I

	I. Simplex.	II. Reticul. plexif.	III. Adenocyst. cylindroid	IV. Kerat.	Insgesamt.	%
Stirn	27	6	18	2	53	6,7
Schläfe	32	4	16	1	53	6,7
Ohr	12	4	9	—	25	3,2
Ohrnähe	12	3	7	—	22	2,7
Scheitel	1	—	5	—	6	0,8
Äusserer Augenwinkel	3	2	3	—	8	1,0
Innerer Augenwinkel	21	6	34	1	62	7,9
Augenlid	13	5	15	—	33	4,2
Nasenwurzel	23	3	15	2	43	5,5
Nase	68	33	60	4	165	21,0
Nasolab. Falte	31	9	33	3	76	9,7
Wange	65	14	48	4	131	16,6
Oberlippe	8	3	10	—	21	2,7
Lippenröte	1	—	4	—	5	0,6
Kinn	4	1	4	—	9	1,1
Hals	5	—	9	2	16	2,0
Rumpf	17	9	16	1	43	5,5
Glieder	6	1	5	—	12	1,5
Anus und Nähe	1	—	1	—	2	0,3
Vulva	2	—	—	—	2	0,3
Insgesamt	352	103	312	20	787	
	44,7%	13,1%	39,6%	2,5%		

Nach Untersuchung der annähernd 800 Tumoren vermögen wir in einigen Fragen des Basalzellenkrebses Stellung zu nehmen. Hinsichtlich des Ausgangspunktes der Geschwulst können wir KROMPECHERS ursprünglichen Standpunkt bekräftigen. Wenn wir berücksichtigen, dass das Probeexzindat nur einen kleinen

Teil der Geschwulst enthält und unsere Fälle nicht an Serienschnitten untersucht, aber auch so in 26% der Fälle als Ausgangspunkt die basale Epidermisschicht nachgewiesen werden konnte, müssen wir annehmen, dass die Basaliome in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von hier ausgehen. In 25 Fällen konnten wir den Ursprung in den Haarfollikeln nachweisen. Indessen vermögen wir uns nicht der Auffassung HAYTHORNs anzuschliessen, wonach alle Basaliome aus Haarfollikeln stammen. Nach dieser Ansicht müssten diese Geschwulstarten auf der haarigen Kopfhaut und den mit Bart bedeckten Gebieten in grös-

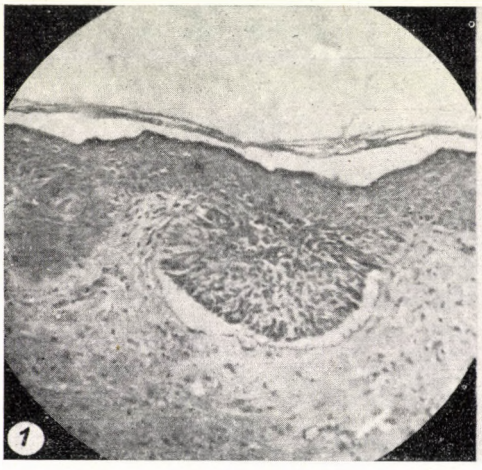


Abb. 1. Kompakte Zellnische eines beginnenden Basalzellenkrebses

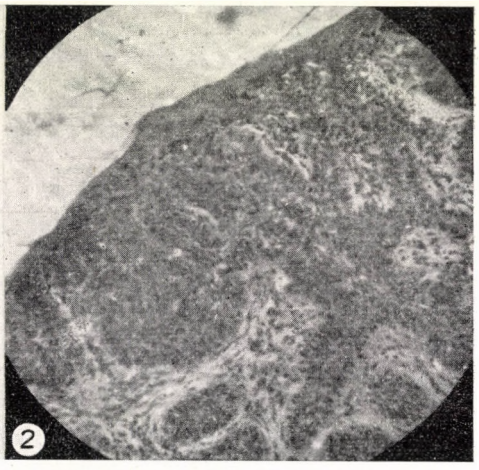


Abb. 2. Retikulär differenzierte Geschwulst mit einigen schon abgesonderten Epithelnischen

serer Zahl vorkommen. Auch die Auffassung MIESCHERS, wonach alle Basaliome aus hydradenoid differenzierten Zellen stammen, können wir nicht bestätigen. Eine überzeugende Beziehung zu Schweissdrüsen haben wir in keinem Falle gesehen, lediglich eine Geschwulst zeigte eine diesen ähnliche Struktur (Abb. 3). Eine Verwandtschaft der basozellulären Krebsarten mit den Hautbildungen erkennen auch wir an und legen dieser — in Übereinstimmung mit HUECK — auch in der Morphogenese Bedeutung bei. Die von der Basalschicht des Epithels ausgehenden Tumoren weisen mit den verschiedenen Entwicklungsstadien der Hautbildungen zahlreiche morphologische Ähnlichkeiten auf. Im embryonalen Leben entstehen auch die Hautgebilde durch Wucherung der basalen Zellen ins — anfangs kompakte — Chorium und differenzieren sich erst später in verschiedener Richtung. Hiernach sind die basozellulären Tumoren als Hautgebilde aufzufassen, die auf einer niedrigen Stufe der Differenzierung stehenbleiben und geschwulstig wuchern. Eine gewisse Differenzierung in Richtung der Hautgebilde ist auch bei den Basaliomen zu beobachten. Im Zehntrum der

mit der Oberfläche zusammenhängenden, anfangs kompakten Geschwulstnischen (Abb. 1) entsteht — ähnlich wie bei der Entwicklung der Haarfollikel — eine sich mit Eosin hellrosa färbende Homogenisation, Verhornung. Dies ist die von KROMPECHER beschriebene und in eine besondere Gruppe eingereihte keratoide Form (Abb. 5). Wenn das homogenisierte Gebiet zerfällt und sich entleert, entsteht einer der Typen der zystischen Geschwulst. Mit dieser Verwandschaft zu den Hautgebilden ist — zumindest teilweise — die Vielfalt der Basaliome zu erklären. In den von der Epidermis oder auch von Haarfollikeln ausgehenden Tumoren lässt sich das KELLNERsche organoide («O») und retikuläre («R»)

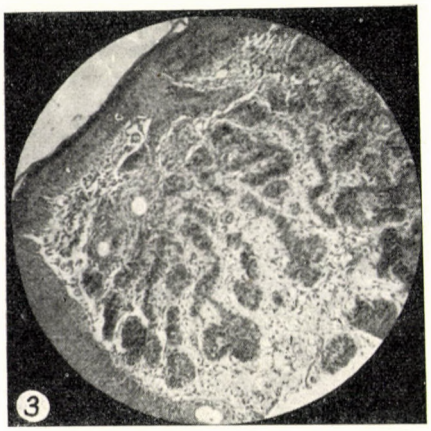


Abb. 3. An Schweissdrüsen erinnernde Form (weitere reticuläre «Auflösung»)

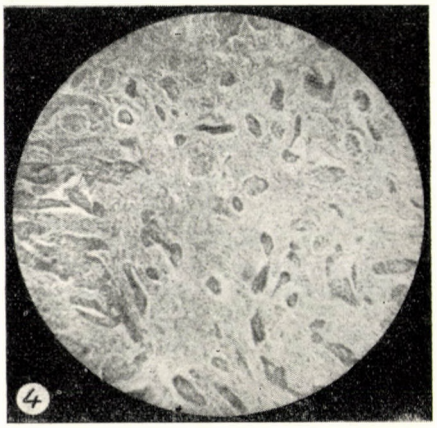


Abb. 4. Kleine Geschwulstnischen im sklerotischen Bindegewebe

Wachstum in vielen Fällen gut demonstrieren. Das Gewebsbild wird häufig vom retikulären Wachstum beherrscht, und die Autoren halten dieses im allgemeinen für einen besonderen morphologischen Typ (Abb. 2). Ein anderer Faktor, der in der Morphogenese eine Rolle spielt, ist das Verhältnis bzw. die Wechselwirkung zwischen Stroma und Parenchym, Epithel und Bindegewebe. Wir messen diesem besondere Bedeutung bei, weil wir annehmen, dass sich die Basaliome dem Organismus gegenüber viel weniger variierend verhalten als zahlreiche mikromorphologische Typen, die wir beobachten können, so dass die Entwicklung der Typen — wenigstens zum Teil — von dem im engeren oder weiteren Sinne verstandenen Milieu der Geschwulst abhängt. Es ist bekannt, dass manchmal grosse, kompakte Zellnischen beinahe unbeschränkt wachsen und insbesondere, wenn sie die Cutis verlassen, oder noch eher, wenn sie den Knochen erreichen, zu bedeutender Destruktion fähig sind (KISFALUDY, BOYD). In anderen Fällen sind im kompakten Bindegewebe kleine, gut umschriebene Geschwulstzellgruppen zu sehen; die Kerne der Geschwulstzellen sind zusammengeschrumpft, mitotische Formen sind nicht

sichtbar. Dies ist zweifellos als eine Abwehrerscheinung des Stromas anzusehen (Abb. 4).

Zwischen den beiden erwähnten extremen Fällen im Verhältnis zwischen Stroma und Parenchym lassen sich zahllose Übergangsformen beobachten.

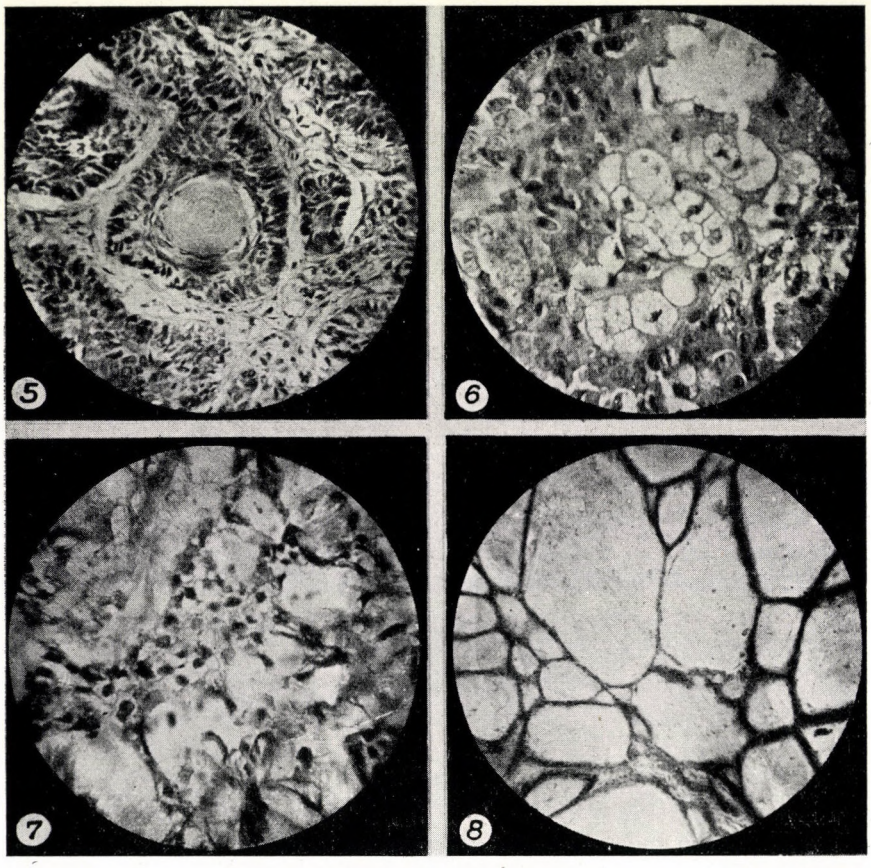


Abb. 5. Hornperlenbildung

Abb. 6. Gruppe muköser Geschwulstzellen. Im oberen Teil des Gesichtsfeldes ein schon entstandener Hohlraum

Abb. 7. Ausgeprägte zylindroide Umwandlung

Abb. 8. Pseudoazini in einem ausgeprägt adenozystisch degenerierten Basaliom

Einmal bildet das Stroma rings um die Geschwulstnischen einen homogenen, hyalinen Saum, gleichsam eine verbreiterte Basalmembrane, ein andermal lockert sich das ans Epithel grenzende Bindegewebe und erleidet eine muköse Umwandlung. Während des langsamen Wachstums der Geschwulst umgeben die Epithelnischen die einzelnen bindegewebigen Papillen, und die Papillen werden

vollständig mukös. In der entsprechenden Schnittebene tritt dies im Bilde des im Geschwulstparenchym befindlichen, mit Schleim gefüllten drüsenartigen Lumens in Erscheinung, das von den Geschwulstzellen rosettenförmig umgeben ist. Auf diese Weise kann der adenozystische oder zylindroide Typ entstehen. Für die Entstehung der Schleimsubstanz gibt es zwei Erklärungen. Nach der von MASSON stammenden wird die Schleimsubstanz von den Epithelzellen sezerniert und gelangt von hier ins Bindegewebe. Nach LEROUX ist es die Grundsubstanz des Bindegewebes, die mukös degeneriert. Die Untersuchungen von LENGYEL bestätigen letztgenannte Auffassung. In unserem eigenen Material liess sich der Schleim nur bei einem Teil der Fälle mit Hyaluronidase verdauen, und zwar gerade in jenen Fällen nicht, wo der epitheliale Ursprung auch auf Grund der histologischen Untersuchung wahrscheinlich schien (mukös gewordenes Gebiet im Zentrum eines grösseren Epithelzapfens).

Die adenozystische Form kann auch infolge Degeneration der Geschwulstzellen entstehen. Häufig lockert sich die Struktur in kompakten Zellnischen ; in den Zellen und zwischen diesen treten Vakuolen auf, die Zellen werden sternförmig (Degeneration stellaire, DUBREUILH und ANCHÉ). Die Vakuolen werden immer grösser, verschmelzen miteinander, und ein Teil der Zellen geht mukös zugrunde. Die verbleibenden Zellen umgeben die mit Schleimsubstanz gefüllten kleinen Hohlräume ebenfalls drüsenlumenartig. Es verschmelzen immer mehr Hohlräume, bis sich schliesslich ein beinahe an die Schilddrüse erinnerndes Bild entwickelt (Abb. 6, 7, 8).

Die Gestaltung des Verhältnisses zwischen Stroma und Parenchym kann auch von äusseren Faktoren — z. B. der Wirkung von Röntgenstrahlen — beeinflusst werden.

Unserer Ansicht nach sind die meisten basozellulären Geschwülste anfangs in der Form ziemlich einheitlich. In der Entwicklung der einzelnen charakteristischen Typen kommt neben der Verwandschaft mit den Hautgebilden der Wechselwirkung von Stroma und Parenchym bzw. den im Parenchym und Stroma vor sich gehenden sekundären degenerativen Prozessen entscheidende Bedeutung zu. Häufig sehen wir in einer Geschwulst sämtliche Typen in bizarrer Einheit ; der Übergang von einem zum andern kann sehr variabel sein.

Kurz sei auch die Theorie erwähnt, wonach die basozellulären Krebsarten — auf dysontogenetischer Grundlage — von den beim Verschluss der embryonalen Gesichtsspalten verrirten Keimen stammen. Auch wir sahen gehäuft an jenen Gesichtsteilen Basaliome, wo sich in einem Entwicklungsstadium viele derartige Spalten befinden (Nase, Augenwinkel, nasolabiale Falte), so dass wir es für wahrscheinlich halten, dass die Verschlusslinien Prädilektionsstellen für die Entstehung des Basalzellenkrebses bilden. Doch ist beachtenswert, dass diese Gebiete der Sonnenbestrahlung und allen anderen meteorologischen Einwirkungen am stärksten ausgesetzt sind. BOYD erwähnt, dass in Australien, wo die Sonnenstrahlung sehr stark, der Feuchtigkeitsgehalt der Luft hingegen

niedrig ist, diese Krebsart häufig vorkommt. Wir glauben, dass diese Faktoren bei der Entstehung der in diesen Gebieten häufiger auftretenden basozellulären Krebsfälle eine wichtige Rolle spielen.

Zusammenfassung

787 Basalzellenkrebse an 705 Personen wurden histologisch untersucht, um festzustellen ob zwischen den Geschwülsten der einzelnen Körperteile bzw. der Struktur der Tumoren ein Zusammenhang besteht. Die Untersuchungen ergaben, dass ein derartiger Zusammenhang — vom inneren Augenwinkel abgesehen, wo in der Mehrzahl die adenozystische Form auftritt — nicht vorliegt.

Aus den histologischen Typen kann auch nicht auf den klinischen Ablauf gefolgert werden bzw. können die ausgesprochen bösartig verlaufenden Basalzellenkrebse von jedem Typ ausgehen.

Bei 26% der Schnitte konnte ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Epidermis nachgewiesen werden, ohne dass die Fälle auf Serienschnitten untersucht wurden. Dies bestätigt im Gegensatz zur Auffassung zahlreicher Autoren den ursprünglichen Standpunkt KROMPECHERS in bezug auf den Ausgangspunkt der Basalzellenkrebse.

Der grösste Teil der basozellulären Geschwülste ist anfangs in der Form ziemlich einheitlich. In der Entwicklung der einzelnen charakteristischen Typen kommt neben der Verwandtschaft mit Hautgebilden der Wechselwirkung zwischen Stroma und Parenchym bzw. den im Stroma vor sich gehenden sekundären degenerativen Prozessen entscheidende Bedeutung zu.

Die Kumulation der Geschwülste im Gesicht wird in Übereinstimmung mit anderen Autoren teils auf die embryonalen Spalten, teils auf meteorologische und Strahlenwirkungen zurückgeführt.

Metastasenbildung wurde in keinem Fall beobachtet.

LITERATUR

1. BOYD : (1954) Textbook of Pathology. VI. Ausgabe. Lea und Febiger, Philadelphia. — 2. BRAUN, SPIEGLER BORRMANN, OWEN : zit. GLASUNOW. — 3. CHURCHILL—DAVIDSON u. JOHNSON : (1954) Rodent ulcers : an analysis of 711 lesions treated by radiotherapy. Brit. Med. J. **1**., 1465. — 4. DE NAVASQUEZ : (1941) Metastasing basal-cell carcinoma. J. Path. Bact. **53**, 437. — 5. EPSTEIN : (1931) Die Beziehungen von Haar und Hautfarbe zum Hautepithcliome. Arch. Dermat. **164**, 304. — 6. GLASUNOW : (1933) Über das Wesen und die Histogenese des sog. Basalzellenkrebses. Frankfurt. Zschr. Path. **46**, 140. — 7. GOLDSMITH u. FREUDENTHAL : (1935) Epithelioma Adenoides Cysticum. Proc. Roy. Soc. Med. **28**, 1528. — 8. HAYTHORN : (1931) Studies on the histogenesis of the so-called basalcell carcinoma. Am. Jour. Cancer **15**, 1969. — 9. HOLZGRAEFE : zit. WILLIS. — 10. HUECK : (1953) Morphologische Pathologie. Thieme, Stuttgart, S. 300. — 11. KELLNER : Wachstum und Streuung des Krebses im Organismus (russisch). Acta Morph. Hung. **1**, 137. — 12. KISFALUDY : persönliche Mitteilung. — 13. KROMPECHER : (1900) Der drüsenartige Oberflächenepithelkrebs (Carcinoma adenoides, epitheliale). Beitr. Path. Anat. **28**, 1. — 14. KROMPECHER : (1903) Der Basalzellenkrebs. Fischer, Jena. — 15. LAWRENCE : (1941) Basal-cell epithelioma of the anus. Two cases. Arch. Surg. **43**, 88. — 16. LENGYEL u. VÉRTES : (1953) Beiträge zur dermatologischen Bedeutung der Hyaluronsäure. Orv. Hetil. **24**, 657. (ungarisch). — 17. MALLORY : zit. HAYTHORN. — 18. MCFARLAND, CICCONE, GELEHRTER : (1935) On the dysontogenetic origin of basal-cell carcinoma. Am. Jour. Cancer **26**, 273. — 19. MIESCHER, G.: (1949) Zur Histologie und Histogenese der Basalzellkarzinome (Basaliome). Schweiz. Med. Wschr. **24**, 551. — 20. MOLESWORTH : (1927) Rodent ulcer. Med. J. Austral. *I.*, 878. — 21. PAUL u. INGLIS : (1927) Case of epithelioma adenoides cysticum (Brooke). Brit. J. Derm. Syph. **39**, 195. — 22. PUHR : (1943) Chirurgische Pathologie (ungar). MOKT Budapest, 222. — 23. SZODORAY : (1932) Relations between nevus sebaceus and epithelioma ; report of case. Acta Dermato-vener. **13**, 1. — 24. VÁNDOR und HERENDI : (1951) Über Hautkrebsarten in Verbindung mit 500 Fällen (ungarisch). Orv. Hetil. **37**, 1191. — 25. WAKELEY u. CHILDS : (1949) Basal-cell carcinoma (Rodent ulcer) with special reference to lesions on neck, trunk and limbs. Brit. Med. J. **1**, 737. — 26. WILLIS : (1948) The Pathology of Tumors. Mosby, St. Louis. — 27. WILSON : (1941) Basal-cell carcinoma of the vulva. Arch. Surg. **43**, 101.

О БАЗОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ КОЖИ

И. БЕТЛЕРИ и И. ФОДОР

Авторами было проведено гистологическое исследование 787 случаев базоцеллюлярного рака кожи над 705 больными, также как и статистическая обработка полученного материала. Они поставили себе целью выявить, имеется ли связь между возникновением рака в отдельных областях тела и тканевой структурой опухоли. Они установили что за исключением внутреннего угла век, где появляются некоторые аденокистозные формы такой связи нельзя выявить.

Согласно авторам, из гистологических типов нельзя сделать заключения относительно клинического течения, то-есть выраженно злокачественные формы базоцеллюлярного рака могут исходить из каждого типа.

В 28% срезов авторам удалось выявить непосредственную связь с эпителием и без исследования серийных срезов. В противоположность мнению ряда авторов это подтверждает первоначальный взгляд *Кромпехера* о происхождении базоцеллюларного рака кожи.

По мнению авторов формы базоцеллюлярного рака кожи в начале довольно единообразные. При образовании отдельных характерных типов решающую роль играет — помимо родства с кожными образованиями, — взаимодействие стромы и паренхимы, или же вторичные дегенеративные процессы, протекающие в строме и в паренхиме.

Накопление опухолей на лице авторы объясняют в согласии с мнением других авторов отчасти с зародышевыми щелями, а отчасти с действием метеорологических и прочих лучей.

Образование метастаз не наблюдалось ни в одном случае.

BASAL CELL CANCERS OF THE SKIN

I. Betléri and I. Fodor

787 basal cell cancers of the skin from 705 individuals have been examined histologically. The results have een subjected to statistical analysis. Attempts have een made to determine hether a correlation existed between the str cture of the tumours and their localisation in different regions of the body. It has been shown that no s ch correlation exists, except for the internal ocular angle, where the adenocystic form is prevalent.

It has been found that the histological types permit no conclusions to be drawn concerning the clinical course and that basal cell cancers of definite malignancy may develop from any of the types.

Serial sections have not been studied, but a direct connection between tumours and epidermis could be demonstrated in 28 per cent of the sections. This finding is in disagreement with the view supported by numerous authors and corroborates *Krompecher*'s original standpoint on the origin of basal cell ca cers.

In the opinion of the authors, basal cell cancers are initially rather uniform in morphology. Apart from a close relationship to cutaneous str ctures, the development of the different characteristic types is decisively influenced by an interrelationship between stroma and parenchyma and by secondary degenerative processes taking place in parenchyma and stroma.

In agreement with other authors, the factors responsible for the high incide ce of basal cell cancers of the face are believed to be meteorological and radiation effects, as well as the presence of embryonic branchial clefts.

Formation of secondary deposits was encountered in none of the cases.

Dr István Betléri
Dr István Fodor
Budapest, Uzsoki u. kórház, Ungarn

Klinik für Dermatologie und Venereologie der Medizinischen Universität, Debrecen
(Vorstand: Prof. L. SZODORAY)

ÜBER DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BLASENBILDUNG UND ZELLATMUNG

L. SZODORAY, KLÁRA TUZA, A. SELÉNYI und A. KOCSIS

(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Die Mehrzahl der Forscher erblickten auf Grund von Untersuchungen über die Wirkungsart blasenziehender Mittel die Hauptursache der Blasenbildung in einer unter der Einwirkung verschiedenartiger Agenzien sich einstellenden Atmungshemmung (G. STÜTTGEN, VÁMOS, VÉRTES und RÁCZ [2] usw.). STÜTTGEN [1] führtes eine einschlägigen Versuche unter anderen mit Harnstoff aus; nach intrakutaner Injektion einer 20%-igen Harnstofflösung wird nach 12—15 Minuten Hautblasenbildung ohne nennenswerte subjektive Erscheinungen beobachtet. Niedrigere Harnstoffkonzentrationen führen keine Blasenbildung herbei. Den Zusammenhang zwischen Harnstoffkonzentration und Zellatmung im Warburg-Apparat untersuchend, wurde es festgestellt, dass die mindeste blasenbildende Konzentration mit der vollen atmungslähmenden Konzentration übereinstimmt. Die Bestimmungen der Dehydrogenase-Aktivität mit Hilfe des Thunbergschen Verfahrens zeitigten ein gleichartiges Ergebnis. Dessenungeachtet vertreten eine Anzahl älterer [7] und neuerer Verfasser die Ansicht, die Hemmung der Zellatmung sei nicht der alleinige Faktor im Zustandebringen der Vesikation. STÜTTGEN [4] konnte die blasenziehende Wirkung der Sympatholytika bei der Duringschen Krankheit feststellen. Auch RAJKA [3] stellte fest die Wirksamkeit von Sympatholyticis und die Hemmwirkung von Azetylcholin auf die Blasenbildung.

Bei der histologischen Untersuchung der Hautblasen zeigte es sich, dass dieselben in Bezug auf ihrer Anordnung und Entstehung in zwei Gruppen geteilt werden können; einesteils intraepithelial entstehende, sog. intraepidermale, und andererseits subepithelial entstehende, sog. subepidermale Blasen. Bei der Untersuchung des Histomechanismus der Vesikantien ergab es sich, dass einige unter ihnen intraepidermale, andere hingegen subepidermale Blasen in der Haut zustandebringen. So führen der Harnstoff und teilweise auch das Kantharidin zu intraepithelialer, wohingegen das Jodmonoazetat zu subepidermaler Blasenbildung. Auch dieser Unterschied weist darauf hin, das ihr Wirkungsmechanismus, bzw. ihr Angriffspunkt auf den Gewebselementen verschieden ist. In dieser Beziehung weisen die artefiziellen Blasen eine Analogie

mit dem Gewebsaufbau der verschiedenartigen vesikulären Dermatosen auf. Letztere werden nähmlich bezüglich ihrer Histomorphologie in zwei Gruppen geteilt: 1. Blasenbildung zufolge einer in den Zellen der Stachelschicht der Epidermis eintretenden Entartung mit Lösung des Epithelzellen (Akantholyse), deren Typ die Pemphigusblase darstellt. 2. Die Gruppe der mit subepidermaler Blasenbildung (Epidermolyse) einhergehenden vesikulären Dermatosen, zu welcher die Dermatitis herpetiformis Duhring, das Erythema exsudativum multiforme, die toxikodermalen, sowie Brand- und Erfrierungsblasen, usw. gezählt werden. Es muss dabei bemerkt werden, dass diese histologische Klassifizierung keineswegs dem Problem der Aetiologie präjudiziert: was uns aber überhaupt keine Entscheidung darüber gestattet, ob der Pemphigus und die Duhringsche Dermatitis eine identische oder verschiedene Ätiologie haben. Obwohl die beiden genannten Krankheitsbilder bekannterweise nicht selten ineinander übergehen können, so weisen sie doch in Bezug auf Histologie, Prognose, Serumeiweissspiegel, Jodempfindlichkeit und in anderen pathologischen Einzelheiten Unterschiede auf.

Im Laufe des vergangenen Jahres untersuchten wir, — auf Grund von Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Zellatmung und Blasenbildung — die Dehydrogenase-Aktivität bei zahlreichen mit Blasenbildung einhergehenden Prozessen. Zu diesem Zwecke haben wir in unseren histochemischen Untersuchungen das von KOHN und JERCHEL zum ersten Male in die Biologie eingeführte (1941) Tetrazoliumchloridverfahren [5] in Anwendung gebracht, wogegen wir uns in pathophysiologischen Versuchen des Thunbergschen Verfahrens bedienten.

Bei der Anwendung des Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) Verfahrens hielten wir die exzidierten Schnitte 12 Stunden lang im Eisschrank bei 0° bis —4° C, sodann wurden sie eine Stunde in einer (mittels Dinatriumhydrophosphat und Kaliumdihydrophosphat auf pH 7,3 gepufferten) 1%-igen Triphenyltetrazoliumchloridlösung inkubiert; nachher wurden Gefrierschnitte verfertigt, die mit Hämatoxylin oder Methylenblau nachgefärbt wurden. An den Stellen der Dehydrogenase-Aktivität bilden sich aus dem TTC durch Wasserstoffaufnahme rotgefärbte unlösliche Formazankristalle, welche für die Enzymaktivität bezeichnend sind. Es wurden in dieser Weise Blasenanteile aus 11 Fällen von Pemphigus, 6 Fällen von Dermatitis herpetiformis Duhring, 4 Kantharidinblasen und einem Fall von Epidermolysis bullosa h. untersucht. Bei der Durchmusterung der histologischen Präparate konnte ausnahmslos bei allen untersuchten Pemphigusfällen das Auftreten *einer starken Formazankristallbildung* (Fig. 1. u. 2.) beobachtet werden. Diese zeigte sich im Gebiete der Blase und in deren Umgebung in der Epidermis — insbesonders in den untersten Zellreihen derselben — und in etwas geringeren Masse auch in Blasengrund, in der oberen Koriumschicht; die Kristallbildung übertraf in mehreren Fällen die TTC-Reaktion des normalen Epithels.

Demgegenüber war bei unter den 6 Fällen von Duhringscher Dermatitis, sowie bei Epidermolysis bullosa hereditaria, schliesslich bei 4 Fällen von Kantharidinblase eine Formazankristallbildung in den meisten Präparaten überhaupt nicht, in den übrigen lediglich in Spuren zu finden. (Fig. 3. 4. u. 5.) In einem einzigen, laut klinischen Verlauf und Symptomen als Dermatitis herpetiformis imponierenden Falle erhielten wir eine starke Formazanreaktion in der Umgebung der Blasen. Diese Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, dass bei den letztgenannten Prozessen — im Gegensatz zum Pemphigus — tatsächlich eine herabgesetzte Zellatmung vorhanden ist. Dieser Umstand ist geeignet, jene Blasenentstehungstheorie zu bekräftigen, in deren Mittelpunkt die Hemmung der Zellatmung steht. Dagegen besteht histochemisch sowohl in der Blasendecke, als auch in der Nachbarschaft der Pemphigusblase eine gesteigerte Dehydrogenase-Aktivität, welche diese des gesunden Epithels übertrifft. Dieser Umstand liefert jedoch einen Hinweis darauf, dass die Blasenbildung — namentlich in ihrer intraepidermalen Erscheinungsform — nicht allein auf Atmungshemmung beruht.

In Anbetracht der Tatsache, dass die histochemischen Verfahren des Enzymnachweises hauptsächlich in quantitativer Hinsicht mannigfache Fehlerquellen (Diffusion usw.) aufweisen, erweiterten wir die diesbezüglichen Forschungen durch die Anwendung des Thunbergschen Verfahrens: es wurden, mittels desselben bei 2 Fällen von P. vulgaris, bei einem Fall von P. foliaceus, bei einem von Duhringscher Dermatitis und einer Kantharidinblase Dehydrogenase-Aktivitäts-Bestimmungen in exzidierten Hautpartien des Blasengebietes ausgeführt. Wir legten flache Hautschnitte gleichen Gewichtes (0,10 g) in eine auf pH 7,3—7,4 gepufferte und auf 1 : 1000 verdünnte Methylenblaulösung. Zwecks Ausschliessung des Einflusses etwaiger äusserer Umstände führten wir bei allen pathologischen Fällen die Bestimmung zweimal durch. Wir haben jeder Versuchsreihe eine Kontrollserie aus der Untersuchung der Haut gesunder Individuen angeschlossen (siehe die Tafel). Die Ergebnisse dieser vier Serien von Experimenten bestätigten in den meisten Fällen die Resultate der histochemischen Untersuchungen. Anlässlich aller vier Untersuchungen erfolgte nähmlich sowohl nach einer halben, wie auch nach einer Stunde eine äusserst starke Entfärbung in den Pemphigusschnitte enthaltenden Röhren. Die Stufe der Entfärbung erwies sich mässiger bei Dermatitis herpetiformis, und noch geringer bei den Kantharidinblasen. In den gesunde Hautschnitte enthaltenden Röhren aller vier Versuchsserien wies die Entfärbung des Farbstoffes im Vergleiche zu jener bei kranken Integumenten den geringsten Grad auf. Ja der Entfärbungseffekt selbst des der Kantharidinblase entstammenden Hautanteils zeigte noch einen etwas höheren Grad als jener des Exzisionsstückes aus der unversehrten Haut des gesunden Kontrollindividuums. Am auffallendsten war aber der prompte und hochgradige Entfärbungseffekt bei der Pemphigushaut im Gegensatze zur aus anderen Krankheitsprozessen her-

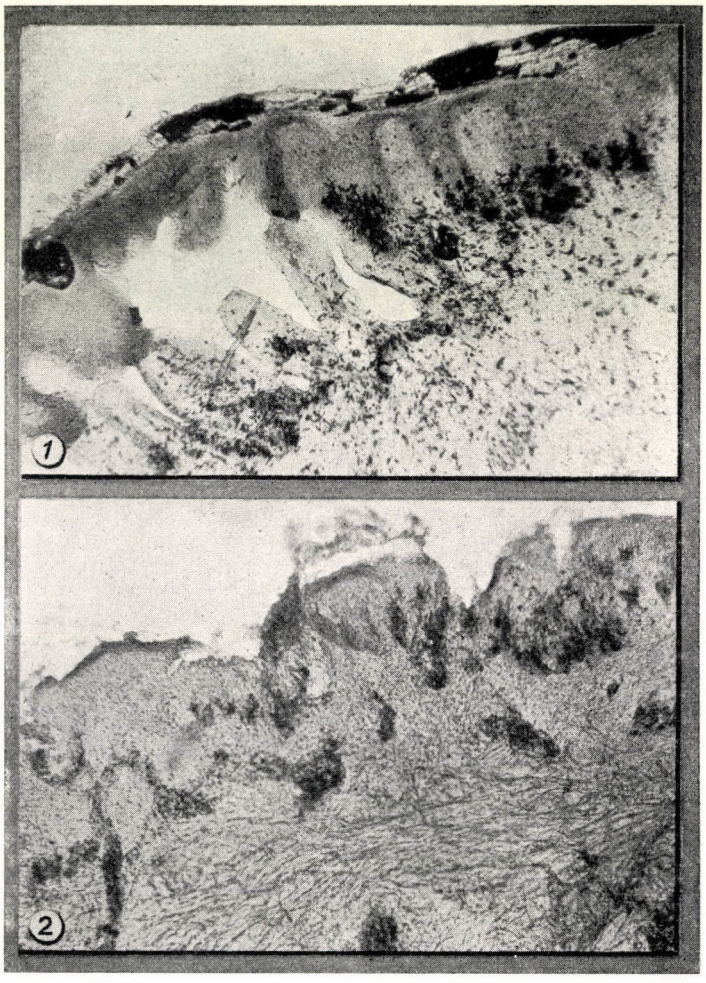


Fig. 1. Pemphigus vulgaris. (Frau P.) Suprabasale Blasenbildung. Starke Formazankristallbildung in der Epidermis und im Kutisanteil des Blasengrundes

Fig. 2. Pemphigus foliaceus. (Frau D.) T.T.C.-Reaktion, Formazankristalle in der Epidermis und in der Oberschicht der Lederhaut

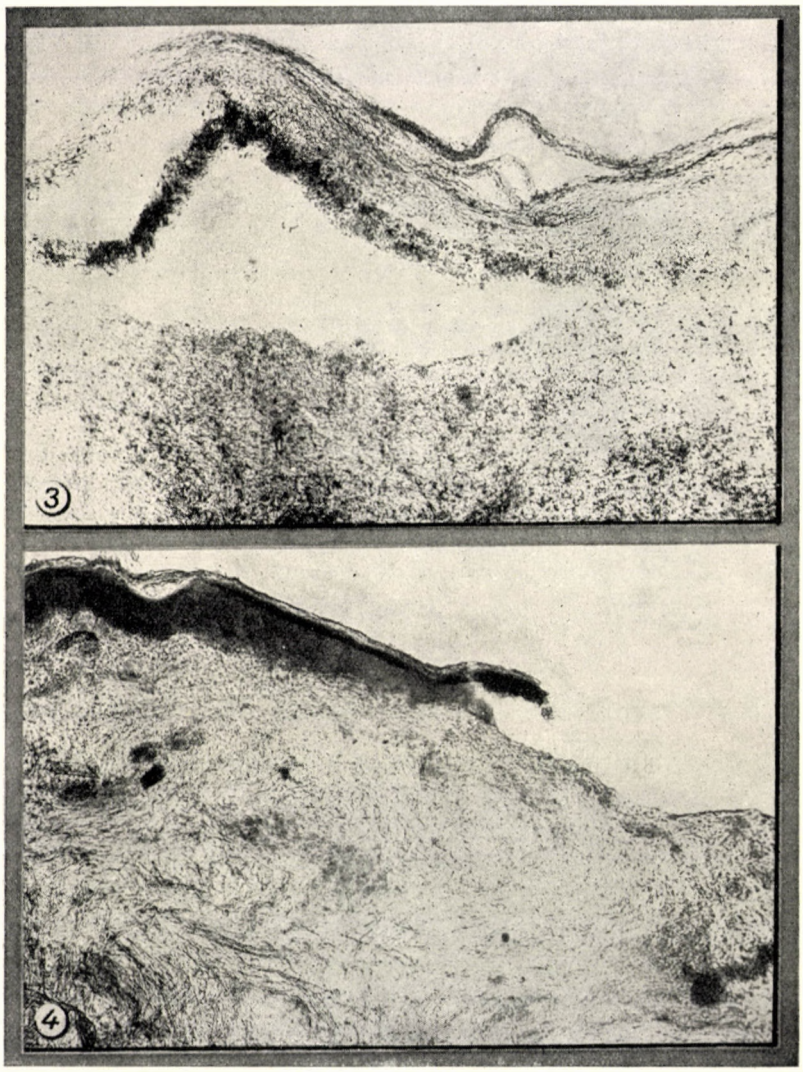


Fig. 3. Dermatitis he:petiformis Duhring. Rand der Epidermolyse. Mässige Formazanbildung in der Blasenwand

Fig. 4. Rand einer kantharidinbedingten Blase. Formazankristalle sind weder am Blasengrund noch in den Randepithelresiduen zu sichten

stammenden Haut, gleichweise auch zu derjenigen des Gesunden. In dieser Beziehung waren die mittels des histochemischen TTC-Verfahrens erzielten Resultate in gänzlicher Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Thunberg-Verfahrens. Eine Differenz trat nur bei der Untersuchung von Schnitten aus der Kantharidinblase hervor, sofern als die Formazankristallbildung beim TTC-Verfahren kaum, oder überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte, hingegen der Methylenblauentfärbungseffekt der Kantharidinblasenpräparate demjenigen der Haut des gesunden gleichzusetzen war.

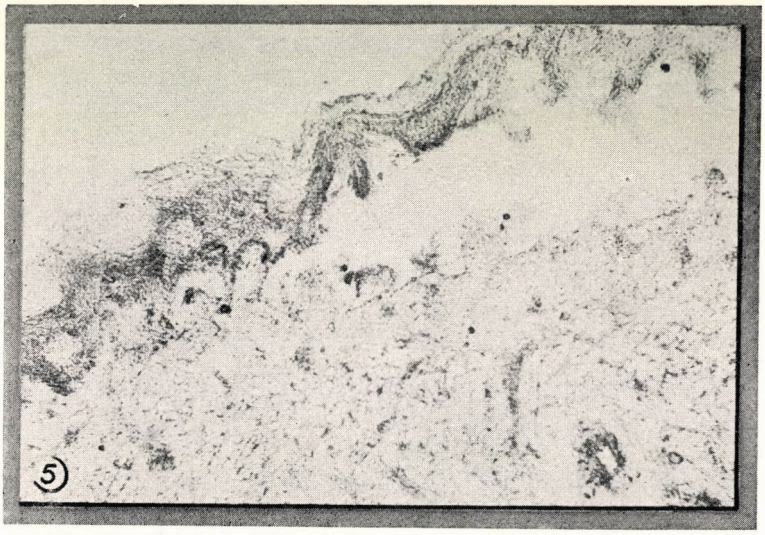


Fig. 5. Epidermolysis bullosa hereditaria. T.T.C.-Reaktion. Formazankristalle sind in keiner einzigen Hautschicht zu beobachten

Besprechung

Die älteren Theorien betreffs des Pathomechanismus der Blasenbildung hatten einerseits Druckschwankungen und Variationen der Permeabilität in den Lymph- und Blutkapillaren, andererseits Epithelentartungen verschiedener Genese [7] angeschuldigt ; in neueren Arbeiten (1,2) wird demgegenüber die Hemmung der Zellatmung als das grundlegende Moment bei der Blasenbildung hervorgehoben. Dies muss in erster Reihe darauf zurückgeführt werden, dass in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Autoren sich mit der atmungslähmenden Wirkung des Senfgases befasst hat. Unsere einschlägigen Forschungen welche die Pemphigusblase zum Gegenstand hatten, scheinen darauf hinzudeuten, dass auch noch andere Faktoren bei der Blasenbildung eine Rolle spielen können. Die durch Sympatholytika, Azetylcholin, Prostigmin, usw. auf die Blasenbildung entfaltete Wirkung spricht dafür, dass auch nervöse Einflüsse bei der

Bildung von Hautblasen mitzuspielen vermögen: es liegt auch eine diesbezügliche Kasuistik vor (J. MITCHELL). Der Entstehungsmechanismus der Herpes- und der Zoosterblasen ist ebenfalls zur Zeit noch ungeklärt.

Tafel I.

Zellatmungsbestimmungen nach Thunberg

Nummer der Versuchserie	Name der P atienten	Diagnose	Grad der Entfärbung
1.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	Frau K.	Dermatitis h. Duhring	++
	Frau F.	Pemphigus vulgaris	+++
2.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	N. J.	Kantharidinblase	++
	R. A.	Pemphigus vulgaris	+++
	Frau D.	Pemphigus Foliaceus	+++
3.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	Frau F.	Pemphigus vulgaris	+++
	Frau K.	Pemphigus vulgaris (!)	+++
4.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	R. A.	Pemphigus vulgaris	++
	Frau D.	Pemphigus foliaceus	+++

\+ Abblassung leichten Grades (intensives Blau)
++ Abblassung stärkeren Grades (hellblau)
+++ Entfärbung (blasses Blau)

Zusammenfassung

Aus den Resultaten unseren Dehydrogenase-Aktivitätsbestimmungen, die histochemisch mittels der Tetrazoliumchloridreaktion und biochemisch mittels des Thunbergschen Verfahrens ausgeführt worden waren, scheint die Tatsache hervorzugehen, dass in der Blasendecke und der Nachbarschaft der Pemphigusblase eine gesteigerte Dehydrogenase-Aktivität vorhanden ist, im Gegensatz zu derjenigen der unversehrten Haut. Hieraus wird der Schluss gezogen, dass die Hemmung der Zellatmung keinen ausschliesslichen Faktor im Mechanismus der Hautblasenbildung darstellen kann, ja dass Blasen auch bei gesteigerter Zellatmung entstehen könnn. Künftige Forschungen sind dazu berufen, über die sonstigen pathologischen Faktoren der vesikatorischen Wirkung Klarheit zu schaffen.

LITERATUR

1. STÜTTGEN, G.: (1954) Zur Histogenese von Hautblasen beim Menschen in vergleichender Betrachtungsweise bei Dermatosen und im Experiment. Arch. Derm. Syph. **198**, 75. — 2. VÁMOS, L.—VÉRTES, F. u. RÁCZ, S.: (1949) Zum Mechanismus der Blasenbildung. Dermatologica **99**, 378. — 3. RAJKA, O.: (1953) Über die Beeinflüssung der Kapillarpermeabilität der menschlichen Haut. Acta Physiol. **4**, 33. — 4. STÜTTGEN: (1952) Diskussion zu Spier und Schissen: Zur Histologie der Jodüberempfindlichkeit bei D. h. D. Zbl. Haut. Geschlkr. **78**,

405. — 5. SZODORAY, L. und SÓVÁRI, É.: (1953) Szöveti dehydrogenáz vizsgálatok bőrbetegségekben (Untersuchungen über Gewebsdehydrogenase bei Dermatosen). Kísérl. Orvostud. **5**, 348. (Ungarisch). — 6. MITCHELL, J.: (1955) Encephalomyelitis accompanied by large bullous lesions on dorsal surfaces of the hands. Arch. Derm. **31**, 741. — 7. SZATHMÁRY, S.: (1925) A bőr hólyagjainak képződési mechanizmusa. Bőrkórtani tanulmányok I. Dunántúli Egyetemi Nyomda, Pécs. (Über den Bildungsmechanismus von Hautblasen. Studien zur Hautpathologie I.)

О ВЗАИМОСВЯЗЯХ МЕЖДУ ОБРАЗОВАНИЕМ ПУЗЫРЕЙ И ДЫХАНИЕМ КЛЕТОК

Л. СОДОРАИ, К. ТУЗА, А. ШЕЛЕНЬИ и А. КОЧИШ

Исходя из данных ряда новых сообщений авторы исследовали взаимосвязь между активностью дегидрогеназы тканей и образованием пузырей. Современные авторы рассматривают основой образования пузырей уменьшение клеточного дыхания. Результаты гистохимического определения теразолиумхлоридом или биохимического определения методикой Тунберга дегидрогеназной активности указывают на то, что в стенках внутрикожного (главным образом пемфигусного) пузыря и в его окрестности проявляется повышенная дегидрогеназная активность, по сравнению с дегидрогеназной активностью неповрежденной кожи. Из такого поведения можно сделать то заключение, что при образовании пузырей задержку дыхания нельзя рассматривать единственным фактором. По данным исследований отдельных авторов, фармакологические средства, влияющие на нервную систему также оказывают действие на образование пузырей.

SUR LE RAPPORT ENTRE LA FORMATION DE VÉSICULES ET LA RESPIRATION CELLULAIRE

L. SZODORAY, K. TUZA, A. SELÉNYI et A. KOCSIS

Tenant compte d'un certain nombre de travaux récents, les auteurs étudièrent la question de l'interrelation entre l'activité de déhydrogénase tissulaire et la formation de vésicules. Dernièrement plusieurs cherchems sont venus a ramener la formation de vésicules a une diminution de la respiration cellulaire. Les résultats obtenus par les auteurs au moyen des déterminations de l'activité de déhydrogénase à l'aide de la réaction histochimique au chlorure de tétrazolium et grace au procédé de Thunberg paraissent indiquer qu'il existe au niveau des bulles intra-épidermiques (particulièrement celles du pemphigus), dans les parois de la bulle et dans le voisinage de celle-ci, *une augmentation de l'activité de déhydrogenase* par rapport au degré de cette activité au niveau de la peau indemne. Ce comportement autorise la conclusion selon la quelle l'inhibition de la respiration cellulaire ne saurait jouer un rôle déterminant dans la formation des vésicules. Les résultats des recherches de quelques auteurs permettens de suleven l'hypothese selon la quelle ces agents spécifiques agissant sur le système nerveux sont également doués d'une action sur la formation des vésicules.

Prof. Lajos SZODORAY
Dr. Klára TUZA
Dr. Antal SELÉNYI
Dr. András KOCSIS

Debrecen, 12. Bőrklinika, Ungarn

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

VORLÄUFIGE MITTEILUNGEN

PRELIMINARY REPORTS

COMMUNICATIONS PRÉLIMINAIRES

Institut für pathologische Anatomie der Medizinischen Universität, Debrecen
(Vorstand: Prof. P. ENDES)

HOMOIOTRANSPLANTATION EMBRYONALER SCHILDDRÜSE UND NEBENSCHILDDRÜSE BEI CORTISONBEHANDLUNG

I. DÉVÉNYI und B. CZENKÁR

(Eingegangen am 9. September 1955)

Es wird allgemein anerkannt, dass das Homoiotransplantat, Knochen-, Knorpel-, Gefäss- und Corneagewebe ausgenommen, die wegen ihrer Struktur spezielle Beurteilung beanspruchen, nicht lange am Leben bleibt [2, 9, 10, 14, 15]. Am häufigsten ist die Homoiotransplantation von Haut und innersekretorischen Organen untersucht worden. Zahlreiche Angaben gibt es auch über die Transplantation embryonaler Organe und Gewebe, deren Anwendung einerseits wegen der gesteigerten Wachstums- und Regenerationsfähigkeit dieser Gewebe, anderseits wegen ihrer individuellen Eigenschaften, so auch des geringeren Ausmasses ihrer Antigenität, zweckmässig erscheint.

Im Zusammenhang mit der Transplantation innersekretorischer Organe kennen wir HALSTEDs [5] Auffassung, dass der Erfolg der Transplantation, selbst im Falle einer Autotransplantation [8], durch das Fehlen des entsprechenden Hormons oder durch seine herabgesetzte Menge gefördert wird, ja sogar dadurch bedingt ist.

Bei unseren Untersuchungen hielten wir diese beiden Gesichtspunkte vor den Augen. An ausgewachsenen weissen Ratten beiderlei Geschlechts nahmen wir nach vorheriger subtotaler Thyreoidektomie und vollständiger Parathyreoidektomie Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsentransplantation vor. Hierzu benutzten wir den vollständigen Kehlkopf von 2—4 cm grossen (intrauterin etwa 10—20 Tage alten) Rattenembryos; am Kehlkopf befanden sich auch die beiden Schilddrüsenlappen und die Nebenschilddrüsen. (Die verwendeten Embryos gehörten zu demselben Stamm wie der Rezipient.) Das Transplantat wurde durch einen am Rücken der Ratte ausgeführten Schnitt in eine in der Subcutis gebildete Tasche in der Gegend hinter dem rechten Schulterblatt eingesetzt.

Bei den ersten vier Versuchsgruppen transplantierten wir in insgesamt 52 Ratten, teils nach Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie, teils ohne diese bzw. nach oder ohne Röntgenbestrahlung des ganzen Körpers mit 200 r, einen Embryokehlkopf (mit Schilddrüse und Nebenschilddrüse). Die Ausmasse des Transplantates bzw. der Thyreoidektomie wurden in Abständen von 3—60 Tagen histologisch untersucht.

Die implantierten embryonalen Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen differenzierten sich zwar in mehr oder weniger grossem Umfang und wiesen Anzeichen der Aktivität auf, doch wurde das Bild auch bei den ersten Untersuchungen von sehr starker Entzündung und nachfolgender Bindegewebsbildung beherrscht. Die Schilddrüse wurde in zunehmendem Masse zerstört und verschwand in der zweiten Hälfte der Untersuchungszeit gänzlich.

Im folgenden wollten wir die gleichen Faktoren noch durch Cortisonbehandlung ergänzen. Die fördernde Wirkung des Cortisons beim Anhaften des Transplantates ist in letzter Zeit von mehreren Autoren im Zusammenhang mit der Heterotransplantation von Geschwülsten beschrieben worden [17, 22]. WOODRUFF und BOSWELL [24] verwendeten Cortison bei Nebennieren—Homoiotransplantation, BILLINGHAM, KROHN und MEDAWAR [1] bei Hauttransplantation. Die ersten hatten keinen Erfolg zu verzeichnen, während die letzten nur eine Verlängerung der Überlebensdauer beobachten konnten.

Dementsprechend transplantierten wir bei der V. Gruppe Embryokehlkopf in 20 thyreoidektomierte und parathyreoidektomierte Ratten und gaben dann vom Zeitpunkt der Transplantation an zweitäglich, insgesamt 6mal, 2,5 mg Cortison (Cortone acetate, Merck) subkutan, d. h. eine Gesamtmenge von 15 mg.

Bei der Aufarbeitung der Transplantate fiel auf, dass nicht nur während der Cortisonbehandlung, in den ersten 13 Tagen, sondern auch später, bis zum bisher untersuchten 52. Tag (8 Tiere) im Transplantat und seiner Umgebung kaum eine minimale Entzündung bzw. nur einige verstreute Lymphozyten festzustellen waren. Die Schilddrüse hatte sich zunehmend differenziert, war am 25. Tage schon von gleicher Struktur wie die Schilddrüse der ausgewachsenen Tiere und hatte auch an Umfang wesentlich zugenommen (Abb. 1, 2). Das Epithel war aktiver als bei der normalen Drüse, niedrig zylindrisch, und wies Anzeichen von Sekretion auf; das Lumen enthielt Kolloid. Das Stroma der Drüse war nicht vermehrt, jedoch gefässreich (Abb. 3). Ebenso gut erhalten und in aktivem Zustand war auch die Nebenschilddrüse (Abb. 2). (Es sei bemerkt, dass bei unseren laufenden Untersuchungen auch die unter den obigen Bedingungen durchgeführte Homoiotransplantation des Schilddrüsenlappens ausgewachsener Tiere bis zum 60. Tage erfolgreich war. Die weitere Aufarbeitung ist im Gange.)

Zur Klärung der Rolle der Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie transplantierten wir Embryokehlkopf in 12 ausgewachsene, nicht thyreoidektomierte oder parathyreoidektomierte Ratten und gaben gleichzeitig auf obige Weise Cortison. Bis zur letzten Untersuchung am 50. Tage war das Transplantat stark entzündet, Schilddrüse und Nebenschilddrüse vollständig destruiert.

Die Cortisonwirkung tritt in einer Hemmung der immunologischen und entzündlichen Reaktionen des Wirtsorganismus in Erscheinung. Nach MEDAWAR [16] hält diese Hemmung nur kurze Zeit an, sie wirkt nur während der Behandlungszeit; nach Beendigung der Behandlung fällt das Transplantat den Reaktio-

nen des Wirtsorganismus ebenso zum Opfer, als ob man Cortison nicht verabreicht hätte. GREEN [4] denkt jedoch an die Möglichkeit, dass sich das Transplantat während der Dauer der Cortisonwirkung an den Wirtsorganismus

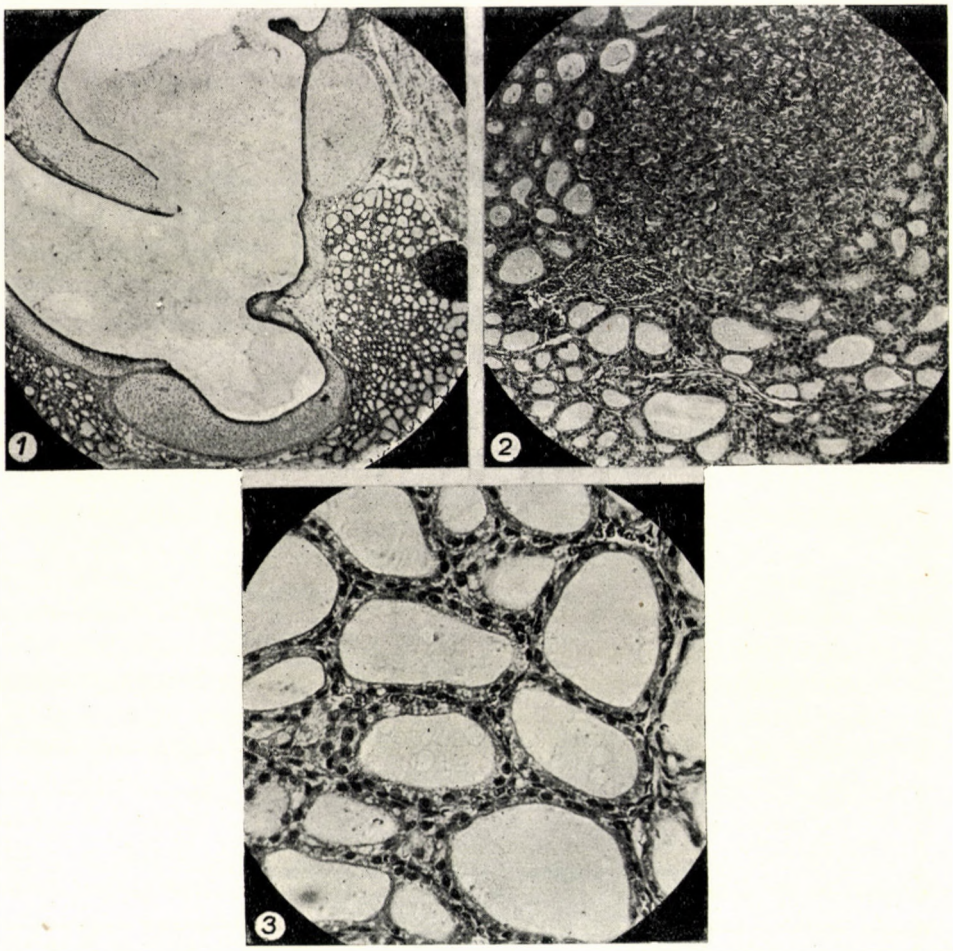


Abb. 1. 25tägiges Transplantat, mit Cortison behandelt. Differenziertes, in Struktur mit der Schilddrüse und Nebenschilddrüse des ausgewachsenen Tieres übereinstimmendes Transplantat. Keine Entzündung (Hämatoxylin-Eosinfärbung, Lupe)

Abb. 2. 52tägiges, mit Cortison behandeltes Transplantat. Differenzierte, aktive Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Keine Entzündung (H.—E., 100×)

Abb. 3. Ausschnitt des 52tägigen, mit Cortison behandelten Transplantats in starker Vergrösserung (H.—E., 290×)

adaptieren kann. Unsere Untersuchungen scheinen GREENS Hypothese zu bestätigen.

Die verhältnismässig kurze Beobachtungszeit berechtigt uns naturgemäss nicht zu einer Stellungnahme in bezug auf das endgültige Schicksal des Transplan-

tats. Vergleichen wir jedoch unsere Befunde mit dem Schicksal der in de Literatur besprochenen, auch histologisch kontrollierten Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen—Homoiotransplantate [3, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21, 23], können wir bereits auf Grund der bisherigen Feststellungen von positiven Resultaten sprechen. Der Zustand des Transplantats, sein guter Einbau, das Fehlen der entzündlichen Reaktion und insbesondere seine Funktion in der Abwehr der nach Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie auftretenden Gewichtsabnahme und tetanischen Symptome eröffnen günstige Perspektiven.

Zusammenfassung

Die Homoiotransplantation embryonaler Ratten-Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen nach vorheriger Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie bei anfangs durchgeführter Cortisonbehandlung erwies sich — vorläufig nach 52 tägiger Beobachtung — als erfolgreich.

LITERATUR

1. Billingham, R. E., Krohn, P. L., Medawar, P. B.: (1951) Effect of locally applied cortisone-acetate on survival of skin homografts in rabbits. Brit. med. J. **4**, 1049. — 2. Dempster, W. J.: (1951) Problems involved in the homotransplantation of tissues, with particular references to skin. Brit. med. J. **4**, 1041. — 3. Goldzieher, M., Makkai, E.: (1912) Regeneration, Transplantation und Parabiose. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. allg. Path. **16**,2, 390. — 4. Green, H. S. N.: (1941) J. exp. Med. **73**, 475. zit. Dempster. — 5. Halsted, W. S.: (1909) J. exp. Med. **11**, 175. zit. Dempster. — 6. Henke, F.—Lubarsch, O.: (1926) Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. VIII. Springer, Berlin. — 7. Kooreman, P. J., Gaillard, P. J.: (1951) Therapeutic possibilities of grafting cultivated embryonic tissues in man. Ref.: Exc. Med. IX. Surgery, 7148. — 8. Korpássy, B.: (1954) Intralienal autotransplantation of thyroid and parathyroid in thyreoidectomized rats. Histophysiology of the transplants. Acta Morph. Hung. **4**, Suppl. 36. — 9. Korschelt, E.: (1931) Regeneration and Transplantation. Borntraeger, Berlin. — 10. Kubányi, E.: (1948) Transplantation von Mensch auf Mensch aus dem Lebenden und aus der Leiche. Huber, Bern. — 11. Loeb, L.: (1926) Autotransplantation and homoiotransplantation of the thyroid gland in the rat. Am. J. Path. **2**, 301. — 12. Loeb, L.: (1926) Further observation on autotransplantation and homoiotransplantation of thyroid gland in the guinea-pig. Am. J. Path. **2**, 99. — 13. Loeb, L.: (1927) Syngenesiotransplantation in the rat. Am. J. Path. **3**, 45. — 14. Longmire, W. P., Smith, S. W.: (1951) Homologous transplantation of tissues. A review of the literature. Arch. Surg. **62**, 443. — 15. Lopasow, G. W., Strojewa, O. G.: (1950) Die Entwicklung der immunologischen Reaktionen und das Problem der Inkompatibilität der Gewebe bei Transplantationen. (Manuskript in ung. Sprache.) — 16. Medawar, P. B.: (1946) Brit. J. exp. Path. **27**, 15. zit. Dempster. — 17. Patterson, W. B., Chute, R. N., Sommers, S. C.: Transplantation of human tumors into cortisone treated hamsters. Cancer Res. **14**, 656. — 18. Rewsina, S. I.: (1939) zit. Lopasow—Strojewa. — 19. Siebert, W. J.: (1928) Auto and homoiotransplantation of thyroid gland into brain of guinea pigs. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **26**, 236. — 20. Stone, H., Owings, J., Gey, G. O.: (1934) Transplantation of living grafts of thyroid and parathyroid. Ann. Surg. **100**, 613. — 21. Stone, H., Owings, J., Gey, G. O.: (1935) Living grafts of thyroid and parathyroid. Surg. Gynec. Obst. **60**, 390. — 22. Toolan, H. W.: (1954) Transplantable human neoplasms maintained in cortisone-treated laboratory animals : H. S. 1., H. Ep. 1., H. Ep. 2., H. Ep. 3. and H. Emb. Rh. 1. Cancer Res. **14**, 660. — 23. Tureen, L. L.: (1927) The effect of age of the host on the fate of transplants of thyroid glands in guinea pigs. Am. J. Path. **3**, 501. — 24. Woodruff, M. F. A., Boswell, Th.: (1953) The effect of cortisone and ACTH on adrenal transplantats in the rat. J. Endocrin. **10**, 86.

ГОМОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОРТИЗОНОМ

И. ДЕВЕНЬИ и Б. ЦЕНКАР

В опытах авторов гомотрансплантация эмбриональной щитовидной железы и паращитовидной железы у крыс, после предварительного удаления щитовидной железы и паращитовидной железы — при начальном лечении кортизоном, — пока, при наблюдении в течение 52 дней, оказалась успешной.

HOMOIOTRANSPLANTATION OF EMBRYONIC THYROID GLAND AND PARATHYROID GLAND UNDER CORTISONE TREATMENT

I. DÉVÉNYI and B. CZENKÁR

Homoiotransplantation of embryonic thyroid and parathyroid glands has been carried out in the rat, after previous thyroidectomy and parathyroidectomy, with initial Cortisone treatment. As determined on the 52nd day following operation, the transplantation was successful. The observations are continued.

Dr. István DÉVÉNYI,
Dr. Béla CZENKÁR,
Debrecen, 12. Kórbonctan, Ungarn

I. Institut für pathologische Anatomie und experimentelle Krebsforschung der Medizinischen Universität, Budapest (Vorstand: Prof. J. BALÓ)

INFARKT UND LUNGENKREBS

J. BALÓ, J. JUHÁSZ und JUDIT TEMES

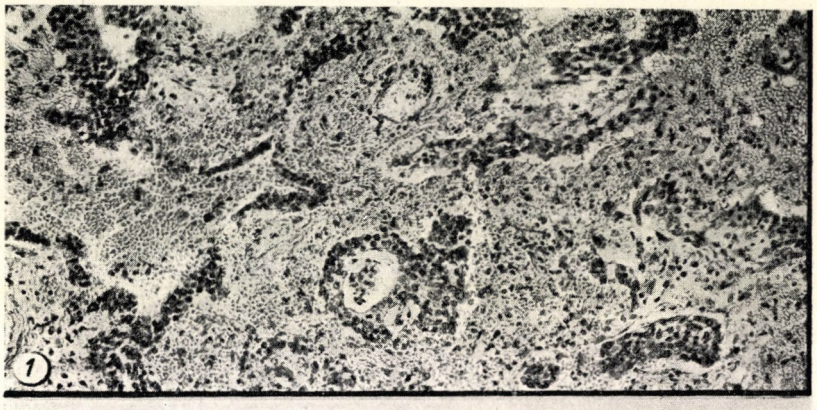
(Eingegangen am 14. September 1955)

Infolge der zunehmenden Häufigkeit des Lungenkrebses, die überall in der Welt beobachtet werden kann, ist die Erforschung der pathogenen Faktoren dieser Krebsart praktisch von grosser Wichtigkeit. Die Forschung bezweckt vor allem die Untersuchung der eingeatmeten karzinogenen Stoffe und der Staubschädigungen. Viele Autoren sehen im Zigarettenrauchen den wichtigsten Faktor in der Pathogenese. Obwohl die Bedeutung der erwähnten Schädigungen nicht genügend betont werden kann, gibt es noch andere ätiologische Momente, die bisher nicht genügend berücksichtigt worden sind. Im folgenden möchten wir auf den Zusammenhang zwischen dem hämorrhagischen Infarkt der Lunge und dem Lungenkrebs hinweisen.

In letzter Zeit wurde bekannt, dass der Lungenkrebs von Narben ausgehen kann, wie es von G. FRIEDRICH und R. RÖSSLE zum erstenmal betont wurde. Laut der Ansicht dieser Autoren sind jene Narben der Lunge, von denen der Lungenkrebs ausgehen mag, hauptsächlich tuberkulösen Ursprungs. In Ungarn berichteten BALÓ, JUHÁSZ und KENDREY von Narbenkrebsen tuberkulösen Ursprungs. LÜDERS und THEMEL fanden, dass die Narbenkrebse der Lunge nicht nur aus tuberkulösen, sondren auch aus Infarkt-Narben stammen können. Im Jahre 1922 machte B. FISCHER die Feststellung, dass das Lungengewebe auf dem Gebiete des hämorrhagischen Infarktes nekrotisiert, das alveolare Epithel hingegen an den Rändern eine drüsenartige Struktur annimmt. Bezüglich des Ursprungs der die Alveolen auskleidenden Zellen war man lange nicht einig, bis unlängst v. HAYEK den epithelialen Ursprung dieser Zellen nachwies.

Wir selbst stellten an den Rändern eines hämorrhagischen Infarktes der Lunge in einzelnen Inseln eine hochgradige Epithelwucherung fest. Dieser Befund veranlasste uns, Fälle mit hämorrhagischem Infarkt zu sammeln, um den Charakter der beobachteten Epithelwucherung studieren zu können. Wir sammelten 38 Fälle, in denen in der Lunge ein oder mehrere hämorrhagische Infarkte vorkamen. Im Gebiete der mehrtägigen Infarkte konnte blutige Infiltration in den Gewebespalten und rote Blutkörperchen in den Alveolen beobachtet werden. Im weiteren Verlauf erfolgt die Nekrose des entsprechenden Gebietes. Am 6—7. Tage erschienen an den Rändern Zeichen von Organisation, aber die

bindegewebige Umwandlung von grösseren Infarkten kann — besonders wenn der Infarkt infiziert ist — Wochen, sogar Monate dauern. Bezüglich des Alters der Infarkte sind die klinischen Symptome — vor allem die Hämoptoe — von



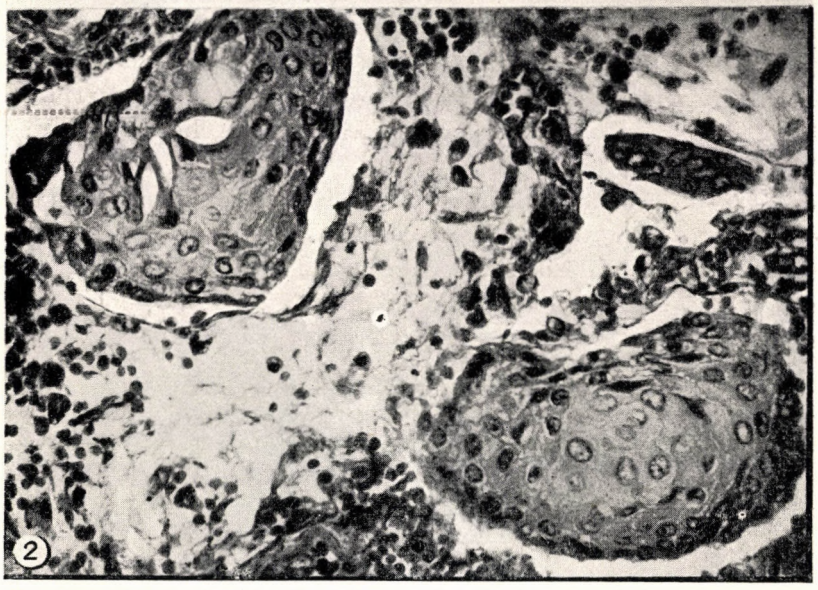


Abb. 1. Wucherung der Alveolarepithelzellen am Rande eines Lungeninfarktes bei einer 58 jährigen Frau

Abb. 2. Solide Gruppen von Plattenepithelzellen am Rande eines Lungeninfarktes bei einem 69 jährigen Mann

Bedeutung. Wir beobachteten dreitägige Lungeninfarkte und untersuchten auch einen solchen Fall, in dem die Pulmonalarterie 3 Wochen vor der Pneumonektomie unterbunden wurde, so dass der Infarkt vor genau drei Wochen zustande kam. Während der Untersuchung wurde auch darauf geachtet, ob es

sich bei dem in der Lunge beobachteten Epithelgewebe nicht um die Metastase eines in einem anderen Organ vorhandenen Krebses handeln könnte. In sechs Fällen wurde der Lungeninfarkt von Krebskranken untersucht. Diese Infarkte waren frischen Ursprungs und nur in einem einzigen Falle konnte in der Nähe des Infarktes eine aus dem Adenokarzinom der Gallenblase stammende Metastase festgestellt werden. Die bei Krebskranken vorkommenden Fälle von Lungeninfarkt wurden aus unseren Material ausgeschieden. Es blieben also 32 Fälle, in denen der Lungeninfarkt durch Endokarditis, Thrombose des rechten Herzens oder periphere Venenthrombose verursacht wurde. Das Alter der Kranken schwankte zwischen 33—69 Jahren, doch waren Menschen höheren Alters in der Mehrzahl. Am Rande der frischen Infarkte ist keine Epithelwucherung festzustellen. In mehreren Fällen, bei welchen bezüglich des Alters des Infarktes keine Angaben zur Verfügung standen, wurden aus dem histologischen Bild die diesbezüglichen Folgerungen gezogen. Bei der Feststellung des Alters des Infarktes wurden neben der Leukozyten-Reaktion am Rande hauptsächlich die Organisation und die bindegewebige Umwandlung des auf der Pleura exsudierten Fibrins als massgebend betrachtet.

Unter 32 Fällen konnte 13mal eine ausgesprochene Epithelwucherung am Rande des Lungeninfarktes nachgewiesen werden. Diese Infarkte waren unserer Beurteilung nach mehr als drei Wochen alt. Die vorgefundenen Veränderungen zeigten sich hauptsächlich in der Wucherung des alveolaren Epithels. Infolge der Vermehrung der Alveolarepithelzellen umschliessen die in mehreren Schichten angeordneten kubischen Zellen ein Lumen, doch sind auch die Alveolen ausfüllende solide Zellgruppen anzutreffen (Abb. 1). Der Kern der wuchernden Alveolarepithelzellen kann gleichförmig sein, doch kommen auch Gebiete vor, in denen die wuchernden Alveolarepithelzellen ungleich sind, d. h. viele vergrösserte Zellen mit chromatinreichem Kern weichen von den übrigen ab. Obwohl die alveolaren Epithelzellen im allgemeinen ihren Charakter beibehalten, kommen dennoch auch solche Fälle vor, wo die am Rande des Infarktes in Gruppen gelagerten Epithelzellen den Charakter von Plattenepithel zeigen (Abb. 2).

An den Rändern des Infarktes sind die Reste der Alveolen ebenso anzutreffen, wie die Reste der Bronchien. So kann also die Epithelwucherung von beiden Elementen ausgehen. Dennoch weisen unsere Untersuchungen darauf hin, dass sich die wuchernden Alveolarepithelzellen in Plattenepithelzellen umwandeln können. Wichtig vom Standpunkte der Epithelwucherung ist der Umstand, dass diese in mehreren Herden auftritt. Die Wucherung kann auch am Rande desselben Infarktes in mehreren Herden auftreten, aber in beiden Lungen können sich am Rande von mehreren Infarkten ähnliche Veränderungen zeigen. Diese Epithelwucherung kann nicht auf äussere Ursachen zurückgeführt werden, sondern bei ihrem Entstehen wirken die Anoxämie, Regeneration und die an der Stelle der Nekrose freiwerdenden Zerfallsprodukte (Nekrohormone)

mit. Mehrere Angaben weisen darauf hin, dass von der Stelle des haemorrhagischen Infarktes der Lunge Krebs ausgehen kann.

HANBURY, CURETON und SIMON beschrieben 10 Fälle von Lungeninfarkt, die gleichzeitig mit bronchogenem Krebs vorkamen. In einem Teil der Fälle entstand der Infarkt infolge einer durch Geschwulst verursachten Infiltration und Thrombose der Pulmonalarterie. Unsere Beobachtungen weisen darauf hin, dass aus der am Rande des Infarktes auftretenden Epithelwucherung Lungenkrebs entstehen kann.

Zusammenfassung

In der menschlichen Lunge kann am Rande des hämorrhagischen Infarktes eine Wucherung des Alveolarepithels oft beobachtet werden. Diese Epithelwucherung geht von mehreren Herden aus. Aus der Wucherung des Alveolarepithels kann durch Metaplasie auch Plattenepithel entstehen. Die am Rande des Infarktes auftretende Epithelwucherung kann nicht auf äussere Ursache zurückgeführt werden. Mehrere Angaben weisen darauf hin, dass aus der am Rande des Infarktes auftretenden Epithelwucherung Krebs entstehen kann.

LITERATUR

1. J. BALÓ, J. JUHÁSZ und G. KENDREY : (1955) Tüdőtuberculosis és tüdőrák (Lungentuberkulose und Lungenkrebs). Tuberculosis kérdései **8**, 2. (Ungarisch.) — 2. B. FISCHER : (1922) Über experimentelle Erzeugung grosser Flimmerepithelblasen der Lunge, mit Beiträgen zur Lehre von der Infarktbildung, Anpassung und Pathogenese der Geschwülste. Frankf. Z. Path. **27**, 98. — 3. G. FRIEDRICH : (1939) Periphere Lungenkrebse auf dem Boden pleuranaher Narben. Virch. Arch. **304**, 230. — 4. W. J. HANBURY, R. J. R. CURETON and G. SIMON : (1954) Pulmonary Infarcts Associated with Bronchogenic Carcinoma. Thorax **9**, 304. — 5. v. HAYEK : (1953) Die menschliche Lunge. Springer, Berlin. — 6. C. J. LÜDERS und K. G. THEMEL : (1954) Die Narbenkrebse der Lungen als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms. Virch. Arch. **325**, 499. — 7. R. RÖSSLE : (1943) Die Narbenkrebse der Lungen. Schweiz. med. Wschr. **39**, 1200.

ИНФАРКТ И РАК ЛЕГКОГО

И. БАЛО, И. ЮХАС и И. ТЕМЕШ

В легких человека на краю геморрагического инфаркта часто наблюдается разрастание альвеолярного эпителия. Это разрастание эпителия исходит из нескольких очагов. Из разрастания альвеолярного эпителия возникает путем метаплазии и плоский эпителий. Проявляющиеся на краях инфарктов разрастание эпителия нельзя отнести к внешним причинам. Ряд данных указывает на то, что из развивающихся на краях инфаркта разрастаний эпителия может возникать рак.

INFARCTION AND CANCER OF THE LUNG

J. BALÓ, J. JUHÁSZ and J. TEMES

Prof. József BALÓ,
Dr. Jenő JUHÁSZ,
Dr. Judit TEMES,
Budapest, VIII. Üllői út 26, Ungarn

Department of Pathological Anatomy and Histology (Director: Prof. B. KORPÁSSY), and 1 Department of Surgery (Director: Prof. J. JÁKI) of the Medical University, Szeged

HISTOPHYSIOLOGICAL SIGNS OF HYPERFUNCTION IN THE ANTIDIURETIC CENTRES IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC OLIGURIA

D. BACHRACH, S. SCULTÉTY, J. JÁKI and B. KORPÁSSY

(Received October 12, 1955)

The circulatory theory has found most widespread acceptance to explain the development of oliguria and renal insufficiency associated with secondary and traumatic shock. Since it is known that haemoconcentration, an important stimulus of ADH-mobilisation, is another phenomenon associated with secondary shock, it seemed interesting to study the behaviour of the antidiuretic centres in experimentally induced traumatic oliguria.

A total of 100 white rats of both sexes, kept on a mixed diet, taken from the laboratory stock, was used in the experiments. Renal insufficiency was induced by applying a tourniquet to one or both hind legs of the animals under superficial ether narcosis. Compression was maintained for 4 hours by means of isolated aluminium wire. After killing the animals in different intervals the diencephalon and the hypophysis were fixed in Susa's fluid and embedded in paraffin, then serial sections were made. These were stained with Böhmer's haematoxylin and Gömöri's chrome-alum haematoxylin. (See our previous experiments.)

On comparing the diuresis ensuing after hydration in the controls with that in the experimental animals, the water output of the traumatized rats was found to have stopped after 3½ hours' compression. The quantity of urine of the animals hydrated at 2, 4, 6 and 12 hours after removing the tourniquet, measured in periods of 90 minutes, was very small but after 48 hours it returned to normal.

As early as 3 hours after the tourniquet had been applied, haemoconcentration developed further to increase during the first hours after removal of the tourniquet. The haemoconcentration subsided after 24 hours.

Four hours after removal of the tourniquet characteristic hyperfunctional cell forms could be observed in the antidiuretic centres, viz. in the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus. Beside empty cells almost devoid of secretory granules there were observed ganglion cells with nuclei surrounded by a halo; this was brought about by a shift towards the periphery of the cell of the secretory granules, grown less in number, and the tigroid granules. Intensely secreting cells filled with dark staining material were also

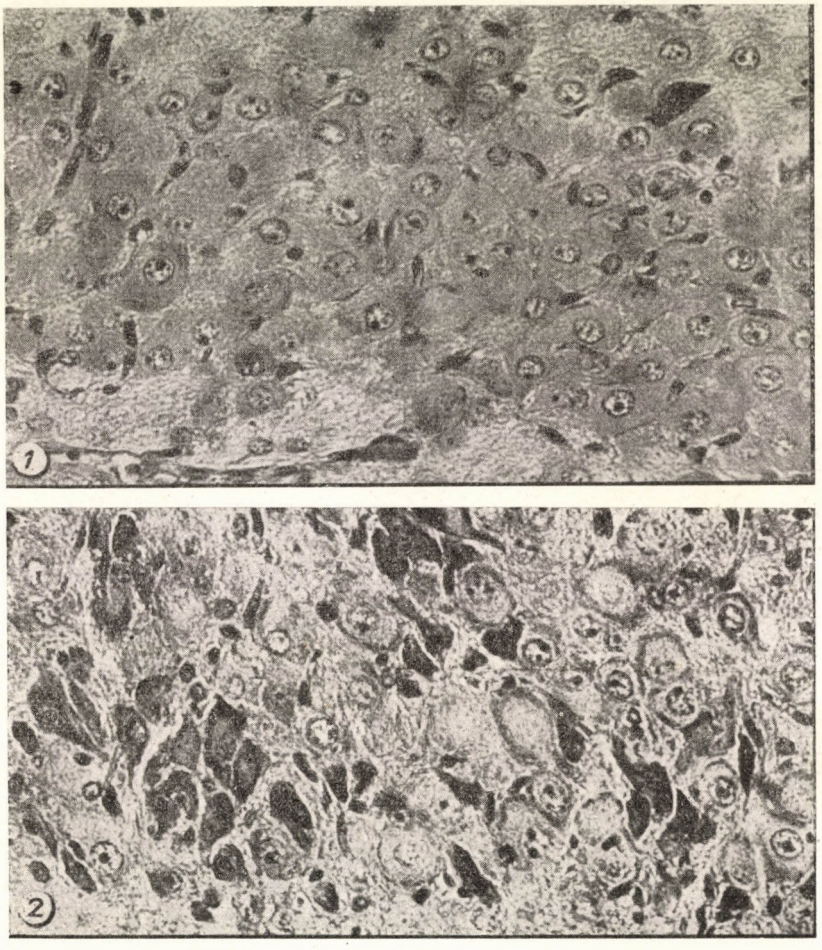


Fig. 1. Supraoptic nucleus of control rat. ×350

Fig. 2. Signs of hyperfunction in the supraoptic nucleus 4 hours after removal of tourniquet. ×350

observable (Figs. 1 and 2). Similar changes could be seen 8 and 12 hours after removal of the tourniquet. After 24 hours was the depletion of neurosecretory material most pronounced, and at that time there were many swollen, completely empty cells found. It took, as a rule, 70 hours for the histophysiological picture to become normal again. In the neurohypophysis a slight diminution of neurosecretory material or the appearance of swollen pituicytes with empty cytoplasma could be observed in the fourth hour of limb compression. Hyperaemia, oedema, and a marked diminution of the colloid substance ensued 4, 12 and 24 hours, respectively, after the removal of the tourniquet. In most animals the histological picture took 70 hours to become normal.

Summary

In experimental traumatic oliguria hyperactivity has been observed to occur at the site of production of the antidiuretic-vasopressor hormone, i. e. in the neurosecretory ganglion cells of the anterior hypothalamus. This makes it probable that antidiuretic-vasopressor hormone is released into the circulation. The results of the present investigations suggest that the described neurohumoral mechanism plays an important part in the development of the oliguria induced by traumatic shock, be it by increasing tubular water resorption, or by promoting renal vasoconstriction.

Details of these investigations will be reported elsewhere.

REFERENCES

1. D. Bachrach, K. Kovács and V. Varró : (1951) Experimental production of hyperneurocrinia with picrotoxin. Acta Physiol. Hung. **2**, 105. — 2. D. Bachrach, K. Kovács, F. Oláh and V. Varró : (1952) Histochemical examination of the colloids of the hypothalamus-hypophysis system. Acta Morph. Hung. **2**, 71 ; (1953) **3**, 169. — 3. D. Bachrach, K. Kovács, A. Traub, É. Horváth and B. Korpássy : (1954) Histomorphological signs of hyperfunction in the magnocellular nuclei of the anterior hypothalamus of the rat. Acta Morph. Hung. **4**, 179. — 4. K. Kovács, D. Bachrach, A. Jakobovits, É. Horváth, A. Sztanojevits and B. Korpássy : (1954) Histomorphological changes following aspecific damage in the anterior hypothalamic nuclei of rats. Acta Morph. Hung. **4**, 409. — 5. K. Kovács, D. Bachrach, A. Jakobovits, É. Horváth and B. Korpássy : (1954) Hypothalamo-hypophyseal relations of experimentally induced changes in salt and water metabolism. Acta Morph. Hung. **4**, 417.

ЯВЛЕНИЯ ГИПЕРФУНКЦИИ В АНТИДИУРЕТИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ОЛИГУРИИ

Д. БАХРАХ, Ш. ШКУЛТЕТИ, ДЬ. ЯКИ и Б. КОРПАШИ

Согласно исследованиям авторов, место образования вазопрессорных и антидиуретических гормонов, — нейросекреторные ганглиозные клетки переднего гипоталамуса, — проявляют при олигурии, вызванной турникетом, признаки резкой гиперактивности, что говорит за то, что в кровообращение попадает большое количество вазопрессорного и антидиуретического гормонов (см. прежние исследования авторов относительно нейросекреции передних ядер гипоталамуса). Результаты данных исследований указывают на то, что в возникновении олигурии, связанной с травматическим шоком, важную роль может играть вышеизложенный нейрогуморальный механизм, как путем повышения тубулярной резорбции воды, так и путем повышения сужения сосудов почек.

HYPERFUNKTIONSERSCHEINUNGEN IN DEN ANTIDIURETISCHEN ZENTREN BEI EXPERIMENTELLER TRAUMATISCHER OLIGURIE

D. BACHRACH, S. SCULTÉTY, J. JÁKI und B. KORPÁSSY

Laut den beschriebenen Untersuchungen zeigt die Bildungsstelle der Hormone mit vasopressorischer und antidiuretischer Wirkung, d. h. das Gebiet der neurosekretorischen Ganglienzellen des vorderen Hypothalamus, während der Tourniquet-Oligurie Zeichen von lebhafter Hyperaktivität, was dafür spricht, dass grosse Mengen der vasopressorischen und antidiuretischen Hormone in den Blutkreislauf gelangen (siehe frühere Untersuchungen der Autoren bezüglich der Neurosekretion der vorderen Hypothalamuskerne). Die erhaltenen Resultate weisen darauf hin, dass an der Entstehung der Oligurie in Verbindung mit traumatischem Schock der besprochene neurohumorale Mechanismus, sowohl durch die Erhöhung der tubulären Wasserresorption, als auch durch die Förderung der renalen Vasokonstriktion in bedeutendem Masse beteiligt sein kann.

Dr. Dénes BACHRACH, Szeged, Kossuth L. s. u. 40. Hungary
Dr. Sándor SCULTÉTY, Szeged, Árpád-u. 3. Hungary
Dr. Gyula JÁKI, Szeged, Árpád-u. 3. Hungary
Dr. Béla KORPÁSSY, Szeged, Kossuth L. s. u. 40. Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki felelős: Farkas Sándor

A kézirat beérkezett: 1955. XII. 6. — Terjedelem: 8,75 (A/5) ív, 75 ábra

Akadémiai nyomda, Budapest, V., Gerlóczy utca 2. — 38313/56 — Felelős vezető: Puskás Ferenc

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

Les Acta Morphologica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine 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 de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Morphologica appear in parts of varying size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Morphologica is 110 forint a volume. Orders may be placed with «Kultúra» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

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

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

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

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Schriftleitung und den Verlag bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto Nr : 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Ára: 25,— Ft

INDEX

PATHOLOGIA

Vig, E.: Comparative Studies of Nucleic Substances in Florid and in Necrosed Tissues — *Виг, Е.:* Сравнительное исследование нуклеиновых веществ живых и некротизированных тканей 275

Sávay, Gy.—Csillik, B.: The Effect of Denervation on the Cholinesterase Activity of Motor End Plates — *Шавai, Дь.* и *Чиллик, Б.:* Действие денервации на активность холинэстеразы двигательных пластинок 289

Matkó, L.—Holczinger, L.—Keresztury, S.: Effect of Colchicine, Podophyllin and Nitrogen Mustard in the Resting Cells of the Organs — *Матко, Л., Холцингер, Л.* и *Керестури, Ш.:* Действие колхицина, горчичного азота и подофиллина на покоющие клетки различных органов 299

Vincze, E.—Kulka, F.—Schweiger, O.: Beiträge zur Pathomorphologie des sich zur Lungentuberkulose gesellenden Empyems — *Винце, Е., Кулка, Ф.* и *Швейгер, О.:* Данные к патоморфологии эмпиемы, развивающейся при туберкулезе легких 313

Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die feinere Struktur der elastischen Fasern bei pathologischen Gefässveränderungen — *Немет-Чока, М.:* Исследование тонкой структуры эластических волокон при патологических изменениях сосудов 327

Betléri, I.—Fodor, I.: Über die basozellulären Krebsarten der Haut — *Бетлери, И.* и *Фодор, И.:* О базоцеллюлярном раке кожи 339

Szodoray, L.—Tuza, K.—Selényi, A.—Kocsis, A.: Über den Zusammenhang zwischen Blasenbildung und Zellatmung — *Содораи, Л., Туза, К., Шеленьи, А.* и *Кочиш, А.:* О взаимосвязях между образованием пузырей и дыханием клеток 351

COMMUNICATIONES BREVES

Dévényi, I.—Czenkár, B.: Homoiotransplantation embryonaler Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei Cortisonbehandlung — *Девеньи, И.* и *Ценкар, Б.:* Гомотрансплантация эмбриональной щитовидной железы и околощитовидной железы при лечении кортизоном 361

Baló, J.—Juhász, J.—Temes, J.: Infarkt und Lungenkrebs — *Бало, И., Юхас, И.* и *Темеш, И.:* Инфаркт и рак легкого 367

Bachrach, D.—Scultéty, S.—Jáki, J.—Korpássy, B.: Histophysiological Signs of Hyperfunction in the Antidiuretic Centres in Experimental Traumatic Oliguria — *Бахрах, Д., Шкултети, Ш., Яки, Дь.* и *Корпаши, Б.:* Явления гиперфункции в антидиуретических центрах при экспериментальной травматической олигурии 371

ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS VI FASCICULUS 4

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1956

ACTA MORPH. HUNG.

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 a kísérletes orvostudomány tárgyköréből.

Az Acta Morphologica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, 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 kötetenként belföldre 80, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 05-915-111-44), a külföld számára pedig a «Kultúra» Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla : 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

«Acta Morphologica» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации авторские рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять по адресу :

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «Acta Morphologica» — 110 форинтов за том. Заказы принимает Предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

I. Augenklinik der Medizinischen Universität, Budapest (Vorstand: Prof. M. RADNÓT)

DIE WIRKUNG DES LICHTES AUF DIE FUNKTION DER SCHILDDRÜSE

MAGDA RADNÓT und T. ORBÁN

(Eingegangen am 2. Aug. 1955)

Wir haben uns bereitsin mehreren Mitteilungen mit der Wirkung des Lichtes auf die Funktion der Gonaden befasst [11, 12]. Auf Lichteinwirkung vergrössern und aktivieren sich die Gonaden des sich in der Ruheperiode befindlichen Geflügels. Diese Wirkung kommt auch in den sekundären Geschlechtsmerkmalen zum Ausdruck. Wir konnten im Laufe dieser Experimente ebenfalls beobachten, dass die Tiere während der Belichtung Gewicht nicht verlieren, sondern eher zunehmen; wenn aber die Belichtung nach der Geschlechtsreife fortgesetzt wurde, nahmen die Tiere beträchtlich ab. Unsere Aufmerksamkeit wurde schon durch diesen Umstand auf die Beziehung des Lichtes bzw. der Gonaden und der Funktionsveränderungen der Schilddrüse gelenkt. Es ist aus klinischen Beobachtungen bekannt, dass Basedowkranke lichtscheu sind. Unser Krankengut besteht vorwiegend aus schweren Exophthalmusfällen, an denen eine Blepharorhaphie ausgeführt werden muss. Es ist auffallend, dass nervöse, unruhige Patienten sich beruhigen, wenn sie mit beidaugigem Verband versehen sind. Falls aber nur das eine Auge verbunden wird, beeinflusst dies ihr unruhiges Benehmen nicht. Die Ursache hierfür vermuten wir in einer auf die Schilddrüse, bzw. Hypophyse ausgeübten hemmenden Wirkung. Das Entstehen eines endokrin bedingten Exophthalmus ist keine ausschliessliche Folge einer überschüssigen Thyreotrophormonproduktion, sondern bedarf auch einer erhöhten Nebennierenfunktion. Es ist bekannt, dass das Licht durch die Hypophyse die Nebennierenfunktion fördert, da Lichteinwirkung auch bei Menschen Eosinopenie hervorruft [13].

Auch an Säugetieren wurden Untersuchungen ausgeführt und es wurde bei Ratten [3, 5, 6, 9] und Mäusen [10] festgestellt, dass die im Dunkeln aktive Schilddrüse durch Belichtung inaktiviert werden kann. Doch leben diese Tiere im allgemeinen im Dunkeln, und es ist bei ihnen die auf die Gonaden ausgeübte Lichteinwirkung mit den bei dem Geflügel beobachteten Veränderungen nicht immer analog. TURNER und BENEDICT [14] weiterhin KLEINPETER und MIXNER [17] experimentierten mit Geflügel. Laut ersteren verursacht Mangel an ultravioletten Strahlen eine Schilddrüsenhypertrophie und Kolloidverlust; letztere teilen mit,

dass Licht die Schilddrüsenfunktion in geringem Masse fördert. Die Mitteilungen sind uns im Original nicht zugänglich und wir können deshalb nicht feststellen, an was für eine Art und bei welcher Altersgruppe der Geflügel die Experimente ausgeführt wurden.

Wir haben unsere Untersuchungen an 6—8 Monate alten Enten ausgeführt. Die Schilddrüsen der Tiere wurden nach periodischer Belichtung verschiedener Dauer untersucht. Die Enten waren in einem 4,40 × 4,40 × 2,60 M grossen Raum, in Käfigen, bei gleichmässiger Temperatur untergebracht und erhielten ständig dieselbe Diät. Die Belichtung erfolgte zwischen dem 8. XI und 6. XII. 1954. Zur Belichtung benützten wir eine an der Decke angebrachte 100 W Birne. Nach der Dämmerung wurden die Tiere täglich 6 Stunden lang belichtet. Aus der Tabelle ist das Gewicht der Tiere am Anfang und am Ende des Experimentes und das Gewicht der Schilddrüse ersichtlich.

Abb. 1. zeigt das histologische Bild der Schilddrüse. Die Schilddrüse wird der Belichtungsdauer gemäss allmählich zu einer funktionierenden Drüse. Wir erhielten dieselben Serien wie wenn Thyreotrophormon in ansteigenden Dosen

Tabelle

No.	Dauer der Belichtung (Stunden)	Gewicht in Gr. zu Beginn des Versuches	Gewicht in Gr. am Ende des Versuches	Gewicht der Schilddrüse (Gr.)
1. ♀	219	1820	2060	0,40
2. ♂	279	2000	1650	0,27
3. ♀	345	1610	1700	0,66
4. ♂	393	1800	2120	1,26
5. ♀	423	1700	1670	0,70
6. ♂	465	1610	1450	0,65

verabreicht wird. Es ist auch ersichtlich, dass die Tiere bis zu einer 400 stündigen Belichtung nicht abnehmen, wenn aber die Belichtung weiter fortgesetzt wird, verlieren sie an Gewicht, wie wir dies auch in unseren früheren Experimenten feststellen konnten. Bei der Ente No. 2. erfolgte Gewichtsverlust, doch wuchsen die Gonaden derselben in grösserem Masse als wir es in den bisherigen Untersuchungen durchschnittlich beobachteten. Auf Abb. 2. sind der Eierstock und Eileiter, ferner das histologische Bild der Schilddrüse nach 345 stündiger Belichtung zu sehen, sowie das gleichalterige Kontrolltier.

Der Zusammenhang zwischen Gonaden- und Schilddrüsenfunktion ist bekannt. An verschiedenen Tierarten wurden vor allem Untersuchungen unternommen durch welche die Wirkung der Thyroidektomie auf die Gonadenfunktion, und die Wirkung der Kastration auf die Schilddrüsenfunktion geprüft wurde. Nach Kastration kommen bei verschiedenen Tierarten verschiedene Wirkungen zustande. Wir zitieren nur Daten von Geflügeluntersuchungen. Laut

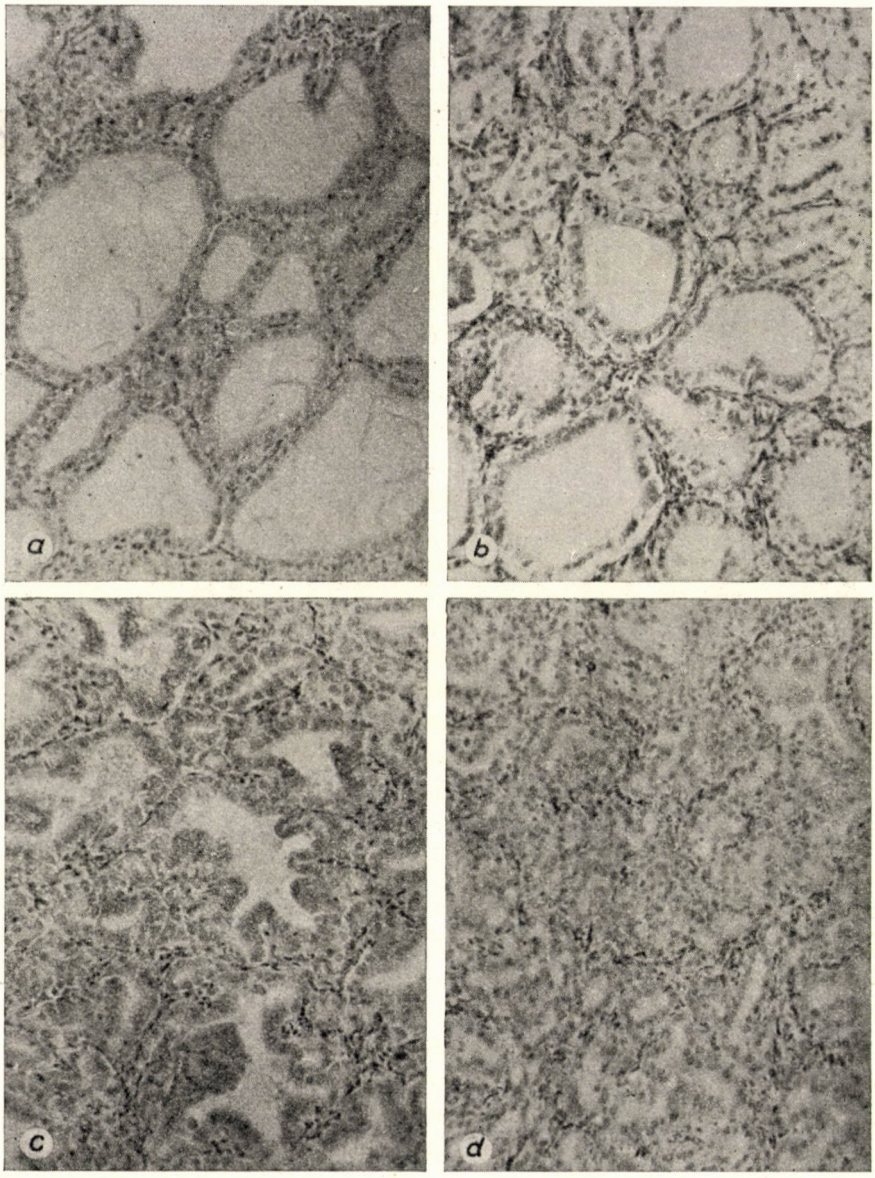


Abb. 1. Das histologische Bild der Entenschilddrüse nach Belichtung von *a)* 217 Stunden, *b)* 279 Stunden, *c)* 393 Stunden, *d)* 423 Stunden

BENOIT und ARON [2] verursacht Kastration die Aktivierung der Schilddrüse. Kastration aktiviert das Thyreotrophormon, wie dies aus den mit Sera kastrierter Tiere ausgeführten Untersuchungen feststellbar war ; diese Wirkung erfolgt also durch die Hypophyse. ARON und BENOIT [1] bewiesen, dass Thyroidektomie zur Atrophie der Gonaden und zur Aufhebung der Spermatogenese führt. Thyroxin

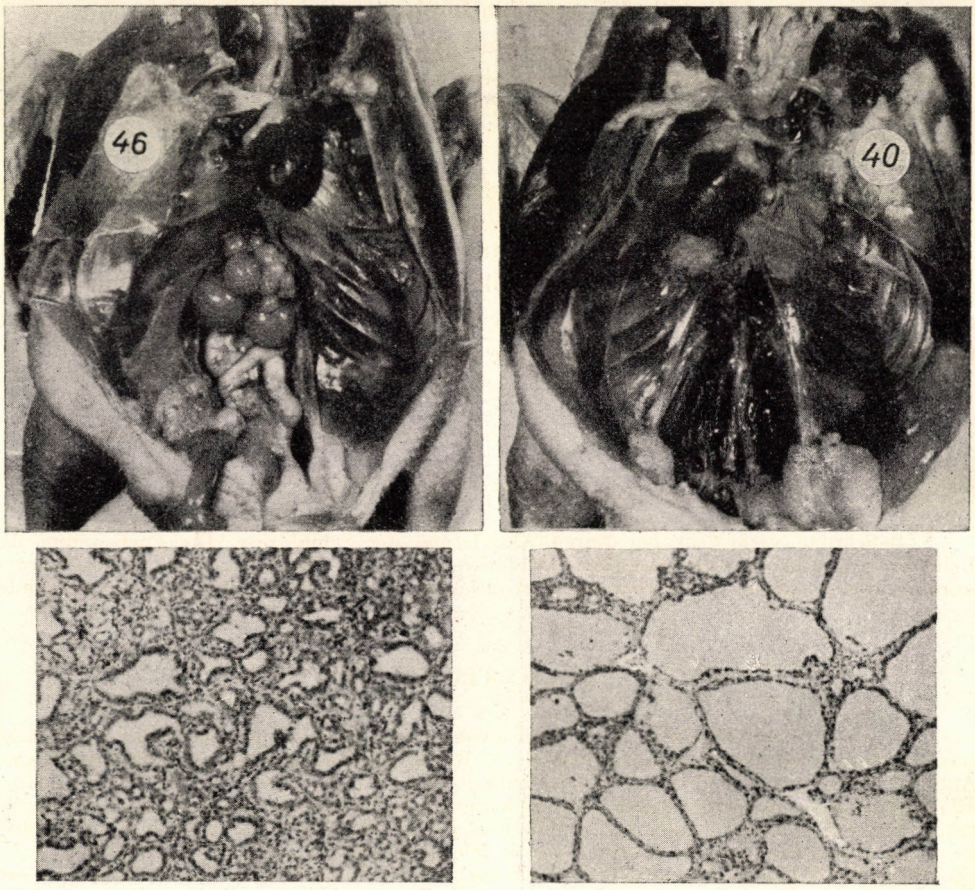


Abb. 2. Fall 3. Links : Eierstock und histologisches Bild der Schilddrüse nach 345 Stunden Belichtung. Rechts : Eierstock und Schilddrüse des Kontrolltieres

aktiviert die Gonaden, aber nur in der Ruheperiode und nicht bei infantilen Tieren.

GREENWOOD und CHU [4] stellten fest, dass Thyroidektomie zur Rückbildung des Kammes führt. ZAWADOWSKY [16] und VERMEULEN [15] bewiesen, dass höhere Dosen von Thyroxin eine ungünstige Wirkung auf das Eierlegen ausüben und zur Degeneration der reifen Follikeln führen. Das Eierlegen älteren Hennen wird aber durch kleine Dosen von Thyroidin günstig beeinflusst.

Unsere bisherigen Beobachtungen bewiesen, dass eine über 400 Stunden andauernde periodische Belichtung bei 6 Monate alten Enten Degenerationserscheinungen der Gonaden hervorruft. Das histologische Bild der Schilddrüse zeigt in dieser Periode Zeichen intensiver Hyperaktivität. Auch nehmen die Tiere in dieser Periode ab, benehmen sich unruhig, rupfen sich gegenseitig die Federn aus, ihre Muskulatur wird dunkel, usw. Wir kastrierten weitere 6 Tiere von welchen drei 174, 252, 282 Stunden hindurch periodisch belichtet wurden. Einerseits konnten wir nach Entfernung der Gonaden das Aktivwerden der Schilddrüse nicht feststellen, andererseits beeinflusste eine Belichtung bis 282 Stunden die Schilddrüse nicht. Unsere Belichtungsexperimente an kastrierten Tieren sind noch im Gange.

Unsere Resultate sind mit obigen Daten der Literatur in vollem Einklang. Auf Grund unserer Beobachtungen nehmen wir an, dass Lichteinwirkung die Aktivierung der Schilddrüse zu Folge hat, wodurch anfangs die Gonadenfunktion günstig beeinflusst wird, doch erfolgt allmählich eine Hyperaktivität der Schilddrüse, was bereits bei den Gonaden eine Funktionsstörung verursacht — an den Geschlechtsorganen treten degenerative Erscheinungen auf.

Zusammenfassung

Belichtung verursacht bei Enten Aktivierung der Schilddrüse. Die Fortsetzung der Belichtung erzeugt Hyperaktivität der Schilddrüse. Die Tiere nehmen an Gewicht ab, werden unruhig. Die Gonadenfunktion wird gehemmt, es kommen degenerative Erscheinungen zustande.

LITERATUR

1. Aron M. und Benoit J.: (1939) Sur le conditionnement hormonique de développement testiculaire chez oiseaux. Rôle de la thyroide. C. Rend. Soc. Biol. **117**. 218. — 2. Benoit J. und Aron M.: (1939) Sur le conditionnement hormonique de développement testiculaire chez oiseaux. Résultats de la thyroidectomie chez le coq et le canard. C. Rend. Soc. Biol. **116**. 221. — 3. Bergfeld, W.: (1930) Der Einfluss des Tageslichtes auf die Rattenschilddrüse mit Berücksichtigung des Grundumsatzes. Endokrinologie, **6**. 269. — 4. Greenwood, A. W. und Chu J. P.: (1939) On the relation between thyroid and sexgland functioning in the brown Leghorn fowl. Quart. J. Exper. Phys. **29**. 111. — 5. Dempsey, E. W. und Searles, H. F.: (1943) Environmental modification of certain endocrine phenomena. Endocrinology **32**. 119. — 6. Kenyon, A. T.: cit. Puntriano und Meites. — 7. Kleinpeter und Mixner : cit. Puntriano und Meites. — 8. Lederer, J.: (1946) Les relations thyro-ovariennes, Masson et Cie. Paris. — 9. Meyerson : cit Lederer. — 10. Puntriano, G. und Meites, J.: (1951) The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice. Endocrinology **48**. 217. — 11. Radnót, M.: (1955) Die Wirkung der Belichtung auf das neuroendokrine System. Acta Morphologica Hung. **5**. 369. — 12. Radnót, M. und Orbán, T.: (1955) Die Wirkung der Belichtung auf die sekundären sexuellen Merkmale. Acta Medica Hung. **8**. 369. — 13. Radnót, M., Wallner, E. und Török, E.: Die Wirkung des Lichtes auf die Nebennierenrindenfunktion. Acta Medica Hung. Im Druck. — 14. Turner, K. B. und Benedict, E. M.: (1932) Thyroid hyperplasia produced in chickens by ultraviolet light deficiency. C. Clin. Inven. **11**. 761. — 15. Vermeulen, H. A.: (1928) Observations on thyroid gland in birds. Nederl. Tjidschr. v. Geneesk. **1**. 484. — 16. Zawadowsky, B. M.: (1927) Zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Geschlechtsdrüse bei Hühnern. Arch. f. Entwicklungsmech. **110**. 149.

ДЕЙСТВИЕ СВЕТА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. РАДНОТ и Т. ОРБАН

Освещение обусловливает у уток активизацию щитовидной железы. Продолжительное освещение вызывает гиперактивность щитовидной железы. Животные уменьшают в весе и проявляют беспокойство. Функция половых желез задерживается и проявляются симптомы вырождения.

L'INFLUENCE DE LA LUMIÈRE SUR LES FONCTIONS DE LA THYROÏDE

M. RADNÓT et T. ORBÁN

Nous avons étudié dans quelle mesure des illuminations de durée differente affectent la structure de la thyroïde chez les canards. Chez les canards de six à huit mois sous l'influence de ces illuminations de durée differante la thyroïde se transforme graduellement et de glande inactive devient une glande active. En poursuivant les illuminations au-dela de la maturation sexuelle nous assistons a l'apparition d'une glande thyroïde hyperactive. A cette époque les gonades présentent des phénomènes dégénératives Contrairement à l'accroissement pondérale précédent, les animaux maigrissent et deviennent agités.

Prof. dr. Magda RADNÓT
Dr. Tibor ORBÁN
Budapest, VIII., Kálvária tér 5. Ungarn

Institut d'anatomie chirurgicale et de technique operatoire de l'Université Médicale, Debrecen
(Directeur : Gy. Bornemisza)

PLOMBS THORACIQUES EXPÉRIMENTAUX PRÉPARÉS AVEC DES COPEAUX DE RÉSINE SYNTHÉTIQUE ENVELOPPÉS D'UNE GAINE DE NYLON, LEUR SORT DANS L'ORGANISME; AVEC CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES QUANT À LA VASCULARISATION*

Gy. Bornemisza et G. Bakó

(Reçu le 4. Septembre 1955)

C'est depuis longtemps que l'on pratique des interventions ayant pour but de reduire le volume de la cavité intrathoracique, mais a côté de la thoracoplastie et autres procédés similaires, au cours des derniers temps, l'utilisation de matières synthétiques histophiles conquiert de plus en plus de terrain. Les plombs de paraffine utilisés jadis se sont révélés inutilisables et dangereux ; quant aux auto- ou homoplasties faites à l'aide d'implants de muscles ou de graisse, elles sont d'une utilisation restreinte car par exemple le remplissage de la cavité produite par l'extirpation d'un poumon n'est même pas imaginable, par ce procédé. Par contre, l'utilisation dans un tel but de matières synthétiques histophiles s'est révélée satisfaisante comme l'a démontré Anstett dans son travail paru dans l'ouvrage de Heinze [1]. Ce procédé présente vis à vis de la thoracoplastie certains avantages car on peut éviter ainsi la déformation de la paroi thoracique et celle du rachis, qui influencent aussi la fonction des organes de l'hémithorax opposé.

La suppression des cavités pathologiques se produisant dans l'organisme dans d'autres régions, comme par exemple le remplissage de kystes, des cavités produites par la séquestrotomie dans les ostéomyélites etc., posent elles aussi des problèmes a resoudre.

Ces opérations — en raison de leur caractères particuliers — ont lieu fréquemment dans des régions infectées, ce qui rend nécessaire une inaltérabilité des plombs aux bactéries présents et, il est encore souhaitable qu'à côté de leur rôle mécanique ils puissent s'imbiber des médicaments adéquates, leur assurant une action durable.

Au cours de nos expérimentations, à côté des préparations qui ont déja fait leur preuve à l'étranger, nous avons voulu nous servir de matières plastiques préparées sur place, qui soient à la portée de nos chirurgiens, peu couteuses et répondant au but recherché.

Nous avons déjá demonstré au cours de nos expériences précédentes concernant les prothèses vasculaires, qu'à côté d'autres qualités, le méthyl-métha-

*Exposé en 1955 à l'Assemblée plénière de pathologie

crylate polymérisé (résine synthétique) fourni par l'Institut de recherches des matières plastiques industrielles s'est avéré d'être une substance histophile [2]. L'utilisation du nylon est de même appuyée par de nombreuses publications parues dans la littératures. Depuis des années il est utilisé comme fil de suture chirurgicale, comme substance de prothèse dans les hernies des organes abdominaux et dans d'autres buts encore [1, 3, 4].

Nous avons utilisé pour le remplissage des cavités survenues ou provoquées dans l'organisme des copeaux obtenus lors du travail au tour de prothèses internes de polyméthyl-méthacrylate utilisés au cours de diverses expériences.

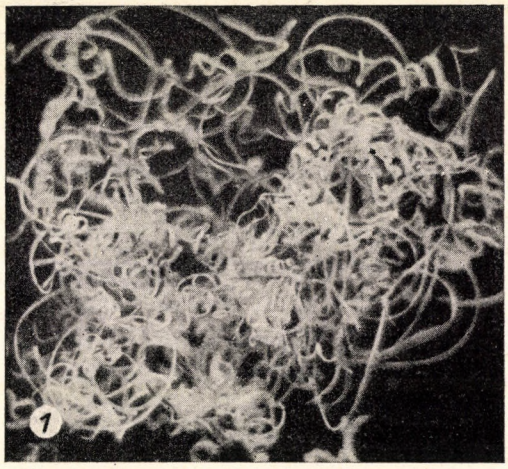


Fig. 1. Copeaux de résine synthétique

Les copeaux recueillis dans ces conditions en tant que produits de déchet de fabrication, ne coûtent pour ainsi dire rien. Ils sont indifférents non seulement à l'égard des tissus, mais ils sont neutres vis à vis de la plupart des produits chimiques, si bien que l'on peut les mélanger avec des antibiotiques et des substances chimiques pulvérisés et sont par conséquent utilisables aussi en territoires infectés. L'avantage de ce plastique en face du perlon utilisé dans le même but consiste dans le fait qu'el ne se résorbe pas et par conséquent le plomb ne se rétracte pas. Cela a aussi été prouvé par les observations selon lesquelles les prothèses osseusses ou articulaires en polyméthyl-méthacrylate placées dans l'organisme durant de nombreuses années ne se résorbèrent pas, tandis que, selon les constatations d'ANSTETT [1] vingt mois après l'implantation des fils de perlon s'étaient visiblement amincis, ce qui permet de conclure à une résorption progressive.

Auparavant déjà on utilisa pour le remplissage des vides produits lors d'opérations thoraciques, de kystes osseux etc. des boulettes de résine synthétique

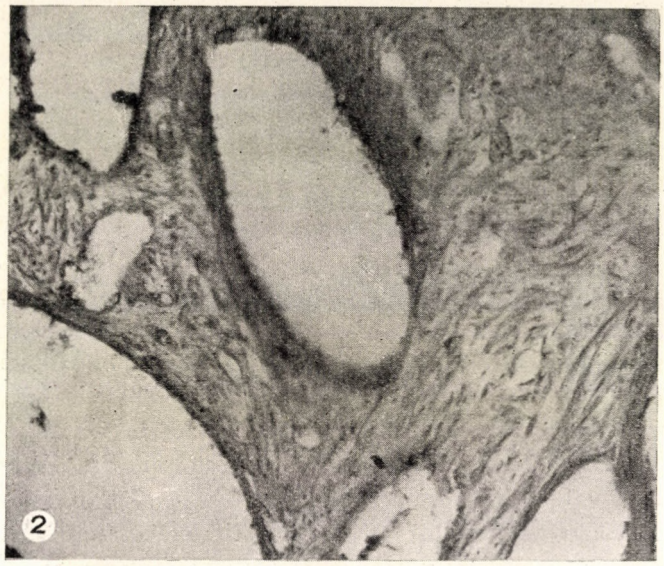
(WILSON 1946/1) mais celles-ci, malgré leur fabrication onéreuse n'avaient pas les propriétés avantageuses mentionnées des copeaux, car les substances medicamenteuses s'échappaient facilement de leurs interstices.

Les copeaux de résine synthétique ne sont pas utilisables seuls pour le remplissage des cavités circonscrites par des parties molles, car ils se dispersent ; c'est pourquoi nous les avons enveloppés d'une gaine. Dans ce but nous avons cherché un tissu histophile qui soit fin, résistant, élastique, bon marché, ne laissant pas traverser les copeaux et qui soit facilement procurable. Notre choix se porta sur le tissu de nylon utilisé pour la fabrication de bas pour dames qui répond a ces conditions (BORNEMISZA). La présence de matières colorantes paraissait inquiétante, mais il fut possible de les éliminer par cuisson. La surface rugueuse des copeaux de résine synthétique éveilla en nous le soupçon qu'ils pourraient provoquer une réaction nocive des tissus ; en effet, certains chercheurs soulignent que l'histophilie du polyméthyl-méthacrylate est liée à la condition que cette substance ait des surfaces polies. Nous n'avons pas constaté avec les copeaux d'irritation tissulaire et nous estimons qu'une surface finement polie n'est nécessaire que lors de l'utilisation de cette substance pour les prothèses vasculaires ou pour les arthroplasties. Par ailleurs, la gaine de nylon élimine toute action nuisible de cette sorte.

Lors du façonnage au tour de la résine synthétique nous avons veillé à ce qu'elle ne s'échauffe pas exagérément, car la haute température peut produire sa dépolymérisation et le produit monomère, contrairement au polymère, a une action nocive.

Nous avons effectué nos expériences sur vingt chiens. Les copeaux de résine synthétique furent stérilisés à l'autoclave en même temps que les champs opératoires. Le nylon fut désinfecté par cuisson ou par une solution de Rifen. Les deux procédés se sont montrés satisfaisants, par conséquent la décoloration de la substance ne s'est pas révélés être de première importance. Après avoir ouvert la cavité thoracique des animaux nous y placâmes un plomb d'un poids de 4 à 5 gr au travers le 5^e—6^e espace intercostal. Les plombs étaient de la grosseur d'une noix verte ou d'un œuf et préparés avec la plus stricte stérilité. Les plombs qui avaient la consistance d'un coussinet dur en crin de cheval furent fixés à la côte la plus proche. Lors de nos cinq premières expériences nous y avons mélangé un peu de poudre de pénicilline, par la suite nous nous sommes abstenu et n'avons injecté qu'un peu de solution de pénicilline dans la plaine au moment de la fermenture. Nous avons aspiré l'air pénétré dans la cavité thoracique et par la suite les animaux ne subirent aucun traitement.

Une à trois semaines après l'opérations nous avons effectué des radiographies (RENCZ A.) et, bien que le plomb ne donne pas d'ombre, ces examens étaient utils car ils exclurent la présence d'infiltrations, qu'elles sont décelables par cette méthode. Il ne se produisit d'empyème que dans un seul cas, lorsque l'animal agité arracha ses pansements ainsi que ses points de suture. Exception faite de



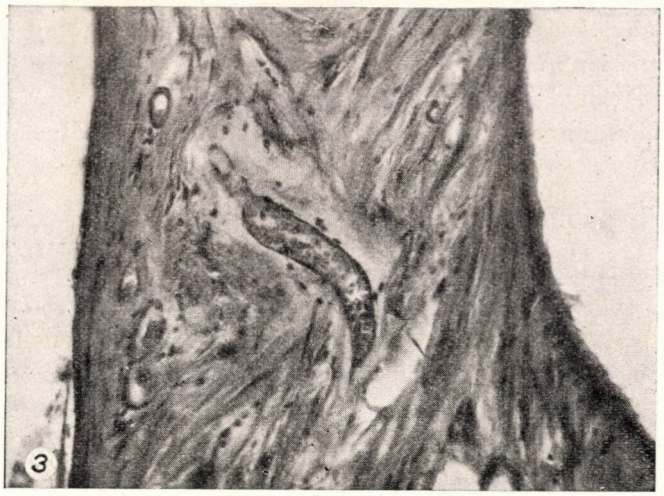


Fig. 2. Tissu conjonctif entre les copeaux de résine synthétique deux mois après l'implantation (grossissement : 40×)
Fig. 3. Tissu conjonctif entre les copeaux deux mois après l'implantation. Au centre coupe transverse d'un précapillaire (grossissement : 120×)

ce cas, nos animaux survécurent à l'intervention et ils furent sacrifies après un à douze mois en vue de procéder à des examens histologiques.

Dix chiens furent sacrifiés dans le but d'examiner les fines altérations histologiques produites autour du plomb ainsi que dans son voisinage. Sur cinq chiens nous effectuâmes des observations détaillées ayant pour objet la vascularisation développée dans les interstices du plomb.

1. Chez les dix premiers animaux nous trouvâmes lors de l'autopsie tous les plombs a leur place, enlisés dans une épaisse gaine de tissu conjonctif ; la plèvre viscérale et pariétale y adhéraient et ils comprimaient la surface correspondante du poumon. Dans les plombs sectionnés les copeaux de matière plastique n'étaient ni résorbés ni devenus friables et entre-eux on pouvait voir à l'œil nu une trame de tissu conjonctif due à l'action prolifératrice de la matière plastique. Au cours de nos manipulations histologiques l'acétone a dissout la résine synthétique mais respecta le nylon, si bien que l'on pouvait voir le système cavitaire préalablement

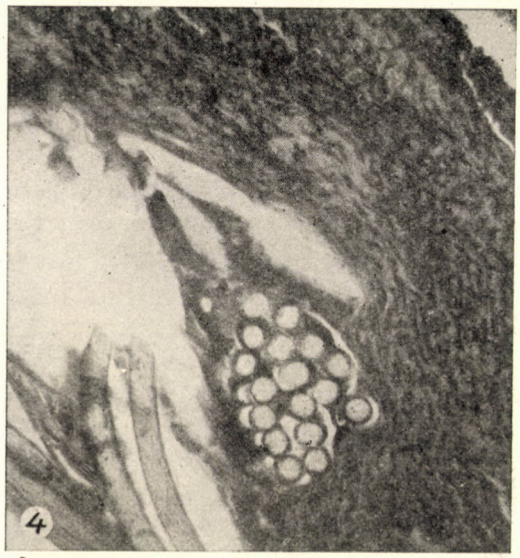


Fig. 4. Faisceau de fil de nylon avec son voisinage deux mois après l'implantation (grossissement : 40×)

occupé par les copeaux, c'est-à-dire les trabécules développés entre eux. Celles-ci se composaient surtout de fibres collagènes entre lesquelles étaient visibles des éléments cellulaires, très peu de cellules géantes à corpe étrangers, des fibrocytes et un abondant réseau capillaire. Sur nos préparations les coupes transversales des fils de nylon sont bien discernables. En général nous n'avons pas observé de phénomènes inflammatoirs. Les fig. 2 et 3 montrent le tissu conjonctif entre les copeaux de résine synthétique, la fig. 4 les coupes des fils de nylon aussi que leur voisinage, deux mois après leur implantation.

2. Dans le seconde partie de nos expériences nous avons examiné la vascularisation du tissu conjonctif remplissant les espaces entre les copeaux par injection d'encre de Chine. Après avoir mis à jour l'artère carotide commune droite de l'animal narcotisé, nous y introduisâmes une étroite canule et comprimâmes à partir de celle-ci l'artère dans sa partie crâniale. Au moyen d'un fort

tuyau de caoutchouc nous comprimâmes l'aorte abdominale de l'animal et stangulâmes les deux membres antérieurs et l'artère carotide commune gauche afin d'éviter dans la mesure du possible la pénétration de l'encre de Chine dans les parties exclues de la circulation de façon à obtenir ainsi une forte concentration dans les territoirs intéressés. Nous injectâmes à travers la canule 1,5 à 2 l. d'encre de Chine diluée et la laissâmes en place durant 24 heures le cadavre de l'animal. Après quoi nous avons extirpé le plomb avec les régions voisines. Après fixation au formol à 4% nous passâmes la préparation dans une série d'alcohol-benzol, pratiquâmes au rasoir des coupes minces qui furent numérotées, puis plaçâmes celle-ci dans l'huile de gaultherie synthétique durant 3 à 4 jours. Pendant ce temps la préparation s'éclaircit et devint apte aux examens. Nous avons pratiqué ceux-ci à l'aide du microscope stéréoscopique par transparence et par lumière réfléchie ; d'autres préparations furent examinées à un plus fort grossissement. Au cours de nos examens nous observâmes que des vaisseaux néoformés de différents calibres issus de la plèvre viscérale et pariétale, pénétraient au travers des mailles du tissu de nylon et envahissaient les trabécules du tissu conjonctif remplissant les espaces situés entre les copeaux de résine synthétique. Un mois après l'implantation, les vaisseaux avaient déjà traversé les mailles du nylon, puis il se développa progressivement un réseau vasculaire à l'intérieur du plomb qu'il emmailla complètement au bout de trois mois. La fig. 5 montre la pénétration des vaisseaux dans le plomb au bout du premier mois.

Dans les plombs de forme à peu près sphérique, dont le volume ne se modifia pas, les vaisseaux rayonnaient vers le centre, s'anastomosaient entre eux en formant des anses tout en se divisant progressivement en branches qui allaient en s'amincissant. Les figures 6, 7, 8 montrent la situation telle qu'elle s'est présenté vers la fin du troisième mois. Cette image, au cours de mois suivants, ne se modifia pas sensiblement. La gaine de tissu conjonctif entourant le plomb était lui aussi abondemment vascularisé.

Dans la littérature à notre disposition nous n'avons pas retrouvé de description de telles expériences. ANSTETT [1], au cours des examens histologiques faits à propos de plombs des perlon utilisé par lui, n'a pas examiné en particulier la vascularisation de ceux-ci.

Bien que les résultats des expériences sur les animaux ne doivent en général être acceptés qu'avec une certaine réserve quant à leurs utilisation thérapeutique, nous estimons, nous basant sur nos expériences, que notre procédé — après d'éventuelles modifications nécessitées par la pratique — sera aussi utilisable sous ce rapport. L'utilisation de bas nylon dans ce but n'est naturellement qu'une improvisation expériementale et bien que par la cuisson nous en avons extrait en grande partie la matière colorante, en cas d'application pratique du procédé il est indiqué d'utiliser une substance synthétique incolore, exempte de souillures.

L'emploi de substances synthétiques a soulevé la question de la dégénérescence maligne tardive et de la toxicité qui nous incitent à une certaine prudence.

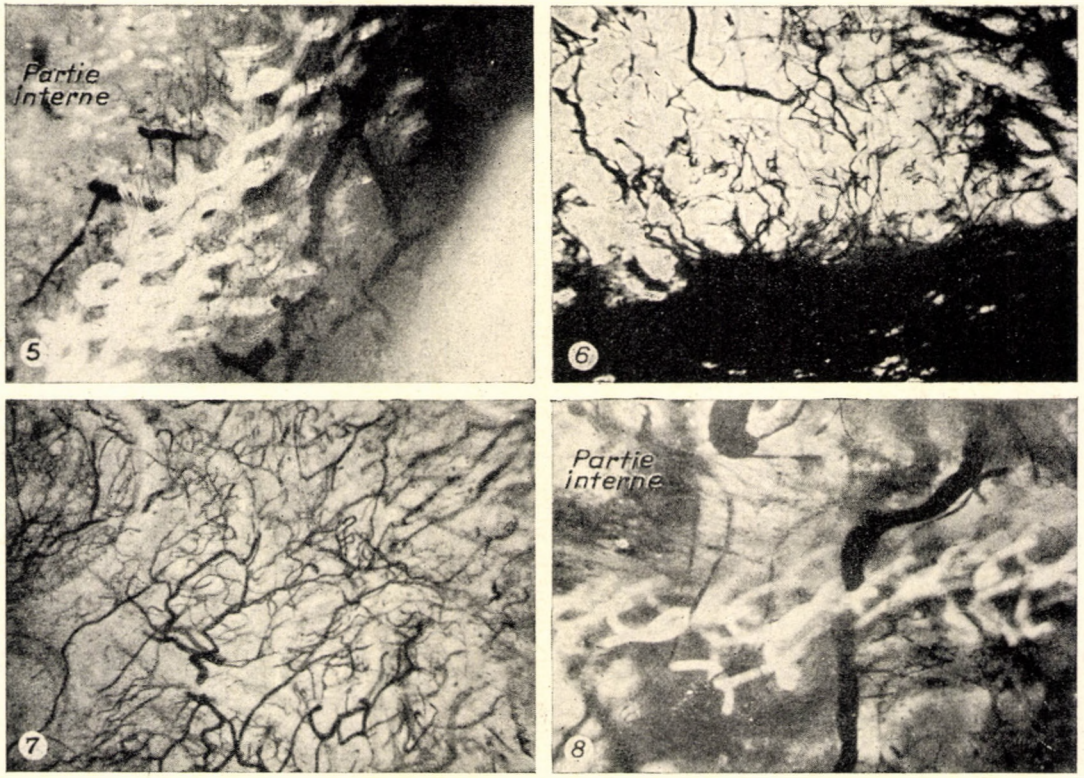


Fig. 5. Un mois après l'implantation les vaisseaux traversent les mailles de la gaine de nylon (grossissement : 40×)

Fig. 6. Réseau vasculaire sur le bord du plomb trois mois après l'implantation (grossissement : 12,5×)

Fig. 7. Réseau vasculaire au centre du plomb trois mois après l'implantation (grossissement : 12,5×)

Fig. 8. Vaisseau en forme d'anse traversant la gaine de nylon (grossissement : 25×)

Les substances synthétiques mentionnées, qui sont utilisées déjà depuis plus d'une décade dans différents domaines de la chirurgie, n'ont point, à notre connaissance, provoqué jusqu'à présent d'altérations de ce genre chez les malades. Leur procédé de fabrication est éprouvé, la polymérisation en est impeccable et il n'y a pas lieu d'avoir des inquiétudes exagérées à ce propos. Ces substances, comme le montrent aussi nos présentes expériences, sont douées de nombreuses qualités qui les rendent utilisables dans maints domaines de la thérapeutique.

Résumé

Les auteurs ont enveloppé dans du tissu de nylon mince (bas de dame) des copeaux de méthyle-méthacrylate polymérisés obtenus lors du façonnage d'appareils de prothèse expérimentaux. Ils ont introduit les plombs ainsi obtenus, de la taille d'un œuf, dans la cavité thoracique de 20 chiens, dans le but d'étudier la réaction des tissus voisins. Sur les coupes histologiques, à la place des copeaux de matière plastique, dissous par l'acétone, ils ont constaté la présence de fentes épuisant la forme de la matière plastique, et la formation de trabécules conjonctifs, constituées surtout par des fibres collagènes. La vascularisation des plombs a été étudiée après injection intraartérielle d'encre de Chine après clarification à l'huile de gaultherie. Les auteurs ont constaté la présence de nombreux vaisseaux néoformés, s'irradiant vers l'intérieur des plombs.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEINZE, R.: (1955) Kunststoffe in der Medizin. Leipzig, Barth. J. A. — (Anstett F. Die Polyamid-Thoraxplombe, 44—66). — 2. BORNEMISZA, GY.: (1954) Érpótlási kísérletek műgyanta csövek segítségével. (Expériences de prothèse vasculaires au moyen de tubes de résine synthétique.) Magyar Sebészet, **7**, 271. (Hongrois.) — 3. SCHMITT, W., BLUME, H.: (1955) A perlonháló plasztika. (Plastique par le filet de perlon.) Magyar Sebészet, **8**, 81. (Hongrois.) — 4. THINIUS, K.: (1952) Hochpolymere. Leipzig, Fachbuchverlag, GMBH.

СУДЬБА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭНДОТОРАКАЛЬНЫХ ПЛОМБ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ ПЛАСТМАССОВОЙ СТРУЖКИ, ОКРУЖЕННЫХ НЕЙЛОНОМ, С ОСОБЫМ УЧЕТОМ ИХ СНАБЖЕНИЯ КРОВЕНОСНЫМИ СОСУДАМИ

Дь. БОРНЕМИСА и Г. БАКО

Авторы покрывали пластмассовые стружки, оставшиеся при обработке экспериментальных эндопротезов, изготовленных из полимеризованного метилового эфира метакриловой кислоты, тонкой нейлоновой тканью (материалом женского чулка) и вводили полученные таким образом пломбы величиной с яйца в грудные клетки 20 собак, чтобы наблюдать за связью последних с окружающими тканями. Они растворили с помощью ацетона в гистологических срезах пластмассовые стружки, причем на месте последних наблюдались соответствующие их форме отверстия, между которыми возникали соединительнотканные перекладины, состоящие, главным образом, из коллагенных волокон. Авторы исследовали васкуляризацию пломб, после осветления в ol. Gaultheriae внутриартериальным впрыскиванием туши, и выявили множество новообразованных сосудов, проникавших в радиальном направлении внутри пломб.

SCHICKSAL DER AUS KUNSTHARZSPÄNEN ANGEFERTIGTEN ENDOTHORAKALEN PLOMBEN MIT NYLOKAPSEL, MIT BESONDERER RÜCKSICHT AUF DEREN VASKULARISATION

GY. BORNEMISZA und G. BAKÓ

Die bei der Bearbeitung von aus polimerisiertem Methylmethakrylat hergestellten experimentellen Endoprothesen zurückbleibenden Späne wurden mit dünnem Nylongewebe umgeben (Gewebe von Frauenstrümpfen) und die auf diese Weise hergestellten eigrossen Plomben in den Brustkorb von 20 Hunden eingeführt zwecks Beobachtung der Beziehungen derselben zu den Nachbargeweben. In den histologischen Schnitten wurden anstelle der in Azeton gelösten Späne des Kunstharzes Öffnungen nachgewiesen, die der Form der gelösten Späne entsprachen, zwischen denen hauptsächlich aus Kollagenfasern bestehende Bindegewebsbälkchen entstanden. Die Vaskularisation der Plomben wurde nach Aufhellung in Ol. Gaultheriae mittels intraarterieller Einspritzung von Tusche untersucht, wobei eine grosse Anzahl neugebildeter Gefässe nachgewiesen werden konnte, die in radialer Richtung in das Innere der Plomben eingedrungen waren

Prof. dr. György BORNEMISZA
Dr. Géza BAKÓ
Debrecen, Sztálin krt. 78. Hongrie.

Ist Institute of Pathological Anatomy and Experimental Cancer Research of the Medical University, Budapest (Director: Professor J. BALÓ)

SUBMICROSCOPIC STRUCTURE OF COLLAGEN FIBRES: THEIR CONTRACTION AND RELAXATION

ILONA BANGA, J. BALÓ and D. SZABÓ

(Received September 30, 1955)

In a previous communication [3] a brief account has been given of our observations relating to the thermal and chemical contraction and relaxation processes of collagen fibres. The thermal shrinkage of collagen fibre is an old known phenomenon but the chemical contraction-relaxation process was first observed by the present authors. PRYOR [9] described that tendons immersed in a solution of potassium mercuric iodide (K_2HgI_2) contract and display great tension during contraction, but he failed to observe relaxation to follow contraction. Adapting the experiments made with collagen fibres to muscle fibres and actomyosin threads, LAKI and BOWEN [6] showed that in potassium mercuric iodide contraction of the fibres is not followed by elongation, the latter supervening only in solutions of potassium iodide (KI). In our experience the contraction ensuing in KI solution and the relaxation that follows it, i. e., the process of chemical contraction-relaxation, is a phenomenon which presents a suitable means of studying the complex nature of the collagen fibres.

We have shown [4] that the crystallizable procollagen described by OREKHOVITCH et al. [7] is but one of the components of collagen fibres and that both this and the insoluble collagen designated by us as metacollagen are required to build up the collagen fibre capable of performing the combined function of contraction-relaxation. In the present paper the experimental data and results are discussed in detail which tend to prove that the collagen fibre consists of two principal protein components: procollagen and metacollagen. In addition, mucoproteins and nucleotides participate in small quantities in building up the collagen fibre, but it is not proposed to deal with them in the following.

Several methods have been applied in our experiments. The submicroscopic morphological changes related to contraction and relaxation were observed under the polarization microscope. Double refraction of native, contracted, and relaxed fibres was examined in the presence of different imbibition fluids. In applying this method, a procedure elaborated by one of us [10] was followed. The morphological changes obtained in thermal and chemical contraction-relaxation were brought into correlation with protein dissolution.

Also an enzymatic method was used to demonstrate the two kinds of protein components that make up the collagen fibre.

Methods

Collagen fibres obtained from tendons removed from the tail of 4 to 6 months old rats were used. (Fibres from animals more advanced in age yield different results ; we intend to discuss this point in a future report.) The animals were killed with gas ; from the skinned tail the tendons were removed. The individual collagen fibres were drown out from them in their entire length and were freed from adhering fragments of muscle and ground substance, using a dissecting needle. The individual fibres were washed with water then dried on filter paper. Fibres dried in an exsiccator were used in the chemical and enzymological experiments.

Fibres 60 mm long, 0,07 to 0,09 mm in diameter, weighing 0,5 to 0,8 mg, and loaded with 80 to 100 mg of lead shot were used for measuring thermal and chemical contraction-relaxation. These fibres displayed a uniform structure under both the normal and the polarizing microscope and appeared homogeneous with van Gieson's stain. Contraction-relaxation was carried out in part in a water bath at 67 °C, where the fibres contracted in 8 to 14 sec. and relaxed to their original length in 60 to 100 sec. Chemical contraction-relaxation occurred in a 40 per cent KI solution at 20 °C in which contraction started in 60 to 120 sec-s, and attained its peak between the 4th and 5th minute, while relaxation set in in 25 to 30 min. and was complete in 2 to 3 hours.

As regards the protein dissolution taking place during contraction-relaxation, on the analytical balance 20 mg of dry collagen fibres were measured into each of several tubes of known weight, 3 cm in length, and 0,5 to 0,6 cm in diameter. The total N contents of the fibres ranged between 16,6 and 16,8 per cent. After adding 2 ml of distilled water the tubes were immersed in a water bath of 67 °C observed. In dependence on the morphological changes the thermal action was interrupted at varying intervals by a rapid cooling of the tubes with ice water. Following centrifugation the fluid was decanted, the insoluble fibres were washed with alcohol and then dried at 110 °C. Thereafter we determined by the micro-Kjeldahl method the protein content of the decanted fluid ; the result was found to correspond to the difference between the initial weight of the collagen-containing tubes and their weight after drying at 110 °C.

The procedure followed in connection with the chemical contraction-relaxation process was to add 2 ml of a 40 per cent solution of KI to the 20 mg of collagen fibres in the tubes and, keeping the solution on them at a temperature of 20 °C, the changes occurring at different periods of time were observed. In contraction the markedly swollen fibres invariably displayed two distinct parts, each in a phase different from the other. The outer part was homogeneous, the inner, spiral. The appearance of the latter formed the basis for assaying contraction. During the transition from contraction to relaxation, the spiral part tapered gradually until it ultimately disappeared. This is when relaxation sets in whereafter the fibres appear once more perfectly homogeneous. It was possible to study these morphological changes under the hand lens, and interruption of the incubation in KI solution was regulated on dependence of these observations. Following incubation in potassium iodide the fibres were washed with water, then with alcohol, then dried at 110 °C. The difference in the weight of the untreated and the remainder of the treated fibres gave the amount of protein dissolved.

In our enzymological experiments, to collagen fibres treated as above with heat for different periods of time, or by incubation in a 40 per cent solution of KI an amount of 0,5 mg of elastase was added and with a n/10 Na_2CO_3—HCl buffer of pH 10 the tubes were made up to 2,5 ml. Incubation for 15 minutes at 37 °C followed, whereafter the insoluble fibres were centrifuged, washed with alcohol, dried at 110 °C, then weighed. The collagen dissolved by the enzyme was computed from the difference in weight of the untreated control tubes and the test tubes.

Results

Submicroscopic structure of collagen fibres under the polarization microscope

Collagen fibres are known to display intensive double refraction in polarized light. As seen in Fig. 1, under the polarization microscope, between crossed

nicols and a gypsum I lamella inserted in it, the collagen fibres give a highly positive double refraction.

In substances of a refractive index around 1,5 or 1,6 this double refraction is reducible to a minimum by imbibition, but cannot be eliminated completely. This proves that, in addition to formal double refraction, native collagen fibres also have an intrinsic double refraction.

Metacollagen shows less double refraction than native collagen does. From the point of polarization optics, difference must be made between metacollagen studied in the stretched and the shortened state. The double refraction of the elongated metacollagen is nearly of the same degree as the path difference measurable at the lowest point of the imbibition curve of native collagen. From this it seems permissible to infer that the component responsible for the higher double refraction in native fibres dissolves during contraction. This is the component which keeps metacollagen in a stretched state and in the absence of which the fibres shrivel up and become elastic and extensile, like elastic fibres. Formal double refraction of native collagen fibres is to a great extent due to this component.

There is another similarity to the elastic fibres which manifests itself in this state. In fat solvents and oils (xylene, toluene, olive oil, cedar oil) the double refraction of stretched metacollagen fibres is not lowered, as could be expected on grounds of the refractive indices of the said substances, as was the case with native fibres. It is only on the action of water and aqueous solutions that metacollagen loses its double refraction and that, simultaneously, the previously stretched fibre again shrinks. A perfectly similar phenomenon is observable in the elastic fibres.

It is quite probable that in both these cases it is upon the action of the elongation that the fibres, otherwise in isotropic phase, become anisotropic.

Therefore, the molecular double refraction observed during imbibition in native collagen and metacollagen should be regarded as the form in which metacollagen manifests itself in the anisotropic phase. As has been seen, this can be brought back to the isotropic phase at will, by interrupting elongation.

Placed in water of 67 °C or a 40 per cent KI solution at 20 °C, the collagen fibres contract in the time stated in the method. On discontinuing the heat effect, or lifting them from the solution the fibres stay contracted. As can be seen from Fig. 2, their polarization pattern differs essentially from that of native fibres. Separation into two phases each displaying a double refraction of different intensity can be observed. An apparently homogenous part shows little double refraction, while in an inner part of spiral structure the fibrillae lying at right angles to one another exhibit alternating positive and negative double refraction under the gypsum lamella. Quantitative measurement by means of a compensator shows the double refraction to decrease markedly

on the outer part of the fibre. In water, too, decrease of double refraction is encountered ; the outer part then is lost.

For the phenomenon described in the foregoing the following explanation is offered. On contraction the bond between procollagen and metacollagen, the two constituents of the fibre loosens and the fibrebuilding filaments that until then had been stretched, shrivel up. The mucoid having dissolved in the initial phase of contraction, the procollagen, too, begins to dissolve in an inward direction. In the part which is apparently isotropic the procollagen is completely dissolved while the fibrillary part represents the metacollagen. Fig. 3 presenting the picture between completely crossed nicols of a fibre imbibed with water clearly shows that only that part remains anisotropic in which dissolution of the procollagen is still incomplete. This means that the metacollagen which remains in the fibre after dissolution of the procollagen is no longer doubly refractile in the contracted state and so the particular spot remains dark under the polarization microscope.

With the thermal effect not interrupted, or the incubation in the 40 per cent KI solution not discontinued, contraction is followed by relaxation. In our view all the procollagen dissolves during relaxation and only the metacollagen is left over. The pattern obtained under the polarization microscope after the relaxation is in its entirety that of the metacollagen, but while on contraction the transformation into metacollagen is partial, in relaxation it is to be regarded as completed. Metacollagen fibres loaded with lead shot still show some double refraction after thermal or chemical treatment as a consequence of the tensile load. Fig. 4 presents the picture of an unloaded relaxed (metacollagen) fibre, the double refraction of which has completely ceased. This may be observed immediately after thermal or chemical relaxation. If the relaxed fibre is left to stand for a few hours, water takes the place of the procollagen which, substantially swelling the fibre, displaces it laterally and the originally positive double refraction turns into negative one.

Collagen fibres pretreated with a citrate buffer of pH 4 for dissolving the procollagen take up more water i. e., display a more marked neutral swelling, than native fibres. The thin delicate fibrils retain their parallel arrangement, provided they are handled carefully, but the fibre is unable to withstand even gentle stretching, compression, or tensional strain, unlike the native fibres, which are of great stability. If a metacollagen fibre prepared in this manner and imbibed with water is crushed with a glass rod, the delicate fibrils, as shown in Fig. 5, lose their arrangement parallel to the longitudinal axis, and at the same time their double refraction decreases.

The reason why following treatment with a citrate buffer of pH 4 the double refraction of the metacollagen prepared in this manner does not cease in water either, is that, although the procollagen has been dissolved, the mucoid still present prevents the fibres from passing into the isotropic phase.

These submicroscopic findings, and in addition, the contracting relaxing capacity of the collagen fibre seem to afford support to our view that the collagen fibre is built up of two kinds of structural protein, procollagen and metacollagen both of a particular functional significance.

Protein dissolution of collagen fibres during thermal and chemical contraction-relaxation

As has been pointed out in describing the "method", at a temperature above 67 °C collagen fibres contract rapidly, shortening to one third of their length. With the thermal action continued, after the lapse of a certain period of time, relaxation starts, the fibre re-extending to its original length. This process cannot be followed exactly unless lead shot is attached to the end of the fibres to keep them stretched and so enable one to make accurate readings of the changes in length with time. In a previous communication [4] it has been shown that the shortening of the native fibre takes place in the same manner as the contraction in the physiological sense, which had been observed in muscle fibres, i. e., the fibre thickens in direct proportion to the extent of the shortening. With thermal contraction, the contraction and relaxation processes seem to take place in exactly the same degree in a 40 per cent KI solution at 20 °C. This latter phenomenon we have termed chemical contraction-relaxation.

During both thermal and chemical contraction work is performed by the fibres inasmuch as they lift lead shot weighing from 80 to 100 times their own weight.

According to our submicroscopic findings the native collagen fibres separate into two phases during contraction and, besides, during relaxation the fibre undergoes transformation by losing the stabilizing substance of its intrinsic double refraction. It has been assumed that in contraction-relaxation one of the substances responsible for the double refraction of the collagen fibre dissolves. The investigations were therefore extended to inquiries into the amount of protein dissolving during both the thermal and the chemical contraction-relaxation processes. It has been found that the setting in of contraction and the dissolution of larger amounts of protein are not linked together. Only 1 or 2 per cent of the substance dissolve during heat contraction, and this tallies well with the observations of BANGA [1] and BANGA and BALÓ [2] that during the thermal contraction of the collagen a part of the mucoid in it goes into solution. On the other hand, dissolution of the protein starts in the course of the relaxation following contraction, a phenomenon which can be brought into agreement with the picture seen in the microscope. Separation into two phases sets in during contraction : there is an external homogeneous, and an

internal spiral part, as has been described in this paper when discussing our submicroscopic observations. With the beginning of relaxation the internal spiral part gradually disappears, and by the time relaxation is complete the collagen fibre is perfectly homogeneous. During this process from 10 to 15 per cent of the total protein in the collagen fibre is dissolved in 120 secs, at 67 °C. From the beginning of the relaxation to its completion an additional amount of protein (43 per cent) goes into solution. On further heating, the fibres slowly continue to dissolve. The results of this experiment are summarized in Table I.

Table I

Protein dissolution in native collagen fibres during thermal contraction and relaxation

Quantity of native collagen fibre in mg	H_2O in ml	Temperature °C	Period of contraction and relaxation, resp. sec.	State	Dissolution of collagen protein per cent
20	2	20	0	no change	0
20	2	20	0	no change	0
20	2	67	40	contraction	1,1
20	2	67	80	marked contraction	10
20	2	67	120	relaxation starts	15
20	2	67	300	relaxation	43
20	2	67	600	relaxation	73

Table II

Dissolution of native collagen fibre during chemical relaxation

Quantity of native collagen fibre in mg	40 per cent KI solution ml	Incubation time = period of contraction and relaxation, respectively, at 20 °C min.	State	Dissolution of collagen protein per cent
20	2	2	contraction	0
20	2	5	marked contraction	8
20	2	15	incipient relaxation	36
20	2	60	relaxation	75

The data presented in Table II show that the experiment concerned with protein dissolution during chemical contraction-relaxation in 40 per cent KI solution yielded similar, though somewhat less trenchant, results. The process is here a slow one, and washing the fibres, removed from the 40 per cent KI solution,

with water and alcohol may involve losses ; it is probably due to this methodological deficiency that more protein seems to be dissolving during chemical than thermal contraction. The results nonetheless confirm our assumption that there is no beginning of relaxation until the helical part visible in the submicroscopic structure of the fibres has vanished, which is a phenomenon associated with the dissolution of about 20 per cent of the total protein. The relaxed fibre is identical with the metacollagen fibre which binds a great amount of water and dissolves slowly on prolonged heating. The dissolved 20 per cent of the protein correspond to procollagen which in an independent experiment we have shown to gelatinize completely at this degree of heat. Accordingly, the contraction-relaxation process is accompanied by a loosening in the collagen fibre of the chemical bond between the procollagen and the metacollagen, and the procollagen in the fibres dissolves until relaxation is complete. This is the only explanation that can be offered for the observation that the contraction-relaxation process of the collagen fibres remains reversible if it is interrupted in the contractile phase. Whether we have to do with thermal or chemical contraction, the procedure in these instances is to remove the contracted fibre from the fluid, put it in cold water, stretch it to its original length, then wash it with alcohol and dry it. With fibres handled in this manner contraction again occurs, and this confirms the reversibility of the process. Theoretically there is no limit to reversibility, but in fact the process cannot be repeated more than 10 to 12 times. The reason for this is that during contraction there always begins a relaxation of limited extent accompanied by the dissolution of a little procollagen, and this prevents the process from running exactly the same course as the original process. For, after complete relaxation the fibre is no longer capable of contraction ; it no longer contains procollagen, whereas no contraction of the collagen fibre can take place unless in the combined presence of procollagen and metacollagen.

Experiments with elastase to prove procollagen and metacollagen to be different proteins

On combining the different phases of the contraction-relaxation process with hydrolysis with elastase, it is found that in the strictly contractile state only that part of the collagen is dissolved by the enzyme which in Fig. 2 appears to be homogenous (external phase). After treatment with elastase the picture is that in Fig. 6. This means that in the contractile phase where the two proteins are already separated, that is, the chemical bonds between procollagen and metacollagen has been loosened, the elastase is capable of dissolving the apparently isotropic part but still unable to dissolve the internal spiral part. Quantitative enzymatic investigations produced exactly the results which

on the ground of the microscopical observations they were excepted to yield. Quantitative dissolution experiments with a substantial quantity of fibres, in which contraction was induced in part thermally, in part chemically, have shown that the amount of protein dissolved by the enzyme has close bearings on the condition imparted to the fibres through the treatment. With the aid of elastase dissolution it is possible to draw a sharp line between the contractile and the relaxant phases. Whilst the collagen is in contraction only, not more than about 20 per cent of the protein dissolve from it upon the action of elastase ; the protein dissolved is the procollagen. The same protein dissolves during transition from the contracted phase to the relaxed phase. But for this, additional thermal energy, or, in the case of KI, chemical energy is required. In collagen, that what with thermal treatment at 67 °C is brought about in 100 sec, ensues upon the action of elastase at 37 °C in from 10 to 15 min. But even through longer incubation in elastase it is not possible to have more protein dissolved from a contracted fibre than its procollagen component, i. e. 20 per cent of its total protein content. The data presented in Table III show the interrelation of dissolution in elastase and the contraction-relaxation phase.

Table III

Interrelation between dissolution by elastase and the contraction and relaxation phases

Quantity of native collagen fibre in mg	Elastase 15 min. incub. at 37 °C mg	Contraction and relaxation phase, respectively	Dissolution by elastase per cent
20	0,5	no change	0
20	0,5	contraction	20
20	0,5	marked contraction	20
20	0,5	relaxation starts	70
20	0,5	complete elongation	100

In the incipient stage of relaxation, after the procollagen has dissolved, protein dissolution during elastase treatment is a direct and precise function of the extent of the relaxation. As long as the elongation of the relaxing fibres is 50 to 70 per cent of the original length, dissolution by elastase during incubation for 10 to 15 min. remains incomplete. But as soon as relaxation is completed it is a matter of minutes for the dissolution to be 100 per cent. Table III demonstrates the experimental results at which in the various phases of the contraction-relaxation process the thermal and chemical treatment, respectively, has been interrupted, and the amount of collagen dissolved by elastase studied.

As can be seen from the data in Table III, as long as the fibres are in a state of contraction, only 20 per cent of the protein are dissolved. Beginning relaxation is accompanied by gradual dissolution of all the collagen protein.

In the collagen fibres of the Achilles tendon of cattle, thermal contraction-relaxation is a slower process than in those of the rat tail tendon. The data in Table IV show the relation between contraction-relaxation of the Achilles

Table IV

Elicitation at different temperatures of contraction-relaxation phases in Achilles tendons and the relations of these phases to collagenolysis

Temp. °C	Incub. min.	Contraction-relaxation phase	Collagenolysis dissolution at 37 °C per cent	Period incubation with enzyme
55	10	no change	0	24h
60	10	no change	0	24h
67	5	60% contraction	17	24h
67	10	65% contraction	18	24h
70	5	incipient relaxation	70	3h
70	10	complete relaxation	100	20 min.

tendon and collagenolysis consequent upon the action of elastase. According to these data, there is no contraction at 55° or 60 °C and no dissolution of the pretreated fibres by elastase. The critical temperature at which the fibres begin to contract, is 67 °C. On keeping the collagen fibres at this temperature for 5 minutes, or even less, 20 per cent of their total protein contents dissolve when they pass into the contracted state. No matter how long the contracted fibres are incubated in elastase, more than 20 per cent will not dissolve. Relaxation once started, dissolution by elastase too begins again, and as soon as the fibres have become perfectly relaxed they are dissolved in elastase within minutes.

Discussion

Thermal contraction of collagen fibres is a phenomenon that has been known for long, but the fact that upon continued action of heat contraction is necessarily followed by relaxation has escaped the attention of investigators. Still, the two processes, contraction and the relaxation that follows it, have close bearings on the submicroscopic structure of collagen fibres. For this very reason this system presents a most suitable object for the study of function and structure. However, thermal contraction and relaxation are running a very rapid course and, therefore, difficult to differentiate for the purposes of chemical

analysis. On the other hand, chemical contraction-relaxation proceeds slowy at a low temperature, and the reaction can be interrupted in any phase at will and it becomes possible conveniently to study the submicroscopical and biochemical changes taking place during functioning. It was PARTRIDGE (1948) who reported that, apart from thermal contraction, the collagen fibres contract upon the action of certain chemical substances also at a moderate temperature (20 °C), but we have been the first to describe (1954) that contraction is followed by relaxation and that the two processes are interrelated. For the study of these phenomenon a 40 per cent potassium iodide solution proved to be most suitable. In all the other substances tested contraction-relaxation was slower and imperfect. Contraction is linked up with a very characteristic submicroscopic change. The native fibre, which submicroscopically appears to be perfectly homogenous, separates during contraction into two parts of different double refraction. In the presence of elastase the part of low birefringence differs in behaviour from the spiral part ; the former is dissolved by the enzyme, the latter does not. This proves that during contraction the collagen fibre decomposes into two kinds of protein ; this is submicroscopically observable and enzymologically confirmable. Relaxation arises on transmission of additional thermal or chemical energy. During relaxation the spiral structure is lost, submicroscopically a structure of low double refraction is left over, which is apparently homogenous. On the evidence of biochemical examinations, during the process from contraction to relaxation a protein (procollagen), making up about 20 per cent of the total protein is dissolved, and the residual relaxed fibre is what we call metacollagen. By its submicroscopic structure the relaxed fibre is a system in isotropic, and the stretched fibre one in anisotropic phase. From the point of view of colloid chemistry the native and the relaxed fibre differ from each other in quality. While the former swells but moderately in water, the latter is capable of exceedingly marked neutral swelling. In our previous paper [4] we described another way of preparing metacollagen, namely, by extracting the procollagen from the native fibre by means of a pH 4 citrate or acetate buffer, when a protein similar in composition to the relaxed fibre is left over. Yet this is not quite identical with the relaxed fibre for it still contains mucoid. The metacollagen fibre is no longer capable of thermal and chemical contraction but it is elastic. Upon the action of heat it fails to contract anisodiametrically; instead, it displays isodiametric shrinkage to the same extent in every direction, and this corresponds to the phenomenon of synaeresis BANGA, [5]. Function, i. e., contraction-relaxation, is linked up precisely with the structure of intact fibre. In the case of the collagen fibre the procollagen and the metacollagen are coupled chemically in the native fibre and this is the system which is capable to perform the function termed contraction-relaxation. Contraction is still reversible, because the bond between the two proteins is only loosened but not yet split. Relaxation, on the other

hand, is an irreversible process, understandable on the evidence of the biochemical analysis to the effect that during relaxation procollagen is extracted from the fibres. Thus, from the relaxed fibre the component is missing which is a fundamental constituent of the functioning fibre.

In respect of its function and structure, the collagen fibre can be brought into relation with the contractile element of muscle, actomyosin. On separating actin from myosin their ability of function cease. In the same way, if in the collagen the procollagen and the metacollagen are separated from each other, it is unable to continue contracting and relaxing. Accordingly, actomyosin as well as native collagen are to be regarded as biological and functional units which biochemically are built up of two structural proteins. The latter may dissociate, but then they are no longer capable of functioning. Only if coupled by chemical linkage to a single homogeneous protein, can they give rise to a functional unit.

Summary

1. The submicroscopic structure of collagen fibre has been studied under the polarization microscope. Thermal and chemical contraction-relaxation have been found to be suitable means by which to establish relations between the submicroscopic structure evidenced in these processes and the chemical composition of collagen fibres.

2. The contracted collagen fibre separates in two phases of different double refraction. Morphological separation is associated with the loosening of the chemical bond between the two structural proteins, procollagen and metacollagen, that build up the collagen fibre.

3. During thermal and chemical relaxation the picture in the polarization microscope represents a system which optically is in an isotropic phase and no longer capable of contraction, responding with synaeresis to the effect of heat. This system presents elasticity and is completely dissolved by elastase.

4. The investigations appear to prove our assumption that, like actomyosin, the native collagen fibre consists of two principal structural proteins (scleroproteins), procollagen and metacollagen.

REFERENCES

1. Banga, I.: (1953) Thermal Contraction of Collagen and its Dissolution with Elastase. Nature, **172**, 1099. — 2. Banga, I., Baló, J.: (1954) Studies of the Elastolysis of Elastin and of Collagen. Acta Physiol. Hung. **6**, 235. — 3. Banga, I., Baló, J., Szabó, D.: (1954) Contraction and Relaxation of Collagen Fibres. Nature **174**, 788. — 4. Banga, I., Baló, J., Szabó, D.: (1956) The Procollagen as Constituent of Collagen Fibres. Acta Physiol. Hung., **9**, 61. — 5. Banga, I.: (1955) A kollagen rostok kontrakciója és synerezise. Lesture at the Congress of Hungarian Pathologists, August, 28. — 6. Laki, K., Bowen, W. J.: (1955) The Contraction of muscle fiber and myosin B thread in KI and KSCN solutions. Biochim. Biophys. Acta **16**, 301. 7. *Орекович, В. Н., Тустановски, А. А., Орекович, К. Д., Плотникова, Н. Е.:* (1848) Биохимия, **13**, 55. — 8. Partridge, S. M.: (1948) The Chemistry of Connective Tissues. Biochem. J. **43**, 387. — 9. Pryor, M.: (1950) The molecular mechanism of contraction. Proc. Roy. Soc. **137**, B 71. — 10. Szabó, D.: (1956) Special aspects in the study of connective-tissue ibres in polarized light. Acta Morph. Hung. (Under publication.)

СУБМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КОЛЛАГЕННЫХ ВОЛОКОН

И. БАНГА, Й. БАЛО и Д. САБО

1. Авторы исследовали изменения структуры коллагенных волокон с помощью поляризационного микроскопа. Тепловое и химическое сокращение и расслабление оказались пригодными для выявления связей между субмикроскопической структурой, проявляющейся на основе этих процессов, и химическим построением коллагенных волокон.

2. Контрагированные коллагенные волокна отделяются на две фазы с различным двойным преломлением. Морфологическое отделение сопровождается расщеплением химической связи между двумя структурными белками, построящими коллагенное волокно, — проколлагеном и метаколлагеном. Это можно энзиматически доказать, так как из контрагированного волокна растворяются на действие эластазы 20% белка, в противоположность нативному, энзиматически нерастворимому волокну.

3. В ходе тепловой и химической реляксации поляризационномикроскопическая картина представляет систему, находящуюся с оптической точки зрения в изотропной фазе, которая больше не способна к сокращению и отвечает на тепловое воздействие явлением синереза. Эта система совершенно растворяется эластазой.

4. Исследования подтвердили то предположение авторов, согласно которому нативное коллагенное волокно — подобно актомиозину — построено из двух главных компонентов структурного белка (склеропротеизы) — из проколлагена и метаколлагена.

SUBMIKROSKOPISCHE STRUKTUR VON KOLLAGENFASERN

I. BANGA, J. BALÓ [und D. SZABÓ

1. Die Veränderungen der submikroskopischen Struktur der Kollagenfasern wurden polarisations-mikroskopisch untersucht. Die Wärme- und chemische Kontraktion-Relaxation erwies sich zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der mit diesem Verfahren sichtbar gemachten submikroskopischen Struktur und dem chemischen Aufbau der Kollagenfasern als geeignet.

2. Die kontrahierten Kollagenfasern weisen zwei Phasen mit verschiedener Doppelbrechnung auf. Die morphologische Differenzierung wird von der Lockerung der chemischen Bindungen zwischen den beiden Struktureiweissen, dem Prokollagen und Metakollagen begleitet. Dies ist enzymatisch nachweisbar, da aus der kontrahierten Faser auf Wirkung von Elastase 20% Eiweiss gelöst wird, gegenüber der nativen enzymatisch unlösbaren Faser.

3. Während der Wärme- und chemischen Relaxation stellt das im Polarisationsmikroskop sichtbare Bild optisch ein isotropes System dar, das zur Kontraktion nicht mehr fähig ist, und auf Wärmeeinwirkung mit Synerese reagiert und wird durch Elastase restlos gelöst.

4. Die Befunde bewiesen die Annahme, dass die nativen Kollagenfasern — ähnlich dem Aktomyosin — aus zwei Struktureiweissen (Skleroproteiden) — dem Prokollagen und Metakollagen — bestehen.

Prof. Dr Ilona BANGA
Prof. Dr József BALÓ
Dr Dezső SZABÓ
Budapest, VIII. Üllői út 26. Hungary

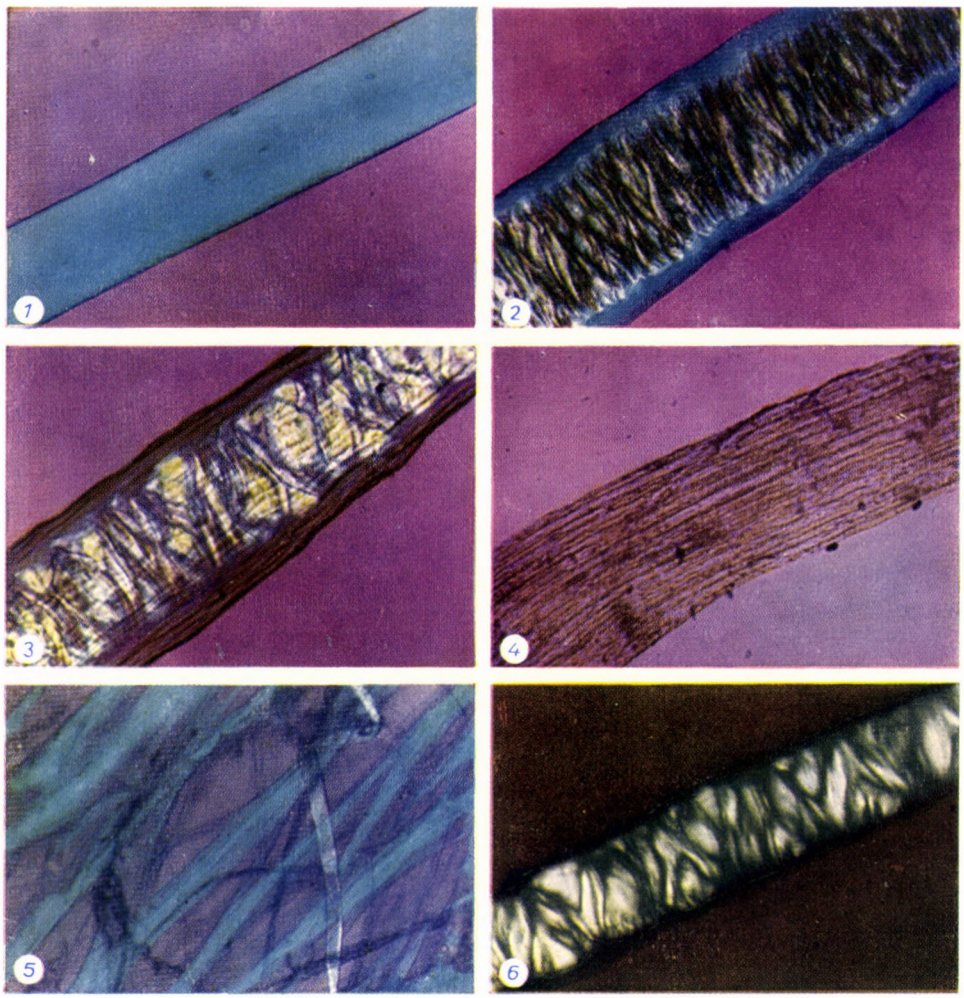


Fig. 1. Native collagen fibre under the polarization microscope, showing intensive positive double refraction in polarized light

Fig. 2. Contracted collagen fibre under the polarization microscope, showing its separation in two phases displaying double refraction of different intensity

Fig. 3. The same as Fig. 2. in a more advanced state of contraction. While in Fig. 2 double refraction of the external part is only decreased in relation to that of the internal part, here it has vanished completely

Fig. 4. The metacollagen in isotopic phase fails to display double refraction under the polarizing microscope.

Fig. 5. After pretreatment with pH 4 citrate buffer the fibre can be broken up into filaments on limited mechanical action

Fig. 6. The part of the contracted fibre visible in Fig. 3 and displaying no double refraction (metacollagen is dissolved on the action of elastase)

(Figs. 1 to 5 prepared with the insertion of crossed nicols and gypsum I lamella)

Prosektur des Wilhelminenspitales der Gemeinde Wien (Vorstand: Dozent Dr. O. PENDL)

ÜBER EINIGE TYPISCHE VARIETÄTEN, ANOMALIEN UND MISSBILDUNGEN DES HERZENS UND DER HERZNAHEN GEFÄSSE UNTER 1234 OBDUKTIONEN

H. A. HACKENSELLNER

(Eingegangen am 11. Juli, 1955)

Es war geplant in einem grossen auslesefreien Material das Vorkommen von Varietäten, Anomalien und schwereren Fehlbildungen des Herzens, seiner Arterien und Venen und der grossen zu- und abführenden Gefässe des Körper- und Lungenkreislaufes zu studieren. Aus äusseren Gründen mußten diese Untersuchungen vorzeitig abgebrochen werden. Da das nun vorliegende Material einige kasuistisch interessante Abweichungen enthält und ausserdem für einen Teil der Abweichungen bereits durchaus repräsentativ ist, glauben wir berechtigt zu sein, über unsere einschlägigen Erhebungen an 1234 menschlichen Leichen zu berichten.

Die Untersuchungen mussten in den Rahmen routinemässiger Obduktionen eingebaut werden. Aus dieser Gegebenheit resultierten einige Schwierigkeiten und Mängel, auf die gleich eingangs hingewiesen sei: 1. Es konnte eine Reihe von Fragen von vorhinein gar nicht angegangen werden, wie Studien über die detaillierte Koronararterienverzweigung und über die Anastomosen der Herzschlagadern; dazu hätten die Gefässe am intakten Organ injiziert werden müssen (zur Roentgendarstellung, zur Herstellung von Korrosionspräparaten oder zur Darstellung der Kranzgefässe mittels des von SCHOENMACKERS [13, 14] angegebenen Abdruckverfahrens). 2. Andere Fragen wurden wohl angegangen, doch führten sie wegen nicht speziell auf sie ausrichtbarer Methodik zum Teil zu Ergebnissen, die man nur kritisch aufnehmen und nicht ohne weiteres mit entsprechenden Werten anderer Autoren vergleichen kann. Hierher gehört die Frage der Zahl von Pulmonalvenenstämmen, die am eröffneten linken Vorhof nie so exakt abgegrenzt werden können wie etwa an Ausgusspräparaten; die von uns gewonnenen Werte für Abweichungen von der Norm werden also hinter der Wirklichkeit zurückstehen, da wir nur mit der angewandten Methodik eindeutig feststellbare Anomalien registriert haben. Ähnlich erklärt sich wahrscheinlich auch, dass wir in unserem gesamten Material nur 2 Fälle von Truncus anonymocaroticus fanden, während ADACHI [1] nach Präparation an fixierten Leichen die Häufigkeit dieser Abweichung mit 10,9% (!) angibt. Auch einige weitere Anomalien wie die der Zipfelklappen wurden nur in besonders typischen Fällen notiert. 3. Sei darauf hingewiesen, dass überhaupt in keiner Weise »alle« Anomalien erfaßt werden konnten. Einige bekannte Abweichungen (z. B. Fenestrierung der Semilunarklappen, Abgang der A. thyreoidea inf. oder der A. vertebralis dextra von der A. anonyma als entwicklungsgeschichtliches Analogon zum Abhang entsprechender Gefässe vom Aortenbogen u. a.) wurden überhaupt nicht beachtet, andere nur über einen Teil des Untersuchungsgutes verfolgt (»falsche Sehnenfäden« des linken Ventrikels oder die A. coni pulmonalis).

Wie jede Einteilung und Klassifizierung in der Biologie ist auch die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Varietäten, Anomalien und Missbildungen durchaus problematischer Natur. Im Folgenden werden unter Missbildungen Abweichungen vom normalen Bau des Herzens oder von Ursprung und Verlauf der Gefässe verstanden, die intra vitam mit Störungen der Funktion dieser Organe und oder mit allgemeinen Störungen im Blutkreislauf (Blutchemismus!) verbunden waren. Da sich in unserem Material keine »funktionell voll korrigierte Transposition« fand, ergaben sich in der Abgrenzung von Mißbildungen nach der eben gegebenen Definition keine besonderen Schwierigkeiten, abgesehen von einigen Fällen mit kleinen, praktisch unerheblichen Scheide-

Tabelle I

		1		2		Σ	
I	♂	8	10	10	21	18	31
	♀	2		11		13	
II	♂	2	3	3	5	5	8
	♀	1		2		3	
III	♂	3	7	3	9	6	16
	♀	4		6		10	
IV	♂	4	11	4	13	8	24
	♀	7		9		16	
V	♂	20	39	11	28	31	67
	♀	19		17		36	
VI	♂	68	109	60	103	128	212
	♀	41		43		84	
VII	♂	81	169	109	203	190	371
	♀	87		94		181	
VIII	♂	66	165	93	223	159	388
	♀	99		130		229	
IX	♂	28	51	19	61	47	112
	♀	23		42		65	
X	♂	2	4	—	1	2	5
	♀	2		1		3	
Σ	♂	282	567	312	667	594	1234
	♀	285		355		640	
%	♂	(47,47%)	(45,94%)	(57,52%)	(54,05%)	(100%)	(100%)
	♀	(44,53%)		(55,46%)		(100%)	

Zusammenstellung des untersuchten Obduktionsmateriales nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre) und Geschlecht, unterteilt in Fälle ohne Anomalien (Kolonne 1) und in solche mit Entwicklungsabweichungen am Herzen oder den herznahen Gefässen.

wanddefekten, doch wurden auch diese konsequenterweise in die Gruppe der »Mißbildungen« eingereiht. — Anders liegt die Frage bei der Trennung von Varietäten und Anomalien. Bei der Unmöglichkeit der einwandfreien Erfassung einer durchgehenden biologischen oder morphologischen Qualität wird im allgemeinen die Quantität der Häufigkeit als einziges Kriterium für eine Auseinanderhaltung dieser beiden Gruppen herangezogen. Wegen der Fragwürdigkeit einer derartigen Klassifizierung haben wir von einer entsprechend strengen Definition der Begriffe abgesehen; wir werden die »Varietäten und Anomalien« gemeinsam abhandeln. Selbst die Schwierigkeit einer strengen Abgrenzung der »Norm« kommt deutlich an der Stelle zum Bewußtsein, an der wir von der A. coni pulmonalis (A. adiposa ADACHI) sprechen werden. Der Ramus coni pulmonalis der A. coronaria dextra entspringt nach den Angaben der Literatur in 33 bis 50% als eigenes Gefäß aus dem rechten Klappensinus der Aorta unmittelbar vor dem Abgang der rechten Kranzschlagader. Trotzdem findet sich diese Arterie nur zum Teil in Lehr- und Handbüchern der normalen Anatomie, und wenn, wird sie als »Varietät« vermerkt.

Nach diesen einleitenden kritischen Bemerkungen soll nun über die Untersuchungsergebnisse berichtet werden.

Eine genaue Aufstellung im Bezug auf Alter und Geschlecht unseres Gesamtmaterials findet sich in Tabelle I. Wie man aus der dargestellten Tabelle entnehmen kann, wurden in 667 von 1234 Fällen (= in 54,05%) Abweichungen von der Norm aufgefunden. Wenn man bedenkt, dass wir auch so häufige Varietäten wie das »offene Foramen ovale« oder die vom Aortenbogen entspringende A. vertebralis sin. registriert haben, so ergibt sich im Hinblick auf die relativ grosse Zahl »normaler« Befunde (45,94%) der Verdacht auf eine überzufällige Häufung von Entwicklungsabweichungen. Auf diese nur durch eine spezielle statistische Bearbeitung des Materials vielleicht sicherbare Vermutung soll jedoch hier nicht weiter eingegangen werden.

Bevor wir zur detaillierten Beschreibung unserer Beobachtungen übergehen, seien noch kurz die Beziehungen der Anomalien und Varietäten des Herzens und der herznahen Gefässe zu anderen von uns verzeichneten Fehlbildungen dargestellt. Aus der Tabelle II kann man entnehmen, daß, wie zu erwarten, die von uns untersuchten Abweichungen bei gleichzeitigem Fund anderer Fehlbildungen häufiger beobachtet werden konnten (70,8%) als es dem Durchschnitt des Gesamtmaterials (54,05%) entsprechen würde. Bei genauer Analyse scheint es, als ob dieses Verhalten — bei völliger Neutralität der Fehlbildungen des Urogenitaltraktes — ausschließlich auf Kosten der in der Gruppe »Andere Fehlbildungen« zusammengefassten Entwicklungsabweichungen ginge, doch mag das auch nur an der kleinen Zahl der Fälle liegen.

Spezieller Teil

1. *Abweichungen, die den Verlauf und die Mündung der grossen herznahen Venen, den Aufbau der Vorhöfe und die Zipfelklappen betreffen* (Tabelle III).

Die häufigste hiergehörige »Anomalie« stellt das durch das Sept. secundum der Embryologie vollständig überdeckte aber dennoch durchgängige (»offene«) Foramen ovale dar. Es fand sich insgesamt in 407 Fällen (32,98%),

Tabelle II

		Anzahl der Fälle	Anzahl der Beobachten mit gleichzeit. Anomalien des Herzens und der herznahen Gefässe
Fehlbildungen des Urogenital-Traktes	Hufeisenniere	7	5
	Kong. Dystopie einer Niere	2	—
	Kong. Aplasie einer Niere	1	1
	Angeb. Zystenniere + Lebercysten	1	—
	Uterus unicornis mit Aplasie der entsprechenden Adnexe	1	—
		12	6 = 50%
Andere Fehlbildungen	Mongoloid	2	2
	Hepar lobatum	1	1
	Symmetrische, zweigelappte Leber	1	1
	Mesenterium commune + Angeborene Hüftgelenksluxation	1	1
	Vesica fellea mobilis	1	1
	Caecum et Colon ascendens mobile	1	1
	Meckel'sches Divertikel	2	2
	Abnorme Lappung einer Lunge	1	1
	Angeb. (?) Lungenzyste	1	—
	Angeb. (?) Aneurysma d. Art. basilaris	1	1
		12	11 = 91,6%
		24	17 = 70,8%

Koinzidenz verschiedener im verwerteten Obduktionsmaterial aufgefundener Fehlbildungen mit Entwicklungsabweichungen des Herzens oder der herznahen Gefässe.

Womit die in den Lehrbüchern angegebene Verhältniszahl von 33% auch in unserem Material bestätigt wird. Über die ungefähre Weite dieser fakultativen Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen unterrichtet die folgende Tabelle IV.

Tatsächliche *Defekte der Vorhofscheidewand*, die unabhängig von ihrer Grösse wegen des durch die bedingten »shunt« entsprechend der eingangs gegebenen Definition in Abbildung 3 als »Mißbildungen« verzeichnet sind, fanden sich 13 mal: sieben mal waren es tatsächlich offene (nicht überdeckte) Foramina ovalia und sechs mal kleine Defekte im Boden der Fossa ovalis. Bei den drei in der Altersgruppe I (bis 10 Jahre) verzeichneten Fällen handelte es sich um einen zwei Monate alten mongoloiden Knaben, der neben dem offenen Foramen ovale auch noch ein Fehlen des sog. Kommissurenstrangens und eines Teiles des hinteren Ventrikelseptum bot (»Ostium atrio-

Tabelle III

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		
I	♂	7 15	1 1		1										1 2	1 1	1 1			1 1	12	22
	♀	8			1										1						10	
II	♂	1 3																			1	3
	♀	2																			2	
III	♂	— 5																				**5**
	♀	5																			**5**	
IV	♂	2 6	2																		**2**	8
	♀	4	2																		**6**	
V	♂	5 17	1 1							1											**6**	**19**
	♀	12								1											13	
VI	♂	30 51	4 8						1	4 6					1						38	67
	♀	21	4						1	2					1						29	
VII	♂	69 130	4 10	1				1		4 6	1 1	2 2	1 1	1	1	1	1				81	155
	♀	61	6	1				1		2				1	1	1					74	
VIII	♂	53 138	8 17			1 1	1			7 11		3 5	1		1 2	1 3		1	1		74	181
	♀	85	9				1			4		2	1		1	2		1	1		107	
IX	♂	10 41	1			1				2		1 1			1	1					11	48
	♀	31	1			1				2					1	1					37	
X	♂	1																				1
	♀	1																			1	
Σ	♂	177 407	18 40	1	1	1 2	1	1	1	15 26	1	6 8	1 2	1	2 7	2 6	1	1	1	1	225	509
	♀	230	22	1	1	1	1	1	1	11		2	1	1	5	4		1	1		284	

Abweichungen, die den Verlauf und die Mündung der grossen herznahen Venen, den Aufbau der Vorhöfe und die Zipfelklappen betreffen, geordnet nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre) und Geschlecht einerseits, nach Varietäten und Anomalien (1 bis 13) und Missbildungen (14 bis 19) andererseits: 1. durchgängiges aber vollständig überdecktes Foramen ovale, 2. CHIARIsche Netzbildung im rechten Vorhof, 3. abnormer Strang im linken Vorhof, 4. Mündung des Sinus coronarius cordis in die V. cava inferior, 5. getrennte Mündung des Sinus coronarius und der V. interventricularis post., 6. Persistenz der V. omphalomesenterica sin., 7. Mündung einer »V. septi atriorum« über dem Ostium des Sinus coronarius, 8. V. cava sup. duplex, 9. in den linken Vorhof münden von der rechten Lunge kommend drei Pulmonalvenen, 10. in der linken Vorhof münden 4 Vv. pulmonales dext., 11. von links her mündet in das Atrium sin. nur eine Pulmonalvene, 12. Valvula »tricuspidalis« vierzipfelig, 13. abnorm kurze Sehnenfäden, 14. Vorhofseptumdefekt (»offenes Foramen ovale«), 15. Vorhofseptumdefekte (Defekte im Boden der Fossa ovalis), 16. sämtliche Pulmonalvenen münden zu einem Stamm vereinigt in die V. anonyma sin., 17. Mündung der rechtsseitigen Lungenvenen teils in die V. cava sup., teils in den linken Vorhof + abnorme Kommunikation zwischen oberer Hohlvene und Atrium sin., 18. Mündung der Vene des rechten Lungenoberlappens in die obere Hohlvene, 19. Ostium atrioventriculare commune.

Tabelle IV

		1		2		3		Σ	
I	♂	3	6	4	7	—	2	7	15
	♀	3		3		2		8	
II ...	♂	1	1	—	1	—	1	1	3
	♀	—		1		1		2	
III	♂	—	3	—	1	—	1	—	5
	♀	3		1		1		5	
IV	♂	1	2	—	1	1	3	2	6
	♀	1		1		2		4	
V	♂	—	5	2	2	3	10	5	17
	♀	5		—		7		12	
VI	♂	9	16	11	17	10	18	30	51
	♀	7		6		8		21	
VII	♂	26	41	22	37	21	52	69	130
	♀	15		15		31		61	
VIII	♂	19	37	21	39	13	62	53	138
	♀	18		18		49		85	
IX	♂	2	13	2	9	6	19	10	41
	♀	11		7		13		31	
X	♂	—	—	—	—	—	1	—	1
	♀	—		—		1		1	
Σ	♂	61	124	62	114	54	169	177	407
	♀	63		52		115		230	

Überdecktes aber durchgängiges (»offenes«) Foramen ovale, geordnet nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre), Geschlecht und Weite der fakultativen Kommunikation: 1. für die Knopfsonde durchgängig, 2. für eine Pinzettenbranche passierbar, 3. für die geschlossene Pinzette oder für einen Finger durchgängig.

ventriculare commune«) desweiteren um ein 5 Wochen altes Mädchen mit kleinem Vorhofseptumdefekt bei kompletter Transposition der grossen arteriellen Gefässe und schliesslich um einen 3½ Jahre alten Knaben, bei dem sich neben einem ovalen Defekt im Bereich der Fossa ovalis noch ein ausgedehntes CHIARIsches Netz und eine gespaltene Herzspitze fand ; im Bereich der Netzbildung des rechten Vorhofes und um den ovalen Defekt zeigte der letzte Fall das Bild einer »Endocarditis fetalis«. Eine wahrscheinliche Lebensverkürzung durch den Septumdefekt (4,5 : 3,5 cm weit offenes Foramen ovale) muss man bei einer im Alter von 51 Jahren verstorbenen Frau annehmen, bei der sich am Obduktionstisch auch eine mächtige Hypertrophie und Dilatation der rechten Herzhälfte bot. Von den übrigen hierhergehörigen Beobachtungen erscheint mit noch eine 84 jährige Frau mit einem 2 : 1 cm grossen Defekt und eine 69jährige Frau mit einem praktisch vollständigen Fehlen des Septum primum (Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof gut kinderhandtellergross!) erwähnenswert.

Die relativ häufige CHIARI*sche Netzbildung im rechten Vorhof* beobachteten wir 40 mal (3,24%). — Bei einer 69jährigen Frau konnte ein *abnormer Strang im linken Atrium* gesichtet werden, der an der Falx fossae ovalis entsprang und an der Hinterwand des Vorhofes inserierte ; durch diese Strangbildung war der Zugang zur oberen rechten Pulmonalvene gleichsam unterteilt.

Abnorme Mündungsverhältnisse im Bereich des Sinus coronarius und der V. cava inferior wurden 5 mal beobachtet : In zwei Fällen konnte man knapp neben dem Ostium sinus coronarii eine selbständige Mündung für die. V. interventricularis posterior auffinden. Einmal mündete der Sinus coronarius in die untere Hohlvene (knapp vor deren Eintritt in den rechten Vorhof). In einer weiteren Beobachtung trat eine etwa bleistiftdicke V. hepatica getrennt von der V. cava inferior durch das Zwerchfell und ging in das Endstück des Sinus coronarius über[5]. Schliesslich fand sich noch einmal unmittelbar über der Mündung des Herzblutleiters ein auffallend weites Ostium einer V. parva cordis, von welchem aus ein Gefäss präpariert werden konnte, das seinem Verlauf nach als V. septi atriorum bezeichnet werden müsste.

Abnorme Mündungen von Pulmonalvenen in Venen des Körperkreislaufes wurden drei mal beobachtet : Bei einem 1 Monat alten Knaben mündeten die hinter dem Herzen zu einem gemeinsamen Stamm vereinigten Lungenvenen über eine teilweise persistierende linke obere Hohlvene in die V. anonyma sinistra ; die linke »Antimere« des Herzens war in diesem Fall ausgesprochen hypoplastisch. Bei einer über 70 Jahre alten Frau fanden sich im linken Vorhof die typischen Mündungen der Vv. pulmonales sinistrae und an der rechten Wand über dem Ostium einer V. pulmonalis dextra inferior eine weite Verbindung des Vorhofes zur oberen Hohlvene (Kommunikation unmittelbar vor dem Übergang der V. cava superior in das Atrium) ; gegenüber diesem

Defekt lagen dicht übereinander die Mündungen von 3 Venen der rechten Lunge (Mittellappen); zwei weitere Vv. pulmonales (rechter Oberlappen) traten unmittelbar unter dem Ostium der V. azygos in die rechte obere Hohlvene ein[6]. Im letzten der hierhergehörigen Fälle mündete die Vene des rechten Lungenoberlappens ebenfalls knapp unter und lateral der V. thoracalis longitudinalis; im linken Vorhof fanden sich an den typischen Stellen vier Veneneinmündungen. — Alle diese mehr (Fall 1) oder weniger (Fall 3) schweren Entwicklungsabweichungen haben wir zu den Missbildungen gerechnet.

Eine *V. cava superior duplex* und zwar ohne Querverbindung (Typ 2 der V. cava sup. sin. persistens [2]) wurde ein einziges Mal und zwar bei einer 55jährigen Frau beobachtet.

Eine *von der Norm abweichende Anzahl von Pulmonalvenenmündungen im linken Vorhof* konnte 34mal notiert werden: In 26 Fällen traten drei, in einem vier von der rechten Lunge kommende Venen in das Atrium sinistrum ein und 7 mal vereinigten sich die linken Pulmonalvenen bereits vor ihrer Mündung zu einem gemeinsamen Stamm.

An *Abweichungen im Bereiche der Atrioventrikularostien* wurden folgende auffällige Befunde notiert: »Ostium atrioventriculare commune« (bereits unter den Defekten der Vorhofscheidewand erwähnt!), abnorm kurze (zarte) Sehnenfäden an beiden venösen Klappen (bei normaler Schlussfähigkeit) und in zwei Fällen eine Valvula »tricuspidalis« mit deutlich unterscheidbaren 4 Zipfeln. — Das Ostium atrioventriculare commune ist selbstverständlich als schwere Missbildung aufzufassen.

2. *Abweichungen im Aufbau der Herzkammern und der Taschenklappen.* (Tabelle V).

An Fehlbildungen der äusseren Gestalt des Kammerabschnittes des Herzens beobachteten wir ein mal einen *Apex bifidus* bei einem 3½ Jahre alten Knaben, worüber bereits unter den Vorhofseptumdefekten berichtet wurde.

An *Anomalien in der inneren Ausgestaltung der Kammern* sahen wir im linken Ventrikel sechs mal *atypische Muskelbalken*, die von der Herzspitze oder von der hinteren Papillarmuskelgruppe der Valvula mitralis strebepfeilerartig gegen den glatten Teil des Septum interventriculare hinaufzogen und schliesslich in die Kammerscheidewand aufgingen. Einen oft ähnlichen Verlauf nahmen auch *die sogenannten falschen Sehnenfäden*, die wir nur in einem kleinen Teil unseres Untersuchungsmaterials beachteten. Unter 200 Herzen sahen wir sie 12 mal (10 mal in der Einzahl und 2 mal zu zweit), d. h. in 6% der Fälle. In dieser Serie sahen wir übrigens auch einen »falschen Sehnen faden« der rechten Herzkammer.

Im Bereich des Septum ventriculorum konnten wir bei einer 82jährigen Frau ein etwa kirschgroße *Aneurysma der Pars membranacea* beobachten. Da dieses Aneurysma nur teilweise mit der Valvula tricuspidalis verwachsen war, kommt in unserem Fall eine Deutung als Zustand nach »Selbstheilung eines

Tabelle V

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
I	♂	1					1				1	3	4
	♀	1					1			1	1	1	
II	♂												
	♀												
III	♂												
	♀												
IV	♂								1			1	1
	♀								1				
V	♂		1					1				1	2
	♀		1					1				1	
VI	♂		1			1			1			3	4
	♀		2			1			1			1	
VII	♂		1		1	1		1	1			1	6
	♀		1		1	1		2	1			5	
VIII	♂		1		1	2			1			2	5
	♀		1		1	2			1			3	
IX	♂		1	1									2
	♀		1	1								2	
X	♂												
	♀												
Σ	♂	1	1	1	2	3	1	2	2	1	1	11	24
	♀	1	6	1	2	4	1	3	4	1	1	13	
			5	1		1		1	2				

Abweichungen im Aufbau der Herzkammern und der Taschenklappen, geordnet nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre) und Geschlecht einerseits, nach Varietäten und Anomalien (1 bis 8) und Missbildungen (9 und 10) andererseits: 1. Apex bifidus, 2. atypischer Muskelbalken im linken Ventrikel, 3. Aneurysma der Pars membranacea, 4. Valvula pulmonalis zweiklappig, 5. Valvula pulmonalis vierklappig, 6. Hypoplasie des hinteren Segels der Valvula aortalis, 7. Valvula aortalis zweiklappig, 8. zweiklappige Aortenklappe bei schweren isolierter Klappensklerose, 9. FALLOTsche Tetralogie, 10. Komplette Transposition.

subaortalen Septumdefektes« HARTMANN [10]) nicht in Frage, doch scheint uns ein solcher Deutungsversuch zur Erklärung der Genese vieler »Aneurysmen« des Septum membranaceum der Literatur sehr geeignet. Im Museum unserer Prosektur sind zwei Präparate aufgestellt, die die Ansicht HARTMANNS zu unterstützen scheinen.

An Missbildungen im Bereich des arteriellen Schenkels der primitiven Herzschleife fand sich in unserem Material eine typische FALLOT*sche Tetralogie* vergesellschaftet mit Arcus dexter aortae (Aortenbogen über den rechten Hauptbronchus verlaufend und Aorta descendens rechts von der Wirbelsäule absteigend) und A. subclavia »lusoria« sinistra. Eine zweite hiergehörige Beobachtung — *komplette Transposition* der grossen arteriellen Gefässe mit intaktem Ventrikelseptum — wurde bereits unter den Vorhofseptumdefekten erwähnt.

Anomalien der Taschenklappen fanden wir wesentlich häufiger als man nach dem Schrifftum erwarten würde. Das Ostium pulmonale war in zwei Fällen von nur zwei und in vier Fällen von vier Valvulae semilunares besetzt. Das hintere, koronarostienlose Segel der Aorta war in einem Fall ausgesprochen hypoplastisch, wie interponiert zwischen die beiden anderen Taschenklappen (Hypoplasie der ganzen linken Herz »Antimere« bei Mündung der zu einem Stamm vereinigten Lungenvenen in die V. anonyma sinistra — bereits früher erwähnt). In drei Fällen war das Ostium der großen Körperschlagader von zwei zarten Klappen besetzt. Weitere viel mal sahen wir ein nach unserer Erfahrung gar nicht so seltenes aber äusserst schwer deutbares Bild : Unter zwei Taschenklappen der Aorta war die vordere, von der an typischer Stelle und getrennt die beiden Kranzschlagadern abgingen, etwas grösser oder auch gleichgroß wie die koronarostienlose rückwärtige ; an der Basis der vorderen Klappe fiel manchmal in der Mitte eine leichte Kerbe und am Grunde des Sinus zum Teil eine niedrige Lesite auf ; alle Feinheiten der Struktur (Noduli Arantii) waren durch eine hochgradige isolierte Sklerose der Valvula aortalis überdeckt ; an den übrigen Klappen fanden sich in diesen Fällen nie Veränderungen, die eine Deutung der auffälligen Befunde and er Valvula aortalis als endokarditisch bedingt unterstützt hätten.

3. *Abweichungen im Verlauf und in der Ramifikation der Koronararterien* [7] (Tabelle VI).

Mehrmals fanden sich *im linken Sinus Valsalvae zwei Koronarabgänge :* sechs mal nahm der R. descendens und der R. circumflexus der A. coronaria sin. einen getrennten Ursprung (zwei mal gingen diese beiden Kranzschlagaderäste von einem weiten gemeinsamen Trichter ab), ein mal war das Ostium der A. coronaria dextra neben das der linken Herzschlagader »transponiert« und 1 mal entsprang knapp dorsal von der A. coronaria sin. ein zartes Gefäss, das sich alsbald in das Herzseptum einsenkte und am besten durch die Bezeichnung »A. septi ventriculorum« gekennzeichnet werden könnte.

Im rechten Sinus Valsalvae sind *zwei Gefässabgänge* ein häufiger und auch mehrere Kranzgefässostien kein allzu seltener Befund. Unter 200 Beobachtungen notierten wir 65mal (ca 33%) ein ganz kleines Ostium unmittelbar vor dem Abgang der A. coronaria dextra ; von hier ging ein zartes Gefäßchen ab, welches nach den Lehrbüchern im allgemeinen vom Stamm der rechten Herzschlagader entspringt und den Conus pulmonalis versorgt (A. coni pul-

Tabelle VI

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
I	♂														1		1	3
	♀														2	3	2	
II	♂														1		1	1
	♀															1		
III	♂					1									1	1	3	5
	♀					1									2		2	
IV	♂															1	1	1
	♀															1		
V	♂	1				1		1			1				3	1	5	10
	♀	1				1		1			1				2	1	5	
VI	♂	1			1	1		1					1	1	6	8	19	37
	♀	1			1	2		1					1	2	13	10	18	
VII	♂	1	1			2	1	1		1		1		1	25	4	35	60
	♀	1	1			3	1	2		1		1		2	15	8	25	
VIII	♂	1	1	1		3		1						1	23	6	25	65
	♀	3	1	1		3		1						1	26	6	40	
IX	♂							1	1						5	1	7	17
	♀							1	1						7	3	10	
X	♂														1		1	1
	♀														1		1	
Σ	♂	3	1	1	1	5		2	1	1	1	1	1	3	65	15	97	200
	♀	6	2	1	1	10	1	6	1	1	1	1	1	5	133	30	103	
		3	1	1		5	1	4		1	1	1		2	68	15		

monalis, A. adiposa, A. coronaria tertia). Manchmal entspringen noch weitere kleine Gefässchen knapp neben dem Ostium der rechten Kranzschlagader, sowohl vor als auch hinter ihrem Abgang. Das vorderste Nebenostium ist scheinbar stets das der A. coni pulmonalis, das dorsalste gehört zumeist einem Gefässchen an, das die Aorta von rückwärts umgreifend, zwischen ihr und dem linken Herzohr eventuell bis an die Herzoberfläche reiche und der teilweise persistenten »dorsalen Anastomose« nach PIRINGER—KUCHINKA [11] entspricht (siehe auch später!). Wir sahen unter den darauf untersuchten 200 Fällen 1 mal zwei Nebenostien (beide ventral) und ein mal drei kleine Gefässursprünge (zwei vor und eines hinter dem Hauptostium der A. coronaria dextra). Selten finden sich auch zwei grosse, etwa gleichwertige Ostien im rechten Sinus und zwar dann, wenn der R. circumflexus der linken Koronarschlagader dorsal neben die A. coronaria dextra »transponiert« ist. Auf dieses Verhalten und unsere einschlägigen Beobachtungen werden wir später, bei Besprechung der Ramifikationsanomalien, noch zurückkommen.

Typischerweise entspringen die Kranzgefässe aus den Sinus des anatomischen Bulbus aortae. Die Koronarostien können teils von den Taschenklappen zugedeckt werden, teils (beim Erwachsenen wohl in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle) ist das nicht möglich. Der zuerst erwähnte Zustand soll die Ausbildung einer schweren Koronarsklerose hintanhalten [12]. Darüber hinaus können die *Herzschlagadern aus der Aorta ascendens* entspringen. In unserem Material beobachteten wir 10 mal den Ursprung der rechten Kranzschlagader deutlich über dem Bulbus aortae. Das abnorm hochstehende Ostium fand sich vier mal genau über der Mitte des rechten Sinus, ebensooft gegen die vordere Komissur verschoben oder direkt über ihr und zwei mal in der Nähe der Komissur zwischen rechter und hinterer Taschenklappe. In einem einzigen Fall sahen wir beide Kranzschlagadern knapp über den entsprechenden

---

Abweichungen im Verlauf und in der Ramifikation der Koronararterien, geordnet nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre) und Geschlecht: 1. Getrennter Ursprung für R. descendens ant. und R. circumflexus der A. coronaria sin., 2. R. descendes ant. und R. circumflexus entspringen aus einem gemeinsamen Trichter, 3. A. coronaria dextra neben die A. coronaria sin. in den linken Sinus Valsalvae »transponiert«, 4. im linken Sinus Valsalvae entspringt dorsal vom Abgang der A. coronaria sin. eine »A. septi ventriculorum«, 5. A. coronaria dextra entspringt aus der Aorta ascendens, 6. Ursprung beider Koronararterien in der Aorta ascendens, 7. Ursprung »Akzessorischer Herzgefässe« aus der A. pulmonalis, 8. auffallend starkes Vas vasorum der Aorta, 9. Ursprung einer singulären, sich sonst normal aufteilenden Koronararterie aus der Mitte des vorderen Sinus einer zweiklappigen Aorta, 10. Singuläre Koronarie (A. coronaria sin.), die über einen abnorm langen R. circumflexus auch die rechte Herzhälfte versorgt, 11. Singuläre Koronararterie (A. coronaria sin.), von deren R. descendens ant. ein Gefäß abgeht, welches den Conus pulmonalis überkreuzt und im Sulcus atrioventricularis angelangt den weiteren Verlauf einer A. coronaria dextra nimmt, 12. Ersatz des fehlenden R. circumflexus sin. durch einen abnorm langen Endast der A. coronaria dextra, 13. der R. circumflexus sin. entspringt als erster Ast aus der A. coronaria dextra oder unmittelbar dorsal von ihr direkt aus dem rechten Sinus Valsalvae, gelangt zwischen Aorta und linkem Herzohr an die Herzoberfläche und nimmt schliesslich im weiteren seinen typischen Verlauf entlang des Sulcus atrioventricularis, 14. der R. descendens post. wird von der A. coronaria sin. gebildet, 15. beide Koronararterien geben einen R. descendens post. ab.

Sinus aus eigenen kleinen Buchten der aufsteigenden Körperschlagader entspringen.

Einen eigenartigen Befund konnten wir im Bereich der Valvula pulmonalis erheben. Nicht weniger als fünf mal fanden wir in der Mitte des nach der LANGERschen Methode durchschnittenen (vorderen) Sinus und ein mal im rechten Sinus Valsalvae an der (in der Aorta) für Koronarien typischen Stelle äusserst kleine, meist nur für eine Haarsonde durchgängige Ostien, von denen sich schnell verzweigende Gefässchen mit vorwiegend absteigenden Ästchen ihren Ausgang nahmen ; nur eines dieser Ostien lag bereits etwas ausserhalb des Sinus im Pulmonalstamm. Wenn nicht die stets gleichte Lage dieser Ostie auffiele und zu denken gäbe, könnte man sich mit der Deutung, es handle sich um gewöhnliche Vasa vasorum, zufriedengeben. So müssen sie wohl als »*überzählige*« oder »*akzessorische, aus der A. pulmonalis entspringende Herzgefäße*« aufgefasst werden [8]. Ohne weiteres können aber zwei kleine Gefässchen, die in einem Fall von der aufsteigenden Körperschlagader bzw. vom Aortenbogen ihren Ausgang nahmen und sich in der Aortenwand verzweigten, als *Vasa vasorum aortae* bezeichnet werden.

Überhaupt *nur eine Koronararterie (singuläre Koronarie)* beobachteten wir drei mal : In einem Fall ging aus der Mitte des vorderen Sinus einer zweiklappigen Valvula aortalis ein kurzer Gefässstamm ab, der sich weiterhin in eine A. coronaria dextra und A. coronaria sinistra von typischem Verlauf teilte. Zwei mal fand sich das einzige Ostium im linken Sinus der Aortenklappe, wobei bei der einem Beobachtung der auffallend lange R. circumflexus der sonst normalen A. coronaria sinistra die vollständig fehlende rechte Herzschlagader ersetzte (gleichzeitig »überzähliges, aus dem vorderen Sinus der Pulmonalis entspringendes Herzgefäss«), während im zweiten Fall vom R. descendens a. coronariae sin., also nach der Abgabe des R. circumflexus, ein starkes Gefäss abging, welches den Conus pulmonalis vorne überkreuzte und im Sinus atrioventricularis angelangt den Verlauf einer typischen rechten Kranzschlagader nahm (Persistenz der »ventralen Anastomose« nach PIRINGER—KUCHINKA).

In einer Reihe von Fällen (6) ging *aus der linken Klappenbucht der Aorta nur eine A. interventricularis anterior* ab : Einmal war der R. circumflexus sin. durch eine abnorm lange, mit einem starken Ast über den Sulcus interventricularis post. hinwegziehende A. coronaria dextra ersetzt. In den fünf anderen Fällen nahm der R. circumflexus sin. vom Stamm der rechten Herzschlagader oder unmittelbar dorsal von ihm direkt aus dem rechten Sinus Valsalvae seinen Ursprung, zog zwischen Aorta und linkem Herzohr nach vorne in den Sulcus atrioventricularis und verlief im weiteren in gewohnter Weise. Über diese Anomalie wurde des öfteren in kasuistischen Mitteilungen berichtet. Da wir sie ausserhalb dieser systematischen Untersuchungsreihe noch mehrmals sahen, möchten wir den ihr beigemessenen Seltenheitswert in Frage stellen.

Besonders geachtet haben wir auch auf den R. descendens post. Typischerweise wird er beim Menschen von der A. coronaria dextra gebildet. Als abweichendes Verhalten muss man es bezeichnen, wenn der *rückwärtige interventrikuläre Koronarast von der linken Herzschlagader*, genauer deren R. circumflexus, ausgeht. Diese Varietät beobachteten wir in 133 Fällen (10,77%). Ausserdem fanden wir 30mal (2,43%) zwei Rr. descendentes post. — je einer von der A. coronaria dextra bzw. A. coronaria sin. — wobei bald der eine, bald der andere an Stärke überwog.

4. *Abweichungen im Verlauf und in der Ramifikation der Aorta ascendens und des Arcus aortae* (siehe Tabelle VII).

Ein *Arcus dexter* (über den rechten Hauptbronchus ziehender Aortenbogen, der sich in eine rechts von der Mittellinie absteigende Aorta thoracica fortsetzt) beobachteten wir zweimal: einmal als Anomalie bei einer erwachsenen Frau, das andere Mal bei einem kleinen Mädchen mit Fallotscher Tetrade (bereits erwähnt). Die Vergesellschaftung mit der FALLOTschen Missbildung des Herzens ist der Literatur nach überzufällig häufig (Erklärungsversuch HACKENSELLNER [3, 4]).

Eine *sogenannte A. subclavia „lusoria"* sahen wir 12mal (fast 1%). In 10 dieser Fälle handelte es sich um eine rechte, bei normalem Arcus aortae als letztes Gefäss von ihm abgehende Subclavia, die bei einer Beobachtung aus einem angeborenen Aortendivertikel entsprang. Bei beiden oben erwähnten Fällen mit rechtsläufigem Aortenbogen war ebenfalls eine, in diesem Fall linke, abnorm entspringende und verlaufende Schlüsselbeinschlagader zu verzeichnen, bei der Erwachsenen mit retrooesophagealem Divertikel. In allen Fällen zog das abnorme Gefäss zwischen dem Oesophagus und der Wirbelsäule nach der entsprechenden Seite. Eine Dysphagie (»Dysphagia lusoria«) wurde vor dem Tod nie erhoben. — An Hand eines gleichsam in statu nascendi entdeckten Falles von A. subclavia lusoria bei einem menschlichen Embryo konnte vor kurzem auf die dieser Anomalie vermutlich zugrunde liegende Hämodynamik eingegangen werden [9].

Einen eindeutigen *Truncus anonymocaroticus* (Abgang der A. carotis communis sin. von der A. anonyma) beobachteten wir nur zweimal. Es wurde eingangs bereits darauf hingewiesen, dass die Identifizierung dieser Anomalie nur bei anatomischer Präparation fixierter Leichen oder durch ein Ausgussverfahren möglich ist.

Die *botallische Isthmusstenose der Aorta* wurde einmal gefunden (Reduktion des Aortenbogenquerschnittes an der typischen Stelle auf etwa die Hälfte). In einem anderen Fall fand sich in Höhe des obliterierten Ductus arteriosus Botalli eine niedrige sichelförmige Raphenbildung mit nur ganz unerheblicher Lumeneinengung.

An der Insertionsstelle des Ligamentum Botalli fanden wir dreimal ein kleines trichterförmiges Divertikel, entsprechend einem *teilweise offenen Ductus arteriosus*. An entsprechender Stelle war dann im Bereich des linken Pulmonal-

arterienstammes (Abgang des botallischen Stranges) eine kleine umschriebene, knopfartige Vorwölbung nachzuweisen.

In 58 Fällen (4,7%) nahm die *linke A. vertebralis ihren Ursprung direkt* vom Aortenbogen (zwischen der A. carotis communis sin. und der A. subclavia sin). An zwei weiteren Präparaten fand sich ihr *Abgang im Bereich der Aorta descendens*, unmittelbar distal von der linken Schlüsselbeinschlagader.

Tabelle VII

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		
I	♂	1			1				1				1	1							5	5
	♀	1			1				1				1	1								
II	♂									1											1	1
	♀																					
III	♂						1														1	1
	♀						1														1	
IV	♂									1				1				1			2	4
	♀									2				1				1			2	
V	♂		1							2				2							5	5
	♀		1							2				2								
VI	♂		1	1					1	6				2							10	17
	♀		2	1					1	9				4							7	
VII	♂		2					1		8	1	1		5		1					19	35
	♀		2					1		19	1	2	2	6	1	1					16	
										11		1		1								
VIII	♂	1					1			2		1		3	1	1	1		1	1	10	35
	♀	1	2			1				19		1		6	1	1	1		1	1	25	
			2							17				3								
IX	♂		1					1		2	1			1							5	14
	♀		1				1		1	6	1			3							9	
							1		1	4				2								
X	♂																					
	♀																					
Σ	♂		4	1				1		20	2	2		11	1	2	1	1	1		47	117
	♀	2	5	1	1	1	2	1	3	58	2	1	3	23	1	2	1	1	1	1	70	
		2			1	1	2	1	3	38			3	12	1							

Die *A. thyreoidea inf. (A. thyreoidea ima) entsprang unmittelbar vom Arcus aortae* in sechs Fällen : dreimal zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der A. carotis communis sin. und dreimal zwischen letzterer und der linken A. subclavia.

In 23 Fällen ging *von der Vorderfläche des Arcus aortae eine »A. thymica propria«* ab, ein kleines Gefässchen, welches in das vordere Mediastinum deszendierte und sich im Thymus bzw. dem thymischen Fettkörper verlor.

An 6 Präparaten fand sich ein *ungewöhnlicher Abgang einer A. bronchialis sin.:* zweimal entsprang das atypische Gefäss wie die bekannte Anomalie der A. vertebralis sin. zwischen der linken Drosselarterie und der linken Schlüsselbeinschlagader, um dorsal vom Aortenbogen absteigend zum Hilus der linken Lunge zu gelangen. Ebensooft ging die linke Bronchialarterie von der dorsalen Wand des Aortenbogens (Mitte zwischen A. subclavia sin. und Lig. Botalli) aus. Einmal fand sich ihr Abgang knapp distal von der linken A. subclavia in der absteigenden Körperschlagader und einmal an der dorsalen Wand der Aorta ascendens.

Ausserhalb des Aortenbogens konnten wir schliesslich in einem Fall folgende Abweichung beobachten : Die *A. thyreoidea sup. sin. ging nahe der »Karotisgabel« von der A. carotis communis sin. ab.* Sie war auffallend stark und ihre Verzweigungen reichten zum Teil über die Mittellinie nach rechts, wo sie sich auch in den rechten Lappen der Schilddrüse einsenkten.

*

Nachdem wir die von uns an 1234 Leichen erhobenen auffälligen Befunde gruppenweise besprochen haben, bringen wir abschliessend noch eine tabellarische Zusammenstellung des Gesamtmaterials (Tabelle VIII) mit Berücksich-

---

Abweichungen im Verlauf und in der Ramifikation der Aorta ascendens und des Arcus aortae, geordnet nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre) und Geschlecht einerseits, nach Varietäten und Anomalien (1 bis 18) und Mißbildungen (19) andererseits : 1. »Arcus dexter«, 2. A. subclavia lusoria dextra ohne Aortendivertikel, 3. A. subclavia lusoria dextra ohne Aortendivertikel, 3. A. subclavia lusoria dextra aus Aortendivertikel entspringend, 4. A. subclavia lusoria sin. ohne Aortendivertikel, 5. A. subclavia lusoria sin. aus Aortendivertikel entspringend, 6. Truncus anonymocaroticus, 7. kleine Raphenbildung in Höhe des Lig. Botalli, 8. Ductus Botalli in Form eines trichterförmigen Aortendivertikels teilweise offen, 9. A. vertebralis sin. entspringt direkt vom Aortenbogen (zwischen A. carotis comm. sin. und Subclavia sin.), 10. A. vertebralis sin. entspringt direkt vom Aortenbogen (unmittelbar distal vom Abgang der A. subclavia sin.), 11. A. thyreoidea inf. entspringt direkt aus dem Aortenbogen (zwischen A. anonyma und A. carotis comm. sin.), 12. A. thyreoidea inf. entspringt direkt aus dem Arcus aortae (zwischen A. carotis comm. sin. und A. subclavia sin.), 13. aus der Vorderfläche des Arcus aortae entspringt eine »A. thymica propria«, 14. Ursprung einer A. bronchialis zwischen A. carotis comm. sin. und subclavia sin., 15. Ursprung einer A. bronchialis zwischen A. subclavia sin. und Lig. Botalli, 16. Abgang einer A. bronchialis unmittelbar distal von der A. subclavia sin., 17. Abgang einer A. bronchialis von der Aorta ascendens, 18. Abgang einer A. thyreoidea sup. von der Carotis comm. sin., 19. Botallische Aortenisthmusstenose.

Tabelle VIII

		1		2		3		4		Σ	
I	♂	12 (4)	22 (5)	3 (1)	4 (2)	1	3		5	16 (5)	34 (7)
	♀	10 (1)		1 (1)		2		5		18 (2)	
II	♂	1	3			1	1	1	1	3	5
	♀	2								2	
III	♂		5			3	5		1	3	11
	♀	5				2		1		8	
IV	♂	2	8	1	1	1	1	2	4	6	14
	♀	6						2		8	
V	♂	6	19	1	2	5	10		5	12	36
	♀	13		1		5		5		24	
VI	♂	38	67 (1)	3	4	19	37	10	17	70	125 (1)
	♀	29 (1)		1		18		7		55 (1)	
VII	♂	81	155 (2)	1	6	35	60	19	35	136	256 (2)
	♀	74 (2)		5		25		16		120 (2)	
VIII	♂	74 (2)	181 (7)	2	5	25	65	10	35 (1)	111 (2)	286 (8)
	♀	107 (5)		3		40		25 (1)		175 (6)	
IX	♂	11	48 (2)		2	7	17	5	14	23	81 (2)
	♀	37 (2)		2		10		9		58 (2)	
X	♂		1				1				2
	♀	1				1				2	
Σ	♂	225 (6)	509 (17)	11 (1)	24 (2)	97	200	47	117 (1)	380 (7)	850 (20)
	♀	284 (11)		13 (1)		103		70 (1)		470 (13)	

Übersicht über sämtliche beobachtete Anomalien (in vier Gruppen zusammengefasst), geordnet nach Altersklassen (I = bis 10 Jahre, II = 11 bis 20 Jahre, ... X = 91 bis 100 Jahre) und Geschlecht mit besonderer Hervorhebung der Anomalien (in Klammer!): 1. Abweichungen, die den Verlauf und die Mündung der grossen herznahen Venen, den Aufbau der Vorhöfe und die Zipfelklappen betreffen, 2. Abweichungen im Aufbau der Herzkammern und der Taschenklappen, 3. Abweichungen im Verlauf und in der Ramifikation der Koronararterien, 4. Abweichungen im Verlauf und in der Ramifikation der Aorta ascendens und des Arcus aortae.

tigung der vier Hauptgruppen und der Missbildungen (in Klammer!). Die relative Kleinheit des Materials verbietet eine nähere Erläuterung oder Auslegung der Tabelle.

Zusammenfassung

Nach einer einleitenden Kritik der angewandten Methodik wird über das Ergebnis auslesefreier Untersuchungen an 1234 Leichen auf Varietäten, Anomalien und Missbildungen des Herzens und der herznahen Gefässe berichtet. Die erhobenen Befunde sind in acht Tabellen übersichtlich zusammengestellt.

LITERATUR

1. ADACHI, B.: (1928) Das Arteriensystem der Japaner. — 2. HACKENSELLNER, H. A.: (1952) Beitrag zur Genese der Vena cava superior sin. persistens und der sogenannten Isthmusstenose der Aorta. Klin. Med. 7. 156. — 3. HACKENSELLNER, H. A.: (1954) Zeitpunkt und Grad der Linksschwenkung des thorakalen Aortensystems. Roux'Arch. f. Entw. mech. *146*. 650. — 4. HACKENSELLNER, H. A.: (1954) Zeitpunkt und Grad der Linksneigung des thorakalen Aortensystems. Roux' Arch. f. Entw. mech. *147*. 288. — 5. HACKENSELLNER, H. A.: (1955) Persistenz der primären Vena revehens hepatis sinistra (V. omphalomesenterica sin). Zbl. Path. *94*. 266. — 6. HACKENSELLNER, H. A.: (1955) Abnorme Einmündung von Lungenvenen in die Vena Cava cranialis. Virch. Arch. *327*. 603. — 7. HACKENSELLNER, H. A.: (1954) Koronaranomalien unter 1000 auslesefrei untersuchten Herzen. Anat. Anz. *101*. 123. — 8. HACKENSELLNER, H. A.: (1955) Über akzessorische, von der Arteria pulmonalis abgehende Herzgefässe und ihre Bedeutung für das Verständnis der formalen Genese des Ursprunges einer oder beider Coronararterien von der Lungenschlagader. Frankf. Z. Path. *66*. 463. — 9. HACKENSELLNER, H. A.: (1955) Arteria subclavia lusoria bei einem 14,5 mm langen menschlichen Embryo. Anat. Anz. *102*. 204. — 10. HARTMANN, G.: (1952) Spontanheilung eines kongenitalen Vitiums. Zbl. Path. *88*. 241. — 11. PIRINGER—KUCHINKA, A.: (1951) Typische Varietät der Koronararterien. Anat. Anz. *93*. 97. — 12. RAUBITSCHEK, H. V.: (1951) Die Aortenklappen und die Kranzgefässe des Herzens. Wiener klin. Wschr. 740. — 13. SCHOENMACKERS, J.: (1950) Das Venenbild des Herzens. Z. Kreislauffschg. *39*. 68. — 14. SCHOENMACKERS, J.: (1948) Zur quantitativen Morphologie der Kranzschlagadern. Z. Kreislauffschg. *37*. 617.

О НЕКОТОРЫХ ТИПИЧНЫХ ВАРИАНТАХ, АНОМАЛИЯХ И УРОДСТВАХ СЕРДЦА И СОСУДОВ ВБЛИЗИ СЕРДЦА, ОБНАРУЖЕННЫХ ПРИ ВСКРЫТИИ 1234 ТРУПОВ

Х. А. ХАККЕНЗЕЛЛЬНЕР

После вступительной критики примененной методики автор сообщает результаты исследований, проведенных без разбора над 1234 трупами в целях выявления вариантов, аномалий и уродств сердца и сосудов вблизи сердца. Полученные результаты наглядно представлены на 8 таблицах.

SEVERAL VARIETIES, ANOMALIES AND DEVELOPMENTAL MALFORMATIONS OF THE HEART AND NEIGHBOURING GREAT VESSELS AS OBSERVED IN 1234 CASES

H. A. HACKENSELLNER

After discussing the method used, the varieties, anomalies and developmental malformations observed without selection in 1234 corpses have been reported. The results are clearly summarized in eight tables.

H. A. HACKENSELLNER, Wien, XVI. Montlearstrasse 37. Österreich.

Department of Pathology (Director Prof. B. KELLNER), Central Institute of Cancer, Budapest

STUDIES ON DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL HEPATIC CANCER BY MEANS OF INTRAVITALLY INTRODUCED SODIUM FLUORESCEIN

J. SUGÁR and K. LAPIS

(Received July 3, 1955)

Ever since in 1911 WASSERMANN and KEYSSER [37] had observed the affinity of certain dyes to tumours, the specific accumulation of dyes and other substances in malignant tumours has often been studied. This specific affinity is most helpful in the diagnosis, precise localization and therapy of tumours. Although several experiments of this kind have been made with sodium fluorescein [26, 15, 31, 4], the method has not been used to investigate the development and growth of hepatic cancer induced by butter yellow. Such investigations may, however, furnish new data to the morphogenesis of hepatic tumours, and may also assist in deciding the problem whether or not hepatic tumours, precancerous tissues and healthy liver differ in dye storage, or, in other words, whether or not sodium fluorescein has a specific affinity to tumours.

Material and methods

88 white rats, with an average weight of 150 g, were used in the present experiments. 72 animals were treated with butter yellow [each of them receiving a daily dose of 0,008 g of paradimethylaminoazobenzene mixed to the diet, as described in a previous paper (35)], while the rest of the animals served as controls. There are three phases in the development of carcinoma induced by butter yellow, and the test animals were sacrificed accordingly, i. e. the first group from 2 to 6 weeks, the second from 2 to 4, and the third from 6 to 8 months after the beginning of butter yellow treatment. A 1 : 15 dilution of sodium fluorescein was used for intravital staining, in a dose of 10 ml per kg of body weight. The animals were killed 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 144 hours, respectively, after introduction of the dye. Post mortem the liver and kidney were first examined in ultraviolet light and then frozen sections were prepared of these organs. After studying the distribution of the dye under the fluorescence microscope, the sections were stained with Sudan III and haematoxylin-eosin. Some of the animals, both experimental and control, which had not been treated with sodium fluorescein, were used for studying the autofluorescence of the said organs.

Results

The morphological changes observable during the growth of hepatic tumours caused by butter yellow have been described in previous communications [35, 23]. Three phases can be distinguished in the development of the tumour. In the first phase, toxico-degenerative hepatic lesions are observed.

The second, precancerous, phase is characterized by islets of adenomatous proliferating liver cells, as also by focally appearing cholangiofibrosis [29], cholangioadenomas and cholangiocystadenomas. That of the fully grown malignant tumours may be regarded as the third of the above said phases. The various forms of regressive necrobiotic processes could be observed in every phase, such as focal necrosis, desquamation of the glandular epithelium and fatty degeneration, down to utter cellular destruction. No morphological lesions were seen in the kidneys. The parenchyma and stroma of the normal liver generally shows a pale bluish autofluorescence, in agreement with literary data [34, 10, 13, 14]. The endothelial elements give a brilliant yellow fluorescence. The morbid changes induced by butter yellow cause no essential change in autofluorescence either in the proliferating or the degenerating parts of the liver.

As soon as an hour after its introduction, the dye is seen to have intensively accumulated in every lobule. The diffusely stained cytoplasm of the hepatic cells of both the test and control animals is a brilliant green or greenish yellow; the nucleus can be hardly differentiated from the cytoplasm. Damaged areas in the liver of animals treated with butter yellow for 2 to 3 weeks are well outlined by this time ; they give a brilliant green fluorescence. The cellular elements of the somewhat widened Glisson-triangles reveal an orange-red fluorescence, indicating a high degree of dye retention. The endothelium of the sinuses stains like the parenchyma. The connective tissue of the liver, though saturated with the dye, appears both in the experimental animals and the controls in a fainter fluorescence than the surrounding parenchyma. As regards the kidney, its cells stain intensively very soon after the introduction of the dye ; both the upper and lower portions of the nephron, as also the glomeruli and the connective tissue of the vessels display a vivid green fluorescence. In 2, 4 and 6 hours a picture is seen to develop which becomes most pregnant 12 hours after the introduction of the dye. By this time the intact, functioning part of the liver of both the treated and untreated animals has almost entirely excreted the introduced dye (Fig. 1), so that only the autofluorescence of the liver remains conspicuous. Contrarily, the amount of dye accumulated in the degenerated parts (Fig. 2), far from having become less, is not infrequently found to have increased, as substantiated by the appearance of glittering green, yellowish and reddish-green granules beside an intensively green fluorescence. It was found that the granular transformation of the diffuse staining of the cytoplasm becomes more and more pronounced with time.

The kidneys present the characteristic picture of dyeexcretion, with a gradually increasing difference between the kidneys of the animals treated with butter yellow and those of the untreated control group. In the animals, the dye in the cytoplasm of the cells of the proximal convoluted tubules shows a yellowish green, in some areas a reddish, fluorescence, while the glomeruli, the connective tissue and the efferent ducts do not seem to contain any dye. By this time the

tubules of the control kidneys show a vivid green fluorescence only, indicating that some of the dye is being discharged, the greater part of it having been eliminated previously.

Compared with the healthy parts, dye retention in the degenerated areas of the liver becomes still more pronounced after 24 and 48 hours. 144 hours after the introduction of the dye, there is still a considerably high amount of sodium fluorescein, displaying an orange red fluorescence in Glisson's triangles and the cytoplasms of the macrophages around the degenerated necrotic foci. By this time no dye has remained in the kidney of the controls, while the treated animals continue to excrete the dye through the kidney, though at a slower rate.

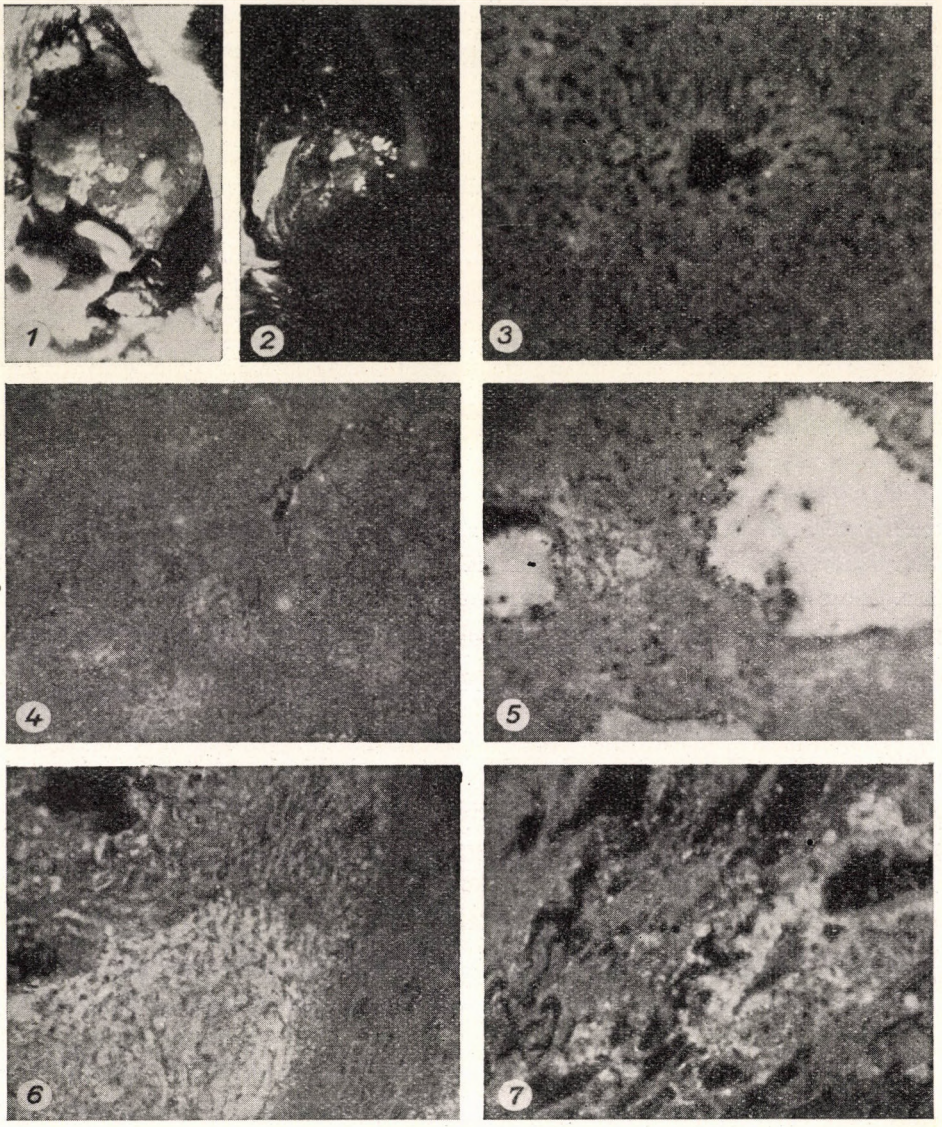
The islets of adenomatous, proliferating, regenerating hepatic parenchyma, as well as the cholangioadenomas and cystadenomas display the same behaviour as the healthy liver. The foci of cholangiocellular adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma present a similar picture.

The number of deteriorating elements and degenerated cells is found steadily to increase in the precancerous, and still more in the cancerous, areas. Their fluorescence is similar to that of the toxico-degenerative lesions in the liver. Soon (from 1 to 4 hours) after the dye had been introduced there is still some of it in every cell, but the brilliantly green fluorescence of the contents of the cyst (Fig. 5) and the greenish yellow colour of the degenerating cells are already conspicuous. Somewhat later (6 hours), only a slight greenish blue coloration is seen in the intact epithelial cells in the precancerous and cancerous foci, while necrosing elements are sharply distinguishable by their more intensive yellowish green fluorescence. This difference becomes more conspicuous with time. After the lapse of 144 hours, both the proliferating cancerous tissue and the hepatic parenchyma show autofluorescence only, whereas a high degree of dye retention is still observable in the necrobiotic and necrozed parts (Figs. 6, 7).

The kidney of animals in the precancerous and cancerous states eliminates sodium fluorescein exactly in the same manner as that of the animals that are still in the phase of toxico-degenerative lesions. In this case, too, the dye is excreted slowly. The liver of animals treated with butter yellow was also stained with sodium fluorescein and examined in ultraviolet light. It was observed that at first the intensive greenish yellow fluorescence had been diffuse but later the dye accumulated in foci (Figs. 1, 2). These foci corresponded to the degenerating areas and cysts of the precancerous and cancerous liver. Intensive fluorescence of a similar kind was not observed in any other organ.

Discussion

In former studies concerning the affinity of dyes to tumours mostly semicolloidal acid diazodyes of low diffusibility were used [24, 8, 3, 39, 17, 38, 7]. MOORE et al. were the first to apply sodium fluorescein in man [25, 26, 27].



Figs. 1—2. Hepatic tumours 12 hours after introduction of sodium fluorescein
Fig. 1. Photograph made in white light Fig. 2. The same in ultraviolet light. Cysts and degenerating foci show intense fluorescence. Photograph made under the fluorescence microscope.
Fig. 3. Control liver 12 hours after the administration of sodium fluorescein. Having discharged the greatest part of the dye, the hepatic cells are conspicuous by their autofluorescence only (approximately ×200)
Fig. 4. Liver in the incipient, i. e. toxico-degenerative, phase of treatment with butter yellow (3 weeks), 12 hours after introduction of sodium fluorescein. Increased dye retention by cells in injured zones (approxim. ×90)
Fig. 5. Liver in precancerous state, 6 hours after introduction of sodium fluorescein. A considerable amount of dye is observable in the glandular lumina of the cholangioadenoma. No dye is as yet visible in the surrounding hepatic tissue (×250)

SHAPIRO and LANDING [32] and more recently, CRAMER, BRILMAYER et al. have studied the distribution of various fluorochromatic dyes in experimentally induced tumours [1, 2, 4, 5, 6].

According to JACOBY [16], every kind of change, inflammation or degeneration, etc. would induce a change in the capacity of the tissues to accumulate dyes. Some authors [24, 3, 8, 29] attribute the intensified dye-uptake of tumours to a change in vascular permeability, while, according to MOORE [26], the increased capacity of gliomas to accumulate sodium fluorescein and labelled J^{131} diiodfluorescein may be due to an injury within the tumour of the blood-brain-barrier. KARCZAG et al. were the pioneers in this field [17, 18, 19, 20]; they demonstrated the electrotropism of triphenyl-methane dyes, the affinity of these substances to electronegative tissues; this means at the same time that these dyes are increasedly bound by necrotic elements in the tumours (necrotropism). FIGGE et al. [11, 29] found that porphyrin is stored by lymph-nodes and tissues (tumours) with a high mitotic index.

VEKERDI et al. [35] studied the accumulation in tumours of intravenously injected colloidal polonium by radioautography and found more polonium in the haemorrhagic necrotic parts of Guérin's carcinoma than in its healthy areas. While MOORE denies that sodium fluorescein would accumulate in the necrozed parts of tumours, SHAPIRO and LANDING [32] claim to have found, 7 hours after introduction of the dye, fluorescence only in necrozed areas.

Diachromatic dyes differ from fluoro-chromatic ones not only in that the former can be demonstrated in very low concentrations but also in the higher diffusibility of the diachromatic dyes which enables them to stain every cell in the organism. This property is in some way connected with the rapid excretion of this dye. (RIES 30). Hepatic excretion of sodium fluorescein was studied in amphibians by ELLINGER and HIRT [9], and KULPE [22] and in rats by HANZON [14]; the latter author observed that if small quantities of sodium fluorescein had been introduced into the organism, normal hepatic cells did not excrete the dye by simple diffusion but discharged it into the bile ducts rapidly, within 3 hours, by Hoeber's "active transfer" mechanism.

The present experiments have proved that sodium fluorescein introduced into organs with malignant tumour is retained by the necrotic and necrobiotic parts. It was found that, while during the first hours all intact cells (those in healthy and in tumorous tissue alike) rapidly take up and excrete the dye, damaged cells retain it irrespective of whether they belong to normal parenchyma or

Fig. 6. Hepatocellular carcinoma 24 hours after introduction of sodium fluorescein. The dye is almost completely eliminated from the stroma. Excretion by the degenerative focus visible in the lower part of the picture lags behind the intact areas of the tumour (×250)

Fig. 7. Carcinoma cholangiocellulare adenomatosum. 144 hours after administration of sodium fluorescein the degenerating areas of the tumour and the detached cells in the glandular lumen still contain some of the dye (×250)

tumorous tissue. This phenomenon seems to prove that uninjured, proliferating cells, though belonging to precancerous or cancerous tissue, do not lose their capacity of "actively transferring" sodium fluorescein and that they excrete it quite in the same manner as the cells of the normal hepatic parenchyma ; while all damaged cells become incapable of "active transfer".

The affinity of fluorescein to tumours appears, therefore, to be based on the fact that cancerous parenchyma degenerates more extensively than normal tissue [12, 31].

The present observations are in complete agreement with the findings of MOORE [25, 26], according to which the affinity of the dye to tumour tissue is not really a specific affinity but is attributable to intensified regressive processes. The soundness of this theory was further substantiated by our failure to observe any qualitative difference in dye-retention between precancerous tissues and malignant tumours.

It was demonstrated by MOORE's [25, 26] experiments that 85 per cent of the fluorescein introduced is excreted through the liver and 15 per cent through the kidney. If the bile ducts are occluded, a correspondingly higher rate of the dye is eliminated through the kidney.

Renal excretion is also predominant in animals treated with butter yellow, liver function being disturbed by the dye. The intrahepatic, i. e. intratumoral, accumulation of the dye explains for the simultaneous protraction of renal excretion.

To interpret the intensive dye accumulation correctly, changes in vascular permeability and in internal lymphcirculation of the tissues have also to be taken into account, since these factors too play a decisive role in the distribution of the dye in the organism. This problem forms the subject of a future communication [34].

Summary

The localization of intravitally administered sodium fluorescein in liver carcinoma provoked by treatment with butter yellow has been studied under the fluorescence microscope.

While the dye was rapidly excreted by the uninjured cells of the liver and the proliferating cells in both adenomas and malignant tumours, it was retained for a considerable length of time by necrozed areas. Renal excretion of sodium fluorescein was also protracted in animals treated with butter yellow.

It has been demonstrated that there is no difference between precancerous and cancerous tissue as regards the uptake and excretion of the dye. The intensified retention of sodium fluorescein in hepatic tumours may be attributed to some specific affinity of the dye to tumours but is due to the presence of extensive degenerative necrobiotic foci in tumorous tissue.

REFERENCES

1. BRILMAYER, C.: (1953) Über die Verwendung tumoraffiner Farbstoffe in der Medizin. Ärztl. Forsch. **7.** 369. — 2. BRILMAYER, C., KOHLER, A., MACK, A., STORDEUR, K.: (1955) Die Affinität bestimmter Farbstoffe zum gesunden neoplastischen Gewebe, geprüft durch quantitative Gewebsextraktionen. Ztschr. Krebsforsch. **60.** 334. — 3. BRUNSCHWIG, A.,

SCHMITZ, R. L., CLARKE, T. H.: (1940) Intravital Staining of malignant neoplasm in man by Evans-blue. Arch. Path. **30**. 902. — 4. CRAMER, H., BRILMAYER, C.: (1952) Verwendbarkeit von Fluorescein-Natrium und Atebrin in der Tumordiagnostik. Münch. Med. Wschr. **93**. 2233. — 5. CRAMER, H., BRILMAYER, C.: (1952) Tumordiagnostik mit Atebrin. Münch. med. Wschr. **94**. 33. — 6. CRAMER, H., STICH, W., TRIEBS, A.: (1952) Selektive Speicherung fluoreszierender und radioaktiver Farbstoffe im Tumorgewebe als Grundlage einer neuartigen Krebsdiagnostik. Naturwiss. **39**. 137. — 7. CRUICKSHANK, R.: (1931) The Chemotherapy of malignant tumours. Cancer Rev. **5**. 537. — 8. DURAN-REYNALS, E.: (1939) Studies on the localization of dyes and foreign proteins in normal and malignant tissues. Am J. Cancer **35**. 98. — 9. ELLINGER, P., HIRT, A.: (1930) Eine Methode zur Beobachtung lebender Organe mit stärksten Vergrösserungen in Lumineszenslicht. (Intravitalmikroskopie.) In ABDERHALDEN, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. V. **2**. 1753. — 10. ERŐS, O.: (1932) Eine neue Darstellungsmethode der sogenannten "gelben" argentaffinen Zellen des Magendarmtraktes. Zbl. allg. Path. Anat. **54**. 385. — 11. FIGGE, F. H. J., WEILAND, G. S., MANGANIELLO, L. O. J.: (1948) Cancer detection and therapy; Affinity of neoplastic embryonic and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **58**. 640. — 12. FISCHER, A.: (1934) Die Biologie der Krebszellen "in vitro". Strahlenther. **50**. 79. — 13. HAMPERL, H.: (1934) Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. Virch. Arch. **292**. 1. — 14. HANZON, V.: (1952) Liver cell secretion under normal and pathologic conditions, studied by fluorescence microscopy on living rats. Acta Physiol. Scand. **28**. Suppl. 101. — 15. HUBBARD, T. B., MOORE, G. E.: (1949—50) The use of fluorescein dyes in the diagnosis of malignancy with special reference to tumours of the central nervous system. J. Nat. Cancer Inst. **10**. 303. — 16. JACOBY cit. Brilmayer. — 17. KARCZAG, L., TESCHLER, L., BAROK, L.: (1924) Über die Beeinflussung der experimentalen malignen Geschwulsten mit elektropen Substanzen. I. Ztschr. Krebsforsch. **21**. 273. — 18. KARCZAG, L., NÉMETH, L.: (1925) Über die Beeinflussung der experimentalen malignen Geschwulsten mit elektropen Substanzen. II. Ztschr. Krebsforsch. **22**. 407. — 19. KARCZAG, L., GYÖRGYI, G.: (1927) Über die Beeinflussung der experimentalen malignen Geschwulsten mit elektropen Substanzen. III. Ztschr. Krebsforsch. **24**. 444. — 20. KARCZAG, L.: (1928) Methoden der Elektropie. In Abderhalden Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. V. **2**. 831. — 21. КОНДРАТЕВА, Т. М. (1950). Отношение нормальных и злокачественных клеток. Архив патологии. **12**. 32. — 22. KULPE, W.: (1955) Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über Cholerese und Diurese. Ztschr. Ges. Exp. Med. **125**. 93. — 23. LAPIS, K., BÖLÖNYI, F.: (1956) Argyrophiles Fasersystem der experimentellen Lebergeschwülste. Beitr. path. Anat. allg. Path. (im Druck). — 24. LUDFORD, R. J.: (1929) The vital staining of normal and malignant cells. Proc. Roy. Soc. B. **104**. 493. — 25. MOORE, G. E.: (1947) Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissues. Science. **106**. 130. — 26. MOORE, G. E., KOHL, D. A., MARVIN, J. F., WANG, J. C., CAUDILL, C. M.: (1950) Biophysical studies of methods utilizing fluorescein and its derivatives to diagnose brain tumours. Radiology. **55**. 344. — 27. MOORE, G. E.: (1953) Diagnosis and localization of brain tumours. Thomas, Springfield. Ill. — 28. OPIE, E. L.: (1944) Pathogenesis of tumours of liver produced by butter yellow. J. Exper. Med. **80**. 231. — 29. RASMUSSEN-TAXDAL, D. S., WARD, G. E., FIGGE, F. H. J.: (1955) Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. Cancer. **8**. 78. — 30. RIES, E.: (1938) Grundriss der Histophysiologie. Akad. Verlag, Leipzig. — 31. RONDONI, P.: (1938) Vergleichende histologische Beobachtungen über die Bindegewebsreaktionen einigen cancerogenen und nichtcancerogenen Stoffen gegenüber. Ztschr. Krebsforsch. **47**. 59. — 32. SHAPIRO, D. M., LANDING, B. H.: (1948) Significance of distribution of fluorescein in sarcoma 180. Science. **108**. 304. — 33. SJÖSTRAND, F.: (1945—46) Über die Eigenfluorescens tierischer Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Saugertierniere. Acta Anatomica. **1**. Suppl. 1. — 34. SUGÁR, J., LAPIS, K.: (1955) Studies of the vascular connective tissue by the fluorochrome method in experimental cancer of the liver. (In the press.) — 35. TÓTH, E., LAPIS, K., SÓS, J.: (1954) Förderung der tumorerzeugenden Wirkung von Azofarbstoffen durch periodischen qualitativen Eiweissmangel. Acta Morph. Hung. **4**. 493. — 36. VEKERDI, L., HARASZTI, A., GERECZE, G., SIMONYI, Á.: (1953) Accumulation of Polonium in rat organs and tumour tissue. Acta Morph. Hung. **3**. 297. — 37. WASSERMANN, A., KEYSSER, F.: (1911) Beiträge zum Problem : Geschwülste von der Blutbahn aus therapeutisch zu beeinflussen. Dtsch. med. Wschr. **37**. 2389. — 38. WEIL, R.: (1916) Chemotherapeutic experiments on rat tumours. J. Canc. Res. **1**. 95. — 39. ZAHL, P. A., WATERS, L. L.: (1941) Localization of colloidal dyes in animal tumours. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **48**. 304.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОГО РАКА ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ПРИЖИЗНЕННОЙ ОКРАСКИ ФЛУОРЕСЦЕИНОМ НАТРИЯ

Й. ШУГАР и К. ЛАПИШ

Авторы исследовали флуоресценцмикроскопическую локализацию прижизненно введенного флуоресцеина натрия, при вызванном подачей «Буттергельб»-а (p-dimetilamino-arobenzol) раке печени и во время развития последнего.

Красящее вещество быстро выделяется неповрежденными клетками печени, клетками аденом и разрастающими клетками злокачественных опухолей, в то время как вырожденные некротические части задерживают его более длительное время. У крыс, обработанных «Буттергельб»-ом, выделение флуоресцеина через почки протягивается.

Авторы установили, что накопление красящего вещества в преканцерозных и опухолевых печенях или же их отдача красящего вещества происходит одинаковым образом. В основе повышенной задержки флуоресцеина натрия в опухолях печени лежит не какое-нибудь специфическое сродство к пухоли этого вещества, а повышенное количество дегенеративных некробиотических очагов.

UNTERSUCHUNG DER ENTWICKLUNG VON EXPERIMENTELLEM LEBERKREBS MITTELS NATRIUMFLUORESZEIN-VITALFÄRBUNG

J. SUGÁR und K. LAPIS

Die Fluoreszenzmikroskopische Lokalisation des vital verabfolgten Natriumfluoreszeins wurde bei Buttergelb, Leberkarzinom, und während der Entwicklung desselben untersucht.

Der Farbstoff wird von den unbeschädigten Leberzellen, den Adenomzellen und den wuchernden Zellen bösartiger Geschwülste rasch ausgeschieden, während die degenerativen nekrotischen Teile den Farbstoff längere Zeit zurückhalten. Bei mit Buttergelb behandelten Ratten wird die Ausscheidung des Natriumfluoreszeins durch die Niere verzögert.

Es wurde festgestellt, dass die Farbstoffspeicherung der präkanzerösen und tumorösen Lebern, bzw. ihre Farbstoffabgabe in gleicher Weise vor sich gehen. Die Zurückhaltung des Natriumfluoreszeins in Lebergeschwülsten ist nicht auf eine spezifische Tumoraffinität des Farbstoffes, sondern auf die erhöhte Anzahl der degenerativen nekrobiotischen Herde zurückzuführen.

Dr János SUGÁR
Dr Károly LAPIS
Budapest, XII. Ráth Gy. u. 5. Hungary.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki felelős: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1956. III. 28. — Terjedelem: 4,75 (A/5) ív, 23 ábra (6 színes) 2 melléklet

Akadémiai Nyomda, Budapest, V. Gerlóczy u. 2. — 39232/56 — Felelős vezető: Puskás Ferenc

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

Les Acta Morphologica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine 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 de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Morphologica appear in parts of varying size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Morphologica is 110 forint a volume. Orders may be placed with «Kultúra» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

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

Die Acta Morphologica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

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

Acta Morphologica, Budapest 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Schriftleitung und den Verlag bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto Nr : 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

20,— Ft

INDEX

I. ANATOMIA NORMALIS ET EXPERIMENTALIS

Radnót, Magda—Orbán, T.: Die Wirkung des Lichtes auf die Funktion der Schilddrüse — *Раднот, М.—Орбан, Т.:* Действие света на функцию щитовидной железы 375

Bornemisza, Gy.—Bakó, G.: Plombs thoraciques expérimentaux préparés avec des copeaux de résine synthétique enveloppés d'une gaine de nylon, leur sort dans l'organisme; avec considérations particulières quant à la vascularisation — *Борнемиса, Дь.—Бако, Г.:* Судьба экспериментальных эндоторакальных пломб, изготовленных из пластмассовой стружки, окруженных нейлоном, с особым учетом их снабжения кровеносными сосудами 381

Banga, Ilona—Ba'ó, J.—Szabó, D.: Submicroscopic Structure of Collagen Fibres: Their Contraction and Relaxation — *Банга, И.—Бало, Й.—Сабо, Д.:* Субмикроскопическая структура коллагенных волокон 391

II. PATHOLOGIA

Hackensellner, H. A.: Über einige typische Varietäten, Anomalien und Missbildungen des Herzens und der herznahen Gefässe unter 1234 Obduktionen — *Хаккензелльнер, Х. А.:* О некоторых типичных вариантах, аномалиях и уродствах сердца и сосудов вблизи сердца, обнаруженных при вскрытии 1234 трупов 403

III. ONCOLOGIA

Sugár, J.—Lapis, K.: Studies on Development of Experimental Hepatic Cancer by Means of Intravitally Introduced Sodium Fluorescein — *Шугар, Й.—Лапиш, К.:* Исследование развития экспериментально вызванного рака печени с помощью прижизненной окраски флуоресцеином натрия 421