122

ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRÖ

TOMUS V FASCICULI 1—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» публикует трактаты из области экспериментальных медицинских наук на русском французском, английском и немецком языках.

«Acta Morphologica» выходит 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 V

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1955

INDEX

Tomus V.

Salamon, A.: Untersuchung der sekretorischen Innervation der Magenschleimhaut mittels Kernvariationsstatistik — *Шаламон, А.:* Исследование секреторной иннервации слизистой оболочки желудка путем ядерно-вариационно-статистических обследований 1

Lőrincz, J.—Gorácz, Gy.: Experimental Malignant Hypertension — *Лёринц, Я.* и *Горац, Дь.:* Экспериментальная злокачественная гипертония 11

Somogyi, B.: Contribution à l'étude de l'anatomie chirurgicale de la région sous-pectorale — *Шомодьи, Б.:* Данные к хирургической анатомии субпекторальной области 25

Holczinger, L.—Dévényi, I.: Relationship of Mast Cells to the Ground Substance of Connective Tissue — *Хольцингер, Л.* и *Девеньи, И.:* О связи между тучными клетками и основным веществом соединительной ткани 37

Szentágothai, J.—Albert, Á.: The Synaptology of Clarke's Column — *Сентаготаи, Я.* и *Альберт, А.:* Синаптология Кларковой колонны 43

Temesrékási (Wein), D.: Die Synaptologie der Dünndarmgeflechte — *Темешрекаши (Вейн), Д.:* Синаптология сплетений тонких кишек 53

Baló, J.—Kassay, D.—Bikfalvi, A.: Die Bronchialadenome und ihre Bedeutung — *Бало, Й., Кашшаи, Д.* и *Бикфальви, А.:* Аденомы бронха и их значение 71

Kerényi, N.—Róna, Gy.: Wirkung des Urethans auf die Glomeruli und das Kapillarsystem verschiedener Versuchstiere — *Кереньи, Н.* и *Рона, Дь.:* Действие уретана на клубочки и на капиллярную систему различных подопытных животных .. 85

Endes, P.—Takács-Nagy, L.: Storage Function of the Glomerular Epithelium and the Relation of Nephritis and Nephrosis — *Эндеш, П.* и *Такач-Надь, Л.:* Накопительная функция эпителия клубочки и вопросы взаимоотношения между нефритом и нефрозом 95

Ábrahám, A.—Sin, L.: Microscopic Innervation of Fixed Vascular Grafts — *Абрахам, А.* и *Шин, Л.:* Микроскопическая иннервация фиксированных трансплантатах кровеносных сосудов 103

Endes, P.—Takács-Nagy, L.—Rubányi, P.—Gömöri, P.: The Pathogenesis of Malignant Hypertension — *Эндеш, П., Такач-Надь, Л., Рубаньи, П., Гёмёри, П.:* О патогенезе злокачественной гипертонии 113

Barla-Szabó, L.: Muco-epidermoid Tumours of the Oral Cavity — *Барла-Сабо, Л.:* Мукоэпидермиодные опухоли ротовой полости 133

Lelkes, Gy.—Karmazsin, L.: Development of Elastic Elements in Tissue Cultures — *Лелькеш, Дь.* и *Кармажсин, Л.:* Образование эластических элементов в тканевых культурах 149

Schuler, D.—Balogh, K. fils.: Rôle de la dysplasie alvéolaire congénitale dans la mortalité neo-natale — *Шулер, Д.* и *Балог, К.:* Роль врожденной альвеолярной дисплазии в смертности новорожденных 159

Szabó, Z.—Bölönyi, F.: Blood Supply of the Ganglia — *Сабо, З.* и *Бёлёньи, Ф.:* Кровоснабжение нервных узлов 165

Barka, T.—Kertész, L.—Pósalaky, Z.—Aros, B.: Changes in Reticuloendothelial Storage during Ontogenesis with Particular Regard to Storage in the Liver — *Барка, Т., Кертес, Л., Пошалаки, З.* и *Арош, Б.:* Исследование изменений накопления ретикуло-эндотелиального аппарата во время онтогенеза, с особым учетом накопления печени (Исследования меченым коллоидом трехсернистого висмута) 171

Csillag, I.—Gergely, R.—Jellinek, H.: Experimental Data to the Pathogenesis of Gastric Haemorrhage — *Чиллаг, И., Гергей, Р.* и *Еллинек, Х.:* Экспериментальные данные к патогенезу желудочного кровотечения 183

Haraszti, A.—Kellner, B.: The Effect of Acute and Chronic Urethane Treatment on the Rat — *Харасти, А.* и *Келльнер, Б.:* Действие острой и хронической обработки уретаном на органы крыс 191

Horányi, B.: Beiträge zur Pathologie der Panencephalitis Nodosa — *Б. Хораньи:* Данные к патологии Panencephalitis nodosa 205

Adler, P.: Effect upon the Growth of the Jaws of Asymmetrical (Crosswise) Removal of Teeth in the Dog — *Адлер, П.:* Действие асимметричного (перекрестного) удаления зубов на развитие челюстей собак 223

Gaál, Magda—Sümegi, I.: Contribution à la pathogénie des lésions gastro-intestinales dans la grippe — *Гаал, М.* и *Шюмеги, И.:* О патогенезе гриппозных изменений желудка и кишек 231

Juhász, J.—Baló, J.—Kendrey, G.: Ein neuer experimenteller Geschwulststamm: das Amytal-Ascitessarkom — *Юхас, Й., Бало, Й.* и *Кендреи, Г.:* Новый экспериментальный онухолевый штамм: амитало-асцитная саркома 243

Szentágothai, J.—Rajkovits, K.: Die Rückwirkung der spezifischen Funktion auf die Struktur der Nervenelemente — *Сентаготаи, Я.* и *Райкович, К.:* Влияние специфической нервной деятельности на структуру нервных элементов 253

Donáth, T.—Munkácsi, I.: Morphologische Beiträge zum Kreislauf des Gasserschen Ganglions — *Донат, Т.* и *Мункачи, Я.:* Морфология кровообращения гассерового (полулуного) узла 275

Gaál, Magda: Granular Cell «Myoblastoma» — *Гаал, М.:* «Миобластома» с зернистыми шарами 291

Szinay, Gy.—Jellinek, H.: Besondere granulomatöse Erkrankungen des Retikuloendothelialen Systems — *Синаи, Дь.* и *Еллинек, Х.:* Особые узелковые заболевания ретикулоэндотелиальной системы 297

Romhányi, Gy.: Über die submikroskopische Struktur der elastischen Fasern — *Ромханьи, Дь.:* О субмикроскопической структуре эластических волокон 311

Váczy, L.—Méhes, Gy.—Sándor, T.: The Tumourigenic Effect of Oestrogens, Testosterone and Castration — *Ваци, Л., Мехеш, Дь.* и *Шандор, Т.:* Действие эстрогенных веществ, мужского полового гормона и кастрации на образование опухолей 329

Röhlich, P.—Weiss, Maria: Studies on the Histology and Permeability of the Peripheral Nervous Barrier — *Рёлих, П.* и *Вейсс, М.:* Исследования по гистологии и проницаемости на периферическом нервном барьере 335

Incze, Gy.—Gyöngyösi, J.: Wirkung des Wasserdrucks auf die postmortale Flüssigkeitseinströmung in die Luftwege — *Инце, Дь.* и *Дьёндьёши, Я.:* Действие давления воды на посмертное втекание жидкости в дыхательные пути 349

Balogh, G.—Földes, I.: Die funktionelle Gewebestruktur der Sehnenfurchen — *Балог, Г.* и *Фёльдеш, И.:* Функциональная тканевая структура борозд сухожилий ... 355

Radnót, Magda: Die Wirkung der Belichtung auf das Neuroendokrine System — *Радност, М.:* Действие освещения на нейрокринную систему 369

Rappay, Gy.—Barka, T.: Plasmatic Budding in Ascitic Tumour Cells of Mice upon the Action of Janus Green B — *Раппаи, Дь.* и *Барка, Т.:* Действие янусовой зелени «В» при асците мышей на образование выбуханий плазмы в клетках опухолевой ткани 379

Liszkai L.: Myocarditis in Fatal Poliomyelitis — *Лискаи, Л.:* О миокардите умерших вследствие полиомиэлита 385

Предварительные сообщения — Vorläufige Mitteilungen — Preliminary Reports — Communcations préliminaires

a) *Beregi, Edith:* Experimentell hervorgerufene Glomerulonephritis — *Береги, Э.:* Экспериментальный гломерулонефрит 395

INDEX AUTORUM

A

Adler, P. 223
Albert, A. vide Szentágothai, J. 43
Aros, B. vide Barka, T. 171
Ábrahám, A.—Sin, L. 103

B

Baló, J.—Kassay, D.—Bikfalvi, A. 71
Baló, J. vide Juhász, J. 243
Balogh, G.—Földes, J. 355
Balogh, K. vide Schuler, D. 159
Barla Szabó, L. 133
Barka, T.—Kertész, L.—Pósalaky, Z.—Aros, B. 171
Barka, T. vide Rappay, Gy. 379
Beregi, Edit 395
Bikfalvi, A. vide Baló, J. 71
Bölönyi, F. vide Szabó, Z. 165

Cs

Csillag, J.—Gergely, R.—Jellinek, H. 183

D

Dévényi, J. vide Holczinger, L. 37
Donáth, T.—Munkácsi, J. 275

E

Endes, P.—Takács Nagy, L. 95
Endes, P.—Takács Nagy, L.—Rubányi, P.—Gömöri, P. 113

F

Földes, J. vide Balogh, G. 355

G

Gaál, Magda—Sümegi, J. 231
Gaál, Magda 291
Gergely, R. vide Csillag, J. 183
Gorácz, Gy. vide Lőrinc, J. 11
Gömöri, P. vide Endes, P. 113

Gy

Gyöngyösi, J. vide Incze, Gy. 349

H

Haraszti, A.—Kellner, B. 191
Holczinger, L.—Dévényi, J. 37
Horányi, B. 205

I

Incze, Gy.—Gyöngyösi, J. 349

J

Jellinek, H. vide Csillag, J. 183
Jellinek, H. vide Szinay, Gy. 297
Juhász, J.—Baló, J.—Kendrey, G. 243

K

Karmazsin, L. vide Lelkes, Gy. 149
Kassay, D. vide Baló, J. 71
Kellner, B. vide Haraszti, A. 191
Kendrey, G. vide Juhász, J. 243
Kerényi, N.—Róna, Gy. 85
Kertész, L. vide Barka, T. 171

L

Lelkes, Gy.—Karmazsin, L. 149
Liszkai, L. 385
Lőrincz, J.—Górácz, Gy. 11

M

Méhes, Gy. vide Váczy, L. 329
Munkácsi, J. vide Donáth, T. 275

P

Pósalaky, Z. vide Barka, T. 171

R

Radnót, Magda 369
Rajkovits, K. vide Szentágothai, J. 253
Rappay, Gy,—Barka, T. 379
Róna, Gy. vide Kerényi, N. 85
Romhányi, Gy. 311
Röhlich, P.—Weiss, Mária 335
Rubányi, P. vide Endes, P. 113

S

Salamon, A. 1
Sándor, T. vide Váczy, L. 329
Sin, L. vide Ábrahám, A. 103
Somogyi, B. 25
Sümegi, I. vide Gaál, Magda 231

Sch

Schuler, D.—Balogh, K. 159

Sz

Szabó, Z.—Bölönyi, F. 165
Szentágothai, J.—Albert, Á. 43
Szentágothai, J.—Rajkovits, K. 253
Szinay, Gy.—Jellinek, H. 297

T

Takács Nagy, L. vide Endes, P. 95
Takács Nagy, L. vide Endes, P. 113
Temesrékási, D. 53

V

Váczy, L.—Méhes, Gy.—Sándor, T. 329

W

Weiss, Mária vide Röhlich, P. 335

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

UNTERSUCHUNG DER SEKRETORISCHEN INNERVATION DER MAGENSCHLEIMHAUT MITTELS KERNVARIATIONSSTATISTIK

A. Salamon

(Eingegangen am 21. Januar, 1954)

Einleitung

Es ist seit langem bekannt, dass die Kerne von Drüsenzellen während sekretorischer Aktivität schrumpfen und sich infolge Verteilung derselben Chromatinmenge in einem kleineren Raum dunkler färben. Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, bei Drüsen, wo verschiedene Zellarten im Sekretionsvorgang teilnehmen, oder wo die Sekretion nicht unmittelbar beobachtet werden kann, es zu versuchen, ob die Sekretionsvorgänge nicht mittelbar durch variationsstatistische Untersuchungen der Kernvolumina der in Frage stehenden Drüsenzellen verfolgt werden könnten. Die Brauchbarkeit dieses Gedankenganges beabsichtigten wir an den Corpusdrüsen der Magenshleimhaut nachzuprüfen, wo wir an Hand von Durchschneidungs-und Reizungsexperimenten am Nervus vagus das Verhalten der Kernvolumina der Drüsenzellen untersuchten.

Die sekretorische Versorgung der Magenschleimhaut durch den Nervus vagus wurde durch die klassischen Experimente von *Pawlow* [6] klargelegt. Seither beschäftigten sich zahlreiche Autoren mit diesem Gegenstand von welchen Untersuchungen wir nur jene von *Babkin* [1], *Litthauer* [7] und *Hou-Lim* [4] hervorheben möchten, da in ihnen die sogenannte «paralytische» Magensekretion behandelt wird, welche für die vorliegenden Untersuchungen von Bedeutung ist. Von Untersuchungen, die den Einfluss der sekretorischen Innervation auf die Drüsenzellen der Magenschleimhaut morphologisch zu verfolgen trachteten, haben wir keine Kenntnis.

Untersuchungsmaterial und Technik

Die vorliegenden Untersuchungen wurden grösstenteils an Albinoratten ausgeführt, für einzelne Experimente mussten jedoch Hunde herangezogen werden, da sich Albinoratten nicht zur Ausführung von Wurzeldurchschneidungen und zentralen Kernläsionen des Nervus vagus eignen.

An Albinoratten wurden: 1. Durchschneidung sämtlicher Vagusäste an der Cardia, 2. Durchtrennung des N. vagus (einseitig) am Halse, 3. Elektrische Reizung des peripherischen Vagusstumpfes am Halse unternommen. Tiere der Versuchsgruppen 1 und 2 wurden mehrere

Tage bis Wochen am Leben gelassen, jene der Versuchsgruppe 3 sogleich nach Beendigung der Reizung getötet. Bei Hunden wurden einseitig Durchschneidungen der Vaguswurzeln und Läsionen des *Nucleus alae cinereae medialis* (mittels Freilegung dorsal vom Foramen occipitale magnum) vorgenommen. Diese Tiere wurden 7 Tage lang am Leben erhalten. Im akuten Reizungsexperiment an Hunden wurde der Nervus vagus am Halse in Längsrichtung auf $^2/_3$ und $^1/_3$ geteilt und der $^1/_3$ Teil durchschnitten, sodann dessen zentraler Stumpf elektrisch gereizt. Die Corpusschleimhaut der seit 12 St. hungernden und dann getöteten Tiere wurde in Heidenhains «Susa» fixiert, in Zelloidin-Paraffin nach Apáthy eingebettet und mit Hämatoxylin-Kongo gefärbt. Die Zellkerne wurden in 1000-facher Vergrösserung projiziert und ihre Konturen nachgezeichnet. Die Kerne wurden als Rotationsellipsoide aufgefasst und ihre Volumina an den Abszissen der Abbildungen nach *Hintzsche* [3], in logaritmischem Anstieg dargestellt. Für jeden Fall wurden 200 Zellkerne bestimmt.

Befunde

Zur Kontrolle dienten fünf erwachsene Albinoratten, deren Corpusdrüsen sehr einheitliche Kernverhältnisse zeigten. Sowohl bei den etwas grösseren

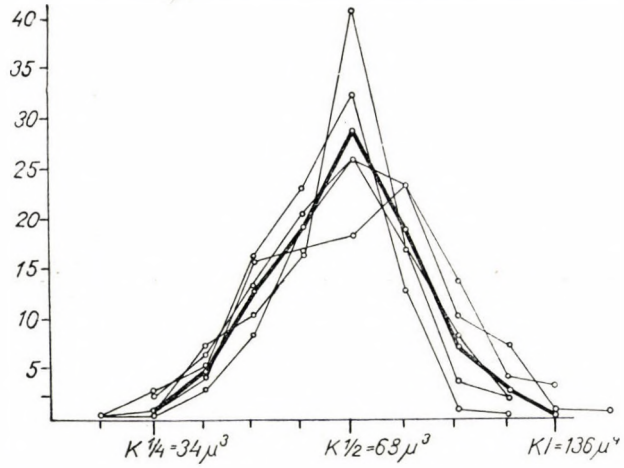


Abb. 1. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Corpusdrüsen des Magens normaler Albinoratten. Die dick ausgezogene Kurve entspricht den Durchschnittswerten von 5 Fällen

Kernen der Belegzellen (Abb. 1), als auch bei den Hauptzellen (Abb. 2) decken sich die empirischen Variationskurven weitgehend. Die aus diesen fünf Fällen gewonnenen Durchschnittswerte sind durch die dick ausgezogenen Kurven angezeigt, die in den weiteren Abbildungen als Vergleichskurven ebenfalls dick ausgezogen sind.

Bei der ersten ebenfalls fünf Tiere enthaltenden Versuchsgruppe wurde die Versorugung des Magens durch den Nervus vagus mittels eines an der Cardia ausgeführten zirkulären Schnittes unterbrochen. Ein Woche nach diesem Eingriff zeigten vor allem die Kerne der Belegzellen einen ausgesprochenen Rückgang des Volumens. Die empirischen Variationskurven zeigen einen zwei-

ten Gipfel in der Mitte zwischen der normalen Regelklasse K.$^1/_2 = 68\mu^3$ und der Klasse K. $^1/_4 = 34\mu^3$ d. h. bei dem Kernvolumen $48.9\mu^3$ (Abb. 3). Obwohl bei den Hauptzellen die Verschiebung in einigen Fällen ausgesprochen ist, ist sie

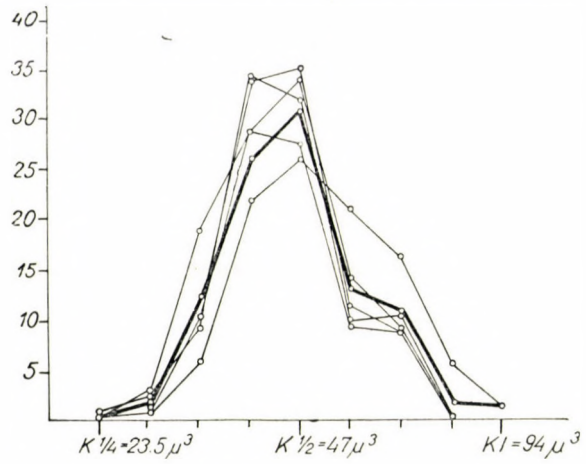


Abb. 2. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Hauptzellen der Magen-Corpusdrüsen normaler Albinoratten. Die dick ausgezogene Kurve entspricht den Durchschnittswerten von 5 Fällen

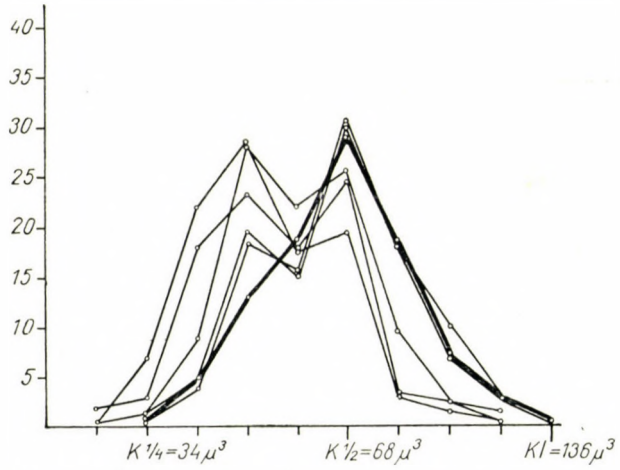


Abb. 3. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Magen-Corpusdrüsen bei 5 Albinoratten, bei denen durch zirkulären Einschnitt an der Cardia vor einer Woche die Nervenversorgung durch den Vagus unterbrochen wurde. Die dick ausgezogene Kurve entspricht dem Kontrolldurchschnitt

jedoch bei weitem weniger einheitlich (Abb. 4). Im Laufe dieser Untersuchungen beschäftigen wir uns deshalb weiter nur mit den Belegzellen.

Wurden die Tiere anstatt einer Woche, 3—4 Wochen lang nach dem zirkulären Einschnitt an der Cardia am Leben gelassen, so ging diese Veränderung

zurück, aber die bei den Kontrolltieren beobachtete Einheitlichkeit der Kernvolumenverhältnissen war nicht wieder hergestellt. Die Variationskurven waren verbreitet und abgeflacht, ihre Maxima lagen jedoch grösstenteils in der ursprüng-

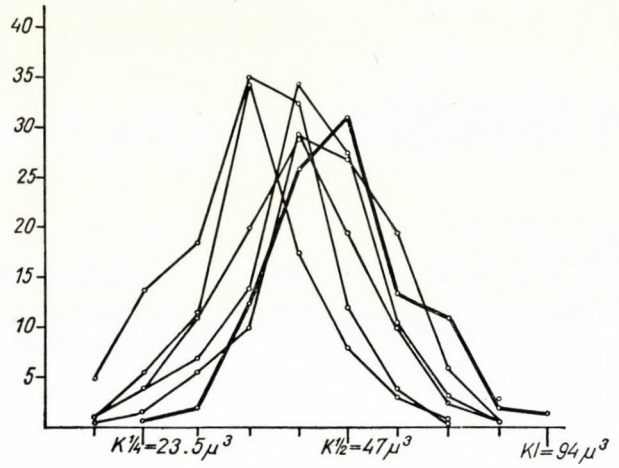


Abb. 4. Verhalten der Hauptzellen bei denselben Fällen, die auf Abb. 3. dargestellt sind

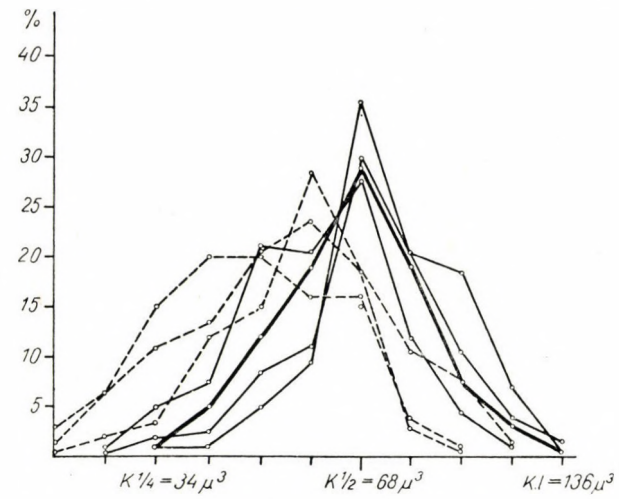


Abb. 5. Logarithmische Dartsellung der Kernvolumina von Belegzellen der Magencorpusdrüsen eine Woche nach Durchschneidung des linken N. vagus bei 3 Albinoratten. Die dünnen unterbrochenen Linien entsprechen den Kernvolumina der vorderen, die dünn ausgezogenen jenen der hinteren Magenwand. Die dick ausgezogene Kurve entspricht dem Kontrolldurchschnitt

lichen Regelklasse, was darauf hindeutet, dass die Volumina der Kerne sich weniger einheitlich als normalerweise verhielten.

Bei einer dritten Versuchsgruppe (6 Tiere) wurde der N. vagus einseitig (bei drei Tieren links, bei dreien rechts) am Halse durchgetrennt. Die Tiere

wurden nach 7 Tagen getötet und die Corpusschleimhaut längs der kleinen und grossen Kurvatur in der vorderen und hinteren Magenwand in entsprechende Stücke getrennt und gesondert aufgearbeitet. In jenen Fällen, wo der linke N. vagus durchschnitten war, zeigte sich eine Schrumpfung der Belegzellenkerne an der vorderen Magenwand, wogegen sich die Kerne der hinteren Wand als nahezu normal erwiesen (Abb. 5). Bei Durchschneidung des rechten N. vagus waren die Kerne der Belegzellen an der hinteren Magenwand geschrumpft und an der vorderen Magenwand normal (Abb. 6).

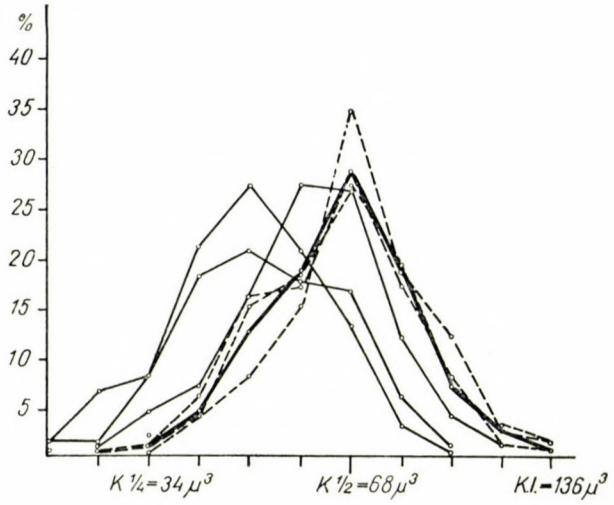


Abb. 6. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Magencorpusdrüsen eine Woche nach Durchschneidung des rechten N. vagus am Halse bei 3 Albinoratten. Die dünn unterbrochenen Linien entsprechen den Kernvolumina der vorderen, die dünn ausgezogenen Linien jenen der hinteren Magenwand. Die dick ausgezogene Linie entspricht dem Kontrolldurchschnitt

Der Kernverkleinerungseffekt, der nach zirkulärem Einschnitt an der Cardia beobachtet wurde, kommt also infolge Unterbrechung von Vagusfasern zustande und dehnt sich nur auf das Ausbreitungsgebiet des durchtrennten Nerven aus.

In einer weiteren Versuchsserie (3 Tiere) wurde der linke N. vagus am Halse durchtrennt und sein peripherer Stumpf mit einem rektanguläre Stromschwankungen abgebenden Reizgerät (Frequ.: 70, — Spannung: 1.5 V.) während 1 Stunde gereizt. Die Verarbeitung des sogleich nach Beendigung der Reizung fixierten, und ebenso wie der vorhergehenden Serie aufgearbeiteten Materials ergab sich eine Schrumpfung der Belegzellenkerne an der Vorderwand, wogegen die Zellkerne der Hinterwand eher eine geringe Verschiebung nach dem grösseren Volumen zeigten, die jedoch nur auf Grund eines wesentlich grösseren Materials werifiziert werden könnte (Abb. 7).

Den «Kernverkleinerungseffekt» der Belegzellen suchten wir nun am Hunde für den intrakranialen Teil des N. vagus zu verwerten. Als Kontrolle wurde stets die durch den nicht lädierten Vagus versorgte Magenwand desselben Tieres verwendet. Bei 2 Tieren wurden die Wurzeln des linken N. vagus vor ihrem Eintritt in das Foramen jugulare durchtrennt. In beiden Fällen war eine ausgesprochene Verkleinerung der Belegzellenkerne der vorderen Magenwand zu beobachten. — Bei 5 Hunden wurde das Gebiet der Ala cinerea (bei drei Tieren links, bei zwei Tieren rechts) zerstört. Die Vaguskerne in der Ala

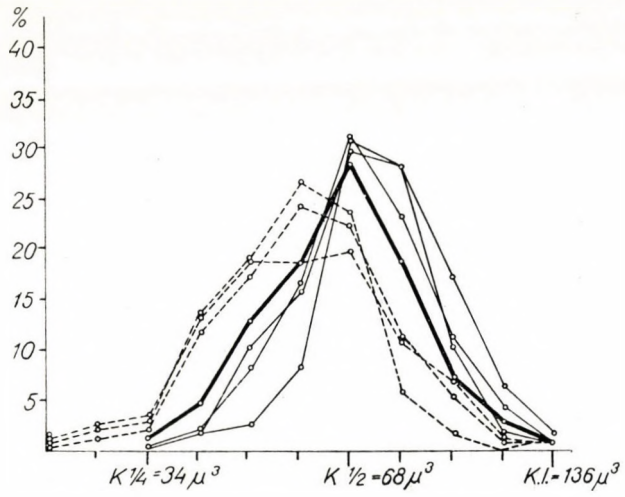


Abb. 7. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina der Belegzellen der Magencorpusdrüsen unmittelbar nach 1 stündiger elektrischer Reizung des linken peripheren Vagusstumpfes. Unterbrochene Linien entsprechen den Zellen der vorderen, ausgezogene Linien der hinteren Magenwand, die dick ausgezogene Linie dem Kontrolldurchschnitt

cinerea zeigten sich bei histologischer Prüfung des Operationsgebietes in 4 Fällen als zerstört. In allen Fällen war die Verkleinerung der Kerne an der entsprechenden Magenwand gegenüber der Gegenseite deutlich ausgeprägt. Bei einem Fall, wo sich besonders der mediale Kern als unversehrt erwies, waren die Kernvolumina beider Seiten vollkommen gleich. Um dabei die Rolle einer auf den afferenten Schenkel einer sekretorischen Reflexbahn ausgeübten Einwirkung auszuschliessen, wurde ein weiterer, schon im II. Kapitel erwähnter Versuch unternommen. Der N. vagus der einen Seite wurde am Halse in Längsrichtung auf $^2/_3$ und $^1/_3$ gespalten und der kleinere Zweig durchschnitten. Nach einstündiger Reizung des zentralen Stumpfes war an der entsprechenden Magenwand keine Veränderung des Zellkernvolumens zu verzeichnen. Bei der Läsion des dorsalen Vaguskernes kann es sich also nicht um eine Folge der Zerstörung der sensiblen Kerne, sondern lediglich um jene der Zerstörung des vegetativ präganglionären Kernes der Magenschleimhautsinnervation handeln.

Besprechung der Befunde

Diese Befunde erwecken den Eindruck, dass die variationsstatistische Bestimmung der Kernvolumina in Drüsenzellen eine Handhabe zur Verfolgung der Sekretionsprozesse mittels exakter morphologischer Methoden bietet. Besonders an Stellen, wo der Anteil verschiedener Zellsorten an der Produktion zusammengesetzter Sekrete schwer zu beurteilen ist, mag diese Methode wertvolles leisten. Wir beabsichtigen deshalb die verschiedensten Drüsenzellen des Magendarmkanals mit dieser Methode unter verschiedenen physiologischen Bedingungen, nach der Reizung verschiedener Nerven und Verabreichung verschiedener Pharmaka einer Analyse zu unterwerfen und hoffen die Teilnahme der verschiedensten Drüsenzellen an den bekannten Sekretionprozessen und ihre Innervationsverhältnisse von einer bisher umbekannten Seite beleuchten zu können.

Die Innervation der Corpusschleimhaut des Magens betreffend geben unsere Befunde ebenfalls etlichen Aufschluss. Nicht ganz klar ist die Ursache der Verringerung des Kernvolumens nach Vagotomie, wo doch dieser Eingriff gerade durch Verhinderung der reflektorischen Sekretion eine Verringerung der Aktivität der Drüsenzellen voraussetzen liesse. Durch die Untersuchungen von *Litthauer* und *Rabinkova* ist jedoch die sogenannte «paralytische» Sekretion der Magenschleimhaut bekannt, die nach den verschiedensten Eingriffen am Magen *(Babkin)*, besonders aber nach Vagotomie eintritt und zur ständigen Absonderung eines schwach saueren Sekretes führt. Als wahrscheinlichste Ursache des Kernverkleinungseffektes der Corpusdrüsenzellen nach Vagotomie ist diese «paralytische» Sekretion anzusehen, umso mehr als eine 1 stündige Reizung eines peripheren Vagusstumpfes denselben Effekt hervorbringt. In diesem Effekt nehmen beide wichtigsten Zellsorten der Corpusdrüsen, Haupt- und Belegzellen Teil, die Volumveränderung der letzteren ist jedoch ausgeprägter. Es wäre interessant, wenn man durch verschiedene pharmakologische Einwirkungen einen getrennten Effekt der beiden Zellsorten beobachten und mit der Zusammensetzung des jeweiligen Sekretes in Einklang bringen könnte.

Eigentümlich ist die strenge Lokalisation der Veränderungen sowohl bei Durchtrennung, als auch bei Reizung des linken N. vagus an der vorderen und jener des rechten auf der hinteren Magenwand. Man wäre doch geneigt aus der häufigen Plexusbildung der Nervi vagi am unteren Teil des Ösophagus darauf zu schliessen, dass die Versorgungsgebiete der beiden Nerven sich ziemlich weitgehend vermischen. Aus unseren Befunden geht ziemlich eindeutig hervor, dass dem, wenigstens quantitativ betrachtet, nicht so sei.

Der Kernverkleinerungseffekt ist unabhängig von der Höhe der Durchschneidung oder der Reizung des N. vagus auslösbar. Allerdings können wir die Veränderungen nach Durchschneidung der Vaguswurzeln oder Zerstörung der Ala cinerea Kerne nicht einfach mit den kaudalwärts vorgenommenen Eingriffen

vergleichen, da wir sie nur an Hunden ausführen konnten. Immerhin ist die Übereinstimmung der Befunde auch so augenfällig.

Bezüglich des zentralen Ursprungs der sekretorischen Nerven der Magenschleimhaut deuten unsere Befunde entschieden auf die Rolle des Nucl. alae cinereae medialis. Die laterale Kerngruppe der Ala cinerea ist mit Bestimmtheit als sensibler Endkern des N. vagus zu betrachten und da unser Versuch der Reizung eines zentralen Stumpfteiles bei erhaltenem grösseren Teil des N. vagus vollkommen ohne Effekt blieb, ist seine Rolle auszuschliessen.

Die Bedeutung des Nucleus alae cinereae medialis als präganglionärer Vaguskern ist nicht klar entschieden. Durchschneidung des N. vagus unterhalb des Diaphragma soll eine ausgebreitete Chromatolyse der Zellen dieses Kernes hervorrufen. (*Getz* und *Sirnes* [2]). — Dagegen hat *Szentágothai* [8] nach Zerstörung des Nucl. alae cinereae medialis in keinem Teil des N. vagus sekundäre Degenerationserscheinungen auffinden können. Den Ursprung der präganglionären Fasern für Ösophagus, Herz und Lunge konnte *Szentágothai* mittels der Achsenzylinderdegenerationsmethode in zerstreuten Zellen dorsolateral von der kranialen Hälfte des Nucl. ambiguus (mit diesem Kern teils vermischt) lokalisieren. Die zur Innervation der Baucheingeweide dienenden vegetativen Vagusfasern zeigen nach *Szentágothai* keine mit den zur Verfügung stehenden Methoden nachweisbaren sekundären Degenerationserscheinungen, sodass sie nach Zerstörung ihrer Ursprungszellen nicht verfolgt werden konnten. Unsere Untersuchungen deuten also dahin, dass die sekretorische Magenschleimhautinnervation ihren Ursprung im Nucl. alae cinereae medialis hat.

Zusammenfassung

1. Nach Durchschneidung des Nervus vagus in beliebiger Höhe sinkt das Kernvolumen der Drüsenzellen der Magencorpusschleimhaut deutlich ab. Die Verminderung des Kernvolumens ist bei den Belegzellen ausgeprägter und eindeutiger, jedoch auch bei den Hauptzellen klar nachweisbar. Der Effekt erreicht seinen Höhepunkt etwa eine Woche nach Durchtrennung des Nerven und verlischt allmählich 3—4 Wochen nach dem Eingriff.

2. Elektrische Reizung des peripheren Stumpfes bringt schon nach einer Stunde denselben Effekt hervor.

3. Die Verminderung des Kernvolumens wird im ersteren Falle mit einer andauernden «paralitischen» Sekretion, im zweiten mit der bei anderen Drüsen (Speicheldrüsen) bekannten Kernschrumpfung während intensiver sekretorischer Tätigkeit erklärt.

4. Die sekretorischen Innervationsgebiete der beiden Nervi vagi sind an der Corpusschleimhaut des Magens nach den Ergebnissen des Kernschrumpfungseffektes scharf getrennt, indem an der Vorderfläche des Magens der Effekt nur vom linken und an der Hinterfläche nur vom rechten Vagus ausgelöst werden kann.

5. Der Kernschrumpfungseffekt war an Hunden nach Zerstörung der Ala cinerea auslösbar. Da die Rolle eines Reflexes mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, deutet dies auf die Rolle des Nucl. alae cinereae medialis als Ursprungsort der sekretorischen Fasern der Magenschleimhaut.

6. Die Verminderung des Kernvolumens von sezernierenden Drüsenzellen lässt bei variationsstatistischen Erhebungen über die Kerngrösse von Drüsen unter verschiedenen Bedingungen (Nervenreizungen, pharmakologischen Einwirkungen) wahrscheinlich wichtige Schlüsse über die Innervationsverhältnisse und Funktionsbedingungen der Drüsenzellen zu, was besonders bei Drüsen von Wichtigkeit sein dürfte, die aus verschiedenen Zellsorten aufgebaut sind, bzw. deren Sekretproduktion nicht unmittelbar beobachtet werden kann.

LITERATUR

1. **Babkin, B. P.:** (1950) Secretory Mechanism of the Digestive Glands. pp. 128—132, 188—189, 219—224. — 2. **Getz, B. and Sirnes, T.:** (1949) The localisation within the dorsal motor vagal nucleus. — Journal of Comparative Neurology *90*, 95—110. — 3. **Hintzsche,** Zit. nach Arnold, A.: (1951) Beitrag zur quantitativen Histologie des Alloxandiabetes der Albinoratte: die Kerngrössen der Inzelzellen. — Acta Anatomica *12*, 396—428. — 4. **Hou** and **Lim,** Zit. nach

Babkin, B. (1950) Secretory Mechanism of the Digestive Glands. pp. 188—189. — 5. **Litthauer, M.:** (1919—20) Über die Folgen der Vagusdurchschneidung insbesondere ihre Wirkung auf die Funktionen des Magens. — Arch. Klin. Chir. *113*, 712. — 6. **Pavlov, I. P.:** Ausgewählte Schriften (ung.) Akad. Verl. Budapest, 1951. (p. 180—208). — 7. **Rabinkova, L. M.:** (1926) Zur Lehre von der Innervation der Magendrüsen. — J. russe. Physiol. *9*. 241. — 8. **Szentágothai, J.:** (1952) The general visceral efferent column of the brain stem. — Acta Morphologica *2*, 318—324.

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ИННЕРВАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПУТЕМ ЯДЕРНО-ВАРИАЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ

А. ШАЛАМОН

После пересечения блуждающего нерва на различных участках его протекания, уменьшается кубической объем ядер обкладочных и главных клеток в железах желудочного корпуса. Сморщивание ядер достигает своего максимума после 7 дней и прекращается через 3—4 недели после вмешательства. Подобное уменьшение кубического объема ядер можно наблюдать при электрическом раздражении на одной стороне периферической культи шейного блуждающего нерва. Следует предполагать, что причиной сморщивания ядер в первом случае является появление т. н. »паралитического« выделения, а в последнем случае секреторная деятельность соответствующих желез. После пересечения левого шейного блуждающего нерва, авторы наблюдали изолировано уменьшение кубического объема ядер на передней стенке желудка, а после пересечения правого шейного блуждающего нерва, на задней стенке желудка. Из этого можно сделать заключение о большой изолированности областей иннервации обеих сторон блуждающих нервов. Эффект сморщивания ядер можно вызвать также и путем разрушения медиального ядра серого крыла на одной стороне, и поэтому авторы считают, что в этой ядерной группе берут начало секреторные волокна.

Antal *Salamon*, Pécs, Dischka Győző u. 5. Ungarn

1st Department of Pathological Anatomy and Experimental Cancer Research of the Medical University, Budapest

(Director: Prof. J. Baló)

EXPERIMENTAL MALIGNANT HYPERTENSION

J. Lőrinc and *Gy. Gorácz*

(Received January 25, 1954)

In spite of numerous attempts in the past years to elucidate the relationship between benign and malignant hypertension, the issue is still open. Opinion in this respect may be divided in three main groups.

According to *Löhlein* [23], *Lang* [21], *Anitshkov* [3], *Tshernorutsky* [10], and *Zakharevskaya* [34], benign and malignant hypertension are the mild and serious manifestation respectively of but one syndrome, viz. the hypertensive disease, the difference between them being simply one of degree.

In contradiction to such conception, malignant hypertension is considered by another group of investigators to be a nosologically independent disease, both the appearance and aetiology of which differ from those of benign hypertension. These authors presume allergic, hyperergic, toxic and inflammatory factors to play a role in the pathogenesis of malignant hypertension. This standpoint has been adopted by *Volhard* and *Fahr* [31], *Fahr* [13], *Abrikosov* [1], *Taraiev* [29], *Kimmelstiel* and *Wilson* [19].

According to the third and most up-to-date theory, it is a mistake to consider malignant hypertension as a separate disease. It is more correct to term it «malignant hypertensive syndrome», or, «malignant phase of hypertensions». By suggesting this change in terminology, the authors in question wish to emphasize that the clinical and morphological manifestations denominated at present by the collective term «malignant hypertension», are by no means characteristic of a single disease but may occur in all conditions associated with hypertension, provided the tension develops rapidly and reaches an extreme degree *(Derow* and *Altschule* [11], *Fishberg* [14], *Pickering* [25].

The discussion about the pathogenesis of the malignant hypertension has been focussed on the arteriolar necroses, since, according to the opinion of the authors who regard malignant hypertension as an independent disease, it is inconceivable that identical causative agents should produce as widely different histopathological changes as hyalinosis, lamellar elastosis in benign hypertension and acute arteriolar necroses and intimal proliferation in malignant hypertension.

The settlement of the controversy regarding the nature of malignant hypertension depends, therefore, to a great extent on the elucidation of the pathogenesis of the arteriolar necroses. There exist three theories concerning the genesis of arteriolar necroses. The first one, put forward by *Goldblatt* [15], postulates the joint mechanic and toxic agents of the elevated blood pressure and the uraemia respectively to produce arteriolar necroses. Applying this theory to human pathology, it is assumed by some authors that arteriolar necroses occurring in malignant hypertension develop only terminally, at the onset of renal insufficiency. This is the opinion of *Goldblatt* [15], *Anderson* [2], *Castleman* and *Smithwick* [8], as also of *Kimmelstiel* and *Wilson* [19].

Other authors affirm that a rapid and extreme increase in blood pressure is sufficient to give rise to arteriolar necroses. This theory is substantiated by numerous experimental data (*Wilson* and *Byron* [33], *Byrom* and *Dodson* [5], *Byrom* [7]). According to *Pickering* [25], the experiments support the opinion of *Schürmann* and *Mac Mahon* [27], that arteriolar necroses would be caused by a rupture occurring in the endothelial cells lining the vessels, through which plasma and cellular substance escape into the vessel walls. The followers of this theory hold that no toxic agents are necessary for the development of arterial necroses, and that the rise in blood pressure in itself suffices to induce them in a mechanical way (*Klemperer* and *Otani* [20]).

Finally, there are authors who take arterioral necroses to be akin to the inflammatory vascular changes found in periarteritis nodosa, the development of such changes being due to allergic factors (Abrikosov [1], Vayl [30], Fahr [13], Endes [12]).

The problem of malignant hypertension is further complicated by the fact that there are cases, clinically proved to be those of malignant hypertension, where hyalinosis is present instead of arterial necrosis. There are, however, cases in which arterial necrosis and hyalinosis are found side by side. It has been concluded on the basis of an extensive autopsy material that arterial necroses occur mostly in young patients who had suddenly developed malignant hypertension without previous high blood pressure. Where the malignant phase had been preceded by benign hypertension of long standing — and this is generally the case with patients of advanced age — either both necrosis and hyalinosis or hyalinosis alone were present (*Levitanskaya* [22], *Róna* [26]).

The purpose of the studies to be discussed was, to examine the following questions (i) Whether uraemia is a factor in the causation of acute arteriolar necroses, or, does the mere mechanical effect of a sudden rise in blood pressure suffice to produce such lesions? (ii) Do allergic agents play a part in the genesis of acute arteriolar necroses? (iii) How are arteriolar necrosis and arteriolar hyalinosis correlated?

Methods

Young albino rats, ranging in weight from 100 to 200 g., were used in experiments. To induce malignant renal hypertension, the following method was elaborated (Lőrinc and Gorácz [24]). We wrapped both kidneys in a broad rubber capsule ; ischaemia in the kidney was, however, not obtained through shrinkage of the perinephritic connective tissue capsule ; instead, we exerted direct pressure on the parenchyma by means of the rubber wrapping. This method made it possible to induce a rapidly rising hypertension in 100 per cent of the operated animals. Varying the intensity of tightening of the rubber wrapping, it was possible to control the level and rate of blood pressure with great accuracy. The advantage of the method as compared with the perinephritic or the *Goldblatt* and *Grollman* [16] types of hypertension are as follows. Hypertension develops in every one of the operated animals. Level and rate of the blood pressure are under control. This method was the only one capable reliably to induce malignant hypertension in every single one of the operated animals.

In order to compare malignant hypertension with the benign one, we induced benign chronic hypertension with Grollman's method [16] applying a ligature of the shape of an 8 to the kidney.

The blood pressure of the unaesthetized rats was registered by the tail plethismographic method of *Byrom* and *Wilson* [6], and the photocell method of Herr [18]. The nitrogen level in the blood was determined by Kjeldahl's method in the laboratory of the 2nd Department of Medicine of the Medical University in Budapest.

Own investigations

The blood pressure of each rat was registered 2 to 3 times in the course of a fortnight before the operation, so as to obtain exact figures for the normal value. The blood pressure of the controls was also systematically registered. We found, in agreement with the literature, the normal blood pressure in the rat to range from 100 to 130 mm mercury. The measurement of blood pressure was accurate to the last 10 Hg mm.

We have operated on 50 rats, using our method. The course of the illness proved to be identical in almost every case. The operation was well tolerated by the animals. They appeared lively and healthy after the first or second postoperative day. This good condition lasted from 2 to 3 weeks ; then the state began to deteriorate, the animals moved sluggishly, became inert, consumed little food, gradually lost weight and they looked more and more ill, responding to external impulses with less alacrity. Most of them developed convulsions which involved first the extremities and later their entire body. In this stage of the disease, palsy of the extremities and labyrinth disturbances could frequently be observed. At last, the animals developed cachexia, and succumbed in coma.

The blood pressure rose above 180 mm mercury in each animal as early as on the third postoperative day, reaching in 2 to 3 days a maximum value that remained constant until death. The mean value of blood pressure ranged from 195 to 200 Hg mm, but values of 240 Hg mm have also been registered in numerous instances. The time of postoperative survival was from 7 to 31 days. It appears from the above that both the course of the illness and the histopathological picture, to which we shall come back below, presented the true clini-

cal picture of malignant hypertension. The animals were killed in several groups. Part of them was sacrificed in a comparatively good condition, while another part was exsanguinated immediately before their spontaneous death. NPN in blood was determined in every instance but two. According to the literature, the NPN value of healthy rats ranges from 25 to 55 mg per cent. The results obtained in 20 healthy animals, identical with those used in the experiments as to age, species and weight, showed their NPN value to be identical with that mentioned in the literature, i. e. between 25 and 50 mg per cent. Since the animals were killed in different stages of the disease, severe azotaemia occurred in some of them, while the NPN level showed no or only a slight elevation in others. 28 of our 50 hypertensive rats revealed normal values (27 to 51 mg per cent), and in 20 rats the NPN value showed a rise of from 63 to 240 mg per cent. The value was most frequently around 150 mg per cent. Technical difficulties prevented the determination of the NPN level in two animals. Histological examination, to which we shall come back in detail, revealed no differences in the vascular changes appearing in uraemic and non-uraemic animals. Nor could any connection be found to exist between the degree of uraemia and the gravity of the changes. We are, therefore, justified to suggest that a toxic factor due to uraemia is not among those that play a part in the genesis of vascular changes.

Post-mortem gross examination revealed few changes. A high degree of cardiac hypertrophy was invariably diagnosed, the weight of the heart attaining 2 to 3 times the normal. The heart was weighed in each case after having cut it through immediately after death, and having washed it to remove blood rests, whereafter the excess water was blotted up with filtering paper. Using this method, the heart of healthy rats usully weighs 300 to 400 mg per 100 g of body weight. We registered, as a rule, 600 to 800 mg per 100 g of body weight in hypertensive animals. Pinhead-sized greyish-white scars in the cardiac musculature were nearly always present. In some of the cases, the kidneys disclosed slight superficial necroses corresponding to the pressure of the rubber capsule. Apoplexy in the pancreas was diagnosed in two cases, and cardiac rupture in one case.

All parenchymal organs, the brain and the striated musculature were subjected to histological examination; the eyes were not examined. We have found no vascular lesions either in the brain or the lungs. We encountered, as a rule, no vascular changes in the kidneys, save those few instances in which some part of the kidney slipped from the rubber wrapping: these parts contained vascular lesions.

In order of the frequency and extension of the vascular changes, the sequence of the organs was as follows; heart, pancreas, distal part of the digestive tract, proximal part of same, loose connective tissue around the adrenals, bladder, liver, striated musculature. Thus, the arterial necroses appeared to

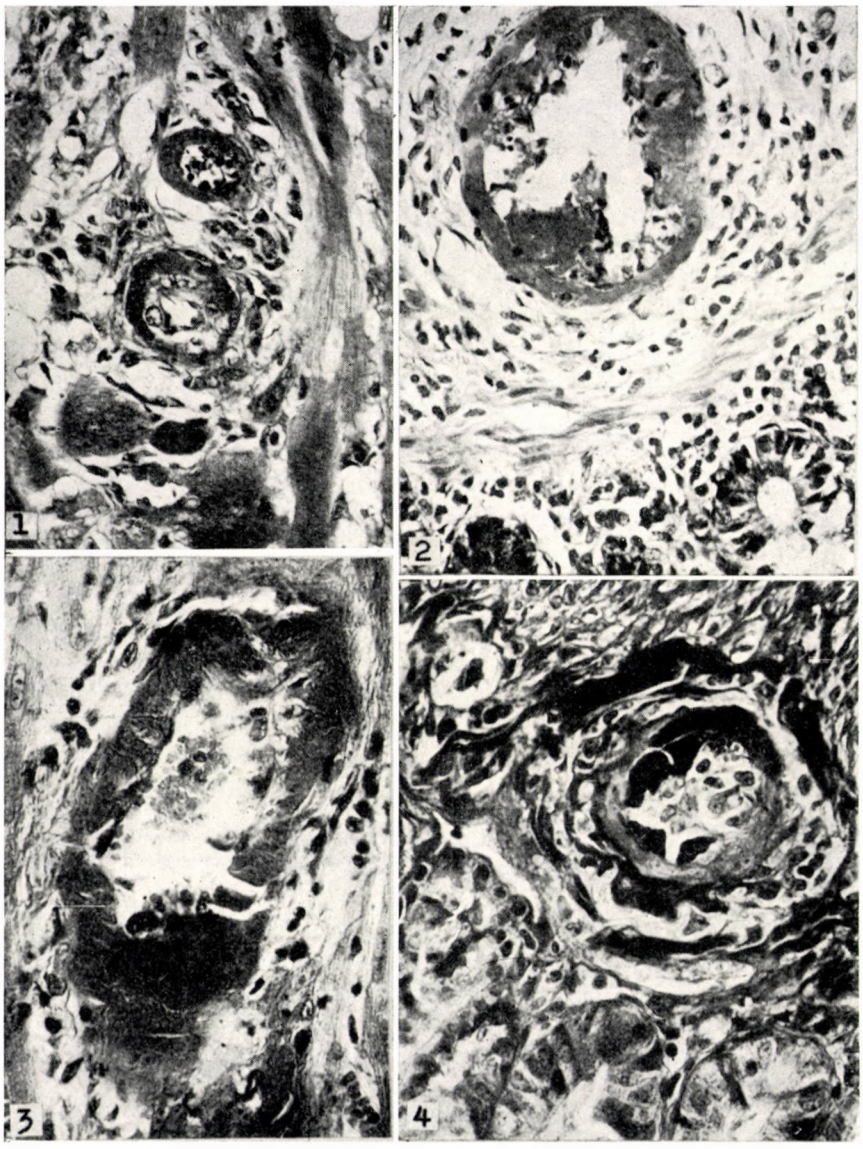


Fig. 1. Swollen endothelium in a cardiac arteriole. Haematoxylin-eosin stain
Fig. 2. Small artery from the submucosa of the intestine. Endothelium elevated from media by subendothelial plasma. Medial nucleus still staining. Haematoxylin-eosin stain
Fig. 3. Myocardial arteriole ; swollen walls ; complete loss of nuclear stain. Haematoxylin-eosin-stain
Fig. 4. Partial necrosis in the arteriolar wall of intestinal submucosa. Mallory's stain. Part of the dark staining vessel wall is bright red

be located according to a regular pattern. Vascular lesions were invariably and diffusely present in some of the organs, whereas very rare and scattered in others.

Killing the rats in various stages of the experiment, we were able to study the development of arterial necroses. The earliest vascular changes manifested themselves after a hypertension of 6 days' standing. The first symptom observable in the arterioles was an intense swelling of the endothelium (Figure 1). This was followed by blood serum seeping under the swollen and damaged endothelial lining, which elevated it away from the media. Nuclear staining in the media was still visible at this stage. The endothelium was at several points irregularly arched into the lumen of the vessel by the subendothelial plasma (Figure 2). The plasma is later imbibed by the media, the smooth muscle walls swell intensely, and the nuclear staining disappears (Figure 3). Staining with Mallory's dye shows that the process spreads only gradually to the whole periphery and to all layers of the vessel walls (Figure 4). The necrosed vessel walls stain a bright red with Mallory's stain, and pink, with blurred, smudgy, spotted contours, if stained with eosin. After becoming gradually dissociated, the internal elastic membrane disappears completely. In this initial stage, the vessel walls are still positive to Weigert's fibrin stain but lose their capability of staining after a short while. Staining yellow with VanGieson's dye, the necrosed vessels display finely distributed lipoid substance if treated with Sudan stain. There appear many white blood cells in the lumina of the necrosed vessels, migration of leucocytes through the vessel walls being well observable (Figure 5). There develops a periarteriolar inflammatory infiltration, reminiscent of the picture presented by periarteritis nodosa (Figure 6). This is followed by the appearance of fibroblasts in the periarteriolar infiltration, after which the inflammatory infiltration transforms into connective tissue granuloma. Be it noted that, notwithstanding the similarity of the histological pictures, the lesions as described above is entirely different from periarteritis nodosa. Against the latter, the lesions in our case affect the arterioles instead of the larger vessels, and, further, the changes have no focal character but surround diffusely the vessels along their whole course. We don't agree with the opinion of *Smith* and his associates [28] who regard the periarterial infiltration in hypertensive rats as periarteritis nodosa. We consider the periarterial infiltration as a demarcating inflammation developing around the necrosed vessels, which is in no way different from the reactive inflammations observable around necroses in other parts of the organism. There occur cellular infiltrations of a slighter extent around the arterial necroses also in human beings ; it is not justified to regard the more intensive periarterial inflammation in rats as a phenomenon qualitatively different, and the reason for the greater intensity of leucocyte infiltration in the rat lies probably in the higher responsiveness of the organism of that animal.

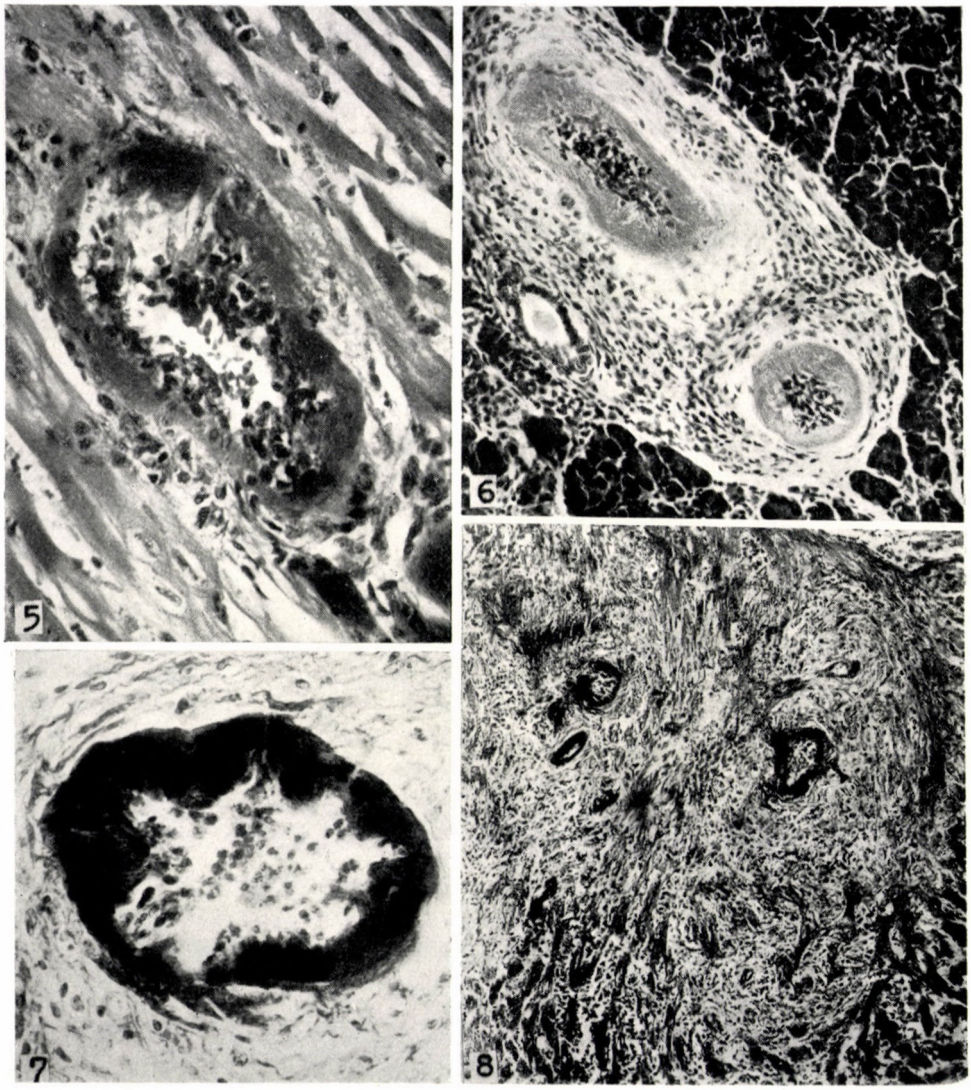


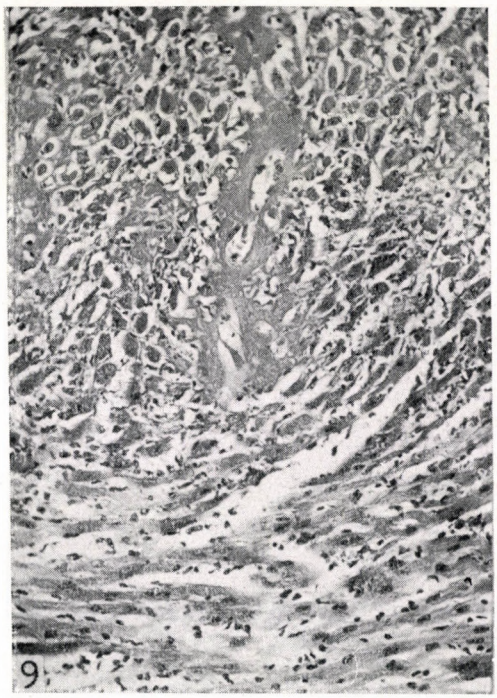
Fig. 5. Emigration of leucocytes through the necrosed vessel wall. Many white blood cells in vessel lumen. Haematoxylin-eosin stain

Fig. 6. Perivascular infiltration around necrosed vessels of pancreas. Haematoxylin-eosin stain

Fig. 7. Transition of vessel wall necrosis into hyalinosis. Dark areas still stain red with Mallory's stain ; light areas are already blue

Fig. 8. Arteriolar necrosis in myocardium with granuloma growing around vessels. Mallory's stain

Another process also becomes apparent in the necrosed vessel walls treated with Mallory's stain. There appear violet then blue spots in the bright, uniformly red colour of the freshly necrosed vessel walls, of an extent the greater the older the vascular change (Figure 7). The fibrin stain in this phase is no longer positive, and the necrotic mass, staining red with Mallory's stain, turns into a hyaline substance staining blue. It is interesting to observe that



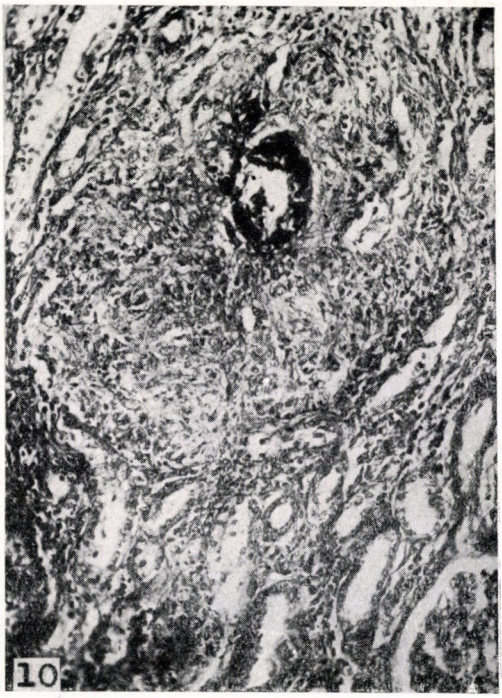


Fig. 9. Fibrinoid necrosis in myocardium. No vascular lesions to be found. Haematoxylin-eosin stain

Fig. 10. Arterial necrosis and granuloma in the kidney. This part of the kidney had slipped out of the rubber wrapping and so escaped compression

the arteriolar fibrinoid necrosis passes very rapidly, in a few days, almost before one's eyes, into hyalinosis. We shall come back to the significance of this phenomenon in the discussion.

In the cardiac vessels of about 2/3 of the experimental animals we have found necroses corresponding to those of the other organs. (Figure 8). While no necroses were present in the arteries of 1/3 of the animals, severe myocardial lesions, viz. fibrinoid necroses and haemorrhages have nevertheless been found in this group (Figure 9). The necrosed muscle fibres stained similarly to the arterial necroses, and they, too, underwent hyalinosis after some time.

By making serial sections from the heart, we could ascertain that vascular changes had not occurred in these cases, so that the change was a primary myocardial lesion, similar to that of the media, provoked directly by the rise in blood pressure.

No arteriolar necroses occurred in the kidney protected by rubber wrapping. This is in harmony with *Goldblatt*'s findings who observed no arterial changes in kidneys with their artery compressed since the constriction protected the vessels from the mechanical strain imposed on them by hypertension. It is obvious that in our experiments the pressure of the rubber capsule had pre-

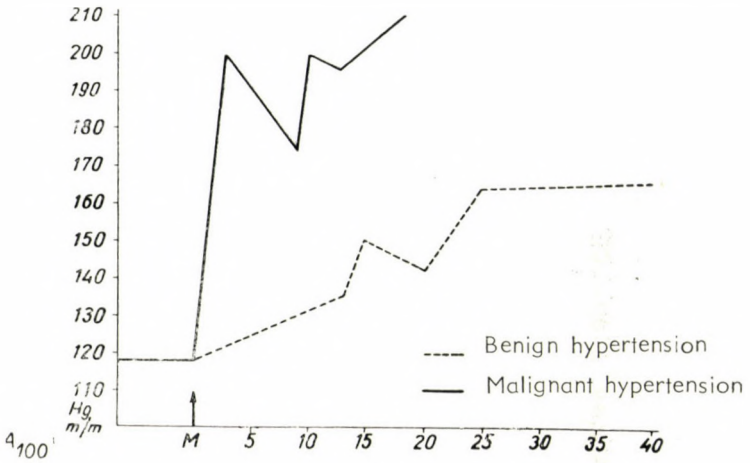


Fig. 11

vented intravascular distension caused by the elevated blood pressure. The correctness of this assumption was borne out by the fact that when in some of the cases one pole of the kidney happened to slip out of the rubber capsule, in the uncompressed areas there developed arterial necroses exactly identical with those found in other parts of the organism (Figure 10).

In the second part of the experiments benign hypertension was induced in 100 rats with Grollman's method, i. e. by means of a ligature applied in the shape of an 8 to the kidney.The rise in blood pressure was slow and remained below the level of the malignant hypertensive group (Figure 11). The process showed a chronic character, and did not curtail the life-span of the rats. Killing the animals at intervals of from 2 to 5 months, the vessels did not reveal vascular changes in these rats suffering from chronic benign hypertension, in perfect agreement with the findings of *Halpert* and *Grollman* [17].

Discussion

The first question our experiments were intended to answer was whether or not toxic factors due to uraemia play a part in the development of arterial necrosis, or whether the mechanical strain imposed on the vessels by a rise in the blood pressure suffices to induce them. Killing the animals at different times after the operation has made it possible to examine the vessels of 20 uraemic and 28 non-uraemic rats. There was no difference between the vascular lesions of the two groups, nor could we find any relation between the degree of azotaemia and the severity of the vascular changes. Examining, on the other hand, the gravity and extension of the arterial necroses with a view to the elevated blood pressure, a definite regularity was observable. A high degree of hypertension was generally associated with severe vascular changes, the connection between the pace of the rise in blood pressure and the degree of the vascular lesions being still more accentuated. The necroses were much more widely distributed in those cases where the hypertension had reached a maximum value in the first, or the first two, postoperative days than in those where the rate of the rise in blood pressure had been a slow one. No vascular changes whatever have developed in the benign hypertensive group where blood pressure had taken weeks and even months to rise, i. e. where the rise had been slow and gradual. These findings, together with the lack of vascular lesions in the kidneys protected by a rubber capsule, support the opinion of *Wilson* and *Byrom* [33], *Byrom* and *Dodson* [5], and *Pickering* [25], that all that is required to produce arterial necroses is a rapid and excessive rise in blood pressure, and that toxic factors due to uraemia should be ruled out as causative factors in the genesis of said lesions.

The second question raised was whether or not allergic factors play a rôle in the causation of arteriolar necrosis. Our experiments warrant the following conclusions. By varying the degree of compression of the renal parenchyma we were able to induce benign or malignant hypertension. The constriction affected the renal parenchyma in both cases. Therefore, if the matter were just a sensitization against proteins arising from renal degeneration, slight constriction ought to have caused arterial necrosis no less than strong compression. Again, if an allergen circulating in the blood were the causative factor, why had arterial necroses not developed in the compressed kidney, and developed in those parts which had slipped from the rubber tube? *Abrikosov* [1] assumes that blood plasma, escaped into the mechanically damaged vessel walls, is the allergen in question ; although we cannot exclude the possibility that this hypothesis is correct, the above considerations do not seem to warrant an allergic aetiology of the arterial necroses, and in any case, further investigations are needed to settle this problem. It must be mentioned that inducing perinephritic hypertension in rats, *Smith* and his associates [28], and *Cro-*

martie [9] encountered in some of their animals periarteritis and arteriolar necroses similar to those found in our experiments. Since there had developed perirenal chronic postoperative abscesses in the majority of their animals, these authors suggested the possibility that infection or consequential bacterial allergy might be pathogenetic factors. No such perirenal infections were found in our cases as we had locally administered penicillin at the operation. Since no postoperative infections had occurred in our animals, and arterial necroses were nevertheless present in all of them, we can safely rule out the hypothesis of the above authors that arterial necrosis is caused by the joint action of infection and hypertension.

Our third question referred to the relationship between necrosis and hyalinosis. It has been mentioned in the histological report that the necrotic vessel walls became hyaline within a short time, in a few days. This fact goes to explain why arteriolar necroses are intermingled with hyalinosis in the malignant hypertension of humans. (*Baló*, *Róna*, *Jakab* and *Kerekes* [4], *Róna* [26]).

Our observation that arteriolar necroses caused by a slowly rising blood pressure are less severe and extensive than those provoked by rapidly developing hypertension may serve as a contribution to the findings of *Levitanskaia* [22] and others concerning the histopathological picture of the so-called primary and secondary malignant hypertension in man. These authors observed severe necroses chiefly in young patients who had suddenly developed malignant hypertension, while finding more hyalinosis and less necroses in individuals who had been suffering from elevated blood pressure before the onset ot the malignant phase. On the basis of this observation and of our own investigations it would seem as if the vessels had some means of adjusting themselves to a slow rise in intravascular tension, whereas, in case of sudden rises in blood pressure there being no time for such adjustment, the arterioles become necrosed.

Primary myocardial necrosis unaccompained by coronary lesions may be taken identical with the reaction of the smooth muscle vascular media to sudden severe strains.

We want to add that in none of more than 50 control rats, identical with the test animals as regards species, age and diet, have we ever encountered vascular changes similar to those occurring in the hypertensive animals. We mention this because *Wilens* and *Sproul* [32] have reported on spontaneous vascular disease in senile rats, with a histological picture reminiscent of that of periarteritis nodosa.

Summary

(i) A method has been evolved for inducing malignant hypertension in the rat.

(ii) It has been established that no toxic factor due to uraemia is necessary to the genesis of arteriolar necrosis.

(iii) Our experiments have convinced us that allergic factors play no part in the causation of arteriolar necrosis. The definite elucidation of this problem requires, however, further studies.

We are of the opinion that periarterial infiltration around necrosed arterioles are not allergic in origin, but should be considered as a reactive demarcating inflammation developing around necrozed vessels.

(iv) On the basis of our findings, we suggest that a rapid and excessive rise in blood pressure is the decisive causative factor in the pathogenesis of arterial necroses associated with malignant hypertension. Therefore, from the existence of arterial necroses occurring in malignant hypertension one must not conclude to a different pathogenesis of the benign and the malignant forms of hypertension ; the necroses only allow conclusions in respect of the rate of the hypertension and the extreme height of blood pressure. We believe that any disease which involves comparatively high and rapidly developing hypertension may cause arterial necrosis, and that, therefore, we must not consider malignant hypertension a separate disease but should employ the more correct term »malignant hypertensive syndrome«.

(v) The fact that arteriolar necroses may within a few days turn into hyalinosis would explain why in some cases, clinically diagnosed as malignant hypertension, no arteriolar necrosis but only advanced hyalinosis is found or, else, why the two lesions may occur side by side.

(vi) Hypertension may cause necrosis in the myocardium without damaging the cardial vessels, as also in the vessel walls.

REFERENCES

1. **Абрикосов, А. И.:** (1947) — Частная патологическая анатомия. II. М.—Л. Медгиз. 2. **Anderson, W. A. D.:** (1948) Pathology. Mosby & Co. St. Louis. — 3. **Аничков, Н. Н.:** (1948) Патологоанатомические изменения при гипертонической болезни. Доклад на IV. Сессии АМН. СССР. 25. 1. — 4. **Baló, J., Róna, Gy., Jakab, Zs.** and **Kerekes, E.:** (1954) Diabetic angiopathy and glomerulosclerosis. Acta Morph. **IV.** 51—61. — 5. **Byrom, F. B.** and **Dodson, L. F.:** (1948) The causation of acute arterial necrosis in hypertensive disease J. Path. Bact. *60*, 357—368. — 6. **Byrom, F. B.** and **Wilson, C.:** (1938) Plethysmographic method for measuring systolic blood pressure in intact rat. J. Physiol. *93*. 301—304. — 7. **Byrom, F. B.** :(1937) Morbid effects of vasopressin on organs and vessels of rats. J. Path. Bact. *45*. 1—16. — 8. **Castleman, B.** and **Smithwick, R.:** (1943) Relation of vascular disease of hypertensive state based on study of renal biopsies from 100 hypertensive patients. J. A. M. A. *121*, 1256—1261. — 9. **Cromartie, W. J.:** (1943) Arteritis in rats with experimental renal hypertension. Am. J. Med. Sci. *206*, 66—75. — *10*. **Черноруцкий, М. В.:** (1944) Гипертоническая болезнь. Клинические лекции, читанные в 1944—1945 гг., Л. Сборник ФЕП- 50. № 14. 11. **Derow, H. A.** and **Altschule, M. D.:** (1941) Nature of malignant hypertension Ann. Int. Med. *14*. 1768—1780. — 12. **Endes, P.:** (1952) A nephrosclerosis és hypertonia pathologiája. (Pathology of nephrosclerosis and hypertension.) Orvosi Hetilap. *93*. 1455—1460. (Hung. only.) — 13. **Fahr, T.:** (1939) Maligne Hypertonie oder maligne Nephrosclerose. Klin. Wochenschr. *18*, 1541—1543. — 14. **Fishberg, A. M.:** (1930) Hypertension and nephritis. Lea and Febiger. Philadelphia. — 15. **Goldblatt, H.:** (1938) Studies on experimental hypertension : production of malignant phase of hypertension. J. Exp. Med. *67*, 809—826. — 16. **Grollman, A.:** (1944) Simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in mammals. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *57*, 102—104. — 17. **Halpert, B.** and **Grollman, A.:** (1946) Experimental chronic hypertension in rat : structural changes in blood vessels, heart and kidneys. Proc. Soc. Soc. Exp. Biol. & Med. *62*, 273—274. — 18. **Herr, F.:** (1950) Patkányok vérnyomásának mérése vértelen úton (Registration of blood pressure in rats by ischaemization). Kísérletes Orvostudomány *2*. 369—373. (Hung. only.) — 19. **Kimmelstiel, P.** and **Wilson, C.:** (1936) Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. Am. J. Path. *12*, 45—82. — 20. **Klemperer, P.** and **Otani, S.:** (1941) «Malignant nephrosclerosis« (Fahr) Arch. Path. *11*, 60—117. — 21. **Ланг, Г. Ф.:** (1950) Гипертоническая болезнь. Л. Медгиз. 22. **Левитанская, М. О.:** (1951) О злокачественных формах гипертонической болезни. Клин. Мед. 2. стр. 87—88. — 23. **Löhlein, M.:** (1916) Zur Pathogenese der vaskularen Schrumpfniere. Med. Klin. *12*, 741. — **Löhlein, M.:** (1916) Über Schrumpfnieren. Zieglers Beitr. path. Anat. allg. Path. *63*, 570—632. — 24. **Lőrinc, J.** and **Gorácz, Gy.:** (1954) New method for inducing experimental hypertension in the rat. Acta Phys. *5*, 489—494. — 25. **Pickering, G. W.:** (1952) The pathogenesis of malignant hypertension. Circulation *6*, 599—612. — 26. **Róna, Gy.:** (1953) Kandidátusi disszertáció (Dissertation for Candidature), Budapest. — 27. **Schürmann, P.** and **Mc. Mahon, H. E.:** (1933) Die maligne Nephrosclerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. Virchow's Arch. *291*, 47—218. — 28. **Smith, C. C., Zeek, P. M.** and **Mc. Guire, J.:** (1944) Periarteritis nodosa in experimental hypertensive rats and dogs. Am. J. Path. *20*, 721—732. — 29. **Тареев, Е. М.:** (1948) Злокачественная гипертония. Новости Медицины. М.

стр. 17—19. — 30. **Вайль, С. С.:** (1940) Изменения сосудов при гипертонической болезни. Л. — 31. **Volhard, F.** and **Fahr, Th.:** (1914) Die Brightsche Nierenkrankheit. Julius Springer. Berlin. — 32. **Wilens, S. L.** and **Sproul, E. E.** (1938) Spontaneous cardiovascular disease in the rat. I. Lesions of the heart. Am. J. Path. *14.* 177—199. II. Lesions of the vascular system. Am. J. Path. *14,* 201—216. — 33. **Wilson, C.** and **Byrom, F. B.:** (1939) Renal changes in malignant hypertension: experimental evidence Lancet. *1.* 136—139.— 34. **Захарьевская, М. А.:** (1947) Патологоанатомические изменения при сосудистом нефросклерозе. Доклад в Обществе патологов 25. XII.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Я. ЛЁРИНЦ и Дь. ГОРАЦ

1. Авторами был выработан метод, при помощи которого они вызывали у крыс локачественную гипертонию.

2. Авторы определили, что для возникновения образующихся омертвений артериол нет необходимости токсического действия уремии.

3. На основании своих проведенных до сих пор исследований, авторы предполагают, что при вызывании некроза артериол аллергические факторы не играют роли. Для окончательного выяснения этого вопроса требуются, однако, еще дальнейшие исследования. Периартериальную инфильтрацию около омертвевших артериол авторы не считают аллергическими, а предполагают, что она представляет собой образующееся около омертвевшего кровеносного сосуда реактивное ограничивающее воспаление.

4. На основе результатов своих исследований, авторы считают, что в развитии наблюдаемых при злокачественной гипертонии омертвений сосудов, решающую роль играет внезапно и очень высоко повышающееся кровяное давление. Следовательно, на основе наблюдаемых при злокачественной гипертонии омертвений сосудов, нельзя сделать заключения о различном патогенезе доброкачественной и злокачественной гипертоний, а только о темпе развития гипертонии и о крайней высоте кровяного давления. По мнению авторов, каждая болезнь, которая сопровождена высокой и быстро развивающейся гипертонией, может вызвать омертвение сосудов. Следовательно, нельзя говорить о злокачественной гипертонии, как о специальной болезни, а правильнее применять термин: синдром злокачественной гипертонии.

5. Омертвения артериол в течение нескольких дней могут вызвать гиалиноз, и в этом наблюдении авторы усматривают объяснение того, что в некоторых случаях, кажущихся клинически злокачественной гипертонией, не наблюдается омертвений сосудов, а только тяжелый гиалиноз или же оба изменения совместно.

6. В сердечной мышце, точно так же как и в стенках кровеносных сосудов, может под действием гипертонии возникнуть омертвение, без заболевания своих собственных сосудов.

János *Lőrincz*, Budapest, V., Sziget u. 19/b. Hungary
Gyula *Gorácz*, Budapest, IX., Üllői út 93. Hungary

Institut d'anatomie chirurgicale et de médecine opératoire de l'Université Médicale de Budapest
(Directeur : D. Nagy, professeur agrégé)

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ANATOMIE CHIRURGICALE DE LA RÉGION SOUS-PECTORALE

B. Somogyi

(Reçu le 26 Janvier 1954)

La «région sous-pectorale» constitue par excellence une entité anatomo-chirurgicale. Elle appartient topographiquement à la région sous-claviculaire, toutefois, en vertu de deux qualités qui lui sont inhérentes, elle obtint de longue date une appellation indépendante dans la littérature chirurgicale. L'un de ces traits distinctifs consiste dans l'existence de lacunes situées sous le grand pectoral, comblées de tissu conjonctif et déterminant la voie de diffusion des processus inflammatoires, l'autre réside dans l'inaccessibilité à la palpation des tumeurs de la paroi thoracique situées sous le grand pectoral, de sorte qu'elles se dérobent temporairement à la découverte.

La disposition des aponévroses en cette région est d'une importance capitale, et nous ne saurions arriver à la compréhension des espaces conjonctifs (inter-aponévrotiques) qu'en approfondissant leurs étude. *L'aponévrose pectorale superficielle* recouvre le grand pectoral au-dessous des téguments et des faisceaux d'origine du peaucier du cou. Il s'étend depuis la face supérieure de la clavicule et, dépassant le grand pectoral, s'insère au sternum, au déltoïde et à la base du creux de l'aiselle. Le grand pectoral s'insère en dedans sur la clavicule, le sternum, les cartilages des six premières côtes et la gaine du grand droit de l'abdonen il recouvre entièrement le petit pectoral qui s'insère sur la face externe des 3^{e}, 4^{e}-et 5^{e} côtes. Le petit pectoral prend attache, suivant les recherches de *Seid*, dans 34% des cas sur les 2^{e}, 3^{e}, 4^{e} et 5^{e} côtes, dans 33% sur les 3^{e}, 4^{e} et 5^{e} côtes et sur les 2^{e}, 3^{e} et 4^{e} côtes dans 17% des cas. Le mode d'insertion du muscle n'influence que peu la dimension de l'espace sous-pectoral s'étendant au-dessous de celui-là et de l'aponévrose pectorale profonde. Le petit pectoral est engainé par l'aponévrose pectorale profonde, laquelle part au-dessous de la clavicule et enveloppe également le muscule sous-clavier (figure 1). L'aponévrose pectorale profonde se réunit le long du bord inférieur du petit pectoral avec l'aponévrose pectorale superficielle qui se dirige en haut partant du grand pectoral ; cette portion de l'aponévrose s'appelle ligament suspenseur de l'aisselle ou ligament de Gerdy. Son importance consiste principalement en ce qu'il sert à fermer vers le bas l'interstice entre les muscles pectoraux (l'espace interpectoral) et par cela même à barrer, le cas échéant (par

exemple à l'occasion d'un abcès entre le grand et le petit pectoral), la route à une propagation de l'inflammation. Continuant le ligament de Gerdy, des tractus conjonctifs cheminent jusque dans la peau en fixant celle-ci à l'aponévrose axillaire, aboutissant de la sorte à la formation du pli de Gerdy formant le bord antérieur du creux axillaire.

Vallois et *Thomas* estiment que l'aponévrose pectorale profonde (ou aponévrose coraco-clavi-pectorale, clavicoraco-axillaire ou clavi-pectorale) dont il vient d'être parlé correspond à deux aponévroses indépendantes ; ils dis-

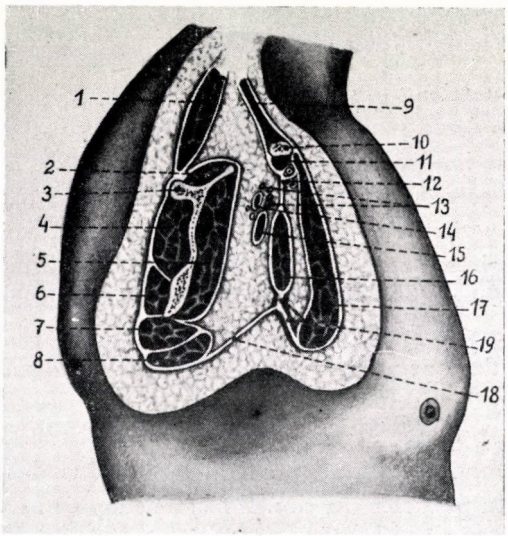


Fig. 1. Coupe antéro-postérieure du creux axillaire passant par la jonction de l'espace sous-pectoral avec l'espace sous-scapulaire. (Modifiée d'après l'originale de *Callander)*
1. Muscle trapèze. 2. M. sus-épineux. 3. Épine de l'omoplate. 4. M. sous-épineux. 5. M. sous-scapulaire. 6. M. petit rond. 7. M. grand rond. 8. M. grand dorsal. 9. M. trapèze. 10. Clavicule. 11. M. sous-clavier. 12. Aponévrose clavi-pectorale (aponévrose pectorale profonde). 13. Plexus branchial. 14. Artère axillaire. 15. Veine axillaire. 16. M. petit pectoral. 17. M. grand pectoral. 18. Aponévrose axillaire. 19. Ligament de *Gerdy* (ligament suspenseur de l'aisselle)

tinguent une *aponévrose interpectorale*, située en avant et une *aponévrose prévasculaire* située en arrière. C'est dans l'intervalle compris entre les deux que sont logés le sous-clavier, le ligament coraco-claviculaire et le petit pectoral.

Examen de l'espace interpectoral

Dans la première partie de nos investigations, nous nous proposâmes la mise au clair de l'anatomie chirurgicale de l'espace interpectoral ; nous injectâmes à cet effet de la paraffine réchauffée dans les interstices interpectoraux

droit et gauche de cadavres frais. En opérant la mise à nu de cette région, nous constatâmes que la paraffine n'avait inondé la région axillaire que lorsque l'injection avait été forcée, autrement dit qu'elle respecte la ligne de démarcation du ligament de *Gerdy*. C'est ainsi que nos investigations confirment pleinement les observations de la clinique concernant les interstices de tissu conjonctif de cette région et notamment le tart que les abcès interpectoraux ne fusent qu'en d'occurrences rarissimes vers le creux axillaire.

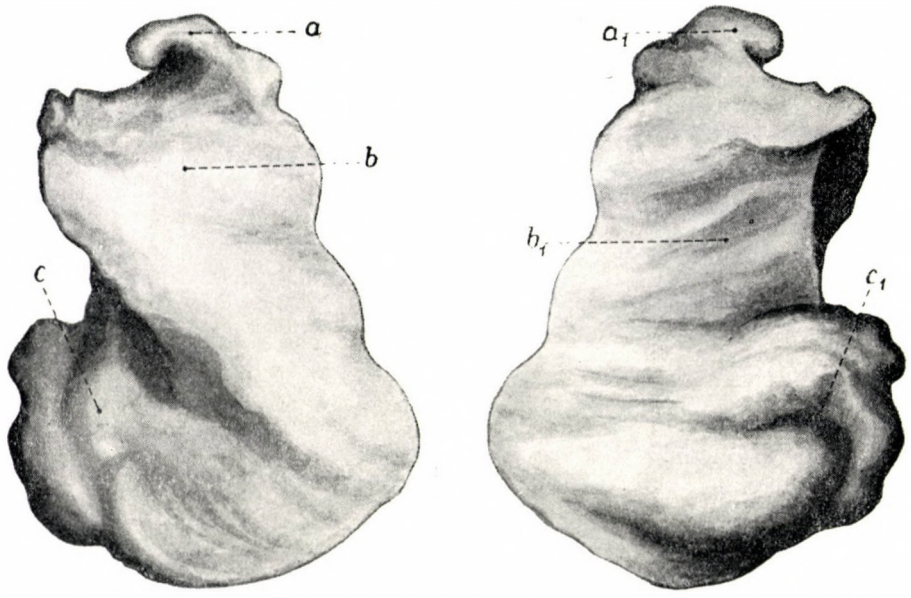


Fig. 2. Moulage en paraffine de l'espace interpectoral droit : *a* vue de devant, *b* vue de derrière

La figure 2 reproduit un moulage paraffiné de l'espace interpectoral droit vu de devant et de derrière. La vue de devant présente une saillie qui recouvre le petit pectoral (b) et à laquelle correspond en bas la dépression (b_1) qui reçoit l'empreinte de ce muscle. La portion épaisse du moulage (c, c_1) délimitée par le ligament de Gerdy se continue vers la ligne médiane dans la mince lame de paraffine qui s'applique contre les côtes et les muscles intercostaux. La partie du moulage qui rejoint l'apophyse coracoïde (a, a_1) se place au niveau du bord supérieur.

Au cours de nos explorations ultérieures, nous avons mélangé à la paraffine réchauffée du minium chimiquement pur et finement pulvérisé pour pratiquer les injections. Nous constatâmes que la quantité optima de ce mélange paraffine-minium était de 50—80 centicubes que nous fîmes parvenir dans les interstices conjonctifs du cadavre frais au moyen d'une seringue métallique calibrée. Ceci fait, nous réalisâmes des radiographies sous plusieurs incidences.

Notre procédé réunit les avantages de la paraffine et da la substance de contraste. La substance opacifiante sans paraffine étant trop peu liée, ne convient à l'exploration des lacunes interfasciales qu'à certains endroits soigneusement choisis. Au cas où la matière est véhiculée dans des vaisseaux, elle produit des images angiographiques qui déroutent l'interprétation. La paraffine à elle seule ne donne aucune ombre de contraste, ses rapports topographique avec

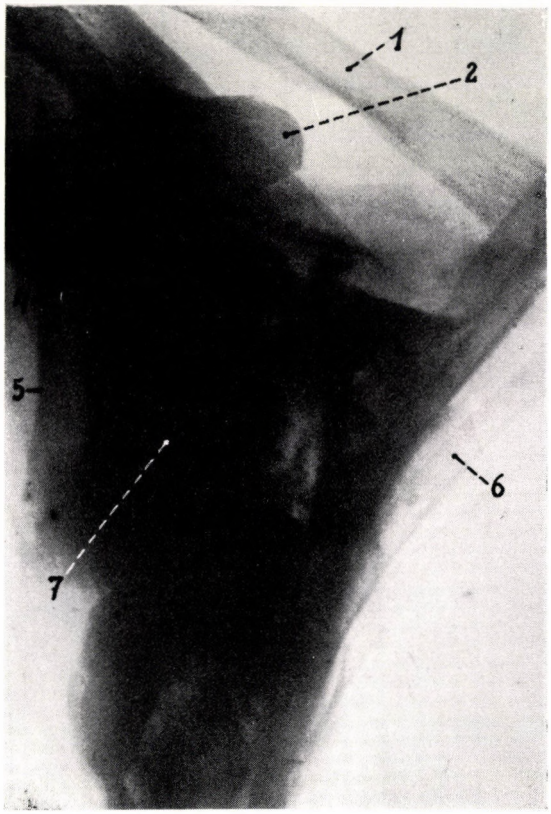


Fig. 3. Substance opacifiante à base de paraffine au minium *in situ* dans l'espace interpectoral (à droite)
1. Clavicule. 2. Apophyse coracoïde. 3. Tête de l'humérus. 4. Cavité glénoïde. 5. Bord axillaire de l'omoplate. 6. 3e côte. 7. Substance opacifiante

les formations du voisinage ne peuvent être démêlés qu'à l'aide de la dissection et, même ainsi, ses connexions avec les formations osseuses contiguës ne deviennent pas suffisamment discriminables.

La figure 3 représente le mélange paraffine-minium injecté dans l'espace interpectoral suivant la méthode décrite ci-dessus. Le cliché radiographique a été pris à droite, suivant un plan légèrment oblique et s'écartant quelque peu de la direction antéro-postérieure, dans une position où le bras avait été sur a

demi élevé, un billot placé sous le dos, l'articulation de l'épaule retombant aussi en arrière sous le poids propre du bras. L'ombre de contraste se découpe nettement sur la paroi thoracique, elle s'étend en haut entre les muscles du thorax, jusqu'à l'apophyse coracoïde et jusqu'à l'opacité radiologique du col de l'omoplate. On est donc radiologiquement autorisé à désigner ces deux formations osseuses comme formant la limite supéro-externe de l'espace conjonctif interpectoral. Le dessin visible dans la partie inférieure de l'ombre de

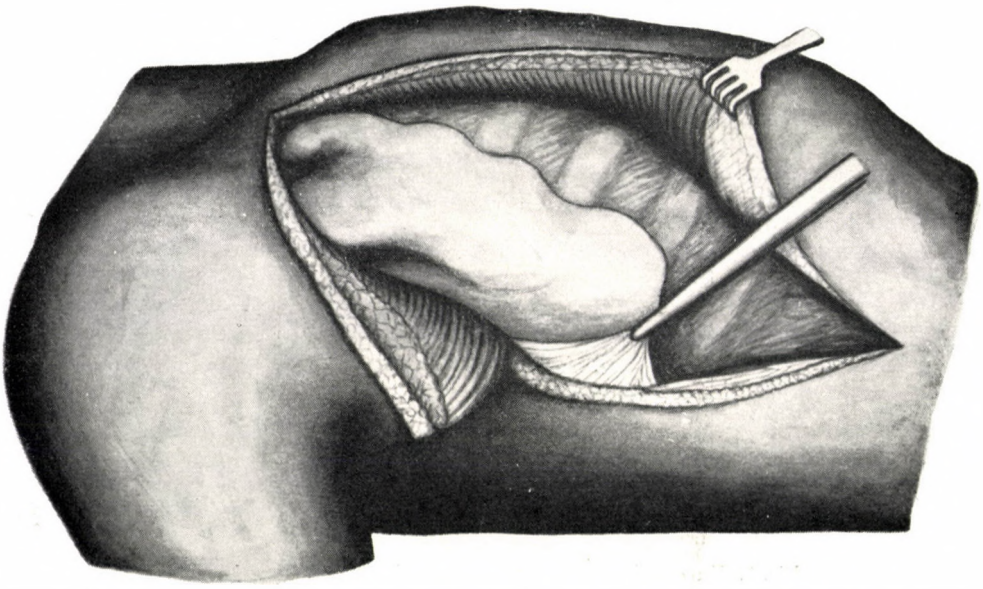


Fig. 4. Moulage en paraffine au minium *in situ* dans l'espace interpectoral droit (D'après une préparation anatomique)

contraste tire son origine du fait que la paraffine mélangée aux grains de poudre opaques ne s'était pas solidifiée d'emblée pendant l'injection.

La figure 4 nous montre le moulage en paraffine au minium *in situ*, au sein de la préparation anatomique. Au-dessous du grand pectoral sectionné et érigné vers les côtes, on aperçoit le moulage reposant sur les côtes et masquant le petit pectoral. La pince soulève la lame de l'aponévrose pectorale superficielle qui délimite le bord inférieur du grand pectoral.

Examen de l'espace sous-pectoral et les enseignements anatomiques tirés de l'exérèse d'une tumeur sous-pectorale

L'espace sous-pectoral ou rétro-pectoral est logé derrière les muscles thoraciques et l'aponévrose pectorale profonde. Les côtes et l'aponévrose des muscles-intercostaux peuvent êtres considérées comme limitant cet espace en arrière.

Contrairement à l'espace interpectoral, il possède une communication directe avec le creux axillaire. Cette communication s'établit le long des formations les plus importantes de la région (artère et veine axillaires, plexus brachial). Nous faisons remarquer que le paquet vasculo-nerveux de l'aisselle est engainé par une enveloppe aponévrotique à paroi mince, formée en doigt de gant au dépens de l'aponévrose cervicale profonde, revêtement qui l'accompagne sur le bras. A l'intérieur de ce paquet, on pourrait également imaginer l'existence

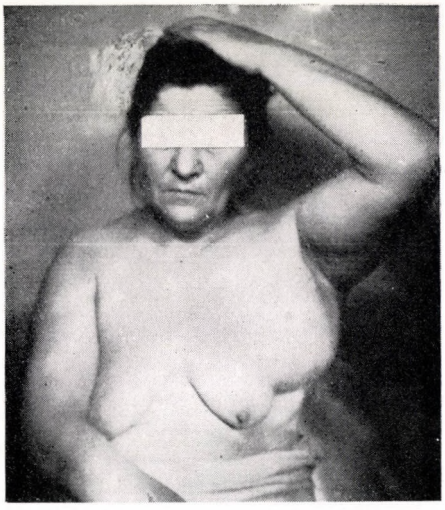


Fig. 5. Un cas de tumeur sous-pectorale de côté gauche

d'une certaine connexion avec les interstices de tissu conjonctif du cou et du médiastin, mais celle-ci est dénuée d'intérêt pratique.

L'interstice sous-pectoral communique, par surcroît, à travers le creux axillaire avec l'espace sous-scapulaire ; la preuve en est fournie, en dehors d'examens sur le cadavre, par l'accroissement considérable des tumeurs bénignes et par la direction de la propagation des abcès sous-pectoraux.

A plusieurs reprises, nous injectâmes de la paraffine chaude dans la lacune sous-pectorale. La portion renflée du moulage qui s'était produite de la sorte était située dans le creux de l'aisselle, la coupe du moulage même affectait approximativement une figure triangulaire. Cette expérience sur le cadavre démontre en même temps la voie d'extension des tumeurs sous-pectorales vers le creux axillaire. L'accumulation de la paraffine s'accomplit en conséquence — même dans l'absence de l'activité musculaire — comme l'augmentation volumétrique d'une tuméfaction sous-pectorale chez l'homme vivant.

La tumeur sous-pectorale bénigne à croissance lente et qui, d'ordinaire, ne se manifeste par aucun symptome secondaire, est néanmoins susceptible

d'entraîner de sérieuses altérations anatomiques lorsqu'elle atteint des dimensions importantes. Le cas relaté ci-après est fort instructif à cet égard.

Une femme agée de 49 ans constata la première fois il y a dix ans une tuméfaction du sein gauche, devenue, au bout de quelques années, également palpable dans l'aisselle. Depuis six mois, la tumeur l'incommode à cause de l'énormité de son volume, le repos dans le décubitus latéral gauche est devenu impossible à cause des douleurs et du gène respiratoire qu'elle provoque (figure 5).

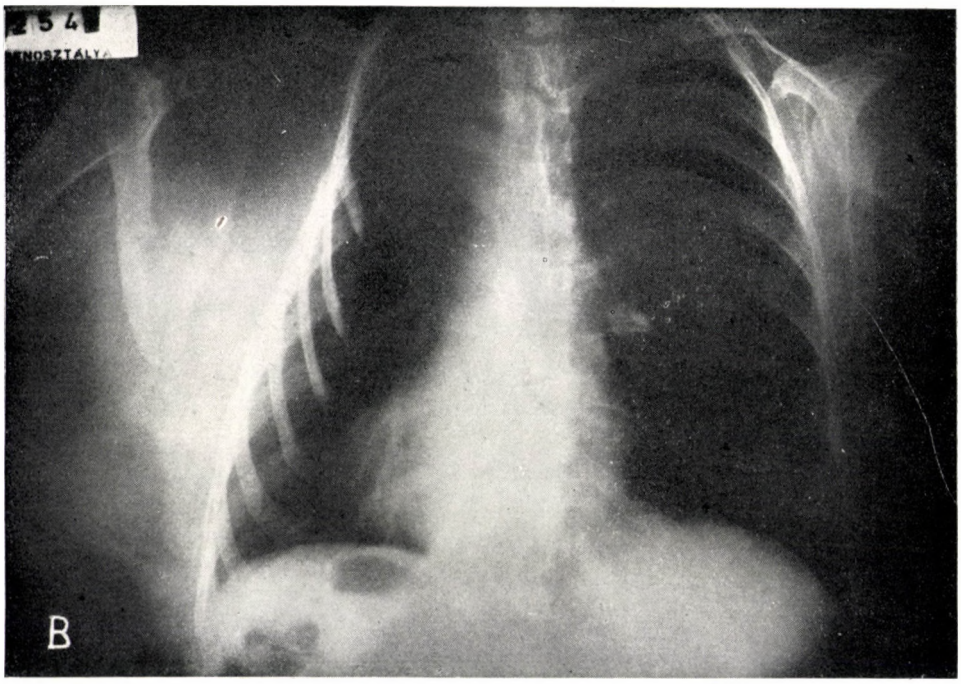


Fig. 6. Grosse tumeur sous-pectorale bénigne déterminant une dépression de 2e, 3e et 4e côtes et le coulèvement de l'omoplate. (Cliché radiographique de la malade présentée dans la figure 5)

La tumeur de la taille de la tête d'un nourrisson, à peine mobile, produisit une depression visible sur la radiographie au niveau des côtes II, III et—IV à gauche (figure 6). La malade fut opérée sous anesthésis générale à l'éther *(Somogyi)*. L'abordant au moyen d'une incission croisant la voûte de la tumeur, nous la mettons à découvert et l'extériorisons en dissociant de sa coque conjonctive une grosse tumeur paraissant être formée par du tissu lipomateux. Après en avoir decollé la portion sousjacente au grand pectoral, nous procédons à la dénudation de sa portion plus grosse, située au voisinage de l'omoplate. La base de la tumeur extirpée se situe sur une partie du petit pectoral, les 2e, 3e—4e et 5e côtes, le col et une partie de la face antérieure de l'omoplate ;

on ne note point de muscle (sous-scapulaire) sur cette dernière. En pratiquant l'ablation de la coque tumorale, on constate que celle-ci adhère en plusieurs endroits à l'aponévrose des muscles avoisinant la tumeur. La tumeur enlevée mesure 20 centimètres de long sur 16 de large, son poids s'élève à 1360 grammes (figure 7). La face extérieure, convexe, est divisée en deux par un sillon, la partie moins grande se place sous le grand pectoral, tandis que la partie la plus volumineuse siège dans le creux axillaire et sous l'omoplate. Ce sillon transversal

Fig. 7. Le lipome sous-pectoral extirpé

doit sa naissance à la pression du bord externe du grand pectoral. Diagnostic histologique : lipome.

En l'occurrence, la tumeur n'avait pas, dans son ensemble, une localisation sous-pectorale, circonstance que nous attribuons au fait que la tumeur, grandissant dans l'interstice de tissu conjonctif sous le grand pectoral, n'avait qu'une seule possibilité d'expansion pour sortir de la lacune circonscrite par les insertions d'origine du muscle, sortie orientée en sens externe, s'est à dire vers l'aisselle. Ici, elle cesse d'être sujette à la force qui, lors des mouvements du bras, presse le grand pectoral contre les côtes. L'hypothèse que la tumeur ait pu naître au niveau de la région sous-scapulaire n'est pas probable, car le creux axillaire offre une latitude d'expansion suffisante pour un lipome sous-scapulaire, il est donc inimaginable que ce lipome puisse se frayer un passage sous

le grand pectoral. L'association de la tumeur avec une dysontogénie (agénésie du muscle sous-scapulaire) milite en faveur de son caractère choristomateux.

Les tumeurs sous-pectorales malignes de la paroi thoracique peuvent, le plus souvent, être extirpées moyennant la résection d'une ou de plusieurs côtes. Considérant le danger de la lésion du feuillet pariétal de la plèvre, il est préférable de recourir à la narcose intratrachéale pour mener a bien une telle opération. À la place des côtes enlevées avec la tumeur, on implante le grand pectoral. Dans certains cas d'exérèses de telles tumeurs, il faut veiller à l'intégrité du nerf du grand dentelé. Ce nerf suit un trajet descendant sur la face externe du grand dentelé et subit une condure à angle obtus à la hauteur de la 2^{e} côte (de latéral externe, son parcours devient descendant), devenant surtout manifeste lorsque l'omoplate est portée en abduction *(Horwitz* et *Tocantins)*.

Les lymphatiques de la région pectorale considérés au point de vue de la diffusion des métastases tumorales et des inflammations

À propos de l'étude des lacunes conjonctives, il convient également d'insister sur l'importance chirurgicale des vaisseaux et ganglions lymphatiques qui ont les rapports les plus intimes avec les aponévroses et les loges interaponévrotiques considérées plus haut.

Les lymphatiques abondent dans tous les plans de la région, à la fois sous les téguments, dans le grand pectoral, entre le grand et le petit pectoral, comme sous le petit pectoral. Le nombre des ganglions axillaires est de 23 en moyenne, mais peut être de 48, dont les plus éloignés franchissent les limites du creux de l'aisselle. Il s'étendent en dedans jusque sous le bord inférieur du grand pectoral (ganglions pectoraux), entre le grand et le petit pectoral (ganglions interpectoraux), au-dessous du petit pectoral (ganglions sous-pectoraux) et occupent en partie le creux sous-claviculaire (ganglions sous-claviculaires). Vers le bas, ils s'échelonnent sur le trajet de la branche terminale de l'artère scapulaire inférieure jusqu'à la 5^{e} côte (ganglions sous-scapulaires). Les ganglions sont reliés entre eux par un réseau lymphatique serré. Ce réseau draine la lymphe du membre supérieur, de la région de l'épaule, de la paroi thoracique et de la mamelle. Dans la mamelle, il existe des réseaux lymphatiques particuliers dans la peau, le tissu cellulaire souscutané et la paroi musculaire rétro-mammaire, sur l'aponévrose pectorale superficielle (figure 8). Les canaux collecteurs principaux de ces réseaux vont s'ouvrir dans le groupe ganglionnaire pectoral. En dehors de ceux-ci, des lymphatiques spéciaux pénètrent à travers le grand pectoral et l'aponévrose pectorale profonde pour aller se terminer dans les ganglions interpectoraux et les ganglions axillaires profonds ; ce sont les voies lymphatiques transpectorales (figure 8). D'autres lymphatiques, par contre, cheminent, en contournant le bord inférieur du grand pectoral, soit entre, soit

derrière le grand et le petit pectoral. Ce sont les voies lymphatiques sous-pectoraux (ou, plus précisément, rétro-pectoraux). Ces vaisseaux lymphatiques qui sont principalement responsables de la nécessité de l'ablation du grand et du petit pectoral lors d'interventions pour cancer de la mamelle. La figure 8 met en évidence le fait, que les voies lymphatiques sous-pectoraux partent de la portion inférieure de la glande mammaire, passent soit à travers l'aponévrose du grand pectoral, soit en dehors de celle-ci, elles peuvent traverser le ganglion

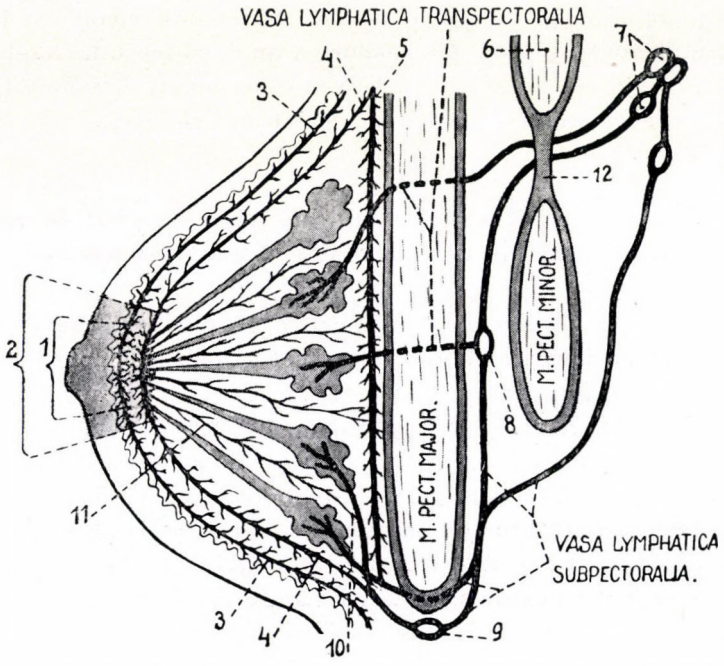


Fig. 8. Schéma sagittal servant à la visualisation des voies lymphatiques de la diffusion des affections inflammatoires et néoplasiques de la mamelle (modifié d'après l'original de *Grant)* 1. Réseau lymphatique aréolaire (partie du réseau lymphatique de l'enveloppe cutanée qui occupe la zone aréolaire). 2. Réseau lymphatique sous-aréolaire *(Sappey)* formant partie du réseau lymphatique sous-cutané. 3. Réseau lymphatique cutané. 4. Réseau lymphatique sous-cutané. 5. Plexus lymphatique fascial (rétro-mammaire). 6. Muscle sous-clavier. 7. Ganglions axillaires. 8. Ganglion de *Rotter* (ganglions interpectoraux). 9. Ganglion de *Sorgius* (ganglions pectoraux). 10. Vaisseaux lymphatiques interlobulaires. 11. Lymphatiques entre les canaux galactophores. 12. Aponévrose coraco-clavi-pectorale

de Sorgius (ganglion pectoral), de même que, parfois, le ganglion de Rotter (ganglion interpectoral.) Les lymphatiques logés entre les muscules pectoraux sont en rapport avec les ganglions sous-claviculaires (ganglions d'Aubry—Morestin) et les petits ganglions de Grossmann se trouvant intercalés dans leur trajet. Mais ils n'en communiquent pas moins avec les lymphatiques intercostaux et, par l'intermédiaire des ganglions intercostaux antérieurs, de même que postérieurs, avec les ganglions médiastinaux postérieurs.

La richesse du réseau lymphatique sous-pectoral est responsable de la fréquance des métastases néoplasiques dont les métastases du cancer de la mamelle sont de beaucoup les plus fréquentes. Au surplus, les altérations inflammatoires provoquées par des germes pyogènes ont également ici une large possibilité d'élire domicile. C'est la main qui constitue surtout le point de départ de telles infections, les infections de la mamelle ne sont à l'origine d'un percentage moins important. *Nikonova* publie 55 cas de phlegmons sous-pectoraux ayant leur print de dépost au membre supérieur. La conjuncture anatomique qui imprime sa marque distinctive à ce mode de diffusion réside dans le fait que les lymphatiques des 3^{e} 4^{e} et 5^{e} doigts envoient leur lymphe sans intermédiaire dans les ganglions axillaires et ce ne sont que les 1er et 2^{e} doigts dont les lymphatiques traversent les ganglions susépitrochléens. D'autre part, les ganglions axillaires ont des rapports multiples avec les ganglions sous-pectoraux. Un phlegmon sous-pectoral s'étant une fois constitué de la sorte, crée, grâce au réseau lymphatique sené toute facilité pour la diffusion du processus infectieux dans des directions variées, tout d'abord dans celle qui est la plus dangereuse et qui conduit à la cavité thoracique. Ce sont alors les ganglions médiastinaux antérieurs, notamment les ganglions para- et rétrosternaux qui forment la première étappe de l'infection.

L'abcès souspectoral développé est entouré par la paroi thoracique et l'aponévrose coraco-clavi-pectorale, les muscles grand dorsal et sous-scapulaire. L'abcès, au même titre que le phlegmon, se distingue par un symptôme local caractéristique et qui modifie le relief anatomique extérieur : c'est l'effacement du creux sous-claviculaire (creux de Mohrenheim). L'abcès peut aussi avoir une localisation interpectorale. L'abcès froid sous-pectoral provenant de la carie des côtes prête souvent à la confusion avec les tumeurs sous-pectorales grâce à sa symptomatologie fruste.

Résumé

L'auteur mit au point une méthode inédite destinée à l'exploration des espaces interaponévrotiques laquelle, complétée soit par la radiographie, soit par la dissection anatomique, donne une possibilité d'orientation également propice. Le procédé consiste à injecter dans des cadavres frais un mélange préparé à base de paraffine réchauffée contenant de la poudre de minium. Il s'est servi de cette méthode pour l'exploration des espaces interpectoraux et sous-pectoraux. Il développe les enseignements anatomiques pouvant être tirés d'une observation personnelle comportant l'opération d'une tumeur sous-pectorale et fait un exposé du réseau lymphatique de la région pectorale en faisant connaître le rôle de ce réseau dans la genèse des métastases tumorales et la propagation des inflammations.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Callander, C. L.** : (1948) Surgical Anatomy. Philadelphia. — 2. **Hedblom, C. A.** : (1933) Tumors of the bony chest wall. Ann. Surg. *98*:4. — 3. **Horwitz, M. T., Tocantins, L.M.** : (1938) An anatomical study of the rôle of the long thoracic nerve and the related scapular bursae in the pathogenesis of local paralysis of the serratus anterior muscle. Anat. Rec. *71* : 4. — 4. **Jáki Gy.** : (1939) Az emlő daganatai. Magyar Sebésztársaság Munkálatai. Budapest. (Les tumeurs de la

mamelle. Travaux de la Société Hongroise de Chirurgie). — 5. **Lenhossék, M.:** (1922) **Az ember anatómiája. Budapest. (L'anatomie humaine.)** — 6. **Никонова, О. И.:** (1948) Лимфатические сосуды пальцев руки и субпекторальные флегмонии. Вестник Хир. *5*. 45—58. — 7. **Paturet, G.:** (1951) Traité d'Anatomie Humaine. Paris.

ДАННЫЕ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ СУБПЕКТОРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Б. ШОМОДЬИ

Автором был разработан новый метод для исследования межфасциальных пространств, дающий возможность хорошей ориентировки, как при помощи рентгеновских съёмок, так и в случае препаровки. Метод автора состоит в следующем: горячий свинцовый сурик примешивается к парафину, и эта смесь впрыскивается в свежий труп. Этим методом автор исследовал межпекторальное и субпекторальное пространства. Он установил, что связка *Герди*, соединяющая снизу фасцию большой и малой грудных мышц, хорошо ограничивает межпекторальную щель внизу и в боковом направлении. Впрыскиваемое под малую грудную мышцу и под глубокую пекторальную фасцию в субпекторальную щель вещество выполняет также и подмышечную впадину. Автор излагает анатомические выводы оперированной им субпекторальной опухоли и описывает лимфатические сосуды грудной области с точки зрения метастазов опухолей и распространения воспалений.

Barna *Somogyi*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58. Hongrie

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

RELATIONSHIP OF MAST CELLS TO THE GROUND SUBSTANCE OF CONNECTIVE TISSUE

L. Holczinger and *I. Dévényi*

(Received February 16, 1954)

According to *Maximov* [18], *Ryzhikh* [24], *Friberg* et al. [8], mast cells are of mesenchymal origin, with distinct ontogeny of their own, as well as with specific morphologic properties. Their function, according to the prevalent opinion, is twofold, viz. (i) Production of the ground substance of connective tissue ; (ii) Heparin production.

Staemmler [26], *Sylven* [27] and *Hansen* [10] concur in crediting the mast cells with the production of the ground substance of connective-tissue. Sylven's investigations into the number, localization and granule content of mast cells in granulating wounds revealed, on the first day of healing, an increase in the number of mast cells around the vessels, giving place at a later stage to the appearance of the ground substance, with a concurrent diminution of the number of mast cells. Accordingly, numerical decrease of mast cells, formation of the metachromic ground substance and proliferation of fibroblasts occur simultaneously at the same site.

The credit for the demonstration of heparin-producing activity in mast cells must go to *Jorpes*, *Holmgren* and *Wilander* (13). The chemical nature of heparin was first determined by *Jorpes* (15), then by *Jorpes* and *Jaques* [14]. It is one of the sulphuric acid esters of mucopolysaccharides, being a polymer of di-and tri-sulphuric acids, which yield, upon hydrolysis, glucosamine and glucuronic acid. Subsequently it was found that several forms of heparin exist, with their biological action and molecular weight varying over a wide range. Marbet and *Winterstein* [17] arrived at the same conclusion and succeeded in isolating a form (β-heparin), which, although chemically it corresponds to chondroitin sulphate, had, on the strength of its biological action, to be assigned to the heparin class.

Holmgren and *Wilander* [11] regard the mast cells as the site of heparin storage and, probably, formation. Heparin is present in the cells in the form of metachromatic granules. Julen, Snellman and *Sylven* [16] found the metachromatic substance in the intergranular microsome fraction and so did *Friberg*, *Graf* and *Åberg* [8]. *Zollinger* [28], on the contrary, considers the granules as mitochondria altered in consequence of heparin storage. They do not consist

of heparin proper, but of a water insoluble, framework capable of swelling in which the hepa in i deposited. While corroborating the presence of heparin in the mast cells, *Horváth* [12] is led by the consideration that the granules unvisible in the native state consist of a toluidine blue-heparin precipitate developing on the action of toluidin blue. *Paff* and *Bloom* [22] observed that explanted mast cells released a metachromatic substance identical with heparin. With the production of heparin the mast cells have been found to degenerate and even perish.

Though the heparin p oduction of mast cells would appear to be a separate process from their production of ground subs ance, some authorities conjecture a connection. *Hansen* [10] believes that the mast cells are responsible for producing the hyaluronic acid precursor, which is identical with, or closely related to, heparin. *Morrione* [21] claims for heparin a share in fibre formation on the evidence that *in vitro* it precipitates fibres in collagen solutions. *Bali* and *Furth* [2] are of the view that heparin is concerned in maintaining the connective tissue in its semiliquid gel state and by so doing promotes cell migration.

Our investigations to be discussed below followed the dual line of inquiry into the variability of the number of mast cells and, concurrently, into the volume and localization of ground substance in the granulation tissue of healing wounds. Four series of experiments were carried out, each on a group of 10 white rats, ranging in weight from 150 to 180 g. By a method described earlier (*Dévényi-Kellner*, 5), a circular wound of 1 sq. cm. was inflicted on the back of each animal. On each of the first 10 days one rat was killed by exsanguination, and the whole of the wound embedded in paraffin after fixation in lead-acetate formaldehyde. Of the maximum diameter we prepared incomplete serial sections 5 μ thick, which were stained with a 0.1 per cent aqueous solution of toluidin blue.

As a control digestion with hyaluronidase (Hyalurase, Kőbánya Pharmaceutical Works, Budapest) was performed in a -pH 4.1 acetate buffer solution containing 15 U hyaluronidase per ml and incubated at 37° C over a period of 18 hours.

Our findings concerning the site of mast cells in the normal rat's skin coincide with *Sylven's* [27] and *Riley's* [23.] The number and site of the mast cells vary with each dermal layer. They are of sporadic occurrence among the collagen fibres of the dermis and in the connective tissue structure of the skin muscle, while in the loose, highly vascular and fat cell-containing suprafascial connective tissue and in the subcutaneous fatty tissue they are present in far greater numbers. (The volume of subcutaneous fatty tissue varies with the nutritional condition of the particular animal). The mast cells in the loose connective tissue and the adipose tissue were found to group themselves distinctly around blood-vessels. The wound base invariably consisted of these two

tissue layers, which we took care to preserve undamaged when excising the wound. Mast-cell counts were performed over the entire wound area and as deep down as the fascia of the dorsal muscles.

The number of mast-cell in the wounds under test varies within a wide range. Discrepancies between counts made at specified intervals were in some cases as great as 100 to 150 per cent. The deviations are traceable partly to individual differences and partly to the variable volume of adipose tissue. The table below shows the arithmetic means of successive mast cell counts, inclusive of the standard deviation. Standard deviation from the mean value :

$$\triangle = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Day	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th
Mean value	90,50	91,3	60,3	55,5	73,3	64,0	84,2	97,7	58,9	112,3
Standard dev. from mean	11,8	11,7	7,25	2,86	6,77	3,11	3,57	7,60	3,92	12,47

As can be seen from the table, the high rate of variance makes the mean values uncharacteristic of the series they stand for. The curve plotted upon second-order correction of all the values obtained displayed more than one peak, — an eloquent disproof of any regular change in the mast cell count of the granulation tissue between the lst and 10th days of healing.*

Our findings accordingly contradict *Sylven's* claim who based his argument for the mast cell origin of ground substance on the supposed regularity of changes in the mast cell counts in the granulation tissue.

Many authorities have expressed doubt about the mast cells being productive of the ground substance. According to *Meyer* [20] young and developing fibroblasts produce hyaluronic acid as a prelude to the secretion of chondroitin sulphate and collagen precursor. In certain cases the granules Gersh and *Catchpole* [9] discerned in the plasma of fibroblasts were minute and they incline to interpret this fibroblastic activity as a dominant factor in ground substance formation and take the continual change of the ground substance as granted.Decomposition is by depolymerization and adsorption, while restitution presumably by the secretory activity of fibroblasts. *Bunting* and *White* [4], whose investigations failed to confirm Sylven's views, regard hyaluronidase as another proof

* Grateful acknowledgement is made to Dr. Béla *Gyires*, Associate Professor of Mathematics at Debrecen, Kossuth Lajos University, for the mathematical calculations.

of the existence of a difference between the metachromasia of the ground substance and that of the mast cells, the latter failing to disappear on treatment with hyaluronidase. As to the mucopolysaccharide production of fibroblasts, or mesenchimal cells, there is no direct evidence. The time of fibroblast proliferat on has been observed to coincide with the appearance of mucopolysaccharides.

In a previous contribution [6] we reported to have observed the appearance of young granulation tissue, in the form of perivascular foci, on the second day of healing.The intercellular ground substance is seen to develop simultaneously with the beginning of fibroblast proliferation, over the area of the incipient granulation foci. Some of these have been found to include mast cells, while others exhibit none. The foci of granulation tissue increase in size, merge, and end by filling up the wound cavity around the 5th or 6th day. The metachromatic substance is invariably present amidst the fibroblasts. With the differentiation of the granulation tissue, there is less and less metachromatic substance in the collagenizing lower layers of the granulation-tissue, while the superficial young layers contain it in an unchanged amount until the wound has been epithelized. No mast cells occur either in the mature or in the young granulation tissue, they being confined, throughout the process, within the wound base as foci of perivascular arrangement.

This different localization of the mast cells from the ground substance in the granulation tissue provides yet another argument against the mast cell origin of the ground substance.

Despite the lack of evidence for the mast cells being directly concerned in ground substance production it may be assumed that their heparin production has a marked influence on the growth of connective tissue. *McLean* [19] and *Alburn* [1] found heparin to exert, even in infinitesimal amounts as *Baserga, de Nicola* and *Vahi* [3] demonstrated by viscosimetric and diffusion methods, an inhibitory action on hyaluronidase. There is alternative evidence in support of this antagonism. *Seiffer* [25] maintains that hyaluronidase administration may lead to rheumatoid complaints and to a recrudescence of latent rheumatic fever. *Donzelot* and *Kaufmann* [7], on the other hand, report improvement in rheumatic conditions as a result of heparin administration. As demonstrated by *Marbet* and *Winterstein* [17], the beneficial effect of heparin in pemphigus is also attributable to antihyaluronidase action.

On the strength of the cited data, we proceeded to study whether heparin is capable of counteracting the granulation tissue depolymerizing effect of hyaluronidase.

First we incubated sections from 1 to 10-day-old skin wounds of rats at 37° C for 18 hours in a pH 4.1 acetate buffer solution containing 16 U of hyaluronidase per ml. (Hyalurase, Kőbánya Pharmaceutical Works, Budapest) and 5 U of heparin per ml. (Heparin, Kőbánya Pharmaceutical Works, Budapest).

The control sections were incubated in hyaluronidase and heparin, respectively, of the above concentration, and in a pH 4,1 acetate buffer solution. Staining was made with a 0,1 per cent pH 7 aqueous toluidin-blue solution.

The sections incubated with hyaluronidase showed no trace of metachromatic stain, except for a reddish discoloration in the granules of the mast cells. In contrast, the metachromatic staining of both the ground substance and the mast cell granules were left unaffected by incubation alike with heparin, with the acetate buffer, and with the hyaluronidase-heparin combination.

Clearly, the ground substance depolymerizing action of hyaluronidase, as reflected in the loss of metachromatic staining,was demonstrably inhibited by heparin at the given degree of concentration.

Our findings seem to favour our assumption that the mast cells play a part, by virtue of their heparin production, in the ontogenesis of granulation tissue, and that heparin protects the granulation tissue ground substance even *in vivo*, assuring its normal maturation by neutralizing the depolymerizing action exerted on it by hyaluronidase.

Summary

(i) Number and localization of tissue mast cells has been studied in healing wounds of rats on each of 10 consecutive days. In the course of healing, no marked variations were observed in the mast cell counts over the wound area.

(ii) Mast cell counts and the different localization of ground substance and mast cells led to the conclusion that mast cells are not responsible for the production of ground substance

(iii) The ability of remarkably low doses of heparin to neutralize *in vitro* the ground substance depolymerizing action of hyaluronidase suggests that the mast cells, in their capacity of heparin producers, act as hyaluronidase inhibitors in the evolution of granulation tissue.

REFERENCES

1. **Alburn, H. E.:** (1949) Fed. Proc. *5*. — cit. Marbet—Winterstein. — 2. **Bali, T.—Furth, J.:** (1949) A transplantable splenic tumor rich in mast cells. — Am. J. Path. *25* : 605. — 3. **Baserga, A.—de Nicola, P.—Vahi, R.:** (1950) Hyaluronidase and prothrombin consumption. — Experientia *6* : 471. — 4. **Bunting, H.—White, R. F.:** (1950) Histochemical studies of skin wounds in normal and in scorbutic guinea pigs. — Arch. Path. *49* : 590. — 5. **Dévényi, I.—Kellner, B.:** (1953) The quantitative evaluation of wound healing. — Acta Medica. (Hung.) *4* : 163. — 6. **Dévényi, I.—Holczinger, L.:** (1953) Acta Morphologica. In the press. — 7. **Donzelot—Kaufmann:** (1949) Presse Med. *989*. Cit. Marbet—Winterstein. — 8. **Friberg, U.—Graf, W.—Aberg, B.:** (1951) On the histochemistry of the mast cells. — Acta. Path. et Microbiol. Scand. *29* : 197. — 9. **Gersh, I.—Catchpole, H. R.:** (1949) The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury disease and growth. — Am. J. Anat. *85* : 457. — 10. **Hansen, G. A.:** (1950) Origin of synovial mucin, Ehrlich's mast cell secretory element of connective tissue. — Ann. Rheumat. Dis. *9* : 149. — 11. **Holmgren, H.—Wilander, O.:** (1937) Beitrag zur Kenntnis der Chemie und Funktion der Ehrlichschen Mastzellen. — Z. mikr. anat. Forsch. *42* : 242. — 12. **Horváth, L.:** (1952) L'histologie normale des mastocytes. — Acta Morphologica. *2* : 35. 13. **Jorpes, R.—Holmgren, H.—Wilander. O.:** (1937) Ein Beitrag zur Physiologie der Ehrlichschen Mastzellen. — Z. mikr. anat. Forsch. *42* : 279. — 14. **Jorpes, E.—Jaques, L. B.:** (1942) J. Biol. Chem. *144* : 229. Cit. Marbet—Winterstein. — 15. **Jorpes, E.:** (1935) Biochem. J. *29* : 1817. Cit. Marbet—Winterstein. — 16. **Julen, C.—Snellman, O.—Sylven, B.:** (1950) Cytological and fractionation studies on cytoplasmic constituents of tissue mast cells. — Acta Physiol. Scand. *19* : 289. — 17. **Marbet, R.—Winterstein, A.:** (1952) Zur Kenntnis der Mukopolysaccharide

insbesondere der Heparine. — Experientia *8* : 41. — 18. **Maximov, A. A.:** (1906) Arch. mikr. Anat. *37*. Cit. Ryzhikh. — 19. **McLean, D. J.:** (1942) J. Path. Bact. *54* : 2. Cit. Marbet—Winterstein. — 20. **Meyer, K.:** (1947) The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. — Physiol. Rev. *27* : 335. — 21. **Morrione, D. G.:** (1952) The formation of colagen fibers by the action of heparin on soluble collagen. An electron microscope study. — J. exp. Med. *96*,2 : 107. — 22. **Paff, C. H.—Bloom, F.:** (1949) Vacuolation and the release of heparin in mast cells cultivated in vitro. — Anat. Rec. *106* : 45. — 23. **Riley, J. F.:** (1953) The relationship of the tissue mast cells to the blood-vessels in the rat. — J. Path. Bact, 65 : 461. — 24. **Рыжких, Г. Н.:** (1952) К вопросу о происхождении тучных клеток. Докл. Акад. Наук СССР 63 : 591. — 25. **Seifter, J.:** (1952) Bull. Schweiz. Akad, med. Wiss. **8**/1—2 Cit. Marbet Winterstein. — 26. **Staemmler, M.:** (1921) Untersuchung über Vorkommen und Bedeutung der histiogenen Mastzellen im menschlichen Körper unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Frankf. Ztsch. Path. *25* : 391. — 27. **Sylven, B.:** (1941) Über das Vorkommen von hochmolekularen Esterschwefelsäuren im Granulationsgewebe und bei der Epithelregeneration. Acta Chir. Scand. *86*. Suppl. 66. — 28. **Zollinger, H. U.:** (L : 10) Gewebsmastzellen und Heparin. Experientia *6* : 384.

О СВЯЗИ МЕЖДУ ТУЧНЫМИ КЛЕТКАМИ И ОСНОВНЫМ ВЕЩЕСТВОМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. ХОЛЬЦИНГЕР и И. ДЕВЕНЬИ

Авторы исследовали на крысах изменение количества и локализации тканевых тучных клеток в заживающих ранах в течение 1 до 10 дней. Они установили, что число тучных клеток в области раны в течение периода заживания не проявляет значительных отклонений.

Из поведения тучных клеток, также как и из разницы локализации основного вещества и тучных клеток, авторы пришли к тому заключению, что тучные клетки нельзя рассматривать как клетки, производящие основное вещество.

В своих исследованиях in vitro авторы наблюдали, что гепарин в весьма маленьких дозах отражает вызывающее деполимеризацию основного вещества действие гиалуронидазы. Они предполагают, что тучные клетки при развитии грануляционной ткани, — благодаря их способности производить гепария — играют в организме роль ингибиторов гиалуронидазы.

László *Holczinger*, Budapest, II., Ráth György u. 5. Hungary
István *Dévényi*, Debrecen, 12. Kórbonctan. Hungary

Department of Anatomy of the Medical University, Pécs

(Director : Prof. J. Szentágothai)

THE SYNAPTOLOGY OF CLARKE'S COLUMN

J. Szentágothai and *Á. Albert*

(Received February 25, 1954)

I. Introduction

Functional properties of synapses within the dorsal horn of the spinal cord, especially in Clarke's column, seem to differ considerably from those of motor radicular neurons. The almost complete lack of summation required for transmission, as found in Clarke's column by *Lloyd and McIntyre* [3] suggests that there probably are synapses with dominance of one single afferent path and perhaps a one-to-one relation of primary and secondary neurons, similar to that described by *Therman* [10] in Burdach's nucleus. Nevertheless, there are some features of impulse transmission in Clarke's column, which are not consistent with this explanation. As *Grundfest and Campbell* [2] have shown, after single shocks delivered to dorsal root neurons, some impulses are recorded in Flechsig's tract so late after the early monosynaptic discharges, that they must very probably be conducted over internuncial chains. Essentially the same was noticed by *Lloyd and McIntyre* as late random discharges in Flechsig's tract, but these authors deem it necessary to know more of the fundamental functional properties of synapses within the dorsal horn, before an exact explanation could be attempted.

Difficulties in explanation are mainly due to lack of anatomical information concerning the synapses within Clarke's column. As the method of secondary degeneration of «boutons terminaux» has proved itself extremely useful in the analysis of synapses, especially of the motoneurons (5, 6, 7, 8, 9,), we have attempted an experimental-morphologic analysis of the synaptology of Clarke's column.

II. Methods

Investigations were performed 1. on normal dogs, 2. after extirpation of spinal ganglia L_1-S_3 in different combinations, 3. after minute lesions of different parts of the gray matter, especially in the dorsal horn at the levels L_{2-3}, 4. after lesions of the superficial dorsal part of the lateral white column, 5. after hemisaction of the cord at L_1.

Ad 2. Dorsal root transaction was performed in the segments L_{1-6} without laminectomy, by approach from the intervertebral foramen and extirpation of the spinal ganglia. In lower

segments dorsal root section was performed extradurally. In some cases all dorsal roots below L_1 were cut, thus the lower part of the cord being totally deafferented.

Ad 3. Minute electrolytic lesions, of about 0,5 mm in diameter, were exactly set into the gray matter at certain sites with the aid of a simple stereotaxic instrument and by a method specially designed for working on the spinal cord, as described elsewhere by one of us (*J. Sz.* 9.).

The animals were let to survive generally five days after operation, when axonal degeneration was to be studied. In the cases of complete deafferentation of the lower part of the spinal cord, when the aim was to find out what remains intact after operation, the animals were let to survive 2—3 weeks to ascertain that all transected fibres underwent complete secondary degeneration.

All material was fixed in neutral formaldehyd (1 : 4) and frozen sections were stained according to the method of *Reumont—Lhermitte.** For investigation of Clarke's column, because of the complete longitudinal orientation of the fine terminal network between the nerve cells, transversal sections are inconvenient. We therefore made sections from pieces about 2 cm long (from the segments Th_9—L_3) most carefully oriented in the sagittal and frontal plains.

III. Results

1. *Observations on intact columns*

It is impossible to get clear information from transversal sections, as generally practiced in routine investigation of the cord. Numerous collaterals originating especially from the posterior white column are entering Clarke's column and are forming rich plexuses, the fibre course of which are mainly longitudinal. Better information on the relations of these terminal plexuses and the nerve cells may therefore be gained from longitudinal sections. — Highly favourable for the investigation of the synaptology of this nucleus is the known fact, that the dendrits of Clarke's neurons are strictly confined to the boundaries of the column, and on the other hand no dendrits of neighbouring cells of other nuclei penetrate into the column. Hence all synapses found in the territory of Clarke's column may safely be considered to belong to the neurons of the column itself. On longitudinal sections (in the sagittal, as well as in the frontal, plane) it appears, that the synaptic termination of afferent fibers on Clarke neurons are very difficult to stain. In many preparations only occasionally are found some «boutons terminaux» of medium size. In well stained preparations, however, a strange type of synapse appears which as far as we know has not been described hitherto (Fig. 1/A). Afferents of somewhat larger diameter than generally seen in terminal fibres, are ramifying in close neighbourhood of the neurons, then the rami thicken and are closely joining the main dendrits of the column neurons. One dendrit is closely followed by several (often 3 to 4) terminal fibres, seemingly originating from the same afferent, for several hundred microns (Figs. 1/A. B/1). They are at last terminating on the dendrit — very often at its origin from the cell — in gigantic endbulbs, often as large as 10 to 15 by 6 to 8 μ, which sometimes are half buried into a notch of the cell surface (Fig. 1. C/2). Sometimes the terminal parts of the afferents are giving off side

*In *Romeis:* Mikroskopische Technik. Leibnitz, München 1948. 15th edition. § 796/a.

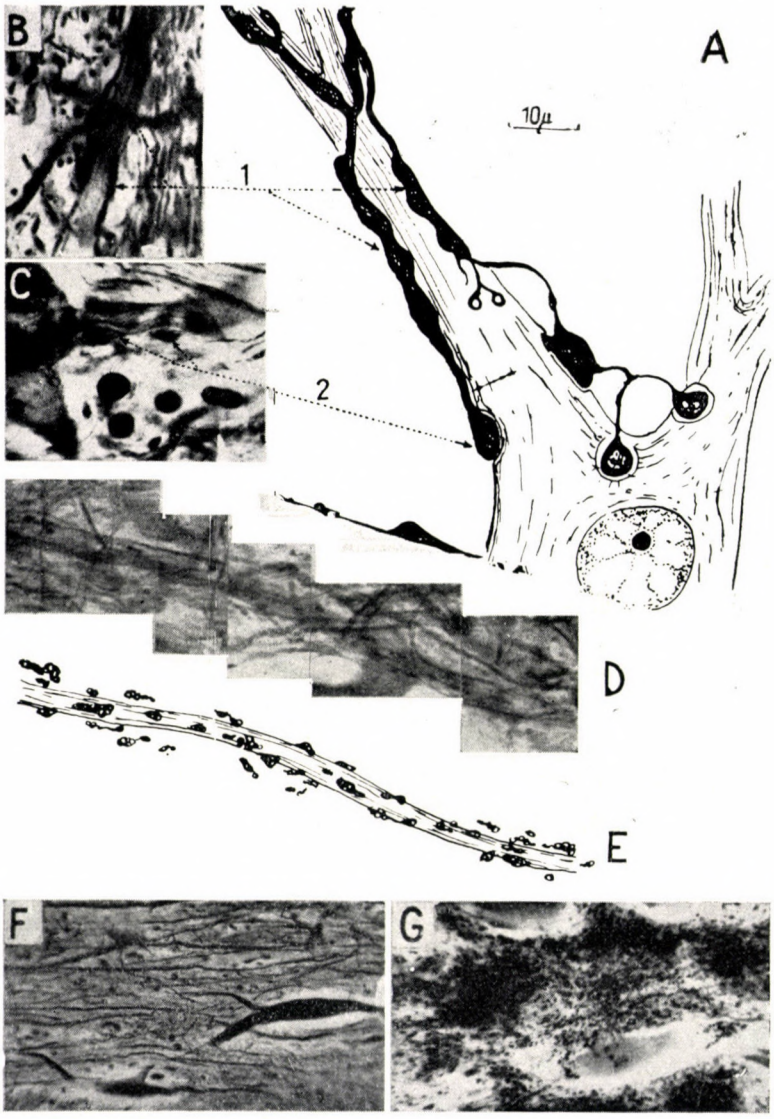


Fig. 1. A) Semidiagrammatic drawing of a «giant synapse» in Clarke's column. B) Photomicrograph of large parallel contacts with the main dendrits (1). C) Photomicrograph of large endbulbs (2), lying in depression of the cell surface. — D) 5 days after transection of the dorsal root L_5. Main dendrit of Clarke's column neuron (in the level L_2), surrounded by numerous degenerated fragments. The picture is assembled from five photomicrographs of different optic levels. E) Same as D., explanatory sketch. — F) Longitudinal section of normal column in L_3 with lower power. G) The same, 15 days after complete deafferentation below L_2. Almost complete degeneration of the intercellular fibre plexus

branches which are also ending in end feet on the same dendrit. When compared with the synapses on spinal motoneurons, these «boutons terminaux» are really gigantic. But another difference is also highly significant. The small afferent fibres terminating in end-feet, especially on motoneurons, are reaching the cells by a course of nearly at a right angle to the surface, while the terminals in Clarke's column are establishing long and very close parallel contacts with the dendrits of the postsynaptic neurons. Along these parallel contacts there occur thickenings on which the contact seems to be especially close. It is very probable that not only the terminal knobs, but also these parallel contacts may be considered as true synaptic articulation surfaces. Similar, though much smaller and less characteristic, parallel contact synapses are seen also on internuncial neurons in the posterion horn and the intermediate zone. These synapses on Clarke neurons may justly be called «giant synapses» when the difference of the interneuronal articulation surface covered by one synaptic terminal is taken into consideration, especially when compared with the synapses of motor radicular neurons. They may be better compared with the well-known basket type synapses of Held in the anterior ventral cochlear nucleus. — Beside these «giant synapses» ordinary «boutons terminaux» are found mostly on the cell somata, which are terminations of thin fibres running in transversal direction. — A third type of afferent fibres are very thin fibres of longitudinal direction with characteristic coils lying 20 to 50 μ apart. Their exact relation or termination on the column neurons was not detected.

2. *Extirpation of spinal ganglia*

After extirpation of single spinal ganglia between the segments L_2 and S_2 signs of secondary degeneration are encountered in frontal or sagittal sections of Clarke's column irrespective of the site of the removed ganglion, beginning with the caudal end of the column (between L_3 and L_4). Only when the ganglion L_3 or L_2 had been removed is the degeneration found to start about one segment upwards from the entrance level of the degenerated dorsal root. Extremely few descending afferents to Clarke's column have been found. In cranial direction degeneration was traced clearly to the level Th_9, irrespective of the severed segment. The number of degenerated fibres decreases sharply in the lower thoracic segments, but very probably some fibres could be detected also at higher levels, though this was not investigated. — Some of the «giant synapses» are clealy degenerated. The fragments of degenerated terminals are strangely distributed. Some of the main dendrits are completely enclosed by degenerated fragments (Figs. 1/D, E), while synapses on other dendrits are completely free of degenerated afferents.

After extirpation of two or three neighbouring spinal ganglia signs of degeneration are more apparent, but essentially the same as after removal of a

single ganglion. The site of dorsal root afferents during their ascendent course and their synapses shows a certain regularity. Afferents originating from lower segments are always situated medially from those originating from more cranial levels and afferents belonging to the sacral segments are establishing contact with medial Clarke neurons, those from upper lumbar segments with those situated in the lateral part of the column. — Afferents originating from the same segment are entering Clarke's column —, as clearly visible on sagittal sections, on which degenerated entering collateral groups can easily be followed —, beginning with the level of the caudal end of Clarke's column until the lower thoracic segments.

After *complete deafferentation* of the lower cord by unilateral extirpation of the spinal ganglia L_1—L_7 and transection of the lower dorsal roots (S_{1-3} and Cocc.), at first sight all afferents seem to be degenerated within 15—20 days (Fig. 1/G). More close examination reveals, however, that two types of afferents are left intact and may therefore be considered to originate somewhere in the cord. The smaller type of «boutons terminaux», which are the endings of finer transversal fibres and do not have preterminal parallel contacts with the dendrits, are preserved in fair numbers. The very thin coiled fibres hardly noticeable in normal preparations, since the coarser dorsal root afferents are completely dominating the picture, are completely unchanged. As a matter of fact, at first we did not notice them in normal preparations. Our attention was called to these «coiled fibres» only in the preparations of deafferented cords. — No signs of degeneration were ever found after deafferentation in the Clarke's column of the contralateral side. Thus we may conclude safely, that no crossed dorsal root afferents reach the Clarke neurons.

3. *Small lesions within the dorsal horn*

Abundant signs of degeneration are present above the level of the lesion, whenever Clarke's column itself is affected. Descending degeneration does not proceed further than the next segment and affects only small fibres, the exact termination of which could not be detected. In ascending direction the degeneration extends to about 2 cm, the synaptic contacts of degenerating fibres with the neurons are similar, though finer, than after extirpation of spinal ganglia. From this we may infer that some dorsal root afferents, after entering Clarke's column, — or rather some of their branches — do not terminate at the level of their entrance into the column, but are ascending for a certain distance, which does not exceed 2 cm, and terminate on Clarke neurons. — In cases when Clarke's columm was not involved into the lesion, i. e. when the lateral and dorsal part of the dorsal horn are severed, there are also signs of secondary degeneration, which can be followed for about 2 segments in cranial and for 1 segment in

caudal direction. The degeneration in these cases spares the coarser dorsal root afferents, but affects some of the «coiled fibres». Unfortunately it was not possible to determine the exact termination of these. From these results we conclude that the so-called «coiled fibres» are originating from internuncial neurons of the posterior horn.

4. *Lesions of the lateral funiculus*

When the superficial laye · of the dorsal part of the lateral white column is transected or, better, if parts 2 mm long and ½ mm deep are excised, signs of secondary degeneration are found in the ipsilateral column of Clarke. They are beginning at the level of the lesion and are extending about ½ to 1 cm upwards. The longitudinal fibres of the column are intact in these cases, but small fibres of a transversal course and their terminal knobs on Clarke neuron somata are occasionally degenerated. The solitary «boutons terminaux», mentioned already several times, must therefore be considered as recurrent collaterals of dorsal spino-cerebellar fibres. They are following the rule of *Cajal*, according to which initial collaterals are generally returning to, and terminating on, the same sort of cells from which their fibres come forth.

IV. Discussion

On the basis of these results we may try to sketch the synaptic connections of Clarke's column, as seen on our diagram (Fig. 2). The diagram represents a frontal section of the right side of the lower cord. The dorsal root fibres ascending in the posterior white column are entering Clarke's column, starting from the level of its caudal end, and are establishing «giant synapses», which are partly long and coarse parallel contacts and/or terminate with very large end knobs. Some of the branches of dorsal root afferents ascend further 1—2 segments and are establishing smaller synapses with upper Clarke neurons. Dorsal root afferents arising from the same segment are entering Clarke's column not only at its caudal end, but in every segment below the lower thoracic segments. Whether or not the dorsal root afferents entering the column from the dorsal funiculus at different levels may be branches of the same afferent as indicated in the diagram, or are strictly the terminal parts of differents within the same root, cannot be decided by degeneration experiments. The finding, however, of speed drops of muscular afferent volleys *(Lloyd and McIntyre)* ascending in the posterior white column, especially between L_4 and L_3, indicates that dorsal root afferents are branching before one of the branches is entering Clarke's column. The other branch, which ascends further in the posterior white column, very probably branches again at the level of L_1, where again a speed drop is experienced. A third speed drop is found in the lower thoracic segments, which probably

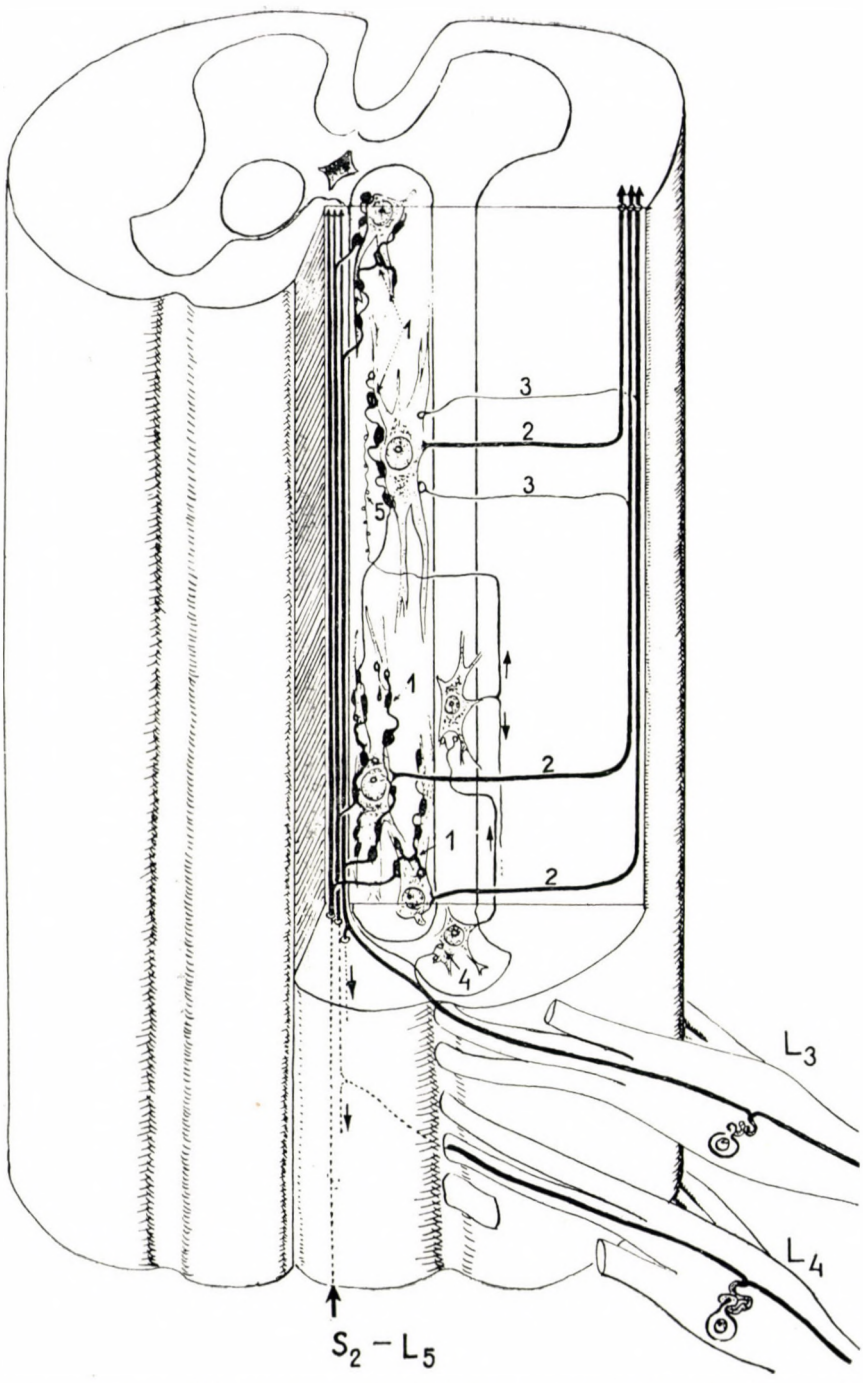


Fig. 2. Stereodiagram of the cord at the level of L_{1-4}. Collaterals from dorsal root afferents (originating from the segments S_2-L_3) are entering Clarke's column from its caudal end (L_{3-4}) until lower thoracic segments. They are establishing «giant synapses» (1) with column neurons. Clarke neuron neurits (2) which ascend in the dorsal spino-cerebellar tract are giving recurrent collaterals (3) to the somata of upper Clarke neurons. Dorsal root collaterals are also terminating on dorsal horn internuncials (4), which, forming ascendent chains, are terminating in Clarke's column as «coiled» fibres (5)

indicates a third branching of the fibres. Anatomic and functional findings are thus in fair accordance.

From the results of our experiments it emerges clearly that though being the main afferent source, dorsal root afferents are not the only presynaptic system of Clarke's column. As indicated in the diagram (Fig. 2/5) the so-called coiled fibres, which remain intact after complete deafferentation, must originate from dorsal horn internuncial neurons. Since dorsal horn internuncials are always in rich synaptic connections with dorsal root fibres, and very probably are forming long ascendent intragriseal (or mainly intragriseal) neuron chains (9.), we may infer that afferent impulses originating in primary sensory neurons are reaching Clarke's column not only directly but also relayed by internuncial chains. — Another afferent source for the column are very probably recurrent collaterals from Flechsig's tract. They are terminating on the cell somata as isolated «boutons terminaux». No evidence was, however, found of their terminating in the close neighbourhood of the axon hillock.

It is germane to inquire how far our findings concerning the synaptology of Clarke's column are in accord with recent results on the transmission of impulses. (i) The inference of *Lloyd and McIntyre* on the relay established by lower extremity dorsal root afferents (independent from their segmental origin) with Clarke's column neurons from its caudal end, on the lower edge of L_3, to lower thoracic segments, is substantiated. The assumption of branching of primary afferents before one of the branches is entering Clarke's column, is also in fair accordance with anatomic findings. (ii) Anatomical investigation reveals the causes of the striking difference between the modes of synaptic transmission from the same large muscle afferents to motoneurons and those of Clarke's column. As clearly pointed out by *Lloyd* and *McIntyre*, in Clarke's column practically no summation is required for transmission, whereas considerable summation is necessary in the motor nuclei. The differences between synapses of motoneurons and Clarke's column neurons are very characteristic. In motoneurons several hundreds of end feet are terminating, from which only a few come from the same source and these are also scattered on the surface of the neuron. No two «boutons terminaux» originating from the same system are found to lie in close neighbourhood of another. This was described by one of us on the basis of degeneration studies (*J Sz.* 5., see espcially Figs. 3. & 4) in the same year when *Lorente de Nó* (4) came to the conclusion that synaptic transmission in motor nuclei requires spatial summation from different channels converging to a local area of the surface of the neuron. — The synapses of dorsal root primary afferents in Clarke's column are strikingly different. They are establishing enormous (both long and coarse) parallel contacts especially with the main dendrits, terminating with extraordinary large end bulbs, sometimes deeply buried into a depression of the dendrit surface. Another important difference is the fact emerging from direct observation but especially from degeneration experiments, that the several parallel contacts around the same dendrit belong very probably to the same primary afferent, or at least to afferents originating from the same ganglion. — The main difference between the two types of synapses is as follows. *(a) The synaptic articulation surface between a single presynaptic afferent and postsynaptic cell surface is several times larger*

in Clarke's column than on motor neurons. (b) A large circumscript area of the postsynaptic cell surface (a large part of one, or more, main dendrits) is on Clarke neurons in synaptic articulation with the same presynaptic neuron, a fact never seen in motor neuron synapses. Thus the inference of *Lloyd and McIntyre* on «an extremely powerful synaptic articulation of primary afferents in Clarke's column» is in complete accordance with our anatomical findings. On the other hand, these findings are offering strong anatomic support for the correctness of modern concepts on synaptic transmission mechanisms (especially spatial summation) elaborated on a physiological basis, and make it possible to draw further conclusions based on anatomic data in cases when physiological analysis gives nsufficient information.

(iii) The assumption that there may be a one-to-one synaptic relation between primary muscle afferents and Clarke neurons would, however, be incorrect. We can often see that after extirpation of a single spinal ganglion one or even more dendrits of the same Clarke neurons are completely buried into degenerated fragments, but other dendrits and another part of the cell surface is covered by normal dorsal root afferent synapses. This shows clearly that there is a certain convergence of primary afferents belonging even to different segments also in Clarke's column. But apparently no summation of impulses carried by these converging presynaptic elements is required for transmission.

(iv) Since Clarke neurons are also connected with dorsal horn internuncials, internuncial activity must also have some access to spino-cerebellar neurons, as inferred by *Grundfest* and *Campbell*. As, unfortunately, the exact nature of the contact between our «coiled fibres» and Clarke neurons could not be clarified, and also virtually nothing is known on transmission in the so called «nest-and plexus-like synapses», to which these synapses probably belong, nothing can be inferred from these anatomic findings at present.

(v) The recurrent collaterals, originating very probably from initial parts of spino-cerebellar fibres, are terminating as ordinary end-bulbs on the cell somata. Thus, though these synapses are not in close neighbourhood of the axon hillock, they are *axosomatic* and are lying «downstreem», in comparison to the mainly *axodendritic* primary afferent synapses. Since these latter are clearly of excitatory nature, the anatomic situation of the recurrent collateral synapses meets requirements of the hypothesis of *Retzlaff* and *Gesell* (1). The correctness of this hypothesis could perhaps be tested on Clarke's column.

Summary

The synaptology of Clarke's column was studied on dogs by means of the *Reumont—Lhermitte* silver technique on longitudinal sections of the spinal cord. Afferent pathways of Clarke's column, especially dorsal roots, were transected in order to determine the exact site of their termination on Clarke neurons by tracing the subsequent secondary degeneration of the collaterals and their synaptic endings.

The dorsal root afferents (originating from $L_2—S_3$) are terminating, independently from their segmental origin in the lower part of the column ($Th_9—L_{3—4}$), with a hitherto unknown

type of synapse. Characteristic features of these «giant synapses» are long parallel contacts between the preterminal parts of the afferent fibre and Clarke neuron dendrits, and the final termination of the afferents in large «boutons terminaux» half buried into depressions of the cell surface. The synaptic articulation surface between dorsal root afferents and Clarke neurons is considerably larger than in any other type of spinal cord synapse. This may account for the almost complete lack of summation in synaptic transmission, as found by *Lloyd* and *McIntyre* in the column. No one-to-one relation between pre- and postsynaptic neurons was, however, found.

Some other details concerning connections between different nerve elements in Clarke's column are presented and their physiological significance is discussed. The results of this experimental- morphologic analysis are in fair accordance with a number of facts recently discovered by physiological investigation.

REFERENCES

1. **Retzlaff, E.** and **Gesell, R.:** (1953) Neurohistological basis of central inhibitory mechanism. International Congr. of Physiology. Montreal. Summ. pg. 698. — 2. **Grundfest, H.** and **Campbell, B.:** (1942) Origin, conduction and termination of impulses in dorsal spino-cerebellar tracts of cats. J. Neurophysiol. *5* : 275—294. — 3. **Lloyd, D. P. C.** and **McIntyre, A. K.:** (1950) Dorsal column conduction of group I. muscle afferent impulses and their relay through Clarke's column. J. Neurophysiol. *13* : 39—54. — 4. **Lorente de Nó, R.:** (1938) Synaptic stimulation of motoneurons as a local process. J. Neurophysiol. *1* : 195—206. — 5. **Schimert (Szentágothai), J.:** (1938) Die Endigungsweise des Tractus vestibulospinalis. Z. Anat. *108* : 761—767. — 6. **Schimert (Szentágothai), J.:** (1939) Das Verhalten der Hinterwurtzelkollateralen im Rückenmark. Z. Anat. *109* : 665—687. — 7. **Szentágothai, J.:** (1941) Die Endigungsweise der absteigenden Rückenmarkesbahnen. Z. Anat. *111* : 322—330. — 8. **Szentágothai, J.:** (1943) Die zentrale Innervation der Augenbewegungen. Arch. f. Psychiatr. *116* : 721—760. — 9. **Szentágothai, J.:** (1951) Short propriospinal neurons and intrinsic connections of the spinal gray matter. Acta Morphologica Hung. *1* : 81—94. — 10. **Therman, P. O.:** (1941) Transmission of impulses through the Burdach nucleus. J. Neurophysiol. *4* : 153—166.

СИНАПТОЛОГИЯ КЛАРКОВОЙ КОЛОННЫ

Я. СЕНТАГОТАИ и А. АЛЬБЕРТ

Авторы изучали синаптолоию Кларковой колонны над продольными разрезами сагитального и фронтального направлений спинного мозга собак при помощи метода серебрения по *Рэмонта* и *Лермитта*, с целью определения места синапсов, авторы пересечением разных афферентных путей, ведущих к дорсальному ядру спинного мозга и наблюдением перерождения, принадлежащих к пересеченным системам синапсов, определили точное место и способ окончания разных афферентных систем.

Основную систему Кларковой колонны образуют задние корешковые волоконца, снабжающие задние конечности. Эти волоконца, после их входа в спинной мозг, восходят сперва в заднем пучке, а затем, начиная с нижней границы столба (L 3—4) вплоть до нижних сечений грудной клетки, непрерывно входят в Кларкову колонну. Задние корешковые волоконца оканчиваются, независимо от их происхождения из разных сечений, в нижней части всей Кларковой колонны, с той лишь разницей, что происходящие из более каудальных сечений волокна вступают в контакт с более медиальными клетками, а происходящие из более краниальных сечений с более латериальными клетками.

Задние корешковые волоконца оканчиваются в клетках Кларковой колонны в »гигантских синапсах», отклоняющихся от всех известных до сих пор спиномозговых синапсов; характерным для этих »гигантских синапсов« являются их длинный параллельный контакт с дендритами нейронов Кларка и их большие, проникающие в поверхность клетки, концевые утолщения. Этот своеобразный синапс с большой поверхностью объясняет известную из новейшей нейрофизиологической литературы передачу возбуждений без суммаций синапсов Кларковой колонны.

Авторы выявили на основании своих исследований многочисленные другие анатомические подробности и указывают на предполагаемое физиологическое значение последних.

János *Szentágothai*, Pécs, Dischka Győző utca 5. Hungary
Áron *Albert*, Pécs, Dischka Győző utca 5. Hungary

Johannes—Krankenhaus, Budapest

(Vorstand: Doz. T. Bakács)

DIE SYNAPTOLOGIE DER DÜNNDARMGEFLECHTE*

D. Temesrêkási (Wein)

(Eingegangen am 25. Febr. 1954)

Einleitung

Obwohl die feinere Histologie der Nervengeflechte des Darmes seit den ersten Beschreibungen *(Remak, Meissner, Billroth, Auerbach)* bis zur neuesten Zeit Gegenstand regster Forschungstätigkeit war (*Dogiel, Cajal, La Villa*, usw.) stecken unsere Kenntnisse über die Synaptologie, d. h. über die Zusammenhänge der Nervenelemente untereinander noch in den Anfängen. Wir finden wohl im Schrifttum zahlreiche mitunter sehr eindrucksvolle Schemata der Darmgeflechte, denen jedoch allen eines gemeinsam ist : ein Mangel jeglicher exakter Grundlagen. Auch die besten topografischen und histologischen Bilder vermögen uns kein Bild über die Zusammenhänge der verschiedenen Nervenelemente untereinander zu geben, da die miteinander dicht verflochtenen Elemente keinerlei morphologische Merkmale besitzen, mit Hilfe derer sie von anderen unterschieden werden können. Einzig die von *Dogiel* entdeckte Tatsache, dass die Darmnervengeflechte zwei verschiedene Typen von Ganglienzellen enthalten, ist ein wichtiger morphologischer Anhaltspunkt, der jedoch allein keine weiteren Schlüsse erlaubt, da sich der weitere Verlauf ihrer Fortsätze der unmittelbaren Beobachtung in den meisten Fällen entzieht.

Eine wesentliche Weiterentwicklung dieser Kenntnisse geschah seitens *Lawrentjew*, der durch Feststellen der zahlenmässigen Verhältnisse der verschiedenen Ganglienzellformen in verschiedenen Teilen des Verdauungskanals ein weiteres wichtiges Ausgangsmaterial für spätere Untersuchungen schuf. Ebenderselbe Autor hat durch Einführung der Achsenzylinder- und Synapsendegenerationsmethode im vegetativen Nervensystem den Weg für die weiteren Forschungen gewiesen. Durchschneidungsversuche an zuführenden Nerven bzw. Exstirpation des Grenzstranges, oder der prävertebralen Ganglien führten im Weiteren bei *Kolossow, Sabussow, Polykarpowa, Fedorow* und *Schimert* teils am Darm, zumeist jedoch an anderen vegetativ innervierten Organen zu wertvollen Ergebnissen. Diese waren vor allem an Organen aufschlussreich, deren

*Die Untersuchungen wurden in den Jahren 1941—43 im Anatomischen Institut der Universität Budapest und im Anatomischen Institut der Universität Kolozsvár ausgeführt.

vegetative Nervenversorgung ihren Ursprung in Gebieten ausserhalb des betreffenden Organes haben. Im Darme dessen Nervenversorgung vorwiegend intramural ist, vervielfachen sich selbstverständlicher Weise die Schwierigkeiten.

Leider ist diese Forschungsmethode in letzter Zeit etwas in Vergessenheit geraten, vor allem da sie sich wegen ihrer schwierigen Handhabung nicht allgemein einbürgern konnte, teils da dieselbe Methode in der Forschung der Synaptologie des Zentralnervensytems [*Miskolczy*, *Hoff*, *Szentágothai (Schimert)*, *Glees* usw.] ihren Siegeszug antrat und das Interesse jener Autoren, die die Achsenzylinderdegenerationsmethode anzuwenden verstehen auf das Gebiet des Zentralnervensystems lenkte.

In vorliegender Arbeit möchtem wir über unsere experimentellen Untersuchungen berichten, die wir am Dünndarm der Ratte ausführten. Wir versuchten es neben Durchschneidungen der äusseren Nerven, vor allem aber mittels verschiedener, an den Darmgeflechten selbst unternommenen Eingriffe die Ausdehnung der einzelnen Neuronen nach verschiedenen Richtungen zu ergründen.

Bevor wir aber die Ergebnisse unserer Experimente besprechen würden, möchten wir über einige Feststellungen, die wir im normalen Material gemacht haben, mitteilen.

Untersuchungsmaterial und Methode

Zu den Untersuchungen dienten vor allem Albinoratten, zu Vergleichszwecken wurden jedoch auch Därme von Hunden, Katzen, Wildtauben und menschlichen Keimlingen zugezogen. Bei der Verwendung der Silberimprägnationsmethode nach *Bielschowsky—Gross* konnten nicht nur die feinsten Nervenstrukturen, sondern auch der Vorgang der Nervenfaserdegeneration gut beobachtet werden. Diese Methode ist ziemlich launenhaft und ihre Anwendung erfordert grosse Übung, wie es auch von *Boeke*, *Lawrentjew* und *Stöhr* betont wird. Deswegen möchte ich auf einige Einzelheiten hinweisen, die sich bei der Imprägnation nach unseren Erfahrung als wertvoll erwiesen haben.

Fixierung im neutralen Formol (Merck) und dest. Wasser 1 : 4 mindestens 6 Tage lang. Zu jedem 10 ml der Fixierflüssigkeit wurde 1 Tropfen Pyridinum purum hinzugefügt.

Die 30 μ dicken Schnitte werden in dest. Wasser aufgefangen und unmittelbar für 1—2 Stunden in eine 20%ige Silbernitratlösung übertragen. Indessen bereiten wir eine neutr. Formollösung mit Brunnenwasser 1 : 9. Mit dieser Flüssigkeit werden 3 Petri-Schalen gefüllt. In der ersten werden die Schnitte rasch ausgewaschen und bevor der starke, weisse Niederschlag braun wird, in die zweite weitergetragen. Bis die Schnitte in der ersten Schale verweilen, muss die Flüssigkeit fortwährend bewegt werden, um das Aufkleben des Niederschlages auf die Schnitte zu vermeiden. Aus demselben Grund müssen sie in der zweiten Schale auch sanft bewegt werden, solange die Bildung der weissen Niederschlagswolken zu beobachten ist. Dadurch kann man das frühzeitige Braunwerden der Schnitte, wodurch die Imprägnation nachteilig beeinflusst wird, vermeiden. Die Schnitte verweilen ungefähr 5 Minuten in den ersten zwei Schalen. Die ganze Formalinbehandlung soll bei normaler Zimmertemperatur ungefähr 15 Minuten lang dauern.

Jetzt kommen die Schnitte in eine vorbereitete Lösung. Nach den Angaben des Taschenbuches der mikroskopischen Technik von *Romeis* (1924) wird zu 4 ml 20%iger Silbernitratlösung solange Liquor Ammonii caustici tropfenweise zugefügt, bis der braune Niederschlag völlig aufgelöst ist. Dazu werden noch 4 Tropfen Ammoniak gegeben. Im Laufe der Imprägnation ist die Verfertigung dieser Lösung der entschiedenste Moment. Wir müssen auf die Zahl der Tropfen des Ammoniaks die zur Lösung des Niederschlages nötig ist, Rücksicht nehmen. Wenn nämlich der Ammoniak schon längere Zeit gestanden ist, so müssen wir mehrere, als die gewöhnlichen

10 Tropfen verwenden. In diesem Fall empfehle ich nachher anstatt 4 Tropfen 5 oder mehrere hinzuzufügen. Ebenso müssen wir verfahren, wenn unser Fläschchen kleinere Tropfen gibt.

Nach Auswaschen der Schnitte in dest. Wasser werden sie vergoldet, fixiert, entwässert und in Canadabalsam eingedeckt.

Um die einzelnen Darmgeflechte womöglich in einem Schnitt beobachten zu können, wurde bei der Fixierung und dem Schneiden folgende Methode verwendet. Das eine Ende des herausgeschnittenen Dünndarmstückes wurde eingebunden und vom anderen Ende mit der oben erwähnten Fixierungsflüssigkeit gefüllt, bis sich das Stück auf das Doppelte ausdehnte. Nach etwa einer halben Stunde konnten die Darmstücke am Mesenterialrand aufgeschnitten und wie ein Band, das überall gleichmässig dick ist ausgebreitet werden, und damit Form und Dicke in der Fixierflüssigkeit beibehaltet werden. Zum Schneiden wurden ½ cm^2 grosse Stücke verwendet.

Auf dem Gefriertisch des Mikrotoms wurde eine Eisschicht angefertigt, die mit dem Mikrotommesser abgeschliffen wurde. Dadurch entstand eine mit der Schnittfläche parallele Oberfläche. Hier wurde das Darmstück mit der Serosa nach oben aufgelegt und so konnten beim Schneiden mit der Darmoberfläche parallele Schnitte gefertigt werden. Die Zahl der Schnitte im Dünndarm der weissen Ratte beträgt von der Tunica serosa bis zur Tunica muscularis Mucosae gerechnet vier 30 μ dicke Schnitte. Dieses Verfahren kann am besten entweder an erwachsenen Individuen kleiner oder an Keimlingen bzw. Neugeborenen grösserer Tiersorten verwendet werden. Bei der Albino ratte konnte das Auerbachsche Geflecht im zweiten, das Meissnersche im dritten, oder im vierten Schnitt vorgefunden werden. Im letzteren waren schon die Lieberkühnschen Krypten auch zu beobachten. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt nicht nur darin, dass die Darmgeflechte sozusagen im Totalpräparat beobachtet werden konnten, sondern auch darin, dass die Orientierung zwischen den Schichten des Dünndarms immer gesichert war.

Was die operativen Experimente betrifft, wurden an Albinoratten folgende Eingriffe durchgeführt.

1. Zirkuläre Durchtrennung der longitudinalen Muskelschicht in der Mitte des Dünndarms. Der Schnitt wurde so geführt, dass auch das Auerbachsche Geflecht durchtrennt wurde. Es wurde dafür gesorgt, dass die zirkuläre Muskelschicht womöglich wenig und das submuskuläre Geflecht überhaupt nicht geschädigt wird.

2. Zwei Abbindungen wurden nebeneinander gesetzt und zwischen diesen der Dünndarm völlig durchschnitten. Die Tiere erleideten diesen Eingriff, falls sie nicht zu fressen bekamen, 48 Stunden lang verhältnissmässig gut. Bei der Sektion war der kranielle Teil des Darmes ausgedehnt.

3. Durchtrennung der Mesenterialnerven. Im Mesenterium wurde eine Arterie vor dem arteriellen Bogen unterbunden und mit dem daneben verlaufenden Nervenbündel zusammen durchschnitten.

4. Entfernung des Ggl. coelicum. Dies ist nur an der linken Seite möglich, wo das Gaglion oberhalb und medial von der Nebenniere aufgefunden werden kann. Es handelt sich hier um einen Linsengrossen, flachen weissen Knoten.

In den Fällen 1. und 2. wurde einfacher Medianschnitt durchgeführt. Im 4. wurde der Schnitt von der oberen Ecke des Medianschnittes neben dem Rippenbogen nach rückwärts und unten verlängert. Dadurch wurde das Ganglion leicht erreichbar. Wir durchführten die Operationen an je 15 erwachsenen Tieren. Sie wurden 24—48 Stunden nach der Operation getötet und sofort seziert. Der Darm wurde in der oben beschriebenen Weise fixiert. Diffuse Peritonitis war niemals vorhanden.

Die Entartung der Nervenfasern kommt bei der weissen Ratte im Zeitraum von 48 Stunden am deutlichsten zum Vorschein. In dieser Fase sind die degenerierten Nervenfasern in tiefschwarzen Körnchen zerfallen, die perlschnurartig geordnet sind. Ihre zweifellose Unterscheidung von den normalen Nervenfasern war immer möglich, weil das Silber von den Degenerationskörnchen in gesteigertem Masse gebunden wird.

Beobachtungen am normalen Darmkanal

A) *Die Nervengeflechte*

Der Plexus myentericus Auerbachi besteht aus mehr, oder weniger quadratisch-netzförmig geordneten Nervenbündel-und Ganglienzellensträngen, die zwischen der Längs- und Ringsmuskelschicht der Darmwand eingebettet

sind. Die Präparate, besonders die aus Albinoratten stammenden, zeigten diesen eigentümlichen und bisher unbekannten Bau des Geflechtes. *Die grossen Bündel verlaufen teils parallel mit der Längachse des Darmes, teils darauf senkrecht.*

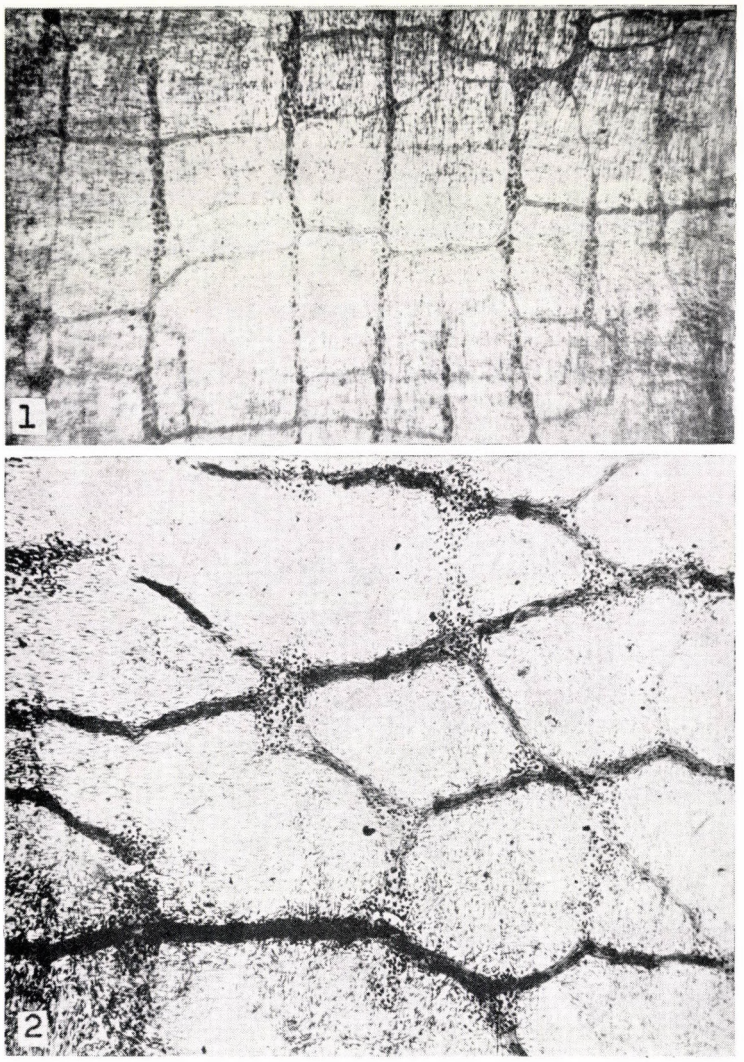


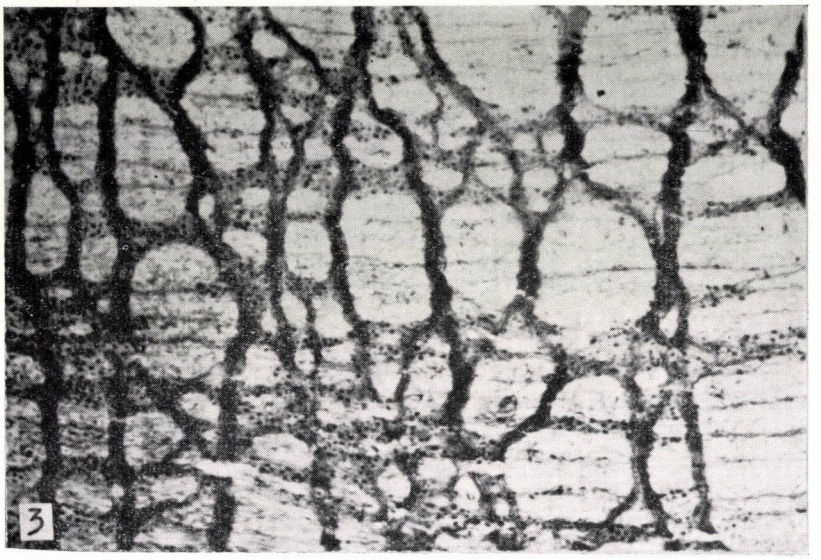
Abb. 1. Auerbachsches Geflecht der Albinoratte. Vergr.: 60×
Abb. 2. Auerbachsches Geflecht aus einem jungen Hund. Vergr.: 60×

Wir werden also longitudinale und zirkuläre Nervenbündel unterscheiden können. So entstehen regelmässige, rechtwinklige Quadrate (Abb. 1). Wir konnten feststellen, dass in der Bildung der zirkulären Bündel sämtliche Ganglienzellen teilnehmen, bzw. die Bündel bestehen zum grössten Teil aus Gang-

lienzellen und ihren Fortsätzen. Sie sind hier völlig gleichmässig so verteilt, dass in den Knotenpunkten keine Zellenanhäufungen zustande kommen. Ein minderer Teil der hier befindlichen Nervenfasern stammt, wie das an den Kreuzungspunkten deutlich beobachtet werden konnte, aus den Längsbündeln. Ganglienzellen konnten in letzteren nur ausnahmsweise vorgefunden werden.

In Präparaten aus jungen Hunden zeigte sich die Anordnung der Nervenbündel des Auerbachschen Geflechtes nicht so regelmässig. Die Quadraten sind etwas rhombusförmig, weil die Längsbündel mit der Längsachse nicht völlig parallel verlaufen. Die Ganglienzellen ordnen sich senkrecht auf die Längsachse, aber an den Knotenpunkten finden wir kleinere Ganglienzellenanhäufungen. In den Knotenpunkten treffen sich nicht nur zwei, sondern mehrere Längsbündel (Abb. 2). Ganz ähnliche Verhältnisse kann man auch im menschlichen Keimling finden (Abb. 3). Der Darm letzterer wurde in situ fixiert und deshalb können wir annehmen, *dass wir es mit einem Prinzip, das für jede Rasse gültig ist, zu tun haben.* Der Plexus myentericus Auerbachi muss also als aus nacheinander geordneten Ganglien angesehen werden, die mit einander durch Nervenfaserbündel verbunden sind. Die Ganglien nehmen in der Darmwand eine längliche Gestalt auf und die verbindenden Nervenfaserbündel verlaufen im Allgemeinen mit der Längsachse parallel.

Der Plexus submucosus Meissneri besteht aus zahlreichen Ganglienzellenanhäufungen, die miteinander durch Nervenbündel verbunden sind. So entsteht ein Geflecht, das sich zwischen der inneren Oberfläche der Ringsmuskelschicht und der Tunica Muscularis mucosae in allen Richtungen des Raumes ausdehnt und wesentlich feiner, als der Auerbachsche ist. Die Zahl der Ganglienzellen und demgemäss der Nervenfasern ist geringer, ja sogar der Durchmesser letzterer ist kleiner. Im Verlauf der Nervenfaserbündel und in der Verteilung der Ganglienzellen kann keine Regelmässigkeit vorgefunden werden. Es ist auffallend, dass die Nervenbündel oft neben den Präkapillaren verlaufen und ihren Windungen folgen, ohne dass sie mit den eigenen Nervenfasern der Arterien in Verbindung stehen würden. Es ist möglich, dass dies eine Entwicklungsgeschichtliche Erklärung hat, indem sich das Meissnersche Geflecht neben den Gefässen verbreitet (Abb. 4). Durch die Grösse der Zellenanhäufungen und Nervenbündel unterscheidet sich vom Meissnerschen Plexus dessen äusserster Teil, der sich unmittelbar der inneren Oberfläche des zirkulären Muskels anschmiegt. Die einzelnen Zellengruppen enthalten hier beträchtlich mehr Ganglienzellen, als die zur Schleimhaut näher liegenden Teile des Geflechtes. Dieser Teil enthält zahlreiche, dunkel imprägnierte, grosse Nervenzellen, die die typische Form des Dogielschen II. Zelltyps zeigen (Abb. 5). Ihre Fortsätze kann man zwischen den Zellen der Muskelschicht deutlich weit verfolgen. Dies muss bedeuten, dass dieser Teil des Meissnerschen Geflechtes in der Innervation der Muskelwand des Darmes teilnimmt.



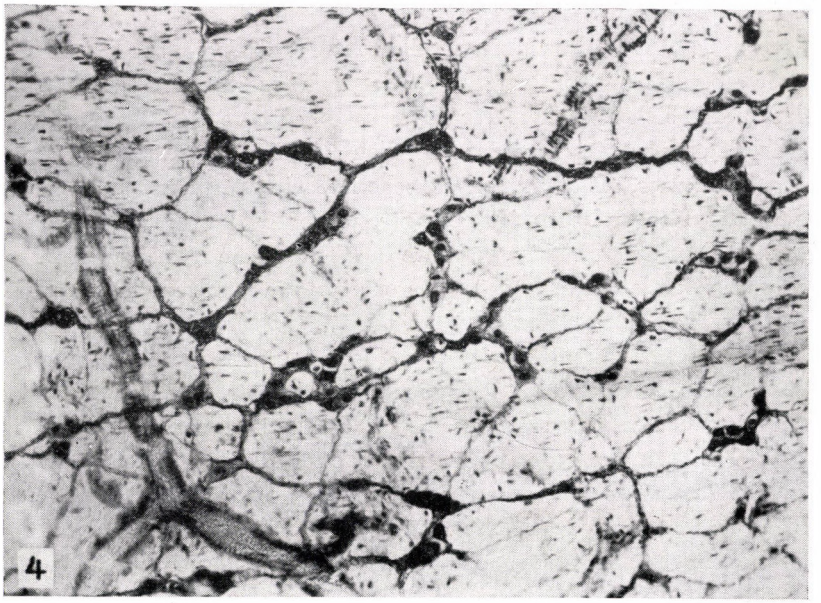


Abb. 3. Auerbachsches Geflecht aus einem menschlichen Keimling von 30 cm. Grösse. Vergr.: 100×
Abb. 4. Meissnersches Geflecht der Albinoratte. Vergr.: 150×

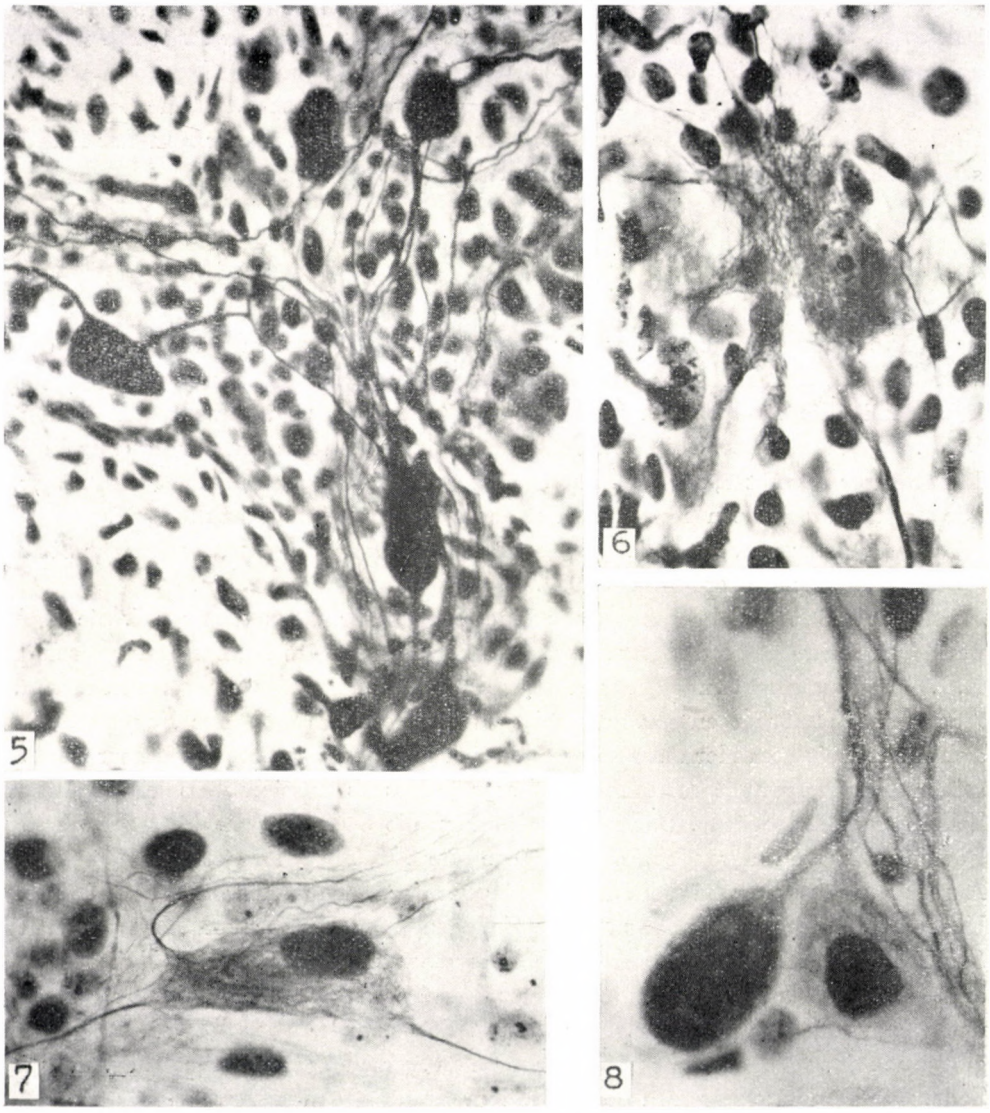


Abb. 5. Ganglienzellengruppe aus dem Plexus submuscularis der Katze. Die Zellen des Typs D. II. sind klar erkennbar. Vergr.: 500×
Abb. 6. Dogiel I. Zelle aus einem jungen Hund. Vergr.: 1000×
Abb. 7. Dogiel II. Zelle aus einer Albinoratte. Vergr.: 1000×
Abb. 8. Unipolare Ganglienzelle aus dem Meissnerschen Geflecht der Albinoratte. Vergr.: 1200×

Die in der Darmwand befindlichen Geflechte stehen untereinander in engster Verbindung. Die aus dem Auerbachschen Geflecht stammenden Nervenfasern durchsetzen die Ringsmuskelschicht in den bindegewebigen Spalten. In diesen finden wir die mehrere Nervenfasern enthaltenden Schwannschen Scheiden. Sie ziehen in zirkulärer Richtung und so erreichen sie den Plexus submuscularis, der in das Meissnersche Geflecht ohne scharfe Grenze übergeht. Die Zahl der Ganglienzellen vermindert sich stufenweise vom Auerbachschen Geflecht bis zur Tunica muscularis mucosae. Zwischen dieser und der Darmschleimhaut wurden keine Ganglienzellen mehr vorgefunden.

B) *Die Ganglienzellen*

Die exakte Beschreibung der Form der Ganglienzellen finden wir in den vorzüglichen Mitteilungen *Dogiels* und *Lawrentjews*. In den eigenen Präparaten haben wir die zwei Typen von *Dogiel* ausgezeichnet unterscheiden können (Abb. 6, 7). Der Unterschied zwischen ihnen liegt nicht nur in der Zahl und der Länge ihrer Fortsätze, sondern auch in ihrer verschiedenen Affinität zum Silber. Die Zellen des zweiten Typs nehmen das Silber wesentlich stärker auf.

In Präparaten, wo die fibrilläre Struktur der D. I. Zellen schön zur Sicht kommt, ist das Protoplasma der D. II tiefschwarz imprägniert.

Wir fanden in der Wildtaube eine andere Form des Zelltyps I. Sie sind bezüglich ihrer Grösse, fibrilläre Struktur und Affinität zum Silber den typischen D. I. Ganglienzellen ähnlich, nur in ihrer Form zeigen sie Abweichung von diesen. Aus dem Zellkörper entspringt meistens ein besonders starker Fortsatz, der sich nicht weit vom Kern in mehrere ähnlich dicke Zweige zerteilt. Dieser ist bei seiner Ursprungsstelle manchmal so stark, dass es aussieht, als ob er zum Zelleib gehören würde. Dadurch bekommt die Ganglienzelle eine längliche Birnenform, von deren schmalen Ende die Zweige fingerartig entspringen. Ausserdem entstammen vom Zellkörper mehrere ganz feine, kurze Dendrite. Unserer Meinung nach müssen diese Zellen, die bisher nur von *Kolossow* und *Sabussow* beschrieben wurden (1928) als atypische Formen des Typs D. I. angesehen werden. Der starke Fortsatz entspricht dem Neurit, der sich dicht nach dem Ursprung verteilt. Der Neurit der charakteristischen D. I. Zellen gibt auch Zweige, aber diese entspringen in verschiedenem Abstand von der Zelle. Die Dendrite zeigen in beiden Fällen ähnliches Aussehen.

Die feinsten Einzelheiten der Dendriten konnten am besten an Schnitten, die aus jungen Hunden stammten, beobachtet werden. Die Länge und Dicke der kurzen Fortsätze ist auch an demselben Zellkörper ziemlich verschieden. Die kürzesten lockern sich auf einer Entfernung von 10—15μ vom Zellkörper auf und endigen in fächerförmigen Füsschen. Hier besitzen sie eine ausserordentlich feine Struktur. Sie schmiegen sich den benachbarten Ganglienzellen, Nerven-

fasern oder manchmal auch den Muskelzellen an. *Lawrentjew* nennt sie Dendritlamellen (1929). Diese sind vom Plasma der Muskelzellen, oder Ganglienzellen immer durch einen schmalen, hellen, scharf begrenzten Streif getrennt. Sie stehen oft mit den in ihrer Nähe verlaufenden Nervenfasern in engster Verbindung. Es scheint manchmal als ob die Nervenfaser von der Dendritlamelle umfasst wäre. Diese Beobachtung deutet darauf hin, das seine Ganglienzelle mittels der kurzen Fortsätze unmittelbar (ohne Kollaterale) vom Neurit Reize bekommen kann. Die elektrische Spannungsänderung der funktionierenden Nervenfaser, die mit Instrumenten auch gemessen werden kann, kann ja auch in dem zu diesem Zweck differenzierten Teil einer Ganglienzelle Reize hervorrufen. Wo die Dendritlamellen mit glatten Muskelzellen in Berührung kommen, kann man annehmen, dass hier auch eine reizaufnehmende Rolle erfüllt wird, in dem sie den Grad der Zusammenziehung der Muskelzellen, also den Zustand der ganzen Da mmuskulatur den Ganglienzellen vermitteln.

Im Darmkanal der Albinoratte haben wir von den bisher beschriebenen typischen Ganglienzellformen abweichende, wesentlich kleinere, birnenförmige, unipolare Ganglienzellen beobachtet (Abb. 8). Der verhältnissmässig grosse Kern liegt exzentrisch gegenüber der Ursprungsstelle des Ausläufers. Ihre fibrilläre Struktur ist fein und die Affinität zum Silber stark. Der Neurit behält seine beträchtliche Dicke auch weit von der Zelle und deshalb kann er in den Bündeln zwischen den Nervenfasern auf längere Strecke verfolgt werden. Nach den Angaben der Literatur wurden in einigen Tierarten unipolare Zellen dort vorgefunden, wo in anderen typische D. I. Zellen vorhanden sind. (*Kolossow* und *Sabossow* im Ösophagus der Schildkröte, *Brandt* in der Myxine glutinosa, *Lenhossék*, *Carpenter* und *Szentágothai* im Ganglion ciliare der Vögel.) Auch ihre zahlenmässige Verteilung im Dünndarm ist der der in anderen Tieren vorhandenen D. I. Zellen ähnlich. Diese Ähnlichkeit besteht auch, wie wir es noch sehen werden, bezüglich der zu ihnen gehörenden Nervenendigungen. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass obwohl im Ösophagus verschiedener Tiere bisher keine Zellen des Typs II. vorgefunden wurden, konnte *Sokolowa* in diesem Organ der Taube auch unipolare Ganglienzellen beschreiben.

Die Ganglienzellen im Magen-Darmkanal können also laut *Dogiel* in zwei Gruppen eingeteilt werden, *die aber in verschiedenen Tierarten verschiedene Erscheinungsform aufweisen können.*

C) *Die feineren Nervenelemente*

Zwischen den Maschen des Auerbachschen Geflechtes winden sich von feinen Nervenfasern zusammengesetzte Bündel. Die Stärke dieser ist sehr verschieden. Es gibt solche, die aus mehr als 20, und andere, die nur aus 3—4 Nervenfasern bestehen. Sie stammen meistens aus dem Auerbachschen Geflecht,so aus den

Längs-wie auch aus den Ringsbündeln. Die Nervenfaser werden überall von zahlreichen Schwannschen Zellen begleitet.

Die Ganglienzellenanhäufungen des Plexus submuscularis und Meissneri sind untereinander durch Nervenfaserbündel verbunden. Die teilnehmenden Fasern sind dünner und ihre Zahl ist minder, als im Auerbachschen Geflecht. In der Submukosa finden wir sehr selten feine, vom Plexus abstammende Faserbündel. Dies steht im Gegensatz zum Auerbachschen Geflecht. Dessen Grund liegt unseres Erachtens darin, dass das Erfolgsorgan des Meissnerschen Geflechtes in den Villi intestinales zu suchen ist. Zwischen den Drüsen-und Endothelzellen des Darms kann man zahlreiche aus dem Meissnerschen Geflecht stammende, aus f insten Nervenfasern usammengesetzte Bündel beobachten. In diesem Gebiet befinden sich keine Ganglienzellen mehr. Zwischen dem Meissnerschen Geflecht und den eigenen Nervenfasern der Gefässe konnte niemals direkte Verbindung festgestellt werden, obwohl sich die Gefässe und Nervenbündel oft kreuzen, ja sogar sich stellenweise anschmiegen.

Die typische Erscheinung des Grundplexus von *Boeke* und *Lawrentjew*, wurde zwischen den Lieberkühnschen Krypten vorgefunden (Abb. 9). Hier verlaufen mehrere Nervenfasern in einem dreidimensionalen, aus sternförmig n Schwannschen Zellen bestehenden Syncytium. Zwischen den zwei Muskelschichten des Dünndarms, besonders bei der Albinoratte, breitet sich der «Grundplexus» nur in zwei Richtungen aus und zwischen den Muskelzellen scheint er bündelformig zu sein. Es wurde festgestellt, dass der «Grundplexus» nicht der letzte, also reizübertragende Teil des vegetativen Nervensytems ist. Das Schwannsche Syncytium wird von einzelnen, ausserordentlich feinen Nervenfäserchen verlassen, die einen besonderen typischen, geraden Verlauf haben und ihr Richtungswechsel geschieht in scharfen Winkeln. Ähnliche Nervenfasern wurden von *Szentágothai(Schimert)* im Epikard menschlicher Keimlinge beschrieben (1938). Er verglich diese mit den, aus Gewebezucht herauswachsenden Nervenfasern, die ebenso keine Scheide aufweisen und gradlinig verlaufen. Es konnte von uns öfters ohne Zweifel festgestellt werden, dass eine solche Nervenfaser in einem ringförmigen Gebilde endigt (Abb. 10). Ob sich diese Endigungen innerhalb des Plasmas der Muskelzellen befinden, oder diesen von aussen aufliegen, konnten wir nicht entscheiden.

Es wurden in jeder Tierart, an allen Teilen des Dünndarms und in sämtlichen Nervengeflechten an zahlreichen Ganglienzellen Nervenendigungen vorgefunden (Abb. 11, 12.). Das sind ringartige Gebilde mit einem Durchmesser von 3—4 μ, mit scharfem, schwarzem Rand, zu denen meistens eine feinste Nervenfaser führt. Der Rand der Endringe kann schmäler oder dicker sein. In vielen Fällen konnten wir es beobachten dass die Ringe ausserhalb der zu versorgenden Ganglienzelle liegen. Wenn die Endöse neber der Zelle liegt, so kann man am Zellkörper eine ihrer Grösse entsprechende Vertiefung beobachten. Zwischen Endigung und Zelleib fanden wir immer eine ganz feine Spalte.

Wenn der Endring im mikroskopischen Bild oberhalb der Ganglienzelle liegt, ist er von einem blassen Hof umgeben, der dem vertikalen Bild der Vertiefung entspricht. Ist die Imprägnation schwacher gelungen, dann kommt es vor, dass

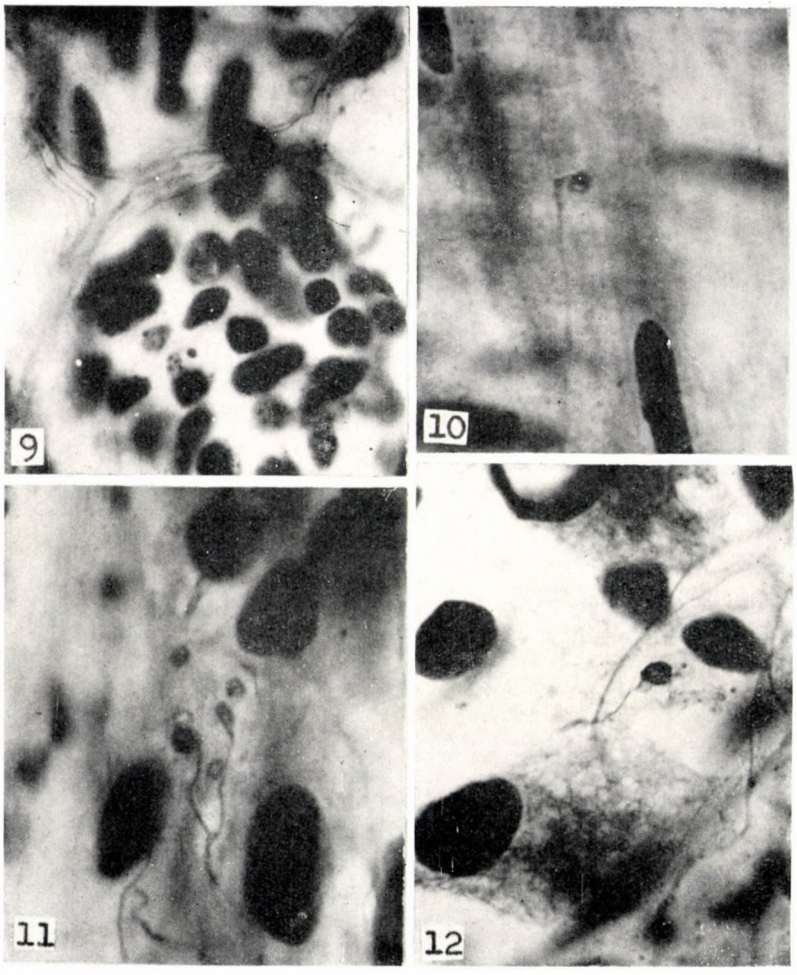


Abb. 9. Der sog. »Grundplexus« zwischen zwei Lieberkühnschen Krypten. Vergr.: 1300×
Abb. 10. Endring zwischen den Muskelschichten der weissen Ratte. Zur nervenendigung führt eine »nackte« Nervenfaser. Vergr.: 2400×
Abb. 11. Ein Haufen von Nervenendigungen in einer Ganglienzellengruppe des Auerbachschen Geflechtes der Albinoratte. Vergr.: 2000×
Abb. 12. Nervenendigung am Dendrit einer D. I. Zelle aus dem Auerbachschen Geflecht einer Albinoratte. Vergr : 2000×

die Endöse von der zu versorgenden Zelle ferner zu liegen scheint. In diesen Fällen wird uns die gründliche Beobachtung davon überzeugen, dass die Endigung zu einer der Dendriten gehört.

Ergebnisse der Degenerationsuntersuchungen

A) *Zirkuläre Durchtrennung des Auerbachschen Geflechtes*

In den Längtbündeln des Auerbachschen Geflechtes wurden kaudal von der Schädigungsstelle, unmittelbar neben dieser eine grosse Anzahl degenerierter

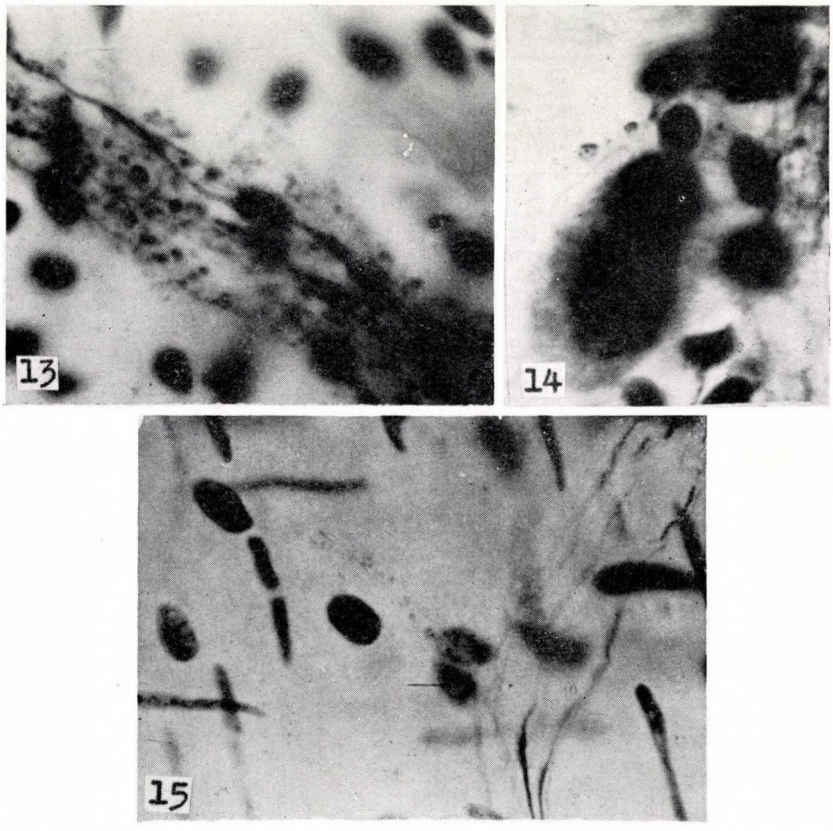


Abb. 13. Nervengeflecht aus dem Plexus subserosus nach Durchtrennung der Mesenterialnerven. Vergr.: 1200×

Abb. 14. Degenerierte Nervenendigung neben einer unipolaren Ganglionzelle der Albinoratte. Vergr.: 1500×

Abb. 15. Aus Schwannschen Zellen bestehendes Syncytium zwischen den Muskelschichten. Nur der Kern der Schwannschen Zellen ist zu sehen. Die abzweigende Nervenfaser ist zerfallen. Die anderen Fasern sind gesund. Vergr.: 1500×

Nervenfasern vorgefunden (Abb. 13). Von hier angefangen vermindert sich ihre Zahl stufenweise. Die entfernteste Stelle, wo noch zerfallene Nervenfasern beobachtet wurden, war 20 cm. von der Durchschneidung. Wenn wir in Betracht nehmen, dass das Darmstück bei der Fixierung auf das Doppelte ausgedehnt

wurde, so können wir annehmen, dass die längsten Nervenfasern im Lebenden 10 cm. lang sind. Besonders deutlich war es zu beobachten, dass die zerfallenen Nervenfasern aus den Längsbündeln in die zirkulären eintraten. Zwischen den Ganglienzellen konnten, von der Schädigungsstelle entfernend immer weniger Zerfallskörner festgestellt werden. Von der Grösse der Zerfallskörner können wir auf die Dicke der ursprünglichen Faser folgern. Zwischen den Ganglien zellen können zahlreiche, von der Degeneration feinster Nervenfasern stammende Körnchenketten festgestellt werden. Das spricht dafür, dass die meisten in den Längsbündeln verlaufenden Fasern hier endigen. Und wahrlich, nicht nur einmal konnten zu Ganglienzellen gehörende, im Degenerationszustand getroffenen Endkolben vorgefunden werden (Abb. 14). Diese zeigen den Nervenfasern ähnliche Veränderungen. Sie schwellen zuerst an und dann zerfallen sie in kleine Teile. Der Rand des Endringes wird gekörnt und in der Mitte findet man 1—3 Körner. Die Veränderung ist nur dann als Degeneration anzusehen, wenn eine Zerfallserscheinungen zeigende, dazugehörende Nervenfaser auch vorhanden ist. Das ist nicht nur deswegen wichtig, weil im Präparat oft ähnliche Gebilde, die nicht Nervenelemente sind, beobachtet werden können, sondern auch deswegen, weil am Endring öfters nur eine Schwellung festzustellen ist.

In kleinere Nervenbündel eintretende, degenerierte Nervenfasern wurden nur selten und auch dann nur in der Nähe der Schädigung beobachtet. Dies kann bedeuten, dass in der unmittelbaren Innervation der Muskelzellen nur mit kurzem Neurit versorgten Nervenzellen teilnehmen. Letztere sind wahrscheinlich die Zellen des Typs I., sie besitzen nämlich einen dünneren und somit auch kürzeren Neurit, als die des zweiten Typs. Diese Untersuchungen deuten also dahin, dass der Neurit der D. II Zellen an den Ganglienzellen D. I. und der der letzteren an Muskelzellen endigt.

Von der Schädigungsstelle in kranieller Richtung finden wir zu den obigen ähnlichen Veränderungen mit dem Unterschied, dass hier nur 15 cm. weit Degenerationserscheinungen vorhanden sind. Dies entspricht im Lebenden einer Distanz von 7,5 cm. Ein Teil der Ganglienzellen des Auerbachschen Geflechtes sendet also seinen Fortsatz in kranieller Richtung. Dies entspricht auch den physiologischen Untersuchungen von *Hukuhara* (1932), laut welchen die Pendelbewegungen des Darms, die von der Längsmuskulatur hervorgerufen werden, sich in beiden Richtungen verbreiten. Die Nervenfasern treten aus den Längsbündeln auch hier in die Ringsbündel hinein, wo die entarteten Endigungen ähnlicherweise vorhanden sind. Im Plexus submuscularis sind entartete Nervenfasern nur in spärlicher Zahl vorfindbar. Auf einer Entfernung von höchstens 10 cm. kann man solche beobachten. Die die Ringsmuskelschicht durchsetzende Nervenfasern reichen also halb soweit, als die im Auerbachschen Geflecht bleibenden. In kranieller Richtung von der Durchtrennung fanden wir im Plexus submuskularis nirgends degenerierte Nervenfasern. Im Meissnerschen Geflecht (im engeren Sinne) wurden überhaupt keine solche beobachtet.

B) *Durchschneidung des Dünndarms*

In beiden Richtungen konnte im Meissnerschen Geflecht auf einer Entfernung von je 10 cm. Entartung der Nervenfasern beobachtet werden. Die verhältnissmässig grosse Zahl dieser überzeugte uns, dass es sich nicht nur um aus dem Auerbachschen Geflecht stammenden Fasern handelt. Die mit der normalen verglichene Zahl der degenerierten Nervenfasern blieb weit unter der im Auerbachschen Geflecht gefundenen. Nach dieser Operation könnten höchstens 4 cm. weit von der Schädigungsstelle zerfallene Nervenfasern auch im Grundplexus zwischen den Lieberkühnschen Krypten beobachtet werden.

Zusammenfassend kann es festgestellt werden, dass unter den Darmgeflechten das Auerbachsche die längsten Nervenfasern besitzt. Von hier an verringert sich gegen die Darmschleimhaut stufenweise die Ausbreitung der Neurone.

C) *Durchtrennung der Mesenterialnerven*

In der Höhe der Schädigung wurden im Plexus subserosus (*Schabadasch*) zahlreiche zerfallene Nervenfasern vorgefunden. Ihre Richtung entspricht meistens der Darmlängsachse. Kranial von der Durchtrennung konnten solche nur selten beobachtet werden. Im Auerbachschen Geflecht findet man nur selten entartete Nervenfasern zwischen den Ganglienzellen. In den Längsbündeln macht ihre Zahl etwa 15% der Gesamtzahl aus, und sinkt schnell, so dass 5 cm. von der Läsion entfernt keine Zerfallskörner mehr beobachtet werden können. Daraus folgt, dass der Plexus subserosus aus Mesenterialnerven zusammengesetzt ist.

In einigen Fällen konnten zwischen den Muskelschichten, im feinsten Schwannschen Syncytium (Grundplexus) entartete Nervenfasern beobachtet werden. In derselben Schwannschen Scheide bleiben andere Fasern völlig normal (Abb. 15). Die Mesenterialnerven können also die Muskelzellen unmittelbar versorgen. In anderen Fällen wurden feinste, entartete Nervenfasern zwischen den Ganglienzellen beobachtet. Die Seltenheit solcher deutet aber dahin, dass die Ganglienzellen der Darmgeflechte eine verhältnissmässig grosse Selbstständigkeit besitzen. Somit hat die Auffassung *Langlay*'s in dem er die Geflechte des Darms unter dem Namen «enteric nervous system» vom autonomen Nervensystem getrennt hat, eine morphologische Unterstützung erhalten. *Starling* schreibt darüber folgend : «Der Auerbachsche und Meissnersche Plexus bilden gleichsam örtliche Zentren, die auf Reize reagierend coordinierte Akte unabhängig vom Zentralnervensystem auszuführen imstande sind«.

Die Nervenfasern erreichen selten den Meissnerschen Plexus, doch ausserhalb der Tunica muscularis mucosae kann man keine degenerierte mehr vorfinden. Es folgt daraus, dass im «Plexus periglandulaire» *(Cajal)* zwischen den Lieber-

kühnschen Krypten (Schwannsches Synytium) nur Nervenfasern, die aus dem Meissnerschen Geflecht entstammen vorkommen. Die zu den Gefässen gehörenden Nerven wurden bei diesem Eingriff auch durchtrennt. Deshalb fanden wir in den die Gefässe begleitenden Nervenbündeln zerfallene Fasern. In einem Fall konnte in der Begleitung eines Gefässes im Meissnerschen Geflecht zwischen den normalen eine degenerierte Nervenfaser besondern gut beobachtet werden.

D) *Entfernung der linken Seite des Ggl. coeliacums*

Diese Operation interessierte uns nur deswegen, weil wir die Länge des vom Ggl. coeliacum versorgten Darmstückes feststellen wollten. In der Albinoratte fanden wir Nervendegeneration im 65 cm. langem kraniellen Teil des Dünndarmes. Nachdem dieser infolge der Fixation 110—120 cm lang war, können wir feststellen, dass der linke Teil des Ggl. coeliacums etwa die Hälfte des Dünndarms versorgt. Die entarteten Fasern waren im Dünndarmstück gleichmässig verteilt.

Besprechung

Wie wir es sahen, enthalten die Darmgeflechte des Dünndarms zweierlei Ganglienzellen, die sich im Auerbachschen Geflecht in zirkulären Bündeln (Ganglien) ordnen und in der Bildung des Plexus submuscularis teilnehmen. Der Plexus Meissneri im engeren Sinne enthält nur mehr Zellen des Typs D. I. Die Zellen des II Typs sind wesentlich grösser und besitzen stärkere Fortsätze als die ersteren. Ihre Anordnung steht im engsten Zusammenhang mit den Muskelschichten. Wir konnten an ihnen nie Nervenendigungen vorfinden. *Demnach werden diese Zellen von uns für das Substrat der selbstständigen Darmbewegungen angesehen.* Diese Auffassung wird von der Tatsache, dass diese Zellen nur dort vorgefunden werden können, wo spontane Bewegungen überhaupt vorhanden sind, fest unterstützt *(Lawrentjew)*. Ihre Fortsätze sind die stärksten, also wahrscheinlich auch die längsten. Die weit von der Schädigungsstelle gefundenen degenerierten Nervenfasern stammen von solchen Zellen. Diese endigen in den Ganglienzellenanhäufungen an den Ganglienzellen des Typs I.

Unseres Erachtens sind es die D. I. Zellen die die Bewegungen koordinieren. Sie bekommen Impulse durch Nervenendigungen und Dendritlamellen von den D. II Zellen und Mesenterialnerven, sie registrieren den Zustand der Muskelzellen (Dendritlamellen) und bekommen auch dadurch Impulse. Sie stehen wahrscheinlich auch untereinander in Verbindung. Durch die Funktion der Gesamtheit der D. I. Zellen werden die Bewegungen des Darms zusammengeordnet und zielbewusst. Die langen Fortsätze, die Neurite der D. I Zellen vermitteln dann die erhaltenen Reize den Muskelzellen und so entstehen die koordinierten Be-

wegungen. Die Fortsätze der D. I. Zellen sind nicht lang und wahrscheinlich ist die Peristaltik und überhaupt die Darmbewegung wegen den vielen Überschaltungen so langsam. Diese Zellen stehen aber auch unter dem Einfluss der Mesenterialnerven, dennoch in kleinerem Masse, als man es bisher gedacht hat. Darauf weisen auch unsere Degenerationuntersuchungen hin, indem nach Durchtrennung der Mesenterialnerven in den Nervengeflechten wenig entartete Nervenfasern beobachtet werden konnten. Diese Fasern versorgen eher unmittelbar die Muskelzellen.

Zusammenfassung

Mittels einer speziellen Technik und der Nervenfaserdegenerationsmethode konnten in den Darmgeflechten der Albinoratte folgende Beobachtungen gemacht werden:

1. Das Auerbachsche Geflecht besteht von zirkulär geordneten Ganglien und diese verbindenden Nervenfaserbündeln die parallel mit der Darmlängsachse verlaufen.
2. In den Darmgeflechten finden wir zweierlei Zelltypen (Dogiel I und II) die aber in den verschiedenen Tiersorten verschiedene Erscheinungsform aufweisen.
3. Der Zelltyp D. II ist nur in der nächsten Nähe der Muskelzellen vorzufinden.
4. An den Zellen des Typs I. wurden zahlreiche, ringförmige Nervenendigungen beobachtet. Ähnlicherweise wurden auch Dendritlamellen dieser Zellen beobachtet, die mit Muskelzellen und manchmal mit verlaufenden Nervenfasern in Verbindung standen.
5. Die längsten Neurone sind im Auerbachschen Geflecht in kaudaler Richtung 10, in kranieller Richtung 7,5 cm lang. Im Plexus Meissneri sind sie nur 5 cm lang.
6. Verhältnissmässig wenig Mesenterialnerven gelangen in das Auerbachsche Geflecht. Sie können unmittelbar an Muskelzellen endigen.
7. Die linke Seite des Ggl. coeliacums versorgt den kraniellen Teil des Dünndarms.

LITERATUR

Auerbach: (1862) Über einem Plexus myentericus, einen bisher unbekannten ganglionervösen Apparat der Wirbeltiere. Breslau. — Idem: (1864) Arch. path. Anat. *30.* — **Boeke:** (1933) Z. mikr-anat. Forsch. *33.* (*34.*) — 1935. *38.* 1939. *46.* — **Brandt:** (1922) Z. Anat. Entwickl. gesch. *65.* — **Cajal:** (1911) Système nerveux. Paris. — **Carpenter:** (1924) Anat. Rec. *28.* Idem: 1925. J. comp. Neurol. *38.* — **Dogiel:** (1895) Anat. Anz. *10.* — Idem: (1895) Arch. mikr. Anat. *46.* — Idem: (1899) Arch. Anat. Entwicklgesch. *24.* — **Hukuhara:** (1932) Pflügers Arch. *229.* — **Kolossow u. Sabussow:** (1928) Z. mikr. anat. Forsch. *15—18.*) —1932. *29., 30.* — **Kuntz:** (1913) J. comp. Neurol. *23.* — Idem: (1922). Anat. Rec. *24.* — **Lawrentjew:** (1926) Z. mikr.-anat. Forsch. *6.* — 1929. *18.* — 1931. *23.* — 1932. *30.* — **Lenhossék:** (1911) Arch. mikr. Anat. *76.* — Idem: (1911) Anat. anz. *40.* — **Magnus:** (1904) Pflüger's Archiv *103.* — 1905. *105.* — **Meissner:** (1857) Z. rat Med. *8.* — **Müller:** (1929) Arch. intern. Physiol. *30.* — **Polykarpowa:** (1935) Z. Anat. *104.* — **Schabadasch:** (1930) Z. Zellforsch. mikr. Anat. *10.* — **Schimert:** (1935) Z. mikr.-anat. Forsch. *37.* — Idem: (1936) Z. Zellforsch. mikr. Anat. *25.* — 1937. *27.* — (1938) Z. mikr.-anat. Forsch. *44.* — **Sokolowa:** (1931) Z. mikr.-anat. Forsch. *23.* — **Stöhr jr.:** (1928) Das peripherische Nervensystem. Möllendorff's Handbuch der mikroskopischen Anatomie Bd. IV,1. Berlin. Springer. — Idem: (1931) Z. Zellforsch. mikr. Anat. *12.* — (1932) *16.* — (1934) *21.* — (1935) Z. Anat. Entwicklgesch. *104.* — 1939. Z. Zellforsch. mikr. Anat. *29.* — **Szentágothai:** (1942) Arch. Psychiatr. *115.* — **Villa, la:** (1892) Rev. trim. mikrograf. T. II.

СИНАПТОЛОГИЯ СПЛЕТЕНИЙ ТОНКИХ КИШЕК

Д. ТЕМЕШРЕКАШИ (ВЕЙН)

Применением специальной техники и метода дегенерации нервных волокон предоставлялась возможность вывести в сплетениях тонких кишек белой крысы нижеследующие установления:

1. Сплетение Ауэрбаха состоит из циркулярно расположенных ганглий и соединяющих последних пучков нервных волокон, идущих параллельно продольной оси кишок.

2. В сплетениях кишки находятся клеточные типы двоякого рода (Догел I и II), которые, однако, у различных видов животных могут иметь различные формы проявления.

3. Клеточный тип Д. II можно обнаружить лишь в самом ближайшем соседстве с мышечной клеткой.

4. На клетках типа I можно было наблюдать много кольцеобразных нервных окончаний. Подобным образом наблюдались также дендритные пластинки этих клеток, находящиеся в связи с мышечными клетками, а иногда и с распространяющимися нервными волокнами.

5. Длина самых длинных нейронов в сплетении Ауэрбаха в каудальном направлении 10 см, в краниальном направлении 7,5 см. В сплетении Мейснера их длина только 5 см.

6. В сплетении Ауэрбаха можно обнаружить сравнительно мало брыжеечных нервов. Они могут кончаться непосредственно в мышечных клетках.

7. Левая сторона чревного узла (Ganglion coeliacum) снабжает краниальную часть тонкой кишки.

Dénes *Temesrékási*, Budapest, II., Diósárok 1. Ungarn

I. Chirurgische Klinik *(Vorstand : Prof. Gy. Sebestény)* und I. Institut für Pathologische Anatomie und Experimentelle Krebsforschung *(Vorstand : Prof. J. Baló)* der Medizinischen Universität, Budapest

DIE BRONCHIALADENOME UND IHRE BEDEUTUNG

J. Baló, D. Kassay und *A. Bikfalvi*

(Eingegangen am 16. März 1954)

Einleitung

Zwei Arten von Geschwülsten sind in die Reihe der Lungenadenome zu zählen. Die eine Art ist das Bronchialadenom, die andere das aus dem Lungengewebe ausgehende Adenom.

Der grösste Teil der Bronchialgeschwülste hat Krebscharakter. Im Jahre 1882 forschte *Heinrich Müller* in Halle nach der Ursache der Bronchialerweiterungen und fand in dem linken Hauptbronchus eines 22 jährigen Mannes einen kirschgrossen Tumor, der sowohl die Bronchien des oberen, als auch die des unteren Lappens verengte und dessen Folge Bronchektasen waren. Im unteren Lappen hingegen trat eine eitrige Lungenentzündung auf. Die kirschgrosse, mit der Wand des linken Hauptbronchus zusammenhängende Geschwulst erwies sich histologisch als Adenom, in welchem Verkalkungen nachweisbar waren. Nach *H. Müller* berichteten *Horn*, *Kreglinger*, *Heck*, *Kirch*, *Malkwitz* und *Geipel* von ähnlichen Geschwülsten, die man allgemein für Krebs hielt. Geipel betonte, dass diese Veränderung ein gutartiger Basalzellenkrebs sein kann. Später stellte es sich heraus, dass dem Krebs gegenüber solche Geschwülste der Bronchien vorkommen können, die polypös veranlagt, jahrelang anhalten und der histologischen Struktur nach Adenomen entsprechen. 5% der Bronchialgeschwülste sind derartige Adenome. Es gibt Bronchialadenome, die 25—40 Jahre bestehen, kein zerstörendes Wachstum zeigen, keine Metastasen verursachen.

Das Bronchialadenom hat seinen Ursprung oftmals im Hauptbronchus, geht im allgemeinen von den grossen Bronchien aus und verursacht klinisch Verengung oder Verschluss des Bronchus. Dies kann mit quälenden Husten verbunden sein, zu Blutungen oder mehrfach rezidivierenden Lungenentzündungen führen. Der Lage nach kann das Adenom Bronchektasen von verschiedener Ausdehnung, Sekretstauung, Abszesse oder Gangrän verursachen. Anfangs kann es auch mit Atelektase verbunden sein.

Die histologische Struktur der Bronchialadenome ist ziemlich veränderlich. In der Mehrzahl der Fälle entstehen infolge der Wucherung des Drüsenepithels

dichte Zellgruppen oder netzartig zusammenhängende Epithelbündel. Manchmal ist in der Geschwulst neben der Regelmässigkeit der Zellen eine Drüsenstruktur zu finden. Oft sind auch Zellgruppen und Drüsenstruktur kombiniert vorhanden. Zwischen den Epithelzellgruppen kann sich hyalines Bindegewebe so vermehren, dass die Geschwulst einem Zylindrom entspricht. Es ist auch möglich, dass sich zwischen den Zellen der Geschwulst eine muzinöse Substanz befindet. Ansonsten ist das Stroma der Geschwulst gering, sie ist mit einer Kapsel umgeben und der in den Bronchus ragende Teil ist mit normaler Schleimhaut bedeckt. Häufig ist über der Geschwulst eine Plattenepithelmetaplasie des Schleimhautepithels anzutreffen.

H. Hamperl beobachtete im Jahre 1937 neun gutartige Bronchialgeschwülste und stellte 23 aus der Literatur zusammen. Er untersuchte also auf Grund von insgesamt 32 Fällen die Natur der gutartigen Bronchialgeschwülste. Zwei von 9 seiner Fälle entsprechen einem Zylindrom, die übrigen besitzen die von Geipel beschriebene Struktur. In diesen Fällen fand *Hamperl* teilweise längliche, sogenannte Palisadenzellen und kleine polygonale Zellen, die in soliden Verbänden oder in Bündeln gruppiert waren. Bei diesen Geschwülsten beobachtete *Hamperl* eine Ähnlichkeit mit den Karzinoiden des Darms. Auch er betont, dass das Bindegewebe des Stroma im allgemeinen gering ist, doch kann es so gefässreich sein, dass der Eindruck eines Angioms erweckt wird. Demnach können auf Grund der Erfahrungen *Hamperls* unter den Lungenadenomen Karzinoide und Zylindrome unterschieden werden. Erstere kommen häufiger vor als die letzteren. Die Zylindrome haben ihren Ursprung in den Drüsen der Bronchialschleimhaut. Wie bekannt, stammen die Karzinoide des Darms aus den Lieberkühn-Krypten. Auf Grund der Analogie nimmt *Hamperl* an, dass auch die ähnlichen Bronchusgeschwülste von den Drüsen des Bronchus ausgehen.

Eigene Beobachtungen

Es bot sich uns Gelegenheit 15 Fälle von Bronchialadenomen zu beobachten. In elf der Fälle war der Patient oder die Patientin unter 40 Jahren, doch alle Patienten waren unter 50. Zieht man in Betracht, dass der Bronchialkrebs am häufigsten im Alter zwischen 50 und 60 auftritt, so ist nicht zu bezweifeln, dass Bronchialadenom zu einem früheren Zeitpunkt auftritt, als Bronchialkrebs. Es kann sogar im Lebensalter von 16—20 vorkommen, doch wurde es auch schon im dritten Lebensjahr beschrieben. Der Bronchialkrebs ist den verschiedenen statistischen Aufzeichnungen nach bei Männern 3—6-mal häufiger, als bei Frauen. Demgegenüber waren in den von uns beobachteten 15 Fällen von Bronchialadenomen 9 Frauen und 6 Männer. Nach unseren Erfahrungen ist also das Bronchialadenom häufiger bei Frauen anzutreffen. Die Literaturangaben bestätigen im allgemeinen, dass das Bronchialadenom bei beiden Geschlechtern gleich häufig zu beobachten ist.

Die beobachteten Bronchialadenome

Name	Alter	Stelle des Adenoms	Pathologisch-anatomische & patho-histologische Angaben	Klinische Angaben
1. Imre M.	29	Eichelgrosse Geschwulst des rechten Bronchus intermedius	Solide Form des Bronchialadenoms	Bei der am 29. Dez. 1925 durchgeführten Obduktion stellte es sich heraus, dass Bronchektase bestand
2. Frau Péter J.	36	Haselnussgrosse Geschwulst der linken Hauptbronchus	Drüsige Form des Bronchialadenoms	Entfernung der linken Lunge am 6. Juli 1950. Ende 1953 war Patientin wohl
3. Frau József L.	46	Bohnengrosse Geschwulst des linken Hauptbronchus	Solide Form des Bronchialadenoms	Pneumonektomie am 14. Nov. 1950.
4. Lajos F.	46	Erbesengrosse Geschwulst des linken unteren Lappenbronchus	Solide Form des Bronchialadenoms	Hatte vorangehend innerhalb von 2½ Jahren 24mal Lungenentzündung. Am 21. März 1951 erfolgte die Entfernung der Geschwulst mittels Bronchoskopie. Ende 1953 war der Patient wohl
5. András S.	37	Haselnussgrosse Geschwulst des rechten Bronchus intermedius	Solide Form des Bronchialadenoms	Am 4. Juli 1951 Entfernung der rechten Lunge. Ende 1953 ist der Patient wohl
6. Maria O.	16	Erbsengrosse polypöse Geschwulst des rechten Hauptbronchus	Solide Form des Bronchialadenoms	Am 10. Sept. 1951 Entfernung der Geschwulst mit Stiel mittels Bronchoskopie. Geheilt
7. György É.	27	Geschwulst mit Ulzeration in dem linken Hauptbronchus 2½ cm von der Carina	Solide Form des Bronchialadenoms	Erwies sich bei der am 25. Okt. 1951 durchgeführten Probethorakotomie als ein bösartig entartetes Adenom
8. Klára D.	20	Nussgrosse Geschwulst der rechten Bronchus intermedius	Solide Form des Bronchialadenoms	Hämoptoe während jeder Menstruation Pneumonektomie am. 30. April 1952. 15. Mai Exitus
9. Frau György G.	48	Beim Eingang des linken Oberlappenbronchus erbsengrosse Geschwulst	Solide Form des Bronchialadenoms	Am 28. Februar 1952 endobronchial in toto entfernt. Geheilt

Name	Alter	Stelle des Adenoms	Pathologisch-anatomische & patho-histologische Angaben	Klinische Angaben
10. Lajos T.	33	Nussgrosse Geschwulst im vorderen Segment des Oberlappens der rechten Lunge	Gutartige Speicheldrüsenmischgeschwulst	Wurde bei der Obduktion am 27. Aug. 1953 beobachtet. Mehrfache Lungenblutung und Lungenentzündung. Exitus infolge von Amyloidose
11. Ilona H.	24	Eisbergartiger Tumor im rechten Bronchus intermedius, teilweise ausserhalb des Bronchus	Bronchialadenom, solide Form, darin Knochenbalken	Pneumonektomie am 10. Sept. 1953. Vorangehend war Entfernung mittels endobronchialem Eingriff und diathermischer Koagulation nicht möglich
12. Frau Dr. Géza W.	39	Haselnussgrosse Geschwulst des rechten Bronchus intermedius	Solide Form des Bronchialadenoms	Im August 1953 Lobektomie des rechten unteren und mittleren Lappens
13. Frau Lajos B.	39	Bohnengrosse Geschwulst des linken Hauptbronchus	Solide Form des Bronchialadenoms	Am 1. Juli 1953 war endobronchiale Entfernung unmöglich. Zur vorgeschlagenen Pneumonektomie gab Patientin keine Zustimmung
14. Sándor K.	42	Haselnussgrosse polypöse Geschwulst des rechten oberen Lappenbronchus	Solide Form des Bronchialadenoms	Am 21. Sept. 1953 Lobektomie des rechten oberen Lappens und Resektion des Bronchus intermedius
15. Frau Ferenc K.	25	Aus dem linken Hauptbronchus entfernte haselnussgrosse Geschwulst mit glatter Oberfläche	Solide Form des Bronchialadenoms	Lobektomie

In unserem Material kommen nur zwei Fälle von Bronchialadenom vor, die zufällig bei der Sektion angetroffen wurden. In dem rechten Hauptbronchus eines 29 jährigen, infoge von Bronchektasen verstorbenen Mannes wurde ein eichelgrosses polypöses Bronchialadenom gefunden (Fall 1. Abb. l). Im vorderen Segment des rechten oberen Lungenlappens eines 33 jährigen Mannes wurde ein nussgrosser Schleimdrüsenmischtumor festgestellt (Fall 10. Abb. 5). Die Leiche kam mit der Diagnose Nephritis chronica Tumor pulmonis zur Sektion. Von den übrigen Fällen wurden 12 auf der laryngologischen Abteilung der I. Chirurgischen Klinik beobachtet und daselbst erfolgte auch die Lungenoperation. Ein Fall stammt aus einem Konsilium mit Chefarzt *B. Horlay*. Dieser Patient wurde im Krankenhaus von Szolnok einer Lungenoperation unterzogen (Chefarzt *T. Dávid*). Das Untersuchungsmaterial lieferten uns die mit

Bronchoskopie durchgeführten Probeexcisionen, bzw. die entfernten Teile der Lunge.

Von den Bronchialadenomen kamen 5 in dem linken Hauptbronchus, 1 in dem rechten Hauptbronchus, 1 in dem linken unteren Lappenbronchus, 1 in dem linken oberen Lappenbronchus und 1 in dem rechten oberen Lappenbronchus vor. Ein Adenom wurde im unteren vorderen Teil des Oberlappens der rechten Lunge gefunden, scheinbar ohne jede Beziehung zu einem grösseren

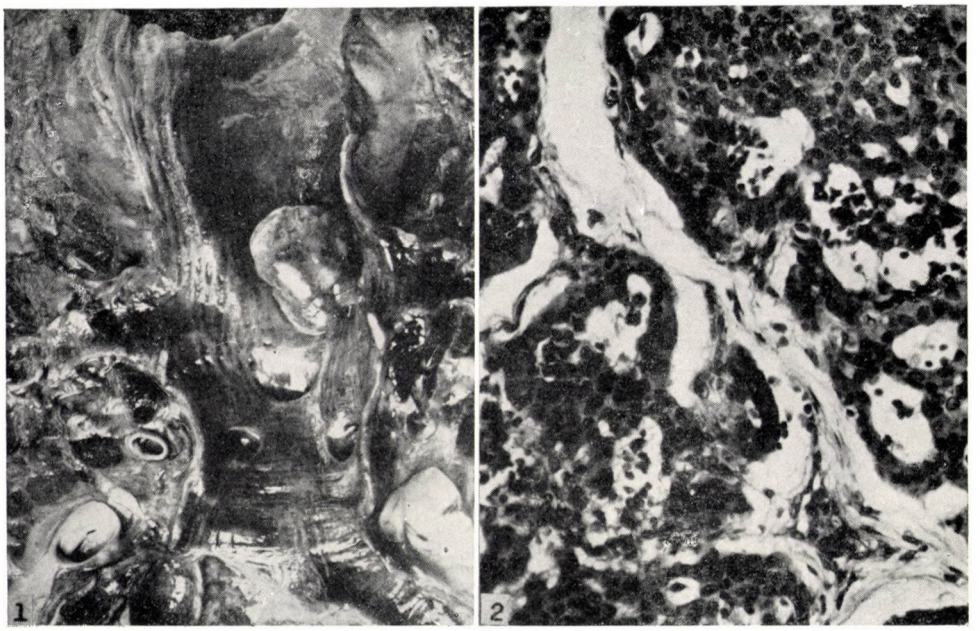


Abb. 1. Eichelgrosses polypöses Adenom des rechten Bronchus intermedius. Wurde im Laufe der Sektion gefunden (Fall 1)
Abb. 2. Drüsige Form des Bronchialadenoms (Fall 2)

Bronchus. Die Adenome ragten im allgemeinen polypenartig in den Bronchus und waren erbsen- bis kirschengross. Die Oberfläche war mit normaler Schleimhaut bedeckt, nur im Fall 7 war der Tumor des linken Hauptbronchus ulzeriert. Im Falle 11 hing das in das Lumen ragende haselnussgrosse Gebilde am medialen Teil des rechten Bronchus intermedius mit dem ausserhalb der Wand des Bronchus befindlichen nussgrossen Tumor zusammen (Abb. 6). Derartige Adenome werden eisbergartige Adenome genannt, denn so wie bei dem Eisberg ein Teil über, ein Teil unter dem Wasser ist, so ragt bei diesen Bronchialadenomen ein Teil in das Innere des Bronchus, während sich der andere Teil in der Bronchuswand oder ausserhalb derselben befindet. Im Falle 10 war die am unteren vorderen Teil des oberen Lungenlappens befindliche Geschwulst ausserhalb der Bronchuswand gelagert.

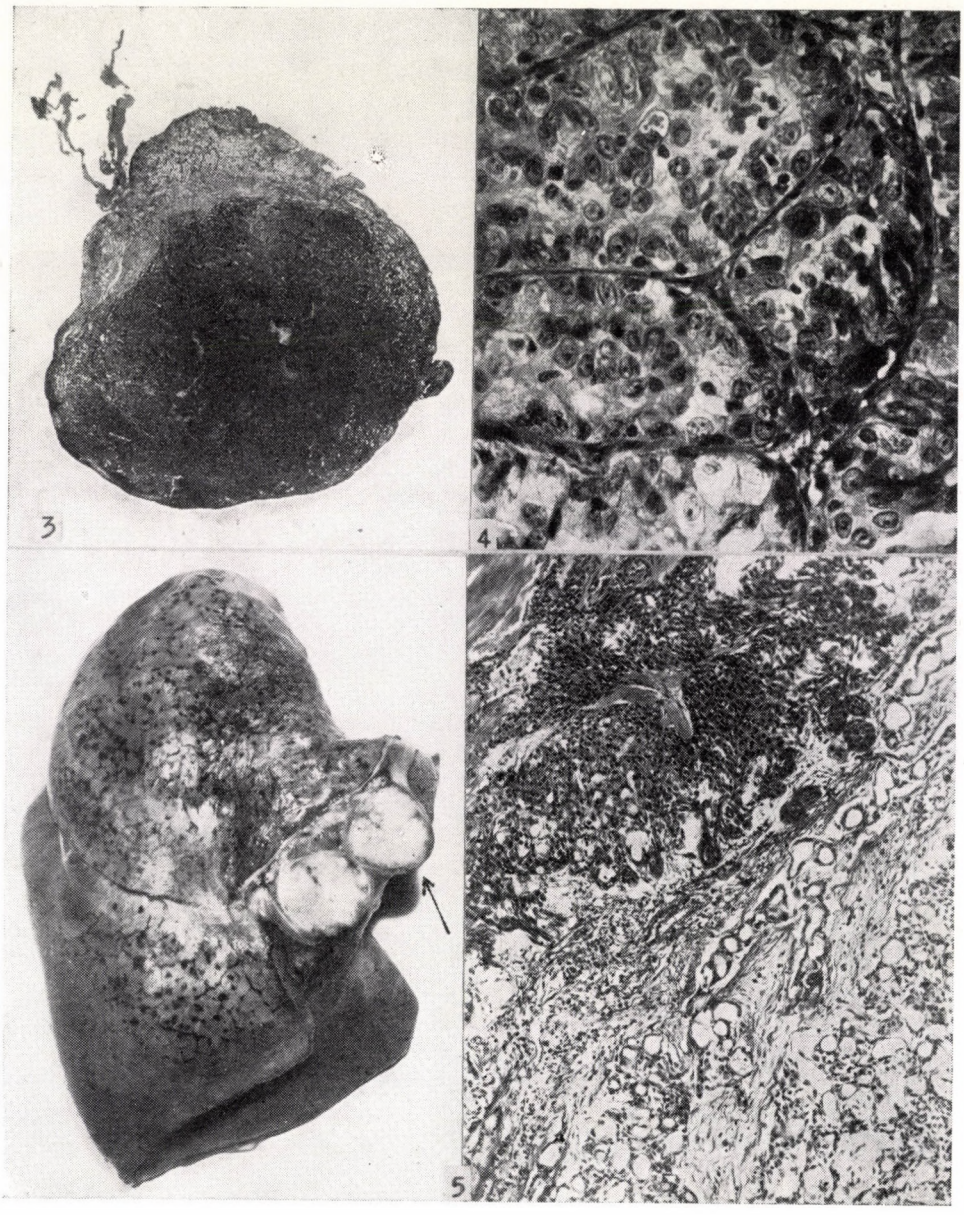


Abb. 3. Polypöses Adenom des rechten Hauptbronchus, welches endolaryngeal entfernt wurde. Geheilt. (Fall 6)

Abb. 4. Histologisches Bild eines bösartig entarteten Bronchialadenoms (Fall 7)

Abb. 5. Nussgrosses Lungenadenom mit der Struktur eines gemischten Parotistumors im vorderen Segment des Oberlappens der rechten Lunge und sein histologisches Bild (Fall 10)

Die histologische Struktur der beobachteten Tumoren entsprach in 10 Fällen der soliden Form des Adenoms (Abb. 8). Solche Adenome bestehen aus soliden Gruppen der Epithelzellen. Die in Gruppen befindlichen Zellen sind rund oder polygonal. Die Zellkerne sind im allgemeinen gleichförmig und auch

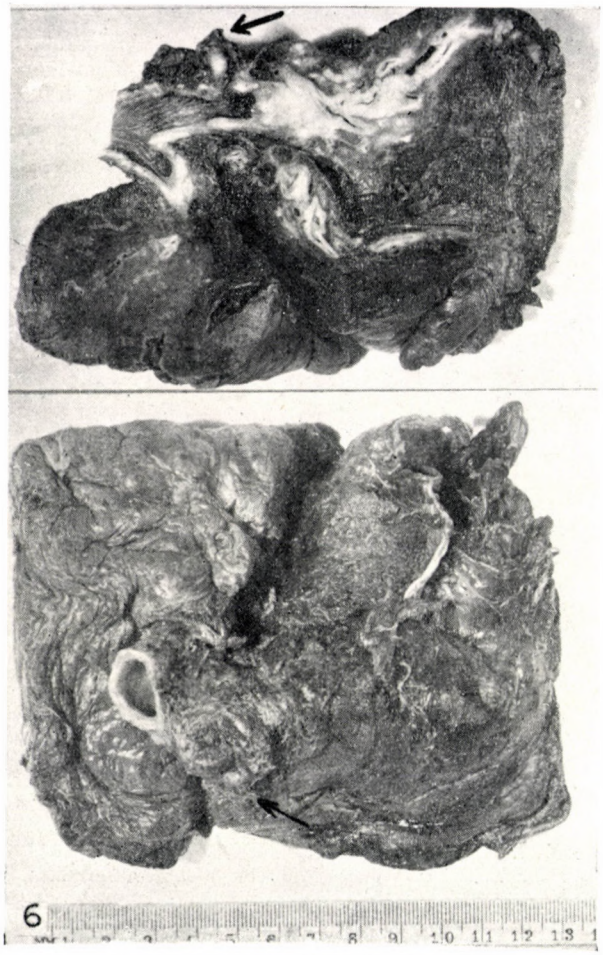


Abb. 6. Eisbergartiges Adenom im rechten Bronchus intermedius. Oben ist die in den Bronchus ragende Geschwulst, unten die ausserhalb der Bronchuswand befindliche Geschwulst zu sehen (Fall 11)

Form und Grösse der Zellen sind ähnlich. Das interzelluläre Bindegewebe ist verhältnismässig gering. Das Stroma enthält öfters hyalinartig verdickte Bindegewebsbündel. Im Falle 2 waren die Epithelzellen in Form von Drüsen gruppiert und in den Drüsen war Schleim nachweisbar (Abb. 2). Nach *Womack* und *Graham* kann das Bild des Adenoms dem histologischen Bild der fötalen Lunge ähnlich sein.

Im Falle 11 erstreckte sich das solide Adenom auch jenseits der Bronchuswand und auf der medialen seite des Bronchus intermedius entstand ausserhalb der Wand ein nussgrosser aus soliden Zellgruppen bestehender Tumor. Die in den Bronchus intermedius ragende Geschwulst hat infolge der Elektrokauterisierung die Schleimhautbedeckung verloren und die Tumorzellen zeigen das Anzeichen einer durch Wärmewirkung entstandenen Kernelongation. Der im Lumen des Bronchus befindliche Tumor, sowie jener ausserhalb der Wand, enthalten gleichermassen Knochenbalken. Die Knochenbalken

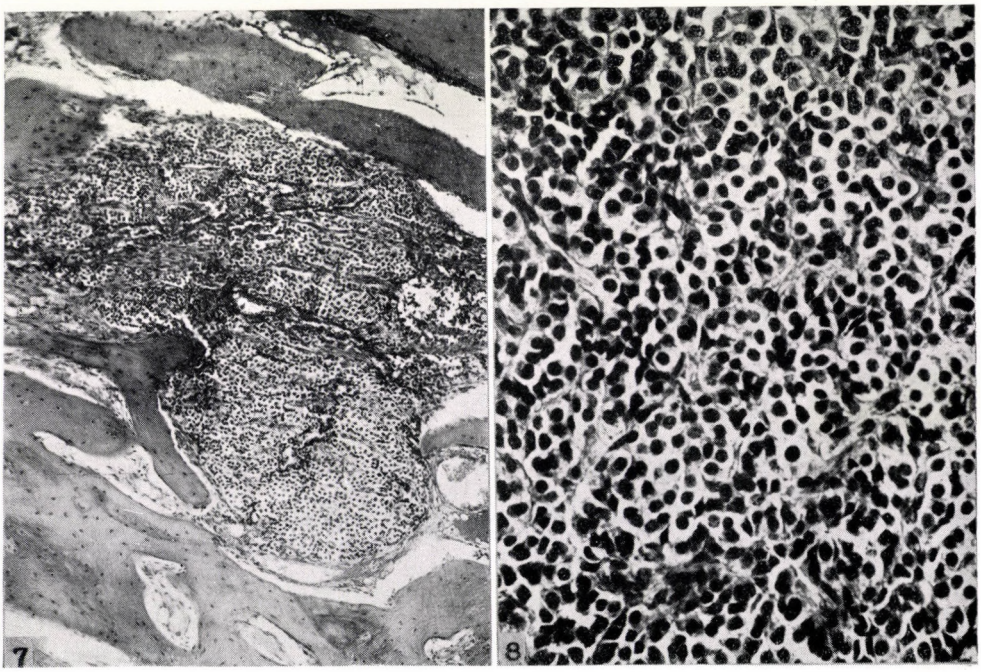


Abb. 7. Knochenbalken im Bronchusadenom Fall 11
Abb. 8. Solider Teil des Bronchusadenoms Fall 11

gleichen jenen, die man in spongiösen Knochen zu finden pflegt. In den Lücken zwischen den Knochenbalken befinden sich die soliden Epithelzellgruppen.

Die im Fall 10 beobachtete Geschwulst wich der Struktur nach von allen anderen Fällen ab. Die Geschwulst war scharf umgrenzt und hatte eine Kapsel. Die Geschwulst enthielt gleichförmige Epithelzellen in dichten Bündeln, in Trabekeln oder in Schläuchen gruppiert. Hie und da ist zwischen den Zellen mit Ausläufern eine schleimige Grundsubstanz zu beobachten, und Drüsen, die ebenfalls mit schleimigem Sekret ausgefüllt sind. Die Struktur dieses Tumors entspricht jeder der gutartigen gemischten Parotisgeschwülste.

Womack und *Graham* berichteten im Jahre 1938 von Lungengeschwülsten, welche die Derivate von zwei Keimblättern, also gleichmässig entodermale und mesodermale Elemente enthalten. Ihrer Ansicht nach entstehen diese Geschwülste aus rudimentären fötalen Bronchialknospen, sind also nach der Erklärung von *Albrecht* Hamartome. Sie nennen diese Geschwülste gemischte Lungengeschwülste. Mesodermale Elemente sind in solchen Geschwülsten mit Bindegewebe, mit Gefässen, mit Knorpelgewebe oder Knochensubstanz vertreten. Derartige Geschwülste erwähnt *L. Kreyberg*, der in der Lunge mit der Struktur der gemischten Parotistumoren übereinstimmende Geschwülste beobachtete. Er unterscheidet in der Lunge den gemischten Parotistumoren entsprechende benigne, semimaligne und maligne Geschwülste. *I. Eppstein* fand in dem überzähligen Lappen der rechten Lunge Bronchialadenome und sieht in ihnen einen Beweis für die Richtigkeit der Theorie von *Womack* und *Graham*. Die Struktur der im Falle 11 festgestellten Geschwulst weicht von der im Falle 10 beobachteten völlig ab. Im Falle 11 wurde neben der soliden Form des Adenoms Knochensubstanz gefunden. (Abb. 7) Die Geschwulst füllte die Lücken der Knochenbalken aus. Während der Fall 10 die Struktur der gutartigen gemischten Schleimdrüsentumoren aufwies, ist die im Falle 11 vorgefundene Knochensubstanz unserer Beurteilung nach nicht auf eine Entwicklungsstörung zurückzuführen. Es ist anzunehmen. dass die Geschwulst während des Wachstums die Knorpelringe der Bronchuswand erreicht und eine metaplastische Knochenbildung verursacht.

Die Knochenbildung ist hier jedenfalls eine eigenartige Äusserung des Bronchialadenoms. Diese Eigenschaft muss auch in der Benennung der Geschwulst zum Ausdruck gelangen. Im Falle 11 war zu beobachten, dass sich der eine Teil der Geschwulst im Bronchus, der andere ausserhalb desselben befand.

Auf Grund unserer eigenen Fälle und auch auf dem der bisherigen Literaturangaben können endobronchiale, intramurale und extrabronchiale Adenome unterschieden werden. Die intrabronchiale und extrabronchiale Verbreitung der Geschwulst im Falle 11 ist nicht auf ein infiltratives Wachstum zurückzuführen, sondern entsteht, wie bereits *Brock* nachgewiesen hat, dadurch, dass die Schleimdrüsen nicht nur innerhalb, sondern auch ausserhalb des Knorpelringes vorkommen und die Adenome von den Drüsen ausgehen.

Die Frage der Benignität und Malignität

Nach *Hamperl* war es bis 1937 nicht erwiesen, ob das Bronchialadenon krebsartig entarten kann. Seither sind zahlreiche Beobachtungen bekannt, die ein Bösartigwerden der Bronchialadenome bestätigen. Nach *Zamora* und *Schuster* kann das Bronchialadenom Metastasen abgeben. Genannten Autoren nach beobachtete auch *W. E. Barnard*, dass diese Bronchialgeschwülste bösartig werden können.

Adams, *Steiner* und *Bloch* stellten fest, dass der endobronchiale Tumor nach langem klinischem Ablauf bösartig werden kann. Ihrer Auffassung nach ist die gutartige und bösartige Form mittels Biopsie oftmals nicht zu unterscheiden. Eben deshalb ist die Therapie mit dem Prinzip durchzuführen, dass der Tumor bösartig ist. *W. M. Anderson* fand bei der Sektion eines 40 jährigen Mannes in dem rechten Hauptbronchus einen 6 cm langen Tumor, der das Lumen verschloss. Die Geschwulst hatte eine alveoläre Struktur und war aus mittelgrossen Zellen aufgebaut. Der Zellkern besass eine reiche Chromatin-

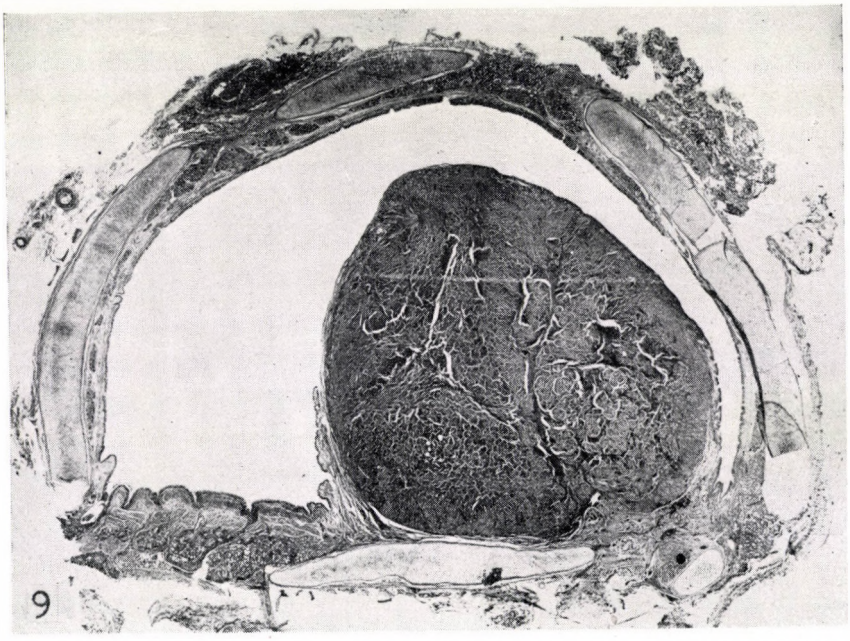


Abb. 9. Polypöses Bronchialadenom, welches mit Resektion und Anastomose des Bronchus intermedius, sowie mit Lobektomie des rechten Oberlappens geheilt wurde (Fall 14)

struktur, doch Teilung war nicht zu beobachten. Dennoch waren in den perivaskulären und in den perineuralen Lymphgefässen Geschwulstzellen nachweisbar. Es entstand eine Lebermetastase, deren Struktur mit jener des Bronchustumors übereinstimmte. *Van Hazel*, *Holinger* und *Jensik* beobachteten Metastasen des Bronchialadenoms in den Lymphknoten, in der Leber und in der Niere. Die Möglichkeit einer bösartigen Entartung des Bronchialadenoms haben auch *W. Schneider*, *A. Goldman* und *E. Graham* hervorgehoben.

In neuerer Zeit werden nach dem Vorschlag *Hamperls* unter den gutartigen Adenomen der Bronchien Karzinoide und Zylindrome unterschieden. Diese Differenzierung wurde von vielen übernommen. Das Karzinoid wird als ausgesprochen gutartig betrachtet, während das Zylindron nach Ansicht einiger

Forscher bösartig werden kann. Nach *McDonald* ist die karzinoide Form stets gutartig, das Zylindrom eventuell bösartig. Das Verhältnis im Vorkommen von Karzinoid und Zylindrom zeigt uns das Material von *Moersch* und *McDonald*. Von 86 Bronchialadenom-Fällen erwiesen sich 77, d. h. 90% als Karzinoid, 9 Fälle, d. h. 10% als Zylindrom. *Santy*, *Berard* und *Galy* trennten ebenfalls die gutartige und bösartige Form der polypoiden Bronchialgeschwülste.

Wie wichtig die Diagnose der Lungenadenome auch vom pathohistologischen Standpunkt ist, wird durch unsere eigenen Fälle bewiesen. In den Fällen 2 und 3 war die operative Behandlung der Kranken — infolge der Karzinom-Fehldiagnose — nicht entsprechend. Fall 2 wäre mit Lobektomie, Fall 3 eventuell endoskopisch zu lösen gewesen.

In unserem eigenen Material gab es einen Fall (7), wo der Tumor des linken Hauptbronchus ulzeriert war. Die Tumorstruktur wich insofern von der soliden Form des Adenoms ab, dass die Zellkerne nicht so gleichmässig waren, wie in anderen Fällen und auch Zellteilungsformen vorhanden waren. Anlässlich der Probethorakotomie wurden auf der Pleura Geschwulstknoten gefunden, die Geschwulst erwies sich als eine maligne. Wir sehen in diesem Falle ein bösartig entartetes Adenom, doch ist es möglich, dass es sich um eine Fehldiagnose auf Adenom unserseits handelt (Abb. 4).

In drei Fällen unseres Materials war die Geschwulst mit einem endolaryngealen Eingriff zu entfernen (Abb. 3). Durch diese Fälle ist bewiesen, dass ein Teil der Bronchialadenome mit einer derartigen Therapie dauernd geheilt werden kann. In 5 Fällen wurde Pneumonektomie durchgeführt, in einem Falle erfolgte die Entfernung des rechten mittleren und unteren Lappens. In einem weiteren Fall wurde Lobektomie angewendet, mit Resektion des Bronchus intermedius und Anastomose des Hauptbronchus und des Bronchus intermedius (Abb. 9). In einem Falle verweigerte Patient seine Zustimmung zur vorgeschlagenen Lobektomie. Ein Fall erwies sich als inoperabel (7).

Die Einordnung der Lungenadenome unter den Geschwülsten

Geipel beschrieb im Jahre 1931 zwei Fälle von gutartigen Bronchialtumoren, die er für gutartigen Basalzellenkrebs hielt. Vor ihm betrachteten auch *Horn*, *Kreglinger*, *Heck* und *Malkwitz* derartige Fälle als Krebs. Einen Fall mit bereits elfjähriger Anamnese hielt auch *Kirch* für Krebs, doch war er der Ansicht, dass die ursprünglich gutartige Bronchialgeschwulst nachträglich dadurch bösartig wurde, dass das den Polyp bedeckende Epithel in die Tiefe wucherte.

Die Feststellungen *Krompechers* über den Basalzellenkrebs bewiesen, dass diese Art von Krebs, abweichend von anderen Krebsarten, in einer langwierigen gutartigen Form verlaufen kann. So wird verständlich, dass *Geipel*

auf Grund der histologischen Struktur die gutartigen Bronchustumoren für Basalzellenkrebs hielt. *Krompecher* befasste sich nicht mit den Bronchialadenomen, doch untersuchte er jene aus der Nasenschleimhaut, aus den Nebenhöhlen der Nase, dem Kehlkopf und der Trachea ausgehenden Geschwülste, welche man früher als Endotheliome betrachtete. In erster Reihe war es die Klinik von *Paul Manasse* in Strassburg, welche damals den Standpunkt vertrat, dass von der Schleimhaut der Nase und ihren Nebenhöhlem, von dem Kehlkopf und der Trachea Endotheliome ausgehen können. *Welt* und *Weinstein* waren, ebenso wie *Edwards* und *Taylor*, der Ansicht, dass auch die gutartigen Bronchialgeschwülste Endotheliomen entsprechen. *Krompecher* untersuchte eine grosse Anzahl der oben erwähnten Nasen-, Kehlkopf- und Trachea-Geschwülste und stellte fest, dass es sich bei diesen um Basalzellenkrebs handelt. Er unterschied solide, adenomatöse, zylindromatöse und zystische Fälle des Basalzellenkrebs. Seiner Ansicht nach kann auch auf den mit Zylinderepithel bedeckten Schleimhäuten und in den Drüsen die Struktur der Basalzellengeschwülste aus soliden Basalzellengruppen bestehen, kann drüsige Struktur zeigen oder dem Zylindrom entsprechen. Nach Ansicht *Krompechers* gehören gutartige Geschwülste, Basaliome, ebenso in die Gruppe der Basalzellengeschwülste, wie die Basalzellenkrebse. *Krompecher* zählte auch die Karzinoide des Darms in die Reihe der Basaliome. Gegen diese Feststellung *Kromprechers* nimmt Oberndorfer Stellung, sich darauf berufend, dass die histochemischen Reaktionen der die karzinoiden Geschwülste des Darms aufbauenden Zellen von den entsprechenden Reaktionen der Basalzellen abweichen. Dieser Anschauung *Oberndorfers* schloss sich auch *Feyrter* an. *Hamperl* empfahl im Jahre 1937 die gutartigen Bronchialgeschwülste — auf Grund der Analogie, die zwischen ihnen und den Karzinoiden des Darms besteht — als Bronchialkarzinoide zu bezeichnen, wenigstens solange, bis Wesen und Ausgangspunkt der gutartigen Bronchustumoren geklärt werden. Die gutartigen Bronchialgeschwülste sind zwar den Karzinoiden der Appendix und des Darms ähnlich, doch in ihren Zellen sind keine argentaffine und chromaffine Körnchen zu finden und auch Doppelbrechung gebende Körnchen sind nicht nachweisbar. Nur *Holley* und *Foot* erwähnen argyrophile Körnchen in einer Bronchialgeschwulst. v. *Albertini* weist beide Benennungen — Karzinoid und Basalzellenkrebs — zurück und empfiehlt die Bezeichnung Bronchialadenom. Zwecks Nachweis der Argyrophilie modifizierte *Hamperl* die Methode von *Bodian*. Mit Hilfe des modifizierten Verfahrens gelang es *Jaeger* in Fällen von Bronchialadenomen eine Argyrophilie der Zellen zu beweisen.

Die Karzinoide und Zylindrome der Bronchien sind nicht als zwei verschiedene Geschwulstarten zu betrachten. Die Ablagerung von schleimigem oder hyalinem Stoff kann nicht als Änderung des Geschwulstcharakters in bösartiger Richtung gewertet werden. Da in derselben Geschwulst oftmals solide und zylindromatöse Bestandteile gleichzeitig zu finden sind, ist es unbegründet,

wenn einige Forscher die solide Form des Bronchialadenoms für gutartig, das Zylindrom hingegen für bösartig halten.

Unseren eigenen Untersuchungen nach ist es nicht möglich, sämtliche Formen des Bronchialadenoms in die Gruppe der soliden (karzinoiden) und zylindromatösen Adenome einzureihen. Auf Grund der histologischen Untersuchung unserer Fälle sind zumindest vier Formen zu unterscheiden. Diese sind : die solide Form, die Drüsenform, das knochenbildende Adenom und die Geschwulst mit der Struktur der gemischten Parotistumoren.

Zusammenfassung

Es wurden 15 Bronchialadenom-Fälle beobachtet. Zwei Fälle wurden im Laufe der Sektion festgestellt, die übrigen wurden mit Bronchoskopie in vivo vorgefunden. Im Gegensatz zum Lungenkrebs ist diese Geschwulst bei Frauen häufiger, als bei Männern und tritt im früheren Lebensalter auf, als der Lungenkrebs.

Histologisch wurde in 12 Fällen die solide Form des Bronchialadenoms vorgefunden. In einem Falle waren im Adenom mit solider Struktur Knochenbalken nachzuweisen, weshalb diese Geschwulst knochenbildendes Adenom benannt wurde. In einem Fall hatte die gutartige Geschwulst Drüsenstruktur. In einem anderen Falle entsprach die Struktur der Geschwulst jener der gemichten Parotistumoren.

In drei Fällen konnte das Bronchialadenom mit endobronchialem Eingriff geheilt werden, in acht Fällen erwies sich Pneumonektomie oder Lobektomie als notwendig. In einem Falle war bösartige Entartung des Adenoms vorhanden. Ein Patient verweigerte die Einwilligung zur Pneumonektomie.

Die Differentierung des Bronchialadenoms vom Lungenkrebs ist von grosser praktischer Bedeutung.

LITERATUR

Adams, W. E., Steiner, P. E. and **Bloch, R. G.:** (1942) Malignant adenoma of the lung. Surgery *11*, 503. — **Albertini, A. von:** (1945) Zur pathologischen Anatomie des Bronchialadenoms. — Schw. Ztschr. Path. Bakt. *8*, 162. — **Anderson, W. M.:** (1943) Bronchial adenoma with metastasis to the liver. — J. Thor. Surg. *12*, 351. — **Brock, R. C.:** (1938) Pulmonary new growth, pathology and treatment. — Lancet *2*, 1041, 1103. — **Edwards, A. T.** and **Taylor, A. B.:** (1938) Vascular endothelioma of the lung. Brit. J. Surg. *25*, 487. — **Epstein, I.:** (1951) Bronchial adenoma in a supranumerary tracheal lobe. Report of an unusual case. J. Thor. Surg. *21*, 362. — **Feyrter, F.:** (1939) Carcinoid and Carcinoma. Erg. Path. *29*, 305. — **Foot, N. C.:** (1945) Pathology in Surgery. Lippincott Co. Philadelphia pp. 187. — **Geipel, P.:** (1931) Zur Kenntnis der gutartigen Bronchialtumoren. Frankf. Ztschr. Path. *42*, 516. — **Goldman, A.:** (1949) The malignant nature of bronchial adenoma. J. Thor. Surg. *18*, 137. — **Hamperl, H.:** (1937) Über gutartige Bronchialtumoren: Cylindrome und Karzinoide. Virchows Archiv *300*, 46. — **Heck, W:** (1916) Über primäres polypöses Bronchialcarcinom. Inaug. Diss. Bonn. — **Holley, S. W.:** (1946) Bronchial adenomas. Mil. Surgeon *99*, 528. — **Horn, O.:** (1907) Primäres Adenocarcinom mit Flimmerepithel in der Lunge. Cbl. allg. Path. *18*, 623. — **Jaeger, J.:** (1954) Über das Bronchuskarzinoid. Ztschr. Krebsforsch. *59*, 623. — **Kirch, E.:** (1917) Über stenosierende Bronchialgeschwülste mit konsekutiver Bronchektasenbildung. Cbl. allg. Path. *28*, 545. — **Kreglinger, G.:** (1913) Über ein primäres Bronchialcarcinom. Frankf. Ztschr. Path. *12*, 135. — **Kreyberg, L.:** (1952) One hundred consecutive primary epithelial lung tumours. Brit. J. Cancer *6*, 112. — **Krompecher, E.:** (1918) Zur Kenntnis der Basalzellenkrebse der Nase, der Nebenhöhlen, des Kehlkopfes und der Trachea. Arch. Laryng. *31*, 443. — **Malkwitz, F.:** (1921) Beitrag zur Kenntnis polypöser Bronchialadenome.

Frankf. Ztschr. Path. *26*, 189. — **McDonald, J. R.:** (1946) Symposium on certain tumors of the bronchi (adenomas and cylindromas) and on tumors of the trachea. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. *21*, 409. — **Moersch, H. J.** and **McDonald, J. R.:** (1950) Bronchial adenoma. J. Am. Med. Ass. *142*, 299. — **Müller, H.:** (1882) Zur Entstehungsgeschichte der Bronchialerweiterungen. Inaug. Diss. Halle. — **Oberndorfer, S.:** (1929) Karcinoide. Henke—Lubarsch: Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie. **VI.** 3., 832. — **Santy, F., Berard, M.** et **Galy, F.:** (1951) Classification histologique des tumeurs broncho-pulmonaires. Les évolutions post-opératoires comparées suivant les types histologiques. Adénomes et tumeurs polypoïdes bénignes et malignes. Jour. méd. Lyon *32*, 41. — **Schneider, W.:** (1942) Über einen Fall von Metastasenbildung eines Carcinoids der Bronchialschleimhaut. Virchows Arch. *309*, 60. — **Van Hazel, W., Hollinger, P. H.** and **Jensik, R. J.:** Adenoma and cylindroma of the bronchus. Dis. Chest. *16*, 146. — **Welt, B.** and **Weinstein, S.:** A trio of rare bronchoscopic cases. Laryngoscope *47*, 30. — **Womack, N.** and **Graham, E. A.:** (1938) Mixed tumors of the lung. So-called bronchial or pulmonary adenoma. Arch. Path. *26*, 165. — **Zamora, A. M.** and **Schuster, N.:** (1937) Vascular adenoma of the bronchus. J. Laryng. & Otol. *52*, 337.

АДЕНОМЫ БРОНХА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Й. БАЛО, Д. КАШШАИ и А. БИКФАЛЬВИ

Авторы наблюдали 15 случаев аденомы бронха. Два случая были обнаружены при вскрытии, а остальные определялись прижизненно бронхоскопическим исследованием. В противоположность раку легкого эта опухоль встречается чаще у женщин, чем у мужчин, и появляется в более молодом возрасте, чем рак легкого.

В 12 случаях авторы обнаружили гистологическим путем солидную форму аденомы бронха. В одном случае в аденоме солидной структуры были выявлены костные перекладины, вследствие чего эта опухоль называется костеобразующей аденомой. В одном случае доброкачественная опухоль имела железистую структуру. В другом случае структура опухоли была подобна структуре смешанных опухолей околоушной железы.

В 3 случаях аденома бронха была излечима эндобронхиальной операцией, а в 8 случаях были удалены легкие, или проводилась лобэктомия. В одном случае определенно было установлено злокачественное перерождение аденомы. Один больной не согласился на удаление легкого.

Разобщение аденомы бронха от рака легких имеет большое практическое значение.

József *Baló*, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn
Dezső *Kassay*, Budapest, VIII., Baross u. 23/25. Ungarn
András *Bikfalvi*, Budapest, VIII., Baross utca 23/25. Ungarn

I. Institut für Pathologische Anatomie und Experimentelle Krebsforschung der Medizinischen Universität, Budapest *(Vorstand: Prof. J. Baló)*

WIRKUNG DES URETHANS AUF DIE GLOMERULI UND DAS KAPILLARSYSTEM VERSCHIEDENER VERSUCHSTIERE

N. Kerényi und *Gy. Róna*

(Eingegangen am 2. März, 1954)

Einleitung

Die Rolle des Urethans in der Tumorforschung *(Schabad, Baló, Juhász* und *Kendrey)* und der Therapie der Leukämie *(Heilmeyer, Lennert)* ist wohlbekannt. Seine Wirkung auf die Niere und das Gefäss-system des Organismus wurde weniger behandelt.

Neuere Untersuchungen stellten fest, dass Urethan bei weissen Mäusen eine Glomerulusläsion hervorruft. Bei Mäusen aus dem NH-Stamm, die eine Veranlagung zur spontanen Nephritis aufweisen, erzeugten *Kirschbaum* und *Bell* durch eine 4—6 Monate dauernde Behandlung mit kleinen Dosen von Urethan Glomerulusveränderung, welche das Bild der Lipoidnephrose beim Menschen nachahmt. Ausser der Verdickung der Basalmembran des Glomerulus beobachteten sie lediglich eine mässige Proliferation des Endothels.

Auf die mittels Urethan hervorgerufenen eigenartigen Glomerulusläsionen wurde die Aufmerksamkeit zuerst durch die Untersuchungen von *Juhász, Baló* und *Kendrey* gelenkt. Sie injizierten weissen Mäusen wöchentlich zweimal 0,2 ml einer 10%-igen Urethanlösung intraperitoneal. Nach neun Wochen erhielten die Tiere keine weiteren Injektionen. Es wurde festgestellt, dass nach drei Monaten eine Nekrose der Glomeruluskapillarwand, sodann die hyaline Umwandlung der Glomeruli einritt. Die Veränderungen ähnelten der Kimmelstiel—Wilsonschen Glomerulosklerose beim Menschen und führten in chronischen Fällen zu Schrumpfniere.

Da nach *Dunn* und *Larsen* eine Glomerulusveränderung nicht bei jedem Mäusestamm durch Urethan zustande gebracht werden kann, ist anzunehmen, dass das Urethan auf die Niere anderer Versuchstiere abweichend wirkt. Die Frage ist teils vom Gesichtspunkt der Pathologie des Menschen wichtig, teils gewährt sie einen Einblick in den Wirkungsmechanismus des Urethans. Um sie zu klären, beobachteten wir die Wirkung des Urethans auf die Glomeruli und das Kapillarsystem verschiedener Versuchstiere.

Eigene Untersuchungen

Die Versuche führten wir an 30 Kaninchen, 10 Hunden, 15 Meerschweinchen, 20 Ratten und 20 Mäusen durch, wobei jeden zweiten Tag 0,5 g/kg Urethan in 10%iger Lösung intraperitoneal injiziert wurde. Als Kontrolle benutzten wir in jeder Gruppe 10 Tiere.

1. *Kaninchenversuch.* 15 von den 30 Kaninchen wurden binnen 50 Tagen nach Beginn der Behandlung getötet, bei den anderen 15 Tieren hörten wir nach einem Monat mit der Urethanbehandlung auf und warteten ab, bis sie von selber eingingen. 4 Tiere blieben mehr als 180 Tage am Leben ; sie wurden 180—217 Tage nach Beginn der Behandlung durch Verblutung getötet. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, die Entwicklung der Glomerulus- und Kapillarveränderungen zu beobachten.

Im Laufe der Behandlung wurde festgestellt, dass die Kaninchen 10—15 Minuten nach der Injektion des Urethans einschliefen und nur 12—24 Stunden nachher erwachten. Bei wiederholter Behandlung wurde die einschläfernde Wirkung stets schwächer und dauerte eine kürzere Zeit. Nach 2—3 Behandlungen wurde der Gang mehrerer Kaninchen unsicher, ja bei 5 Tieren trat eine Gliedmassenlähmung auf. Das Körpergewicht sämtlicher Tiere nahm ab, als Folge einer längeren Behandlung wurden mehrere Tiere kachektisch.

Nach einwöchiger Behandlung trat Albuminurie auf, die sich jedoch zurückentwickelte, wenn einige Tage lang keine Urethaninjektion verabreicht wurde. Der Blutdruck der Tiere erhöhte sich erst mässig, um dann unter den Anfangswert zu sinken. Augenhintergrunduntersuchung wurde an 12 Kaninchen durchgeführt (Dr. Ludwig). In einem Fall fanden wir eine bedeutende spastische Verengerung der Retinaarteriolen, in zwei anderen Fällen waren degenerative Flecke auf der Retina zu beobachten.

Auf die Veränderungen des Blutbildes gehen wir nicht ausführlich ein, da unsere Erfahrungen mit *Lennerts* und *Ilgners* Beobachtungen übereinstimmen. Wir stellten in drei Fällen eine mässige Zunahme des RN fest ; bei 4 Tieren erschien trotz der Albuminurie eine Hyperglobulinämie (8,2—9,3%), der A/G Quotient ergab einen Wert um 1.0 —

Bei der histologischen Untersuchung zeigten die Glomeruli die charakteristischesten Veränderungen. In der Niere der früh eingegangenen Tiere fiel die allgemeine und hochgradige Hyperämie der Glomeruli auf, die sich in einzelnen Fällen bis zur Stase steigerte. Später war auch die Schwellung der Basalmembran und die albuminöse Durchtränkung des Mesoangiums wahrzunehmen, wodurch sich die Glomeruli vergrösserten und kompakt wurden. In 7 Fällen schloss sich der Glomerulonephrose eine fibrinoide Nekrose der Schlingen an. Anfangs ist die Nekrose von kleinerem Ausmass und befindet sich im allgemeinen dem Gefässpol gegenüber, doch kann sich bereits nach 8-tägiger Behandlung eine massive herdförmige Nekrose des Glomerulus entwickeln (Abb. 1) ; sie erfährt

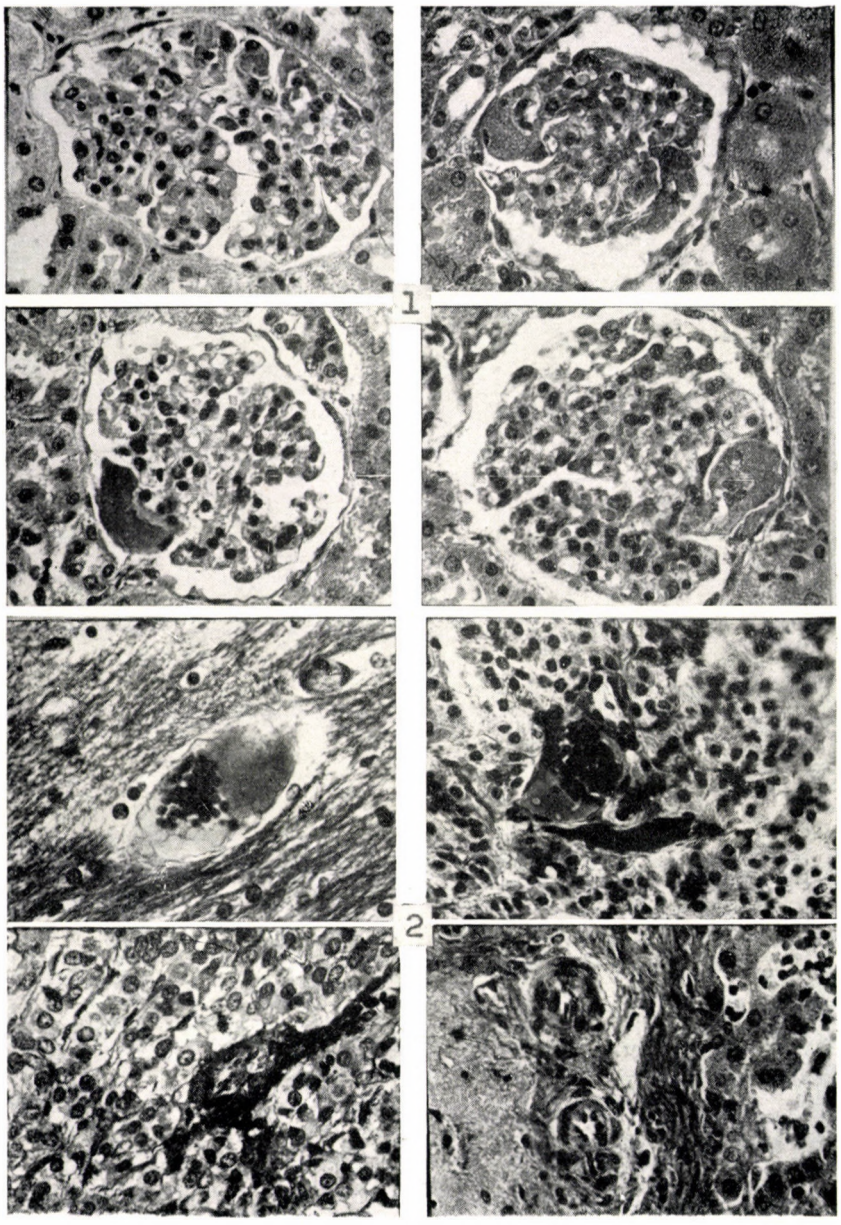


Abb. 1. 16-tägige Urethanbehandlung. 13 g Urethan. Oben auf der linken Seite Glomerulonephrose, auf der rechten extreme Kapillarerweiterung, Stase. Unten auf der linken Seite herdförmige Nekrose, auf der rechten beginnende Hyalinisation der nekrotischen Kugel. (Hämatoxylin—Eosin-Färbung)

Abb. 2. Oben Arteriolen mit nekrotischer Wand : auf der linken Seite im Gehirn, auf der rechten in der Bauchspeicheldrüse. Unten auf der linken Seite Arteriolenhyalinose in der Hypophyse, auf der rechten sklerotische Arteriolen in der Leber

sodann eine hyaline Umwandlung. Diese den Kimmelstielschen Körperchen analoge nekrotischen oder hyalinen Kugeln konnten wir in 8 Fällen beobachten. Den Ausgang des Prozesses stellen die Schrumpfung der Glomeruli und ihre Verwachsung mit der Bowmanschen Kapsel dar, was zur hochgradigen Deformität der Glomeruli führt. Solche Glomerulusläsionen fanden wir in 12 der 15 chronischen Fälle.

Die Nierenschädigung beschränkt sich nicht nur auf die Glomeruli. Auch in den Nierengefässen und Tubuli kommen Veränderungen zustande. Als akute Veränderung tritt Arteriolennekrose auf, der sich Proliferation der Intima und Kapillar Thrombose anschliessen können. Später entwickelt sich Hyalinose der Gefässwand, welche eine mehr oder weniger ausgeprägte Verengerung des Lumens zur Folge hat. Auf der Oberfläche der Niere, dem Gebiet der verschlossenen Arterien entsprechend, entstehen keilförmige Einziehungen, mikroskopisch sind Atrophie der Tubuli und Narbengewebe wahrzunehmen.

Hyalintröpfige Speicherung der Tubulusepithelzellen kann in sämtlichen akuten Fällen beobachtet werden, im Lumen sind Eiweisszylinder anzutreffen. Eine sehr charakteristische Veränderung ist die sog. grossvakuoläre Degeneration des Tubulusepithels, die wir in 14 Fällen feststellten. Die Vakuole, die sich weder mit Sudan III, noch laut Mallory bzw. — nach Fixierung in absolutem Alkohol — mit Best-Karmin färben lässt kann den Grossteil des Protoplasmas ausfüllen und den Kern beiseite drückend, der Tubulusepithelzelle eine Siegelringform verleihen. Später folgt Desquamation der Epithelzellen, die dann zu Regenerationserscheinungen führt.

Die in den Nieren beobachteten Gefässschädigungen können auf anderen Stellen des Organismus ebenfalls angetroffen werden, und zwar am häufigsten im Zentralnervensystem (Abb. 2), in der Herzmuskulatur, Bauchspeicheldrüse sowie im Darm. Infolge der Gefässläsion kommen im Gehirn Blutungen und ischämische Nekrose, in der Herzmuskulatur Vernarbungen zustande.

2. *Versuche an Hunden.* Bei Hunden kommt die einschläfernde Wirkung des Urethans nach einer Dosis von 0,5 g/kg kaum zur Geltung. Unmittelbar nach der Injektion werden die Tiere unruhig und Speichelfluss tritt auf. In einigen Fällen erfolgt der Schlaf nach einem Erregungszustand von 20—30 Minuten. Die narkotische Wirkung verschwindet in 6—8 Stunden, doch sind die Tiere auch am nächsten Tag matt und appetitlos. Leider vertragen Hunde Urethan sehr schlecht und gehen infolge der Behandlung binnen 1 Woche — 2 Monaten zugrunde, indem sie zunehmende Symptome von Anämie, Agranulozytose und Thrombopenie aufweisen. Bei mehreren Hunden kam eine hochgradige Albuminurie zustande.

Die Glomerulusveränderungen bestehen nebst mässiger Proliferation des Endothels aus einer diffusen hyalinen Verdickung der Basalmembran, der in akuten Versuchen die albuminöse Durchtränkung der Schlingen vorangeht. Eine kleinere Schlingennekrose gestaltete sich lediglich bei einem Hund durch

die Wirkung einer 72-tägigen Behandlung (Abb. 3), Kimmelstielsche Körperchen fanden wir in keinem einzigen Fall.

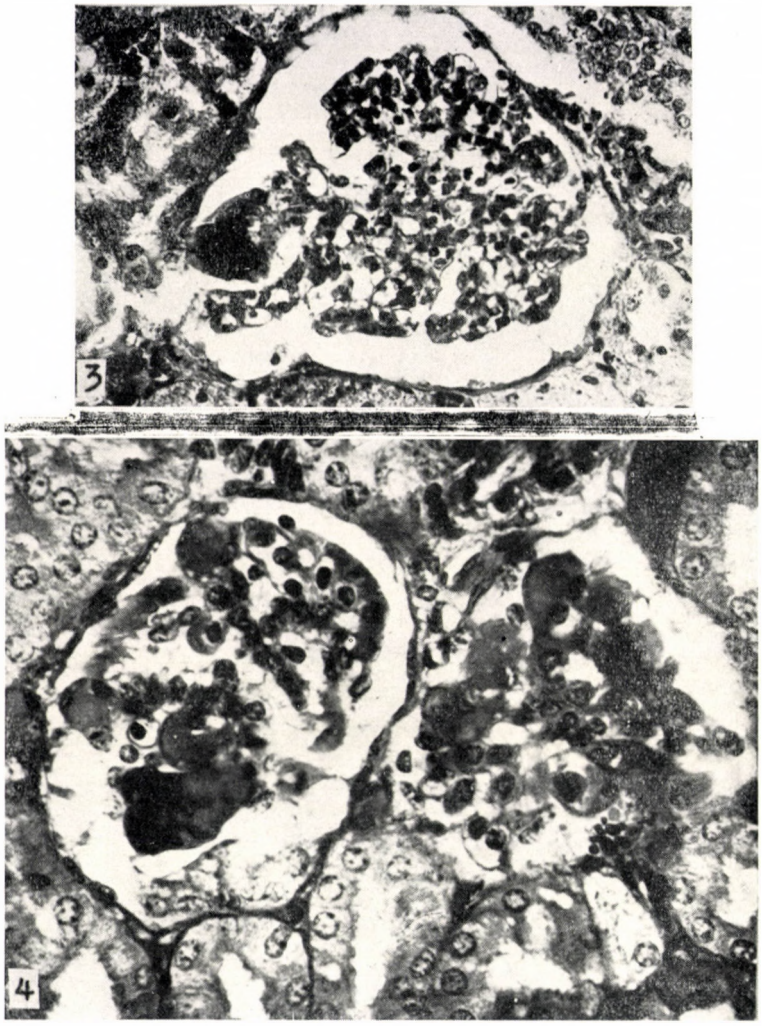


Abb. 3. Schlingennekrose von kleinem Ausmass bei einem Hund, nach 72-tägiger Behandlung ausgestaltet. Intrakapilläre Glomerulonephritis

Abb. 4. Glomerulusveränderungen auf Wirkung der Urethanbehandlung bei einem Meerschweinchen. Hyperämie und Nekrose der Glomerulusschlingen

Die hyaline Verdickung der kleinen Arterien und Arteriolen der Niere beobachteten wir in 5 Fällen, in 2 Fällen war ausser der Hyalinisation auch die Proliferation der Intimazellen wahrnehmbar. Bei einem 27 Tage lang behan-

delten Hund entwickelte sich eine produktive Endarteritis der Nierenarterien. In den Tubuli kam in 4 Fällen vakuoläre Degeneration zustande.

Bei zwei Hunden fanden wir auch in der Bauchspeicheldrüse und im Gehirn eine hyaline Arteriolenverdickung.

3. *Versuche an Meerschweinchen.* Bei Meerschweinchen hat das Urethan eine ausgesprochene einschläfernde Wirkung. Nach 3—5maliger Behandlung gewöhnen sich jedoch die Tiere an das Urethan, die einschläfernde Wirkung

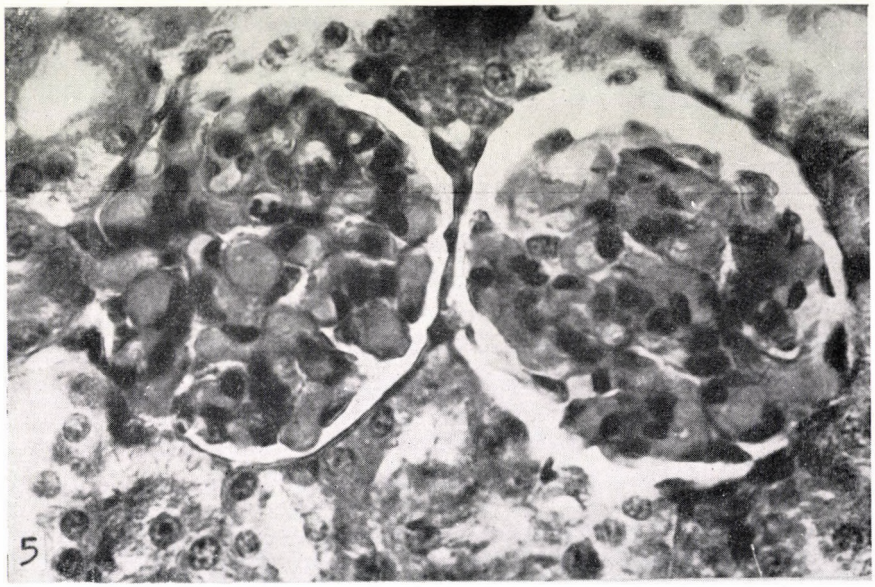


Abb. 5. Nach 36-tägiger Behandlung zustande gekommene Glomerulusveränderungen in eine Ratte. Albuminöse Durchtränkung und beginnende Hyalinisation der Schlingen

wird langsam schwächer und hört dann vollkommen auf. Die Meerschweinchen vertragen die Behandlung gut. Fünf Tiere wurden 1, fünf 6 und fünf 10 Monate nach Beginn der Behandlung getötet.

Die Gewebsveränderungen der Glomeruli werden durch hochgradige Kapillarerweiterung, ferner nebst Stase durch die albuminöse Durchtränkung der Schlingenwände, des Mesoangiums und der Basalmembran der Bowmanschen Kapsel charakterisiert. Ausserdem fanden wir bei zwei Meerschweinchen eine Schlingennekrose und bei weiteren drei den Kimmelstielschen Körperchen ähnliche fibrinoide oder hyaline Kugeln. In chronischen Versuchen können sich diesen Veränderungen extra- und intrakapilläre Zellproliferation, eventuell Hyalinisation der Glomeruli anschliessen (Abb. 4).

Gefässveränderungen kommen sowohl in der Niere als auch anderswo im Organismus selten vor. In akuten Versuchen sind Erweiterung und Stase

der Gehirnkapillaren, zu denen sich in zwei Fällen eine zerstörende Blutung gesellte, augenfällig. In drei Fällen fanden wir eine hyaline Verdickung der Gehirnkapillaren.

Mässige Vakuolisation der Tubulusepithelzellen stellten wir in zwei Fällen fest.

4. Zur Untersuchung der Glomerulusveränderungen bei *Mäusen* führten wir lediglich akute Versuche durch, weil die Wirkung der chronischen Behandlung durch die Untersuchungen von *Juhász*, *Baló* und *Kendrey* geklärt wurde. Nach einem 3wöchigen Experiment fanden wir ausser einer mässigen albuminösen Durchtränkung keine pathologischen Veränderungen in den Glomeruli.

5. *Ratten* vertrugen das Urethan schlecht, im allgemeinen gingen sie in 1—2 Wochen zugrunde, nur 6 Tiere blieben über 20 Tage am Leben. Charakteristisch ist die albuminöse Durchtränkung der Glomerulusschlingen (Abb. 5). Bei vier, eine längere Zeit hindurch behandelten Tieren schloss sich dieser Veränderung auch eine ausgeprägte hyaline Verdickung der Basalmembran des Glomerulus an. Schlingennekrose oder herdförmige Hyalinose konnten wir in keinem einzigen Fall beobachten. In den Kanälchen fanden wir in 6 Fällen eine degenerative Veränderung oder Nekrose, grossvakuoläre Degeneration kam überhaupt nicht zustande. Hyalinose der Gefässe anderer Organe wurde in einem Fall wahrgenommen.

Besprechung

Aus unseren Versuchen geht hervor, dass die durch Urethan verursachten glomerulären und kapillären Veränderungen bei den einzelnen Tierarten sich verschieden entfalten. Während bei Kaninchen ausser der Glomerulonephrose Schlingennekrose sowie herdförmige Hyalinose zustande kamen und die entzündlichen Reaktionen fehlten, stellten wir bei Hunden eher intrakapilläre Glomerulonephritis, bei Meerschweinchen nebst Schlingennekrose und herdförmiger Hyalinose auch extra- und intraglomeruläre Zellproliferation fest. In der akuten Periode nahmen wir in der Niere von Mäusen und Ratten keine charakteristischen Glomerulus veränderungen wahr, hingegen weisen die Untersuchungen von *Juhász*, *Baló* und *Kendrey* darauf hin, dass infolge chronischer Behandlung bei weissen Mäusen der Glomerulosklerose analoge Veränderungen zustande kommen. Generalisierte Arterienläsionen sind bei Kaninchen die schwersten und häufigsten, bei Hunden dagegen schon mässiger, während sie bei Meerschweinchen, Mäusen und Ratten nur sporadisch vorkommen.

Wir untersuchten ferner, welche Wirkung die Erhöhung der Urethandosis auf die sich entfaltenden vaskulären Veränderungen ausübt. Zu diesem Zweck behandelten wir je 10 Kaninchen, Ratten und Mäuse mit der zweifachen der oben angegebenen Dosis. Wir fanden jedoch keinen wesentlichen Unter-

schied zwischen den zwei Versuchsserien und deshalb gehen wir auf die ausführliche Besprechung dieser Ergebnisse nicht ein.

Unsere Beobachtungen weisen darauf hin, dass ausser der toxischen Wirkung des Urethans auch andere Faktoren für die Gestaltung der vaskulären Veränderungen verantwortlich sind. Wie *Róna* nachgewiesen hat, entwickeln sich bei Kaninchen auf Urethanwirkung bedeutsame Veränderungen im Zentralnervensystem. In akuten Versuchen kam hochgradige Hyperämie der Grosshirnrinde und der Basalganglien zustande, die zur Stase, zu perivaskulären, ja zerstörenden Blutungen führte. In chronischen Fällen waren durch Arterienverschluss verursachte Erweichungen zu finden. Laut Róna wirken die Veränderung und pathologische Funktion des Zentralnervensystems auf den Stoffwechsel des Tieres sowie auf die Funktion der endokrinen Drüsen. Besonders auffallend sind die starke Hyperplasie und lipoide Infiltration der Nebennierenrinde. Auch die im ganzen Organismus nachweisbare Atrophie der lymphoiden Gewebe weist auf eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde.

Bei unseren mit Urethan behandelten Tieren verändert sich das Reaktionsvermögen auf äussere Einwirkungen. Die Tiere sind — auch wenn die narkotische Wirkung bereits aufhört — matt, betäubt, ihr Gang ist ataxisch, es können sich auch Lähmungen in den Extremitäten entwickeln.

Mit der Wirkung des Urethans auf das Nervensystem befassten sich mehrere Forscher. *Klima* und *Wengraf* wiesen bei Menschen nach, dass das Urethan, selbst in therapeutischen Dosen, in der Gehirnrinde und den Nervenzellen der vegetativen Zentren des Zwischenhirns pathohistologisch gut nachweisbare degenerative Veränderungen verursacht. Sie beobachteten auch eine perivaskuläre Gliose. Nach ihren Folgerungen übt Urethan in den Erkrankungen der blutbildenden Organe seine therapeutische Wirkung durch die Vermittlung des Zentralnervensystems aus. Auch *Mondio* und *Pino* fanden eine bedeutende Läsion des Zentralnervensystems in Tierversuchen mit Urethan. *Baló* nahm im Gehirn von mit Urethan behandelten weissen Mäusen perivaskuläre Infiltration und Demyelinisation wahr, die einer Enzephalitis ähnelte. *Leibetseder* und *Kwertsch* stellten fest, dass die auf die blutbildenden Organe ausgeübte Wirkung des Urethans nach medikamentöser Lähmung des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems viel stärker wird. *Fellinger* sowie *Heilmeyer* und *Schulze* untersuchten die Wirkung des Urethans auf den Stoffwechsel und stellten fest, dass sich diese hauptsächlich in der Hemmung der Oxydationsprozesse zeigt. *Abu Jamra* und *Gomid* wiesen nach, dass auf die Wirkung von therapeutischen Urethandosen das Stickstoffgleichgewicht, infolge der Steigerung der endogenen Stickstoffausscheidung, umgeworfen wird.

Auf Grund obiger Angaben sowie der eigenen Beobachtungen können wir in der Ausgestaltung der Nierenveränderungen nebst der toxischen Wirkung des Urethans auch den Läsionen des Zentralnervensystems eine Rolle zuschreiben.

Unseres Erachtens beeinflusst Urethan den Stoffwechsel der Versuchstiere, ruft Hypertrophie der Nebenniere sowie eine Überproduktion des Nebennieren. rindenhormens hervor und wirkt dadurch entscheidend auf den Zustand der Glomeruli und Arteriolen. Diese Annahme wird durch die Beobachtungen unterstützt, die wir mit *Bretán* und *Oblatt* in experimenteller Steroid-Diabetes machten. Unserer Meinung nach ist die Ursache der Verschiedenheit der in den einzelnen Tierarten zustande gekommenen vaskulären Veränderungen in den Differenzen zwischen den Reaktionen der einzelnen Gefässgebiete sowie in den Abweichungen ihrer Zentralnervensysteme zu suchen.

Zusammenfassung

Wir injizierten 30 Kaninchen, 10 Hunden, 15 Meerschweinchen, 20 Mäusen und 20 Ratten jeden zweiten Tag 0,5 g/kg 10%-ige Urethanlösung intraperitoneal, um ihre Wirkung auf die Glomeruli und das Kapillarsystem der Tiere zu untersuchen. Es war festzustellen, dass bei Urethanbehandlung in den Glomeruli und Kapillaren der einzelnen Tiere verschiedene Veränderungen zustande kommen. Bei Kaninchen entwickeln sich Nekrose und herdförmige Hyalinose der Glomerulusschlingen, bei Hunden eine der intrakapillären Glomerulonephritis ähnliche Glomerulusveränderung, bei Meerschweinchen ausser der Nekrose der Schlingen eine intra- und extraglomeruläre Zellproliferation. Bei Mäusen und Ratten beobachteten wir in akuten Versuchen lediglich minimale Glomerulusveränderungen. Die generalisierte Kapillarläsion ist bei Kaninchen am ausgeprägtesten. Im Zustandekommen der vaskulären Veränderungen spielt nebst der toxischen Wirkung des Urethans auch die Hyperfunktion der Nebennieren eine Rolle.

LITERATUR

1. **Baló, J.:** Persönliche Mitteilung. — 2. **Baló, J., Juhász, J., Kendrey, G.:** (1953) Über die geschwulsterzeugende Wirkung des Urethans in Schlafmitteln. Ztschr. Krebsforsch. *59*, 561. — 3. **Bretán, M., Oblatt, E., Róna, Gy., Kerényi, N.:** (1954) Adatok az angiopathia diabetica pathogenesiséhez (Angaben zur Pathogenese der diabetischen Angiopathie). Magyar Belorv. Arch. *7*, 23. — 4. **Dunn, T. B.** und **Larsen, C. D.,** zit. Kirschbaum und Bell. — 5. **Fellinger, K.:** (1948) Urethanbehandlung von Leukämien. Klin. Wschr. *60*, 558. — 6. **Heilmeyer, L.:** (1946—47) Therapie mit bakteriostatischen und cytostatischen Stoffen. Klin. Wschr. *24—25*, 928. — 7. **Heilmeyer, L., Merh, L. R., Piwik, J.:** (1948) Klinik und Pharmakologie des Urethans. Stuttgart. — 8. **Jamra, A. M'Gomid, W.:** (1952) Balance de l'azote chez des leucémiques traités avec l'urethane. Observations sur l'élimination de 17-cétostéroides et sur la maturation cellulaire. Sang *23*, 31. — 9. **Juhász, J., Baló, J.** und **Kendrey, G.:** (1953) Kísérleti glomerulosclerosis (Experimentelle Glomerulosklerose). Kísérletes Orvostud. *5*, 196. — 10. **Kirschbaum, A.** und **Bell, E. T.:** (1947) Spontaneous and induced glomerulonephritis in an imbred stock of mice. Am. J. Path. *23*, 906. — 11. **Klima, R.** und **Wengraf, G.:** (1949) Über die Einwirkung von Urethan und anderen Schlafmitteln auf die zentralnervöse Blutsteuerung bei Blutkrankheiten. Wien. med. Wschr. *99*, 503. — 12. **Leibetseder** und **Kwertsch:** (1951) Urethanwirkung und vegetatives Nervensystem. Ztsch. klin. Med. *148*, 180. — 13. **Lennert, K., Ilgner, G.:** (1948) Urethanwirkung auf das Blut und die blutbildenden Organe des Kaninchens. Frankf. Ztschr. Path. *59*, 498. — 14. **Mondio, E.** und **Pino, F.:** (1937) Ricerche istologiche sul comportamento degli organi encefalici nella catatonia sperimentale (da bulbocapnina e del uretano) del cane. Pathologica *29*, 148. — 15. **Róna, Gy.:** (1953) Kandidatendissertation. Budapest. — 16. **Schabad, L. M.:** (1930) Studien über primäre Lungengeschwülste bei Mäusen und ihr Verhalten zum Steinkohlenteer als kanzerogenen Faktor. Ztschr. Krebsforsch. *30*, 24. — 17. **Schulze, E.:** (1947) Behandlung chronischer Leukämien mit Urethan. Dtsch. med. Wschr. *72*, 153.

ДЕЙСТВИЕ УРЕТАНА НА КЛУБОЧКИ И НА КАПИЛЛЯРНУЮ СИСТЕМУ РАЗЛИЧНЫХ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н. КЕРЕНЬИ и ДЬ. РОНА

Авторы вводили через день внутрибрюшинно 10%-ный раствор уретана в количестве 0,5 г/кг 30 кроликам, 10 собакам, 15 морским свинкам, 20–20 крысам и мышам, с целью исследования действие уретана на клубочки и на капиллярную систему данных животных. Они выявили, что на действие уретана в клубочках и в капиллярной системе различных видов животных возникают отклоняющиеся изменения. У кроликов развивается омертвение петель клубочек и очаговая гиалинизация, у собак появляется изменение клубочков, подобное внутрикапиллярному громерулонефриту, и у морских свинок возникает кроме омертвений петель внутри- и внегломерулярное разрастание клеток. У мышей и у крыс авторы наблюдали в острых опытах минимальные изменения клубочков Генерализованное повреждение капиллярной системы выраженнее всего у кроликов. При возникновении изменений сосудов, — кроме токсического действия уретана, — играет роль также и повышенная функция надпочечников.

Norbert *Kerényi*, Budapest, VIII., Üllői út 26. Hungary
György *Róna*, Budapest, VIII., Üllői út 26. Hungary

3rd Department of Surgery of the Medical University, Budapest *(Director : Prof. P. Rubányi)*

STORAGE FUNCTION OF THE GLOMERULAR EPITHELIUM AND THE RELATION OF NEPHRITIS AND NEPHROSIS

P. Endes and *L. Takács-Nagy*

(Received April 5, 1954)

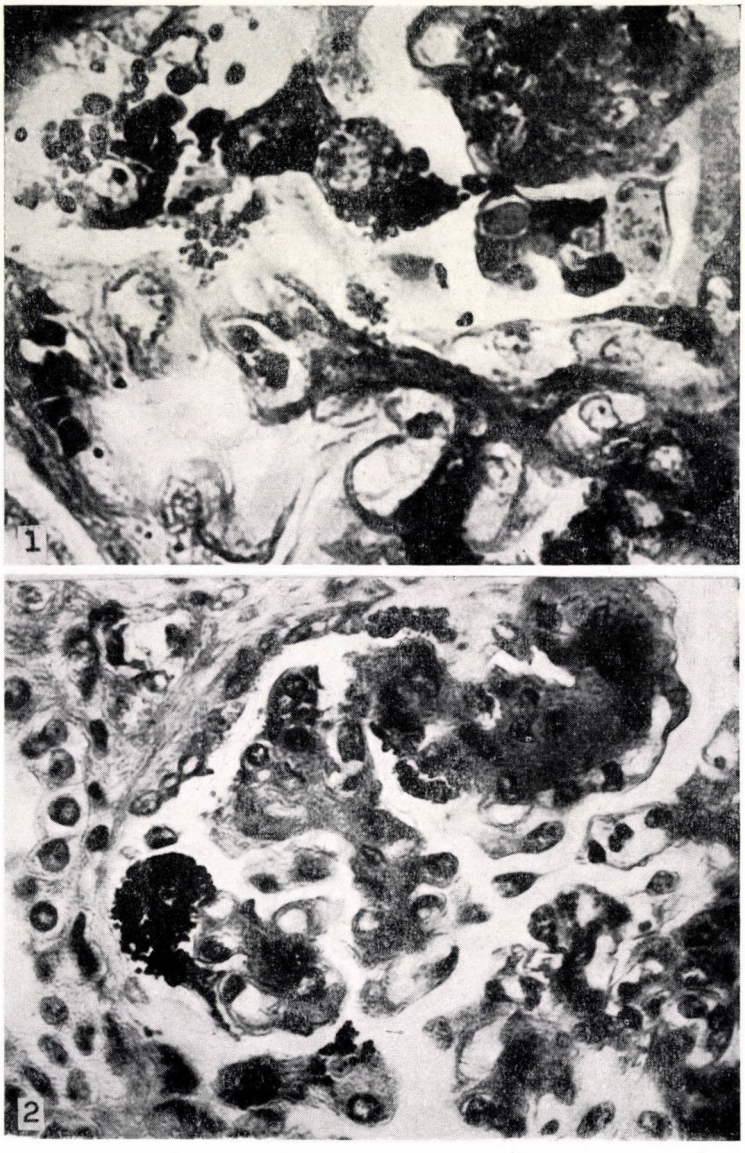
In the literature dealing with kidney disease there are few data concerning the behaviour and role of the epithelium of the glomerular tufts. This is partly due to the fact that the changes are so delicate that their registration *post mortem* is hardly feasible, and partly to the lack of a proper technique for demonstrating them. Our material originating from kidney biopsy and some autopsies showed, however, certain changes, by virtue of which it has been felt necessary to revise the notion that the role of the glomerular epithelium is but a passive one. Although a less marked form of the changes to be described has been sporadically noted the following report will discuss only the typical and demonstrable cases.

I

The first case was that of a female subject 42 years old whose blood pressure had been above normal for several years. Hypertensive complaints had, however, begun only six months before death occurred. Prior to death she had been treated for two months at the 3rd Department of Medicine of Budapest University. Blood pressure was fixed at 240/130 mm mercury. There were haemorrhages at the ocular fundi and papillary and retinal oedema. Specific gravity of the urine was about 1010 Esbach 0,18 per 100 ml. The sediment contained 5—6 erythrocytes, and 1—2 leucocytes. NPN was 27 : C_K 60 ml. Urologic examinations and the high Addis count suggested chronic pyelonephritis along with malignant hypertension. The patient was therefore transferred to the 3rd Department of Surgery, where thoraco-lumbar sympathectomy, decapsulation and kidney biopsy were performed. The patient was unwell following the operation, her blood pressure decreased to 96/60 mm mercury, she fell into a deep coma followed by symptoms of brain enbolism, and on the sixth day after the operation she died.

Necropsy disclosed cardiac hypertrophy, pulmonary oedema, confluent bronchopneumonia, and multiple fresh emollitions in the brain. The kidneys were comparatively small, compact, their surface was finely granulated.

Histology revealed specific hypertensive changes but no arteriolar necrosis in the blood vessels. In the kidneys where signs of chronic nephritis, some scarred and many roughly lobated glomeruli were found with tufts showing hyaline degeneration and with proliferation of the epithelium of the glomerular tufts. The biopsy material from the kidney was stained with our own trichrome dye, a combination of Heidenhain's Azan and Mallory's phosphotungstic acid haematoxylin, for the simultaneous demonstration of the various kinds of hyalin and of the so-called fibrinoid substance [9]. By this staining method it was revealed that the cytoplasm of the proliferating glomerular epithelium frequently contained large numbers of comparatively small or large granules staining a dark violet, a reaction characteristic of fibrinoid substances ; such granules would, at times, fill the entire cell (Figs. 1 and 2). It was further revealed that the epithelial cells of some proximal tubules also contained granules staining in a similar manner. Lipoid staining revealed fine fat granules in the epithelium of the proximal tubules whereas none



Figs. 1 and *2*. Part of glomerulus from case No. 1. Enlarged epithelial cells of the glomerular tufts filled with granulae staining as fibrinoid. (Combined trichrome dye, 600×)

were found in the glomeruli. The fibrinoid granules seen in the glomerular epithelium were no longer demonstrable *post mortem*. (Naturally, the term «fibrinoid» refers here merely to be stainibility of the substance ; it does not, however, follow that chemically it can be identified with common fibrin or with a substance produced during fibrinoid degeneration.)

In another case, a male infant 4 moths of age had been taken ill with bronchopneumonia, in the course of which oedema and albuminuria had developed. The condition had gradually improved, the oedema had disappeared. A few weeks later he had had another attack of pneumonia accompanied by severe oedema, albu min $+++$ and a few hyaline casts in the urine. He was once more admitted to hospital with pneumonia and suspected nephrosis. The condition deteriorated and a week later, at the age of 6 months, the patient died. Before death, NPN amounted to 46 mg per 100 ml. serum albumin to 2, globulin to 2,2 g per 100 ml.

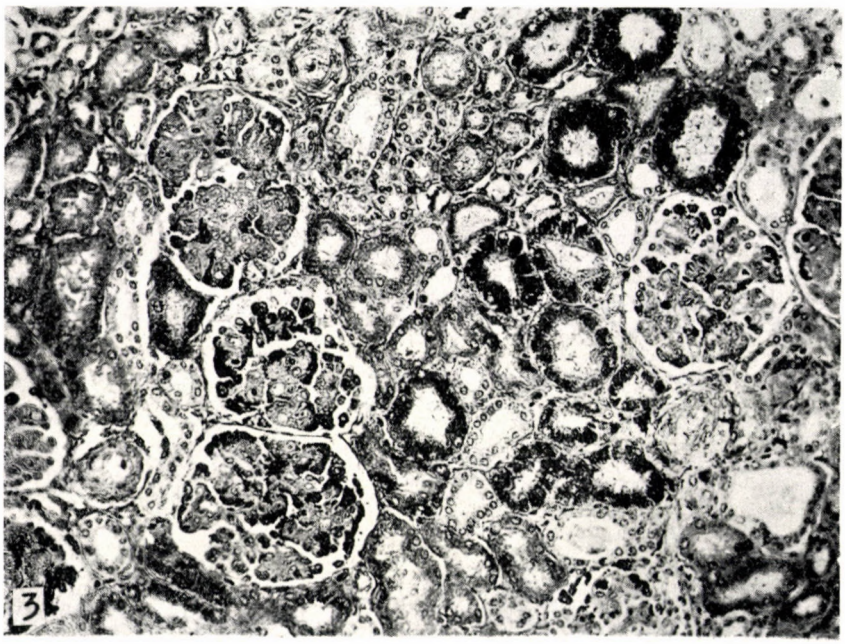


Fig. 3. Section from the kidney of case No. 2. Dark staining epithelial cells of the glomerular tufts full of granulae on the periphery of the glomeruli. The epithelium of the proximal tubules is in part also filled with similar granules. (Combined trichrome dye, 100×)

At necropsy, bilateral bronchopneumonia, anaemia, severe oedema and rachitis were found. On the cut surface of the kidneys the widened renal cortex was of a pale yellowish hue.

Histology showed anaemic glomerular tufts, covered with proliferating epithelium, the cytoplasm of which was to a great extent filled with fibrinoid granules (Figs. 3. and 4). Large quantities of similar granules were found in the epithelial cells of some groups of proximal tubuli. Lipoid stain revealed many fine fat droplets in the proliferating epithelial cells of the tufts, but none could be demonstrated in those of the tubules. Singularly, in a number of vascular lumina the congealed plasma took on lipoid stain, indicative of lipaemia.

II

In connection with Szentiványi and Székely's investigations into the problem of Masugi nephritis, conducted at the 3rd Department of Medicine of Budapest Medical University, we had occasion to examine the problem experimentally. Acute glomerulonephritis, characterized by proliferating glomerular epithelium, was found in rats inoculated intravenously with nephrotoxic

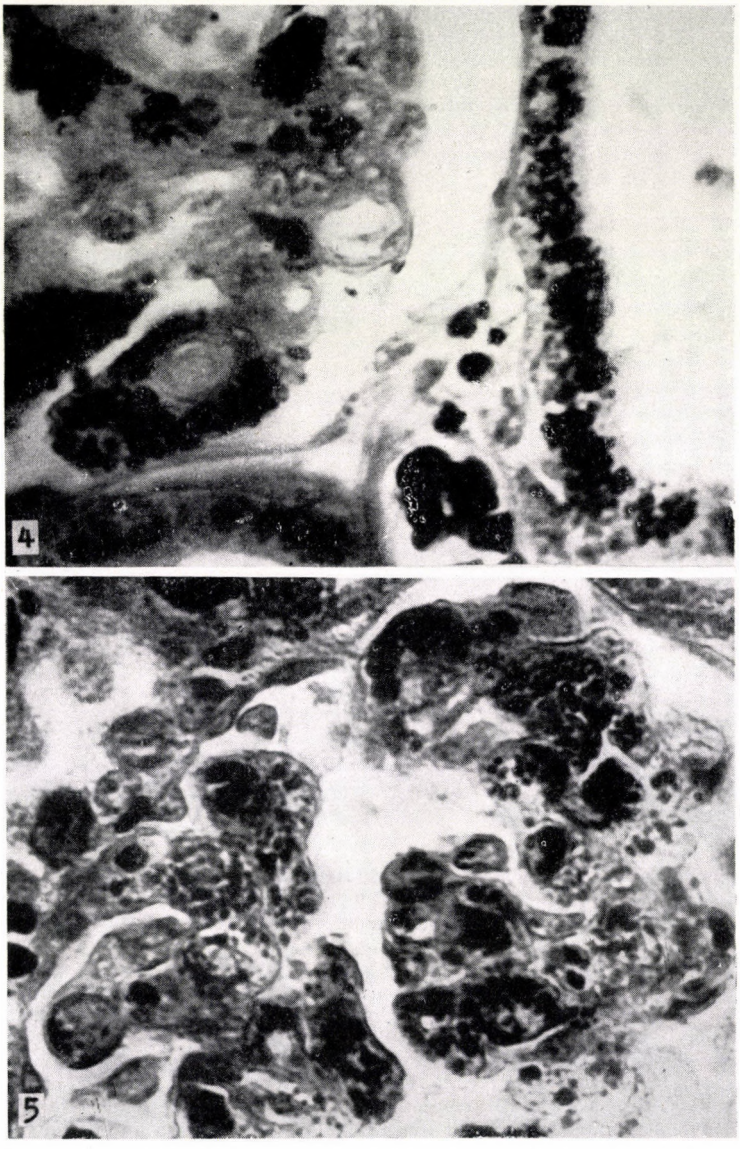


Fig. 4. Epithelial cells packed with granulae staining as fibrinoid on the periphery of the glomerular tufts. The adjoining proximal tubular epithelial cells show similar granulation. (Case No. 2. Combined trichrome dye, 600×)

Fig. 5. Specific nephrotoxic nephritis, rat No. II/6, showing similar type of granulation in the epithelium of the glomerular tufts. (Combined trichrome dye, 600×)

rabbit serum and killed 10 days after the inoculation. The epithelial cytoplasm of the glomerular tufts contained a large number of fine granules staining as fibrinoid, and similar granules were found also in the tubular epithelial cells though in considerably lesser number. (Fig. 5.) The granules in the epithelium of the glomerular tufts stained intensely with Sudan, but in the tubular epithelium no lipoid granules were discernible. In some places, the plasma congealed in the blood vessels also stained with the lipoid dye. Attempts at demonstrating in frozen sections the granules showing in embedded preparations fibrinoid staining properties, have failed. However, when the frozen sections had been pre-treated with some lipoid solvent, the fibrinoid granules took on the stain. According to this, the granules accumulating in the epithelial cells of the glomerular tufts consist of a mixture of lipoid and protein, the protein component of which is stainable only after the lipoids have been dissolved. The granulation in the epithelium of the glomerular tufts showed a similar behaviour in the case of the infant reported above. It should, however, be mentioned that in another series of nephrotoxic nephritis cases, the epithelium of the glomerular tufts was only slightly granulated, while the thickening of the basal membrane and its fibrinoid degeneration were more marked. This was accompanied by extreme accumulation of protein droplets in the tubular epithelium. There is apparently a certain interrelation between the storage function of the epithelium of the glomerular tufts and of the tubular epithelium.

Discussion

The findings reported above raise two problems. First, the behaviour of the epithelium of the glomerular tufts ; second, the interrelation of glomerulonephritis and of lipoid nephrosis. Our obsevations proved beyond doubt that the epithelial layer enveloping the glomerular tufts is capable of storing protein and lipoid. Beside foreign authors, the Hungarian researchers *Jancsó* and *Gábor* observed storage of protein droplets in the tubular epithelium after administrating of protein stained with Germanin (16, 19, 22). Our own observations indicate that the protein may previously accumulate in the epithelium of the glomerular tufts, where it undergoes some chemical change. It should be mentioned that in other cases of chronic nephritis accumulation of materials derived perhaps from the decaying basal membrane were also observed.

It was demonstrated by several authors, using antigen labelled with radioactive elements or fluorescent materials, that in nephrotoxic nephritis the antigen-antibody reaction occurs in the glomeruli. Using fluorescent antigen *Hill* and *Cruickshank* found that beside the basal membrane, the epithelium of the glomerular tufts was also brightly fluorescent (7, 11). This led us to assume, that the protein granulation was a result of the antigen-antibody conjugation appearing in allergic glomerulonephritis. This would agree with *Jancsó*'s experiments demonstrating in the Arthus reaction the accumulation of the antigen-antibody complex in the histiocytes of the skin, by using antigen tagged with Germanin (13). It seems, however, more probable that in our cases it was the superfluous, unfixed antibody that accumulated in the epithelium of the glomerular tufts.

Concerning the relation of nephritis and nephrosis, most authors are of the opinion that lipoid nephrosis is no specific disease but merely a variety of glomerulonephritis. (2. 4. 5. 17.) Almost without any exception, nephrosis in adults goes over into chronic nephritis, and the so-called genuine nephrosis occurs only in infancy. Others again consider lipoid nephrosis as a specific kind

of disease [6]. *Ehrich* et al. maintain that glomerulonephritis and lipoid nephrosis are related merely aetiologically, nephritis being characterized by productive inflammation, while nephrosis by fibrinoid degeneration of the basal membrane, in other words by a regressive change. [8]. In contrast with this, our own observations invite attention to the morbid change in the epithelium of the glomerular tufts. According to *Moeller*, it depends on the condition of the reticuloendothelial system whether or not it is able to produce biologically more valuable globulins, antibodies and hypertensinogen, thus creating the hypertensive form of reaction [15]. If the reticuloendothelial system is functioning unsatisfactorily, the globulins produced are inferior in value. This might be the cause of the high level of alpha und beta globulins typical of nephrosis, dyspoteinaemia, which manifests itself clinically and morphologically in the nephrotic syndrome. According to the above, nephrosis and nephritis are but two different types of reaction to the same kind of lesion, and it is the age and the reactivity of the organism which will decide whether the subject will develop nephrosis that is apt to heal, or whether his condition will lead into gravely progressive nephritis.

The fact, that both in infantile nephrosis and in the *Masugi* nephritis of rats, an increase of plasma lipoids was observed in the lumen of renal blood vessels, along with the accumulation of abnormal protein-lipoid complexes in the epithelium of the glomerular tufts, indicates that the changes in the protein and lipoid composition of the blood plasma are independent from the kidneys. It should be mentioned, that, according to certain data, lipoids act as inhibitors in allergic processes, inhibiting the antigen-antibody fixation (10, 18).

Considering the morphologic similarities in the above cases, the question arises whether the diseases under examination are not essentially identical, differing rather in the variance of the pathomechnism. Such variance may among others be due to the fact that in cases whose reactivity is vigorous, the allergic process manifests itself with a primary renal inflammation, while in the nephrotic patient with low reactivity the primary effect consists in a change of the plasma albumin, with the renal disease as a consequence. We consider the granulae in the epithelium of the glomerular tufts as a consequential change, the meaning of which in the subsequent development of the morbid process is not yet clear. Owing to the rarity of the changes, we do not wish to draw far-reaching conclusions from the observations. The development of the changes might possibly depend on special biochemical conditions, which require further studies.

We wish to state in conclusion that the comments made last were meant to refer only to the so-called lipoid nephrosis. The term «nephrosis» as used in pathology, however, is considered not dispensable for designating certain primary degenerative tubular changes — especially, those of toxic-infectious origin —, as has been pointed out by *Abrikosov*, *Anderson*, *Boyd*, and *Korpássy* [1, 3, 5, 14].

Summary

In cases of lobular-membraneous glomerulonephritis, infantile nephrosis and nephrotoxic nephritis in rats, granular accumulation of protein and lipoid was observed in the epithelial lining of the glomerular tufts. The granulae gave a positive fibrin staining. A similar granulation was observed in the epithelium of the proximal tubules. In part of the cases there was a simultaneous increase of plasma lipoids. In connection with the storing function of the glomerular epithelium, the relation between nephrosis and nephritis has been discussed.

REFERENCES

1. **Abrikosov, A. I.:** (1951) Részletes Kórbonctan, Budapest. Tankönyvkiadó. (Hung. only.) — 2. **Allen, A. C.:** (1952) The Kidney. Churchill Ltd. London. — 3. **Anderson, W. A. D.:** (1948) Pathology. Mosby Co. — 4. **Bell, E. T.:** (1950) Renal diseases. Lea & Febiger. — 5. **Boyd, W.:** (1951) The Pathology of Internal Diseases. Lea & Febiger. — 6. **Czoniczer, G.:** (1953) A nephrosis syndromáról. Orvosi Hetilap. *94.* 869. — 7. **Cruickshank, B.:** (1953) Hill, A. G. S.: The histochemical Identification of a Connective Tissue Antigen in the Rat. J. Path. and Bact. *66.* 283. — 8. **Ehrich, W. E., Formann, C. W., Seifer, J.:** (1952) Diffuse glomerular nephritis and lipoid nephrosis. Arch. Path. *54.* 463. — 9. **Endes, P.:** (1954) Kombinált trichrom festés. Kísérletes Orvostudomány *6.* 479. — 10. **Fornet, B.** cit. Hajós—Rajka: (1944) Asthma-Ekzema. Budapest, Eggenberger. — 11. **Hill, A. C. S., Cruickshank, B.:** (1953) A Study of Antigenic Components of Kidney Tissue, Brit. J. Exp. Path. XXXIV. 27. — 12. **Jancsó, N., Jancsó—Gábor, A.:** (1952) Zelluläre Verteilung und Speicherungsmechanismus des »Bayer 205« (Germanin). Acta Phys. Hung. *3.* 537. — 13. **Jancsó, N., Jancsó—Gábor, A.:** (1952) Sichtbarmachung von Immunreaktionen in den Geweben. Acta Phys. Hung. *3.* 555. — 14. **Korpássy, B.:** (1953) A nephrosis mint pathologiai fogalom. Orvosi Hetilap. *94.* 989. — 15. **Moeller, J.:** Humorale Faktoren in der Pathogenese des menschlichen Hochdrucks. — 16. **Randerath, E., Becher:** (1947) Nierenkrankheiten. II. G. Fischer, Jena. — 17. **Róna, Gy.:** (1953) A nephrosisok. Orvosi Hetilap. *94.* 95. — 18. **Surányi & Jarnó** cit Hajós—Rajka: (1944) Asthma-Ekzema. Budapest. Eggenberger. — 19. **Zollinger, H. U.:** (1950) Über hyalin-tropfige Veränderung der Nierenhauptstücke als Ausdruck von Eiweiss-Speicherung. Schw. Zsch. f. Allg. Path. u. Bact. *13.* 46.

НАКОПИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ КЛУБОЧКИ И ВОПРОСЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ НЕФРИТОМ И НЕФРОЗОМ

П. ЭНДЕШ и Л. ТАКАЧ-НАДЬ

Авторы наблюдали в случаях хронического лобулярно-перепончатого гломерулонефрита, нефроза в грудном возрасте, далее у крыс в случае нефро-токсического нефрита зернистое накопление белковых липоидов в эпителии петель клубочек. Зернышки показали положительную окраску на фибрин. Подобная зернистость наблюдалась также и в эпителии проксимальных канальцев. В одной части вышеприведенных случаев авторы наблюдали одновременно размножение плазменных липоидов. В связи с этой функцией накопления эпителия петель авторы занимались также и вопросами взаимоотношения между нефрозом и нефритом.

Pongrác *Endes*, Debrecen, 12. Kórbonctan, Hungary
Lóránd *Takács-Nagy*, Budapest, VIII., Fiumei ut 17. Hungary

Institute of General Zoology and Biology of the University, Szeged *(Director : Prof. A. Ábrahám)*
and 1st Department of Surgery of the Medical University, Szeged *(Director : Prof. Gy. Jáki)*

MICROSCOPIC INNERVATION OF FIXED VASCULAR GRAFTS

A. Ábrahám and *L. Sin*

(Received March 21, 1954)

A series of experiments was performed by us in the course of the last few years to examine whether fixed vascular grafts are suitable for bridging a defect in the aorta and, if so, how the new vessel wall is being formed and what part the graft was playing in its formation. Dogs differing in breed, age, and sex were used. The experiments furnished convincing proof that vessel segments kept for longer or shorter periods in different preservative media act for some time merely as connecting tubes in the wall of the recipient vessel, whereafter they gradually become transformed, taking on a histologic architecture ensuring a perfectly undisturbed blood circulation. Generally, the impression was gained that, in case of successful operations, the transplant turned into a vessel wall fully efficient for undisturbed blood flow. This transformation having been histologically confirmed in accordance with foreign publications the question arose whether under the given histological conditions the nervous system was growing into the newly developed vessel wall and, if so, how the nerve fibers were adopting themselves to meet the demands of the new environment, in what manner they were attaching themselves to the tissue layers and, thereby, to the adjacent portions of the recipient vessel.

To study the problem fixed segments of dog aorta were transplanted into the abdominal aorta of dogs. These were allowed to survive for varying periods before being sacrificed. At autopsy, the grafts with the adjacent portions of the recipient aorta were excised and the nerve connections examined. The results obtained on a series of 5 dogs were as follows :

Dog No. 1. A portion of 2 cm length was excised from the abdominal aorta and was substituted by an aortic graft, which had been kept for 2 months in a 0,1 per cent mercury oxycyanide solution. At autopsy, 1 month and 6 days after the transplantation, an aneurysm-like dilatation was found around the transplant. On gross inspection it seemed that the graft was destroyed and blood circulation was maintained by a temporary segment formed by the surrounding tissues. A piece was then cut out of the aneurysmal area so as to include the two adjacent portions of the recipient artery. The specimen was fixed, according to *Lavrentiev*, first in a mixture of alcohol, formalin and arsenic acid, and

subsequently in 20 per cent neutral formalin. Thereupon, tangential sections 20 to 30 micra thick were prepared and impregnated according to *Bielschowsky-Schultze-Gross*. It was revealed that the nerve fibres grew into the area of the aneurysm ; moreover, in some of the sections a vast sympathetic-type ganglion was found in the temporary vascular wall together with the afferent sympathetic trunk. In addition, it could be seen in the preparations that regeneration had started over the whole aneurysmal area, and that large masses of nerve fibres had grown into the transplant which was degenerating, yet at the same time undergoing transformation (Fig. 1*). From this it was inferred that had the animal been kept alive for some additional time, the dilated arterial wall would

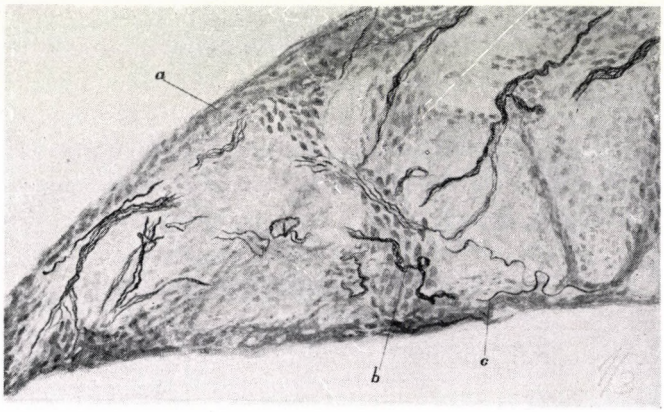


Fig. 1. Dog. Innervation of fixed aortic graft. *a)* connective tissue, *b)* nerve, *c)* nerve fibre. Bielschowsky's method. ×200. Photographically reduced 3 to 1

have been strengthened by the trophic influence of the nervous system to an extent that it could have secured a permanent, unhampered path for blood circulation. In this case, the graft acted as a temporary connecting tube which gave rise by its effect in the surrounding tissues to the development of a boundary layer capable of substituting the excised vessel wall as a whole, in spite of its incapacity of pulsatile motion, due to the lack of the non-regenerating layer of smooth muscle.

On examining the specimens the question arose where the sympathetic trunk may have come from, seeing that in the aortic wall proper there occurs no parietal ganglion, at least not in the section involved. It cannot of course be assumed that the ganglion is the outcome of simple regeneration. The only reasonable explanation would therefore be that the correspondingly situated ganglion of the sympathetic trunk grew into the aneurysm, or vice versa, and that their fusion was also the cause of the regeneration that started from the

* All figures were drawn by assistant Miss Z. Moller, to whom thanks are due for her careful work.

trunk towards the aneurysmal area, and of the proliferation of fine nerve fibres initiated by the new environment.

Dog No. 2. An aortic segment kept for 102 days in 4 per cent neutral formalin was transplanted in the aorta, again in the lumbar region. Autopsy showed the transplantation to have been a complete success, without any signs

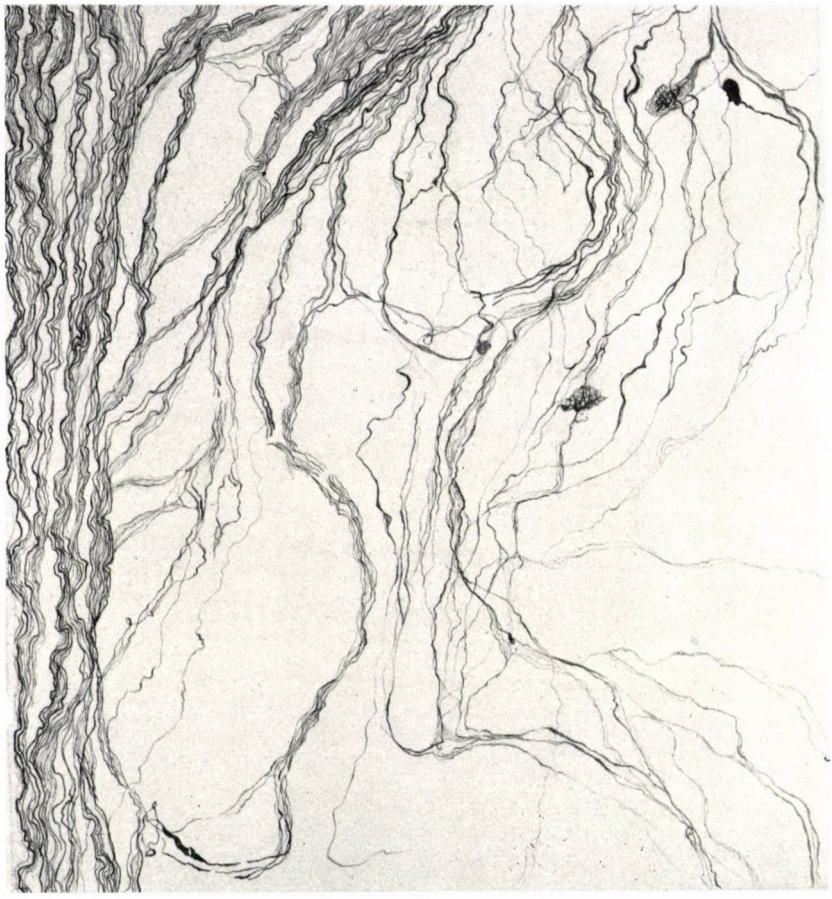


Fig. 2. Dog. Innervation of fixed aortic graft. Bielschowsky's method. × 400. Photographically reduced 2 to 1

of aneurysm or obliteration. The dog survived the operation by 3 months and 6 days. In this case, too, at necropsy the graft was excised together with a portion of the recipient vessel at each end. The material was fixed and impregnated in the manner described above. The impregnation, also, was a success. The abundance of nerves in the preparation exceeded many times the usual nerve supply to the area. In addition, quite conspicuous were the embryonic charac-

teristics, such as the vagueness, disorientation, exquisite delicacy and undulation of the fibres. These marks differed considerably from the characteristics peculiar to definite vegetative fibres (Fig. 2).

Particularly towards the centre of the transplant there appeared in large masses neurofibrillar end formations, loops, clubs, terminal ramifications

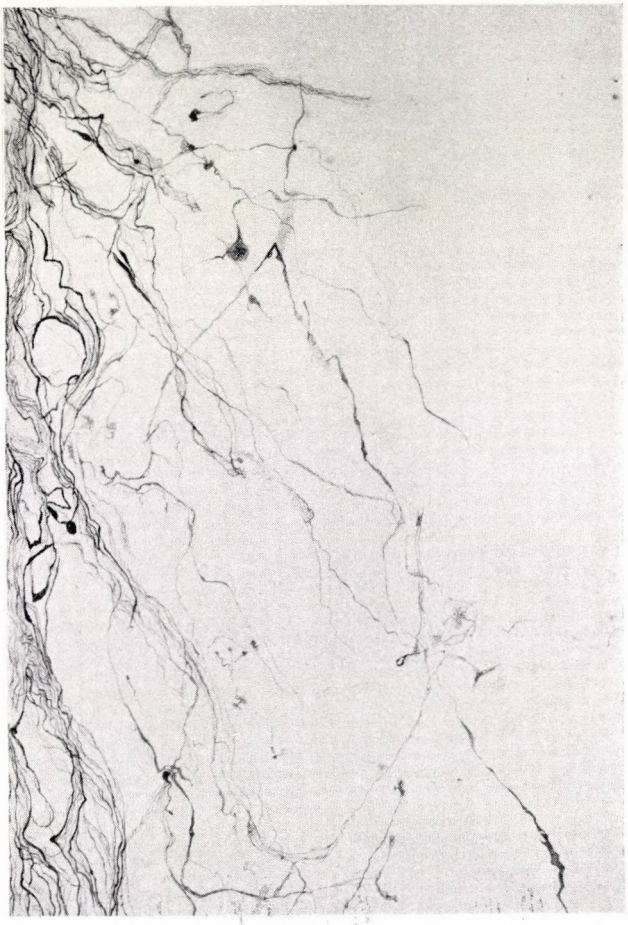


Fig. 3. Dog. Innervation of fixed aortic graft. Bielschowsky's method. × 400. Photographically reduced 2 to 1

neurofibrillar plates, and other similar structures of varying size which in their entirety appeared to impart a quite particular sensory character to the terminal branches of the fibrous system. The groping for a path to follow, on the one hand, and the course-determining and formative influence of the regenerate, on the other, reflected themselves conspicuously in the structural character and the

assumed configuration of the entire nerve-fibre system (Fig. 3). Even more interesting and characteristic were perhaps those structures which presented themselves quite near to the termination of the regenerating fibre system. Special terminal clubs, neurofibrillar plates inserted into the fibres, peculiar loops, and loose whirl-like formations were visible in this area. In general, the

Fig. 4. Dog. Innervation of fixed aortic graft. Bielschowsky's method. × 400. Photographically reduced 2 to 1

entire nervous network was distinguished by extraordinary fineness, abundance in many places by a marked clearness of the neurofibrils, and in some by a peculiar and unusual texture. All this is very accurately and distinctly visible in Fig. 4 which is the direct continuation of Fig. 3.

Among the various interesting and peculiar end-structures, which might be characteristic of nerve regeneration in other areas as well, there occurred not infrequently some formations in the shape of a corkscrew. Their structure,

indeed, reflected the character, shape, course, and trend of regeneration. They should be visualized as exceedingly fine fibres, almost of the tenuity of neurofibrils, which at the end of a longish stretch form into ascending spirals giving

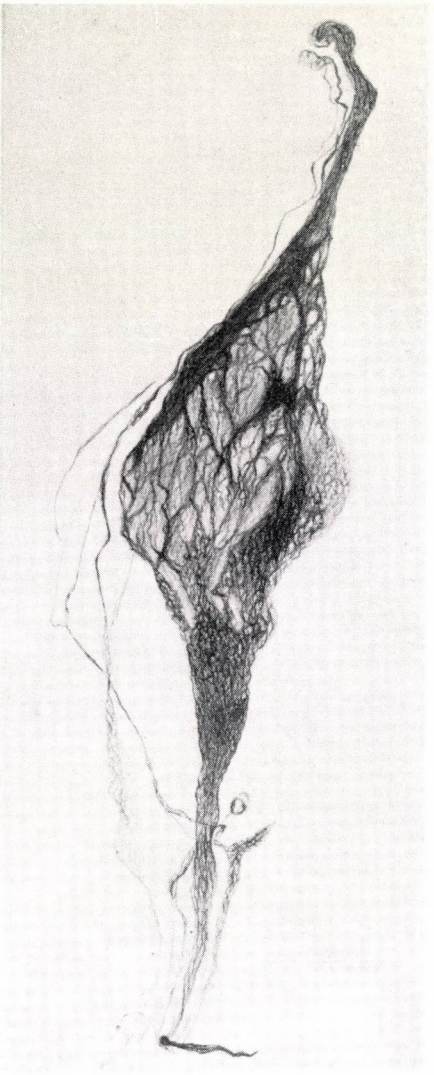


Fig. 5. Dog. Innervation of fixed aortic graft. Nerve regenerate. Bielschowsky's method. × 900. Photographically reduced 3 to 2

exactly the impression of closely winding coils around a rather long, solid, cylindric shaft. Along with them there are large, flat, fibrillate varices, special branches, end-plates and clubs, interstitial lamellae, loose, whirl-like terminal

ramifications, and similar structures occurring in great numbers and variety at the end-system of the advancing fibres. Among these diverse neurofibrillary formations, which in this case really deserve to be called pioneers, or trail blazers, there is one which is quite peculiar, spindle-shaped, of conspicuous size, blunt at the end, differing from all other terminal structures. This was seen in but a single preparation, and because of its uniqueness it was studied by stronger magnification. It was found to be really the end plate of a single fibre the neurofibrils of which were multiplying, opening out and uniting again. Further magnified, it was seen to consist of a close plexus of delicate neurofibrils, which in some places, arranging themselves in bundles, formed long-shaped bunches, while in others they intersected each other forming windowlike openings. Another characteristic of this peculiar regenerate in question is that the terminal body proper is surrounded by a system of neurofibrillar plates which, blunted at their ends, conclude with a glomus (Fig. 5).

Dog No. 3. Aortic segments that had been kept in Jores solution in a refrigerator for 58 days were transplanted in the same region of the aorta as above. The animal was allowed to survive the operation by 5 months and 18 days. The transplantation once more succeeded very well. No deficiencies, no anomalies were observed. Impregnation was also unobjectionable. The nerve fibres were well discernible in the graft. Regeneration occurred, and although no aneurysm had developed, there was again a powerful sympathetic ganglion present in the tissue undergoing transformation. Naturally, interpretation was this time less easy than in the case of dog No. 1, for in the absence of an aneurysm it was difficult to imagine that with one of its ganglions the sympathetic trunk had grown onto the new vessel wall, or vice versa. One should rather suppose that the sympathetic trunk and, with it, the ganglion, found their way to this site from the periadventitial plexus accompanying the aorta. To be decided, the problem awaits further experimental studies and careful anatomical observations, which will then also determine at what stage regeneration of the nerves really begins in the graft, and how much time is required for the innervation to take its final form in these vascular segments. At the same time, these studies will have to throw light upon the questions what the definitive nervous network is like, and whether in view of the new environment it differs from the normal conditions of innervation.

Dog No. 4. Aortic portions preserved in 4 per cent neutral formalin for 19 days were transplanted into the aorta of the animal. The dog was sacrificed 7 months and 10 days after the operation. Autopsy showed the recipient vessel to have become obliterated along a length of 2 cm. both cranially and caudally. In spite of this, the graft underwent transformation in the usual way. Growing in of the nerve fibres and regeneration, respectively, were clearly visible in the impregnated sections in this case as well.

Dog No. 5. An aortic segment which had been kept in 4 per cent neutral

formalin for 60 days was transplanted in a dog's aorta. 15 months and 14 days later the animal was examined. The recipient vessel had become obliterated. The nerve fibres were found to have grown into the graft, like in the preceding case.

From what has been said above and from the figures it can safely be concluded that whichever the medium used for preserving the graft, nerve fibres will grow into the transformed aortic wall, they will supply it richly everywhere, and will establish close contact with the layers. These phenomena raise the question what the real role of the nervous system may be in view of the fact, confirmed by h'stological examinations both in this country and abroad that the smooth muscle elements of the media disappear in the transplant and even later do not become replaced, so that proper contraction, dilatation, and changes in luminal diameter cannot really take place in this vascular segment. This question is justified, and there is an answer to it. While the most important function of the nervous system in the vessel is undoubtedly concerned with the movement of the wall, there are other circumstances as well which justify and make it by all means necessary that the nervous system should grow into the new aortic wall. These are as follows.

In the wall of every artery and vein, and in the connective tissue immediately surrounding it, there are four plexuses to be distinguished, viz. the periadventitial, the adventitial, the interlamellary, and the intramuscular plexuses. With respect to the vessel wall's function, the greatest significance attaches of course to the last one, the nerve plexus of the media. Accordingly, if there is a defect — and there actually is —, then this plexus will be the first the fibres of which will be groping in vain for masses of executive cells in the graft that underwent transformation. For, as revealed by histology, the smooth muscle cells disappear between the longest persisting elastic fibres and even later do not become replaced. On the other hand, the periadventitial plexus is a nerve-supplying network providing the vessel wall segmentally with the necessary fibres, and so represents the structure of which the fibres of the vascular wall will have to be replaced. The adventitial plexus, originating from the former, has partly the same role to fulfill but in addition it is the site for the sensory nerve endings in the vascular wall and, at some places, there are in it fibres of central origin as well as sensory end-apparatuses. The elements of this plexus divide into branches, and serve the purpose of innervating the collagen fibres and their intermediate substance. Although they are no pressorreceptors, they feel the dilatation of the vessel wall and the intraluminal pressure exerted upon the corresponding layer, and thus secure the vascular reflexes. Moreover, amongst them are the end-organs of the wall mediating sensations of pain. Although there is nothing to support it morphologically, it might be possible that at least part of these fibres is derived from the sympathetic nervous system. The interlamellary plexus, too,

serves the innervation of the adventitia and, like to some extent the former plexuses, supplies sensory and motor fibres to the walls of the vasa vasorum.

On the ground of what has been said above, the regenerated vessel is indeed justified to require nervous elements. This is particularly so in respect of the vast number of ingrowing capillaries vascularizing the graft, loading the foreign tissue of the sutures with lymphocytes and, just like in perochondrial osteogenesis, practically dissolving the preserved transplant. These capillary vessels must be followed by the corresponding sympathetic fibres, for the capillaries too pulsate ; a phenomenon which cannot even be imagined without a nervous stimulus. And indeed this does reflect itself in the transplants, where the capillary vessels are followed by an immense number of nerve fibres proceeding singly or in trunks. However, there is another bearing, which we usually call the trophic aspect and which in its essence agrees with what has been expounded in the foregoing. According to this, a nervous stimulus is absolutely necessary to elicit tissue metabolism ; a point which we have never failed to stress, and lately would emphasize particularly. If the stimulus is lacking the tissue will slowly degenerate and necrotize or, with the lapse of time, cease functioning. Trophic action is in our opinion a vascular action, in the first line one of the capillary vessels. This will always show when the nerve to the tissue is cut or paralysed permanently, for thereby not only the cerebrospinal connection of the receptors and effectors of the tissue will be interrupted, but the receptors and effectors of the vascular system will be disconnected too. Although in the small vessels, and especially in the capillaries, we have no means of morphologically differentiating these multiform and multistructural end-structures by virtue of the uniform morphological and physiological outlook, we deem it justified and in the present case even necessary to assume their presence.

Apparently, these theoretical considerations have fully been confirmed by the experiments which revealed that nerves had been replaced abundantly, astonishingly rapidly and, under the given circumstances, completely. From this fact we are now entitled to conclude that preserved transplants turn gradually into viable, perfectly functioning vessel walls.

Summary

1. Aortic segments which for varying lengths of time had been kept in 0,1 per cent mercury oxycyanide, 4 per cent formalin, or a Jores solution, respectively, were transplanted in the abdominal aorta of dogs of different breed and sex.

2. In their majority the operations were successful. The animals survived them by several months. The grafts necrotized gradually, and were replaced by new vascular walls.

3. After a month nerve fibres were found to begin growing in and to supply abundantly the single layers.

4. Since from the point of view of blood circulation the transplants appear to turn into perfectly efficient vascular walls, there is reason to believe that after being examined on humans it will be possible to perform successfully the operation in case of injury sustained at accidents or war casualties.

REFERENCES

1. **А. Д. Христич:** (1953). Иннервация рубца и трансплантата стенки кровоносного сосуда. Хирургия *9*, 33–40, — 2. **Coleman, C. C., Deterling, R. A. Jr.** and **Parshley, M. S.:** (1951) Experimental studies of preserved aortic homografts. Ann. Surg. *134*: 868. — 3. **Deterling, R. A., Jr. Coleman, C. C.** and **Parshley, M. S.:** (1951) Experimental studies of the frozen homologous aortic graft. Surgery, *29*, 419—440. — 4. **Gross, R. E., Peirce, E. C., Bill, A. H. Jr.** and **Merrill, K. Jr.:** (1949) Tissue culture evaluation of the viability of blood vessels stored by refrigeration. Ann. Surg. *129*, 333. — 5. **Johnson, Kirby, Ch. K., Horn, R. C.** (1952) The growth of preserved aorta homografts. Surgery, *31*, 141—145. — 6. **Marrangoni, A. G.** and **Cecchini, L. P.:** (1951) Homotransplantation of arterial segments preserved by freezedrying method. Ann. Surg. *134*, 977—983. — 7. **Paolucci, R.** and **Tossatti, E.:** (1950) Homografts of aorta preserved in alcohol. J. Internat. Coll. Surg. *14*, 257—261. — 8. **Pate, J. W., Sawyer, Ph. N.:** (1953) Freeze dried aortic grafts. Am. Jour. Surg. *86*, 3—13. — 9. **Peirce, E. C., Gross, R. E., Bill, A. H. Jr.** and **Merrill, K. Jr.:** (1949) Transplantation of aortic segments fixed in 4 per cent neutral formalin. Am. Jour. Surg. *78*, 314—323. — *b)* Tissue culture evaluation of the viability of blood vessels stored by refrigeration. Ann. Surg. *129*, 333—348. — 10. **Sin, L., Bérci, Gy., Gál, Gy.** and **Ormos, J.:** (1952, 1953) Arteriák konzerválása és transzplantálása Magyar Sebészet. *3.* and Khirurghiya (Moscow) *10*, 70—75.

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ФИКСИРОВАННЫХ ТРАНСПЛАНТАТАХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

А. АБРАХАМ и Л. ШИН

1. Авторы пересаживали кусочки аорты, содержанные более или менее продолжительное время в 1%-ом растворе оксицианистой ртути, в 4%-ом нейтральном растворе формалина или же в растворое Jores, в брюшную аорту собак различной породы и различного пола.

2. В большинстве случаев операция оказалась успешной, животные остались в живых в течение месяцев, пересаженные кусочки постепенно разрушились и были замещены новыми стенками сосудов.

3. По истечении одного месяца нервные волокна начинают врастать в трансплантат и обильно снабжают их отдельные слои.

4. Ввиду того, что с точки зрения кровообращения пересаженные кусочки аорты становятся полноценными стенками сосудов, то после соответствующих испытаний и соблюдая необходимую осторожность, такую операцию можно успешно провести и у человека при несчастных случаях или в случае боевых поранений.

Ambrus *Ábrahám*, Szeged, Táncsics Mihály utca 2. Hungary
Lajos *Sin*, Szeged, Sebészeti Klinika. Hungary

3rd Department of Surgery *(Director : Prof. P. Rubányi)* and 3rd Department of Medicine *(Director : Prof. P. Gömöri)* of the Medical University, Budapest

THE PATHOGENESIS OF MALIGNANT HYPERTENSION

P. Endes, L. Takács-Nagy, P. Rubányi and *P. Gömöri*

(Received April 5, 1954)

Volhard and *Fahr* considered nephrosclerosis as a primary affection of the kidneys and the concomitant hypertension as a corollary of «renal disease» [32]. The clinical and morphological aspects of the condition suggest a differentiation between a «*benign*» and a «*malignant*» form of nephrosclerosis. *Fahr* [15] described the benign form as characterized by sclerosis of the renal arteries and the malignant one by necrotizing and inflammatory arterial changes. This concept was further developed by *Schürmann* and *MacMahon* [30] who also reported on a specific arteriolar change. While their definition of the *morphological* characteristics of nephrosclerosis is still valid, present views markedly differ from earlier ones as to the origin of the pathological changes involved. The results of some, mainly animal experiments have tended to show necrosis of the arterioles, said to be incident to the condition, to be determined solely by the high diastolic pressure ; other authors again assign some measure of responsibility to other factors such as uraemia, destruction of renal tissue, etc.

At present, nephrosclerosis is considered a product of essential hypertension instead of a primary renal disease. The customary division of hypertensive disease is into two broad types, a benign and a malignant form, — the first marked by a slow protracted course with a bare 10 per cent mortality from renal insufficiency, the latter progressing at a rapid rate with death, mostly as a result of uraemia, generally supervening in a matter of 2 to 3 years. Apart from this form of primary malignancy, there is a «malignant phase» of the benign form, meaning cases with the progress abruptly accelerating and with the appearance of symptoms usually associated with the malignant form. Following the lead of *Lang* [22], benign hypertension is now looked upon as a neurogenic affection with a merely secondary involvement of the kidneys which, accordingly, are only indirectly concerned in the maintenance of the hypertensive state. On the other hand, the pathogenesis of malignant hypertension is still an open question. *Abrikosov* [1], *Tarayev* [31], *MacMahon* and *Pratt* [25], *Kimmelstiel* and *Wilson* [21] all state that, as regards pathogenesis, there is a definite qualitative difference between the two varieties of hypertensive disease. *Lang* [22], *Anitchkov* [4], *Byrom* and *Dodson* [10], *Picker-*

ing [27] and *Gömöri* [17], in their turn, consider them as the milder and severer forms of the same disease, differing in degree only. Following *Derow* and *Altshule* [12], there is a recent tendency to regard malignant hypertension, instead of a separate entity, a clinical syndrome resulting either from primary hypertensive disease or from some renal affection. On the basis of our findings, *Gömöri* [18, 19] in his lectures held in the Prague Cardiological Society, and at the Gottwaldov Congress on Hypertension, also adopted this interpretation. Since the necrotizing vascular changes peculiar to malignant nephrosclerosis have been recorded exclusively on autopsy material, there might be some ground for regarding them as characteristic of only the terminal uraemic stage of hypertensive disease.

The present study was devoted to the question of the pathogenetical relationship between benign and malignant hypertension, further to the connection between malignant and benign hypertension on the one hand and malignant benign nephrosclerosis on the other. It should be noted that the terms malignant and benign hypertension are used in the clinical sense, while the words malignant and benign nephrosclerosis cover purely morphological findings. The adequate answer to the question must accrue from a combination of clinical investigation with methods of pathological anatomy. This has been made possible by recent clinical examinations of increased exactitude, by means of which malignant hypertension may be diagnosed before any disturbance in renal function has set in and further by renal biopsy which allows histological information to be acquired about its early stage, and not only on the terminal phase consisting in renal insufficiency. We made therefore a histological study of biopsy samples in the early stage of malignant hypertension, while its terminal stage was examined on necropsy material. Moreover, we have analyzed vascular changes incident to malignant nephrosclerosis.

I. Biopsy material

The first part of the present paper is devoted to the histology of the early stage of malignant hypertension. Material was obtained by biopsy performed during thoracolumbar sympathectomy in hypertensive patients. It took the triple criterion of speedy progress, high diastolic pressure and grave changes in the ocular fundus to establish a diagnosis of malignant hypertension. Diastolic pressure was considered high at or above a permanent level of 140 mm mercury. In addition to the characteristic hypertensive fundus, there had to be retinal and papillary oedema. The cases under review number 12. Primary malignant hypertension was diagnosed solely in cases with a history dating back to less than 2 years (10 in all), while 2 out of the 12 patients presented the aspect

of a malignant phase supervening on a benign condition of long standing. All the subjects concerned showed a normal renal function, a satisfactory concentrating capacity and a normal glomerular filtration rate.

Glomerular filtration was estimated from the endogenous creatinine clearance (C_K); in certain cases, the volume of plasma clearance (C_{PAH}) and the filtration fraction were also determined.

Biopsy was performed by *Castleman* and *Smithwick*'s [11] method, consisting in the removal from the kidney of a wedge-shaped strip 1,5 to 2 cm in length and 1 cm in width and depth. In *Castleman* and *Smithwick*'s [11] experience, confirmed by our own findings *(Endes* and *Takács-Nagy)*, this provides suitable material for judging the state of the kidney. Staining was performed with Sudan III, haematoxylin-eosin, Van Gieson's elastic stain and Heidenhain-type Azan.

The age of our 10 patients suffering from primary malignant hypertension ranged from 27 years to 50 years, with six over and four below 40 years. The glomerular filtration rate was between 72 and 131 ml/min in 9 cases, and 60 ml/min in one. Plasma clearance, determined in 6 of the cases, was invariably found below normal (between 325 and 416 ml/min in five cases, 325 ml/min in one case). The first hypertensive disorder had appeared from ½ to 2 years, the first rise in blood pressure from 2 months to 2 years before admission. We had two cases of benign hypertension passing into a malignant phase, where the patients' age was 30 and 50, respectively; the glomerular filtration rate was 78 and 63 ml/min, respectively; in one case the plasma clearance was 300 ml/min. Hypertension had supervened for 4 to 10 years.

According to our earlier system of classification *(Endes* and *Takács-Nagy* [13], we divided the histological changes observed into three groups. The term mild (+) has been used to denote cases with lamellar fibroelastosis in the arteries, minute scars, hyaline glomeruli, with merely sporadic occurrence of arteriolar hyalinosis. Medium (++) cases exhibited an increased frequency of hyaline-lipoid infiltration of the arterioles, which, however, generally confined itself to a sector of the vascular wall, and was of a patchy character. The term severe (+++) was applied to cases exhibiting frequent and well-marked infiltration of the arterioles mostly affecting the whole periphery of the vascular wall. According to this classification, 5 out of our 12 cases of malignant hypertension were rated as severe, with 2 out of the 5 representing the malignant phase of benign hypertension, 5 as medium and 2 as mild. In no case, however, did we observe any inflammatory necrotising vascular changes specific to malignant nephrosclerosis. The weight of our results is borne out by *Castleman* and *Smithwick*'s [11] findings who, have neither found arteriolar necrosis in the biopsy material of any of their 14 cases of malignant hypertension.

Apart from the described lipoid-hyaline infiltration of the intima, we succeeded on several occasions in demonstrating in the muscle layer of the renal arterioles *degenerative patches* with Azan staining a homogeneous red. We attach some importance to this finding, because literature is lacking in evidence on the degenerative changes of the media, although *the persistent*

contraction of the arteriolar musculature is one of the dominant factors in the pathomechanism of hypertension.

A comparison of our material with the biopsy records from 64 cases of benign hypertension shows by and large the same changes in the clinically manifest benign cases, the only mark of malignity lying in the greater frequency of grave and medium, and the comparative rarity of mild symptoms. In none of the malignant cases in which biopsy had been performed did the subsequent post-mortem examination reveal any signs of malignant nephrosclerosis. Accordingly, it is not directly demonstrable that the initial stage of those hypertensive cases which terminate with typical malignant nephrosclerosis show none but the degenerative arteriolar changes encountered in benign hypertension, nor that the difference between the two forms is merely a quantitative one. In four cases could biopsy be supplemented by subsequent necropsy. In two of them, death had supervened in the post-operative state, as a result of intercurrent disease, while the other two ended in renal insufficiency brought about by some other factor associated with existing hypertension. None showed histological evidence of malignant nephrosclerosis. Yet the identity of the early tissue changes encountered in benign hypertension with those developing during the malignant form must be clear from those biopsied cases which, though advanced to such an extent as to be attended by a high diastolic pressure and with grave fundus symptoms, were nevertheless found to exhibit none but degenerative arteriolar changes in the kidneys, without the signs of necrosis. The histological symptoms of nephrosclerosis are, accordingly, developed only during the final stage of hypertensive disease.

II. Autopsy material

18 cases were autopsied, 8 had been clinically diagnosed as malignant hypertension, 6 out of the 8 showing, moreover, the characteristic histological aspect of malignant nephrosclerosis, with inflammatory and necrotizing vascular changes. In 2 cases, histological examination showed only benign nephrosclerosis ; the patients had died shortly after sympathectomy without symptoms of renal insufficiency. In these 8 typical cases we shall not go into details. Another 10 cases, with clinical signs of primary malignant hypertension or hypertensive disease passing into malignancy, were found to exhibit kidney changes of a different nature, attended or unattended with symptoms of malignant nephrosclerosis.

We have invariably worked up the kidneys, parts of the heart, the spleen, the liver, the pancreas, the adrenal glands, and a section of the medulla and the basal ganglia; in certain cases also the intestinal wall and the testicles. Frozen sections were stained for fat with Sudan ; fixed ones with haematoyxlin-

eosin, van Gieson's elastic, stain, Heidenhain's Azan ; in some cases Weigert's fibrin staining and Foot's silver impregnation was also carried out. For studying hypertensive arterial changes and for simultaneous demonstration of all vascular lesions, our modification of Mallory's MPH method (phosphotungstic acid haematoxylin) with Azan [14a] has proved the best. In the following we give a brief clinical and morphological report on our cases :

(i) L. U. a man 37 years of age, with a history dating back to 2 years. Essential hypertension with adequate renal function was demonstrated six months before death. A few weeks later his state deteriorated, haemorrhages and degenerative spots developed in the fundus, followed by oedema of the retina and the papilla. At this stage, the blood pressure was 260/180 and 250/150 mm. mercury, NPN amounted to 174 mg per 100 ml. The patient died with uraemia. The heart weighed 470 g, the kidneys 240 g. There were cerebral oedema, minute haemorrhages in the right lentiform nucleus, signs of malignant nephrosclerosis in the kidneys. Necrosis of certain larger interlobular arteries was found, extending to the renal tissue, and surrounded by a peculiar granulation tissue with giant cells (Fig. 1), corresponding to the granulomatous arteritis described by Allen [2] and others, — a condition supposed to be of allergic origin. Signs of inflammation in numerous glomeruli, marked proliferation of the capsular epithelium, with occasional crescents, were present. Alkaline phosphatase activity was maintained in the hypertrophied tubules, while it was absent from the distended tubuli lined with low epithelium.

Accordingly, there were clinical symptoms of hypertension and, histologically, malignant nephrosclerosis accompanied by arteritis of unknown (allergic?) origin, which must no doubt have done its part in accelerating the progress of the disease in the last half-year.

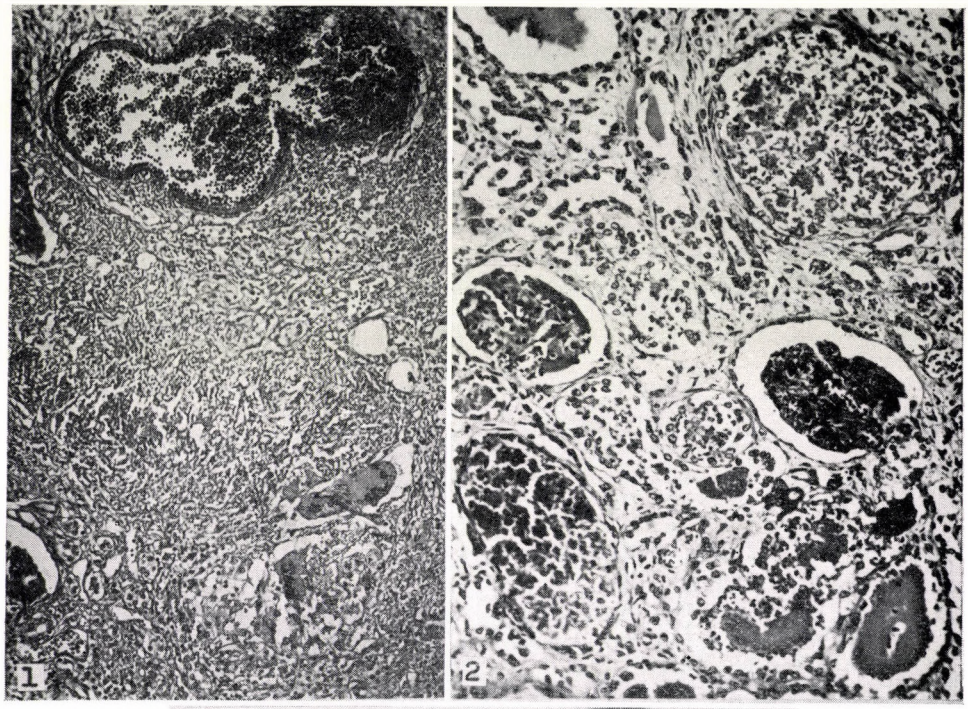
(ii) B. K., a man 39 years of age, had had hypertension for three years. 10 months before death his blood pressure was between 220/150 and 200/140 mm. mercury. He had been able to work until 3 weeks before death, when he was taken ill with tonsillitis and a peritonsillar abscess. Sudden deterioration of his state ensued and retinal and papillary oedema developed. C_K was 4 ml/min. Death occurred from uraemia.

Autopsy performed at a provincial hospital disclosed cardiac hypertrophy, slightly enlarged kidneys with minute abscesses and haemorrhages. The kidneys, which alone were available for histology, showed severe purulent nephritis with multiple abscess formation ; in the remaining parts malignant nephrosclerosis was present with vascular changes suggestive of long-standing hypertension.

The purulent nephritis of infectious origin complicated by severe hypertension increased the pace of the progress and closely imitated malignant hypertension. Histologically, there was malignant nephrosclerosis together with purulent nephritis.

(iii) I. M., a man 23 years old, had hypertension since a year, with a blood pressure of 235/150 and 230/140 mm. mercury. There were only vascular symptoms in the fundus. C_K amounted to 135 ml/min. Two and a half months before admission unilateral Smithwick's operation was carried out, together with renal biopsy. Subsequently a febrile condition of unknown origin developed, with a rise in blood pressure to 250/170 mm. mercury and with retinal and papillary oedema. NPN was 204 mgr per 100 mgr. Death ensued from uraemia.

The heart weighed 540 mgr, the kidneys 360 g. Marked hypertensive vascular changes but no signs of inflammation occurred in the kidney specimen removed with biopsy $2\frac{1}{2}$ months before. At autopsy, the kidneys exhibited pronounced acute inflammatory changes beside vascular ones typical of benign nephrosclerosis. Diffuse lympho- and leucocytic infiltration, and interstitial oedema were present. The tubules were distended, full of leucocytes, red blood corpuscles and homogeneous casts (Fig. 2). In the glomeruli, proliferation of the capsular epithelium, segmentation, adhesive glomerulitis were seen, and at places also crescents.



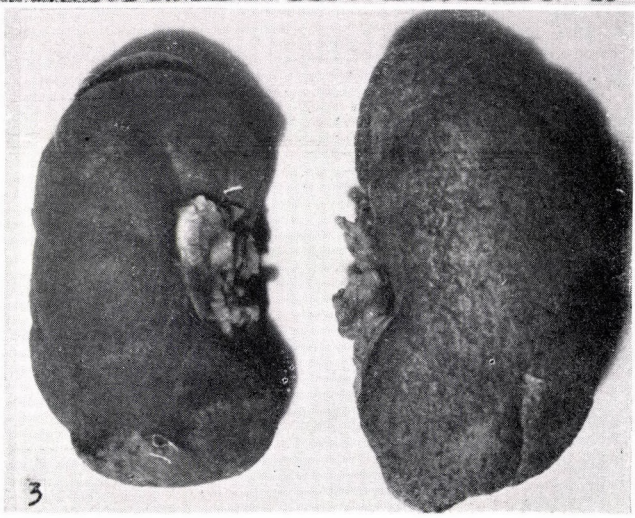


Fig. 1. Necrotic artery, periarterial granulation with giant cells (Case 1)
Fig. 2. Vastly distended tubuli full of leucocytes. The dark spots mark the calcification of the tubular epithelium. Increased and inflamed interstitium, atrophied glomeruli (Case 3)
Fig. 3. Macroscopic view of the larger left and the smaller right kidney. The surface in the lower part of the right kidney is smooth (Case 6)

In this case the malignant hypertensive condition developed in the association of the existing hypertension with an acute inflammation bringing about rapid deterioration of renal function. Sings of malignant nephrosclerosis were absent. The case called attention to an eventual relation between the acute, mainly interstitial-tubular inflammation, and the sympathectomy previously performed.

(iv) J. B., a woman 42 years of age had had an elevated blood pressure since pregnancy pyelitis contracted 12 years ago, and hypertensive complaints for the last 2 years. The blood pressure was between 260/180 and 240/150 mm. mercury. There were retinal and papillary oedema, C_K was 10 ml/min. In the urinary sediment, 200 leucocytes per field were found. NPN was 86 mg per 100 ml. Death ensued from uraemia.

The heart weighed 420 g. A «patchy spleen», cerebral oedema, recent and chronic encephalomalacia were found at autopsy. The left kidney weighed 40 g. It was very small and scarred and displayed chronic pyelonephritis. The right kidney weighed 130 g and exhibited no sign of pyelonephritis. In both kidneys there were hypertensive arterial changes and even malignant nephrosclerosis with necrosis of the arterioles and arteriolitis.

The underlying affection was a chronic pyelonephritis in one kidney, associated with hypertension. Histology revealed changes consequent upon long-standing hypertension, along with symptoms of malignant nephrosclerosis also present in the normal-sized kidney without being any more pronounced.

(v) Mrs. Gy. B., a female patient 40 years of age had had albumen and pus in the urine since a pregnancy pyelonephritis 14 years before. She had had hypertensive complaints for the last two years, and repeatedly haematuria. Her blood pressure was 250/160 mm. mercury. C_K was 22 ml/min. NPN amounted to 72 mg per 100 ml. Death ensued from cardiac decompensation.

The heart weighed 600 g. A «patchy spleen» and cerebral oedema were present. The left kidney weighed 245 g. The right kidney was scarred and shrunken and weighed 85 g. Histology revealed in the right kidney chronic scarred pyelonephritis, necrosis of the arterioles, periarteriolar granulomas beside earlier hypertensive vascular changes. In the left kidney there was no pyelonephritis and vascular changes were like on the other side.

The case presented scarred pyelonephritis of long standing in one kidney, associated with hypertension. Histologically both kidneys had been affected with malignant nephrosclerosis.

(vi) E. W., a man 53 years of age with a two and a half years history of hypertension. Blood pressure a year before was 230/140 mm mercury. It was later lowered by Vegolysen treatment, but afterwards it rose again to 280/170 mm. mercury. Retinal oedema was present ; C_K was 42 ml/min ; there was hyposthenuria ; NPN was 70 mg per 10 ml. Death was due to circulatory insufficiency.

The heart weighed 590 g. The left kidney, weighing 165 g, had a diffusely granular surface, yellowish red in colour. The right kidney weighed 120 g : the upper fifth of its surface was like that of the left kidney, the rest almost entirely smooth, livid (Fig. 2). Histology showed a chronic cicatrizing interstitial inflammation in the smooth part of the right kidney, localized mainly at the subcapsular zone of the cortex, but occurring also at deeper levels, in streak-like foci (Fig. 4). In the left kidney and in the upper part of the right one there were wedge-shaped cortical scars with chronic inflammatory infiltration, but the histological difference from the smooth part was hardly more than quantitative. Also hypertensive vascular changes occurred without signs of arteriolar necrosis. The vascular changes in the smooth part of the right kidney were considerably less marked and less frequent than those near the upper pole.

In both kidneys, chronic interstitial inflammation was found, localized in the right kidney to the subcapsular zone in the lower fourfifth of the organ.

The rest of the kidneys corresponded histologically to the picture of benign nephrosclerosis. The process was similar to experimental hypertension brought about by unilateral kidney compression. C inically, the case was one of malignant hypertension, but at autopsy no malignant nephrosclerosis was found.

(vi/a) A case where biopsy was performed presented a comparable histological aspect. E. V., a woman 23 years of age, presenting very grave malignant hypertension with a blood pressure fixed at 240/160 mm mercury. There was papillary oedema of 5 dioptries on the right side and 6 dioptries on the left side. C_K was 72 ml/min. The urine was slightly opalescent and contained 8 to 10 leucocytes in the sediment. In the subcapsular layer of the renal biopsy specimen of chronic interstitial inflammation and scarring were found, with numerous hyaline glomeruli. There was no sign of hypertensive vascular changes in the arterioles ; on the other hand, the arterioles of the sympathetic ganglia removed at the same time displayed very grave necrosis.

It was thought that in this case the malignant hypertension was, as in Page's experimental perinephritis, due to renal ischaemia. Since, however, the small specimen obtained with biopsy did not allow to ascertain the extent of cicatrization in the marginal cortical zone, the question had to be left unanswered.

(vii) Mrs. S. B., a woman 42 years of age. Hypertension had been discovered accidentally four years before, but symptoms did not appear until half a year ago. Her blood pressure was 250/130 mm. mercury, she had retinal and papillary oedema, and an Addis' count of 100 million erythrocytes, and 13 million leucocytes. C_K was 63 ml/min., NPN 144 mg per 100 ml. With the grave fundus symptoms pointing to malignant hypertension and the urine sediment to inflammatory nephropathy, indication for sympathectomy with renal decapsulation was set and the operation performed. Six days later the patient died from bronchopneumonia and pleuritis.

The heart weighed 480 g, the kidneys 250 g. They had a fine granular surface, the cortex was yellowish. Histology revealed hypertensive vascular changes without arteriolar necrosis and chronic proliferative membranaeous glomerulonephritis.

Clinically, malignant hypertension was diagnosed but, on the basis of the high Addis'count, an inflammatory process had also to be considered. Post mortem chronic nephritis associated with signs of benign nephrosclerosis was found.

(viii) Gy. N., a man 46 years of age had a two-year history of hypertensive disturbances, with a blood pressure between 210/170 and 200/145 mm. mercury, and degenerative spots and haemorrhages in the fundus. C_K was 16 ml/min.

The heart weighed 510 g. the right kidney and the ureter were missing, the 1 cm long right renal artery ended blind. The left kidney weighed 210 g, its surface was granular, the cut surface displayed some colloid cysts localized mainly in the medulla. Histology of the kidney revealed apart from cysts of varying size, chiefly confined to the medulla, chronic inflammatory, cicatrized foci, and grave hypertensive vascular changes, with no signs of necrosis.

The defective development of the right kidney and the few medullary cysts in the left kidney might have aggravated the hypertension, similarly as in Goldblatt's experiment, or even have been the cause of the condition. Clinically, the case seemed to be one of malignant hypertension, but at autopsy no malignant nephrosclerosis was found.

(ix) Mrs. J. W., a woman 58 years of age has had diabetes and hypertension for five years. On admission her blood pressure was 270/150 mm. mercury. Ophthalmoscopy showed protruding papillae, oedema of the macular region, degenerative spots, slight retinal haemorrhages. The absence of oedema suggested, in spite of similarities with Kimmelstiel—Wilson's syndrome, malignant hypertension. Death occurred from uraemia.

The heart weighed 500 g. There was bilateral confluent bronchopneumonia. The kidneys weighing 140 g displayed numerous hyaline glomeruli and *Kimmelstiel—Wilson* bodies staining with Sudan and fibrin-stain. Severe changes were found in the arteries and arterioles. In the latter,

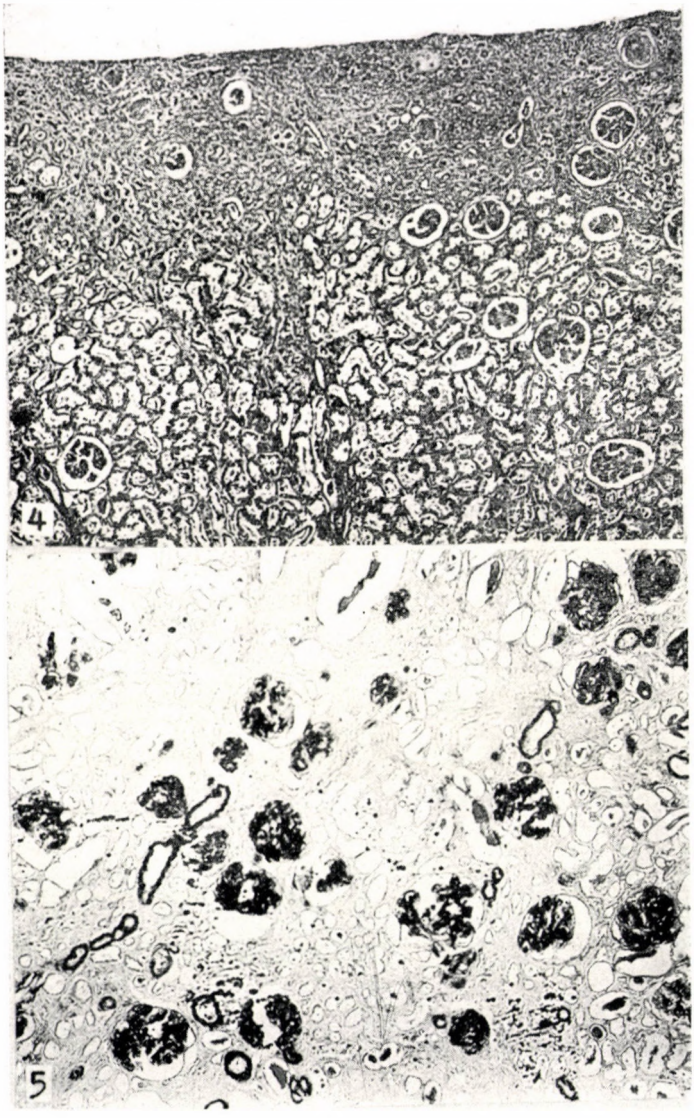


Fig. 4. Smooth part in the left kidney, with scarring of the subcapsular zone (Case 6)
Fig. 5. Renal section stained with gentian violet. Severe amyloidosis of the tufts in all the glomeruli is clearly visible (Case 10)

diffuse and marked lipoprotein infiltration was present and, to a considerably lesser extent fibrinoid degeneration. Since there were no haemorrhages, inflammatory reaction and destruction of vascular walls, the condition could not be identified with fibrinoid necrosis incident to nephrosclerosis ,in spite of the positive fibrin staining.

During life, the case was suggestive of malignant hypertension; *post mortem* diabetic glomerulosclerosis with very marked, mainly degenerative vascular changes were found. The case provided no clue to a connection between the two changes.

(x) J. K., a man 25 years of age, had had 11 years ago multiple osteomyelitis with fistulae for several years. Hypertensive complaints had been noted in the last two years. On admission, blood pressure was around 240/160 mm. mercury. In the ocular fundus, the papillae had undistinct contours, there was retinal oedema. The Congo test was negative. Albumin in the urine amounted to 0,6 g per 100 ml, serum NPN to 135 mg per 100 ml. Death ensued from uraemia.

The heart weighed 400 g, the kidneys 270 g. Histology disclosed moderate amyloid infiltration in the spleen, the liver and the adrenal glands. In the kidneys, amyloidosis was localized to the arteries, arterioles and especially to the glomeruli. No intact amyloid-free glomerulus occurred in any of the parts examined (Fig. 5).

During life, the eye symptoms, the extremely high diastolic pressure and the negative Congo test seemed to point to malignant hypertension. Autopsy revealed amyloidosis of the kidneys. The high blood pressure might have been due to the grave amyloidosis of the glomeruli.

III. Results

Analysis and evaluation

a) *Morphological changes in the arteries*

Our pathological investigations centred primarily around the kidneys. The technique used allowed differentiation between the following arteriolar changes.

(i) Circumscribed spots or rings in the intima of the vascular wall, staining with Sudan, taking a bright red colour with Azan, and a pale red with the MPH stain. The phenomenon is due to the passage of lipo-protein complexes into the vascular wall. This particular change is recorded in the literature under the terms of hyalinosis, hyaline necrosis, plasmorrhagia, fresh or primary hyalinosis. Since both our previous and present studies have shown the change to be characterized by the simultaneous presence of lipoid and protein, it is thought that the essence of the process is best characterized by the term lipoid hyalinosis (Fig. 6). Some authors take the red colour developed on staining with Azan for a sign of necrosis of the vascular wall. Our combined staining with Azan and MPH has, however, revealed that only part of the vascular and glomerular changes that become a brilliant red on Azan staining take the fibrin stain, so that this cannot be regarded as indicative of fibrinoid necrosis of the vascular wall.

(ii) Beside these acute phenomena, there were frequently found arteriolar changes which did not stain with Sudan, but became blue with Azan and a

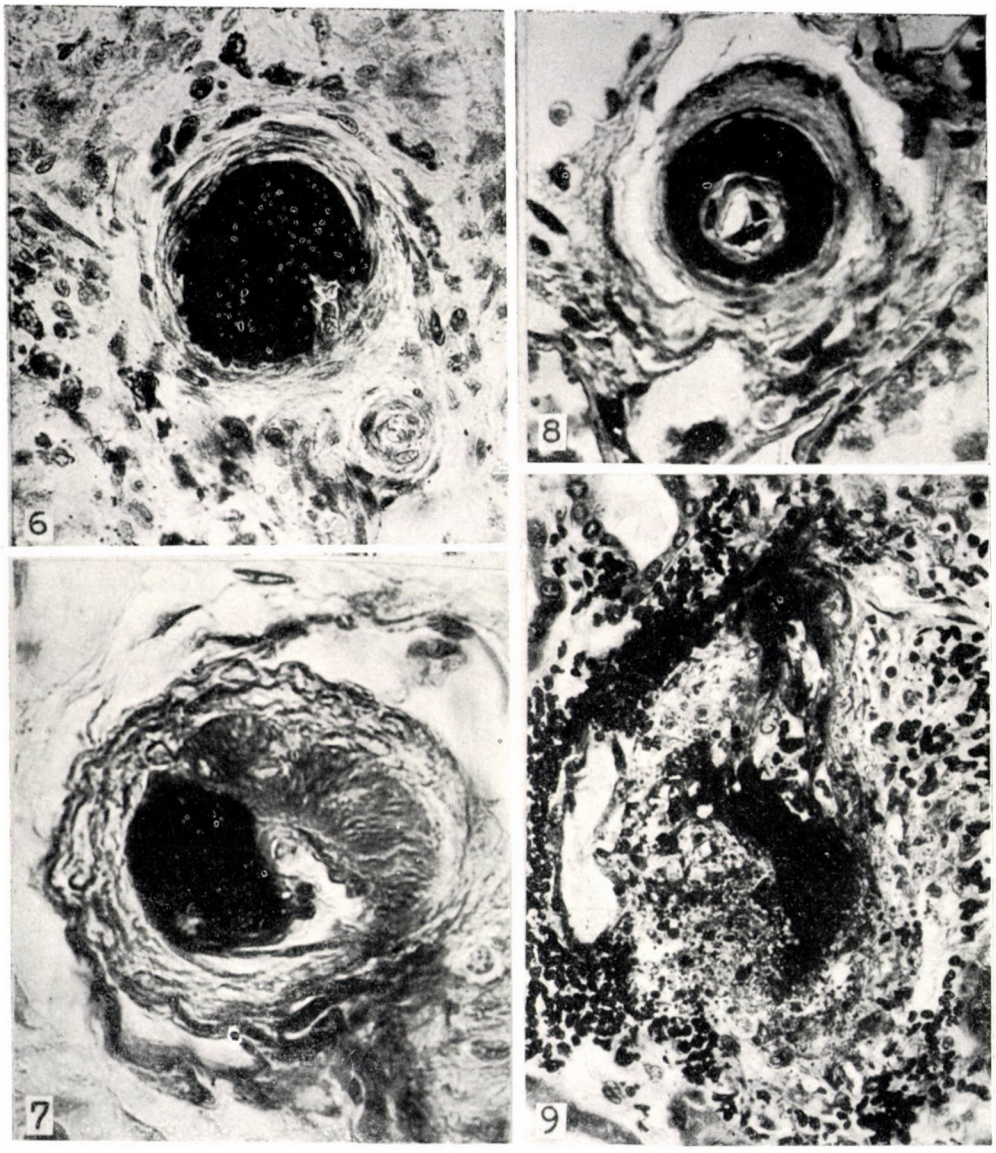


Fig. 6. High power view of an arteriole showing lipoid hyaline changes. Sudan stain. The flattened lumen appears in the lateral light sector

Fig. 7. High power view of an arteriole showing fresh and chronic changes. The dark spot corresponds to lipoid hyaline, the light-grey part of fibrous structure to collagenous hyaline Azan stain

Fig. 8. Subintimal fibrinoid-hyaline ring in an arteriole of the kidney which is of otherwise unaffected structure. Mallory's haematoxylin stain

Fig. 9. Necrotizing arteriolitis in the kidney. Total destruction of arteriole owing to fibrin deposition, haemorrhage and inflammation. Combined trichome stain

pale red with MPH. They mark a later stage of the above change, when lipoids have been absorbed and the protein takes a fibrous collagenized structure. The term hyaline generally covers this aspect. Silver impregnation discloses a fibrous structure, in contrast with the homogeneous structure of lipoid hyalinosis. Acute and chronic hyaline arteriolar changes may occur side by side in the different arteries, and even within the same vascular portion. Zakharievskaya's investigations have proved the periodically recurrent character of the process (Fig. 7).

(iii) A lipoid-poor or lipoid-free change, staining with Azan a bright red, with MPH a dark violet, is the so-called fibrinoid degeneration (fibrinoid necrosis), probably due to penetration of protein of coarser dispersity into the vascular wall (Fig. 8). It occurs in the arterioles in hypertension and in Kimmelstiel-Wilson's syndrome.

(iv) In its severest form, the change is marked by diapedesis of red blood corpuscles, a total destruction of the wall, often associated with thrombosis and the complete obliteration of the lumen (Fig. 9). Inflammatory signs and leucocytes in the walls of blood-vessels (necrotising arteriolitis) are often encountered. In protracted cases, periarteriolar granuloma may also develop.

It should be emphasized that we do not consider the changes described as distinctly separate categories ; they may occur in the arterioles side by side, as well as in succession.

While the benign form of nephrosclerosis is marked by lipoid hyalinosis and, at a later phase, by collagenized hyalinosis, the malignant variety is (in addition) attended by, in fact dominated by, fibrinoid necrosis, haemorrhage in the vascular wall and inflammatory infiltration. Productive endarteritis, i. e. the loose-structured, cell-rich and elastic free intimal proliferation in the small arteries is another salient feature (Fig. 10). In contrast with literary data, this represents an organisation process consequent upon the mucoid swelling of the subendothelial ground substance, rather than the healing of necrotic vascular walls. In working up our material we had relatively little opportunity to observe an unmixed pattern of mucoid-oedematous swelling of the subendothelial ground substance which is perhaps the earliest stage of the pathologically increased permeability (Fig. 11). The lamellar fibroelastosis of the arteries, whose pathogenesis and significance have been treated in detail by *Róna*, *Baló* and *Lábas* [28], occurs in both forms of hypertension, but is less marked in case of rapid progress. The degenerative change in the arterioles and pre-arterioles, a predominant factor in the causation of renal ischaemia at the advanced stage of the disease, shares a formost place with lamellar fibroelastosis in the range of vascular changes brought about by malignant hypertension. While arteriolar fibroelastosis only gives rise to a moderate stricture of the lumen and may be regarded as a reactive process of compensation, in consequence of lipoid hyalinosis the arteriolar lumen becomes tightly stenosed, often complete-

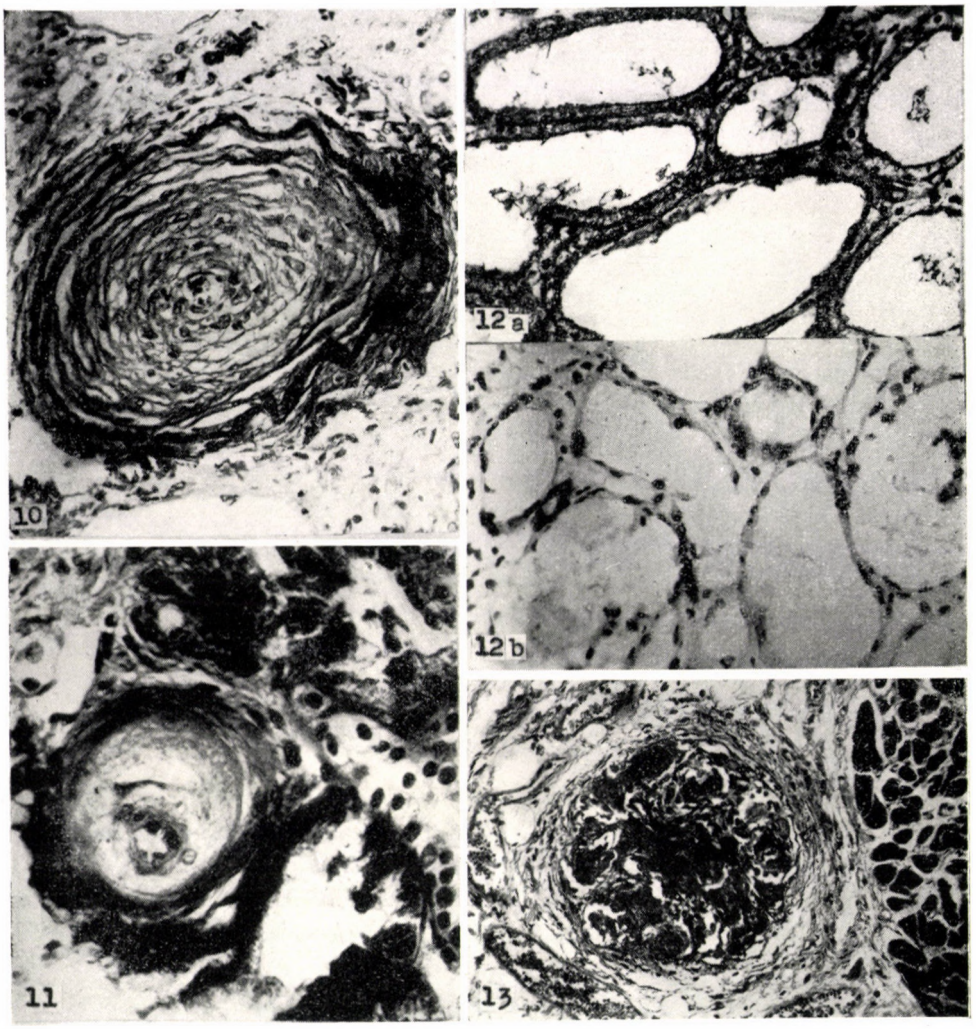


Fig. 10. Productive endarteritis, free of elastic elements, intimal proliferation, associated with extreme stenosis of the lumen. Van Gieson-elastic stain

Fig. 11. Extremely marked mucoid hyperplasia of the subintimal ground substance. Azan stain

Fig. 12. Alkaline phosphatase reaction in the kidney of Case 1 above hypertrophied tubuli, with maintained phosphatase activity. Below, atrophied, markedly distended phosphatase-negative tubuli

Fig. 13. Small coronary branch from the heart muscle, with fibrin thrombus in process of organization. Haematoxylin-eosin stain

ly obstructed. The difference in the morphological changes occurring in the single parts of the arterial system of hypertensive subjects is due to differences in function.

The underlying factor common to these arterial changes lies in the pathologically increased permeability of the membrane limiting the blood and the tissues. The factors primarily concerned in its origination include the protracted neurogenic spasm of the arterioles and a rise in intraarterial pressure, resulting in inadequate oxygen supply of the vascular wall and a consequential increase in the permeability of the subendothelial limiting membrane. The muscular hypertrophy of the prearteriolar and arteriolar walls and the ensuing degenerative changes in the smooth muscles likewise suggest prolonged spasm, which later gives place to infiltration of the subendothelial ground substance with lipoidprotein complexes originating from the blood-plasma. With the increase of permeability there eventually occurs a passage of corpuscular elements into the vascular wall and the process tends towards ultimate destruction of tissue. There is, however, every indication of a cooperation of permeability of the condition. Reference must be made to earlier investigations of *Rusznyák* and *Németh* [29], which have shown that the presence of lipoids greatly facilitates the passage of protein from the blood into the tissues. Our own findings *(Endes* and *Takács-Nagy)* have pointed to the same conclusion, demonstrating the simultaneous presence of both lipoid and protein to be the basis of the first phase of arteriolar changes. Also *Baker* and *Selikoff* [5] arrived at an identical conclusion. In our opinion, the process may be paralleled with *Anitchkov*'s [3] infiltration theory of the pathogenesis of atherosclerosis in larger arteries.

Hypertension is, at any rate in man, not the sole factor in the genesis of arteriolar necrosis. In man no rise in blood pressure ever develops at so speedy a rate and to such extreme a degree as in experimental hypertension. The decisive influence of the high diastolic pressure must go unchallenged ; it has indeed been invariably present in our cases of typical malignant hypertension associated with arteriolar necrosis. On the other hand, *we* have seen more than one case with a markedly high diastolic pressure of rather long standing in which necrosis of the blood vessels did not develop. *Fleming*'s [16] experiments furnish additional evidence against the exclusivity of high blood pressure as a causative factor. The toxic metabolites produced in uraemia may well tend to aggravate the increased permeability and precipitate necrosis of the arterioles ; we believe, however, that just the opposite is true, and that it is the loss of renal parenchyma brought about by rapid and complete obstruction of the arteries which provokes uraemia.

According to *Braun-Menendez* [7], uraemia and hypertension represent, with renal tissue destruction, three factors, two of which, if jointly present, lead to necrosis of the arterioles. Histologically, our cases of malignant neph-

rosclerosis were invariably found to be associated with both clinical and laboratory signs of renal insufficiency and uraemia. On the other hand, malignant hypertension and uraemia may be unattended by histological sings of malignant nephrosclerosis, as in our cases 3, 8 and 10. A factor of no less, if not still greater, significance in the production of arterial changes is the resistance of the vascular system, which is liable to be affected by exogenous influences, particularly by stress. This variation in the reactivity of the vascular system of particular organs, which is extremely susceptible to external influences, determines whether the sequelae of the injury due to hypertension appears in the coronary, the cerebral or the renal arteries. The present material has furnished further support to our earlier assumption that in certain cases of malignant nephrosclerosis arteriolar necrosis is brought about by a specific allergic arteritis (*Endes* and *Takács-Nagy* [14]).

Other renal elements reveal a full range of changes, from symptoms of atrophy consequent to inadequate blood supply to signs of fibrosis. The rate of progress seems to be inversely proportional to the number of scarred, hyaline glomeruli. When the progress is rapid, acute glomerular changes predominate, especially necrosis of the tufts or of the glomerulus as a whole, and haemorrhagic infiltration of the glomerulus, which may involve the connected tubules and the surrounding stroma. Signs of inflammation, such as intra- and extracapillary leucocytes, proliferation of the capsular epithelium, crescent formation, are common, especially in the malignant form. The tubular epithelium undergoes degenerative changes of varying character and degree, which *Lüders* [24], relying on an extensive material, has again attributed to increased permeability. The diminution, and even complete absence, of alkaline phosphatase activity observed in the tubules found by usual methods relatively unaffected, is indicative of a severe impairment of the subtler functions of the tubular epithelium. (Fig. 12). The increase in the amount of renal interstitium may vary in degree, the malignant form being attended with oedema, haemorrhages and inflammatory infiltration which is especially marked in hypertension complicated by an inflammatory factor. This acute, diffuse infiltration of leucocytic character is, however, *utterly different from the nodular lymphocytic one present in any hypertensive kidney as a sequel to parenchymal destruction*. It would, however, be erronous to combine, as has been attempted, *the reactive-inflammatory sings under the heading of pyelonephritis lenta* and, by generalizing them, lay undue stress on their pathogenic role [31*a*].

Other organs, such as the spleen, the pancreas, the suprarenal glands, the brain, the testicles and the intestinal wall, also show arterial and arteriolar changes. Broadly speaking, the damage is of a uniform type and, at any rate so far as our material is concerned, mostly less marked than in the renal arteries. Exceptions, however, are not infrequent, particularly in the spleen and in the pancreas whose small arteries may occasionally be found to exhibit severe

changes involving focal destruction of the parenchyma, — a prelude to the development of «patchy» organs conspicuous even to the naked eye. In the cases reported we met with two instances of «patchy» spleen and another two of focal necrosis in the pancreas. The small intramuscular branches of the cardiac coronary arteries showed changes differing from those in the renal arteries. While lipoid hyalinosis was but rarely encountered, endothelium-covered fibrin thrombi occurred in the lumen in 5 cases (Fig. 13). Thus, even after identical injury, the arteries of different organs show different morphological changes, possibly owing to the different functional demand on them. In 12 cases there were small necrotic foci in the wall of the hypertrophied left ventricle. They are unaccounted for by the arterial changes mentioned which are of far rarer occurrence and exclusively localized to the small branches. There is every reason to believe that the blood supply, reduced as it is through the sclerosis of the larger coronary branches, is unable to cope with the hypertrophied mass of ventricular musculature. This assumption has been substantiated by *Büchner* et al [9]. It should be stated at once that a preponderance of basophil cells in the anterior, or their invasion of the posterior lobe of the pituitary was, in agreement with the findings of *Berblinger* [6] and others, ascertainable in almost every case (in five and ten, respectively).

b) *The relation of malignant hypertension to malignant nephrosclerosis*

In 10 out of our 18 cases of malignant hypertension was there morphological evidence that in addition to hypertension other factors too are at work. They act either by turning an existing hypertensive condition malignant, or else by provoking malignant hypertension. On several occasions, the causal and temporal relation of hypertension to the adventitious factor was not definable with certainty. Four out of the ten mixed cases exhibited morphological signs of malignant nephrosclerosis, while the rest did not, death having been due to renal insufficiency brought about by the adventitious factor. It is interesting to note that, in seven of the cases, this factor consisted in a renal inflammatory process, while it was in three only that other causes, namely *developmental defect, amyloidosis or diabetes* were in play.

It is easy to see how an inflammation, itself a permeability increasing factor, aggravates by association with an existing hypertensive condition the already low resistance of the vascular walls. One half of our cases consisted either of a benign condition turned malignant, or of primary malignant hypertension, while in the other half the fatal syndrome was brought about by a pre-hypertensive, or associated, destructive renal factor. The renal factor, accordingly, seems to exert an overriding influence in the vitious circle of hypertensive disease.

It follows, then, that malignant hypertension is a clinical syndrome originating either from primary neurogenic hypertension or owing, in the light of the above evidence, part of its genesis to the agency of some, chiefly inflammatory, renal factor. This clinical conception is different from the morphologically well-defined category of malignant nephrosclerosis, which we continue to regard as indispensable in the purely morphological acceptation of the term. At the same time, however, we wish to uphold our interpretation of malignant nephrosclerosis as a terminal renal stage of hypertensive disease, opposite to *Fahr*'s view, — who had held that condition a primary nephropathy — in its own right.

The range of these investigations however is not confined to a merely theoretical significance ; they may, we believe, be credited with a definite practical value. There is no doubt that, in a notable percentage of hypertension cases, the underlying disease is some condition other than primary nephropathy as interpreted by *Fahr* [15]. This fact in itself bears out our view, for which there is, incidentally, the support of experience, that malignant hypertension constitutes a strong indication for thoracolumbar sympathectomy, provided no contraindication exists.

Although malignant hypertension of «nephropathic» origin is, for the most part, fairly easy to diagnose with a sufficient measure of exactitude, we have certainly come up against cases of this kind of hypertension that exhibited hardly any or absolutely no clinical difference from the primary malignant form of the condition. Hence our insistance that renal biopsy should invariably be performed when thoracolumbar sympathectomy is carried out a precaution that, in misindicated cases, will spare the patient at least the ordeal of an operation on the other side or further that sympathectomy on the other side may be combined with decapsulation.

Summary

(i) Renal biopsy performed concomitantly with thoracolumbar sympathectomy in cases of malignant hypertension has revealed no essential difference between renal tissue changes encountered in the early stage of clinically manifest malignant conditions and those seen in benign hypertension. The difference is a quantitative instead of a qualitative one. This allows the conclusion that, as regards its pathogenesis, malignant hypertension is identical with the benign form, the difference lying in the rapid progress of the former. *Fahr*'s description of the histology of the malignant variety is no doubt only characteristic of the terminal stage.

(ii) A scrutiny of our autopsies has lead to the conclusion that part of the hypertensive conditions clinically rating as malignant have some primary, mostly inflammatory, renal affection associated with them. Accordingly, malignant hypertension may develop either on identical lines with the benign form of hypertension, or alternatively from renal disease.

(iii) The underlying factor in vascular changes lies in the pathlogical increase in the permeability of the limiting membrane between blood and tissues. With the aggravation of dyshoria there is an increasing passage into the arterial wall of lipo-protein complexes, fibrin, blood and corpuscular elements, ultimately leading to its total destruction. There is no clinical proof of an exclusive role of the elevated blood pressure in the causation of arteriolar necrosis.

(iv) Malignant hypertension is a clinical syndrome covering both the rapidly progressing form of hypertension, termed malignant, and the malignant condition consequent upon nephropathies of varying origin. Malignant nephrosclerosis, characterized by necrotizing and inflammatory vascular changes, constitutes a morphological category, which may as such continue in use.

REFERENCES

1. **Абрикосов, А. И.:** (1952) Частная патологическая анатомия. Том. 2. Медгиз, Москва — 2. **Allen, A. C.:** The Kidney. Churchill, London, 1952 P. 422. — 3. **Anitchkhov, N.:** (1933) Experimental Arteriosclerosis, Macmillan, New York, 271. — 4. **Аничков, М. Н.:** (1948) Патологоанатомические изменения при гипертонической болезни. Доклад на IV сессии АМН СССР, 25 — 5. **Baker, R. D.** and **Selikoff, E.:** (1952) The Cholesterol of Hyaline Arteriosclerosis. Am. J. Path. *28*, 573. — 6. **Berblinger, W.:** (1929) Die Menge der basophilen Epithelien in der Hypophyse des Menschen bei chronischem Glomerulonephritis, entzündlicher Schrumpfniere, bei der Nephrosclerose und bei Uraemie. Virchow,s Arch. *275*. 230. — 7. **Braun—Menendez, E., Fasciolo, I. C., Leloir, L. F.** and **Munoz, «. M.:** (1946) Renal Hypertension. Thomas, Springfield. — 8. **Brod, J.:** Personal communication. — 9. **Büchner, E.:** (1950) Allgemeine Pathologie. Urban & Schwarzenberg. Wien. 150. — 10. **Byrom, F. B.** and **Dodson, L. F.:** (1948) The Causation of Acute Arterial Necrosis in Hypertensive Disease. J. Path. Bact. *60*, 357. — 11. **Castleman, S.** and **Smithwick, R.:** (1943) The Relation of Vascular Disease to Hypertensive State. J. A. M. A. *121*, 1256. — 12. **Derow, H. A.** and **Altshule, N. D.:** (1941) The Nature of Malignant Hypertension. Ann. Int. Med. *14*, 1768. — 13. **Endes, P.** and **Takács-Nagy, L.:** (1952) Bioptische Untersuchungen der Niere bei essentieller Hypertonie. Act. Morph. Hung. *2*, 191. — 14. **Endes, P.** and **Takács-Nagy, L.:** (1952) Die akute entzündliche Form der malignen Nephrosklerose. Act. Morph. Hung. *2*, 177. — 14a **Endes, P.:** (1954) Kombinált trichrom festés. Kísérletes Orvostudomány *6*. 479. — 15. **Fahr, Th.:** (1925, 1934) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer Berlin. VI/1. and VI/2. — 16. **Fleming, H. A.:** (1953) Factors Involved in the Production of Acute Arterial Lesions in Rabbits with Experimental Renal Hypertension. J. Path. Bact., *65*, 441. — 17. **Gömöri, P.:** (1953) Zur Pathogenese und Therapie der Hypertoniekrankheit. Zschr. ärztl. Fortbild. *47*, 335. — 18. **Gömöri, P.:** (1953) Lecture in the Cardiological Society, Prague. — 19. **Gömöri, P.:** (1953) Lecture at the Chechoslovak Congress on Hypertension, Gottwaldov. — 20. **Heptinstall, R. H.:** (1953) Malignant Hypertension. J. Path. Bact., *65*, 423. — 21. **Kimmelstiel, P.** and **Wilson, C.:** (1936) Benign and Malignant Hypertension and Nephrosclerosis. Am. J. Path., *12*, 45. — 22. **Ланг, Г. Ф.:** (1950) Гипертоническая болезнь. Ленинград, Медгиз — 23. **Lőrincz, I.** and **Gorácz, Gy.:** (1953) Lecture at the Annual Meeting of Pathologists. — 24. **Lüders, Cl. J.:** (1951) Die Histogenese akuter Kanälchen-epithelschäden bei der malignen Nephrosclerose. Virchow,s Arch. *319*, 433. — 25. **MacMahon, H. E.** and **Pratt, J. H.:** (1935) Malignant Nephrosclerosis (Malignant Hypertension). Am. J. Med. Sci. *189*, 221. — 26. **Мясников, А. Л.:** (1949) Патогенез гипертонической болезни. Сов. мед. № 2. 1. 27. **Pickering, G. W.:** (1952) The Pathogenesis of Malignant Hypertension. Circulation, *6*, 599. — 28. **Róna, Gy., Baló, J.** and **Lábas, Z.:** (1950) Az artériák elváltozásai essentiális hypertoniában. Orv. Hetilap *91*, 1215. — 29. **Rusznyák, I.** and **Németh, L.:** (1930) Die Entstehung der Albuminurie. Ztschr. ges. exp. Med. *70*, 465. — 30. **Schürmann, P.** and **MacMahon, H. E.:** (1933) Die maligne Nephrosclerose, etc. Virchow's Arch. *291*, 47. — 30a **Saphir, O.** and **Taylor, B.:** (1952) Pyelonephritis lenta. Ann. Int. Med. *36*, 1017. — 31. **Тараев, Е. М.:** (1948) Злокачественная гипертония. Нов. Мед. 17—19. — 32. **Volhard, F.** and **Fahr, Th.:** (1914) Die Brightsche Nierenkrankheit. Springer, Berlin. — 33. **Wilson, C.** and **Byrom, F. B.:** (1939) Renal Changes in Malignant Hypertension. Lancet, *1*, 136. — 34. **Захаревская, М. А.:** (1947) Патологоанатомические изменения при сосудистом нефросклерозе. Доклад в обществе патологов, 12. 25. —

О ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТОНИИ

П. ЭНДЕШ, Л. ТАКАЧ-НАДЬ, П. РУБАНЬИ и П. ГЁМЁРИ

1. Исследованиями посредством биопсии, проведенными при злокачественной гипертонии в связи с торако-люмбальным удалением симпатического нерва, было доказано, что при клинически несомненно злокачественных случаях гипертонии, в ранней стадии болезни, гистологические изменения почек, по существу, не отличаются от гистологических изменений, найденных на почках больных, страдающих доброкачественной гипертонией. Разница не качественная, а количественная. Это позволяет сделать то заключение, что патогенетически злокачественная гипертония, по существу, не отличается от доброкачественных форм, разница состоит скорее в быстром прогрессировании болезни. Описанная *Фаром* гистологическая картина, по всей вероятности, характерна лишь для последней фазы болезни.

2. Обработка казуистических случаев авторами доказывает, что в одной части случаев, кажущихся клинически злокачественной гипертонией, наблюдается первичное, а именно чаще всего воспалительное заболевание почек. Следовательно, одна часть злокачественной гипертонии возникает путем такого же патомеханизма, как и доброкачественная гипертония, однако, другая часть вызвана болезнью почек.

3. В основе изменений кровеносных сосудов лежит патологически повышенная проницаемость пограничной мембраны между кровью и тканями — dyshoria. По мере тяжести dyshoria, в стенку артерий проницают липо-протеиновые комплексы, фибрин, элементы крови и форменные элементы крови и этот процесс приводит в конечном результате к полному разрушению стенок артерий. На основе клинического материала нельзя доказать, что омертвение артериол является исключительно результатом повышения кровяного давления.

4. Злокачественная гипертония представляет собой клиническое понятие, синдром, заключающий в себе т. н. злокачественную форму болезни гипертонии с быстрой прогрессивностью, а также и злокачественную гипертонию, возникающую в связи с заболеваниями почек различного происхождения. Вызывающий омертвение и характеризованный воспалительными измениями артерий злокачественный нефросклероз представляет собой морфологическое понятие, применяемое и в дальнейшем в этом смысле.

Pongrác *Endes*, Debrecen, 12. Kórbonctan, Hungary
Loránd *Takács-Nagy*, Budapest-, VIII. Fiúmei út 17. Hungary
Pál *Rubányi*, Budapest VIII., Baross utca 23/25. Hungary
Pál *Gömöri*, Budapest, VIII., Fiumei út 17. Hungary

Department of Stomatology of the Medical University, Budapest *(Director : Prof. K. Balogh)*

MUCO-EPIDERMOID TUMOURS OF THE ORAL CAVITY

L. Barla-Szabó

(Received April 6, 1954)

No sharp line of demarcation can be drawn between the groups of malignant and benign tumours. It is of a decisive therapeutical importance that even among cancers there are varieties which because of their relative benignancy come under an independent heading. Most common examples of these are basal-cell carcinoma of the skin and those tumours of the salivary glands, chiefly of the parotid gland, which, on account of their peculiar clinical course, are designated as semimalignant *(Ahlbom* [2]). *Ackermann* and *del Regato* [1] classified the so-called muco-epidermoid tumours also as semimalignant tumours of the salivary glands. They are mostly faintly demarcated, of infiltrative growth, and prone to recurrence after removal; briefly, they behave like malignant tumours. On the other hand, their growth is slow, they do not, or very rarely, give rise to metastasies and thus do not tally in every respect with the conditions of malignancy.

The term «muco-epidermoid» originates from *Stewart* et al. [27]. In 1945, they described salivary gland tumours which consisted of squamous epithelial (epidermoid) elements differentiated in various degrees and, in closest connection therewith, of mucus producing mucous goblet cells and mucous cell rows giving rise to glandular cystic structures (Figs. 1,4 and 8). In addition to these two components, the architecture of the tumorous tissue embraces some less differentiated, intermediate cell elements between the basal and mucous cells on the one hand, and the basal and squamous cells on the other. As uncommon cases such tumours have since thus been reported under the most various names. It being impossible to refer to each of them, and to the respective authors in the following we shall use generally the term muco-epidermoid tumour.

The most diverse patterns are liable to present themselves from the cellular and tissue components building up these muco-epidermoid tumours. In some cases, the cysts lined by goblet cells and filled with mucus («mucus pools») may become so prominent as to give the impression of cystic adenoma, relegating the epidermoid component entirely into the blackground (Fig. 5). In some other cases, the epidermoid elements predominate. The histological pattern might become further variegated by the phenomenon that, in some instances, a peculiar

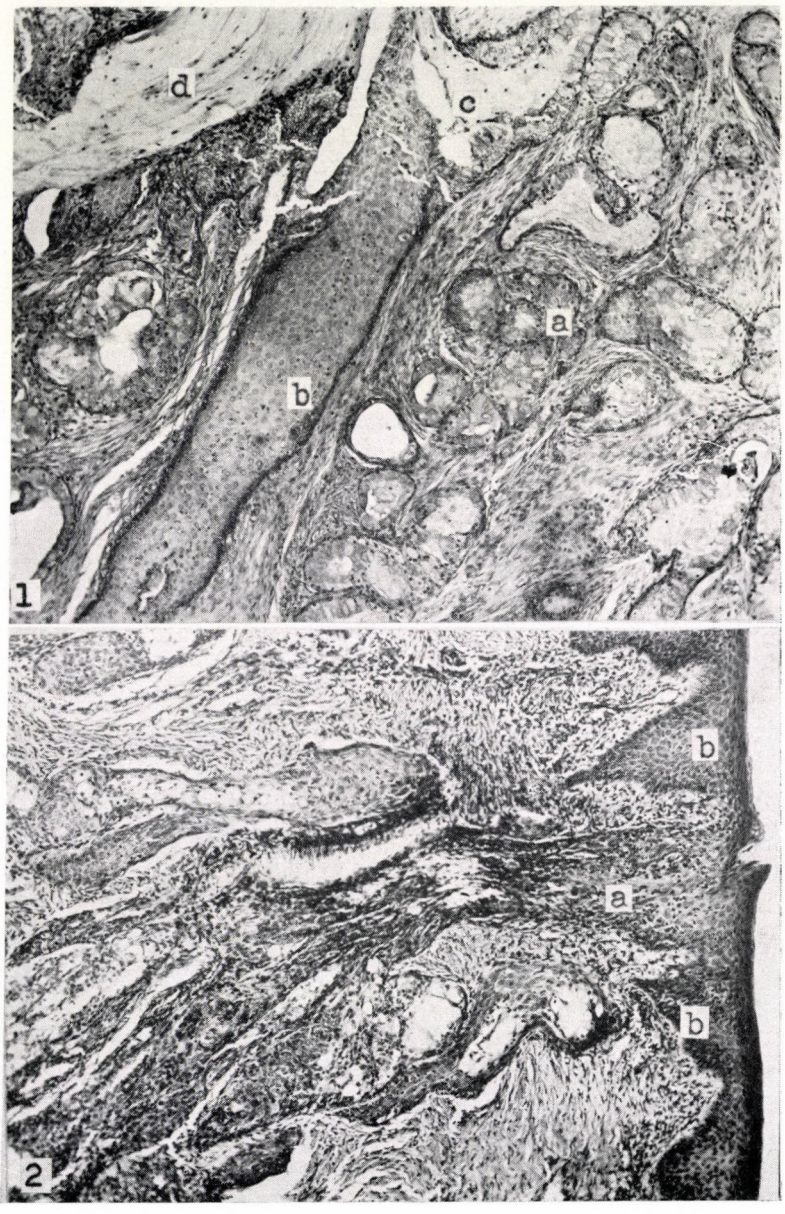


Fig. 1. Case 1. Mucicarmine stain, ×100. On the right, glandular duct-like processes *(a)* lined with mucous epithelium. Center, bundle of slightly differentiated squamous epithelium *(b)*, passing at *c* into a glandular duct-like process lined with mucous cells. At *d* a mass of mucous threads. Fibrous stroma

Fig. 2. Prof. *Endes*'s case. Case 2. Haematoxylin-eosin stain, ×100. A bundle of cells consisting of squamous epithelium *(a)* connects the tumour tissue with the epithelial layer of the mucous membrane *(b)*. The bundle passes gradually into the epithelial layer

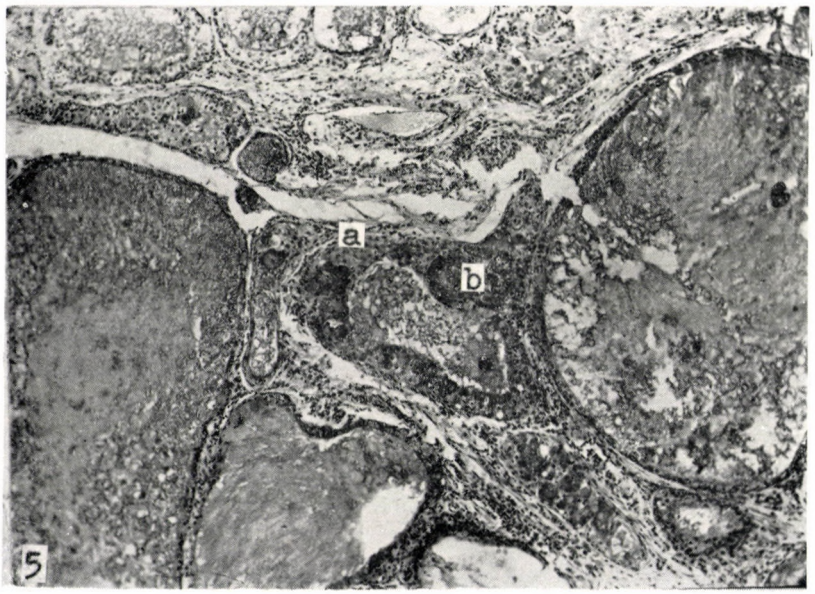


Fig. 3. Case 3. Observation by Dr. *Rév* †. Haematoxylin-eosin stain, ×100. Islets of undifferentiated (intermediate) squamous cells, with one of them passing at *a* into a bundle of progressively differentiating squamous epithelium. The section plane interrupts the connection with the superficial epithelial layer. At *b* mucous cells at *c* squamous cells. *d* equal epithelial layer of mucous membrane. Fibrous stroma

Fig. 4. Case 4, ×100 cell nests consisting of slightly differentiated squamous epithelium *(a)* with mucous cells inside them *(b)* and mucous masses originating from coalescing cells. The mucous cells are dark due to mucicarmine staining. At *c* mucus is seen to spread into the surrounding connective tissue

Fig. 5. Case 4, ×100. Microcystic portion of the recurrent tumour with «mucus pools». At *a* epidermoid cells. At *b* mucous cells stained dark with mucicarmine

vesicular swelling of the tumour cells associated with a glandular structure gives rise to a picture reminiscent of hypernephroma. This is the hypernephroid type of muco-epidermoid tumours (*Stewart* et al. [27], *Howard* et al. [10]). Its form occurring in the oral cavity has been termed «hypernephroides adamantimon» by *Bossart* [5] (Figs. 7 and 11).

The often observed glandular character of muco-epidermoid tumours tends to prove that the appearance of mucous cells is not caused by simple mucous degeneration, but is the result of a bi-directional cell differentiation manifesting itself in function as well. An explanation for this might be that the tumour tissue contains such indifferent cells as can differentiate in two directions, into squamous and mucus-producing cells. Undifferentiated cellular elements can be observed in most of the muco-epidermoid tumours ; moreover, it is they that are not infrequently responsible for the special character of the tumour.

Under normal conditions, mucous cells must not necessarily be present for muco-epidermoid tumours to arise (e. g. in the parotid gland, *Linell* [19]), as the serous and mixed salivary glands as well as the submucous small glands develop from primordial oral epithelium, and thus there exists in this epithelium and its derivatives (e. g. in the epithelial lining of odontogenic cysts) the capacity of giving rise to mucous cells.

According to *Skorpil* [25], the bi-directional differentiation in muco-epidermoid tumours of the mixed major salivary glands is due to the so-called isthmus cells. (Isthmus is called the narrowest initial portion of the excretory duct). *Schilling* [24], and *Stewart* et al. [27] consider the large terminal ducts of the salivary glands as the site of origin of these tumours. *Masson* and *Berger* [20] speak of «épithélioma à double métaplasie», for they believe a double metaplasic process to take place in the tumour. The first process giving rise to squamous epithelium does not fix the newly-formed squamous cells in their position, but is reversible, i. e. the squamous cells may re-transform into salivary gland cells. According to *Stewart* et al. [27,] muco-epidermoid tumours of the oral cavity originate from the small submucous glands. Our own studies failed to confirm the over-all validity of their assumption. Our cases seem to make it probable that most muco-epidermoid tumours of the oral cavity have their origin in the epithelial layer of the mucous membrane. This finding is all the more of interest, as the two tumours of different origin, as those of the salivary glands and the epithelial layer of the oral cavity greatly resemble each other both histologically and biologically. Tumours of the oral cavity are perhaps less clearly delimited and of a more markedly infiltrative character than salivary gland tumours. In determining the exact site of origin the difficulty is met with that frequently these tumours infiltrate also the adjacent minor or major salivary glands. In such cases, however, demonstration of a direct connection with the top layer may be interpreted as proof of the squamous epithelial origin of the tumour.

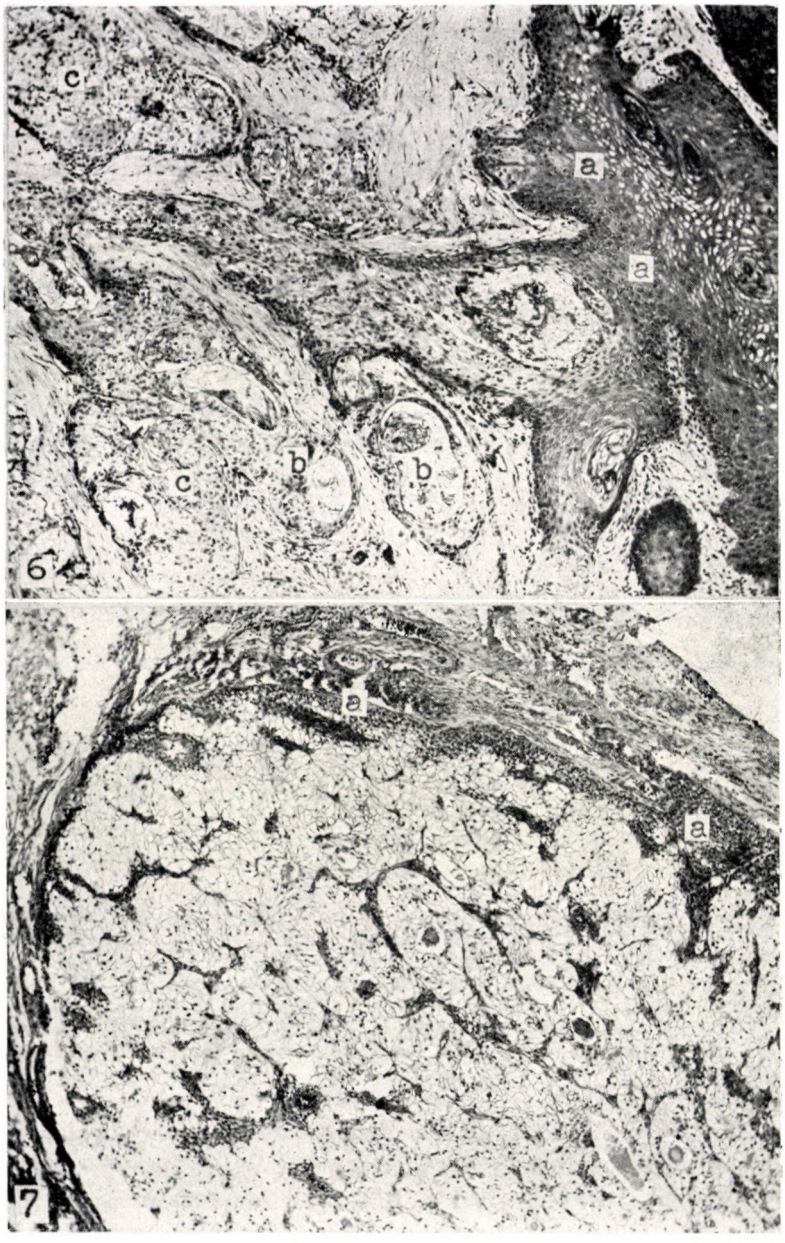


Fig. 6. Case 5. Haematoxylin-eosin stain, ×100. The tumour tissue departing from the squamous epithelium *(a)* gradually loses its squamous character, the intermediate-type cell *(c)* becoming predominant and microcysts arising due to mucous coalescence *(b)*

Fig. 7. Case 6. Haematoxylin-eosion stain, ×100. Tumour tissue of purely hypernephroid type. Undifferentiated squamous (intermediate) elements at *a*, swelling and passing into the hypernephroid cell area. Narrow connective tissue trabecules divide the latter into acinuslike alveolar groups

Despite the great morphological and biological resemblance of muco-epidermoid tumours of the oral cavity to those of the major salivary glands, there are various histogenetical possibilities to be taken into account. This statement is acceptable on considering that the mucous and salivary glands producing capacity of the primordial oral epithelium may find its expression in the tumour arising from the oral epithelium, while, on the other hand, in the excretory ducts of the major salivary glands, too, there occur such bi-potential

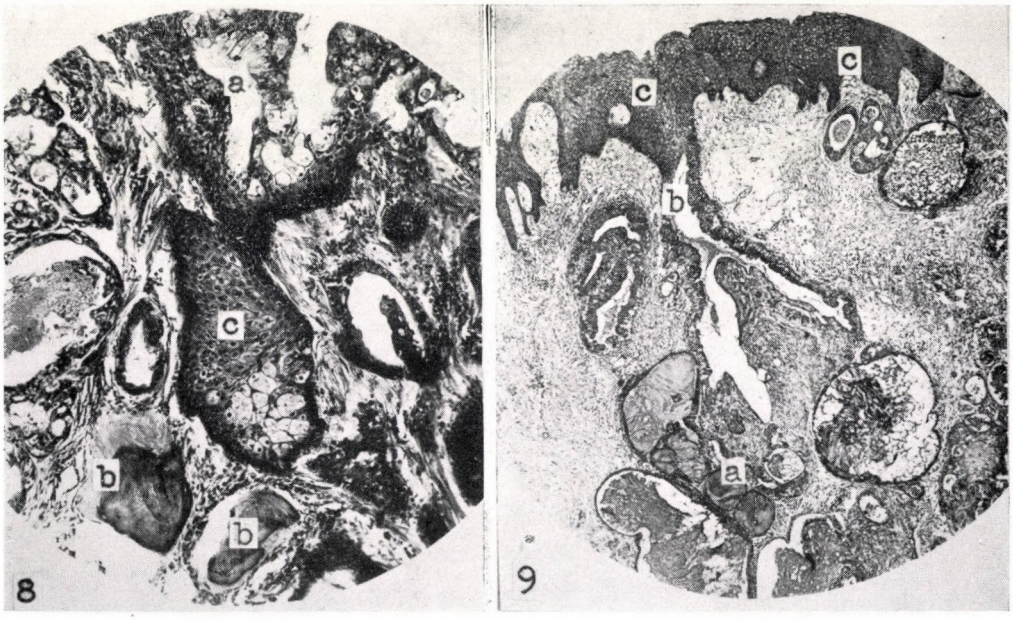


Fig. 8. Case 8. Dr. *Tarnay*'s case. Haematoxylin-eosin stain, ×150. A portion of part of the tumour infiltrating the bone. In the center of the visual field a focus *(c)* can be seen consisting of well-differentiated squamous epithelium and containing mucous cells light in colour. At *a* the mucous cells form a glandular duct-like process. In the rest of the visual field there are micro-cysts of different size. At *b*, transverse section of bone trabeculae. Sclerotic stroma

Fig. 9. Case 8. Mucicarmine stain, ×100. The cystic tumour-tissue *(a)* is closely connected with the squamous epithelial layer *(c)* through a glandular duct-like process *(b)* lined with mucous goblet cells

elements of basal-cell character, the tumourous proliferation of which may lead to the formation of squamous and mucous gland cells.

Owing to their morphological and biological characters muco-epidermoid tumours must be sharply distinguished from so-called mixed salivary gland tumours, cylindromata, etc., but cannot be regarded simply as basal cell tumours under going mucous degeneration, or squamous carcinomas either.

Muco-epidermoid tumours are characterized by a prolonged course, slow growth, and proneness to recur after extirpation. Generally they do not grow large, seldom form metastases, are not sensitive to irradiation, are microscopi-

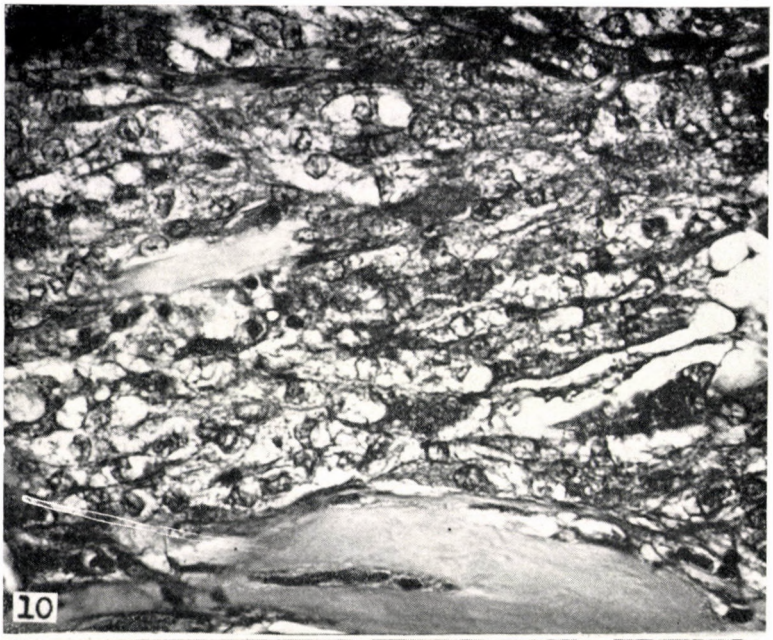


Fig. 10. Case 8. Mucicarmine staining, ×450. Cell type intermediate between squamous and mucous types. The cells are stratified squamous epithelium-like, but their cytoplasm is foamy. The frothy plasm staining very faintly with mucicarmine

Fig. 11. Case 9. Prof. *Hattyasy*'s case. Haematoxylin-eosin stain, ×100. Hypernephroid *(a)*, papillary-cystic *(b)*, cystic *(c)*, and epidermoid *(d)* tumour-tissue portions within the same visual field. In this case, the squamous elements of a more matured character have been replaced by flat intermediate cells stratified like squamous epithelium

cally hardly demarcated, and frequently of infiltrative growth. Another of their interesting features is that they occur in all age groups, in quite young persons, and even children. Their incidence is probably not as low as is generally believed, and if they are little known that is merely because they are often misinterpreted and mistermed. *Stewart* et al. [27] believe that 5 per cent of all salivary gland tumours are muco-epidermoid. Muco-epidermoid tumours are not infrequently diagnosed as adenoma, squamous cancer, adamantinoma, etc.

The biological and morphological behaviour peculiar to the tumours under discussion had given rise to much disagreement in the literature and this has not made classification any easier. Accordingly, they have been termed by various names. Such tumours had been differently designed by *Masson* and *Berger* [20], *Skorpil* [25], *Snellmann* [26], *Kunstmann* [13], *Bossart* [5], and *Linell* [19]. The different kinds of names are in close connection with the question of malignancy. *Linell*, *Snellmann*, also *Masson* and *Berger* regard the tumour as malignant, while *Kunstmann* consider it as a benign adenoma. *Skorpil* maintains that it is potentially malignant. *Stewart* et al. [27] distinguish between «relatively favorable» (benign) and «highly unfavorable» (malignant) groups.

Stewart et al. have cited those muco-epidermoid tumours with the malignant ones which are remarkable for giving rise to metastases. Histologically they give the impression of undifferentiated squamous cancers, the only difference being that the tumourous tissue contains mucous cells. Histologically and clinically our case No 3 corresponded roughly to this type (Fig. 3).

The tumours classified as relatively favorable (benign) may recur, but no metastasis has as far been observed from them. They are cysties in structure and highly muciparous.

Between these two types there is a wide range of intermediates. Very interesting from this angle is one of the cases published by *Howard* et al. [10]. At the onset of the first symptom the patient was 4 years of age, he developed five recurrent tumours and died 39 years later owing to metastases.

On repeated excision and irradiation, «benign» tumours may turn into «unfavourable» ones. Our case No 3 is an example of this. According to *Linell*'s [19] observations, there is then no sharp demarcation line between the two groups. Only in one of our nine cases was metastasis noted, although our material consisted solely of tumours in the oral cavity, in which, according to *Stewart* et al. there ought to have been relatively more malignant ones.

The first muco-epidermoid tumours to be published were discribed as of salivary gland origin, mainly as tumours of the parotid gland. It soon became clear, however, that such tumours also occur in the oral cavity. According to *Linell* [19], 7 out of the 81 muco-epidermoid tumours until then reported had originated from the tongue.

In recent years, 9 muco-epidermoid tumours of the oral cavity have been worked up in the histological laboratory of the Department of Stomatology of

Budapest University. (I take this opportunity to express my indebtedness to Professor K. *Balogh* for making it possible to continue at his institute my earlier studies on the histogenesis of oral cavity tumours).

When studying our tumour cases in detail, in several of them it was demonstrable that there existed close relations between primary or recurrent tumours and the epithelium of the oral mucous membrane. This undoubtedly supports the assumption that these tumours may have arisen from the epithelial layer of the oral mucous membrane itself. As this idea is not yet generally accepted in the literature, and since it contradicts the statements of *Stewart* et al. on tumours of the oral cavity, our cases might be of interest with respect to histogenesis. The instructive clinical course of most of the cases also speaks for their publication.

Case 1. B. E., man 65 years of age, had developed a small-sized tumour on the tongue, which was removed at a district clinic. The histopathological diagnosis was adenoma. One year after extirpation a recurrent tumour appeared, followed later by two more. For the 4 years which elapsed since the third recurrent tumour had been surgically removed, the patient has been free from tumour or lymph node metastasis.

Under the microscope the tumour showed glandular structure, infiltrative growth, and cortical connective tissue stroma. The glandular ducts, which as a result of overproduction of mucus had undergone transformation into microcysts or «mucus pools», were found to consist of mucous cells staining bluish with haematoxylin, reddish with thionine, and red with mucicarmine. Single squamous cells, small nests, or bundles were also present at the base of the mucous epithelial cell row. Differentiation of the squamous epithelium had however, nowhere gone so far as to exhibit keratinization or formation of intercellular bridges (Fig. 1). Despite the infiltrative character the tissue pattern was found typical. Polymorphism, mitosis were not observed.

Case 2. B. J., a woman 55 years of age, with a submaxillary salivary gland tumour. Unfortunately no clinical data were available owing to the death of the operating surgeon. (Thanks are due to Professor *P. Endes* for the specimen.)

Microscopically, nests and bundles of squamous cells, infiltrating the fibrous stroma, were seen in the tumour. Keratinization of the epithelium was but occasional. Inside the squamous cell rows mucous cells were visible staining bluish with haematoxylin, reddish with thionine, and brilliant red with mucicarmine. In some instances they enclosed structures resembling glandular ducts. Owing to overproduction of mucus there was microcyst formation. The tumour was definitely observed to infiltrate the submaxillary gland, and in one of the sections it was seen to be closely connected with the epithelial layer of the oral mucous membrane as well (Fig. 2). At the site of the contact the tumourous tissue passed contiguously into the epithelium of the mucous membrane. Mitotic forms, polymorphism were not observed.

Case 3. T. G., a man 45 years of age. Seven years before presentation, a tumour at the base of the tongue had been discovered during physical examination made on account of tonsillitis. The tumour had allegedly already existed for a year. Histological examination of the excised tumour indicated benign adenoma. One year after extirpation there appeared a recurrent tumour. This was several times treated with irradiation. For some time it looked as if there was regression, yet later the tumour spread toward the larynx, whereupon biopsy was performed. Histology revealed epidermoid carcinoma. The tumour ulcerated and irradiation exerted no essential effect upon it. Having reached the larynx, it caused the death of the patient, 3 years after presentation we had first observed it and in the tenth year of its existence. Autopsy revealed two small hepatic metastases, the histologic pattern of which was found to agree with that of the primary tumour. Metastases involving had not formed in lymph nodes.

Observation by Chief Histopathologist Dr. *K. Rév.* †

The histologic pattern showed undifferentiated epithelial cells with round nuclei to form large cell nests, infiltrating the basic tissue of the tongue transformed into a fibrous, connective-tissue stroma. In the nests there appeared rounded mucous cells, scattered or in groups, their foamy cytoplasm staining bluish with haematoxylin, reddish with thionine, and a brilliant red with mucicarmine. In addition, there were squamous elements present (Fig. 3). The undifferentiated cells represented forms gradually transforming into mucous and squamous cells. These two

cell types arise from the undifferentiated cells which, accordingly, occupy an intermediate position between the basal cells visible on the margin of the nests, and the squamous, resp. the mucous cells, and are of bipotential character.

In some places, the above described cell nests passed gradually into cell bundles connected also with the epithelial top layer and which consisted of more and more typical squamous epithelium. Only in one section could we detect a single microcyst. This arose from the coalescence of mucous cells scattered in groups. From the fact that the primary tumour had been diagnosed as adenoma we may infer that it must have been rich in «glandular» or cystic structures and after irradiation and repeated excision it must have undergone alterations.

Case 4. B. B., man 24 years of age. Ten years before we first saw the patient, a solid tumour, the size of a hazelnut and protruding into the antrum, had been removed from the alveolar ridge at the site of the upper left 1st, 2nd, and 3rd molars. The tumour had existed for 5 years before it was removed, and had been considerably enlarging for a week. Ten years after removal, there was recurrence and the recurrent tumour was extirpated at the Department of Stomatology of Budapest University. Five years have elapsed since then, and there has been no second recurrence and no metastasis in the lymph nodes.

The structure of the primary tumour was established from a 10-years-old section and its paraffin block. The histological structure of the recurrent tumour was as follows.

Tumourous proliferation is visible, forming in some places microcysts, in others diffuse cell areas. These areas consist partly of squamous elements differentiated in various degrees, and partly of epithelial elements of indeterminate character, which give the impression now of immature squamous, now of glandular cells. The stroma is fibrous, occasionally hyaline. In some instances, hypernephroid structures are to be seen. Besides, there occur rounded, mucous cells with a foamy cytoplasm, scattered, or in small groups, which sometimes form imperfect duct-like structures (Fig. 4). Coalescing mucous cells give rise to microcysts, which as a result of overproduction of mucus transform into «mucus pools» (Fig. 5). The growth is markedly infiltrative, but there is no evidence of polymorphism or mitotic forms.

The hypernephroid areas may give the impression of adamantinoma, and are very reminiscent of the two tumours described by *Bossart* [5] under the designation hypernephroid adamantinoma. The same phenomenon was described by *Stewart* et al. [27] in mucoepidermoid tumours of the parotid gland, as hypernephroid type muco-epidermoid tumours.

It needs to be specially mentioned that in this case there existed an organic connection between the tumour tissue and the epithelial layer of the mucous membrane.

The histology of the primary tumour agreeing as a whole with that of the recurrent tumour, it merits no detailed description.

Case 5. K. I., a woman 45 years of age. As an out patient of the Department of Stomatology of Budapest University, she had a small ulcerous tumour removed from the hard palate, from which she had suffered for a year. Histological examination established adenocarcinoma originating from a submucous gland. After extirpation the patient was admitted to an institute for irradiation treatment, and the case could not be followed up.

At first glance, the histological pattern indeed impressed one as adenocarcinoma that had arisen in a submucous gland. It was, however conspicuous that the tissue of the tumour was in several places in close connection with the epithelium of the oral mucous membrane (Fig. 6), and that this connection was not the result of secondary infiltration. With mucicarmine staining scattered mucous cells were demonstrable in the tumour and small «mucus pools» were seen to have formed from their fusion. In one part of the tumour hypernephroid structures were also visible. Otherwise the pattern reminded one of that in Case 4. Differentiation seemed to consign the epidermoid elements to the background with a tendency rather toward mucus production and a hypernephroid type pattern. Polymorphism and the presence of mitotic forms were not observed.

Case 6. G. A., a man 45 years of age had his right upper 1st molar removed in account of looseness. Tumour tissue was observed to attach in shreds to the roots of the tooth so that a histological examination was performed.

Histology revealed this tumour to be of almost exclusively hypernephroid character, containing hardly any parts of cystic structure and hardly any mucous cells (Fig. 7). Here and there small cavities were seen to have formed, giving thus rise to a pseudoglandular structure, intensified in some places to microcyst formation. The tumour was found to be alveolarly divided by thin threads of connective tissue, giving the impression that the tumour tissue of indeterminate character had differentiated in the glandular direction. The undifferentiated intermediate cell type was clearly discernible on the peripheral margins of the hypernephroid cell areas. While the deeper-penetrating parts of the tumour had a purely hypernephroid character, the areas close to the epithelial surface consisted of less differentiated epidermoid elements. These findings — with Case 5 in one's mind — seem to support the view that the tumour did not originate from

any submucous gland, but rather from the epithelium of the mucous membrane, or perhaps from epithelial islets enclosed in the peridental membrane.

The tumour was of a markedly infiltrative character, but polymorphism or mitotic forms were not present. On basis of this finding the bony substance around the tooth was widely removed. Wound healing was uneventful. During the 4 years which have since elapsed there was no local recurrence or metastasis.

Case 7. R. I., a woman 40 years of age. Ever since at the age of 12 she had had her right lower 2nd molar extracted she was feeling a lump in its place.

On examination, in the place of the extracted tooth a solid, painless mass was seen lingually, to all appearances connected with the sublingual gland. The mass was in no connection with the mandible, but exerted an eroding effect upon it.

On removal, the tumour was closely attached to the periosteum. It collapsed after it had been pierced, and a mucous fluid trickled from it. Gross inspection already revealed small cysts containing a mucous subsctance. During the operation it was found that the tumour was not connected with the sublingual gland.

The wound healed satisfactorily. There was no recurrence or metastasis during the 5 years since surgery.

Microscopical examination showed that the tumour was of epithelial origin and of a markedly infiltrative character, with a sclerotic, hyaline, connective-tissue stroma. It consisted partly of cysts lined by mucous goblet cells, partly of undifferentiated cell elements with an epidermoid and intermediate character, respectively. The latter formed narrow bundles with mucous cells observable in them. Part of the cells staining with mucicarmine coalesced, so that the narrow cell nests also transformed into cyst-like formations of varying size. These cavities were filled with mucus. Free mucus squeezed into the connective tissue could also be discovered. No polymorphism or mitoses were seen in the infiltrative tumour tissue.

Case 8. S. F., a man 60 years of age. His complaints had begun 6 years before the first examination; his right upper third molar kept on irritating the mucous membrane of the teethless lower alveolar ridge. Two years later the molar had been removed, but complaints of pulsation and slight pain continued.

There was complete lack of teeth. Oral examination disclosed on the site of the right lower 3rd molar a tumour protruding from the surface, cauliflower in shape, a medium coin in size. In the region of the right mandibular angle, there was a plum-sized mass of firm consistency which was connected with the mandible and painful on pressure. Radiography revealed in the right corner of the mandible a cyst-like rarefied area about the size of a nut. The biopsy specimen disclosed a well-differentiated papillary cystadenoma. Since on the radiograph the tumour was doubtlessly infiltrating the bony substance of the jaw, so that no substantial improvement could be expected from irradiation alone, unilateral resectional disarticulation of the mandible with simultaneous replacement by a metal plate was carried out at the Department of Stomatology. (Dr. *K. Tarnay.)* At operation there was no evidence of metastasis in the regional lymph nodes, and during the year which has elapsed since the operation there has been no sign of recurrence or of lymph node metastasis.

(The interesting clinical bearings of this case will be dealt with elsewhere in detail by Dr. *K. Tarnay* to whom I am indebted for the removed specimen.)

The typical, glandular-cystic structure of the tumour visible in the histological preparations seems to be diametrically opposed to the clinical course, yet a marked infiltrative character could be established (Figs. 8 and 9). In some places the glandular-cystic lumina embedded in the fibrous stroma dilate to mucus pools. Their epithelial lining is flattened, but occasionally, especially in small lumina or in the moderately distended ones it consists of simple or of stratified epithelial-cell rows in which the layer next to the lumen is composed of swollen characteristically staining mucous goblet cells with a foamy cytoplasm. Some of the lumina are embedded in areas of undifferentiated cells. Their cells represent an intermediate type between the squamous epithelium and the mucous glandular epithelium and are accordingly, sometimes stratified, at others lined up in the fashion of columnar epithelium (Fig. 10). In fact, these cells correspond to the intermediate-type cell well known from the preceding cases. The lumina arise from the transformation of the intermediate cells into goblet cells followed by mucus production. In the shape of pseudopapillary formations or papillary ones having a connective-tissue axis, the epithelial lining often bulges into the cavity of the microcysts. The goblet-cell epithelial lining of the cysts occasionally passes basally into a stratified squamous epithelium.

In one of the sections prepared of that deep-lying part of the tumour which had infiltrated the bone a well-differentiated squamous epithelial islet was found (Fig. 8). Only in quite small foci could areas of hypernephroid structure be detected. No polymorphism, mitosis, or necrosis was observable.

Sections prepared from portions near to the surface proved the tumour to have originated

from the epithelium of the mucous membrane, for it had in several places close contact with the surface layer (Fig. 9).

Case 9. T. S., a woman 48 years of age, had noticed about 5 years before the first examination a slight protuberance at the site of the right lower 3rd molar; the mass kept on growing slowly and the right side of the jaw became swollen. On examination it was established that the tumour formed a bulky mass of a nut on the right side of the mandibular body and at the site of the lower right teeth. Regional metastasis was not observed. Radiography showed a system of cysts extending on the right side of the mandible over its angle, to the ascending stem, and the muscular and articular processes. The clinical diagnosis was adamantinoma. The tumour was removed by simple extirpation. During the year which has elapsed since the operation there has been macroscopically no evidence of recurrence.

(For this interesting case, which is almost identical with the foregoing one, I am indebted to Professor *Hattyasy*, Director of the Department of Stomatology in Szeged.)

According to the clinical observations, this tumour is remarkable for its highly cystic character. Mucus production is so very marked as to render the second member of the adjective : muco-epidermoid the «epidermoid»-almost unjustified. On closer inspection, howewer, we may find that the characteristics observed in our other cases are in varying degrees prevailing in this one as well. If there is perhaps no well-differentiated squamous epithelium present there still occur undifferentiated elements which in their morphological bearings are reminiscent of it. It becomes evident from the cases presented above that in tumours of this kind the quality of epidermoid elements depends ultimately on the grade of the differentiation process.

Under low power, the visual fields are seen to be filled by a mesh of spacious cysts replete with mucus. The epithelial lining of the major cysts is generally quite flat, and the stroma between the cysts is reduced to a minimum. But the small cysts are not placed too densely, and their epithelial lining of one or more rows is composed of cuboidal cells, or cells reminding one of squamous epithelium, according to the direction of their differentiation. The epithelial lining of some cysts forms pseudopapillary or papillary protuberances. In another group of cysts the epithelium proliferates, filling up crescent-like one segment of the lumen. Within that segment the cells have not, or have just slightly become mucous, but being layered on top of one another are reminiscent of stratified sqamous epithelium. (Fig. 11), and correspond to the intermediate cell type well known by now. The mucous coalescing of the cells give rise to minute cystic cavities within the solid aggregates which, owing to the increased mucus production are growing in size and in which the increased mucus further flattens the remaining cells, and presses them to the cyst walls. The epithelial lining of the cysts contains many mucous cells ; moreover, there are visual fields in which this type of cell is predominant. Now and then areas can be observed in which fine stroma bundles enclose alveolarly arranged groups of cells thereby rendering the histological pattern similar to that of salivary glands. The cells with a foamy cytoplasm, which do not, however, take on mucicarmine, give the impression of the hypernephroid picture met with in the preceding case.

Marked hypernephroid structure occurs only in smaller foci and originates from swollen intermediate forms of epidermoid character (Fig. 11).

Discussion

The cases reported in the foregoing represent a series of tumours which is not unlikely to throw some additional light on the histogenesis and variety of some of the lesser-known intraoral tumours. It is apparently by the role the squamous epithelium plays that our cases can be brought under a common light. Considered from this angle, cases 1 and 2 are characterized by the joint occurrence of mucinous and more or less well-differentiated squamous epithelium. In case 4, squamous elements still play an outstanding part, but the predominance of undifferentiated intermediate cells of squamous epithelial or glandular character begins to manifest itself, with the hypernephroid pattern pressing to the foreground. Our case 5 represents an initial process. The matured squamous epithelium cedes its place to less matured intermediate cells, which

in their turn thrust the hypernephroid change into prominence. In case 8, there was hardly any squamous epithelium demonstrable. Along with the papillary-cystic structure, intermediate cells less mature but still of a squamous epithelial character controlled the scene. Finally in case 9 the epidermoid trait is relegated into the background, the papillary cystic structure playing the dominant role.

The nature of the characteristic hypernephroid structure merits separate treatment. The questions are : how can this phenomenon be explained, and what substance causes the swelling of the cells?

On studying muco-epidermoid tumours by diaphanoscopy it will be found that the hypernephroid part is best observable where epidermoid elements or undifferentiated intermediate cells of epidermoid character proliferate beside a glandular-cystic pattern (Case 4). In one of our cases, which was of almost exclusively hypernephroid structure, the glandular-cystic parts were almost completely relegated by epidermoid proliferation (Case 6). Staining with mucicarmine demonstrates clearly that the balloon-like swollen cells of the hypernephroid area will ultimately stain a pale reddish and coalesce into mucus one or two occasional mucicarmine-positive mucous cells with foamy cytoplasm appearing amongst them. In our case 9, on the other hand, which is of particularly cystic character, the paler cell zones comparable to the hypernephroid areas show to have differentiated rather in a glandular direction. On these grounds it can be assumed that the hypernephroid cells are products of a wrong differentiation by the epidermoid or intermediate cells in the direction of mucous and glandular cells, respectively. The vesicular swelling of the cell body is probably an effect of water uptake causing in a number of cells formation of a mucoid substance staining but slightly with mucicarmine. *Bossart* [5] demonstrated the presence of glycogen in one of his «hypernephroid adamantinomas». Glycogen and fat staining could not be applied in our cases owing to the relatively small tumours having been fixed in formaldehyde and embedded in paraffine, respectively.

We derive most part of the intraoral muco-epidermoid tumours from the squamous epithelium of the oral mucous membrane; a view which many of our figures corroborate. In five (Cases 2, 3, 4, 5, and 8) of our nine cases we have succeeded in demonstrating a connection with the epithelium of the mucous membrane. This proves that the majority of these tumours of the oral cavity does not originate from a submucous gland but from the squamous epithelial layer of the mucous membrane. The possibility should also be borne in mind that in some of our cases where we failed to find the connection, we may have made the wrong choice of a plane when cutting our section or that the connection was interrupted during the surgical intervention.

It is easy to conceive of the squamous epithelium of the mucous membrane as the site of origin for the tumours described, if it is considered that the mucous glands also develop from the primordial oral epithelium, i. e. that the epithelium of the oral cavity, too, possesses the capacity of giving rise to mucous goblet

cells. This will explain why the epithelial lining of odontogenic cysts can also contain mucous cells *(Linell* [19]).

It needs to be emphasized that, in spite of the histologically demonstrable infiltrative growth, the clinical course of our cases was to some extent benign. In one of the cases only was there evidence of metastasis (Case 3). Cases 1, 3, and 4, developed a recurrent tumour at varying time intervals after removal of the primary one. Case 2 was lost to follow-up. In Cases 5, 6, 7, 8 and 9, there has been not even evidence of local recurrence this time.

On comparing the clinical course of the cases with that of similar tumours of the major salivary glands we are likely to find that, as regards the time elapsed between extirpation and recurrence, the two show equally great variations.

The long periods of time for which the tumours had been known to be present before removal i. e. their slow rate of growth, are proof of relative benignancy. In Case 8 the first symptoms could be traced back to six, and in Case 9 to five years. In Case 9 the patient was aware of the mandible being swollen for five years, which demonstrates that the tumour was developing for the same time. In Case 3, the tumour which had been growing for a year was discovered accidentally during routine physical examination. In Case 5 too, the tumor existent for a year was of a comparatively small size. Particularly interesting from this respect is Case 7, where the 40-year-old woman had known of her tumour ever since her 12th year.

As regards sensation of pain, most of our cases must have been practically painless ; nothing else can explain the long presence of the tumours before they were observed by a physician. Mechanical insults liable to occur while eating are obviously apt to inflict pain. Yet only Case 8 is known to have complained of moderate pain. *Stewart* et al. [27] observed no pain in 80 per cent of their relatively favorable cases, and even of their malignant cases 42 per cent were accompanied by painless swelling.

Characteristic of the histologic pattern of these tumours is the fact that, apart from infiltrative growth distinctive traits of cancer, such as polymorphism and mitoses were absent. Case 3, reminiscent of undifferentiated epidermoid carcinoma, is an exception. The markedly mucus-producing cases frequently impress one as a differentiated adenoma and form papillary or pseudopapillary processes.

Taxonomically, these tumours are to be regarded as cancers *(Linell* [19]) owing to their infiltrative growth and tendency to recur, but it merits special attention that they develop no, or hardly any, metastases and are not sensitive to irradiation. Their peculiar morphological qualities already prompt us to classify them as a separate group. *Willis* [32] suggests the name «muco-epidermoid carcinoma». It should however be remembered that the surgeon and the radiologist are generally prone to associate metastasis and rapid course with the word carcinoma and that this may have an adverse effect on deciding upon

timely and well-chosen surgical interference. Therefore, chiefly for practical reasons, we believe that the designation «muco-epidermoid tumour» proposed by *Stewart*, *Foote* and *Becker* [27] is the best, with the adjective «semimalignant» attached to it, for this expresses the basic morphological qualities of these tumours and warns us that these tumours possess special biological traits. Because of their morphological and biological qualities, muco-epidermoid tumours deserve an independent place in tumour taxonomy. Far more important than theoretical deliberations are, however, the therapeutical problems, which depend on the biological properties of the tumour. Knowledge of the muco-epidermoid tumours give thus important assistance in the treatment of intra-oral and salivary gland tumours.

The most effective cure of muco-epidermoid tumours is radical extirpation. Irradiation treatment alone is of little avail, but radium therapy combined with radical surgery has so far proved to yield the most promising results (*Stewart* and al. [27]).

Summary

Tumours structurally and biologically identical with the «semimalignant muco-epidermoid» tumours of the major salivary glands occur also in the oral cavity. According to our observations, their majority originates not from submucous glands, but from the squamous epithelial layer of the mucous membrane and arise in consequence of mucous-cell metaplasia of the tumour epithelium. The most diverse patterns result from the combinations of squamous epithelial and mucous glandular cell elements in various stages of maturity. Thus, for instance, tumours corresponding to cystic papillary adenoma may arise. The so-called hypernephroid forms only tend to increase this diversity. Muco-epidermoid tumours of the oral cavity have hitherto been supposed to originate in the submucous glands. To our knowledge, nowhere in the literature has their origin been traced back to the squamous epithelium of the oral mucous membrane. Derivation from the squamous epithelium involves uniting on a morphological basis two histogenetically different groups of tumours salivary gland and mucous membrane epithelium in one group under one name.

REFERENCES

1. **Ackermann, L. V.** and **del Regato, J. A.:** (1947) Cancer. Mosby St. Louis. — 2. **Ahlbom, H.:** (1935) Mucous and Salivary Gland Tumours. Acta Radiol. suppl. *23*, 1—452. — 3. **Anderson, W. A. D.:** (1953) Pathology Second édition Mosby. St. Louis. — 4. **Bernier:** (1946) Muco-epidermoid Tumours of the Salivary Glands. J. Oral Surg. *4*, 153—158. — 5. **Bossart:** (1945) Zur Kenntniss eine ungewöhnlichen epithelialen Kieferschwulst, (hypernephroides Adamantinom.) Schweiz. Mschr. Zahnheilk. *55*. — 6. **Chevassu, M.:** (1910) Cancer de la Glande Sous-maxillaire. Rev. Chir. Paris *41*, 145. — 7. **Cooray, G. H.** and assoc.: (1950) cit. Willis. Ceylon. J. Med. Sci. 7, Part II. 1. — 8. **Curtis** et **Razemon:** (1934) Adenome Glandulaire Basocellulaire de la Pointe de la Langue. Ann. d'Anat. pathol. *11*, 799—810. — 9. **Fick, J.:** (1909) Zur Kenntniss der sog. Mischgeschwülste der Parotisgegend und zur Endotheliomfrage. Virchow's Arch. *197*. 472. — 10. **Howard, J. M., Rawson, A. J., Koop, C. E., Horn, R. C.** and **Royster, H. P.:** (1950) Parotid Tumours in Children. Surg. Gynec. Obstetr. *90*, 307. — 11. **Kamprath, P.:** (1927) Über ein eigenartiges Schleimdrüsencarcinom des Zungengrundes. Arch. path. Anat. Physiol. *263*, 1—15. — 12. **Krompecher, E.:** (1922) Über den Ausgang und Einteilung der Epitheliome der Speichel- und Schleimdrüsen. Beitr. path. Anat. allg. Pathol. *70*, 189. — 13. **Kunstmann:** (1936) Über Parotisadenome und ihre Pathogenese. Frankf. Ztschr. Path. *49*, 214—219. — 14. **Lang, J.:** (1929) Pathologische Anatomie der grossen Kopfspeicheldrüsen. Henke Lubarsch, Handbuch der speziellen path. Anatomie u. Histologie *V. 2*, 1. Springer, Berlin. — 15. **Лапидус, Ф. И.:** (1951) Рентгенологические признаки опуохли околоушной железы. Стоматология 2, 40—42. 16. **Lecène, P.:** (1908) Adenomes et Kystes de la Parotide. Rev. Chir. Paris *27*, I. — 17. **Lepp, H.:**

(1939) Zur Kenntniss des papillär wachsenden schleimigen Cystadenocarzinoms der Mundhöhle. Zieglers Beitr. path. Anat. *102*, 164—186. — 18. **Lèroux, R.** and **Leroux—Robert, J.:** (1934) Essai de Classification Architecturale des Tumeurs des Glandes Salivaires. Bull. Assoc. Franc. Etude Cancer *23*, 304. — 19. **Linell:** (1948) Mucus Secreting and Cystic Epidermoid Carcinomas of the Mucous and Salivary Glands. Acta Pathol. Microbiol. Scand. *25*, 801—828. — 20. **Masson et Berger:** (1924) Epitheliomas à Double Metaplasie de la Parotide. Bull. Ass. Franc. Etude Cancer. *13*, 366—373. — 21. **Петров, Н. Н.:** (1951) Раки органов полости рта. Новости Мед. 21, 29—34. — 22. **Pieritz, G.:** (1942) Zur Geschwultspathologie im Unterkieferbereich. Ztschr. Stomat. *40*. — 23. **Ромачева, Й. Ф:** (1951) Рентгенодиагностика новообразований слюнник. Стоматология. 2. 35—39. — 24. **Schilling, F.:** (1921) Beitrag zur Kenntnis der Parotisgeschwülste. Zieglers Beitr. pathol. Anat. *68*, 139—160. — 25. **Skorpil:** (1940) Über das schleimbildende Epitheliom der Speicheldrüsen. Arch. pathol. Anat. Physiol. *305*, 661—684. — 26. **Snellmann:** (1933) Über heterotypische epitheliale Geschwüste der grossen Speicheldrüsen. Arbeiten aus dem pathologischen Institut der Universität Helsingfors. *7*, 418—452. — 27. **Stewart, W., Foote, F. W.** and **Becker, W. F.:** (1945) Muco-epidermoid Tumours of Salivary Glands. Arch. Surg. *122*, 820—844. — 28. **Thoma, H. K.** (1944) Oral Pathology Mosby St. Louis. — 29. **Трегубова, Х. Л.:** (1949) К штатистике опухолей языка. Хирургия 3—27—32. 30. — **Tribedi de M. N.:** (1939) A Mixed Epidermoid and Mucus Secreting Carcinoma of the Parotid Gland. J. Path. Bact. *49*, 432—433. — 31. **Volkmann, J.:** (1895) Über endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen und Gaumentumoren, Deutsch. Ztschr. Chir. *41*, 1. — 32. **Willis, R. A.:** (1953) Pathology of Tumours. 2nd ed. Butterworth London.

МУКО-ЭПИДЕРМОИДНЫЕ ОПУХОЛИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Л. БАРЛА—САБО

Доброкачественную группу опухолей нельзя резко ограничивать от злокачественной группы. Среди раковых опухолей встречаются такие, которые, ввиду их относительной доброкачественности, следует рассматривать обособленно. К таким опухолям относятся из опухолей слюнных желез так называемые «полузлокачественные», получившие это название ввиду их своеобразного клинического течения. Аккерманн и дел Регато относят к полузлокачественным опухолям слюнных желез и муко-эпидермоидные опухоли, описанные в 1945 году Стюартом, Футом и Беккером. Этих опухолей часто нельзя резко ограничить, или же они проявляют инфильтрирующий рост, и после их удаления склонны к возобновлению, — то — есть они имеют поведение злокачественных опухолей. С другой стороны, эти опухоли нарастают медленно, редко или совсем не метастизируют, итак, не во всех отношениях соответствуют условиям злокачественности. По их гистологической картине эти опухоли состоят из дифференцированных в различной степени плоско-эпителиальных (эпидермоидных) элементов и в тесной связи с этим из слизеобразующих, муцинозных, бокаловидных клеток, или же из образующих железистую, цистическую структуру муцинозных клеточных скоплений, однако, они содержат также и переходные, недифференцированные клеточные элементы. Из взаимоотношений клеточных и тканевых элементов, образующих эти опухоли, получаются самые разнообразные картины. Муко-эпидермоидные опухоли встречаются не только в больших слюнных железах, но они описаны и в ротовой полости. Автором были обработаны 9 случаев муко-эпидермоидных опухолей ротовой полости на Гистологическом отделении Стоматологической клиники Медицинского института в Будапеште. В результате своих исследований автор установил, что преобладающая часть муко-эпидермоидных опухолей ротовой полости происходит не из подслизистых слюнных желез, а из плоской эпителии слизистой. До сих пор такого установления не встречалось в литературе, но оно является приемлемым, если мы имеем в виду, что способность к образованию слюнной, или же слизевой железы слизистой рта может проявляться и в происходящей из ней опухоли. После описания течения болезни, автор приходит к тому заключению, что эти опухоли в конечном результате следует рассматривать как рак, но ввиду их своеобразных морфологических и биологических свойств, они все-же заслуживают особое место в систематике опухолей. Хирург или же радиолог подразумевают под названием «карцином» в общем также и метастазы и быстрое течение болезни, и поэтому автор считает целесообразным ставить диагноз этих опухолей под названием «полузлокачественная муко-эпидермоидная опухоль». Знание муко-эпидермоидных опухолей имеет значение при лечении опухолей слюнных желез и ротовой полости.

László *Barla-Szabó*, Budapest, XI., Fadrusz utca 4., Hungary

Department of Anatomy, Histology and Embryology of the Medical University, Debrecen
(Director : Prof. I. Krompecher)

DEVELOPMENT OF ELASTIC ELEMENTS IN TISSUE CULTURES

Gy. Lelkes and *L. Karmazsin*

(Received April 10, 1954)

The genesis of connective tissue fibres is a much debated, and as yet unclarified, problem. According to one the widely accepted theories, fibres are formed from cells, while some authors suggest that they originate from the ground substance. The advocates of the ectoplasm doctrine, in their effort at finding a common denominator of the two theories, suggest that the ground substance would take its origin from the ectoplasm produced by cells, while the fibres are differentiated from this ground substance. *Huzella* [21] has put forward a peculiar theory suggesting that the ground substance is a cellular secretion product remaining in the organism, being neither eliminated by the glands nor passed into the circulation. He concluded from his studies of argyrophil fibres that these originate from the intercellular substance along the lines of bearing force. He agreed with the view that cells do participate in the formation of the fibre network. For detailed information, the papers by *Krompecher* [5], *Wassermann* [15], *Haas* [4], *Studnicka* [14] and by *Revutskaya* [13] should be consulted.

The causal-analytical theory of the differentiation of living matter considers histogenesis as a dependent differentiation. Without going into theoretical details, from the functional structure of connective tissue formations it appears most probable that in the genesis of connective tissue fibres mechanical factors play an important rôle. As to the genesis of elastic fibres, it has been claimed that the factor responsible for the differentiation of such fibres would be a periodically repeated contraction and relaxation, viz. a so-called intermittent traction (e. g. pulsation). In support of this view are the results of embryological, and some experimental studies. So, according to *Linser* [8], in the lung elastic fibres would be formed only after birth, i. e. after respiration has started. *Marcus* [9], on the other hand, has demonstrated elastic fibres in the lung of an embryo about 3 and a half months old. This, however, does not exclude the rôle of the mechanical factors, it being well-known that respiratory movements actually take place during intrauterine life. *Krompecher* [5], demonstrating the first appearance of elastic elements on the surface of elastoblasts in the carotid artery of a 24 mm. sheep embryo, and presenting

coloured microphotographs of this finding, wrote that «in accordance with vascular tension — which increases on each heart contraction — the elastic elements take up the form of a uniform circular membrane». Elastic fibres, on the other hand, are formed from the primitive pericellular membranes which are thickened at sites corresponding to the lines of force of contraction. Thus, *Krompecher* recognized as early as 1928 the influence of mechanical factors on the formation of the elastic substance, but failed then to establish a correlation between intermittent traction and the development of elastic elements. *Bloom* [3] observed the development of elastic fibres in pulsating heart cultures. He thought, however, that contractile forces were not absolutely necessary to the development of elastic fibres, as newformation of elastic elements occurs in aorta cultures too although he did not fail to observe that development is most marked where there is pulsation. *Bloom* found that the elastic fibres developing in tissue cultures were always extracellular, but presented no definite view as to the origin of these fibres. *Porta* [12] claimed on the basis of explantation experiments that mechanical factors have no part whatsoever in the genesis of elastic fibres. He, too, found the fibres extracellularly, but pointed out that they were invariably in a very close connection with the cells. *Odiette* [10, 11] observed formation of elastic elements in heart, aorta and skin cultures. According to this author, the elementary elastic fibres appear first in the ectoplasm of elastoblasts, then after penetrating into the cellular processes, anastomoze with the fibrils of adjacent cells. He also found that the formation of elastic fibres is accelerated on addition to the culture of certain amino acids (glycine, tryptophane, beta-phenylalanine, glutamic acid) and concluded that changes in the chemical composition of the medium affect the development of elastic fibres in the same way as do mechanical factors. In his work published in 1940, *Krompecher* [6] wrote the following about the conditions required for the formation of elastic elements: «Bei der Arterie scheint die pulsierende Wirkung, eine intermittierende dehnende Kraft die auslösende Ursache zu sein, wodurch die wandbildende Mesenchymzellen — zuerst zirkulär angeordnet — ihrer längsachse entsprechend gedehnt und nachher etwa auf die ursprüngliche Länge nachgelassen werden. Dieses Zerren, Anziehen scheint hier für die Elasticabildung der specifische Reiz zu sein». These conclusions were drawn from comparative histogenetical studies of various portions of the vascular wall, but at the same time it was emphasized that these assumptions would have to be substantiated experimentally.

Our purpose in studying the genesis of elastic fibres was to gain information about fibre differentiation and to clarify the role of mechanical factors under various biological conditions. The present paper, representing the first part of a series of experiments on a large scale, will discuss the genesis *in vitro* of elastic fibres.

Materials and Methods

Cultures were made of the hearts of 3 to 7 days old chick embryos, according to *Maximov*'s method, in about 30 culture series, with 12 to 20 explantates in each series. The medium was chicken plasma + Tyrode + chicken embryo extract, mixed 1 : 1 : 1. As in a medium containing such a large amount of embryonic extract the intensity of pulsation of heart cultures diminishes rapidly and cannot be observed after 3 to 7 days, in one series no embryonic extract was added to the medium, or its amount was reduced to a minimum (1 : 1 : approximately 0,1). In this way pulsation was continued for several weeks. The cultures were bathed at 48 hour intervals in a Tyrode solution containing embryonic extract. Duration of pulsation was carefully recorded several times a day and after pulsation had ceased, the cultures were allowed to grow for different lengths of time. The cultures were fixed in Susa's fluid, embedded in paraffine and cut serially. Staining was with resorcin-fuchsine-alumcarmine-erythrosine.

Aorta cultures were made from material taken from embryos of the same age group. After these were allowed to proliferate for different periods of time, the material was worked up in a similar way as were the heart cultures.

In one series elastase *(Baló—Banga*, 2) was added to the medium in a concentration of 0,05 mg/ml. Since it has been reported *(Alin* and *Helander*, 1) that paraaminosalicylic acid is electively absorbed by elastic fibres, in a few experiments the pulsating heart cultures were treated with sodium paraaminosalicylate and examined in the living state under a luminescence microscope.

Results

a) *Heart cultures*

Irrespective of the actual age of the chick embryo, in pulsating heart cultures made with material taken between the 3d and 7th days of hatching newly formed elastic elements could be found in every case. Although in control sections made of the explanted hearts no elastic fibres could be detected, only the elastic elements in the proliferation zone were considered when evaluating the findings. We could not demonstrate any relationship between the duration of pulsation and the quantity of elastic elements formed. In some cases more elastic elements were detected in cultures pulsating for shorter periods than in those with prolonged pulsation. Nor was there a demonstrable correlation between the age of the chick embryo and the quantity of newly formed elastic elements. In cultures not pulsating at all after explantation no neoformation of elastic material could be detected.

The close connection between elastic elements and cells was evident in every case. The elastic elements appeared either as fine pericellular fibres or a pericellular membrane staining with resorcin-fuchsine. This membrane was split up into fibres in some areas (Fig. 1). Elastic fibres resulting from merged elastin granulae could be detected in no case. Older fibres detach themselves from the cells and take up an intercellular position (Fig. 2). No signs indicative of endocellular fibre formation were seen, nor could we detect any kind of elastic fibre formation in areas not containing cells.

Cultures made without, or with very small amounts of, embryonic extract pulsated energetically for prolonged periods of time (3 to 4 weeks), but proliferation was unusually scarce. In such cultures elastic elements were either totally

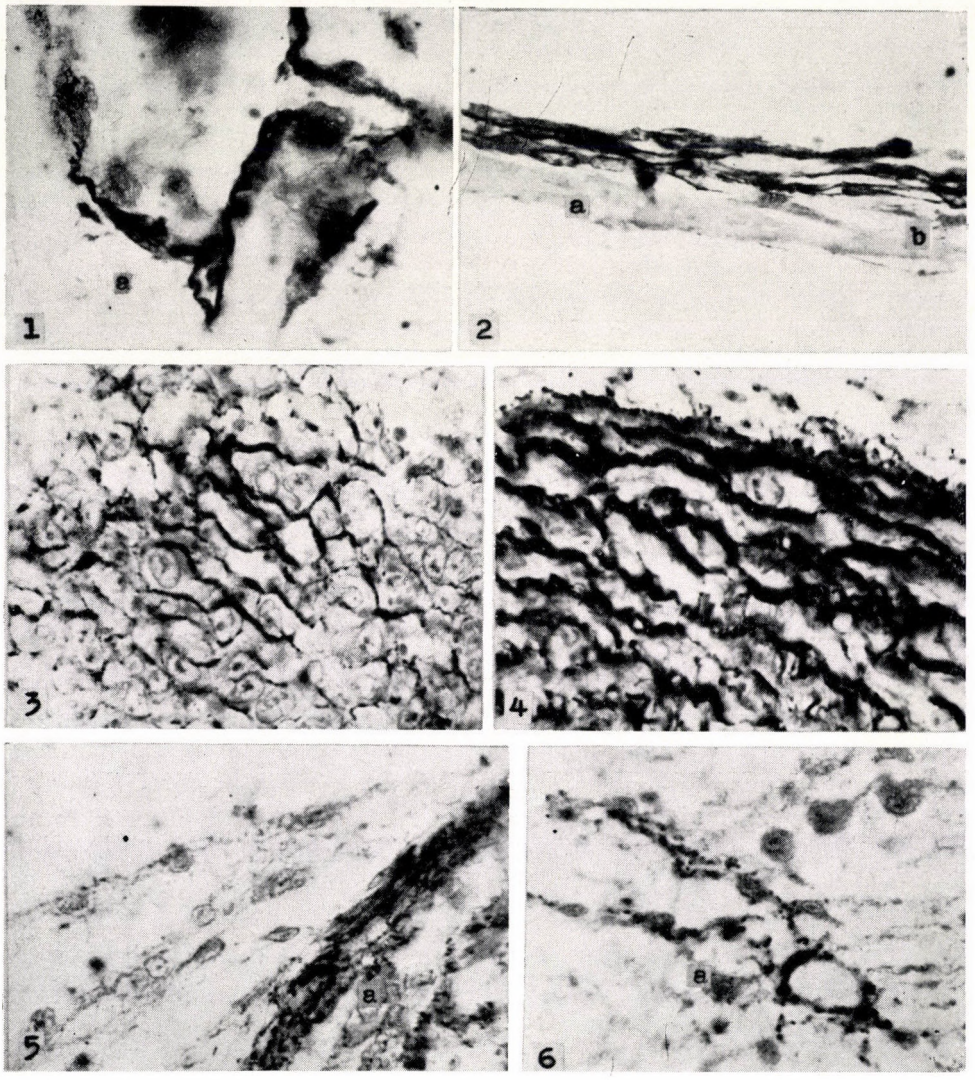


Fig. 1. Culture from the heart of a 7-day old chick embryo. Pulsated for 6 days. a.: pericellular elastic membrane split up into fibres. Staining resorcin-fuchsine-alum carmine-erythrosine. Leitz Periplan 10 × eyepiece ; Leitz H. I. 100× lens

Fig. 2. Culture from the heart of a 7-day old chick embryo. Pulsated for 3 days. Elastic fibres in the zone of proliferation in connection with cells (a) and independent of cells (b). Leitz Periplan 10× eyepiece ; Zeiss apo. 40× lens. Staining as in Fig. 1

Fig. 3. Aorta from chick embryo hatched for 6 days. Staining as in Figs 1 and 2. Leitz Periplan 10× eyepiece ; Leitz H. I. 100× lens

Fig. 4. Aorta from chick embryo hatched for 7 days. Magnification and staining as in Fig. 3

Fig. 5. Aorta from 7-day old chick embryo after 3 days of growth in culture. a.: elastic fibres showing granular disintegration. Magnification and staining as in Fig. 3

Fig. 6. A section from the proliferation zone in Fig. 5. a.: elastin granules adsorbed onto cell surfaces. Magnification and staining as in Fig. 3

absent or could be detected by the above described method only in very small amounts.

Cultures treated with *Baló—Banga* elastase showed no substantial differences. This is thought to be explicable in two ways : either the amount of enzyme used was insufficient, or its effect was inhibited by some agent present in the medium.

Luminiscence microscopy failed to bring evaluable results. All that could be found was that the cultures treated with paraaminosalicylic acid showed a pale, diffuse fluorescence.

b) *Aorta cultures*

In Figs 3 and 4 are shown sections from the aorta stained with resorcin-fuchsine ; the one is from a 6-day old and the other from a 7-day old chick embryo. In both photographs the elastic elements staining very intensely can be excellently visualized as they appear amoung the densely arranged cells. Elastin granules are absent. The pointlike structures staining with resorcin-fuchsine scattered over the preparation are transversal sections of fibres, as indicated by the «Pünktchenwanderung» phenomenon. Figs 5 and 6 show 3-day aorta cultures, both from 7-day old embryos. As compared to the noncultured aorta (Figs. 3 and 4), here the elastic fibres have disintegrated into granulae during growth. At sites, disintegrated elastic elements are seen adsorbed onto cell surfaces.

A piece of aorta left to grow in connection with a pulsating heart culture presents a different pattern. As seen in Fig. 7, the elastic tissue of the aorta remains intact, no sign of disintegration can be observed. On the contrary, at the proliferating end of the aortic tissue newformation of elastic elements is detectable (Fig. 8), in the form of pericellular elastic membranes and elastic fibres.

Discussion

Studies of the development *in vitro* of elastica has, to our knowledge, been studied by *Bloom* [3], *Porta* [12], and *Odiette* [10, 11]. *Bloom* does not think that pulsation would be an absolute necessity in the formation of elastic elements and does not make mention of the connection between elastic fibres and cells. *Porta* refuses to accept that mechanical factors play a role in the genesis of elastic fibres. We have found newly formed elements only in pulsating cultures, but not in aorta cultures or in non-pulsating heart cultures. On the contrary, in aorta cultures granular disintegration of elastic fibres could be demonstrated.

Another observation was that elastic fibres could be detected only in the presence of cells, either in the form of pericellular membranes, or as developed

elastic fibres. (In this we refer to the reports and figures published by *Krompecher* in 1928 and in 1940). In areas containing no cells there is no elastogenesis. Two possibilities should be taken into account. It may be assumed that the elastin

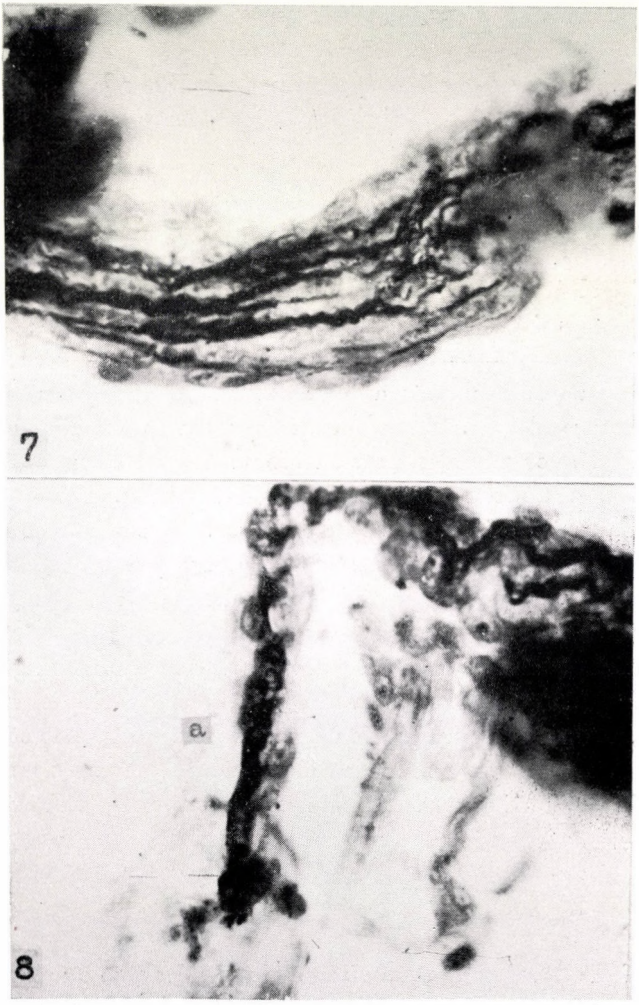


Fig. 7. Aorta from 7-day old chick embryo cultured in connection with pulsating heart culture. (Pulsated for 7 days.) The elastic fibres in the aorta remained intact. Magnification and staining as in Fig. 3

Fig. 8. The proliferating end of the above culture. *a)* Newly formed elastic elements. Magnification and staining as in Fig. 3

present in the intercellular substance is adsorbed onto the surface of cells, or what we deal with are such cells of mesenchymal origin as are capable of forming elastic elements either by formative or by enzymatic action, according to the actual environmental conditions. The fact that no elastic elements occur in

epithelial or nerve tissue, in spite of the conditions for surface adsorption being given, discredit the theory of elastin adsorption onto the surface of cells. We have therefore arrived to the conclusion that the cells of mesenchymal origin play an outstanding role in the genesis of elastic fibres. In support of this view are some more recent results of experimental studies on fibre formation. So, for instance, *Revutskaya* [13] suggests that when an exudate is made to settle, the ectoplasm of the settled fibroblasts forms a syncytium and 10 to 30 minutes after sedimentation preargyrophil fibres differentiate from the ectoplasm. We observed the elastic membranes to form on cell surfaces and therefore believe that cells should be attributed some role in the genesis of fibres. As regards the mechanism of fibre formation and the formative, enzymatic, or other functions presumably attributable to cells, we are unable to make any statements at present. Extensive histogenetical and histochemical studies must be carried out before anything revelant and reliable could be established in this respect.

Mention should be made of the tissue cultures in media containing no embryonic extract. In spite of the fact that they had been pulsating for several weeks, in such cultures, as mentioned above, no newly formed elastic elements could be demonstrated. The above cited results of *Odiette* [11] appear to indicate that a change in the chemical composition of the medium may affect the development of fibrous structures. The phenomenon might be explained as follows. In cultures containing sufficient quantities of embryonic extract the dedifferentiated myoblasts undergo in consequence of the pulsation such a differentiation which would give rise to the formation of elastic elements even after pulsation has ceased. The absence of elastogenesis in cultures containing minute amounts, or no embryonic extract might be explained by assuming that in these cultures the cells remain in the myoblast stage and as such are unsuitable for elastogenesis. The possibility that dedifferentiated myoblasts may be involved in fibrogenesis has been pointed out by *Levi* [7], on the basis of Olivo's work.

In the light of the experiments reported upon in this paper we are unable to support the view of those authors (*Gardner* [16], *Kervily* [17], *Törő* [19], *Szépe* [20]) who consider elastic fibres as structures resulting from confluent elastin granules. Elastin granules, or, more precisely, detritus of elastic material could be detected only associated with degeneration, in accordance with the observation by *Porta* [12] that in aorta cultures of chick embryo digestion of elastic elements takes place. In contrast with this, the observation that in the piece of aorta grown in connection with a pulsating heart culture the elastic fibres remain intact or even show new formation, indicates that pulsation not only plays a predominant role in elastogenesis, but is also the stimulus required for the maintenance of elastic elements.

On the basis of the results obtained it may be stated that elastogenesis takes place in connection with cellular function and under the influence of mechanical

factors (pulsation). The role of pulsation is, however, by no means exclusive. Intermittent contraction is considered, along with other, as yet unknown, biological influences, one of the eliciting factors under the experimental conditions employed.

Summary

The behaviour of elastic elements, as well as the appearance of newly formed elastic elements have been studied in cultures of embryonic chicken heart and aorta. In pulsating heart cultures (chicken embryo hearts from chick embryos of various ages cultured according to *Maximov* in a medium consisting of hen plasma + Tyrode + chick embryo extract, 1 : 1 : 1) elastic fibres developed in the proliferation zone. No correlation could be established between duration of pulsation and amount of elastic elements formed. In cultures not pulsating at all after explanation no newly formed elastic elements could be detected, nor were such formed in media containing no embryonic extract, although in such cases (along with slight proliferation) pulsation could be prolonged for several weeks.

In aorta cultures no newformation of elastic elements occurred and the elastic fibres of the explantate underwent granular disintegration. In pieces of aorta grown in connection with a pulsating heart culture the elastic elements did not disintegrate ; on the contrary, new ones were being formed.

Newly formed elastic elements appeared always in the presence of cells. In the opinion of the authors the genesis of elastic elements is bound to mesenchymal cell function, which, depending on the actually prevailing environmental conditions, form elastic elements either by formative or by enzymatic action.

No exclusive role in elastogenesis is attributed to pulsation which is thought to be one of the eliciting factors along with a number of unknown factors. On the basis of experiments with aorta cultures it is suggested that pulsation should be considered as an adequate stimulus for the maintenance of elastic elements.

REFERENCES

1. **Alin, K.** and **S. Helander :** (1948) The distribution of para-amino-salicylic acid in the tissues. Acta Tub. Scand. *4*, 283. — 2. **Baló, J.** und **I. Banga :** (1949) Die Zerstörung der elastischen Fasern der Gefässwand. Schw. Ztschr. Path. u. Bakt. *12*, 4. — 3. **Bloom, W. :** (1930) Studies on fibers in tissue cultures. II. Development of elastic fibers in cultures of embryonic heart and aorta. Arch. exp. Zellforsch. *9*, 6. — 4. **Haas, G. M. :** (1939) Elastic tissue. Arch. Path. *27*, 334. — 5. **Krompecher, St. :** (1928) Die Entwicklung der elastischen Elemente der Arterienwand. Zeitschr. Anat. Entw. *85*, 704. — 6. **Krompecher, St. :** (1940) Die Gefässwandentwicklung in kausal-histogenetischer und vergleichend-funktioneller Darstellung. Zeitschr. Anat. Entw. *110*, 423. — 7. **Levi, G. :** (1934) Explantation, besonders die Struktur und die biologischen Eigenschaften der in vitro gezüchteten Zellen und Gewebe. Erg. Anat. Entw. *31*, 125. — 8. **Linser, P. :** (1900) Über den Bau und die Entwicklung des elastischen Gewebes in der Lunge. Anat. H. *13*, 309. — 9. **Marcus, H. :** (1928) Lungenstudien III—IV. Morph. Jb *59*, 297. — 10. **Odiette, D. :** (1932) Observations sur la genèse des fibres élastiques dans les cultures «in vitro». C. r. Ass. Anat. *27*, Réun. 416—436. — 11. **Odiette, D. :** (1932) Influence de quelques acides aminés sur la genèse des éléments élastiques dans les cultures de tissus in vitro. C. r. Soc. Biol. Paris *110*, 940—941. — 12. **Porta, A. :** (1930) Differenziazione di fibre elastische in colture in vitro. Boll. Soc. ital. Biol. sper. *5*, 327—329. — 13. **Revutskaya, P. S. :** (1952) Doklad. Akad. Nauk. U. S. S. R. *82*. 2, 313. (Russian.) — 14. **Studnicka, F. K.** (1952) Die Entwicklung der Bindegewebsfibrillen. Erg. Anat. *34*, 402. — 15. **Wassermann, F. :** (1929) Die lebendige Masse. In Möllendorff's Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. I/2. 643. — 16. **Gardner, M. :** (1897) Zur Frage über die Histogenese des elastischen Gewebes. Biol. Zbl. *17*, 394. — 17. **Kervily, M. :** (1923) Sur charge et dégenerence élastique des cellules cartilagineuses de la trachée. C. r. Soc. Biol. Paris *2*, 1151. — 18. **Kervily, M. :** (1924) Les granulations des elastoblastes et des premiers stades de developpement des fibres élastiques révélées par l'impregnation à l'argent. C. r. Soc. Biol. Paris *1*, 1022. — 19. **Törő, I. :** (1939) Neue Untersuchungen zur Wirkung des embryonsen Herzextraktes. Arch. f. exp. Zellforsch. *22*, 304. — 20. **Szépe, L. :** (1939) Entwicklung von elastischen Fasern in experimentellen Herzwunden. Anat. Anz. Erg. H. *88*, 247. — 21. **Huzella, Th. :** (1941) Die zwischenzellige Organisation auf der Grundlage der Interzellulartheorie und der Interzellularpathologie G. Fischer, Jena.

ОБРАЗОВАНИЕ ЭЛАСТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ТКАНЕВЫХ КУЛЬТУРАХ

ДЬ. ЛЕЛЬКЕШ и Л. КАРМАЖИН

Авторы исследовали в культурах зародышевого сердца цыплят и аорты поведение эластических элементов, также как и появление новообразованных эластических элементов. Они наблюдали в пульсирующих сердцевых культурах (сердца зародышей цыплят различного возраста, культура по методу Максимова, питательная среда : куриная плазма + раствор Тироде + сок зародыша цыплят 1 : 1 : 1) в зоне разрастания появление эластических волокон. Авторы не находили связи между продолжительностью пульсирования и количеством возникших эластических волокон. В культурах, которые после высаживания совершенно не пульсировали, авторы не наблюдали новообразований эластических элементов. Эластические элементы не образовались также и тогда, когда в питательной среде не было зародышевого экстракта, хотя в таких случаях (при незначительном разрастании) возможно было достигнуть пульсации на протяжении нескольких недель.

Новообразований эластических элементов в культурах аорты не наблюдалось, эластические элементы высаженного кусочка распадались зернисто. В кусочке аорты, культивированном в связи с пульсирующей культурой сердца, эластические элементы сохраняются и явления новообразований также можно наблюдать.

Новообразование эластических элементов наблюдалось всегда только в присутствии клеток. По мнению авторов возникновение эластических элементов связано с деятельностью мезенхимальных клеток, которые образуют, — соответственно данным условиям окружающей среды, — эластические элементы путем формативной или ферментативной функции.

Авторы не приписывают пульсации исключительной роли при образовании эластических элементов, они рассматривают ее, — при условиях данной экспериментальной установки, — одной из разрешающих причин, наряду с другими, до сих пор неизвестными факторами. На основании вышеупомянутых исследований, проведенных над культурами аорты, пульсацию необходимо рассматривать как адэкватное раздражение сохранения эластических элементов.

György *Lelkes*, Debrecen, 12. Anatómia, Hungary
László *Karmazsin*, Debrecen, 12. Anatómia, Hungary

Ier Institut d'Anatomie Pathologique et de Recherches Expérimentales du Cancer de l'Université Médicale de Budapest *(Directeur : prof. J. Baló)*

RÔLE DE LA DYSPLASIE ALVÉOLAIRE CONGÉNITALE DANS LA MORTALITÉ NÉO-NATALE

D. Schuler et *K. Balogh fils*

(Reçu le 12 avril 1954)

Introduction

Les altérations pulmonaires jouent un rôle important dans la mortalité néo-natale. Parmi ces altérations l'un de nous s'est déjà occupé en détail de l'aspiration pulmonaire, des pneumonies dues à l'aspiration et des hémorragies pulmonaires. Dans le présent travail nous avons étudié les altérations, qui, eə diminuant la surface respiratoire, ont elles aussi un rôle dans la mort des nouveau-nés. *MacMahon* a le premier décrit, en 1947, cette altération, qui est caractérisée essentiellement par un mésenchyme pulmonaire congestionné dans lequel on ne rencontre des alvéoles que de façon dispersée. Dans les cas moins accentués on constate un épaississement des septums interalveolaires ce qui a pour effet de réduire la surface respiratoire. *MacMahon* a dénommé cette altération dysplasie alvéolaire congénitale. En 1951 *Kaufman* et *Spiro* ont examiné au microscope les poumons de 37 nouveau-nés, parmi lesquels ils trouvèrent dans 23 cas, soit dans 62% une dysplasie alvéolaire congénitale plus ou moins importante.

Observations personnelles

De 1948 à 1953, dans le matériel d'autopsie de notre institut, nous avons examiné histologiquement les poumons de 125 nouveau-nés de moins d'une semaine. Parmi les 125 nouveau-nés, d'un poids moyen de 3200 g, 53 étaient à terme. Le nombre des prématurés, d'un poids moyen de 1760 g, était de 72. Conformément aux données de la littérature nous avons établi le barème de maturité à 2500 g. Parmi les foetus à terme, 34 sont morts in utéro pendant l'accouchement ou immédiatement après. Parmi les prématurés 31 sont morts dans ces conditions. La durée de vie moyenne des nés vivants était de 36 heures.

Dans la plupart des cas l'altération ne peut être mise en évidence que par l'examen microscopique. Macroscopiquement le poumon est semblable à celui des nouveau-nés normaux. Dans les cas graves cependant il est peut être plus petit que le poumon normal, hypoplasique. Dans la plupart des cas nous avons effectué des examens histopathologiques de plusieurs lobes de poumons. Nous avons utilisé la méthode de coloration habituelle à l'hématoxyline-éosine et ce

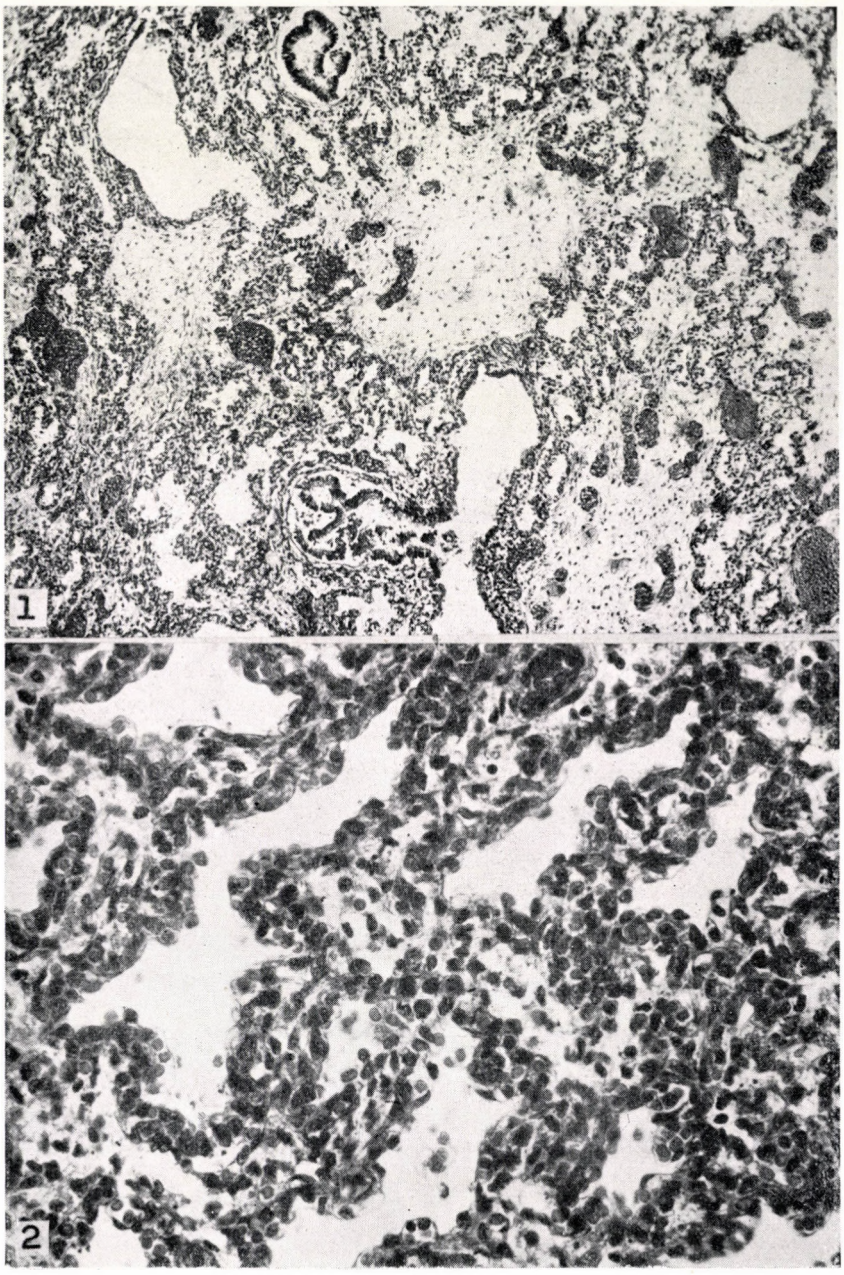


Fig. 1. Dysplasie alvéolaire congénitale grave dans un cas de hernie diaphragmatique congénitale. On ne voit des alvéoles emphysémateuses dilatées que ça et là dans le tissu conjonctif mésenchymateux (nouveau-né de 3250 g)

Fig. 2. Dysplasie alvéolaire congénitale de gravité moyenne. On peut voir entre les alvéoles des septums interalvéolaires épaissis

n'est que lorsque c'était nécessaire que nous avons préparé nos coupes selon les méthodes de van Gieson, de Mallory—Farkas, de Weigert (coloration du tissu élastique) ou à l'aide de l'imprégnation argentine de Gömöri. A côté de la méthode à l'hématoxyline-éosine, celle de Mallory—Farkas s'est révélée être la plus utilisable. Dans les conditions normaux, chez les nouveau-nés qui ont respiré, les alvéoles pulmonaires sont moyennement dilatées, contiennent de l'air et les septums interalvéolaires sont minces. Dans l'atélectasie congénitale la lumière des alvéoles est étroite et présente un revêtement épithélial assez haut. Les

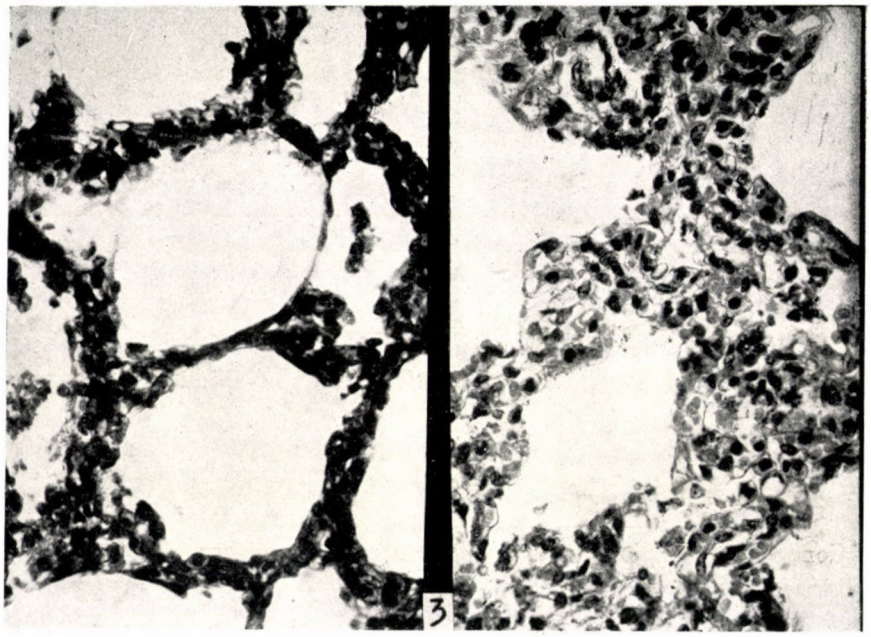


Fig. 3. Cas de dysplasie alvéolaire congénitale légère. A côté, poumon normal au même grossissement

septums interalvéolaires ne sont qu'un peu plus épais que ceux des poumons ayant respiré. Par contre dans la dysplasie alvéolaire on voit nettement que le rapport entre le diamètre des alvéoles et l'épaisseur du tissu conjonctif interstitiel est modifié au profit de ce dernier. L'interstitium est formé d'un tissu conjonctif mésenchymateux de structure lâche qui enchevêtre le parenchyme de façon diffuse. Le tissu conjonctif forme ainsi entre les alvéoles de larges bordures, beaucoup plus épaisses que normalement. Les septums interlobaires et interlobulaires sont eux aussi nettement épaissis et constitués également d'un tissu lâche oedémateux de type mésenchymateux embryonaire richement vascularisé. Ce tissu conjonctif lâche ne peut être confondu avec le tissu conjonctif fibreux compact qui se développe éventuellement à la suite d'un processus inflammatoire.

Le nombre des alvéoles est réduit, leur lumière est néanmoins plus large qu'habituellement.

Parmi nos 125 cas nous avons trouvé 11 cas (8,8%) de dysplasie alvéolaire congénitale que nous avons classés dans trois groupes. Nous avons observé 3 cas graves où dans le tissu conjonctif mésenchymateux congestionné nous n'avons trouvé que des alvéoles dispersées, pour la plupart dilatées (fig. 1). Dans 5 cas de gravité moyenne un tissu conjonctif lâche et épais séparait les alvéoles les uns des autres (fig. 2). Nous avons classé parmi les cas légers les épaississements minimes, mais encore nettement visibles des septums interalvéolaires (fig. 3). Nous en avons observé 3cas. Avec la méthode de van Gieson les septums interlobaires et interlobulaires se colorent nettement en rouge; dans les septums interalvéolaires épaisses on ne voit cependant que quelques fibres d'un rouge pâle. Avec la coloration de Mallory on peut mettre en évidence, dans les septums interlobaires, des fibres fines se colorant en bleu pâle. De telles fibres sont également visibles dans les septums interalvéolaires normaux. Par la méthode de coloration à la résorcine-fuchsine de Weigert, la multiplication des fibres élastiques n'a pu être mise en évidence. Avec la méthode d'imprégnation argentine de Gömöri nous pûmes observer entre les alvéoles un fin réseau de fibres réticulaires. Nous n'avons pas observé d'anomalies des bronches et des vaisseaux pulmonaires. Au cours de nos examens nous n'avons pas trouvé de corrélation entre d'autres altérations du poumon et la dysplasie alvéolaire congénitale.

Discussion

Comme nous pouvons le voir de nos cas, ce qui caractérise la dysplasie alvéolaire congénitale c'est une réduction du nombre des alvéoles dans un tissu pulmonaire formé dans sa plus grande partie par un tissu conjonctif mésenchymateux congestionné. Cette image ne peut être confondue avec celle de l'atélectasie en résorption où les parois des alvéoles sont collabées et qui ressemble souvent au tissu conjonctif compact sans alvéoles. C'est pourquoi nous ne sommes pas de l'avis de *Potter* qui tient la dysplasie alvéolaire congénitale pour une atélectasie en résorption faussement diagnostiquée. La dysplasie alvéolaire congénitale est donc un trouble du développement du poumon ; soit, selon toute vraisemblence, d'un retard de développement. Dans cet état en effet, la différenciation entre bronches et alvéoles ne se produit pas ou ne se produit que dans une mesure restreinte. L'image histopathologique du poumon dans la dysplasie alvéolaire congénitale diffère à peine de celle d'un foetus de six à sept mois. La seule différence que l'on puisse trouver est que dans la dysplasie alvéolaire congénitale, dans un tissu conjonctif mésenchymateux lâche, riche en vaisseaux, sont éparpillées des alvéoles dillatées, revêtues d'une doublure épithéliale plate dite alvéolaire. Chez le foetus de six à sept mois par contre, le poumon a une structure

glandulaire et les alvéoles à lumière rélativement étroite sont tapissées d'un épithélium cubique.

À la suite de nos observations nous avons constaté que la fréquence de la dysplasie alvéolaire congénitale n'est pas en relation avec d'autres malformations. Cependant, la hernie diaphragmatique a une importance particulière dans sa production. Sur 125 cas examinés, 4 présentaient une hernie diaphragmatique. Dans les 4 cas, une dysplasie alvéolaire congénitale était nettement visible du côté de la hernie diaphragmatique. Dans l'un des cas l'altération était trés prononcée et nette dans les trois autres. Du côté intact les altérations étaient beaucoup moins importantes. À notre avis cette constations nous permet d'affirmer que des circonstances mécaniques et des troubles circulatoires jouent un rôle dans l'étiologie de la dysplasie alvéolaire congénitale grave. C'est vers cette conception que tend aussi *Waddell*, qui sur des greffes de poumon dans la chambre antérieure de l'oeil, a pu observer des troubles de la différenciation et même la dédifférenciation du mésenchyme, lorsque la vascularisation du greffon était insuffisante. Nous n'avons pas trouvé de rapport entre la dysplasie alvéolaire congénitale et la syphilis. En effet, dans nos cas de dysplasie alvéolaire congénitale, la réaction de Wassermann n'était positive ni chez la mère ni chez l'enfant. Il est vrai, que la réaction de Wassermann n'a pas été pratiquée chez l'enfant dans tous les cas. Par ailleurs nous n'avons non plus trouvé d'autres signes de syphilis dans les cas observés.

La dysplasie alvéolaire congénitale a une importance considérable quant à la viabilité du nouveau-né. Nous y avons déjà fait allusion en insistant sur le fait que cette altération diminue la surface respiratoire du poumon et conduit facilement vers l'anoxémie. À ce propos nous pouvons tirer d'intéressantes conclusions si nous remarquons que parmi les huit foetus nés vivants 75%, et de tous nos cas de dysplasie alvéolaire congénitale 81% (sur 11 cas examinés) sont morts au cours de la première journée. Par conséquent la dysplasie alvéolaire congénitale menace les nouveau-nés tout particulièrement pendant les premières heures c'est à dire les premières jours de la vie.

Résumé

1. Nous avons examiné histologiquement les poumons de 125 nouveau-nés. Nous avons trouvé trois cas graves, cinq cas de gravité moyenne et trois cas légers, soit en tout onze cas (8,8%) de dysplasie alvéolaire congénitale. Dans les cas graves le tissu pulmonaire est formé d'un mésenchyme congestionné dans lequel il n'y a que des alvéoles disséminées. Dans les cas légers on constate un épaississement des septums interalvéolaires.

2. La dysplasie alvéolaire congénitale, par suite de la réduction de la surface respiratoire pulmonaire, joue un rôle important dans la mortalité des nouveau-nés. Les 81% de nos cas sont morts dans les premières 24 heures. Nous en déduisons que la dysplasie alvéolaire congénitale menace les nouveau-nés surtout pendant les premières heures, c'est à dire les premiers jours de la vie.

3. La fréquence de la dysplasie alvéolaire congénitale n'est pas en relation avec d'autres anomalies, exception faite toutefois de la hernie diaphragmatique. En effet, dans 4 cas de hernie diaphragmatique nous avons toujours trouvé dans le poumon correspondant une dysplasie

alvéolaire congénitale grave. Nous estimons donc possible que des circonstances mécaniques puissent jouer un rôle dans l'étiologie de la dysplasie alvéolaire congénitale grave.

BIBLIOGRAPHIE

1. **MacMahon, H. E.:** (1948) Congenital alveolar dysplasia of the lungs. Am. J. Path. *24*, 919. — 2. **Kaufman, N.** et **Spiro, R. K.:** (1951) Congenital alveolar dysplasia of the lungs. Arch. Path. *51*, 437. — 3. **Potter, E. L.:** (1952) Pathology of the fetus and the newborn. p. 249. The year-book publ. Chicago. — 4. **Schuler, D.** et **Jakab, Zs.:** (1951) Újszülöttek lipoid pneumoniája. (La pneumonie lipoide des nouveau-nés.) Gyermekgyógy. *2*, 338. — 5. **Schuler, D.** et **Jakab, Zs.:** (1953) Tüdővérzések újszülöttekben (Les hémorragies pulmonaires des nouveau-nés.) Gyermekgyógy. *4*, 44. — 6. **Waddell, W. R.** (1949) Organoid differentiation of the fetal lung: a histologic study of the differentiation of mammalian fetal lungs in utero and in transplants. Arch. Path. *47*, 227.

РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДИСПЛАЗИИ В СМЕРТНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Д. ШУЛЕР и К. БАЛОГ

Авторы провели микроскопические исследования легких 125 новорожденных. Они нашли в трех случаях тяжелую, в пяти случаях среднюю, а в трех случаях незначительную альвеолярную дисплазию, т. е. всего в 11 случаях (8,8%) была обнаружена врожденная дисплазия. При тяжелых случаях ткань легких образует полнокровная мезенхима, в которой только разбросанно встречаются ячейки. В легких случаях видны толстые, межячеечные прослойки.

Врожденная альвеолярная дисплазия имеет значение с точки зрения смертности новорожденных, вследствие уменьшения дыхательной поверхности легких. Из исследованных случаев 81% новорожденных умер в течение первых 24 часов, из чего авторы делают то заключение, что врожденная альвеолярная дисплазия подвергает опасности новорожденного главным образом в течение первых часов, или же первых дней жизни.

Врожденная альвеолярная дисплазия не встречается чаще в связи с другими аномалиями развития, чем это обычно бывает. Исключением является только врожденная грыжа диафрагмы; в 4 исследованных случаях с грыжой диафрагмы авторы нашли в легких той же стороны всегда выраженную врожденную альвеолярную дисплазию. Следовательно авторы считают возможным, что при возникновении тяжелой дисплазии могут играть роль также и механические моменты.

Dezső *Schuler*, Budapest, IX., Tüzoltó utca 7/9. Hongrie
Károly *Balogh* jr., Budapest, VIII., Üllői út 26. Hongrie

Department of Histology and Embryology of the Medical University, Budapest
(Director : Prof. I. Törő)

BLOOD SUPPLY OF THE GANGLIA

Z. Szabó and *F. Bölönyi*

(Received April 17, 1954)

The present study about the angioarchitecture of the peripheral ganglia has the purpose of completing our previous investigations into the blood supply of the peripheral nerves. The question has a practical importance, because everywhere in the central and peripheral nervous system there exists a close correlation between blood supply and functional importance, and because attention is being directed more and more to the vascular pathology of the ganglia and to the examination of clinical manifestations connected with their changes.

The problem of the vascular supply of the ganglia has received little attention in the literature. Beside older descriptions of their visible blood supply, the most notable are *Bergmann*'s studies on the microscopical vascular conditions of the spinal ganglia, the coeliac ganglion and Gasser's ganglion. While *Nonidez* confined his investigations mainly to the arterio-venous anastomoses in the sympathetic ganglia of the dog, *Lattes* described hypertensive changes in the sympathetic ganglia without, however, discussing normal vascular conditions.

We are of the opinion that, to obtain a clear view of the ganglionic circulation, first the vascular supply of various human ganglia and their individual conditions must be examined, with special regard to the topography and architecture of the vessels. In addition, phylogenetical investigations are needed, comparing the blood supply of the ganglia according to species. Finally, after evaluating the results thus obtained, it should be established how can the circulation of the ganglia be influenced experimentally. Investigations of this kind would make it possible to elucidate a number of unsolved problems arising in the course of examinations exclusively concerned with the vascular pathology of the ganglionic blood supply.

In the present paper the first of the above points will be discussed, i. e. the vascular supply of the ganglia in human subjects, with especial regard to comparing the vascular system of the sympathetic and the spinal ganglia.

Material and Methods

The sympathetic and spinal ganglia of 4 newborn and 6 adult humans were examined. The infants were injected through the heart with Prussian blue according to the specification in Romeis' manual. The vessels of the ganglia have been examined in sections 100 micra thick. In adults, the superior and inferior cervical ganglia, the thoracic ganglia, the coeliac ganglion, the lumbar and the spinal ganglia have been subjected to examination in sections 150 micra thick treated with peroxidase.

Blood supply of the sympathetic ganglia

Investigating the macroscopic blood supply of the sympathetic ganglia, *Delamare* and *Tanasesco* found that the superior cervical ganglion collects its vascular supply from the ascending pharyngeal artery ; the medium cervical ganglion from the inferior thyroid ; and the inferior cervical ganglion, from the deep cervical artery, these arteries serving as permanent trunks of supply. At least one branch of the corresponding intercostal arteries supplies the blood to each of the thoracic ganglia. The supplying trunk is the one lying immediately above the ganglion. The abdominal and lumbar ganglia collect their blood supply likewise from the corresponding segmental vessel trunk, while the supply of the coeliac ganglion comes from the smaller branches of either the abdominal phrenic, renal, suprarenal or lumbar arteries. According to the authors cited, the macroscopic blood supply of the sympathetic ganglia is independent from that of the spinal ganglia, in spite of their common development.

Our own examinations were concerned with the microtopography and architecture of the vessels of the sympathetic ganglia. Lying in separate groups, these vessels form a number of vascular beds within the ganglia, an arrangement observable both in infants and adults. This pattern is especially marked in the superior cervical (Fig. 1) and the coeliac ganglia, while the vessels seem to be less sharply delimited in the stellate ganglion. An entirely different picture is presented by the vessels of the nerve fibres interweaving the ganglia, inasmuch as they form a fine network of anastomosing ascending branches, as has been reported in our previous papers on the blood supply of peripheral nerves. The vascular supply of the ganglionic cells is considerably richer than that of the nerve fibres passing through the ganglia, this difference being so conspicuous that in thick unstained preparations the areas with cell groups may be sharply distinguished from the nerve fibres on the basis of the number of vessels present (Fig. 1). The ratio of the vascular structure of the ganglionic cells to that of the surrounding nerve fibres is approximately the same as the ratio of the vessels in the basal nuclei to the angioarchitecture of the capsula interna.

The angioarchitecture of the sympathetic ganglia presents many a characteristic feature. The capillaries are thin. Apart from the large vessels in the centre of hilun-like vascular beds, no significant vascular dilatation is observable in infants, whereas in adults there are quite marked ampullary, cistern-

like vascular dilatations in each sympathetic ganglion : most of these wide vessels correspond in size to postcapillary veins. Their diameter is especially large in the superior cervical ganglion (Fig. 2) where the average diameter of

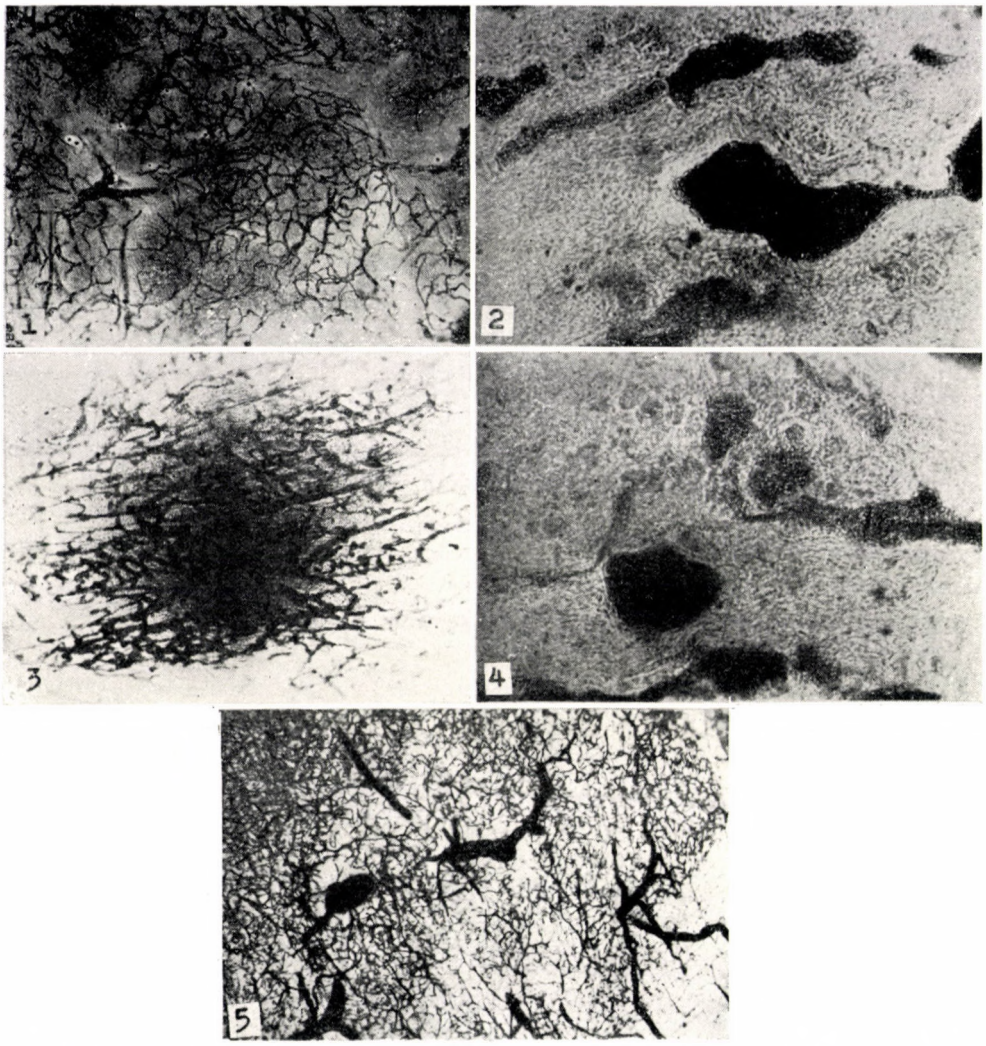


Fig. 1. Strongly detailed vascular system of ganglion cervicale superius. Gelatine injection ×80. Infant

Fig. 2. Broad venous sinusoids of superior cervical ganglion. Peroxidase reaction. ×120. Adult

Fig. 3. Dense, homogeneous vascular structure of spinal ganglion. Gelatine injection. ×80. Infant

Fig. 4. Sinusoids in spinal ganglion : though broad, they are considerably smaller than the sinusoidal vessels in the sympathetic ganglia. Peroxidase reaction. ×120. Adult

Fig. 5. Venous sinusoids in the caudate nucleus. China ink injection. ×40. Adult

100 ampullary vessels is 102,4 micra, while that of the venous sinusoids in the thoracic ganglia amounts to 90,9. These sinusoids can be found only among the densely packed vessels in the area of the ganglionic cells. The vascular pattern of the nerve fibres corresponds to the angioarchitecture of other nerves. The sinuses of the sympathetic ganglia are generally wider than those seen in the human spinal system and in hypothalamic nuclei.

Blood supply of the spinal ganglia

The blood supply of the spinal ganglia has been studied by *Bergmann* in some detail. He found the macroscopic blood supply of these ganglia to be collected from the spinal branch of the dorsal trunk of the segmental arteries, the venous blood being drained into the venous vertebral plexuses. The microtopographical conditions of the vessels in the spinal ganglia have not been examined by *Bergmann*.

Our own studies made in this respect have revealed that the vascular arrangement of the spinal ganglia was much more homogeneous than that of the sympathetic system, in harmony with the similar arrangement of the cells (Fig. 3). A separation of the vessels to distinct groups, similar to those described in the sympathetic ganglia, could not be observed (Fig. 3). The distribution of the nerve fibres in the spinal ganglia are perfectly identical with the general vascular conditions of the surrounding nerves, the situation in this respect being analogous to that described for the sympathetic system.

It has further been found that the vessels of the spinal ganglia are coarser, thicker, and their arborification more angular than those of the sympathetic ganglia. Small ampullary vessels can be observed in infants already. As regards adults, the spinal ganglia, too, contain marked ampullary venous sinusoids, as has been reported also by *Bergmann*. These sinusoids are however, considerably smaller than those in the sympathetic ganglia (Fig. 4). Whereas the diameters of the latter average 102,2 and 90,9 micra, respectively, the average diameter of the spinal sinusoids does not exceed 53,3 micra, approximately one half of the value found for sympathetic sinusoids. We have further observed that whereas the number of capillary loops was 123 per square mm in the sympathetic ganglia, this number averaged 231 in the spinal ganglia*. The capillary density in spinal ganglia is therefore approximately the double of the density in sympathetic ganglia.

* We have used the following method for ascertaining these figures. The capillary loops seated in the ganglia were, for simplicity's sake, assumed to form rectangles, and using the average lengths of their longer and shorter sides, respectively, the average area of the loops expressed in square micra was obtained. From this value was computed the number of capillary loops over an area of 1 square mm.

Discussion

Hagen has reported in a recent paper on the vascular pathology of the sympathetic ganglion that in cases of a spontaneous gangrene of the vessels, the ganglionic cells were destroyed over certain areas. He has also described the histopathological changes occurring in the ganglia in connection with obliterating endarteritis. Concerning these pathological processes we want to point out that the vessels in the sympathetic ganglia form separate groups around each of the larger vessel-trunks. If we compare this vascular arrangement with the more uniform vascular structure found in the spinal system where there is a marked anastomosis even between the larger vessels we are inclined to regard the sparsely anastomizing separate vascular groups of the sympathetic ganglia as functional terminal blood channels. These morphological observations might serve as a base for the appreciation of the vascular-pathological lesions in the sympathetic ganglia. It also deserves attention that the vascular supply of the spinal ganglia is about twice as rich as that of the sympathetic ganglia. Our previous investigations into the blood circulation of the nervous system have repeatedly confirmed that the degree of the vascular supply of any particular nervous area is in direct proportion to its functional importance. The motor cortex possesses many more vessels than, for instance the polar area ; the rich vascular structure of the hypothalamic neurocrine nuclei contrasts vividly with its surroundings ; in birds the functionally important cerebellum is the area most abundantly vascularized ; the areas of the peripheral nerves exposed to mechanical stress are likewise rich in blood vessels. The abundant vascularization of the spinal ganglia might also be explained by functional differences.

Before concluding the problem of the sinusoidal broad vessels observed in the ganglia should be discussed. Describing venous sinusoids of this kind in the spinal ganglia and in the coeliac ganglion, *Bergmann* suspected them to be pathological structures substituting ganglionic cells which gradually disappear with advancing age. He supposed that, filled with blood, these broad vessels exerted a pressure on their surroundings thus leading to degeneration and destruction of the adjacent neurons. Reporting on hypertensive vascular lesions in the ganglia, *Lattes* considered the system of venous sinusoids as arteriovenous anastomoses with the function of regulating the blood pressure. *Nonidez*, too, described the venous sinusoids in the sympathetic ganglia of the dog as the venous part of arterivenous anastomoses. None of the authors mentions a difference in size between the sinuses of the two systems. We cannot completely agree with either of the authors as regards the problem of venous sinusoids. We believe that the special structure in question cannot be explained unless vascular conditions in other nervous areas too are taken into account. The sinuses in the ganglia show a striking resemblance to the sinusoidal vessels as found in the spinal system of man and of the members of the phylogenetic row (Fig. 5),

as also to the sinuses of the neurocrine nuclei in the hypothalamus, it being characteristic of these sinuses that, absent in infants, they appear in adult age. As the cytoarchitecture, so also the angioarchitecture of the phylogenetically more remote nervous areas presents a different pattern in so far as they are provided with large, broad, in some places sinusoidal vessels. We suggest that, apart from possible functional uses, the large sinusoids form a normal part of the sympathetic ganglia as phylogenetically ancient nervous areas. This would explain the smaller size of the sinusoids in the phylogenetically more recent spinal ganglia.

Summary

(i) The vessels of the sympathetic ganglia form separate groups. Such vascular groups surround larger vessels which may be considered functional terminal arteries. The vascular pattern of the spinal ganglia is more homogeneous.

(ii) The capillaries in the spinal ganglia are twice as densely packed as those in the sympathetic system. This phenomenon might be explained by functional differences.

(iii) Broad, venous sinusoids are observable both in the sympathetic and the spinal ganglia. The width of sinuses in the sympathetic ganglia considerably exceeds that of the sinuses in the spinal system.

REFERENCES

1. **Bergmann, L.—Alexander, L.:** (1941) Vascular supply of the spinal ganglia. Arch. of Neur. and Psychiatry, *46*, 761—782. — 2. **Bergmann, L.:** (1943) The blood vessels of human celiac ganglia and changes in their vascular pattern associated with age. Anat. Rec. *85*, 117—133. 3 **Bölönyi, F.:** (1951) The blood supply of the ganglion system of the brain stem in the light of philogenesis *1*. 445—459. — 4. **Darwin, F.:** (1874) Contribution to the anatomy of the sympathetic ganglia of the blasser in their relation to the vascular system, Quar. J. of Microscop. Science *14*. 109. — **Delamere, G.** et **Tanasesco:** (1906) Étude sur les artères du sympatique céphalic, cervical, thoracique et abdominal. J. de l'Anat. et Physiol *42*. 97—107. **Hagen, E.:** (1949) Beobachtungen zur pathologischen Histologie des vegetativen Nervensystems bei verschiedenen Erkrankungen des Gefässapparates. Zsch. f. Anat. u. Entwickl. *114*, 420—438. — 7. **Lattes. R.:** (1948) Vascular proliferations with features of arteriovenous anastomoses in sympathetic chain of hypertensive patients. Am. J. Path. *24*, 177—193. — 8. **Möllendorff, W.:** (1928) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. IV. I. Teil, Berlin, Springer. — 9. **Nonidez, J. F.:** (1942) Arterio venous anastomoses in the sympathetic chain ganglia of the dog. Anat. Rec. *82*, 593—608. — **de Souza, M.:** (1932) Contribution à l'étude de la vascularisation du système nerveux organo-végétatif. Ann. d'Anat. path. et d'Anat. norm. médico-chirurg. *9*, 976—977. — 11. **Szabó, Z.—Bölönyi, F.:** (1951) The blood supply of the nerves in the lower extremity. Acta Morph. Hung. *1*, 347—359. — *16:* Id: (1952). On the blood supply of the nerves of the upper extremity, Acta Morph. Hung. *2*, 1—9.

КРОВОСНАБЖЕНИЕ НЕРВНЫХ УЗЛОВ

З. САБО и Ф. БЁЛЁНЬИ

1. Сосуды симпатических узлов расположены в нескольких отдельных группах. Отдельные группы сосудов окружают большие кровеносные сосуды, которые можно рассматривать как функциональные концевые артерии. Сосудистая структура спинномозговых узлов более гомогенная.

2. Густота капилляров спинномозговых узлов приблизительно двойной густоты капилляров симпатических узлов. Этот факт, повидимому, объясняется функциональными разностями.

3. В симпатических и спинномозговых узлах встречаются синусы с крупными венами. Синусы симпатических узлов значительно крупнее синусов спинномозговых узлов.

Zoltán *Szabó*, Budapest, IX., Tüzoltó utca 58. Hungary
Ferenc *Bölönyi*, Debrecen, 12. Anatómia, Hungary

Department of Histology and Embryology of the Medical University, Budapest *(Director : Prof. I. Törő)* and Department of Experimental Physics of the University, Debrecen *(Director : Prof. S. Szalay)*

CHANGES IN RETICULOENDOTHELIAL STORAGE DURING ONTOGENESIS WITH PARTICULAR REGARD TO STORAGE IN THE LIVER

(Investigations with traced bismuth trisulphide colloid)

T. Barka, L. Kertész, Z. Pósalaky and *B. Aros*

(Received April 24, 1954)

Introduction

There are few data concerning the changes occurring in the function of the reticuloendothelial system during ontogenesis. It is known from earlier microscopic examinations performed with vital dyes and colloids that in embryonic life many cells are endowed with a phagocyting and colloid-storing capacity which is ascribed to the reticulo-endothelial cells *(Okkels, Beard, Hanan, Schwarz, Dellepiane, Becker* etc.). To our best knowledge, no systematic and above all no quantitative investigations have been made into this question. That reticuloendothelial activity should not be characterized with misleading microscopic pictures but with exact quantitative data has often been urged in the literature of recent years (*Halpern* et al., *Jancsó* et al., *Törő* et al., etc.). This has prompted us to make experiments with RaE-traced bismuth trisulphide colloid in hens in the different periods of ontogenesis. The present paper gives a brief account of recently acquired data referring to changes in the storing function of the reticuloendothelial system during ontogenesis.

Some of the authors who observed the distribution of isotope or traced colloid under different conditions do not mention reticuloendothelial function, while others again bring the conditions of the distribution into correlation with the storing function of the reticuloendothelial system. In our opinion, reticuloendothelial activity plays a decisive role in the distribution of the colloids within the organism, albeit other factors, such as haemodynamic ones, or the permeability of vessels, are also of influence. For that very reason, the conditions of colloid distribution offer valuable clues as to reticuloendothelial function.

Investigation in the embryonic stage of the ontogenesis into the function of the reticuloendothelial system involves special technical difficulties, especially in mammals.

In the course of the present investigations and when evaluating the experimental results it became clear that the difficulties are greater than expected and that the question investigated is an extremely complex and complicated one.

Hence the published results are intended to raise certain aspects of the problem rather than to establish a definite opinion. The mentioned difficulties will be dealt with in the discussion. Our results have, however, seemed worth publishing since identical data could not be found in the literature and since they might present a basis for further studies.

Material and Methods

Bismuth trisulphide colloid traced with RaE was used in the experiments. Preparation of the colloid and execution of the measurements were as follows.

From a RaD standard solution the RaE (radio-bismuth) in radioactive decay equilibrium is settled in H_2 stream onto a Pt-disc from where it is dissolved with concentrated HNO_3 and evaporated. The activity on the disc is taken up into a freshly prepared solution of about 40 mg of Bi-lactate per 100 ml, containing 0,2 per cent gelatine. Then, with continuous stirring, at 0°C, an equal volume of Na_2S solution 10 per cent in excess is added in a thin jet. Thereafter the solution is adjusted with 0,1 n NaOH to pH 7. Accordingly, the end concentration was on the average 20 mg for bismuth and 1 per cent for the gelatine stabilisator. When kept under sterile conditions the colloid showed flocculation only after 2 to 3 weeks. Its specific activity was ~2,5 μC/ml of colloid.

Measurement of RaE radiation was carried out with a Geiger—Müller end-window counter tube equipment, described in an earlier paper. For measurement the material was prepared in standardized glass dishes. Smaller samples (0,1 to 0,2 g) were dryed after dissolution in concentrated HNO_3 and a few drops of perchloric acid. More voluminous material was concentrated either by incineration or by digestion with nitric acid and sulphuric acid. If necessary, the self-absorption of the sample was also taken into account.

The experiments were carried out in chick embryos of different ages, in one-day chicks and in hens. Embryos and chicks of the identical strain were used in each series of experiments.

In chick embryos the colloid was injected into the chorioallantoic vein. A mediumsized chorioallantoic vein and the direction of the blood stream were marked over a lamp on the shell of eggs incubated for various periods. At the marked area a few mm of the shell were removed above the vein, taking care not to injure the shell membrane. After making the shell membrane transparent by means of paraffine oil, the vein running underneath it became visible. The colloid was injected in the direction of the blood stream. A tuberculin syringe was connected by a thin rubber tube with a 0,1 ml pipette bearing a 0,001 ml graduation, and to the tapering end of the pipette a fine hypodermic needle was adjusted with a rubber tube. After the needle had been introduced into the vein the injection was performed by carefully turning the piston of the tuberculin syringe. In this way is was possible to perform the injection with a precision of 0,001 ml and to estimate 0,0001 ml. When extracting the cannula, some fluid always escapes. This reduced the precision of the injection to 0,001 to 0,002 ml. With 30 mg of bismuth colloid per 100 ml, this corresponds to about a precision of 0,2 μg. The cannula was extracted from the vein only after the colloid had been obviously carried off by the blood stream. At extraction haemorrhage is bound to arise. It was found that this extravasated blood, the adjacent shell membrane, and the chorioallantois may contain 1 to 15 per cent, in some cases even 20 per cent, of the injected activity. Since this amount had not passed into the embryo, the percentage of the colloid content of the single organs was computed by subtracting this amount from the injected one.

The amount of colloid injected as indicated in the Tables always means the difference between the colloid injected and the amount that remained at the site of the injection.

After injection the eggs were placed back into the incubator, then at the time set, mostly two hours following the injection, the embryos were removed from the eggs, exsanguinated through the umbilical vessels and dissected. This met with great difficulties, especially in the case of young embryos considering that embryonic organs are extremely soft and loose. Removed organs may contaminate each other and this can change the activity values.

From among the abdominal organs the liver is the easiest to isolate. The colloid storing capacity of the liver is great, hence the slight contamination by the adjacent organs is negligible. Quite different is however the position with the contaminating effect of parts that become detached when excising the liver. If, for instance, a small liver particle remains attached to the digestive tract, it may, owing to its high colloid content, greatly alter the true values. Owing to the aforesaid difficulties the wet weight of the organs was measured in part of the experiments

only. In the rest the embryos were fixed before dissection in Carnoy's fluid. (In general, the brain, eyes, liver, heart, spleen, digestive tract, lungs, urogenital apparatus, trunk, limbs, head and neck were isolated. In quite immature embryos the spleen was not examined separately. In some cases the activity of the chorioallantois, of the yolk sac and of the amnion fluid was also estimated.)

One-day old chicks were injected with the colloid into the jugular vein, after having made a small incision on the skin of the neck without anaesthesia. The chicks were exsanguinated two hours later and dissected into organs.

With hens the injection was given into the wing vein and they were exsanguinated two hours later. In order to ascertain the speed of the colloid's disappearance from the blood, blood samples were repeatedly taken from the prepared carotid artery by means of always fresh glass cannulas in one hen. Chick embryos were injected with an activity of about 0,1, to 0,4 μ C in 0,05 to 0,1 ml of colloid ; into one-day old chicks activity of about 0,5 to 1,0 μ C in 0,5 ml of colloid ; and into hens an activity of about 2 to 4 μ C was injected in 1,0 ml of colloid.

Experimental results

The main purpose of the experiments was to study the changes occurring in the storing capacity of the liver. Therefore, in the first series of experiments liver storage was examined at different intervals following the injection. According to the results shown in Table I and Fig. 1, storage in the liver attains its maximum at about 2 hours after the injection, to decrease from then on. The colloid content of the entire embryo is the highest similarly at about the 2nd

Table I

Variations in the colloid content of the liver and of the embryonic parts minus liver in 11- and 17-day embryos, following injection of colloid

Embryo		Wet weight of liver in μg	Amount of colloid injected into the embryo in μ	Time elapsed between injection and killing	Amount of colloid stored in the liver in μg	Storage in liver in percents	Percentile storage of liver per 100 mg	Total storage of embryonic parts minus liver in μg	Total storage of embryonic parts minus liver in %	Amount of colloid recovered in the embryo in μg
age	weight in g									
11	4,10	69,0	6,24	0h15′	0,61	9,82	14,23	0,40	6,42	1,17
11	3,30	52,0	6,00	1h00′	0,95	15,98	30,73	0,68	11,47	2,18
11	3,81	70,0	4,88	2h00′	1,09	22,34	31,91	1,41	28,97	4,03
11	2,50	37,0	9,89	6h00′	0,97	9,84	26,60	1,05	10,62	2,19
11	4,60	99,0	5,13	15h52′	0,69	13,52	13,65	1,29	25,25	3,39
17	15,95	383,0	9,46	0h28′	1,48	15,70	4,10	1,39	14,76	3,48
17	15,45	352,0	9,43	1h10′	2,18	23,14	6,57	0,99	10,57	4,00
17	15,60	434,0	8,72	2h10′	3,49	40,03	9,22	1,21	13,96	6,04
17	18,30	434,0	9,00	3h10′	2,45	27,21	6,26	1,42	15,82	4,73
17	17,80	456,0	10,01	4h00′	3,70	37,00	8,11	1,08	10,81	4,83
17	17,65	432,0	9,66	6h20′	2,61	27,04	6,25	1,43	14,90	4,45
17	21,25	528,0	9,40	22h05′	2,37	28,21	5,34	1,06	12,69	3,89

hour (as to absolute quantity as well as in comparison with the amount injected). This shows that the distribution of the colloid changes rapidly between the embryo and the extraembryonic parts. The liver seems to play an important role in this changes because it was found that the excreting capacity of the liver

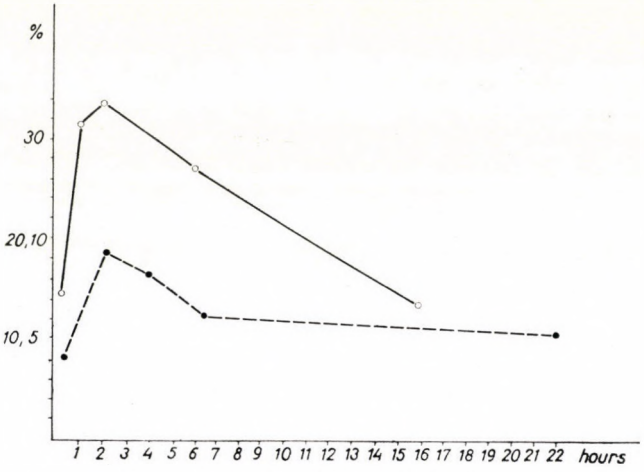


Fig. 1. Variations in time of liver storage after injection in 11 (————) and 17-day old (— — —) chick embryos. Ordinate : Percentage of injected activity (per 100 mg of wet liver) Abscissa, time elapsed since injection

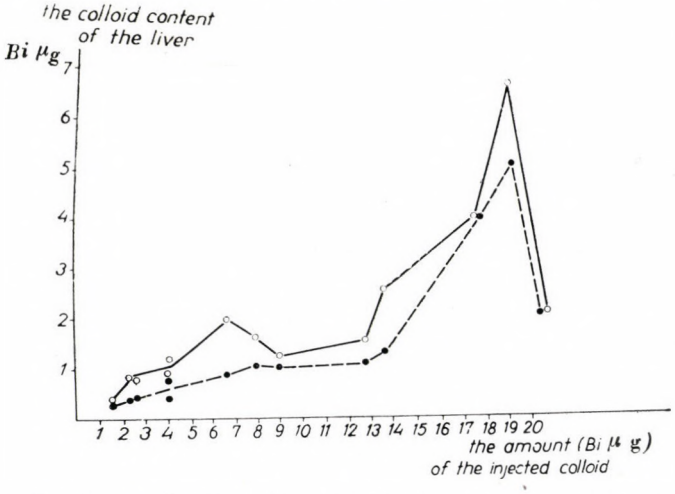


Fig. 2. Correlation of colloid injected and the amount stored in the liver

is rapid and considerable, in agreement with our previous observations made with vital dyes and India ink. In further experiments the embryos, as well as the chicks and the hens, were killed in the 2nd hour, since, as judged from the disappearance of the colloid from the blood, storing processes are completed by the

2nd hour (Fig. 3). In adult animals, excretion of the colloid stored in the liver is a slower process.

In adult animals the correlation between the amount of colloid injected and that stored in the liver was within certain limits a direct one. (*Törő*, *Barka*, *Aros*, *Velősy*.) This question was studied also in 11-day old embryos. In spite of the scattering experimental results it could unequivocally be ascertained that by increasing the amount of the injected colloid the quantity stored in the liver increases too. In 11-day old embryos the amount of colloid stored in the liver increases up to the injection of about 20 mg of bismuth when the bismuth stored in the liver amounts to about 7μg (Fig. 2). It was not determined what heights the blood colloid level attains 2 hours after various amounts of colloid have been injected. It might occur, particularly after injecting a large amount of colloid, that such an increase of the blood level will ensue that, considering the high blood content of the liver, the true storage value will be raised. In our opinion, however, this will not disguise the aforesaid correlation.

The distribution of the bismuth colloid was investigated in two groups of embryos of different age. In the first group the embryos were fixed in Carnoy's solution before dissection. In the second group, made up of 11- and 18-day old chicks, the wet weight of the organs was also measured. The experimental results are presented in Tables II and III.

Table II

Distribution of traced bismuth trisulphide colloid in the organs of chick embryos of different ages, 2 hours following the injection of colloid

Age of the embryo	Amount of colloid injected into the embryo in μg	Colloid content of the organs of the embryo in per cents										Colloid content of foetal membranes μg	Amount of recovered colloid in per cent
		liver	eyes	brain	head, neck	heart	spleen	digestive tract	lungs	urogenital apparatus	trunk and limbs		
8	7,83	2,5	0,3	0,25	2,1	0,47		0,24	0,13	0,8	1,4	0,49	19,4
9	6,87	7,8	0,6	0,36	2,8	0,40		0,40	0,20	1,1	3,2	1,63	39,4
9	8,19	6,5	0,4	0,6	1,1	0,30		0,10	0,10	0,8	1,6	1,14	26,3
10	6,50	9,3	0,6	0,3	2,0	0,50		0,30	0,20	1,2	5,5	1,87	51,1
10	5,96	8,0	0,6	0,4	2,2	0,30		1,00	0,60	1,0	2,2	3,05	76,2
10	5,45	10,6	2,2	0,9	0,8	0,70		0,90	0,30	3,4	6,5	0,62	48,6
10	5,74	11,7	1,3	1,8	2,9	0,30		0,60	0,30	4,4	3,9	1,41	56,3
14	12,15	33,4	0,5	0,5	4,7	0,50	0,5	0,40	0,30	—	6,3	3,95	81,6
15	6,03	31,1	0,8	0,6	5,7	0,60	0,3	0,90	0,30	1,8	7,4	0,77	66,2
17	7,80	33,3	0,4	0,2	5,1	0,2	0,9	0,40	0,30	1,0	6,9	1,87	73,0
19	7,67	51,8	—	0,4	2,6	0,3	0,5	0,80	0,25	0,6	2,3	1,19	75,3
19	8,34	65,0	0,4	0,3	6,5	0,6	1,3	1,2	0,50	0,8	2,9	0,58	86,5

Table III

Distribution of traced bismuth trisulphide colloid in the organs of 11- and 18-day old chick embryos, 2 hours following the injection of colloid

Age of the embryo (day)	Amount of colloid injected into embryo, in μg	Colloid content of the embryo in per cents										
		chorio-allan-tois	liver	eyes	brain	neck	heart	spleen	digestive tract	lungs	uro-genital appa-ratus	other organs
18	19,76	2,63	20,54	0,26	0,11	—	0,13	0,53	1,1	0,34	1,30	—
18	19,91	2,82	17,88	0,18	0,08	—	0,15	0,82	0,5	0,43	1,48	—
18	19,49	6,18	13,66	0,17	0,06	—	0,09	0,44	0,99	0,21	0,42	—
18	19,56	2,12	23,46	0,14	0,07	—	0,14	0,7	0,65	0,19	0,69	—
11	8,32	1,05	8,57	0,66	0,33	0,75	0,16	—	0,26	1,14	1,47	8,69
11	8,82	8,78	2,64	0,53	0,84	1,07	0,45	0,02	0,20	0,12	0,62	4,04
11	9,38	7,45	0,83	—	0,05	—	0,15	—	0,05	0,07	0,11	1,58
11	8,90	4,62	4,69	—	0,19	—	0,26	—	0,18	0,15	0,90	—
11	8,53	2,988	7,16	—	0,22	—	0,33	0,19	0,21	0,18	1,08	—

All the 8 to 19 days old embryos but one were given 5,4 to 8μg of colloid. From the experimental results it was learned that solely the storage of the liver increased gradually. Of the injected 7,8μg of colloid the 8 day old embryo is able to store 0,2 μg in the liver, while the 19-day old embryo of 7,6 μg of colloid, thus from an approximately identical amount is able to store 3,8 μg, viz. about 20 times more then the younger one. Since during the period of 8 to 19 days the weight of the liver increases to about fifty times its initial value, storage computed to weight unit decreases. A considerable amount of colloid is contained in addition in the urogenital apparatus, the trunk, the limbs, as well as in the head and the neck. Apart from the liver, no regular changes could be observed in the storage of other organs. The fact must by no means be left out of consideration that the organs in question are considerably growing over the investigated embryonic period, hence the amount of the colloid stored evidently decreases in relation to weight. It is well-known that with ontogenesis and parallel with differentiation certain cells lose their phagocyting and storing capacity. The eyes and the brain also displayed some low activity. The quantities contained, especially in the eyes, were however, so small that they might have been due to contamination by blood, amnionic fluid, etc. As shown in the Table, merely a fraction of the injected colloid was recovered in the embryonic organs worked up. According to some tentative examinations, a considerable portion of the colloid was stored in the extraembryonic parts, partly in the yolk sac and partly in the chorionallantois. Some of the colloid was found also in the amnionic fluid (in

certain cases the amnion fluid contained 0,5 to 3 per cent of the colloid). It was not examined whether the colloid enters the yolk sac or is stored only in its wall. Parallel with the growth of the embryo the amount of colloid recovered from it (19 to 86 per cent) also increased.

Essentially similar findings were yielded by the embryos presented in Table III. In these, too, storage was the most considerable in the liver and the urogenital apparatus, while in 18-day old embryos the colloid content of the lungs was also remarkable. Comparing the values to weight, the most intensive storage occurred in the spleen, the liver and the mesonephros. Although the highest storage per weight was observed in the spleen, on account of the low weight of that organ its colloid content is negligible in the distribution of the whole amount of injected colloid. It is seen in the Tables that the divergence of parallel experiments was marked. We shall come back to the causes of this in the discussion. Still greater was the discrepancy if the amount of the colloid was computed to weight. These values are not shown in the Tables.

Table IV

Distribution of traced bismuth trisulphide colloid in the organs of 1-day old chicks and hens, 2 hours following injection of colloid

	Amount of injected colloid in	Percentage of the colloid content of organs										
		liver	brain	heart	spleen	lungs	kidney	thymus	bone-marrow	bile + gall bladder	blood of 2 hours	yolk-sac
One day old chick	21,9	55,11	0,13	0,28	1,47	0,5	2,05	—	—	0,03	1,58	1,54
	21,9	63,40	0,05	0,22	1,02	0,45	1,98	—	—	0,04	1,02	1,76
	21,9	68,64	0,05	0,19	1,61	0,53	2,76	—	—	0,09	1,01	0,72
	21,9	62,04	0,07	0,27	2,46	1,52	2,47	—	—	0,07	0,97	—
	21,9	51,53	0,09	0,50	1,84	0,59	4,62	—	—	0,14	1,56	1,03
Mean		60,15	0,08	0,29	1,68	0,72	2,78	—	—	0,04	1,23	1,26
hen	242,32	56,44	—	0,03	0,62	0,19	3,76	0,01	0,06	0,05	0,07	—
	228,20	66,70	—	0,02	0,56	0,19	9,58	0,07	0,09	0,02	0,03	—
	130,20	72,20	—	0,03	0,39	0,19	3,35	0,03	0,07	0,03	0,03	—

For the sake of comparison the distribution of the colloid was studied also in one-day old chicks and in hens. In Table IV it is shown that, both in the one-day old chick and in the hen, about 60 per cent of the injected amount of colloid is stored in the liver. In 18-day old embryos liver storage shows about the same rate. Both in one-day old chicks and in hens the storage rate proceeds in the order liver, kidney, spleen, lungs. In one-day old chicks the unresorbed yolk-sack wall contains a considerable amount of colloid, approximately the amount

stored in the spleen or in one kidney. In the embryo as well as in the one-day old chick and in the hen the bile contained colloid as early as in two hours, a sign indicative of prompt excretion. In a hen the speed of disappearance from the blood of the colloid was determined in blood samples taken serially from the carotis artery. The findings were similar to those previously observed in rabbits, showing the disappearance of metal colloid from the blood (Fig. 3). (*Barka, Pósalaki, Kertész.*)

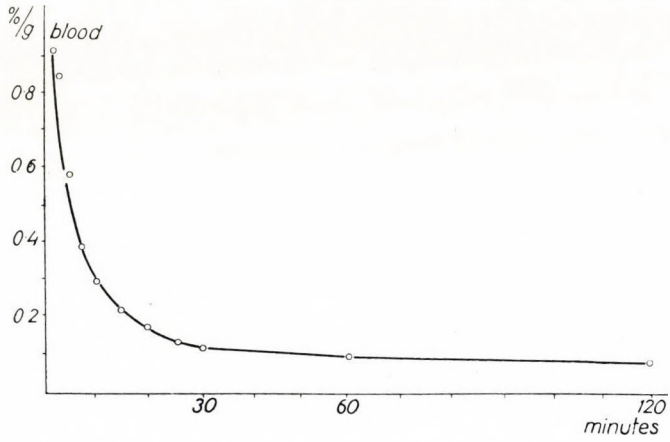


Fig. 3. Disappearance from the blood of intravenously administered BiS_3-colloid in a hen. Ordinate : percentage of colloid in 1 g of blood as compared with the amount of colloid injected. Abscissa, time (minutes), taking of blood after the injection

Discussion

First of all, the possibilities of evaluating the findings and the conditions of the great divergences will be discussed. As already mentioned in the introduction, studying embryonic reticuloendothelial function involves great difficulties. Some of these are inevitable and lead to a wide scattering in the results. The formost of these are as follows.

a) Considerable differences exist between the state of development and the weight of the embryos, even if the eggs have originated from the same strain. Since the state of development of the embryo cannot be known in advance, the amount of colloid to be administered cannot be computed per weight.

b) There are considerable differences in the state of development of the extraembryonic parts. Since a considerable part of the colloid is stored in the foetal membranes it is only natural that its distribution is influenced by the state of development of the extraembryonic parts.

c) As already mentioned, various quantities of colloid may remain at the site of the injection. These quantities cannot be controlled, so that the amounts

of colloid actually passing into the embryos are different even if the amounts injected have been identical.

d) The already mentioned difficulties met with when dissecting the embryo into organs. (Loss of material, contamination).

e) The inaccuracy of weighing, due above all to desiccation during microscopical preparation. This loss may amount to as much as 20 per cent.

f) Errors occurring during injection, incineration, transferring, radioactive measurements. In our opinion, these factors consitute the smaller part of the errors.

The factors just mentioned are the cause of the great divergences observed in parallel experiments. Part of the divergences can be compensated with an unusually high number of experiments. Further experiments are needed in order to reduce the sources of error.

It could unequivocally be ascertained from the experiments that in embryonic life, too, the liver is the principal storing organ beside the foetal membranes. 17—19-day old embryos, one-day old chicks as well as hens store in the liver, an almost identical fraction, about 60 per cent of the injected colloid. In earlier experiments it was already observed in rats and rabbits that, within a fairly wide range, the amount of colloid stored in the liver always to the same percentage of the quantity injected. It is thought that this percentage depends on the character of the metal colloid injected, above all on its dispersity, as well as on the activity of the reticuloendothelial system of the animal in question. In experiments performed with radioactive chromium phosphate, *Gabrielli* reached a similar conclusion. From the present experiments it appears that the same characteristic distribution of the colloid stored occurs also in the hen. This characteristic distribution dates accordingly from as early as the end of the embryonic life.

The storing capacity of other organs is negligible in comparison with the liver. If, however, storage is computed according to weight, the spleen, the mesonephros, and the lungs are also capable of accumulating a considerable amount of colloid.

When evaluating the present experiments it must be taken into account that the distribution of a colloid depends not only on the activity of the reticuloendothelial system but is also influenced by permeability conditions. Permeability is a particularly important factor in the distribution of colloid in embryonic organs, such as the brain. It is only natural that if, for instance, the brain contains colloid, this may just as well be due to the permeability of the cerebral vessels than to the activity of the reticuloendothelial system.

The experiments reported were undertaken with the purpose of collecting data on the changes in reticuloendothelial activity during ontogenesis. It must be pointed out that there is no generally applied and accepted index by means of which reticuloendothelial activity could be characterized. Therefore the

problem is difficult to formulate. According to *Törő* et al., the reticuloendothelial apparatus cannot be considered uniform and its parts built into the single organs are endowed with special functions. Consequently, their function cannot be characterized by the same factor.

In order to ascertain the changes occurring in the reticuloendothelial activity of the liver during ontogenesis, the following experiments could be undertaken.

(i) Subsequent to the injection of a medium amount of colloid (determined in a preliminary experiment) the variations in time of liver storage should be investigated, viz. the point of time when the amount stored reaches its maximum.

(ii) The amount of colloid saturating the reticuloendothelial system of the liver without any severe toxic effect at the time of maximum storage should be determined, viz. the maximum amount of colloid that the liver is capable of storing.

(iii) The distribution of the colloid should be determined after half the dose saturating the reticuloendothelial system, with special regard to the investigated organs, in the present case the reticuloendothelial system of the liver, so that the fraction of the colloid stored in the liver should be established.

(iv) The activity of the whole reticuloendothelial system should be determined on the basis of the colloid's disappearance from the blood. The experiment should be carried out with half the amount of the colloid saturating the liver.

The above four experiments performed in different periods of the ontogenesis would make it possible to characterize the variations in the storing functions.

Summary

RaE traced bismuth trisulphide colloid was prepared and its distribution was examined in the chick embryo subsequently to injection into the chorioallantoic vein. It was determined that both in 11-day and 17-day old embryos storage in the liver reaches its maximum in 2 hours. The amount of colloid stored in the liver is, within certain limits, the function of the amount of colloid injected. During ontogenesis it is only in the liver that the colloid storing capacity increases significantly, in the other organs no systematical change was observed. In 18-day old embryos and adult animals storage of colloid is similar. The results attained and the difficulties of quantitative investigation into embryonic function are discussed.

REFERENCES

1. **Barka, T., Pósalaky, Z., Kertész, L.:** (1952) Distribution of traced lead salt colloid in the reticuloendothelial organs. Acta Morph. Hung. *2* : 267—274. — 2. **Barka, T., Szalay, S., Pósalaky, Z., Kertész, L.:** (1952) Quantitative histochemical determination of phosphatase by means of radioactive lead. Acta Anat. *16* : 45. — 3. **Beard, J. W., L. A. Beard:** (1927) The phagocytic activity of endothelium in the embryo chick. Am. J. Anat. *40* : 295—315. — 4. **Becker, J.:** (1928) Ausbildung und Leistung des retikuloendothelialen Systems im jugendlichen Körper. Ztschr. ges. exp. Med. *61* : 728—747. — 5. **Dellepiane, G.:** (1930) Sulla attivita funzionale del systema reticuloendotheliale nella vita fetale. Riv. Patol. Sper. *5* : 220—223. — 6. **Gabrieli, E. R.** : (1952) The distribution of radioactive chromium phosphate in tissues of rodents following intra-

venous injection. Acta Path. Microbiol. Scand. *31* : 195—204. — 7. **Halpern, B. N., Biozzi, G., Mené, G.:** (1950) Technique d'étude quantitative de l'activité granulopexique du système reticuloendothelial. C. R. Soc. Biol. *144* : 232. — 8. **Hanan, E. B.:** (1926—27) Absorption of vital dyes by the fetal membranes of the chick. I. Vital staining of the chick embryo by injections of trypan blue into the air chamber. Am. J. Anat. *160* : 227. — 9. **Jancsó, M.:** (1947) Histamine as a physiological activator of the reticulo-endothelial system. Nature. *160* : 227. — 10. **Okkels, H.:** (1931) Experimentell-embryologische Untersuchungen über die Kupfferschen Sternzellen bei Hühnerembryonen. Arch. exp. Zellforsch. *10* : 73—81. — 11. **Schwartz, A. L.:** (1938) Mesenchyme reaction in embryos. Bull. Biol. Med. exp. *6* : 266—68. — 12. **Törő, I., Barka, T., Aros, B., Velősy, Gy.:** (1951) Beiträge zur Biologie und Messung der Aktivität des retikuloendothelialen Systems n der Leber. Acta Physiol. Hung. *2* : 121—162.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ НАКОПЛЕНИЯ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО АППАРАТА ВО ВРЕМЯ ОНТОГЕНЕЗА, С ОСОБЫМ УЧЕТОМ НАКОПЛЕНИЯ ПЕЧЕНИ

(Исследования меченым коллоидом трехсернистого висмута)

Т. БАРКА, Л. КЕРТЕС, З. ПОШАЛАКИ и Б. АРОШ

Авторы производили коллоид трехсернистого висмута, меченый при помощи RaE и исследовали распределение этого коллоида в зародыше цыплят после его впрыскивания в хориоаллантоидную вену. Они установили, что накопление печени достигает своего максимума 2 часа после впрыскивания, как у 11 дневного, так и у 17 дневного зародыша. Количество накопленного коллоида является в известных пределах функцией количества впрыскиванного коллоида.

Во время онтогенеза значительно повышается только способность печени к накоплению коллоидов, у остальных органов не было установлено закономерного изменения. В случае 18 дневных зародышей и взрослых животных наблюдается подобное накопление коллоидов.

Авторы подробно излагают свои результаты и трудности при количественных ретикуло-эндотелиальных исследованиях у зародышах.

Tibor *Barka*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58., Hungary
László *Kertész*, Debrecen, Bem tér 18/a. Hungary
Zoltán *Pósalaky*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58., Hungary
Béla *Aros*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58., Hungary

2nd Department of Surgery *(Director: Prof. E. Hedri)* and 2nd Department of Pathological Anatomy and Histology *(Director: Prof. L. Haranghy)* of the Medical University, Budapest

EXPERIMENTAL DATA TO THE PATHOGENESIS OF GASTRIC HAEMORRHAGE

I. Csillag, R. Gergely and *H. Jellinek*

(Received May 2, 1954)

Introduction

Ever since *Hunter* (1772) numerous researches have been concerned with the digestive effect on living tissues of gastric juice. The problem has many a clinical implication. The pathogenesis and healing of peptic ulcer; perforation of gastric ulcer into the pancreas, liver, gall bladder, etc.; the course of gastric perforation; the effect on adjacent tissues of the gastric contents flowing out after perforation; the ulcer developing following anastomosis; the effect on vessels of gastric juice with special reference to the genesis of gastric haemorrhage; are some of the features of clinical interest involved in this problem.

Problematics

As early as 1772, *Hunter* was concerned with the effect on living tissues of gastric juice. He thought that every living cell was capable of resisting gastric digestion. This view, however, has been refuted by *Claude Bernard*, *Pavy*, *Mathes*, *Katzenstein*, *Dragstedt*.

Claude Bernard (1859) demonstrated that if the leg of a living frog was placed into a gastric fistula of a dog, the leg became digested. Using a similar method, *Pavy* repeated the experiment with the rabbit ear.

Price and *Lee*, starting from the fact that after gastric perforation practically any organ in the abdominal cavity may become exposed to the effect of gastric juice, have studied the effect on various abdominal organs of gastric juice. Their method consisted in making an aperture in the wall of the stomach, through which the living abdominal organs to be tested could be introduced into the gastric cavity. The studies covered the mesenterium, the intestines, the spleen, the gall bladder, the pancreas, the kidney, the connective tissue, the gastric wall and, finally the lung tissue. (The latter may be affected following aspiration of gastric contents.) It was found that the organs and tissues intro-

duced through the aperture into the gastric lumen were rapidly and completely digested up to the level of the gastric wall, but not farther. If the tissues or organs were placed tangentially into the level of the aperture, i. e. if the defect was only covered by the organ to be tested, the gastric juice did not exert its digestive action. The literature concerning this point is, however, somewhat contradictory. (In this connection we refer to the papers by *Holz*, *Licini*, *Teitze*, *Takáts*, *Morton* and *Dragstedt.)*

In order to elucidate the problem, we have carried out the following experiments.

Experiment 1. The effect of gastric juice on the intestinal mucosa was examined (Fig 1). A circular window about 5 cm in diameter was cut into the anterior wall of the stomach.One section of intestine was mobilized together with its mesenterium containing the pertinent vascular and nervous network. The intestine was then cut open opposite the mesenterium and the aperture in the gastric wall was so covered with it that the mucosa faced the gastric cavity and within th e stomach only mucose membranes were in contact.

Two months later the animal was killed. Microscopic examination of the implanted area revealed that the implanted section of small intestine (Fig. 2 a) was normal in structure, with no signs indicative of digestion on it.

Experiment 2. Price and *Lee* carried out deep implantation with small intestine. We have repeated these experiments and obtained similar results. In Fig. 3 it is shown that a section of small intestine, 10 to 15 cm in length together with its mesenterial connections was so placed into the stomach that it formed an arc. The animal was killed 14 days later and the intestine was found to have been digested in an area about 3 cm. in diameter (Fig. 4, between a—a.) In this way between the stomach and the intestine a communication was formed, in other words a spontaneous arastomosis developed *(Csillag—Jellinek).*

The result of this experiment confirmed the statements made by *Dragstedt*, *Price* and *Lee*. It was shown that the intestinal mucosa implanted into the stomach wall in the level of the gastric mucosa is not digested by gastric juice, while the intestine protruding into the cavity of the stomach becomes dissolved. These facts explain why there are contradictions in the literature. t may be assumed that at the beginning the experimentators did not devote attention to the fact whether the implanted tissue protruded into the gastric cavity or was level with the wall of the stomach.

Numerous experiments were carried out to determine the effect of gastric juice on living tissue (mesenterium, intestine, appendix, gall bladder, pancreas, sections of liver, kidney, isolated gastric wall, lung tissue, skin).

In the only *in vitro* experiment, the one carried out by Dragstedt, the effect of gastric juice on blood vessels was examined. *Dragstedt*, starting from *Claude Bernard*'s experiment in which the leg of a living frog was placed into the gastric fistula of a dog, has studied this problem *in vitro*. Flasks were filled with gastric content and then sealed with a rubber cap. The cap was perforated and the hind leg of a frog was allowed to hang into the juice in the flask. First the skin was digested, by the end of the first hour, then, after 2 hours, the fascia, after 5 hours the muscle and, finally, the blood vessels. Was the frog leg previously ligated, the digestion process was accelerated.

To our best knowledge, no *in vivo* studies have been made of the effect of gastric juice on blood vessels. To conduct such experiments was the primary aim of the present study.

The first question was whether on exposure to gastric juice it is the vein or the artery which becomes first digested or perforated. It seemed plausible that the first to fall victim to the digestive action of gastric juice will be the vein with its thin wall, and only later will the artery be affected. If it were actually so, why is then gastric haemorrhage usually arterial?

The second question was, how is it possible that a vessel exposed to the action of gastric juice does not perforate? We have succeeded in finding a more or less satisfactory answer to both of these questions.

Experimental

A total of 25 dogs without selection, mostly males, were used in the experiments. Operation was performed under ether anaesthesia and under aseptic conditions. Prior to operation the dogs given 40 mg of morphine and 0,5 mg of atropine. On the first postoperative day they were allowed to drink water, on the second day they were offered soup, and on the third day vegetables. No pre-operative preparations were made. Several series of experiments were carried out.

In series 1 the abdominal aorta was introduced into the stomach. The operation, performed on four dogs, consisted of the following steps. Upper median laparatomy was made. The intestines were pulled to the left and the infrarenal section of the aorta was exposed, its branches ligated and divided. The isolated section of the aorta, about 6 cm in length, was thus exposed. The posterior wall of the stomach was pulled down through the aperture of the mesocolon. Near to the major curvature a vertical incision about 6 to 7 cm in length was made in the gastric wall. The cardial margin of the incision was made to slip through under the exposed section of the aorta and was satured to the pyloric margin. In this way the section of aorta lay free in the stomach (Fig. 5 a), exposed to the action of gastric juice. The abdominal wall was closed by layers. Three of the 4 dogs used in the experiments developed haematemesis and died with a sudden death 16, 70 and 90 hours, respectively, following the operation. The fourth dog was killed after 3½ hours and examined histologically.

At autopsy the stomach was opened on its anterior aspect, near to the minor curvature. A small amount of thin, liquid blood and a clot of about a child's head in size were found in the gastric cavity. There were some blood clots in the intestines. The intragastric section of the aorta was covered with clustered clots. In areas not covered by clotted blood the surface of the adventitia was split up into fibres. A sound was introduced into the aorta from above the diaphragm and, in each of the three dogs, a small hole, somewhat larger than the head of the sound, could be detected near to the upper site of entry, in the intraventricular section. The defect was fo und to be covered, or surrounded, by clottedblood.

After fixation, sections were prepared from the aorta-stomach complex in the direction of the course of the vessel, i. e. transversally to the longitudinal axis of the stomach. Examining the bridgelike section of aorta that had reposed in the stomach, and also the adjacent gastric tissue (Fig. 6) it was found that, in contrast with the uniform thickness of the upper wall, the lower vascular wall was uneven and markedly thinned at its middle, as compared to other sections of the vessel. At the site of the thinning, clotted blood was seen in the vascular lumen.

In Figs. 7 and 8 a section of a vessel from another case of this series is shown. Vascular changes induced by exposure to gastric juice are variable. The above mentioned figures illustrate one type of these changes. Right, the thickened vascular wall is clearly visible (Fig. 7 a), with its

smooth muscle, within which there is oedema. The fibres of the adventitia are homogenized (b), nuclear staining is partly absent, on the surface there is clotted blood. In the lumen (d) a few red cells are visible. In contrast with the Right wall, the left wall exhibits marked changes (e). This wall has become thin, its cellular structure is indistinct. Part of the vascular wall is homogeneous and the thinning is gradual from down to top in the figure. Thus, the vascular wall has necrosed in its entire width and at a site there is a defect in it, giving rise to haemorrhage.

The necrosis develops gradually. In Fig. 8 another section of the above vessel is shown. The vascular wall opposite the homogenized, necrosed a one still shows the shadows of muscle fibres (b). The nuclei, however, did not stain. Fibrinous inhibition and complete homogenisation have not yet taken place. In the vascular section marked with (b) a few leucocytes are also present.

It was, accordingly, established that the cause of the haemorrhage is a necrosis of the vascular wall leading first to thinning, then to rupture of the vascular wall.

Series 2. The inferior vena cava was introduced into the gastric cavity. The operative procedure was similar to that described for the aorta and it was performed on three dogs. As it had been anticipated, no lethal haemorrhage developed. One of the dogs was killed on the 21st postoperative day.

Microscopic examination of the longitunidal section of the vessel reveals a narrowness of the vessel at the site where it enters the stomach, (Fig. 9 a) and its complete obliteration at the level of the muscle (b). In the direction of the previous lumen the layers exhibit gradual hyalinization. From this it could not be established with certainty whether the obliteration resulted from the organisation of a thrombus or in consequence of the fusion of the opposite walls due to inactivity *(Mechratra)*, induced eventually by an infraction of the vessel. To avoid infraction, in one case the vein was enclosed in a rigid rubber tube in which a window had been cut to permit the gastric juice to come into contact with the vascular wall. The vein was not perforated in this case, either. Five days after the operation the dog succumbed to peritonitis due to a gastric decubitus caused by the rubber tube.

From the results of series 1 and 2 the conclusion was drawn that the artery is apparently less resistant to the action of gastric juice than is the vein. In order to confirm this, the following experiment was performed.

Series 3. By the method described the aorta and the vena cava were simultaneously introduced into the gastric lumen. (Fig. 5 b. in five dogs.) 40, 47, 48 and 100 hours following the operation, respectively, the dogs died of perforation of the aorta. The vena cava remained intact in every case.

By a similar method the splenic artery and vein were introduced into the gastric lumen. The artery perforated and caused a lethal bleeding on the 14th and 2½nd post-operative day, respectively. The vein remained intact in both cases.

Histological examination revealed in these cases that the aorta underwent changes similar to those described above, while changes in the veins were insignificant. The collagen fibres of the venous adventitia exhibited swelling with leucocytic infiltration. In the media the elastic fibres showed intensive basophilia. In the muscular coat there was only a slight hydropic degeneration. In two cases the veins were filled with thrombi.

In the case of lineal vessels, too, the haemorrhage occurred from the artery and not from the vein (Fig. 10). The arterial coat was necrotic and infiltrated with leucocytes. At one site there was a small vessel branching off from the artery and running toward the surface, where it divided into two tiny branches (Fig. 10, n). In this small vessel homogenisation of the vascular wall, fibrinoid necrosis similar to that usually occurring with ulcers, as well as fibrinoid thrombus formation was present.

The evidence obtained in series 1, 2 and 3 appeared to indicate that the wall of veins was unusually resistant to the digestive action of gastric juice. This is the more striking if the thickness of the arterial and venous walls are compared.

The other question to which we sought an answer was whether a vessel exposed to the digestive action of gastric juice would be capable of resisting dissolution and would not perforate. In order to elucidate this question a further series of experiments was carried out.

In *series 4* a circular window about 3 cm in diameter was cut into the posterior gastric wall near to the major curvature and this window was circularly sutured onto the aorta or onto the inferior vena cava. Thus, practically the tissue defect in the gastric wall was mended with

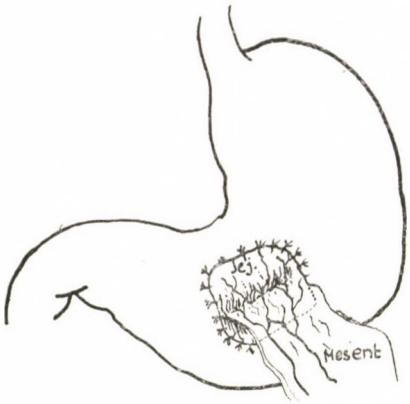


Fig. 1. Diagrammatic presentation of the operation. The window cut into the anterior aspect of the stomach was so covered with a section of jejunum complete with its mesenterium that the mucosa faced the gastric cavity

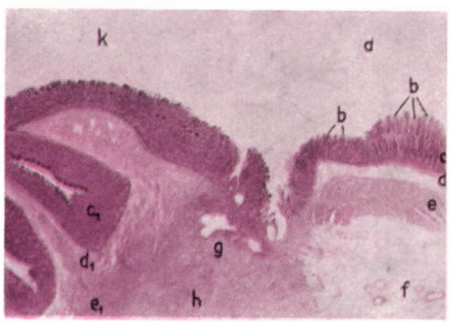


*Fig. 2.** Histological section from the preparation in Fig. 1. *a)* intestinal mucosa ; *c)* tunica mucosa ; *d)* submucosa ; *e)* muscularis mucosae ; *f)* subserosa ; *g)* foreign body granulation ; *h)* cicatrized tissue between two muscle layers ; *i)* dilated glands ; *k)* gastric mucosa ; *cl)* tunica mucosae ventriculi ; *dl)* submucosa ; *el)* muscularis

*The histological sections shown in the photographs have been stained with haematoxylin-eosin.

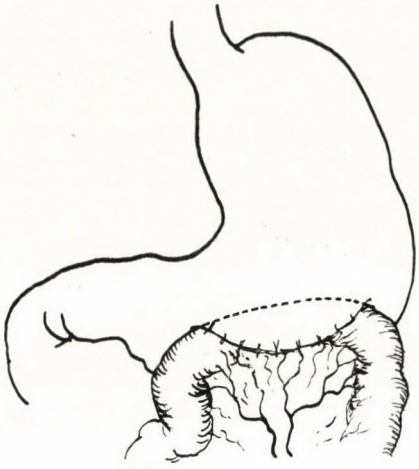


Fig. 3. Diagrammatic presentation of the section of small intestine traversing the gastric lumen

Fig. 4. Autopsy finding of case shown in Fig. 3. The section of intestine traversing the gastric lumen was digested (a—a); *b)* lumen of small intestine, before and after the letter «b» the efferent and afferent sections are distinctly visible. *c)* Gastric mucosa spread out after cutting up the intestine

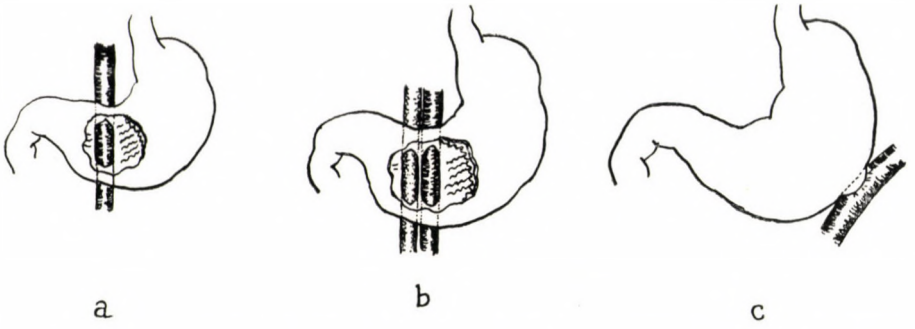


Fig. 5. a) aorta traversing the stomach; *b)* aorta and vena cava traversing the stomach *c)* stomach sutured tangentially onto the aorta

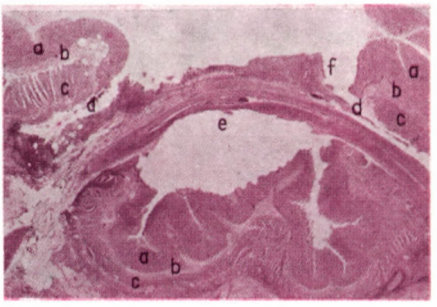


Fig. 6. a) gastric mucosa; *b)* submucosa; *c)* muscle layer; *d)* tissue defect in gastric wall, through which the aorta traverses the gastric cavity (the aorta: *e), f)* clotted blood covering the surface of the aorta; above *e)* a thrombus in the vascular lumen

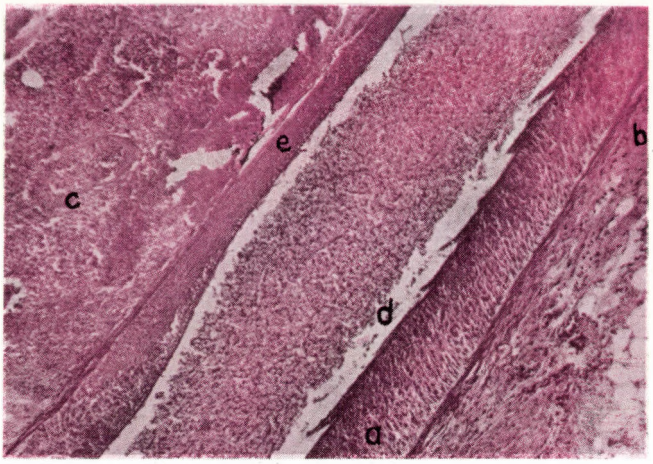


Fig. 7. a) relatively intact oedematous vascular wall ; *b)* homogenized adventitia ; *c)* clot on the surface of the vessel ; *d)* vascular lumen ; *e)* the opposite wall of the vessel, gradually thinning and necrosed

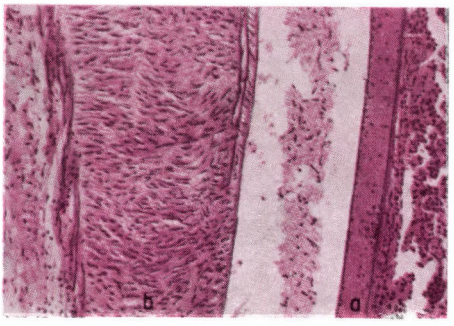


Fig. 8. a) necrosed, thinned vascular wall ; *b)* opposite vascular wall. The muscle fibres are homogenized, there are a few leucocytes in the wall. At the surface clotted blood, in the lumen erythrocytes can be seen

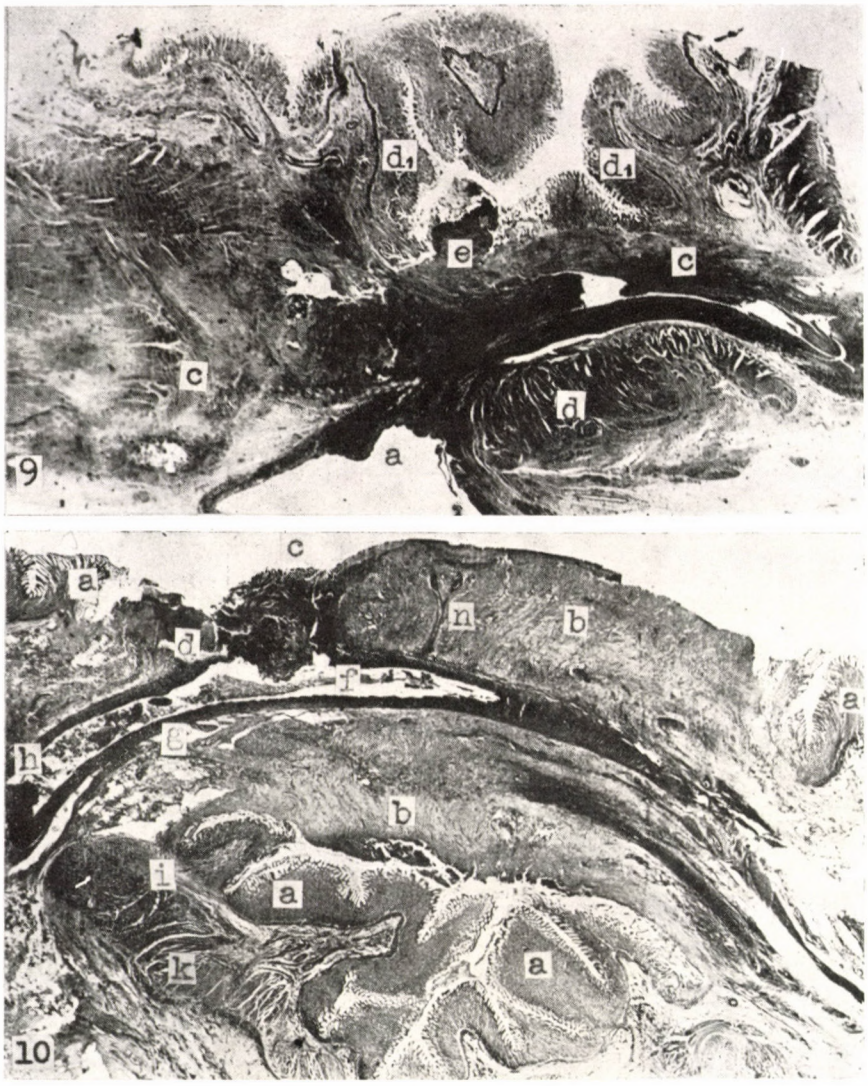


Fig. 9. Histological appearance of a vein traversing the gastric cavity. *a)* funnel-like narrowing of the venous lumen and complete occlusion of same in the level of the muscle layer; (d) gastric mucosa; *c)* cicatrized tissue; *e)* necrotic tissue between the two mucosae

Fig. 10. Lienal artery traversing the gastric cavity. *a)* gastric mucosa; *b)* connective tissue enclosing the vessel, with necrosed areas on the surface; *c)* thrombus obliterating the lumen; *d)* thinned and ruptured lumen, filled with thrombus; *f)* vascular lumen; *g)* lower, and *h)* upper, vascular wall; *i)* gastric submucosa; *k)* muscularis; *n)* tiny vessel branching off from lienal artery

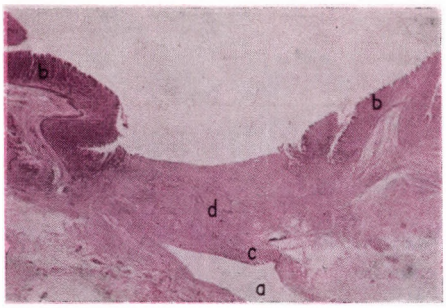


Fig. 11. Histological appearance of a tangential vascular implantate. *a)* lumen of vena cava ; *c)* adventitia of same ; *d)* the cicatrizing granulation formed above it, simulating an ulcer when seen from the gastric cavity ; *b)* gastric mucosa next to ulcer

aortic or venous wall tissue (Fig. 5, c). The vascular walls so implanted did not protrude into the cavity of the stomach, but were tangentially levelled with the rest of its wall. None of the 4 dogs so operated developed a haemorrhage.

At autopsy, gross examination of the operation area revealed in the gastric mucosa a tissue defect with a cicatrized base, similar to an ulcer and about 2 cm in diameter. With the naked eye no haemorrhage could be detected, neither could a vessel be discerned in the gastric cavity or in the area of operation. Introducing a sound into the vessel it was, however, revealed that the vessel (aorta or vena cava) ran at the base of the «ulcer».

Fig. 11 shows the relation between vessel and gastric wall as seen under the microscope. The vessel is shown in its transversal section (a); to the vascular margins gastric mucosa is attached in both sides (b). The defect in the gastric mucosa is bridged over by vascular wall. Under high power the vascular adventitia appears to be thickened (c) in the area of the window. On the inner surface of the macroscopic ulcer there is some necrotic tissue under which cicatrizing granulation tissue (d) can be seen. The latter continues without any distinct border into the vascular adventitia. The aortic and venous patterns were similar.

We have had a total of 18 evaluable cases. In 7 cases the animals died in consequence of technical errors (peritonitis, lethal haemorrhage after we have failed to ligate minor vessels when making an operature in the gastric wall, etc.)

Discussion

The experimental evidence obtained in the various series clearly show that of the vessels introduced into the gastric cavity it was always the artery that perforated.

One of the causes of perforation is the histological change which takes place in the arterial, but not in the venous, wall. If such a change occurs in the venous wall, it is only very slight. The arteries exhibit grave regressive changes, manifesting themselves partly with vacuolar degeneration of the muscle and partly with swelling of the elastic fibres. Such a grave and extensive lesion to the arterial wall initiates defensive activity in the organism in the form of thrombus formation.

In many a case of rupture, if the vascular lumen is narrow, the organism attempts to cover the defect with a thrombus and so to delay for some time lethal haemorrhage. In such cases the distribution of blood in the intestines will be sectional, due to the periodic bleeding. The vascular injury however becomes more and more extensive and finally a lethal haemorrhage develops.

Thus, in addition to the arterial bleeding, a decisive role is played by the actual pressure prevailing in the vessels. In the veins an eventual lesion of the wall causes no significant functional disturbance, because in such cases the affected section may be protected adequately by a thrombus. This protection suffices for a vein but not for an artery, especially not for the aorta.

The above findings completely agree with data in the literature concerning gastric haemorrhage in man caused by ulcer. On the basis of our results it may be stated that the artery is less resistant to the digestive action of gastric juice than is the vein and in our experiments lethal haemorrhage always occurred from an artery.

This statement confirms the clinical observations on gastric haemorrhage. The authors, *Ivy*, *Markoff*, *De Busscher*, *Boyd*, *Dietriech*, *Illingworth* and *Dick*,

Cole, *Elman* etc., are, practically without exception, of the opinion that gastric haemorrhage due to ulcer is arterial in origin. «It is known that the haemorrhage is mostly arterial» wrote *Hetényi*.

Haemorrhage originating from veins has naturally also been described. It is however infrequent and usually originates from major veins following penetration. Lethal haemorrhage from the lienal vein has been reported by *Schlikker*, *Finsterer*, and from the renal vein by *Merkel*.

Our experiments explain why haemorrhage is often the first symptom of ulcer. In the case of rapid arrosion the situation is namely very similar to that created in our experiments, where bleeding occurred as early as 16 hours after placing the vessel into the gastric cavity.

Our experiments contribute, in addition, some data to the problem of gastric digestion in general. We could confirm the findings by *Price* and *Lee* that only such organs or living tissues as protrude deeply into the gastric cavity will be digested. In our experiments only the arteries introduced in the form of an arc into the cavity of the stomach were digested, while vessels tangentially stitsched to the gastric wall showed no change whatsoever. In this, as *Price* suggested, gastric mucin might have a role, covering the organs implanted into the gastric wall and thus protecting them from the digestive action of hydrochloric acid and pepsin.

In the study reported we have endeavoured to examine the effect on vessels of gastric juice. To our knowledge, no such experiments have been carried out. One experiments have contributed some data to the pathogenesis of gastric haemorrhage, the arterial origin of which could be confirmed.

Summary

In dog experiments the effects on the intestinal mucosa, serosa and on blood vessels of gastric digestion have been examined. Functioning arteries and veins were placed into the cavity of the stomach. It was found that the vessels underwent digestion, perforated, so that lethal haemorrhage ensued, but the bleeding was always from the artery and not from the vein.

Evidence has been obtained that the vascular wall is digested only if it protrudes into the cavity of the stomach. If the exposed vessel is placed tangentially into the level of the gastric wall, the gastric juice will fail to digest it.

REFERENCES

1. **Boyd, W.:** (1948) Surgical Pathology. London. — 2. **Busscher, de:** (1947) La vascularisation de l'estomac ulcéreux. Gastroenterologia. *72*. 154. — 3. **Bernard, C.:** (1856) Leçons de physiologie experimentale appliquées à la médecine. Paris. — 4. **Cole, W. M., Elman, R.:** (1945) Textbook of General Surgery. London. — 5. **Csillag, I., Jellinek, H.:** (1954) A sósav szövetnecrosist előidéző hatásának felhasználása a lumen megnyitása nélküli anastomosis képzésére. Kísérletes Orvostudomány *6*. 80. — (1954) Application of the Tissue Necrosis Producing Effect of Hydrochloric Acid for Formation of Anastomoses Without Opening the Lumen. Acta Morph. *4*. 129. — 6. **Dietrich:** (1948) Allgemeine Pathologie und Path. Anatomie. Stuttgart. — 7. **Dragstedt, I. R.** and **Vaughn, A. M.:** (1924) Gastric ulcer studies. Arch. of. Surg. *8*. 791. — 8. **Elman, R.**

Cole, W. H.: (1945) Textbook of General Surgery London. — 9. **Finsterer, H.:** (1933) Traitement, chirurgical de l'hemorrhagie profuse algue de l'estomac. Jour. de Chir. *42.* 673. — 10. **Heténvi G.:** (1954.) Fekélybetegség időszerű kérdései. Budapest. 87. — 11. **Holtz,** cit. After Price and Lee. — 12. **Hunter, J.:** 1772.) Phylosophical Transactions. 450. — 13. **Illingworth, Ch. F.** and **Dick, B. M.:** (1945) Textbook of Surgical Pathology. London. — 14. **Ivy** et al.: (1952) Peptic ulcer. — 15. **Katzenstin, M.:** (1908) Der Schutz des Magens gegen die Selbstverdaung nebst einen Vorschlag zur Behandlung des Ulcus Ventriculi. Berl. Klin. Wchschr. *45.* 1749. — 16. **Licini, C.:** (1913) Der Einfluss der Magensäfte auf lebende Organgewebe bei gesunden oder zerstörtem Peritonealüberzug. Beitr. Klin. Chir. *82.* 377. — 17. **Markoff:** (1950)Klinik u. Therapie der massiven Magendarm-Blutungen. Bern. — 18. **Mathes, W. B.** and **Dragstedt, L. R.:** (1933). The digestion of living tissues by gastric and pancreatic juice. Am. Jour. Phys. *105.* 39. — 19. **Mechratra, R. M. L.:** (1953) An experimental study of the changes wich occur in ligated arteries and veins. Jour. Path. Bact. *65.* 307. — 20. **Merkel, H.:** (1903) Ein Fall chr. Magengeschwür mit tödlicher Blutung aus der arrodierten linken Nierenwene. Wirch. Arch. *173.* 204. — 21. **Morton, C. B.:** (1927) Observations on peptic ulcer. IV. Patch transplants of jejunum in the stomach. Ann. Surg. *85.* 879. — 1928. Obs. on pept. ulc. V. Findings in experimentally produced peptic ulcers : ethiologic and therapeutic considerations. Ann. Surg. *88.* 401. — 22. **Pavy, F. W.:** (1856) On the gastric juice as a solvent of the tissues of living animals. Guy's Hosp. Rep. *2.* 260. — 23. **Price, Ph. B.** and **Lee, T. F.:** (1946) The gastric digestion of the living tissue. Surg. Gyn. Obst. *83.* 61. — 24. **Schlikker, L.:** (1899) Ein Fall von Magengeschwür mit tödlicher Blutung aus der v. lienalis. Innaug. Diss. Kiel. — 25. **Takats, G.** de cit. after Price and Lee. — 26. **Teitze, A.:** (1899) Experimentelle Untersuchung über Netzplastik. Beitr. Kl. Chir. *25.* 411.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ПАТОГЕНЕЗУ ЖЕЛУДОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

И. ЧИЛЛАГ, Р. ГЕРГЕЙ и Х. ЕЛЛИНЕК

Авторы проверяли в опытах над собаками действие желудочного пищеварения на слизистую и серозную оболочки и исследовали действие желудочного пищеварения на кровеносные сосуды. Авторы проводили через полость желудка артерию и вену, сохранившие свои функции. Из экспериментов выяснилось, что сосуды перевариваются, издырявливаются и смерть наступает следствием обезкровливания, однако, смертельное кровотечение происходит всегда из артерии, а не из вены.

Авторы выявили, что желудочный сок переваривает сосуд только в том случае, если он находится в полости желудка. Если свободно расположенный кровеносный сосуд находится в тангенциальном положении на одном уровне с желудком и в этом состоянии подвергается действию желудочного сока, то он не переваривается.

István *Csillag*, Budapest, VIII., Üllői út 72. Hungary
Rezső *Gergely*, Budapest, VIII., Üllői út 72. Hungary
Harry *Jellinek*, Budapest, IX., Üllői út 93. Hungary

Kiadásért felel: az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki felelős: Farkas Sándor
Kézirat beérkezett: 1954. XII. 6. — Terjedelem: 17 (A/5) ív, 121 ábra (5 színes), 7 melléklet

Akadémiai nyomda — 34626/55 — 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 Zsitungs-Aussenhandels-Unternehmen «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto Nr : 43-790--057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

INDEX

Salamon, A.: Untersuchung der sekretorischen Innervation der Magenschleimhaut mittels Kernvariationsstatistik — *Шаламон, А.:* Исследование секреторной иннервации слизистой оболочки желудка путем ядерно-вариационно-статистических обследований 1

Lőrincz, J.—Gorácz, Gy.: Experimental Malignant Hypertension — *Лёринц, Я.* и *Горац, Дь.:* Экспериментальная злокачественная гипертония 11

Somogyi, B.: Contribution à l'étude de l'anatomie chirurgicale de la région sous-pectorale — *Шомодьи, Б.:* Данные к хирургической анатомии субпекторальной области 25

Holczinger, L.—Dévényi, I.: Relationship of Mast Cells to the Ground Substance of Connective Tissue — *Хольцингер, Л.* и *Девеньи И.:* О связи между тучными клетками и основным веществом соединительной ткани 37

Szentágothai, J.—Albert, Á.: The Synaptology of Clarke's Column — *Сентаготаи, Я.* и *Альберт, А.:* Синаптология Кларковой колонны 43

Temesrékási (Wein), D.: Die Synaptologie der Dünndarmgeflechte — *Темешрекаши (Вейн), Д.:* Синаптология сплетений тонких кишек 53

Baló, J.—Kassay, D.—Bikfalvi, A.: Die Bronchialadenome und ihre Bedeutung — *Бало, Й., Кашшаи, Д.* и *Бикфальви, А.:* Аденомы бронха и их значение.... 71

Kerényi, N.—Róna, Gy.: Wirkung des Urethans auf die Glomeuli und das Kapillarsystem verschiedener Versuchstiere — *Кереньи, Н.* и *Рона, Дь.:* Действие уретана на клубочки и на капиллярную систему различных подопытных животных 85

Endes, P.—Takács-Nagy, L.: Storage Function of the Glomerular Epithelium and the Relation of Nephritis and Nephrosis — *Эндеш, П.* и *Такач-Надь Л.:* Накопительная функция эпителия клубочки и вопросы взаимоотношения между нефритом и нефрозом 95

Ábrahám, A.—Sin, L.: Microscopic Innervation of Fixed Vascular Grafts — *Абрахам, А.* и *Шин, Л.:* Микроскопическая иннервация фиксированных трансплантатах кровеносных сосудов 103

Endes, P.—Takács-Nagy, L.—Rubányi, P.—Gömöri, P.: The Pathogenesis of Malignant Hypertension — *Эндеш, П., Такач-Надь, Л., Рубаньи, П., Гёмёри, П.:* О патогенезе злокачественной гипертонии 113

Barla-Szabó, L.: Muco-epidermoid Tumours of the Oral Cavity — *Барла-Сабо, Л.:* Мукоэпидермиодные опухоли ротовой полости 133

Lelkes, Gy.—Karmazsin, L.: Development of Elastic Elements in Tissue Cultures — *Лелькеш, Дь.* и *Кармажин, Л.:* Образование эластических элементов в тканевых культурах 149

Schuler, D.—Balogh, K. fils.: Rôle de la dysplasie alvéolaire congénitale dans la mortalité néo-natale — *Шулер, Д.* и *Бало', К.:* Роль врожденной альвеолярной дисплазии в смертности новорожденных 159

Szabó, Z.—Bölönyi, F.: Blood Supply of the Ganglia — *Сабо, З.* и *Бёлёньи, Ф.:* Кровоснабжение нервных узлов 165

Barka, T.—Kertész, L.—Pósalaky, Z.—Aros, B.: Changes in Reticuloendothelial Storage during Ontogenesis with Particular Regard to Storage in the Liver — *Барка, Т., Кертес, Л., Пошалаки, З.* и *Арош, Б.:* Исследование изменений накопления ретикуло-эндотелиального аппарата во время онтогенеза, с особым учетом накопления печени (Исследования меченым коллоидом трехсернистого висмута) 171

Csillag, I. — Gergely, R. — Jellinek, H.: Experimental Data to the Pathogenesis of Gastric Haemorrhage — *Чиллаг, И., Гергей Р.* и *Еллинек, Х.:* Экспериментальные данные к патогенезу желудочного кровотечения 183

ACTA MORPHOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT
I. TÖRŐ

TOMUS V FASCICULI 3—4

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.

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

THE EFFECT OF ACUTE AND CHRONIC URETHANE TREATMENT ON THE RAT

A. Haraszti and *B. Kellner*

(Received April 19, 1954)

Since *Schmiedeberg* [41], the first to make use in 1886 of urethane as a narcotic, the tumefacient effect and the tumour growth inhibiting action of the drug have also become known. Therapeutical results obtained with it are difficult to evaluate ; nor is there any consistent view on the mode and course of its action.

From among tumour growth inhibiting agents, podophylline, colchicine and nitrogen mustard had been studied at this institute with respect to morphological changes inducted by them. The present study purposes to ascertain the respective similarities and dissimilarities of their effects and the action urethane.

Moellendorf [31], *Haddow* and *Sexton* [10], and *Heilmeyer* [12] consider urethane a mitotic poison. *Dustin* [7] listed it with karyoclastic substances. Its antimitotic effect was demonstrated by *Warburg* [50] in eggs of the sea-urchin. *Guyer* and *Claus* [9] found that mitosis in the cornea of the rat is almost completely inhibited by urethane, which, according to *Moeschlin* [33] inhibits all mitotic phases. *Küster* [23] drew attention to the absence of dispirema. According to *Haddow* and *Sexton* [10], and *Moeschlin* [33] et al., urethane inhibits enzymatic processes. *Todd*, *Plentl* and *Schönheimer* [46] ascribe the inhibition of mitosis to a disturbance of nucleoprotein synthesis. *Beickert* [3] suggests, instead of the selective cytostatic effect, that certain cell-types are hypersensitive to urethane. *Masshof*, *Heinzell*, *von Rom* and *Siess* [29] credit the drug with an inhibitory action on all forms of cellular activity, and particularly on proliferating cells. *Lasnitzki* [25] interprets the stimulation of tumour growth in tumour cultures as an increase in surface activity.

Most authorities consider urethane a poison. According to *Landschütz* and *Müller* [24], the substance reacts with the constituents of the cytoplasm. *Kirschbaum* and *Bell* [19] consider it a capillary poison. *Murphy* and *Sturm* [35] hold that urethane induces the adrenal gland to secrete a lymphocytolitic factor, *Dury* and *Robin* [6] found on urethane treatment an identical fall of the leucocyte count in adrenalectomized and normal animals and, accordingly, argue against the view that urethane would exert its action through

the adrenal gland. Urethane was found by *Andreyev* [1] to cause injury to the central nervous system, by *Leibetseder* and *Kwerch* [27] to influence sympathetic or parasympathetic reactions, and by *Klima* and *Wengraf* [22] to damage the «leucocytic centre». *Paterson*, *Haddow*, *Thomas* and *Watkinson* [37] were the first to administer urethane to a patient with chronic myelosis. The result observed by *Paterson* [38] in lymphoid leukaemia was far less favourable. *Sandkühler* and *Wagner* [40] observed not only the destruction of «leukaemic» cells but also damage to normal ones. *Vlados*, *Yourovskaya*, *Shamshina* and *Svedsky* [47] consider urethane as an inhibitor of pathological leucopoiesis which at the same time stimulates the maturation of granulocytes and the regeneration of erythrocytes.

Studying differential blood counts in mice, rats, rabbits, cats and guinea-pigs, *Moeschlin* and *Naef* [34] found rats the least sensitive of all the animals tested. They recognized the dual effect of urethane, its paralyzing action and its capacity to increase cell proliferation. In leukaemia, in the first days urethane provokes excitation in the leukaemic cells before exerting its inhibitory action. The same phenomenon was observed by *Tischendorf* and *Fritze* [45] in normal subjects. In experimental leukaemia, urethane controls pathological leukaemic cells without restoring the blood count to normal (*Moeschlin*, [32]). According to *Tischendorf* and *Fritze* [45], protracted urethane treatment has the effect of rendering the bone marrow immature and involves a fall in the erythrocyte count, a rise in the number of reticulocytes and granulocytes and a concurrent diminution in the lymphocyte count. A comparable change was observed by *Hawkins* and *Murphy* [11] in the rat, mostly 3 hours after treatment. *Kirschbaum* and *Lu* [20] reported a decrease in the number of mitoses in myeloid elements, *Berman* and *Axelrod* [4] a fall in the leucocyte count in mice. *Voit* and *Hodeige* [48] found in the rat that large doses of urethane induce toxic granulation in the leucocytes and an increase in the number of young forms.

Methods

A 10 per cent aqueous solution of urethane was administered by the intraperitoneal route to a total of 105 rats, mostly white males, weighing 120 to 180 g each. The resulting organic changes were examined in 34 animals, in two series. To study the acute action, 14 of the rats were each given one 100 mg dose per 100 g of body weight. The animals were killed 1, 2, 6, 12, 24, 48 and 72 hours after administration of the drug. For studying the chronic action, the former dose, found excessive in the acute phase of the experiment, was reduced to 70 mg for each 100 g of body weight, and this was administered to 20 rats twice a week through a period of 10 weeks. Two animals were killed each week, the last pair at the end of the tenth week, 24 hours after the last injection. As a control, animals from the same strain were used.

For microscopical examination, the spleen, thymus, lymph nodes, liver, kidneys, lungs, intestines and testicles were worked up. Fixation was made in 4 per cent formaldehyde, Susa's and Carnoy's solutions. For staining the sections, haematoxylin-eosin, occasionally Heidenhain's iron haematoxylin, van Gieson's and Mallory's dyes, Weigert's fibrin dye, methyl-green pyronine and Feulgen's stain were used.

The action of urethane on blood count and bone marrow count was studied in 71 animals, the effect of one dose having been observed in 35 animals, in 5 series, 1, 2, 6, 12, 24, 48 and 72 hours after the injection of 100 mg per 100 g of body weight. 20 rats were administered

70 mg per 100 g weight twice a week. Two animals were killed every week, each pair 24 hours after the last injection. The wide variations in the rat's blood count called for the use of a large number of controls. Blood was obtained from the caudal vein, bone marrow from the femur.

It had to be settled whether in protracted treatment, the response was the same to each administration of urethane. Therefore 8 rats each were examined 1, 2, 6, 12 and 48 hours after the last injection of the chronic course.

No pathological change in the organs was present on gross examination.

Histological changes

As early as after an hour, the sinuses of the lymph nodes are seen to be distended and to contain epithelial cells, lymphocytes, plasmocytes and a few eosinophils. The medulla is oedematous, the reticular cells are swollen ; somewhat later, the germinative centres are also damaged, along with symptoms of sinus catarrh. After 6, 12, or 24 hours the germinative centres are large, the dividing nuclei disintegrate into Feulgen positive globules and chromatin granules some of which are bare, while possess a thin cytoplasm border. There occur eosinophilic cytoplasm spheres free of nuclear substance (Fig. 1). The detritus fills the lymph sinuses. The number of dividing cells increases, and among them there are some which already show pyknomitosis. The cell destruction tends to narrow down the cortical substance. Some of the lymphocytes are shrunken. Most of the detritus is excreted within 48 hours.

In animals under chronic treatment it is again the germinative centres that react with gradual slight reticular hyperplasia, rarely with fibrosis. The changes correspond to those seen after repeated acute injury.

The thymus displays essentially similar changes which, however, are slighter than those in the lymph nodes. After 6 hours the number of dividing cells diminishes while disintegration becomes quite marked. Plasmocytes occur in unusually large numbers. After 48 hours restitution is nearly complete.

The spleen sinuses dilate in the first 2 hours ; their endothelium is swollen, the cells round off and come loose ; pyknotic nuclear substance, lymphocytes and leucocytes are present in the sinuses. The changes remain pronounced for 6 to 24 hours. The reaction in the germinative centre is as in the lymph nodes.

After 24 hours, the changes lose in severity ; cell disintegration in the follicles becomes less marked, the germinative centres resume their regular structure, there are less nuclear remnants in the pulp. Reticular giant cells occur sporadically.

Prolonged treatment induces an increase in the number of reticular giant cells, the follicles shrink. In certain cases there is incipient fibrosis in the trabecules and the sinus walls.

In the duodenum the covering epithelial cells of the mucous membrane become swollen in the first 2 hours. There is copious secretion ; the degenerated cells are forced into the lumen. The villose stroma is oedematous and infiltrated

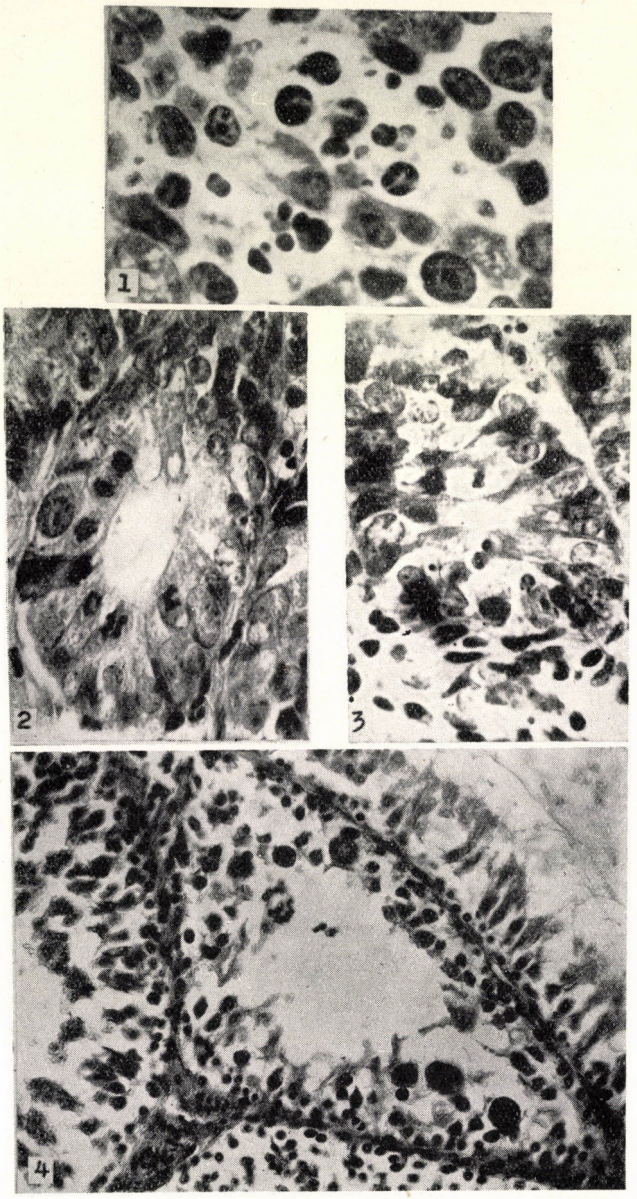


Fig. 1. Lymph node, dissociated cells in germinative centres. Disintegration of damaged cells, formation of chromatin granules and cytoplasm globules. (Acute, 12 hours, H. E. x 1600)
Fig. 2. Duodenum. Increased cell division, pyknomitosis in Lieberkühn's crypts. (Acute, 12 hours, H. E. x 820)
Fig. 3. Duodenum. Nuclear fragments, cytoplasm globules in Lieberkühn's crypts and in the interstices. (Acute, 12 hours, H. E. x 820)
Fig. 4. Testicle. Giant cells in testicular channels. (Acute, 6 hours, H. E. x 290)

with leucocytes. 6 hours later some increase occurs in the number of cells in Lieberkühn's crypts, followed by disintegration of damaged cells.

The change reaches its severest stage after 12 hours, with the covering epithelial cells swollen and their connections disrupted, the nuclear chromatin is finely granular, the cytoplasm light, vacuolated. The cytoplasm of the Paneth cells becoms coarse. Monasters preponderate among dividing cells which show all the stages of mitosis. Pyknomitosis is frequent (Fig. 2). Disintegration of injured cells results in the formation of chromatin globules surrounded with acidophilic cytoplasma, Feulgen-positive nuclear remnants of varying shapes and basophilic globules (Fig. 3). Destroyed cells are also found in the lymphatic spaces of the interstitial connective tissue. Large mononuclear cells phagocyte the detritus. There is marked siderophagy as well. In 72 hours the process has run its course.

After protracted treatment the histological changes correspond to those found 24 hours after a single injection.

Similar, though considerably slighter in degree, are the changes in other portions of the small intestine. The stomach shows no change of any account.

The damage to the testicles is demonstrable a little later, after the lapse of 6 hours. Spermiogenesis is generally maintained. In a few testicular channels the layers of germinative epithelium become indistinct, a loosening of internal cell layers, detachment and propulsion into the lumen of most prespermatids occurs, with consequent vacuolization in the cells that have become free. Chromatin dissolves in the nuclei, giving place to oval, crescent-shaped and kidney-shaped formations (Fig. 4). The vacuolized nuclei, disposed in the form of a wreath on the periphery of the cells, are more or less reminescent of Langhans type giant cells (Fig. 5). Return to normal sets in after 48 hours.

In chronic treatment the changes are often analogous, though on a more extensive scale.

Conditions in the liver are highly variable and, accordingly, difficult to evaluate. There is a low degree of stasis in the first hours, followed by slight cellular infiltration 2 hours later. After 6 hours a great number of Kupffer cells shrink and are found detached, or phagocyted by intact Kupffer cells. The cytoplasm of the hepatic cells turns granular, coarse and vacuolated (Fig. 6). Elsewhere there is conspicuous variation in the size of cells. The changes outlast even 72 hours.

Differences in nuclear size persist throughout chronic treatment.

The kidneys display hardly any change. As in the liver, there is no disintegration. The glomeruli are generally hyperaemic; endothelial cells are swollen. The basal membrane is oedematous in some of the glomeruli. In the primary convoluted tubules the epithelium is oedematous, in the collecting channels the epithelial cells contain vacuoles. The difference in nuclear size persists throughout chronic treatment.

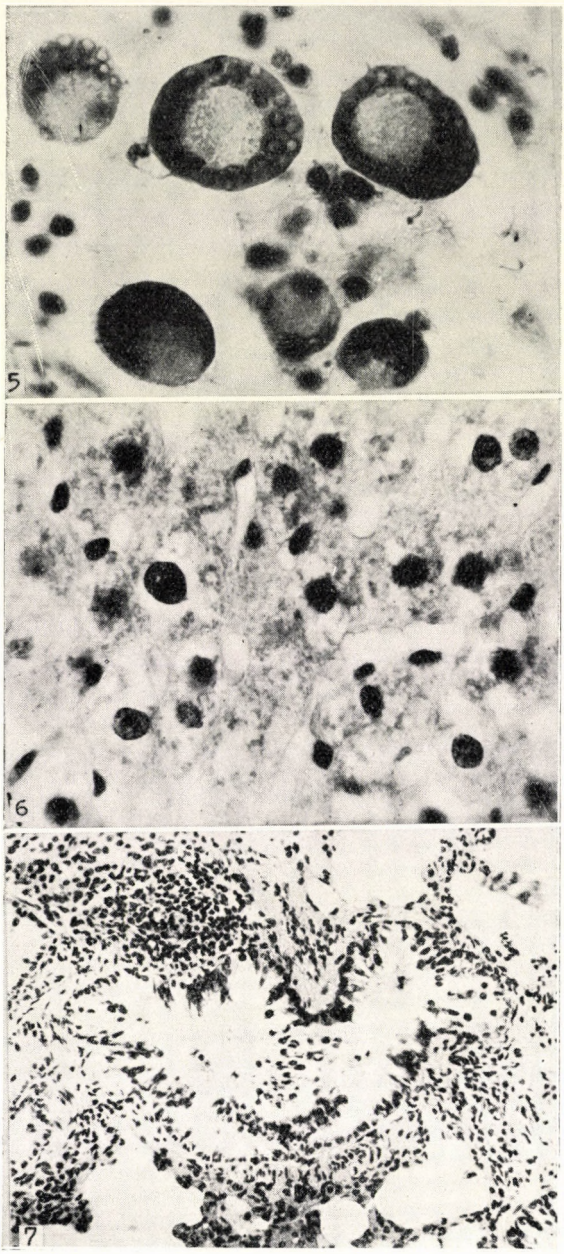
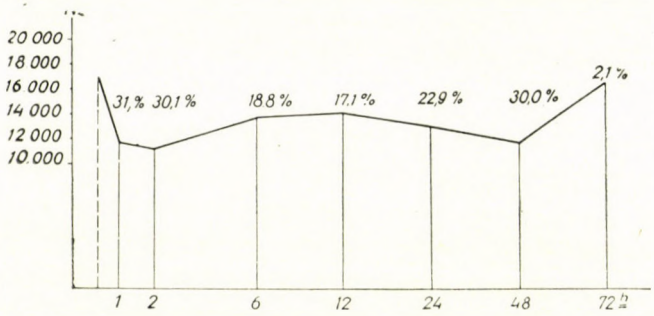


Fig. 5. Testicle. Cells reminiscent of Langhans type giant cells. (Acute, 24 hours, H. E. x 1600)
Fig. 6. Liver. Granular cytoplasm is droplets. Conspicuous variation in nuclear size. (Acute, 48 hours, H. E. x 940)
Fig. 7. Lung. Desquamated cells of signet-ring shape in the bronchi. (Acute, 72 hours, H. E. x 310)

In the lungs there are also few changes. After 2 hours, leucocytes, tissue eosinophils and macrophage cells replete with haemosiderin appear in the septa. The bronchial epithelium is loose and there is increased secretion. With their nucleus forced aside, the cells assume the shape of a signet-ring (Fig. 7). Elsewhere the bronchial epithelium shrinks. Some bronchi are dilated. The lymphatic follicles show the same behaviour as lymph nodes. The changes are still present after 72 hours.

The degree of secretion from the bronchial epithelium is considerably lower in chronic treatment. In the heart muscle there is no change apart from slight differences in nuclear size.

TABLE I.



Mean WBC values in 5 acute series. Above the tuble, percentual diminution. Dotted line, values before treatment

TABLE II

Acute series 1.

Leucocyte count before treatment	12000	14800	18200	20200	19600	12000	20200
Hours after injection	1	2	6	12	24	48	72
Leucocyte count after treatment	9600	9600	15200	16600	14400	10400	21400
Diminution %	20,0	35,1	17,5	17,8	26,5	13,3	—

Variations in differential count in acute series No. 1.

TABLE III

Acute series 1.

Lymphocyte per polynuclear before treatment	75/24	75/23	75/21	76/18	86/14	77/20	78/19
Hours after injection	1	2	6	12	24	48	72
Lymphocyte per polynuclear after treatment	55/41	63/36	72/27	61/36	69/28	71/27	77/21

Variations in differential count in acute series No. 1. : Percentage distribution of lymphocytes and polynuclear leucocytes.

TABLE IV

Acute series 1.

Lymphocyte per polynuclear before treatment	9000 / 2880	11110 / 3404	13640 / 3822	15352 / 3636	16856 / 2744	9240 / 2400	15756 / 3838
Hours after injection	1	2	6	12	24	48	72
Lymphocyte per nuclear after treatment	5280 / 3936	6048 / 3456	10944 / 4104	10126 / 5152	9936 / 4032	7384 / 2808	16478 / 4494
Decrease in lymphocyte count in per cent	41,3	45,5	19,7	34,4	41,0	20,0	—

Same as Table III in absolute values.

Under chronic treatment, the change appearing in the organs of animals killed 1, 6, 12 and 48 hours after the last injection coincide with those found at the same intervals following one injection.

The effect of urethane on blood count and bone marrow was studied in a separate series. In 5 acute series, the average WBC decreased by 17,1 to 31,1 per cent upon urethane treatment (Tables 1 and 2). The change sets in 1 hour after treatment and continues for 48 hours, to return to normal after 72 hours. We also made a study of the differential count (Table 3) 19,7 to 45,5 per cent absolute lymphopenia and relative leucocytosis were observable within the reduced WBC (Table 4). Acute treatment was found to bring about no change in the erythrocyte count.

In the course of chronic treatment there is no fall in WBC except in certain cases. The change seems transient; here again the damage corresponds to repeated acute changes. If after the last injection of prolonged treatment blood counts are made at the same intervals as after the single dose constituting acute treatment, variations in the WBC will be the same as after a single dose. Suspension of treatment results in return to normal.

We could trace no appreciable change in the bone marrow. In a few cases of acute treatment there was a rise in the number of erythroblasts and a fall in that of polynuclear leucocytes. No change was observed in the number of dividing cells. Increase in the number of reticulocytes was rare in chronic treatment.

Discussion

A single dose of urethane causes pronounced changes in the lymphoid organs after one hour already. The lymph nodes exhibit sinus catarrh in the first 2 hours. In the germinative centres there is some slight increase in the

number of dividing cells, soon followed by disintegration into chromatin fragments and globules of cytoplasm. The change is most marked between 6 and 24 hours ; thereafter the detritus is excreted and the lymph node regenerates. Contrary to *Berman* & *Axelrod* [4] we have observed a slight increase instead of a fall in the number of mitoses in the germinative centres. Their observation of pyknosis of lymphocytes coincides with our findings.

The process in the thymus is along the same lines, expect for a diminution in the number of dividing cells after the lapse of 6 hours.

The spleen exhibits comparable changes. Our investigations bear out *Voit* and *Hodeige*'s [49] and *Lennert*'s [28] description of a contraction of the follicles. *Sinclair* [43] emphasizes the increase in the number of giant cells.

Duodenal changes were very striking. According to *Green* and *Luchbaugh* [8], the tolerated dose of urethane does not interfere with mitosis, this being inhibited only by a next-to-lethal dose. *Klein* [21] found disturbance of mitosis in mice under the influence of minor doses (50 mg/100 g). As a result of medium doses (1500 mg/100 g) he reported sporadic pyknomitoses, which grow alldominating on administration of large doses (500 mg/100 g). We found the action to reach a marked degree after 6 hours, and to attain its peak in 12 hours' time, involving an increase in the number of dividing cells in the crypts. Pyknomitosis, however, was found to account for only a small fraction of the mitose. The damaged cells disintegrate and are converted, in Lieberkühn's crypts, into nuclear fragments and plasm globules, which make their way even into the interstitial connective tissue.

Cellular disintegration is at its highest between 6 and 24 hours ; in 72 hours the process is over.

The damage to the testicles becomes evident at the same intervals. In some of the channels the epithelium becomes loose and is cast off. The desquamated cells are vacuolated and soure transform into giant cells. The process runs its course in 48 hours.

In the liver, the first 2 hours make the Kupffer cells slightly to shrink. After 6 hours, the cytoplasm of hepatic cells becomes granular and vacuolated. The vacuolar degeneration has already been described by *Berman* and *Axelrod* [4]. *Voit* and *Hodeige* [49] found incipient necrosis, *Sinclair* [43] giant cells, *Klein* [21], in the liver of mice, granular hydropic swelling and pyknosis on administration of a 150 mg/dose and hydropic vacuolate swelling on injection of a 50 mg/dose of urethane. In our experience, the action in the liver is protracted, and we also observed variations in the nuclear size.

Dunn & *Larsen* [5] observed hyaline degeneration in the renal glomeruli of mice. *Kirschbaum* and *Bell* [19] described thickening of the capillary membrane of the glomerules, resulting in a picture resembling lipoid nephrosis. *Juhász*, *Baló* and *Kendrey* [17] found glomerular injury in the kidneys of mice. Our own observations revealed rarely changes in the kidneys. (Oedematous

infiltration of the glomerular basal membrane, variations in the size of epithelial cells.) *Nettleship & Henshaw* [36], *Henshaw & Meyer* [13, 14], *Sinclair* [43], *Baló, Juhász & Varga* [2] induced pulmonary adenoma in mice. *Jaffé* [16] observed also in addition to pulmonary adenoma liver tumour in rats. *Rosin* [39] described perivascular oedema and incipient proliferation of the bronchial epithelium 48 and 72 hours after injection and considered the extravasate to promote proliferation. We have found no substantial changes apart from epithelial desquamation and the reaction of lymph follicles ; no tumour had been formed in the course of a 10-week course of treatment, nor was there any sign of changes of a preadenomatous character. It must be assumed that our rat strain does not easily develop adenoma.

Tischendorf and *Fritze* [45] could discern no change whatever in the visceral organs.

We found urethane to decrease the leucocyte count over a period of 48 hours. With the lapse of 72 hours the count returns to normal. According to *Schoen* [42] urethane would act on leukaemic cells only. Our own findings show that on the effect of urethane the leucocyte count seemingly increases, while lymphocytes decrease in number, indicating that the drug has damaged even the unaffected lymphocytes.

On chronic administration of colchicine we had observed toxic panmyelophthisis to develop *(Matkó—Haraszti* [30]), a change which did not occur on prolonged urethane treatment.

As stated, changes arising during chronic treatment correspond to repeated acute reactions. This hypothesis is substantiated by the return to normal of the blood counts upon discontinuation of treatment and by the fact that the changes found in the blood of rats killed at various intervals after the last injection are identical with those observed at the corresponding intervals of acute treatment.

The bone marrow showed no appreciable damage. Single administration resulted in an increase in the number of nucleate erythrocytes and a fall in segmented neutrophils. The number of dividing forms did not change. Whereas chronic colchicine treatment had been found by us *(Matkó* and *Haraszti* [30]) to give rise to fibrosis in the bone marrow, apart from a few cases not even reticular increase was observed to develop on the effect of urethane.

A comparison of urethane-induced changes with those brought about by colchicine, podophylline, and nitrogen mustard shows urethane to bring about similar, but considerably slighter damage. The time factor in the process is likewise analogous. Colchicine exceeds urethane in its increasing cell division, pyknosis and cell disintegration in the duodenum. Disintegration in the lymphoid tissues and the testicles is equally more marked on the action of colchicine *(Kellner—Matkó* [18]), podophylline *(Holczinger—Kellner* [15]), and nitrogen mustard *(Sugár—Kellner* [44]) alike.

Lehman and *Hadron* [26] classify antimitotic agents into an inhibitory and a destructive group. The former acts on the cytoplasm, the latter directly on the nucleus. On administration of urethane there was nuclear damage in the duodenum, the lymphoid organs and the testicles. In the liver, the cytoplasm suffered the most conspicuously. This fact, however, still does not suffice to substantiate *Landschütz*' interpretation of urethane as a cytoplasmatic poison.

Increase in the number of dividing cells occurs in the very organs that show the highest rate of cell disintegration. While colchicine inhibits cell division in the metaphase, urethane leaves room for all the mitotic stages. We accordingly disagree with *Küster* [23] who claimed that mitosis is inhibited by urethane administration.

The varying nuclear size in the liver and the kidneys, the swelling of reticulocytes and the pyknosis of lymphocytes show that urethane affects not only dividing cells but resting ones as well. The changes concerned are, however, not widespread enough to justify the claim of *Masshoff* et al. [29] that urethane inhibits all forms of cellular activity.

It may further be asked how the quick rate of restitution is to be explained. The reason cannot possibly lie in mitosis there being no increase in the number of dividing cells in the restitution phase. It must therefore be assumed that amitosis is greatly concerned in restitution.

The changes brought about by urethane cannot be regarded as specific; they occur also in other types of poisoning. Repeated treatment leads to the recurrence of the injuries sustained on single administration. Discontinuation of protracted treatment results in return to almost normal of the morphological picture.

Summary

(i) The action of urethane on the organs, blood and bone marrow of rats has been examined.

(ii) The gravest damage is suffered by the lymphoid organs, the duodenum and the testicles.

(iii) The action in the lymphoid organs and the duodenum is at its peak for 6 to 24 hours, and is prolonged in the liver and kidneys.

(iv) Changes induced by chronic treatment correspond to recurrent acute injury.

(v) The changes caused are considerably less severe than on the effect of colchicine, podophylline or nitrogen mustard intoxication.

(vi) The white blood cell count keeps declining over a period of 48 hours and returns to normal after 72 hours.

(vii) In the differential count there develop absolute lymphopenia and relative leucocytosis.

(viii) Chronic treatment results in no aplastic destruction in the bone marrow as does administration of colchicine.

(ix) Urethane exerts its action on both resting and dividing cells.

(x) Our results do not suffice to throw light on all aspects of the mode of action of urethane.

REFERENCES

1. Андреев, Ф. А.: Cit. Кассирский И. А. (1950) Клиническая Мед. *11*, 11. — 2. **Baló, J., Juhász, J., Varga, Gy.:** (1953) Über durch Urethan verursachte Lungenadenome. Acta Morph. Hung. *3*, 101. — 3. **Beickert, A.:** (1950) Über die Affinität des Urethans zu verschiedenen Zellformen des normalen und leukämischen Blutes. Arch. exper. Path. Pharm. *210*, 473. — 4. **Berman, L., Axelrod, A. R.:** (1948) Effect of urethane on malignant diseases. Am. J. Clin. Path. *18*, 104. — 5. **Dunn, Larsen:** Cit. *Kirschbaum A. & Bell E. T.* — 6. **Dury, A., Robin, E. D.:** (1948) Urethane induced lymphopenia in normal and adrenalectomised rats. Endrocrinology, *42*, 320. — 7. **Dustin, A. P.:** Cit. *Leibetseder, F. & Kwerch, K.* — 8. **Green, J. W., Luchbaugh, C. C.:** (1949) Histopathologic study of the mode of inhibition of cellular proliferation by urethane. Effect of urethane on Walker rats cc. 256. Cancer Res. *9*, 199. — 9. **Guyer, M. F., Claus, P. E.:** (1947) Effects of urethane on mitosis. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. *64*, 3. — 10. **Haddow, A., Sexton, W. A.:** (1946) Influence of carbamic esters on experimental tumours. Nature *157*, 500. — 11. **Hawkins, J. A., Murphy, J. B.:** (1925) The effect of ethylurethane anesthesia on the acid-base equilibrium and cell contents of the blood. J. exp. Med. *42*, 609. — 12. **Heilmeyer, L.:** Cit. *Beickert* (1944). 13. **Henshaw, P. S., Meyer, H. L.:** Minimal number of anesthetic treatments with urethane required to induce pulmonary tumours. J. Nat. Canc. Inst. *4*, 523. — 14. **Henshaw, P. S., Meyer, H. L.:** (1945) Further studies on urethane induced pulmonary tumours. J. Nat. Canc. Inst. *5*, 415. — 15. **Holczinger, L., Kellner, B.:** (1953) The effect of acute and chronic podophylline poisoning on the organs of the rat. Acta Morph. Hung. *3*, 306. — 16. **Jaffé, W. G.:** (1947) Carcinogenic action of ethylurethane on rats. Cancer Res. *7*, 107. — 17. **Juhász, J., Baló, J., Kendrey, G.:** (1953) Kísérleti glomerulosklerosis. Experimental glomerulosclerosis. Kísérletes Orvostud. *5*, 196. (Hungarian only) — 18. **Kellner, B., Matkó, L.:** (1953) The effect of acute and chronic colchicine poisoning on the organs of the rat. Acta Morph. Hung. *3*, 125. — 19. **Kirschbaum, A., Bell, E. T.:** (1947) Induction of renal glomerular lesions by urethane in imbred mice susceptible to spontaneous glomerulonephritis. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. *64*, 71. — 20. **Kirschbaum, A., Lu, C. S.:** (1947) Effect of urethane on maturation of leukocytes of mouse myelogenous leukaemia. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. *65*, 62. — 21. **Klein, H.:** (1951) Zur pathologischen Anatomie der Alarmreaktion nach Kerngiften, Virch. Arch. *320*, 93. — 22. **Klima, R., Wengraf, G.:** (1949) Über die Einwirkung von Urethan und andere Schlafmitteln auf die zentralnervöse Blutsteuerung bei Blutkrankheiten. Wien. med. Wschr. *99*, 43. — 23. **Küster, F.:** (1946—47) Urethan als Mitosegift. Klin. Wschr. *24—25*, 664. — 24. **Landschütz, Müller, D:** (1949) Zur Wirkung des Aethylurethans am Mäuse Ascitestumor. Zschr. Krebsforsch. *56*, 373. — 25. **Lasnitzki:** (1949) Some effect of urethane on the growth and mitosis of normal and malignant cells in vitro. Brit. J. Canc. *3*, 501. — 26. **Lehman, Hadron:** Cit. *Kellner—Matkó.* — 27. **Leibetseder, F., Kwerch, K.:** (1951) Urethanwirkung und vegetatives Nervensystem. Zschr. klin. Med. 148, 180. — 28. **Lennert, K.:** (1948) Über Morphologie und Mechanismus der Urethanwirkung. Klin. Wschr. 735. —29. **Masshof, W., Heinzell, W. von Rom, D., Siess, M.:** (1948) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Urethan auf Phagocytose, Speicherung und Entzündung. Klin. Wschr. *26*, 397. — 30. **Matkó, L., Haraszti, A.:** (1952) The effect of chronic colchicine intoxication on the blood count and on the bone marrow. Acta Morph. Hung. *2*, 219. — 31. **Moellendorf, S.:** Cit. *Moeschlin—Naef.* — 32. **Moeschlin, S.:** (1947) Zum Wirkungsmechanismus des Urethans bei Leukämien. Helv. Med. Acta. *14*, 279. — 33. **Moeschlin, S.:** (1948) Klinische und experimentelle Untersuchung zum Wirkungsmechanismus des Urethans. Schweiz. med. Wschr. *78*, 988. — 34. **Moeschlin, S.—Naef, A.:** (1948) Einfluss des Urethans auf das Blutbild der Laboratoriumstiere. Schweiz. med. Wschr. *78*, 458. — 35. **Murphy, J. B., Sturm, E.:** (1946) The effect of urethane on lymphatic leukaemia in rats. Science, *104*, 427. — 36. **Nettleship, Henshaw:** Cit. *Baló.* — 37. **Paterson, E., Haddow, A., Thomas, I., Watkinson, J. M.:** (1946) Leukaemia treated with urethane compared with deep X ray therapy. Lancet. *1*, 677. — 38. **Paterson, E.:** Cit. *Berman—Axelrod.* — 39. **Rosin, A.:** (1949) Early changes in the lungs of rats treated with urethane (Ethyl carbamate) Cancer Res. *9*, 582. — 40. **Sandkühler, S., Wagner, I.:** (1949) Über Urethanschäden an Leukocyten. Dtsch. med. Wschr. *74*, 912. — 41. **Schmiedeberg:** Cit. *Beickert.* — 42. **Schoen, R.:** (1946—47) Urethan im Lichte der Hämatologie. Klin. Wschr. *24—25*, 488. — 43. **Sinclair, J. G.:** (1949) Delayed action of urethane producing diverse tumours in mice. Texas Rep. Biol. Med. *7*, 456. — 44. **Sugár, J., Kellner, B.:** (1953) Effect of acute and chronic nitrogen mustard treatment on the organs of the rat. Acta Morph. Hung. *3*, 233. — 45. **Tischendorf and Fritze:** (1948) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung auf das Blut und die blutbildenden Gewebe. Klin. Wschr. *26*, 11. — 46. **Todd, Plentl, Schönheimer:** Cit. *Leibetseder.* — 47. **Владос, Х. Х., Юровская, И. И., Шамшина, Е. В., Сведский:** (1949) Лечение хронических леукозов уретаном. Терап. Арх. *6*, 78. — 48. **Voit, K., Hodeige, H. J.:** (1949) Experimentelle Untersuchungen über die Urethanwirkung bei weissen Ratten. Med. Klin. *35*, 1115. — 49. **Voit, K., Hodeige, H. J.:** (1949) Nuclealstudien bei experimenteller Urethanvergiftung. Ärztl. Forsch. *3*, 387. — 50. **Warburg:** Cit. *Durr—Robin.*

ДЕЙСТВИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ УРЕТА́НОМ НА ОРГАНЫ КРЫС

А. ХАРАСТИ и Б. КЕЛЛЬНЕР

1. Авторы исследовали в опытах над крысами действие уретана на органы, картину крови и костный мозг этих животных.

2. Больше всего повреждаются лимфоидные органы, двенадцатиперстная кишка и семенник.

3. Максимум действия продолжается в лимфоидных органах и в двенадцатиперстной кишке от 6–24 часов, в печени и в почке действие более длительное.

4. При хронической обработки наблюденные изменения соответствуют повторным острым повреждениям.

5. Изменения проявляются гораздо слабее, чем в случае отравления колхицином, подофиллином или горчичным азотом.

6. В картине крови число лейкоцитов уменьшается в течение 48 часов, по истечению 72 часов оно становится нормальным.

7. В картине крови возникает абсолютная лимфопения с относительном лейкоцитозом.

8. В костном мозгу не проявлялось в течение хронической обработки апластического разрушения мозга, как это имеет место под действием колхицина.

9. Уретан оказывает действие не только на делящиеся клетки, но и на покоющие клетки.

10. Проведенные исследования авторов не выясняют в достаточной мере механизм действия уретана.

Antal *Haraszti*, Debrecen, 12. Kórbonctan, Hungary
Prof. Béla *Kellner*, Budapest II., Ráth Gy. u. 5. Hungary

Landesanstalt für Nerven- und Irrenkrankheiten, Budapest *(Vorstand: Frau M. Gimes)*

BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE DER PANENCEPHALITIS NODOSA

B. Horányi

(Eingegangen am 11. Mai, 1954)

Seit dem Abklingen der grossen Epidemien kommen typische Fälle epidemischer Encephalitis in Europa nur selten vor. Im Verlaufe der letzten anderthalb Jahrzehnte vermehren sich jedoch jene Arbeiten, die von atypischen, von der lethargischen Encephalitis sowohl im klinischen Ablauf, als auch im pathohistologischen Bild abweichenden Encephalitis-Fällen berichten. Aus den atypischen Encephalitis-Fällen kristallisierten sich langsam zwei, einander nahe stehende oder vielleicht identische Encephalitis-Formen aus: die *Pette—Döring*sche Panencephalitis und die von *van Bogaert* und Mitarbeitern in mehreren Arbeiten beschriebene Leukoencephalitis sclerotisans subacuta. Die Ätiologie dieser Krankheitsformen ist derzeitig noch unbekannt. Deshalb wird auf Grund des klinischen und pathohistologischen Bildes nur darüber gestritten, ob die unter dem erwähnten Namen beschriebenen Fälle zwei verschiedene Krankheitsformen bedeuten, oder ob es sich nur um zwei verschiedene Erscheinungsformen ein und derselben Krankheit handelt.

Die Debatte ist natürlich bis zur Klärung der Ätiologie eher mehr rein theoretischer Natur. Die Sammlung der anatomisch genau beobachteten Fälle wird jedoch selbst noch nach Klärung der Ätiologie von Wichtigkeit sein, weil die Entwicklung der klinischen Symptome, die Verschiedenheiten des Ablaufs, das Wesen des Krankheitsprozesses, nur auf Grund eingehender pathohistologischer Kenntnisse zu verstehen sind. Dies ist der eine Grund, der uns veranlasst im Folgenden von vier, auch anatomisch verifizierten Fällen zu berichten. Unser zweiter Grund ist in jener Befürchtung zu suchen, dass die Zahl der Fälle von Panencephalitis nodosa in den letzten Jahren in Ungarn wahrscheinlich im Ansteigen begriffen ist. Es ist nämlich sonst keine andere Erklärung dafür zu finden, dass im Ablauf von zwei Jahren 10 solche Fälle beobachtet wurden. Vier Fälle konnten auch histologisch bearbeitet werden, in den anderen sechs Fällen glauben wir auf Grund des klinischen Bildes die Diagnose wagen zu können.

Aus Ungarn wurde bisher nur ein einziger Fall veröffentlicht: *Környey* beschrieb im Jahre 1943 den pathohistologischen Befund eines achtjährigen Mädchens (Erg. Pathol. 1943. 36.). Bei der Patientin traten Gehstörungen,

Ungeschicklichkeit in den Händen auf, dann zeigten sich, nach 2—3 Monatenr tonischklonische Krämpfe, linksseitige Hemiparese, linksseitiger positive, Babinski, in den Füssen Tremor. Anlässlich der histologischen Untersuchung waren sowohl in der grauen, als auch in der Marksubstanz lympho- und plasmozytäre Infiltrationen, eine diffuse Vermehrung der Mikroglia, hauptsächlich aus Mikrogliazellen bestehende lockere Gliaknötchen zu beobachten, in erster Reihe in der Rinde des Grosshirns. In der subkortikalen Marksubstanz waren an einer Stelle viele Lipoidkörnchen verschiedener Grösse, ohne Bildung von Körnchenzellen, zu finden. Marklichtungen waren nicht vorhanden. Obwohl *Környey* Gliafasernpräparate nicht erwähnt, ist es dennoch wahrscheinlich, dass dieser Fall sozusagen einen Übergang zwischen den *Pette—Döring*schen und *van Bogaert*schen Formen bildet. *Fényes* und *Révész* veröffentlichten im Jahre 1946 zwei Fälle von Erwachsenen, doch können wir in diesen keine Panencephalitis sehen. In beiden Fällen gesellte sich das Syndrom des Nervensystems zu einer schweren Tonsillitis, ja wahrscheinlich sogar zu einem peritonsillären Abszess. Es fehlt also der primäre Charakter der neurologischen Symptome, was jedoch eines der wichtigsten Kriterien der neurotropen Encephalitis ist. Der zweite Fall wurde histologisch bearbeitet. In den Hirnhäuten, in der Grosshirnrinde, in den subkortikalen Ganglien, in der Brücke, in dem verlängerten Mark waren keine Veränderungen festzustellen. In der Wand der III. Hirnkammer, weiters in der sog. Mauthnerschen Region und in der Substantia nigra waren einige Gliaknötchen zu finden. Der Prozess lokalisierte sich also auf ein verhältnismässig umschriebenes Gebiet des Nervensystems d. h. es handelte sich um keine Panencephalitis. Die Verfasser vermuteten darum eine Panencephalitis weil die Gliaknötchen ihrer Ansicht nach für diese Krankheitsform pathognomisch sind. Doch ist die knötchenartige Vermehrung der Glia an sich für keinerlei Krankheitsbild charakteristisch, sondern bedeutet die nicht spezifische Reaktionsform des Gliaapparates. Für eine Panencephalitis ist nur das *ganze* pathohistologische Bild (entzündliche Infiltrationen in allen Teilen des Nervensystems, sowohl in der Mark-, als auch in der grauen Substanz, Gliaveränderungen in der ganzen Ausdehnung des Nervensystems sowohl diffus, als auch in Knötchen usw.) charakteristisch.

Weitere Fälle wurden aus Ungarn nicht berichtet. *Környey* führte auf dem Kongress der Ungarischen Pathologen im Jahre 1947, ausser dem im Jahre 1943 bereits veröffentlichten Fall, noch einen weiteren vor. *Pohl*, der an der Debatte im Zusammenhang mit meinem Vortrag im Verein der Ungarischen Kinderärzte im Februar 1953 teilnahm, erwähnte, dass in der Nervenklinik der Budapester Universität im Laufe der letzten zwei Jahre 4 Fälle von Panencephalitis beobachtet wurden. Dieser Umstand bestärkte meine Befürchtung, dass die Panencephalitis in Ungarn, besonders bei Kindern, im Ansteigen begriffen ist. Im Folgenden geben wir nur von zwei Fällen einen eingehenden histologischen Befund.

I. Fall I. R. achtjähriger Knabe, aufgenommen am 3. Oktober 1953. Familien- und persönliche Anamnese enthalten nichts Wesentliches. War ein ausgezeichneter Schüler, mit überdurchschnittlichen Fähigkeiten. Die Eltern bemerkten im Laufe des Sommers zum ersten Male, dass das Kind stiller wurde, sich von seinen Spielkameraden zurückzog, über Müdigkeit klagte, zeitweilig ungeduldig wurde. Das sonst sehr ruhige, friedsame Kind begann oft Streit mit seinen Gefährten. Anfangs August zeigten sich Schwierigkeiten beim Lesen, der Junge konnte längere Wörter nicht zu Ende lesen. Dies zeigte sich anfangs selten, später immer häufiger. Mitte August fiel er von der Schaukel, schlug sich am Hinterkopf an. War angeblich nur einige Sekunden bewusstlos, klagte dann über Kopfschmerzen, doch nach einer Stunde fühlte er sich vollkommen wohl.

Ein paar Tage nach dem am Schädel erlittenen Trauma verschlechterte sich plötzlich der Zustand. Die Schwierigkeiten beim Lesen nahmen rapid zu, auch beim Sprechen zeigten sich Störungen, als ob er stottern würde, dann traten im ganzen Körper blitzartig «Muskelspannungen» auf: das Kind spannte plötzlich Hände und Füsse aus, bog das Genick nach hinten. Der ganze Anfall dauerte kaum 1—2 Sekunden. Auch das Auffassungsvermögen nahm rapid ab, der Junge entwickelte sich — nach Aussage des Vaters — innerhalb einiger Wochen um 4 Jahre zurück. Zeitweise lachte er unbegründet auf, ein andermal schrie er ohne jede Ursache. Die Bewegungen wurden ungeschickt, konnte die Hände nicht gut benützen. Auch das Gehen wurde ungeschickt. Fieber trat nicht auf. Im Schlafe zeigten sich die erwähnten Muskelspannungen nicht.

Am 15. September wurde der Junge auf die I. Kinderklinik gebracht. Aus dem Status der Klinik sei das Folgende mitgeteilt. In der linken Hand Tremor. Vollführt stereotype Bewegungen. Beim Gehen Ataxie. Zeitweise (ungefähr nach je 2—3 Minuten) treten Beugungssynergismen in der Rumpfmuskulatur auf: beugt die Füsse plötzlich in der Hüfte, derartig, dass die Schenkel der Brustkasten berühren, den Kopf jedoch beugt er nach hinten. Zwischen den einzelnen ausgedehnten Muskelzuckungen sind in beiden Händen choreiform-athetoide Bewegungen zu beobachten. Der Muskeltonus ist in allen Extremitäten gesteigert. Eigenreflexe auslösbar, nicht gesteigert, pathologischer Reflex nicht vorhanden. Bauchdeckenreflexe auslösbar. Augenbewegungen frei, nur die Konvergenz fiel aus. Pupillen reagieren gut. Auf der Röntgenaufnahme des Schädels zeigt sich nichts pathologisches. Senkung der roten Blutkörperchen 7 mm. Liquor: Pándy: negativ; Gesamteiweiss: 17 mg%; Zellenzahl: 0; Zucker: 32 mg%; bakteriologische Untersuchung negativ. Resultat der vier Tage später, am 22. September durchgeführten Liquoruntersuchung: Pándy: negativ; Gesamteiweiss: 10 mg%; Zucker: 47 mg%; Zellenzahl: 0; bakteriologische Untersuchung: negativ; Zahl der roten Blutkörperchen: 4 420 000, der weisen 7 400. Hgb.: 80%; Lymphozyten: 31%; Eosinophilen: 3%; Monozyten: 4%; Serum Calcium: 11,7 mg%; Serumphosphor: 5 mg%. Blutzucker nüchtern 78 mg%. 17-Ketosteroid: 15,5 mg. Otologische Untersuchung: negativ. Encephalographie zeigt normale Kammerverhältnisse. Im Urin keine pathologische Bestandteile. — Bekam Transfusionen, Threomycin.

Wurde am 3. Oktober auf unsere Abteilung gebracht. Status: das Kind reagiert auf keinen äusseren Reiz, doch aus den Bewegungen der Augen, aus dem Blick, sowie aus den zeitweise (besonders in Gegenwart der Mutter) spontan gesprochenen paar Worten ist zu schliessen, dass das Bewusstsein — wenigstens zeitweise — erhalten war. Die oberen Extremitäten sind in Flexions-, die unteren in Extensions-Hypertonie, der Kopf stark nach hinten gebeugt fixiert. In welche Lage auch immer der Kopf gebracht wird, in den Tonusverhältnissen der Extremitäten ist keine Veränderung zu beobachten. Nach je 5—10 Sekunden sind bei dem Kind folgende Bewegungssynergismen zu beobachten: der Kopf beugt sich plötzlich nach vorne, die Flexion in den Armen wird noch stärker, gleichzeitig aber abduzieren sich die flektierten Arme, die unteren Gliedmassen beugen sich — bei extendierter Lage — in der Hüfte, wodurch die unteren Extremitäten in senkrechte Lage gelangen. In diesem Zustand verharren die Extremitäten 1—2 Sekunden, kehren dann plötzlich in die ursprüngliche Lage zurück, um nach 5—10 Sekunden den ganzen Ablauf zu wiederholen. Durch Licht-, Geruch- und Geschmack-Reizungen konnten diese Muskelzuckungen nicht aktiviert werden, mit kalorischen vestibulären Reizungen hingegen ja. Die Augenbewegungen sind — nach den spontanen Bewegungen zu urteilen — frei, Nystagmus ist nicht vorhanden. Pupillenreflexe: Konvergenz und Akkomodation können nicht untersucht werden. Eigen- Reflexe in Ordnung, pathologischer Reflex nicht vorhanden, Klonus weder im Knie, noch in den Knöchel auszulösen. Augenhintergrund intakt. Bauchdeckenreflexe in Ordnung, obwohl die Bauchwand sehr starke Hypertonie aufweist. Palmomentale, palmolabiale Reflexe nicht auszulösen. Schlucken in Ordnung, Ernährung genügend. Liquor: Zellenzahl: $^1/_3$; Gesamteiweiss: 29 mg%; Pándy: negativ; Benzoekurve: 54 140 100; Wassermann-Reaktion sowohl im Blut, als auch im Liquor negativ. Blutbild, Urin, Senkung zeigen keine Abweichung. Zwei Tage nach der Aufnahme nimmt die Zahl der beschriebenen Bewegungssynergis-

men beim Beugen ab, hingegen bleibt jene der choreiformen und athetoiden Bewegungen unverändert. Es werden Aureomycin, Penicillin, Threomycin und Chinin verabreicht. Am 10. Tage nach der Einlieferung, am 13. Oktober, Exitus infolge von Bronchopneumonie. Krankheitsdauer: ungefähr drei Monate.

Bei der *Sektion* zeigte sich in den inneren Organen nur in der Leber eine fettige Degeneration. In den Lungen Bronchopneumonie.

Im Gehirn waren über den frontalen und parietalen Regionen die weichen Hirnhäute zu beiden Seiten ein wenig verdickt. Ansonsten war mit freiem Auge keine andere Veränderung festzustellen.

Histologische Untersuchung. In den frontalen und parietalen Regionen war die Arachnoidea infolge der Vermehrung der Kollagenfasern bedeutend verdickt. Die Kollagenfasern waren teils in den Trabekeln des subarachnoidealen Bindegewebsnetzes, teils — und in grösserer Zahl — in die Wand der Arachnoidea gelagert. In den Lücken des subarachnoidealen Netzes wurden in bedeutender Menge verschieden grosse, der Kernstruktur nach ziemlich mannigfaltige Makrophagen, Histiozyten gefunden. Die Makrophagen phagozytierten stellenweise mit Hämatoxylin dunkelblau, mit Kresylviolett lila färbende Stoffe. In den Makrophagen waren nur hie und da in geringer Zahl Lipoidkörnchen nachzuweisen. Die Genese der in den erwähnten Makrophagen befindlichen Substanzen war nicht festzustellen. Besonders in der Tiefe der Furchen, aber auch anderswo, waren, teils ringsum die Gefässe, teils aber in den Lücken des subarachnoidealen Netzes frei Lymphozyten, viel weniger Plasmazellen zu finden. Leukozyten waren nicht zu beobachten. Auf den weichen Hirnhäuten der okzipitalen Region zeigt sich keine Verdickung. Die Zahl der Makrophagen ist hier gering. In der Adventitia der Gefässe und in den Lücken des Bindegewebes sind sowohl Lymphozyten, als auch — in geringer Menge — Plasmazellen zu finden. Leukozyten sind auch hier nicht anzutreffen. (Oxydase-Reaktion wurde nicht vorgenommen.) Die weichen Hirnhäute der Hirnbasis zeigen, besonders über der Brücke, eine adventitielle, lymphozytäre Infiltration. Zwischen die Lymphozyten mengen sich einige wenige Plasmazellen, doch viele Histiozyten. Über dem verlängerten Mark sind, eher nur in den die lateralen Teile bedeckenden weichen Hirnhäuten, derartig zusammengesetzte Infiltrationne zu finden, wie in der Brücke. Die weichen Hirnhäute des Rückenmarks weisen nur ganz selten eine aus einigen Lymphozyten bestehende adventitielle Infiltration auf.

Überall, sowohl in der grauen, als auch in der weissen Marksubstanz, besonders jedoch in der okzipitalen Rinde, bzw. in der subkortikalen Marksubstanz, sowie in den basalen Teilen des verlängerten Marks, am allerwenigsten im Rückenmark, in der Adventitia der Gefässe, in erster Reihe der postkapillaren Venulen sind verschiedenartig zusammengesetzte entzündliche Infiltrationen zu beobachten. Stellenweise umgeben die Infiltrationen mantelartig das Gefäss (siehe Abb. 1 und 2). Die Infiltrationen werden in erster Reihe von Lymphozyten gebildet, doch sind neben ihnen auch Plasmazellen und Histiozyten zu finden. Leukozyten waren nirgends zu beobachten. Auf ein und demselben Gebiete zeigt die Adventitia nebeneinander liegender Gefässe verschiedenartig zusammengesetzte Infiltrationen: in der Adventitia des einen Gefässes sind Lymphozyten vorherrschend, in der anderen Plasmazellen und Histiozyten. Die Bestandteile der entzündlichen Infiltrationen durchbrachen im allgemeinen die Membrana perivascularis gliae nicht, nur ganz selten wurden im Nervengewebe selbst Zellen angetroffen, die mit Sicherheit als Plasmazellen auszusehen sind. Es konnte nicht entschieden werden, ob hie und da einige Lymphozyten oder Histiozyten nicht auch extraadventitiell anzutreffen waren. Es gab Zellen, deren Genese mit den von uns angewendeten Färbungsverfahren nicht zu bestimmen war. Es verdient erwähnt zu werden, dass ringsum die Venen Gliavermehrungen nicht zu beobachten waren, doch sei gleich hinzugefügt, dass auch keine perivenöse Demyelinisation gefunden wurde.

Die entzündlichen Infiltrationen zeigten eine gewisse Parallelität mit den proliferativen Veränderungen des Gliaapparates: die Infiltration war dort am stärksten, wo die Zahl der Gliaknötchen am grössten und die diffuse Gliavermehrung am intensivsten war (in der Rinde und in der subkortikalen Substanz des okzipitalen Lappens, sowie in den basalen Teilen des verlängerten Marks und der Brücke). Doch gab es auch an solchen Stellen Gliaknötchen, wo entzündliche Infiltrationen nicht bestanden (z. B. Ammonshorn) und umgekehrt, wurden Infiltrationen an solchen Stellen beobachtet, wo seitens der Glia keine proliferativen Symptome zu finden waren (z. B. in der Rinde des Kleinhirns). Ebenso besteht auch keine Parallelität der infiltrativen Erscheinungen mit den Veränderungen der Nervenzellen. In den einzelnen Teilen der Rinde des Grosshirns waren kaum Veränderungen der Nervenzellen zu beobachten und dennoch bestanden nicht unbedeutende entzündliche Infiltrationen in der Adventitia der Venulen in der Rinde und in der subkortikalen weissen Substanz.

Gefässveränderungen. Die kapillaren, aber auch die präkapillaren Arteriolen und die postkapillaren Venulen sind überall im Nervensystem, am intensivsten jedoch im Rückenmark

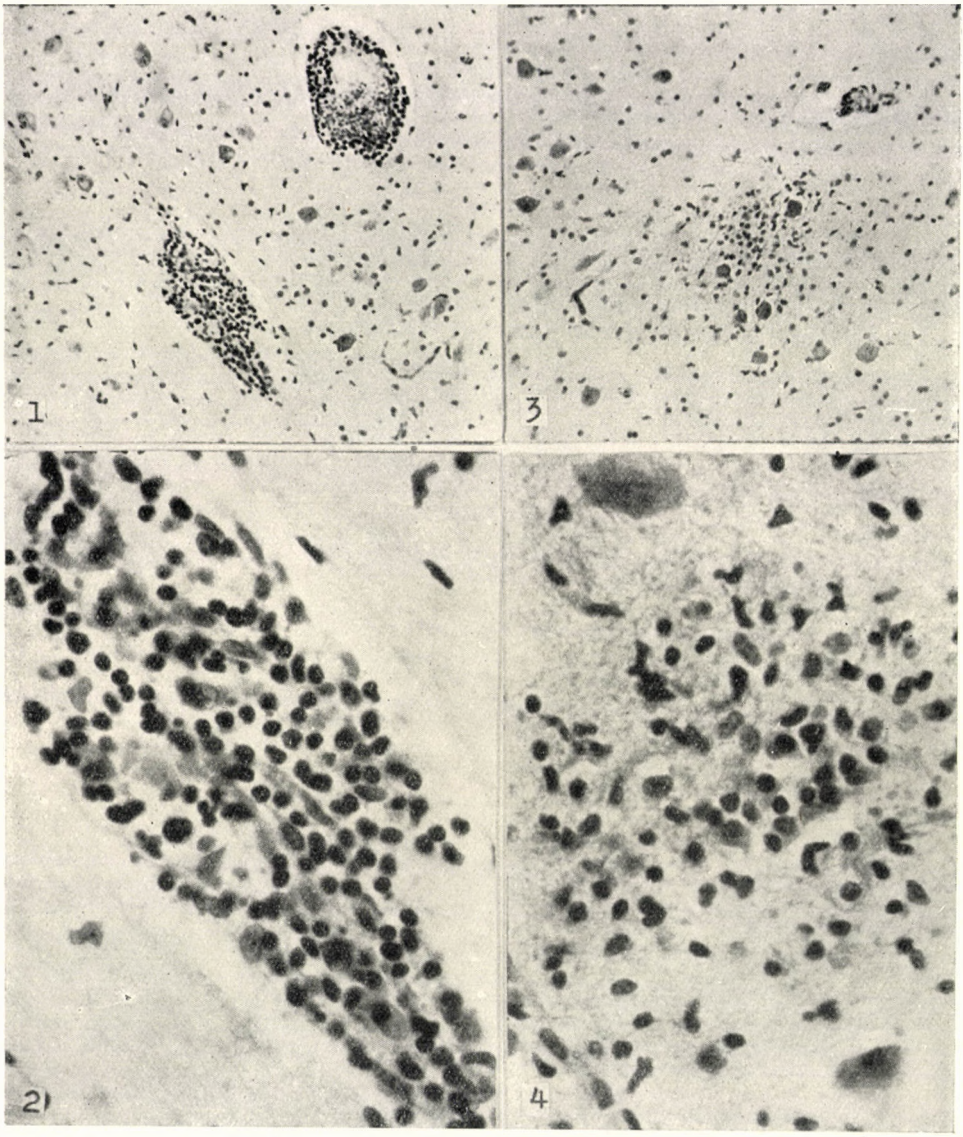


Abb. 1. Entzündliche Infiltrationen in den Randteilen der Oliva inferior. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Fall 1

Abb. 2. Adventitielle Infiltration in einem Rindengefäss der Area striata, in stärkerer Vergrösserung. Die Infiltration besteht hauptsächlich aus Lymphozyten. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Fall 1

Abb. 3. Gliaknötchen im rechtsseitigen Nucleus dentatus der ersten Falles. Kresylviolett-Präparat

Abb. 4. Grösseres Gliaknötchen in der Oliva inferior des ersten Falles. Das Knötchen wird von Mikro-, Oligo- und Makrogliazellen gebildet. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

und in der Rinde des Grosshirns, an der Grenze des Marks und der Rinde (auch hier in erster Reihe in der okzipitalen Rinde) erweitert und mit roten Blutkörperchen gefüllt. Thrombotische Prozesse waren nirgends zu beobachten. Das Endothel der Gefässe war hie und da aufgedunsen. Gefässwand-Nekrosen wurden nirgends gefunden. Ringsum die Gefässe (und zwar nicht nur um die Kapillaren, sondern auch ringsum die Arteriolen und Venulen) ist ein mit Eosin blass rosafarben, mit van Gieson gelblich braun, mit Kresylviolett metachromatisch lila färbendes, teils homogenes, teils aus kleineren-grösseren Körnchen und Klumpen bestehendes Exsudat gelagert, welches auf Grund der beschriebenen Eigenschaften wahrscheinlich eiweissreich ist. Das Exsudat reicht auch — stellenweise auseinandergezogen, vielleicht sogar die Gewebsbestandteile zerstörend — in die Lücken des umgebenden Bindegewebes hinein (Histiolyse). Im Exsudat sind an einzelnen Stellen rote Blutkörperchen, hie und da auch einige weisse, zu finden. Die beschriebenen Erscheinungen sind die Charakteristika der serösen Entzündung. Die Retikulinfasern der Gefäss-Adventitia in der subkortikalen Marksubstanz sind bedeutend vermehrt.

Die Veränderungen der Nervenzellen. In den Nervenzellen wurden überall, am intensivsten jedoch in der okzipitalen Rinde, verschiedenartige Veränderungen wie sog. schwundähnliche Formen, Zellensklerose, an die akute Schwellung erinnernde Erscheinungen, ausnahmsweise auch als Anfangsstadium der *Nissl*schen schweren Veränderung zu betrachtende Bilder beobachtet. All diese Veränderungen der Nervenzellen lösten von Seiten des Gliaapparates kaum reaktive Veränderungen aus. Es wurden zwar perizellulär Mikro- und Oligodendroglia-Zellen angetroffen, doch waren solche Nervenzellen normal, oder fast normal, die perizelluläre Gliavermehrung war also nicht als eine reaktive, sondern als eine primäre Erscheinung zu betrachten. Es ist anzunehmen, dass es sich hier um in Entstehen befindliche Gliaknötchen handelt, worauf der Umstand weist, dass auch in grösseren Gliaknötchen oftmals normale, oder fast normale Nervenzellen anzutreffen waren (s. Abb. 5). Auch *Pette* und *Kalm*, *Bonhoff* lenkten die Aufmerksamkeit darauf, dass in den Gliaknötchen normale Nervenzellen zu beobachten sind. Ähnliche Feststellungen machte *Spielmeyer* bei Flecktyphus, *Wohlwill* im Falle postmorbillärer Encephalitis. Auch *Környey* sah in seinem Falle keine echte Neuronophagie, während *Myle* und *van Bogaert*, sowie *Kalm* (Fall 1) davon berichten.

Veränderungen des Gliaapparates. Drei Arten von Veränderung waren im Gliaapparat festzustellen : 1. Im allgemeinen zeigte die Glia überall im Nervensystem, obwohl nicht mit gleicher Intensität, sog. progressiv-aktive Erscheinungen : die Zahl der Gliakerne ist überall, z. B. selbst noch im Vorderhorn des Rückenmarks, grösser, als sonst bei Kindern ähnlichen Alters. Diese diffuse, nicht umschriebene, sozusagen allgemeine Gliaaktivität bezieht sich in erster Reihe auf die Oligodendrogliazellen, doch auch die Zahl der Mikro- und Makrogliazellen ist grösser. Die Zellen weisen daneben sog. progressive Veränderungen auf : der Protoplasmakörper zeichnet sich in *Nissl*-Bildern schärfer ab, der Kern ist vielleicht grösser, weist eine schöne Chromatinstruktur auf. Spezielle Gliafärbungsmethoden wurden nicht angewendet. Riesengliazellen, mehrkernige Zellen, wie sie z. B. *Kalm* beschrieben hat (Fall 1), oder *Alzheimer*sche Gliakerne, wie sie z. B. *Bonhoff* beobachtete, wurden von uns nicht festgestellt.

2. Der bezeichnendste Bestandteil des pathohistologischen Bildes wurde von den umschriebenen Gliavermehrungen, von den Gliaknötchen gebildet. Diese waren in allen Teilen des Nervensystems zu finden, doch in der grössten Menge wurden sie in der okzipitalen Rinde, in der Oliva inferior, im Nucleus dentatus (siehe Abb. 3 und 4), sowie in den basalen Teilen der Brücke angetroffen. In beträchtlicher Zahl waren sie noch im medialen Kern des Thalamus, im Nucleus amygdaleus, in der parietalen Rinde, im Corpus geniculatum laterale, im Tectum der Brücke zu finden. Nur selten wurden sie in der Rinde des Kleinhirns, sowie in den hypothalamischen Zellgruppen angetroffen, (am allerwenigsten im Nervus supraopticus und paraventricularis). Gliaknötchen waren nicht nur in der grauen, sondern auch in der Marksubstanz zu finden, besonders in der subkortikalen Marksubstanz. Im Rückenmark wurden Gliaknötchen in grösserer Zahl in der weissen, als in der grauen Substanz gefunden (siehe Abb. 6). Interessant ist, dass *Spielmeyer* in bezug auf das Rückenmark bei Flecktyphus ähnliche Beobachtungen machte. Die Grösse der Knötchen ist sehr verschieden : die Zahl der in ihnen befindlichen Zellen kann von einigen wenigen bis zu mehreren hundert betragen (in Serienschnitt untersucht). Die kleineren waren nur durch ein — zwei 10 μ Schnitte zu verfolgen, doch war in der Oliva inferior auch solch ein Knötchen vorhanden, welches durch neun 10 μ Schnitte zu verfolgen war, d. h. die Breite des Knötchens betrug ungefähr 90 μ. Obwohl in dem überwiegenden Teil der Fälle ein oder mehrere Kapillaren durch jedes Gliaknötchen laufen, was bei der grossen Kapillarität des zentralen Nervensystems nur natürlich ist, wurden in der weissen Substanz solche kleinere Knötchen angetroffen, die, in Serienschnitt untersucht, keinen topographischen Zusammenhang mit den Kapillaren aufwiesen. Die in den Gliaknötchen befindlichen Kapillaren zeigten niemals erwähnenswerte Wandveränderungen, adventitielle Zellvermehrungen, entzündliche Infiltrationen. Die Gliaknötchen entstanden also nicht als reaktive Proliferation nach Gefässveränderungen, wie

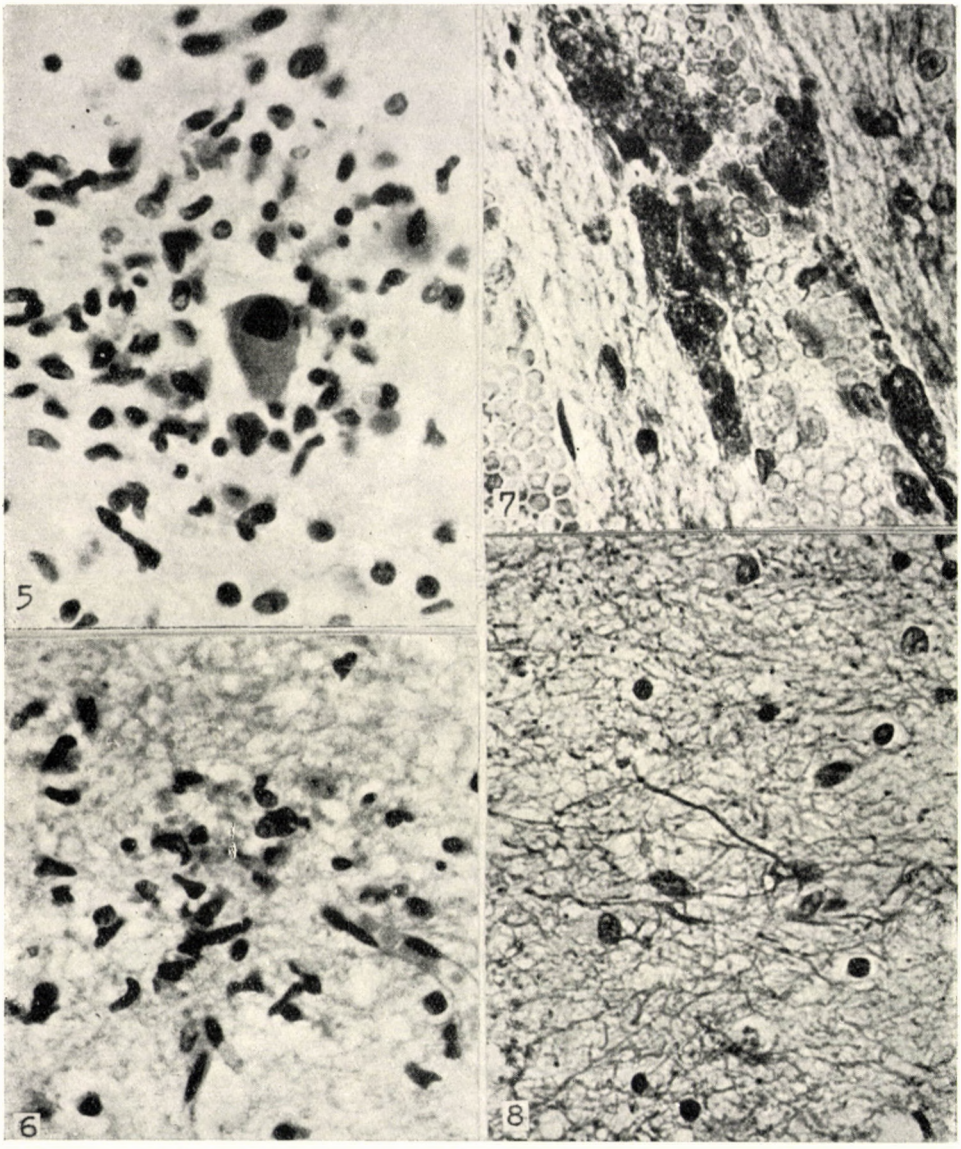


Abb. 5. Nervenzelle mit fast normaler Struktur in einem der Gliaknötchen der Oliva inferior. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Fall 1

Abb. 6. Ein hauptsächlich aus Mikrogliazellen bestehendes Gliaknötchen im Seitenstrang des Rückenmarks aus dem ersten Fall. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Abb. 7. Mit Lipoidkörnchen gefüllte Zellen in der Adventitia. Fall 1. Tractus olfactorius. Sudan-Färbung

Abb. 8. Gliafasernvermehrung an der Rinden-Markgrenze der Area striata aus dem ersten Fall. *Holzer*sche-Färbung

dies z. B. in bezug auf Flecktyphus von einigen Autoren behauptet wird. In der Umgebung der Gliaknötchen waren jedoch bereits nicht unbedeutende Infiltrationen zu beobachten (z. B. in der Oliva inferior, bzw. in der Umgebung derselben. Siehe Abb. 1). Im allgemeinen zeigten also die entzündlichen Infiltrationen, wie bereits früher erwähnt, einen gewissen Parallelismus mit der Topographie der Gliaknötchen. Ihre Zusammensetzung war verschieden. Ein Teil der Knötchen besteht fast ausschliesslich aus Mikrogliazellen, in einem anderen Teil sind auch zahlreiche Oligo- und Makrogliazellen zu finden, manche Knötchen hingegen enthalten hauptsächlich Makrogliazellen. Auch auf ein und demselben Gebiet können nebeneinander liegende Gliaknötchen verschiedene zytologische Zusammensetzung aufweisen. Im Tractus olfactorius besteht jedes Gliaknötchen fast ausschliesslich aus Makrogliazellen. Es ist anzunehmen, dass die fast ausschliesslich aus Mikrogliazellen bestehenden Gliaknötchen jüngeren Ursprungs sind, als die Makrogliaknötchen. Trifft diese Annahme zu, so war der Ablauf in unserem Falle fast überall im Nervensystem verschiedenen Alters und auch noch zum Zeitpunkt des Todes in processu (es waren auch ganz frische Gliaknötchen zu finden). Im Tractus olfactorius erfolgte also demnach kein neueres Aufflammen des Prozesses. Die die Gliaknötchen bildenden Gliazellen weisen progressive Erscheinungen auf: Sie besitzen einen sich gut abzeichnenden Protoplasmakörper, fliessen meistens ineinander über, sodass man mit Berechtigung von einem Gliasyncytium sprechen kann. Neben den progressiven Erscheinungen sind bei einem Teil der Kerne auch regressiv genannte Veränderungen festzustellen: Es wurde Hyperchromatie, stellenweise sogar auch Kernzerfall beobachtet. In den Gliaknötchen wurden zahlreiche amitotische Teilungsformen angetroffen. Es war nicht zu entscheiden, ob sog. hämatogene Elemente (in erster Reihe Lymphozyten), sowie Histiozyten an dem Aufbau der Gliaknötchen beteiligt sind. Mehr als einmal wurden im Gebiet der Gliaknötchen solche Kerne angetroffen, bei denen nicht zu entscheiden war, ob diese degenerierte Oligozytenkerne oder Lymphozyten sind, bzw. auch solche Kerne, bei denen die Möglichkeit nicht auszuschliessen war, dass es sich um fibroblastartige Elemente handelt (grössere, ovale Kerne mit schöner Chromatinstruktur und gut erhaltener Kernmembran). Scharlachpositive Körnchen wurden in den Zellen der Gliaknötchen nur in ganz wenigen Ausnahmsfällen angetroffen. Die Markscheiden und Nervenfasern sind im Gebiet der Gliaknötchen im allgemeinen gut erhalten. Dies verhält sich wahrscheinlich nicht in allen Fällen so. Im Falle von *Höra* z. B. zerfielen die Markfasern in den Gliaknötchen. Nach *Spielmeyer* gehen bei Flecktyphus im Gebiet der Gliaknötchen sowohl die Markfasern, als auch die Nervenfasern zugrunde. Vielleicht sind diese Unterschiede durch die Intensität, durch das Tempo des Prozesses bedingt. Die Gliaknötchen traten in unserem Fall nicht reaktiv, nach Zerfall von Elementen des Nervensystems auf, sondern als primäre Erscheinungen. Bei Untersuchung der Frage in Schnittserien wurde festgestellt, dass im Gebiete von zahlreichen Gliaknötchen überhaupt keine Nervenzelle, ja nicht einmal ein Nervenzellenrest anzutreffen ist. Bei den in der weissen Substanz beobachteten Knötchen wurde auch in Schnittserien keine Nekrose der Marksubstanz festgestellt. — Die Gliaknötchen zeigen auch darin eine Abweichung von den bei den nekrotischen Prozessen des Nervensystems zu beobachtenden Gliavermehrungen, dass in ihnen niemals eine Bildung von Gliafasern festzustellen war, d. h. die Gliaknötchen gehen in keine Gliavernarbung über. Es sei noch erwähnt, dass in den Gliaknötchen auch mesenchymale, argyrophile Fasern nicht anzutreffen waren, die Adventitia der durch sie laufenden Gefässe wies keine Fasernvermehrung auf. Über das weitere Schicksal der Gliaknötchen war kein Bild zu gewinnen. Auf Grund unserer Befunde erscheint es wahrscheinlich, dass sich die Zusammensetzung der Knötchen mit der Zeit ändert und diese endlich fast ausschliesslich aus Makroglia bestehen. Was aber später mit den Makrogliaknötchen geschieht, ist unbakannt. Es ist möglich, dass sie verschwinden, worauf die beobachteten Degenerationserscheinungen in den Gliakernen hinweisen.

3. *Die dritte Veränderung des Gliaapparates:* Auf grösseren Gebieten diffuse Vermehrung der Mikro-, Oligo- und in geringerem Masse der Makrogliazellen. Besonders an der Grenze der Rinde und der Marksubstanz, vor allem in der okzipitalen Rinde, wurden solch grössere ausgedehnte Gliavermehrungen angetroffen, welche sich stellenweise auch auf die unteren Rindenschichten erstreckten. Diese diffuseren Gliavermehrungen standen topographisch grösstenteils mit den später zu erwähnenden Marklichtungen und Gliafaservermehrungen in Verbindung. Der Zusammenhang ist jedoch nur ein lockerer, denn Gliavermehrungen waren auch an solchen Stellen zu finden, wo keine Marklichtung zu beobachten war. Hingegen wurde nicht eine einzige Stelle gefunden, wo eine Marklichtung ohne Gliavermehrung bestanden hätte. Die zahlenmässige Vermehrung der Gliazellen steht jedoch in gar keinem Verhältnis zum Masse der Marklichtung. Eben darum halten wir auch diese diffuseren Gliavermehrungen für überwiegend primärer Natur.

Die Veränderungen der Markfasern. An der Grenze der Marksubstanz und der Grosshirnrinde sind, in erster Reihe im Gebiete der U-Fasern, an zahlreichen Stellen, aber am intensivsten in der okzipitalen Rinde kleinere und grössere, unregelmässig geformte, in die Umgebung sozusagen unbemerkt übergehende, feine, um den Ausdruck *van Bogaerts* zu gebrauchen, schleierartige Marklichtungen zu beobachten. Bei stärkerer Vergrösserung sind in diesen Gebieten an

einzelnen Markfasern zwar lokale Anschwellungen, ab und zu ein Zerfallen in kleine Stücke zu beobachten, doch ist die Zahl all dieser Veränderungen in den gelichteten Regionen kaum grösser, als in dem benachbarten, welche bei einer weniger starken Vergrösserung normalen Eindruck erwecken. In Markscheidenbildern ist der Ablauf der Marklichtung nicht festzustellen. Dennoch spricht jener Umstand für einen Markzerfall, wonach in den erwähnten Gebieten und in deren unmittelbarer Umgebung, teils frei, ausserhalb der Zellen, teils rings um die Oligozytenkerne, aber wahrscheinlich in Oligodendrogliazellen eingeschlossen, teils jedoch in gut entwickelten, verschiedenartig geformten adventitiellen Abbauzellen eine nicht unbedeutende Menge von scharlachaffinem Lipoid zu finden ist. Besonders gross ist die Menge des adventitiellen Lipoids in der Marksubstanz der Area striata, sowie im Tractus olfactorius (siehe Abb. 7). — In den übrigen Teilen des Nervensystems wurde keine Marklichtung gefunden.

Im okzipitalen Lappen ist an der Grenze der Mark- und Rindensubstanz eine intensive, aber mit Sicherheit als pathologisch zu bewertende Gliafibrose zu beobachten (siehe Abb. 8). Die Gliafasern verlaufen nicht parallel mit den Neuriten, sondern völlig unregelmässig. Die Zahl der fasernbildenden Makrogliazellen ist unbedeutend. Es besteht ein Missverhältnis zwischen der Zahl der Gliafasern und jener der fibrillären Astrozyten. — In den übrigen Teilen des Nervensystems wurde keine als pathologisch zu bewertende Gliafasernvermehrung vorgefunden.

II. Fall. Zs. H. 5jähriges Mädchen. Wurde am 10. Dezember 1952 in die Kinderabteilung eines Budapester Krankenhauses gebracht. Seit zwei Monaten krank. Im linken Arm traten Zuckungen auf, wankte beim Gehen nach links. Vor einigen Wochen änderte sich die Redeweise des Kindes, spricht seit paar Tagen überhaupt nicht, in den Armen und Füssen bestehen ständig «Krämpfe». Erbrechen zeigte sich nicht, über Kopfschmerzen wurde nicht geklagt. Neurologischer Status: Meningeale Erscheinungen nicht zu beobachten. Augenbewegungen auf Grund der spontanen Bewegungen beurteilt, frei. Kornealreflexe auslösbar. An allen vier Extremitäten sind, besonders in den oberen, selten um den Mund, sowie auch in der Halsmuskulatur tic-artige, mit grossen Bewegungseffekten verbundene Hyperkinesen zu beobachten, die in den oberen Gliedmassen hauptsächlich Abduktions- und Flexions-Charakter haben. Daneben ist in den Händen, besonders bei Intendierung von Bewegungen, ein kleinwelliger Tremor hoher Frequenz zu beobachten. In den Fingern sind oft auch choreiforme Zuckungen zu bemerken. Der Tonus der Muskulatur ist überall gesteigert. Zeitweise hört die Hypertonie plötzlich auf und im Gegensatz dazu tritt eine Zeit lang völlige Atonie ein. — Ab beiden Seiten positiver Hoffmann- und Trömnerreflex, Mayerreflex fehlt beiderseits. Pathologischer Reflex nicht vorhanden. Auf einem wo immer vorgenommenen Nadelstich erfolgt Schmerzreaktion. Versteht, nach den Bewegungsantworten zu urteilen, die an sie gerichteten Fragen, doch ist das ganze Sprechen auf einige Worte beschränkt. Augenhintergrund intakt. Senkung, Blutbild negativ. — Bei dem Kind trat hohes Fieber auf, welches weder internistisch, noch otologisch zu erklären war. Nach einer Krankenhausbehandlung von $2\,^1/_2$ Monaten Exitus inmitten unstillbarer Fieberanfälle. Streptomycin, Penicillin und Vitamine wurden verabreicht. Das Diencephalon wurde mit Röntgen bestrahlt, da man in dem Fall längere Zeit ein Diencephalon-Spongioblastom vermutete.

Die *Sektion* ergab keine erwähnenswerte pathologische Veränderung der inneren Organe.*

Der histologische Befund des Nervensystems wird, da er im wesentlichen mit dem des I. Falles übereinstimmt, nur kurz wiedergegeben. Die cerebralen weichen Hirnhäute zeigten überall intensive lymphozytäre-plasmozytäre Infiltrationen. Die Zahl der fibroblastartigen Histiozyten ist wesentlich geringer, als im I. Falle. Die intensivste Infiltration zeigt sich über der okzipitalen Rinde, doch ist sie auch über der Brücke und über dem verlängerten Mark sehr ausgesprochen. Die Hirnhäute des Rückenmarks weisen kaum einige Lymphozyten auf. In dem Nervensystem ist auch in diesem Falle überall eine adventitielle lymphozytäre und Plasmazelleninfiltration festzustellen. Die Zusammensetzung ist auch in diesem Falle verschieden. Am stärksten ist die Infiltration in der okzipitalen Rinde und in der Marksubstanz, sowie in der Gegend der Oliva inferior. Die Entzündungserscheinungen sind in der okzipitalen Rinde bedeutender, als in der subkortikalen weissen Substanz. Im ganzen Nervensystem sind auch in der weissen Substanz adventitielle Infiltrationen vorhanden. An etlichen Stellen sind auch einige Leukozyten anzutreffen. Hie und da wurden nicht nur in der Adventitia der Gefässe, sondern auch ausserhalb der Membrana perivascularis gliae einige Plasmazellen gefunden, (ob sich auch Lymphozyten im Gewebe befinden, war nicht zu entscheiden). — Ringsum die Gefässe ist auch in diesem Fall ein eiweissreiches Exsudat festzustellen, dessen Menge an der Grenze der Rinde und der Marksubstanz am grössten ist. — Die Nervenzellen zeigten verschiedene Veränderungen, welche in der okzipitalen Rinde am bedeutendsten sind, doch selbst hier keinen nachweisbaren Zellausfall verursachten. Die Reaktion der Glia auf die Veränderungen der Nervenzellen ist gering, perizelluläre Gliavermehrungen sind selten. Echte Neuronophagie wurde nicht angetroffen. — Die

* Für die Überlassung des Falles sind wir Chefarzt Dr. *P. Antal* zu Dank verpflichtet.

Zahl der Gliaknötchen ist in der Oliva inferior und im Nucleus caudatus, sowie in den medialen und lateralen Kernen des Thalamus am grössten. Die Zusammensetzung der Gliaknötchen ist auch hier verschieden. Im Tractus olfactorius sind nur wenige Knötchen zu finden, diese bestehen auch in diesem Fall fast ausschliesslich aus Makrogliazellen. In der Marksubstanz waren sowohl in der frontalen, als auch in der parietalen und okzipitalen Rinde diffusere und ausgedehntere Marklichtungen mit ganz verschwommenen Grenzen anzutreffen. Auf diesen Gebieten färbten sich die Markfasern blasser, zeigten stellenweise lokale Anschwellungen. An den übrigen Stellen waren an den Markfasern keine Veränderungen zu beobachten. An der Rinden-Markgrenze, aber auch tiefer in der Marksubstanz, waren in der Adventitia der Gefässe Körnchenzellen zu finden, doch wurden auch frei im Mark scharlachpositive Körnchen festgestellt. Mit scharlachpositiven Körnchen gefüllte Zellen waren auch in solchen Teilen des Nervensystems anzutreffen, wo auf Markscheidenbildern gar keine Veränderungen festzustellen waren (z. B. Ammomshorn, Thalamus, basale Teile der Brücke, usw.). An der Rinden-Markgrenze, besonders in der okzipitalen Rinde ist eine geringe Gliafibrose zu beobachten.

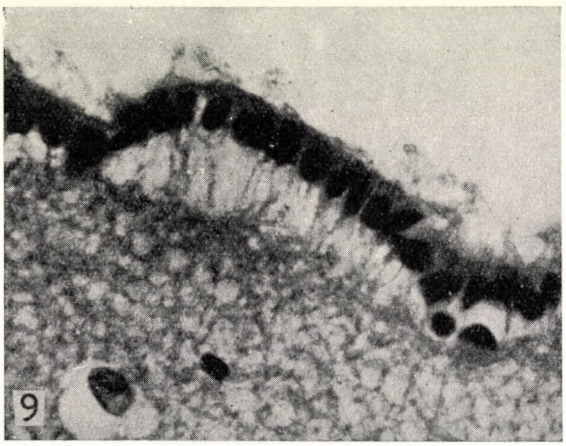


Abb. 9. Hydropische Veränderung in den Zellen des Ependyms. Fall 1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Es wurden weder zytoplasmatische, noch intranukleare Inklusionen gefunden. Spezielle Inklusionsfärbungsverfahren kamen nicht zur Verwendung, doch viele Autoren sind der Ansicht, dass die Inklusionen auch mit der üblichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung gut dargestellt werden können. — Nekrosen, wie sie von *Pette* und *Kalm*, *Döring*, sowie von *Bonhoff* und *van Bogaert* beobachtet wurden, sahen wir in keinem unserer Fälle. — Die Plexus chorioidei, sowie das Ependym waren in unseren beiden Fällen frei von entzündlichen Infiltrationen ; auch im Corpus pineale wurden keine entzündlichen Erscheinungen festgestellt. Die Epithelzellen des Ependyms zeigten im ersten Fall eine eigenartige Veränderung : Die basalen Teile der Zellen färbten sich ganz blass, der Kern wurde in den der Kammer zu fallenden Zellenteil gedrängt, die Zellgrenzen waren verschwommen (s. Abb. 9). In dieser Veränderung könnte man vielleicht ein lokales Ödem vermuten.

Die Pathogenese der Veränderungen. Wir versuchten vor allem die Frage zu beantworten, welche der beobachteten Veränderungen mit dem Grundprozess, also mit dem Krankheitserreger selbst in Zusammenhang gebracht werden können und welche jene sind, die auf Komplikationen, z. B. auf die Einwirkung von komplizierenden Blutkreislaufs-, allergischen oder anderweitigen pathologischen Faktoren zurückzuführen sind. Kurz : Die Feststellung der primären und der sekundären Veränderungen. Die Beantwortung

der Frage ist nicht einfach. Die neurotropen Viren verursachen im allgemeinen in den Nervenzellen und zwar in erster Reihe in den Desoxyribonucleinsäuren-Systemen Veränderungen, es handelt sich also um einen neurozytär-interzellulären Prozess *(Burnet)*. Eine allgemeine toxische Wirkung wird von den neurotropen Viren wahrscheinlich nicht ausgeübt, obwohl im Laufe der letzten Jahre die Ansicht verfochten wurde, dass auch bei den Viren eine allgemeine Toxinwirkung anzunehmen ist. In neurotropen Prozessen löst die Zerstörung der Nervenzellen in erster Reihe eine lokale, perizelluläre reaktive Gliaproliferation aus.

In unseren Fällen zeigen jedoch die Nervenzellen nicht die bei den neurotropen Erkrankungen üblichen Veränderungen. Diese erstreckten sich diffus, wenn auch nicht mit gleicher Intensität auf das ganze Nervensystem. In den Veränderungen konnten die verschiedensten Formen beobachtet werden und sie verschwinden — dies ist das Wesentliche — nicht durch Neuronophagie, sondern — falls es überhaupt ein Verschwinden von Nervenzellen gibt — unabhängig von der Gliareaktion. Die geringe Reaktion der Glia ist um so auffallender, weil die Glia hier ausgesprochen suffizient-aktive, nicht unbedeutende Proliferationen aufweist. Nicht darum, weil die Glia zu einer reaktiven Proliferation unfähig ist besteht keine Neuronophagie, wie dies z. B. im Falle intensiver Vergiftungen zu sehen ist. Wird die neurotrope Virus-Genese der Krankheit angenommen — und es bestehen nicht viele Gründe daran zu zweifeln —, dann handelt es sich hier um eine besondere neurozytotrope Wirkung, welche wesentlich von den bei den mehr lokalisierten neurotropen Virusencephalitis-Fällen zu beobachtenden Veränderungen abweicht. Im allgemeinen muss die relativ geringe Schädigung der Nervenzellen hervorgehoben werden, die überhaupt in keinem Verhältnis zu den aktivproliferativen Erscheinungen des Gliaapparates steht. Darauf lenkten zahlreiche Autoren die Aufmerksamkeit. *(Pette* und *Döring*, *Kalm*, *van Bogaert* und Mitarbeiter, *Bonhoff.)*

Es konnten weder Pathogenese und Entstehungsmechanismus der diffuseren, mehr ausgedehnten Gliosen, noch die der Gliaknötchen geklärt werden. In Schnittserien war festzustellen, dass die Gliaknötchen, ohne Zerstörung auch nur eines einzigen Parenchymbestandteiles (Nervenzelle, Markfaser, Nervenfaser), oder Wandveränderung der darin verlaufenden Kapillaren, entstehen. Auch in den diffuseren Gliavermehrungen grösserer Ausdehnung waren intakte Nervenzellen, Markfasern und Gefässe zu beobachten. Die diffusen und herdartigen Gliavermehrungen sind also keine reaktiven Veränderungen, sondern primäre Erscheinungen. Es wäre denkbar, dass diese Gliavermehrungen nach den Veränderungen der interzellulären, bzw. interfaszikulären «Grundsubstanz» («nervöses Grau») reaktiv zustande kommen, da aber die Pathologie der Grundsubstanz derzeitig noch völlig unausgearbeitet ist, steht uns keine einzige Angabe zur Verfügung, die eine solche Annahme berechtigen würde. Am einfachsten wäre es anzunehmen, dass all diese Gliavermehrungen

eine allgemeine, nach der Ansicht von *Aschoff* defensiv-entzündliche, aktive Reaktion des Gliaapparates bedeuten. Gegen diese Möglichkeit spricht jedoch der Umstand, dass die Zahl der Knötchen in den einzelnen Teilen des Nervensystems recht verschieden ist. In unseren Fällen war sie in der Oliva inferior und im Nucleus dentatus am grössten, in den Fällen von *Környey*, *Paarman*, *Höra* jedoch in der Rinde des Grosshirns. Deshalb müsste daran gedacht werden, dass der Gliaapparat in den einzelnen Fällen in seinen einzelnen Teilen auf allgemeine Einwirkungen verschiedenartig reagiert. Das wäre jedoch nur schwer zu verstehen. — Auch daran könnte gedacht werden, dass es sich vielleicht um den Gliazellen gegenüber affine Viren handelt. Das ist um so eher möglich, da ja *Haymaker* und Mitarbeiter bei der sog. Inklusions-Encephalitis nicht nur in den Nervenzellen, sondern auch in den Kernen der Gliazellen Inklusionen vorfanden. In diesen Inklusionen aber sahen die meisten Autoren Viruskolonien, oder zumindest eine mit der Anwesenheit von Viren verbundene Zellreaktion. Dagegen spricht aber, dass die Gliaknötchen nicht nur bei dieser Form der Encephalitis, ja sogar nicht nur bei allen durch neurotrope Viren verursachten Erkrankungen (z. B. bei epidemischer Encephalitis, bei Poliomyelitis usw.), sondern auch in dem verschiedensten pathologischen Prozessen zu beobachten sind.

Es könnte sich nun die Frage ergeben, ob in den Gliaknötchen nicht der Ausdruck von pathergisch-allergischen Mechanismen zu sehen ist? Dafür würden folgende Umstände sprechen: Die sich auf Monate erstreckende Dauer des Prozesses, die sich im Ablauf zeigenden temporären Besserungen (worauf besonders *Pette* die Aufmerksamkeit lenkte), die serösen Entzündungserscheinungen im histologischen Bilde, schliesslich die Beobachtung von *Friedberger* und *Schröder*. Es wäre also denkbar, dass der Gliaapparat auf die allergischen Einwirkungen mit einer herdartigen Proliferation reagiert, wie z. B. das Bindegewebe mit den *Aschoff*schen Knötchen. Trotz alldem erscheint uns der allergische Ursprung der Gliaknötchen nicht wahrscheinlich. Für die experimentellen allergischen Prozesse des Nervensystems sind in erster Reihe die Demyelinisationsgebiete der weissen Substanz charakteristisch, mit der fibrinoiden Nekrose der Gefässwand, mit den perivenösen Gliavermehrungen, mit den für alle Gewebsbestandteile gültigen Nekrosen. Solche Erscheinungen gehören nicht zur Pathohistologie der Panencephalitis.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Entstehungsmechanismus der Gliaknötchen derzeitig nicht geklärt ist. Am wahrscheinlichsten erscheint der nicht spezifische reaktive Mechanismus allgemein defensiven Charakters, doch auch die allergische Genese ist nicht auszuschliessen.

Viel beschäftigt sich die Literatur mit den an der Grenze der Rinden-Marksubstanz, in erster Reihe im Gebiete der U-Fasern, am intensivsten gewöhnlich im okzipitalen Lappen *(van Bogaert)* auffindbaren «schleierartigen» *(van Bogaert)* Marklichtungen, sowie mit den auf denselben Gebieten zu beobachtenden Gliafibrosen. Im allgemeinen wird von allen Autoren der geringe Grad

des Markzerfalls, das Missverhältnis zwischen der Marklichtung und der Intensität der Gliafibrose hervorgehoben: Die Bildung der Gliafasern ist bedeutend intensiver, als man es nach allgemeiner Erfahrung bei einer derartigen Marklichtung erwarten würde. Dieser Umstand veranlasste *van Bogaert* und Mitarbeiter im erwähnten histopathologischen Detail das Wesentliche zu sehen. Von da stammt die Benennung: Leukoencephalitis subacuta sclerotisans. Die Gliafibrose selbst kann aber auch nach *van Bogaert* «très limitée» sein, sie kann sogar auch ganz fehlen (Acta Neur. et Psychiat. Belg. 1949. 49.811.), was offensichtlich im Widerspruch mit der Benennung steht.

In unseren beiden Fällen wurden an der Rinden-Markgrenze in erster Reihe im Gebiete der U-Fasern, doch auch etwas tiefer, feine, schleierartige Marklichtungen angetroffen, mit einer distinkten aber trotzdem mit Sicherheit als pathologisch zu bewertenden Gliafibrose (siehe Abb. 8). Die Veränderungen waren am ausdrücklichsten im okzipitalen Lappen vorhanden. Ausserdem wurden teils extrazellulär, teils in den zwischen den Fasern liegenden, der Kernstruktur nach zu urteilen, wahrscheinlich überwiegend Oligozyten, in nicht geringer Zahl mit Sudan sich in verschiedenen Nuancen, doch im allgemeinen lebhaft rot färbende Lipoidkörnchen gefunden. Im adventitiellen lockeren Bindegewebe von Gefässen wurden in ziemlich grosser Menge auch gut entwickelte Körnchenzellen festgestellt. Die Intensität der Gliafibrose übertraf wahrscheinlich das Mass der nach den sehr feinen Marklichtungen reaktiv zu erwartenden Gliafasernvermehrung. Die zwei Arten der Veränderung fallen nicht völlig zusammen: Es wurde auch an solchen Stellen eine Vermehrung der Gliafasern festgestellt, wo eine Marklichtung nicht zu erkennen war. Diesbezüglich konnte unserseits kein Urteil gebildet werden, ob die Lipoidspeicherung im Verhältnis zum Grad des Markzerfalls steht. In der Literatur ist in dem weit überwiegenden Teil der Fälle die Marklichtung mit einer kaum wahrnehmbaren Lipoidspeicherung verbunden. In dieser Hinsicht weichen unsere Fälle von der allgemeinen Erfahrung ab. Bei der sog. Inklusionsencephalitis, die wahrscheinlich nahe zur Panencephalitis steht, sind ebenfalls Marklichtungen zu beobachten und nach *Malamud*, *Haymaker* und *Pinkerton* können die Marklichtung, die Gliafibrose und die Lipoidspeicherung verschiedene Ausbreitung zeigen. So war in ihrem ersten Fall die Marklichtung gering, die Gliafibrose mässig, hingegen die Zahl der Körnchenzellen sehr gross. Im zweiten und dritten Fall jedoch waren die Markzerstörung und die Gliafibrose gleichmässig, aber die Lipoidspeicherung gering. Vielleicht wird das Ausmass der drei Faktoren von derzeit noch nicht übersehbaren Umständen bedingt. (Siehe weiter unten.)

Bezüglich der Pathogenese der Marklichtungen und der Gliafibrosen sind die Ansichten verschieden. *Lhermitte jun.* vermutet in seiner unlängst erschienenen Monographie eine toxische Genese. Nach Ansicht des genannten Autors üben auch die neurotropen Viren toxische Wirkung aus, was selbst

noch in den letzten Jahren bezweifelt wurde. Nach *Pette* und *Kalm* «stellen die Marklichtung und die Gliafibrose möglicherweise komplikatorische kreislaufbedingte Defekte dar». Nach *Krücke* sind die Marklichtungen und Gliafibrosen die Folgen einer serösen Entzündung. «Die gliöse Sklerose der Marksubstanz wäre ebenso zu deuten, wie die von *Rössle* beschriebene mesenchymale Organsklerose oder die Sklerose der peripheren Nerven bei neuraler Muskelatrophie und hypertrophischer Neuritis.» *Paarman* sieht in der Marklichtung und in der Gliafibrose Folgen eines entzündlichen Ödems: darauf weisen die eigenartige Form des Markzerfalls (kaum mit der Entstehung von Lipoiden verbunden), sowie das die parenchymale Zerstörung überschreitende Ausmass der Gliafasernbildung.

Auf Grund unserer eigenen Befunde schliessen wir uns der Ansicht von *Krücke* und *Paarman* an und sehen in der Marklichtung, nicht minder auch in der Gliafibrose, die Folgen einer serösen Entzündung. Solche seröse Entzündungserscheinungen waren überall im Nervensystem am ausdrücklichsten jedoch im okzipitalen Lappen, in den Gefässen an der Rinden-Markgrenze zu beobachten : es wurden bedeutend erweiterte Kapillaren, prä- und postkapillare Gefässe, ringsum die Gefässe (auch um die Arteriolen und Venulen), ein mit Eosin blass rosafarben, mit van Gieson gelblichbraun, mit Kresylviolett metachromatisch färbendes, feinkörniges, stellenweise in rohen Klumpen ausgefälltes, auf Grund der Beschreibung wahrscheinlich eiweissreiches Exsudat gefunden, welches sich auf das benachbarte Gewebe erstreckte und dort eine Histiolyse verursachte. Im Exsudat waren einige Histiozyten, Lymphozyten und rote Blutkörperchen zu finden. Die Gefässwände waren, von geringen Endothelveränderungen abgesehen, normal. Es handelt sich also um eine Permeabilitätsstörung mit jener Erscheinung, welche *Schürmann* Dysorie benannte. Das stimmt gut mit unserer Erfahrung überein, wonach nicht nur ringsum die Kapillaren, sondern auch um die grösseren Gefässe, ein Exsudat vorhanden war. Das beschriebene Bild umfasst alle Kriterien der serösen Entzündung. Das entzündliche Ödem kann, nach den Untersuchungen von *Hallervorden*, *Scholz*, *Krücke*, *Jakob*, ohne Entstehung von lipoiden Substanzen mit Zerstörung der Marksubstanz verbunden sein. Im entzündlichen Exsudat vermehren sich dann die Gliafasern, wahrscheinlich unabhängig von der Markzerstörung. Möglichkeit dazu bietet jene Erfahrung, wonach die Gliafasern extrazellulär und extraplasmatisch dadurch entstehen können, dass «bestimmte Eiweisskörper aus der Blutbahn austreten und im Zusammenwirken chemischer und mechanischer Bedingungen zu Gliafasern werden können.» *(Wilke* und *Kircher)*. Nach *Rössle* können als Folge von serösen Entzündungen «ohne Mitbeteiligung eines eigentlichen Granulationsgewebes» Organsklerosen entstehen. Analog damit ist jene unsere Beobachtung, wonach im Gebiete der Gliafibrose fibrilläre Astrozyten zwar gefunden wurden, doch bei weitem nicht in dem Masse, wie dies bei einer Gliafibrose ähnlichen Grades, doch anderen

Ursprungs üblich ist. Es ist anzunehmen, dass in unseren Fällen die Fasern der an der Mark-Rindengrenze beobachteten Gliafibrose, wenigstens zum Grossteil, auf Grund des oben beschriebenen extrazellulären Mechanismus entstanden.

Der Grad der Gliafibrose ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Es wäre wichtig, die Ausbreitung der serösen Entzündung in allen Fällen zu untersuchen und mit der Gliafibrose zu vergleichen. In der Literatur wurde dieser Frage nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Es ist möglich, dass das Ausmass der Gliafasernbildung nicht nur von der Menge des entzündlichen Exsudats, sondern auch von den chemischen Eigenschaften desselben abhängt. *Törő* und *Jeney* brachten den Nachweis, dass in Gewebskulturen — durch Zugabe von Ascorbinsäure — die Bildung der Kollagenfasern gesteigert wird. Während Desoxycorticosteron dieselbe Wirkung ausübte, verhinderte Testosteron die Fasernbildung. Versuchsweise durchgeführte Untersuchungen ergaben, nach einer länger anhaltenden Temperaturerhöhung, eine Steigerung der Gliafasernbildung *(Horányi)*. Die jetzt mitgeteilten Angaben könnten darauf hinweisen, dass die Intensität der Gliafasernbildung, auch bei ansonsten gleichen Bedingungen, durch den allgemeinen Zustand des Organismus, durch dessen chemisches Milieu, beeinflusst werden können. Mehrere Autoren *(Döring, Pette, Környey)* wiesen darauf hin, dass die Vorbedingungen für eine mit Gliafasernbildung verbundene Markzerstörung in Kindesalter wahrscheinlich eher gegeben sind. So kommt z. B. die diffuse Sklerose fast ausnahmslos nur im Kindesalter vor.

Auf Grund des oben Gesagten sehen wir unserseits keinen unmittelbaren Zusammenhang der Marklichtung und der Gliafibrose mit dem Gewebsgrundprozess. Beide sind Folgen der komplizierten serösen Entzündung. Eben darum scheint uns, ähnlich wie *Haymaker*, *Malamud* und *Pinkerton*, die Benennung Leukoencephalitis nicht zutreffend. Wir haben deshalb in unseren Fällen — obwohl diese die Kriterien der *van Bogaert*schen Leukoencephalitis restlos aufweisen — nicht die Benennung Leukoencephalitis, sondern Panencephalitis nodosa verwendet. Diese Benennung betont die beiden — unserer Ansicht nach — wichtigsten Grundzüge des histologischen Prozesses: 1. die diffuse Ausbreitung der Veränderungen auf alle Teile des zentralen Nervensystems, 2. die wesentliche Rolle der Gliaknötchen im histologischen Prozess. Wir sind übrigens nicht in der Lage uns *Bonhoff* anzuschliessen, der jede auf Grund eines histologischen Bildes vor sich gehende einheitliche Zusammenfassung für verfehlt hält. *Bonhoff* beruft sich u. a. darauf, dass der Prozess durch die Bildung von Gliaknötchen nicht charakterisiert ist, da sie in den Fällen von *Werner*, sowie von *Hasenjäger* und *Lenz* nicht vorhanden waren. Dem gegenüber wurden in dem im 113. Band des Archivs für Psychiatrie mitgeteilten Fall von *Hasenjäger* und *Lenz* Gliaknötchen nicht nur festgestellt, sondern auch in einer Abbildung veröffentlicht. Es ist mir nicht bekannt, dass *Hasenjäger*

und *Lenz* auch einen anderen Fall veröffentlicht hätten. So bleibt also in der Literatur nur ein einziger Fall ohne Gliaknötchen (nämlich der von *Werner*), gegenüber den in der Literatur bisher veröffentlichten 40 Fällen dürfte es nicht begründet erscheinen, dieses Negativum als wesentlich hervorzuheben.

Die an der Rinden-Markgrenze, in geringerem Grade auch an anderen Stellen beobachteten diffusen Vermehrungen von Mikro- und Oligodendrogliazellen, betrachten wir unserseits als primäre Veränderungen defensiven Charakters und bringen sie in keinen ursachlichen Zusammenhang mit den Marklichtungen. Dies wird schon dadurch bestätigt, dass auch an solchen Stellen derartige diffuse, sich auf ein grösseres Gebiet ausbreitende Mikro- und Oligodendrogliosen festzustellen waren, wo ein Markzerfall überhaupt nicht bestand. Laut *van Bogaert* sind diese diffusen Gliosen entweder Vorläufer der adventitiellen plasmozytären und lymphozytären Infiltrationen, oder treten gleichzeitig mit diesen auf.

In unserem ersten Fall wurden der intensivste Markfasernzerfall, die grösste Lipoidspeicherung (s. Abb. 7) und die ältesten Gliavermehrungen (soweit man aus der Zusammensetzung der Gliaknötchen auf ihr Alter schliessen kann) in den Tractus olfactorius gefunden. Im Nervus opticus, sowie in den übrigen Gehirnnerven (es konnten nur die unmittelbar aus der Hirnsubstanz heraustretenden Teile der Gehirnnerven untersucht werden) waren keine derartigen Veränderungen zu beobachten. Die den Tractus olfactorius bedeckenden weichen Hirnhäute zeigten gar keine Veränderung. Die so sehr im Vordergrund stehenden Veränderungen des Tractus olfactorius zeigen vielleicht an, dass das Virus auf diesem Wege in das Nervensystem gelangte. In den übrigen Teilen des Nervensystems waren die Veränderungen (entzündliche Infiltrationen, Gliaveränderungen) verschiedenen Alters; innerhalb des Nervensystems waren also auf eine weitere Ausbreitung hinweisende Erscheinungen nicht anzutreffen. In der Literatur wurden bezüglich des Tractus olfactorius — im Falle von Panencephalitis — keine Angaben gefunden. — Es dürfte nicht uninteressant sein, sich daran zu erinnern, dass *Smith* in zwei Fällen von Herpes-Encephalitis die intensivsten Veränderungen in dem Tractus olfactorius feststellte, woraus er folgert, dass sich die Einbruchstelle des Virus dort befand.

Das Bindegewebe der Plexus chorioidei zeigte in keinem unserer Fälle Veränderungen. Auch die Epithelzellen der Plexus waren geschont. (Bezüglich der Ependymzellen siehe weiter unten.) Denselben Befund ergaben all jene Fälle, wo die Plexus untersucht wurden (z. B. die Fälle von *Bonhoff*, *Höra*).

An den Zellen des Ependyms wurde in einem unserer Fälle eine hydropisch zu bewertende Veränderung vorgefunden (siehe Abb. 9). Das Bild war nicht zu klären. Es kann auf nicht vaskuläre Einwirkungen zurückgeführt werden, denn in den subependymalen Gefässen war gar keine Veränderung zu finden. Es könnte eventuell an eine unmittelbare Liquorwirkung gedacht werden, doch die Intaktheit des Plexusepithels spricht gegen diese Annahme.

In unseren Fällen wies auch das Corpus pineale normale Verhältnisse auf. Im Bindegewebe waren keine entzündlichen Infiltrationen zu finden. Ähnlich verhielt es sich in all jenen Fällen, wo das Corpus pineale untersucht wurde (z. B. im Falle von *Höra*).

Zusammenfassung

1. In Ungarn ist die Zahl der Fälle von Panencephalitis nodosa wahrscheinlich im Ansteigen begriffen. Der Autor beobachtete in zwei Jahren 10 Fälle. Von diesen wurden vier Fälle histologisch bearbeitet, in den übrigen sechs Fällen kann die Diagnose, auf Grund des klinischen Bildes, als wahrscheinlich angenommen werden.

2. Die Veränderungen der Nervenzellen waren gering, doch zeigten sie eine diffuse Ausbreitung. Erwähnenswerter Zellenausfall war nirgends festzustellen. Bilder echter Neuronophagie waren nicht zu sehen. Die Pathogenese der Veränderungen in den Nervenzellen war nicht zu entscheiden.

3. Die in allen Teilen des Nervensystems vorgefundenen, umschriebenen Gliavermehrungen (Gliaknötchen) bedeuten wahrscheinlich die nicht spezifische, allgemein defensive Reaktion des Gliaapparates, doch auch der allergische Ursprung ist nicht auszuschliessen. Die Gliaknötchen waren in grösster Zahl in der okzipitalen Rinde, in der Oliva inferior, im Nucleus dentatus, sowie in den basalen Kernen der Brücke anzutreffen.

4. Die entzündlichen Infiltrationen zeigen höchstens teilweise reaktiv-symptomatischen Charakter, zur grösseren Teil bedeuten sie die allgemein defensive Reaktion des mesodermalen Systems. Die entzündlichen Infiltrationen waren in der okzipitalen Rinde, sowie in der Oblongata am intensivsten. Die diffusen entzündlichen Infiltrationen und die in allen Teilen des Nervensystems vorgefundenen Gliaknötchen bilden die wesentlichsten Bestandteile des histologischen Prozesses.

5. Die an der Rinden-Markgrenze, in erster Reihe in der okzipitalen Rinde beobachteten Marklichtungen und Gliafibrosen sind wahrscheinlich Folgen einer serösen Entzündung, eines eiweissreichen entzündlichen Ödems und hängen mit dem Grundprozess nicht unmittelbar zusammen. Deshalb drückt die Benennung : Leukoencephalitis sclerotisans nicht den wesentlichen pathohistologischen Grundzug des Prozesses aus. Richtiger wäre vielleicht die Benennung Panencephalitis nodosa *(Pette* und *Döring, Müller)*.

6. Das Virus gelangt vielleicht durch den Tractus olfactorius in das Nervensystem. Dafür könnte der Umstand sprechen, dass im Tractus olfactorius die ältesten Verändrungen zu finden waren.

7. Die Plexus chorioidei und das Corpus pineale zeigten in allen vier Fällen normale Verhältnisse.

LITERATUR

1. **Bieling, R.:** (1952) Die Biologie der Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenh. *148*, 243. — 2. **van Bogaert, L.:** (1949) Étude des manifestations neurales, reactionelles et inflammatoires chez infant. Acta Neur. Psych. Belg. *49*, 733. — 3. **van Bogaert, L.:** (1949) Les encéphalomyélites européennes actuelles. Acta Neur. Psych. Belg. *49*, 811. — 4. **van Bogaert, L. :** (1950) Postinfectious Encephalomyelitis. J. Neuropath. exp. Neur. *9*, 219. — 5. **Bonhoff, S.:** (1948) Über atypische Encephalitis-Fälle mit Gliaknötchenbildung. Arch. f. Psychiatr. *181*, 421. — 6. **Döring, G.:** (1952) Pathologische Anatomie des Zentralnervensystems bei Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenh. *167*, 482. — 7. **Dubois, R.** und **van Bogaert, L.:** (1949) Deux nouvelles observations de leukoencéphalite sclérosante subaiguë. Acta Neur. Psych. Belg. *49*, 762. — 8. **Fényes, I.** und **Révész, Gy.:** (1946) Panencephalitis esetek Magyarországon. (Panencephalitis-Fälle in Ungarn) Orvosok Lapja (ung.). *21*. — 9. **Friedberger** und **Schröder:** zit. nach *Gross*. — 10. **Gross, W.:** (1923) Zur Encephalitis-Frage. Virchows Arch. *242*, 452. — 11. **Hasenjäger, Th.** und **Lenz, H.:** (1941) Multiple Encephalitis bei einem Kinde. Arch. f. Psychiatr. *113*, 404. — 12. **Haymaker, W.** und **Sabin, A.:** (1947) B-Encephalitis. Arch. Neur. Psych. *57*, 673. — 13. **Horányi, B.:** (1935.) Über die Wirkung der experimentellen Hyperthermie auf das normale Nervengewebe. Arch. f, Psychiatr. *104*, 256. — 14. **Höra, J.:** (1939) Encephalitis japonica. Beitr. path. Anat. *103*, 280. — 15. **Kalm, H.:** (1952) Über die Stellung der Panencephalitis (Pette—Döring) zur Leukoencéphalite sclérosante subaiguë (van Bogaert). Dtsch. Z. Nervenh. *169*, 89. — 16. **Kersting, G.:**

(1952) Beitrag zur Frage der Panencephalitis. Dtsch. Z. Nervenh. *168*, 464. — 17. **Környey, St.:** (1943) Acut, nichtspezifische, nicht-eitrige entzündliche Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks. Erg. Pathol. *36*, 96. — 18. **Krücke, W.:** (1952) Seröse Entzündung und Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenh. *168*, 322. — 19. **Lhermitte, Fr.** jun. : (1950) Les Leucoencéphalites. Paris. — 20. **Malamud, W., Haymaker, W.** und **Pinkerton, H.:** (1950) Inclusion-Encephalitis. Am. J. Path. *26*, 133. — 21. **Myle, G.** und **van Bogaert, L.:** (1949) Des hypercinésies cloniques dominant le tableau neurologique de la leukoencéphalite sclérosante subaiguë. Acta Neur. Psych. Belg. *49*, 787. — 22. **Paarmann, H. F.:** (1953) Beitrag zur Frage der Leukoencephalitis. Arch. f. Psychiatr. *190*, 83. — 23. **Pette, H.:** (1939) Über das Vorkommen einer Encephalitisform nach Art der Encephalitis japonica in Deutschland. III. Internat. Neur. Kongr. — 24. **Pette, H.:** (1950) Die Pathogenese der Kinderlähmung. Mschr. Kinderh. *98*, 100. — 25. **Pette, H.:** (1952) Die Klinik der Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenh. *167*, 459. — 26. **Pette, H.** und **Kalm, H.:** (1950) Neuere Beobachtungen einer ätiologisch unbekannten, aber klinisch und anatomisch abgrenzbaren Encephalitisform. Dtsch. med. Wschr. : *75*, 1173. — 27. **Spielmeyer, W.:** (1919) Zur Histopathologie des Flecktyphus. Z. Neur. *47*, 1. — 28. **Törő, E.** und **Jeney, A.:** (1936) Die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Faserbildung in Fibroblastenkulturen. Virchows Arch. *298*, 87. — 29. **Volland, W.:** (1948) Zur Frage der parainfectiösen (perivenösen) Encephalitis. Virchows Arch. *315*, 173. — 30. **Weingarten, K.** und **Seitelberger, F.:** (1952) Über die subakute sklerotisierende Leukoencephalitis. Wiener Z. Nervenh. *6*, 65. — 31. **Wilke, G.** und **Kircher, H.:** (1952) Über ultraviolett-mikroskopische Untersuchungen zur Frage der Feinstruktur der Gliafasern. Dtsch. Z. Nervenh. *167*, 529. — 32. **Wohlwill, F.:** (1928) Über Encephalitis bei Masern. Z. Neur. *112*, 20.

ДАННЫЕ К ПАТОЛОГИИ PANENCEPHALITIS NODOSA

Б. ХОРАНЬИ

1. В Венгрии число случаев panencephalitis nodosa по всей вероятности возрастает. В течение двух лет автор наблюдал 10 случаев, из которых четыре были гистологически обработаны, а в шести случаях диагноз был подтвержден на основании клинических картин.

2. Изменения нервных клеток были небольшого размера, но наблюдалось диффузное распространение. Значительного выпадения клеток нигде не было обнаружено ; картин истинной невронофагии не было. Патогенез изменений нервных клеток не был выяснен.

3. Обнаруженные во всех частях нервной системы описанные разращения неврoглии (глиозные узелки) представляют, по всей вероятности, неспецифическую, общую, защитную реакцию аппарата глии, однако, возможность аллергического происхождения также не исключена. Наибольшее число глиозных узелков было обнаружено в затылочной коре, в нижней оливе, в зубчатом ядре и в базальных ядрах моста.

4. Воспалительные инфильтрации имеют только отчасти реактивно-симптоматический характер, они в большей своей части представляют общую, защитную реакцию системы мезодермы. Воспалительные инфильтрации были интенсивнее всего в затылочной коре, также как и в продолговатом мозгу. Диффузные воспалительные инфильтрации и обнаруженные во всех частях нервной системы глиозные узелки представляли важнейшие элементы гистологического процесса.

5. Обнаруженные на границе между корой и мозгом, в первую очередь в затылочной коре, поредения мозгового вещества и глиозные фиброзы являются, по всей вероятности, последствиями серозного воспаления, богатого в белках воспалительного отека, и не связаны непосредственно с основным процессом. Поэтому название : leukoencephalitis sclerotisans не выражает существенного гистологического элемента процесса. Более правильным кажется название: panencephalitis nodosa (Пете и Дёринг, Мюллер).

6. По всей вероятности вирус попадает в нервную систему через обонятельный тракт. За это говорит и то, что в обонятельном тракте были обнаружены самые старые изменения.

7. В каждом из исследованных четырех случаев сосудистые сплетения и шишковидная железа оказались невредимыми.

Prof. Béla *Horányi*, Budapest, V., Dimitrov tér 2. Ungarn.

Department of Stomatology of the Medical University, Debrecen
(Director: Prof. P. Adler)

EFFECT UPON THE GROWTH OF THE JAWS OF ASYMMETRICAL (CROSSWISE) REMOVAL OF TEETH IN THE DOG

P. Adler

(Received May 24, 1954)

The influence exerted upon the growth of the jaws by removal of several teeth has been extensively studied. By removing the teeth from the same half of both the upper and the lower jaw in young animals, a stunted growth is induced in the edentulous halves *(Landsberger)*. Similar effects were observed after grinding the crowns to the gum margin's level, without removing the roots *(Baker)*. In our former studies, tooth removal was restricted partly to one of the jaws (upper *or* lower, alternately); effects of uni- and bilateral tooth removal were studied *(Adler*, 1, 2). After unilateral removal of the teeth from one jaw of young dogs, stunted growth was observed not only in the edentulous mouth quadrants, but growth seemed to be slightly inhibited in the opposed one also, in spite of being endowed with a full complement of teeth *(Adler*, 1). After bilateral massive tooth removal in young dogs, stunted growth was demonstrated also in the bone supporting the opposing dental arch *(Adler*, 2).

In order to gain further information upon the role played by the presence and functioning of the teeth in the normal growth process of the jaw-bones, it seemed necessary to carry out experiments in young animals, by removing the teeth crosswise, i. e. from the one half of the upper, and from the *contralateral* half of the lower jaw, and to observe the changes in growth induced. On experiments of this type, no reports were found in dental literature.

In the present paper, results of a few experiments are briefly reported.

Technical data

Three mongrel dogs were used in the experiments, with litter-mates as controls.

In a pointer bastard (female), at the age of 8 weeks, the right upper and the left lower deciduous teeth were removed, and as many of the subjacent tooth germs as were easily accessible. 10 months later the dog was sacrificed, at the age of one year.

A similar mutilation of the denture was carried out in two kuvasz bastards; in the one, the right upper and left lower, in the other, the left upper and right lower deciduous teeth were removed, and several — but by far not all — subjacent permanent tooth germs, at the age of 7 weeks. These animals were sacrificed 14 months later.

Tooth-removal was performed in intraperitoneal Nembutal-anesthesia.[1] The postoperative course was uneventful. The dogs were kept in kennels together with the controls and other

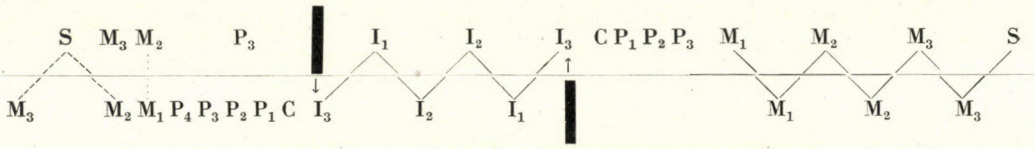
[1] Nembutal was kindly supplied by Abbott Laboratories, Greenford, England.

dogs, all receiving identical food. Taking the food was seemingly in no way disturbed in the experimental animals.

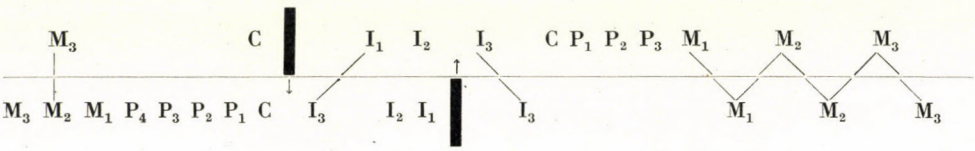
Measurements were carried out on macerated skulls, including the mandibles.

The tooth formulae of the sacrificed experimental animals are as follows :[2]

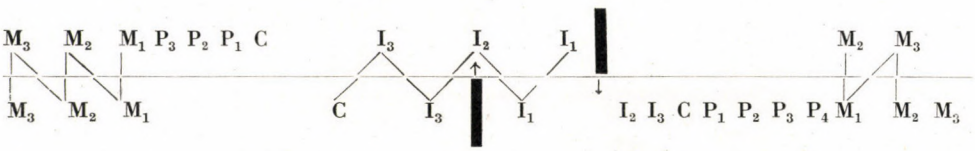
Pointer :



Kuvasz A :



Kuvasz B :



The pointer was described in another connection by *Adler* and *Hradecky*. For comparison's sake, some measurements of animals, reported in a former paper *(Adler, 1)* have also been taken into account.

Findings

A striking asymmetry of the viscerocranium is obvious in all three animals. With the teeth in occlusion, a discrepancy is seen between the upper and lower dental arch «midlines», amounting to 5—8 mm in the different specimens.

[2] In the tooth formulae molars are marked by M, premolars by P, cuspids by C, and incisors by I, with numerical indexes showing their order mesio-distally. Thus, I_1 the innermost (central) incisor, P_2 the second premolar, etc. — Supernumerary molars observed in the pointer are marked by S.

The «midline» of the dental arches is emphasized by a thick vertical line and arrow, pointing to that tooth in the opposing dental arch that lies vis-à-vis, when teeth are in occlusion.

Occluding tooth units are connected by thin straight lines. When only a punctiform contact exists between opposing teeth, the connecting line is dotted.

In an older generation of kuvasz-bastards from the same source, familiar «progenia» was observed *(Adler* and *Hradecky)*. In the non-operated control litter-mate kuvasz the lower incisors bite just in front of the uppers. In the operated animal A the «overjet» of the lower incisors amounts to 12 mm, while in the animal B it is not greater than in the control. While in the control pointer-

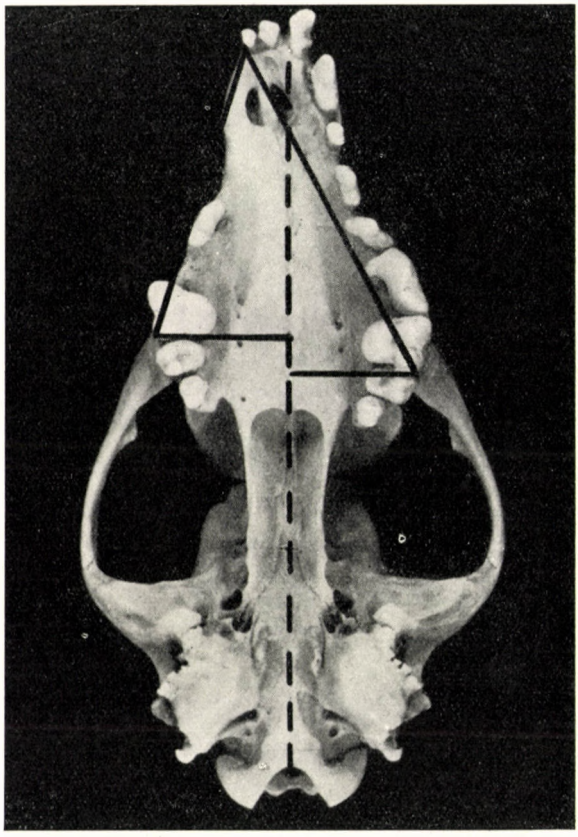


Fig. 1. Deflection of the *sutura mediana palati* ; forward-shift of the molars. Interrupted line : sagittal symmetry axis relying upon *spina nasalis posterior* and *foramen occipitale magnum*. The anterior end of the median palatal suture is connected with the buccodistal cusp of the second molar bilaterally, by full lines. The forward shift of the second molar is obvious, by connecting the distobuccal cusp with the aforementioned symmetry-axis. (Pointer.)

bastard there was no progenia, partial reversion of the incisor overbite is seen in the operated animal.

Regarding the maxillae (Fig. 1), the median palatine suture deviates markedly from the median sagittal plane of the cranium in all specimens. The deviation is the most marked in the pointer. The median sagittal plane of the cranium was determined relying upon an anatomical landmark at the anterior

circumference of the *foramen occipitale magnum*, and upon the *spina nasalis posterior*, i. e. dorsally from the maxilla. At the most ventral end of the suture, in kuvasz B the deflection from the median sagittal plane is approximately 1½ mm less than is the discrepancy between the upper and lower midlines with occluding teeth. No similar difference was demonstrated in the other two specimens.

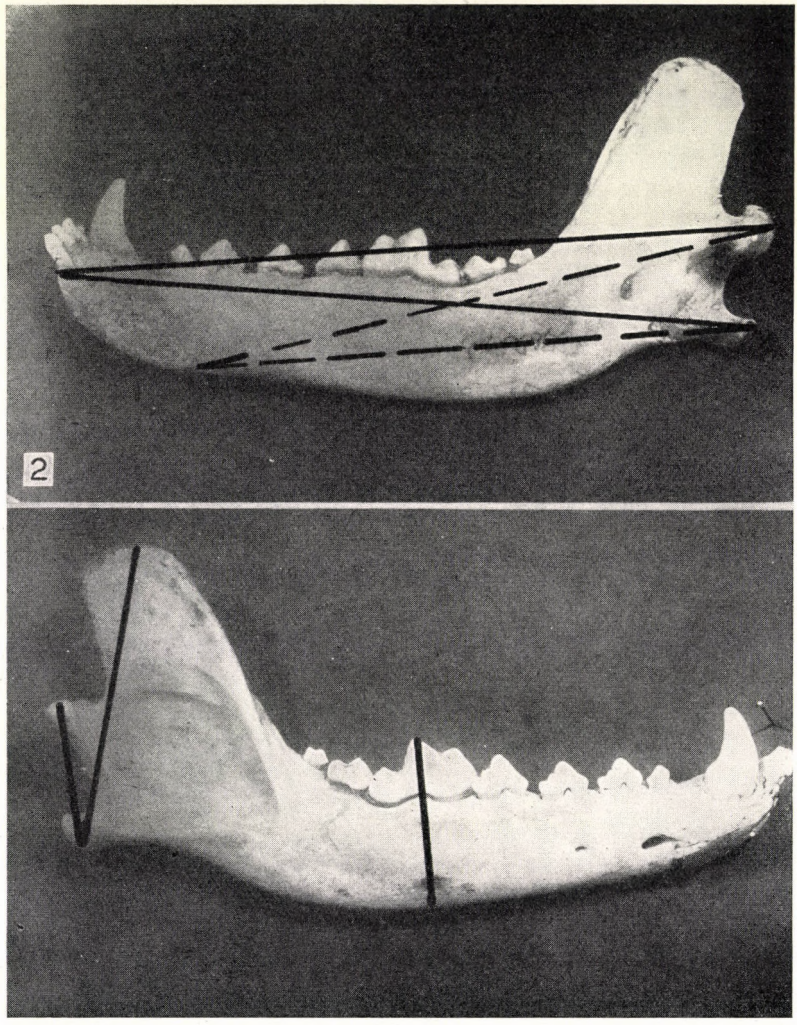


Fig. 2. Mandibular measurements. Full lines: connections between «infradentale» and the condylus on the one hand, between «infradentale» and the tip of the angulus on the other hand. Interrupted lines: connections between condylus and the tip of the angulus, respectively, and the most distal point of the median suture at the caudal surface of the mandible

Fig. 3. Mandibular measurements. Height of the condylus from the tip of the angulus. Height of the coronoid process from the tip of the angulus. Height of the highest molar cusp from the lower border of the mandible

In the partly edentulous halves of the maxillae, the non-removed molars occupy a more mesial position than their contralateral mates. This forward shift of the molars amounts to 8—9 mm. Accordingly, the chord drawn between the central fossa or any cusp of any molar and the anterior end of the median palatine suture is markedly shorter on the operated side than contralaterally. This is only partly due to the mesial shift of the molars ; partly it must be ascribed to the aforementioned deflection of the median palatine suture.

On the operated side the breadth of the maxilla appears to be somewhat reduced in comparison to the non-operated side. This difference is marked not only in the ventral portion of the upper jaw where symmetry is strongly influenced by the deflection of the midline suture (the latter forming the natural symmetry-axis to be relied upon), but in the dorsal portion also. The difference is slight, but certainly demonstrable, amounting to 1—2 mm.

In the mandible, the *distance* between the most caudal point of the angulus' tip and the most cranial point at the circumference of the coronoid process is in all specimens 1 to 2 mm longer on the partly edentulous side than contralaterally, where all mandibular teeth are present (whereas some maxillary teeth were removed). No appreciable difference exists between operated and non-operated sides as to the height of the condyloid process, as measured from the tip of the angulus (Fig. 3).

In order to gain some information upon the length of the horizontal ramus, two chords were measured (Fig. 2) : the one between the angulus' tip and the most dorsal point of the median suture on the caudal mandibular surface ; and that between angulus and the most ventral point of the median suture, lying as far caudally from «*infradentale*» as compelled by unilateral removal of the incisors. The first chord was the same on operated and non-operated sides in all specimens, in the second one differences of 1 to 1½ mm were found, the distance being reduced on the partly edentulous side.

A marked difference exists furthermore in the distance between the lower (caudal) border of the mandible and the highest cups of the lower first molar, the distance being 1—5 mm longer on the non-operated side of the mandible (Fig. 3).

Discussion

By means of crosswise (partial) tooth removal we intended to induce bilaterally analogous disturbances of the masticatory function, simultaneously with *differences* in the set of teeth between the two sides. Hereby we hoped to gain some information about the roles in inducing growth changes, played on the one hand by changes in masticatory function (comparing our present results with those of our former studies). on the other hand by the absence of teeth.

It is interesting to note that in the maxilla, practically the same changes were observed on the partly edentulous sides of this series as after removal of both the upper and the lower teeth on the identical side or of the upper teeth only. In the mandible, however, the situation is different. In the present series no differences were found in the chord between the angulus' tip and the most dorsal point of the median mandibular suture at the caudal surface of the lower jaw, whereas a slight difference — varying between somewhat more than ½ and 2 mm — was found between the operated and non-operated sides in animals whose

Fig. 4. Deflection of mandibular median suture in Kuvasz B, indicating asymmetry of alveolar processes, in spite of symmetry of the basal arch

teeth had been removed either on the one side of the mandible only or on the same side of the maxilla and mandible. — The chord between the angulus and a point caudally from «*infradentale*» was equally smaller on the operated side in the animals of the present series and of the former ones.

In the mandible a basal arch and an alveolar portion are known to exist. The basal arch was supposed not to be influenced by the presence or absence of the teeth *(Häupl)*, whereas the existence of an alveolar portion is known to be dependent on the presence of the teeth and their sockets (Fig. 4). — In the light of our aforementioned findings this statement needs revision. It is not the mere

presence or absence of the teeth that exerts an influence upon the basal arch, but changes in the (masticatory) function induced by the unequal distribution of the teeth between the two sides (compelling the animals to chew their food unilaterally) are capable of causing growth differences even in the basal arch. Thus, the growth of the basal arch depends to some — though slight — extent on the presence of the teeth and their functioning during mastication.

By what factors was induced the growth difference of the condyloid process in the present series, we are unable to decide, since no consistent difference was found in the condyloid process' height after unilateral removal of both the upper and the lower teeth, and a greater height was found on the operated side after unilateral removal of the upper teeth only as well as of the lower teeth.

Summary

The growth of the maxilla and of the mandible was studied in dogs in which at the age of 7 to 8 weeks the teeth had been removed from the one side of the upper, and from the contralateral side of the lower jaw. Growth changes induced in the maxillae were identical with those found after unilateral removal of the upper teeth only or of both the upper and the lower teeth unilaterally. In the mandible, differences were found in the chord between the angulus and a point caudally from «*infradentale*», but none in that chord between angulus and the most posterior point of the median suture at the mandible's lower border. In the latter, differences were found in animals whose teeth had been removed unilaterally from the mandible or from both the mandible and the maxilla. Unilateral absence of the teeth seems, therefore, capable of inducing some change in the basal arch of mandible, by way of changing masticatory function. This seems to supply proof that the growth of the mandibular basal arch is also subject to influences by the masticatory function, in dependence on the presence and distribution of the teeth.

REFERENCES

1. **Adler, P.** (1): (1952) Ueber den Einfluss asymmetrischer Zahnextraktionen auf die wachsenden Kiefer des Hundes. Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferhlk. *15*, 353. — 2. **Adler, P.** (2): (1953) The influence of the early loss of the teeth upon the growth of the jaws. Acta Med. Acad. Sc. Hung. *4*, 291. — 3. **Adler, P. u. C. Hradecky:** (1951) Tierexperimentelle Befunde über die Entstehung des verkehrten Schneidezahnüberbisses. Dtsch. zahnärztl. Z. *6*, 1125. — 4. **Baker, L. W.:** (1911). A preliminary study of the influence of the forces of occlusion on the development of the bones of the skull. Dent. Items Interest *33*, 110. — 5. **Häupl, K.:** (1951) Das Kausystem in seinen Beziehungen zu den zahnärztlich-prothetischen Massnahmen, in K. Häupl, H. Kirsten und H. Rehm : Zahnärztliche Prothetik, Bd. I. J. A. Barth, Leipzig. — 6. **Landsberger, R.:** (1911) Der Einfluss der Zähne auf die Entwicklung des Schädels. Arch. Anat. Physiol. *35*, 433.

ДЕЙСТВИЕ АСИММЕТРИЧНОГО (ПЕРЕКРЕСТНОГО) УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ НА РАЗВИТИЕ ЧЕЛЮСТЕЙ СОБАК

П. АДЛЕР

Автор исследовал развитие верхней и нижней челюстей у собак, которым в возрасте 7—8 недель были удалены зубы из одной стороны верхней и из противоположной стороны нижней челюстей. Вызванные изменения в развитии верхней челюсти были иден-

тичными с изменениями, обнаруженными после одностороннего удаления только верхних зубов, или же после одностороннего удаления как верхних, так и нижних зубов. В нижней челюсти были найдены разницы расстояния между углом и одной каудальной точкой «infradentale», однако, не было обнаружено разницы расстояния между углом и верхней точкой среднего шва нижнего края нижней челюсти. В последней были обнаружены разницы у животных, зубы которых были односторонно удалены из нижней челюсти, или как из верхней, так и из нижней челюстей. Следовательно, одностороннее отсутствие зубов может, повидимому, вызвать некоторые изменения в базальной дуге нижней челюсти вследствие изменения жевательной деятельности. По всей вероятности, этим подтверждается, что жевательная деятельность, — в зависимости от присутствия и распределения зубов, — оказывает действие и на базальную дугу нижней челюсти.

Prof. Peter *Adler*, Debrecen, 12. Fogászati klin. Hungary.

Institut d'anatomie pathologique de l'Hôpital des Chemins de Fer de l'État Hongrois
(Chef de l'Institut I. Sümegi ; directeur de l'Hôpital : L. Oó)

CONTRIBUTION À LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS GASTRO-INTESTINALES DANS LA GRIPPE

Magda Gaál et *I. Sümegi*

(Reçu le 27. Mai 1954)

La complication la plus redoutable de la pandémie grippale sévissant en 1918—19, qui a fait une vingtaine de millions de victimes dans le monde, était la pneumonie. Un pourcentage fort élevé des malades souffrait de troubles des voies respiratoires ; on constatait chez presque tous une laryngo-trachéite grave avec quintes de toux sèches, pénibles et suffocantes, puis de la bronchite, enfin, dans l'immense majorité des cas mortels la pneumonie. Lors des autopsies à l'Hôpital des maladies infectieuses nous avions pu observer des variétés multiformes de bronchopneumonies disséminées et souvent confluentes. Tout était négligeable à côté des altérations pulmonaires. On pouvait néanmoins, au cours de cette pandémie, relever également des cas ou des complications du tractus gastro-intestinal se manifestaient en dehors des symptômes respiratoires : douleurs gastriques, anorexie grave, tranchées intestinales et parfois de la diarrhée. Plus d'un malade fut opéré avec la diagnose «d'appendicite grippale» *(Sümegi)*. Déjà à cette époque, l'appellation de «grippe gastrique» ou «grippe intestinale» devint courante chez le public, de même que parmi les médecins Les publications-pas trop nombreuses d'allieurs — décrivaient dans l'estomac des érosions hémorragiques et l'inflammation des muqueuses, et dans les intestins des lésions inflammatoires, hémorragiques et nécrotiques. Les symptômes faisaient souvent penser à une, occlusion intestinale avec péritonisme, d'autres fois ils donnaient lieu à une confusion avec la dysentérie, l'iléite ou l'appendicite *(Korach, Preuss, Colmers, Schmieden, Massary, Busse, Marchand, Glaus et Fritzsche, Massini et Baur)*. Après l'extinction de cette pandémie, des épidémies mineures se succédèrent chez nous à peu près tous les deux ans jusqu'à 1930. On ne notait pas d'épidémie de quelque gravité entre, 1930 et 1949 ; les années 1949, 1951 et 1952 virent l'éclosion d'épidémies de moindre portée. Dans le premier trimestre de 1953, l'épidémie progressant du nord vers le midi causa beaucoup de maladies, enfin au mois de janvier 1954, une épidémie nouvelle atteignit une diffusion considérable. L'agent pathogène de l'épidémie de 1953 était un virus de la souche B, celle de 1954 était rattachable à la souche A' A. Ce fait explique la succession rapide de la nouvelle épidémie, car celle de 1953 n'a pas laissé d'immunité contre une souche différente.

Ces deux épidémies, mais tout spécialement la dernière firent surgir une proportion étonnante de troubles gastrointestinaux marqués d'inappétance grave, de douleurs spasmodiques et de diarrhées. Nombre de malades présentaient des douleurs hépatobiliaires. *Flesch* mit en relief les vomissements et les diarrhées chez des nourrissons grippés. Nous étions à même d'examiner la porphyrinurie chez quelques malades, tous au stade fébrile aiguë, et trouvâmes dans chaque cas des taux anormaux de porphyrine (300—600 microgrammes par litre). Les porphyrines évacuées correspondaient invariablement à la coproporphyrine de la variété isomérique du type I. Nous ne pensons pas qu'il existe un rapport entre les douleurs abdominales et la porphyrinurie modérément augmentée, il paraît plutôt que celle-ci est imputable à la lésion hépatique accompagnant pratiquement tous les processus infectieux à pyrexie élevée.

Parmi les sujets décédés de grippe et autopsiés à la prosecture de notre hôpital dans les premiers mois de 1953 et au mois de janvier 1954, nous avons relevé 7 cas ou à part la laryngotrachéite suraiguë et bien connue et les altérations inflammatoires peu étendues ou seulement débutantes des poumons, on notait une des lésions importantes du tube digestif. Les 7 cas présentaient des érosions et des ulcères gastriques ou duodénaux et chez 3 d'entre eux une entérite aiguë à caractère hémorragiques, accompagnait les lésions gastriques.

C'était *Pavlov* et son école qui découvrèrent les relations entre l'activité nerveuse supérieure et les lésions des organes viscéraux. La maladie ulcéreuse dépendrait en conséquence, d'une atteinte de l'écorce cérébrale.

La connexion entre le système nerveux central et l'ulcère gastrique fut corroborée expèrimentalement. Des ulcères s'installèrent à la suite de lésions pratiquées à la base de l'encéphale *(Bourdenko—Mogilnitsky)* et des séquelles analogues survinrent après lésion de l'hypothalamus. *(Keller, Watts, Fulton)*. Les cas de *Cushing* ou l'exérèse de tumeurs cérébrales était suivie d'ulcères apparaissant au niveau de l'estomac, du duodénum ou de l'oesophage peuvent prétendre à la valeur d'une démonstration expérimentale. Nous avons nous mêmes autopsié également un atteint de cancer de l'estomac, chez lequel la lésion opératoire du pneumogastrique avait abouti à un ulcère aigue de l'oesophage avec fistule oesophago-trachéenne et grangrène pulmonaire consécutive. Nous renvoyons pareillement aux cas publiés par *Rössle, Arndt, Swan* et *Stephenson*.

Parmi les auteurs hongrois, c'est *Baló* qui avait dépouillé un ample matériel appartenant à ce domaine. Il constata parmi les autopsies de sujets ulcéreux, 32% d'hémorragies et 20% de foyers de ramollissement de l'encéphale. Il constata encore des lésions vasculaires ou méningées, et la présence des cysticerques. Ces altérations siégeaient la plupart au niveau de l'hypothalamus, de la couche sousépendymaire du 3^{e} ventricule, du tuber cinereum, du bulbe rachidien, etc. Ses collaborateurs, *Freisinger et Lapis*, firent l'étude des nerfs,

surtout du pneumogastrique, et provoquèrent l'ulcère gastrique avec la lésion chimique de ce dernier.

Nous citons encore les expériences de *Kálló* et *Oberling* qui virent apparaître des ulcères gastriques chez l'animal d'expérience aprés la lésion des ganglions du tronc cérébral puis les observations de *Kálló* et *Korpássy* qui, au cours d'investigations portant sur un autre sujet, assistèrent à l'apparition de processus gastriques ulcéreux aprés l'injection intracérébrale de substance éncéphalitique. *Lusztig*, *Traub* et *Korpássy* rapportent 23 cas d'ulcère gastrique chez le nourrisson et l'enfant, ou la mort, dans plus de la moitié des cas, était causée par une altération inflammatoire des poumons. Il convient encore de relater les observations de *Spéranskij* et *collaborateurs* sur les altérations gastro-intestinales dystrophiques s'annonçant postérieurement aux lésions qui frappent le cortex, de même que celles de *Kálló* sur les hémorragies pulmonaires et spléniques et les altérations vasculaires qui se réalisent après les apoplexies et ramollissements cérébraux.

En connaissant ces corrélations, nous n'avons pas manqué d'étudier le système nerveux central dans les nécropsies de grippés ou nous avons décelé des altérations gastro-intestinales, bien qu'il n'existât aucun signe clinique indiquant une atteinte nerveuse. 6 fois sur les 7 cas, nous avons découvert des altérations cérébrales inflammatoires ; dans le septième cas, le cerveau n'avait pu être examiné pour des raisons indépendentes de notre volonté. Nous donnons ci-après, en raccourci, quelques procés verbaux d'autopsie.

1. M^me^ P. J., 71 ans. Fébrile deux jours avant l'admission. Membres froids, phanères cyanosés, fébrile, prostrée, demi-comateuse. Râles pneumoniques au-dessus des poumons. Décédée le lendemain. À l'autopsie (numéro du protocole 14/1954) on relève une forte hyperémie des voies respiratoires supérieures et inférieures, ainsi que des foyers de bronchopneumonie. Dans l'estomac, on note à 3 travers de doigts au-dessous du cardia une muqueuse fundique fortement congestionnée et présentant 4—5 ulcères du périmètre d'une pièce de 20 centimes à 1 franc, à bords tranchés, entourés d'un halo inflammatoire et au fond recouvert d'un enduit un peu verdâtre. Quelques ulcères similaires, mais de moindre taille, sont également observables dans le duodénum. La muqueuse de l'intestine grêle est boursoufflée et hypérémiée, avec de petites nécroses au niveau de la crête des plis. Dans les coupes pratiquées au niveau des ulcères, on note la destruction de l'épithélium superficiel et des glandes ; leur place est occupée par une escarre homogène qui contient par endroits des fragments nucléaires, la couche de tissu conjonctif sous-jacente présente une necrose fibrinoide avec quelques infiltrats inflammatoires. Ces derniers se composent principalement de lymphocytes, quelques plasmocytes, de cellules éosinophiles et de quelques leucocytes. La musculaire de la muqueuse est détruite sur une étendue correspondant à ce territoire. Les petits vaisseaux de la sous-muqueuse sont dilatés et bourrés de globules rouges jusqu'à la stase complète. Dans les

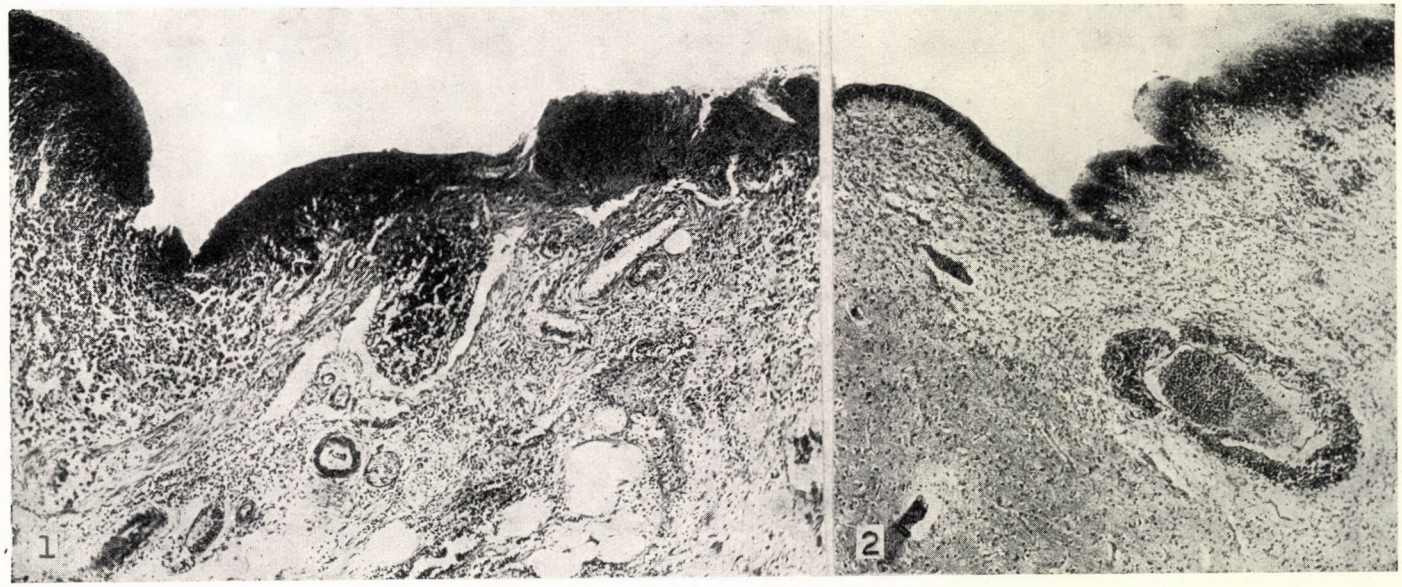


Fig. 1. Aspect histologique de l'ulcère gastrique du cas No. 1. Faible grossissement. (Hématoxyline-éosine)
Fig. 2. Infiltration inflammatoire périvasculaire dans la couche sous-thalamique du cas No. 2. (Hématoxyline-éosine)

Fig. 3. Ulcère gastrique du cas No. 3.
Fig. 4. Deux ulcères duodénaux du cas No. 4.

secteurs avoisinant l'ulcère, on constate des placards de nécrose fibrinoide intéressant la paroi de quelques artérioles jusqu'à l'occuper en entier ; ces placards, colorés à l'azane, se détachent avec une teinte rouge vif. Ces artérioles présentent aussi destruction de leur couche élastique. Des îlots minuscules d'exsudat inflammatoire sont aussi visibles dans les couches musculaires de l'estomac. (Figure 1.) Dans les ganglions nerveux qu'on trouve à ce niveau, on voit des cellules ganglionnaires tuméfiées aux noyaux mal colorés, dont les prolongements ne sont pas visibles, on y observe une neuronophagie nette. On ne note pas de granulations après la coloration de Nissl. L'intestin grêle présente une nécrose superficielle et de la stase dans la sous-muqueuse. La substance cérébrale et les méninges sont hypérémiées, point d'artériosclerose ou d'autre modification morbide à l'oeil nu. Les coupes histologiques prélevées sous l'épendyme du troisième ventricule et en plusieurs endroits du cortex laissent voir même les capillaires les plus fines comblés de globules rouges. Autour de nombreux petits vaisseaux, on observe de la gliose et de l'infiltration inflammatoire. Ailleurs, l'aspect est rendu bigarré par des hémorragies minuscules, par des démyélinisations périvasculaires et en plaques. Diagnose anatomo-pathologique : laryngite et trachéo-bronchite grippales suraiguës, broncho-pneumonie, ulcères aigus de l'estomac, entérite hémorragique, encéphalite.

2. R. M. nourrisson de sexe féminin, âgée de 6 jours. Mère convalescente de grippe. Accouchement normal. Au 3ème jour de sa vie, la petite malade devient fébrile, les téguments et phanères présentent une cyanose accentuée. Vomissements répétés, à l'auscultation, signes de catarrhe pulmonaire. Décès au bout de 3 jours. Diagnose clinique : grippe. À l'autopsie (numéro du protocole: 36/1953), la diagnose clinique se trouve confirmé par l'inflammation aiguë grave des voies respiratoires. Au duodénum, on note, un demi-centimètre au-dessous du pylore, un ulcère lenticulaire dont le fond et l'entourage sont rouge vif. La muqueuse de l'estomac, du duodénum et du grêle sont enflammées et injectées. L'aspect macroscopique du parenchyme cérébral offre une hypérémie et une forte tuméfaction oedémateuse. À l'examen microscopique, on aperçoit des foyers d'infiltration gliocellulaires et de cellules rondes, étendus et disséminés de par la substance grise et blanche, mais plus particulièrement sous l'épendyme du 3ème ventricule et des ventricules latéraux, de même qu'au niveau des noyaux gris de la base. Ces foyers sont disposés en partie autour des petits vaisseaux, ailleurs ils remplissent les lacunes de Virchow-Robin entre la couche élastique externe et la membrane limitante de la névroglie. (Figure 2.) On constate, par endroits, des hémorragies microscopiques. Les capillaires sont dilatés et pleins de sang. Diagnose anatomo-pathologique : tracheo-bronchite grippale aiguë, broncho-pneumonie miliaire, ulcère duodénal, encéphalite.

3. S. J. homme de 40 ans, mort au 5ème jour de la maladie. Á l'hospitalisation : fiévre, toux, suffocation. Insomnie depuis 4 jours (?) Protocole d'autopsie :

numéro 34/1953. On voit dans l'estomac, au-dessus du pylore, un ulcère nettement délimité et cerclé d'un halo inflammatoire. (Figure 3.) La muqueuse de grêle est congestionnée et tuméfiée. L'examen microscopique de l'ulcère révèle une image analogue à celle exposée dans le cas 1. On est frappé par les altérations vasculaires : stase, thrombose, nécrose fibrinoide. Les ganglions nerveaux de la paroi stomacale comme dans le cas No. 1. Dans les coupes effectuées aux dépens des noyaux gris de la base, des territoires sous-corticaux et de ceux contigus aux ventricules latéraux et du bulbe rachidien, on constate une hypérémie énorme des capillaires, des hémorragies périvasculaires, enfin un semis de foyers inflammatoires constitués de cellules névrogliques en prolifération et de cellules rondes ainsi que des zones de démyélinisation.

4. H. L. nourrisson âgé de 3 mois et ½. Hospitalisé au bout de quelques jours d'état fébrile, peau et phanères fortement cyanosées, fièvre élevée vomissements répétés, inappétance, amaigrissement. Mors subite après 3 jours. Autopsie (No. du protocole : 266/1953) : les voies respiratoirs et les poumons montrent l'aspect habituel typique de la grippe. Infiltrats inflammatoires miliaires des poumons. Sur la muqueuse duodénale, au voisinage immédiat du pylore on perçoit deux ulcères contigus, ovalaires, à bords taillés à pic, chacun de la dimension d'une grosse tête d'épingle. (Figure 4.) La muqueuse du grêle est injectée, le parenchyme cérébral oedématié et congestionné. Sous l'épendyme du 3^{éme} ventricule et parsemées à travers la substance cérébrale, disposées en partie autour des vaisseaux, mais aussi indépendamment de ceux-ci, on note des infiltrations lymphocyto-gliocellulaires. Sur les coupes pratiquées dans les territoires sous-corticaux, on observe des hémorragies et des zones de démyélinisation microscopiques. (Figure 5.)

5. N. J. homme âgé de 73 ans. Fébrile depuis quelques jours, aurait fait une pneumonie il y a 4 mois. Extremités froides, cyanose, prostration considérable, somnolence. A l'examen physique, on constate une bronchopneumonie. Autopsie (No. du protocole : 64/1953) : altérations habituelles des voies respiratoires, bronchopneumonie. La muqueuse rouge foncée de l'estomac est parsemée de nombreuses érosions ou ulcères de la taille d'une tête d'épingle jusqu'à celle d'une lentille. La muqueuse colique est fortement hypérémiée et tuméfiée, hémorragique par endroits. L'encéphale et les leptoméninges sont congestionnés, tuméfiés hémorragiques par endroits. Pas d'artériosclérose dans les vaisseaux de la base. On note sous l'épendyme du 3ème ventricule et des ventricules latéraux des *infiltrats périvasculaires*, ailleurs des hémorragies minuscules. Au voisinage du ventricule latéral gauche, on note un petit foyer de ramollissement déjà ancien.

6. M^{me} R. J. âgée de 67 ans. 2 jours avant la mort frisson, fièvre élevée, toux. A l'admission coma et cyanose, décès le soir même. Autopsie (No. du protocole : 436/1953) : en dehors des altérations habituelles des voies respiratoires, on constate une bronchopneumonie peu étendue. La muqueuse de l'esto-

mac est congestionnée, très tuméfiée, elle présente plusieurs zones dépourvues d'épithelium et beaucoup d'érosions. Immédiatement au-dessus du pylore, on observe trois ulcères lenticulaires entourés d'un halo inflammatoire. L'intestin

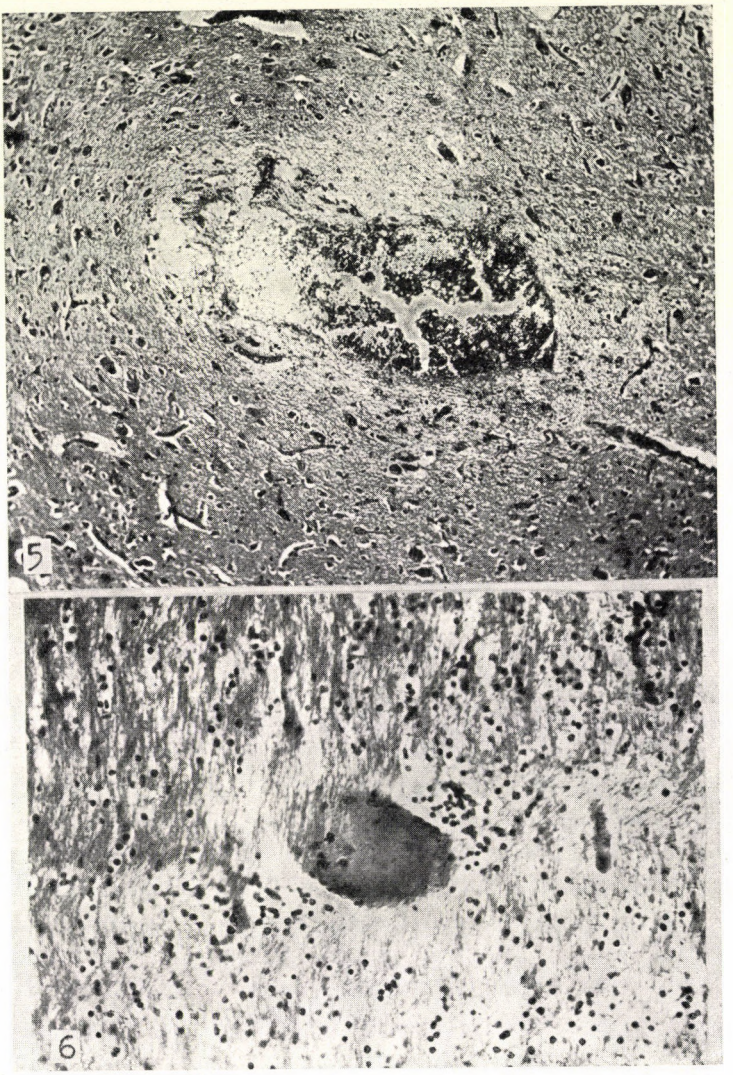


Fig. 5. Hémorragie et hypothalamique chez le cas No. 5. (Hématoxyline-éosine)
Fig. 6. Cerveau du cas No. 6. Infiltration périvasculaire. (Hématoxyline-éosine)

grêle est oedématié, congestionné, avec des hémorragies punctiformes. Microscopiquement, les ulcères sont assez superficiels, la sous-muqueuse est intacte, les vaisseaux dilatés et remplis de sang. Forte congestion de l'encé-phale

et des méninges. Pas d'arteriosclerose au niveau des vaisseaux de la base. Les infiltrations périvasculaires et les hémorragies de l'encéphale sont absolument analogues à celles exposées dans le cas 1. (Figure 6.) Les ganglions nerveux de la paroi stomacale sont généralement indemnes, quelques-uns présentent cependant une coloration nucléaire faible et de la neuronophagie.

7. B. J. homme âgé de 54 ans. Décédé après une maladie ayant duré 5 jours avec pyrexie, toux, suffocation et prostration intense. À l'autopsie pratiquée dans un autre hôpital, on reléve, en dehors des signes généraux de grippe et de bronchopneumonie, au niveau de la muqueuse de l'estomac plusieurs ulcères, la taille d'une lentille jusqu' à celle d'une pièce de 10 centimes entourés d'une auréole hémorragique et aux bords tuméfiés. La muqueuse duodénale présente également des ulcères de la dimension d'une grosse tête d'épingle. La muqueuse du grêle est tuméfiée et fortement hypérémique d'un bout à l'autre. Nous n'étions pas en mesure de pratiquer l'autopsie du système nerveux.

En récapitulant nos constatations, nous voyons, que le tube digestif de 7 cas de grippe autopsiés en 1953—54 présentait 7 fois des érosions et des ulcères de l'estomac et 3 fois des lésions d'inflammation aiguë au niveau de l'intestin grêle ou du côlon. Sur ces 7 cas, il y avait 5 adultes et 2 nourrissons. Ces lésions ne se traduisaient cliniquement que par des nausées et, chez les nourrissons, par des vomissements.

L'examen macroscopique du système nerveux des 6 cas rapportés ci-dessus, révélait une hypérémie intense au niveau des leptoméninges et du parenchyme cérébral. Nous n'observâmes pas des lésions athéromateuses sur les vaisseaux de la base du cerveau, pas même chez les sujets âgés. L'image histologique se caractérisait partout par la dilatation et l'hyperémie notable des capillaires auxquelles on trouve parfois associées, dans la substance corticale autant que médullaire, des hémorragies qui souvent se cantonnent dans les espaces de Virchow—Robin, en même temps qu'il existe aussi des hémorragies mineures indépendantes des vaisseaux. Ces dernières se situaient dans la couche sous-thalamique, aux environs du noyau paraventriculaire et dans le domaine des noyaux gris du tronc cérébral. A part les hémorragies, on notait des infiltrats cellulaires le plus souvent périvasculaires, mais également sans rapport avec les vaisseaux et maintes fois à localisation sous-épendymaire. Les infiltrats se composaient de lymphocytes et de cellules névrogliques. Le tableau était, par surcroit, rendu bigarré par des foyers de démyélinisation et, une fois, par une zone de ramollissement invétérée microscopique. Ce dernier cas se singularisait par une affection fébrile «grippale» qui remontait à 4 mois avant la mort. Finalement, nous avons pu constater la destruction des cellules ganglionnaires, plus spécialement dans les noyaux du tronc. Elle se manifestait par la tigrolyse, la fragmentation des prolongements, le gonflement des noyaux et la vacuolisation du protoplasme. Ces cellules étaient encerclées par des cellules névrogliques proliférantes.

Il est permis d'établir en conséquence, que tous les 6 cas — ou l'autopsie du système nerveux avait pu être pratiquée présentaient une encéphalite grippale, en dehors de l'atteinte caractéristique des voies respiratoires ainsi que des lésions ulcéreuse du tractus gastro-intestinal. Les signes cliniques de l'encéphalite n'étaient pas au premier plan. On trouve dans les antécédants une fois de la somnolence et une fois de l'insomnie, mais tous les malades étaient gravement prostrés, hallucinants ou comateux. Ils se signalèrent également par une forte cyanose, la froideur des extrémités ce qui peut-être attribué a une perturbation du centre vasomoteur. Les modifications histologiquement constatables de l'encéphale portent la signature d'une inflammation aiguë et ne constituent pas une séquelle des altérations vasculaires de la sénescence. C'est *Marquèzy*, qui trouvait des lésions similaires.

L'image instantanée obtenue à la nécropsie ne permet guère de conclusions concernant la succession chronologique des altérations découvertes. Il incombe néanmoins à l'anatomo-pathologiste de «retourner le film de la vie», problème ardu qu'il aura à coeur de résoudre au mieux de ses possibilités par l'observation et l'expérimentation.

Nos recherches démontrent que les altérations vasculaires possèdent une importance primordiale dans la génèse des lésions engendrées par le virus de la grippe. Les altérations vasculaires trouvées dans l'estomac et l'encéphale sont pratiquement identiques à celles décrites par *Balogh* en 1922 dans le poumon de sujets succombés à la grippe et en 1942 dans le poumon de souris infectées de grippe expérimentale. Une importance capitale doit être attribuée à ces lésions vasculaires dans la pathogénie des ulcères gastriques aiguës ou cours de la grippe.

Le virus de la grippe est éminemment doué d'un neurotropisme. Les altérations encéphalitiques que nous décelâmes dans nos cas mortels dans l'espace de quelque jours sont excessivement frappantes. Nous basant sur les données de la littérature citées plus haut, sur nos résultats personnels et sur la théorie corticoviscérale de l'ulcère proposée par *Bikov*, nous tenons pour fort probable, que les altérations vasculaires observées à la périphérie possèdent une connexion intime avec les foyers d'inflammation cérébraux et la lésion consécutive du centre vasomoteur. En dépit du fait que l'atteinte virale des ganglions nerveux périphériques est également nette, nous optons tout de même pour la probabilité que les processus inflammatoires et ulcéreux du tube digestif doivent être sous dépendance immédiate des foyers encéphalitiques disséminés et des désordres végétatifs («dystonie végétative»), *(Kulkova, Davidenkov)* conditionnés par ces derniers.

Résumé

Au cours des épidémies de grippe de 1953—54, nous avons observé chez 5 adultes et 2 nourrissons, des ulcères et des érosions dans l'estomac et des phénomènes inflammatoires aiguës dans l'intestin, qui s'étaient traduits en clinique par des nausées chez les adultes et par des vomissements chez les nourrissons. En examinant le système nerveux chez 6 de ces sujets, nous avons trouvé chez tous les 6, une encéphalite grippale. En dépit de l'état de prostration grave de ces malades, le tableau clinique de l'encéphalite n'était pas manifeste. La perturbation du centre vasomoteur était prononcée dans chaque cas. Le tableau histologique était dominé par des altérations vasculaires graves dans l'estomac, ainsi que dans l'intestin. L'encéphale présentait, à coté des mêmes phénomènes vasculaires des démyélinisations en foyers, des infiltrations cellulaires et des hémorragies. Nous croyons probable que les processus ulcéreux trophiques du tractus digestif sont déterminés par les foyers encéphalitiques disséminés et par les troubles végétatifs s'installant sous la dépendance de ces derniers.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Arndt :** (1874) Ein Tumor Cerebri. Arch. f. Psychiatr. *4*, 432. — 2. **Baló :** (1941) Gehirnblutung und peptisches Geschwür. Wien. Klin. Wschr. *54*, 326. — 3. **Balogh :** (1922) Adatok az ú. n. spanyolinfluenza megbetegedés kórbonctanához és kórtanához különös tekintettel a kórboncolástani elváltozások kóreredetére. Magy. Orv. Arch. *23*, (Hongr.) ; (1942) Az influenza kísérleti kórtana. Összehasonlító kóralaktani rész. M. Path. Társ. Nagygy. *11*, 530. (Hongr.) — 4. **Bikov** et **Kurcin :** (1951) A fekélybetegség keletkezésének corticovisceralis elmélete. Bp. Egészségügyi Kiadó. (Hongr.) — 5. **Burdenko** et **Mogilniczky :** (1926) Ztschr. f. d. g. Neurol. u. Psych. *103*, 43. — 6. **Busse :** (1919) Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Münch. Med. Wschr. *46*, 119. — 7. **Cushing :** (1932) Peptic ulcers and interbrain. Surg. Gynec. and Obstetr. *55*. — 8. **Davidenkov :** (1951) Use of therapeutic sleep in nervous diseases. Nevropat. i psychiatr. Moskva. 20. 35. Ref. Excerpta Med. Sect. 5 *V*/9. 738. — 9. **Flesch :** (1952) Az ezévi influenza járvány tanulságai. Gyermekgyógyászat. *3*, 8. (Hongr.) — 10. **Freisinger, Lapis, Baló :** (1950) Apoplexia és gyomorfekély. Orvosi Hetilap *26*, (Hongr.) — 11. **Glaus** et **Fritzsche :** cit. *Massini* et *Baur*. — 12. **Kálló** et **Oberling :** (1929) Sur les troubles circulatoires angioneurotiques du poumon consecutifs à des lésions experimentales des noyaux gris centraux de l'encephale. Compt. Rend. Soc. Biol. *102*, 832. — 13. **Kálló** et **Korpássy :** (1931) Zur Frage der Überimpfbarkeit der Encephalitis der Eck-Fistel-Hunde. Z. f. d. ges. exper. Med. *77*, 533. — 14. **Kálló :** (1953) Adatok a corticovisceralis összefüggések kórbonctanához. Orvosi Hetilap *52*. — 15. **Keller :** (1936) Protection by peripheral nerve section of gastro-intestinal tract from ulceration following hypothalamic lesions with preliminary observations on ulceration in gastrointestinal tract of dog following vagotomy. Arch. Path. *21*, 165. — 16. **Korach :** (1919) Zur Pathologie der Influenza, 1918/19 im Vergleich mit der Epidemie 1889/91. Berl. Klin. Wschr. *46*, 117. — 17. **Kulkova :** (1951) Changes of vegetative nervous system in virus influenza. Klin. Med. Moskva. 29. 10. Ref. Excerpta Med. Sect. 6. VII/10, 1245. — 18. **Lusztig, Traub, Korpássy :** (1953) Adatok a csecsemőkori duodenum és gyomorfekély pathologiájához. Gyermekgyógyászat *4*, 10. (Hongr.) — 19. **Massini** et **Baur :** Mohr Stahelin I. 1. 343. — 20. **Marquèzi, Bach, Debray** et **Hoppeler :** (1953) Les manifestations encephalomeningées de la Grippe chez l'enfant. Sem. des Hôp. de Paris. *29*, 119. — 21. **Massary :** (1920) Chirurgische Vorkomnisse während der mit Encephalitis choreiformis kombinierten Grippeepidemie. Münch. Med. Wschr. *45*, 389. — 22. **Marchand :** (1919) Über die pathologischen anatomischen Befunde bei der diesjahrigen Influenza Epidemie. Münch. Med. Wschr. *46*, 117. — 23. **Mogilnitzky :** (1925) Zur Frage der Entstehungsweise und Ursache neurogener Formen des runden Magengeschwürs. Virch. Arch. *257*, 109. — 24. **Preus :** (1925) Über ileusähnliche Symptome bei Grippe. Deutsch. Med. Wschr. *51*, 1197. — 25. **Rössle :** (1913) cit. *Bergmann*. — 26. **Speransky :** (1950) Grundlagen der Theorie der Medicin. Saenger. Berlin. — 27. **Swan** et **Stephenson :** cit. *Bergmann* 1953 Handb. der Inn. Med. Springer. Berlin III. 1. — 28. **Sümegi :** (1922) Úgynevezett késői chloroformhalálról. Magy. Orv. Arch. *20*, (Hongr.) — 29. **Watts** et **Fulton :** (1935) Effect of lesions of hypothalamus upon gastrointestinal tract and heart in monkeys. Ann. Surg. *101*, 363.

О ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИППОЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕЛУДКА И КИШЕК

М. ГААЛ, и И. ШЮМЕГИ

Авторы наблюдали во время эпидемии гриппа в 1953 – 54 гг. при вскрытии трупов 5 взрослых и 3 грудных детей язвы, эрозии желудка, а в кишках острые воспалительные явления. Клинически указывали на эти явления рвотный позыв и в случае грудных детей рвота. Нервная система была исследована в 6 случаях и во всех этих случаях был обнаружен гриппозный энцефалит. Несмотря на то, что все больные были в тяжелом, вялом состоянии, в состоянии бреда и т. д., определенной клинической картины энцефалита не развилось. Расстройства сосудодвигательного центра были выражены во всех случаях. В гистологических картинах, не только желудка, но и кишек, преобладали тяжелые сосудистые изменения. В головном мозгу были обнаружены, — наряду с сходными явлениями, — очаговая демиэлинизация, инфильтрации и кровоизлияния. Авторы считают вероятным, что трофические язвенные процессы желудочно-кишечного тракта были обусловлены рассеянными энцефалитическими очагами и возникшими вследствие последних вегетативными расстройствами.

Magda *Gaál*, Budapest, XIV., Dózsa Gy. út 116. Hongrie
Prof. István *Sümegi*, Budapest, VII., Kertész u. 50. Hongrie

I. Institut für pathologische Anatomie und experimentelle Krebsforschung der Medizinischen Universität, Budapest. *(Vorstand: Prof. J. Baló)*

EIN NEUER EXPERIMENTELLER GESCHWULSTSTAMM: DAS AMYTAL-ASCITESSARKOM

J. Juhász, J. Baló und *G. Kendrey*

(Eingegangen am 29. Mai, 1954)

Einleitung

Die chemotherapeutische Forschung bildet überall in der Welt ein wichtiges Gebiet der Geschwulstforschung. Wie es sich in der letzten Zeit herausstellte, sind die Ascitestumoren für chemotherapeutische Versuche besonders geeignet. Im Jahre 1927 war es *Hesse* [7], später im Jahre 1928 *Koch* [11], die die Ascitestumorvariante des *Flexner—Joblings*chen Rattenkrebses untersuchten. Diese Geschwulst wurde von *Hesse* so hervorgerufen, dass er *Flexner—Joblings*chen Rattenkrebs in physiologischer Kochsalzlösung zerrieb und Ratten intraperitoneal injizierte. Die so entstandene Carcinosis peritonei konnte mit den in der Ascitesflüssigkeit befindlichen Geschwulstzellen durch unendlich viele Generationen übertragen werden. *Loewenthal* und *Jahn* [13] erhielten aus dem *Ehrlich*schen Mäusekrebs auf ähnliche Weise einen Asciteskarzinomstamm. *Waterman* [16] gelang die Herstellung des Ascitestumorform sowohl aus dem *Schmidt*schen Mäusekrebs, als auch aus dem *Walker*schen Rattenkrebs. *Goldie* und *Felix* [5] gewannen aus dem *Crocker*schen Mäusesarkom, sowie aus dem spontanen malignen Lymphom des Mäusethymus Ascitestumoren, *G. Klein* und *E. Klein* [9] wandelten den «Krebs 2» Mäusekrebs in einen Ascitestumor um. Das Asciteskarzinom oder Ascitessarkom können durch Übertragung der mit Bauchpunktion gewonnenen Flüssigkeit genau dosiert werden, weshalb derartige Geschwülste für biologische und chemotherapeutische Versuche bedeutend geeigneter sind, als die auf anderen Wegen übertragbaren tierischen Geschwülste. Die biologischen und biochemischen Eigenschaften der Geschwülste, sowie deren chemotherapeutische Beeinflussung werden immer mehr an Ascitestumoren studiert. (*Lettré, Seidler* und *Wrba* [12], *Warburg* und *Hiepler* [15], *Huth* [8], *Klein* und *Révész* [10], *Chance* und *Castor* [3], *Christensen* und *Riggs* [4].)

Der *Flexner—Joblings*che Ascitestumor und das *Ehrlich*sche Asciteskarzinom sind Ascitesvarianten von spontanen tierischen Geschwülsten, doch sind auch mit kanzerogenen Stoffen hervorgerufene Ascitestumoren bekannt. Hierher gehört das *Yoshida*—Ascitessarkom der Ratte. *Yoshida* [17] fütterte

im Jahre 1943 weisse Ratten drei Monate lang mit 4'-Amino, 2' 3'-dimethylazobensol, dann pinselte er die Haut der Tiere dreimal wöchentlich mit einer alkoholischen Kaliumarsenitlösung. Am Scrotum einer Ratte zeigte sich im dritten Monate der Pinselung eine Geschwulst, die in die Bauchhöhle einbrach und unter deren Wirkung Ascites entstand. Der so hergestellte Ascitestumor konnte bisher durch mehr als 300 Generationen übertragen werden. *Tanaka* [14] erhielt von mit o-Aminoazotoluol gefütterten Ratten einen neuen Ascitestumorstamm, welcher Asciteshepatom genannt wird. *Herly* [6] liess Methylcholantren enthaltende Paraffinkügelchen in die Bauchhöhle von Mäusen gelangen und gewann auf diese Weise einen neuen Ascitessarkomstamm. Bisher sind annähernd 15 Stämme von tierischen Ascitestumoren bekannt.

Eigene Untersuchungen

Beim Studium der geschwulsterzeugenden Wirkung verschiedener Heilmittel wurde in früheren Untersuchungen festgestellt, dass in weissen Mäusen nach länger anhaltenden intraperitonealen Behandlung mit Urethan (*Baló*, *Juhász* und *Varga* [2]), Sevenal und Dial (*Baló*, *Juhász* und *Kendrey* [1]) in grosser Zahl multiple Lungenadenome auftreten. Im Laufe weiterer Untersuchungen wurde die geschwulsterzeugende Wirkung des Na-Amytals eingehend untersucht. Die fortgesetzten Versuche gaben uns schliesslich die Möglichkeit, einen sowohl subkutan, als auch in Form von Ascitestumor übertragbaren, für Versuchszwecke geeigneten, neuen Geschwulststamm herzustellen.

Der chemischen Struktur nach ist Na-Amytal ein Na-Salz der Isoamylaethylbarbitursäure, von weisser Farbe, im Wasser leicht löslich. In unseren Versuchen wurde es in einer 1%igen physiologischen Kochsalzlösung verwendet. Von dieser Lösung wurde je 0,1 ml 20 Mäusen intraperitoneal injiziert. Die Tiere ertrugen die Injektionen gut. Ein paar Minuten nach der Verabreichung wurden die Bewegungen der Tiere unsicher, dann fielen sie — nach einem kurzen Erregungszustand — in eine tiefe Betäubung. Nach 4—6 Stunden kamen die Tiere zu sich und nahmen Nahrung normal auf. Die ersten fünf Injektionen wurden in dreitägigen Intervallen verabreicht. Da sich der Zustand der Tiere verschlechterte, wurde die Behandlung nach fünf Injektionen für einen Monat unterbrochen. Nach der einmonatigen Pause erfolgte die 6. Injektion, drei Wochen nachher die 7., und wiederum nach drei Wochen die achte, letzte Injektion. Bei jeder Behandlung erhielten die Tiere je 0,001 g, während der Gesamtdauer des Versuches also insgesamt 0,008 g Na-Amytal. Im Laufe der langen, fünfmonatigen Behandlung gingen 10 Tiere zugrunde, die übrigen Tiere wurden im 7. Monat, vom Beginn des Versuches gerechnet, getötet. Aus der Zusammenfassung der Versuchsresultate ergibt sich, dass bei fünf der 20 Versuchstiere Geschwülste zu beobachten waren. Bei zwei Mäusen wurden Lungenadenome festgestellt.

In zwei Tieren entwickelten sich mediastinale Lymphosarkome, in einem Tier hingegen eine retroperitoneal gelagerte Bauchgeschwulst. Vorliegende Arbeit beschäftigt sich nur mit den Eigenschaften jenes neuen Geschwulststammes, der bei der Transplantation des zuletzt erwähnten Tumors gewonnen wurde.

50 Tage nach Beginn des Experiments wurde beobachtet, dass der Bauch des einen Tieres zu wachsen begann. Da Gravidität angenommen wurde, isolierten wir das Tier. Als nach Verlauf einer Woche der Bauchumfang noch grösser

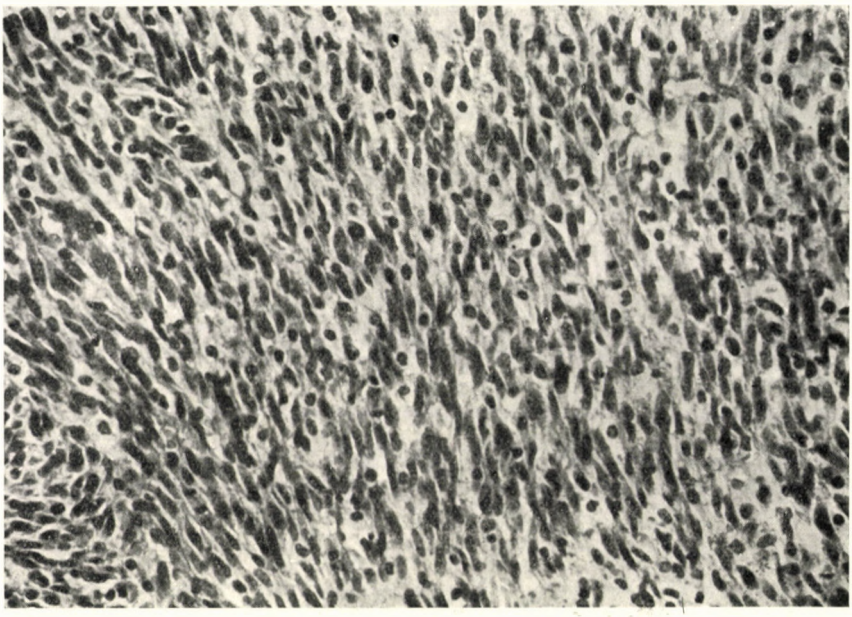


Abb. 1. Histologisches Bild des unter Einwirkung von Na-Amytal entstandenen retroperitonealen spindelzelligen Sarkoms. Starke Vergrösserung

wurde und im Bauche des Tieres Flüssigkeit feststellbar war, wurde eine Punktion durchgeführt und drei ml schwach sanguinolenter Flüssigkeit entfernt. Im zentrifugierten Sediment der Ascitesflüssigkeit wurden per Gesichtsfeld 6—8 Erythrozyten und einige Leukozyten gefunden. Geschwulstzellen waren nicht nachzuweisen. Da sich nach der Punktion wieder eine grosse Menge von Flüssigkeit im Bauche des Tieres ansammelte, mussten mit zwei weiteren Punktionen noch je 3 ml entfernt werden. Das Versuchstier ging im dritten Monate des Experiments ein, sechs Wochen nach der Entwicklung des Ascites. Bei der Sektion wurden in der Bauchhöhle eine hellrote Flüssigkeit und ein haselnussgrosser, retroperitoneal gelagerter, grauweisser Tumor von fester Konsistenz gefunden, welcher sich auf den Hilus der Milz ausbreitete und das Mesenterium infiltrierte. Ein Teil des Tumors wurde unter sterilen Umständen subkutan in fünf weisse Mäuse über-

tragen. Im Laufe der histologischen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die Geschwulst aus dicht nebeneinander liegenden, verschieden grossen, meistens spindelförmigen Zellen besteht. Das Stroma ist sehr schwach entwikkelt, viele Geschwulstzellen sind in Teilung begriffen, die Zellkerne sind der Form und Grösse nach verschieden. Der histologischen Struktur nach entspricht der Tumor einem spindelzelligen Sarkom (Abb. 1).

In drei der fünf mit Tumor geimpften Mäusen entwickelte sich eine Geschwulst, in zwei Tieren zeigte sich kein Tumor. Im Laufe der weiteren Transplantationen wurde der Tumor stets nur dann weiter übertragen, wenn er wenigstens Haselnussgrösse erreicht hatte. Später wurden die Übertragungen in 9—14-tägigen Intervallen vorgenommen. Mit dem subkutanen Stamm von Mai 1953 bis März 1954 22 ununterbrochene Passagen erreicht werden. Bei den ersten Übertragungen schwankte der Entwicklungsprozent des Tumors zwischen 10—60%. Anlässlich der 10. Übertragung entwickelte sich die Geschwulst 100%ig, in der 11. Passage wurde abermals nur ein 60%iges Resultat erreicht. In den 12—22. Passagen konnte der Tumor stets mit 100%igem Erfolg übertragen werden. Während der ersten Transplantationen wurde das Bild des ursprünglichen spindelzelligen Sarkoms festgestellt. Im Laufe der späteren Übertragungen dedifferenzierte sich die Geschwulst. Der Charakter des spindelzelligen Sarkoms verschwand immermehr, die bündelartige Anordnung der Zellen hörte auf und die Geschwulst entspricht gegenwärtig auf Grund des histologischen Bildes einem nicht differenzierten, aus unreifen Zellen bestehenden Sarkom. Die zunehmende Malignisierung des Tumors wurde nicht nur durch den 100%-igen Transplantationserfolg und durch die Änderung des histologischen Bildes, sondern auch durch den Umstand angedeutet, dass die Geschwulst immer häufiger Metastasen bildete. Das Auftreten von Metastasen wurde zum ersten Male in der 6. Passage festgestellt. Hier zeigten die inguinalen, axillaren und zervikalen Lymphknoten eines Tieres — 30 Tage nach der Übertragung des Tumors — Bohnen- bis Haselnussgrösse (Abb. 2). Die histologische Untersuchung ergab ein mit dem primären Tumor identisches histologisches Bild. Seither sind Metastasen in variirendem Prozentsatz in allen Passagen zu finden. Die meisten (60%) zeigten sich in der 14. Passage. In inneren Organen waren Metastasen bisher nicht zu beobachten, in histologischen Bildern hingegen konnte oftmals auch der Einbruch des Tumors in die Gefässe wahrgenommen werden. Die Geschwulst infiltriert in kurzer Zeit die umgebenden Gewebe und der unter die Rückenhaut injizierte Tumor bricht oft in die Bauchhöhle ein. Besonders im Laufe der letzten Transplantationen wurde gefunden, dass sich an der Stelle des Tumors zwar nur eine geringe Erhöhung zeigte, beim Abtasten jedoch eine sich bis in die Bauchhöhle ausbreitende Geschwulst festzustellen war. In den histologischen Schnitten konnten alle Einzelheiten des destruktiven Wachstums beobachtet werden. Übertragung der Geschwulst erfolgte durch Transplantation eines kleinen Teiles des unter sterilen Umständen präparierten Tumors unter die Rückenhaut. Nach vier

bis sechs Tagen ist ein erbsengrosser Tumor zu fühlen, der später, ein Gewicht von 3—4 g erreichend, innerhalb von durchschnittlich zwei Wochen zum Tode des Tieres führt. In einigen Fällen war die spontane Regression des ulzerierten Tumors zu beobachten.

Bei den Tieren, bei denen der Tumor in die Bauchhöhle einbrach, war die Bildung von blutig-serösem Ascites festzustellen. Dieser Umstand veranlasste uns, daran zu denken, die Übertragung der Geschwulst auch in Form eines Ascitestumors zu versuchen. Eine Geschwulst der 16. Passage wurde in steriler

Abb. 2. Metastasen des subkutanen Tumors in den cervicalen, axillaren und inguinalen Lymphknoten. (6. Passage)

physiologischen Kochsalzlösung zerrieben und von dieser Tumorzellensuspension je 0,5 ml intraperitoneal zehn weissen Mäusen injiziert. Nach 10 Tagen entwickelte sich bei den Mäusen — mit Ausnahme eines einzigen Tieres — im Einstichkanal eine erbsengrosse Geschwulst und zu diesem Zeitpunkt war in der Bauchhöhle einiger Tiere bereits die Ansammlung von Flüssigkeit festzustellen. Nach zwölf Tagen wurde die Bauchhöhle einer Maus pungiert und vom gewonnenen Ascites je 0,2 ml intraperitoneal wiederum 10 anderen Mäusen injiziert. Nach neun Tagen zeigte sich bei sämtlichen Tieren ein Ascitestumor. Mit dem Ascitestumor wurden bisher durch 17 Generationen hindurch Übertragungen an insgesamt 170 Mäusen vorgenommen, stets mit dem gleichen 100%-igen Übertragungserfolg. Spontane Regressionen wurden bisher in keinem einzigen Fall beobachtet.

Die charakteristischen Eigenschaften des neuen Geschwulststammes des Amytal—Ascitessarkoms, können auf Grund der bisherigen Transplantationen, im Folgenden zusammengefasst werden :

Die Übertragung des Tumors erfolgt durch intraperitonealer Injektion von 0,1—0,2 ml Ascitesflüssigkeit. Der 100%ige Erfolg der Transplantation erscheint gesichert, wenn der Ascites einem 6—8tägigen Geschwulsttier entnommen wird. Der Ascites beginnt sich am 4—5. Tage der Übertragung in grösserer Menge zu zeigen und am 6—8. Tage sind 3—4 ml bereits in allen Tieren zu finden. Nun kann man bereits von wenigen Tieren ausgehend sehr vielen Tieren den Tumor einimpfen. Zu diesem Zeitpunkte ist der Ascites eine gelblichweisse, opalisierende Flüssigkeit. Später wird seine Farbe hellrot und nachher, infolge Beimischung vom mehreren Blut, einige Tage vor dem Tode des Tieres, dunkelrot. Die mit Blut tingiertem Ascites durchgeführten Übertragungen zeigen nicht in jedem Fall ein 100%iges Transplantationsresultat. Am 4—5. Tage der Übertragung entwickelt sich im Einstichkanal der Bauchwand eine dem Ehrlichschen Mäuseasciteskarzinom ähnliche kleine Geschwulst. Dieser Bauchwandtumor wächst sehr langsam und ist selbst beim Tode des Tieres höchstens erbsengross und ist nie exulzeriert. Im mikroskopischen Bild ist ein der Struktur nach mit den subkutanen Tumoren übereinstimmendes Geschwulstgewebe zu finden, welches sich infiltrativ zwischen den Schichten der Bauchwand ausbreitet. Infolge des Ascitesvermehrung wird der Bauchumfang der Tiere immer grösser, die Bewegungen immer schwerfälliger und alle mit Tumor injizierten Tiere gehen durchschnittlich innerhalb von 14—18 Tagen zugrunde. Die Sektion zeigt eine blutigseröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Nach Entfernung dieser Flüssigkeit sind in der Bauchhöhle zahlreiche kleinere und grössere Geschwulstknoten festzustellen. Die Geschwulstinfiltration weist zwischen Magen und Milz, sowie in der Gegend der Bauchspeicheldrüse den intensivsten Grad auf. Das im Normalzustand membranartige Mesenterium wird durch die Infiltrate auf 1—2 mm verdickt. Die zu beiden Seiten der Wirbelsäule liegenden retroperitonealen Lymphknoten bilden oftmals zusammenhängende Geschwulstbündel. Ringsum die Nieren, in den Lymphknoten des kleinen Beckens und in dem hier befindlichen Fettgewebe ist die Wucherung der Geschwulst stets hochgradig. Die Tumorinfiltrate führen oftmals, indem sie den Darm zusammendrücken, zu Erweiterung der Darmschlingen und verursachen Ileus. Selten infiltriert die Geschwulst auch das Zwerchfell und in diesem Fall ist eine serös-blutige Pleuritis festzustellen. Am parietalen Peritoneum ist das Anhaften des Tumors nur selten zu beobachten. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, dass sich die Geschwulstwucherung mit Ausnahme des Pankreas in die parenchymatösen Organe nicht einwächst. Das histologische Bild des in Rezessen der Bauchhöhle, in den Lymphknoten, im Fettgewebe der Bauchhöhle wuchernden Tumors gleicht bedeutend mehr dem ursprünglichen spindelzelligen Sarkom, als der infolge der zahlreichen Passagen dedifferenzierte subkutane Geschwulst.

Das cytologische Bild des Ascitessarkoms kann in Ausstrichpräparaten untersucht werden. Im Ausstrich sind verschieden grosse, runde Zellen mit einem Durchmesser von 10—15 μ zu finden. Die Zellen sind einzeln gelagert und bilden keine Gruppen. Der Zellkern ist, verglichen mit der ganzen Zelle, verhältnismässig gross und in der Regel exzentrisch gelagert. Es sind auch grosse Zellen mit einem Durchmesser von 20—30 μ vorhanden, die zwei, ja sogar drei Kerne aufweisen. In Nativpräparaten sind im Protoplasma stark lichtbrechende, kleine homogene Körnchen zu sehen. Diese Granulation zeigt bei polarisationsmikroskopischer Untersuchung keine Doppelbrechung. Unter den Zellen

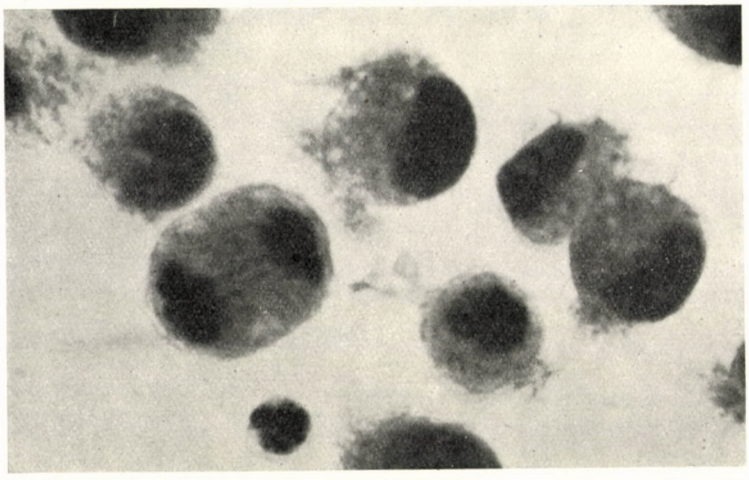


Abb. 3. Ausstrich des Ascitessarkoms. In Teilung begriffene Geschwulstzellen

des Ascitessarkoms sind sehr viele Teilungsformen anzutreffen (Abb. 3). Alle Phasen der Zellteilung sind zu beobachten. Auch Teilung der Geschwulstzellen in drei bzw. vier Zellen kommt selten vor. In frühen Entwicklungsstadium des Tumors sind in kleiner Zahl, später in grösserer Menge Zellen anzutreffen, deren Kern aufgebläht erscheint und sich schwach färbt. Manchmal verschwindet in diesen Zellen die Kernfärbung in solchem Grad, dass nur mehr homogene Zellschatten wahrzunehmen sind. Diese Zellen entsprechen wahrscheinlich nekrobiotischen oder zugrunde gegangenen Zellen. Mit Methylgrün-Pyronin färbt sich der Kern solcher Zellen nicht, eventuell ist nur die Färbung des Nucleolus mit Pyronin zu beobachten. In den normalen Geschwulstzellen färbt sich der Kern mit Methylgrün-Pyronin lebhaft grün, das Plasma violettrot. *Huth* [8] unterscheidet zwischen den Zellen des Ehrlichschen Mäuseasciteskarzinoms mit Unna-Pappenheimscher Färbung vier Gruppen. Bei den in die vierte Gruppe gehörenden aufgeblähten, nekrotischen Zellen stellte er ebenfalls fest, dass die Färbungsmöglichkeit mit Methylgrün-Pyronin stark vermindert ist, ja sogar vollkommen fehlen kann.

Unter der Tumorzellen sind auch neutrophile Leukozyten zu finden. Im Frühstadium ist ihre Zahl gering, später sind sie in immer grösserer Menge zu beobachten. Man kann oftmals beobachten, dass sich die Leukozyten ringsum die erwähnten, blass färbenden nekrotischen Zellen anhäufen. Sie phagozytieren die nekrotischen Zellen und sind deshalb in späteren Entwicklungsstadium des Tumors in grösserer Menge zu finden.

Nach subkutaner Injektion von 0,1—0,2 ml Ascitesflüssigkeit entwickeln sich nach 6—8 Tagen unter der Haut solide Tumoren, deren histologische Struktur eine völlige Übereinstimmung mit jener des subkutanen Geschwulststammes aufweist. Die Transplantation des Ascitessarkoms ist bedeutend einfacher, als die Übertragung des subkutanen Tumors und mit subkutaner Injizierung des Ascites kann die Geschwulst jederzeit auf eine solide Form zurückgeführt werden.

Der von uns hergestellte neue Ascitessarkomstamm ist für chemotherapeutische Versuche besonders geeignet. Es bietet sich so Gelegenheit, die Wirkung des untersuchten Materials durch Registrierung der Gewichtskurve der Tiere, der Überlebungszeit, des bei der Sektion festgestellten makro- und mikroskopischen Bildes eingehend zu untersuchen. Das Chemotherapeutikum gelangt bei intraperitonealer Verabreichung unmittelbar mit den Geschwulstzellen in Verbindung. Die von dem untersuchten Material auf die Geschwulstzellen ausgeübte Wirkung kann mit Hilfe von Punktionen in kurzen Intervallen in Ausstrichen untersucht werden. Aus der steigenden oder sinkenden Verhältniszahl der Mitosen können wichtige Angaben zur Förderung bzw. Hemmung des Tumorwachstums gewonnen werden. Das Ascitessarkom ist auch für biochemische Untersuchungen sehr geeignet. Mit Rücksicht auf all diese Umstände wird die Erkenntnis der morphologischen und biologischen Eigenschaften des Tumorstammes Gegenstand künftiger Arbeiten sein, um so für unsere chemotherapeutischen Untersuchungen ein genaueres und besseres Objekt, als die bisherigen, zu finden.

Es ergibt sich nun die Frage, ob die Bezeichnung Amytal-Ascitessarkom für den neuen Geschwulststamm berechtigt ist? Die Tatsache, dass unter den 20 mit Na-Amytal behandelten Tieren bei fünf Mäusen Geschwülste auftraten, darunter auch der transplantierbare Bauchtumor, spricht dafür, dass die beobachteten Geschwülste unter Einwirkung des Na-Amytals entstanden. Spontane Tumoren sind in unseren Zuchten in einem derartig grossen Prozentsatz niemals anzutreffen. Für eine experimentelle Geschwulst spricht auch der Umstand, dass in diesbezüglichen Schrifttum keine Mitteilung über das spontane peritoneale Sarkom bei Mäusen zu finden ist. Unsere Annahme wird auch dadurch bestätigt, dass nach den Angaben zahlreicher Autoren experimentelle Geschwülste bedeutend leichter zu übertragen sind, als die spontanen Tumoren. Die aufgezählten Beweise unterstützen unsere Ansicht, dass das retroperitoneale, leicht transplantierbare Sarkom unter Wirkung der Na-Amytal—Be-

handlung entstanden ist. Die Entscheidung dieser Frage ist nur mit Hilfe bei grösserem Versuchsmaterial durchgeführter Beobachtungen möglich. Diesbezügliche Untersuchungen sind im Gange.

Zusammenfassung

Die geschwulsterzeugende Wirkung des Na-Amytals, eines Na-Salzes der Isoamylaethylbarbitursäure, wurde an weissen Mäusen untersucht. 20 weissen Mäusen wurde intraperitoneal 8-mal je 0,1 ml einer 1%igen Na-Amytallösung verabreicht. Nach 7 Monaten zeigten sich bei 5 Tieren Geschwülste. Eine der Geschwülste war ein retroperitoneal gelagertes spindelzelliges Sarkom. Bei zwei Mäusen wurden Lungenadenome, bei anderen zwei Mäusen mediastinale Lymphosarkome gefunden. Die retroperitoneale Geschwulst wurde subkutan transplantiert und damit 22 ununterbrochene Passagen erreicht. Die histologische Struktur des Tumors dedifferenzierte sich im Laufe der Übertragungen und nahm einen mehr malignen Charakter an, was auch durch die immer häufiger auftretenden Lymphknotenmetastasen bestätigt wurde. Durch intraperitoneale Verabreichung einer in physiologischer Kochsalzlösung zerriebenen Tumorzellsuspension gelang die Herstellung eines neuen Ascitestumorstammes. Der neue Geschwulststamm, das Amytal-Ascitessarkom, kann mit 0,1—0,2 ml Ascites intraperitoneal übertragen werden und zeigt einen Transplantationserfolg mit 100%. Spontane Regressionen treten nicht auf. Nach durchschnittlich 14—16 Tagen gehen alle mit Tumor geimpften Tiere ein; in der Bauchhöhle entstehen zahlreiche, kleinere-grössere Geschwulstknoten und eine grosse Menge von Ascites. Nach subkutaner Verabreichung des Ascites wächst der Tumor in solider Form. Der neue experimentelle Geschwulststamm erscheint für die Geschwulstforschung, besonders für chemotherapeutische Untersuchungen geeignet.

Nachtrag

Wir haben mit unserem neuen Mäuseascitessarkom bis Ende Jan. 1955 65 ununterbrochene Passagen erreicht. Die oben beschriebenen Eigenschaften des Tumors sind bisher unverändert.

LITERATUR

1. **Baló, Juhász** und **Kendrey:** (1953) Über die geschwulsterzeugende Wirkung des Urethan in Schlafmitteln. Zeitschr. f. Krebsforsch. *59*, 561. — 2. **Baló, Juhász** und **Varga:** (1953) Über durch Urethan verursachte experimentelle Lungenadenome. Acta Morph. Acad. Scient. Hung. *3*, 101. — 3. **Chance** und **Castor:** (1952) Some patterns of the respiratory pigments of ascites tumours of mice. Science *116*, 200. — 4. **Christensen** und **Riggs:** (1952) Concentrative uptake of amino acids by the Ehrlich mouse ascites carcinoma cell. J. Biol. Chem. *194*, 57. — 5. **Goldie** und **Felix:** (1951) Growth characteristics of free tumor cells transferred serially in the peritoneal fluid of the mouse. Cancer Res. *11*, 73. — 6. **Herly:** (1946) Intraperitoneal sarcomas produced in mice with mouse ascitic fluid. Cancer Res. *6*, 131. — 7. **Hesse:** (1927) Über experimentellen Bauchfellkrebs bei Ratten. Cbl. Bakt. Orig. *102*, 367. — 8. **Huth:** (1953) Über den unbeeinflussten Ablauf des Mäuseascitescarcinoms. Zeitschr. f. Krebsforsch. *59*, 230. — 9. **G. Klein** und **E. Klein:** (1951) The transformation of a solid transplantable mouse carcinoma into an ascites tumor. Cancer Res. *11*, 466. — 10. **Klein** und **Révész:** (1953) Quantitative studies on the multiplication of neoplastic cells in vivo. I. Growths curves of the Ehrlich and MClM. ascites tumors. J. Nat. Cancer Inst. *14*, 229. — 11. **Koch:** (1928) Welche Tatsachen und Schlussfolgerungen ergeben sich aus der Infektiosität des Ascites beim Bauchfellkrebs der Ratte. Cbl. Bakt. Orig. *107*, 332. — 12. **Lettré, Seidler** und **Wrba:** (1954) Untersuchungen der Hemmstoffeinwirkung auf Verdopplungsgeschwindigkeit und Phosphataufnahme von Tumoren mit Hilfe P^{32}. Zeitschr. f. Krebsforsch. *60*, 86. — 13. **Loewenthal** und **Jahn:** (1932) Übertragungsversuche mit carcinomatöser Mäuse-Ascitesflüssigkeit und ihr Verhalten gegen physikalische und che-

mische Einwirkungen. *37*, 439. — 14. **Tanaka:** cit. *Lettré:* (1953/1954) Das Yoshida-Sarkom der Ratte. Zeitschr. f. Krebsforsch. *59*, 287. — 15. **Warburg** und **Hiepler:** (1952) Versuche mit Ascites-Tumorzellen. Zeitschr. Naturforsch. *7b*, 193. — 16. **Waterman:** (1935) Ce que peut nous apprendre l'étude de l'ascite tumorale transplantable? Bull. Ass. Franç. p. l'étude du Cancer *24*, 80. — 17. **Yoshida:** (1952) Studies on an ascites (reticuloendothelial cell?) sarcoma of the rat. J. Nat. Cancer Inst. *12*, 947.

НОВЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ШТАММ : АМИТАЛО-АСЦИТНАЯ САРКОМА

Й. ЮХАС, Й. БАЛО и Г. КЕНДРЕИ

Авторами было в экспериментах над белыми мышами исследовано действие амитал-натрия (натриевая соль изоамило-этило-барбитуровой кислоты), вызывающее опухоли. Они впрыскивали 20 белым мышам внутрибрюшинно 8 раз по 0,1 см³ 1% раствора амиталнатрия. После 7 месяцев у 5 животных (25%) возникли опухоли. Одна из этих опухолей оказалась ретроперитонеально расположенной веретенообразноклеточной саркомой. В двух случаях была обнаружена легочная аденома и в дальнейших случаях средостенная лимфосаркома. Авторы пересаживали подкожно ретроперитонеальную опухоль и им удалось провести 22 непрерывных пассажа. Гистологическая структура опухоли подвергалась в течение серийных перевивок дедифференцировке, и она стала более злокачественной, доказательством чего служили все чаще появляющиеся метастазы в лимфатических узлах. Путем внутрибрюшинной прививки суспензии опухоли в физиологическом растворе NaCl авторам удалось получить штамм асцитной опухоли. Новый штамм опухоли — амитало-асцитная саркома — можно с 0,1—0,2 см³ асцитом внутрибрюшинно дальше прививать и с такой прививкой достигается стопроцентный результат. Спонтанные регрессии не проявляются, в брюшной полости образовываются много опухолевых узлов и в среднем сроке от 14—16 дней все привитые животные погибают. В случае подкожной прививки асцита, опухоль нарастает в солидной форме. Экспериментально созданный новый опухолевый штамм является, по всей вероятности, пригодным для экспериментальной онкологии, особенно для хемотерапевтических исследований.

Jenő *Juhász*, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn.
Prof. József *Baló*, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn.
Gábor *Kendrey*, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn.

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

DIE RÜCKWIRKUNG DER SPEZIFISCHEN FUNKTION AUF DIE STRUKTUR DER NERVENELEMENTE

J. Szentágothai und *K. Rajkovits*

(Eingegangen am 7. Juni 1954)

I. Problemstellung

Es ist längst bekannt, dass eine spezifisch funktionelle Belastung auf gewisse Strukturen der Nervenzellen, z. B. Nissl-Substanz zurückwirkt. Einen wesentlich tieferen Einblick gewährte die Absorptionsmessung von ruhenden und funktionell mehr oder minder belasteten Nervenzellen in ultraviolettem Licht durch *Hamberger und Hydén* [9], aus welcher hervorgeht, dass während spezifischer Funktion die Synthese von Proteiden, aber auch ihr Verbrauch, oder vielleicht richtiger ihre Abwanderung durch die Nervenfortsätze wesentlich erhöht ist.

Vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe die eventuelle Rückwirkung spezifisch funktioneller Inanspruchnahme, oder ihres Fehlens, auf andere morphologische Eigenschaften der Neuronen zu untersuchen, undzwar solche, die sogleich wieder Schlüsse über eine eventuelle Zurückwirkung auf die Funktion der Nervenelemente gestatten. Es werden deshalb *Faserdicke*, *Markscheidendicke*, *Markscheidenbildung*, *synaptische Artikulationsfläche* und *Dendritenmasse* in Betracht gezogen, da die funktionellen Folgen eventueller quantitativer Veränderungen dieser Merkmale auf Grund bekannter neurophysiologischer Gesetzmässigkeiten überblickt werden können.

Die Umständlichkeit dieser Problemstellung liegt darin, dass es überaus schwer ist, bestimmte Nervenelemente funktionell auszuschalten, oder isoliert so zu belasten, dass bei extremen Belastungsunterschieden, — bei anderen ist nämlich ein Nachweis irgendwelcher, mit den uns zur Verfügung stehenden groben Beobachtungsmitteln erfassbarer, Unterschiede wohl kaum zu erwarten, — zugleich auch ein vergleichbares Kontrollmaterial zur Verfügung stehe. Die transneuronale Atrophie, oder die Atrophie jener Nervenelemente, die keinen Zusammenhang mit einem adaequaten Innervationsgebiet besitzen, wird oft als Beweis für die Rückwirkung einer fehlenden Funktion auf die Nervenelemente gewertet. Wie es in einer neueren Zusammenfassung des Gegenstandes durch *Hamburger* und *Levi—Montalcini* [11] mit Recht hervorgehoben wird, ist dies unzulässig, da besonders bei im embryonalen Leben hervorgerufenen Defekten

es sich viel eher um die Folgen verschiedener «tropischer» Einflüsse handelt. Trotzdem ist es wert die Frage näher zu untersuchen, da im embryonalen Leben hervorgerufene Defekte Atrophien hervorrufen, die mit der physiologischen Leitungsrichtung nichts zu tun haben, wogegen die transneuronalen und peripheriogenen Atrophien des extrauterinen Lebens in dieser Richtung gewisse nicht bedeutungslose Zusammenhänge zu zeigen scheinen.

In vorliegender Arbeit gehen wir auf Grund dieser Überlegungen zum Teil auch von der Analyse transneuronaler und peripheriogener Atrophien aus, die sich an im extrauterinen Leben erworbene Defekte in nicht allzu langer Zeit anschliessen. Wir sind uns dessen klar bewusst, dass diese Atrophien keineswegs einfach als «*in Ermangelung einer normalen Funktion*» entstanden gedeutet werden dürften. Es war dabei vor allem unser Ziel festzustellen, welche Korrelation die Veränderungen der oben erwähnten Merkmale zu einander und zur physiologischen Leitungsrichtung zeigen. — Im zweiten Teil der Arbeit (Abschnitt e.) versuchen wir dann durch Eingriffe, die die Integrität des Nervensystems nicht berühren, wenigstens die Veränderung einzelner Merkmale nachzuweisen. Wäre es nämlich möglich klare Veränderungen wenigstens eines Merkmals dabei nachzuweisen, so wäre es gestattet aus den im ersten Teil der Arbeit festgestellten Regeln der Korrelation mit entsprechender Vorsicht auf nicht exakt nachweisbaren Veränderungen anderer Eigenschaften zu schliessen.

Um einen tunlichst breiten Einblick zu gewinnen, erstreckten sich unsere Untersuchungen auf ein recht grosses Gebiet verschiedener peripherischer Nerven und primärer Zentren. Dies mag etlichen Lesern anstössig erscheinen und die Kritik erwecken, dass es besser gewesen wäre ein kleineres Gebiet gründlicher aufzuarbeiten. Trotzdem erscheint uns dieser Weg als der richtigere, da der so erhaltene allgemeine Eindruck zu einer klareren Erkenntnis dessen führen dürfte, was eigentlich vor allem einer gründlicheren Untersuchung wert sei.

II. Untersuchungsmaterial und Technik

Vorliegender Bericht gründet sich auf fünf, grösstenteils an Hunden, zu kleinerem Teil jedoch auch an Katzen ausgeführte Versuchsserien.

Serie A_1: 6 Hunde

Am 7. Lebenstage einseitige Durchtrennung sämtlicher grösserer Äste des Plexus lumbalis und ischiadicus in der Höhe des Hüftgelenkes. Exzision der peripherischen Nervenstümpfe bis zum Kniegelenk. Starke Unterbindung der zentralen Stümpfe mit Seide. — Tötung der Tiere nach 2—4 Monaten.

Serie A_2: 4 Hunde

Am 7. Lebenstage einseitige Durchtrennung der Dorsalwurzel L_6—Tötung der Tiere nach 2—4 Monaten.

Serie B: 5 Hunde

Am 14 Lebenstage Exstirpation der Dyaphysen von Femur, Tibia und Fibula mitsamt Periosteum an einer Seite aus seitlichen Einschnitten. Grössere Nerven wurden nicht verletzt.

Durch diesen Eingriff wird die Extremität in einen lose von der Seite des Tieres herabhängenden Sack verwandelt, der den Boden gewöhnlich nicht berührt. Tötung der Tiere nach 3—5 Monaten.

Serie C: 8 Hunde

Am 7. Lebenstage wird die noch geschlossene Augenspalte exzindiert und die Lider so vernäht, dass die Tränenkanälchen im geschlossenen Konjunktivalsack münden, da sich anderenfalls der Lidspalt medial eröffnet. Tötung der Tiere nach 3—5 Monaten.

Serie D: 10 Katzen

Zwischen 1. und 21. Lebenstage einseitige Durchtrennung des *Truncus sympathicus cervicalis*, oder zwischen dem 1. und 10. Lebenstag des *N. caroticus internus*. Die Tiere wurden in 5—8 wöchigem Lebensalter getötet.

Serie E: 2 Hunde

Beiderseitige Durchtrennung des Spinalnerven C_2 unmittelbar seitlich von Spinalganglion am 7. Lebenstage und sogleich wieder Vereinigung mit einer Nervennaht. An der einen Seite wurde gleichzeitig die Dorsalwurzel desselben Segments durchtrennt. (Dieses Segment hat den Vorteil, dass sich das Spinalganglion ausserhalb des Wirbelkanals befindet und so die Blutversorgung des Ganglions durch vorsichtige Präparation geschont werden kann.) Nach 3 Monaten wurde beiderseits die ventrale Wurzel dises Segments durchschnitten. Nach weiteren 14 Tagen wurden die Tiere getötet und die Spinalnerven aufgearbeitet. Bei dieser Versuchsserie konnten wir also die in sensible Zweige des Spinalnerven C_2, d. h. adäquat regenerierte sensible Nervenfasern miteinander vergleichen, die auf der einen Seite durch die intakte Hinterwurzel ihren Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem besassen, und auf der anderen Seite infolge der durchschnittenen Hinterwurzel vollkommen vom Zentrum getrennt waren. Die Vorderwurzeln mussten vor Versuchsende durchschnitten werden, um sämtliche motorische Fasern durch ihre Degeneration auszuschliessen.

Das von diesen Versuchen entnommene Material wurde wie folgt verarbeitet:

Nerven und Wurzeln wurden nach der Chrom-Osmium-Hämatoxylinmethode von O. Schultze im Stück gefärbt, in Zelloidin-Paraffin eingebettet und in 3 μ dicke Schnitte zerlegt. Es wurde genauestens darauf geachtet, dass aus zum Vergleich gelangenden Nerven Querschnitte an tunlichst genau gleichen Stellen angefertigt wurden (z. B. genau gleich weit vom hinteren Pol des Augapfels, vom distalen oder zentralen Pol des Spinalganglions usw.). Verglichen wurden ausschliesslich die Querschnitte desselben Nervenpaares, von denen stets der eine Nerv der operierten, der andere der normalen Seite entstammte. Tunlichst gleich dicke Querschnitte wurden photographisch aufgenommen zu einem Paar gehörende Präparate genau gleich (auf etwa 1000 x) vergrössert und von den Aufnahmen Faserzahl und Kaliberspektren (äusserer Durchmesser der Markscheiden) aufgenommen. Bei Spinalwurzeln wurden zum Teil sämtliche Fasern des Wurzelquerschnittes abgezählt, beim N. opticus, wo dies eine zu grosse Arbeit gewesen wäre, wurden je Nerv 5, gleichmässig auf die Peripherie des Querschnittes verteilte Aufnahmen verfertigt und von den gleich stark vergrösserten Bildern je ein kreisförmiger Ausschnitt gleichen Radius gemacht. Die Mittelpunkte der Kreisausschnitte lagen tunlichst in gleicher Entfernung von der Peripherie des Opticusquerschnittes. Es wurde Faserzahl und Kaliberspektrum dieser gleich grossen Flächenausschnitte des N. opticus der beiden Seite verglichen.

Bei den Versuchsserien «A_1» und «B» wurden die betroffenen Rückenmarkssegmente im Stück nach der Formel 4. von *Cajal* imprägniert und in Paraffin eingebettet. Von möglichst genau quer orientierten Schnitten wurden fallsweise an etwa 50 Präparaten die Querschnittsflächen der Hinter- und Vorderhörner der beiden Seiten bestimmt und miteinander verglichen. Die Bestimmung der Flächen geschah nach der Papiergewichtsmethode, die Gebiete der Vorder- und Hinterhörner wurden durch die Mitte des Canalis centralis senkrecht auf den mediansagittalen geführte Durchmesser getrennt, so dass stets das gesamte Querschnittsarea der grauen Substanz in Betracht gezogen wurde.

Von den gleichen Präparaten wurde die Grösse der synaptischen Berührungsflächen der Held-Auerbachschen Endfüsschen der Hinterhornbasis und der Intermediärzone statistisch ausgewertet und die an beiden Seiten gefundenen Werte verglichen. Wir fassten die Endfüsschen als Rotationsellipsoide auf, die ihrer längeren Achse entsprechend halbiert wurden. Die synaptische Berührungsfläche entspricht der Grösse der Halbierungsfläche. Es wurden also mittels eines auf die angewendete Vergrösserung geeichten Okularmikrometers der längste und der auf diesen senkrechte grösste Durchmesser jedes *in Aufsicht sichtbaren* d. h. auf einer annähernd mit der optischen Ebene des Mikroskops übereinstimmenden Zelloberfläche aufliegenden Endkolbens gemessen und daraus die synaptische Berührungsfläche nach der Flächenformel der Ellipse errechnet. Die so gewonnenen Rohwerte wurden in Klassen von 1, 2, 3. usw. μ eingeteilt und auf Prozente umrechnet. Gleicherweise wurde als Vergleichswert auch die auf 100 Endfüsse entfallende Gesamt-Berührungsfläche errechnet. Je Fall wurden mindestens 500 Endfüsschen gemessen.

III. Beobachtungen

a) *Die Bedeutung eines intakten peripherischen Ausbreitungsgebietes für den Reifungsprozess peripherischer Nerven*

Die Bedeutung der erfolgreichen Reinnervation adäquater Nervenendigungen für den Reifungsprozess regenerierender Nervenfasern wurde von *Young* und *Mitarbeitern* [1, 20] in schönster Weise geklärt. Auf andere Weise

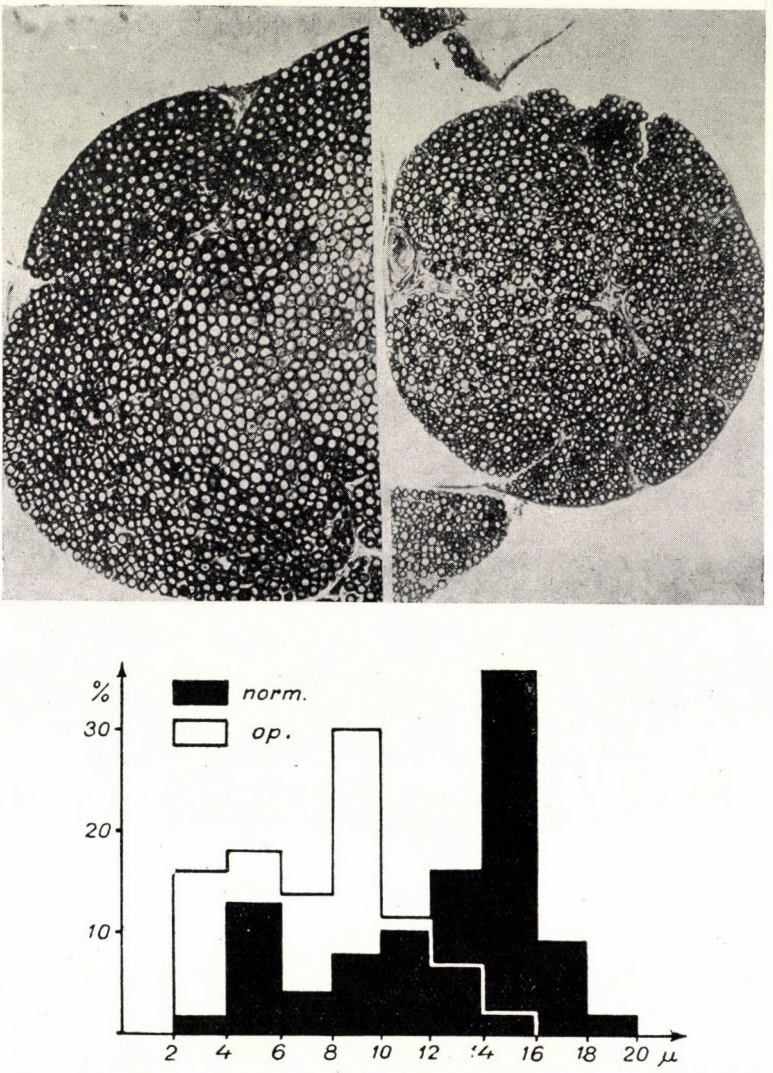
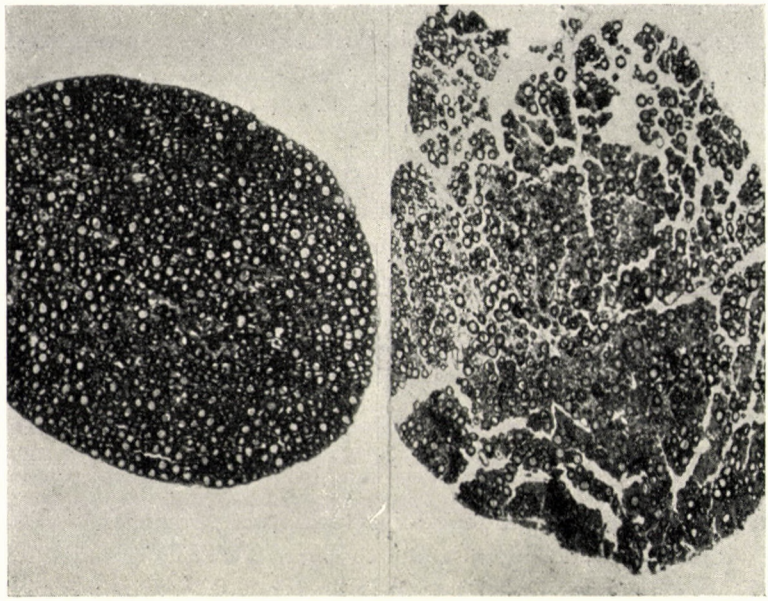


Abb. 1. Vorderwurzeln eines 5 Monate alten Hundes aus dem Segment L_7 (Serie A_1). Links normale Seite, rechts nach im Alter von 7 Tagen erfolgter Durchschneidung des Plexus femoralis und ischiadicus und Verhinderung der Regeneration. Unten Vergleich der Kaliberspektren

wurde dasselbe Problem durch *Weiss* und *Taylor* [18] und des einen von uns [*K. R.* 16] beleuchtet. Die Untersuchungen stimmen in der Schlussfolgerung überein, dass beim Fehlen einer erfolgreichen Verbindung der regenerierenden Fasern mit adäquat innervierten Elementen die Ausbildung der Markscheide und besonders die Wiederherstellung des Fasernkalibers weit hinter der jener Fälle zurückbleibt, in denen eine adäquate peripherische Verbindung hergestellt wurde.



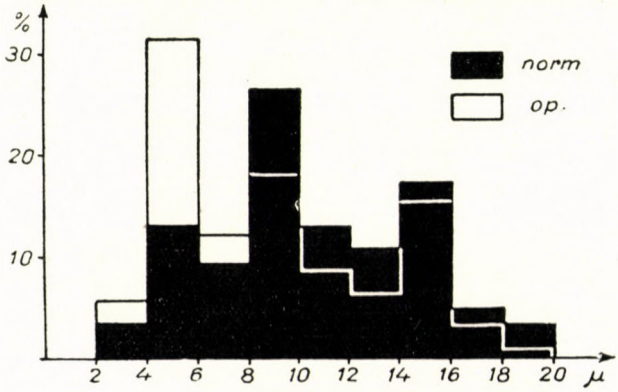


Abb. 2. Links normale, rechts Hinterwurzel der operierten Seite desselben Hundes wie auf Abb. 1, Segment L_7. Unten Vergleich der Kaliberspektren

Das gleiche ist auch mit grosser Wahrscheinlichkeit für den ontogenetischen Reifungsprozess der Fasern zu erwarten. Dass diese Vermutung sowohl für motorische, als auch für sensible Fasern zutrifft, geht aus den Abbildungen 1 und 2 hervor. Bei fehlendem peripherischen Innervationsgebiet (Serie A_1) ist schon die Dicke der motorischen Wurzel makroskopisch reduziert. Die Markscheiden besitzen auf der operierten Seite ein wesentlich geringeres Kaliber, aber ein grösserer Ausfall von Fasern ist nicht zu beobachten. Die motorische Wurzel befindet sich in dem Entwicklungszustand, in dem sie sich etwa im Zeitpunkt des Eingriffes befand. Im Kaliberspektrum ist vor allem die Verschiebung des für die lumbalen Vorderwurzeln bei 14 μ Dicke charakteristischen Maximums auf 8—10 μ auffällig. Der Prozentsatz von dünnkaliberigen Fasern ist stark angestiegen. Dies darf jedoch keineswegs dahin gedeutet werden, dass die dünnkaliberigen Fasern in ihrem Reifungsprozess nicht gehindert sind, sondern vielmehr dahin, dass sie überhaupt keine Markscheide ausgebildet haben, und dass die zahlreichen dünnkaliberigen (2—8 μ) Fasern der operierten Seite den mitteldicken Fasern (8—12 μ) der normalen Wurzel entsprechen.

In der Dorsalwurzel ist der Unterschied zwischen normaler und der Seite mit fehlendem Innervationsgebiet qualitativ noch grösser. Vor allem ist ein sehr grosser Ausfall an markhaltigen Fasern zu beobachten. Der Unterschied der Kaliberspektren ist weniger hochgradig, dies ist jedoch eine Täuschung, die ihren Grund offenbar im Ausfall der dünnsten Fasern hat. Aber auch so sieht man einen starken Anstieg der dünneren Faserklasse (4—6 μ) und ein Absinken der dickeren Klassen.

Auf feinere Einzelheiten der Kaliberverhältnisse einzugehen hat bei diesen Eingriffen keinen Sinn, da der ausgeführte Eingriff nur die Fasern der Ventraläste, nicht aber jene der Dorsaläste in Mitleidenschaft zog. Vor allem die recht zahlreichen dicken Fasern der Dorsalwurzeln der operierten Seite gehören wahrscheinlich zu den Dorsalästen des Spinalnerven. — Die verschiedenen Fälle verhielten sich ziemlich gleichmässig.

b) *Zusammenhang der Behinderung des ontogenetischen Reifungsprozesses mit der Reizleitungsrichtung*

Im Zentralnervensystem sprechen zahlreiche Beobachtungen dafür, dass die transneuronale Degeneration in viel stärkerem Masse in der Richtung der physiologischen Reizleitung fortschreitet, als in retrograder Richtung. Hier haben aber die Verhältnisse den grossen Nachteil, dass es wegen rückläufiger Neuronenschaltungen in vielen Fällen schwer ist festzustellen, ob es sich eigentlich um eine anterograde oder eine retrograde Atrophie handelt. Im peripherischen Nervensystem fällt diese Schwierigkeit weg.

Wir versuchten diese Frage an zwei verschiedenen Objekten zu beleuchten :

1. Vor mehreren Jahren benützte der eine von uns [*J. Sz.* 16] die vorteilhafte Situation, die sich im Halssympathicus der Katze bietet. Der Truncus sympathicus cervicalis enthält fast ausschliesslich aufsteigende feinmarkhaltige präganglionäre Fasern aus den oberen thorakalen Segmenten, die sämtlich im Ggl. cervicale superius endigen. Diese Fasern erhalten ihre Markscheidenumhüllung beginnend vom Ende der ersten Lebenswoche. Die postganglionären Fasern, die aus dem oberen Halsganglion entspringen, sind teils ebenfalls markhaltig, ihre Markscheidenbildung beginnt jedoch erst nach der 4. Lebenswoche. Nach Durchschneidung des Truncus sympathicus cervicalis vor Ende der 4. Lebenswoche unterbleibt die Markscheidenbildung im N. caroticus internus (postganglionäre Fasern) vollkommen (Abb. 3/*a, b)*. Nach Durchschneidung des N. caroticus internus vor Ende der ersten Lebenswoche unterbleibt dagegen die Markreifung im Truncus sympathicus cervicalis keineswegs. Wir richteten unser Augenmerk damals vor allem auf die anterograde Ausbreitung der transneuronalen Atrophie, sodass die weniger auffälligen Erscheinungen der retrograden Atrophie unserer Aufmerksamkeit entgingen. Bei erneuter Durchsicht unserer früheren Präparate zeigte sich jedoch, dass nach Durchschneidung des N. caroticus internus auch im Truncus sympathicus cervicalis eine Atrophie, wenn auch geringeren Grades, in Form einer Verzögerung der Markscheidenbildung vorkommt (Abb. 3/*c, d)*. — Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse ist es aber klar zu erkennen, dass in der rein linear geschalteten zervikalen sympathischen Neuronenkette die transneuronale Atrophie sich in viel höherem Masse in der Leitungsrichtung, aber nur angedeutet retrograd auswirkt.

2. An den lumbalen Spinalnerven von Hunden suchten wir die vorwiegende Ausbreitungsrichtung der transzellulären Degeneration der primären sensiblen Neuronen festzustellen. «Transzellulär» bezeichnen wir die Atrophie, die von einer Beschädigung des peripherischen Nervenastes auf die Dorsalwurzel, oder umgekehrt von der Dorsalwurzel auf den peripherischen Nervenast ausgeübt wird. Im vorherigen Abschnitt *a)* sahen wir, dass die Unterbrechung der peripherischen Nervenäste in sehr hohem Masse auf die Markreifung und das Dickenwachstum der Hinterwurzelfasern zurückwirkt. In unserer Versuchsserie A_2, bei der am 7. Lebenstage die Dorsalwurzel durchtrennt wurde, wurde die Rückwirkung auf den peripherischen Nervenzweig unmittelbar distal vom Spinalganglion untersucht, bevor sich die peripherischen Nervenfortsätze der Spinalganglienzellen mit den motorischen Wurzelfasern vereinigen. Wie es aus Abb. 4. ersichtlich ist, ist eine Rückwirkung überhaupt nicht nachzuweisen, sollte eine solche auch bestehen, so ist sie viel zu geringfügig um mit den angewandten Mitteln nachweisbar zu sein.

In Serie E wurde dasselbe Experiment für die regenerative Markreifung reproduziert. Hierzu eignet sich das von dem einen von uns [*K. R.* 15] ausgearbeitete Regenerationspräparat des Spinalnerven C_2 (vgl. Kap. II. Serie E). Da dorsale Wurzeln nicht erfolgreich regenerieren können, ist auch die Rück-

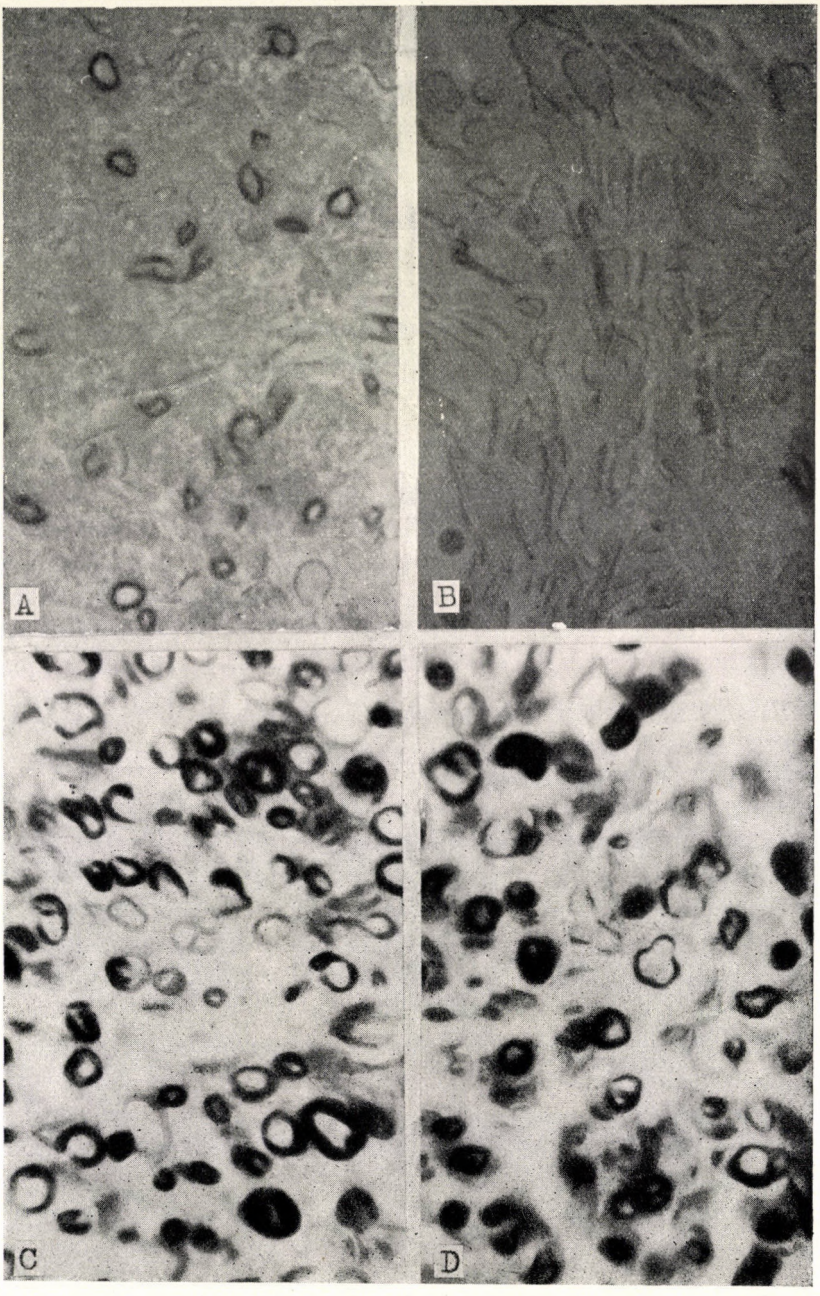


Abb. 3. Nervus caroticus internus einer 6 Wochen alten Katze. A) normale Seite, B) nach Unterbrechung des Trunc. sympathicus cervicalis am 19. Lebenstage. Truncus sympathicus cervicalis einer 4 Wochen alten Katze. C) normale Seite, D) nach Durchschneidung des Nervus caroticus internus am 5. Lebenstage

wirkung der Durchschneidung des peripherischen Nervenastes auf die Regeneration der Hinterwurzel nicht zu beobachten. Unsere Versuchsanordnung gestattet es aber die Rückwirkung der Durchschneidung der Hinterwurzel auf die Regenera-

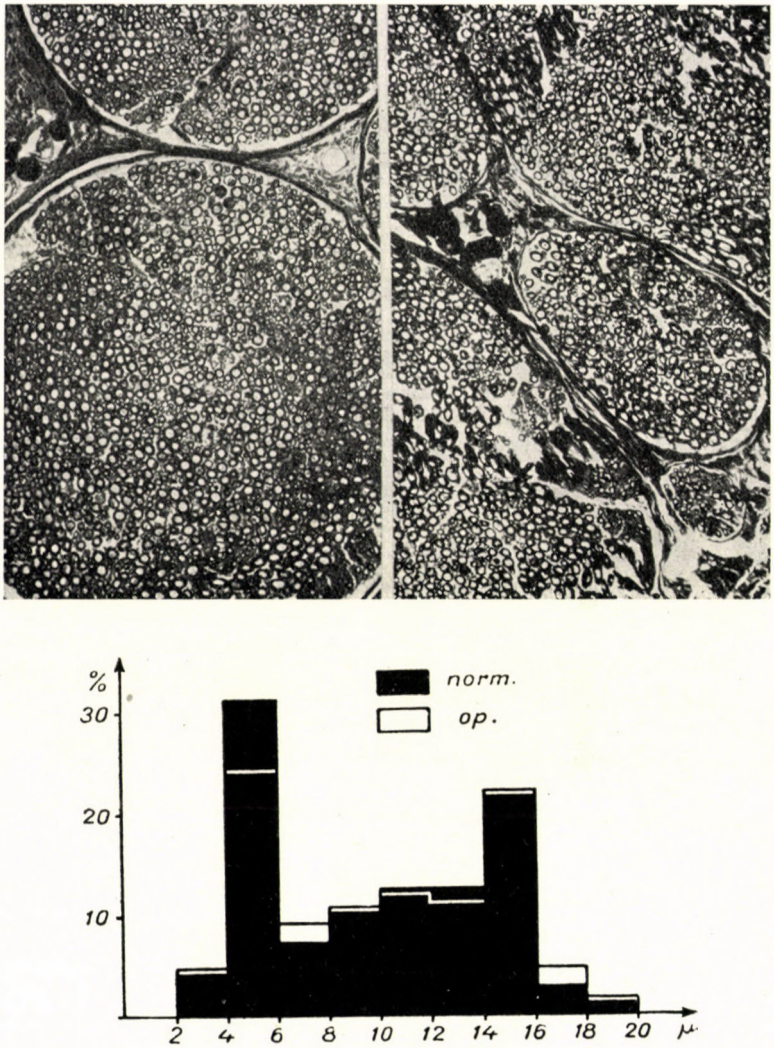


Abb. 4. Sensible Wurzel (L_7) distal vom Spinalganglion, jedoch noch vor Vereinigung der beiden Wurzeln, links normale Seite, rechts nach Durchtrennung der Dorsalwurzel (zentral vom Spinalganglion) dieses Segmentes, am 7. Lebenstage. 5 Monate alter Hund (Serie A_2). Unten Vergleich der Kaliberspektren

tion der peripherischen Faserzweige der sensiblen Neuronen abzulesen. Die Regeneration der sensiblen Fasern gestaltete sich an beiden Seiten ganz gleichmässig dessen ungeachtet, dass an der einen die Dorsalwurzel durchschnitten

war, also die Neuronen keinen Zusammenhang mit dem Zentrum hatten und an der anderen Seite der Zusammenhang unversehrt blieb.

Alle von uns ausgeführten Versuche zeigen, dass sich die transneuronale oder transzelluläre Atrophie, sei es auf die ontogenetische, sei es auf die regenerative Markreifung vorwiegend in der Richtung der physiologischen Reizleitung,

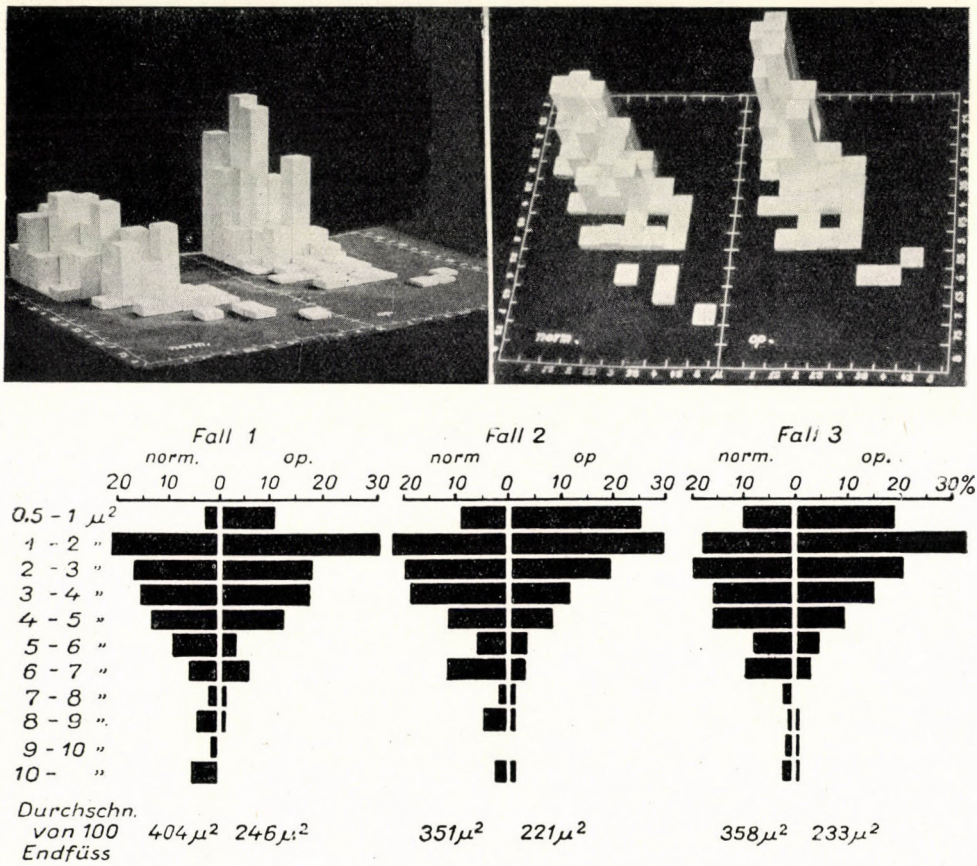


Abb. 5. Zwei Ansichten eines die Grösse der synaptischen Berührungsflächen der Endfüsschen in der Intermediärzone des Rückenmarkes (L_6) darstellenden Stereodiagrammes. 5 Monate alter Hund (Serie A_1, No. 3) jeweils links die normale wegen schwerer Behinderung der gegenseitigen hinteren Extremität funktionell überbelastete Seite, rechts die Seite mit fehlendem peripherischem Innervationsgebiet. Längere Durchmesser der Endfüssen von hinten nach vorn, kürzere von links nach rechts in Klassen von 1, 1,5, 2, ... usw. ansteigend. Die Höhe der Prismen zeigt die prozentuelle Häufigkeit der auf die Grundflächen entfallenden Klassen an. — Unten 3 Fälle der Serie A_1 mit variationsstatistischer Auswertung der Berührungsflächen der Endfüsschen

stellenweise aber auch, obwohl in geringerem Masse, in umgekehrtem Sinne auswirkt. Wir müssen hier hervorheben, dass wir an dieser Stelle noch keineswegs uenehmen können, dass dabei ein ursächlicher Zusammenhang besteht.

c) *Die Bedeutung einer intakten peripherischen Ausbreitung für die Grösse der synaptischen Artikulationsflächen in den Zentren erster Ordnung*

Die nach Cajal imprägnierten Rückenmarksquerschnitte [Serie A_1] der hinteren lumbalen Segmente zeigen eine deutliche Flächenreduktion des Hinterstranges, Hinterhornes und des Vorderhornquerschnittes (s. Abschn. d). Die Grössenverhältnisse der Held-Auerbachschen Endfüsschen (Grösse der Kontaktfläche mit der Zelle) der Hinterhornbasis und der Intermediärzone wurden in 3 Fällen bestimmt. Wie aus Abb. 5 ersichtlich, sind die Unterschiede wohl nicht allzu gross, aber sehr gleichmässig und bei allen Tieren in der gleichen Grössenordnung. Die absolute Grösse der Endfüsschen ist nach unseren Erhebungen wesentlich grösser, als bei Katzen, wie dies von *Hagger* und *Barr* [8] auf Grund sehr eingehender Untersuchungen festgestellt wurde. Dies ist schon an mikroskopischen Präparaten zu sehen, mag aber zugleich auch daher kommen, dass in der Intermediärzone die Endfüsschen am grössten sind. Die auf 100 Endfüsschen berechnete Gesamt-Kontaktfläche ist an der operierten Seite der normalen gegenüber um 30—40% reduziert. — Noch anschaulicher wird der Unterschied, wenn man mittels eines Stereodiagrammes die Verkleinerung beider Durchmesser der Endkolben veranschaulicht. Unser Stereodiagramm (von Fall 3), dessen zwei verschiedene Ansichten auf Abb. 5. dargestellt sind, stellt die grösseren Durchmesser in von hinten nach vorn, die kleineren in von links nach rechts wachsender Reihenfolge (in Klassen von 0,5 μ Zuwachs) dar, die Höhe der Prismen zeigt die prozentuelle Häufigkeit der jeweiligen auf die Grundfläche entfallenden Klasse an. Es ist zu sehen, dass an der operierten Seite (im Diagramm rechts) die Häufigkeiten sich stark nach links hinten (nach den kleineren Durchmessern) verschoben haben.

d) *Atrophie der Dendriten*

Unmittelbare Messungen an den Dendriten sind nicht sehr erfolgversprechend. Anstatt solcher glauben wir einfach Volumbestimmungen der grauen Substanz einsetzen zu können. In der grauen Substanz fällt bekanntermeise nur ein ziemlich geringer Prozentsatz des Volumens auf die Zellkörper der Nervenzellen (1/27 in der Hirnrinde des Menschen). Der weitaus überwiegende Teil des Volumens fällt auf die Dendriten und ihre Verzweigungen. Insbesondere, wenn wie bei unseren Fällen mit einem degenerativen Ausfall von Fasern und einem Verlust von Nervenzellen nicht gerechnet werden muss, ist wohl der Schluss berechtigt, dass eine Reduktion des Volumens der grauen Substanz grösstenteils durch eine Reduktion der Dendritenmasse hervorgerufen sein muss.

Die Bestimmung der Volumenreduktion der Vorder- und Hinterhörner der operierten Seite gegenüber der normalen ergab in drei Fällen unserer Serie

A_1 (also nach Durchschneidung und Verhinderung der Regeneration von unteren lumbalen Spinalnerven in jugendlichem Alter) die auf der nachfolgenden Tabelle angegebenen Werte:

TABELLE I

	Volumreduktion in %				
	Tier Serie A_1 No.			Tier Serie B. No.	
	1	2	3	1	2
Vorderhorn.....	13,2	15,8	17,3	9,5	9,6
Hinterhorn	11,3	16,8	23,1	8,1	4,0

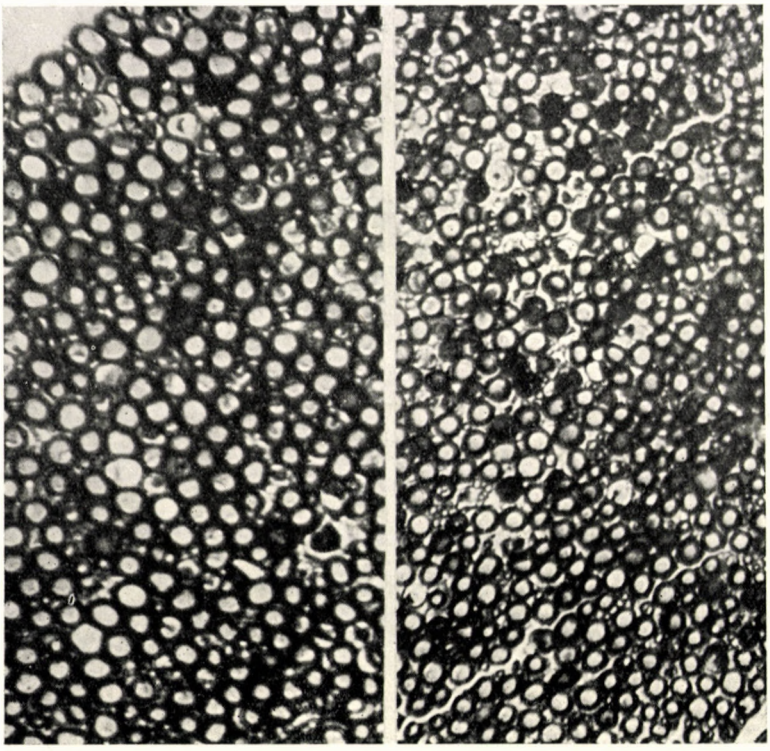
Im übrigen ist dies in allen Fällen schon rein auf Grund des histologischen Bildes zu erkennen. Wir zogen zu diesen Untersuchungen ein beträchtliches Material von Ratten heran, an denen nach frühem Verlust der vorderen und hinteren Gliedmassen die Volumreduktion des Hinterhornes in der Regel ausgeprägter ist, als die des Vorderhornes. Dies steht in scharfem Gegensatz zu der Tatsache, dass nach im frühen embryonalen Leben erworbenen Defekten stets die Reduktion des Vorderhornes weit ausgeprägter ist *(Hamburger* [10]).

Auch in Serie B (Tab. I rechts) ist das Volumen der grauen Substanz, wenn auch viel weniger deutlich, wie in Serie A_1 gegenüber der normalen Seite reduziert. In diesen Fällen blieb die Integrität des Nervensystems selbst unberührt, nur war die eine hintere Extremität infolge Entfernung der langen Knochen in ihrer Funktion weitgehend behindert. Interessanterweise ist aber hier die Atrophie des Hinterhornes keineswegs ausgeprägter, sondern eher etwas geringer als jene des Vorderhornes.

e) *Atrophische Erscheinungen bei Funktionsbehinderung ohne Eingriffe in die Integrität des Nervensystems*

1. *Befunde an Nerven von entskelettierten Gliedmassen.* Die Tiere der Serie B., bei denen am Ende der ersten Lebenswoche Femur, Tibia und Fibula entfernt wurden, zeigten eine schon makroskopisch bemerkbare Dickenreduktion der Nerven und Wurzeln der hinteren Extremität. Im Gegensatz zu den Befunden an den vorhergehend beschriebenen Serien sind die histologischen Veränderungen von geringerer Konstanz, aber doch in allen Fällen nachweisbar. Besonders in den unteren lumbalen Ventralwurzeln ist die Reduktion des Faserkalibers gegenüber der normalen Seite auffällig (Abb. 6). Die Reduktion der Fasernzahl ist nicht besonders gross (7%), aber der normalerweise zwischen 12—16 μ Kaliber befindliche Häufigkeitsgipfel auf 10--14 μ verschoben und die Prozentzahl der dünnsten Fasern erhöht.

In den Dorsalwurzeln sind die Veränderungen im histologischen Bild weniger deutlich, (Abb. 7), bei variationsstatistischer Auswertung jedoch noch augenfälliger, als in den motorischen Wurzeln. Der für diese Dorsalwurzeln



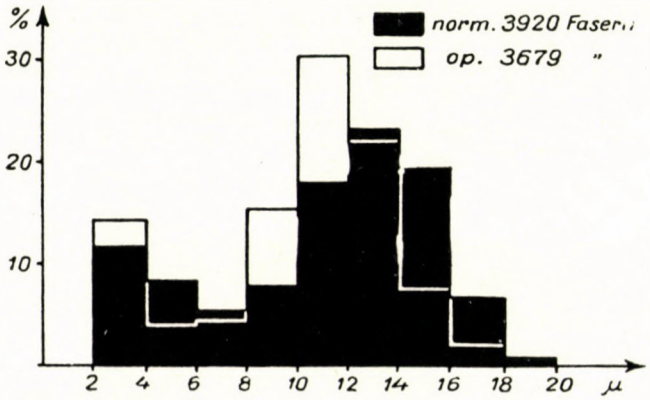
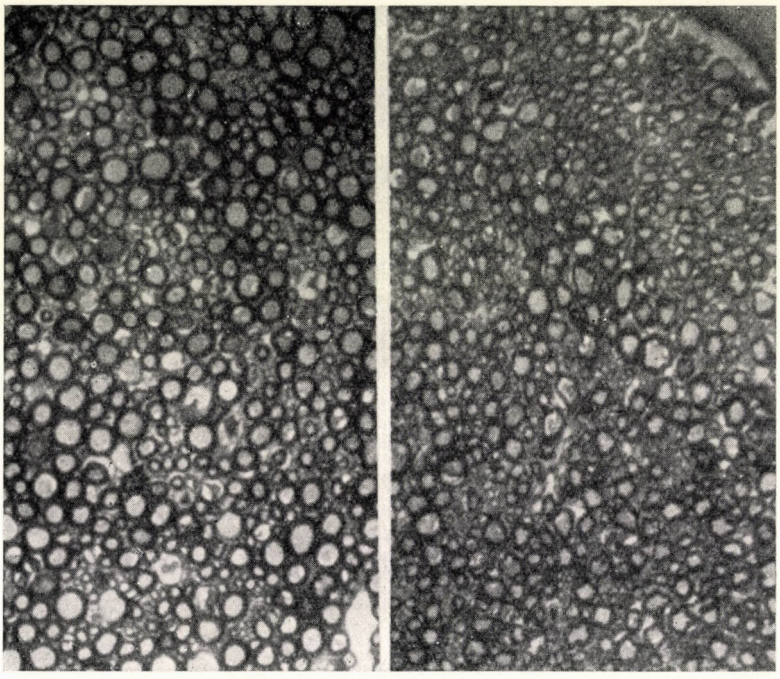


Abb. 6. Vorderwurzel (L_7) eines 4 Monate alten Hundes, links normale funktionell überbelastete Seite, rechts nach Entfernung von Femur, Tibia und Fibula am 7. Lebenstage. — Unten Vergleich der Kaliberspektren

charakteristische dritte Häufigkeitsgipfel ist verschwunden, die beiden anderen sind erhalten und erhöht. Die Reduktion der Faserzahl ist mit 16,5% ziemlich bedeutend und zeigt, dass auch hier ebenso wie bei Serie A_2 viele Fasern mark-



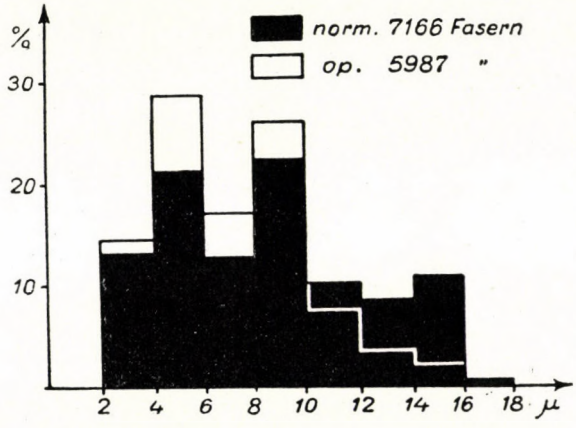


Abb. 7. Dorsalwurzel (L_7) eines 4 Monate alten Hundes, links normale funktionell überlastete Seite, rechts Seite der entskelettierten Extremität. Dasselbe Tier wie auf Abb. 6. — Unten Vergleich der Kaliberspektren und der Gesamtfaserzahl

los geblieben sind. Daraus ergibt sich, dass die Variationskurve ebenso wie bei Abb. 2 nicht die wahren Verhältnisse wiedergibt, da die marklos gebliebenen Fasern als besondere Klass ganz links erscheinen müssten.

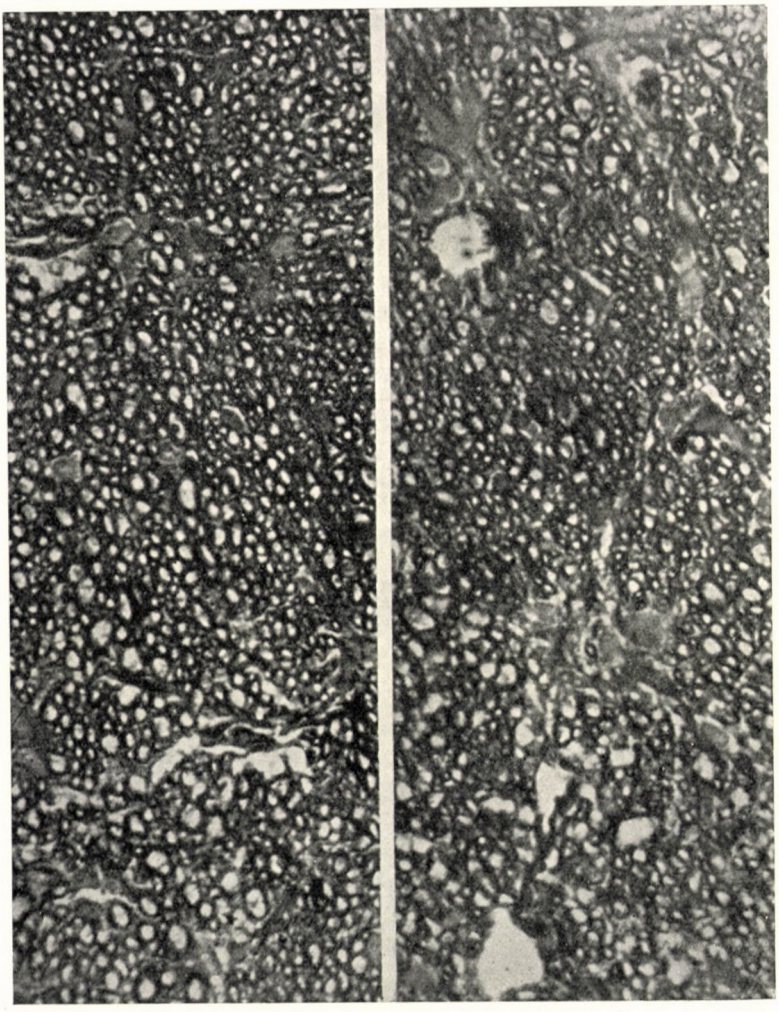


Abb. 8. Querschnitt des Nervus opticus eines 5 Monate alten Hundes. Links normale Seite, rechts Synblepharon angelegt am 7. Lebenstage

2. *Befunde am N. opticus von Augen mit vernähten Lidern.* Die Tiere der Serie C wurden nach 3—5 Monaten getötet. Ein Unterschied der Dicke bzw. der Querschnittfläche des N. opticus zwischen normaler und vernähter Seite konnte nicht nachgewiesen werden. Das histologische Bild zeigte

sich als sehr variabel, insofern als unabhängig von der kürzeren oder längeren Lebensdauer der Unterschied der beiden Nerven bei einigen Tieren subjektiv bemerkbar, bei anderen dagegen nicht bemerkbar ist. Bei Tieren mit hellem Pelz und unpigmentierter Haut war in keinem Fall ein Unterschied zugunsten

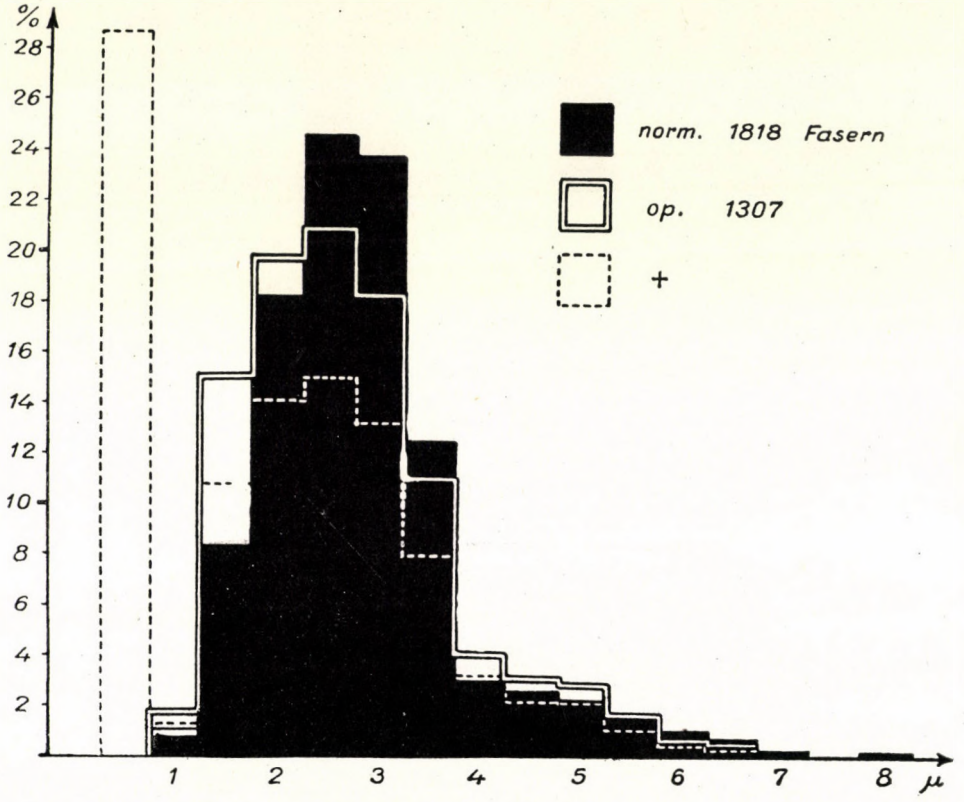


Abb. 9. Vergleich der Kaliberspektren des normalen N. opticus und jenes des Auges mit Synblepharon. 5 Monate alter Hund. Die punktierte Treppenkurve (+) zeigt das Kaliberspektrum der operierten Seite, wenn man die auf der gleichen Fläche gefundene geringene Faserzahl für jede Klasse auf die 100 gleichgesetzte Gesamtzahl der normalen markhaltigen Fasern umrechnet und die Differenz, d. h. marklos gebliebene Fasern der operierten Seite als eine gesonderte Klasse ganz links aufnimmt

der einen oder der anderen Seite zu beobachten. Aber auch bei Tieren mit entschieden starker Hautpigmentation der Lidergegend und schwarzem Pelz waren die Ergebnisse nicht konstant. Von 8 Tieren war ein Unterschied bei 4 Tieren entschieden zu beobachten, indem an der vernähten Seite gegenüber der normalen die markhaltigen Fasern weniger dicht liegen, dünne Fasern zahlreicher sind und vor allem die Wanddicke der Markscheide geringer zu sein scheint. Leider kann gerade diese letztere Eigenschaft besonders im N. opticus nicht objektiv ausgewertet werden, sie ist aber am histologischen Bild gut erkennbar (Abb. 8).

Eine variationsstatistische Auswertung von 5 gleich grossen und am Opticusquerschnitt gleich verteilten Ausschnitten zeigt die nachstehende Tabelle II für zwei Fälle, bei denen das histologische Bild des einen ausgeprägte, jenes des anderen eben bemerkbare Unterschiede zeigte.

Auch in diesem Falle geben wegen der an der Seite mit Synblepharon offenbar zurückgebliebenen Markscheidenbildung die variationsstatistische Erhebungen über die Markscheidenkaliber die wahren Verhältnisse nicht wieder, besonders gilt dies für Fall 1., bei dem auf derselben Querschnittfläche 28,7% weniger markhaltige Fasern im N. opticus des Auges mit vernähten Lidern vorhanden sind. In der auf Abb. 9. sichtbaren graphischen Darstellung sind die marklos gebliebenen Fasern als eine besondere Gruppe kleinsten Kalibers dargestellt. Dies Darstellungsweise ist natürlich nicht ganz berechtigt, da nicht alle marklos gebliebenen Fasern dünn sind, wir möchten durch diese Darstellung auch nicht die mutmasslichen wahren Verhältnisse ausdrücken, sondern lediglich zeigen, dass die beiden Variationskurven in Wahrheit viel mehr abweichen, als es die Markscheidenkaliberverhältnisse zeigen.

TABELLE II

Kaliber in μ	Fall I		Fall II	
	normale	operierte	normale	operierte
	Seite		Seite	
1	1,1	1,7	—	—
1,5	8,3	15,0	7,9	9,0
2	18,2	19,7	10,2	14,2
2,5	24,6	20,9	16,6	17,7
3	23,7	18,2	19,7	19,0
3,5	12,5	11,0	18,1	16,7
4	3,0	4,0	7,1	5,2
4,5	2,6	3,1	5,1	4,2
5	2,2	2,9	7,0	7,5
5,5	1,5	1,7	3,5	3,0
6	1,1	0,7	2,7	1,6
6,5	0,7	0,5	1,6	1,0
7	0,2	0,3	1,1	0,6
7,5	0,2	—	1,2	0,6
8	0,1	0,1	0,5	0,6
8,5	0,2	—	0,3	—
Gesamtzahl auf gleichem Querschnitt	1818	1307	1337	1192

IV. Diskussion

Aus den vorgelegten Befunden lassen sich zunächst zwei wichtige Tatsache ablesen.:

1. Die bekannte «doppelte Abhängigkeit» («double dependence» von *Young* [20]) des Neurons von vor (d. h. stromaufwärts) und nach (d. h. stromabwärts) demselben geschalteten Neuronen oder Erfolgsorganen (auch Rezeptoren) bezieht sich nicht nur auf das Faserkaliber und die Markscheidendicke. Im Gegenteil es besteht eine ziemlich feste Korrelation zwischen a) Dendriten (und Zellkörper) Masse, b) Faserkaliber und c) Markscheidendicke, d) ontogenetischer oder regenerativer Markscheidenbildung und e) der Grösse der Endigungen. Atrophiert infolge Fehlens der einen oder der anderen Beziehung ein Neuron, so nehmen alle obengenannten Eigenschaften des Neurons in dieser Atrophie, wenn auch in stellenweise verschiedenem Masse, Teil. Obwohl es aus diesem Material nicht unmittelbar hervorgeht, ist das gleiche für eine Hypertrophie mittelbar zu schliessen.

2. Die «trophische Abhängigkeit» des Neurons von den normalerweise mit ihm in Verbindung stehenden Gewebselementen ist in der Richtung der physiologischen Reizleitung entschieden grösser als umgekehrt. Hiefür sprechen unsere früheren Befunde über die vollkommene Aufhebung der Markscheidenbildung im postganglionären Neuron des Halssympathicus nach Ausschaltung des präganglionären, gegenüber der verhältnismässig geringen Behinderung derjenigen des präganglionären Neurons nach Durchschneidung des postganglionären. — In gleicher Richtung weist der Umstand, dass Ausschaltung des peripherischen Innervationsgebietes einer Extremität in früher Jugend in der grauen Substanz des Rückenmarkes eine ebenso grosse, ja oft sogar grössere Atrophie des Hinterhornes hervorruft als jene des Vorderhornes. Besonders interessant ist demgegenüber die oft beobachtete Tatsache, dass derselbe Eingriff im frühen embryonalem Leben, also in vorfunktionellem Entwicklungsstadium im Gegenteil eine wesentliche grössere Atrophie des Vorderhornes hervorruft [10].

In diesem Sinne ist es auch interessant die eigentümliche Tatsache, dass im Spinalganglienneuron eine Durchschneidung der Wurzel keinerlei Einfluss auf die ontogenetische oder regenerative Markscheidenbildung der peripherischen sensorischen Nervenfasern, aber umgekehrt die Durchschneidung dieser eine schwere atrophierende Wirkung auf die Wurzelfasern hat, von dem Gesichtspunkte der zentripetalen Reizleitung zu betrachten. Der Einwand, dass beide Fortsätze sehr ungleichwertig sind, kann an der eigentümlichen Tatsache (die einige parallelen in dem Einfluss der Durchschneidung der beiden Äste auf den Stoffwechsel der Spinalganglienzellen hat [6]) nichts ändern.

Versuche jedoch, die sei es wo immer das normale Gefüge des Nervensystems unterbrechen, werden uns nie in die Lage bringen die erhaltenen Ergebnisse auf den Mengel oder eine Überlastung mit Funktion zurückzuführen, da man stets mit «trophischen» Wirkungen des vor-, oder nachgeschalteten Neurons, oder des fehlenden oder vergrösserten Innervationsgebietes rechnen muss. Dass solche «trophische» Faktoren besonders im Laufe der embryonalen Entwicklung eine grosse Rolle spielen ist bekannt [11].

Umso wichtiger ist es unser Augenmerk auf Versuchsergebnisse zu richten, die ohne Eingriff in die Integrität des Nervensystems erreicht wurden. In dieser Hinsicht sind Befunde an motorischen Nervenelementen nicht ganz einwandfrei. *Edds* [4] konnte durch Ausschaltung von synergetischen Muskeln einer gewissen Muskelgruppe (M. soleus) dieselbe funktionell überlasten und eine Verschiebung des Kaliberspektrums nach der Seite der dickeren Fasern im motorischen Nerven beobachten. In unseren Versuchen ist umgekehrt das Zurückbleiben der Ausbildung motorischer Wurzelfasern von entskelettierten Gliedmassen auffällig. Beide Versuche kann der Einwand treffen, dass der Erfolg, obwohl letzten Endes funktionell bedingt, nicht durch unmittelbaren Einfluss der Funktion auf die Nervenelemente sondern über den trophischen Einfluss der

hypertrophierten oder atrophierten Muskeln mittelbar eintrat. — Dieser Einwand kann die Atrophie der Hinterwurzelfasern bei entskelettierten Gliedmassen und jene der Opticusfasern bei Synblepharon nicht treffen. Das Verschwinden der dicksten Fasern wäre bei den Hinterwurzeln unserer Serie B. noch damit zu erklären, dass dies die in den atrophierten Muskeln endigenden normalerweise grösstenteils dicken «muskelrezeptorischen» Fasern sind und ihre Atrophie eine durch den «trophischen» Einfluss den atrophierten Muskeln hervorgebrachte ist. Das gleiche kann aber von den normalerweise dünnen, nach Entskelettierung marklos gebliebenen über 1000 Fasern der Wurzel nicht angenommen werden. Auch bei Opticusneuronen kann man von einer durch nicht nervöse Elemente ausgeübten trophischen Mittlerrolle nicht mehr sprechen.

Überhaupt spricht die prinzipielle Ähnlichkeit und gleiche Richtung der Veränderungen bei transneuronalen, transzellulären und peripheriogenen Atrophien dafür, dass «trophische» und «funktionsbedingte» Einflüsse nicht scharf voneinander getrennt werden dürfen. Einzig der Umstand, dass die vorherrschende Ausbreitungsrichtung dieser Atrophien im embyronalen Leben nichts mit der physiologischen Leitungsrichtung zu tun hat [10], wogegen im extrauterinen Leben (Abschn. b. u. d.) ein entschiedener Zusammenhang besteht, zeigt, dass im vorfunktionellen Entwicklungsstadium der Nervenelemente andersartige «trophische» Einflüsse die vorherrschende Rolle spielen (vgl. 10).

Unsere Versuche sind unmittelbar nur für die atrophierende Wirkung der Funktionsbehinderung beweisend. Mittelbar kann jedoch auf die hypertrophische Wirkung der funktionellen Belastung — wahrscheinlich nur sofern als sie nicht eine Erschöpfung hervorrufende Überbelastung ist, — geschlossen werden. Besonders in Serie A_1 ist für die unbeschädigte Extremität eine Überbelastung der Neuronen durch Behinderung der operierten Extremität anzunehmen. Im Sinne des oben gesagten wäre dies von grösserer Beweiskraft, wenn eine Veränderung der sensiblen Neuronen nachweisbar wäre. In dieser Hinsicht sind die drei aufgearbeiteten Tiere der Serie A_1 interessant, indem bei Fall 1. die operierte Extremität vollkommen, bei 2. und 3. nur zum Teil unbrauchbar war. Obwohl die Tiere aus einem Wurf Stammten und Tier No. 1 im jüngsten Alter getötet wurde, war an dessen normaler Seite die Grösse der Endfüsschen auffallend. Beweiskräftig wäre jedoch nur ein sehr grosses Versuchsmaterial. Aber auch ein Vergleich der Ergebnisse von *Edds* und unserer Serie B bezüglich der Vorderwurzeln deutet entschieden auf die Hypertrophie verursachende Wirkung der Belastung.

Unsere Beobachtungen beziehen sich allerdings nur auf in Entwicklung, oder Regeneration begriffene Neuronen. Dies hat jedoch prinzipiell keine Bedeutung, da bekanntlich transneuronale Atrophien wohl bei in Entwicklung begriffenen Organismen hochgradiger sind als bei ausgebildeten, aber bei beiden stets in dieselbe Richtung fallen. Es handelt sich also nur um einen quantitativen Unterschied, der die sonst zu geringfügigen Unterschiede hervorhebt.

Aus den Regeln der Korrelation der Atrophie verschiedener morphologischer Merkmale des Neurons kann darauf geschlossen werden, dass funktionsbedingte Atrophien und Hypertrophien sich ebenso auf die synaptische Artikulationsfläche der Neuronen auswirken, wie wir es (Abschn. c.) für peripheriogene Atrophien nachweisen konnten, umsomehr als in beiden Serien A_1 und B eine Volumenreduktion des Hinterhornes nachgewiesen werden konnte.

Von diesen komplizierten Beziehungen gewinnen wir ein bedeutend klareres und einfacheres Bild, wenn wir auf die neuere Erkenntnis zurückgreifen, dass für den ersten Blick ganz verschiedene Entwicklungsvorgänge und sonstige biologische Reaktionen des Neurons, wie Auswachsen des Nervenfortsatzes [13., 15] Längen- und Dickenwachstum des Fortsatzes während der Entwicklung und des jugendlichen Körperwachstums [13], nach erfolgter Abtrennung von Fortsätzen und während Regeneration [12] und schliesslich spezifisch funktionelle Belastung [9], stets mit derselben erhöhten Zytoplasmaeiweissbildung und damit mittelbar oder unmittelbar zusammenhängenden Stoffwechseländerungen [5, 7] einhergehen. Wenn man dazu noch den Nachweis des ständigen zentrodistalen Plasmastromes in den Nervenfortsätzen [18] heranzieht, so ist der Schluss zwingend, dass die Grössen der verschiedensten Teile des Neurons (Dendritenvolumen, das vor allem durch das Fasernkaliber veränderliche Volumen des Achsenzylinders, sowie jenes der Endigungen) von dem Gleichgewicht abhängen, das sich zwischen der im Perikaryon vorhergehenden zytoplasmasynthese und dessen Abwanderung und Abbau durch in den Fortsätzen einstellt. Dieses Gleichgewicht ist während der Entwicklung und des Wachstums der Neuronen und des Körpers offenbar zugunsten der Neubildung des Neuroplasmas verschoben, woraus sich das Wachstum des Dendriten-, Achsenzylinder- und des Endigungsvolumens ergibt. — Im ausgebildeten Organismus ist die Neubildung und der Abbau des Neuroplasmas offenbar weitgehend ausgeglichen, aber kleinere Verschiebungen des Gleichgewichtes sind doch anzunehmen. Eine stärkere funktionelle Belastung muss im Sinne des obenerwähnten eine Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der Plasmaneubildung und ein Mangel an Funktion eine Verschiebung zugunsten des Abbaues verursachen, also ein Endergebnis, wie wir es in extremen Fällen tatsächlich beobachten können.

Solche Rückwirkungen der spezifischen Funktion auf die Struktur der Nervenelemente haben ihrerseits sogleich bedeutende Folgen für ihre Funktionsfähigkeit. Der Zusammenhang der Reizschwelle und der Reizleitungsgeschwindigkeit mit dem Faserkaliber ist längst bekannt, die Bedeutung einer Vergrösserung oder Verringerung der Dendritenmasse ist von neurophysiologischem Gesichtspunkt noch nicht eindeutig zu bewerten, aber sicher von grösster Wichtigkeit, wie dies aus Störungen der Reizübertragung auf chromatolytische Neuronen [2] hervorgeht. Ein «Verwelken» der Dendriten wurde physiologisch [14] ernstlich erwogen und die Reduktion der grauen Substanz in unseren Experimenten scheint entschieden in dieser Richtung hinzuweisen. Die vom

Gesichtspunkt der Funktion wichtigste Rückwirkung ist jene auf die Grösse der synaptischen Artikulationsflächen, die, obwohl nur für tatsächliche Entfernung des peripherischen Innervationsgebietes erwiesen (Abschn. c.), jedoch auf Grund der Korrelation logisch auch für reine Funktionsinaktivität und Hyperaktivität anzunehmen ist. Nach unseren gegenwertigen Kenntnissen über die synaptische Reizübertragung muss eine Vergrösserung der Artikulationsfläche die «*Wahrscheinlichkeit*» der Übertragung erhöhen und ihre Verkleinerung diese verringern. In dieser Beziehung stimmen unsere morphologischen Beobachtungen mit den Erwartungen vollkommen überein, die sich an den Nachweis einer sogenannten «posttetanischen Potentiation» schliessen mussten [3]. *Eine erhöhte funktionelle Inanspruchnahme des Neurons muss folglich auf seine Synapsen strukturelle Rückwirkungen haben, die die Bedingungen für die Überleitung später erfolgender Erregungen günstiger gestalten, eine Inaktivität dagegen Folgen haben, die eine Überleitung für die Zukunft erschweren.* Dies wäre aber zugleich auch ein elementarer Mechanismus, der vielen höheren Leistungen des Nervensystems zugrunde liegen dürfte.

Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird zu zeigen versucht, dass im Falle von transneuronaler, oder bei Spinalganglien transzellulärer, aber auch durch Entzug des peripherischen Innervationsgebietes hervorgerufener Atrophie, sich diese nicht isoliert auf einzelne morphologische Merkmale, sondern, wenn auch vielleicht nicht im gleichen Masse, so doch auf mehrere Merkmale zugleich bezieht. Eine solche Atrophie verursacht neben Behinderung des Wachstums des Dendritenvolumens, stets auch eine des Wachstums des Fasernkalibers, der Markscheidenbildung und, was funktionell besonders wichtig ist, ein Zurückbleiben der Ausbildung der synaptischen Artikulationsflächen. — Die Ausbildung und Erhaltung dieser Merkmale scheint miteinander in ziemlich fester Korrelation zu stehen.

Die Richtung der vorwiegenden Ausbreitung transneuronaler und transzellulärer Atrophien zeigt im extrauterinen Leben einen ziemlich deutlichen Zusammenhang mit der physiologischen Leitungsrichtung des Systems.

Im zweiten Teil der Arbeit (Abschn. e.) wird gezeigt, dass Funktionsbehinderung ohne Eingriff in die anatomische Integrität des Nervensystems eine Atrophie der Neuronen bezüglich Fasernkaliber, Markscheidendicke und -bildung hervorrufen kann. Aus den im ersten Teil der Arbeit nachgewiesenen Korrelationsregeln zwischen der Atrophie verschiedener Teile des Neurons wird darauf geschlossen, dass eine reine Funktionsbehinderung der Neuronen Atrophie der synaptischen Artikulationsflächen nach sich ziehen muss. Umgekehrt muss angenommen werden, dass funktionelle Belastung eine Vergrösserung der synaptischen Flächen hervorrufen dürfte.

Auf Grund elementarer physiologischer Gesetzmässigkeiten muss dies zu der Annahme führen, dass ein Mangel an Funktion die Bedingungen für eine Reizüberleitung in dieser Synapse für längere Dauer ungünstiger, eine funktionelle Belastung dagegen günstiger gestalten muss.

LITERATUR

1. **Aitken, J. T., Sharman, M.** and **Young, J. Z.:** (1947) Maturation of regenerating nerve fibres with various peripheral connexions. Anat. *81*, 1—22. — 2. **Downman, C. N. B., Eccles, J. C.** and **Mcintyre, A. K.:** (1953) Functional changes in chromatolysed motoneurones. J. comp. Neurol. *98*, 9—36. — 3. **Eccles, J. C., and Mcintyre, A. K.:** (1951) Plasticity of mammalian monosynaptic reflexes. Nature *167*, 446—468. — 4. **Edds, Mac V. JR.:** (1950) Hypertrophy of nerve fibres to functionally overloaded muscles. J. comp. Neurol. *93*, 259—275. — 5. **Flexner,**

L. B.: (1950) The cytological, biochemical and physiological differentiation of the neuroblast. In «Genetic Neurology» Herausg. P. Weiss — Univ. of Chicago Press 194—197.—6. **Gerard, R. W.:** (1936) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. *4*, 194. — 7. **Gerard, R. W.:** (1950) Some aspects of neural growth, regeneration and function. In «Genetic neurology», Herausg.: P. Weiss, Univ. Chicago Press, 203. — 8. **Haggar, R. A.** and **Barr, M. L.:** (1950) Quantitative data on the size of synaptic end-bulbs in the cat's spinal cord. J. comp. Neurol. *93*, 17—36. — 9. **Hamberger, C. A.** and **Hyden, H.:** (1949) Production of nucleoprotein in the vestibular ganglion. Acta Otolaryng. *75*, Suppl. 53—81. — 10. **Hamburger, V.:** (1934) The effects of wing-bud exstirpation on the development of the central nervous system in chick embryos. J. exp. Zool. *68*, 449—494. — 11. **Hamburger, V.** and **Levi-Montalcini, R.:** (1950) Some aspects of neuroembryology. In «Genetic Neurology» Herausg. P. Weiss, Univ. Chicago Press 128—160. — 12. **Hyden, H.:** (1942) Chemical changes in the nerve cells. Nord. med. *13*, 144. — 13. **Hyden, H.:** (1943) Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. Acta Physiol. Skand. Suppl. 17. *6*, 1—136. — 14. **Nerve impulse 3rd conference:** (1952) Herausg. Merrit H. H. Jos. Macy Found. (S 168 u. f.). — 15. **Peters, V. B.** and **Flexner, L. B.:** (1950) Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis, VIII. Amer. J. Anat. *86*, 133—161. — 16. **Rajkovits, K.:** (1953) Einfluss funktionell gleichwertiger und ungleichwertiger Nervenregeneration auf die weitere Ausbildung des Regenerates. Acta Morph. Hung. *3*, 43—49. — 17. **Schimert, J. (Szentágothai):** (1937) Experimentelle Untersuchungen über die transneuronale Degeneration. Anat. Anz. Erg. H. *83*, 148—152. — 18. **Weiss, P.** and **Hiscoe, H. B.:** (1948) Experiments on the mechanism of nerve growth. J. exp. Zool. *107*, 315—396. — 19. **Weiss, P.** and **Taylor, A. C.:** (1944) Further evidence against «neurotropism» in nerve regeneration. J. exp. Zool. *95*, 233—257. — 20. **Young, J. Z.:** (1946) Effects of use and disuse on nerve and muscles. Lancet, *251*, 109—113.

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА СТРУКТУРУ НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Я. СЕНТАГОТАИ и К. РАЙКОВИЧ

В первой части сообщения авторы стремятся доказать, что атрофия в случае трансневрональных или спинных ганглиозных нейронов, появляющаяся после выключения иннервации «трансклеточных» и даже периферических областей, следует отнести не только к отдельным анатомическим свойствам нейрона, но она распространяется, — хотя и не в одинаковой мере, — также и на многочисленные морфологические свойства нейрона. Атрофия подобного рода препятствует не только нормальному распространению ветвей дендритов, но одновременно и нормальному росту толщины волокон, развитию миэлиновых оболочек, и, — что самое важное с точки зрения функции, — также и образованию нормальных размеров плоскостей синаптического соприкосновения данных нейронов. Эти морфологические свойства проявляют, повидимому, весьма строгую взаимную корреляцию.

Предилекционное направление распространения транснейрональной и трансклеточной атрофии проявляет в постнатальной жизни ясную связь с направлением проведения возбуждения.

Во второй части сообщения авторы доказывают, что чисто функциональное торможение нервной системы, — при полной сохранности анатомической невредимости, — может задерживать рост толщины волокон включенных нейронов, развитие миэлиновых оболочек и развитие разветвлений дендритов. Однако с другой стороны, можно на основании экспериментов не только непосредственным, но и косвенным путем заключить, что функциональная нагрузка должна способствовать развитию последних. На основании выявленных в первой части сообщения корреляций различных морфологических свойств нейрона можно заключить, что уменьшение функции уменьшает и плоскости соприкосновения конечных разветвлений синапсов, в то время как под действием функциональной нагрузки их рост увеличивается.

На основании элементарных закономерностей физиологии нервов можно из вышесказанного сделать тот вывод, что продолжительное функциональное напряжение нервных элементов должно создавать благоприятные, а уменьшение функции неблагоприятные условия для проведения возбуждения одними и теми же синапсами.

Prof. János *Szentágothai*, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.
Károly *Rajkovits*, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.

Institut für Anatomie der Medizinischen Universität, Budapest *(Direktor: Prof. F. Kiss)*

MORPHOLOGISCHE BEITRÄGE ZUM KREISLAUF DES GASSERSCHEN GANGLIONS

T. Donáth und *I. Munkácsi*

(Eingegangen am 22. Juni 1954)

Zur Durchführung vorliegender Untersuchungen veranlasste uns die Überlegung, dass die eingehende Untersuchung der Gefässstruktur des Gasserschen Ganglions die Möglichkeit bietet, die physiologische Funktion des Nervus trigeminus bzw. die darin zustande kommenden pathophysiologischen Kreislaufstörungen kennenzulernen. Das Verständnis der Pathogenese und des Pathomechanismus der Kreislaufstörungen ist nur dann möglich, wenn man die normale Gefässstruktur und den Kreislauf des Organs oder des entsprechenden Gebietes kennt. Die Systematisierung der hinleitenden und ableitenden Gefässe, Untersuchung und Beschreibung der Anomalien halten wir vom chirurgischen Gesichtspunkt für wichtig. Die auf die Morphologie des Gasserschen Ganglions bezüglichen Angaben können der Literatur entnommen werden [18, 25, 15, 22, 4, 7, 3, 17, 1]; in chirurgischer Beziehung [10, 11, 26]; entwicklungsgeschichtliche Daten [12]; Blutversorgung [12, 27, 23, 2].

Material und Methodik

1. An frischem und in Formalin fixiertem menschlichen Material untersuchten wir mit der Präparierlupe in situ 80 Gassersche Ganglien (in 40 Fällen bilateral an Personen verschiedenen Alters) hinsichtlich der makroskopischen Topographie der Gefässe. Den Schädel öffneten wir in mehreren Fällen vor der Eröffnung des Thorax, wodurch die intrakranialen Gefässe blutgefüllt blieben. Bei der Untersuchung der Hirngefässe ist stets — insbesondere bei den Blutfärbungsmethoden — dieses Verfahren anzuwenden, und zwar im Hinblick darauf, dass im entgegengesetzten Falle bei Öffnung des Thorax durch Verletzung der Halsgefässe infolge der Saugwirkung sich das innere Gefässsystem des Schädels sofort entleert. An unseren Präparaten untersuchten wir die in der oberen Dura verlaufenden ableitenden Venen, sodann entfernten wir die Hirnhaut, hoben nach Öffnung des Cavum das Ganglion ab und untersuchten die an dessen Basis verlaufenden Gefässe.

2. In einem Falle wurde von den beiderseitigen Arteria carotis communis aus eine Filmstoffmasse (Zelluloid) in die Leiche eines Erwachsenen injiziert. Verarbeitet wurde weiterhin das Tuscheinjektionsmaterial von drei Säuglingen.

3. Zur Untersuchung der Gefässstruktur des Ganglions behandelten wir 8 menschliche Gassersche Ganglien in Gefrierschnitten von 100—200 μ mit der von *Romhányi* modifizierten *Pickworth*schen (Benzidin-)Reaktion. Vor der Herstellung des Gefrierschnittes erwies sich — zur Zusammenhaltung des Plexus triangularis — die Gelatineeinbettung als nützlich. Nachdem wir den Plexus triangularis in Fasern zerlegt hatten, wurde die Benzidinreaktion auch an den einzelnen Fasern gesondert vorgenommen.

4. Die histologische Struktur der Gefässe untersuchten wir an 3 menschlichen Ganglien in Schnitten, die nach Paraffineinbettung mit Hämatoxylin-Eosin, Van Gieson und Azan gefärbt worden waren. Die Ganglien wurden zusammen mit dem Durasack frontal und horizontal in Serie geschnitten.

5. Zur Untersuchung der Gefässe des Gasserschen Ganglions von Tieren stellten wir 4 Hunde- und 3 Katzen-Tuscheinjektionen her. Die zur Hälfte verdünnte erwärmte Tusche injizierten wir unmittelbar nach der durch Gas erfolgten Tötung des Tieres und Waschen mit Natriumchloridlösung vom Herzen her. Die Ganglien untersuchten wir teils mit der Präparierlupe, teils in Gaultheria-Öl aufgehellt (nach *Spalteholz)*. Einige mit Tusche injizierte Ganglien bewerteten wir nach Paraffineinbettung nur in deparaffinierten Schnitten bzw. mit Van Giesonscher Färbung.

6. Einen besonderen Teil der Untersuchungen bildete die Alkaliphosphatase-Untersuchung der frischen Gasserschen Ganglien von Hunden und Katzen. Im Hinblick darauf, dass zu dieser Reaktion nur unmittelbar nach dem Tode fixiertes Material verwendet werden kann, vermochten wir dieses Verfahren an menschlichem Material nicht durchzuführen.

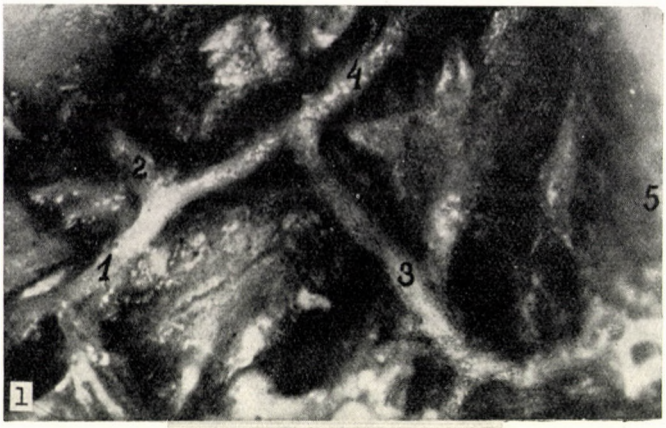
Ergebnisse

Unsere Ergebnisse lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

Die regelrechte Bestimmung der das Gassersche Ganglion versorgenden Arterien ist nicht möglich. In Zahl und Stärke der hinleitenden Arterien ist eine sehr grosse Variation wahrnehmbar. An der Blutversorgung des Ganglions können folgende Arterien teilnehmen :

1. Arteria carotis interna. Von dieser gehen im Sinus cavernosus zahlreiche kleine Zweige aus (Art. sinus cavernosi), von denen jedoch nur zwei Zweige — ein vorderer und ein hinterer — an der Blutversorgung des Gasserschen Ganglions teilnehmen. Der vordere zweigt sich vor der Ursprungsstelle der Arteria ophthalmica ab, verläuft schräg nach aussen und hinten und schliesst sich dem Nervus ophthalmicus an. An der Oberfläche des Nerven teilt er sich in T-Form, und sein nach vorn verlaufender Zweig ist der Hauptblutversorger des Nerven V/1. Sein nach hinten verlaufender Zweig (Ramus recurrens) begleitet zentral den Nervus ophthalmicus und nimmt an der Vaskularisation des Ganglions teil. Der hintere Zweig der Art. carotis interna geht vom hinteren Teil des Sinus cavernosus aus, verläuft unter dem Nervus abducens, durchbohrt die Sinuswand und zweigt sich an der unteren (medialen) Fläche des Ganglions ab. In zahlreichen Fällen umfasst er das Ganglion gabelförmig und versorgt auch dessen obere und untere Fläche. In allen Fällen anastomosiert er mit den Zweigen der Art. meningea media. In einigen Fällen hat das Gefäss seinen Ursprung noch vor dem Eintritt der Art. carotis interna in den Sinus cavernosus, durchbohrt die das Foramen lacerum verschliessende Membran und erreicht so den medialen Rand des Ganglions.

2. Art. meningea media. Tritt etwa 3 mm vom lateralen Rand des Ganglions durch das Foramen spinosum in die Schädelhöhle ein. Sie entsendet an der Schädelbasis feine Zweige nach dem Ganglion hin, die sich an dessen unterer und oberer Fläche verzweigen.



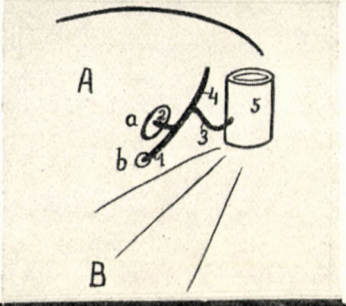


Abb. 1. Arterienbogen (plein canal-Verbindung) an der Unterlage des linksseitigen Gasserschen Ganglions. Originalpräparat (Mensch). An seiner Bildung nehmen die Art. meningea media, Art. meningea accessoria und die Art. carotis interna teil. Skizze des Präparates: A: Mittlere Schädelgrube. B: Linkes Felsenbein. a: For. ovale sin. b: For. spinosum sin. 1: Art. meningea media. 2: Art. meningea acc. 3: Art. sinus cav. post. 4: Ramus ophthalmicus. 5: Art. carotis int.

Abb. 2. Dickere durale Venen in der Duplikatur der oberen Duramembran des Cavum Meckeli. Darunter ein dünneres Venennetz (vom Menschen). Säugling, Tuscheinjektion. Die ausgebreitete Membran in Benzol aufgehellt. Vergrösserung 10 x

3. Art. meningea accessoria. Diese ist in einem beträchtlichen Teil der Fälle feststellbar. Durch das Foramen ovale tritt sie in den Schädel ein und hat ihren Ursprung entweder in dem extrakranialen Abschnitt der Art. meningea media oder unmittelbar in der Art. maxillaris interna. An der unteren Fläche des Ganglions entzweigt sie sich. In den Fällen, in denen die Art. meningea media nicht unmittelbar an der Blutversorgung des Ganglions teilnimmt, ist die Art. meningea accessoria stark entwickelt und sichert in erster Linie die Blutversorgung des Ganglions.

4. Art. pharyngea ascendens. Mit dem Injektionsverfahren vermochten wir nachzuweisen, dass die feinsten Endzweige der Art. pharyngea ascendens durch das Foramen lacerum bzw. durch die dieses verschliessende knorplige Membran in die mittlere Schädelgrube eindringen und an der Blutversorgung des Ganglions teilnehmen.

5. Art. basilaris. Die von ihr ausgehenden Zweige nehmen nur an der Blutversorgung der Trigeminuswurzel teil. Zum Teil gehen sie unmittelbar vom vorderen Drittel des Gefässes aus, zum Teil von der Art. cerebellaris inferior anterior. Die Gefässe treten auch noch in das Cavum Meckeli ein, erreichen jedoch nicht das Ganglion.

Als wichtigstes Ergebnis unserer Präparierarbeit betrachten wir die Beobachtung, dass sich an der Basis des Ganglions ein starker arterieller Bogen befindet (Abb. 1). Bei 28 (35%) der 80 Präparate liegt auf der Knochenbasis ein gut sichtbarer arterieller Bogen, der eine Wurzel in der Art. carotis interna, die andere im System der Art. carotis externa hat. Letztere war in 12 Fällen ein Zweig der Art. meningea media, in 16 Fällen ein Zweig der Art. meningea accessoria. Auf die untere Fläche des Gasserschen Ganglions projiziert, fällt der Bogen im allgemeinen auf den nach vorn fallenden Rand der Konvexität des halbmondförmigen zelligen Teils. In 21 Fällen (26%) waren die beiden kleinen Arterien sichtbar, doch kam kein Bogen zustande. In 31 Fällen (39%) war makroskopisch keine Arterie präparierbar.

Bei Anwesenheit der Bogen, welche plein canal-Verbindungen darstellen, ist die Blutversorgung des Ganglions gut gesichert. Die Verbindung ist von Bedeutung, ebenso wie auch das Anastomosengebiet der Art. carotis interna und der Art. carotis externa.

Die Gefässe im intrakranialen Abschnitt der Trigeminuszweige fanden wir mit den Angaben von *Libersa—Voisin* völlig übereinstimmend. Der Nervus ophthalmicus wird hauptsächlich von dem vom vorderen Teil des oben erwähnten Sinus cavernosus ausgehenden Zweig der Art. carotis interna versorgt, sowie von dem aus der Art. ophthalmica zurücklaufenden unbedeutenden ramus recurrens. Der Nervus ophthalmicus erhält demnach von den Gefässen des Gasserschen Ganglions keine Zweige. Der Nervus maxillaris erhält seine Gefässe bereits teilweise — auf dem Gebiet des Zusammentreffens mit dem Ganglion — vom Gefässnetz des Ganglions. Seine mehr peripheren Teile ganz bis zum Canalis

rotundus werden teils von dem auch den Nervus ophthalmicus versorgenden Zweig der Art. carotis interna, teils von der Art. meningea accessoria ernährt. Der intrakraniale Abschnitt des Nervus mandibularis erhält seine Blutversorgung ausschliesslich von den Gefässen des Gasserschen Ganglions.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass jener Zweig des Trigeminus, der einen langen intrakranialen Abschnitt hat, über selbständige Gefässe verfügt (V/1), während der Kreislauf des über einen kurzen intrakranialen Abschnitt verfügenden Nervenzweiges mit dem des Gasserschen Ganglions zusammenhängt (V/3).

In bezug auf die venöse Ableitung ist das Gassersche Ganglion von einem ungewöhnlich reichen Gefässplexus umgeben. Das Ganglion liegt zwischen dem Sinus cavernosus, dem Sinus petrosus superior und inferior sowie dem System des Plexus pterygoideus, gleichsam an deren Treffpunkt. Das Knochenbett des Ganglions und die aus dem Schädel hinausleitenden Öffnungen seiner Nervenzweige sind von bedeutenden Plexus umgeben, die das System der intra- und extrakranialen Venen verbinden (Rete venosum foraminis ovalis, Emissarium foraminis laceri, Rete venosum canalis carotici). Bei der gründlichen Untersuchung der über dem Ganglion gelegenen, die obere Wand des Cavum Meckeli bildenden Duramembran fanden wir teils mit Hilfe der Benzidinreaktion, teils mit Tuscheinjektion einen reichen Gefässplexus, der aus einem dickeren, gröberen, oberflächlichen (Abb. 2) und einem dünneren, tiefer gelegenen Gefässnetz besteht (Abb. 3). Die in der Dura-Duplikatur gelegenen Gefässe verlaufen parallel schräg zur Seite und nach hinten, aus der Richtung des Sinus cavernosus nach dem Sinus petrosus superior hin. In 3 Fällen haben einige durale Venen makroskopisch sichtbar das Ganglion zwischen dem Sinus cavernosus und dem Sinus petrosus superior quer überbrückt.

Bei Öffnung des Cavum ziehen sich auf dem Gebiet des Plexus triangularis auch mit freiem Auge, aber mit der Lupe gut sichtbar zahlreiche kleine blutgefüllte Venulae nach hinten, wobei sie die Fasern unregelmässig kreuzen und sodann die Duramembran durchbohren. Diese Stellen sind auf der Dura als winzige nadelstichgrosse Punkte zu sehen. Die Venulae überqueren die Duramembran schräg. Die Hauptableitungsrichtung liegt teils nach dem Sinus petrosus superior, teils nach dem Sinus cavernosus hin. Das auf der Knochenbasis gelegene mächtige Venennetz hat ausserdem reiche Verbindungen zu dem extrakranial gelegenen Plexus pterygoideus. Auf Grund unserer Untersuchungen unterscheiden sich diese in den Knochenkanälen verlaufenden Venen von den unter dem Namen Emissarium zusammengefassten ableitenden Verbindungsblutbahnen darin, dass sie mit der die Knochenöffnung auskleidenden Periost nicht in enger Verbindung stehen, sondern über eine selbständige Gefässwand verfügen. Diese venöse Kanälchen ermöglichen die Verbreitung infektiöser Prozesse zwischen dem Mittelohr, Pyramidenbein und dem Gasserschen Ganglion, worauf *Pietrantoni* [29] die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

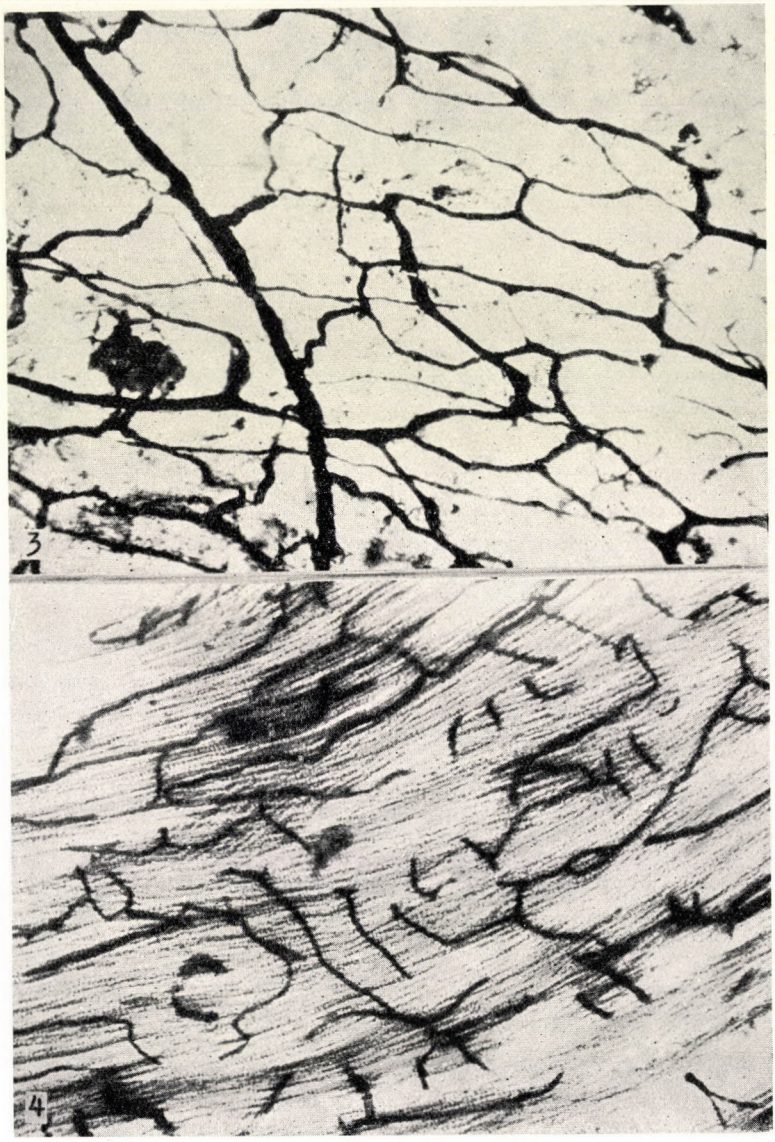


Abb. 3. Dasselbe Material wie Abb. 2. Tiefer liegendes Venennetz in der Duplikatur des Cavum Meckeli. Vergrösserung 10 x

Abb. 4. Gefässstruktur des Plexus triangularis (Hund). Alkaliphosphatase, 20 μ. Scheinbar unregelmässiges Kapillarbild, das den lockeren Faserbündeln des Plexus triangularis entspricht. Bei einzelnen Fasern ist die charakteristische T-förmige Verzweigung der Kapillaren zu sehen, wo die aszendierenden und deszendierenden Zweige netzartig miteinander zusammenhängen (oben in der Mitte). Vergrösserung 80 x

Mikroskopische Ergebnisse

Das Kapillarbild lässt sich auf Grund der Tuscheinjektionen sowie der Benzidin- und Alkaliphosphatase-Reaktionen sowohl in der Wurzel als auch im Ganglion und in dessen Zweigen als charakteristisch bezeichnen.

Die auf dem Gebiet des Plexus triangularis gelegenen Gefässe sind sehr zahlreich, und ihre grösseren Stämme verlaufen anfangs neben den Bündeln der sich zerfasernden Radix nervi trigemini. Über dem Plexus triangularis befindet sich, wie *Ferner* [8] beschrieben hat, ein Liquorraum : die Cisterna trigemini. Die Gefässe sind also von einem Liquormantel umgeben, und ihr Verlauf ist dem der sich an der Hirnoberfläche entlangziehenden Piagefässe ähnlich. In dem Raum zwischen den Faserbündeln zeigen die Gefässe ein sehr gedrehtes und gewundenes Bild ; wenn sie ein Faserbündel erreicht haben, zerstreuen sich einzelne an dessen Oberfläche, andere schräg eingebohrt, der inneren Fasernachse entsprechend in T-Form. Die aszendierenden und deszendierenden Zweige der T-Form anastomosieren mit ähnlichen Teilungen anderer Kapillaren und bilden in der Länge des Muskelfaserbündels eine Kette (Abb. 4). Aus den an der Oberfläche des Faserbündels der Längsachse entsprechend verlaufenden aszendierenden und deszendierenden Zweigen gehen zirkulär Kapillaren aus, welche die Längsachse des Faserbündels vertikal umfassen (Abb. 5).

An der konkaven Begegnungslinie des Plexus und Ganglions fanden wir in einzelnen Fällen einen aus der Verbindung schmaler Gefässe entstandenen Bogen. Häufiger kommt es jedoch vor, dass die aufsteigenden Zweige der in der Nähe des Ganglions auf oben beschriebene Weise in die Faserbündel eintretenden Gefässe in das Ganglion eindringen und an der Ernährung der am Rand befindlichen Nervenzellen teilnehmen.

Die mit Alkaliphosphatase am Hund durchgeführten histochemischen Reaktionen zeigten infolge der Zusammenwirkung der Aktivität der Endothelzellen ein noch reicheres Kapillarbild als die Blutfärbungsverfahren und Injektionen. Die Gefässe lassen sich hier auch in ihren Zusammenhängen besser verfolgen. Wir haben den Eindruck, dass sich dieses Verfahren zum Nachweis der Gefässe ausgezeichnet, vielleicht sogar am besten eignet. Während die Benzidinreaktion infolge der Blutleere der Kapillaren ein ungenügendes Bild gibt und die Injektion wegen ihrer Unvollkommenheit oder gegebenenfalls wegen Überdruck einmal Gefässarmut, ein andermal möglicherweise ein nicht erkanntes Extravasatum zeigt, bietet die Phosphatasereaktion klare Orientierung über Verlauf und Dichte der Kapillaren. Es gibt in der Literatur Hinweise auf die Phosphataseaktivität der Gefässe des Zentralnervensystems, doch wird bestritten, dass diese auch in den peripheren Nerven vorhanden sei. Wir fanden, dass die Gefässe der Trigeminusäste auf dem unmittelbar nach dem Ganglion gelegenen Abschnitt Phosphataseaktivität aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass diese Gefässe zum Gefässnetz des Ganglions gehören. Bei unseren Untersuchungen konnten wir

feststellen, dass dasselbe Gebiet bei verschiedenen Tieren jeweils eine andere Phosphataseaktivität aufweist. Während z. B. beim Hund die Kapillaren sowohl auf dem Gebiet der Wurzel als auch des Ganglions und auch der Zweige gut

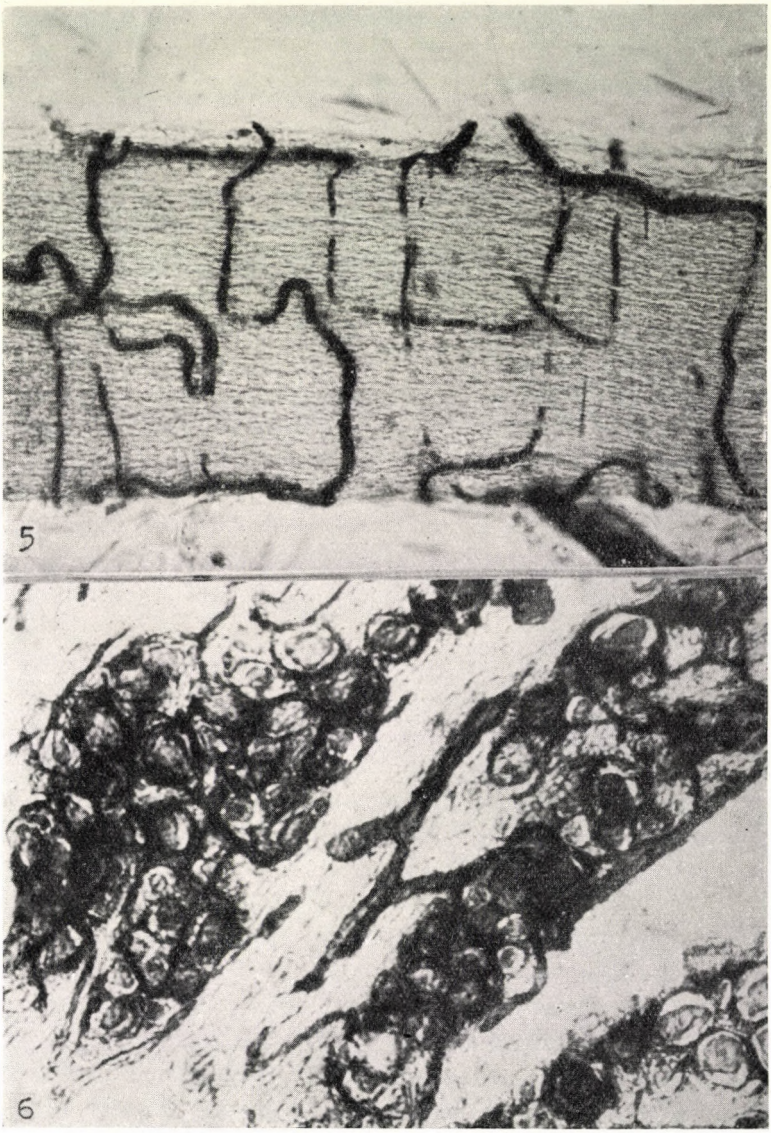


Abb. 5. Kapillarstruktur eines Faserbündels des Plexus triangularis vom Menschen. Kapillaren mit zirkulärem und längsgerichtetem Verlauf. Benzidinreaktion. Vergrösserung 140 x

Abb. 6. Kapillarbild des Gasserschen Ganglions (Hund). Alkaliphosphatase, 20 μ. In der Mitte dringt in Begleitung der durchlaufenden Fasern ein stärkeres Gefäss in den zelligen Teil ein; das hiervon stammende reiche Kapillarnetz umgibt die einzelnen Nervenzellen. Die Kapillaren des ganglionären Teils weisen kräftige Phosphataseaktivität auf

reagieren, zeigen die Kapillaren bei der Katze keinerlei Phosphataseaktivität ; es reagieren lediglich die perizellulären Satellitenzellen auf dem Gebiet des Ganglions.

Auf dem Gebiet des Gasserschen Ganglions ist ein sehr reiches Gefässnetz zu sehen. Die Kapillaren umgeben sozusagen jede Nervenzelle ; dies bedeutet topographisch, dass sie diese korbartig umfassen. Am mittleren Gebiet ist das Netz nicht so reich und die Kapillaren umschlingen zwei, ja auch drei Zellen (Abb. 6). Die Zellen der Randteile bekommen auch Gefässe vom Plexus triangularis bzw. vom Gebiet der Trigeminusäste, was ihre bessere Blutversorgung sichert. Die Hauptgefässe des ganglionären Gebietes dringen von der dieses umgebenden Duramembran herein. Bei Anwesenheit des Arterienbogens (siehe oben) gehen die versorgenden Arterien vom Bogen aus und bohren sich von unten in die Ganglionsubstanz. In den anderen Fällen erhält das Ganglion von den über und unter dem Ganglion befindlichen Membranen her Arteriolen von ungefähr gleicher Stärke.

Während die vom Plexus triangularis kommenden Gefässe im begleitenden Stützgewebe mit den durch das Ganglion führenden Fasern gemeinsam verlaufen, sind die von der Dura kommenden Gefässe nur in das Stützgewebe zwischen den Zellen eingebettet. Die Arteriolen des Ganglions sind ausserordentlich verschlungen und unterscheiden sich nach *Bergmann* [2] von den im Nervensystem des erwachsenen Menschen anzutreffenden korkzieherartigen Arteriolen nur darin, dass ihre Wand aus einer einfachen Endothelschicht besteht. Die für die Arteriolen charakteristische Muskelschicht fehlt. Die terminalen Verzweigungen der Arteriolen bilden um die Zellen ein enges Geflecht und geben ein plexiformes Bild (Abb. 7).

Bergmann, der sich bekanntlich mit der Blutversorgung der Ganglien eingehend beschäftigte, beschrieb auf dem Gebiet des Ganglions sich bis zu 20—90 μ erstreckende ampulläre Erweiterungen (hauptsächlich am spinalen und Gasserschen Ganglion). Er erhielt diese Bilder mit der Blutfärbungsreaktion. Bei unseren Untersuchungen in dieser Richtung konnten wir an den Kapillaren derartige Erweiterungen am Injektionsmaterial nicht ein einziges Mal, auf den mit der Benzidinreaktion behandelten Schnitten indessen in mehreren Fällen beobachten. Unserer Ansicht nach lassen sich diese jedoch keinesfalls als Ampullen bewerten, und zwar im Hinblick darauf, dass sich an diesen Stellen postmortal rote Blutkörperchen zusammengeballt haben, deren Färbung den Anschein der Erweiterung hervorruft.

Bei der Alkaliphosphatase-Reaktion lässt sich der Verlauf der Gefässe des ganglionären Teils am besten an Schnitten von 20—40 μ untersuchen. Es ergibt sich das gleiche Bild wie bei den Tuscheinjektionen. Die perizellulären Kapillaren weisen hochgradige Phosphataseaktivität auf.

Das Gebiet der Trigeminusäste (V/1, V/2, V/3) ist im Vergleich zu den vorhergehenden ausserordentlich gefässarm. Zahl und Stärke der Gefässe ist

auch im Vergleich zur Wurzel (Plexus triangularis) weit geringer. Am zentralen Abschnitt dringen die Gefässe vom Ganglion her, am distalen Abschnitt von der den Nerv bedeckenden Dura her zwischen die Fasern ein. Den dichtgelagerten Nervenfasern entsprechend ist der Verlauf der Kapillaren gerade, im Gegensatz

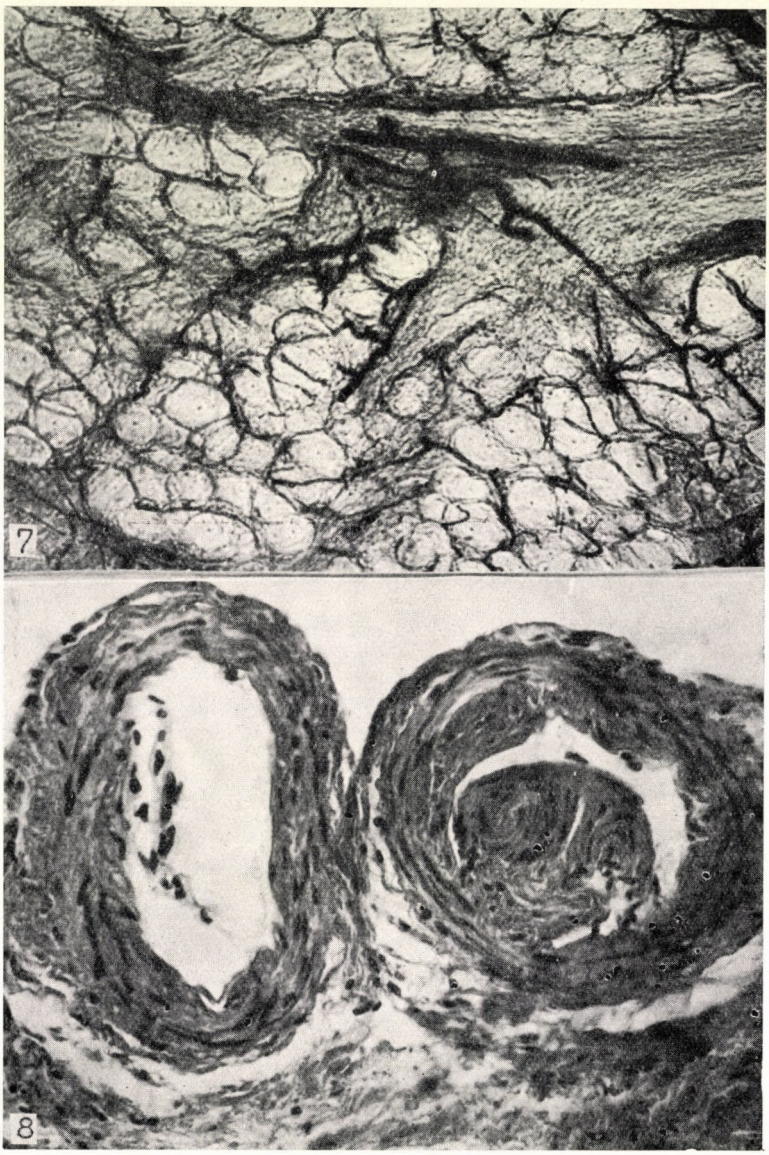


Abb. 7. Tuscheinjektionsbild der Gefässe des ganglionären Teils. *Van Gieson*-Färbung (Hund). Vergrösserung 80 x

Abb. 8. Histologisches Bild einer zum Gasserschen Ganglion verlaufenden Arteriole. Lumenregulierender Mechanismus (Mensch). *Van Gieson*-Färbung. Vergrösserung 140 x

zu den manchmal ganz korkzieherartigen Gefässen im Gebiet des Plexus triangularis. Die charakteristische T-förmige Teilung der Gefässe und das gesamte Kapillarbild entspricht vollständig den Blutversorgungsverhältnissen der peripheren Nerven, wie sie von *Petrovics* und *Szabó* [28] beschrieben wurden.

Wir untersuchten auch die Gefässstruktur der Portio minor. Die Portio minor verläuft an der unteren Fläche der Wurzel und des Ganglions. Anfangs befindet sie sich an der medialen Seite der Radix, kreuzt sodann die untere Fläche des Ganglions und schliesst sich dem Nervus mandibularis an. Sie verfügt über eine besondere Bindegewebescheide, die sich in der Scheide des Nervus mandibularis fortsetzt. Die als Hülle dienende Bindegewebescheide ist ausserordentlich gefässreich, ihre Gefässe erhält sie von der motorischen Radix. Ihre Gefässstruktur zeigt genau dasselbe Bild, das vorstehend beschrieben wurde.

Schliesslich untersuchten wir die histologische Struktur der Wand der zuführenden Arteriolen. Wir fanden, dass in zahlreichen Fällen, insbesondere im Querschnitt der an der Bildung des Bogens (Arcus ganglionaris) teilnehmenden Arterien die Anwesenheit von Intimapolstern beobachtet werden kann, die wir jedoch nur im von erwachsenen Menschen stammenden Material festzustellen vermochten. Die lumenregulierenden Einrichtungen der Arteriolen befinden sich unmittelbar vor dem Eintritt ins Ganglion (Abb. 8).

Diese Intimapolster sind denjenigen ähnlich, die *F. Kiss* [20, 21] in den Gefässen der Geschlechtsorgane (präkavernöse Zweige) und neuestens auch im Hirn (präkortikale Gefässe) fand. Laut *Kiss* enthält in der Struktur der Arterien die meisten Variationen die Intima, was mit der Lumenregulation zusammenhängt. Nach unserem heutigen Wissen wird der Kreislauf in den Organen im allgemeinen vom Zustand der Kapillaren und Präkapillaren bestimmt. An den grösseren Kreislaufsschwankungen ausgesetzten Stellen kommt diese Regulation bereits in den höheren Abschnitten (Arteriolen, mittelgrosse Arterien) zustande. Dies wurde z. B. im Gehirn und in den Genitalien festgestellt.

Besprechung

Auf Grund morphologischer Untersuchungen konnten wir feststellen, dass in der Blutversorgung des Gasserschen Ganglions weite Variationen möglich sind. Bei einzelnen Individuen ist die reichliche arterielle Blutversorgung des Ganglions durch die plein canal-Verbindung einzelner stärkerer Zweige von zwei Gefässsystemen, des Systems der arteria carotis externa und interna, gesichert, bei anderen sorgen zahlreiche kleinere Arteriolen gemeinsam für die Ernährung des Gasserschen Ganglions.

Grundbedingung für die ungestörte Funktion eines Organs sind gute Kreislaufsverhältnisse. Wenn wir auch diese Regel gründlich verarbeitet und bekräftigt bisher nur bei grösseren Organen (Herz, Niere, Leber usw.) bestätigt

finden, so bedeutet dies nicht, dass sie nicht auch für kleinere Einheiten, wie z. B. ein Ganglion, ebenso gültig wäre. Dies zeigt nur, dass die pathologischen Anatomen die Gefässveränderungen dieser Gebiete noch nicht eingehend untersucht haben, und dass auch die Forscher, die sich mit dem Kreislauf befassen, noch nicht zu derart lokalen Fragen des Kreislaufes gelangt sind. Neuerdings wurden die bei Hypertonie in den Ganglien zustande kommenden (teils intervertebralen, teils sympathischen) Zellveränderungen von mehreren Autoren untersucht, doch ist bisher die Untersuchung der Gangliengefässe unberücksichtigt geblieben. Allein *Truex* [33] und *Schaltenbrand* [31] haben bisher Mitteilungen über gefässpathologische Veränderungen im Gasserschen Ganglion veröffentlicht, als deren Folge eine Störung in der Trigeminusfunktion auftritt.

Gefässstruktur und Kreislaufsverhältnisse eines Organs stehen miteinander in engem Zusammenhang. Es ist schwer, auf Grund anatomischer Untersuchungen die Frage zu beantworten, bei welcher Gefässstruktur des Ganglions unter pathologischen Verhältnissen eher eine Kreislaufstörung zustandekommen kann. Wahrscheinlicher ist — obwohl wir im vorstehenden darauf hingewiesen haben, dass bei Anwesenheit des Arcus ganglionaris die Blutversorgung des Ganglions besser gesichert ist —, dass beim Verschluss des Bogens oder bei der Schädigung der Wand der den Bogen bildenden Arterien im Ganglion schwerere Zellveränderungen entstehen können als in jenen Fällen, in denen die Blutversorgung von mehreren Stellen her gewährleistet ist.

Als sehr wichtig erscheinen uns die Angaben von *Schaltenbrand* [31], der den Sektionsbefund einer weiblichen Kranken mit schwerer Trigeminusneuralgie mitteilte. An der Kranken war kein operativer Eingriff vorgenommen worden. Die Serienschnitte wiesen weder am Thalamus noch im Gehirnstamm noch an den Schädelbasisknochen Veränderungen auf, die als Erklärung der Neuralgie dienen konnten. Demgegenüber war die Wand der Arteria carotis interna — neben dem Ganglion — verdickt und hyalinisiert. Die kleinen Gefässe des Ganglions waren sklerotisch, und im Ganglion waren Kalkkonkremente zu sehen. Infolge der Sklerose waren die Ganglionzellen zu einem beträchtlichen Teil zerstört. Die Trigeminusneuralgie war in diesem Falle durch die Kreislaufstörung des Gasserschen Ganglions verursacht worden. Die Sklerose der Kapillaren war primär, die Zellzerstörung sekundär. Nach *Schaltenbrand* ist die Trigeminusneuralgie die Claudicatio intermittens des Gasserschen Ganglions. Der Schmerz wird durch die verminderte Zufuhr des arteriellen Blutes, durch den Sauerstoffmangel verursacht, während sich sein intermittierender Charakter mit den Schwankungen der Blutversorgung erklären lässt, die pathologisch immer der kritischen Grenze nahe sind.

Auf Grund der Untersuchung der Gefässstruktur nehmen wir an, dass die lokale Kreislaufstörung sowohl vom arteriellen als auch vom venösen Zweig ausgehen kann. Die von uns nachgewiesenen — in der Literatur, soweit uns bekannt, noch nicht beschriebenen — Sperrmechanismen der zuführenden

Gefässe können anfangs funktionell (pathohistologisch nicht nachweisbar), später jedoch durch organische Gefässveränderungen auf dem Gebiet des Gasserschen Ganglions Ischämie hervorrufen. In der Pathologie des Nervensystems ist wohlbekannt, dass manchmal der Angiospasmus eines einzigen Gefässes jahrelang lokalisiert bleibt. Selbstverständlich tritt die funktionelle und später pathologisch-anatomische Veränderung des Gefässes zuerst in den komplizierter innervierten Sperrapparaten in Erscheinung. «Mit der pathologischen Anatomie der Sperrmechanismen hat sich jedoch bisher sozusagen niemand regelmässig befasst» *(Rivkind,* 30]. Neuerdings schreibt *Kajtor* [19] in einer klinischen Arbeit, dass der neuralgische Mechanismus von wiederholten Reizen gebildet wird, von denen der lokalen chronischen Ischämie die grösste Bedeutung zukommt. Auf Grund unserer Gefässuntersuchungen denken wir an die Möglichkeit, dass bei der Entstehung der essentiellen neuralgischen Schmerzen zu Beginn der Erkrankung den funktionellen arteriellen Spasmen eine wichtige Rolle zufällt.

Die Morphologie der venösen Ableitung ermöglicht unter pathologischen Verhältnissen leicht eine Störung im Abfluss des Blutes. Diese Möglichkeit lässt sich mit den speziellen Hirnhautverhältnissen in der Umgebung des Trigeminus und des Gasserschen Ganglions erklären. *Burr* und *Robinson* [3] haben sich eingehend mit dieser Frage befasst, ebenso auch *Ferner* [8, 9]. Mittels im Subarachnoidealraum vorgenommenen Tuscheinjektionen konnten sie nachweisen, dass sich im Cavum Meckeli, welches nur beim Menschen vorkommt, ein Liquorraum befindet, der mit den basalen Zisternen kommuniziert. In ihren Untersuchungen konnten sie beweisen, dass das Cavum mit Flüssigkeit ausgefüllt ist und die Pia und Arachnoidea einschliesst.

Unsere Untersuchungen haben folgendes ergeben:

1. Die ableitenden Gefässe verlaufen in einem geschlossenen Liquorraum (Cisterna radicis nervi trigemini). Veränderung und Schwankung des Liquordruckes üben daher auf die Gefässwand eine Wirkung aus.

2. Wir messen dem in der perigangliönären Hirnhaut befindlichen reichen venösen Netz Bedeutung bei. Auf Grund unserer morphologischen Daten nehmen wir — per analogiam zur perichiasmalen Arachnitis — die Möglichkeit einer isolierten Arachnitis bzw. zirkumskripten Meningitis in der Umgebung des Gasserschen Ganglions an. Auch sowjetische Autoren [*Warschawskaja,* 34] erwähnen neuestens, dass die entzündlichen Erkrankungen der Hirnhaut haufig Ursache der Trigeminusneuralgie sein können.

Zusammenfassung

1. Bei der in situ-Präparation von menschlichen Gasserschen Ganglien, die von Personen verschiedenen Alters stammten, wurde in 28 von 80 Fällen (35%) auf der Knochenbasis (Impressio trigemini, Fibrocartilago foraminis laceri) ein gut sichtbarer arterieller Bogen *(plein canal*-Verbindung) festgestellt. In 21 Fällen (26%) sind die Arterien anzutreffen, bilden aber keinen Bogen. In 31 Fällen (39%) konnte makroskopisch keine Arterie präpariert werden.

2. Die periganglionäre Duramembran enthält ein kräftiges Venennetz. Die nach hinten (in Richtung der Radix) ableitenden Gefässe verlaufen in einem Liquorraum.

3. Die mikroskopische Kapillarstruktur der Radix, des Ganglions und der Zweige ist auf Grund der mit Benzidin-, Alkaliphosphatase-Reaktion und Tuscheinjektionen vorgenommenen Untersuchungen an menschlichem und Hundematerial als charakteristisch zu bezeichnen.

4. Die Kapillaren des Ganglions und der Wurzel zeigen starke Phosphataseaktivität, unter den Kapillaren der Trigeminusäste nur diejenigen, die zu den Kapillaren des Ganglions gehören. Die Alkaliphosphatase-Reaktion ist ein ausgezeichnetes Verfahren zur Darstellung des Verlaufes und der Dichte der Kapillaren.

5. Bei verschiedenen Tieren ist die Alkaliphosphatase-Aktivität des gleichen Gebietes (Gassersches Ganglion) verschieden.

6. In den zum Gasserschen Ganglion führenden Arterien befinden sich lumenregulierende Einrichtungen, die seine Blutversorgung regeln. Aus deren Funktions- bzw. Innervationsstörung kann darauf geschlossen werden, dass den entstehenden funktionell-arteriellen Spasmen im Zustandekommen des essentiellen trigeminalen Schmerzes eine Rolle zukommt.

7. Auf Grund der morphologischen Daten besteht die Möglichkeit, dass im Zustandekommen der in der Umgebung des Trigeminus entstehenden Kreislaufstörungen die Zunahme des Liquordruckes von Bedeutung ist, ferner dass die lokale Entzündung der periganglionären Hirnhaut — per analogiam zur perichiasmalen Arachnitis — in der Pathogenese der Trigeminusneuralgie eine Rolle spielt.

LITERATUR

1. **Barnhill, J. F.:** (1931) Surgical Anatomy of Head and Neck. W. Wood & Co. Baltimore. — 2. **Bergmann, L.:** (1942) Studies on the Blood Vessels of the Human Gasserian Ganglion. Anat. Rec. *82*, 609—629. — 3. **Burr, H. S. u. Robinson, G. B.:** (1925) An Anatomical Study of the Gasserian Ganglion with Particular Reference to the Nature and Extent of Meckel's cave. Anat. Rec. *29*, 269—282. — 4. **Cajal, Ramon Y.:** (1906) zit. *Dogiel.* — 5. **Cunningham, D. J.:** (1931) Textbook of Anatomy. 9th ed. James Couper Brash. Oxford University. London. — 6. **Cushing, H.:** (1917) Tumors of the Nervus Acusticus. Saundels Co. Philadelphia. — 7. **Dogiel, A. S.:** (1908) Der Bau der Spinalganglien des Menschen und der Säugetiere. Fischer G. Jena. — 8. **Ferner, H.:** (1940) Über den Bau des Ganglion semilunare (Gasseri) und der Trigeminuswurzel beim Menschen. Ztschr. Anat. Entwgsch. *110*, 391—404. — 9. **Ferner, H.:** (1948) zit. *Scóhaltenbrand.* — 10. **Frazier, C. H.:** (1925) Subtotal Resection of the Sensory Root for Relief of Major Trigeminal Neuralgia. Surg. Arch. Neurol. Psych. *13*, 610—624. — 11. **Frazier, C. H.:** (1928) An Operation for the Radical Cure of Trigeminal Neuralgia. Ann. Surg. *88*, 314—330. — 12. **Frazier, C. H. u. Whitehead, E.:** (1925) The Morphology of the Gasserian Ganglion. Brain *48*, 458—476. — 13. **Gray, H. u. Lewis, W. H.:** (1936) Anatomy of the Human Body, 23rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia. — 14. **Hamby, W. B.:** (1947) zit. *Rivkind.* — 15. **Henle, F. G. J.:** (1871) Handbuch der Nervenlehre des Menschen. Vieweg, Braunschweig. — 16. **Horányi, B.:** (1953) Félrevezető tünetek, állapotképek agydaganat esetekben. (Irreführende Symptome bzw. Zustandsbilder bei Hirntumoren) (ungar.) Orvosi Hetilap *90*, 534—539. — 17. **Hovelacque A.:** (1927) Anatomie des nerfs craniens et rachidiens et du système grand sympathique chez l'homme. Paris, Octave Doin. — 18. **Hyrtl, J.:** (1867) Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 10. Aufl. Braumüller, Wien. — 19. **Kajtor, F.:** (1954) Az idült fejfájás fájdalom-mechanizmusai. (Schmerzmechanismen der chronischen Kopfschmerzen) (ungar.) Orvosi Hetilap *95*, 253—262. — 20. **Kiss, F.:** (1921) Anatomisch-histolog. Untersuchungen über die Erektion. Ztschr. Anat. Entwgsch. *61*, 455—521. — 21. **Kiss, F.:** (1950) Histology of the Blood Vessels. Acta Morph. Hung. *1*, 244—254. — 22. **Krause, F.:** (1896) Die Neurologie des Trigeminus nebst der Anatomie und Physiologie des Nerven. Vogel, Leipzig. — 23. **Libersa u. Voisin:** (1952) Vascularisation arterielle du ganglion de Gasser. C. R. Ass. Anat. *69*, 663—670. — 24. **Lockhardt, R. D.:** (1927) The Dural Relations of the Gasserian Ganglion with Reference to a New Method of Surgical Approach. J. Anat. *62*, 105—107. — 25. **Meckel, J. F.:** (1817) Handbuch der menschlichen Anatomie. Bd. 3. Halle—Berlin. Waisenhaus. — 26. **Nouhuys, F.:** (1932) The Anatomy of the Gasserian Ganglion. Its Relation to Tic Douloureux. Arch. Surg. *24*, 451—458. — 27. **Ostrowsky, N.:** (1914) Beobachtung an Fällen von Exstirpation des Ganglion Gasseri und der Occipitalnerven. Inaug. Diss. Berlin. — 28. **Petrovics, L. u. Szabó, Z.:** (1939) Die arterielle Versorgung der Gliedmassennerven. Anat. Anz. *88*, 392—404. — 29. **Pietrantoni, L.:** (1927) Sulle vie di processi inflammatori dell'orecchio medio all'apice della rocca petrosa, al seno cavernoso al VI° paio e al ganglio di Gasser; la via venosa. Arch. Ital. oto-rin.-lar. *38*, 296—318. 30. **Ривкинд, А. В.** (1953) Патология замыкающих артерий и артериовенозных анастомозов. Архив Патологии 1. 181—183. —

31. **Schaltenbrand, G.:** (1953) Über den anatomischen Befund bei Trigeminusneuralgie. Deutsche Ztschr. Nervenh. *170*, 95—105. — 32. **Testut, L.:** (1894) Traité d'anatomie humaine. Paris, Octave Doin. — 33. **Truex, R. C:** (1940) Alternations in the Gasserian Ganglion Cells and their Association with Senescence in Man. Am. J. Path. *16*, 255—268. 34. **Варшавская, Д. И.:** (1952) Ближайшие и отдаленные результаты трактотомии и причины рецидирования болей. Вопросы нейрохирургии 4, 4—15.

МОРФОЛОГИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ ГАССЕРОВОГО (ПОЛУЛУННОГО) УЗЛА

Т. ДОНАТ и Я. МУНКАЧИ

1. В течение изготовления препаратов восьмидесяти человеческих Гассеровых узлов in situ хорошо видимая дуга артерии (соединение plein canal) лежит в 28 случаях (35%) на костном основании (impressio trigemini, fibrocartilago for. laceri). В 21 случае (26%) обнаружены артерии, но они не образуют дуги. В 31 случае (39%) макроскопическая препаровка артерии не удалась.

2. В пластинке твердой оболочки головного мозга (dura mater) находится около Гассерового узла густая сеть мозговых вен. В обратном направлении (в сторону корешка) кровеносные сосуды проходят в ликворном пространстве.

3. На основании бензидиновой, щелочной и фосфатазной реакций, а также и инъекций тушью, микроскопическая капиллярная структура является характерной, как на человеческом материале, так и на материале собак.

4. Капилляры узла и корешка проявляют сильную щелочно-фосфатазную активность, но из капилляров веточек тройничного нерва только те, которые принадлежат к капиллярам узла. Щелочно-фосфатазная реакция является превосходным методом для выявления прохода и густоты капилляров.

5. Щелочно-фосфатазная активность одной и той же области (Гассеров узел) проявляется у различных животных в различной степени.

6. В артериях, ведущих к Гассеровому узлу, имеются приспособления для регуляции просвета, регулирующие кровоснабжение Гассерового узла.

7. Исследованиями сосудистой структуры подтверждаются те клинические наблюдения, согласно которым невралгии объясняются расстройством кровообращения.

8. Морфологические данные выдвигают значение повышения давления спинномозговой жидкости в возникновении расстройств кровообращения около тройничного нерва, а также возможность местного воспаления мозговых оболочек около Гассерового узла в патогенезе невралгии тройничного нерва.

Tibor *Donáth*, Budapest, IX., Tűzoltó-u. 58. Ungarn.
István *Munkácsi*, Budapest, IX., Tűzoltó-u. 58. Ungarn.

Pathological Department of the Hungarian State Railways (MÁV) Hospital, Budapest
(Director : L. Oó)

GRANULAR CELL „MYOBLASTOMA"

Magda Gaál

(Received August 15, 1954)

In 1926, *Abrikossoff* described a tumour in the tongue, and tracing back its origin to the striated muscle, termed it myoblastic myoma. Since this first report, several similar cases were reported from well-defined, non capsulated, benign growths in the skin, under mucous membranes, in the breasts, gingiva, etc. This tumour was recently called granular cell „myoblastoma".

Histologically, the tumour consists of large cells situated, among connective tissue fibres, with a foamy, clear, granular cytoplasm and round nuclei. The cells occasionally show sporadic signs of passing into longitudinal fibres. *Abrikossoff* regarded these fibres, as striated muscle fibres and the granular cells as myoblasts, or embryonic muscle-fibre elements. By the name he gave the tumour, he meant to convey its muscular origin. His theory was widely accepted; still wider, however, was the opposition it provocated.

Numerous authors, however, do not consider myoblastoma a tumour, but attribute its origin to the degeneration of striated muscle fibres *(Gray* and *Gruenfeld, Crane* and *Tremblay). Willis* regards the change as a traumatic, chemical, thermic or radiation-inflicted injury involving degenerative and regenerative phenomena. *Eickhoff, Anderson, Khanolkar* deny the muscular origin of the granular cells ; *Murray* cultured granular cell myoblastomas and found that tumour cells lost their granular quality. *Anderson* arguments against the muscular origin because the tumour frequently occurs in the skin which is free from striated muscle elements. *Feyrter*'s findings seem to point to a nervous origin ; this view is accepted by *Fust* and *Custer*, and by *Thoren* and *Ratzenhoffer*. An analysis of seven revelant cases led *Ringertz* to interpret the tumour as originating from the connective tissue and infiltrating the muscle fibres. Some authors consider the foamy, swollen cells to act as storage cells accumulating lipoids and protein *(Wegelin)*, or some mucoid like substance eventually glycogen *(Holle). Meyer, Roffo* and *Albertini* regard the myoblasts degenerated tumour cells assuming the shape of storage cells.

As can be seen from the foregoing, the muscular origin of granular cell myoblastoma has been strongly contested. The following report of a case observed by us may add fresh evidence to the yet unsolved problem of the histogenesis of the tumour.

Case report

Mrs L. B., a middle-aged woman (M. Á. V. 1798/53) had a small growth, the size of a hazelnut, removed from the inner side of her left thigh, for histological examination. It was covered by skin, compact, of fibrous texture, yellowish-white on the cut section. Under the microscope a tumour was seen in the skin, with no clear-cut contours either toward the sides or toward the epithelium. The tumour consisted of large cells with a clear, foamy cytoplasm showing acidophil granules on staining with haematoxylin-eosin. The nuclei were small, staining dark with haematoxylin and arranged in the middle of the cell or, occasionally, excentrically. The cells appeared in groups or, in long strings, among the connective-tissue fibres ; toward the periphery of the tumour, granular cells with foamy cytoplasm were few in number and occurred only sporadically between the connective tissue bundles. There was no evidence of pathological change in the epithelial layer. Histological diagnosis : granular cell myoblastoma (Fig. 1 and 2).

Further stains used, included that of van Gieson, Azan, Gömöri's silver impregnation, Haidenhain's iron haematoxylin, Unna-Pappenheim's methyl-green pyronine, light-green-eosin and water blue-orcein-eosin (Unna) ; the tumour was subjected also to fluorescent microscopy. On staining according to van Gieson the cytoplasm of the foamy cells became yellow ; Azan stained the normal epithelium a vivid red and the muscles a dark red ; the granular cells also showed a vivid red colour (Fig. 4). The silver impregnation according to Gömöri showed argent affinity of the eosinophil granules (Fig. 3.).

Haidenhain's iron haematoxylin stained the striated muscles black and the myoblast cells a greyish blue. Using methylgreen-pyronine the granules of the myoblast cells appeared in a blue colour, while with light-green-eosin, the tumour cells took a green colour, like the epithelium, against the violet background of the connective tissue. The use of Unna's stain, suitable for the demonstration of epithelial elements, corroborated our observation that the myoblastic cells and the epithelium assume an identical pale-violet blue, contrasted by a vivid blue environment.

Each of the staining methods applied has proved, that *Abrikossoff*'s granular myoblast cells show affinity to the same stains as the ectodermal elements, the squamous epithelium of the skin and the epithelium of the ducts of accessory glands. For fluorescent microscopy the sections were treated with various fluorochromes. On treatment with Haitinger II, Coriphosphin and Rhodamine B ectodermal elements, such as the epithelium, the epithelial cells of the excretory gland ducts and the granular cells, gave fluorescence of an identical colour. E. g. Haitinger's stain sharply contrasted the yellow fluorescence of the myoblastic cells and ectodermal elements against the greenish-blue fluorescence of the collagen connective tissue bundles (Fig. 5). Stained with Rhodamine B, the epithelium, the gland ducts and the myoblast cells fluoresced with a red colour amongst the blue collagen bundles. Flavophosphin imparted a yellow fluorescence to the connective tissue and a brown one to the myoblast cells and the ectodermal elements.

Treating, as a control, normal striated muscle with the fluorochrome dyes mentioned, we found the fluorescence of the granular cells to differ from the green one, given by the striated muscle and to be the same as that of the epithelial layer of the normal skin. Subjecting the spinal cord and peripheral nerve fibres to the same treatment, fluorescence was green in the gray matter of the spinal cord and brownish-red in the fibres of the myelin sheath ; these nerve elements, accordingly, show a fluorescence differing from the yellow one given by the myoblastic cells.

Summarising our histological and fluorescence tests it is suggested that the granular cells occurring in myoblastic myoma show the same staining properties as ectodermal elements.

There are certain data in the literature on granular cell myoblastoma in favour of the tumour's epithelial origin.

In 1894 far in advance of *Abrikossoff*, *Massin* had attributed epithelial origin to a tumour growing from the gingiva, with its cells closely resembling the myoblastic cells described later. According to *Leroux* and *Delarue*, the similarity of granular and epithelial cells greatly exceeds the similarity between epithelial cells and muscle elements. In one third of his 7 cases reported, *Lauche*

observed marked proliferative activity in the epithelium covering the tumour with an occasional tendency towards cancroid degeneration and, that the tumour cells occurred in the area between the epithelium and the muscles, an area where are under normal conditions, no muscle-elements. In his view, the tumour cells drift towards the muscles and infiltrate the muscle fibres. In none of his cases was he able to demonstrate a close connection with the muscles. The high degree epithelial proliferation, also observed by other authors, led *Lauche* believe, that the phenomenon was the reaction of the epithelium to substances stored in the cells. The frequent occurrence of tumour-cell-like foamy cells, beside epithelial elements, in sections from embryos in the first weeks intrauterine life led *Klinge* to trace back the origin of the tumour cells to the »skin-muscle plate« present at. *Kleine* considered congenital epulis, belonging histologically to the same class, as a basal cell tumour originating from the salivary gland.

Our own investigations tend to verify these sporadic data. Granting, that staining and fluorescence tests provide reliable guidance as to the origin of any type of cell, our findings seem to prove that the granular cells of *Abrikossoff*'s myoblastic myoma, which stain and fluoresce identically as the epithelium of the skin and of the glands, are ectodermal elements. Identity of staining does not yet necessarily imply identity of chemical constitution. There is however, no reason why a difference in staining should not point to a difference in structure as well *(Leupold)*. Accordingly granular cell myoblastoma, though its origin has not yet been clarified may, in all probability be regarded as a benign epithelial tumour.

Summary

A small growth removed from the skin of the left thigh of a middle-aged woman, showed the histological picture of *Abrikossoff*'s myoblastic myoma (granular cell myoma). Examining the tumour by means of different stains and fluorescent microscopy, the granular cells (myoblasts), held to be embryonic muscle elements by *Abrikossoff*, were observed to show a behaviour d fferent from that of mesodermal elements, striated muscle fibres, connective tissue and nerve elements. The granular cells have been proved to stain and fluoresce identically with epithelial elements. The findings point to the ectodermal origin of granular cell myoblastoma.

REFERENCES

1. **Abrikossoff:** (1926) Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. Virch. Arch. *260*, 215. — (1931) Weitere Untersuchungen über Myoblastenmyome. Virch. Arch. *280*, 723. — 2. **Albertini:** cit. Holle. — 3. **Anderson:** (1948) Pathology St. Louis. Mosby. 799, 1250. — 4. **Crane** and **Trenblay:** (1945) Myoblastoma, granular cell myoblastoma or myoblastic myoma. Am. J. Path. *21*, 357. — 5. **Eickhoff:** (1939) Myoblastenmyom und Carcinom. Virch. Arch. *304*, 432. — 6. **Feyrter :** (1952) Über die granulären Neurome (sag. Myoblastenmyome). Virch. Arch. *66*, 322. — 7. **Fust** and **Custer:** (1940) On the neurogenesis of so called granular cell myoblastoma. Am. J. Clin. Path. *19*, 522. — 8. **Gray** und **Gruenfeld:** (1937) Myoblastom. A. J. Cancer *30*, 699. — 9. **Holle:** (1941) Über die Deutung der sogenannten Myoblastenmyom als Speicherzellgeschwülste auf Grund einer besonderen färberischen Reaktion.

Zbl. allg. Path. u. path. Anat. *76*, 244. — 10. **Khanolkar:** (1947) Granular cell myoblastoma. Am. J. Path. *23*. — 11. **Kleine:** cit. Lauche. — 12. **Klinge:** (1928) Über die sogenannten unreifen, nicht quergestreiften Myoblastenmyome. Verh. d. D. Path. Ges. *23*, 376. — 13. **Lauche:** (1944) Sind die sog. «Myoblastenmyome» Speicherzellgeschwülste? Virch. Arch. *312*, 335. — 14. **Leroux et Delarue:** (1939) Sur trois de tumeurs a cellules granuleuses de la cavité buccale. Bull. Assoc. Franc. étude. cancer *28*, 427. — 15. **Leupold:** (1918) Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloid. Beitr. Path. Anat. *64*, 347. — 16. **Massin:** (1894) Ein Fall von angeborenem Epitheliom entstanden aus dem Schmelzorgan. Virch. Arch. *136*, 328. — 17. **Meyer:** (1933) Myoblastentumoren («Myoblastenmyome» Abrikossoff) Virch. Arch. *287*, 55. — 18. **Ratzenhoffer:** cit. Feyrter. — 19. **Ringertz:** (1942) Über das sog. Myoblastenmyom, mit Beschreibung 8 neuer Fälle. Acta Path. microbiol. Scand. *19*, 112. — 20. **Roffo:** cit. Lauche. — 21. **Wegelin:** (1947) Die Natur der sog. Myoblastentumoren. Schweiz. Z. allg. Path. *10*, 631. — 22. **Willis:** (1948) Pathology of tumours. Butterworth. London p. 743.

«МИОБЛАСТОМА» С ЗЕРНИСТЫМИ ШАРАМИ

М. ГААЛ

Из кожи левого бедра женщины средних лет был удален комок величиной в орех; гистологическая картина этого комка оказалась идентичной со структурой миобластной миомы (миобластома с зернистыми шарами) Абрикосова. При исследовании опухоли различными методиками окрашивания, далее и при помощи флуоресцентной микроскопии, автор наблюдал, что зернистые шары (миобласты), рассматриваемые Абрикосовым как первичные элементы мышцы, проявляют поведение, отличающееся от поведения элементов мезодермы, поперечнополосатых мышечных волокон, соединительной ткани, а даже от поведения нервных элементов. Автор устанавливает, что зернистые шары окрашиваются и флуоресцируют как элементы эпителия. На основе полученных результатов автор приходит к тому заключению, что миобластомы с зернистыми шарами эктодермального происхождения.

Magda *Gaál*, Budapest, XIV., Dózsa Gy.-út 116. Hungary.

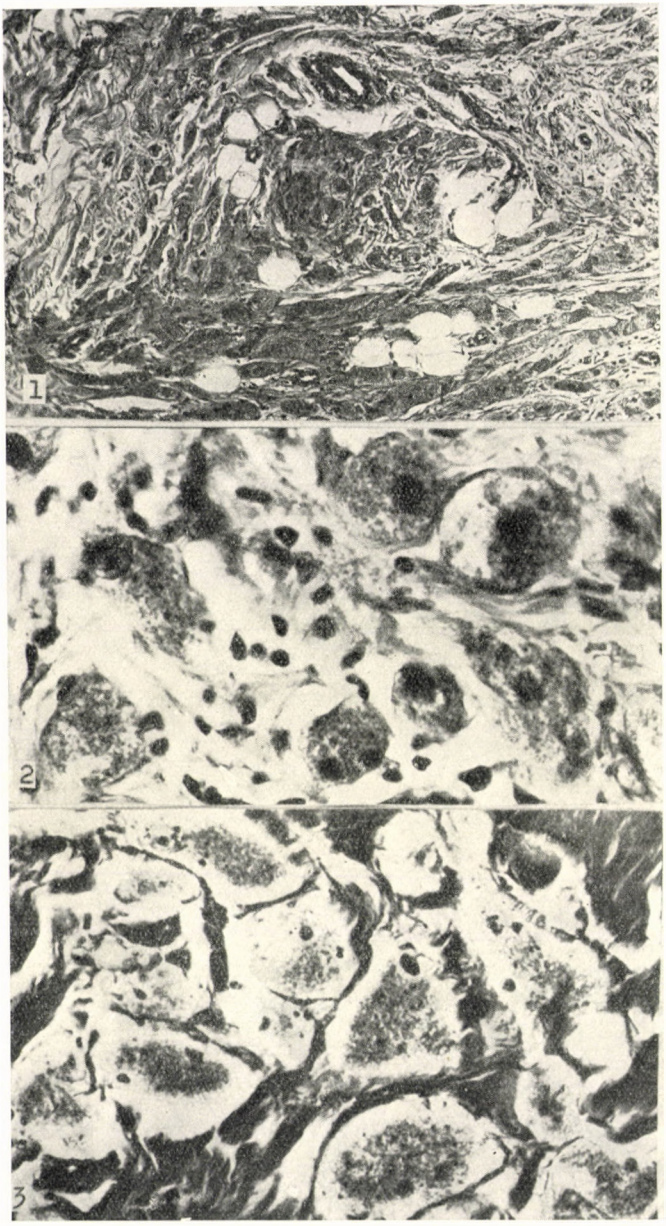


Fig. 1. Granular myoblastic cells arranged in string shape among connective tissue fibres
Fig. 2. Greatly enlarged view of granular cells (stained with haematoxylin-eosin)
Fig. 3. Gömöri's silver impregnation brings out the coarse and fine granules of the myoblast cells with sharp clarity

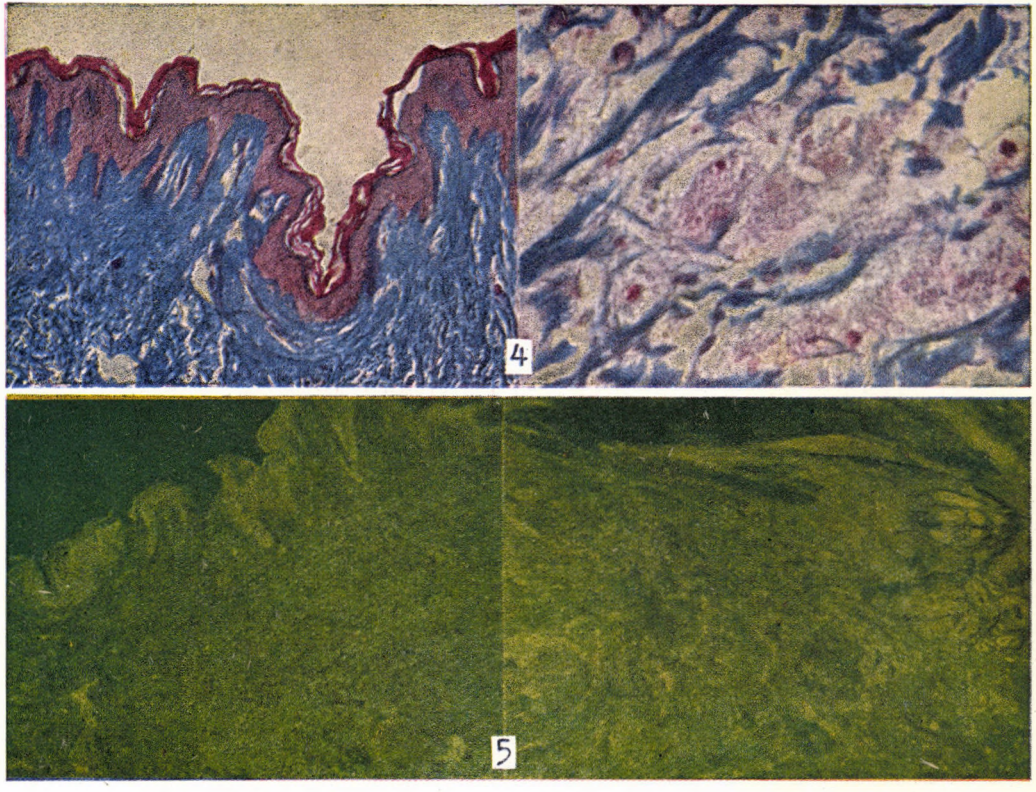


Fig. 4. Left: the multilayer squamous epithelium of the sound skin stains bluish-red with Azan; Right: the granules of the myoblast cells respond to Azan with the same colour

Fig. 5. Fluorescence microscopy after treatment with Haitinger II, Left: the epithelial layer of the skin appears yellow differently from the green fluorescence of the connective tissue. A similar yellow fluorescence is emitted by the epithelial cells of the gland ducts and by the granular cells

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

BESONDERE GRANULOMATÖSE ERKRANKUNGEN DES RETIKULOENDOTHELIALEN SYSTEMS

Gy. Szinay und *H. Jellinek*

(Eingegangen am 2. September, 1954)

In die Gruppe der Retikulosen oder Retikuloendotheliosen werden im allgemeinen zahlreiche Krankheitsformen eingereiht. *Sternberg* hatte schon 1936 mit Recht betont, dass die Benennung Retikuloendotheliose an die Stelle der *Cohnheim*schen »Pseudoleukämie« zu treten beginnt und Krankheitsprozesse von so verschiedenem Typ umfasst, dass die Diagnose Retikuloendotheliose an und für sich ziemlich wenig besagt. *Haranghy* hatte bereits 1938 in seinem Referat festgestellt, dass sich die Kenntnis dieser Krankheitsbilder noch im Stadium der Datensammlung befindet — in Form zahlreicher kasuistischer Mitteilungen — und dass ihre genaue Klassifizierung vorläufig noch unmöglich sei. Heute besteht ungefähr noch die gleiche Situation. Dies ist darauf zurückzuführen, dass auch pathologische Anatomen mit grosser Erfahrung diesen Krankheitsbildern nur selten begegnen, so dass niemand über genügend eigene Beobachtungen verfügt, um eine völlig übersichtliche und sich auf alle Gruppen erstreckende Klassifizierung und klinisch-pathologische Bewertung der Retikuloendotheliosen geben zu können.

Von den generalisierten Wucherungen des retikuloendothelialen Systems kennen wir drei Hauptgruppen :

1. *Akute Retikulosen*, gewöhnlich bei Säuglingen und Kindern auftretende, klinisch im Bild einer Sepsis oder sog. akuten Leukämie zum Ablauf kommende Erkrankungen, bei deren Sektion eine sich auf das gesamte RES erstreckende diffuse Zellproliferation ohne Granulombildung und ohne geschwulstige Zellwucherung anzutreffen ist *(Letterer-Siwesche* Krankheit [3, 8, 13, 17, 18, 27, 36, 38, 40, 51]).

Letzteres Krankheitsbild ist nicht selten ; seitdem seine Klinik und Pathologie eingehend ausgearbeitet und allgemein bekannt wurde, hat sich die Anzahl der mitgeteilten Fälle rasch vermehrt und ist in der Literatur der letzten Jahre fast unübersichtlich geworden. Sehr selten sind dagegen die Beobachtungen, die sich in dieser Gruppe auf Erkrankungen von Erwachsenen beziehen. Eine solche war vielleicht der Fall von *Borissowa* [5], der gleichzeitig den ersten veröffentlichten Fall einer Retikulose darstellte. In der ungarischen pathologisch-anatomischen Literatur hat *Endes* [9] über die akuten Retikulosen von jungen Erwachsenen berichtet.

2. *Granulomatöse Erkrankungen des RES.* In diese Gruppe gehören die Lymphogranulomatose, die typische Lipoidgranulomatose *(Hand-Schüller-Christian*sche Krankheit) und die von *Haranghy* [21] beschriebene, sich auf Weichteile lokalisierende Lipoidgranulomatose. All dies sind klinisch, aber zum mindesten pathologisch-anatomisch gut definierbare Krankheitsbilder, die weder vom Gesichtspunkt der Diagnose noch von dem der Klassifikation Probleme verursachen. Neben diesen begegnen wir jedoch in Literatur und Praxis zahlreichen systematischen Retikulogranulomatosen, die weder als Lymphogranulomatose noch als Lipoidgranulomatose angesehen werden können [1, 34, 39, 42, 50].

3. *Blastomatöse Retikulosen.* Früher wurde auch noch eine besondere Gruppe der leukämischen Retikulosen angenommen; seitdem jedoch die geschwulstige Natur der Leukämien als erwiesen betrachtet werden kann, lassen sich die beiden letzteren Gruppen zusammenfassen, um so mehr, als zwischen dem leukämischen und aleukämischen, dem diffusen und fokalen Typ keine scharfe Grenze gezogen werden kann. Die blastomatösen Retikulosen sind heute bereits sehr gut bekannt, was wir vor allem sowjetischen Autoren zu verdanken haben [2, 4, 26, 35, 45, 49]. Zahlreiche westliche Autoren sind zu ähnlichen Ergebnissen gelangt, so dass die Retikuloendotheliose als dritte Leukämieart heute bereits als allgemein anerkannt bezeichnet werden darf.

Die Klassifikation der Retikuloendotheliosen ist bereits von zahlreichen Autoren versucht worden [2, 3, 31, 32, 33, 34, 50], doch diese Klassifikationen «bieten nur eine übersichtliche Zusammenfassung einer persönlichen Anschauung, die auf eine objektiv erwiesene Gültigkeit keinen Anspruch machen können» (*Böhne* und *Huismans*, [6]). Die Einteilung in die obigen 3 Gruppen bedeutet natürlich eine übermässige Vereinfachung der Frage, da sich innerhalb der einzelnen Gruppen noch zahlreiche Varianten befinden, ja nosologisch voneinander abweichende Krankheitsformen nebeneinander geraten und auch Übergangsbilder bekannt sind. Die Möglichkeiten der Umwandlung einzelner Retikuloseformen ineinander werden durch die sehr überzeugenden experimentellen Untersuchungen von *Korpássy* und *Mitarbeitern* [25] bestätigt.

Die Fehler der früheren Klassifikationen suchten neuerdings *Israels* [22] und *Fresen* [16] auszumerzen; ersterer versuchte die Aufteilung der Retikulosen nach klinischen Syndromen, letzterer auf Grund der Histogenese; ihre Arbeiten befassen sich jedoch hauptsächlich mit den Leukämien und den mit den sog. akuten Leukämien verwandten Retikulosen.

Unsere eigenen Beobachtungen beziehen sich auf sog. subakute Retikulosen bzw. Retikulogranulomatosen, die zwischen der 1. und 2. Gruppe eine Übergangsform darstellen und als solche der Beachtung wert sind.

Fall Nr. 1. T. J. wurde im Alter von 19 Monaten vom harten Gaumen ein «tumoröses» Gewächs entfernt, das zunächst als Endothelioma maxillae diagnostiziert wurde. Grosse, konsistente Milz und Leber; Ikterus; hochgradige Dyspnoe. Die Röntgenaufnahme der Lunge zeigt metastasenverdächtige Gebiete; der Säugling erhält Röntgenbestrahlungen. Nach vorübergehender Besserung treten am ganzen Körper Lymphknotenschwellungen bzw. kleine Hautknötchen auf, danach kommt es bei ständig gesteigerter Dyspnoe — im 5. Monat der Erkrankung — zum Exitus. Das Blutbild zeigte von einer geringen Anämie abgesehen keine Abweichung.

Bei der *Sektion* (Sekt.-Prot. Nr. 1558/1952) sind am ganzen Körper auf der Haut livide, zum Teil hämorrhagische Knötchen (Abb. 1) und ausgeprägter Ikterus zu beobachten. Die Lymphknoten sämtlicher Regionen sind stark vergrössert; sie erreichen stellenweise Taubeneigrösse und sind an der Schnittfläche markig, graurot marmoriert. Leber (840 g) und Milz (110 g) sind stark vergrössert, an der Schnittfläche der Leber sind dicht verstreut, peripher in den Läppchen lokalisiert, graugelbe pfefferkorngrosse Herde zu sehen. Die Leber ist ikterisch, die grösseren intrahepatischen Gallenwege sind mit brüchigen Bilirubin-Steingussstückchen angefüllt. Die Milz zeigt das Bild follikulärer Hyperplasie mit hyperämischer roter Pulpa; die Lungen sind gebläht, blass zyanotisch und von dichter *Konsistenz*, ihr makroskopisches Bild erinnert an massive interstitielle Pneumonie; in den unteren Lappen sind zahlreiche erbsengrosse und kleinere luftgefüllte Zysten zu sehen. An der linken Seite des harten Gaumens ist ein oberflächliches Geschwür sichtbar, unter dem in der Knochensubstanz ein haselnussgrosser Defekt beobachtet werden kann, der von weichem, stellenweise etwas gelblichem Gewebe angefüllt ist. In anderen Organen und Geweben fanden wir keine Veränderungen.

Histologische Untersuchung: Die Lymphknoten der verschiedenen Körpergegenden zeigen im grossen ganzen gleiches histologisches Bild; die ursprüngliche Struktur in den kleineren Lymphknoten ist verwaschen, in den grösseren völlig zerstört. Ihre Stelle nimmt retikuloendotheliale Zellwucherung ein. Die wuchernden Zellen enthalten blasses eosinophiles Protoplasma und einen ovalen oder nierenförmigen Kern mit netzartiger Chromatinstruktur (Abb. 2). Die Zellen sind teils dicht nebeneinander gelagert, treten aber an anderen Stellen aus dem Gewebsverband heraus, runden sich ab und werden Makrophagen ähnlich. Stellenweise haben sich auch mehrkernige Riesenzellen verschiedener Grösse und Form entwickelt (Abb. 3), die jedoch nicht vom *Langhans*schen und nicht vom *Sternberg*schen Typ sind. In den Lymphknoten, die weniger fortgeschrittene Veränderungen aufweisen, ist die Zellproliferation meist medullär lokalisiert, doch gesellt sich — wenn auch in geringerem Grade — überall Follikel — und Sinuszellenproliferation dazu. In der Zellwucherung sind vielfach grosse Nekroseherde zu beobachten; insbesondere in der Umgebung der Nekrosen ist auch starke neutrophile granulozytäre Infiltration zu sehen. Die in den Lymphknoten wuchernden Zellen erzeugen keine Gitterfasern. — In der Milz ist in der Umgebung der präfollikulären Arteriolen überall die Proliferation ähnlicher Zellen anzutreffen (Abb. 4). — In der Leber können wir in den portobiliären Wegen in grossen Herden eine ähnliche Zellproliferation beobachten, neben der monomorphen zellulären Wucherung nimmt

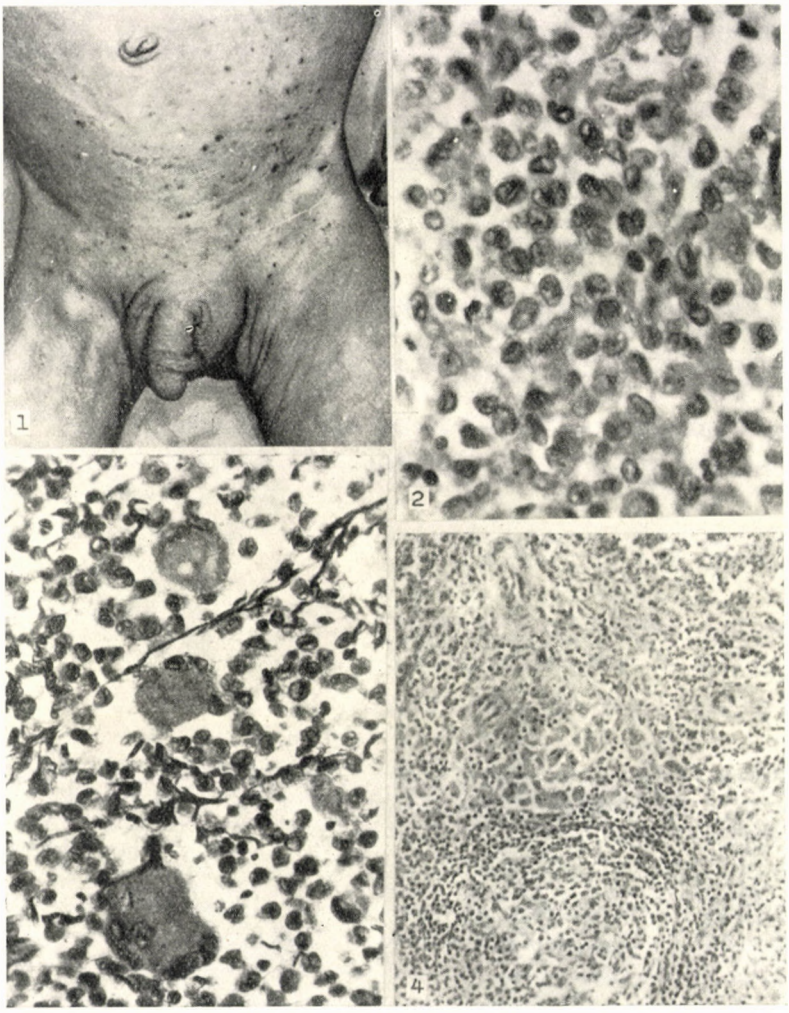


Abb. 1. Fall Nr. 1. Auf der Haut verstreut livide, teilweise hämorrhagische Papulae. Die inguinalen Lymphknoten sind stark vergrössert

Abb. 2. Fall Nr. 1. Die Lymphknotenstruktur völlig verwaschende diffuse Retikulumzellenwucherung. H. E.-Färbung (60x4)

Ab. 3. Fall Nr. 1. Ein Teil der im Lymphknoten wuchernden Retikulumzellen rundet sich ab und scheidet aus dem Gewebe aus; Bildung von Riesenzellen. — Ein Teil der präexistierenden Gitterfasern zerbröckelt. *Foot*-Imprägnation, *van Gieson*-Färbung (45 x 4)

Abb. 4. Fall Nr. 1. Wucherung «epitheloider» Zellen in der Umgebung der präfollikulären Milzarteriole. H. E.-Färbung (24 x 4)

jedoch in den grösseren Leberherden die Proliferation granulomatösen Charakter an (Abb. 5), mit Erscheinen von Kapillaren und mononuklearen Leukozyten sowie ausgeprägter Gitterfaserbildung. In den dichten Lungenteilen ist eine der in den Leberherden ähnliche Zellwucherung bzw. histiozytäre Zellen in grosser Zahl enthaltende diffuse Granulation zu beobachten, die mit lymphoiden Elementen, mehr oder weniger Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten in geringer Zahl infiltriert ist. Die Infiltration und Granulation befindet sich überall interstitiell und drückt die Alveolen zusammen. Auch die Wand der makroskopischen kleinen Zysten ist mit Granulationsgewebe bzw. Makrophagen ausgekleidet. Im Knochendefekt des Gaumens ist entzündliche Granulation zu sehen, in der jedoch in kleineren und grösseren Herden auch Xanthomzellen anzutreffen sind (Abb. 6), die in ihrem Protoplasma eine sich mit Sudan bräunlichrot färbende, *Schultz*positive, doppelbrechende, also cholesterinartige Substanz enthalten. Im Knochenmark ist stellenweise eine der in den anderen Organen beobachteten ähnliche perivaskuläre, histiozytäre Zellproliferation zu sehen. In den Hautknoten befinden sich den in den Leber- und Lungenherden beobachteten ähnliche umschriebene Zellwucherungen bzw. entzündliche Granulome (Abb. 7). Die übrigen Organe zeigen akute Stauung und leichte degenerative Veränderungen.

Im Fall Nr. 1 fanden wir retikulo-histiozytäre Zellproliferation teils in diffuser, teils in herdartiger Form in Lymphknoten, Milz, Knochenmark und zum Teil auch in der Leber und in der Haut, was der akuten *(Letterer-Siwe*schen) Retikulose morphologisch entsprechen würde; hierzu gesellt sich in der Leber, in der Haut und vor allem in den Lungen ausgeprägte Granulation, d. h. es hat sich eine Retikulogranulomatose entwickelt, während im harten Gaumen destruktiver granulierender Herd mit hochgradiger Xanthomzellenbildung entstand, mit einem der Lipoidgranulomatose entsprechenden histologischen Bild. Der klinische Verlauf entsprach der subakuten Retikulose. Fall Nr. 1 halten wir demnach mit Recht für ein Übergangsbild zwischen der akuten Retikulose *(Letterer-Siwe)* und der Lipoidgranulomatose.

Einige Autoren hatten schon früher beobachtet, dass zwischen den Speicherungsgranulomatosen und anderen Retikulosearten Übergangsformen vorkommen. *Wallgren* [51] hatte schon 1940 auf Grund seiner Beobachtungen erklärt, dass zwischen der *Letterer-Siwe*schen Krankheit und der Lipoidgranulomatose weder klinisch noch anatomisch eine scharfe Grenze gezogen werden könne, da diese die akute bzw. chronische Variante desselben Krankheitsprozesses darstellten und Erkrankungen mit subakuten Verlauf bekannt sind, die auch morphologisch eine Zwischenform ergeben. Die Knochenveränderungen bei der *Letterer-Siwe*schen Krankheit und bei der Lipoidgranulomatose sind auf der Röntgenaufnahme die gleichen, so dass sich insbesondere die Röntgenologen rasch der Auffassung *Wallgrens* anschlossen.

Seit den Untersuchungen von *Chester* [7], *Wätjen* [52], *Haranghy* [20, 21], *Letterer* [28] und anderen ist endgültig als erwiesen anzusehen, dass bei der Lipoidgranulomatose die Entwicklung des Granulationsgewebes primär, die lipoide Umwandlung dagegen infolge einer Zellstoffwechselstörung [28] oder hormonalen Dysfunktion [21], auf jeden Fall aber sekundär zustande kommt und von sehr verschiedenem Ausmass sein kann.

Seitdem *Wallgren* [51] und *Glanzmann* [17] die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit von Übergangsbildern zwischen der *Letterer-Siwe*schen Krank-

heit und der Lipoidgranulomatose gelenkt haben, sind ständig mehr ähnliche Fälle bekannt geworden.

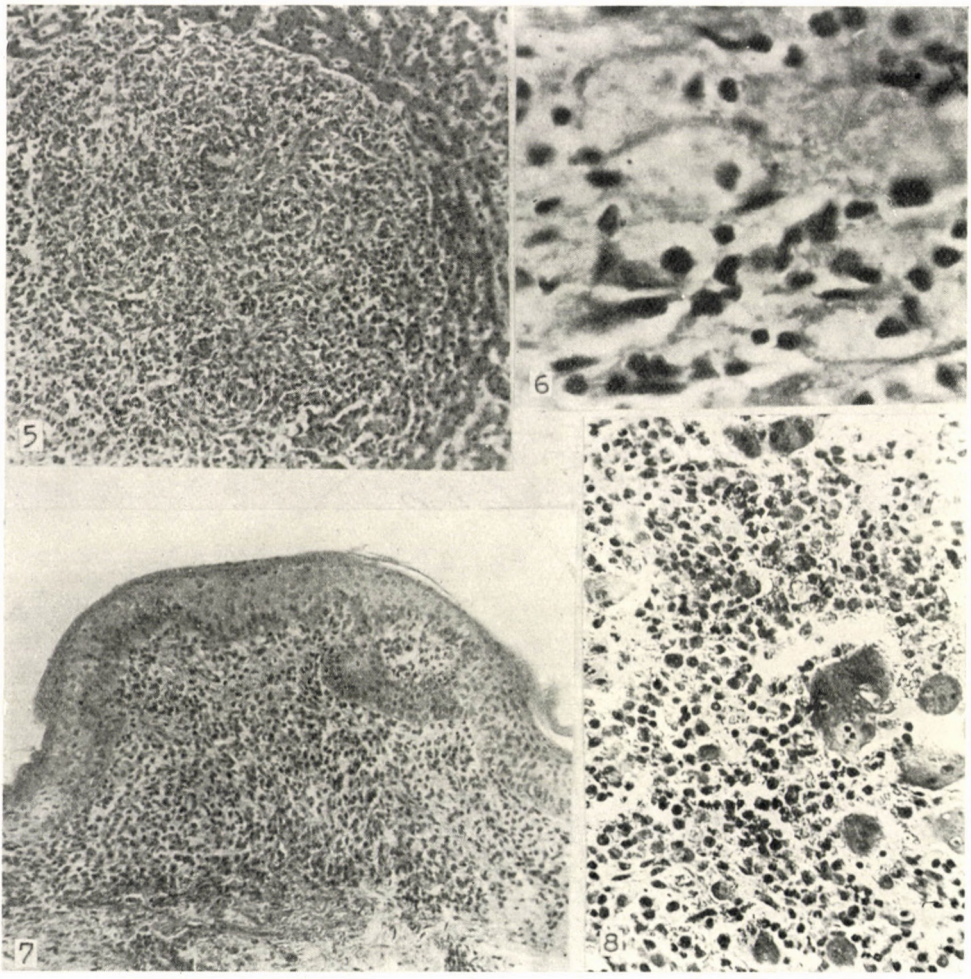


Abb. 5. Fall Nr. 1. Zellreiche Granulation mit acinoperipherer Lokalisation in der Leber. H. E.-Färbung (12 x 4)

Abb. 6. Fall Nr. 1. In der Granulation des Knochendefektes im harten Gaumen haben sich Xanthomzellen entwickelt. H. E.-Färbung (24 x 4)

Abb. 7. Fall Nr. 1. Hautpapula. H. E.-Färbung (12 x 4)

Abb. 8. Fall Nr. 2. Frischer Schädelbeinherd : sich abrundende Retikulumzellen, mehrkernige Riesenzellen ; dazwischen verstreut neutrophile Granulozyten. H. E.-Färbung (24 x 4)

Für die unserem Fall Nr. 1 ähnlichen Krankheitsbilder mit subakutem Verlauf ist im allgemeinen charakteristisch, dass die Knochenveränderungen neben den viszeralen Veränderungen grösstenteils in den Hintergrund ge-

drängt werden [17, 19, 44, 51], während bei der typischen, chronisch verlaufenden *Hand—Schüller—Christian*schen Krankheit die Knochenveränderungen dominieren und sich auch ein grosser Teil der extraostealen Veränderungen nicht auf die parenchymatösen Organe lokalisiert. Wenn auch im Gewebebild die inzipienten Veränderungen (Zellwucherung, zellreiche Granulationsgewebebildung) bei beiden Typen ähnlich sind, so ist doch bei der subakuten Form — wie dies auch in unserem Fall Nr. 1 beobachtet werden konnte — die Neigung der Granulation zur Nekrose auffallend, und zwar unter Zurückdrängung der lipoiden Umwandlung und Narbenbildung, während bei der chronischen Form die Neigung zur lipoiden Umwandlung und Narbenbildung dominiert, eine Nekrose dagegen nicht oder nur in sehr geringem Masse zustande kommt.

Fall Nr. 2. G. T. 4 jähriges Mädchen. Im Alter von einem Jahr wurde an der rechtsseitigen Parietalgegend eine walnussgrosse Schwellung wahrgenommen, die nach einem halben Jahr ohne Behandlung verschwand. Im Alter von zwei Jahren trat symmetrisch auf der linken Seite ebenfalls eine ähnliche Schwellung auf. Diese wurde mehrfach geöffnet und mit Röntgenbestrahlung behandelt. Später erschien eine ähnliche Schwellung auch auf der Stirn. Gegenwärtig sind in der Parietalgegend auf beiden Seiten kinderhandtellergrosse Vorwölbungen vorhanden, in deren Mitte eine fingerbeerengrosse Retraktion und ein Knochendefekt wahrnehmbar sind. Blutkalzium 11, NaCl 585, Lezithin 220, K 18,6 mg%, Cholesterin 200, P 4,8 mg%, WaR neg., WBZ 7100, RBK 3 800 000, St. 5%, Sg 40%, Eo 2%, Ba 1%, Ly 46%, Mo 6%. Zellzahl bei der Lumbalpunktion 3/3. Pándy neg.

Dreimal wurde aus dem Schädelknochendefekt Probeexzision vorgenommen. Bei der ersten Probeexzision (Pathohist. Unt.-Nr. 6599/1953), die aus einer seit langem bestehenden Veränderung stammte, fanden wir unspezifisches Narbengewebe.

Nach der zweiten Probeexzision untersuchten wir ein aus einer frischen Veränderung stammendes pflaumenkerngrosses Gewebsstück (Pathohist. Unt.-Nr. 6703/1953). Unter dem Mikroskop ist im zentralen Teil des Präparates eigenartiges Gewebe zu beobachten, das mit der im Fall Nr. 1 festgestellten Retikulumzellenproliferation weitgehende Ähnlichkeit aufweist. Die von den wuchernden Zellen gebildeten Zellnester und Bündel sind herdförmig von Massen neutrophiler Leukozyten infiltriert. Die das Grundgewebe bildenden Zellen zeigen an zahlreichen Stellen mit den reichlich anwesenden Kapillaren engen Zusammenhang und sind sozusagen als deren Perizyten anzusehen. Die einzelnen Zellen des retikulären Zellnetzes scheiden aus dem Gewebe aus, runden sich ab und werden Makrophagen ähnlich. An mehreren Stellen ist auch die Bildung zahlreicher mehrkerniger Riesenzellen zu beobachten : diese stehen ebenfalls häufig mit Gefässen im Zusammenhang, ihr Protoplasma ist im Vergleich zu dem der retikulären Zellen, welche die Hauptmasse bilden, viel homogener, und ihre Zellkerne sind von dichterer Chromatinstruktur (Abb. 8). Das beschriebene Gewebe geht an den Randteilen des Präparates ohne scharfe Grenze in unspezifisches, kapillarreiches Granulationsgewebe über, ja auch Neigung zur Vernarbung ist zu beobachten. Im zentralen lockeren Gewebe sind winzige Blutungen, Nekrosen und ödematöse Auflockerungen wahrnehmbar. Mit *Foot*-Imprägnation ist gut zu sehen, dass die wuchernden Gewebe im zentralen Teil des Präparates sozusagen rein zellulären Charakters sind ; interzelluläre Faserbildung lässt sich nicht nachweisen, in Richtung auf die umgebende unspezifische Granulation wird jedoch das Gewebe immer fasernreicher. Zur Durchführung der Fettfärbung stand nicht genügend Material zur Verfügung, Xanthomzellen konnten nirgends nachgewiesen werden.

Bei der dritten Probeexzision (Pathohist. Unt.-Nr. 6804/1953) verarbeiteten wir ein dattelkerngrosses und zahlreiche kleinere Gewebestücke. Auch dieses Material stammte aus frischen Veränderungen. Diese waren im wesentlichen den bei der zweiten Exzision gefundenen ähnlich, mit dem Unterschied, dass wir in einzelnen Teilen der Granulation sehr grosse Mengen von eosinophilen Granulozyten fanden. Daneben traten in einzelnen Gesichtsfeldern osteoklastische Riesenzellen in solcher Zahl auf, dass das Bild ganz den Eindruck eines Osteoklastoms erweckte. Bei dieser Gelegenheit wurde auch ein hinter dem Processus mastoideus entfernter bohnengrosser Lymphknoten untersucht, in dem hochgradige Follikulär- und Sinusretikulose und geringfügige medulläre Retikulose festgestellt werden konnten. In der Medulla des Lymphknotens fanden wir stellenweise auch vereinzelte eosinophile Zellen. In den Rindensinus hatten sich auch mehrkernige Riesenzellen gebildet.

Aus dem klinischen Verlauf sowie aus dem histologischen Bild ist klar zu erkennen, dass es sich um eine das Schädelknochengewebe destruierende multiplexe, histiozytäre Zellwucherung handelt, die einerseits zur Nekrose neigt, anderseits durch Entwicklung von unspezifischem Granulationsgewebe zur narbigen Spontanheilung imstande ist, die durch den chirurgischen Eingriff und durch die Röntgenbestrahlung gefördert wurde. Obwohl wir xanthomzellige Wucherung weder in den frischen noch in den älteren Veränderungen fanden, entsprach doch das klinische und histologische Bild im wesentlichen dem, das wir bei Lipoidgranulomatosen zu sehen gewohnt sind. Der Mangel an Cholesterinspeicherung gehört, wie wir dies bereits bei der Behandlung des Falles Nr. 1. erörterten, insbesondere in subchronischen Fällen nicht unbedingt zum histologischen Bild. *Haranghy* [21] und andere haben betont, dass wuchernde Zellen bei Lipoidgranulomatosen und ähnlichen Krankheitsbildern grösstenteils perizytärer Herkunft sind : im vorliegenden Fall ist die Perizytenwucherung das auffallendste Charakteristik des Befundes. Auch die charakteristische Schädelknochenlokalisation deutet auf Lipoidgranulomatose hin, und der multiplexe rezidivierende Zustand des Prozesses sowie das Erscheinen inzipienter Lymphknotenveränderungen schliessen die Möglichkeit eines lokalisierten Krankheitsbildes aus. Eine Eigenart des histologischen Bildes besteht darin, dass die stellenweise in grosser Zahl erscheinenden Riesenzellen es dem Typ jener Osteoklastome ähnlich machen, die *Foot* [12] als histiozytären Typ bezeichnete. Dies ist auch deshalb besonders beachtenswert, weil *Puhr* [32] die Epulis und Ostitis fibrosa (bzw. das Osteoklastom) auf Grund ähnlicher Übergangsbilder ebenfalls in die Gruppe der benignen blastomatösen Retikulosen einreiht. Einzelne Autoren halten es für möglich, dass zumindest ein Teil der multiplexen Osteoklastome als systematische Knochenretikulose zu betrachten ist, in der die Riesenzellenbildung stark betont in Erscheinung tritt. Zwar spricht das klinische Bild des Prozesses, die Neigung zur spontanen Vernarbung gegen den blastomatösen Charakter, doch die destruktive Natur der Wucherung und der Polymorphismus der wuchernden Zellen machen es verständlich, dass viele Autoren für den geschwulstigen Charakter Stellung nehmen [46]. Die Beurteilung des blastomatösen Charakter ist um so schwerer, als — wie bekannt — alle Formen der generalisierten Retikulosen zur blastomatösen Umwandlung neigen.

In unserem Fall Nr. 2 ist ferner interessant, dass das histologische Bild an einzelnen Stellen — wo die eosinophilzellige Infiltration stark in den Vordergrund rückt — dem Bild des eosinophilen Granuloms ähnlich wird, so dass dieser Fall gleichsam ein Verbindungsglied zwischen den Fällen Nr. 1 und 3 darstellt.

Fall Nr. 3. G. G., Mädchen. Im Alter von 4 Jahren hatte es Schmerzen im linken Hüftgelenk, die Bewegung war beschränkt. Klinische Untersuchungen und Blutbild zeigten keine Abweichung. Bei der Röntgenuntersuchung wurde im linken Os ilei und im linken Trochanter maius ein Defekt nachgewiesen ; die Veränderung im Ileum wurde excochleiert.

Zur Untersuchung erhielten wir ein haselnussgrosses spongiöses Knochenstück (pathohist. Unt.-Nr. 2364/1951), in dessen Substanz eine den Knochen destruierende ausgebreitete Granulation zu sehen war (Abb. 9). Das Grundgewebe ist retikulär geordnet, die wuchernde Zellen sind grosse, helles Protoplasma enthaltende histiozytäre Zellen ohne scharfe Zellgrenzen. Der Zellkern ist ziemlich gross, rundlich oder oval, stellenweise nierenförmig. Der grösste Teil der Gesichtsfelder zeigt diese hellen Zellen in retikulärer Anordnung, an anderen Stellen nehmen sie jedoch eng nebeneinander liegend eine verlängerte, geschwollene, «epitheloide» Form an. An mehreren Stellen ist wahrnehmbar, dass sich aus den Zellen unregelmässig angeordnete, mehrkernige Riesenzellen entwickeln. Im Gewebe sind teils diffus, teils in Bündeln, stellenweise jedoch in grossen Herden gleichsam Mikroabszesse bildend, Massen eosinophiler Granulozyten zu sehen (Abb. 10). Die epitheloiden Zellen scheiden stellenweise aus dem geweblichen Zusammenhang aus, runden sich ab und werden Gewebewanderzellen ähnlich. Im beschriebenen lockeren Granulationsgewebe sind an einzelnen Stellen ödematöse Auflockerungen, anderswo herdförmige Nekrosen zu sehen, in deren Umgebung auch eine neutrophile Granulozyten und auch einige Plasmazellen enthaltende Infiltration beobachtet werden kann. An einzelnen Stellen geht das Granulationsgewebe in winzigen Herden in Vernarbung über. Dg : Eosinophiles Granulom.

Auf Grund der histologischen Diagnose erhielt das Kind auf die Knochenveränderungen Röntgenbestrahlung. Nach 2 Monaten wurde es wieder auf die Klinik gebracht, nunmehr konnte bei der Röntgenuntersuchung der Lunge auf beiden Seiten eine bündelartig netzförmige Zeichnung beobachtet werden, mit mikrozystischer Umwandlung des Lungengewebes, was die klinisch in Erscheinung tretende schwere Dyspnoe erklärte. Trotz der auf die Lunge verabreichten therapeutischen Röntgenbestrahlungen kam im Zustand des Kindes keine Besserung zustande ; Pneumothorax trat auf, und unter Anzeichen gesteigerter Dyspnoe trat der Tod ein.

Bei der Sektion (Sekt. Prot. Nr. 1392/1952) fanden wir im Hüftbein und im Trochanter maius der linken Seite je einen pflaumengrossen Knochendefekt, der von weichem, teilweise gelatinösem Gewebe angefüllt war. Die übrigen Knochen wiesen keine Abweichung auf, die Röhrenknochen enthielten überall rotes Mark. Die Lungen waren stark gebläht und zeigten diffus polymikrozystische Umwandlung mit Andichtung des interzystösen Lungengewebes und Entwicklung einer konsistenten peribronchialen, perivaskulären Hülle. Die rechte Herzhälfte war hochgradig dilatiert. Ferner konnten nur noch follikuläre Hyperplasie der Milz, im ganzen Körper vergrösserte Lymphknoten und in sämtlichen Organen akute Stauung festgestellt werden.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung hatten die Knochendefekte ihren spezifischen Charakter bereits vollständig verloren, ihre Zentren wiesen Nekrose auf, in deren Umgebung unspezifische Granulation mit Ossifikation an den Randteilen beobachtet werden konnte. In den Lungen war eine der im Fall Nr. 1 beobachteten ähnliche diffuszellreiche Granulation wahrnehmbar, mit dem Unterschied, dass hier im Granulationsgewebe auch sehr viele eosinophile Granulozyten sichtbar waren (Abb. 11). Die Zystenbildung ist aussergewöhnlich ausgebreitet, in den Zellen der die Zystenwände auskleidenden Granulation lässt sich stellenweise *Schultz*-positives, doppelbrechendes Fett nachweisen. Besonders auffallend ist, dass die Zellwucherung im granulierenden Gewebe überall vor allem von der Umgebung der Kapillaren und Arteriolen, gleichsam von Perizytenzellen ausgeht. In den Lymphknoten sehen wir im ganzen Körper eine Vergrösserung der Follikel mit sehr deutlichen Reaktionszentren, ferner mit einem Lymphsinuskatarrh entsprechenden Bild. In einzelnen Lymphknoten fanden wir eine der im Fall Nr. 1 beobachteten ähnliche, aber weniger ausgebreitete herdförmige Zellwucherung, in deren Zentrum sich Nekrosen entwickelt hatten . In den anderen Organen wurden nur akute Stauung bzw. leichte degenerative Veränderungen festgestellt.

Im Jahre 1940 hatten *Jaffe* und *Lichtenstein* [23] und zu gleicher Zeit *Otani* und *Ehrlich* [30] die ersten eosinophilen Granulome beschrieben ; hiernach begegneten wir Mitteilungen, die sich mit dieser Frage beschäftigten, bereits in grosser Zahl. *Skorpil* [41] weist mit Recht darauf hin, dass das eosinophile Granulom zum erstenmal im Jahre 1914 von dem Russen *Taratynow* [47] beschrieben worden war, so dass *Soboljewa* und *Rjabinkina* [46] das eosinophile Granulom berechtigterweise *Taratynow*sche Krankheit nennen. Das eosinophile Granulom ist in einem grossen Teil der Fälle eine in Form solitärer oder multiplexer Knochenherde auftretende gutartige Erkrankung, die auf Röntgenbestrahlung bzw. chirurgische Therapie gut reagiert, ja sogar zur spontanen

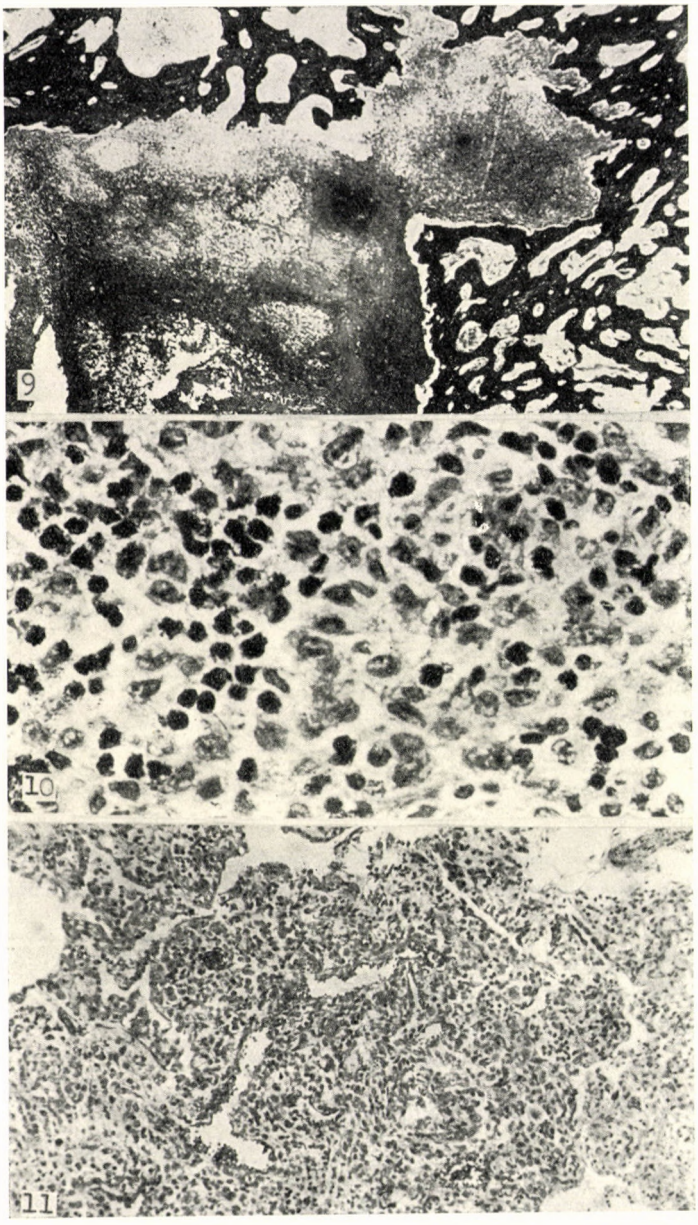


Abb. 9. Fall Nr. 3. Operationsmaterial. — Die Spongiosa des Os ilei ist von Granulationsgewebe destruiert, in dem Blutungen und Nekrosen vorhanden sind. Dekalzinierung. *Van Gieson*-Färbung (12 x 4)

Abb. 10. Fall Nr. 3. Operationsmaterial aus dem Os ilei : zwischen den Retikulumzellen zahlreiche eosinophile Granulozyten (45 x 4)

Abb. 11. Fall Nr. 3. Lunge : Wucherung hystiozytärer Zellen im Interstitium (12 x 4)

Heilung neigt. In der ungarischen Literatur haben *Fodor* [14] sowie *Frankl* [15] Fälle von benignem eosinophilem Granulom mitgeteilt, in denen der Prozess auf Knochen lokalisiert war. Die grosse Mehrzahl der Verfasser hält das eosinophile Granulom für eine von einem unbekannten Erreger ausgelöste granulomatöse Erkrankung. Andere sind der Meinung, dass sie geschwulstigen Charakters sei. Die Neigung zur spontanen narbigen Heilung zeugt in Verbindung mit dem histologischen Bild für den granulomatösen Charakter des Prozesses, doch darf man nicht ausser Betracht lassen, dass die granulomatösen Erkrankungen des RES — wie dies auch aus den experimentellen Angaben von *Korpássy* [25] hervorgeht — ohne scharfe Grenze in eine geschwulstige Erkrankung übergehen können.

Das *Taratynow*sche eosinophile Granulom war solange als sebständiges Krankheitsbild anerkannt worden, bis *Faber* [11] auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit bzw. der Übergangsbilder auf die Möglichkeit hinwies, dass das eosinophile Granulom in wesentlichen eine morphologische Variante des Lipoidgranuloms sei. Sehr bald schlossen sich auch andere der Auffassung *Farbers* an, da zahlreiche Fälle bekannt wurden, in denen das eosinophile Granulom des Knochens mit einer generalisierten Erkrankung verbunden war. Diese generalisierten Krankheitsbilder zeigen teils einen der Retikulose vom *Letterer-Siwe*schen Typ entsprechenden akuten Verlauf [19, 24, 29], oder sie sind der Lipoidgranulomatose ähnliche chronische Prozesse [19, 24, 41], was auch im Sektions- und histologischen Bild zum Ausdruck kommt. *Engelbreth-Holm* und Mitarbeiter [10] gelangten im Zusammenhang mit der Beobachtung ihrer eigenen 5 Fälle, unter denen vom isolierten eosinophilen Knochengranulom bis zur vollständig entwickelten typischen Lipoidgranulomatose alle Übergänge vertreten waren, zu der Ansicht, dass das eosinophile Granulom die monosymptomatische Variante der Lipoidgranulomatose sei; im Krankheitsbild unterscheiden sie vier Phasen: 1. hyperplastisch-proliferative, 2. granulomatöse, 3. xanthomatöse und 4. fibröse Phase. Gestützt auf ähnliche Beobachtungen hatte *Thannhauser* [48] vorgeschlagen, das eosinophile Granulom und die Lipoidgranulomatose unter der gemeinsamen Bezeichnung »eosinophilxanthomatöses Granulom« zusammenzufassen. Es ist bekannt, dass unter den granulomatösen Erkrankungen des RES solche von lokalisierter, disseminierter und generalisierter, diffuser und herdartiger Erscheinung, von akutem und chronischem Verlauf in gleicher Weise anzutreffen sind [20, 28, 29] und zwischen diesen zahlreiche Übergangsformen vorkommen können. Auch unser Fall Nr. 3 bestätigt, dass das im allgemeinen auf ein oder mehrere Knochenherde lokalisierte eosinophile Granulom die Teilerscheinung einer generalisierten granulomatösen Erkrankung sein kann. Im Fall Nr. 3 waren das histologische Bild der Knochenherde, die günstige Reaktion auf die Röntgenbestrahlung, die Neigung zur Narben- und Knochenbildung, die nach der anfänglichen Nekrose auftrat, für das eosinophile Granulom charakteristisch.

Gleichzeitig entsprechen die Lymphknotenveränderungen einer akuten Retikulose, während die Lungenveränderungen neben Retikulose auch Granulation, etwas Xanthomzellbildung und Vernarbung zeigten und so ein Übergangsbild zur Lipoidgranulomatose aufwiesen. Das klinische Bild zeigte einen subakuten Verlauf, so dass es unter Zusammenfassung des klinischen und pathologisch-anatomischen Bildes berechtigt erscheint, auch Fall 3 als subakute Retikulogranulomatose zu bezeichnen.

Auf Grund der in der Literatur veröffentlichten Fälle von Lipoidgranulomatosen, eosinophilen Granulomen, akuten Retikulosen und zahlreichen Übergangsbildern sowie im Hinblick auf unsere eigenen Beobachtungen schliessen wir uns der Auffassung jener Autoren an, welche diese drei Erkrankungen für verschiedene Erscheinungsformen desselben Krankheitsbildes halten.

Aus dem Bisherigen geht deutlich hervor, dass es nicht immer möglich ist, aus einem einzigen Probeexzisionsmaterial die einzelnen Typen obiger Krankheitsgruppen mit Sicherheit zu diagnostizieren, während die Aufstellung der Prognose erst nach sorgfältiger Erwägung des klinischen Bildes und auch dann nur innerhalb ziemlich weiten Fehlergrenzen möglich ist. Wir haben nur wenige Anhaltspunkte dafür, warum sich einmal ein chronischer, gutartig verlaufender Prozess, ein andermal dagegen ein akuter oder subakuter entwickelt. Zweifellos spielt das Alter des Kranken eine grosse Rolle. Bekanntlich treten die typischen akuten Retikulosen in einem hohen Prozentsatz der Fälle bei Säuglingen unter einem Jahr auf, die chronischen Lipoidgranulomatosen grösstenteils bei älteren Kindern und Erwachsenen, die subakut verlaufenden Bilder jedoch hauptsächlich bei Kindern im Alter von 1—4 Jahren. Die Ursache dieser Unterschiede ist nach *Haranghy* [20] in der Neigung des RES der Säuglinge und Kinder zu einer speziellen Reaktion zu suchen. Es gibt natürlich auch Ausnahmen, wie z. B. *Wätjens* [52] Fall eines 10 Monate alten Säuglings, dessen Erkrankung einen verhältnismässig verzögerten Verlauf aufwies, oder die Beobachtungen von *Endes* [9] an Personen im Alter von 15, 18 und 24 Jahren mit akuter Retikulose. Auch diese Ausnahmen zeigen jedoch, dass ausser dem Alter auf die Reaktionen des RES auch noch zahlreiche andere Faktoren von Einfluss sind. Zur Erkennung dieser Faktoren bedarf es indessen weiterer Beobachtungen und Forschungen.

Zusammenfassung

Drei Fälle systematischer Retikulogranulomatose mit subakut-subchronischem Verlauf werden mitgeteilt.

Aus diesen Fällen können folgende Schlüsse gezogen werden :

1. Im Säuglings- und Kleinkindalter kommen Retikulogranulomatosen vor, die zwischen der Retikulose vom *Letterer*schen Typ und der Lipoidgranulomatose gleichsam eine Übergangsform darstellen.

2. Von der *Letterer*schen akuten Retikulose unterscheiden sie sich darin, dass sie chronisch verlaufen und in Granulomatose übergehen ; von der lipoiden Granulomatose zeigen sie

in der Hinsicht einen Unterschied, dass nur geringe Neigung zur Vernarbung, dagegen ausgeprägte Neigung zur Nekrose besteht.

3. Das eosinophile Granulom des Knochens ist nur in einem Teil der Fälle ein gutartiger lokalisierter Prozess, seltener — wie dies auch sehr spärliche, durch Sektion bestätigte Literaturangaben bezeugen — die Teilerscheinung eines generalisierten granulomatösen Prozesses.

4. In den demonstrierten Fällen wird die Lipoidspeicherung völlig in den Hintergrund gedrängt; diese Tatsache ist gleichzeitig geeignet, die Auffassung zu unterstützen, dass die Lipoidspeicherung bei der Lipoidgranulomatose eine sekundäre und nicht primäre Erscheinung ist.

5. Zwischen der akuten reaktiven Retikulose und der Lipoidgranulomatose lassen sich Übergangsbilder beobachten; in diese Gruppe gehört auch das generalisierte eosinophile Granulom. Alle diese Krankheitsprozesse lassen sich in eine Gruppe einordnen. In der Erscheinungsform des Krankheitsbildes spielt scheinbar das Alter des Kranken eine Rolle, da akute Retikulosen am ehesten im Säuglingsalter, die mit vorübergehender Granulomatose verbundenen Bilder vor allem im Kleinkindesalter, die typischen lipoiden Granulomatosen jedoch insbesondere bei älteren Kindern und Erwachsenen aufzutreten pflegen. Die Ursache dieser Verschiedenheit ist vielleicht auf den sich mit dem Alter verändernden Reaktionstyp des retikuloendothelialen Systems zurückzuführen. Daneben kann naturgemäss auch die aus anderen Gründen eintretende Reaktionsveränderung des RES in Frage kommen, deren Ursache und Wesen jedoch vorläufig unbekannt sind.

LITERATUR

1. **Abrikosoff, A. I.:** (1929) Über den Begriff der «atypischen Lymphogranulomatose». Virch. Arch. *275*, 505—155. — **Abrikosoff, A. I. u. Wulf, G.:** (1929) cit. Lazowsky, J. M.: Über eine systembezogens blastomartige Hyperplasie des Retikuloendotheliums (sog. Reticuloendotheliom). Virch. Arch. *288*, 631—640. — 3. **Abt, A. F u. Denenholz, E. J.:** (1936) *Letterer-Siwe's* disease. (Splenohepatomegalie Associated with Widespread hyperplasia of non lipoid-storing macrophags; discussion of the so-called reticulo-endotheliosis) Am. J. Dis. Child. *51*, 499—522.— 4. **Аринкин, М. Й.:** (1926) зит. **Абрикосов, А. И.:** (1950) Основы частой патологической анатомии. Москва. Медгиз.— 5. **Borissowa, A.:** (1903) Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. Virch. Arch. *172*, 108—158. — 6. **Böhne C., u. Huismans, L.:** (1932) Beiträge zur Kenntnis der leukämischen Retikulose. Virch. Arch. *283*, 575—592. — 7. **Chester, W.:** (1931) Über Lipoid Granulomatose. Virch. Arch. *279*, 561—602. — 8. **Claireaux, A. E. u. Lewis, J. C.:** (1950) Reticuloendothelial granuloma: a review with a report of a case of Letterer-Siwe disease. Arch. Dis. Childhood. *25*, 142—150. — 9. **Eiserth, P.:** (1944) A reticulosisokról. (Über die Retikulosen. Orvosképzés *2*, 145—147. (Ung.)— 10. **Engelbreth-Holm, J., Teilum, G. u. Christensen, E.:** (1944) Eosinophil granuloma of bone — Schüller-Christians disease. Act. Med. Scand. *118*, 292—312. — 11. **Farber, S.:** (1941) The Nature of «solitary or eosinophilic granuloma» of bone. Am. J. Path. *17*, 625—626.— 12. **Foot, N. Ch.:** (1948) Identification of tumours. London. — 13. **Foot, N. Ch. u. Olcott, Ch. T.:** (1934) Report of a case of non lipoid histiocytosis (reticuloendotheliosis) with autopsy. Am. J. Path. *10*, 81—96. 14. **Fodor, Gy. I.:** Ritkább szájűri daganatok. (Seltene Geschwüre der Mundhöhle.) Fogorvosi Szemle *1*. (Ung.) — 15. **Frankl, Z.:** (1953) Eosinophil granuloma az állkapocsban. (Eosinophiles Granulom im Unterkiefer.) Gyermekgyógyászat *4*, 372—376. — 16. **Fresen, O.:** (1953) Die retothelialen Hämoblastosen. Virch. Arch. *323*, 313—350. — 17. **Glanzmann, E.:** (1940) Infektiöse Retikuloendotheliose (Abt-Letterer-Siwe'sche Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian. Ann. Paediat. *55*, 1—8. — 18. **Guizetti, H. U.:** (1931) Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des retikuloendothelialen Apparates im Kindesalter. Virch. Arch. *282*, 194—208. — 19. **Hansen, P. B.:** (1949) The relationship of Hand-Schüller-Christian's, Letterer-Siwe's disease and eosinophilic granulomas of bone. Acta Radiol. *32*, 89—112. — 20. **Haranghy, L.:** (1938) A reticuloendothelialis rendszer kórbonctana. (Pathologische Anatomie des retikuloendothelialen Systems.) A Magyar Path. Társ. Munkálatai *7*, 9—33. (Ung.) — 21. **Haranghy, L.:** (1943) Lipoidgranulomatose der Weichteile. Acta Medica Universitatis Francisco-Josephina. Kolozsvár *3*, 64. — 22. **Israels, M. C. G.:** (1953) The reticuloses. Lancet *265*, 525—530. — 23. **Jaffe, H. L. u. Lichtenstein, L.:** (1940) Eosinophilic granuloma of bone. Arch. Path. *37*, 99—118. — 24. **Kintzen, W. u. Weber, R.:** (1951) Das generalisierte eosinophile Granulom. Ann. Paediat. *177*, 329—354. — 25. **Korpássy, B., Sztanojevits, A., Koltay, M.:** (1954) A preliminary study on experimental haemoblastosis produced in rats by tannic acid. Acta Morphologica *4*, 91—102. — 26. **Краевский, Н. А.** и **Неменова, Н. М.** (1952) Острый лейкоз. Ар. Пат. *14*, 21—32. — 27. **Letterer, E.:** (1924) Aleukämische Retikulose. Frankfurter Ztschr. Path. *30*, 377—394. — 28. **Letterer, E.:** (1938) Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lipoi-

dosen. Verh. Ges. Verdau. Stoffwechselkrkh. *14*, 12—51. — 29. **Lichtenstein, L.:** (1953) Histiocytosis «X.» Arch. Path. *56*, 84—102. — 30. **Otani, S. u. Ehrlich, J.. C.:** (1940) Solitary granuloma of bone Stimulating primary neoplasm. Am. J. Path. *16*, 479—490. — 31. **Pinkus, H., Copps, L. A., Custer, S. u. Epstein, S.:** (1949) Reticulogranuloma. Am. J. Dis. Child. *77*, 503—519. — 32. **Puhr, L.:** (1931) Über Geschwülste und geschwulstartige Bildungen des Retikuloendothels. Klin. Wchnschr. *10*, 1631—1633. — 33. **Robb—Smith, A. H. T.:** (1938) Reticulosis and reticulosarcoma: a histological classification. J. Path. Bact. *47*, 457—480. — 34. **Ross, J. M.:** (1933) The pathology of the reticular tissue illustrated by two cases of reticulosis with splenomegaly and a case of lymphadenoma. J. Path. Bact. *37*, 311—329. — 35. **Schabad, L. M. u. Wolkoff, K.:** (1932) Über aleukämische Retikulose und ihre blastomatöse Form. Zieglers Beitr. *90*, 285—303. — 36. **Schaffer, E. L.:** (1949) Nonlipid reticuloendotheliosis: Letterer-Siwe's disease. A report of three cases. Am. J. Path. *25*, 49—84. — 37. **Schäfer, G.:** (1953) Generalisierte essentielle Retikulohystiozytose. Virch. Arch. *323*, 269—281. — 38. **Schneider, J. u. Berki, E.:** Letterer-Siwe betegség eset. (Ein Fall der Letterer-Siwe'schen Krankheit.) Gyermekgyógyászat. *5*, 60—63. (Ung.) — 39. **Schultz, A., Wermbter, F. u. Puhl, H.:** (1924) Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämopoetischen Apparates. (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates. (Virch. Arch. *252*, 519—549. — 40. **Siwe, A. S.:** (1953) Die Retikuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. Ztschr. Kinderh. *55*, 212—247. — 41. **Skorpil, F.:** (1946) Zur Geschichte, Klinik und pathologischen Anatomie des eosinophilen Granuloms. Schweiz. Ztschr. Path. Bact. *9*, 233—255. — 42. **Sternberg, C.:** (1931) Zur Frage der sog. atypischen Lymphogranulomatose. Zieglers Beitr. *85*, 257—271. — 43. **Sternberg, C.:** (1936) Lymphogranulomatose und Retikuloendotheliose. Ergebn. allg. Path. path. Anat. *30*, 1—76. — 44. **Sundelius, H.:** (1936) Zur Kenntnis der Lipoidosen, speziell vom Typus Schüller-Christian. Acta Med. Scand. *87*, 402—441. — 45. **Swirtschewskaja, B.:** (1928) Über leukämische Retikuloendotheliose. Virch. Arch. *267*, 456—476. — 46. **Соболева, Н. И.** и **Рябинкина, А. И.:** (1953) К вопросу об этиологии и патогенезе болезни Таратинова (эозинофильная гранулома костей, или доброкачественная костномозговая ретикулома с эозинофильней). Арх. Пат. *15*, 37—46. — 47. **Taratynow, N.:** (1914) Zur Frage über die Beziehungen zwischen lokaler Eosinophilie und Scharko-Leydenschen Kristallen. Frankfurter Ztschr. Path. *15*, 284—296. — 48. **Thannhauser, S. J.:** (1947) Eosinophilic granuloma of the bone. J. A. M. A. *134*, 1437—1438. — 49. **Tschistowitsch, Th. u. Bykowa, O.:** (1928) Retikulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. Virch. Arch. *267*, 91—106. — 50. **Uehlinger, E.:** (1929) Aleukämische Retikulose, Zieglers Beitr. *83*, 719—746. — 51. **Wallgren, A.:** (1940) Systemic reticuloendothelial granuloma. (Nonlipid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease.) Am. J. Dis. Child. *60*, 471—500. — 52. **Wätjen, J.:** (1935) Beitrag zur Kenntnis des Morbus Schüller-Christian. Zieglers Beitr. *96*, 443—465.

ОСОБЫЕ УЗЕЛКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ДЬ. СИНАИ, и Х. ЕЛЛИНЕК

Авторы сообщают четыре случаи системного ретикулограмматоза подострого-субхронического течения.

На основе данных случаев авторы пришли к следующим выводам:

I. В грудном и молодом детском возрасте встречаются такие ретикулограмматозы, которые как-будто представляют переходную форму между ретикулозом типа Леттерер и липоидным грануломатозом.

II. Данные болезни отличаются от острой ретикулозы Леттерера тем, что они имеют хроническое течение и переходят в грануломатоз; в различие от липоидной грануломатозы у них проявляется мало склонности к рубцеванию, а напротив, они показывают выраженную склонность к некрозу.

III. Эозинофильная гранулома костей является лишь в одной части случаев ограниченным доброкачественным процессом, она реже — на что имеются также весьма малочисленные подтвержденные вскрытиями литературные сообщения — является частным явлением генерализированного узелкового процесса.

IV. В изложенных авторами случаях накопление липоидов совершенно оттесняется на задний план. Этим фактом подтверждается то мнение, что при липоидном грануломатозе накопление липоидов представляет собой не первичное, а вторичное явление.

V. От острого реактивного ретикулоза до липоидного грануломатоза можно наблюдать переходные картины болезни ; в эту группу относится также и генерализованная эозинофильная гранулома. Все эти патологические процессы нозологически относятся в одну группу. В форме проявления картины болезни играет, по всей вероятности, возраст больного известную роль, так как острый ретикулоз появляется больше всего в грудном возрасте, картины переходного грануломатоза чаще всего в молодом детском возрасте, а типичные липоидные грануломатозы скорее всего в старшем детском возрасте и еще позднее. Разница состоит, может быть, в меняющемся с возрастом типе реакции ретикуло-эндотелиальной системы. Наряду с этим можно конечно говорить об изменении реакции ретикуло-эндотелиальной системы, возникающем из-за других причин, однако, сущность и причина этих изменений нам пока еще неизвестны.

Gyula *Szinay*, Budapest, IX., Üllői út 93. Ungarn.
Harry *Jellinek*, Budapest, IX., Üllői út 93. Ungarn.

Institut für pathologische Anatomie der medizinischen Universität, Pécs
(Vorstand: Prof. G. Romhányi)

ÜBER DIE SUBMIKROSKOPISCHE STRUKTUR DER ELASTISCHEN FASERN

Gy. Romhányi

(Eingegangen am 4. September, 1954)

Unsere Kenntnisse über die feinere Struktur der elastischen Fasern wurden in den letzten Jahren insbesondere durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wesentlich gefördert. Besonders bedeutend für die Erforschung der chemisch-strukturellen Organisation der elastischen Fasern erwies sich die von *Baló* und *Banga* entdeckte und von *Banga* in kristallinischer Form hergestellte spezifisch elastolytisch wirkende Pankreas-Elastase. Nach den elektronenmikroskopischen Beobachtungen bestehen die elastischen Fasern aus längsorientierten elementaren Fibrillen, die in eine elektronenmikroskopisch homogene Grundsubstanz eingebettet sind. Wegen der elektronstreuenden Beschaffenheit der Kittsubstanz konnten die fibrillären Komponenten der elastischen Fasern erst nach einer durch Elastase oder durch Ultraschallbehandlung bewirkte Entfernung der Grundsubstanz sichtbar gemacht werden. An den fibrillären Bestandteilen der elastischen Fasern haben *Schwarz* und *Dettmer* (1953) eine elektronenmikroskopisch den kollagenen Fasern ähnliche Querstreifung beobachtet. Bei Silberimprägnation zeigten diese Fibrillen in elektronenmikroskopischen Bild nur einen oberflächlichen, also den retikulären Fibrillen entsprechenden Imprägnationstyp, wogegen die kollagenisierten Fibrillen einen, die D-Scheiben durchdringenden Imprägnationstyp aufweisen. Kurz vorher berichtete *Schwarz* (1954) über die Altersveränderungen der elastischen Fasern der menschlichen Aorta, bei welchen sich, auch dem Imprägnationstyp nach, eine fortschreitende Kollagenisierung der Elementarfibrillen der elastischen Fasern nachweisen liess. Für eine Beziehung zwischen elastischen Fasern und kollagenen Fasern schienen schon die älteren polarisationsoptischen Befunde von *W. J. Schmidt* zu sprechen, nach denen die elastischen Fasern, wenn sie überhaupt Doppelbrechung aufweisen, ihren optischen Charakter nach Phenolbehandlung umkehren, also den präkollagenen, bzw. kollagenen Fasern ähnliches Verhalten aufweisen. Es tauchte also, aus zwei verschiedenen Untersuchungsrichtungen, die Frage einer chemisch-strukturellen Verwandtschaft zwischen den fibrillären Komponenten der kollagenen und jenen der elastischen Fasern auf.

Tatsächlich scheint heute die Frage der Natur der fibrillären Komponenten der elastischen Fasern und deren Beziehung zu der spezifischen Grundsubstanz in der Strukturforschung der elastischen Fasern im Vordergrund zu stehen. Sind die fibrillären Komponenten der elastischen Fasern wirklich von kollagener, bzw. präkollagener Natur? Beschränkt sich die spezifisch elastolytische Wirkung der Elastase nur auf die elektronenoptisch homogene Grundsubstanz, sind also die fibrillären Bestandteile der elastischen Fasern elastaseresistent, oder werden auch die submikroskopischen fibrillären Bestandteile mitverdaut? Eben in dieser Beziehung sind die Befunde der elektronenmikroskopischen Untersuchungen einander widersprechend. *Schwarz* und *Dettmer* fanden, dass die fibrillären Bestandteile der elastischen Fasern nach Elastasewirkung erhalten blieben, sich also elastaseresistent erwiesen. Sie behaupten, dass sich die spezifisch elastolytische Wirkung nur auf die elektronenoptisch homogene Grundsubstanz beschränkt und die fibrillären Komponenten unberührt lässt. An mit Resorzin-Fuchsin gefärbten Präparaten sahen diese Autoren bei elektronenmikroskopischer Beobachtung Bilder, die dafür sprachen, dass sich die spezifische Elasticafärbung auf die Grundsubstanz lokalisiert. Auf Grund ihrer Beobachtungen führen *Schwarz* und *Dettmer* eine scharfe Trennung zwischen zwei Strukturbestandteilen der elastischen Fasern durch und unterscheiden : *a)* eine im engeren Sinne als «Elastin» definierbare elektronenmikroskopisch homogene Grundsubstanz, von welcher die spezifische Färbung der elastischen Fasern abhängig ist und welche allein bei Elastasewirkung aufgelöst und entfernt wird, *b)* fibrilläre Komponenten, welche den kollagenen Fasern ähnliche Querstreifung, jedoch einen für die retikulären Fasern charakteristischen Imprägnationstyp aufweisen und die sich der Elastasewirkung gegenüber als resistent erweisen. Da nach diesem Strukturbild die fibrillären Bestandteile der elastischen Fasern auch nach enzymatischer Entfernung der Grundsubstanz in ihrer Kontinuität erhalten bleiben, so scheint in der Erhaltung der Strukturellen Stabilität der Grundsubstanz keine Rolle zuzukommen.

Die elektronenmikroskopischen Beobachtungen von *Lansing*, *Rosenthal* und *Dempsey* (1952), die feststellten, dass nach Elastasewirkung an durch Methanolextraktion und 0,1 M NaOH-Hydrolyse hergestellten gereinigten «Elastin»-Präparaten nicht nur die interfibrilläre Matrixsubstanz, sondern auch die fibrillären Komponenten aufgelöst werden, stehen im Gegensatz zu den, die chemisch-strukturelle Organisation der elastischen Fasern betreffenden Befunden und Ausführungen von *Schwarz* und *Dettmer*. Die erstgenannten Autoren nahmen also an, dass die zwei Komponenten : Matrix und fibrilläre Bestandteile im Elastin chemisch nahe verwandt, oder identisch sind und sich nur in ihrer molekulären Orientation unterscheiden. Ein ähnliches Schema der chemisch-strukturellen Organisation der elastischen Fasern wurde auf Grund chemischer Untersuchungen des enzymatischen Abbauvorganges an gereinigten Elastinpräparaten von *Hall*, *Reed* und *Tunbridge* (1952) unter der Annahme vorgeschlagen, dass die Polysaccharid-Schwefelsäure-Komplexe nicht nur als interfibrillär gelagerte Matrixsubstanz vorhanden sind, sondern auch in die fibrilläre Proteinstruktur mit eingebaut sind, also in dem Polymerisationsprozess der Fibrillenbildung und in der Stabilisierung der Grundstruktur der elastischen Substanz eine wesentliche Rolle spielen. Elastase ist kein proteolytisches Ferment *(Banga)* und wird von *Hall* und Mitarbeitern als Mucase bezeichnet, welches Enzym Protein-Polysaccharidverbindungen spaltet und nicht nur zum enzymatischen Abbau der interfibrillären Grundsubstanz, sondern gleichzeitig zum Kollaps der Grundstruktur der elastischen Substanz führt.

Bezüglich der Innenstruktur der elastischen Fasern besteht also ein grundlegender Unterschied zwischen den Auffassungen von *Schwarz* und *Dettmer* einerseits, und jenen von *Lansing* und Mitarbeitern, sowie *Hall* und Mitarbeitern andererseits. *Banga* versuchte diese Widersprüche auf Grund eigener neueren Befunde über das merkwürdige Verhalten von thermal kontrahierten kollagenen Fasern dem enzymatischen Abbau gegenüber, zu erklären. *Banga* (1953) machte die Beobachtung, dass thermal kontrahierte kollagene Fasern durch Elastase rasch und restlos aufgelöst werden, wogegen unkontrahierte Fasern sich gegen Elastasewirkung völlig resistent erweisen und wies darauf hin, dass hierdurch die erwähnten Widersprüche erklärt werden könnten : die kollagenen fibrillären Komponenten der elastischen Fasern müssten sich nämlich bei Elastasewirkung, je nachdem es sich um thermal kontrahiertes oder nicht kontrahiertes Material handelt, verschiedentlich verhalten. Mit dieser Annahme scheint es zu übereinstimmen, dass *Schwarz* und *Dettmer* in ihrem nicht hitzbehandelten Material elastaseresistente Fibrillen beobachteten, während *Lansing* und Mitarbeiter, sowie *Hall* und Mitarbeiter an gereinigten Elastinpräparaten, bei welchen durch das übliche Präparationsverfahren thermale Kontraktion der fibrillären Komponenten der elastischen Substanz zu erwarten ist, die Auflösung der fibrillären Elemente feststellten. Gegen diese Erklärung von *Banga* hegen *Hall*, *Tunbridge* und *Wood* (1953) Bedenken und weisen darauf hin, dass *Schwarz* und *Dettmer* zwecks der Entfernung kollagener Fasern aus ihrem Untersuchungsmaterial keine entsprechenden Massnahmen trafen, obwohl dies für die Beurteilung dieser Frage bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen notwendig gewesen wäre, ferner, dass diese Autoren ihre enzymatischen Untersuchungen nicht

bei optimalen pH-Verhältnissen durchführten. Jedenfalls halten *Hall* und Mitarbeiter die Beobachtung von *Banga* über die enzymatische Auflösung von thermal kontrahierten kollagenen Fasern für einen wichtigen Umstand, welcher bei der weiteren Strukturforschung der elastischen Fasern besondere Beachtung erfordert.

Die enzymchemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen brachten also eine weitgehende Aufklärung über die innere Struktur der elastischen Fasern. Ein gewisser, bisher unaufgeklärter Gegensatz scheint jedoch zwischen den elektronenmikroskopisch nachgewiesenen fibrillären Innenstruktur der elastischen Fasern und ihrem polarisationsoptischen Verhalten zu bestehen. Es ist nämlich auffällig, dass sich die elastischen Fasern, trotz ihrer fibrillären Innenstruktur, im ungedehnten Zustande optisch meist isotrop verhalten, oder nur ganz schwache positive Doppelbrechung aufweisen *(Schmidt)*. Beim Vorhandensein einer fibrillären Innenstruktur könnte dieses Verhalten theoretisch zwar durch das Fehlen von Brechungsunterschieden zwischen fibrillärer Komponente und interfibrillärer Substanz erklärt werden. In diesem Fall dürfte dann auch vom Inbibitionsverfahren, das sich für die Aufklärung vieler komplexen Strukturen besonders geeignet erwies, kein wesentlicher Erfolg erwartet werden. Der auffällig hohe Brechungsindex der elastischen Fasern (1,534) lässt bei der polarisationsoptischen Untersuchung allerdings daran denken, dass bei der weitgehenden Maskierung der fibrillären Innenstruktur der elastischen Fasern solche Faktoren mit im Spiel sein können. Jedenfalls steht es fest, dass sich die elastischen Fasern als nicht besonders geeignete Objekte für die polarisationsoptische Strukturanalyse erwiesen und daher die polarisationsmikroskopischen Untersuchungen bisher nicht wesentlich zur Aufklärung der feineren Struktur der elastischen Fasern beitragen konnten.

Die eigenen polarisationsmikroskopischen Untersuchungen über die submikroskopische Struktur der elastischen Fasern gingen von der Beobachtung aus, dass die elastischen Fasern nach Anilinbehandlung eine intensive negative Doppelbrechung zeigen. Diese Reaktion erwies sich als weitgehend charakteristisch für die elastischen Fasern, deutete gleichzeitig auf eine spezifische Innenstruktur derselben und gewährte, in Verbindung mit enzymatischen Versuchen, tieferen Einblick in ihre feinere Struktur.

Material und Methode

Es wurde in Formol fixiertes menschliches Material (Aorta, Carotis, Subclavia, Iliaca) aus verschiedenen Lebensaltern untersucht. Die Untersuchungen wurden überwiegend an Paraffinschnitten durchgeführt, vergleichsweise fanden jedoch auch Gefrierschnitte aus formolfixiertem Material Verwendung. Zur Sicherung der gleichmässigen Reaktionsbedingungen wurden sowohl die Anilinreaktion, wie auch die Elastasebehandlung an unaufgezogenen Schnitten ausgeführt. Hierzu wurden Paraffinschnitte in Xylol aufgefangen und durch Alkoholreihe in Wasser gebracht.

Anilinreaktion. — Die Schnitte wurden aus dem Wasser auf Objektträger aufgezogen, mit Filtrierpapier abgetrocknet und nach Alkoholbehandlung mit Terpineol aufgeklärt und in

Terpineol-Anilin-Mischungen mit steigender Anilinkonzentration (von 10% bis 80%igem Anilingehalt), bzw. in reinem Anilin eingeschlossen. Für Dauerpräparate wurden die Schnitte mit entsprechendem Anilingehalt in Canadabalsam eingeschlossen. In den auf diese Weise hergestellten Präparaten zeigten die elastischen Fasern eine prompte Reaktion. Wenn die Paraffinschnitte in der üblichen Weise auf Objektträger aufgezogen und getrocknet waren, wurden sie nach Deparaffinierung in Xylol mit Xylol-Anilinmischungen behandelt und mit vershiedenem Anilingehalt in Canadabalsam eingeschlossen. Bei diesem Verfahren ging die Reaktion der elastischen Fasern langsamer vor sich und erforderte eine im allgemeinen ungefähr einstündige Behandlung mit den Xylol-Anilinmischungen.

Die *Phenolreaktion* wurde mit steigenden Konzentrationen von Phenol in Xylol durchgeführt.

Elastasebehandlung. — Es wurde aus Kalbspancreas nach *Banga* hergestelltes Präparat in 250- und 500 facher Endverdünnungen in sekundärer Phosphatlösung verwendet.* Nach verschiedener Einwirkungsdauer der Enzymlösung bei 37° C wurden die Schnitte nach Auswaschen in der beschriebenen Weise entweder mit Anilin, bzw. Phenol behandelt, oder mit Resorzinfuchsin oder Orezin gefärbt.

Die Anilinreaktion der elastischen Fasern und ihre strukturelle Erklärung

Die elastischen Fasern zeigen bei Anilinreaktion eine auf ihre Länge bezogene intensive negative Doppelbrechung. In Abb. 1 sieht man das, den positiven (dunklen) glatten Muskelfasern der Media entgegengesetzte optische Verhalten der negativen (hellen) elastischen Fasern. Untersucht man die Präparate in steigenden Anilinkonzentrationen (Abb. 2), so bemerkt man schon bei 20%igem Anilingehalt die schwach negativ doppelbrechenden elastischen Fasern, deren Anisotropie sich bei höheren Konzentrationen immer mehr steigert. Im Gegensatz zu den elastischen Fasern behalten die glatten Muskelfasern auch in reinem Anilin ihre positive Doppelbrechung. Die kollagenen Fasern zeigen ein verschiedentliches Verhalten. Bei feineren Fasern sinkt die initiale positive Doppelbrechung bis zur Isotropie, die dickeren Fasern der Adventitia weisen auch in reinem Anilin meist noch eine schwache positive Doppelbrechung auf, nur Ausnahmsweise zeigen einige Fasern einen Umschlag in schwache negative Doppelbrechung. Das unterschiedliche Verhalten der kollagenen Fasern bei der Anilinreaktion wurde jedoch in diesen Untersuchungen systematisch nicht verfolgt. Aus Abb. 2, welche das optische Verhalten der elastischen und kollagenen Fasern bei steigenden Anilinkonzentrationen zeigt, ist zu ersehen, dass die elastischen Fasern eine viel grössere Affinität zur orientierten Assoziation von Anilinmolekülen zeigen, als die kollagenen Fasern.

Die Anilinreaktion weist also eine ziemlich weitgehende Spezifität für die elastischen Fasern auf. Der optische Effekt, d. h. die starke negative Doppelbrechung der elastischen Fasern bei Anilinbehandlung, deutet auf eine topochemische Reaktion und ist als die Folge einer orientierten Assoziation von

* Das von Prof. *Banga* freundlichst überreichte gereinigte Elastase-Präparat — wofür auch an dieser Stelle aufrichtiger Dank ausgesprochen sei — zeigte in der Konzentration 4 mg/ml dieselbe Wirkungsstärke, wie unser ungereinigtes Enzym-Präparat bei 250facher Endverdünnung.

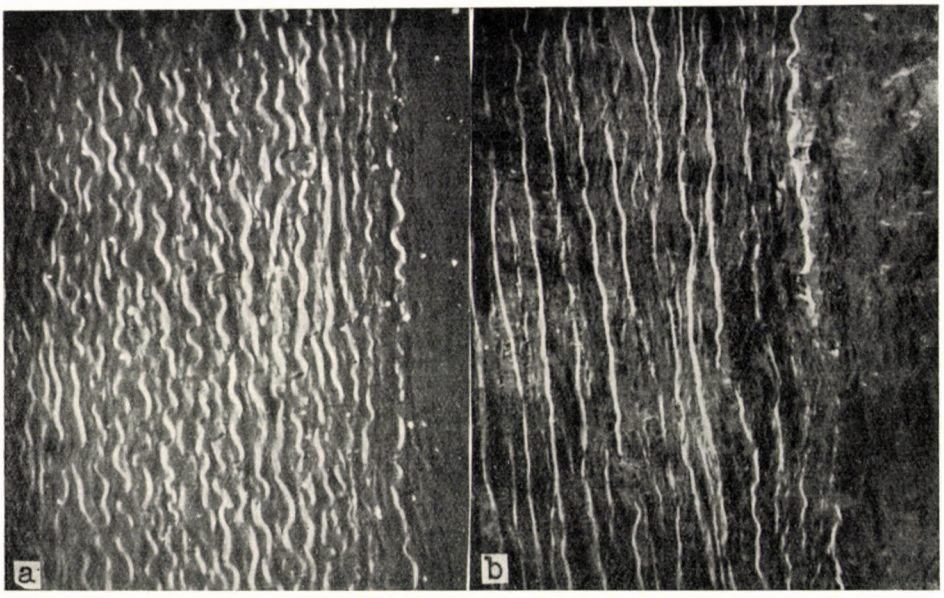


Abb. 1. Anilinreaktion der Aorta eines Neugeborenen *(a)* und einer 30jährigen Frau *(b)*. Von den hellen negativ doppelbrechenden elastischen Fasern heben sich die positiv doppelbrechenden (schwarzen) Muskelfasern deutlich ab. Man beachte die starke Welligkeit der elastischen Fasern bei *a*, gegenüber dem abgeflachten Verlauf derselben in *b*

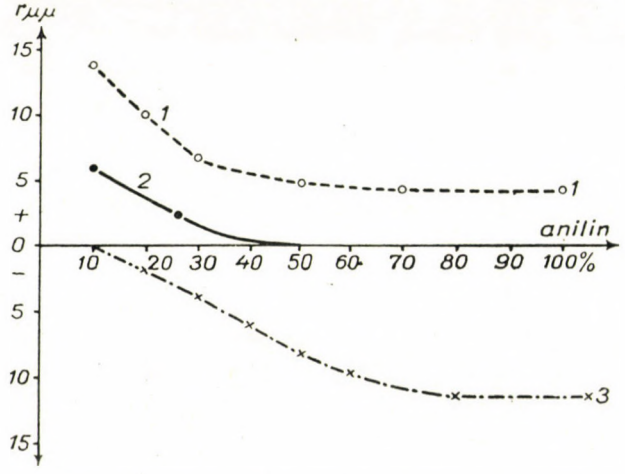


Abb. 2. Doppelbrechungskurve von elastischen und kollagenen Fasern bei steigenden Anilinkonzentrationen. — 1. Dickere kollagene Fasern der Adventitia. — 2. Feinere kollagene Fasern der Intima. — 3. Elastische Fasern der Media

Anilinmolekülen auf orientierten Strukturbestandteilen in den elastischen Fasern anzusehen. Welche Strukturbestandteile der elastischen Fasern hierzu in Frage kommen, werden wir erst an Hand später noch zu besprechender Beobachtungen erläutern können. Zunächst können wir die orientierte Anlagerung der Anilinmoleküle auf orientierte Strukturbestandteile der elastischen Fasern mit der Phenolreaktion der kollagenen Fasern, von welcher angenommen wird, dass sich die Phenolmoleküle in Querschichten orientiert auf die Elementarfibrillen auflagern und so den Umschlag der Anisotropie der Fasern herbeiführen, vergleichen. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei der Anilinreaktion der elastischen Fasern um eine ähnliche, also schichtweise orientierte Assoziation von Anilinmolekülen auf fibrilläre Strukturen, weshalb die eintretende negative Doppelbrechung als ein Zeichen von submikroskopischen fibrillären Strukturen in den elastischen Fasern angesehen werden darf.

Das Verhalten der Anilinreaktion nach Elastasebehandlung

Für die strukturelle Deutung der Anilinreaktion der elastischen Fasern waren die Beobachtungen nach Elastasewirkung von Bedeutung. Es zeigte sich, dass die Anilinreaktion der elastischen Fasern nach Enzymwirkung rasch schwächer wird und bald völlig verschwindet. Elastase zerstört also dieselbe submikroskopische Struktur der elastischen Fasern, welche zur orientierten Assoziation der Anilinmoleküle fähig ist. Da die Stärke der Anisotropie mit grosser Genauigkeit bestimmt werden kann, ergab sich die Möglichkeit, den Reaktionsablauf des fermentativen Strukturabbaues der elastischen Fasern quantitativ zu verfolgen. Die Möglichkeit der quantitativen Verfolgung des enzymatischen Strukturauflösungs-Prozesses der elastischen Fasern darf wohl als ein methodischer Vorteil angesehen werden. Bisher war dies nur mittels Elasticafärbung möglich, wobei aber die intermediären Phasen des Reaktionsablaufes quantitativ nicht erfasst werden konnten. Durch die quantitative Bestimmung der Anisotropie bei der Anilinreaktion wurde es möglich, genauere Beobachtungen über die enzymatische Verdaulichkeit der elastischen Fasern zu machen. Abb. 3 zeigt den Reaktionsablauf der enzymatischen Strukturauflösung der elastischen Fasern der Subclavia einer 54jährigen Frau. Abb. 4 wiedergibt denselben Reaktionsablauf in einer Bildserie, wo man nach 48 Minuten den völligen Schwund der anilinreagierenden elastischen Fasern sieht. Die positive Doppelbrechung der glatten Muskelfasern blieb dabei unverändert.

Aus den bisherigen Beobachtungen können wir auf folgende Strukturverhältnisse in den elastischen Fasern folgern:

Die elastischen Fasern enthalten submikroskopische, längsorientierte fibrilläre Strukturen, welche durch die orientierte Assoziationsfähigkeit von Anilin ausgezeichnet sind. Die strukturspezifische Assoziation von Anilin kann

bei polarisationsmikroskopischer Untersuchung durch die intensive negative Doppelbrechung der Fasern erkannt werden. Die Strukturspezifität der Anilinreaktion der elastischen Fasern ergibt sich aus der Beobachtung, dass diese

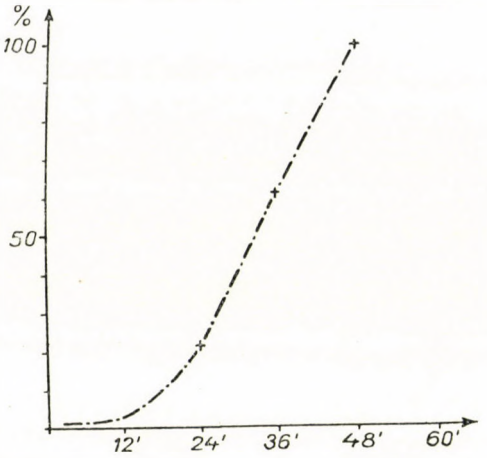


Abb. 3. Quantitativer Verlauf der Elastolyse der elastischen Fasern in der Subclavia einer 54-jährigen Frau. Die Kurve zeigt die prozentuale Abnahme der Doppelbrechnungsstärke bei Anilinreaktion, bei welcher nach 48 Minuten völliger Schwund der Anisotropie der elastischen Fasern zu beobachten ist

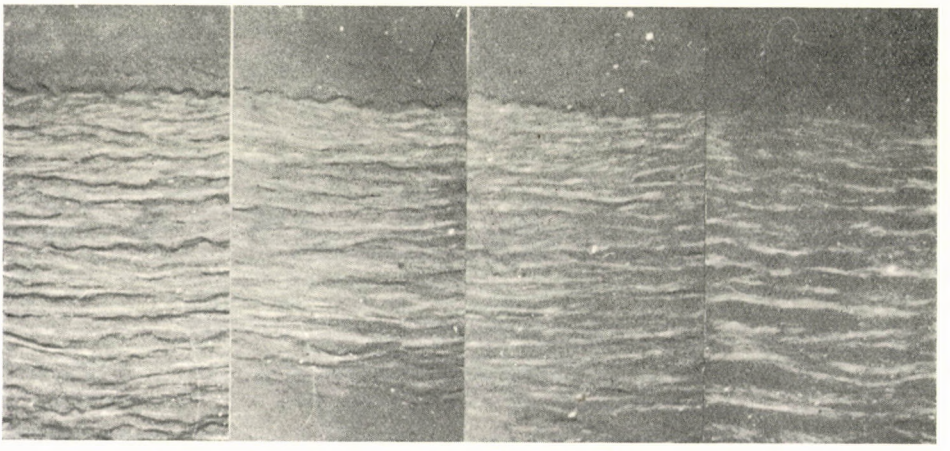


Abb. 4. Die Bildserie widergibt den in Abb. 3 dargestellten elastolytischen Prozess nach 12, 24, 36, bzw. 48 Minuten. Anilinreaktion. Allmähliche Abschwächung, bzw. völliger Schwund der auf Schwarz kompensierten negativen elastischen Fasern, schliesslich bleiben nur die positiv doppelbrechenden glatten Muskelfasern der Gefässwand sichtbar

Reaktion nach Elastasebehandlung verschwindet. Die Anilinreaktion ist also an jene Strukturbestandteile gebunden, welche durch Elastase abgebaut werden. Die Beantwortung der Frage, auf welche Strukturbestandteile eigentlich die

Anilinreaktion zu beziehen ist, hängt von der näheren Kenntnis der Elastasewirkung auf die elastischen Fasern ab. Wir sahen aber, dass die Frage, ob Elastase nur die Grundsubstanz, oder auch die fibrillären Komponenten mitverdaut, noch nicht als geklärt betrachtet werden darf. Wir werden später noch sehen, dass weitere polarisationsoptische Befunde eine Grundlage zur Beantwortung der Frage, auf welche Strukturbausteine die Anilinreaktion zu beziehen ist, liefern. Zunächst sei noch auf die Befunde, welche auf eine ganz spezifische Innenstruktur der elastischen Fasern deuten, näher eingegangen.

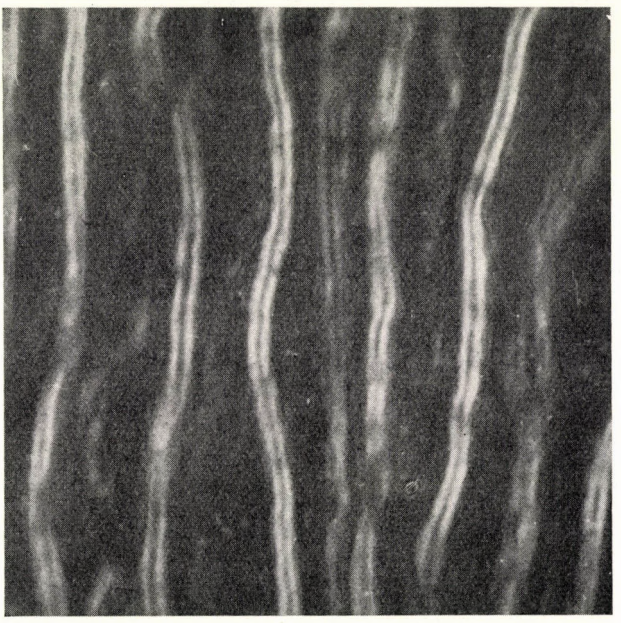


Abb. 5. Elastische Fasern eines Neugeborenen bei Anilinreaktion. Immersionsvergrösserung. In der Achsenmitte der negativ doppelbrechenden elastischen Fasern zeigt sich ein isotroper Kompensationsstreifen

Die spezifische Innenstruktur der elastischen Fasern

Bei weiteren Untersuchungen ergaben sich Befunde, die auf eine submikroskopische spiralige Innenstruktur der elastischen Fasern hindeuten. In dieser Beziehung erwies sich ein an den elastischen Fasern der Neugeborenen und Kindern regelmässig erhobener Befund als wesentlich. Die bei der Anilinreaktion negativen elastischen Fasern zeigten einen zentralen, ihrer Längsachse entlang verlaufenden isotropen Streifen (Abb. 5). Dieses optische Verhalten war regelmässig an jeder Faser zu beobachten, konnte daher nicht mit irgendwelchen optischen Störungsfaktoren erklärt werden. Die schematische

Zeichnung (Abb. 6*a*) zeigt, dass der beobachtete zentrale Streifen keiner echten Isotropie entsprechen kann. Stellt man sich nämlich einen isotropen Streifen von der beobachteten relativen Breite in der Fasermitte vor, so sieht man, dass dieser bei der polarisationsmikroskopischen Untersuchung maskiert bleiben muss, da bei jeder Durchstrahlungsrichtung das polarisierte Licht noch zwei anisotrope Schichten an der vorderen und hinteren Faserhälfte durchdringen müsste. Der beobachtete zentrale isotrope Streifen entspricht also einer

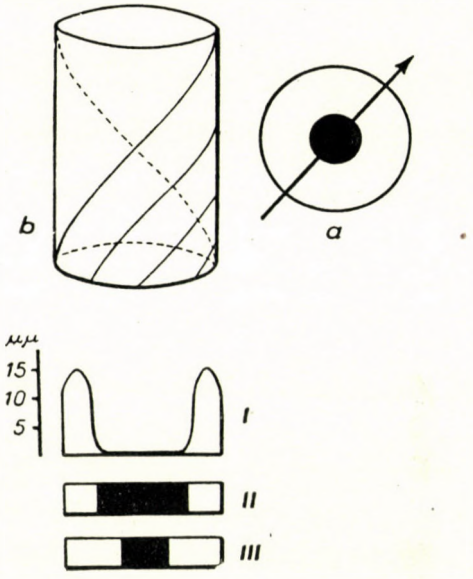


Abb. 6a. zeigt, dass sich in der Fasermitte ein zentraler isotroper Streifen von der eingezeichneten relativen Breite als solcher polarisationsoptisch nicht darstellen lässt, da derselbe bei jeder Durchstrahlungsrichtung von zwei anisotropen Schichten überdeckt ist. — *b* Zylindrischer Körper mit spiraligem Faserverlauf, in der Achsenmitte rechtwinkelige, lateralwärts immer schiefere Überkreuzungen des Faserverlaufes der vorderen, bzw. hinteren Wand. — I. zeigt die optische Funktion eines derartigen Körpers, berechnet auf eine Schichtdicke von 1.000 Å. II. Das entsprechende polarisationsoptische Bild. — III. Das polarisationsoptische Bild der elastischen Faser bei Anilinreaktion

scheinbaren Isotropie, welche durch eine Überkreuzung anisotroper Strukturteile und gegenseitige Kompensation ihrer optischen Wirkung zustande kommt. Dieser Kompensationsstreifen spricht daher für eine Struktur mit schraubigem Verlauf submikroskopischer Fibrillen, wo, bei genügend scharfer Windungsstärke, die submikroskopischen Fibrillen in der Fasermitte sich quer überkreuzend ihre optische Effekte gegenseitig kompensieren und so den isotrop erscheinenden Kompensationsstreifen verursachen. An den lateralen Zonen der Faser, wo die Fibrillenüberkreuzungen immer mehr und mehr spitzwinklig

verlaufen, entsteht keine Kompensation mehr. Die lateralen Zonen der Faser erweisen sich daher als anisotrop.

Diese Strukturverhältnisse lassen sich an einer zylindrischen Röhre mit schraubigem Fibrillenverlauf deutlich veranschaulichen (Abb. 6*b*). Die optische Funktion dieses Modells (berechnet auf Grund des Überkreuzungswinkels der Fibrillen an der vorderen und hinteren Röhrenhälfte, bei einer Schichtdicke von 1000 Å.) ist im Wesen dem Polarisationsbilde der elastischen Fasern gleich, doch zeigt das Modell einen viel breiteren zentralen isotropen Kompensationsstreifen, als die elastischen Fasern. Auf Grund dieser wesentlichen Übereinstimmung des polarisationsoptischen Bildes der elastischen Fasern und der optischen Funktion des Modelles mit spiraligem Fibrillenverlauf darf angenommen werden, dass die elastischen Fasern eine spira-

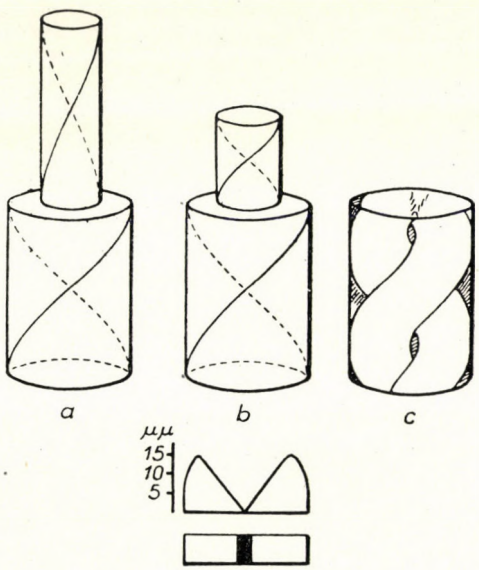


Abb. 7. Die drei möglichen Strukturtypen eines zylindrischen Körpers mit spiraligem Faserverlauf. Bei *a* erfolgt, bei gleicher Windungshöhe sämtlicher Faserschichten, die Überkreuzung in den tiefer gelegenen Schichten nicht mehr rechtwinkelig, weshalb bei diesem Typ kein zentraler Kompensationsstreifen entsteht. — *b:* Gleiche Windungsstärke in sämtlichen Schichten, jedoch abnehmende Windungshöhe der tiefer gelegenen Schichten. — *c:* Zylindrischer Körper, welcher aus zwei umeinander gewundenen Faserbündeln besteht und sich durch gleiche Windungshöhe und Windungsstärke sämtlicher Fibrillen kennzeichnet

lige submikroskopische Innenstruktur besitzen. Der Unterschied zwischen dem Bilde der elastischen Fasern und der optischen Funktion des Modelles deutet aber darauf hin, dass die spiralige Struktur in den elastischen Fasern nicht nur auf eine oberflächliche Schicht der Fasern beschränkt ist, sondern wahrscheinlich in irgendeiner Weise die ganze Faserdicke durchdringt. Modellmässig sind hierzu drei Strukturtypen eines zylindrischen Körpers mit schraubigem Fibrillenverlauf denkbar (Abb. 7): *a)* der erste, charakterisiert durch gleiche Windungshöhe, aber ungleiche (in den tiefer gelegenen Schichten immer mehr abnehmende) Windungsstärke des Fibrillenverlaufes; *b)* der zweite, charakterisiert durch ungleiche Windungshöhe, aber gleiche Windungsstärke des Fibrillenverlaufes; *c)* der dritte, ein zylindrischer Körper, mit zwei umeinander gewundenen Fibrillenbündeln, also charakterisiert durch gleiche Windungshöhe und gleiche Windungsstärke aller Fibrillen.

Modell *a)* fällt fort, da eine derartige Struktur keinen zentralen Kompensationsstreifen aufweist. Die Fibrillenüberkreuzungen an den tiefer gelegenen Schichten verlaufen nämlich

nicht rechteckig, sondern immer schiefer, was eine gegenseitige Kompensation ihrer Anisotropie nicht mehr zulässt. Im Modell *b)* ist die optische Funktion für jede Schicht im wesentlichen dieselbe, wie bei Modell *a)*. Wenn man die Funktionen der einzelnen Schichten summiert, erhält man für den zylindrischen Körper das unter dem Modell eingezeichnete Resultat. Der zentrale Kompensationsstreifen ist jedoch, im Verhältnis zum Durchmesser des zylindrischen Körpers, sehr schmal. Die relative Breite des pseudoisotropen Kompensationsstreifens der elastischen Fasern ist grösser und liegt zwischen den optischen Funktionen von den Modellen 6*b)* und 7*b)*. Die dritte in Betracht zu ziehende Struktur wäre der zylindrische Körper 7*c)* mit den zwei umeinander gewundenen Fibrillenbündeln. Diese Struktur ist deshalb beachtenswert, weil sie die Struktureigenschaften von den Modellen 6*b)* und 7*b)* in sich vereinigt, nämlich bei allen Fibrillen die gleiche Windungshöhe (wie bei 6*b)*) und die gleiche Windungsstärke (wie bei 7*b)*) aufweist. Wenn auch die optische Funktion dieser Struktur wegen des komplizierten Faserverlaufes nicht abgeleitet werden konnte, scheint es in Anbetracht der erwähnten intermediären strukturellen Eigenschaften doch sehr wahrscheinlich, dass auch ihre optische Funktion zwischen die der Modelle 6*b*) und 7*b)* fällt, somit also dem polarisationsoptischen Bilde der elastischen Fasern am nächsten kommt.

Auf Grund des Gesagten darf festgestellt werden, dass die elastischen Fasern eine schraubig-fibrilläre Innenstruktur besitzen, deren Windungsgrad bei jugendlichen Individuen solche Stärke erreicht, dass dadurch in der Fasermitte ein scheinbar isotroper Kompensationsstreifen entsteht. Die weitere Analyse führt zu der Annahme, dass die schraubig-fibrilläre Innenstruktur aller Wahrscheinlichkeit nach aus zwei umeinander gewundenen Fibrillenbündeln besteht.

Diese aus der Analyse der polarisationsoptischen Erscheinungen sich ergebende Folgerung über die submikroskopische Struktur der elastischen Fasern steht in bemerkenswerter Übereinstimmung mit der elektronenmikroskopischen Beobachtung von spiralig gewundenen Fibrillenbündeln in den elastischen Fasern. In den Abbildungen von *Schwarz* und *Dettmer* sieht man leicht umeinander gewundene Fibrillenbündel, auch *Lansig* und Mitarbeiter bringen ein ähnliches Bild und betonen dabei, dass diese schraubige Windung der Fibrillenbündel nicht die Folge des Präparationsverfahrens ist, sondern dass es sich hier um eine charakteristische Struktureigenschaft der elastischen Fasern handelt.

Die im wesentlichen gleichen Resultate der indirekten polarisationsoptischen und der direkten elektronenmikroskopischen Untersuchungsmethoden stützen sich gegenseitig. Die schraubig-fibrilläre Innenstruktur der elastischen Fasern darf als eine reale und charakteristische Struktureigenschaft derselben betrachtet werden. Wir möchten jedoch an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die polarisationsoptische Analyse in dieser Beziehung tieferen Einblick in die Strukturverhältnisse der elastischen Fasern gewährt, als die elektronenmikroskopische Untersuchung. Denn der zentrale Kompensationsstreifen, der bei der Anilinreaktion regelmässig zu beobachten ist, kann nur dann entstehen, wenn die Windung der fibrillären Strukturen von solcher Stärke ist, dass sich diese in der optischen fasermitte rechtwinkelig überkreuzen anderenfalls kann ein solcher Kompensationsstreifen nicht mehr entstehen. Im letzteren Falle, also bei schiefer Überkreuzung des Fibrillenverlaufes in der optischen

Fasermitte, muss die elastische Faser schon in ihrer ganzen Dicke Anisotropie aufweisen, wie das an den elastischen Fasern bei Erwachsenen regelmässig zu beobachten ist. Der Befund, dass der zentrale Kompensationsstreifen an den elastischen Fasern von Neugeborenen und Jugendlichen regelmässig, bei Erwachsenen aber nicht mehr zu beobachten ist, kann durch die allmähliche Abflachung der schraubigen Windung der submikroskopischen fibrillären Struktur der elastischen Fasern erklärt werden.

Die komplexe Gesamtstruktur der elastischen Fasern

Die Analyse der negativen Doppelbrechung der elastischen Fasern nach Anilinbehandlung weist also auf eine spiralige fibrilläre Innenstruktur hin.

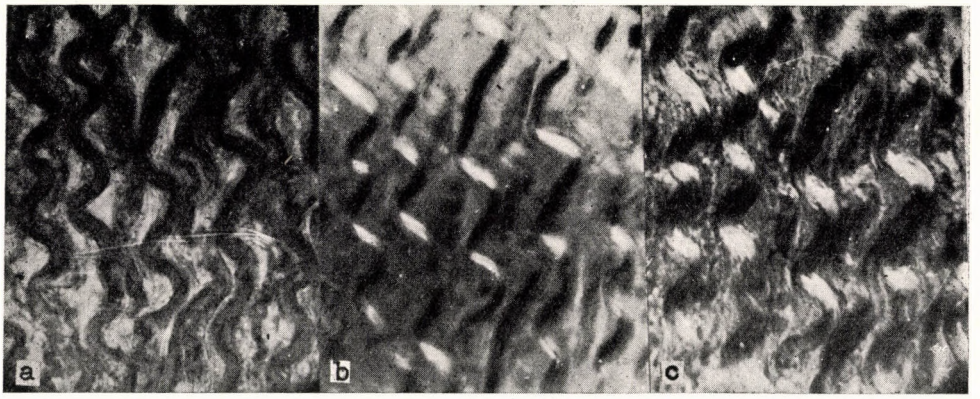


Abb. 8. Dieselben elastischen Fasern bei *(a)* Elasticafärbung, *(b)* Anilinreaktion, *(c)* Phenolreaktion

Die negative Doppelbrechung ist die Folge von orientierter Assoziation von Anilinmolekülen an eine fibrillär orientierte submikroskopische Struktur der Faser. Nun erhebt sich die Frage, an welche Strukturbestandteile der elastischen Fasern diese orientierte Assoziation stattfindet. Wir fanden zwar, dass diese anilinreagierenden Strukturbestandteile durch Elastase zerstört werden, aber die aufgeworfene Frage kann doch nicht entschieden werden, denn was wird durch Elastase gelöst? Wird tatsächlich nur die elektronenmikroskopische homogene Grundsubstanz gelöst, wie das *Schwarz* und *Dettmer* behaupten, oder werden auch die fibrillären Komponenten mitverdaut, wie das *Lansing* und Mitarbeiter und auch *Hall* und Mitarbeiter angeben. Auf diese Weise kann es also nicht entschieden werden, ob Anilin mit den fibrillären Bestandteilen der elastischen Fasern, oder mit ihrer Grundsubstanz reagiert.

Die Beantwortung dieser Frage und die Klärung der komplexen Gesamtstruktur der elastischen Fasern ermöglichten aber weitere Beobachtungen, besonders durch den Vergleich der Anilinreaktion, Elasticafärbung und Phenolreaktion an derselben Faser. Abb. 8 zeigt dieselbe Stelle bei Elasticafärbung, Anilin-, und Phenolreaktion, welche nacheinander durchgeführt und bei derselben Vergrösserung photographiert wurden. Die schematische Abb. 9 zeigt die auf Grund dieser Beobachtung denkbaren Strukturverhältnisse.

An dieser Bildserie fällt es zunächst auf, dass sich die negativ doppelbrechenden elastischen Fasern bei Phenolreaktion viel breiter zeigen, als bei

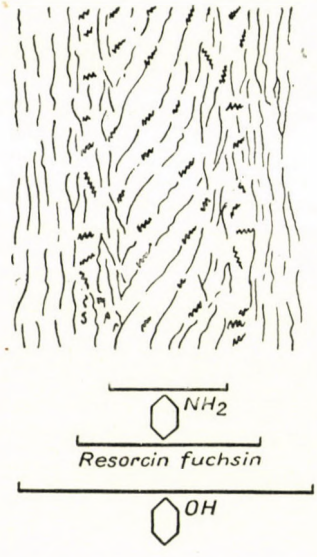


Abb. 9. Schematische Darstellung der möglichen Strukturverhältnisse der elastischen Faser auf Grund des verschiedentlichen Verhaltens der Fasern bei Elasticafärbung, Anilin-, bzw. Phenolreaktion (s. Abb. 7)

Elasticafärbung, andererseits ergibt die Anilinreaktion schmälere Fasern, als die Elasticafärbung. Die negative Doppelbrechung bei der Phenolreaktion ist für kollagene und präkollagene Fibrillen charakteristisch. Das gleichmässige Durchreagieren der elastischen Fasern bei der Phenolreaktion zeigt also, dass die Faser aus einem längsorientierten mesenchymalen Fibrillensystem besteht. Die phenolreagierende Faser ist aber viel breiter, als die durch Elasticafärbung darstellbare Faser. Man kann wohl diese breiteren, phenolreagierenden Fasern als die eigentliche morphologisch-funktionelle Einheit betrachten. In diesen Fasern grenzt sich die durch Elasticafärbung darstellbare elastische Faser in histologischem Sinne ab. Weiterhin sehen wir, dass die Anilinreaktion nicht die ganze färbbare Faserdicke erfasst. Es reagiert nur ein zentraler schmalerer

Streifen der Faser. Nach der Anilinreaktion beurteilt, besteht also die färbbare elastische Faser aus zwei Zonen: 1. aus einer zentralen, hochstrukturierten Zone mit schraubig fibrillärer Orientation, und 2. aus einer bei Anilinreaktion amorph-isotropen peripheren Zone.

Aus dem Vergleich der Anilin- und Phenolreaktion ist klar zu ersehen, dass Phenol und Anilin an verschiedene Strukturbestandteile der elastischen Faser assoziieren. Anilin reagiert also nicht mit den mesenchymalen Fibrillen, wie dies für Phenol charakteristisch ist. Wenn aber bei der Anilinreaktion die kollagenen, bzw. präkollagenen Fibrillen nicht in Frage kommen, dann kann für dieselbe nur die Grundsubstanz verantwortlich sein. Da aber die Anilinreaktion auf eine schraubig-fibrilläre Orientation in der elastischen Faser hindeutet, so muss die Folgerung gezogen werden, dass auch die spezifische Grundsubstanz in der zentralen Zone der elastischen Faser orientiert (interfibrillär oder intrafibrillär) eingelagert ist.

Die strukturelle Stabilität der elastischen Fasern

Die nähere Analyse der polarisationsoptischen Effekte bei der Anilin- und Phenolreaktion deutet also auf ein komplexes Strukturbild in den elastischen Fasern. Die isoliert phenol-, bzw. anilinreagierenden Strukturbestandteile sprechen für das Vorhandensein eines Zweikomponentensystems, bestehend aus phenolreagierenden mesenchymalen Fibrillen und aus einer anilinreagierenden, ebenfalls orientierten Grundsubstanz. Nun erhebt sich die, für die chemisch-strukturelle Organisation der elastischen Faser wichtige Frage, in welcher strukturellen Beziehung die beiden Strukturbestandteile zu einander stehen. Diese Frage harrt jedoch noch der Beantwortung, nachdem in dieser Beziehung auch die elektronenmikroskopischen Befunde einander widersprechen. Wie schon erwähnt, fanden *Schwarz* und *Dettmer* in den elastischen Fasern der menschlichen Aorta elastaseresistente Fibrillen. Dagegen stellten *Lansing* und Mitarbeiter fest, dass Elastase nicht nur die Grundsubstanz, sondern auch die fibrillären Komponenten auflöst, also zum Untergang der gesamten Struktur führt.

Wenn die mesenchymalen (phenolreagierenden) Fibrillensysteme in ihrer strukturellen Kontinuität von der Grundsubstanz weitgehend unabhängig wären, wie das *Schwarz* und *Dettmer* behaupten, so dürften nach Elastasebehandlung bei der Phenolreaktion an den elastischen Fasern keine nennenswerten Veränderungen beobachtet werden. Anderenfalls müsste bei der Phenolreaktion auch das typische polarisationsoptische Bild der elastischen Fasern verschwinden, wie dies hinsichtlich der Anilinreaktion nachzuweisen ist. In Abb. 10 sieht man, dass nach Elastasebehandlung die typischen Phenolstrukturen der elastischen Fasern der Aortenmedia fast durchwegs verschwunden

sind und sich nur vereinzelte Reste von zusammengefallenen, noch schwache Phenolreaktion aufweisenden elastischen Fasern finden. Wir sehen also, dass die Elastase (an formolfixiertem Material, wo keine Hitzekontraktion der kollagenen Fibrillen in Betracht kommt) nicht nur die anilinreagierende Grundsubstanz, sondern auch die phenolreagierenden fibrillären Bestandteile der elastischen Fasern zerstört, somit den Untergang der Gesamtstruktur herbeiführt. Diese Beobachtung spricht für die von *Hall* und Mitarbeitern, und *Lansing* und Mitarbeitern vertretene Auffassung über die chemisch-strukturelle Organisation der elastischen Fasern, wonach die Molekül komplexe der Grundsubstanz in die Proteinfibrillen orientiert mit eingebaut sind und somit in der strukturellen Stabilität eine bedeutende Rolle spielen.

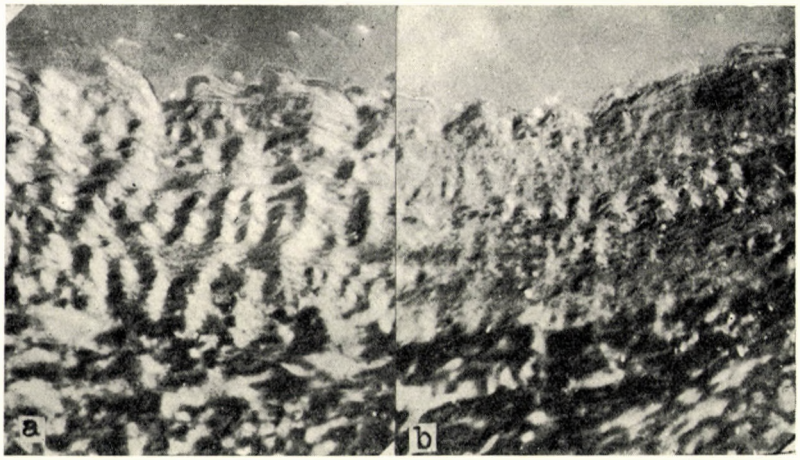


Abb. 10. Phenolreaktion der Aortenwand eines Neugeborenen. *a:* Dicke, wellig verlaufende, negativ doppelbrechende elastische Fasern. *b:* Nach 3stündiger Elastasebehandlung. Es finden sich nur vereinzelte Reste von kollabierten, schwache Phenolreaktion aufweisenden elastischen Fasern

Funktionelle Beziehungen

Es sei noch kurz auf die funktionellen Beziehungen der submikroskopischen Struktur der elastischen Fasern eingegangen. Über die elastische Eigenschaft der elastischen Fasern bestehen zwei, auf physikalischer Untersuchung des Elastizitätsmoduls und Dehnungswiderstandes der elastischen Substanz beruhende Vorstellungen. *Ranke* entwickelte die Theorie, dass die elastische Substanz auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften nicht mit Gummi, sondern mit der Biegungselastizität der spiraligen Stahlfeder verglichen werden kann. Auf Grund mikromanipulatorischer Dehnungsuntersuchungen an iso-

lierten elastischen Fasern des Nackenbandes, weist *Redenz* diese Auffassung zurück und tritt für die grosse elastische Vollkommenheit mit einem kleinen Elastizitätsmodul der elastischen Fasern ein. Neuerdings hat sich *Petry* mit Dehnungsversuchen an elastischen Fasern beschäftigt und bei denselben, wenn sie keine Wellung mehr aufwiesen, eine hohe Dehnbarkeit festgestellt. Überhaupt sei nach *Petry* die Welligkeit der elastischen Fasern ein Kunstprodukt, das infolge von Schrumpfung kollagener Fasersysteme bei der Einbettung, und Kontraktion der glatten Muskelsysteme der Arterienwände zustande kommt. Elastische Fasern sollen nach der Meinung dieses Autors innerhalb der Grenzen der physiologischen Funktionsbreite keine Welligkeit aufweisen. Hinsichtlich dieser Auffassung von *Petry* ist es allerdings auffällig, dass die Welligkeit der elastischen Fasern bei Neugeborenen und Kleinkindern ausgeprägter ist als bei Erwachsenen, obwohl beim Erwachsenen sowohl kollagene Fasersysteme, als glatte Muskelfasern auch mengenmässig die elastischen Fasersysteme weit übertreffen (Abb. 1). Dies scheint vielmehr darauf hinzudeuten, dass der wellige Faserverlauf nicht von anderen Fasersystemen auf die elastischen Fasern aufgezwungene, sondern eine primäre, mit der physikalischen Beschaffenheit der elastischen Fasern zusammenhängende Form darstellt. Wenn man die stark schraubig-fibrilläre Innenstruktur der elastischen Fasern, wie sie von der polarisationsoptischen Untersuchung besonders bei Jugendlichen gezeigt wird, in Betracht zieht und mit ähnlich strukturierten makroskopischen Systemen vergleicht, so fühlt man sich zur Annahme gedrängt, dass diese Struktur für die physikalischen Eigenschaften der Fasern von Bedeutung ist. Denn man sieht auch bei der Umeinanderwindung von Faserbündeln, dass bei einem gewissen Grad der Windung eine wellige Form, welche Biegungselastizität besitzt, entsteht. Wir halten es für wahrscheinlich, dass die stark gewundene fibrilläre Innenstruktur in der elastischen Konstruktion der Fasern eine Rolle spielt. Mit dieser Annahme könnte auch erklärt werden, dass die ausgeprägteste Welligkeit die elastischen Fasern der Gefässe von Jugendlichen aufweisen, nachdem in denselben, wie das der regelmässig nachweisbare Kompensationsstreifen zeigt, die Windung der submikroskopischen Fibrillen am stärksten ist, während bei den sich abflachenden elastischen Fasern der Erwachsenen das Fehlen des Kompensationsstreifens auf eine Abflachung der spiraligen Innenstruktur hindeutet. Die Annahme, dass die physikalische Eigenschaft der Elastizität teils von dieser gewundenen Innenstruktur abhängt und somit einer federnden Biegungselastizität entspräche, schliesst die Rolle einer echten Dehnungselastizität nicht aus ; es scheint möglich zu sein, dass beide Elastizitätsfaktoren (ein struktur- und ein substanzbedingter) in der elastischen Faser vereinigt sind, oder wechselnd vorherrschen und somit die Lösung dieser Frage weder ausschliesslich in der Richtung der von *Ranke*, noch in der von *Redenz* vertretenen Vorstellung, sondern in der Synthese dieser beiden Anschauungen zu suchen ist.

Zusammenfassung

Die elastischen Fasern der menschlichen Gefässe zeigen bei Anilinbehandlung eine intensive negative Doppelbrechung, was auf eine längsfibrilläre Innenstruktur derselben hindeutet. Der zentrale (pseudoisotrope) Kompensationsstreifen der anilinbehandelten elastischen Fasern von Neugeborenen und Jugendlichen spricht für eine spiralig gewundene submikroskopische fibrilläre Struktur. Weiterhin sprechen die polarisationsoptischen Befunde bei der Phenol- und Anilinreaktion für eine komplexe Innenstruktur der elastischen Fasern. Auf Grund dieser, sowie auch fermentativer Untersuchungen wird der Schluss gezogen, dass Anilin an jene Molekülkomplexe der spezifischen Grundsubstanz assoziiert, welche in die Fibrillensysteme der Faser miteingebaut sind und so in der Stabilisierung der Gesamtstruktur eine wesentliche Rolle spielen. Es wird die funktionelle Beziehung dieser submikroskopischen Struktur erörtert.

LITERATUR

1. **Baló** und **Banga:** (1949) Die Zerstörung der elastischen Fasern der Gefässwand. Schweiz Z. Path. Bact. *12*, 350. — 2. **Baló** und **Banga:** (1950) The Elastolytic Activity of Pancreatic Extracts. Biochem. Journ. *46*, 384. — 3. **Baló, Banga, Schuler:** (1954) Vergleichende Untersuchungen über die Elastolyse der Gefässwand und des Ligamentum nuchae in histologischen Schnitten. Acta Morph. Hung. *4*, 141. — 4. **Banga:** (1952) Isolation and Cristallization of Elastase from the Pancreas of Cattle. Acta Phys. *3*, 317. — 5. **Banga :** (1953) Thermal Contraction of Collagen and its Dissolution with Elastase. Nature *172*, 1099. — 6. **Dempsey, E. W.:** (1952) Chemical Characterization and Submicroscopic Structure of Elastic Tissue. Science *116*, 520. — 7. **Dempsey, Russel, Lucas, Lansing:** (1952) Characterization of the Reaction between Orcein and the Elastic Fibres of the Ligamentum in the Horse. Anat. Rec. *113*, 197. — 8. **Gross:** (1949) The Structure of Elastic Tissue as Studied with the Electronmicroscope. J. Exp. Med. *89*, 699. — 9. **Gross** und **Schmitt:** (1948) The Structure of Human Skin Collagen as Studied with the Electronmicroscope. J. Exp. Med. *88*, 555. — 10. **Guba** und **Banga:** (1954) Electronmicroscopic Examination of Elastin. Acta Morph. Hung. *4*, 123. — 11. **Hall, Reed** and **Tunbridge:** (1952) Structure of Elastic Tissue. Nature. *170*, 264. — 12. **Hall, Tunbridge** und **Wood:** (1953) Nature, *172*, 1100. — 13. **Lansing, Rosenthal, Dempsey:** (1952) The Structure and Chemical Characterization of Elastic Fibres as Revealed by Elastase and by Electronmicroscopy. Anat. Rec. *114*, 555. — 14. **Petry:** (1952) Die Dehnbarkeit der unfixierten und fixierten elastischen Fasern. Z. Zellforsch. mikr. Anat. *36*, — 15. **Ranke:** (1925) Zur Frage der elastischen Systeme, besonders der Aortenwand. Beitr. path. Anat. *73*, 638. — 16. **Redenz:** (1927) Untersuchungen über die elastische Faser. Untersuchungen der izolierten elastischen Faser des Nackenbandes mit Micromanipulator. Beitr. path. Anat. *76*, 226. — 17. **Schwarz:** (1954) Electronenmicroscopische Untersuchungen der Altersveränderungen in der Media der menschlichen Aorta. Virch. Arch. *324*, 612. — 18. **Schwarz** und **Dettmer:** (1953) Electronenmikroskopische Untersuchungen des elastischen Gewebes in der Media der menschlichen Aorta. Virch. Arch. *323*, 243. — 19. **Tunbridge, Tattersall, Hall.** 1952) The Fibrous Structure of Normal and Abnormal Human Skin. Clin. Science. *11*, 316:

О СУБМИКРОСКОПИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ЭЛАСТИЧЕСКИХ ВОЛОКОН

ДЬ. РОМХАНЬИ

Эластические волокна человеческих сосудов показывают при обработке анилином интенсивное отрицательное двойное преломление, что указывает на их продольно-фибриллярную внутреннюю структуру. Центральная (псевдоизотропная) компенсационная полоса обработанных анилином эластических волокон новорожденных и детей в юношеском возрасте говорит за спирально извилистую субмикроскопическую фибриллярную структуру. Результаты исследований поляризационным микроскопом при

феноловых и анилиновых реакциях указывают на комплексную внутреннюю структуру эластических волокон. На основании данных исследований, а также и исследований ферментами, автор приходит к тому заключению, что анилин ассоциируется к тем молекулярным комплексам специфического основного вещества, которые встроены в фибриллярные системы волокон, и, таким образом, играют важную роль в стабилизации общей структуры. Авторы излагают функциональные отношения этой субмикроскопической структуры.

Prof. György *Romhányi*, Pécs, Dischka Gy. u. 5, Ungarn.

2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of the Medical University Budapest
(Director: Prof. I. Zoltán)

THE TUMOURIGENIC EFFECT OF OESTROGENS, TESTOSTERONE AND CASTRATION

L. Váczy, Gy. Méhes and *T. Sándor*

(Received September 6, 1954)

In a previous study of the effect of oestrogens upon the genesis of malignant tumours [5] it was found that these substances promote the formation of malignant tumours, or intensify the action of carcinogenic substances, confirming the investigators stating that oestrogens possess co-carcinogenic properties. We have observed, in addition, that also castration has an important role in the development of tumours. It was namely found that a considerably greater number of tumours had been formed under the influence of carcinogenic and oestrogenic substances in castrated animals than in non-castrated ones. The reliability of these results was, however, seriously impaired by the fact that a small number of animals had only been subjected to the experiments. It was, therefore, imperative to repeat the experiments in question with groups composed of a greater number of animals, in order to check the reliability of our findings.

The purpose of the present paper is to report the results obtained by repeating our earlier experiments and also some findings yielded by a new experimental series investigating into the same problem. In the experiments under review the same methods were naturally employed as in the previous ones. 100 sexually mature female albino mice of our own stock have been used in the study. The animals were divided into 5 groups of 20 animals each.

The 1st group consisted of *non-castrated* animals, into the back of which 15 mg of dibenzanthracene dissolved in 0,5 ml of lard was injected subcutaneously.

The 2nd group, too, consisted of *non-castrated* animals; before injecting the above amount of dibenzanthracene they had been treated with 0,5 γ of oestrogen every second day for a fortnight; the administration of oestrogen was continued for six weeks after the injection of carcinogenic agent.

The 3rd group was composed of *castrated* mice which received dibenzanthracene injections in the same doses as the animals of the first two groups.

In the 4th group constant oestrus had been brought about in *castrated* mice by administering 0,5 γ of oestrogenic substance every second day; then

15 mg of dibenzanthracene was injected, and the administration of oestrogen continued for six weeks.

Animals of the 5th group, serving as *control*, received identical doses of pure lard subcutaneously injected.

During the experiments, the animals were kept on the same diet as the rest of our stock of mice.

The first tumours appeared about 5 to 6 months after the treatment, as in our previous experiments. The animals were killed 5 to 9 months after the beginning of the treatment. The experiment was terminated in the 9th month. The tumours and the internal organs of the animals were histologically examined. Diagnosis of the tumours was established on the basis of histology.

Except the control-group, tumours have developed in all of the groups, and histological examination showed them to be fibrosarcoma.

While the majority of the tumours occurred underneath the skin, metastases were found in the abdominal lymphglands, the liver and the kidneys.

TABLE I

15 mg of dibenzanthracene dissolved in 0,5 ml of lard, injected subcutaneously into the back of female mice

Oestrogen 0,5 γ
Number of test animals: 20 per group

I.	II.	III.	IV.	V.
Non-castrated Dibenzanthracene	Non-castrated Dibenzanthracene Oestrogen	Castrated Dibenzanthracene	Castrated Dibenzanthracene Oestrogen	Non-castrated Controls. Lard
5 *tumours*	12 *tumours*	10 *tumours*	14 *tumours*	0 *tumours*
6 abscesses	5 abscesses	5 abscesses	3 abscesses	4 abscesses
1 peritonitis	3 normal	2 toxic	1 toxic	3 atrophies
8 normal	—	3 normal	2 normal	13 normal

The results of the experiments are tabulated in Tables I and II. The figures listed in the Tables confirm the correctness of our previous findings in every point. As evident from Table I, the smallest number of tumours arose in the non-castrated group treated with carcinogenic substance only (1st group). Twice as many tumours were formed in the group treated with oestrogen and dibenzanthracen (2nd group). Castrated animals which had been treated with carcinogenic substance only (3rd group) developed twice as many tumours than the similarly treated non-castrated ones. It seems, therefore, that oestrogens really act as co-carcinogens, and that the findings established on the strength of our previous experiments were correct. After such antecedents it was only natural that the highest number of tumours occurred in those animals (4th group)

which had undergone castration before treatment with carcinogens and had, in addition received preliminary treatment with oestrogens.

TABLE II

Chronological appearance of tumours. (Conditions of experiment identical with those in Table I)

Groups of animals		Number of months since beginning of experiment					Total
		5.	6.	7.	8.	9.	
I.	Non-castrated Dibenzanthracene	—	—	1 tumour	1	3	5
II.	Non-castrated Dibenzanthracene Oestrogen	3 tumours	6	3	—	—	12
III.	Castrated Dibenzathracene	3 tumours	1	2	2	2	10
IV.	Castrated Dibenzanthracene Oestrogen	2 tumours	5	5	2	—	14

The effects of oestrogenic substances and castration are still more clearly verified by the data of the 2nd Table. Table II illustrates the chronological appearance of the tumours. It shows that 8 tumours appeared in the 5th month after the beginning of the experiment. Three developed in the non-castrated animals that had been treated with cancerogenic substance and oestrogen (2nd group), three in the castrated animals treated with cancerogenic substance only (3rd group), while two of the tumours developed in the castrated mice treated with both cancerogenic substance and oestrogen (4th group). In the 6th month, 12 tumours appeared, all of them in groups 2 to 4, i. e. in the animals that had been subjected to treatment. (There were three tumours in the 2nd group, two in the 3rd and five in the 4th group.) The first tumour was brought about only in the 7th month in the group treated merely with cancerogenic substances (1st group), and even this time with only one occurrence while, during the course of the same month another ten tumours developed in the other groups. This means that during the time required to induce one single tumour in the non-castrated animals, to which only a cancerogenic agent and no oestrogen had been administered, no less than thirty tumours were observed in the other three groups (twelve in the 2nd group, six in the 3rd and 12 in the 4th group). It would seem therefore that oestrogenic substances and castration not only promote malignant growth but also hasten its development.

The observed effect of castration made us to study it in *male animals* as well. 60 male mice, divided into 4 groups of 15 animals each, served as the subjects of this experiment.

Group I consisted of *non-castrated* animals, treated with carcinogen in the same manner and in the same doses as in the first experiment.

Group II was composed of *castrated* animals treated with carcinogen.

Group III included *non-castrated* animals which, before being injected with the carcinogenic substance, received Neo-Hombreol.

Group IV comprised *castrated* animals into which carcinogen was injected after a preliminary treatment with Neo-Hombreol.

We began the administration of Neo-Hombreol to the animals of Groups III and IV eight days before the injection of dibenzanthracene and continued it for six more weeks thereafter; the dose of the testosterone was 0,5 γ every second day.

TABLE III

15 mg of dibenzanthracene dissolved in 0,5 ml of lard, injected subcutaneously into the back of male mice

Testosterone = 0,5 γ of Neo-Hombreol
Number of test animals: 15 per group

I.	II.	III.	IV.
Non-castrated Dibenzanthracene	Castrated Dibenzanthracene	Non-castrated Dibenzanthracene Neo-Hombreol	Castrated Dibenzanthracene Neo-Hombreol
6 *tumours*	5 *tumours*	3 *tumours*	4 *tumours*
4 abscesses	6 abscesses	6 abscesses	5 abscesses
2 toxic	2 toxic	3 toxic	4 toxic
3 normal	2 normal	3 normal	2 normal

It is evident from Table III that castration of male animals is not followed by enhanced development of tumour such as is the case if females are castrated, since an approximately identical number of malignant growths was observed in both castrated and non-castrated animals. Nor could we detect any carcinogenic effect that would have been attributable to testosterone, as the tumourigenic action of dibenzanthracene was in no way influenced by treatment with Neo-Hombreol.

We attribute especial significance to the results of the experiments described because they seem to throw new light on the oncological role of castration. Our two series of experiments show that castration exerts a serious blastomatogenic effect if performed on female animals and none if performed on male. Extensive investigations will naturally be necessary to elucidate this problem. Some of them, such as a study of the paradoxical hormonal effect in castrated and non-castrated animals, or of the effect exerted by an increased dose of testosterone, are already in progress.

Two more phenomena observed in the course of the experiments are worth of note. (i) Ascites was frequently formed in addition to tumours. It may be of interest that, both in our previous and the present experiments, ascites occurred in castrated mice only. (ii) As mentioned in a previous paper [2] only such tumours could be transplanted which had been induced in castrated animals.

To sum up the results of the present study, they have corroborated those of our previous experiments in every respect. They too seem to prove that oestrogenic substances act as co-carcinogens, and that castration, performed on females, plays an important part in the promotion of malignant growth. We think that this effect of castration might be due to the fact that, as has been demonstrated by Csillag, Hajdu and Sándor [1], the normally functioning ovary is somehow capable of neutralizing the action of a great amount of oestrogenic substances. Castration in our experiments probably acted by eliminating that retarding action of the ovary. The correctness of our assumption regarding the said role of castration, viz. that it is the metabolism of oestrogenic substances which lies at the root of the problem, seems to be confirmed by the results of our experiments on male animals. Castration of males had no such blastomatogenic effect as in females. This must seem natural after what has been expounded above, since we know of no literary data according to which the testes had a same influencing effect to the oestrogenic metabolism taking place in male organisms, too, as that of ovary in females.

The results of our above described recent experiments seem to justify the opinion expressed in our previous paper that any unwarranted removal of the ovary should be considered very carefully even at the time of menopause. Our experiments have further corroborated our opinion that, when treating climacteric and praeclimacteric symptoms the use of oestrogenic substances should be reduced to a minimum.

Summary

The effect of oestrogenic substances, testosterone, and castration upon the development of tumours induced in female and male mice by dibenzanthracene has been investigated. Oestrogenic substances have been found to intensify the tumourigenic action of dibenzanthracene. Castration of female mice had the same effect, whereas in male animals castration did not seem to promote malignant growth. The application of testosterone also failed to reveal tumourigenic properties in the doses administered.

REFERENCES

(Abbreviation : M. N. L. = Magyar Nőorvosok Lapja = Review of Hungarian Gynaecologists.)

1. **Csillag, Hajdu, Sándor :** (1950) Oestrogen anyagok hatását gátló tényezők vizsgálata nősténypatkányokon. M. N. L. *12*, 398. — 2. **Méhes, Váczy :** (1954) Transplantatiós kísérletek keltett daganatokkal. M. N. L. *1*, 1. — 2a. **Váczy, Méhes:** (1955) Transplantationsversuche mit induzierten Geschwülsten. Oncologia (Basel) *8*. 1. 3. **Váczy :** (1948) Beiträge zur Rolle des Follikelhormons bei der Entstehung des Gebärmutterschleimhautkrebses. Oncologia (Basel) *1*, 183. — 4. **Váczy, Kubinyi :** (1951) Újabb megfigyelések a tüszőhormon és a genitalis carcinoma összefüggéseivel kapcsolatban. M. N. L. *6*, 195. — 5. **Zoltán, Csillag, Váczy, Méhes, Sándor** (1952) **:** Az oestrogenek és a petefészek szerepe a carcinogenesisben. M. N. L. *7*, 193. — (For detailed literary references see Communications Nos. 3 and 5.)

ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, МУЖСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА И КАСТРАЦИИ НА ОБРАЗОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ

Л. ВАЦИ, ДЬ. МЕХЕШ, и Т. ШАНДОР

Авторы исследовали на самках и на самцах мышей действие эстрогенных веществ мужского полового гормона и кастрации на образование опухолей, индуцированных дибензантраценом. Они выявили, что эстрогенные вещества повышают вызывающее опухоли действие дибензантрацена. На самках мышей кастрация также вызвала значительное повышение действия дибензантрацена. У самцов мышей авторам не удалось наблюдать подобного действия кастрации. Действие мужского полового гормона в применяемом авторами количестве на образование опухолей также не удалось выявить.

László *Váczy*, Budapest, VIII., Üllői út 78/a. Hungary.
György *Méhes*, Budapest, V., Váci u. 12. Hungary.
Tibor *Sándor*, Budapest, XI., Lágymányosi u. 15. Hungary.

Department of Histology and Embryology of the Medical University, Budapest
(Director : Prof. I. Törő)

STUDIES ON THE HISTOLOGY AND PERMEABILITY OF THE PERIPHERAL NERVOUS BARRIER

P. Röhlich and *Maria Weiss*

(Received Sept. 3, 1954)

It has been shown in a previous paper (*Weiss* and *Röhlich*, 1954), that India ink, administered perineurally does not penetrate the sciatic nerve of the rat even in high concentrations and after long periods of time. At the time this interesting fact could only be interpreted by assuming a barrier interposed between the connective tissue and the nerve fibres, which prevented free diffusion of colloidal solutions. Therefore it was decided to investigate the problem of this diffusion barrier more thoroughly.

The peripheral nervous barrier has been dealt with by several authors. The concept of the barrier has been introduced by *Feng* and *Gerard* (1930), as well as *Feng* and *Liu* (1949, 1950), who have shown that the connective tissue sheath of the frog's sciatic nerve acts as a diffusion barrier. The rate of action of most of the various solutions (measured in action potential and time of depolarisation) is greater after desheathing or splitting the nerve.

Experiments referring to such function of the connective tissue have been known since long (*Overton*, 1904 ; *Rice* and *Davis*, 1928). *Overton* had demonstrated, that the nerve reacts much later to toxic agents than the muscle. According to that author this difference is due to the diffusion-inhibiting action of the perineurium.

The validity of *Feng* and *Gerard*'s, and *Feng* and *Liu*'s experiments has been strongly questioned by *Lorente de Nó* (1947, 1950, 1952), who found *Feng* and *Liu*'s technique inadequate, for various reasons, viz. (i) Any attempt at ascertaining the interval between the application of the test solution to the nerve and the establishment of a total conduction block is out of place, «since total conduction block cannot be established until the test substance has produced a profound change in the properties of those fibres which are least sensitive to its action, which may occur long after the test substance has reached full concentration at the axis of the nerve». (ii) Removal of the sheath enlarges the interfibrillar spaces, thus increasing the possibility of diffusion. (iii) Removal or splitting of the sheath modifies the function of the nerve fibres both quantitatively and qualitatively. (iv) «The epineurium respresents only a small part of the connective tissue sheath ; the main part of the sheath is the endo-

neurium», which cannot be removed at all. Further, «the connective tissue sheath is freely permeable to solutes, be they ionized or not» and the existence of the connective tissue sheath may be ignored in neurophysiological experiments.

The results of a great number of experiments, however, appear to contradict this theoretically acceptable criticism. *Crescitelli* (1951), in developing a suitable method for desheathing and resheathing found that after pulling back the sheath («resheathing»), the action of antihistamines on the nerve was again a belated one, i. e., the barrier properties returned unchanged. The barrier effect was equally demonstrated on the isolated sheath ; *Keynes* and *Stämpfli* (1949) filled a bag prepared of the connective tissue sheath of the frog's sciatic nerve with Ringer's solution labelled with K^{42} ions. Outward diffusion was very slow unless Ringer's solution saturated with chloroform was used. In similar experiments, *Shanes* (1954) has investigated the exchange of Na^{22} across the perineurium. Observations made on isolated nerve fibres *(Huxley* and *Stämpfli*, 1951 ; *Stämpfli*, 1952) indicate that a change in the ionic composition of the medium acts on the nerve fibre in a time of the order of one second, while on the whole nerve in several hours. Noteworthy is the work of *Krnjević* (1954 a), who on perfusing the frog's sciatic nerve through the aorta found that the effect on the perfused nerves of the various solutions developed considerably sooner than on perineural application.

The question as to whether or not the sheath has a role in the barrier is still being discussed. Mostly physiologists are engaged in this discussion, their experiments are principally of a neurophysiological character and have been performed on amphibians. The purpose of the present study is to give the assumed barrier a morphological basis, or rather to find the very element of the sheath, that acts as a barrier. In addition, we have endeavoured to demonstrate histochemically the barrier action of this element.

Terminology

Since various terms have been used differently by various authors so that a comparison of literary data has become cumbersome, we propose to apply the nomenclature of *Key* and *Retzius* (1876) i. e., to call the fine loose connective tissue among the nerve fibres, endoneurium ; the lamellar connective tissue surrounding the nerve trunk, perineurium ; and finally the loose connective tissue (with fat-cells) around it, epineurium (see Fig. 8, 10).

I. Morphology of the barrier

Material and methods

Our observations were carried out mainly on the sciatic nerve of the adult white rat, but in some instances they were extended to some other nerves of the same animal and to the sciatic nerve in the newborn rat, guinea pig, frog and newt.

The following histological methods were used. Aoyama silver method for Golgi material ; impregnation of the intercellular cement by *Ranvier ;* several connective tissue stainings (Mallory, Azan, Giemsa). Demonstration of the cell borders (intercellular cement) was made according to Ranvier (0,5 per cent silver nitrate solution for 10 min., reduction by sunlight), the whole nerve was mounted in glycerol, covered and observed. Isolated membranes were prepared by placing freshly excised nerves or impregnated nerves (Ranvier) into Ringers's solution on a depression slide. Connective tissue fibres of the epi- and perineurium were then stripped with the aid of two dissecting needles under a dissecting microscope. The remaining few fibres were then removed under higher power. A silky membrane with a surface quite smooth remained on the nerve trunk (showing double cell border contours on impregnated nerves). After splitting the membrane longitudinally, the nerve fibres were carefully removed, the membrane was spread out, fixed by osmic vapours, stained with nuclear stains (safranin, iron-haematoxylin) and, after dehydration and clearing, mounted in balsam. Isolation of the membrane is a lengthy procedure requiring patience.

Observations

According to our own report of earlier experiments, the granules of perineurally injected India ink were found only among the fibres of the perineurium, but never among the nerve fibres. In the same report mention was made of a membrane that might be brought into causal relation with the above finding. This membrane has been further investigated with the Aoyama silver method and has been found to be a homogeneous black line between the perineurium and the nerve fibres (Fig. 2), to be continuous and surrounding, as a separate sheath, the bundle of the nerve fibres at the inner surface of the perineurium. It has also been found to follow the branchings of the nerve trunk and to cover the smaller branches. Its thickness was 1 to 2 μ. On simultaneous Azan staining, the membrane could easily be distinguished from the collagen fibres of the epi- and perineurium. For this membrane, we venture to suggest the name perilemma.

On longitudinal sections, even simple haematoxylin-eosin staining permits of detecting the perilemma (Fig. 3). If twisted, it appears to correspond in width exactly to the thickness of the section. It contains great flattened, pale, irregularly shaped or frequently oval nuclei. They are sometimes hardly detectable because of their paleness. The chromatin structure is very fine and evenly granular after common fixatives (formol, Bouin, Zenker, Carnoy). The nuclei sometimes overlap, indicating that the perilemma consists of at least two cellular layers. The same is seen on isolated perilemma preparations. (Fig. 4).

The cell borders can be demonstrated by silver impregnation *(Ranvier)* (Fig. 5 and 6). The cells are polygonal, their mean diameter averages 90 μ. The lines of the cell borders run straight, are not wavy like those of endothelial cells. Two easily descernible cellular layers lie one above the other. Sometimes it appears as if there would be a third layer too, but this cannot be stated definitely. That the cellular membrane is not between the perineural lamellae, is clear — among others — from the observation that after removing the perineural fibres, the cell border contours remain unchanged.

The two cellular layers are so very close to each other as to be practically adhering, no cleft is found between them under normal circumstances. It is possible that the above mentioned homogeneous membrane (Aoyama method) is a basement membrane interposed between the cellular membranes. Further studies are required to prove this hypothesis.

The cytoplasm of the cells stains poorly; with Giemsa's dye it stains a pale violet.

Roughly the same results were obtained on examining the sciatic nerve of the newborn rat and the guinea pig.

II. Investigation of the barrier permeability with the Prussian blue method

Material and methods

The experiments were made using sciatic nerves from 30 adult white rats.

Ferric ion diffusion was chosen to test barrier permeability because these ions are demonstrated by the Prussian blue method very readily and accurately. The reaction is sensitive, the blue precipitate produced is well dispersed, stable, insoluble in water, as well as in acids and lipid solvents and, accordingly suitable for microscopic technic. In order to approach physiological conditions as much as possible, the experiments were carried out *in vivo*. The manipulation was the following. Without disturbing the nerve, a 2 cm long portion of the sciatic nerve with its chief ramification was set out carefully. Isotonic (cca 150 mM) ferric chloride solution was injected perineurally; the solution covered the sciatic nerve entirely, its level attaining the edges of the wound. The cavity was filled up from time to time. At definite intervals after the application of the ferric chloride solution, a solution of potassium ferrocyanide was applied around the nerve for 10 min. A 2 cm long nerve segment was then excised and kept in a potassium ferrocyanide solution for ½ to 1 hour in order that the reagent penetrating the nerve from both ends should not fail to demonstrate the ferric ions inside the nerve trunk. After short washing, the nerve was fixed in Bouin's solution and embedded in paraffin. Longitudinal and transverse sections were prepared and stained with Rawitz' carmine, azocarmine or acid fuchsin.

A ferric chloride solution saturated with ether was tried to break through the barrier. The ferric solution was shaken with ether, then drawn off with a separatory funnel. The solution was used as above.

Intraneural ferric chloride injections were also given to investigate the outward diffusion. The finest hypodermic needle, specially sharpened, and a tuberculin syringe were used. Slight pressure was applied in administering the injection to the most proximal portion of the sciatic nerve. A small peristaltic wave of the nerve indicated the effectiveness of the injection (the amount of which was usually 0,01 to 0,02 ml). Thereafter, the method as described above was applied, involving the application of potassium ferrocyanide solution *in vivo* then *in vitro*, then of Bouin fixation, embedding in paraffin, etc.

Observations

1. Perineural injections. Potassium ferrocyanide solution was applied at various periods of time following administration of ferric chloride solution. On the 2 to 3 minute preparations, the whole epi- and perineurium was found to be blue; this means that the ferric ions penetrated the whole epi- and perineurium in that short time. The blue reaction ended abruptly by producing a sharp line on the inner surface of the perineurium. It can be shown with the Aoyama method that this line corresponds to the outer surface of the perilemma.

The same was seen on the 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180-minute preparations (Fig. 8). Consequently even within 180 min. the ferric ions could

not penetrate the nerve trunk in any demonstrable concentration. It was remarkable that the greater part of the neighbouring muscle fibres stained blue.

Between the 3rd and 4th hours, the picture was fairly the same, but this time the Prussian blue appeared among the nerve fibres beside the perilemma sharply demarcating the contours of the nerve fibres (Fig. 9). The whole nerve was blue in the 6-hour preparations.

It was interesting to find, that initially, the Prussian blue reaction among the nerve fibres was positive in the smaller nerve branches only, while the larger branches were left intact. In longitudinal sections, the ferric chloride in the nerve yielded, at the sites of the Ranvier nodes, cross-shaped figures like those produced by the Ranvier silver nitrate method (Fig. 7).

2. Diffusion of ferric chloride solution saturated with ether. It was investigated whether the lipid-solvent ether had any effect on the barrier. The ferric chloride solution saturated with ether was administered perineurally and the diffusion into the nerve was being observed.

On inspection in the 5th, 10th, 15th minutes, there was no Prussian blue to be found in the nerve. In the 20 and 25 minute preparations, the blue stain appeared among the nerve fibres on the periphery and in the 30—35 min. preparations, the core of the nerve was quite blue.

3. Intraneural injections. The Prussian-blue reaction was positive inside the nerve with a sharp line of demarcation showing between it and the perineurium. This line corresponded to the inner surface of the perilemma as shown by the Aoyama method. The same was seen in the 15, 150, 210 and 330-minute preparations (Fig. 10), proving that even within these periods the ferric ions were unable to pass into the connective tissue in any demonstrable concentration. No experiments extending over longer periods were carried out.

In most Prussian blue preparations, the perilemma was sharply outlined and stained intensely blue (Fig. 8).

Discussion

The epi- and perineurium having become saturated with ferric ions in as little as 2-to 3 minutes, the connective tissue sheath obviously meant no essential hindrance to the movement of these ions. On the other hand, diffusion was brought to a sudden standstill for a period of 3 hours on the inner surface of the connective tissue sheath, i. e. on the perilemma. On comparing the time of diffusion within the connective tissue (2 min.) with that of diffusion from the connective tissue sheath into the nerve (3—4 hours), the conclusion may be drawn, that a barrier effect does in fact exist. This is an additional evidence against *Lorente de Nó*'s statement.

The experiments described above have shown that the ferric ions penetrate the whole thickness of the epi- and perineurium in a short time, and that

thus neither the epineurium nor the perineurium are essential parts of the peripheral nervous barrier. This view appears to contradict the opinion of several authors. *Causey* and *Palmer* (1953) have shown in vitro experiments that soaking nerves in P^{32} labelled Ringer's solution, nerves stripped of their epineurium contained more P^{32}. It may be assumed, however, that it was the desheathing that had given rise to some minor lesions in the perilemma and this was the reason of the increased activity in such nerves. Our results are incompatible with the hypothesis of *Feng* and *Liu* (1949) who held that the barrier was represented by a sieve composed of connective tissue fibres. *Benoit*, *Stahl*, *Cotte* and *Seite* (1953) have found the perineurium to give a positive McManus-Hotchkiss reaction and therefore suggested that a polysaccharide was responsible for the barrier effect. The action of hyaluronidase was investigated by *Nordquist* (1952) in connection with the conduction block produced by procaine in peripheral nerves. He found that application of hyaluronidase shortened the blocking time and attributed this fact to the action of hyaluronidase on connective tissue. It is noteworthy that only the highest concentration of hyaluronidase produced a significant difference which, however, was far less than the great difference produced by desheathing. (In *Feng* and *Liu*'s experiments the relation of times required to produce complete conduction block by applying 15 mM cocaine, before and after desheathing was 210 min. to 4 min., while in *Nordquist*'s experiment with 11 mM procaine it averaged 100 min. to 50 min.) *Hallén* (1949) obtained negative results with hyaluronidase. Nor have *Eckenhoff* and *Kirby* (1951), using hyaluronidase in their patients, achieved positive results in regional nerve block.

Our peri- and intraneural experiments have shown that diffusion into the nerve and out of the nerve stops on the inner surface of the perineurium for a considerable time. In a previous paper (*Weiss* and *Röhlich*, 1954), a double cellular layer at the inner surface of the connective tissue sheath had been mentioned as being responsible for the barrier action. This membrane was further investigated in this study and was given the name perilemma ; it consists of two cellular layers and perhaps of a basement membrane. From the present histological findings it is evident that it is this well-defined membrane which is responsible for the barrier effect. Limited space prevents us from dealing in detail with the remarkable observations of *Key* and *Retzius* (1876) and *Ranvier* (1878). With cell border impregnation of human nerves they had obtained the same results as we did. They had correctly concluded that the nerve trunk is covered by endothelium-like cells. This had led them to assume that the perineurium is a system composed of lamellae, each covered by endothelial cells, and clefts, the latter communicating with the subarachnoid space. Yet, there are only two cellular layers to be seen one above the other in their diagrams and not more whereas, — according to their own hypothesis — at least 10 to 40 ought to be visible. Nor did we find more than two of them, or at the utmost three. More-

over, our isolation experiments have shown that the whole epi- and perineurium can be pulled off without destroying the outlines of the overlying cellular layers, meaning that the double layer — the perilemma — remained intact on the nerve trunk. Obviously then, at least in the white rat and the guinea pig, there exists a covering around the sciatic nerve which is not a constitutional element of the connective tissue sheath. Thus the sheath of the peripheral nerve consists of 1. the perilemma, 2. the perineurium and 3. the epineurium (Fig. 1). The detailed microscopic anatomy of the perilemma will be treated of in a future publication.

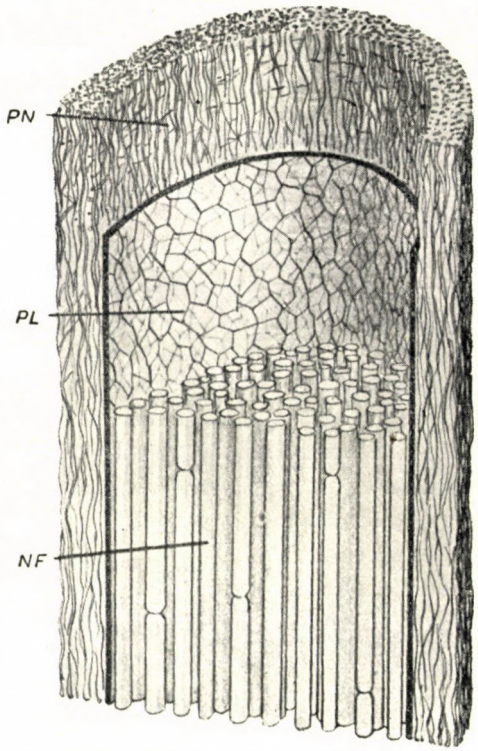


Fig. 1. Three-dimensional diagram of the sheaths of the peripheral nerve. The epineurium is not illustrated. PN: perineurium, PL: perilemma, NF: nerve fibres

Most recently, *Krnjević* (1954 b) studying the frog's perineurium, has described — independently — a similar cellular membrane. Mostly on the basis of theoretical considerations, he arrived at the same conclusion as we have, namely that this cellular membrane was the cause of the barrier effect. In connection with the barrier, others (*Overton*, 1904; *Rashbass* and *Rushton*, 1949; *Hodgkin* 1951; *Huxley* and *Stämpfli* 1951; *Shanes* 1954) too have taken into consideration the role of the endothelial cells described by *Key* and *Retzius*, and by *Ranvier*, but have failed in furnishing evidence in favour of this theory.

Ferric chloride solution saturated with ether passes the perineurium and the perilemma in considerably less time (20 to 25 min.) than a non-saturated solution (3 to 4 hours). Our pertaining experiments have brought additional evidence in support of the decisive role played by the perilemma in the peripheral nervous barrier. It is well known, that lipid solvents increase the permeability of the cell- and basement membranes rich in lipids. Our results seem to agree well with the literary data viz. that chloroform reduces the barrier action for the passage of K^{42}ions (*Keynes* and *Stämpfli*, 1949) ; that the sheath is much more permeable for lipid soluble substances (ethanol, acetone) (*Overton*, 1904 ; *Feng* and *Liu*, 1949 ; *Krnjević*, 1954 a).

What is the possible role and significance of the barrier? Presumably to maintain the special internal environment of the nerve by preventing free diffusion of substances into it. A stable internal environment is probably an important condition of normal nervous action. Even in pathological processes the barrier may be of significance ; intact nerves have been demonstrated by *Kurucz* (1954) in entirely pathological (inflammatory, anthracotic) surroundings in the lung. The inflammatory cells infiltrated the connective tissue, but the nerve fibres remained intact. Probably, the barrier cannot be neglected in therapy either.

The electrical role of the barrier remains to be discussed briefly. As well known, the nerve has a significant transverse resistance and capacity which decreases almost to disappearence after the sheath has been removed. (*Bishop*, *Erlanger* and *Gasser*, 1926 ; *Schmitz* and *Schäfer*, 1933 ; *Cole* and *Curtis*, 1936 ; *Rössel*, 1943 ; *Rashbass* and *Rhuston*, 1949 ; *Lundberg*, 1951). This electrical «barrier» produces distortion of the action potential as recorded from the nerve surface, profoundly affects irritability and electrotonus. This highly polarizable resistance also renders ionic displacements difficult. It seems at hand to identify the polarizable structure with the perilemma.

As to the histogenesis of the perilemma, no experimental data are available to the authors, who can but subscribe to the view of *Krnjević* concerning the possibility of an ektodermic origin of the cellular membrane. One of their future aims is to investigate into this problem. They consider the origin of the perilemma to be analogous to that of the leptomeninx in the central nervous system, while the perineurium may be compared with the dura mater.

Summary

A membrane consisting of two layers of flattened cells and perhaps of a basement membrane has been described on the inner surface of the perineurium of the rat's sciatic nerve. For this structure, the name perilemma is being suggested. The perilemma can be impregnated and isolated.

Diffusion of isotonic $FeCl_3$ solution injected perineurally has been investigated with the Prussian blue method and found to be stagnating on the outer surface of the perilemma for about 3 hours.

Diffusion of the $FeCl_3$ solution applied intraneurally stopped on the inner surface of the perilemma for several hours ; the solute did not pass it in $5\frac{1}{2}$ hours.

$FeCl_3$ solution satured with ether penetrated the perilemma in 20 minutes, when applied perineurally.

The conclusion is that the peripheral nervous barrier may be identified with the perilemma.

REFERENCES

1. **Benoit, P. H., Stahl, A., Cotte, G., Seite, R.** : (1953) Recherches sur les enveloppes nerveuses. Étude du périnèvre par la réaction de MacManus-Hotchkiss. C. R. Soc. Biol. *147*, 1142—1145. — 2. **Bishop, G. H., Erlanger, J., Gasser, H. S.** : (1926) Distortion of action potentials as recorded from the nerve surface. Am. J. Physiol. *78*, 592—609. — 3. **Causey, G., Palmer, E.** : (1953) The epineural sheath of a nerve as a barrier to the diffusion of phosphate ions. J. Anat. London) *87*, 30—36. — 4. **Cole, K. S., Curtis, H. J.** : (1936) Electric impedance of nerve and muscle. Cold Spring Harbour Symp. Quant. Biol. *4*, 73. — 5. **Crescitelli, F.** : (1951) Nerve Sheath as a Barrier to the Action of Certain Substances. Am. J. Physiol. *166*, 229—240. — 6. **Feng, T. P., Gerard, R. W.** : (1930) Mechanism of nerve asphyxiation : with a note on the nerve sheath as a diffusion barrier. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *27*, 1073—1076. — 7. **Feng, T. P., Liu, Y. M.** : (1949) The connective tissue of the nerve as effective diffusion barrier. J. Cell. Comp. Physiol. *34*, 1—16. — 8. **Feng, T. P., Liu, Y. M.** : (1950) Further observations on the nerve sheath as a diffusion barrier. Chin. J. Physiol. *17*, 207. — 9. **Eckenhoff, J., Kirby, Ch.** : (1951) The use of hyaluronidase in regional nerve blocks. Anaesthesiology *12*, 27—32. — 10. **Hallén, L.** : (1949) Hyaluronidase in infusions and anaesthesia. Nord. med. *42*, 1499—1502. — 11. **Hodgkin A., L.** : (1951) The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol. Rev. *26*, 339—409. — 12. **Huxley, A. F., Stämpfli, R.** : (1951) Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres. J. Physiol. *112*, 496—508. — 13. **Key A. Retzius, G.** : (1876) Studien in der Anatomie des Nervensystemes und des Bindegewebes. Norstedt & Söner, Stockholm Vol. II. 100—112. — 14. **Keynes R. D., Stämpfli R.** : (1949) unpublished, cited by Stämpfli. — 15. **Krnjevic, K** : (1954 a) Some observations on perfused frog sciatic nerve. J. Physiol. *223*, 338—356. — 16. **Krnjević, K.** : (1954 b) The connective tissue of the frog sciatic nerve. Quart. J. exp. Physiol. *39*, 55—71. — 17. **Kurucz, J. Osgyáni, J.** : (1954) Contributions to the Pathomorphology of Pulmonary Innervation. Acta Morph. Hung. *4*, 227—232. — 18. **Lorente de Nó, R.** : (1947) A Study of Nerve Physiology. Studies of the Rockefeller Institute, *131*, *132*. New York. — 19. **Lorente de Nó, R.** : (1950) The ineffectiveness of connective tissue sheath as a diffusion barrier. J. Cell. Comp. Physiol. *35*, 195—240. — 20. **Lorente de Nó, R.** : (1952) Observations on the properties of the epineurium of the frog nerve. Cold Spring. Harbour Symp. Quant. Biol. *17*, 299—314. — 21. **Lundberg, A.** : (1951) Electrotonus in Frog Spinal Roots and Sciatic Trunk. Acta Phys. Scand. *23*, 234—262. — 22. **Nordquist, P.** : (1952) The Action of Hyaluronidase on Frog Sciatic Nerve with special Reference to Penetration of Procaine. Acta pharm. tox. *8*, 195—206. — 23. **Overton, E.** : (1904) Beiträge zu allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Studien über die Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven. Pflügers Arch. *105*, 176—209. — 24. **Ranvier, M. L.** : (1878) Leçons sur l'Histologie du Système Nerveux. Vol. I. 179—238 Paris. Savy. — 25. **Rashbass, C. Rushton, W. A. H.** : (1949) The relation of structure to the spread of excitation in the frog's sciatic trunk. J. Physiol. *110*, 110—135. — 26. **Rice, L. H., Davis, H.** : (1928) Uniformity of narcosis in peripheral nerve. Am. J. Physiol. *87*, 73—84. — 27. **Rössel, W.** : (1943) Der Einfluss der Nervenhüllen auf die elektrolytische Polarisation und die Erregbarkeit des Froschischiadicus. Pflügers Arch. *246*, 543—552. — 28. **Schmitz, W. Schäfer H.** : (1933) Zum Nachweis der Polarisationskapazität an Nerven. *232*, 20—23. — 29. **Shanes, A. M.** : (1954) Sodium exchange through the epineurium of the bullfrog sciatic. J. Cell. Comp. Physiol. *43*, 99—105. — 30. **Stämpfli, R.** : (1952) Bau und Funktion isolierter markhaltiger Nervenfasern. Ergebn. Physiol. *47*, 70—161. — 31. **Weiss, M., Röhlich, P.** : (1954) Significance of the Interstice of the Peripheral Nerve. Acta Morph. Hung. *4*, 309—318.

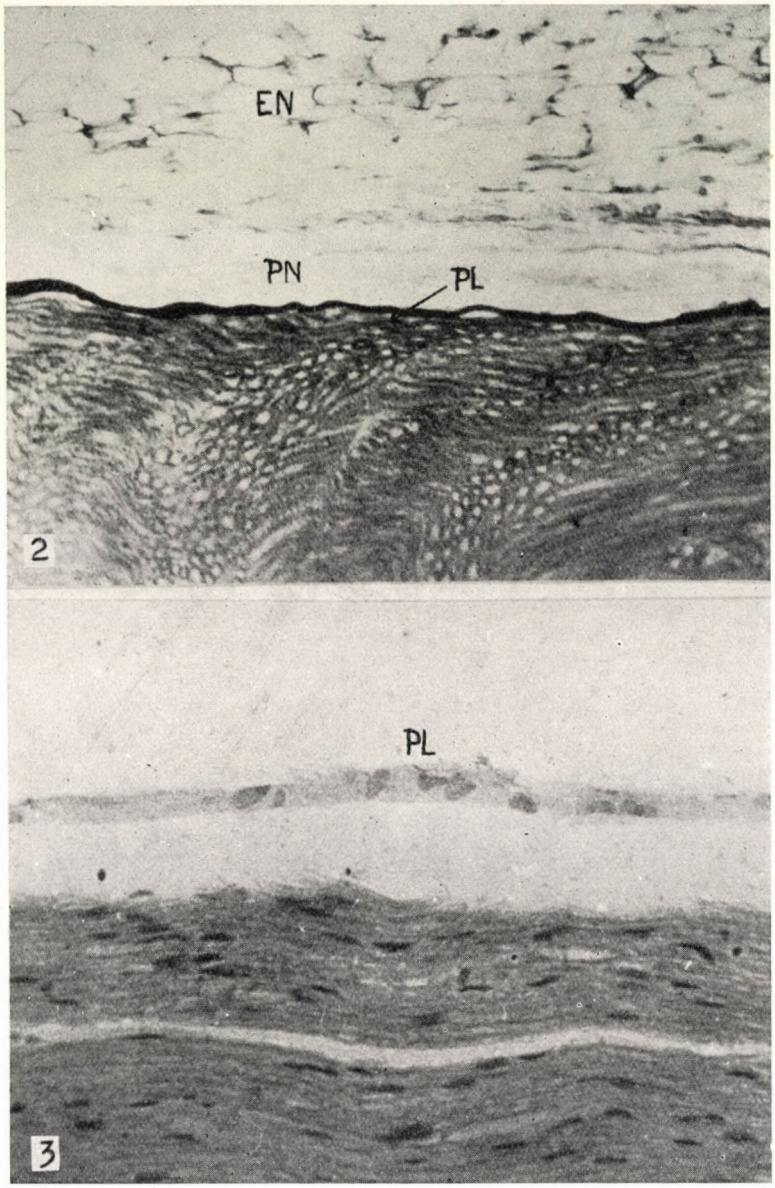


Fig. 2. The perilemma. Aoyama silver method. EN : epineurium, PN : perineurium, PL : perilemma

Fig. 3. The perilemma twisted. Note the pale oval nuclei. Epi- and perineurium are not seen. Haematoxylin-eosin stain. PL : perilemma

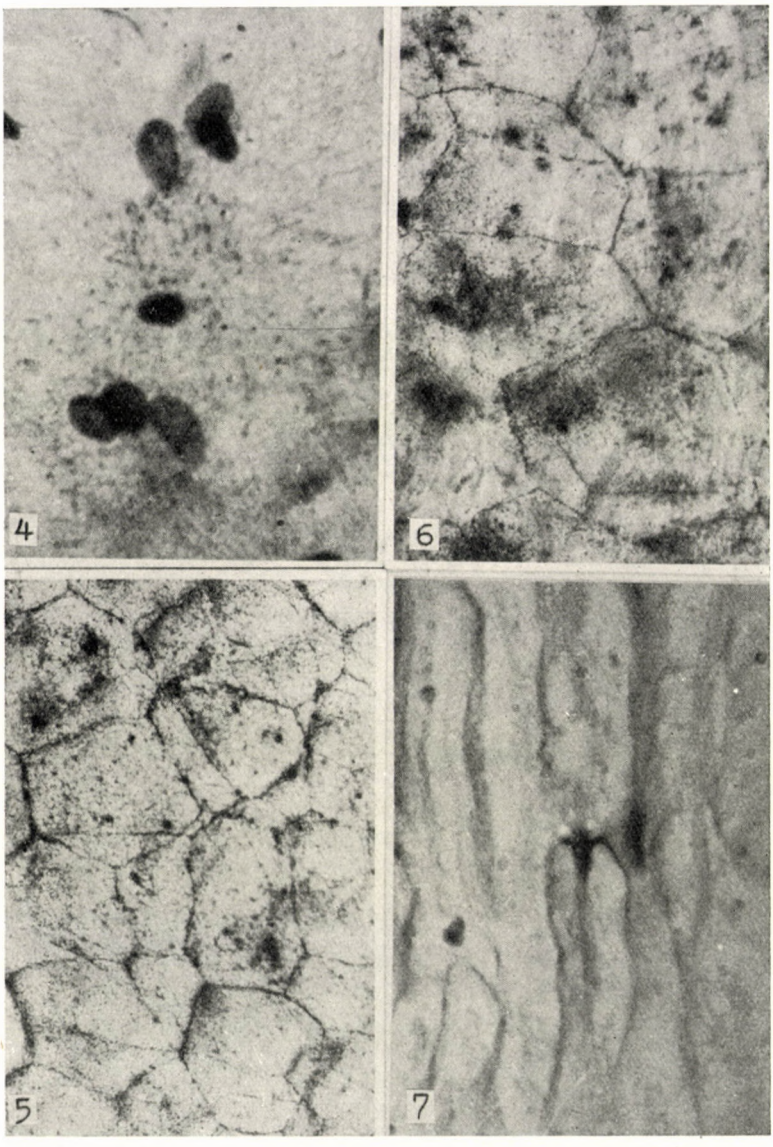
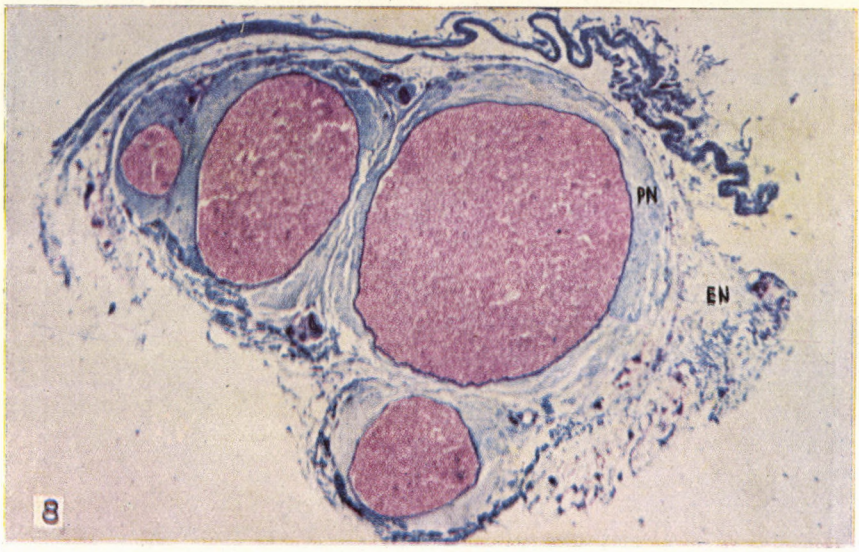


Fig. 4. Nuclei of the perilemma shown on an isolated preparation. Note overlying nuclei. Osmic fixation, safranin staining

Fig. 5. Cell borders of the perilemma demonstrated by Ranvier's silver method. Isolated preparation

Fig. 6. Cell border contours of the perilemma of a smaller nerve. The whole nerve is mounted in glycerol. Ranvier's silver method

Fig. 7. Cross-shaped figure at the node of Ranvier. See text. Six hour Prussian blue preparation



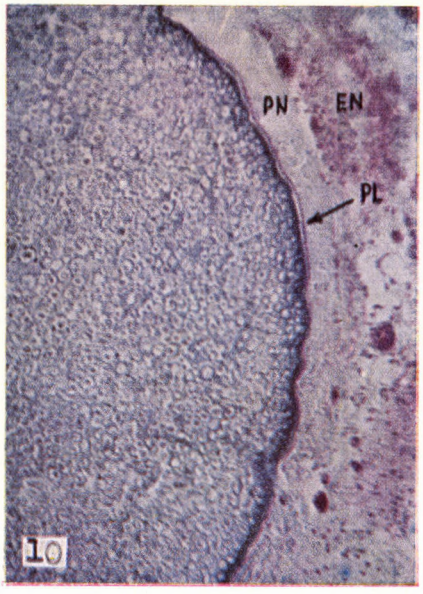


Fig. 8. A 3 hour Prussian blue preparation. Note the diffuse blue reaction in the connective tissue sheath indicating presence of ferricl ions. The blue colour ends with a sharp line towards the nerve fibres, at the surface of the periemma. Acid fuchsin stain. PN : perineurium, EN : epineurium

Fig. 9. 4 hour Prussian blue preparation. Observe the blue reaction among the nerve fibres. Acid fuchsin stain

Fig. 10. A 330 min. Prussian blue preparation after intraneural injection of ferric ions. Blue reaction among the nerve fibres with a sharp line of demarcation at the inner surface of the perilemma. Acid fuchsin stain. EN : epineurium, PN : perineurium, PL : perilemma

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ГИСТОЛОГИИ И ПРОНИЦАЕМОСТИ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ НЕРВНОМ БАРЬЕРЕ

П. РЁЛИХ, и М. БЕЙСС

Диффузионный барьер у периферических нервов, за последнее время часто является весьма спорным вопросом. Диффузионный барьер означает, что в процессе обмена ионами между внутренней частью периферических нервов и их средой имеются препятствия. Исходя из результатов своих прежних опытов, авторы старались доказать существование барьеры и выяснить его микроскопическую анатомию. Эксперименты были проведены, главным образом, на белых крысах.

1. В первой части статьи авторы описывают под названием «перилемма» клеточную оболочку, находящиеся на внутренней поверхности соединительнотканной оболочки нерва. Перилемма состоит из двух совершенно плоских клеточных слоев, а, возможно, и из базальной мембраны. Ее можно выявить методом импрегнации по Аояма, импрегнацией клеточной оболочки и другими гистологическими методами.

2. Во второй части своих опытов авторы исследовали диффузию ионов железа. Они выявили ионы железа при помощи раствора ферроцианида калия. Полученная берлинская лазурь представляет собой тонкий, нерастворимый осадок; реакция является крайне чувствительной. Авторы впрыскивали крысам изотонический раствор хлористого железа вокруг седалищного нерва, а затем после определенного промежутка времени вводили животным раствор ферроцианида калия. Диффузия ионов железа приостановилась резкой линией на внешней поверхности перилеммы и диффузия в пространство между нервными волокнами началась на подопытных животных только после четырех часов. Насыщенный эфиром раствор прорвал барьер уже после 25 минут. Диффузия введенного внутриневрально раствора железа препятствуется перилеммой на 5 часов.

Авторы пришли на основе своих опытов к тому выводу, что диффузионный барьер действительно существует, и что он представлен клеточной оболочкой, названной перилеммой. Авторы в данной статье излагают значение барьера.

Pál *Röhlich*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58. Hungary

Mária *Weiss*, Budapest, V., Kálmán u. 24. Hungary

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

WIRKUNG DES WASSERDRUCKS AUF DIE POSTMORTALE FLÜSSIGKEITSEINSTRÖMUNG IN DIE LUFTWEGE

Gy. Incze † und *J. Gyöngyösi*

(Eingegangen am 14. September 1954)

Auf Grund von Erfahrungen und Versuchen ist bekannt, dass das Wasser (die Flüssigkeit) auch nach dem Tode in die Luftwege gelangen kann ; ebendeswegen ist das aus Wasser stammende fremde Material in den Luftwegen eines aus dem Wasser herausgefangenen Toten kein ausreichender Beweis für das Ertrinken. Damit das Wasser (die Flüssigkeit) jedoch in die subpleuralen Lungenpartien eindringen könne, sind — nach Ansicht der meisten Forscher — ein längeres Liegen im Wasser Wasserbewegung und ein stärkerer Wasserdruck notwendig. Die Frage der Wirkung dieser Faktoren ist noch nicht abgeschlossen, mehrere einander widersprechende Feststellungen sind bekannt. Die früheren Untersuchungen sind durch bewertbare mikroskopische Befunde nicht unterstützt worden. Von den neueren Forschern hielten z. B. *Muller—Marschand* (1929) [10] Tierleichen bei häufiger Bewegung wochenlang in wässriger Suspension von Kohlenstaub, Lycopodiumsporen, Algen. Aus ihren negativen mikroskopischen Befunden haben sie darauf gefolgert, dass die im Wasser suspendierten Bestenteile nach dem Tode nicht in die Alveoli gelangen. *B. Mueller* (1932) [9] legte 1—30 Minuten lang Menschenleichen in eine Suspension von Kohlenstaub und Minium in Wasser und rührte in einem Teil der Versuche das Wasser um. Er stellte mittels Röntgen fest, dass das Minium lediglich bis zu den mittelgrossen Bronchien gelangte und konnte weder mit Spektrograph noch mit Mikroskop die suspendierten Partikelchen in den subpleuralen Lungenpartien finden. *Incze* (1942) [6] beobachtete Diatomen selbst in den subpleuralen Alveoli der Lungen von Menschen- und Tierleichen, die in Diatomen enthaltendem Wasser unter der Oberfläche gedreht wurden. *F. B. Dworzyn* (1950) [4] fand ebenfalls Plankton in peripheren Lungenpartien von Toten, die in ein mit Dneprwasser gefülltes Becken gehalten wurden. Nach dem Lehrbuch von *Ponsold* (1951) [11] gelangt kein Wasser nach dem Tode in die Alveoli. Im Lehrbuch von *Dettling—Schönberg—Schwarz* behauptet der letztere Autor (1951) [3], dass in die subpleuralen Lungenpartien des Nicht-Ertrunkenen Plankton nicht hineinlangt, selten jedoch, wenn die Leiche des Nicht-Ertrunkenen in tiefem Wasser unter einer hohen Wassersäule liegt, verteilt sich das Plankton in stärkerem Ausmass in den Lungen. *Incze—Gyöngyösi* (1952) [7] haben in Versuchen an Menschen

und Tieren nachgewiesen, dass, wenn infolge des Wellenganges in die Nase oder den Mund der an der Oberfläche schwebenden bzw. in seichtem Wasser am Ufer liegenden Leiche Wasser strömt, die darin suspendierte Tusche bzw. die Algen — obschon nicht in diffuser Ausbreitung — in die Alveoli, in die subpleuralen Lungenpartien gelangen. Hier muss erwähnt werden, dass laut früheren Forschern, so z. B. laut *Brouardel* [2], das Wasser zwar bei dem im Wasser liegenden Toten in die höheren, weiteren Luftwege geraten kann, weiter jedoch nicht, da in Ermangelung der Bewegungen des Brustkorbes und Zwerchfells zwischen dem Wasser und der in den Luftwegen befindlichen Luft, ähnlich einer unter Wasser getauchten Flasche mit engem Hals, ein Gleichgewichtszustand eintritt (1889 usw.). *B. Mueller* (1952) [9] bewegte in Diatomen enthaltendem Wasser Menschen- und Tierleichen. Er stellte fest, dass, wenn der Wasserdruck (Überdruck) 0,5 Atmosphären übertraf, Diatomen ziemlich oft in den subpleuralen Lungenpartien gefunden werden konnte; ihre Zahl wuchs mit der Steigerung des Druckes, die konnte sich sogar in das Blut der Linken Herzhälfte hineinpressen. Zum Teil sich auf ältere Literaturangaben berufend, stellte er in seinem Handbuch (1953) über die postmortale Wirkung des Wasserdrucks fest: «Die Flüssigkeitsbestandteile können vielleicht auch dann in die peripheren Partien der Lungen gelangen, wenn ein hoher Wasserdruck auf den Toten wirkt.» *Zs. Kovács—Nagy* (1953) [8] wies experimentell nach, dass Farblösung postmortal unter die Pleura gelangt wenn auf den Brustkorb der Leichen Druck ausgeübt wird. Nach *Rajski's* Lehrbuch [12] (1953) benötigt das Plankton tieferes Wasser, Lageveränderung und längere Zeit, um in die tieferen Luftwege zu gelangen. *Awdeew* [1] gemäss (1953) kann das Wasser samt dem darin suspendierten Material, Sand, Algen usw., lediglich mit Hilfe der Atmungsbewegungen in die Luftwege gelangen, während es in den Magen und die Gedärme auch nach dem Tode gerät.

Nach *Hansen* (1953) [5] strömt die Flüssigkeit nach dem Tode nur die dem Hilus naheliegenden Lungenpartien.

Einigen Literaturangaben gemäss ist also noch immer nicht entschieden, ob das Wasser (die Flüssigkeit) in die subpleuralen Lungenpartien des ins Wasser gelangten Toten eindringen kann. Die Frage ist deswegen wichtig, weil man das Eindringen der Flüssigkeit in die subpleuralen Lungenpartien seinerzeit für einen absoluten Beweis des Ertrinkens gehalten hat. Unseres Erachtens steht heute bereits ausser Zweifel, dass Vorhandensein von Flüssigkeitsbestandteilen in den subpleuralen Lungenpartien allein noch keinen unbedingten Beweis des Ertrinkens darstellt, ein vereinzelter Planktonbefund natürlich noch viel weniger. Nach den Literaturangaben ist jedoch die ausschliessliche Rolle des *Wasserdrucks* hinsichtlich des postmortalen Eindringen von Flüssigkeit in die Luftwege in den Fällen überhaupt nicht geklärt, wo der Tote in der Tiefe am Grund des Wassers liegt und das postmortale Flüssigkeitseindringen nicht durch Lageveränderung, Gelangen an die Oberfläche oder Wellengang

unterstützt wird. Wir führten deswegen in unserem Institut Versuche durch in welchen lediglich der Wasserdruck seine Wirkung auf den am Wassergrund liegenden Toten ausüben konnte.

Nase und Mund von 20 durch Ätherbetäubung und Strangulation getöteten Kaninchen und von 5 einen natürlichen Tod gestorbenen Säuglingen wurden mit Hilfe eines auf einen langen Bindfaden gebundenen Wattentampons fest verschlossen. Die Leichen wurden ½—3—6—12—24—48 Stunden nach dem Tode in verschiedenen Körperlagen auf den Boden einer 0,5—1 m tiefen,

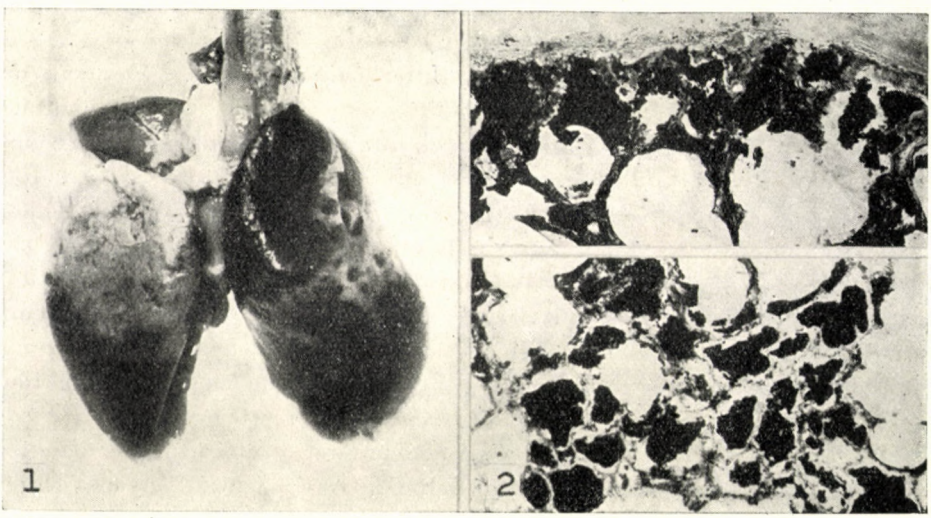


Abb. 1—2

Glaswanne, eine wässrige Suspension von Tusche, Stärke und Algen enthaltend versenkt und dort fixiert. Als die durch die Manipulation verursachte Wasserbewegung aufgehört hatte, entfernten wir durch vorsichtiges Anziehen des heraushängenden Bindfadens den Tampon aus den Öffnungen. Die Leichen lagen ½—72 Stunden lang im unbewegten, ungestörten Wasser. Vor der Ausheb ung wurden Nasen- und Mundöffnung wieder verschlossen. Die Obduktion wurde sofort durchgeführt. Bei zwei Tieren (Äthertod) konnte die Suspension wegen strarker Schaumbildung in der Luftröhre nicht in die Lungen gelangen ; bei zwei Säuglingen geriet die Suspension wegen ausgebreiteter bronchopneumonaler Infiltrationen und katarrhalischen Schleimes nur ganz vereinzelt unter die Pleura bzw. in die kleineren Bronchien. In den übrigen Fällen fanden wir den Farbstoff sowohl auf der Schnittfläche als auch unter der Ple ura in verschiedener Ausbreitung und Verteilung, sogar mit freiem Auge. N ach Liegen von zumindest 12 Stunden waren die Tuschflecke in mehreren

oder sämtlichen Lappen, manchmal an deren ganzen Oberfläche oder in grösseren Flecken sichtbar. Laut Abb. 1 jedoch konnte die ausgebreiteten subpleuralen Tuschflecke bei einem Kaninchen bereits nach 4 stündigen Liegen im Wasser (1 m tief) angetroffen werden. Die Farbe ist in Form eines einheitlichen grossen Fleckes fast unter der ganzen Oberfläche der rechten Lunge, in kleineren Flecken auch an den vorderen Rändern sichtbar. Unter der Pleura des unteren Drittels der einlappigen linken Lunge zeigen sich ebenfalls grosse Tuschflecke (die Farbaufnahme überzeugt uns mehr darüber, dass die kleinen Flecke Tusche und nicht Blutungen entsprechen). — Aus Abb. 2 ist die subpleural gelagerte Farbe in den Alveoli, alveolaren Gängen und kleineren Bronchien des linken Unterlappens eines Kaninchens ersichtlich, das eine ½ Stunde lang im Wasser gelegen ist. An Hand der histologischen Untersuchungen fanden wir nicht nur die Tusche, sondern auch die Stärkemehlkörner und Algen in den subpleuralen Lungenpartien. Die beiden veröffentlichten Abbildungen sind so überzeugend, dass wir die Publikation weiterer Mikroaufnahmen für überflüssig halten. Bezüglich der kleineren Farbflecke muss folgendes bemerkt werden; diese zeigen sich auf einer ziemlich ausgebreiteten Lungenfläche, wenn auch verstreut, und sind laut den mikroskopischen Untersuchungen manchmal dort ebenfalls anzutreffen, wo sie mit freiem Auge nicht sichtbar sind. Die subpleurale Planktonuntersuchung wird aber heute so durchgeführt, dass man zumindest einige cm^2 grosse Stücke aus dem unter der Lungenoberfläche befindlichen Gewebe herausnimmt und deren Geschabsel bzw. zertrümmerte Teile untersucht. Gelangen nun einige kleinere, laut unseren Beobachtungen sicherlich postmortal hingekommene Material enthaltende Gewebestücke in das Untersuchungsmaterial, so kann das Ergebnis der Laboratoriumsuntersuchungen sehr leicht irreführend sein, da es das Bild eines diffuse subpleuralen Planktonbefundes darstellt, das auf während des Lebens erfolgte Flüssigkeitsaspiration, somit auf Ertrinken hinweisen dürfte. Wir erachten deswegen im Falle einer in Wasser gefundenen Leiche nebst der Lungenplanktonuntersuchung die Durchführung der Blutplanktonuntersuchung für unerlässlich.

Zusammenfassung

Liegen durch einige Stunden am Grund eines seichten, lediglich 0,5 m tiefen ruhigen Wassers mit niedrigem Druck (0,05—0,1 Atm.) genügt, dass das Wasser (die Flüssigkeit) samt den darin suspendierten mikroskopischen Bestandteilen in die subpleuralen Partien von bedeutender Ausbreitung der Lungen eines Nicht-Ertrunkenen eindringen könne.

LITERATUR

1. **Авдеев**: (1953) Судебная медицина, Медгиз, Москва. 180. — 2. **Brouardel** (1889) La mort par submersion brusque. Masson. Paris. — 3. **Dettling, Schönberg—Schwarz**: (1951) Lehrbuch der ger. Med. Karger, Basel, 299. — 4. **Дворцын**, (1950) zit. Райский. — 5. **Hansen**: (1953) Gerichtliche Medizin, Thieme, Leipzig, 126—127. — 6. **Incze**: (1941) Verh. d. Ges. ungarischer Pathologen, 10. Tgg. 165. Budapest, Ref.: (1942) Zbl. Path. *79*, 176. — (1949)

Editiones inst. med. forens. univ. Budapest, *49*. — 7. **Incze—Gyöngyösi :** (1953) Folyadékbejutás lehetőségei a vízihalott légutaiba. Kísérletes Orvostudomány *1*, 72. (Ung.) — 8. **Kovács—Nagy :** (1953) Le trajet du liquide de submersion dans l'organisme. Acta Morph. Hung. *3*, 51. — 9. **Mueller, B. :** (1932) Nach welcher Zeit dringen Flüssigkeitsbestandteile in die Luft und Speisewege von nach dem Tode ins Wasser gelangten Leichen ein — Dtsch. Ztschr. ger. Med. *19*, 488. — (1952) Zur Frage der Diagnostik des Ertrinkungstodes. Dtsch. Ztschr. ger. Med. *41*, 400. — (1953) Gerichtliche Medizin. Springer, 443. — 10. **Muller—Marschand :** (1929) Étude sur l'introduction des corps étrangers dans les voies respiratoires au cours de la submersion expérimentale. Ann. méd. lég. *9*, 142. — 11. **Ponsold :** (1950) Lehrbuch d. ger. Med. Thieme, Stuttgart. 243. — 12. **Райский :** (1953) Судебная медицина, Медгиз, Модсква, 218. —

ДЕЙСТВИЕ ДАВЛЕНИЯ ВОДЫ НА ПОСМЕРТНОЕ ВТЕКАНИЕ ЖИДКОСТИ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

ДЬ. ИНЦЕ, и Я. ДЬЁНДЬЁШИ

Авторы установили в экспериментах, проведенных на трупах 20 кроликов и 5 грудных детей, нижеследующее : лежание трупов в течение нескольких часов на дне неглубокой (всего 0,5—1 м) спокойной воды низкого давления (0,05—0,1 атм) достаточно для того, чтобы вода (жидкость) вместе со суспендированными в ней микроскопическими элементами (тушь, водоросль, крахмал) проникала в большом распространении даже в субплевральные части легких нескончавшихся в воде животных и детей.

János *Gyöngyösi*, Budapest, IX., Üllői út 93. Ungarn.

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Medizinischen Universität, Debrecen
(Vorstand: Prof. I. Krompecher)

DIE FUNKTIONELLE GEWEBESTRUKTUR DER SEHNENFURCHEN

G. Balogh und *I. Földes*

(Eingegangen am 23. September, 1954)

Einleitung

Verhältnismässig wenige Autoren haben sich mit der makroskopischen und mikroskopischen Beschreibung der Sehnenfurchen befasst. So ist z. B. selbst die Registrierung des Knorpelüberzuges der Sehnenfurchen in den meisten Lehr- und Handbüchern mangelhaft, die sich hauptsächlich mit zwei stark in die Augen fallenden Sehnenfurchen befassen: und zwar erwähnen den Sulcus musculi peronei longi *A. Benninghoff* [3], *F. Gegenbaur* [9], *J. Hyrtl* [18], *T. B. Johnston* und *J. Whillis* [19], *Rauber—Kopsch* [36] und *Sieglbauer* [39], während sich mit der Incisura ischiadica minor *K. Bardeleben* [2], *F. Gegenbaur* [9], *J. Hyrtl* [18], *Rauber—Kopsch* [36] und *Sieglbauer* [39] beschäftigen. Aber auch von diesen Autoren berührt lediglich *A. Benninghoff* [3] die Frage des Wirkungsmechanismus, indem er den im Sulcus musculi peronei longi anzutreffenden Knorpel für das Ergebnis einer mechanischen Einwirkung hält. Ähnlich wie in diesen Büchern ist die Lage auch in der Literatur. *B. Giovanni* [11] fand an der Haftstelle der Sehne an der Oberfläche des Knochengewebes Chondroblasten. *G. Giulianni* [12] vermochte mittels Durchschneidung der Achillessehne Entwicklung und Knorpelbildung der Knochenstruktur des Tuber calcanei zu beeinflussen. Weit mehr Literaturangaben befassen sich mit der Gewebestruktur der in den Sehnengruben verlaufenden Sehnen (*A. Kölliker*, 22; *Srdinko*, 41; *Fr. Drahn*, 7). Ausser diesen haben zahlreiche Autoren die an den dem Druck ausgesetzten verschiedenen Flächen anzutreffende Knorpelschicht beschrieben. So ist neuerdings der Musculus teres minor von *Hidvégi* [15] untersucht worden.

Einen weiteren Schritt in dieser Richtung stellte der Versuch von *Krompecher* [26] dar, der den Musc. sartorius durch das Becken und sodann durch die Incisura ischiadica major hindurchzog und an der Berührungsstelle eine der neuen mechanischen Lage entsprechende Knorpelbildung feststellte. Einen ähnlichen Mechanismus der Knorpelbildung fand auch *Ploetz* [35], die nachweisen konnte, dass nach Herausheben der Sehne aus der Furche die die Innenfläche bedeckende Knorpelschicht innerhalb von einigen Wochen verschwindet.

Problemstellung

Aus obigen Angaben ergibt sich die Annahme, dass sich nicht nur an der Innenfläche der mechanischen Einwirkungen ausgesetzten Sehnen notwendigerweise Knorpel befindet, sondern dass auch die Sehnenfurchen von Knorpel bedeckt sein müssen. Laut *H. Strasser* [1905, 42] tritt dort periostealer Knorpel

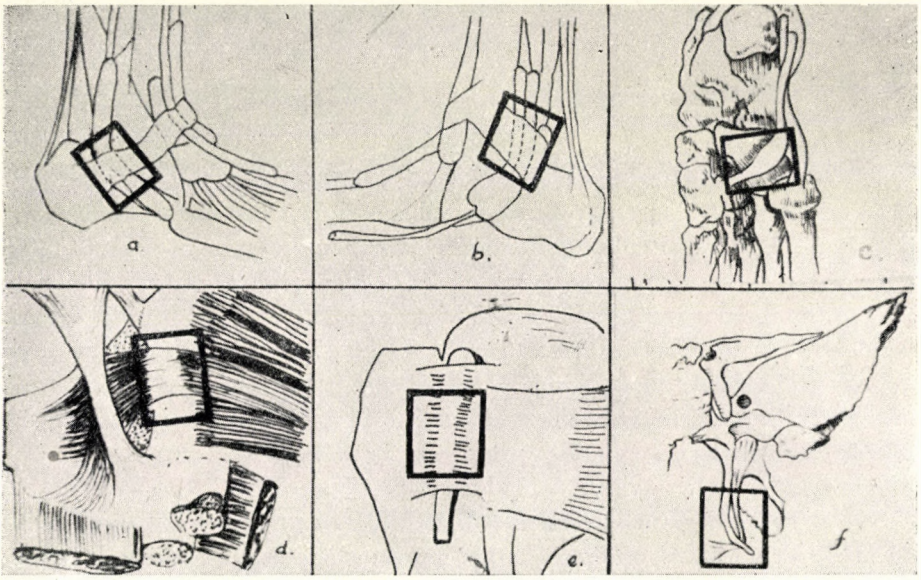


Abb. 1. Schematische Darstellung der aufgearbeiteten Gebiete: *a* Sulcus retromalleolaris lat.; *b* Sulcus retromalleolaris med.; *c* Sulcus musculi peronei longi; a Incisura ischiadica minor; *e* Sulcus intertubercularis; *f* Sulcus hamuli pterygoidei

auf, wo im periostealen Bindegewebe Druck ausgeübt wird. Die in früheren Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse *Krompechers* [24] bestätigend, vermochte *A. Glücksmann* [13] in Gewebekulturen nachzuweisen, dass im Periosteum und im Perichondrium der Druckwirkung entsprechend Knorpel entsteht. *Krompecher* [24] gelangte auf Grund zahlreicher (embryonaler, postembryonaler, Regenerations- bzw. pathologischer) Versuche zu der Schlussfolgerung, dass sich an der Stelle des Druckes Knorpel und an der Stelle der Zugwirkung Bindegewebe bildet. Das Zustandekommen des auf Wirkung mechanischer Umstände entstehenden Knorpels hängt naturgemäss auch von der Stärke der Einwirkung ab. Nach den Untersuchungen von *Friedenberg* und *French* [8] bildet sich zwischen den Knochenenden der Ulna eines Hundes durchschnittlicher Grösse bei Wirkung eines Druckes von etwa 4—8 kg ein knorpliger Kallus. Ein noch stärkerer Druck hingegen führt zur Knochenresorption. Schliesslich ist nach den Versuchsergebnissen von *Holmdahl* und *Ingelmark* [16] die mechanische Inan-

spruchnahme von wesentlichem Einfluss auf die Struktur des Gelenkknorpels. Auf Grund dieser Tatsachen suchten wir in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen zu klären:

1. In welcher Weise kommen die mechanischen Einwirkungen an der Oberfläche der Sehnenfurchen zur Geltung?

2. Auf welche Weise wird die Gewebestruktur der Sehnenfurchenoberfläche von der Stärke der mechanischen Einwirkung beeinflusst?

3. Welche Veränderungen treten mit fortschreitendem Alter in der Gewebestruktur der Sehnengruben ein?

Untersuchungsmaterial und Methodik

Für die Untersuchungen wurde menschliches (teils Kadaver aus dem Sektionssaal, teils von frischen Leichen gewonnenes) Material benutzt. Ursprungsstellen und altermässige Verteilung des zur Verarbeitung gekommenen Materials sind aus Abb. 1 und Tabelle I ersichtlich.

Wir wählten diese Stellen, weil die Sehne hier nicht nur über den Knochen läuft, sondern beide auch eine mechanische Wirkung aufeinander ausüben. Den Teil über dem Sulcus retromalleolaris lateralis — wo die Sehne dem Knochen parallel entlang verläuft, aber auf diesen keinen Druck ausübt — benutzten wir als Kontrolle. Das Material war auch dem Alter nach ausgewählt worden, und nach Möglichkeit registrierten wir auch Beruf und Todesursache.

TABELLE I

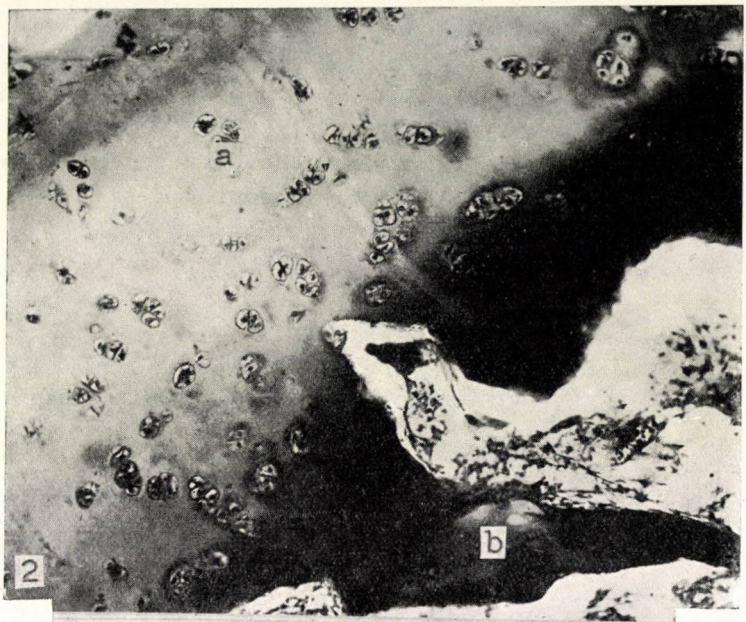
	Bis zu 19 Jahren	20—40	40—60	über 60
Sulc. retromall. med.	3	10	5	5
Sulc. retromall. lat.	2	2	2	2
Sulc. m. peronei longi	2	7	2	1
Sulc. hamuli pterygoidei	1	2	2	1
Sulc. m. bicipitalis	2	2	2	—
Inc. ischiadica min.	1	2	2	—
Sulc. m. flexoris hallucis longi	1	1	1	—

Das entnommene Material wurde in Formalin fixiert, in 5%iger Salpetersäurelösung dekalziniert, in Ammoniumsulfat neutralisiert, in Paraffin eingebettet und die 10—15 μ starken Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und Azan gefärbt.

Untersuchungsergebnisse

Untersuchung der Sehnengrube des Sulcus retromalleolaris medialis nach Altersgruppen:

Im Alter bis zu 19 Jahren. Das Perichondrium ist nicht überall ausgeprägt, unter dem Perichondrium ist hyaliner Knorpel zu sehen; die territoriale Gliederung ist dagegen ausgeprägt. In der oberflächlicheren Schicht sind die Knorpelzellen kleiner und liegen einzeln parallel mit der Oberfläche des Knorpels. Der Knorpelhof ist klein und die Knorpelkapsel ausserordentlich schmal. Nach



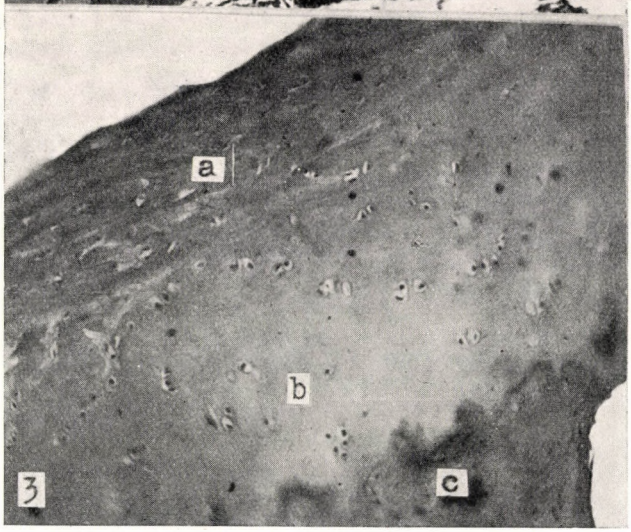


Abb. 2. Querschnitt aus der Sehnenfurche des Sulcus retromalleolaris med. einer 17jährigen Person. *a* Noch nicht ossifizierte Hyalinknorpelschicht; *b* Knochengewebe. Häm.-Eosin. 110×

Abb. 3. Längsschnitt aus der Sehnenfurche des Sulcus retromalleolaris med. einer 28jährigen Person. *a* Parallele Schicht des kollagen-faserigen Knorpels; *b* Hyalinknorpel; *c* Knochen. Häm.-Eosin. 110×

innen zu sind die Zellen grösser, zu zweien anzutreffen und im Vergleich zur Oberfläche in schräger Richtung aufgereiht (Abb. 2), auch der Zellhof ist grösser und die Knorpelkapsel ausgeprägter. An der Innenfläche sind ganz grosse, zu zweit und zu dritt gelagerte Knorpelzellen mit grossem Hof und dicker Knorpelkapsel anzutreffen. Die Knorpelzellen stehen in tangentialer Richtung. Unter der Knorpelschicht befindet sich Knochen von spongiöser Struktur. Mit fortschreitendem Alter ist die Knochenrinde ausgeprägter und stärker entwickelt. Die Ossifikation des Malleolus ist bekanntlich im Alter von 19 Jahren beendet.

Im Alter von 20—40 Jahren. In diesem Stadium ist die Ossifikation des Malleolus vollständig beendet. Über der Knochensubstanz findet sich makroskopisch eine ausgeprägte Knorpelschicht. Diese hat schichtweise folgende feinere mikroskopische Struktur: der kollagenfaserige Knorpel ist oberflächlich ein mit der Oberfläche paralleler kollagen-faseriger Knorpel und besteht aus dazwischen liegenden, spärlich verstreuten, mit der Oberfläche parallel angeordneten Knorpelzellen. Diese Knorpelzellen haben einen kleinen, nicht ausgeprägten Hof; eine Knorpelkapsel ist nicht zu sehen. Die oberflächlichste Zone der faserknorpligen Schicht ist von hyaliner Grundsubstanz stärker durchtränkt und macht einen mehr homogenen Eindruck. In der folgenden Schicht sind die kollagenen Fasern und dementsprechend auch die Knorpelzellen schräg angeordnet (Abb. 3, 4). Die Knorpelzellen sind grösser, und auch die Knorpelkapsel ist gut zu erkennen. Unmittelbar über dem Knochen ist eine hyaline Knorpelschicht mit oxyphiler Grundsubstanz, innerem oxyphilem und äusserem basophilen Zellhof und gut ausgeprägter Knorpelkapsel zu sehen. In einzelnen Fällen, insbesondere im höheren Alter, befinden sich hier zwischen Kollagenfaserbündeln grössere, an Hyalinknorpel erinnernde Zellgruppen. Ein Teil derselben weist Anzeichen von Kalzifikation auf (siehe weiter unten).

Im Alter von 40—60 Jahren. Auch in diesem Alter ist eine deutliche Knorpelschicht zu sehen. In der oberflächlichen Schicht ist kollagen-faseriger Knorpel parallel mit kollagenen Bündeln und verstreuten Knorpelzellen anzutreffen. Nach innen zu werden die kollagenen Bündel schräg, die Knorpelzellen sind dichter angeordnet, dann folgt eine deutliche Übergangsschicht, deren Struktur der vorher beschriebenen ähnlich ist; diese bereits ausgeprägte Übergangsschicht ist für diese Altersgruppe charakteristisch.

Im Alter von über 60 Jahren. In dieser Gruppe ist die Knorpelschicht ebenfalls mit freiem Auge zu sehen. An der Oberfläche findet sich kollagenfaseriger Knorpel, während im stärksten Durchmesser des Schnittes die sog. Übergangsschicht sichtbar ist. Darunter stellt ein ziemlich dünner Hyalinknorpel den Übergang zum Knochen dar.

2. Wir untersuchten — zur Kontrolle — denjenigen oberen Teil des *Sulcus retromalleolaris lateralis*, wo die Sehne neben dem Knochen parallel verläuft. Diesem Lageverhältnis entsprechend ist an der Knochenoberfläche ausgeprägtes Periost zu beobachten, dessen Fasern mit der Knochenoberfläche parallel

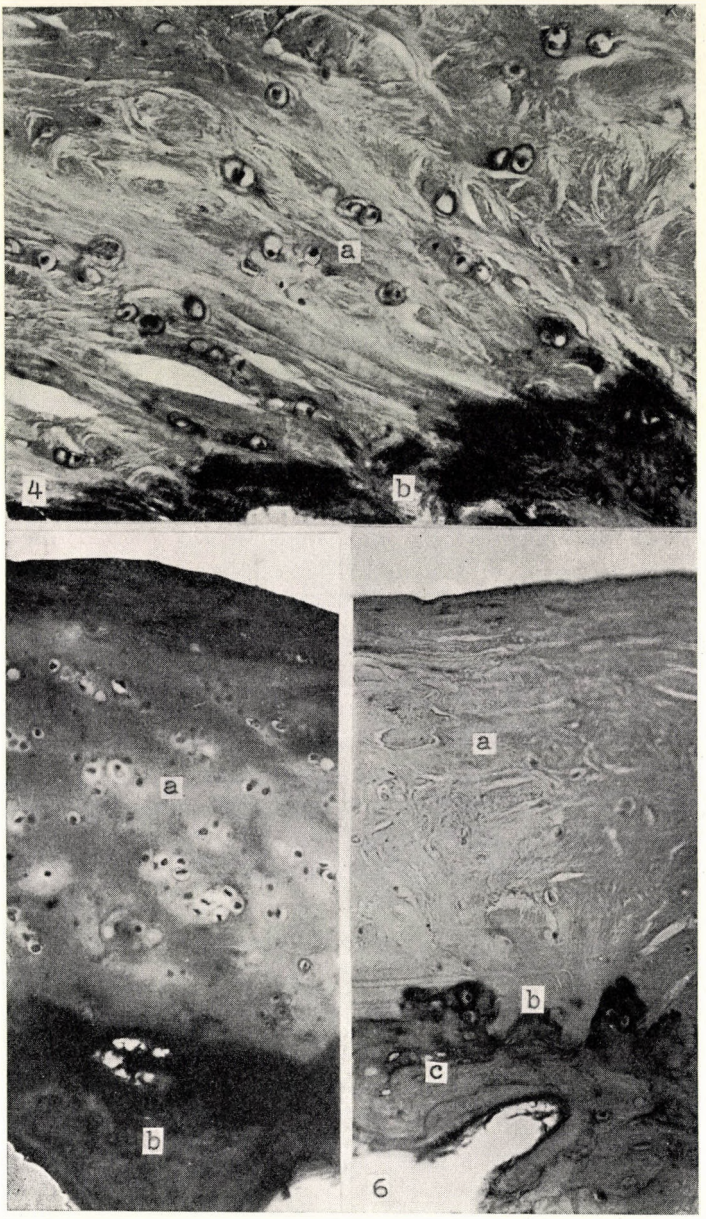


Abb. 4. Sulcus retromalleolaris med. einer 38jährigen Person: *a* Übergangsschicht; *b* kalzifizierter Hyalinknorpel. Häm.-Eosin. 280×

Abb. 5. Querschnitt des Sulcus musculi peronei longi einer 38jährigen Person: *a* Hyalinknorpel; *b* Knochen. Häm.-Eosin. 140×

Abb. 6. Sulcus intertubercularis einer 34jährigen Person: *a* Kollagen-faseriger Knorpel; *b* Kalzifikation der Chondrone über dem Knochen; *c* Knochen. Häm.-Eosin. 120×

verlaufen, während die Fasern der folgenden Schicht quergerichtet sind. Über dem Knochen sind Knorpelzellen überhaupt nicht zu sehen.

3. *Sulcus musculi peronei longi.* Die Ossifikation des Os cuboideum ist gleichfalls im Alter von 19 Jahren beendet, so dass dessen histologischer Befund mit dem des Sulcus retromalleolaris medialis übereinstimmt.

Im Alter von 20—40 Jahren. Auch hier ist die Knorpelschicht anzutreffen. Der Knorpel ist von verschiedener Struktur. An gewissen Stellen sind Hyalinknorpelzellen in kollagener Grundsubstanz, an anderen ausgesprochen hyaliner bzw. kollagen-faseriger Knorpel mit äusserem basophilen und innerem oxyphilen Zellhof zu sehen. An dieser Stelle ist auch die territoriale Gliederung sichtbar (Abb. 5).

Hier sei auch noch die makroskopische Beobachtung erwähnt, dass an derjenigen Stelle der Sehnenfurche, wo die Sehne zur Sohlenfläche hinüberneigt, am Knochen ein mit fingerbeerengrossem Hyalinknorpel bedeckter Knollen, d. h. eine einer unregelmässigen sattelförmigen Gelenkgrube entsprechende Formation wahrgenommen werden kann.

4. *Sulcus hamuli pterygoidei.* Bekanntlich geht hier die Sehne des Musculus tensor veli palatini hindurch. Auch an dieser Stelle ist der kollagen-faserige Knorpel der Sehnenfurche entsprechend zu beobachten. Über dem Knochen ist keine Schichtbildung zu sehen. Die Knorpelzellen sind verstreut, inselartig angeordnet und von kleiner Knorpelkapsel umgeben.

5. *Sulcus intertubercularis (tendinis capitis longi musculi bicipitis).* In 6 Fällen untersuchten wir die Oberfläche der Sehnengrube. Über dem Knochen konnten wir eine ganz dünne Knorpelschicht beobachten. Auch hier ist im Knorpel Schichtbildung zu sehen, d. h. an der Knochengrenze hyaliner Knorpel und darüber der kollagen-faserige Knorpel. Die Knorpelzellen sind stark geschwollen, ein äusserer oxyphiler und innerer basophiler Zellhof ist wahrnehmbar.

Unmittelbar neben dem Knochen beobachteten wir die Kalzifikation der Grundsubstanz der Chondrone, wie auch aus dem Mikrophotogramm deutlich ersichtlich (Abb. 6), das von dem mit Hämatoxylin gefärbten Schnitt aufgenommen wurde. Dieses Bild ähnelt dem des Gelenkknorpels an seiner dem Knochen zu gelegenen Grenze.

6. *Incisura ischiadica minor.* Darüber verläuft der Musculus obturator internus, der auf den Knochen Druck ausübt. Infolgedessen entwickelt sich über dem Knochen kollagen-faseriger Knorpel, und zwar auf Wirkung der hier in Erscheinung tretenden Druck bzw. Scherkräfte. Im Knorpel sind stellenweise ausgeprägte Hyalinknorpelgruppen bzw. -Inseln zu beobachten, die sich mit fortschreitendem Alter vermehren. Diese Feststellung steht mit den in der Einleitung erwähnten Befunden *Krompechers* [25] im Einklang.

7. *Sulcus musculi flexoris hallucis longi.* Zwischen zwei Tuberkeln des Processus posterior tali knickt die Sehne ein und übt hier auf den Knochen Druck aus. Auf den histologischen Schnitten ist über dem Knochen Hyalinknorpel

und an der äussersten Oberfläche in dünner Schicht kollagen-faseriger Knorpel zu beobachten.

Besprechung der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse liefern auf dem Gebiet der Knorpelentwicklung neue Angaben zur Bekräftigung der funktionellen Betrachtungsweise. Die Resultate bestätigen, dass sich der Knorpel auf Einwirkung mechanischer Faktoren (seien es Druck- oder Scherkräfte) entwickelt. Es kommt nämlich im Sulcus retromalleolaris medialis sowie im Sulcus musculi peronei longi, in denen die Sehne nicht nur entlangläuft, sondern sich gleichsam auf das Hypomochlion stützend Druck bzw. Scherkraft ausübt, Knorpel zustande. Demgegenüber kommt am oberen Teil des Sulcus retromalleolaris lateralis, wo die Sehne nur neben dem Knochen verläuft, aber keine mechanische Wirkung ausübt, kein Knorpel zustande. Dies bestätigt die Untersuchungen bzw. Versuchsergebnisse von *Krompecher* [24] und anderen, wonach die Bildung des Knorpels von mechanischen Faktoren, drückenden, scherenden usw. Kräften gefördert wird. Aber Ähnliches wird auch durch die weiteren Resultate bewiesen. Unter der Sehne des Musculus obturator internus sowie im Sulcus intertubercularis capitis longi musculi bicipitis fanden wir nämlich nur verstreute Knorpelzellen, in Übereinstimmung mit den Angaben von *Benninghoff* [3], *Holmdahl* und *Ingelmark* [16] sowie *Aufdermaur* [1], wonach die Dicke des Knorpels von der Intensität des ausgeübten Druckes abhängt.

Auch die kausale Erklärung der Bildung des in den Sehnenfurchen gefundenen Knorpels sowie dessen Struktur stimmen mit der Struktur des in der Sehne gefundenen Knorpels überein. Obwohl die Untersuchung der Struktur der in den Sehnengruben verlaufenden Sehnen nicht die unmittelbare Aufgabe unserer vorliegenden Untersuchungen darstellte, haben wir in einigen Fällen, in denen wir die Sehne mit der Sehnenfurche gemeinsam verarbeiteten, auch im Sehnengewebe den Knorpel feststellen können (z. B. in der Sehne des Musc. peroneus longus). Da das in der Sehne sich an der Druckstelle bildende Knorpelgewebe bereits von mehreren Autoren beschrieben wurde, wollen wir uns mit dieser Frage nicht weiter beschäftigen.

Wie aus den Resultaten hervorgeht, können in der Knorpeldecke der Sehnenfurche verschiedene Schichten unterschieden werden. An der Oberfläche liegen die verschiedenen Schichten des kollagen-faserigen Knorpels, und unmittelbar über dem Knochen ist der hyaline Knorpel zu sehen. Aus den Untersuchungen von *Bormuth* [4] und *Aufdermaur* [1] ist bekannt, dass die Kollagenfasern des Knorpels «S»-förmig sind. Unter Berücksichtigung vorstehender Angaben können wir uns die Entwicklung der im Knorpel gefundenen Schichtbildung auf folgende Weise vorstellen : In der in Frage stehenden Sehnenfurche besteht, zwischen der Sehne und des den Knochen bedeckenden Periost

ein Kontakt. Anlässlich der Kontraktion des Muskels verschiebt sich die Sehne in der Sehnenfurche, auf das Periosteum eine zerrende Wirkung ausübend, und auf Wirkung dieser Scherkraft entsteht die parallele Schicht des kollagenfaserigen Knorpels. Die in der Tiefe des Periosteums gelegenen kollagenen Fasern hingegen bauen sich als *Sharpey*sche Fasern in den Knochen ein: dies bildet den Punctum fixum. Das andere Ende der Fasern endet als Punctum mobile in der oberen Schicht, so dass die Verschiebung der Sehne durch

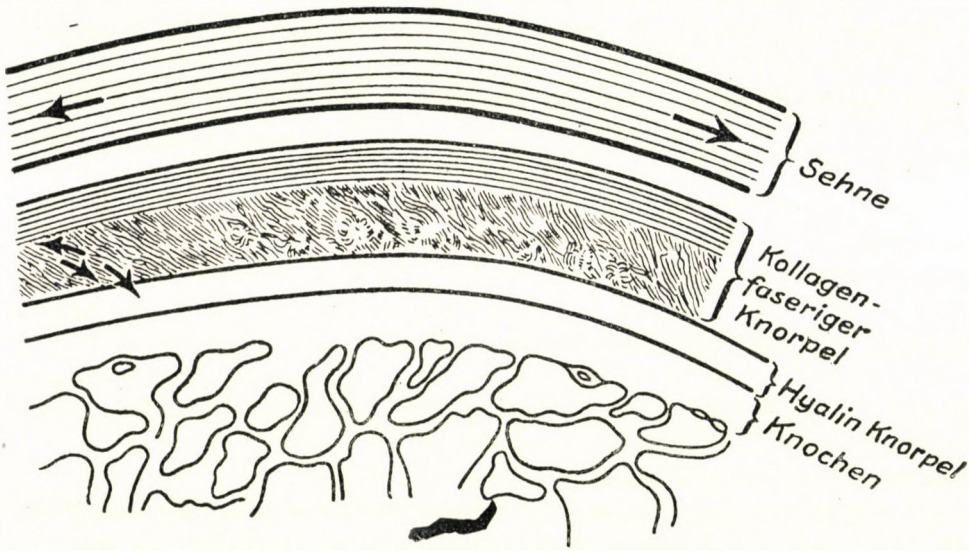


Abb. 7. Schematische Darstellung der sich auf mechanische Einwirkung bildenden Knorpelschicht

Veränderung der Richtung dieser Fasern (d. h. schrägen Verlauf) gekennzeichnet ist. So entsteht die mittlere Schicht.

Es ergibt sich die Frage, worauf es zurückzuführen sei, dass an der einen Stelle hyaliner, an der anderen dagegen kollagen-faseriger Knorpel entsteht. Aus den Untersuchungen von *Krompecher* [26] wissen wir, dass an der Stelle, wo eine Druckkraft von mässiger Intensität wirkt, dieser Inanspruchnahme entsprechend Hyalinknorpel entsteht. Der Hyalinknorpel ist die Gewebeart, die den Druck gut verträgt.

Bekanntlich ist es die Kugelfläche, die den einwirkenden Kräften gegenüber des grössten Widerstandes fähig ist. Es ist daher verständlich, dass die Zellen bzw. Chondrone des Hyalinknorpels, die kugel- oder annähernd kugelförmig sind, der grossen Belastung gegenüber den grössten Widerstand auszu-

üben vermögen. Dies ist im Zusammenhang mit der Knorpelbildung von *Pauwels* [34] dargelegt worden. Ausser der Belastungsfähigkeit der einzelnen Chondrone besitzt das Knorpelgewebe auch in seiner Gesamtheit eine ausgezeichnete funktionelle Struktur, wie dies *Benninghoff* [3] an seinem allgemein bekannten Schema veranschaulicht hat. Dies wird auch durch die Art des Gelenkknorpels bestätigt, wo die arkadenförmige Struktur des Knorpels leicht zu erkennen ist. Im menschlichen Organismus ist in den Gelenken im allgemeinen Hyalinknorpel anzutreffen. Hier wirken *Druckkräfte.* Dagegen entsteht in drei — sorgfältig untersucht auch in mehr — Gelenken, wo ausser der Druckkraft auch ziehende und scherende Kräfte Einfluss ausüben, kollagen-faseriger Knorpel: In der Articulatio sacro-iliaca z. B., wo — obwohl eine grosse Druckkraft wirkt — zwischen den Gelenkflächen — bei Belastung — auch eine *Scherkraft* wirkt. Dies führt in diesen Gelenken zur Bildung des *kollagen-faserigen Knorpels.* Ähnlich ist die Lage auch an der Oberfläche der Sehnenfurchen. Auf der Fläche übt ausser der Druckkraft auch die Verschiebung der Sehne eine sehr ausgeprägte Scherkraft aus, weshalb sich dort kollagen-faseriger Knorpel bildet. Die zerrende, scherende Kraft wirkt naturgemäss vor allem auf die Oberfläche ; in die Tiefe des Gewebes gelangt nur noch die Druckkraft. Gleichzeitig kommt in der Tiefe vom Knochen her auch der Gegendruck zur Geltung, so dass die hyaline Knorpelschicht an dieser Stelle entsteht (Abb. 7).

Beim Sulcus musculi peronei longi war Hyalinknorpel zu sehen, was damit zu erklären sein dürfte, dass die Sehne des Musculus peroneus longus bei geringer Verschiebung eine wesentliche Knickung erleidet und dadurch auf das Os cuboideum eine bedeutende Druckwirkung ausübt.

Gewisse Veränderungen in der Knorpelstruktur waren auch bei verschiedenen Altersstufen zu beobachten. Die ausgeprägteste Schichtbildung war zwischen 20—40 Jahren zu sehen. Im späteren Alter verändert sich die Schichtbildung immer mehr. Immer stärker tritt die sog. Übergangsschicht in den Vordergrund, ein gemischtes Gewebe, worunter wir zwischen kollagenen Bündeln eine mehr geschwollene, an hyaline Knorpelzellen erinnernde Schicht verstehen. Es ergibt sich die Frage, auf welche Weise diese Übergangsschicht kausal zu erklären ist bzw. ob sich der kollagenfaserige Knorpel zu hyalinem Knorpel umwandeln kann und umgekehrt.

Soweit uns bekannt, stehen Literaturangaben über die Umwandlung des Knorpels nicht zur Verfügung. Unserer Ansicht nach handelt es sich um eine Zwischenphase und nicht um eine Übergangsform der Umwandlung. Zwischen dem Hyalinknorpel und dem kollagen-faserigen Knorpel besteht nicht ein determiniert-qualitativer, sondern ein funktionell-quantitativer Unterschied.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen ergeben sich noch einige Fragen :

1. Es ist bekannt, dass sich auf Druckwirkung im Granulationsgewebe und im Mesenchym Knorpel bildet. Eine kausale Erklärung für die Entwicklung

des Knorpels ist jedoch nicht bekannt. In diesem Zusammenhang wollen wir einige im Laufe unserer Untersuchungen gewonnenen Beobachtungen mitteilen, die uns der Lösung der Frage wahrscheinlich näherbringen. An derjenigen Oberfläche des Knochens, an der dieser mit der Sehne nicht unmittelbar in Berührung kommt, finden wir in Periosteum ein reiches Gefässnetz, während an den Stellen, wo sich auf Grund der Druckwirkung die Knorpelschicht bildete, das Periost überall verschwunden ist. Im entstandenen neuen Knorpel finden sich nirgends

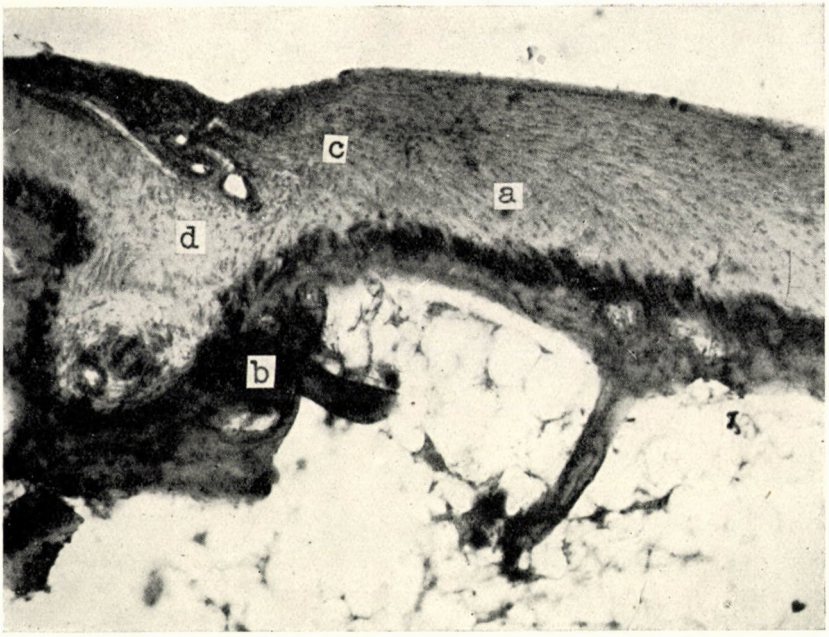


Abb. 8. Sulcus retromalleolaris einer 30jährigen Person. Die auf Druckwirkung entstandene neue Knorpelschicht sowie das gefässreiche Periosteum sind sichtbar. *a* Neue Knorpelschicht; *b* Knochen; *c* Periosteum und Knorpelgrenze; *d* Gefässe. Häm.-Eosin. 80×

Gefässe (Abb. 8). Wir glauben, dass zwischen dem Verschwinden der Kapillaren und der Entstehung des Knorpels insofern ein Zusammenhang besteht, als die Obliteration der Gefässe zu einer Veränderung der Stoffwechselprozesse in den Geweben führt. Zur Klärung dieser Frage sind Untersuchungen in unserem Institut im Gange.

2. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen tauchte das Problem auf, woraus sich die Zellelemente des neu entstandenen Knorpelgewebes entwickeln. In Verbindung hiermit sei erwähnt, wie es auf Grund der Versuche von *Ploetz* [35] offensichtlich erscheint, dass sich im Sehnengewebe auf Druckwirkung die Tendozyten zu Knorpelzellen umwandeln. Die Tendozyten jedoch entsprechen den Fibrozyten des dichten faserigen Bindegewebes. Infolgedessen

ist es als wahrscheinlich anzusehen, dass sich die Zellen des Knorpelgewebes aus den im Periosteum befindlichen Fibrozyten entwickeln.

3. Da die distale Epiphyse der Tibia im Alter von 19 Jahren ossifiziert, erscheint es fraglich, ob der die Sehnenfurche bedeckende Knorpel primär oder sekundär ist. Es ist schwierig, diese Frage sogleich zu beantworten, da man sich vorstellen kann, dass ein Teil des hier anwesenden präformativen Knorpels an der Oberfläche der Sehnenfurche zurückbleibt.

Trotzdem gibt diese Annahme zu gewissen Überlegungen Veranlassung, und zwar aus folgenden Gründen :

a) An den fraglichen Punkten bestand das präformative Gewebe aus Hyalinknorpel, während an der Oberfläche der Sehnenfurchen überwiegend kollagen-faseriger Knorpel anzutreffen war. Es liegen keine überzeugenden Angaben dafür vor, dass sich hier der Hyalinknorpel zu faserigem Knorpel umgewandelt hätte.

b) Die Annahme liegt auf der Hand, dass der anwesende präformative Hyalinknorpel im Laufe des langsamen Ossifikationsprozesses verbraucht wird und sich appositionell — den funktionellen Kräften entsprechend — eine neue Schicht faserigen Knorpels entwickelt.

c) Auf den Schnitten ist tatsächlich zu sehen, dass in der unmittelbar über dem Knochen befindlichen Hyalinknorpelschicht eine Kalzifikation vor sich geht. Für die Annahme dieses langsamen Ossifikationsprozesses spricht auch die an der Oberfläche des Os cuboideum anzutreffende fingerbeerengrosse Ausbuchtung.

Auf Grund vorstehender Angaben sind wir der Ansicht, dass sich an der Oberfläche der Sehnenfurche ständig neuer sekundärer Knorpel bildet.

Zusammenfassung

Es wurde untersucht, in welcher Weise die Gewebestruktur der Sehnenfurche durch mechanische Faktoren beeinflusst wird. Die Beobachtungen wurden an Leichenmaterial an folgenden Stellen vorgenommen : Am Sulcus retromalleolaris medialis in 23 Fällen, am Sulcus retromalleolaris lateralis in 8, am Sulcus musculi peronei longi in 12, am Sulcus hamuli pterygoidei in 5, am Sulcus intertubercularis in 5, an der Incisura ischiadica minor in 4, am Sulcus musculi flexoris hallucis longi in 3 Fällen. Bei der Auswahl der Fälle war das Alter berücksichtigt worden. Folgendes wurde festgestellt :

1. Am oberen Abschnitt des Sulcus retromalleolaris lateralis ist dort, wo die Sehne keine mechanische Wirkung ausübt, sondern glatt neben dem Knochen verläuft, kein Knorpel anzutreffen.

2. In den übrigen aufgezählten bzw. untersuchten Sehnengruben findet sich ein Knorpelüberzug, welcher eine der Einwirkung entsprechende Schichtstruktur aufweist ; an der Oberfläche befindet sich kollagen-faseriger Knorpel, da dort Druck- und Scherkräfte wirken, während sich unmittelbar über dem Knochen der Gegendruckwirkung entsprechend hyaliner Knorpel bildet.

3. Dem Alter entsprechend sind in der geweblichen Schichtbildung gewisse Veränderungen zu beobachten. Ein wesentlich grösseres Gebiet nimmt die sog. Übergangsknorpelschicht ein, eine Schicht die so bezeichnet wird, wenn sich zwischen den kollagenen Fasern grosse, geschwollenere, an Hyalinknorpel erinnernde Zellen befinden. Deren Entstehung ist auf funktionelle Einwirkungen zurückzuführen.

4. Die Stärke der mechanischen Einwirkung ist auf die Dicke der entstehenden Knorpelschicht von Einfluss. Hiermit lässt sich erklären, dass z. B. im Sulcus retromalleolaris medialis oder im Sulcus musculi peronei longi die Knorpelschicht viel ausgeprägter ist als im Sulcus hamuli pterygoidei.

5. Die an der Oberfläche der Sehnengruben gefundene Knorpelschicht kann als sekundärer Knorpel aufgefasst werden.

6. Eine der Entwicklung des Knorpelgewebes vorangehende Obliteration der Kapillaren wurde beobachtet, die mit der Entstehung des Knorpelgewebes in Zusammenhang gebracht wird.

7. Vorstehende Resultate liefern weitere Angaben zur Bekräftigung der Anschauung, dass es zweckmässig ist, auch bei der Entwicklung des Sehnenfurchenknorpelüberzuges die funktionelle und causale Betrachtungsweise zur Anwendung zu bringen.

LITERATUR

1. **Aufdermaur, M.:** (1950) Die Struktur des normalen und pathologischen Gelenkknorpels. Schw. Ztschr. allg. Path. Bakt. *13*, 789. — 2. **Bardeleben, K.:** (1906) Lehrbuch des systematischen Anatomie des Menschen. Urban u. Schwarzenberg, Berlin, Wien. — 3. **Benninghoff, A.:** (1949) Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Urban u. Schwarzenberg, Berlin, München. — 4. **Bormuth, H.:** (1933) Die trajektoriellen Strukturen im Knorpel der Haifische auf Grund von Untersuchungen im polarisierten Lichte. Z. Zellforsch. *17*, 167. — 5. **Cooper, R. E.:** (1939) Human Histology. Lewis, London. — 6. **Cowdry, E. V.:** (1944) Textbook of Histology. Kimpton. London. — 7. **Drahn, Fr.:** (1922) Über den histologischen Bau der Gleitsehne des Musc. biceps brachii beim Pferd. Arch. mikr. Anat. *96*, 39. — 8. **Friedenberg, Z. B.** und **French, G.:** (1952) The effects of known Compression Forces on Fracture Healing. Surg. Gyn. Obst. *94*, 743. — 9. **Gegenbaur, G.:** (1890) Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Engelmann, Leipzig. — 10. **Gérard, G.:** (1922) Manuel d'Anatomie Humaine, Masson, Paris. — 11. **Giovanni, B.:** (1936) Delle inserzione dei muscolei e dei tendini e dei loro rapporti con le asperita delle superfici ossee. Studi Sassaresi, *14*, 4. — 12. **Giulianni, G:** (1930) L'influenza dei tendini sullo sviluppo dei nuclei di ossificazione. Ber. wiss. Biol. *13*, 564 (Ref.) — 13. **Glücksmann, A.:** (1939) Studies on bone mechanics in vitro. 2. The role of tension and pressure in chondrogenesis. Anat. Rec. *73*, 39. — 14. **Heitzmann, C.:** (1888) Descriptive und topographische Anatomie des Menschen. Braumüller, Wien. — 15. **Hidvégi, E.:** (1954) Beiträge zur funktionellen Anatomie des Schultergelenks (ungarisch). Kísérletes Orvostudomány, *2*, 137. — 16. **Holmdahl, D. E.** und **Ingelmark, B. E.:** (1948) Der Bau des Gelenkknorpels unter verschiedenen funktionellen Verhältnissen. Acta Anat. *6*, 309. — 17. **Holmdahl, D. E.:** (1953) New Aspects of Joint Morphophysiology. Acta Soc. Med. Ups. *48*, 257. — 18. **Hyrtl, J.:** (1889) Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Wilhelm Braumüller, Wien. — 19. **Johnston, T. R.** und **Whillis, J.:** (1945) Gray's Anatomy descriptive and applied. Longman Green. London, New York. — 20. **Kiss, F.:** (1953) Systematische Anatomie I (ungarisch). Egészségügyi Kiadó, Budapest. — 21. **Kolb, H.:** (1937) Morphologische und funktionelle Analyse des M. tibialis anterior. Z. Anat. 106, 770. — 22. **Kölliker, A.:** (1867) Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 5. Aufl. Engelmann, Leipzig. — 23. **Krompecher, I.:** (1943) Gelenkbildung. Experimentelle und Forschungs-Ergebnisse, Anwendung in der chirurgischen Praxis (ungarisch). Medizinische Fachgruppe des Siebenbürgischen Museumvereins, Kolozsvár. — 24. **Krompecher, I.:** (1937) Die Knochenbildung. Fischer, Jena. — 25. **Krompecher, I.** und **Nébel, L.:** (1951) Qualitative Gestaltung von in Entwicklung begriffenen Skelettteilen unter Einwirkung der Umwelt. Acta Morph. Hung. *1*, 55. — 26. **Krompecher, I.:** (1937) Die Entstehungsbedingungen des Faserknorpels. Verh. Anat. Ges. 45, 229. — 27. **Krause, K.:** (1881) Deskriptive menschliche Anatomie (ungarisch). Franklin, Budapest. — 28. **Lenhossék, M.:** (1922) Anatomie des Menschen (ungarisch). Franklin, Budapest. — 29. **Mihálkovits, G.:** (1892) Anatomie des Menschen (ungarisch). Franklin, Budapest. — 30. **Mihálkovits, G.:** (1891) Allgemeine Anatomie (ungarisch). Franklin, Budapest. — 31. **Mollier, G.:** (1937) Beziehungen zwischen Form und Funktion der Sehnen und Muskel-Sehnen im Knochensystem. Morph. Jb. *79*, 161. — 32. **Möllendorff, W.:** (1931) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. II/2, II/3. Julius Springer, Berlin. — 33. **Patzelt, V.:** (1948) Histologie des Feinbaues des menschlichen Körpers und seine Entwicklung. Urban u. Schwarzenberg, Wien. — 34. **Pauwels, F.:** (1940) Grundrisse einer Biomechanik der Frakturheilung. Z. Orthop. *72*, 62. — 35. **Ploetz, E.:** (1937) Präparate bei Bearbeitung der Frage nach der Umwandelbarkeit von «Gleitsehnen» in «Zugsehnen». Verh. Anat. Ges. *45*, 266. (S. Nauck). — 36. **Rauber—Kopsch:** (1947) Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen. I. Thieme. Leipzig. — 37. **Reinke, F.:** (1889) Kurzes

Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Urban u. Schwarzenberg. Wien. — 38. **Rouvière, H.:** (1948) Anatomie humaine descriptive et topographique. Masson. Paris. — 39. **Sieglbauer, F.:** (1927) Normale Anatomie des Menschen. Urban u. Schwarzenberg. Berlin, Wien. — 40. **Smith, E. und Copenhaver, W. M.:** (1948) Bailey's Text-Book of Histology. Williams & Wilkins, Baltimore. — 41. **Srdinko, O. V.:** (1923) Über die Histologie des Sehnengewebes in den Sehnenbiegungen. Anat. Ber. *1*, 365 (Ref.). — 42. **Strasser, H.:** (1879) Zur Entwicklung der Extremitätenknorpel bei Salamander und Tritonen, 1. T. Entwicklung des Knorpelgewebes. Morph. Jb., *5*, 240. — 43. **Tandler, J.:** (1919) Lehrbuch der systematischen Anatomie. Vogel, Leipzig. — 44. **Testut, L.:** (1928) Traite d'Anatomie. Doin, Paris. — 45. **Törő, I.:** (1952) Histologie (ungarisch). Egészségügyi Kiadó, Budapest. — 46. **Weidenreich, Fr.:** (1923) Über den Begriff «Knochen» und die Beziehungen des Knochengewebes zu Bindegewebe und Knorpel. Anat. Anz. 57, Erg. H. 158. — 47. **Weidenreich, Fr.:** (1923) Knochenstudien II. Über Sehnenverknöcherungen und Faktoren der Knochenbildung. Z. Anat. *69*, 558.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТКАНЕВАЯ СТРУКТУРА БОРОЗД СУХОЖИЛИЙ

Г. БАЛОГ, и И. ФЁЛЬДЕШ

Авторами было исследовано действие механических факторов в борозде сухожилий на тканевую структуру последних. В течение этих исследований они сделали следующие наблюдения:

1. На верхнем участке sulcus retromalleolaris lateralis, где сухожилие не вызывает механического действия, а плавно проходит мимо кости, нельзя обнаружить хряща.

2. В остальных приведенных, или же исследованных бороздах сухожилия имеется хрящевый покров, который — в соответствии с воздействием — показывает слоистую структуру; на поверхности находится хрящ с коллагенными волокнами, так как на этом месте воздействуют усилие сжатия и усилие среза, в то время как непосредственно над костью — в зависимости от действия противодавления — образуется гиаловидный хрящ.

3. В соответствии с возрастом можно наблюдать известное изменение в слоистости тканей. Слой так называемого переходного хряща занимает гораздо большее пространство. Под названием переходный хрящ подразумевается, что между коллагенными волокнами помещаются большие, напухшие клетки, напоминающие гиалиновидный хрящ. Это является результатом функционального воздействия.

4. Сила механического воздействия оказывает влияние на толщину образующегося хрящевого слоя. Этим объясняется, что, например, в sulcus retromalleolaris medialis или в sulcus musculi peronei longi хрящевый слой гораздо выразительнее выступает, чем в sulcus hamuli pterygoidei.

5. Обнаруженный на поверхности боразды сухожилия хрящевый слой можно рассматривать как второй хрящ.

6. Авторы наблюдали капиллярное заращение, предшествующее образованию хрящевой ткани, и они приводят это явление в связь с образованием хрящевой ткани.

7. Результаты авторов предоставляют нам дальнейший материал для суждения того, что применение функционального и этио-патогенетического воззрения обосновано также и в области образования хрящевого покрова в бороздах сухожилий.

Gábor *Balogh*, Debrecen, 12. Anatómia. Ungarn.
István *Földes*, Debrecen, 12. Anatómia. Ungarn.

I. Augenklinik der Medizinischen Universität, Budapest *(Vorstand: M. Radnót)*

DIE WIRKUNG DER BELICHTUNG AUF DAS NEUROENDOKRINE SYSTEM

Magda Radnót

(Eingegangen am 4. Oktober 1954)

Seit 15 Jahren befassen wir uns mit der Wirkung die das neuroendokrine System auf das Auge ausübt. Der pathologische Zustand des neuroendokrinen Systems beeinflusst die Funktion des Auges. In den unten angeführten Experimenten untersuchten wir neuerdings die Wirkung der Augenfunktion auf das neuroendokrine System.

Mit der Wirkung des Lichtes auf lebende Organismen, besonders auf solche der Pflanzenwelt, befassten sich viele Forscher. Hingegen wurde der Bedeutung des Lichtes, der Belichtung auf das Tierleben nur geringe Beachtung geschenkt, obwohl dies einer der wichtigsten Faktoren unter den Einflüssen der Umgebung ist. Der Zusammenhang zwischen Licht und Gonadenfunktion wurde zuerst bei Vögeln untersucht. *Rowan* beobachtete, dass die sexuelle Aktivität der Vögel durch Belichtung erhöht wird und seiner Meinung nach spielt die Lichtwirkung auch beim Wanderflug der Vögel eine Rolle. *Bissonette* konnte bei Vögeln und Säugetieren beweisen, dass das Licht die Funktion der Gonaden erhöht. *Benoit* befasste sich eingehender mit dieser Frage und stellte fest, dass Lichteinwirkung zufolge die Gonaden auch in der Ruheperiode wachsen und eine der Geschlechtsreife entsprechende Grösse erreichen. Die in Mäuse transplantierte Hypophyse belichteter Tiere rief Geschlechtsreife hervor. Diese Untersuchungen wurden von *Ivanova*, sowie von *Ringoen* und *Kirschbaum* bestätigt. Die Forscher stellten weiterhin fest, dass bei Weibchen die Vergrösserung der Gonaden erst nach längerer Belichtung erfolgt. *Kirschenblatts*. Ansicht nach ist mit Belichtung allein das Eierlegen nicht hervorzurufen. Unsere Experimente waren bereits im Gange als *Karapetjan* auf Grund seiner Versuche feststellte, dass durch Belichtung die biologischen Eigenschaften des Geflügels zu verändern sind.

In unseren ersten Untersuchsserie wünschten wir festzustellen ob durch Belichtung der Augen unilaterale Veränderungen hervorzurufen sind, da gewisse Eingriffe an paarigen innersekretorischen Organen nur einseitige Augenveränderungen verursachen. Unsere Untersuchungen wurden mit 6—8 Monate alten Enten und jungen Hennen ausgeführt, bei denen ein Auge verdeckt wurde. Die Tiere wurden in Räumen gehalten, wo sie nach Einbruch der Dunkelheit

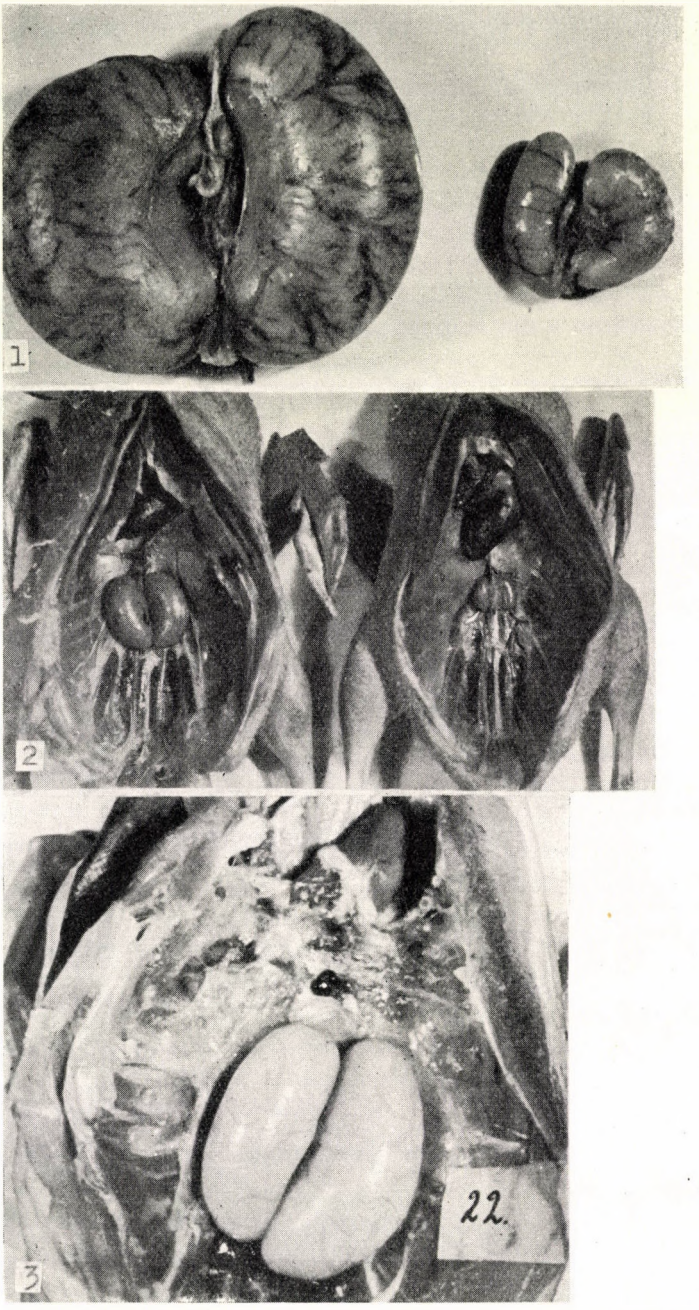


Abb. 1—3

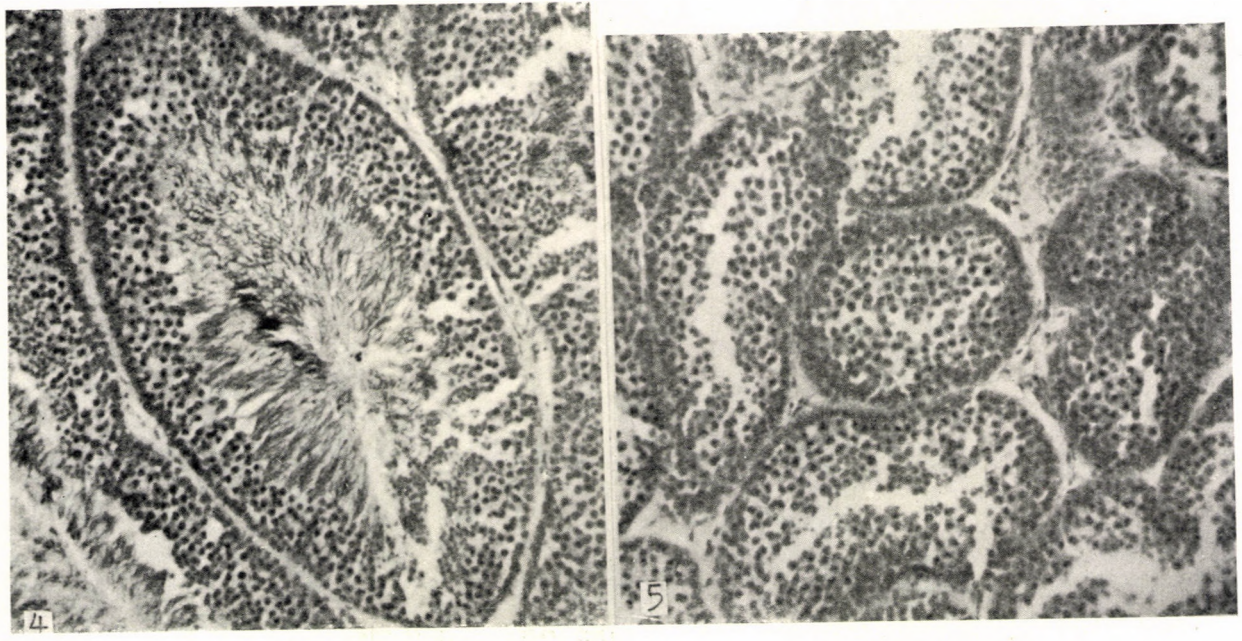


Abb. 4—5

6 Stunden lang Glühlampenlicht ausgesetzt wurden. Es stellte sich heraus, dass ob beide Augen, oder nur das eine belichtet wurde, sich stets beide Gonaden vergrösserten, also keine unilaterale Wirkung zustande kam.

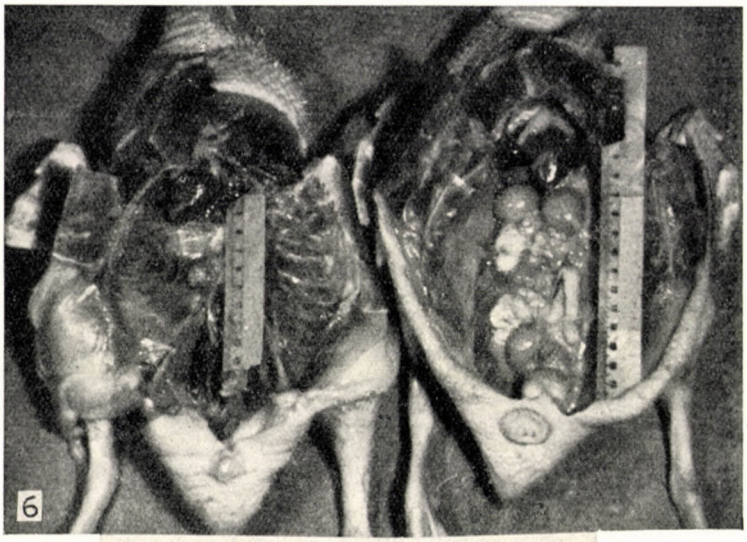
Wir beobachteten ferner die Wirkung der periodischen Belichtung auf Enten und Hennen.

Im Laufe unserer Untersuchungen stellten wir fest, dass nach täglich 6stündiger (insgesamt 200—300 Stunden) Belichtung die inaktiven, infantilen Gonaden an Grösse zunahmen und Spermiogenese eintrat. Je älter das Tier ist, desto weniger Belichtung ist erforderlich, dass die Gonaden, resp. Eierstöcke eine Grösse erreichen welche einem entwickelten Tier entspricht. Abb. 1 zeigt die Hoden eines 8 Monate alten Enterichs ; nach 374 stündiger Belichtung wiegen die Hoden 68,5 gr. Die Gonaden des Kontrolltieres aus derselben Brut wiegen 5 gr. Durch weitere Belichtung ist auch eine viel stärkere Vergrösserung der Hoden zu erreichen. Die auf Abb. 3 ersichtlichen Hoden wiegen 124 gr. Wenn Tiere im *zweiten* Lebensjahr, in der Ruheperiode belichtet wurden, konnte die Vergrösserung der Gonaden ebenfalls beobachtet werden. Abb. 2 zeigt eine 14 Monate alten Enterich nach 174 stündiger Belichtung und das Kontrolltier aus derselben Brut.

Die Belichtung hat in den Hoden Spermiogenese zur Folge, wie dies Oberveterinär Mészáros auf Grund des aus dem Samenstrang unserer Versuchstiere entnommenen Inhalts feststellte.

Die histologische Untersuchung zeigt, dass die Kanälchen der in Folge der Belichtung vergrösserten Hoden an Grösse zunahmen und Spermiogenese eintrat. Auf Abb. 4 ist das histologische Bild der belichteten Hoden ersichtlich, auf Abb. 5 das des entsprechenden Kontrolltieres in derselben Vergrösserung.

Auch bei den Enten ist die Vergrösserung des Eierstockes und des Eileiters zu beobachten. Auf Abb. 6 ist der Eierstock und Eileiter nach 374 stündiger Belichtung zu sehen, daneben das Kontrolltier. Das Versuchstier legte nach 374 stündiger Belichtung das erste Ei. Auf Abb. 7 ist deutlich ersichtlich, dass im Eierstock das Reifen vieler Eier erfolgte und dass der Eileiter im Vergleich zu dem des Kontrolltieres beträchtlich vergrössert ist. Die histologische Untersuchung zeigt eine Vergrösserung des Eileiters, nebst Papillenbildung, das von Sekret erfüllte hohe Zylinderepithel und ihrer Basis anhaftende Zellkerne Bei den sich unter dem Epithel befindlichen Schichten erfolgte eine der Dezidua entsprechende Umwandlung (Abb. 8). Der Eileiter des entsprechenden Kontrolltieres ist, histologisch dargestellt, auf Abb. 9 in derselben Vergrösserung ersichtlich. Das Eierlegen der Enten erfolgte im allgemeinen nach etwa 400 stündiger Belichtung. Später legten die Enten ihre Eier mehr oder weniger systematisch. Bei gewissen Tiergruppen setzten wir die Belichtung längere Zeit hindurch fort, um das weitere Verhalten der Tiere feststellen zu können. Nach 500 stündiger Belichtung verhielten sich die Tiere unruhig und hörten mit dem Eierlegen auf. Auf Abb. 10 ist der Eierstock und Eileiter der Ente nach 696



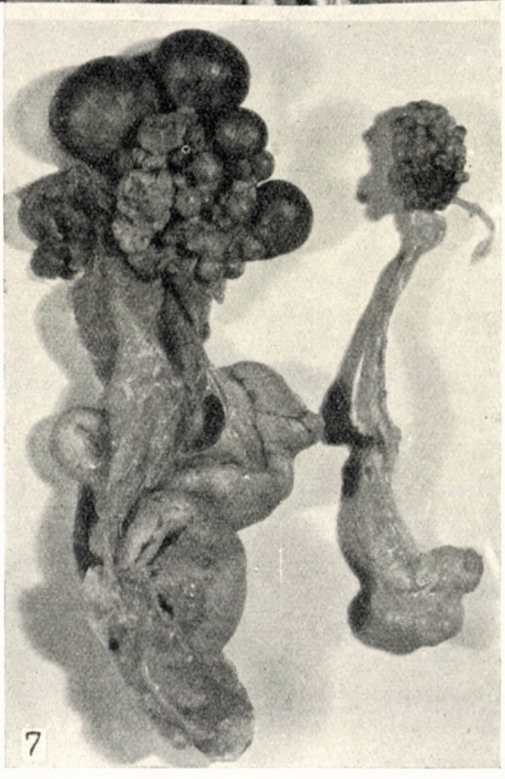


Abb. 6—7

stündiger Belichtung zu sehen. Im Eierstock sind nebst einem im Vertrocknen begriffenen Eierkonglomerat stark vergrösserte Eier ersichtlich und im Eileiter mehrere Eier. Es erfolgte also — obwohl Eierbildung festzustellen ist — kein Eierlegen, ein Zeichen dafür, dass beim Eierlegen auch andere Faktoren, wahrscheinlich nervenbedingte, eine entscheidende Rolle spielen.

Die in Folge der Belichtung zustandegekommene Gonadenfunktion und das Eierlegen bedeuten, dass *durch Belichtung einerseits die sexuelle Reife beschleunigt, andererseits die Eierproduktion erhöht werden kann.* Unsere oben angeführte Beobachtungen beziehen sich auf 43 belichtete Tiere u. zw. 33 Enten und 10 Hühner. Diese Versuche wurden von September bis Dezember in 1952 und 1953 ausgeführt.

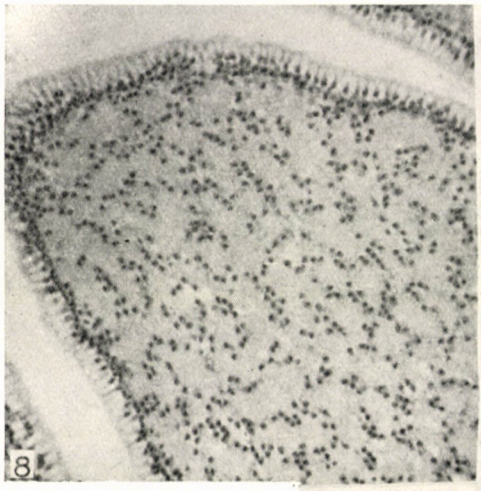
Wegen der praktischen Bedeutung dieser Frage kontrollierte — auf unser Ansuchen — die IV. Abteilung der Wissenschaftlichen Akademie unsere Untersuchungen, da im Rahmen der Klinik Versuche an grösserem Tiermaterial nicht auszuführen sind. Die IV. Abteilung der Akademie teilte uns am 7. VIII. 1953 mit, dass im Forschungsinstitut für Kleintierzucht in Gödöllő im Januar 1953 die Belichtungsexperimente begonnen wurden. Es konnte festgestellt werden, dass die in belichteten Käfigen untergebrachten Tiere 23,6% mehr Eier legten, als die Kontrolltiere.

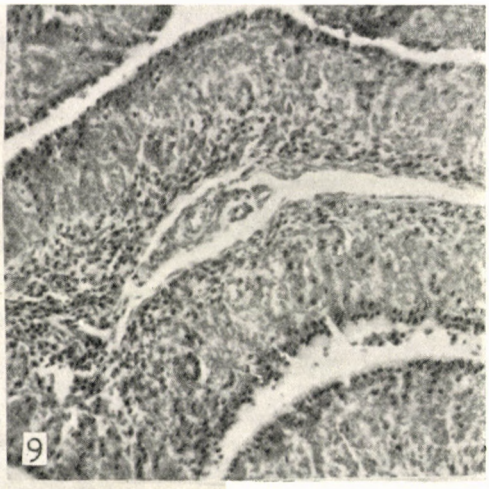
Auf Grund *Benoits* und eigener Untersuchungen kommt die durch Belichtung hervorgerufene Gonadenaktivität durch das Gonadotrophormon der Hypophyse zustande. Es ist ferner ebenfalls bekannt, dass die Melanophormonproduktion der Hypophyse durch Belichtung beeinflussbar ist. Diesbezügliche Experimente wurden besonders an Fröschen ausgeführt. Es frägt sich nun, ob die Produktion der anderen Hypophysenhormone, so in erster Reihe der Trophormone in Folge von Belichtung eine Veränderung erleiden. Zu diesem Zwecke untersuchten wir vor allem die Schilddrüse der Tiere.

Über den Zusammenhang von Belichtung und Schilddrüse bei Vögeln stehen nur wenige Daten zur Verfügung. Laut *Küchler* ist die Schilddrüse der Krähen im Sommer 8mal so gross wie im Winter.

Bergfelds Experimente mit im Dunkeln lebenden weissen Ratten ergaben, dass ihre Schilddrüsen beim Aufenthalt im Dunkeln das Bild der funktionierenden Schilddrüse zeigten. Auf weitere an Säugetieren ausgeführten Beobachtungen soll hier nicht eingegangen werden, da wir uns jetzt nur mit den Verhältnissen der Vögel befassen wollen.

Wir beobachteten, dass in der Schilddrüse auf Einwirkung der Belichtung typische histologische Veränderungen zustande kamen. Abb. 11 zeigt das histologische Bild der Gonaden nach 522 stündiger Belichtung. Abb. 12 zeigt das Kontrolltier aus derselben Brut. Demnach werden infolge der Belichtung die Kanälchen vergrössert, Spermiogenese setzt ein, während die Drüse des Kontrolltieres ein inaktives Bild zeigt. Abb. 13 und 14 zeigt die Schilddrüse derselben Tiere. Auf Einwirkung der Belichtung wird auch die Schilddrüse zu





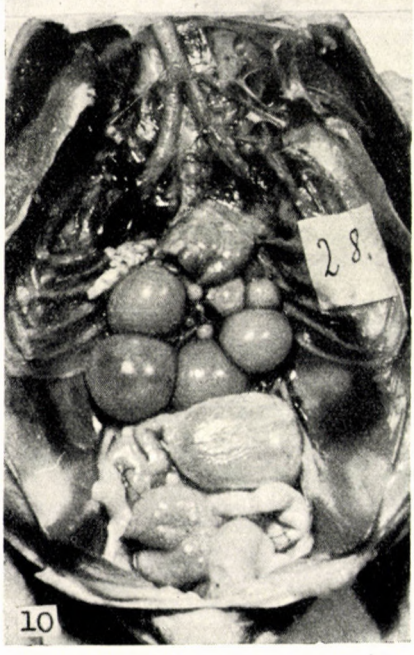


Abb. 8—10

einer funktionierenden Drüse, die Zellen der Acini sind hoch, Lumina sind kaum zu sehen (Abb. 13) — während die Schilddrüse des nicht belichteten Kontrolltieres mit weiten Acini und flachen Zellen das Bild einer inaktiven Drüse zeigt (Abb. 14).

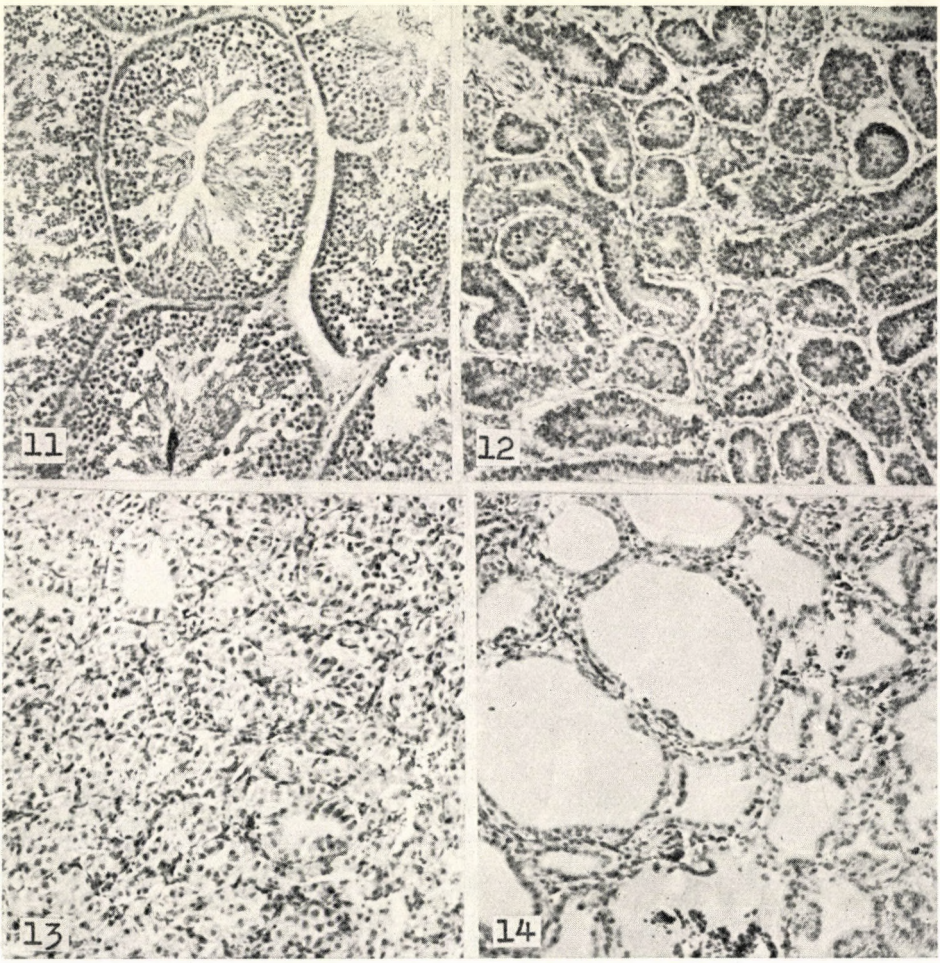


Abb. 11—14

Bei Enten wandelt sich also in Folge der Belichtung die Schilddrüse in eine aktive Drüse um. Diese Aktivität kann selbstverständlich auf verschiedene Weise zustande kommen, unsere Experimente zur Aufklärung dieses Mechanismus' sind noch im Gange. Ebenso trachten wir den Zusammenhang zwischen Gonaden- und Schilddrüsenfunktion zu erforschen.

Unsere bisherigen Versuche zeigten, dass beim Geflügel durch Belichtung die Funktion der Gonaden, resp. der Eierstöcke, sowie die der Schilddrüse in grossem Masse zu beeinflussen ist. Als volkswirtschaftliche Folge ist darauf hinzuweisen, dass dieses Verfahren das Eierlegen und die Fortpflanzung der Tiere günstig beeinflusst. Es ist sogar beim Geflügel festzustellen, dass diese Funktionen grösstenteils vom Nervensystem abhängen, worüber in letzter Zeit besonders *Sawwataew* berichtete. Bei Tieren höherer Gattung ist selbstverständlich mit einer entscheidenden Rolle des Nervensystems zu rechnen. Die Bedeutung der Licht- resp. Belichtungseinwirkung auf die Funktion der inneren Sekretion und in der Pathogenese gewisser Krankheiten bedarf trotz dieser Umstände noch eingehender Untersuchung. Es sind bereits Daten vorhanden, dass z. B. Strahlen verschiedener Wellenlängen den Augendruck beeinflussen.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen an Enten und Hennen ergaben, dass in der sogenannten Ruheperiode sowohl bei ein-, wie bei zweijährigen Tieren durch Belichtung Vergrösserung der Gonaden zustande kommt. Die histologische Untersuchung beweist, dass die vergrösserten Organe aktiv sind. 8 Monate alte Enten legten nach 400 stündiger Belichtung Eier. Auf Wirkung der Belichtung wird die Schilddrüse zu einer aktiven Drüse. Die Schilddrüse von Tieren, die sich in der sogenannten Ruheperiode befinden zeigt das Bild einer inaktiven Drüse.

LITERATUR

1. **Benoit, J:** (1935) Influence de la lumière naturelle sur la croissance testiculaire chez le canard au cours de la reprise sexuelle saisonnière. C. Rend. Soc. Biol. *120*, 131. — (1935) Maturité sexuelle et pontes obtenues chez le cane domestique par l'éclairement artificiel. Ibid. *120*, 905. — (1938) Action de divers éclairements localisés dans la région orbitaire sur la gonadostimulation chez le canard male impubère. Croissance testiculaire provoquée par l'éclairement direct de la région hypophysaire. Ibid. *123*, 909. — 2. **Bergfeld, W.:** (1930) Der Einfluss des Tageslichtes auf die Rattenschilddrüse mit Berücksichtigung des Grundumsatzes. Endokrinologie *6*, 269. — 3. **Bissonette, T. A.:** (1935) Relations of hair cycles in ferrets to changes in the hypophysis and to light cycles. Anat. Rec. *63*, 159. — (1938) Influence of light on the hypophysis. (Effects on long-continued «night-lighting» on hypophysectomized female ferrets and those with optic nerve cut.) Endocrinology *22*, 92. — 4 **Ivanova, S.:** (1935) Über den Mechanismus der Wirkung von Licht auf die Hoden der Vögel (Passer domesticus). Arch. exper. Path. *179*, 349. — 5. **Карапетян, С. К.:** (1952) Экспериментальные данные о влиянии дифференцированного светового режима на репродуктивные и другие внутренние органы домашней птицы. Докл. Акад. Наук СССР. *86*, 445. — 6. **Киршенблат, Я. Д.:** (1952) Нервная регуляция гонадотропной секреции гипофиза. Усп. современной биологии *33* 260. — 7. **Küchler:** (1935) cit. Verzár, F.: (1948) Lehrbuch der Inneren Sekretion, Ars. Medici. Lüdin, Liestal. — 8. **Radnót, M.:** (1953) A megvilágítás jelentősége a gonádok működésében. O. H. *10*, 262. — 9. **Ringoen** und **Kirschbaum:** (1939) cit. Velhagen, K.: (1943) Sehorgan und Innere Sekretion, Springer, Berlin. — 10. **Rowan, W.:** (1930) cit. Scharrer, E.: (1937) Über ein vegetatives optisches System. Klin. Wschr. *16*, 1521. — 11. **Савватеев, В. Б.:** (1954) Влияние внешнего торможения на процесс яйцекладки у кур. Журнал общей биол. *15*. 128.

ДЕЙСТВИЕ ОСВЕЩЕНИЯ НА НЕЙРОКРИННУЮ СИСТЕМУ

М. РАДНОТ

Автор установил в течение своих проведенных осенью 1952—1953 гг. исследований, что под действием периодического освещения (ежедневно 6 часов) ускоряется половое созревание уток и молодок. Величина семенника не только достигает, но даже превышает величину семенника, наблюдаемую в активном периоде. Семяпроводы увеличиваются и в семенниках начинается спермиогенез. В яичнике женских экземпляров можно наблюдать созревание яиц и яйцекладка также начинается. В период покоя под действием освещения увеличиваются у двухлеток гонады.

Структура щитовидной железы у подверженных освещению животных также изменяется. В период покоя щитовидная железа животных показывает картину инактивной железы, с широкими пузырками, низкими клетками. После освещения щитовидные железы животных показывают картину активной железы.

На основании исследований автора можно установить, что под действием периодического освещения половое созревание ускоряется и яйценоскость повышается. Автор продолжает свои исследования в целях выяснения зависимостей между деятельностью щитовидной железы и гонадами.

Prof. Magda *Radnót*, Budapest, VIII. Illés u. 15. Ungarn

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

PLASMATIC BUDDING IN ASCITIC TUMOUR CELLS OF MICE UPON THE ACTION OF JANUS GREEN B

Gy. Rappay and *T. Barka*

(Received October 7, 1954)

Plasmatic buds are known to arise in Ehrlich's ascitic tumour cells suspended in a dilute solution of Janus green B. This phenomenon was also observed by *Lettré* [1, 2, 3, 4] in cells from connective-tissue, epithelium, and carcinoma cultures. His early experiments were carried out with Victoria blue, but later he observed that this action of inducing plasmatic buds was inherent in numerous other substances (cytotoxins, dyes, antibiotics). Although the most diverse chemicals were found to display this effect, in *Lettré*'s view it was specific, and could be traced back to an inhibition of the respiratory and the mitochondrial activitiy, respectively. *Lettré* also established that this process was pervented by ATP and it was upon this that he built up his theory assigning to ATP an important role in the maintenance of the cellular surface structure.

Cellular changes of a similar character, apparently analogous in regard to their mechanism, were observed also in the abdominal cavity of the mouse *(Homann,* [5]) and in tissue cultures. Besides, in the literature there are references to a direct or indirect part being attributed to snapped off portions of cell or cytoplasm in the proliferation of tumour cells *(Revutskaja,* [6]).

Experimental observations and discussion

In tumour cells suspended in Ringer's or in physiological saline Janus green B solution diluted 1 to 10 000 (1 ml of Janus green B solution + 0,05 ml of ascites fluid), plasmatic buds in varying numbers and of different size became visible at room temperature within from 15 to 20 minutes (Fig. 1). Plasmatic buds of a similar character were observable in ascites fluid as well, but they were far less in number. On studying the suspension under the phase-contrast microscope, the buds were found to be forming gradually (Fig. 2). The series of pictures in Fig. 2 was taken of one single cell. In this, budding attained its maximum in 23 minutes. The phase-contrast microscope also showed that the budding portion of the cytoplasm did not contain the mitochondria, and that it appeared optically homogeneous. The budding portion might detach

itself from the cell, and appear in the suspending fluid as a spherical homogeneous structure. Exposed to methyl green pyronine, the buds stained with pyronine, indicating thereby the presence of RNA (basic cytoplasm and possibly micro-

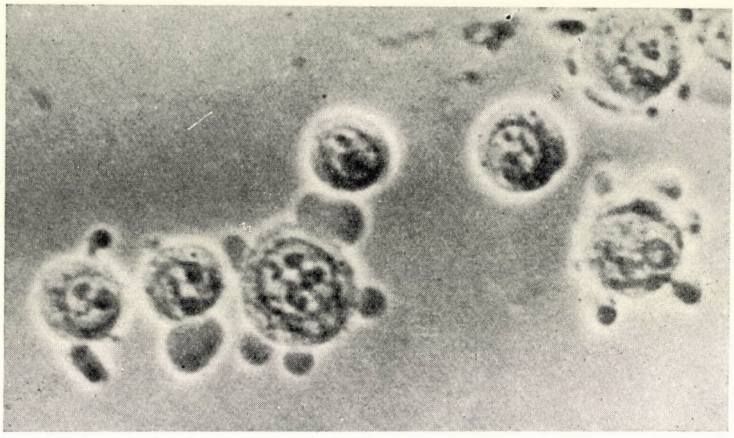


Fig. 1

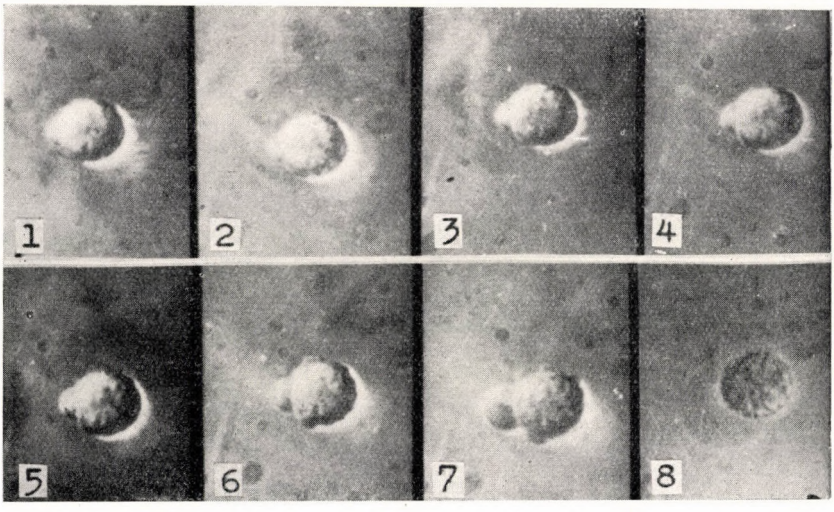


Fig. 2

somes). At 0° C about 10 per cent, and at 37° C from 90 to 98 per cent of the cells displayed budding.

As has already been mentioned, *Lettre*' found that the presence of ATP prevented the cytoplasm-budding. Yet, on adding to the suspension of the above composition 10 mg of neutralized ATP dissolved in a phosphate buffer

of pH 7,2, we observed that in the ascites cell ATP was unable to prevent plasmatic budding consequent upon the action of Janus green B. No budding occurred, however, if the ATP was added to the suspension without being previously neutralized, supposedly because of the pH effect asserting itself.

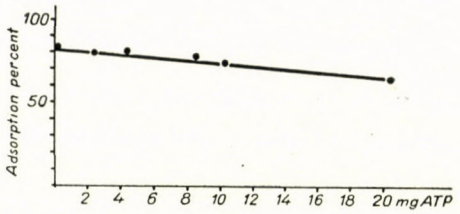


Fig. 3

Though not preventing the cytoplasm-budding, ATP was found to reduce to some small extent penetration of the Janus green B into the cell. Of tumour cells 200 mg (wet weight) were suspended in 3 ml of Ringer's solution containing Janus green B in dilution of 1 to 10 000 with increasing amounts of neutralized ATP (0,5—20 mg). The suspension was left standing for three minutes at room

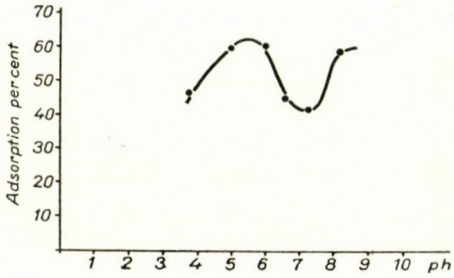


Fig. 4

temperature, then centrifuged for ten minutes at 3500 r.p.m. The light absorption of the supernatant was measured with Lange's photometer. As can be seen from Fig. 3, the decline in the rate at wich the dye had penetrated into the cells or had been adsorbed onto them, was approximately linear with the rise in the concentration of the ATP. On suspending equal amounts of cells (200 mg wet weight) in 1,5 ml of *Mc. Illoain* buffers of different pH (3,8 to 8,0), and mixing them to an equal volume of Ringer's solution containing Janus green B 1 to 5000, the rate at which the dye had adsorbed to and penetrated the cells was found to depend on the pH value as well (Fig. 2).

On the basis of the above experimental results, and duly considering time, temperature, and pH, we arrived at the conclusion that the formation of the cytoplasm-budding and their snapping off were indicative of some process

of enzymatic nature, and that the conditions of diffusion were unlikely to be playing a primary part. It being known from the literature that Janus green exerted an effect on oxidative processes (*Lazarov*, *Cooperstein*, [7]), we deemed it necessary to examine the question as to whether the different enzymatic inhibitors were bringing about cytological changes similar to those induced by Janus green B? To tumour cells suspended in 0,05 ml of Ringer's solution 0,1 ml was added from a solution of potassium cyanide, mono-iodo acetic acid, urethane, sodium arsenate, sodium fluoride, and dinitrophenol, respectively, in a concentration of M/1000. None of these cytotoxins was found to be able to produce an effect similar to that of Janus green B, either in itself or in combination with any of the others. It was, however, established that monoiodo acetic acid and urethane were each capable of blocking plasmatic budding caused by Janus green B.

The mechanism of the phenomenon observed is unknown. It is probable, in our opinion, that the buds and the snappings off are outcomes of complex processes. As no such effect is elicited by individual enzym inhibitors or by combinations of them, we think it cannot be explained solely by an inhibition of mitochondrial respiratory activity, as *Lettré* would have it. It might at any rate be indicative of the mitochondria's being instrumental in the maintenance of the normal structure of the cell wall. Clearance of the mechanism of the phenomenon, and of the question as to whether it is due to purely energetistic factors or to the interference of some other, principally adsorption factors, requires further studies.

It has not been possible for us to follow up the further fate or development of the snapped off parts. We think they are of but secondary importance from the point of view of tumour cell proliferation.

Summary

Plasmatic budding and snapping off have been observed to arise in Ehrlich's ascitic tumour cells upon the action of Janus green B. Neutralised ATP has been found unable to inhibit this process. Monoiodo acetic acid and urethane have each been observed to be able to prevent plasmatic budding caused by Janus green B. The further fate and development of the snapped off parts have not been followed up.

REFERENCES

1. **Lettré, H.:** (1951) Zellstoffwechsel und Zellteilung. Naturwiss. *38*, 490—496. — 2. **Lettré, H., Abbrecht, M., Lettré, R.:** (1951) Zur Auslösung von Plasmabewegungen in Ruhezellen. Naturwiss. *38*, 505—506. — 3. **Lettré, H., Abbrecht, M., Lettré, R.:** (1951) Verhalten von Fibroblasten unter aeroben und anaeroben Bedingungen. Naturwiss. *38*, 504—505. — 4. **Lettré, H.:** (1953) Zellstoffwechsel und Zellteilung. Z. Krebsforsch. *58*, 621—632. — 5. **Homann, W.:** (1952) Zur Biologie des Mäuseascitescarcinoms. I, Mitt. Über die Morphologie der Zellteilungvorgänge beim Mäuseascitescarcinom. Z. Krebsforsch. *58*, 511—523. — 6. **Ревуцкая, А. С.:** (1952) О новообразовании клеточных элементов в асцитической жидкости при раке и раковых опухоле. Докл. Акад. Наук СССР *82*, 769—772. — 7. **Lazarow, A., Cooperstein, S. J.:** (1953) Studies on the mechanism of Janus Green B staining of mitochondria I. Exp. Cell Reas. *5*, 56—69.

ДЕЙСТВИЕ ЯНУСОВОЙ ЗЕЛЕНИ "B" ПРИ АСЦИТЕ МЫШЕЙ НА ОБРАЗОВАНИЕ ВЫБУХАНИЙ ПЛАЗМЫ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

ДЬ. РАППАИ и Т. БАРКА

Авторы наблюдали в клетках ткани асцитной опухоли Эрлиха вызванные действием янусовой зелени "B" выбухания или же отшнурования плазмы. Нейтрализированным аденозинтрифосфатом (АТФ) нельзя препятствовать этому процессу. Моноиодуксусная кислота и уретан могут препятствовать вызванному янусовой зеленью "B" выбуханию плазмы. Дальнейшую судьбу или развитие отшнуровавшихся частей авторы не наблюдали.

György *Rappay*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58. Hungary.
Tibor *Barka*, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58. Hungary.

Section of Pathology of the László Municipal Hospital, Budapest. *(Head : L. Matkó)*

MYOCARDITIS IN FATAL POLIOMYELITIS

L. Liszkai

(Received October 26, 1954)

None of the numerous publications dealing with myocarditis in fatal poliomyelitis appears to be studying it in its relation to the nervous system, which the virus is known to be capable of penetrating. Nor is proper account taken of those changes due to lesions in the innervation which, owing to the altered trophism may give rise to diverse pathological processes on the periphery without any direct action of the pathogenic agent. *Konovalov* [10] is one of the authors to point out the probability of such penetration to the nervous system. In view of this situation we decided to investigate in a great part of our material not only the myocardium but also the neural elements that participate in its innervation.

First *Robertson* and *Chesley* [14], then *Abramson* [1], and later on *Cowie*, *Parsons*, *Löwenberg* [5] as well as *Saphir* and *Wile* [15] furnished reports on myocarditis in poliomyelitis. *Saphir* [16] observed myocarditis in 10 of 17 cases of poliomyelitis, of which 2 were severe diffuse, 6 circumscribed, and 2 moderate. *Dolgopol* and *Cragan* [7] found myocarditis in 18,4 to 27,2 per cent of 87 cases. They distinguished three types ; the first was found to be characterized by an increase in the number of nuclei and a thinning out of fibres ; the second by the presence of mainly mononuclear infiltration among almost intact muscle fibres ; the third by histiocytic, lymphocytic, mononuclear, and leucocytic infiltrations. *Ludden* and *Edwards* [12], *Connel* [4], *Laake* [11] arrived at similar conclusions. According to the literature, different authors have found myorcaditis in from 12,5 to 86 per cent of their poliomyelitis cases. Commenting on the wide difference between these figures, *Teloh* [16] thought it probable that certain virus strains had a greater affinity to the myocardium. *Fox*, *Sennet*, *Kuzma* [17] stated the same view. *Jungeblut* and *Edwards* [9] successfully passaged to monkeys virus from the myocardium of patients who had died of poliomyelitis, and thereby proved the presence of the virus in the muscular tissue of the human heart.

Material and observations

In the years 1950—53, necropsy was performed in 27 cases of acute poliomyelitis at the László Hospital. The youngest subject was 15 months, the oldest 52 years of age. In the series, 20 were male patients and 7 females. The

TABLE I

Number	Clinical form	Number of days elapsed since paralysis	Inflammatory infiltration						
			Myo-cardium	Peri-cardium	Nerves of pericardium	Vagal plexus	Nodose ganglion	Superior cervical ganglion	Central nervous system
1	b	4	+/+	+	+				+
2	b	2	+	+	+				+
3	b	3	+	+	−			+	+
4	b	5	+	+	−				+
5	b	1	+	+	+				+
6	sb	3	+	−	−				+
7	b	4	+	−	−				+
8	sb	3	+	+	−				+
9	sb	4	+	+	−		++	+	+
10	b	5	+	+	−				+
11	sb	3	+	−	−				+
12	sb	2	+	−	−		++		+
13	bp	4	+	−	−		+−		+
14	L	10	+/+	+	+				+
15	sb	2	+/+	+	−			+	+
16	s	3	+/+	−	−		++	+	+
17	sb	2	+	+	+	⊖	++	+	+
18	b	2	+/+	+	+	⊕	++	+	+
19	b	5	+	−	−	+	++	+	+
20	e	7	+	−	−		++	+	+
21	sb	3	+	−	−		++	−	+
22	sb	7	+/+	+	+	⊕		+	+
23	sb	4	+/+	−	−	+ ⊖	++	+	+
24	b	4	+	−	−		++	v	+
25	sb	7	+	−	−		++	−	+
26	sb	5	+/+	−	−		++	+	+
27	sb	4	+	−	−		++	−	+

Signs and abbreviations used:
b = bulbar, sb = spinobulbar, bp = bulbopontine, L = Landry, s = spinal, e = encephalitic, + = inflammatory infiltration, (+/+ = muscle destruction, − = no inflammation, ⊕ = destruction of the myelin sheath, ⊖ = no destruction of the myelin sheath, v = haemorrhage. In places left vacant no examination was performed.

clinical manifestations of the disease varied (Table 1). The sections prepared from the central nervous system confirmed the diagnosis of poliomyelitis.

On gross examination the hearts showed no distinct characteristics. The myocardium was found to be red, the muscular pattern somewhat blurred. The cardiac veins and the cardiac cavity were replete with coagulated blood. Punctate or even lentil-sized haemorrhages were frequently found under the visceral membrane of the endocardium and pericardium. In one case a thrombus was recorded in the auricle of the right atrium and a haemorrhagic infract in the lung (case 1). From 8 to 10 samples were taken from each heart's left anterior and posterior ventricular wall, from the apex of the ventricle, from the left posterior papillary muscle, from the ventricular septum, from the wall of the right ventricle and that of the right and left atrium.

Myocardial lesions were most frequent in the left ventricle. In relatively fewer instances was infiltration found in the papillary muscles and in the left atrial wall. The predominant finding was the presence of infiltrate in the interstitial connective tissue, often situated around vessels (Fig. 1). The infiltrate consisted mainly of lymphocytes, plasma cells, mononuclears, fibroblasts, histiocytes, mast cells, with occasional neutrophile and somewhat more eosinophile leucocytes. Pericapillary haemorrhages, serous infiltrates were observed almost invariably. In milder cases, there was no loss of striation. In more severe ones, in addition to the cellular infiltration described above, the degenerative changes scattered over small areas included myofibrillary fragmentation ; vacuolisation of the myoplasm, sometimes its disintegration into a dust of granules or its saturation with serum ; then swelling or vacuolisation of the nuclei. In these limited areas also leucocytes were present (Fig. 2).

On the basis of these findings two classes of myocarditis were distinguished. The cases of moderate severity, where interstitial inflammation was observable but no muscle damage, made up the majority (70,4 per cent), the rest comprising the more severe acute cases displaying muscular destruction (29,6 per cent).

Occasional perivasculitis was observable around small vessels. The adventitia was broadened, fragmented, with lymphocytic, histiocytic infiltrations around it. The intima was found to be normal.

In the pericardium infiltrations were encountered in 13 cases occasionally around the vessels, more frequently in the region of the nerve plexuses, as if accompanying them. Often they were visible closely on the capsule of the neural plexuses, at other times in the interneural space (Fig. 3). The infiltrations were found to contain only lymphocytes and plasma cells. In the invaded areas the structure of the nerve plexuses was observed to have lost its density, the fibres shifted apart, the interneurum widened. In two instances intensive lymphoid cellular infiltration in the cervical vagal trunk was seen. In four cases the plexuses of the cervical vagus, were slained for myelin sheaths ; in two of them destruction of the myelin sheath was present.

Vegetative ganglion cells in the anterior wall of the right atrium and in the pericardial neuroplexuses have often been investigated. On no occasion were

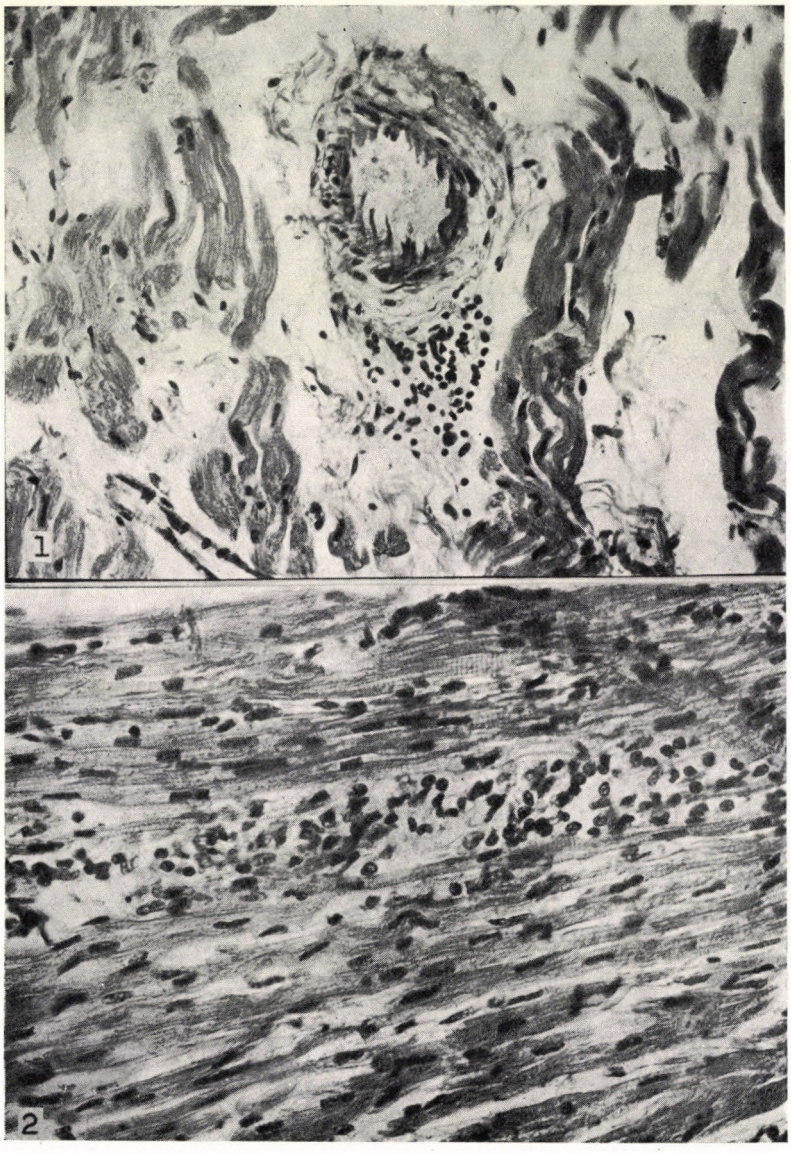


Fig. 1. Lymphocytic infiltration along a vessel in the right atrial wall
Fig. 2. Muscle destruction with mixed round cell infiltration in the wall of the left ventricle

any inflammatory or degenerative changes observed in them. The nodose ganglion has been studied on both sides in 13 cases, on one side in one case only. Inflammatory changes were found in every one of them. Not infrequently

the sections revealed massive perivascular infiltration or inflamed cellular congestion in the interstitium, in the state of neuronophagy (Fig. 4), or the one

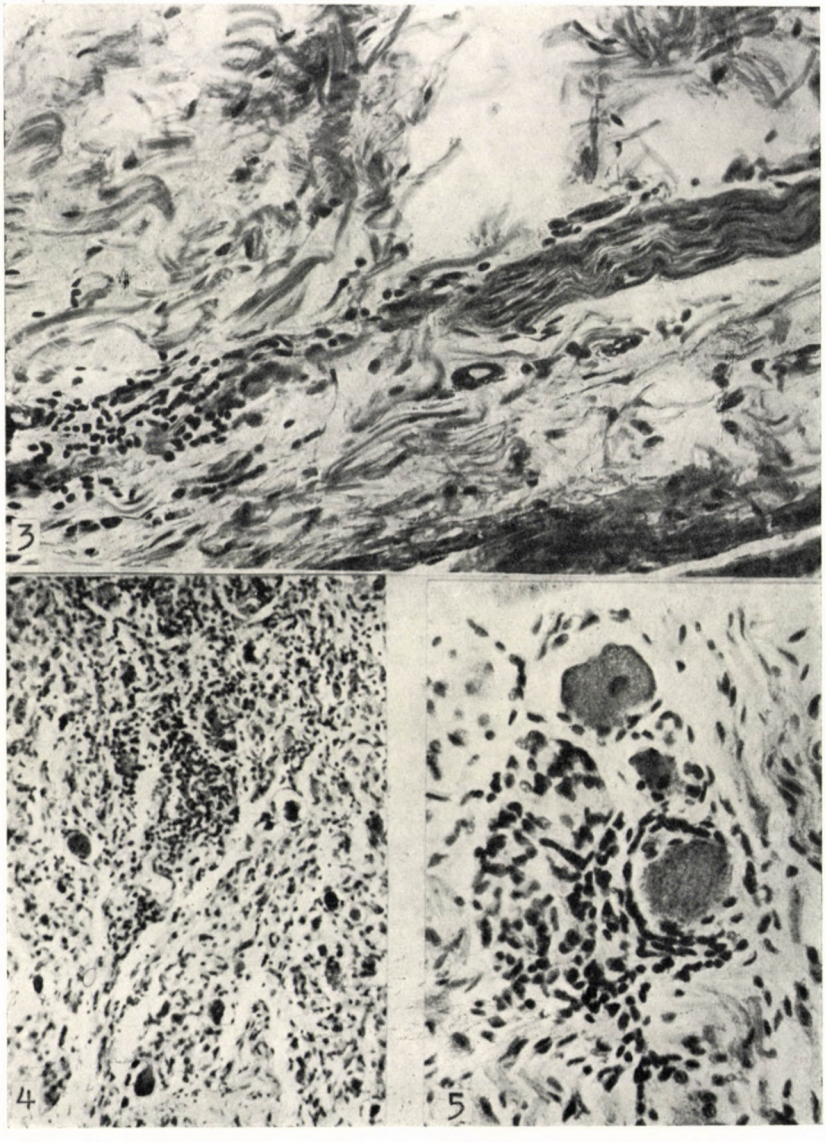


Fig. 3. Lymphocytic infiltration in the pericardial nerve plexus in the left ventricle
Fig. 4. Diffuse mononuclear infiltration in the nodose ganglion
Fig. 5. Destruction of ganglioncells in the nodose ganglion

following it (Fig. 5). In addition, degenerative changes were observable in the ganglion cells. The nuclei were seen to be swollen, vesical, or vacuolated, in places fragmented or dissolved. Large vacuoles were visible on the edges of the cyto-

plasm or throughout it. The tigroid had disappeared, or showed on the marginal parts in the form of some dust of granules, or it was found to be dissolved. Now and then the ganglion cells contained a large mass of brown pigment granules. The superior cervical ganglion has been studied in 14 cases. In 10 of these mild perivascular, interstitial, lymphocytic infiltrations, as well as interstitial haemorrhages could be observed. In one instance, extensive bleedings exclusively were found, and in three the ganglion was intact.

Discussion

Myocardial infiltrations were encountered in each of the cases in this series (Table I). According to the data in literature, the incidence of myocarditis in poliomyelitis varies widely (19). Apparently, the number of specimens taken to examine the myocardium was frequently insufficient (7), and thus the lesions consequent upon the scattered interstitial or intermuscular infiltrations escaped the notice of the investigators.

Our own material presented evidence similar to that of the earlier authors, namely, that myocarditis in poliomyelitis was of interstitial character and in the majority of cases did not involve muscular damage further, that the infiltrate in the interstitial connective tissue, consisting of lymphocytes and mononuclear cells, may be characteristic of viral infection ; and finally, that this type of myocarditis probably healed without leaving any traces, or only those of a very slight proliferation of connective tissue. Similarly to other authors, muscle destruction was observed in a few cases only, and these involved small regions of myocardium, but myocarditis is known to be attended sometimes by muscle destruction so extensive as to cause even perforation of the ventricle (12). This type of the disease evidently leaves scars behind. Irrespective of the classifications by *Saphir* or by *Dolgopol* and *Cragan*, we believe, only the two classes which have been mentioned above are justified, and even they represent but differences in degree. Interstitial infiltration, namely, is to be found in all cases, including those where muscle damage is present as well. From the practical aspect the distinction is important, because it is probable that physical examination and E. C. G. findings do not indicate myocarditis definitely, unless muscular damage is manifest, this being the only type of myocarditis to leave traces after healing.

Assumptions that viruses concomitant to the poliomyelitis virus may also play a role in producing myocarditis can in our opinion be ruled out ever since the polio virus was isolated from the myocardium (9). That this or that strain of the poliomyelitis virus might show a greater affinity for the myocardium than the others do is likewise improbable [18, 19]. The necropsy material of four years seems to admit of the conclusion that in our cases several different strains can be assumed to have been playing the role.

Bodian [3] ascribes poliomyelitic lesions in the vagal and sympathetic ganglia to the centrifugal spread of the virus. *Pette* [13] maintains the same opinion. In the cases under investigation the inflammatory lesions of the nodose ganglion and the vagal trunk and of the nerve plexuses to be found in the pericardium, respectively, do not show an appreciable chronological difference as compared either to the inflammatory lesions of the central nervous system, or to those of the myocardium. This should not be taken to mean, however, that we refute the idea of a possible centrifugal spread of the virus, for, although it seems probable that this is the route of transmission to the cardiac musculature, it may yet be possible that the virus had reached the myocardium previously, during viraemia.

The question arises as to whether myocarditis can occur in poliomyelitis when the cardiac nerve elements are not pathologically effected. The literature furnished no data concerning this problem. In our own cases there was inflammation in both the heart and the neural elements. It may be assumed, however, on the strength of earlier investigations *(Horányi-Hechst*, [8]), that changes of neural elements do not follow any regular pattern, and it may be that in such a case there is no myocarditis either.

It appears from the above that the role of the poliomyelitis virus as the causative agent in myocarditis cannot be discarded. Moreover, inflammatory and degenerative changes in the cardiac neural elements are significant from another aspect too. As has been mentioned above, lesions were found in the sensory ganglion of the vagus nerve and in the superior cervical ganglion, while the vegetative ganglia of the vagus were intact. These neural lesions seem to point at the possibility of a neuroreflex origin of myocarditis. *Alpern* [2], *Speransky* and *Chernukh* [6], as well as *Tonkikh* [19], in performing experiments concerning other organs, have found that lesions of the nodose ganglion, the vagal trunk, or the superior cervical ganglion were leading to pneumonia. The work of *S. Vayl* [20] might be considered to confirm our assumption that inflammatory reactions, muscle fibre disintegration, and lymphocytic infiltrations in the myocardium were of neuroreflex origin. The experimentally induced myocardial lesions described by *Vayl* are in many respects similar to the lesions of the myocardium in poliomyelitis observed by us. The entire problem requires, however, further experimental work to be settled.

Summary

Morphological findings in 27 cases of acute poliomyelitis studied in 1950—53, inclusive, are reported. In each case, interstitial mononuclear infiltration was found in the myocardium.

Two forms of myocarditis are distinguished, depending on the presence or absence of muscular damage.

In 14 cases, in addition to inflammatory changes in the central nervous system, lesions in the peripheral neural elements of the heart have been demonstrated. On this basis a reflex, neurodistrophic origin of myocarditis is suggested, due to neural lesions arising during the centrifugal spread of the virus.

REFERENCES

1. **Abramson, H. L.:** cit. *Ludden* and *Edwards*. — 2. **Д. Е. Алперн:** (1952) Современное состояние учения о воспалении. Арх. пат. 14, 3, 3—17. — 3. **Bodian, D.:** (1952) A reconsideration of the pathogenesi of poliomyelitis. Am. J. Hyg. *55*, 3. — 4. **McConnel:** (1952) Poliomyelitis in infants under the age of 6 months. Arch. dis. Childhood. *27*, 121. — 5. **Cowie, Parsons, Löwenberg:** cit. Ludden and Edwards. — 6. **А. М. Чернух:** (1950) Экспериментальные пневмонии у кроликов некоторых раздражений блуждающих нервов. Д. А. Н. — *71*, 4. — 7. **Dolgopol, V. D., Cragan, M. D.:** (1948) Myocardial changes in Poliomyelitis *46*, 3. — 8. **Horányi-Hechst, B.:** (1935) Zur Histopathologie der menschlichen Poliomyelitis acuta anterior, *137*, 1. — 9. **Jungeblut, C. W., Edwards, J. E.:** (1951) Isolation of polio virus from the heart in fatal cases. Am. J. Clin. Path. *21*, 601—23. — 10. **Н. В. Коновалов:** (1951) Основные вопросы полиомиэлита. Невр. и псих. *20*. 3, 3—11. — — 11. **Laake, H.:** (1951) Myocarditis in polimyelitis. Acta Med. Scand. *140*, 159. — 12. **Ludden, Th. E., Edwards, J. E.:** (1949) Carditis in poliomyelitis. Am. J. Path. *25*, 357—373. — 13. **Pette:** (1953) Die Pathogenese der Poliomyelitis. Dtsch. Med. Wchschr. *78*, 1129. — 14. **Robertson, H. E., Chesley, A. J.:** cit. Ludden and Edwards. — 15. **Saphir, O., Wile, S.:** (1942) Myocarditis in Poliomyelitis. Am. J. Med. Sci. *203*, 781—788. — 16. **Saphir, O.:** (1945) Visceral lesions in poliomyelitis. Am. J. Path. *21*, 99—109. — 17. **Sennet, F., Fox, M. J., Kuzma, J. F.:** (1953) Cardiac Manifestations of Poliomyelitis. Lancet, *2*, 343. — 18. **Teloh, H. A.:** (1953) Myocarditis in Poliomyelitis. Arch. Path. *55*, 408. — 19. **А. В. Тонкин:** (1949) Нервные и гормональные факторы в происхождении пневмонии и отёка лёгких. Медгиз, Москва. — 20. **Ш. Ш. Ваил:** (1954) Экспериментальное изучение неврогенного патогенеза множественных микромиомаляций сердца. Арх. Пат. 16. 2, 10—19.

О МИОКАРДИТЕ УМЕРШИХ ВСЛЕДСТВИЕ ПОЛИОМИЭЛИТА

Л. ЛИСКАИ

Автор исследовал в 27 случаях poliomyelitis anterior acuta сердечную мускулатуру а в половине случаев нервные элементы, участвующие в иннервации сердца: блуждающий нерв и ganglion cervicale superius симпатической нервной системы.

Автор разобщает две формы заболевания миокардитом. Одна форма представляет собой интерстициальное воспаление (70,4%) без разрушения мышц, а во второй форме разрушение мышц также имеет место (39,6%). В интерстициальных инфильтрациях можно обнаружить лимфоциты, плазматические клетки, гистоциты, тучные клетки, в то время как в случаях, сопровожденных разрушением мышц, наблюдаются, наряду с вышеупомянутыми, также и нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты и фибробласты. Вокруг маленьких кровеносных сосудов иногда появляется perivasculitis.

Автор обнаружил в 13 случаях в перикардии, или же в перикардиальном нервном сплетении, или в окрестности последнего, инфильтрации с лимфоидными клетками. В двух случаях обнаруживалась клеточная инфильтрация в шейном стволе блуждающего нерва.

В 14 случаях был исследован ganglion nodosum и в каждом из этих случаев наблюдались воспалительные явления. В верхнем шейном узле были в 10 из 14 случаев обнаружены воспалительные ифильтрации, в одном случае интерстициальные кровоизлияния, а в трех случаях узлы оказались невредимыми.

Подобно другим исследователям, автор также рассматривает воспалительные изменения нервных элементов как следы пути неврального распространения вируса. Однако, непосредственное патогенное действие вируса полиомиэлита при заболевании миокардитом автор не считает доказанным. Ссылаясь на экспериментальные работы других авторов, он выдвигает вопрос о возможности рефлекторного, нейродистрофического механизма в патогенезе миокардита.

László *Liszkai*, Budapest, IX., Gyáli út 7. Hungary

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

VORLÄUFIGE MITTEILUNGEN

PRELIMINARY REPORTS

COMMUNICATIONS PRÉLIMINAIRES

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

EXPERIMENTELL HERVORGERUFENE GLOMERULONEPHRITIS

Edith Beregi

(Eingegangen am 5. Dezember, 1954)

In unseren vorangegangenen, mit *Földes* und *Holló* [1] durchgeführten Untersuchungen hatten wir festgestellt, dass durch chronische Verabreichung einer grossen Pilokarpin Dosis (60—90 Injektionen) diffuse Glomerulonephritis zustande gebracht werden kann. Die hier behandelten Versuche verfolgten den Zweck, die Entwicklung der Glomerulonephritis zu beschleunigen und gleichzeitig auch die Menge des verabfolgten Pilokarpins herabzusetzen. Zu den Versuchen wurden Kaninchen im Gewicht von 3500—4000 g verwendet. Die Untersuchungen lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1. In der ersten Versuchsgruppe (11 Kaninchen) wurden die Tiere an zwei aufeinander folgenden Tagen durch intravenöse Einspritzung von jeweils 2 ml normalem Pferdeserum sensibilisiert; sodann erhielten sie nach Ablauf von drei Wochen täglich 10 mg Pilokarpin, worauf sie in kaltem Wasser gebadet wurden. Die Sensibilisierung wurde deshalb als nötig erachtet, weil nach *Ado* und Mitarbeitern [2] die Sensibilisierung die Empfindlichkeit gegenüber dem Pilokarpin erhöht. Das Baden wurde deshalb vorgenommen, weil zahlreiche Autoren in der Ätiologie der Glomerulonephritis neben der Herdinfektion auch der Abkühlung des Organismus Bedeutung beimessen [3, 4]. Das Baden in Wasser von 10° C dauerte an den ersten beiden Tagen 3 Minuten, am dritten-vierten Tage 5 Minuten, an den folgenden 8 Minuten. Von den Kaninchen verendete eines bereits nach der ersten Pilokarpin-Injektion und dem ersten Bad in anaphylaxischen Spasmen, 3 nach der zweiten Behandlung, 4 Tiere nach der 11—18. Behandlung, während 3 nach der 22. Behandlung durch Luftembolie getötet wurden. Nach dem 3.—6. Baden der entsprechenden Pilokarpin-Injektion trat bei den Kaninchen massive Albuminurie und geringe Hämaturie auf. Der Blutdruck zeigte unveränderte Werte.

Bei der Sektion war die Niere der Tiere, die 11— 22 Behandlungen überstanden hatten, geschwollen, graurot und wies einige punktartige Blutungen auf. Auf der Schnittfläche war die Rindensubstanz erweitert, graurot, der Marksubstanz dunkelrot. An der Niere der übrigen Kaninchen waren makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar. Histologisch war die Vergrösserung der Glomeruli, Zellreichtum (Abb. 1) sowie Blutleere in den Glomerulusschlingen

zu sehen. Charakteristisch war die allgemeine Verdickung der Basalmembran (Abb. 2) und Ausscheidung von Eiweiss in der *Bowman*schen Kapsel. Stellen-

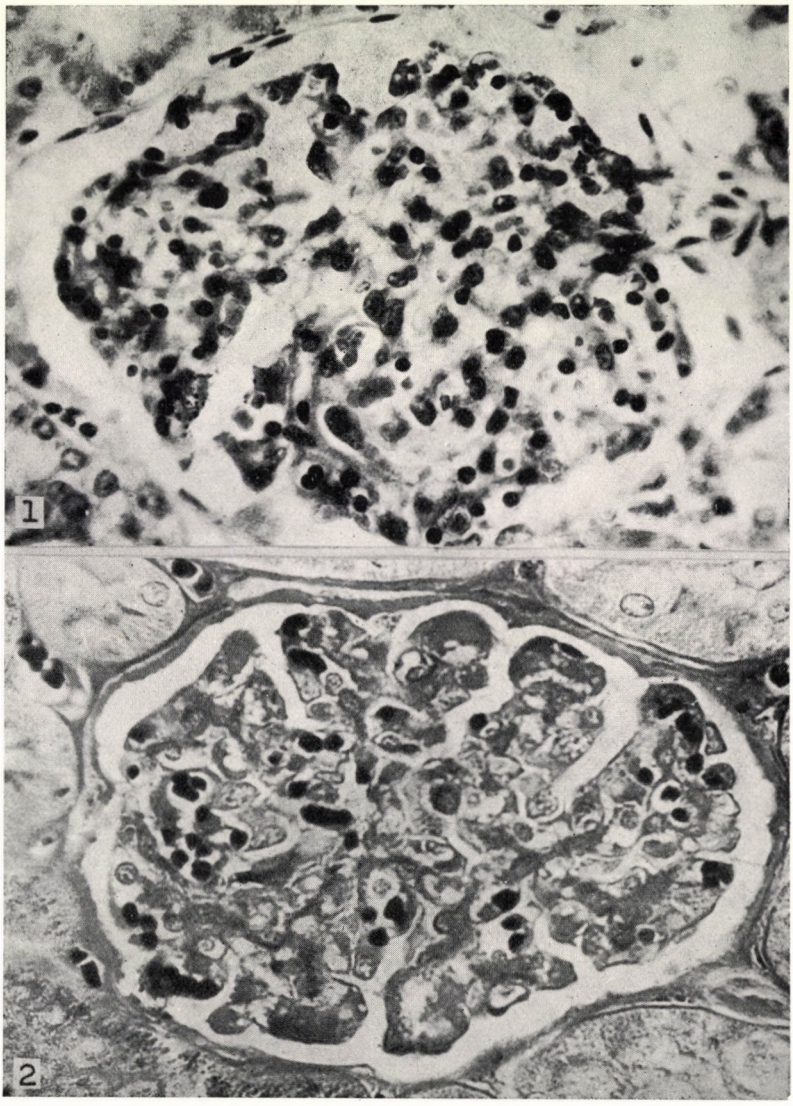


Abb. 1. Vergrösserter Zellreicher Glomerulus. Hämatoxylin Eosinfärbung
Abb. 2. Ausgeprägte Verdickung der Basalmembran, Verdickung der Basalmembran des Parietalblattes. Endessche Trichromfärbung

weise war die Basalmembran der *Bowman*schen Kapsel verdickt. In den Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen war hyalintröpfige Degeneration, in ihrem Lumen waren hyaline Zylinder zu beobachten.

2. Im zweiten Versuch (6 Kaninchen) sollte die Glomerulonephritis durch Narkotisierung der Tiere verhindert werden. Die Versuche wurden ähnlich wie beim 1. Versuch vorgenommen, mit dem Unterschied, dass die Verabreichung der Pilokarpin und das Baden der Tiere in Evipan narkose ausgeführt wurden. Während des Badens wurde die Narkose mit Äther vertieft. Nach dem Baden schliefen sie noch 5—10 Minuten. Ein Tier verendete bereits nach der ersten Behandlung in anaphylaxischen Spasmen, 2 gingen nach der dritten Behandlung zugrunde. Drei Tiere wurden nach der 15. Behandlung durch Luftembolie getötet. Der Harn- sowie Sektions- und histologische Befund stimmten in jeder Hinsicht mit den Ergebnissen des 1. Versuches überein.

3. Die zur dritten Gruppe gehörenden Tiere wurden drei Wochen nach Sensibilisierung der vorherigen Methode entsprechend gebadet, erhielten indessen kein Pilokarpin. Anaphylaxischer Schock ist bei keinem einzigen dieser Tiere aufgetreten, vielmehr haben sie die Behandlung sehr gut vertragen. Im Harn konnten Eiweiss oder rote Blutkörperchen nicht festgestellt werden. Schliesslich wurden die Kaninchen nach 18 Behandlungen durch Luftembolie getötet. Bei der Sektion wurden in den Nieren keine wesentlichen Veränderungen festgestellt. Histologisch enthielten vereinzelte Glomeruli Eiweiss.

Zusammenfassung

Auf Grund dieser Versuche kann festgestellt werden, dass an mit Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen auf Wirkung einer kleinen Pilokarpinmenge bereits nach einigen Behandlungen Glomerulonephritis zustande kommt, wenn die Tiere nach Verabreichung des Pilokarpins in kaltem Wasser gebadet werden. Die zustande kommende Nephritis lässt sich durch kurzdauernde Narkose nicht verhindern, ferner dann nicht hervorrufen, wenn auf Darreichung des Pilokarpins verzichtet wird. Der Pathomechanismus der auf diese Weise hervorgerufenen Glomerulonephritis soll hier nicht erörtert werden, da unsere Untersuchungen zur Klärung desselben noch im Gange sind.

LITERATUR

1. **Beregi, E., Földes, I., Holló, T.:** (1953) Újabb módszer kísérleti glomerulonephritis előidézésére. Kísérletes Orvostudomány, *3*, 202 (Ung.). — 2. **Ado, A. D.:** (1951) Az allergia tannak mai állása. Orvosi Hetilap *50*, 1601. (Ung.) — 3. **Dreschewsky, A. F., Mill, G. I.** cit. *Radnay, B.* — 4. **More, R. M., Waugh, D.:** (1952) Effects of Exposure to cold and of Dietery Restriction upon Globulin Nephritis in Rabbits. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *79*, 593. — 5. **Radnay, B.:** (1953) A nephritis pathologiája. Orvosi Hetilap *28*, 760. (Ung.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Э. БЕРЕГИ

У сенсибилизированных сывороткой лошади кроликов возникает на действие небольшого количества пилокарпина уже после нескольких обработок гломерулонефрит, если животных после подачи пилокарпина купают в холодной воде. Возникновению нефрита нельзя препятствовать усыплением животных на короткое время, но нефрита нельзя вызвать без подачи пилокарпина. Автор не желает разрешить вопрос о патомеханизме вызванного таким образом гломерулонефрита до окончания своих еще в настоящее время продолжающихся исследований.

Edith *Beregi*, Budapest, IX., Üllői út 93. Ungarn.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki felelős: Farkas Sándor
A kézirat beérkezett: 1955. III. 1. — Terjedelem: 18 ($A/_5$) ív, 124 ábra (2 színes)

Akadémiai nyomda, Gerlóczy u. 2. — 35788/55 — 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 Zsitungs-Aussenhandels-Unternehmen «Kultúra» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto Nr : 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

INDEX

Haraszti, A.—Kellner, B.: The Effect of Acute and Chronic Urethane Treatment on the Rat — *А. Харасти* и *Б. Келльнер:* Действие острой и хронической обработки уретаном на органы крыс 191

Horányi, B.: Beiträge zur Pathologie der Panencephalitis Nodosa — *Б. Хораньи:* Данные к патологии Panencephalitis nodosa 205

Adler, P.: Effect upon the Growth of the Jaws of Asymmetrical (Crosswise) Removal of Teeth in the Dog — *П. Адлер:* Действие асимметричного (перекрестного) удаления зубов на развитие челюстей собак 223

Gaál, Magda—Sümegi, I.: Contribution à la pathogénie des lésions gastro-intestinales dans la grippe — *М. Гаал* и *И. Шюмеги:* О патогенезе гриппозных изменений желудка и кишек 231

Juhász, J.—Baló, J.—Kendrey, G.: Ein neuer experimenteller Geschwulststamm: das Amytal-Ascitessarkom — *Й. Юхас, Й. Бало* и *Г. Кендреи:* Новый экспериментальный опухолевый штамм: амитало-асцитная саркома 243

Szentágot'ai, J.—Rajkovits, K.: Die Rückwirkung der spezifischen Funktion auf die Struktur der Nervenelemente — *Я. Сентаготаи* и *К. Райкович:* Влияние специфической нервной деятельности на структуру нервных элементов 253

Donáth, T.—Munkácsi, I.: Morphologische Beiträge zum Kreislauf des Gasserschen Ganglions — *Т. Донат* и *Я. Мункачи:* Морфология кровообращения гассерового (полулуного) узла 275

Gaál, Magda: Granular Cell «Myoblastoma» — *М. Гаал:* «Миобластома» с зернистыми шарами 291

Szinay, Gy.—Jellinek, H.: Besondere granulomatöse Erkrankungen des Retikuloendothelialen Systems — *Дь. Синаи* и *Х. Еллинек:* Особые узелковые заболевания ретикулоэндотелиальной системы 297

Romhányi, Gy.: Über die submikroskopische Struktur der elastischen Fasern — *Дь. Ромханьи:* О субмикроскопической структуре эластических волокон 311

Váczy, L.—Méhes, Gy.—Sándor, T.: The Tumourigenic Effect of Oestrogens, Testosterone and Castration — *Л. Ваци, Дь, Мехеш* и *Т. Шандор:* Действие эстрогенных веществ, мужского полового гормона и кастрации на образование опухолей 329

Röhlich, P.—Weiss, Maria: Studies on the Histology and Permeability of the Peripheral Nervous Barrier — *П. Рёлих* и *М. Бейсс:* Исследования по гистологии и проницаемости на периферическом нервном барьере 335

Incze, Gy.—Gyöngyösi, J.: Wirkung des Wasserdrucks auf die postmortale Flüssigkeitseinströmung in die Luftwege — *Дь. Инце* и *Я. Дьёндьёши:* Действие давления воды на посмертное втекание жидкости в дыхательные пути 349

Balogh, G.—Földes, I.: Die funktionelle Gewebestruktur der Sehnenfurchen — *Г. Балог* и *И. Фёльдеш:* Функциональная тканевая структура борозд сухожилий .. 355

Radnót, Magda: Die Wirkung der Belichtung auf das Neuroendokrine System — *М. Раднот:* Действие освещения на нейрокринную систему 369

Rappay, Gy.—Barka, T.: Plasmatic Budding in Ascitic Tumour Cells of Mice upon the Action of Janus Green B — *Дь. Раппаи* и *Т. Барка:* Действие янусовой зелени «В» при асците мышей на образование выбуханий плазмы в клетках опухолевой ткани 379

Liszkai L.: Myocarditis in Fatal Poliomyelitis — *Л. Лискаи:* О миокардите умерших вследствие полиомиэлита 385

Предварительные сообщения — Vorläufige Mitteilungen — Preliminary Reports — Communcations préliminaires

a) *Beregi, Edith:* Experimentell hervorgerufene Glomerulonephritis — *Э. Береги:* Экспериментальный гломерулонефрит 395