

**ERGEBNISSE DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE**

BEGRÜNDET VON

O. LUBARSCH † UND R. VON OSTERTAG
BERLIN TÜBINGEN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HUECK UND W. FREI
LEIPZIG ZÜRICH

ZWEIUNDDREISSIGSTER BAND

BEARBEITET VON

P. LENČE-ZAGREB · G. ORTMANN-BERLIN
E. RANDEATH-DÜSSELDORF · F. ROULET-DAVOS

MIT 45 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1937

Ergebnisse der Pathologie

Inhalt des 27. Bandes.

1933. IX und 354 Seiten. RM 74.—.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem.

Von Professor Dr. FRITZ KLINGE-Leipzig.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—27.

Inhalt des 28. Bandes.

1934. V und 438 Seiten. RM 68.—.

Lymphgefäße. Von Medizinalrat Professor Dr. K. WINKLER-Breslau.

Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. A. POSSELT-Innsbruck.

Die Leukosen der Haustiere. Von Professor Dr. K. JÁRMAI-Budapest.

Trichinen und Trichinose. Von Dr. A. HEMMERT-HALSWICK-Berlin und Dr. G. BUGGE-Berlin.
Die D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse. Von Dr. O. SCHULTZ-Grebenstein bei Kassel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—28.

Inhalt des 29. Bandes.

1934. III und 514 Seiten. RM 78.—.

Die Leukozyten und ihre Entstehung. Von Privatdozent Dr. W. EHRICH-Rostock.

Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses. Von Professor Dr. H. GÜNTHER-Leipzig.

Carcinoid und Carcinom. Von Dr. F. FEYERTER Wien.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—29.

Inhalt des 30. Bandes.

1936. III und 340 Seiten. Mit 73 Abbildungen und 3 Tafeln. RM 56.—.

Lymphogranulomatose und Reticuloendothellose. Von Professor Dr. CARL STERNBERG-Wien.

Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Von Dr. H. BREDT-Leipzig.

Die NIEMANN-PICKsche Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie.

Von Dr. TH. BAUMANN-Basel, Professor Dr. E. KLENK-Tübingen und Dr. S. SCHEIDEGGER-Basel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—30.

Inhalt des 31. Bandes.

1936. III und 468 Seiten. Mit 38 Abbildungen. RM 68.—.

Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der Anaerobenkrankheiten. Von Professor Dr. W. FREI-Zürich.

Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virus-Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. O. SEIFRIED-München.

Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. Von Privatdozent Dr. L. MOSZKOWICZ-Wien. Mit 38 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—31.

Inhalt des 32. Bandes.

1937. III und 194 Seiten. Mit 45 zum Teil farbigen Abbildungen. RM 36.—.

Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen. Von Privatdozent Dr. F. ROULET-Davos. Mit 23 Abbildungen.

Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren. Von Dr. P. LENČE-Zagreb. Mit 6 Abbildungen.

Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. Von Professor Dr. E. RANDEKATH-Düsseldorf. Mit 3 Abbildungen.

Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus. Von Dr. G. ORTMANN-Berlin. Mit 13 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—32.

**ERGEBNISSE DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE**

BEGRÜNDET VON

O. LUBARSCH † UND **R. VON OSTERTAG**
BERLIN TÜBINGEN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HUECK UND **W. FREI**
LEIPZIG ZÜRICH

ZWEIUNDDREISSIGSTER BAND

BEARBEITET VON

P. LENČE-ZAGREB · G. ORTMANN-BERLIN
E. RANERATH-DÜSSELDORF · F. ROULET-DAVOS

MIT 45 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1937

ISBN 978-3-662-31721-1 ISBN 978-3-662-32547-6 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-32547-6

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1937 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN 1937**

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
1. ROULET , Privatdozent Dr. F. Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen. (Mit 23 Abbildungen)	1
2. LENČE , Dr. P. Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren. (Mit 6 Abbildungen)	48
3. RANDERATH , Professor Dr. E. Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. (Mit 3 Abbildungen)	91
4. ORTMANN , Dr. G. Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus. (Mit 13 Abbildungen)	141
Namenverzeichnis	180
Sachverzeichnis	186
Inhalt der Bände 24—32	191

Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen¹.

Von

F. ROULET-Davos.

Mit 23 Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Schrifttum	1
Einleitung	6
I. Die Mesenchymfibrillen (Gitterfasern, Silberfasern, Primitivfibrillen)	7
II. Die kollagene Faser. Beziehungen zwischen „Reticulin“ und Kollagen	14
III. Die Bindegewebsfibrille in der Grundsubstanz des Knorpels	22
IV. Die Bindegewebsfasern unter pathologischen Bedingungen	26
1. Schleimige Entartung, „gelatiniforme“ Entartung des Bindegewebes	27
2. Amyloide Entartung	28
3. Hyalinbildung. Basalmembranveränderungen	32
4. Das Verhalten der Gitterfasern bei atrophischen Zuständen	40
5. Das Verhalten der Bindegewebsfasern im Verlauf von Entzündungen	41
6. Das Verhalten der Bindegewebsfibrillen in pathologischen Prozessen am Knorpel	43
V. Schlußwort.	46

Schrifttum.

- ALTHERR, F.: Über einen Fall von systematischer Chondromalacie. *Virchows Arch.* **297**, 445 (1936).
- BAITSELL, G. A.: The origin and structure of a fibrous tissue which appears in living cultures of adult frog tissue. *J. of exper. Med.* **21** (1915).
- The origin and structure of a fibrous tissue formed in wound healing. *J. of exper. Med.* **23** (1916).
- A study of the clotting of the plasma of frogs blood and the transformation of the clot into fibrous tissue. *Amer. J. Physiol.* **44**, 109 (1917).
- Observations on the connective tissue ground substance in living amphibian embryos. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **17** (1920).
- A study of the development of connective tissue in amphibia. *Amer. J. Anat.* **28**, 447 (1920/21).
- The development of connective tissue in the chick embryo. *Anat. Rec.* **27** (1924).
- On the origin of the connective tissue ground substance in the chick embryo. *Quart. J. microsc. Sci.* **69**, 571 (1925).
- BAUER, K.: Über die Beziehungen zwischen Zelle und Interzellularsubstanz im embryonalen Bindegewebe und die Lehre von den mesenchymalen Keimlagern im erwachsenen Organismus. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **35**, 362 (1934).
- BENSLEY, S. H.: On the presence, properties and distribution of the intercellular ground substance in loose connective tissue. *Anat. Rec.* **60**, 93 (1934).
- BIEDERMANN, W.: Physiologie der Stütz- und Skelettsubstanzen. *Handbuch der vergleichenden Physiologie von WINTERSTEIN*, Bd. 3, I, S. 319. 1913.
- Sekretion und Sekrete. *Arch. f. Physiol.* **167**, 1 (1917).
- Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. *Erg. Biol.* **1**, 1 (1926).

¹ Aus der pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Abteilung des Schweizerischen Forschungsinstituts in Davos. Leiter: Priv.-Doz. Dr. F. ROULET.

- BOFILL-DEULOFEU, J.: Die argyrophilen Faserstrukturen in mesenchymalen Gewebekulturen von verschiedener Herkunft und von verschiedener Wachstumsgeschwindigkeit. *Z. Zellforsch.* **14**, 744 (1932).
- BRESSLAU, E.: Zum Problem der Fibrillenbildung. Entstehung von Fasern durch Zug im lebenden Organismus. *Zool. Jb., Zool.* **45**, 707 (1928).
- CORNIL, L. et M. MOSINGER: Considérations générales sur les processus de sclérose. *Ann. Anat. path.* **6**, 951 (1929).
- DOLJANSKI, L. u. F. ROULET: Zur Frage der acellulären Entstehung der Silberfibrille. *Protoplasma (Berl.)* **23**, 443 (1935).
- — Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrillen. *Virchows Arch.* **291**, 260 (1933).
- EBERT, W.: Die Beziehungen des Amyloids zum Bindegewebe. *Virchows Arch.* **216**, 77 (1914).
- EBNER, V. v.: Über die Entwicklung der leimgebenden Fibrillen, besonders im Zahnbein. *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl.* **115** (1906).
- Die Chorda dorsalis der niederen Fische und die Entwicklung des fibrillären Bindegewebes. *Z. Zool.* **62**, 469 (1896).
- EPPINGER, H., H. KAUNITZ u. H. POPPER: Die seröse Entzündung. Eine Permeabilitäts-pathologie. Wien: Julius Springer 1935.
- FAURÉ-FRÉMIET, E.: Quelques propriétés du collagène soluble. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 715 (1933).
- FOOT, N. C.: A technic for demonstrating reticulum fibers in ZENKER-fixed paraffin-sections. *J. Labor. a. clin. Med.* **9**, 777 (1924).
- The reticulum of the human spleen. *Anat. Rec.* **36**, 79 (1927).
- On the origin of reticulin fibrils. *Amer. J. Path.* **3**, 401 (1927).
- Chemical contrasts between collagenous and reticular connective tissue. *Amer. J. Path.* **4**, 525 (1928).
- and H. A. DAY: The occurrence of reticulum in tumors. *Amer. J. Path.* **1**, 431 (1925).
- and M. C. MÉNARD: A rapid method for the silver impregnation of reticulum. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **4**, 211 (1927).
- FRANÇOIS-FRANCK, L., L. GUYON et J. NAGEOTTE: Sur la structure et la métastructure de la trame collagène chez l'adulte. *Bull. Histol. appl.* **4**, No 3 (1927).
- GANS, O.: Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925/26.
- GERLACH, W.: Die Kreislaufstörungen der Leber. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. 5, 1, S. 71. 1930.
- GJERSBERG, H.: Eihüllenbildung bei Reptilien nebst einer Untersuchung über die Entstehung von Bindegewebsfasern und Faserstrukturen. *Biol. Zbl.* **41**, 145 (1921).
- GOLOWINSKI, Y.: Zur Kenntnis der Histogenese der Bindegewebsfibrillen. *Anat. H.* **33**, 205 (1907).
- HANSEN, F. C. C.: Über die Genese einiger Bindegewebsgrundsubstanzen. *Anat. Anz.* **16**, 417 (1899).
- Untersuchungen über die Gruppe der Bindesubstanzen. I. Der Hyalinknorpel. *Anat. H.* **27**, 537 (1905).
- HARTMANN, A.: Zur Entwicklung des Bindegewebsknochens. *Arch. mikrosk. Anat.* **76**, 253 (1910).
- HERINGA, G. C.: Untersuchungen über den Bau und die Bedeutung des Bindegewebes. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **1**, 607 (1924).
- Funktionelle Anpassung im Bereich des Bindegewebes. *Verh. anat. Ges. Breslau* **1931**. — *Anat. Anz.* **72**, 123 (1931).
- Reticulin und Kollagen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **34**, 459 (1933).
- u. C. HOOFT: Cellule et substance interstitielle. *Bull. Histol. appl.* **10**, 137 (1933).
- — Über den Zusammenhang der Argyrophilie der Bindegewebsfasern mit dem Zellstoffwechsel. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **36**, 1 (1934).
- A. KARSEN u. E. H. WARNS: Über Interferenzen und Brownsche Bewegung an Bindegewebsfibrillen. *Protoplasma (Berl.)* **20**, 216 (1933).
- et H. A. LOHR: Sur la nature des fibres collagènes. *Bull. Histol. appl.* **3**, No 5, No 7 (1926).
- — An inquiry into the physico-chemical structure of the collagenic substance. I. On the spiral arrangement and on the so-called hygroscopic torsion of collagenic bundles of tendons. *Proc. Akad. Amsterd.* **29**, 1081 (1926).
- and M. MINNAERT: An inquiry into the physico-chemical structure of the collagenic substance. II. On an optic phenomenon observed in sections of the tendon. *Proc. Akad. Amsterd.* **29**, 1087 (1926).

- HERTZLER, F.: The development of fibrous tissue in the peritoneal adhesions. *Anat. Rec.* **9**, 83 (1915).
- HOEPKE, H.: Epithelfasern und Basalmembranen. *Anat. Anz.* **58**, Erg.-H. (1924).
- HOMMA: Über Gitterfasern in normaler menschlicher Haut. *Wien. klin. Wschr.* **35**, 7 (1922).
- HUECK, W.: Über das Mesenchym. Die Bedeutung seiner Entwicklung und seines Baues für die Pathologie. *Beitr. path. Anat.* **66**, 330 (1920).
- Über das Mesenchym. II. Zirkulationsstörungen, Degeneration, Hypertrophie und Hyperplasie des Mesenchyms am Beispiel der chronischen Milzvergrößerungen. *Beitr. path. Anat.* **83**, 152 (1929).
- HUZELLA, TH.: Der Mechanismus des Capillarkreislaufes und der Sekretion im Bindegewebe. I. Untersuchungen über das Fasersystem. *Z. Zellforsch.* **2** (1925).
- Der Entstehungsmechanismus und die organisatorische Bedeutung des Gitterfaser-systems. *Arch. Entw.mechan.* **116**, 430 (1929).
- Über histologische Gerüstbildung im Vergleich der Organisation der Gewebeskultur mit der des Tierkörpers. *Verh. anat. Ges. Tübingen* **1929**. — *Anat. Anz.* **67**, Erg.-H. (1929).
- Formation des constructions fibrillaires de la trame conjonctive par les forces de la cristallisation. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 415 (1932).
- Orientation de la croissance des cultures de tissus sur la trame fibrillaire artificielle coagulée de la solution de collagène A. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 515 (1932).
- u. J. LENGYEL: Gestaltung des Gewebswachstums durch Kraftwirkungen der Kristallisation. *Arch. exper. Zellforsch.* **13**, 141 (1932).
- KLINGE, F.: Der Rheumatismus. *Erg. Path.* **27** (1933).
- KORFF, K. VON: Zur Histologie und Histogenese des Bindegewebes besonders der Knochen- und Dentingrundsubstanz. *Erg. Anat.* **17**, 247 (1907).
- Über die Histogenese und Struktur der Knorpelgrundsubstanz. *Arch. mikrosk. Anat.* **84**, 263 (1914).
- Vergleichend anatomische Untersuchung über die Differenzierung der Membrana praeformativa des Zahnkeimes zur Dentinanlage und über das spätere Wachstum der Dentingrundsubstanz. *Erg. Anat.* **29**, 586 (1932).
- KRAUSPE, C.: Beiträge zur Kenntnis von den Gitterfasern mit besonderer Berücksichtigung der Niere. *Virchows Arch.* **237**, 475 (1922).
- KRUSZYNSKI, J.: Recherches sur le cartilage. *Trav. Soc. Sci. et Lettres Wilno* **10**(1936).
- LAGUESSE, E.: La structure du tissu conjonctif lâche chez la torpille. *Archives Anat. microsc.* **16**, 67 (1914).
- Sur la membrane vitrée basale sous-épidermique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **82** (1919).
- Fibres collagènes, précollagènes, fibres grillagées et fibres de fibroglye. *Arch. de Biol.* **31**, 173 (1921).
- Sur la nature et la genèse des fibres collagènes. *Bull. Histol. appl.* **5** (1926).
- LERICHE, R. et A. POLICARD: Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os. Paris: Masson & Cie. 1926.
- Physiologie pathologique chirurgicale. Paris: Masson & Cie. 1930.
- LETTERER, E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids. *Beitr. path. Anat.* **75**, 486 (1926).
- Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. *Virchows Arch.* **293**, 34 (1934).
- LEUPOLD, E.: Amyloid und Hyalin. *Erg. Path.* **21 I**, 120 (1925).
- LEVI, G.: *Trattato di Histologia*, 1927.
- Experimentelle Untersuchungen über die Gitterfasern. *Arch. exper. Zellforsch.* **11**, 178 (1931).
- LÖWENSTÄDT, H.: Untersuchungen über das Verhalten und die Bedeutung von Gitterfasern und kollagenen Fasern in einigen Fällen von Bindegewebsvermehrung in der Niere. *Frankf. Z. Path.* **30**, 364 (1924).
- Untersuchungen über die Vorgänge der Bindegewebsversilberung nach BIELSCHOWSKY-MARESCH und über die Konstitution der „Gitterfasern“. *Z. exper. Med.* **39**, 355 (1924).
- LUBOSCH, W.: Die Bildung des Markknochens beim Hühnchen und bei Säugetieren und das Wesen der enchondralen Ossifikation in historischer Betrachtung. *Gegenbaurs Jb.* **53**, 49 (1924).
- LUDWIG, F.: Beobachtungen an explantiertem Bindegewebe mit besonderer Berücksichtigung der Fibrillenbildung. *Arch. exper. Zellforsch.* **9**, 384 (1930).

- McKINNEY, R.: Studies on fibers in tissue cultures. III. The development of reticulum into collagenous fibers in cultures of adult rabbit-lymph-nodes. Arch. exper. Zellforsch. **9**, 14 (1929).
- MALL, F.: On the development of the connective tissue from the connective tissue syncytium. Amer. J. Anat. **1**, 329 (1902).
- MALLORY, F. B. and F. PARKER: Reticulum. Amer. J. Path. **3**, 515 (1927).
- MARCHAND, F.: Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie, Bd. 16. 1901.
- Die Veränderungen der peritonealen Deckzellen nach Einführung kleiner Fremdkörper. Beitr. path. Anat. **69**, 1 (1921).
- Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung). KREHL-MARCHAND, Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, Abt. I, S. 78. 1924.
- MAXIMOW, A.: Experimentelle Untersuchungen über entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Beitr. path. Anat. **5** (1902).
- Über die Entstehung von argyrophilen und kollagenen Fasern in Kulturen von Bindegewebe und Blutleukocyten. Zbl. Path. **43**, 145 (1928).
- Über die Entwicklung argyrophiler und kollagener Fasern in Kulturen von erwachsenem Säugetiergewebe. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **17**, 625 (1929).
- MERKEL, F.: Betrachtungen über die Entwicklung des Bindegewebes. Anat. H. **38**, 323 (1909).
- MOMIGLIANO-LEVI, G.: Ricerche sulla formazione delle fibre intercellulari e sulle relazioni fra fibre reticolari e collagene in colture viventi di tessuti connettivi. Arch. exper. Zellforsch. **13**, 176 (1932).
- Formazione e maturazione delle fibre collagene nelle colture di tessuti. Z. Zellforsch. **16**, 384 (1932).
- MÜLLER, E.: Untersuchungen über Wesen und Entstehungsbedingungen des bindegewebigen Hyalins. Beitr. path. Anat. **97**, 41 (1936).
- MÜLLER, L.: Zur Frage der sog. Altersfibrose. Beitr. path. Anat. **82**, 57 (1929).
- MYLIUS, K. u. P. SCHÜRMAN: Universelle sklerosierende tuberkulöse großzellige Hyperplasie, eine besondere Form atypischer Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 166 (1929).
- NAGEOTTE, J.: Il n'y a pas de »substance amorphe« dans la trame conjonctive. C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 147, 439, 598 (1922).
- L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris: F. Alcan 1922.
- Coagulation fibrillaire in vitro du collagène dissous dans un acide dilué. C. r. Acad. Sci. Paris **184**, 115 (1927).
- Sur le caillot artificiel de collagène; signification, morphologie générale et technique. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 172 (1927).
- Sur la constitution du caillot de collagène formé dans l'eau distillée faiblement acidifiée; fibrilles, sol et gel. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 464 (1927).
- Action des sels neutres sur la formation du caillot artificiel de collagène. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 828 (1927).
- Métastructure et croissance des fibrilles, formation de faisceaux dans le caillot artificiel de collagène. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1268 (1927).
- Caillot et gelée de collagène. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 559 (1927).
- Sur la solubilité du collagène dans les acides dilués. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 15 (1928).
- Collagène A et Collagène B. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 156 (1930).
- Essais de reproduction in vitro de la trame collagène et hypothèses relatives à la construction de cette trame in vivo. Ann. d'Anat. path. **8**, 1 (1931).
- Fibrilles collagènes anatomiques et fibrilles collagènes artificielles. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 841 (1933).
- et L. GUYON: Sur la trame réticulée du tissu adipeux et sur les fibres grillagées en général. C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 1288 (1923).
- — Reticulin. Amer. J. Path. **6**, 631 (1930).
- — Considérations générales sur la trame conjonctive. Arch. de Biol. **41**, 1 (1930).
- — Les propriétés physico-chimiques du collagène et leurs conséquences morphologiques. C. r. Assoc. Anat. Brux., März 1934.
- NEEDEHAM, J.: Chemical Embryology. Cambridge 1931.
- OBERLING, CH. et A. JENTZER: Précipitation intravasculaire de collagène dans un astrocytome pseudopapillaire. Revue neur. **1936**, No 2.
- OLIVO, O.: Differenziazione in vitro di fibre collagene. Boll. Soc. Biol. sper. **5** No 2 (1930).

- ORSÓS F.: Das Bindegewebsgerüst der Lymphknoten im normalen und pathologischen Zustande. Beitr. path. Anat. **75**, 15 (1926).
- Das Bindegewebsgerüst des Knochenmarks im normalen und pathologischen Zustand. Beitr. path. Anat. **76**, 36 (1926).
- Fettstrukturen im Gallertmark. Beitr. path. Anat. **78**, 551 (1927).
- PAGEL, W.: Die allgemeinen pathomorphologischen Grundlagen der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1927.
- Zur Pathologie des Asthma bronchiale. Virchows Arch. **286**, 580 (1932).
- PATZELT, V.: Zellen, Gewebe, Fasern und die Spezifität der Keimblätter. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3**, 109 (1925).
- PETERSEN, H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. München: J. F. Bergmann 1935.
- PLENK, H.: Über argyrophile Fasern (Gitterfasern) und ihre Bildungszellen. Erg. Anat. **27**, 302 (1927).
- REICHERT, C. B.: Über die neuen Reformen in der Zellenlehre. Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. **1863**, 86.
- RENAUT, J.: Traité d'Histologie pratique. Paris 1893.
- Sur la tramule du tissu conjonctif. Archives Anat. microsc. **6** (1903).
- RÖSSLE, R.: Über das Gitterfasengerüst der Leber unter normalen und pathologischen Bedingungen. Münch. med. Wschr. **1908**.
- Über die Metaplasie von Gitterfasern bei wahrer Hypertrophie der Leber. Verh. dtsch. path. Ges. **12** (1908).
- Allgemeine Pathologie der Zellen und Gewebe, in ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena: Gustav Fischer 1923.
- Über die Veränderungen der Leber bei BASEDOWScher Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. **291**, 1 (1933).
- u. T. YOSHIDA: Das Gitterfasengerüst der Lymphdrüsen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Beitr. path. Anat. **45**, 110 (1909).
- ROULET, F.: Un cas de dégénérescence gélatiniforme du tissu conjonctif localisée aux doigts. Rev. méd. Suisse rom. **49**, 755 (1929).
- Studien über Knorpel- und Knochenbildung in Gewebekulturen, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Entstehung der sog. Grundsubstanzen. Arch. exper. Zellforsch. **17**, 1 (1935).
- Au sujet de la structure de la „capsule“ des cellules cartilagineuses. Ann. d'Anat. path. **12**, 439 (1935).
- Über Myokarditis bei Grippe. Virchows Arch. **295**, 438 (1935).
- SCHAFFER, J.: Abschnitt Knorpel. Handbuch der mikroskopischen Anatomie von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. 2, Teil II. 1930. (Hier Nachweis der Arbeiten SCHAFFERS und anderer wichtiger Veröffentlichungen über Knorpel.)
- SCHMIDT, M. B.: Referat über Amyloid. Verh. dtsch. path. Ges. 7. Tagg Berlin 1904.
- SCHOPPER, W.: Explantationsstudien an Blutgefäßen und serösen Häuten. Beitr. path. Anat. **88**, 451 (1932).
- SCHOSNIG, F.: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. VIII. Das Verhalten der Fasern des kollagenen Bindegewebes beim Rheumatismus und anderen Entzündungen. Virchows Arch. **286**, 291 (1932).
- SCHÜRSMANN, P. u. H. E. MACMAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. Virchows Arch. **291**, 47 (1933).
- SNESAREW, P.: Über die interstitiellen Stützfasern in der Anfangsperiode der Entwicklung des Hühnerembryos. Erg. Anat. **29**, 618 (1932).
- STANDENATH, F.: Das Bindegewebe. Erg. Path. **22** II, 70 (1928).
- STRAUSS, A.: Über Paramyloidose. Virchows Arch. **291**, 219 (1933).
- STUDNÍČKA, F. K.: Schematische Darstellungen zur Entwicklungsgeschichte einiger Gewebe. Anat. Anz. **22**, 537 (1902/03).
- Histologische und histogenetische Untersuchungen über das Knorpel-, Vorknorpel- und Chordagewebe. Anat. H. **21** (1903).
- Über einige Grundsubstanzgewebe. Anat. Anz. **31**, 497 (1907).
- Organisation der lebendigen Masse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. 1, Teil I, S. 524. 1929.
- STUMP, C. W.: The histogenesis of bone. J. of Anat. **59**, 136 (1925).
- SZILY, A. VON: Über das Entstehen eines fibrillären Stützgewebes im Embryo und dessen Verhältnis zur Glaskörperfrage. Anat. H. **35**, 649 (1908).

- WALDEYER, W.: Kittsubstanz und Grundsubstanz, Epithel und Endothel. Arch. mikrosk. Anat. 57, 1 (1901).
- WARNS, E. H. J.: Der Feinbau der kollagenen Bindegewebsfibrille. Protoplasma (Berl.) 13, 21 (1931).
- WASSERMANN, F.: Die Fettorgane des Menschen. Entwicklung, Bau und systematische Stellung des sog. Fettgewebes. Z. Zellforsch. 3, 235 (1926).
- Die lebendige Masse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. 1, Teil II. 1929.
- WEIDENREICH, F.: Abschnitt Knochen. Handbuch der mikroskopischen Anatomie von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. 2, Teil II. 1930.
- WERESCHINSKI, A.: Beiträge zur Morphologie und Histogenese der intraperitonealen Verwachsungen. Leipzig: F. C. W. Vogel 1925.
- ZAWARZIN, A.: Beiträge zur vergleichenden Anatomie des Blutes und des Bindegewebes. IV. Über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe bei der Teichmuschel (*Anodonta anatina* L.). Z. mikrosk.-anat. Forsch. 6, 508 (1926).

Einleitung.

Nach dem Erscheinen des ausführlichen und sorgfältigen Berichtes von STANDENATH im 22. Band dieser Ergebnisse (1928) über das Bindegewebe haben neue Forschungsarbeiten auf dem Gebiete der formalen Histologie und der pathologischen Anatomie unsere Kenntnisse über das Mesenchym derart erweitert, daß eine neue Bearbeitung grundsätzlich wichtiger Fragen notwendig erscheint. In früheren Jahren und sogar bis vor kurzem, namentlich unter dem Einfluß des Gewebekulturerfahrens, hat man sich immer wieder mit besonderem Nachdruck mit den zelligen Bestandteilen dieses Gewebes beschäftigt; die Erweiterung des Zellbegriffs hat es mit sich gebracht, daß man immer mehr einen Teil der sog. „Grundsubstanz“ als eine Organisationserscheinung der lebendigen Masse anerkannte und ihr die Eigenschaften des „echten Lebens“ zuschrieb, womit allerdings die Frage nach der Entstehungsart der interplasmatischen Strukturen nicht gefördert wurde und an Interesse einbüßte. Die von RENAUT (1893), von HANSEN (1899), MALL (1902) angenommene und insbesondere von STUDNÍČKA (1911), von LAGUESSE (1914), WASSERMANN, von ZAWARZIN (1926) und gewissermaßen auch von HUECK (1920) geförderte „Exoplasmalehre“ stellt eine übertriebene Ausdehnung des Zellbegriffes auf die Intercellularsubstanzen dar; dieses „extracelluläre Protoplasma“ wäre der Mutterboden der gesamten Grundsubstanz, womit der alte Streit zwischen Anhänger der extra- oder der intracellulären Entstehung von Differenzierungsprodukten der Bindegewebsgrundsubstanz als „überwunden und gegenstandslos“ erschien (WASSERMANN, 1929).

In letzter Zeit hat man sich allerdings mehr und mehr dem Studium dieser Differenzierungsprodukte in der sog. „Grundsubstanz“ gewidmet, und zwar teilweise in Fortsetzung früherer Untersuchungen (HERINGA und Mitarbeiter, NAGEOTTE u. a.) sowie nachdem die anregenden Mitteilungen MAXIMOWS über Faserbildung in Gewebekulturen den ganzen Fragenbereich wieder in den Vordergrund gestellt haben. Diese Untersuchungen haben einerseits wichtige Erkenntnisse über die Natur und die Zusammensetzung der intercellulären Bestandteile des Bindegewebes im allgemeinen gebracht, andererseits wurde der alte Widerstreit über den Ort der Entstehung dieser Differenzierungsprodukte durch die Frage „Wie entstehen die Fasern?“ wieder belebt (DOLJANSKI und ROULET, 1933).

Dieser Aufsatz verfolgt den Zweck über die wichtigsten neuzeitlichen Ergebnisse von Fragen, die sich aus dem Studium moderner Betrachtungen über die sog. „Grundsubstanz des Bindegewebes“ ergeben, zu berichten; er soll neben den formal histogenetischen Erkenntnissen auch verschiedene pathologische Zustände berücksichtigen, die ihrerseits die rein histologischen Schlußfolgerungen zu stützen vermögen.

I. Die Mesenchymfibrille (Gitterfaser, Silberfaser, Primitivfibrille).

Es ist HUECK'S Verdienst, gezeigt zu haben, daß wir uns das Mesenchym in seiner Anlage, wie wahrscheinlich auch in seinen späteren Differenzierungen, als ein Netzwerk vorstellen müssen. Allgemein bekannt ist die lockere retikuläre Struktur des embryonalen Bindegewebes mit seinen verzweigten, durch Ausläufer untereinander verbundenen Zellen, welche im erwachsenen Organismus als retikuläres Bindegewebe oder als sog. Fibrocytennetz in Erscheinung tritt (v. MÖLLENDORFF), eine Annahme, die allerdings von einigen Anatomen bestritten wird (vgl. unter anderen SNESSAREW). Zwischen den Zellen, in den Maschen oder Poren des Netzes soll die „Grundsubstanz“ oder „Intercellularsubstanz“ liegen, die eigentlich aus der Flüssigkeit hervorgehen dürfte, welche zwischen den Primitivorganen zu finden ist, „solange ein Mesenchym nicht besteht“ (PETERSEN). Über die eigentliche Beschaffenheit dieser embryonalen Masse weiß man zur Zeit so gut wie nichts; man kann höchstens annehmen, daß sie ein eiweißreiches Sol darstellt, eine Gallerte, welche unter den verschiedenartigsten Bedingungen ihren Zustand wechseln kann und in welcher namentlich Fällungsprozesse leicht vor sich gehen können. Diese Masse untersteht wahrscheinlich andauernden und wechselnden Spannungsschwankungen; es kann ohne weiteres in einer derartigen Gallerte eine durch die geringfügigsten Druck- und Zugwirkungen bedingte Änderung der Spannungsverhältnisse eintreten und man kann sogar mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Lebenserscheinungen der Zellen, Zellenbewegungen, Zellteilungsvorgänge usw. schon genügen, um derartige Schwankungen in der Intercellularsubstanz hervorzurufen und sehr wahrscheinlich dazu beitragen, eine Differenzierung von Strukturen innerhalb dieses Sols zu fördern.

Die in letzter Zeit zur Untersuchung verschiedener Fragen der formalen Histogenese viel gebrauchte Methode der Gewebezüchtung hat es erlaubt, einige dieser noch der Lösung harrenden Probleme von einer neuen Seite zu fördern. Es mag dahingestellt bleiben, daß diese Arbeitsmethode eigentlich keineswegs ein Idealverfahren darstellt, weil man mit ihrer Hilfe niemals ein echtes Gewebe, sondern nur eine Zellkolonie zu erzeugen vermag. Immerhin ist die Methode insofern brauchbar, als man die ursprünglich mitexplantierte Intercellularsubstanz (oder Grundsubstanz) allmählich ausschalten kann, so daß, wenn diese fragliche Masse von den Zellen selbst produziert wird, sie dann in ihren Anfangsstadien erfaßt werden kann. Es soll hier noch kurz daran erinnert werden, daß eine Kolonie von Bindegewebszellen *in vitro* in ihrem Aufbau ähnliche Verhältnisse aufweist, wie sie von jedem undifferenzierten Mesenchym *in vivo* dargeboten werden (wenn man von

der wichtigen Gefäßversorgung absieht): „sie stellt ein in einem halbflüssigen, halbfesten Substrat ausgespanntes Maschenwerk dar“. Ob die Zellen ein echtes syncytiales Gefüge, ein „anastomosierendes Netz“ bilden oder nur Kontaktbeziehungen („adherent reticulum“) aufweisen, spielt für unsere Betrachtung keine große Rolle; es ist nur ausdrücklich hervorzuheben, daß die einzelnen Zellen stets bis in ihre dünnsten Fortsätze und Ausläufer von dem Plasmanährboden deutlich abgrenzbar sind; und dieses intercelluläre Medium ist an sich ein gut bekanntes, in seinen verschiedenen Eigenschaften genau studiertes Substrat, welches sogar in breitem Maße verändert werden kann.

Wenn man also den Vorgang der Faserentstehung in Gewebekulturen verfolgt, hat man mit den denkbar günstigsten Verhältnissen zu tun, in welchen die Zelle als solche von dem Substrat, das die Maschen ausfüllt und die Rolle eines interplasmatischen Mediums übernimmt, deutlich unterschieden werden kann. Es ist immerhin ein gewisser Unterschied zwischen den Bedingungen der Gewebekultur und den Verhältnissen im Tierkörper, nicht nur wegen des Mangels an Blutversorgung, sondern weil das intercelluläre Substrat im Organismus (jedenfalls im erwachsenen Organismus) wesentlich anders sein dürfte. Aus den Untersuchungen KROGHs und insbesondere seines Schülers LANDIS' geht hervor, daß im Gegensatz zur Auffassung von FIELD und DRINKER, die normale Gewebsflüssigkeit außerordentlich eiweißarm zu sein scheint. Jede Erhöhung des Eiweißgehaltes bedeutet die Anwesenheit eines pathologischen Zustandes, eine Beobachtung, die für unsere Fragestellung bedeutsam ist, wie später gezeigt werden soll. Über die Verhältnisse im embryonalen Gewebe sind wir nur schlecht orientiert; immerhin ist nach den Forschungen NEEDHAMs anzunehmen, daß der Eiweißgehalt einer Masse, innerhalb welcher sich gesteigerte Funktionsleistungen abspielen, wie die Intercellularsubstanz des Mesenchyms, nicht so gering sein kann, wie im mehr ruhenden erwachsenen Organismus.

Die Untersuchungen über die Struktur von halbflüssigen Substraten, von Gelen, wie Schleim, Blutplasma u. a. und über die Möglichkeit einer Beeinflussung solcher Substrate durch experimentelle Eingriffe können gewissermaßen als Modellversuche dazu dienen, die Vorgänge in der gelartigen embryonalen Gallerte bis zu einem gewissen Grade zu klären. v. EBNER (1897) ist wohl als erster solchen Problemen nachgegangen; in einfachen Versuchen konnte er zeigen, wie man aus Eiereiweiß-, Gummi- und Leimfäden, die unter Spannung gesetzt und sodann in Alkohol fixiert wurden, fibrilläre Strukturen erzeugen kann, die stark an Bindegewebsfibrillen erinnern. Die Beobachtungen GIERSBERG's über die Bildung der Eihüllen von Reptilien- und Vogeleiern zeigen einen ähnlichen Vorgang, indem aus der primitiven klebrigen kolloiden Masse, unter der Zugwirkung, der die Eier während ihrer Rotation im Eileiter ausgesetzt sind, sich Fibrillen differenzieren. Die experimentelle Nachahmung dieses Vorgangs am Lig. nuchae und an der Schalenhaut von Reptilien (nach Umwandlung in eine unstrukturierte kolloidale Masse durch Behandlung mit Kalilauge) bedeutet einen weiteren Schritt in der Analyse der Faserentstehung in Gelen. Auch die Versuche HUZELLAs (1925) am Sekret der Manteldrüse von Schnecken, sowie diejenigen von BRESSLAU (1928) gehören hierher.

Ähnliche Befunde konnten am Blutplasma erhoben werden. Im Verlauf seiner Untersuchungen über die Faserogenese (1916—1930) hat BAITSELL die Feststellung gemacht, daß in Froschplasma unter mechanischer Inanspruchnahme Fasern und Faserbündel entstehen, die eine große Ähnlichkeit mit Bindegewebsfasern haben; unter Zugwirkung ordnen sich diese Fibrillen zu welligen Bündeln; andererseits lösen sie sich pinselartig in Einzelfäserchen auf. Im Verlauf der Faserentstehung bei Frosch- und Hühnerembryonen in der Chordascheide sah BAITSELL eine Bestätigung seiner experimentellen Befunde: in einer gallertigen, gelähnlichen Masse, die er als Zellsekret deutete, entwickeln sich unabhängig von den Zellen die Bindegewebsfibrillen. Es bedeutet dies eine Bestätigung der älteren Beobachtungen v. EBNERs und MERKELs.

Wenn man sich die Mühe nimmt, die Versuche BAITSELLs nachzuahmen, wie es in einer gemeinsam mit DOLJANSKI ausgeführten Untersuchungsreihe geschah, kann festgestellt werden, daß aus einem mikroskopisch fast homogenen Plasmagerinnsel unter gewissen Bedingungen ein Faserwerk entstehen kann, welches unter mechanischer Inanspruchnahme eine Differenzierung zu welligen Bündeln erlangt (vgl. hierzu Abb. 4—7 bei DOLJANSKI-ROULET). Die entstandenen Fasern lassen sich mühelos versilbern, sie sind jedoch von echten Mesenchymfibrillen zu unterscheiden (Verdaulichkeit mit Trypsin, Färbbarkeit mit WEIGERT-Fibrinfärbung). Diese durch mechanische Inanspruchnahme bedingten fibrillären Strukturierungen in halbflüssigen Substanzen beruhen, wie aus Untersuchungen ИЕКМAs zu schließen ist, auf physikalischen Veränderungen der micellaren Zusammensetzung im Gel, wobei die verschiedenartigsten Ausflockungsvorgänge, wie fädige Netze, Fasern, Membranen auftreten können. In unseren Untersuchungen wurde betont, daß, wenn auch gewisse Vergleichspunkte zwischen diesen „Spannungsversuchen“ und den histogenetischen Prozessen der Faserbildung in vivo vorliegen, es nicht möglich erscheint, „allein an Hand mancher bestehender Analogien eine Erklärung für den Vorgang der Fibrillogenese zu geben“. Es ließ sich nachweisen, daß in Gewebekulturen jede Zelle von einem Spannungsfeld umgeben ist, welches die Spannungsverhältnisse im umgebenden Plasmanährboden wiedergibt: die einzelnen Stäbchen und Fäden des Plasmagels orientieren sich senkrecht zur Längsachse der Zellen. Dagegen verlaufen die neuentstandenen Fasern stets parallel zur Längsachse der Zellen.

Die Ergebnisse der an Gewebekulturen erhobenen Beobachtungen über die Entwicklung von Bindegewebsfasern zeigen sehr deutlich, daß *der Vorgang der Fibrillengenese als ein Umwandlungsprozeß im intercellulären plasmatischen Medium unter dem Einfluß von Zellsekreten zu deuten ist; das eiweißreiche Plasma wandelt sich in Kollagen um, nachdem es unter Zelleinfluß umgearbeitet worden ist.*

Es ist nun sehr wichtig, sich über die Art dieser Erscheinung Klarheit zu verschaffen, und namentlich erschien es wertvoll, zu untersuchen, welche Substrate sich unter dem Einfluß von Zellsekreten zu Kollagen umzuwandeln vermögen. NAGEOTTE hat immer wieder den Standpunkt vertreten, daß eine unmittelbare Umwandlung von Fibrin in Kollagen stattfinden kann; insbesondere beschreibt er diesen „Metamorphismus“ in aseptischen Wunden, wo die aus Fibrinfäden bestehenden Gerüste

allmählich kollagene Eigenschaften annehmen, ohne daß eine Umwandlung ihrer feineren Struktur stattfindet. NAGEOTTE vergleicht diesen Vorgang mit einer Umkrystallisierung (1916, 1930), worüber später die Rede sein wird (vgl. S. 17—18). Schon die ungemein kräftige Bildung von Fasern in einer Mesenchym-Gewebekultur, die durch den sog. „Auspflanzungsreiz“ allein nicht erklärt werden kann, lenkt die Aufmerksamkeit auf die Rolle, die unter diesen Bedingungen dem Substrat „Plasma“ zukommen könnte. Es ist unter anderem von DOLJANSKI und *mir* gezeigt worden, wie in Fibroblastenkolonien neben dem Prozeß der Faserentstehung eine allgemeine Umwandlung des intercellulären Plasmas vor sich geht: in den Bezirken, die sich in unmittelbarer Umgebung der Zellkolonie befinden, findet eine Auffaserung mit einem Farbumschlag statt (Färbbarkeit mit Anilinblau, keine WEIGERT-Fibrinfärbung), Veränderungen, die mit dem Vorgang der Faserentstehung innigst verbunden sind. Da diese Veränderungen des Plasmas nicht unmittelbar an den Zellgrenzen stattfinden, haben wir mit anderen Forschern angenommen, daß man es hier mit einer Fernwirkung durch diffundierte Zellstoffe zu tun hat. Unsere Diffusionsversuche, in welchen die Einwirkung der aus einer Fibroblastenkolonie stammenden und durch einen Glasfilter diffundierenden Stoffe auf ein Plasmagerinnsel in übersichtlich klarer Weise untersucht werden konnte, haben den Beweis erbracht, daß unter dem Einfluß von Zellsekreten Faserstrukturen im Plasma auftreten können, welche echten, kollagenen Fasern ähnlich sind (vgl. DOLJANSKI-ROULET, Abb. 39). Diese Fasern stellen ein Mittelgebilde zwischen Fibrin und Kollagen dar, sie verlieren mehr und mehr die Eigenschaften des Fibrins, um mit der Zeit die Eigenschaften des Kollagens anzunehmen.

Über die Wichtigkeit von aus dem Blute ausgeschiedenen Stoffen für die Faserentstehung geben noch weitere Beobachtungen Aufschluß. Wenn zur Kompression einer tuberkulösen Spitzenkaverne das Paraffinplombenverfahren angewandt wird, und zwar wenn nicht ein einziger Paraffinklumpen, sondern mehrere, etwa haselnußgroße halbweiche Paraffinstücke in die nach vorheriger Apikolyse geschaffene extrapleurale gelegene Höhle eingeführt werden, so finden sich nach 4—5 Monaten, vom sehnenweißen glatten und glänzenden Plombenbett ausgehende, feste und faserige Septen zwischen den einzelnen Paraffinstücken. Diese Membranen besitzen eine gewisse Zugfestigkeit; sie bestehen aus parallel gefasertem Fibrin und werden an ihrer Insertionsbasis aus der Plombenwand durch Granulationsgewebe organisiert. Die WEIGERTSche Fibrinfärbung fällt in diesen Bändern nur noch schwach positiv aus; in gewöhnlichen, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten sind diese Gebilde homogen und enthalten vereinzelte Leukocyten, einige histiocytäre Wanderzellen und ziemlich viele zugrunde gegangene verfettete Rundzellen. Nach geeigneten Färbungen aber lassen sich innerhalb dieser Membranen sehr reichliche Fibrillen nachweisen: sie liegen ungeordnet in der homogenisierten Membran, oder folgen auf kurze Strecken den Fibrinfäden (Abb. 1); selten erscheinen sie lang und geradlinig, meist sind sie kurz, gebogen und liegen oft in gestrüppähnlichen Formationen, in Nestern zusammen. Von einer Orientierung nach einer Zugwirkung kann nur bis zu einem gewissen Grade die Rede sein. Im

großen und ganzen sehen sie den von MAXIMOW im Plasma von Gewebekulturen beschriebenen und in weiter Entfernung von der Zellkolonie liegenden Fäserchen ähnlich, andererseits zeigen sie eine auffallende Ähnlichkeit mit den in gespannten Plasmahäutchen, wahrscheinlich auf Embryonalextrakteinwirkung, zellfrei entstandenen Fäserchen, die DORJANSKI und *ich* beschrieben haben. Seltener wie dort findet man diese Fäserchen als nadelförmige Gebilde, es überwiegt die Anordnung zu krausen Büscheln. Nirgends scheinen sie in Abhängigkeit von Zellen aufzutreten. Es ist jedoch ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß in den engen Spalten des membranösen Fibrins ziemlich reichliche zugrunde

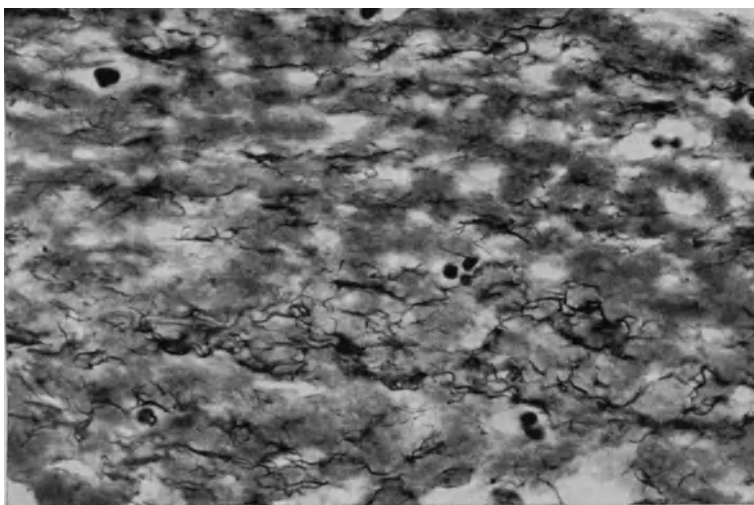


Abb. 1. Acelluläre Faserentstehung in einer alten Fibrinmembran (Fibrinfäserchen): in den dichten Fibrinbälkchen liegen gestrüppähnliche Bündel von zarten Fibrillen. Vereinzelte Leukocyten und Zelldetritus. Silber. Leitz Oc. 5 ×, Ölimmerston 1/12 a.

gegangene Leukocyten und Rundzellen liegen; es wird sich also hier, wie in unseren Versuchen mit Plasmahäutchen, die mit Embryonal-extrakt benetzt waren, auch um die Entstehung von Silberfäserchen unter Einfluß von Zellsekreten handeln. Dort, wo die Membran durch neugebildetes Granulationsgewebe organisiert wird, findet man stark gefaserte, im Silberpräparat grau getönte Membranreste von Fibrin, zwischen welchen Capillarsprossen und Fibroblasten wuchern; es besteht an den Rändern dieser Gebilde eine lebhaft fibrillenbildende Tätigkeit und oft sieht es in der Tat so aus; wie wenn sich die Fäserchen der Membranreste unmittelbar in das neugebildete Fasernetz einfügen würden (Abb. 2); sie werden zum Aufbau des Netzes ohne weiteres verwendet.

An solchen Stellen wechseln die alten stark fibrillären Fibrinmembranteile mit kollagenen Faserlagern ab; beide sind in derselben Richtung orientiert. Es ist jedoch möglich, die Fibrinreste im Fasergewirr deutlich nachzuweisen; sie bleiben als Pfeiler in der Mitte einer von neugebildeten Fäserchen umspinnenen Lamelle eine Weile bestehen, bis dann die immer noch homogene Masse abgebaut wird, sobald Capillarsprossen sie angreifen, wobei dann die darin entstandenen Fasern zum Aufbau des neuen Fasergeflechts ausgenützt werden.

Es liegen hier also Verhältnisse vor, wie sie von NAGEOTTE (1922) beschrieben worden sind: eine Fibrinmembran modelliert sich von

vorneherein wie ein Bindegewebslager, sehr wahrscheinlich unter dem Einfluß von Zellensekretion; sie wird dann durch Granulationsgewebe als ganzes Stück ohne weiteres assimiliert und in das neue bindegewebige Geflecht eingefügt.

Diese Beobachtungen bestätigen für den Organismus die experimentell, an Gewebekulturen z. B., gewonnenen Ergebnisse; sie liefern auch insbesondere eine weitere Stütze zur Lehre der extraprotoplasmatischen Faserogenese.

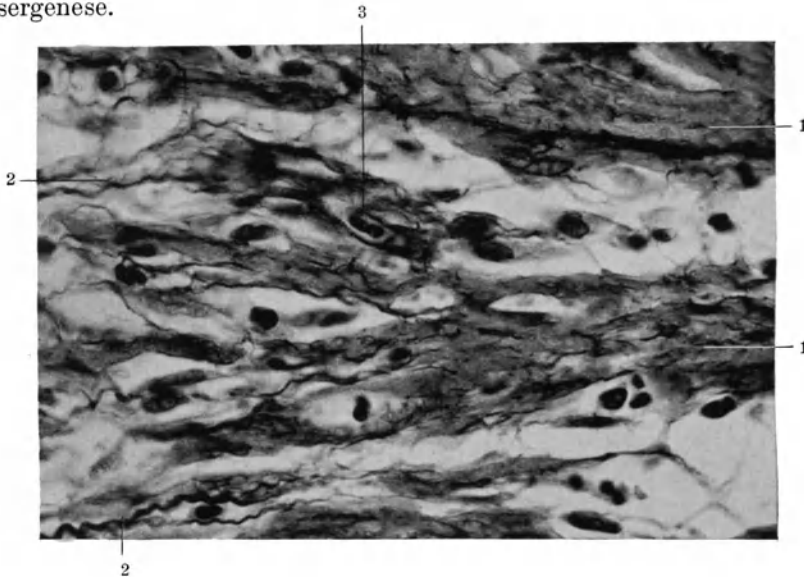


Abb. 2. Eingliederung der „Fibrinfäserchen“ von Abb. 1 in das Gerüst des Granulationsgewebes im Verlauf der Organisation. 1. Pfeiler der stark faserigen Fibrinmembran. 2. Junge kollagene Faser des Granulationsgewebes. 3. Capillarsprossen. (Einzelheiten vgl. Text.) Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 \times , Ölimmersion 1/12 a.

Alle Arbeiten der letzten Jahre, die sich mit der Entstehung von Bindegewebsfibrillen in Gewebekulturen beschäftigten (MAXIMOW, BAITSELL, HUZELLA, LUDWIG, MCKINNEY, OLIVO, SCHOPPER, BOFILL-DEULOFEU, MOMIGLIANO-LEVI, DOLJANSKI und ROULET) haben immer wieder gezeigt, wie mannigfaltig die Erscheinungsformen der Mesenchymfibrillen sein können. Man findet „feinste nicht zusammenhängende, dünnste Fädchen, ziemlich lose verstreute gröbere Fibrillen, dann wieder ausgedehnteste, aus feinsten Fädchen bestehende Netze, sowie schließlich kräftige Faserbündel, die sich ihrerseits wieder zu Netzen oder Zügen von radiär oder zirkulär verlaufenden Bündeln anordnen“ (vgl. hierzu DOLJANSKI-ROULET, Abb. 8—17). Es ist auch unter anderem gezeigt worden, daß der von den Zellen ausgehende „formative Impuls“ sich nicht nur an den Zellgrenzen (darüber später), sondern auch diffus in der Zellumgebung auswirken kann. Eine beachtenswerte Tatsache, die in Übereinstimmung mit den MAXIMOWSchen Angaben steht, konnte dabei immer wieder erhoben werden: die argyrophile Substanz schlägt sich oft in weiter Entfernung der Zelle als feines Faserwerk nieder, wobei reichliche und sehr zart gestaltete, zum Teil äußerst dichte argyrophile Netzstrukturen entstehen. Dazu kommt noch der Umstand, daß in der Gewebekultur, wie im früher beschriebenen Organisationsprozeß einer

alten Fibrinmembran, das Plasma der Wachstumszone eine außerordentlich reichhaltige und intensive Faserung aufweist, die von dem Gewirr neuentstandener Mesenchymfibrillen kaum zu unterscheiden ist.

Von diesem Befund ausgehend, erschien es notwendig, die Beziehungen der Zellen einer Gewebekultur zum plasmatischen Medium einer näheren Analyse zu unterwerfen, wobei es vorläufig dahin gestellt bleiben muß, ob sich hier Bedingungen vorfinden, wie sie im Organismus wohl nur unter gewissen pathologischen Bedingungen gegeben sind; es muß

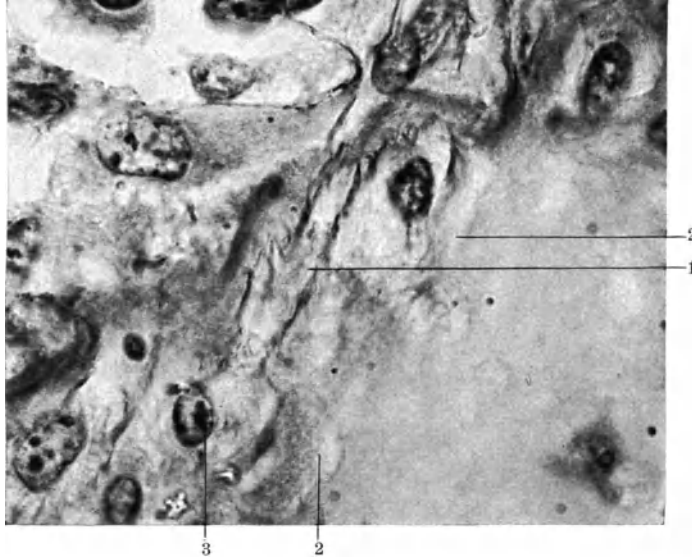


Abb. 3. Lückenbildung im Plasma durch Einwucherung von Zellen (3) einer Gewebekultur: am Rande des Kanals (1) entsteht die Faser. Andeutung von Plasmastrukturierung im Bereich des Lückenhofs (2). Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 ×, Ölimmersion 1/12 a.

insbesondere betont werden, daß unter diesen Umständen die Einwirkung von Blutcapillaren ausgeschaltet ist. Als wichtigstes Ergebnis dieser gemeinsam mit DOLJANSKI durchgeführten Untersuchungen ist der Nachweis eines Abbauprozesses des plasmatischen Nährmediums durch die wachsenden Zellen zu betrachten. Die Zelle einer Gewebekultur kriecht nicht etwa einem Fibrinfaden des Gerinnsels entlang, wie dies unter gewissen Bedingungen bei der Resorption alter Fibringerinnsel im Körper beobachtet werden kann, weil solche Fäden im Medium nicht vorhanden sind; sondern sie greift das Plasma an, verflüssigt und verdaut es. Es bilden sich in dieser Weise Lücken oder wurmstichähnliche Kanälchen und Gänge, in welchen die Zellwucherung vor sich geht. Diese Lücken verbreitern sich, konfluieren und allmählich werden die Zellen einer wachsenden Kultur nicht mehr vom ursprünglichen Plasma, sondern von einem Umwandlungsprodukt des früheren Substrates umgeben. Wie wir es angenommen haben, kann dieses Substrat die eigentliche „Grundsubstanz“ der Kultur darstellen. Jedenfalls läßt sich unter diesen Umständen immer wieder beobachten, daß die Fibrillen innerhalb dieser „Grundsubstanz“, an den Zellgrenzen oder in geringer Entfernung der Zellen entstehen. Es muß hier betont werden, daß in der Gewebekultur eine besondere protoplasmatische Außenschicht,

ein Exoplasma, oder protoplasmatische Lamellen von Bindegewebszellen niemals gefunden werden kann. *Die Fibrillenbildung ist ein Vorgang, der sich stets außerhalb des Protoplasmas abspielt, und zwar in dem durch die Zelltätigkeit umgewandelten Nährbodenplasma selbst.*

In diesem Zusammenhang seien noch neuere Untersuchungen der Embryologie erwähnt, in welchen eine abweichende Auffassung für die Entstehung der ersten Bindegewebsfibrillen im embryonalen Mesenchymlager vertreten wird. In einer Arbeit über die Beziehungen zwischen Zellen und Intercellularsubstanz im embryonalen Gewebe (in welcher unter anderem die HELDSche Lehre vom „epithelialen Bindegewebe“ verteidigt wird) bringt K. BAUER Beweise dafür, daß alle Zellelemente des Mesenchyms sich von Anfang an aktiv an der Bildung der Intercellularsubstanz beteiligen. In Kaninchen-, Meerschweinchen- und Hühnerembryonen findet BAUER, daß sich die äußersten Teile der Zellfortsätze vom kernhaltigen Mesenchym in feinste Fäserchen „aufsplintern und allmählich ein immer dichter werdendes Fibrillenwerk bilden“. Einzelne Fibrillen können von mehreren Fortsätzen ausgehen und schließen sich zu einer dickeren Faser zusammen; auf diese Weise entstehen allerdings niemals Faserbündel, sondern immer nur Einzelfasern. „Zwischen den Mesenchymzellen bildet sich also ein feines Fibrillennetzwerk, das von diesen ausgeht, immer dichter wird und durch die Tätigkeit der Cytoplasmafortsätze zusammengewebt wird.“ Diese Protoplasmaumwandlung erfolgt nach BAUER möglicherweise unter Einwirkung „gewisser Stoffe“ der Gewebsflüssigkeit. Neben diesem diffusen Vorgang wird ein zweiter Bildungsmodus beschrieben, der in gewissen besonderen Teilen des Mesenchyms (Perikard, Unterhaut, Chordaumgebung) in Erscheinung tritt. Es handelt sich um eine tropfenartige Ausscheidung kollagener Substanz; in Intercellularräumen liegen große homogene oder feinfibrilläre Tropfen, die sich mit den Kollagenfarbstoffen anfärben. Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen, daß sie „aus den Zelleibern der jungen Mesenchymelemente hervorquellen“. Diese Gebilde stehen mit kollagenen Fäserchen in Verbindung, sie zeigen eine zunehmende fibrilläre Beschaffenheit, aus ihnen sollen kollagene Bündel entstehen. Ferner wird vermutet, daß sie auch das Netz der Protoplasmafortsätze imprägnieren können.

BAUER vertritt die Ansicht, daß der Faserbildungsprozeß in Gewebekulturen ähnlich verläuft, d. h. über fibrillenhaft feine Verzweigungen von Zellfortsätzen. Auch er hat niemals eine Differenzierung von Endo- und Ektoplasma nachweisen können, er fand in seinen Kulturen keine amorphe Grundsubstanz, was eine Bestätigung unserer Befunde darstellt. Allerdings ist in seinen Untersuchungen ein Punkt unberücksichtigt geblieben, nämlich die Art und Weise der Anpassung der Zellen an das Kulturmedium und die Abbauvorgänge, über die wir soeben berichtet haben und welchen für die Entstehung der Fibrillen unseres Erachtens eine bedeutsame Rolle zukommt. Die unter dem Zelleinfluß entstehenden extraprotoplasmatischen Fibrillen, wie sie NAGEOTTE z. B. aus dem Fibrin entstehen sah und wie sie im Verlauf der Organisation einer Fibrinmembran im Bereich eines Plombenbettes (S. 10—11) soeben beschrieben wurden, oder wie wir sie mit DOLJANSKI in unseren Diffusionsversuchen erzeugt haben, stellen Gebilde dar, die vielleicht mit den primitiven Mesenchymfibrillen des Embryos nicht identisch sind; soll man aber, weil man in den oft recht unübersichtlichen Bedingungen im Embryo Anhaltspunkte für eine Umwandlung von Protoplasmafortsätzen zu Mesenchymfasern zu sehen glaubt, während derselbe Prozeß in den übersichtlichen Bedingungen der Gewebekultur oder ähnlicher Experimente [Pleura- oder Bauchfellverwachsungen, HERTZLER (1915), WERESCHINSKI (1925) z. B.], einwandfrei extraprotoplasmatisch verläuft, zwischen den Vorgängen im Embryo und der experimentellen Faserogenese so scharfe Grenzen ziehen, wie es einige Autoren möchten? Wir sehen nicht ein, weshalb die extraprotoplasmatische Faserentstehung in Gewebekulturen als Ausnahmefall zu betrachten wäre, „denn wenn auch die äußeren Formen des Vorganges in vitro von denen in vivo verschieden sind, so liegt kein stichhaltiger Grund zu der Annahme vor, daß auch die beherrschenden Prinzipien verschiedener Natur seien“ (DOLJANSKI und ROULET).

II. Die kollagene Faser; über die Beziehungen zwischen Reticulin und Kollagen.

Wenn man lockeres subcutanes Bindegewebe oder das membranartige Netzgewebe mit geeigneter histologischer Technik untersucht, stellt sich

heraus, daß die von vielen Forschern beschriebene „amorphe“ oder „blättereigartige“ intercelluläre oder interfibrilläre Masse, die gemeinhin als „Grundsubstanz“ bezeichnet wird, keineswegs amorph ist: sie stellt vielmehr ein echtes Faserfilzwerk dar; genau wie in einer ausgereiften Fibroblastenkultur lassen sich zwischen den pericellulären und den von den Zellen gerichteten Fibrillen feinste, anscheinend diffus verteilte und nicht besonders gerichtete Fäserchen darstellen. Eine besondere „solide Masse von fester Konsistenz“, welche die Zellen „panzerartig“ umgeben soll, läßt sich niemals nachweisen. Die neueren diesbezüglichen Untersuchungen BAUERS bestätigen in weitem Maße die von

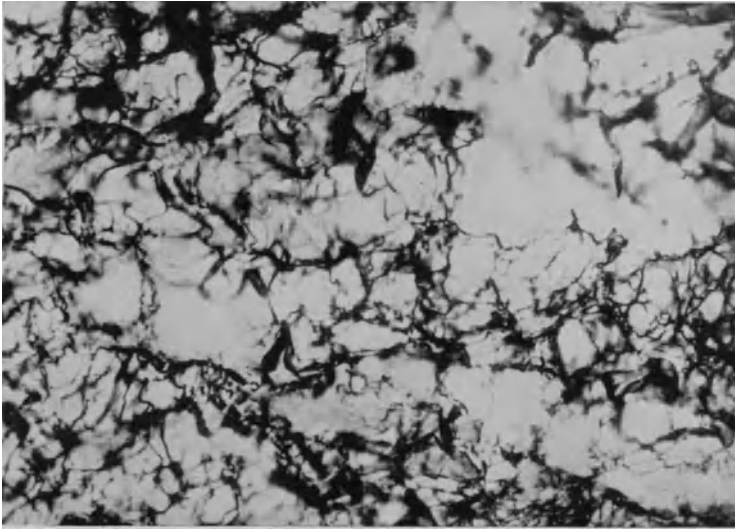


Abb. 4. Ödembeule der Kaninchenhaut nach RANVIER: Zwischen den Pfeilern der groben (braunen) kollagenen Bündeln spannt sich ein feines Netz von Fäserchen aus (silberschwarz), das in die kollagenen Fasern übergeht. Silber (nach NAGEOTTE, 1930).

NAGEOTTE und von PETERSEN u. a. vertretene Anschauung, daß diese fragliche amorphe Masse überhaupt nicht existiert.

Es erscheint beinahe überflüssig zu erwähnen, daß im lockeren Bindegewebe neben dem erwähnten Faserfilz und den pericellulären Fibrillen noch elastische und kollagene Fasern zu finden sind. Eine immer wieder diskutierte Frage ist das Verhältnis der Silberfaser oder Mesenchymfibrille bzw. Gitterfaser zur kollagenen Faser; man ist sich mit anderen Worten über die Beziehungen zwischen Reticulin und Kollagen nicht einig. Die Monographie von PLENK und der Handbuchaufsatz von WASSERMANN haben das Schrifttum dieses Problems fast erschöpfend gewürdigt; desgleichen findet sich eine gute Zusammenstellung der verschiedenen Ansichten in der Arbeit von HERINGA über „Reticulin und Kollagen“. Immerhin sollen hier einige Gesichtspunkte herausgegriffen werden, die im Zusammenhang mit späteren Erörterungen bemerkenswert erscheinen.

Aus zahlreichen Untersuchungen und Versuchsergebnissen geht hervor, daß die Mesenchymfibrillen (sog. Silberfibrillen) als die unmittelbaren Vorstufen der kollagenen Fasern zu betrachten sind, „wenn zwischen

beiden überhaupt ein wesentlicher stofflicher Unterschied besteht“ (WASSERMANN, 1929). Im Verlauf der Entwicklung entstehen die kollagenen Fasern aus den feinen Netzen der Mesenchymfibrillen; im ausgereiften Bindegewebe findet man die Reticulinfasern immer in fortlaufendem Zusammenhang mit den kollagenen Faserbündeln. Am besten können wohl diese Verhältnisse an der künstlichen Ödembule nach RANVIER in der Kaninchenhaut wahrgenommen werden, wo zwischen den kollagenen Bündeln die sog. „tramule“ von RENAUT sichtbar wird. Hier offenbart sich die faserige Struktur des Bindegewebes als einheitliches Gebilde: die dickeren Pfeiler des Fasergeflechtes sind kollagene Fasern, welche mehr oder weniger breite Maschen bilden, in denen ein zweites engmaschiges Geflecht dünnerer Fäserchen, der Silber- oder Reticulinfäserchen ausgespannt ist. Überall aber können fließende Übergänge festgestellt werden, es zweigen sich aus den gröberen Streifen dünne Fasern ab, die sich nur durch ihre stärkere Affinität zum Silberniederschlag unterscheiden. Auf Grund der Silberimprägnation allein ist es allerdings unmöglich, etwas über einen etwaigen chemischen Unterschied zwischen den beiden Faserarten auszusagen.

In bisher wenig beachteten Untersuchungen hat N. C. FOOT (1928) den Beweis zu erbringen versucht, daß zwischen Kollagen und Reticulin chemische Unterschiede vorliegen. Er wendet sich gegen die von MALLORY und PARKER (1927) ausgesprochene Auffassung, daß zwischen Reticulin und Kollagen keine chemischen Unterschiede bestehen. Aus seinen chemischen und histologischen Versuchen an Milzen geht folgendes hervor:

Kollagen kann mit kochendem Wasser vollständig aus der Milz extrahiert werden; es bleibt dann ein weißes Fasergerüst zurück, welches keine färberischen Kollagenreaktionen mehr gibt, während der Extrakt alle diese Eigenschaften aufweist. Reticulin besteht aus einem Gemisch von wenigstens drei Gruppen von Körpern: einem alkohollöslichen Anteil (Lipoide?), einem alkoholunlöslichen Teil, der aus argyrophilem Material besteht, und einer amorphen „silberneutralen“ Masse. Das Reticulin kann in verdünnter Natronlauge gelöst werden. Es zeigte sich, daß nach kurzer Extraktion in alkalischer Lösung die Trabekel und das Milzreticulum noch fuchsinophil waren, das Reticulum war aber nicht mehr argyrophil; dagegen blieb nach Extraktion mit kochendem Wasser die Argyrophilie bestehen, während die Fasern sich mit Fuchsin nicht mehr darstellen ließen. FOOT zog aus diesen Beobachtungen die Schlußfolgerung, daß die kollagenen Fasern und die Reticulumfasern aus ein- und derselben Substanz bestehen müssen, welche mit einem wasserlöslichen fuchsinophilen Stoff kombiniert ist; dazu haftet den Reticulumfasern noch eine alkalilösliche, argyrophile Masse an.

FOOTs Angaben wurden 1930 von NAGEOTTE und GUYON kritisch geprüft und nur zu einem Teil bestätigt, aber anders gedeutet. Eine Abnahme der Silberimprägnation von Reticulumfasern nach Behandlung von Schnitten mit Natronlauge konnte nicht bestätigt werden.

Diesen Untersuchungen FOOTs, laut welchen man geneigt wäre, eine Trennung zwischen Reticulumfaser oder Silberfaser und kollagener Faser vorzunehmen, stehen viele Angaben gegenüber (GOLOWINSKI, LAGUESSE, PLENK, WASSERMANN, HERINGA u. a. m.), die auf Grund

experimenteller Arbeiten oder histogenetischer Betrachtungen die Silberfibrillen als „präkollagen“ betrachten. Ob man nun die kollagenen Fasern als gewissermaßen „ausgereifte argyrophile Fibrillen“ (Mesenchymfibrillen) betrachten darf, wie man es gemeinhin tut, ist eine Frage, die in den Untersuchungen NAGEOTTEs einerseits, HERINGAS, DOLJANSKI und ROULETs andererseits eingehend berücksichtigt worden ist und schließlich verneinend beantwortet wurde.

NAGEOTTE hat wohl als erster diese Probleme der stofflichen Gleichheit beider Faserarten experimentell zu lösen versucht. Diese Untersuchungen sind in Deutschland wenig bekannt, es erscheint deshalb angebracht,

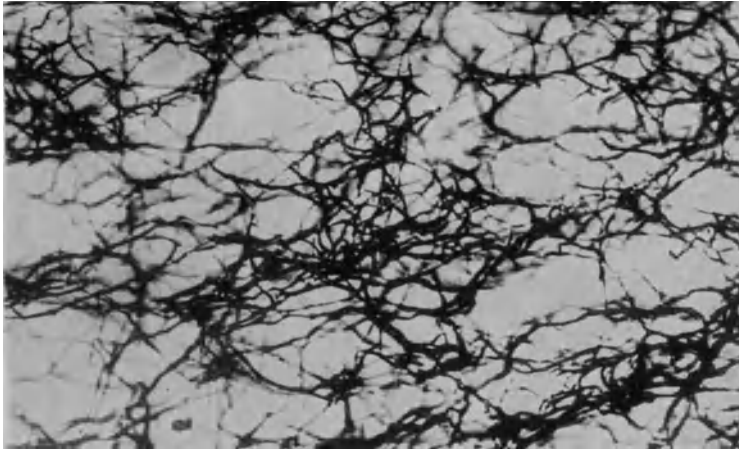


Abb. 5. Versilbertes Fasergerüst nach Gerinnung der Lösung von „Collagène A“. [Aus NAGEOTTE und GUYON: Archives de Biol. 41 (1930).]

etwas ausführlicher darüber zu berichten, weil sie unseres Erachtens eine grundsätzliche Bedeutung haben.

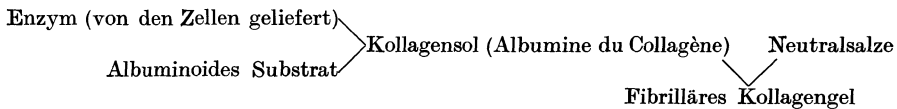
Durch Maceration des Rattenschwanzes in stark verdünnter Essigsäure (Material aus einem Rattenschwanz in 50 ccm Essigsäure 1 : 25 000 24 Stunden aufquellen lassen) erhält man nach Filtration über Gaze eine klare, leicht fadenziehende Lösung („Collagène A“), mit welcher fibrilläre Strukturen nach Belieben erzeugt werden können. Zu diesem Zweck bringt man auf einem Objektträger einen Tropfen der Kollagenlösung, deckt ihn mit einem Deckglas, an dessen Unterfläche kleine Stützen angebracht worden sind, damit eine Art von Kammer gebildet wird, und umrandet den Tropfen mit 1% NaCl-Lösung. Mit dem Ultramikroskop kann nun die Faserentstehung beobachtet werden: unter dem Einfluß des Salzes entwickelt sich ein feinnetziges fibrilläres Koagulum, das ein Fasergerüst darstellt. Es läßt sich in Formol fixieren, mit Mallory blau, mit van Gieson rot färben; die Fasern werden mit den üblichen Silbermethoden elektiv schwarz imprägniert.

Ähnliche Beobachtungen werden mit Sehnen von Kaninchen und Hunden nach vorheriger Maceration in 4% Natronlauge und Dialyse gegenüber schwacher Säure erhoben („Collagène B“).

Entgegen der Footschen Annahme zeigt NAGEOTTE, daß die Natronlauge (und alkalische Lösungen überhaupt) das versilberbare Substrat

der Bindegewebsfaser nicht verändert (Bild 5 seiner Veröffentlichung von 1931).

Diese Versuche haben NAGEOTTE veranlaßt die Theorie aufzustellen, daß das Kollagen ein Komplex aus Eiweiß („albumine du collagène“) und neutralen Salzen ist; die Säuren zergliedern es und verflüssigen das Eiweiß in Form eines Eiweißsalzes, das ist die *Kollagenlösung*. Wenn darin eine genügende Salzkonzentration wieder hergestellt worden ist, so wird der Komplex neugebildet, es entsteht das *faserige Kollagen*. Diese Feststellung eines derartigen reversiblen Geschehens im Reagensglas hat viel zur Auffassung beigetragen, daß wir es in der Fasergenese mit einem physikalisch-chemischen Prozeß zu tun haben, der im kolloidalen intercellulären Medium vor sich geht; dieses Milieu, „die Grundsubstanz im engeren Sinne“, stellt ein „albuminoides Koagulum“ dar, in welchem das Kollagen in gelöster Form existiert. Durch Einwirkung neutraler Salze kann es gefällt werden und beim Übergang vom Sol- in den Gelzustand, wobei das Eiweiß sich mit dem Salz kombiniert, um einen unlöslichen Komplex zu bilden, werden die Kollagenmoleküle neu orientiert und bilden die kollagenen Fasern. NAGEOTTE nimmt an, daß die Zell-tätigkeit auf die Lieferung eines Enzyms beschränkt ist. Es ist selbstverständlich, daß noch weitere zahlreiche Faktoren für die Orientierung und die Dichtigkeit des Gels (also der Fasern) mitspielen. Schematisch kann der Vorgang der Kollagenbildung folgendermaßen wiedergegeben werden (NAGEOTTE und GUYON, 1930):



Neben NAGEOTTE hat sich HERINGA in einer Reihe von Untersuchungen mit der Frage der Fasergenese auf Grund physikalisch-chemischer Gesetze beschäftigt. Der Ausgangspunkt seiner Versuche liegt in den älteren Angaben von NÄGELI und von v. EBNER über die micellare Struktur der Sehnen. Er hat mit H. A. LOHR zusammen nachgewiesen, daß das Kollagen als ein Gel zu betrachten ist, d. h. ein Stoff, der aus einer kolloidalen Lösung (Sol) durch Aggregation von hydratisierten Teilchen entsteht. In Übereinstimmung mit unseren Kenntnissen der sog. „fibrillären Sole“ konnte gezeigt werden, daß die Entstehung von Fibrillen als ein Gelbildungsprozeß zu betrachten sei, wobei längliche Micellen ausfallen. Diese Stäbchen reihen sich aneinander und bilden Fädchen. Wie in allen Stäbchensolen und -gelen zeigen die einzelnen Fäden eine deutliche Neigung sich „auf Grund der den Micellen inhärenten Eigenschaften“ zu Bündeln zusammenzuschließen. Dieses fibrilläre Gel umgibt „als wolkige Schicht“ von verschiedenem Dichtigkeitsgrad die Bindegewebszellen, wobei die Fasern von den Zellen unabhängig zu sein scheinen.

Diese Auffassung kann durch formal histologische Beobachtungen eine gewisse Bestätigung erfahren: Wenn man Mesenchymfäserchen sozusagen in statu nascendi beobachtet, kann festgestellt werden, daß sich die argyrophile Substanz — es bleibe zunächst dahingestellt, ob sie kollagener Natur sei oder nicht — in Gestalt von ungleichmäßigen Körnchen oder Schollen abgelagert; es entwickeln sich daraus Stäbchen,

aus welchen sich durch Zusammenfließen zunächst noch starre Faserbruchstücke und sodann typische Fäserchen entwickeln. [Ältere Autoren wie FLEMMING (1897), MEVES (1910) haben die Anschauung vertreten, daß dieser Prozeß auf eine Entstehung der Fasern aus dem chondriomalen Apparate des Cytoplasmas schließen lassen könne.] PLENK (1927) und SNESSAREW (1932) bringen solche Beobachtungen (Abb. 3 von SNESSAREW, Abb. 19 von DOLJANSKI und ROULET). Es liegt auf der Hand, diese histologischen Beobachtungen mit den Ausflockungsprozessen in fibrillären Solen zu vergleichen: in einem „metastabilen“ Sol werden die Micellen durch Vergrößerung und Aggregation in Form von Fasern gerichtet und zusammengeschlossen.

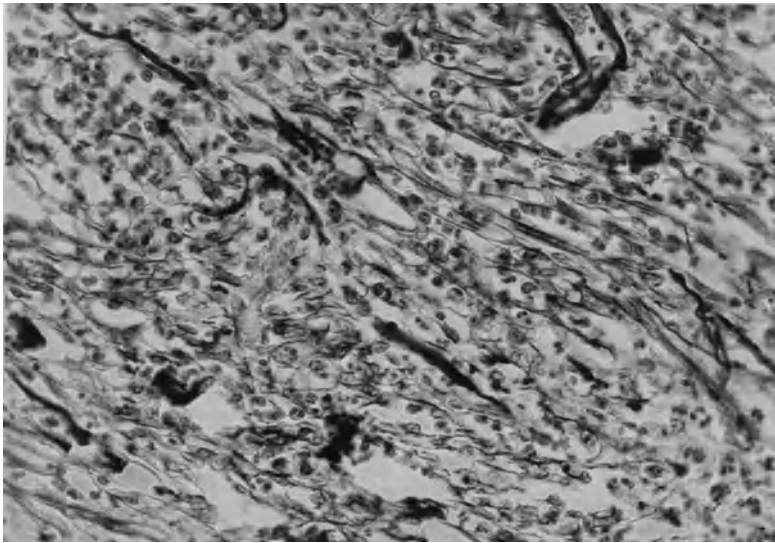


Abb. 6. Subakute Entzündung der Kaninchenhaut: die sonst breiten und dichten kollagenen Faserbündel der Cutis sind aufgesplittert, ihre Einzelelemente werden versilberbar und stellen feinste Fäserchen dar. Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

HERINGA hat an sehr übersichtlichen Präparaten gezeigt, daß im Bereich der Epidermis-Cutisgrenze, dort, wo man besonders in Schrägschnitten das von LAGUESSE (1920), HOMMA (1922), HOEPKE (1924), PLENK (1927) u. a.¹ beschriebene Reticulinnetz deutlich sieht, unmittelbare Übergänge dieser feinsten Fibrillen zu den kollagenen Bündeln zu finden sind. Insbesondere hängen die pericapillären Fasernetze, die stets versilbert werden können, mit den Fasern der Basalmembran zusammen und gehen auch ihrerseits in das System der kollagenen Faserbündel über. Weiterhin wird von HERINGA festgestellt, daß dort, wo ein Zellinfiltrat in der Cutis liegt, die kollagenen Fasern beim Durchkreuzen dieses Infiltrats schwarz imprägniert werden. Diese Eigenschaft der kollagenen Fasern scheint weit verbreitet zu sein: sie kann in allen möglichen entzündeten und von Zellinfiltraten durchsetzten kollagenen Gewebsteilen gefunden werden (Abb. 6, 7). Ein solcher Befund ist für die Frage der Beziehungen zwischen sog. „Reticulin“ und kollagenen Fasern genau

¹ Schrifttum vgl. STEINER u. HITSCHMANN: Z. Zellforsch. 5 (1927).

wie die Feststellung an einer RANVIERSchen Ödembule von grundsätzlicher Bedeutung; HERINGA betont unseres Erachtens mit Recht, daß solche Beobachtungen die Annahme, daß Reticulinfasern präkollagene oder jugendliche kollagene Fibrillen darstellen, widerlegen. Die versilberbaren Fibrillen gehen unmittelbar in die kollagenen über und unter Umständen auch aus diesen hervor. „In der Lagerung der umgebenden Bündel deutet nichts darauf hin, daß das Infiltrat das Bindegewebe aus der Umgebung verdrängt hat und einen eigenen Zwischenstoff angebaut hat. Im Gegenteil, die Tatsache, daß die ‚Gitterfasern‘ eins sind mit der dortigen Gewebsarchitektur, zwingt uns zu der Annahme,

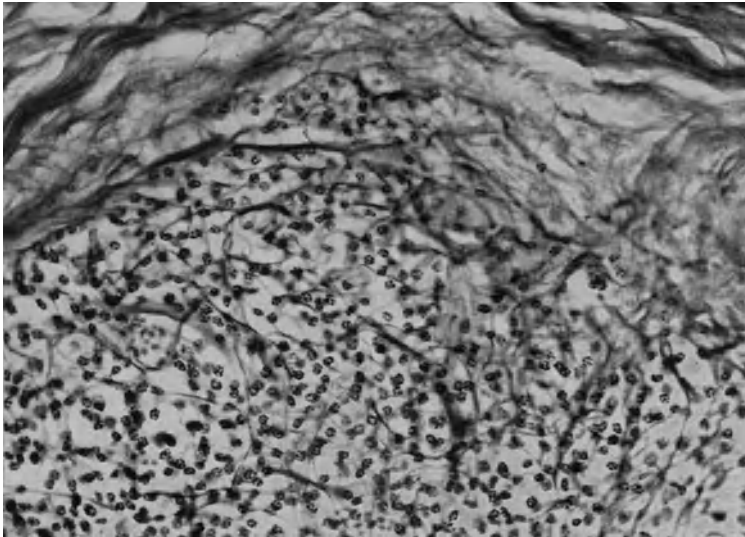


Abb. 7. Chronische Arthritis: an Stellen, wo noch Rundzelleninfiltrate liegen, ist das sonst dichte kollagene Fasergerüst in Einzelfäserchen aufgesplittert, die leicht darstellbar sind. [Im Originalpräparat sind die kollagenen Fasern braun (oben im Bilde).] Silber. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

daß die Entzündungszellen sich als ‚Infiltrat‘ in vollem Sinne des Wortes zwischen die präexistierenden Bündel gedrängt haben und daß diese Faserbündel als lokale Eigenschaft die Silberaffinität angenommen haben.“ Dabei nimmt HERINGA an, daß keine Neuformung des Kollagens stattgefunden hat, sondern daß es sich um eine Zustandsänderung des schon früher vorhandenen „normalen Kollagens“ handelt. Wir können ihm aus eigener Erfahrung nur beipflichten und teilen auch seine Ansicht, daß man in der Silberaffinität und in den anderen Eigenschaften, die damit zusammenhängen, „eine für den Faserstoff des Bindegewebes quantitative Eigenschaft“ zu sehen hat, eine Eigenschaft, die reversibel ist, d. h. die je nach den Gewebsverhältnissen wechselt. Es ist somit überflüssig, von „präkollagener“ Natur oder von Altersbeziehungen zwischen Silberfibrillen und kollagenen Fasern zu sprechen. Diese Ansicht deckt sich in manchen Punkten mit der NAGEOTTESchen Auffassung: zwischen dem kollagenen und dem Reticulinfaserwerk bestehen fließende Übergänge; diese Übergänge sind sowohl in räumlicher, wie in färberischer Beziehung vorhanden.

In allen diesbezüglichen modernen Arbeiten (LÖWENSTÄDT, HERINGA, NAGEOTTE, PLENK, BAUER) wird immer wieder die Ansicht vertreten, daß in mit Silber behandelten Präparaten die Intensität der Faserfärbung von den physikalischen Bedingungen (Dicke, Faserungsart) dieser Fasern abhängt. Es sollte also nicht als Grundlage einer Differenzierung zwischen Kollagen und Reticulin eine Methode wie die Silberimprägnation herangezogen werden, zumal sie uns nichts über die chemische Beschaffenheit des Substrates aussagt. Ein kollagenes Faserbündel läßt sich wohl unter gewissen Umständen mit Silbermethoden darstellen; im allgemeinen nimmt es aber nur eine braune Tönung an; jedenfalls nimmt die Argyrophilie stets ab, wenn das Bündel dicker wird, d. h. wenn es aus reichlicheren Einzelfäserchen zusammengesetzt ist. Die ausgebildeten Bündel behalten diese Eigenschaft nur solange ihre Einzelfasern eng aneinander liegen; sobald aber eine Aufsplitterung oder eine Auflösung dieses Zusammenhanges stattfindet, wie es durch eine Zellinfiltration im Laufe einer Entzündung (HERINGA, 1933) auftreten kann, kommen die Einzelfibrillen des Bündels zum Vorschein, sie lassen sich wieder mit Silber darstellen. Ähnliche Beobachtungen können auch in Gewebekulturen gemacht werden (DOLJANSKI und ROULET) und sie lassen den Schluß zu, daß „die einzelnen Fibrillen, die einerseits das Gittergerüst der Kultur bilden und sich andererseits zu kollagenen Bündeln zusammenschließen, völlig identisch sind“. WASSERMANN hat mit Recht gesagt:

„Die Silberfibrillen können als die Vorstufen der kollagenen betrachtet werden, wenn zwischen beiden überhaupt ein wesentlicher stofflicher Unterschied besteht“ (S. 632).

Jedenfalls geht aus dem bisherigen Schrifttum (mit Ausnahme der von NAGEOTTE angefochtenen Angaben FOOFS) nicht deutlich hervor, daß eine einwandfreie histochemische Unterscheidung zwischen Reticulin und Kollagen durchgeführt werden kann. Die Verschiedenheit der Silberaffinität der beiden Faserarten läßt sich durch den verschiedenartigen physikalisch-chemischen Aufbau (der wahrscheinlich in den wechselnden Lagerungsverhältnissen der Micellen zu suchen ist) erklären; man könnte vom Reticulin als von einer besonderen Erscheinungsform des Kollagens sprechen. Immerhin muß betont werden, daß durch diese Ansicht die Frage noch ungeklärt bleibt, weshalb sowohl überall im Körper, wie in Gewebekulturen, Kollagen und „Reticulin“ dauernd nebeneinander vorkommen und ineinander übergehen. Dieser Übergang und diese Umwandlung sind, wie HERINGA betont, nicht nur als Funktion der Zeit zu betrachten, sondern es muß noch ein örtlicher Faktor mitspielen, eine Ansicht, die übrigens auch von NAGEOTTE seit längerer Zeit vertreten wird. Es ist möglich, daß der Einfluß von Stoffwechselprodukten (z. B. bei der Entzündung) hier die Reversibilität der einen Form zur anderen begünstigen und sogar bewirken kann.

Ohne daß man, wie PLENK (1927) z. B. es tut, Unterschiede zwischen kollagenen und argyrophilen Fasern durch das Vorhandensein einer die Fibrillen umhüllenden Masse, „einer argyrophilen Kittsubstanz“, konstruiert, finden nach dem vorliegenden Stand unserer Kenntnisse über die physikalische Beschaffenheit der Bindegewebsfasern die morphologischen Verschiedenheiten der Faserarten eine genügende Erklärung im Wechsel der Fibrillierungsverhältnisse, d. h. in der Art und Weise der gegenseitigen Lagebeziehung der einzelnen Fibrillen, oder, wenn

man will, der Micellen, aus welchen diese Gebilde aufgebaut werden. „Die Frage, ob durch Zusammenschluß der Mesenchymfibrillen zu Kollagenbündeln die physikalischen Eigenschaften der Fibrille entsprechende Änderungen erfahren, oder ob das Vorhandensein gewisser Stoffe, die das Zusammenschließen der Fasern zu Bündeln erleichtern oder sogar ermöglichen¹, für das Verlorengelien der Argyrophilie verantwortlich gemacht werden muß — eine Erklärung, die wir für die wahrscheinlichste halten — ist mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht zu entscheiden“ (DOLJANSKI-ROULET, 1933).

III. Die Bindegewebsfibrille in der Grundsubstanz des Knorpels.

Als „Grundsubstanz“ bezeichnet man für gewöhnlich eine mehr oder weniger amorphe Masse, die zwischen den zelligen Elementen des Bindegewebes und der Stützgewebe überhaupt liegen soll. Sie soll unmittelbar aus der Flüssigkeit hervorgehen, die die Primitivorgane des Embryos, so lange kein Mesenchym besteht, umspült (vgl. S. 7). PETERSEN sagt dazu:

„Es ist sicher, daß ein System, das aus mikroskopischen Maschen einer gallertigen Substanz und einer darin befindlichen, capillar festgehaltenen, nicht sehr dünnflüssigen Sol aufgebaut ist, die Konsistenz einer Gallerte haben muß.“

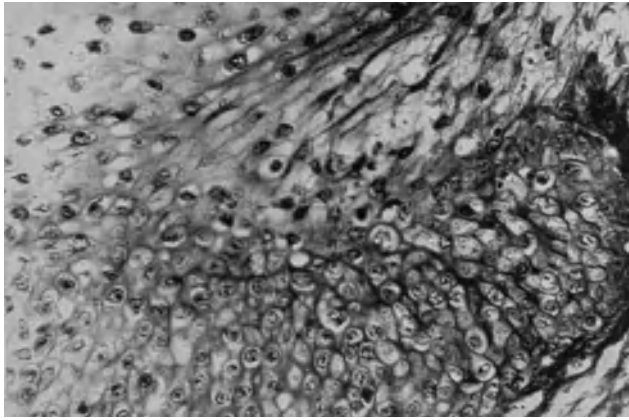
Ob man diese Masse nach MECKAUER (1836) als „Substantia fundamentalis“ oder nach JOHANNES MÜLLER „Substantia intermedia“ nennen will, ist ziemlich gleichgültig. Viel wichtiger sind die Beziehungen der Grundsubstanz zu den Zellen und die Art ihrer Entstehung, sowie ihr weiteres Fortbestehen im erwachsenen Organismus.

Einige Punkte der zwei ersten Fragen wurden schon erörtert; es sei auch auf die zusammenfassende Darstellung im Abschnitt von SCHAFFER im „Handbuch der mikroskopischen Anatomie“ von v. MÖLLENDORFF verwiesen. Hier soll nur daran erinnert werden, daß ein Teil der älteren Forscher (KÖLLIKER, WALDEYER, GEGENBAUR, MECKEL u. a.) der Meinung waren, daß die Intercellularsubstanz als ein Zellprodukt oder sogar ein Zellensekret zu betrachten sei; diese „*Sekretionstheorie*“ wurde zum Teil noch in jüngster Zeit von W. BIEDERMANN (1903, 1913, 1926) vertreten. Auf Untersuchungen von M. SCHULTZE (1861), ROLLET (1871), BOLL (1872) und WALDEYER (1895) sowie auf die Mitteilungen RENAUTS (1893) über das sog. Exoplasma stützt sich die „*Umbildungstheorie*“, welche aus dem Exoplasma der Zellen die Grundsubstanz als „umgewandeltes Cytoplasma“ entstehen läßt (HANSEN, 1899; MALL, 1902; STUDNÍČKA, 1907; HARTMANN, 1910; RANKE, 1913/14; LAGUESSE, 1914; HUECK, 1920; WASSERMANN, 1926; ZAWARZIN, 1926; DANINI, 1927).

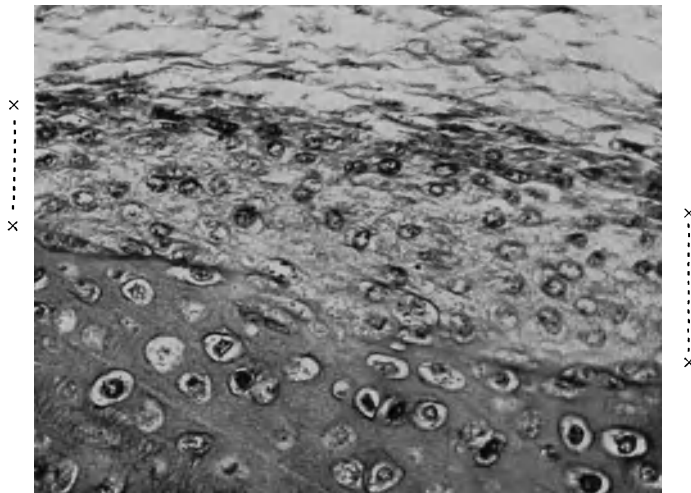
Als dritte Theorie kommt noch die Ansicht von NAGEOTTE und nach ihm von POLICARD und LERICHE, für welche der Komplex der intercellulären Gebilde (Fasern und feste Gewebe) aus Eiweißverbindungen der als albuminoides Koagulum gedachten intercellulären Flüssigkeit hervorgeht. NAGEOTTE sagt dazu (1922): „Die verschiedenen Stufen der Eiweißkörperumwandlung und das Endstadium, zu dem sie schließlich

¹ PETERSEN spricht hierbei von Mucinen.

gelangen, stehen unter dem Einfluß von ‚Umbaustoffen‘ (agents transformateurs‘), die je nach den Umständen und der Zellart verschieden sein können.“ Auch NAGEOTTE gibt also einen Zelleinfluß zu.



a



b

Abb. 8 a und b. Knorpelbildung: a Knorpelbildung aus dem mesenchymalen Netz: Knorpelkern am Tarsalgelenk eines 7tägigen Hühnerembryos: alle Übergänge von Mesenchymnetz zum Knorpel mit allmählicher Maskierung der Fasern. Azanfärbung nach HEIDENHAIN. b Knorpelbildung am Perichondrium: allmähliche Abrundung der Zellen, Bildung von Chondromucoid (Schicht x - - x). Toluidinblau. Leicaaufnahmen. Oc. 10 ×, Immerston 1/12 a.

Ein solcher Einfluß der Zellen auf die Beschaffenheit der Grundsubstanz im weiteren Sinne des Wortes ist in keinem Gewebe so deutlich zu sehen, wie im hyalinen Knorpel. Während die Gliederung der Faserbündel und der Faserkomplexe im Bindegewebe oft keinerlei Rücksicht auf die Zellen zu nehmen scheint und ganz unabhängig davon sich entwickelt, ist die Gliederung des Knorpels und seiner kollagenen Bestandteile weitgehend von den Zellen und ihrer Gruppierung abhängig. Dies beruht auf der Beschaffenheit des Knorpels selbst. Nach all dem, was über den Bau des hyalinen Knorpels bekannt ist, können wir dieses Gewebe

als ein unter Zelleinfluß weitgehend verändertes Bindegewebe betrachten, in welchem die Fasern nicht zu großen dicht gefügten Bündeln zusammengeschlossen vorkommen, sondern dichteste, wabige Filzwerke darstellen. Dieses Gerüst geht unmittelbar aus dem Ursprungsfaserwerk der mesenchymalen Knorpelanlage hervor; in den Maschen der primitiven Knorpelanlage liegt die offenbar eiweißreiche halbflüssige Masse der embryonalen Gallerte, in der, nach Untersuchungen NEEDHAMS, Mucinkörper mit Glucose kombiniert in reichlichem Maße vorkommen. Unter dem Einfluß der Zellen, die in diesem Zeitpunkt ihre Form ändern um oval bis rundlich zu werden, erfährt das intercelluläre Substrat eine Änderung; es wird zunächst fein- bis grobbalkig, die Fäserchen scheinen sich namentlich an den Zellgrenzen zu verdichten, sie sind nicht mehr scharf und deutlich darstellbar, sondern erscheinen wolkig verschwommen, während um die einzelnen Zellen eine neue Substanz entsteht, die zuerst als Ring die pericellulären Faserschichten durchtränkt; sie zeigt die besonderen färberischen Eigenschaften eines Mucinkörpers. Noch können darin die Fasern als Filz- oder Maschenwerk wahrgenommen werden, bis die Zelle sich von ihrer Umgebung abzuschließen scheint; die neuentstandene Substanz hat in Verbindung mit den pericellulären Fasernetzen eine neue, dichteste Schicht gebildet, die man schlechthin „Kapsel“ zu nennen pflegt.

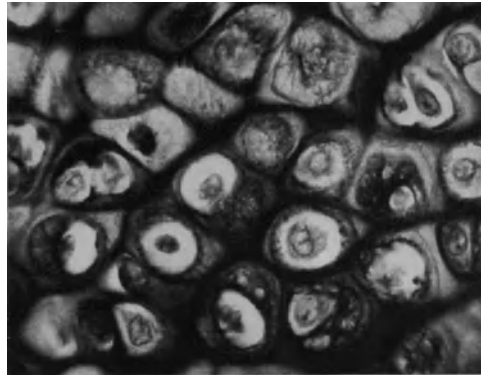
Eine morphogenetische Betrachtung ergibt, daß in der Entwicklung eines Knorpelkerns wie auch im Bereich des Perichondriums zuerst ein Gerüst von Fäserchen entsteht, das somit als erste Anlage der Knorpelgrundsubstanz betrachtet werden muß; die späteren Knorpelzellen lassen sich anfangs durch keinerlei Merkmale von gewöhnlichen Mesenchymzellen unterscheiden. In seinen Knorpeluntersuchungen hat HANSEN (1899, 1905) als Anhänger der „Exoplasmalehre“ versucht zu beweisen, daß sich die äußeren Cytoplasmalagen dieser Zellen in kollagene Substanz „umwandeln“, deren Fibrillen sofort durch die Ausscheidung chondromucoider Substanz „total maskiert“ werden. BIEDERMANN (1913, 1926) läßt die kollagene Substanz als geformtes Sekret der Knorpelzellen entstehen, während sich SCHAFFER in seinen grundlegenden Knorpelstudien mit der histogenetischen Seite des Problems nur wenig befaßt hat; er spricht von einer halbflüssigen Grundsubstanz, die von den Zellen ausgeschieden wird und die auch unter Umständen durch unmittelbare Umbildung des Protoplasmas entstehen soll. Auf eine Mitteilung von v. KORFF (1914) gehen die ersten Versuche, die der Frage nach den Beziehungen zwischen Bindegewebsfibrillen und Knorpelgrundsubstanz in genetischer Hinsicht etwas mehr nachgegangen sind, zurück. Er hat dabei erkannt, daß der Vorknorpel (die „prochondrale Substanz“) nicht homogen ist, sondern aus acidophilen Bindegewebsfäserchen besteht und daß „die Maschenräume oder die Fächer der sich durchflechtenden Fibrillenzüge“ die primären Knorpelzellohlen darstellen. Nachdem eine homogene basophile „Kittsubstanz“ sich abgelagert hat (die aus den Zellen entsteht) wird das Fasergerüst „maskiert“ — die Grundsubstanz ist basophil und homogen.

In ausgedehnten Untersuchungen an junglichem Knorpel (1934/35) habe ich diese Auffassung der Knorpelentwicklung, wie sie v. KORFF beschreibt, bestätigen können. Wenn das haarnetzähnliche pericelluläre

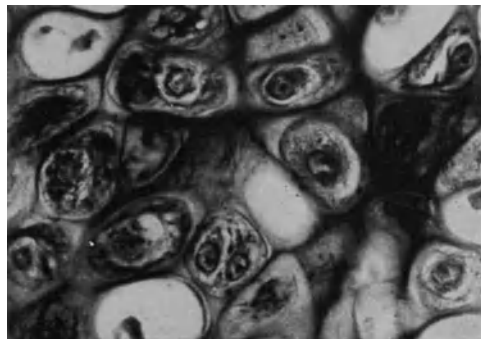
Fasergeflecht eine Verdichtung erfährt (PETERSEN sagt, daß die Fäserchen „am dichtesten gepackt“ sind), wobei die Fibrillen nur als verschwommener Filz dargestellt werden können, so ist das schon ein Zeichen dafür, daß an der Zellfasergrenze sich ein Prozeß abspielt, der die Fasern zur Quellung bringt. In demselben Moment entsteht auch die erste mucoide Substanz an der Zellperipherie, und es sind tatsächlich auch die dichten haarnetzähnlichen pericellulären Fasergeflechte, die als erste durch diesen neuen Körper „maskiert“ werden. Der von den Zellen ausgeschiedene Stoff dringt immer weiter in das Fasergeflecht ein; durch Quellung der Bindegewebsfäserchen werden die Zellen auseinandergedrängt, der Knorpel ist gebildet und zeigt sodann weitere Umbildungsprozesse, die uns hier nicht mehr interessieren.

Eine Grundsubstanzschicht, die die Knorpelzellen unmittelbar umgibt, verdient noch näher untersucht zu werden; es ist die sog. „Knorpelzellkapsel“. Die zahlreichen Untersuchungen, die sich mit der enchondralen Ossifikation beschäftigt haben (vgl. WEIDENREICH), haben unter anderem gezeigt, daß im Verlauf der Verknöcherung eines Knorpelmodells die Knorpelzellen besondere Veränderungen erfahren können: der von Vakuolen durchsetzte Zellkörper „rückt von der Wand der Zelhöhle ab“, es bleibt zwischen der Zelle und der Grundsubstanz ein Raum frei, der mit einer

„granulären“ oder „fadenförmigen“, „vielleicht gallertigen“ Masse gefüllt ist. WEIDENREICH beschreibt dort, in der unmittelbar um die Knorpelzelle liegenden Grundsubstanzschicht, das Auftreten von „Fibrillmänteln“, welche die zugrunde gehenden oder auch noch lebenden Knorpelzellen halbseitig, halbmondartig oder geschlossen umfassen. Beobachtungen am hyalinen Knorpel in der Gewebekultur und unter verschiedenen pathologischen Bedingungen zeigen, daß es sich dabei um einen grundsätzlich wichtigen Vorgang handelt. Wenn man eine kräftige Fibroblastenkultur mit einem Würfel von hyalinem Knorpel affrontiert züchtet, kann man unter Umständen beobachten, daß der Knorpel resorbiert wird, und zwar geht dabei zuerst das



a



b

Abb. 9 a und b. Verwandlung der Kapselschicht von Knorpelzellen bei enchondraler Verknöcherung (Explantat eines Tarsalknorpels 9. Passage): Die Knorpelzellen werden von haarnetzähnlichen Filzwerken umgeben, die das demaskierte ursprüngliche pericelluläre Fasergeflecht darstellen (vgl. Text). Azanfärbung. Leicaaufnahme Oc. 10 ×, Immersion 1/12a.

Chondromucoid zugrunde, die Fasergerüste werden „demaskiert“, ein Vorgang, von dem später noch die Rede sein wird. Dabei macht die „Knorpelzellkapsel“ Veränderungen durch, die zu einer allmählichen Auffaserung führen: die sonst deutlich doppeltkonturierte Schicht verbreitert sich, sie quillt, die scharfe Begrenzung geht verloren. Zwischen den Linien, die die Kapselschicht früher abgrenzten, werden feinste Fäserchen sichtbar, die ein büschelartig verflochtenes Filzwerk darstellen, durch welches jede Knorpelzelle umsponnen wird (Abb. 9). Diese Fäserchen stehen oft mit den weiteren Fasernetzen der umliegenden Grundsubstanz in Verbindung. Mit der Zeit können sie auch nadel- oder krystallartige Formationen, die wie der Ausfall einer Substanz in der Knorpelzellohne aussehen, entstehen (NAGEOTTE, HANSEN, ROULET). Wir haben es hier mit einer Demaskierung der pericellulären Fasergeflechte zu tun, die im Prozesse der enchondralen Verknöcherung eine große Rolle spielt, denn mit Hilfe dieses präformierten Maschenwerks, des Balkenwerks der Interterritorialsubstanz und des Zellhofs, entsteht dann später das Netz der sich neubildenden Knochenbälkchen.

Es handelt sich also um einen Umbildungsvorgang, wie WEIDENREICH annimmt, und nicht, wie HANSEN und NAGEOTTE es geglaubt hatten, um eine Kollagenneubildung (vgl. ROULET, 1935). Das regelmäßige Auftreten dieses Prozesses beim normalen oder pathologischen Knorpelabbau ist wichtig, weil er zeigt, daß „ein präexistierendes und schon in charakteristischer Weise geprägtes kollagenes Faserwerk“ unter besonderen Bedingungen, die einer Art von Verdauung (wie in unseren Kulturen z. B.) entsprechen, wieder zum Vorschein kommen kann. Die Vermutung WEIDENREICHs, daß bei der Resorption des Knorpelmodells während der enchondralen Verknöcherung „ein den Verdauungssäften ähnliches Ferment“ ausgeschieden wird, erfährt durch die Beobachtungen an Gewebekulturen eine wertvolle Stütze. Ähnliche Vorgänge werden noch später, anlässlich der Besprechung einzelner pathologischer Befunde am Knorpel berücksichtigt werden.

IV. Die Bindegewebsfasern unter pathologischen Zuständen.

In diesem Abschnitt der vorliegenden Studie ist nicht beabsichtigt, eine allgemeine Pathologie der Intercellularsubstanz zu entwerfen. RÖSSLE hat in ASCHOFFs Lehrbuch die wesentlichsten Punkte berührt und einen ersten Versuch unternommen, die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der paraplastischen Substanzen unter pathologischen Bedingungen zu lenken. Es soll hier nur von besonderen Prozessen, die in der Bindesubstanz vorkommen und für sie gewissermaßen als charakteristisch betrachtet werden dürfen, kurz die Rede sein, mit dem Gedanken, die in den vorangehenden Abschnitten erörterten Ansichten über das Wesen der Bindegewebsfaser durch die Betrachtung einzelner von der Norm abweichender Zustände zu stützen. Es ist dabei von Bedeutung sich zu vergegenwärtigen, daß das Bindegewebe einen Teil des Organismus darstellt, wo Stoffwechselvorgänge sehr rege sind, wo Austauschprozesse dauernd vor sich gehen, so daß man selbstverständlich

hier im Verlauf pathologischer Vorgänge besondere morphologische Reaktionen erwarten sollte. Die Erfahrungen lehren aber, daß die pathologischen Reaktionen der paraplasmatischen Substanzen gegenüber denjenigen der Zellen des Bindegewebes wesentlich beschränkter sind, als man es erwarten könnte. Somit erklärt sich auch, weshalb dieses Kapitel der Bindegewebspathologie mehr oder weniger vernachlässigt worden ist. Es muß betont werden, daß die Gerüstsubstanzen sich unter pathologischen Bedingungen mit oder ohne Zellbeteiligung verändern können; es kann z. B. im Verlauf einer Sklerose eine mächtige Kollagenneubildung stattfinden, ohne daß ein nachweisbarer Zelleinfluß hierbei eine Rolle zu spielen scheint.

Wir wollen uns hier nicht mit Veränderungen wie Kontinuitätsunterbrechungen, Dehnung oder autolytischen Vorgängen beschäftigen; es soll nur der Versuch gemacht werden, das Verhalten der Bindegewebsfibrillen bei einigen Entartungen gewissermaßen als Beitrag zu einer *Pathologie des Kollagens* zu verfolgen.

1. Schleimige Entartung.

Als schleimige Entartung des Bindegewebes wird ein Zustand bezeichnet, bei welchem die Faserbündel gelockert erscheinen und von einer halbflüssigen gallertigen Masse durchtränkt und umgeben werden, die besondere färberische Eigenschaften, wie Metachromasie (sog. „Schleimreaktion“) besitzt. Daß es sich hierbei nicht um echten Schleim, um echtes Mucin, handelt, ist wohl bekannt, obschon zwischen diesem bindegewebigen Schleim und dem epithelialen Schleim gewisse Verwandtschaften, wie der Kohlehydratgehalt, vorhanden sein dürften (NEEDHAM). Das Wesen dieser Entartung ist unklar; sie ist weitverbreitet und begleitet oft atrophische Zustände (sog. Gallertatrophie des Knochenmarks, des epikardialen Fettes, senile Atrophie der Haut usw.). Am ausgeprägtesten findet man sie wohl in der Haut bei Myxoedema tuberosum, in der sog. Cutis hyperplastica (UNNA) und in der von JADASSOHN als „Gummihaut“ beschriebenen Umwandlung der Cutis, sowie in den Myxoblastomen.

Das Bindegewebsfasergewüst erleidet hierbei nur unwesentliche Veränderungen; wie entsprechende Färbungen zeigen, ist in einem Myxom (Abb. 10) ein wohl entwickeltes Fasernetz vorhanden, das oft sehr dicht und unregelmäßig erscheint; es zeigt dieselbe Beschaffenheit wie im embryonalen Bindegewebe. Auch hier sind alle möglichen Fasergliederungen vom Bündel bis zur feinsten, mit Silber darstellbaren Einzelfibrille nachzuweisen, wobei die Fibrillen oft ohne irgendwelche Beziehungen zu den Zellen verlaufen. Korkzieherartig gewundene Faserbündel lösen sich pinselförmig in Einzelfäserchen auf, die hin und wieder als lamelläre Gebilde gegliedert erscheinen, um sich sodann plötzlich in den Teilen, wo die schleimartigen Massen reichlicher sind, wie in der WHARTONSchen Sulze, in lockere oder dichtmaschige Netze zu verflechten. Oft umspinnen sie allerdings die Zellen in sehr dichter Weise. Verändert sind die Fäserchen nicht, sie weisen dieselben Eigenschaften wie in einer Ödembeule auf: auch hier nimmt die Stärke der Silberaffinität mit der Zartheit der Faser zu.

Eine Abart der schleimigen Entartung stellt die sog. „gelatiniforme“ Entartung dar, wie sie von LETULLE und BAZY (1928) im Bereich der sog.

Synovialcysten oder „Ganglien“ des Hand- und Kniegelenks beschrieben worden ist, und wie ich sie an der Haut nachweisen konnte (1929). Hier handelt es sich um eine weitgehende Auflösung der kollagenen Bündel mit Zwischenlagerung einer gallertigen Substanz, an der keine Farbreaktionen des Mucins nachweisbar sind. Die kollagene Faser erleidet hierbei nicht nur eine Dissoziation in Einzelfibrillen, sondern einen regelrechten Untergang, der einem autolytischen Prozeß gleichzustellen ist; die Fasern werden aufgelöst, sie bilden Kollagenkugeln und unregelmäßige Bröckel, welche dann unter zunehmender Auflösung in Fäserchen schließlich verschwinden. Im Gegensatz zur schleimigen Entartung geht

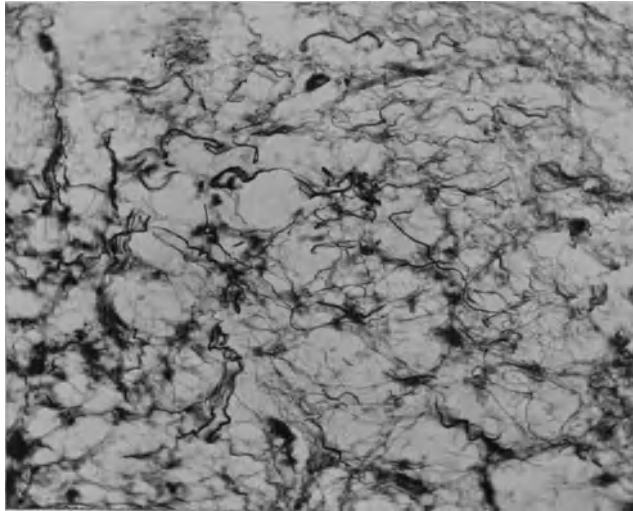


Abb. 10. Myxofibrom: das Fasernetz erfährt durch die Ablagerung von schleimähnlicher Masse keine Veränderung. Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 \times , apochr. 4 mm.

hierbei die Faser bis zur Verflüssigung zugrunde, ohne daß eine Zellbeteiligung nachweisbar wäre. Jedenfalls ist es auffallend, daß im Verlauf dieser Entartung die kollagenen Bündel oft wie scharf abgeschnitten erscheinen können, ohne daß eine Auflösung in Fäserchen regelmäßig erfolgt wäre (vgl. LETULLE).

2. Amyloide Entartung.

An sich ist bekannt, daß die amyloide Entartung nicht als Bindegewebsdegeneration im engeren Sinne zu betrachten ist, weil der komplexe Eiweißkörper „Amyloid“ sich an der Oberfläche der Fasern und sonstiger Bindegewebsformationen, wie Basalmembranen und Grundhäutchen ablagert. Eine fast erschöpfende Darstellung der Beziehungen zwischen Amyloid und Bindegewebsfasern verdankt man EBERT (1914). Er hat in voller Bestätigung früherer Beobachtungen von M. B. SCHMIDT (1904) und WICHMANN'S festgestellt, daß bei noch nicht weit fortgeschrittenem Amyloid die Fasern an der Außen- oder an der Innenseite der amyloiden Bälkchen verläuft. Oft ist der amyloide Saum nicht dicker als die Faser selbst; diese geht dabei nur dann zugrunde, wenn die amyloiden Massen so dicht werden, daß von einer Druckatrophie des

Bindegewebes gesprochen werden darf. Diese Beschreibung wurde im letzten großen Amyloidreferat von LEUPOLD (1925) übernommen.

Unsere diesbezügliche Untersuchungen erstrecken sich auf mehrere Fälle von generalisierter Amyloidose in verschiedenen Stadien der Entartung sowie auf einen Fall von Paramyloidose, der von STRAUSS (1933) beschrieben wurde. (Das Material wurde mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. RÖSSLE zur Verfügung gestellt.)

Unsere Befunde, die an mit Silber imprägnierten und sodann mit Kongorot-Hämatoxylin gefärbten Präparaten gewonnen worden sind, decken sich mit den Beschreibungen EBERTS. Sehr übersichtlich sind

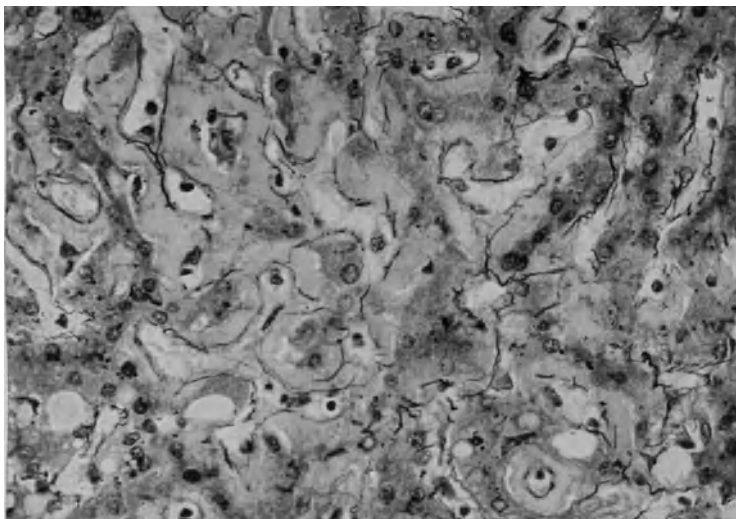
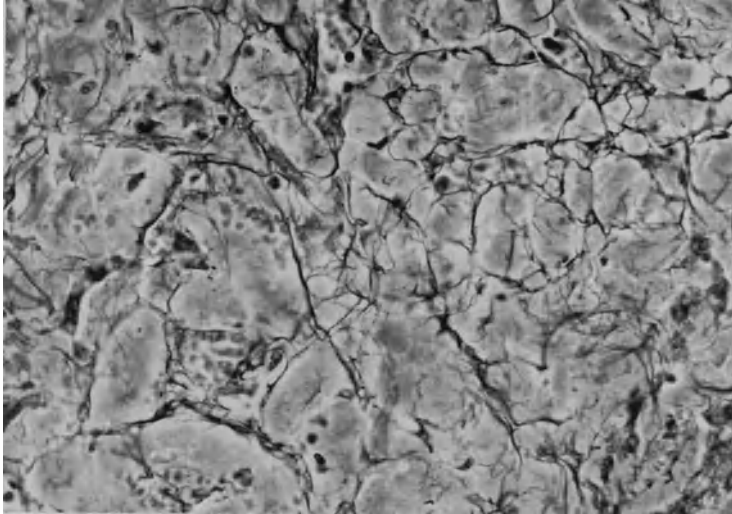


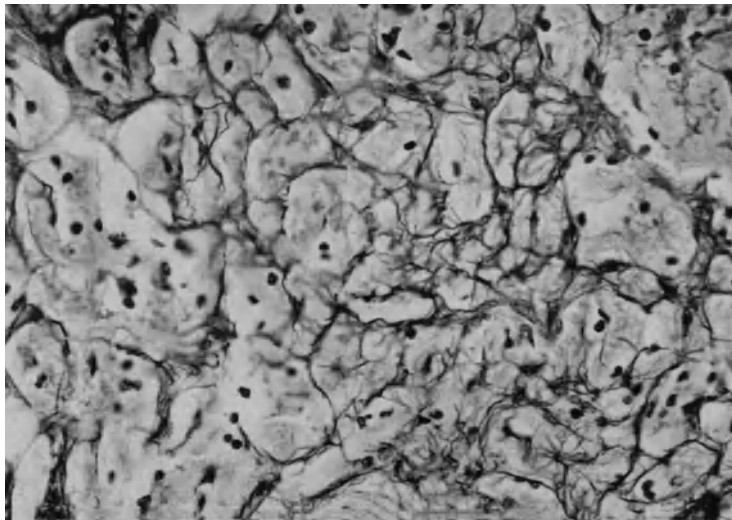
Abb. 11. Leberamyloid: durch die Ablagerung des Amyloids im DISSSESchen Spaltraum (helle Bälkchen) werden die Gitterfasern nicht verändert; sie umsäumen das Amyloid. Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

die Leberbilder: die ersten Ablagerungen des fremden Stoffes erfolgen zwischen Leberzelle und Capillaren im sog. DISSSESchen Spaltraum, so daß die Gitterfasern nicht mehr an den Epithelien festliegen, sondern die Amyloidschollen umsäumen, überklettern oder umspinnen (Abb. 11). Die Einzelfaser hat weder an Dicke noch an Färbung etwas eingebüßt, sie läßt sich ohne weiteres darstellen. Auch an den Stellen, wo die Leberzellbalken durch Atrophie verschwunden sind und wo das Amyloid massive Schollen bildet, ist das Fasergerüst deutlich erkennbar und in allen Einzelheiten erhalten (Abb. 12). Immerhin ist es hierbei möglich, zwei verschiedene Befunde, die EBERT nicht gemacht hat, zu erheben; in sehr dichten Schollen, die in Fällen von langsam fortschreitender amyloider Entartung in der Leber vorkommen, findet eine einwandfreie Vermehrung der Fäserchen statt, wie aus der Gegenüberstellung der beiden Teile von Abb. 12 hervorgehen dürfte: während im oberen Teil nur das gewöhnliche Gitterfasengerüst vorliegt, besteht in der unteren Hälfte ein verstärktes Gerüst mit filzartigen Verdichtungen und Umspinnung der Schollen, wobei vielfach eine Verstärkung der Fasersysteme an den Knotenpunkten des Maschenwerks eingetreten ist. Eine Zellvermehrung findet nicht statt, man kann von Beginn einer „acellulären“ Sklerose (CORNIL) sprechen.

In sehr schweren Fällen aber gehen die Fibrillen tatsächlich zugrunde; es sind in den groben Amyloidbalken nur noch kommaförmige oder



a



b

Abb. 12 a und b. Leberamyloid: a Amyloidscholle, wo die Leberepithelien verschwunden sind; es bleibt nur das Gitterfasengerüst übrig (unverändert). b Ältere und dichtere Amyloidscholle: Vermehrung und Verdichtung des Fasergerüsts zwischen den Amyloidschollen. Silber. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

stäbchenartige Bruchstücke von Fäserchen darstellbar (Abb. 13); man kann hier wohl von einer richtigen Faseratrophie sprechen.

Auch an Stellen, wo sich Amyloid nur selten lokalisiert, wie dies im erwähnten Berliner Fall gewesen ist, gehen die Beziehungen zwischen Bindegewebsfibrillen und eingelagerter Substanz deutlich hervor. Als Beispiel, dafür möge ein Bild aus dem paraaortalen Fettgewebe wieder-

gegeben werden (Abb. 14), wo sich das Amyloid mantelförmig unmittelbar am Cytoplasmasaum der Fettzellen abgelagert hat, wie es unter anderem

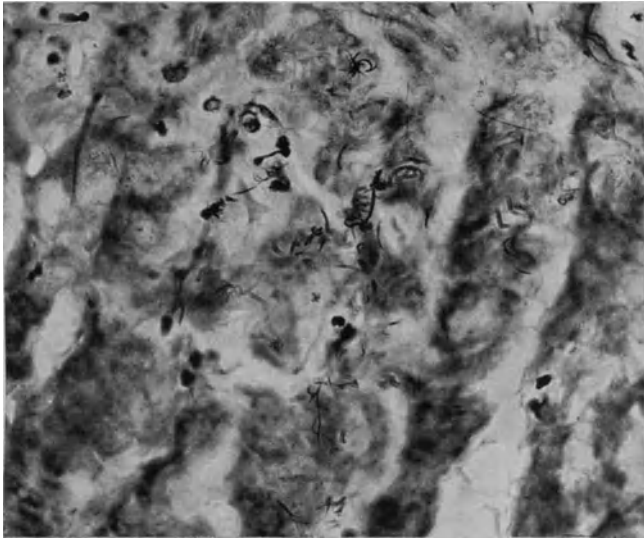


Abb. 13. Faserdetritus in einer Amyloidscholle. Silber. Leitz Oc. 5 \times , apochr. 4 mm.

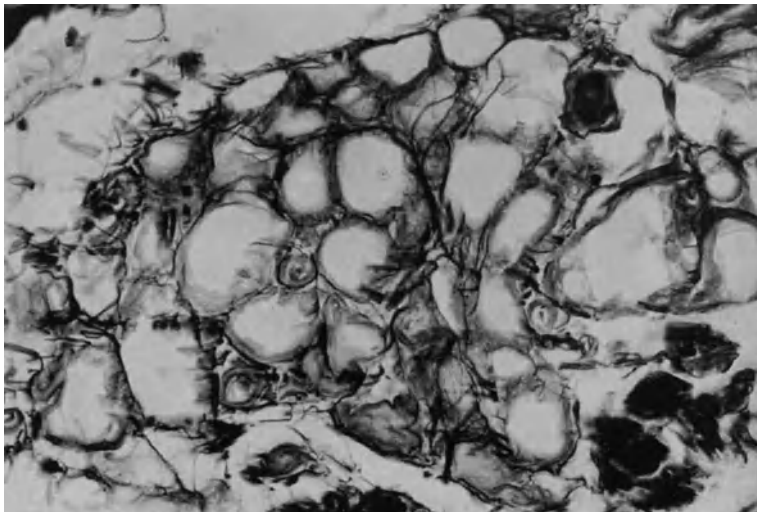


Abb. 14. Fettgewebsamyloid (Fall STRAUSS): die Fasern umsäumen das Amyloid, welches an der Oberfläche der Fettzellen (graue Bälkchen) abgelagert ist. Fasergerüste unverändert, nur etwas gedehnt. Silber. Leitz Oc. 5 \times , apochr. 4 mm.

von BENECKE beschrieben wurde. Auch hier umsäumen völlig intakte Bindegewebsfibrillen die Zellpanzer oder umspinnen die Schollen, so daß die Beziehungen zwischen Fettzelle und faseriger Substanz in grotesker Weise deutlich zutage tritt; das Amyloid hat nur eine verdrängende Wirkung ausgeübt. Anders ist es aber an Stellen, wo enorme homogene und fast knorpelharte Amyloidgebilde sich abgelagert haben: es kommt dort vor, daß eine entzündliche Reaktion einsetzt, durch welche die

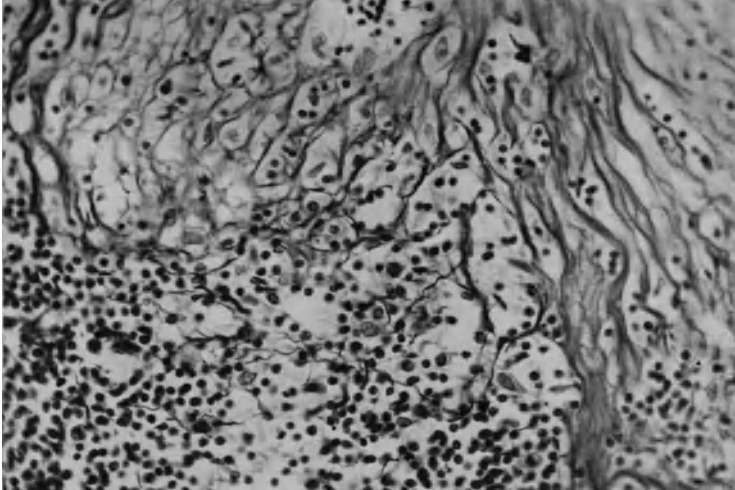
Schollen teilweise abgebaut werden; sie werden schließlich von einem riesenzellhaltigen faserarmen Granulom umgeben und von dichten kollagenen Kapseln umschlossen (Fremdkörperwirkung). In diesen Gebilden, die bei gewöhnlicher Färbung durchaus homogen erscheinen, kann man doch noch Fäserchen nachweisen; sie bilden ein sehr dichtes Maschenwerk, in das nur da und dort Fibroblasten eingestreut sind: die Fasern sind nach allen möglichen Richtungen orientiert, bilden grobe Bündel, die sich wieder auflösen und zu feineren Netzen übergehen, ohne daß von einem geordneten System gesprochen werden kann. Es ist anzunehmen, daß diese großen Schollen die Reste von Granulomen, wo seinerzeit eine lebhafte Faserneubildung mit Sklerosierung eingesetzt hat, darstellen. Jedenfalls hat auch hier das Amyloid die Fasern weder verdeckt noch zerstört.

3. Hyalinbildung¹.

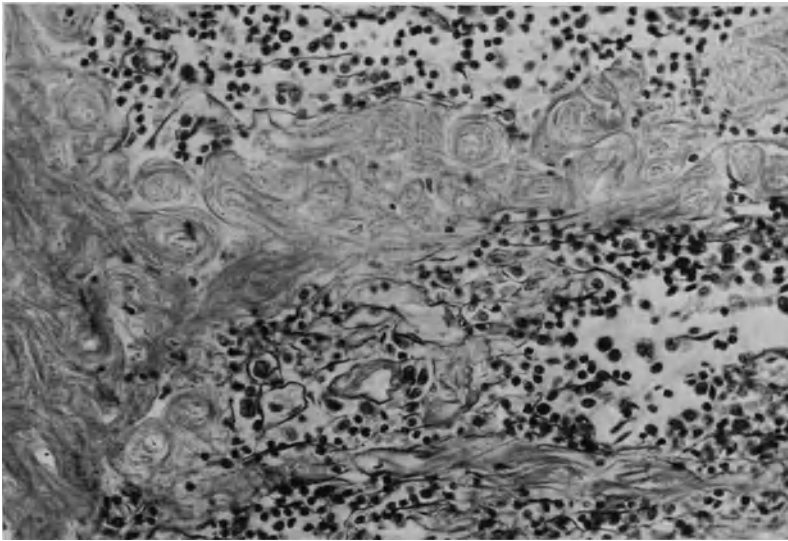
Wenn in Lehrbüchern von Degenerationen die Rede ist, steht immer der amyloiden Entartung die sog. „Hyalinbildung oder hyaline Entartung“ zur Seite, wobei oft darauf hingewiesen wird, daß die hyaline Substanz eine Vorstufe des Amyloids sein kann (LEUPOLD). Durch LETTERERS Untersuchungen (1926, 1934) hat das Amyloidproblem eine weitgehende Klärung erfahren; es ist insbesondere daraus hervorgegangen, daß die Amyloidvorstufe keineswegs das Hyalin ist. Man hat früher angenommen (RÖSSLE und YOSHIDA z. B.), daß im Verlauf der hyalinen Entartung eines Lymphknotens z. B., eine besondere Masse von den Gerüstzellen ausgeschieden werde, die sich an die Gitterfasern anlagert, mit ihnen verschmilzt und somit das Gittergerüst vergrößert. EBERT hat eigentlich richtig erkannt, daß die hyalinen knotenförmigen Bildungen in den Lymphdrüsen aus „gequollenen Bindegewebsfasern“ zusammengesetzt sind, wie sie im Amyloid nie angetroffen werden. Als Beispiel für die Entstehung bindegewebigen Hyalins soll hier die Hyalinbildung im Lymphknoten analysiert werden. Wenn man solche Lymphknoten mit verschiedenen histologischen Methoden untersucht, so kann immer wieder festgestellt werden, daß die glasigen, festen, mit Eosin diffus rötlich gefärbten und scheinbar homogenen Massen eine besondere, oft sehr feine Struktur besitzen. Am Rande dieser Gebilde scheinen sich die Reticulumfäserchen zu verdichten, sie verbinden sich, lagern sich aneinander an, wobei die Maschenräume kleiner werden. Es entstehen zunächst Faserbündel, die bei Silberimprägnation dunkelbraun gefärbt werden, und die auf kurze Strecken wie gewöhnliche kollagene Fasern aussehen. Diese winden sich spiralig und gehen dann unter zunehmendem Schwund der Argentophilie in die hyalinen Balken über. In gut gelungenen Präparaten sind alle Übergänge deutlich nachweisbar (Abb. 15). Es besteht also eine fließende Umwandlung der Reticulumfasern zum Hyalin, wobei eine Zusammenlagerung einzelner Fasern unter zunehmendem Schwund der Lymphocyten und der Reticulumzellen mit spiraliger Anordnung der Fibrillen den ganzen Vorgang beherrscht. Dieser scheint völlig unabhängig von der Zelltätigkeit zu verlaufen; an den Reticulumzellen kann kein besonderer Befund erhoben werden, der für eine sekre-

¹ Schrifttum über Hyalin bei E. MÜLLER: Beitr. path. Anat. **97**, 41 (1936).

torische Tätigkeit sprechen könnte. Sie bleiben eine Weile in den verdichteten Maschen des umgewandelten Netzes bestehen, wie etwa Knorpelzellen im abgebauten Knorpel, jedoch ohne irgendwelche Beziehungen



a



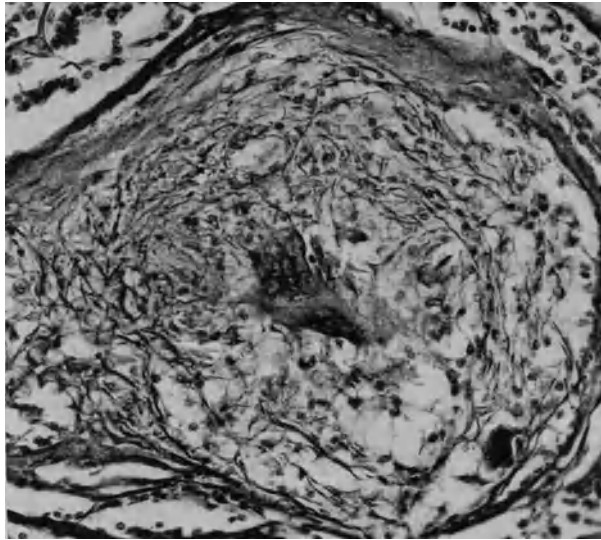
b

Abb. 15 a und b. Hyalinbildung im Lymphknoten: a Übergang vom Gitterfasernetz zum Hyalin: die Fasern lagern sich aneinander, werden durch Silber braun dargestellt; Schwund der Lymphocyten. b Spiralförmige Hyalinstrukturen, teilweise „Verdämmerung“ der Gitterfasern in die hyalinen Schollen. Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

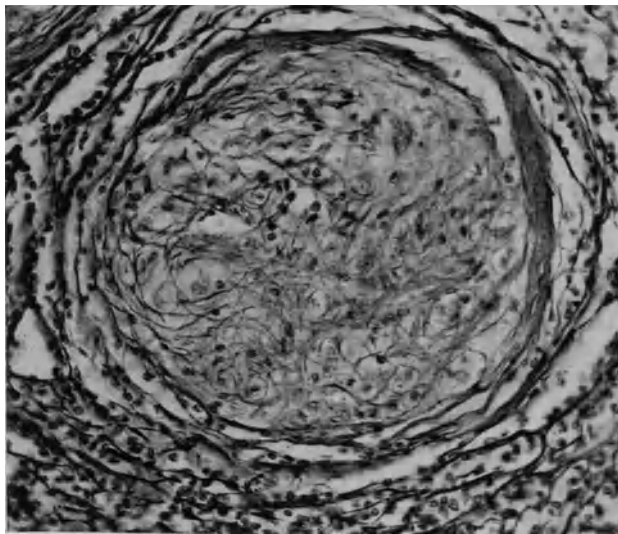
zum Fasernetz aufzuweisen (eine peri- oder epicelluläre Faserschicht tritt hierbei nie auf); sie gehen schließlich zugrunde.

Auch im Verlauf der hyalinen Entartung von Tuberkeln wie sie in Lymphknoten sehr oft vorkommt, können ähnliche Bilder erhoben werden; in Fällen von sog. sklerosierender tuberkulöser Hyperplasie

(MYLIUS-SCHÜRMANN) entwickelt sich Hyalin oft in erheblichen Mengen; SCHÜRMANN spricht hierbei von Aufquellung und Schlangelung der



a



b

Abb. 16 a und b. Hyalinisierung des Tuberkels: a Fasergerüst noch deutlich versilberbar mit scharfen Einzelfibrillen. b Fasergerüst im gleichen Präparat verschwommen (braun im Original!) mit beginnender Hyalinisierung. Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

zugrunde gehenden Gitterfasern, die sich nicht mehr mit Silber imprägnieren lassen (Abb. 13 und 14 bei MYLIUS und SCHÜRMANN). Gerade solche Fälle bieten ein interessantes Beobachtungsfeld für die Frage nach der Zusammensetzung und der Entstehung der hyalinen Massen; es können hier oft in übersichtlicher Weise alle Übergänge vom Epitheloid-

zelltuberkel bis zum hyalin verödeten Tuberkel beobachtet werden. Der Tuberkel besitzt ein typisches fein gegliedertes Fasergerüst, in welchem die Riesenzelle wie die Spinne im Netz eingelagert ist; die Fibrillen sind anfangs äußerst zart, sie können an der Oberfläche der Epitheloidzellen und deren Fortsätzen entlang parallel verlaufen, meist aber kümmern sie sich nicht um die Zellen und bilden ein davon vollständig unabhängiges Netzwerk. Diese Tatsachen sind längst bekannt (Literatur vgl. PAGEL). Sobald aber eine Sklerosierung einsetzt, so findet man nur noch wenige typische argyrophile Fäserchen, diese liegen bereits schon in kleinen kurzen und wellenförmigen Bündelchen zusammen, die sich fächer- oder pinselartig im zentralen Teil zu Einzelfäserchen ausbreiten, während sie andererseits mit der Tuberkelkapsel in fortdauernder Verbindung stehen. Dort verschwinden sie in die bereits homogenisierte hyaline Masse der Kapsel. Die Epitheloidzellen, welche eigentlich die „Netzzellen“ darstellen, nehmen an Volumen immer mehr ab; noch können sie in der Mitte des Tuberkels als eckige oder mit Fortsätzen versehene Elemente nachgewiesen werden, in der Peripherie aber, wo die Fäserchen in Bündel zusammengelagert sind, liegen sie in den vergrößerten Gerüstmaschen ohne irgendwelche Beziehungen zu den Fasern; sie verkleinern sich allmählich, werden als Zellkomplexe in größere Lacunen des immer dichter gestalteten Fasernetzes mit den Riesenzellen eingeschlossen. Schließlich liegen sie als schmale spindelige Bindegewebszellen im aufgequollenen verbreiterten, spiralig verlaufenden und zu Bändern verschiedener Dicke angeordneten Gerüst, bis sie dann offenbar unter der gewaltigen Zunahme der Zwischensubstanz, die immer fester gepackt erscheint, ersticken.

Auch unter diesen Bedingungen ist die allmähliche spiralige Windung der Fäserchen und der Faserbündel ein bemerkenswerter Befund. Er ist mit der Entwicklung der kollagenen Fasern aus primitiven Mesenchymfibrillen in Parallele zu setzen; hier wie dort verdichtet sich die faserige Masse durch Anlagerung der Fibrillen, welche infolge der spiraligen Eigenform der Kollagenmicelle eine spiralige Anordnung erfahren hat. Die hyaline Substanz stellt zum Teil sicherlich umgewandeltes Kollagen dar; nach den Erfahrungen, die aus HERINGAS und NAGEOTES Untersuchungen hervorgehen, kann man sehr wohl annehmen, daß eine langsame Ansäuerung des Gewebes hierbei eine Rolle spielen kann, wodurch die Fasern zur Quellung gebracht werden.

Mit dieser Erklärung stimmen die vor kurzem veröffentlichten Untersuchungen E. MÜLLERS (1936) teilweise überein. Er unterscheidet unter anderem zwei große Hyalgruppen, das „Kollagenhyalin“ und das „Adsorptionshyalin“; die Hyalinbildung in Lymphknoten wird von ihm in die 2. Gruppe eingereiht, wogegen Oberflächenhyalinbildungen, wie Pleura-, Milzkapsel-, Leberkapselhyalin in die erste Gruppe eingereiht werden, weil die chemischen Untersuchungen dieser Oberflächenhyaline gezeigt haben, daß sie zum großen Teil aus Kollagen bestehen oder daß „Kollagen und ammoniumsulfatfällbare Eiweiße den Hauptbestandteil des Hyalins ausmachen“. In interessanten Versuchen konnte MÜLLER weiterhin feststellen, daß es möglich ist, in angesäuertem Bindegewebe (24 Stunden in n/10 Schwefelsäure) eine starke Adsorption von Blutplasma zu erzielen; d. h.: die angesäuerten Bindegewebsfasern werden nach

Eintauchen in Blutplasma zu hellen hyalinartigen Bändern aufquellen. Dieser Modellversuch läßt vermuten, daß im Verlauf einer Säurequellung der Fasern, wie sie bei einer Entzündung sehr wohl gegeben ist, eine solche Auflockerung eintreten kann, daß eine „innige Durchdringung der kollagenen Fasern mit ausgefallten Eiweißen des Gewebesafte“ möglich wird. Eine solche „Adsorption“ von Eiweißpräzipitat wird von MÜLLER unter anderem für Hyalinbildungen in Lymphknoten in Erwägung gezogen. Insbesondere auch, weil sie der Pepsin-Salzsäurebehandlung zu widerstehen scheinen, unterscheidet er sie vom Oberflächenhyalin. Es geht aus den Beschreibungen nicht eindeutig hervor, ob unter dieser Behandlung die hyalinen Massen auch nach besonderen Färbe- oder Imprägnationsverfahren eine Faserstruktur aufweisen.

Diese Ergebnisse stellen eine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse über das Hyalin dar; insbesondere ist in diesem Zusammenhang wichtig zu unterstreichen, daß in Übereinstimmung mit den einfachen NAGEOTTESchen Versuchen ein erhöhtes Wasserbindungsvermögen der kollagenen Fasern durch Ansäuerung der Gewebesäfte hervorgerufen wird, wodurch die kolloidalen Verhältnisse in der Faser in dem Sinne verändert werden, daß das Kollagen für eine Zeit wieder in einen labilen Solzustand versetzt wird.

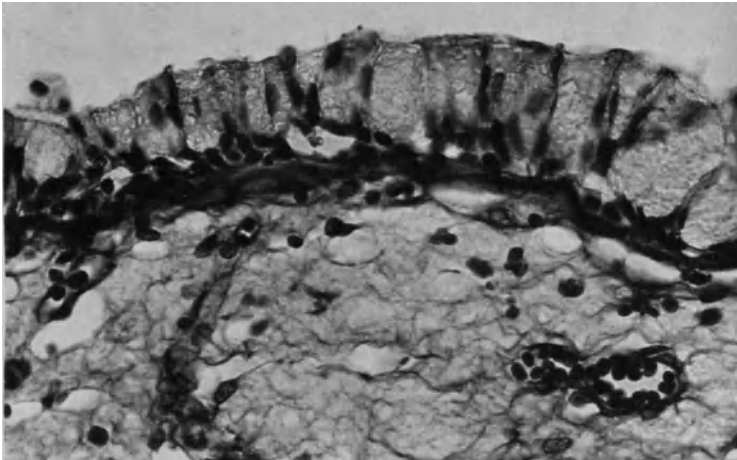
Ein im Prinzip wahrscheinlich ähnlicher Prozeß läßt sich unter pathologischen Bedingungen in anderen Teilen der bindegewebigen Gerüstsubstanz, nämlich im Bereich der **Basalmembranen** beobachten.

Über die Ausbreitung derartiger Scheidewände, die als Membrana terminans, tunica, propria, membrana vitrea oder hyaloidea benannt werden, geben die ausführlichen Untersuchungen von MECKEL (1909), STEINER und HITSCHMANN (1927) sowie von v. KORFF (1932) Auskunft. So findet man eine Basalmembran unter der Epidermis, unter dem Epithel der Atmungswege, des Magendarmkanals, der Harnwege, der meisten Drüsen usw. Sie spielt eine große Rolle in der Dentinanlage. Ihr Aussehen und ihre färberischen Eigenschaften sind verschieden, sie wechseln je nach dem Organ, wofür chemisch-physikalische Veränderungen verantwortlich gemacht werden. Im allgemeinen ist diese Membran deutlich fibrillär, selten strukturlos. Wie v. KORFF hervorhebt, ist für die Basalmembranen charakteristisch, daß sie „niemals ein für sich abgeschlossenes Gebilde“ darstellen, sie hängen immer mehr oder weniger deutlich mit dem Bindegewebe durch Fibrillen zusammen. K. BAUER (1934) hat in übersichtlicher Weise die Entwicklung der Basalmembranen studiert und kommt wie HELD und v. KORFF zum Schluß, daß diese Haut aus Bindegewebsfibrillen zusammengewoben wird: „In ihrer Struktur gleicht also die Membran einem Stoff, der sich aus Fäden von Seide oder Baumwolle zusammensetzt“ (v. KORFF, 1932).

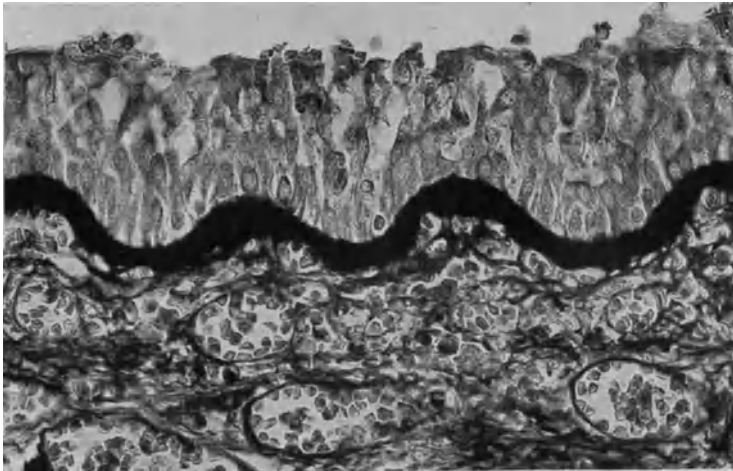
Im ausgewachsenen Organismus sind diese Membranen immer deutlich darstellbar; sie zeigen meist eine feinfibrilläre Beschaffenheit, wobei die Fäserchen kompakter zusammengeschlossen erscheinen als in kollagenen Bündeln z. B.; jedoch splitteln sie sich öfters auf, insbesondere wenn Exsudatzellen durch das Epithel wandern (bei Katarrhen z. B.), wodurch die Einzelfasern deutlich zum Vorschein kommen.

Unter besonderen pathologischen Bedingungen können diese dicht-faserigen Grenzstreifen Veränderungen erfahren, die mit Aufsplitterung,

Quellung, Homogenisierung einhergehen und die sogar zur Bezeichnung „Hyalinisierung“ veranlaßt haben (Tschistowitsch). Eine derartige Veränderung wurde neuerdings von Schürmann und MacMahon (1933) in der Niere bei maligner Nephrosklerose beschrieben, wobei hervorgehoben wird, daß sie bei der gewöhnlichen Arteriosklerose häufiger ist.



a



b

Abb. 17 a und b. Basalmembranquellung: a Erstes Stadium in einem Nasenpolyp eines Asthmaticus mit Verschleimung des Epithels; deutliche Beziehungen der Membran zum Faserwerk. b Ausgedehnte Homogenisierung und Verquellung der Basalmembran eines mittleren Bronchus bei Asthma bronchiale. Weite Capillaren, starke Infiltration mit Eosinophilen. Azanfärbung. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

Es handelt sich (Bild 39) von Schürmann und MacMahon um eine gleichmäßige Verquellung der Basalmembran der Schleifenabschnitte, die im MALLORY-Präparat nicht mehr blau, sondern gelblich-blau bis gelb erscheint. „Zu dieser Grundhäutchenveränderung tritt eine subepitheliale Grundsubstanz, die an gesunden Kanälchen nicht sichtbar ist“, welche feinfädig und fetthaltig erscheint. Dort sollen in späteren Stadien

kollagene Fibrillen und Bindegewebszellen auftreten. Es ist beachtenswert, daß solche Veränderungen oft an Stellen zu finden sind, wo im intertubulären Stroma Rundzellen vorkommen, eine Beobachtung, die man bei KRAUSPE und bei MATSUI angedeutet findet.

Die Homogenisierung der sonst deutlich fibrillären Basalmembran tritt sonst nirgends in so eindrucksvoller Weise wie beim Asthma bronchiale hervor; auf diesen Befund hat wohl als erster W. PAGEL (1932) hingewiesen. Man kann ihn, wie ich vor kurzem beobachten konnte, nicht nur an den mittleren und großen Bronchien, oder sogar an der Luftröhre erheben, sondern auch im Bereich der Nasenschleimhaut und in polypösen Wucherungen derselben, die bei Asthmatikern nicht selten sind; insbesondere sind die an solchen Polypen gemachten Beobachtungen deshalb sehr aufschlußreich, weil sie oft Anfangsstadien der Quellung und der Homogenisierung erkennen lassen. Noch kann die fibrilläre Struktur der am Azanbild tiefblau erscheinenden Membran teilweise deutlich zutage treten (Abb. 17a); es macht sich aber bereits eine gewisse wolkige Trübung bemerkbar, die Einzelfäserchen werden verschwommen, wie wenn sie an Dicke zugenommen hätten, sie sind gequollen. An solchen Stellen liegen dicht unterhalb des Epithels reichlichere Rundzellen, als an Stellen, wo die Membran noch unverändert erscheint. Ganz besonders, und in grotesker Weise aufgequollen ist die Membran in den mittleren Bronchien, und zwar ebenfalls in solchen Gebieten, die von reichlichen Wanderzellen durchsetzt sind und wo viele mehr- oder einkernige Eosinophile angetroffen werden; das Band zwischen dem Epithel und dem dicht infiltrierten Bindegewebe mit den weiten Capillaren ist stark verbreitert vollständig homogen, ohne irgendwelche erkennbare Faserstruktur (Abb. 17b); es steht allerdings mit den zarten Fäserchen des Schleimhautstromas in deutlichem Zusammenhang. Im Silberbild verdämmern diese meist schwarz darstellbaren Fäserchen in das homogene schmutziggraugelb (nicht braun) gefärbte Band.

Ob es sich hierbei um eine Art von Kollagen-Hyalinbildung handelt, ist nicht geklärt; ausgeschlossen ist diese Annahme nicht. Sie wäre im Gegenteil durch die besprochenen Befunde MÜLLERS sogar sehr wahrscheinlich, gerade an einer Stelle, wo sehr lebhaft Austauschprozesse stattfinden.

Allerdings gibt es Aufquellungen und Hyalinisierungen von Basalmembranen, die von keinen entzündlichen Vorgängen begleitet werden; man trifft sie hin und wieder in Geschwülsten an, und ganz besonders in Mischgeschwülsten (Lungen, Brustdrüse, Parotis). Zwei Bilder sollen derartige Veränderungen veranschaulichen; sie stammen aus einer Parotismischgeschwulst. (Das Material verdanke ich Herrn Prof. P. SCHÜRMANN.)

Diese eigenartig aufgebaute Wucherung ist durch ihren erheblichen Reichtum an „paraplastischer Substanz“ gekennzeichnet; eine eingehende Beschreibung erscheint hier nicht am Platze, es mag genügen, wenn das Verhalten des bindegewebigen Stromas kurz geschildert wird: Während einerseits die kubischen Epithelien in Form drüsiger, verzweigter oder einfacher tubulärer Gänge angeordnet sind, mit einem zartfaserigen

Zwischengewebe, verdichtet sich dieses Stroma mancherorts derart, daß die Epithelien verkümmern. Die Zunahme an Bindegewebssubstanz geht ohne jede Zellvermehrung, weder des Epithels noch des Stromas, vor

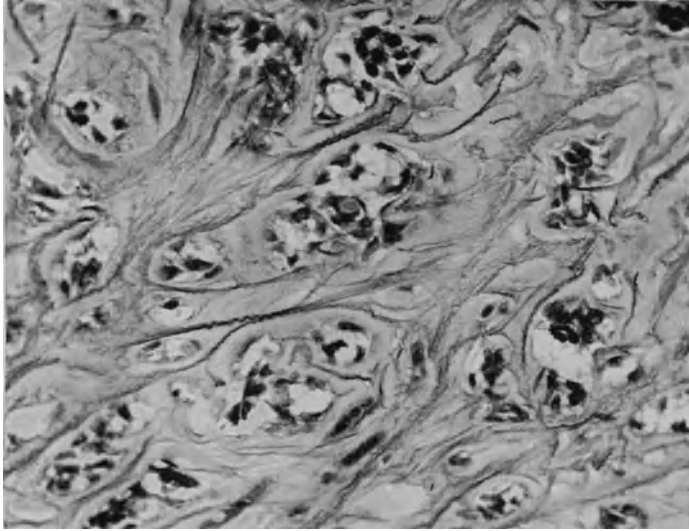


Abb. 18. Parotis-Mischgeschwulst: Homogenisierung der verbreiterten Basalmembran (helle Umrandung der epithelialen Gänge); deutliches kollagenes Fasergerüst mit welligen Fibrillen in teilweiser pinselartiger Aufspaltung. Silber. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

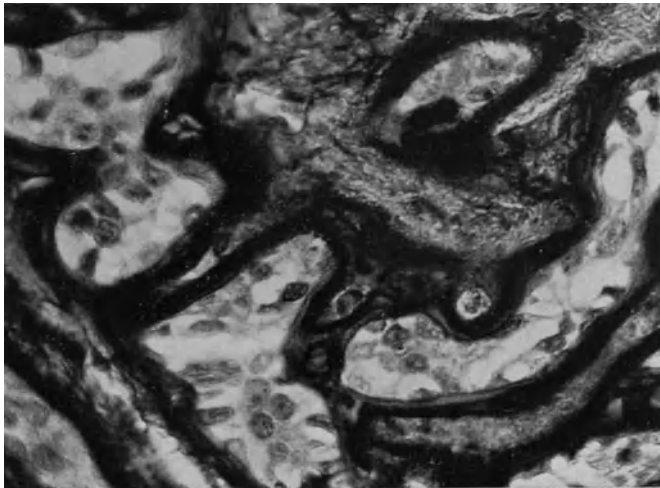


Abb. 19. Gleicher Fall wie Abb. 18: Basalmembran stark gequollen, strukturlos; in den inter-tubulären Bindegewebsbalken ist die „Grundsubstanz“ solähnlich umgewandelt, Fibrillen verschwunden (vgl. Text). Azanfärbung. Leitz Oc. 8 ×, Obj. 6 a.

sich. Es macht sich zunächst eine starke Verbreiterung der Basalmembran bemerkbar, die immer homogener wird, bis sie eine glasige Beschaffenheit annimmt und wirklich die Bezeichnung „Membrana vitrea“ verdient. In ihr sind keine faserigen Strukturen mehr zu erkennen, im Azanpräparat ist sie dunkelblau, im Silberbild graugelblich. An ihrer

Außenfläche lassen sich sehr leicht kleine korkzieherartige Kollagenbündel oder einzelne Fäserchen nachweisen, welche nur sehr selten noch Beziehungen zur Basalmembran aufweisen; im großen und ganzen umgrenzen sie nur die aufgequollenen Bezirke (Abb. 18). An anderen Stellen wo die Geschwulst unregelmäßige drüsige Hohlräume aufgebaut hat, besteht zwischen den von hyalinen Basalmembranen umsäumten Drüsen-schläuchen ein eigenartig verändertes Stroma: das ursprünglich ziemlich grob gefaserte Bindegewebe mit welligen kollagenen Fäserchen ist wie aufgelöst, deutliche Fibrillen sind nicht mehr nachweisbar, höchstens noch kleinste Gebilde, die an Bruchstücke erinnern könnten; viele Stellen gleichen den in Gewebekulturen gefundenen sog. Plasmastrukturen, die der Faserbildung vorangehen (Abb. 19), eine verschwommene feinste Netzstruktur. Aus solchen Bezirken entwickeln sich später konzentrisch geschichtete hyaline Formationen, wie etwa Hyalinkugeln eines Cylindroms.

Es hat hier mit anderen Worten eine Umwandlung des faserigen Kollagens in eine indifferente nicht mehr faserige Masse stattgefunden; dieser Umbildung ist ein Quellungs Vorgang vorangegangen, durch welchen das Kollagen eine gewisse Auflösung erfahren hat. Man kann sich vorstellen, daß es sich um einen Rückschlag handelt, der mit der Umwandlung eines Gels in den ursprünglichen Sol-Zustand verglichen werden kann, wie dies für die kollagenen Sole und Gele leicht vorkommen kann (NAGEOTTE).

4. Das Verhalten der Gitterfasern bei atrophischen Zuständen.

Über Veränderungen des Gitterfasergerüsts des Knochenmarkes in pathologischen Zuständen, insbesondere über das Gallertmark, sind wir durch die sehr sorgfältigen Untersuchungen Orsós' (1926/27) unterrichtet. Im Gallertmark kann sowohl eine Zerstörung des Reticulums wie unter Umständen auch eine Vermehrung des Fasergerüsts auftreten. Besonders deutlich sind Untergangsprozesse den Abb. 37 und 38 der Arbeit Orsós'¹ zu entnehmen; unter dem Einfluß des das Mark durchtränkenden Transsudates, werden die Fibrillen — wie dies auch in der geschwollenen Milz und in Lymphknoten bei der Schwellung beobachtet werden kann — gedehnt und zerrissen. Sie ziehen sich zusammen und bilden verknäuelte oft astrocytenartige Reste. In den ersten Stadien der Gallertatrophie schrumpfen die Fettzellen, die intercellulären Fasernetze werden dann in übertriebener Weise sichtbar und insbesondere können die von NAGEOTTE und GUYON (1923) beschriebenen haarnetzähnlichen epicellulären Fasergeflechte wahrgenommen werden. NAGEOTTE spricht hier von „faseriger pericellulärer Kapsel“; man könnte dieses Gebilde, welches kontinuierlich in das Netz der intercellulären Faserkomplexe übergeht, mit der Kapselschicht der Knorpelzellen vergleichen, mit dem Unterschied allerdings, daß diese Schicht im Knorpel „maskiert“ ist. Orsós' Bilder sind mit den NAGEOTTESchen Zeichnungen zum großen Teil identisch. Diese Beobachtungen zeigen, daß im Fettgewebe die Fibrillen den Fettzellen wie das Netz eines Luftballons

¹ Orsós: Beitr. path. Anat. 76, 36 (1926).

der runden Zelle nur anliegen. Wenn die Fettzelle schrumpft, werden diese sonst ausgespannten epicellulären Netze zusammengezogen und dadurch deutlicher.

Die Hypertrophie der Gitterfasern bei Organatrophien ist besonders von RÖSSLE (1908) studiert worden; er hat sie in der Leber beschrieben und seine Befunde sind so bekannt, daß wir sie nicht zu besprechen brauchen¹.

5. Das Verhalten der Bindegewebsfasern im Verlauf von Entzündungen.

Über einen Teil der Veränderungen, die an den Bindegewebsfasern im Verlauf einer Entzündung zu finden sind, ist S. 19—20 schon teilweise die Rede gewesen. Von zwei besonderen Vorgängen soll hier noch gesprochen werden. Wir haben bei der Erörterung der Beziehungen zwischen Reticulinfibrille und kollagener Faser in Anlehnung an die Befunde HERINGAS gezeigt, daß sich das kollagene Faserbündel in Einzelfibrillen aufsplintern kann, wenn ein Zellinfiltrat das Bündel durchsetzt (Abb. 6 und 7): die Einzelfäserchen können dabei wieder mit Silbernitrat imprägniert werden. Ein grundsätzlich ähnlicher Vorgang wird, wie KLINGE zeigen konnte, beim *Rheumatismus* beobachtet. Im akuten Stadium dieser Krankheit, wird im Herzmuskel z. B. ein Bindegewebsödem ange-
troffen, das von einer besonderen Umwandlung der kollagenen Faserbündel begleitet wird: es entstehen in den Bündeln „wachsartige, stark lichtbrechende Massen“, die oft eine Fibrinfärbung geben, was KLINGE veranlaßte von „fibrinoider Degeneration“ zu sprechen. Die Fasern erscheinen homogen, gequollen und undeutlich. Wenn man aber diese Herde in Silberpräparaten betrachtet, so findet man im Bereich dieser „fibrinoid“ gequollenen Stellen der Bündel, daß die spindelförmige Auftreibung eine Aufsplitterung des Kollagens in Einzelfäserchen darstellt; diese Einzelbestandteile der kollagenen Faser lassen sich wieder darstellen, während an beiden Enden des Spindels die kollagene Faser wie immer braun getönt ist. Wesentlich ist dabei, daß die Bindegewebszellen nicht beteiligt sind, sie sind in diesem Stadium des Frühinfiltrats noch nicht vermehrt. KLINGE deutet diesen Befund als eine „mit Aufquellung und chemischer Änderung einhergehende Umsetzung derjenigen Substanz, die die Fibrillen umgibt, das ist die Grundsubstanz“. Unsere Betrachtungen über die Bindegewebsfibrillen haben uns aber zur Überzeugung gebracht, daß die Fibrillen des kollagenen Bündels keiner Zwischensubstanz („Kittsubstanz“) bedürfen, sie werden bloß durch die Adhäsionskraft der Einzelfibrillen, infolge der besonderen Micelleneigenschaften des Gels zusammengehalten. Das rheumatische Frühinfiltrat stellt einen Befund dar, der diese Annahme in ausgezeichneter Weise bestätigt: eine gewebefremde Masse ist im kollagenen Bündel ausgeschieden worden (über welchen Mechanismus, ist unbekannt); sie liegt zwischen den einzelnen Fibrillen, die das Bündel aufbauen, ohne die Einzelfaser im geringsten zu stören, genau wie dies in der RANVIERSchen Ödembeule der Fall ist. In dieser Beziehung gleicht diese Ablagerung eines Fremdstoffes der Amyloidablagerung. Das Wesen aber der Kollagen-

¹ Vgl. GERLACH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5/1, S. 96.

Veränderung ist uns bisher verhüllt geblieben; man kann vermuten, daß durch die Quellung die Durchlässigkeit des kollagenen Bündels verändert wurde und somit bessere Bedingungen für das Eindringen eines zunächst flüssigen Fremdstoffes geschaffen wurden; dieser Stoff gerinnt dann wie Fibrin und treibt die Fäserchen auseinander, ohne sie aber zu zerstören. (Auf die Wiedergabe von Abbildungen des rheumatischen Frühinfiltrats ist hier verzichtet worden, weil vor kurzem in diesen „Ergebnissen“ sehr anschauliche Bilder von KLINGE veröffentlicht worden sind¹.)

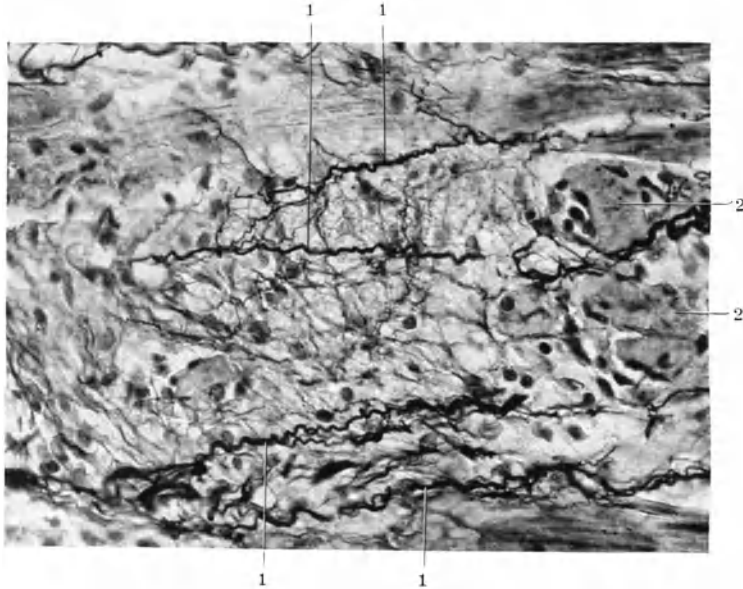


Abb. 20. Narbenbildung bei Grippe-Myokarditis: die stark hervortretenden welligen Fasern (1) markieren die ursprüngliche Lage der Muskelfaser, die zugrunde gegangen ist; Reste davon bei 2. Ausgespanntes Fasergeflecht in der Lücke mit Faservermehrung. Silber-Hämatoxylin. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

Sehr aufschlußreiche Untersuchungen über die *Organsklerosen* verdankt man RÖSSLE (1933), der durch die Analyse der Leberveränderungen bei BASEDOWScher Krankheit eine neue Erklärung für die Entstehung der „einfachen“ oder „acellulären“ Sklerose (CORNIL und MOSINGER) gegeben hat. RÖSSLE konnte zeigen, daß die Parenchymverluste der Leber, die infolge einer Thyreotoxikose auftreten können, nicht auf entzündlicher Basis beruhen, etwa durch die Entwicklung eines Granulationsgewebes mit Neudifferenzierung von Fasern im Anschluß an Zelltätigkeit, ausgefüllt werden; es liegt vielmehr hier ein Prozeß vor, der ohne „echte“ Bindegewebsneubildung zur Sklerose führt. Es entsteht aus einem pericapillären Ödem (wobei die Capillaren oft reichlich Fibrin enthalten können) eine fädige feinfibrilläre Masse („Grundsubstanzseen“), die durch Zunahme an Fäserchen und Neuorientierung schließlich zur Sklerose führt (Abb. 10 der Arbeit RÖSSLES), nachdem dieses faserige Netzwerk Verdichtungen erfahren hat. RÖSSLE vergleicht seine Befunde von Faserneubildung im zellfreien Exsudat dieser „serösen Hepatitis“

¹ KLINGE: Erg. Path. 27 (1933).

mit der acellulären Faserentstehung in Gewebekulturen. Diese Befunde zeigen in sehr einleuchtender Weise, daß eine Faserneubildung, eine Sklerose, nicht obligatorisch von einer Fibroblastenvermehrung eingeleitet oder begleitet werden muß. Das entzündliche Exsudat ist stark eiweißhaltig, was hierbei sicherlich von großer Bedeutung ist.

In teilweiser Übereinstimmung mit diesen Leberbefunden stehen Narbenbildungsprozesse, die im Verlauf akuter Herzmuskelentzündungen auftreten. Wenn Muskelfasern durch Koagulationsnekrosen zugrunde gehen, wie dies bei der Grippe-Myokarditis der Fall sein kann (ROULET, 1935), erfolgt ein zwangsläufiger Kollaps, der mit Ödem vergesellschaftet ist. In solchen Gebieten sind die Bindegewebsfasersysteme von der Nekrose verschont [was in Herzmuskelnekrosen beinahe die Regel darstellen dürfte (BÜCHNER, 1934)]; sie sind nicht mehr in ausgespanntem Zustande gehalten, weil ihre Stützpfeiler fehlen und sie breiten sich aus, wobei die feinen pericellulären Fasernetze deutlich sichtbar werden (Abb. 20). Die Narbe entsteht dann in solchen Gebieten oft sehr frühzeitig und wird nur von geringfügiger Fibroblastenvermehrung unterstützt; in der Hauptsache entsteht sie durch Umformung des vorhandenen Fasermaterials.

Über eine sehr eigentümliche Kollagenentstehung haben OBERLING und JENTZER berichtet; sie fanden in den Capillaren eines Glioms („astrocytome pseudopapillaire“) merkwürdige gestrüppartige Gebilde, die aus zahlreichen wirr angeordneten Fädchen bestehen und dem Gebilde ein raupenähnliches Aussehen verleihen. Die Fibrinreaktion ist negativ, hingegen fallen die Kollagenreaktionen positiv aus. Eine solche intravasculäre Bildung von kollagener Substanz dürfte wohl eine große Seltenheit darstellen, sie ist noch erklärungsbedürftig.

6. Das Verhalten der Bindegewebsfibrillen in pathologischen Prozessen am Knorpel.

Über dieses Kapitel soll nicht in vollem Umfang berichtet werden, weil eine ausführliche Erörterung zur Darstellung einer „Knorpel-pathologie“ führen würde, was hier nicht beabsichtigt ist. Wir wollen vielmehr versuchen, die am gesunden Knorpel gewonnenen Ergebnisse über die Gliederung der Bindegewebsfibrillen in der Knorpelgrundsubstanz unter einigen pathologischen Bedingungen in vergleichender Weise zu studieren.

Es ist schon erwähnt worden, wie sich hyaliner Knorpel verhält, insbesondere welche Veränderungen in seiner sog. Grundsubstanz eintreten, wenn dieser Knorpel einem langsamen Abbauprozess unterzogen wird. Wir haben die eigentümlichen gitter- und haarnetzähnlichen pericellulären Faserstrukturen, die z. B. während der enchondralen Verknöcherung auftreten, kennen gelernt und sagten schon, daß eine „Demaskierung“ der Knorpelfäserchen sehr leicht auftreten könne. Unsere Untersuchungen über den Abbau kleiner Knorpelwürfel durch affrontierte gezüchtete Fibroblastenkolonien in Gewebekulturen haben gezeigt, daß eine der ersten Veränderungen, die unter pathologischen Bedingungen am Knorpel auftritt, durch den Verlust der Metachromasie und somit durch den Schwund des Chondromucoids dargestellt wird. In selten reiner Form trifft man alle Stufen dieses Untergangs von hyalinem Knorpel im Verlauf einer generalisierten *Chondromalacie*, die von

ALTHERR (1936) aus dem v. MEYENBURGSchen Institut beschrieben worden ist; dieser Fall zeigte an allen Körperknorpeln gleichwertige Veränderungen, die Erweichung und Schwund des Knorpels verursachten. Über degenerative Prozesse wie Verquellung, Zerklüftung der Grundsubstanz, Asbestentartung usw., die hierbei angetroffen werden, will ich nicht eingehen; für unsere Betrachtung ist nur folgendes wichtig:

In den tieferen Schichten der Gelenkknorpelgeschwüre dieses Falles zeigte die Grundsubstanz neben einer starken Zerklüftung und einem lückenartigen Untergang die deutliche „Demaskierung“ des fibrillären

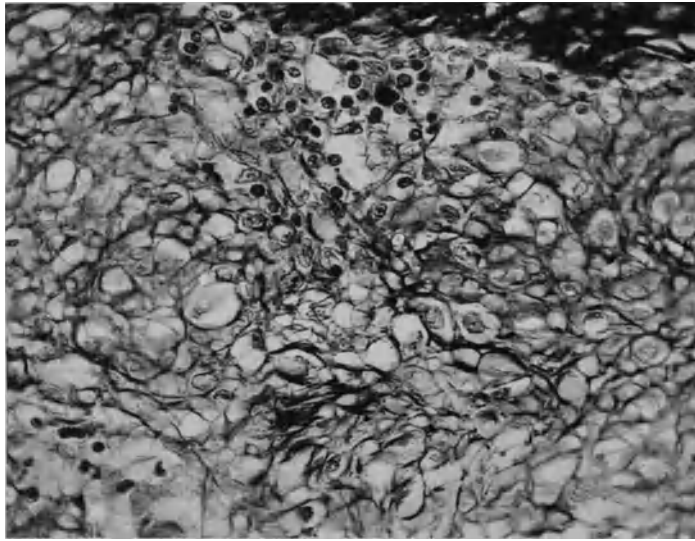


Abb. 21. Chondromalacie (Fall ALTHERR): ausgedehnte „Demaskierung“ der Knorpelfasern bei Abbau der Knorpelgrundsubstanz im Bronchialknorpel; geringe entzündliche Infiltration oben im Bild. Azanfärbung. Leitz Oc. 5 \times , apochr. 4 mm.

Gerüsts, „wobei die Fibrillen entsprechend der normalen Fibrillenlagerung im Gelenkknorpel senkrecht zur Knorpelknochengrenze verlaufen“. Diese interessante Beobachtung wird durch Abb. 11 der Arbeit ALTHERRS in glänzender Weise veranschaulicht. Auch hier geht der Prozeß mit einem Abbau des Chondromucoids einher, die Knorpelgrundsubstanz verliert ihre typischen färberischen Eigenschaften, gleichzeitig kommen die Fasern des Gerüsts wieder zum Vorschein¹. Dieser resorptive Ab- und Umbau wird teilweise durch entzündliche Vorgänge eingeleitet und gefördert; ganz besonders lehrreiche Bilder finden sich im Bereich des Bronchial- und Trachealknorpels (Abb. 21); hier geht unter dem Einfluß einer chronischen Entzündung der Knorpel in derselben Weise zugrunde wie unter der resorbierenden Wirkung einer starken Fibroblastenkolonie; in diesem Zustand ist kein Chondromucoid mehr darstellbar, die Knorpelzellen schwellen an, sie verfetten und zerfallen oder differenzieren sich; die pericellulären Fasergitter werden wieder sichtbar, die ganze Grundsubstanz bildet ein Maschenwerk von verschiedener

¹ Für das in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellte Material soll hier Herrn Prof. v. MEYENBURG bestens gedankt werden.

Dichtigkeit und wandelt sich in ein bindegewebiges Gerüst um, das bald durch keine Merkmale von einem gewöhnlichen kollagenen Fasergerüst unterschieden werden kann; es ist bemerkenswert, wie wenig die Entzündungszellen an der Gerüstbildung beteiligt sind. Sicher ist, daß ein

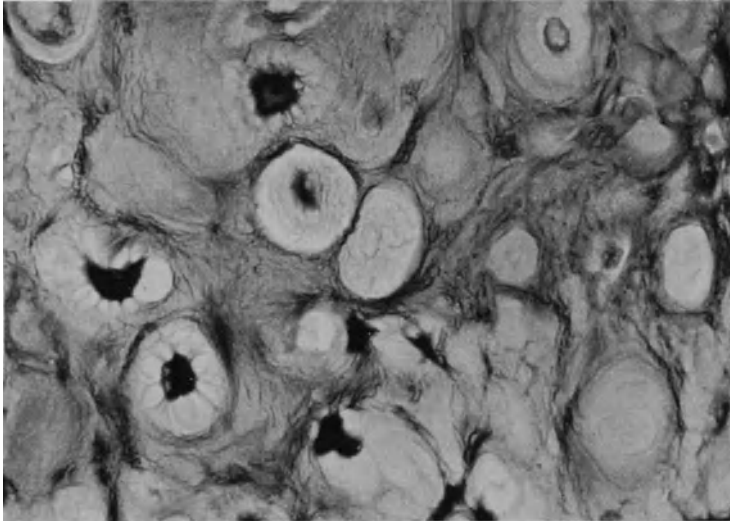


Abb. 22. Chondrom: Knorpel-Kapselschicht wird wieder fibrillär; Beginn einer „Demaskierung“ der Fibrillen in der Grundsubstanz. Silber-Toluidinblau. Leitz Oc. 8 ×, apochr. 4 mm.

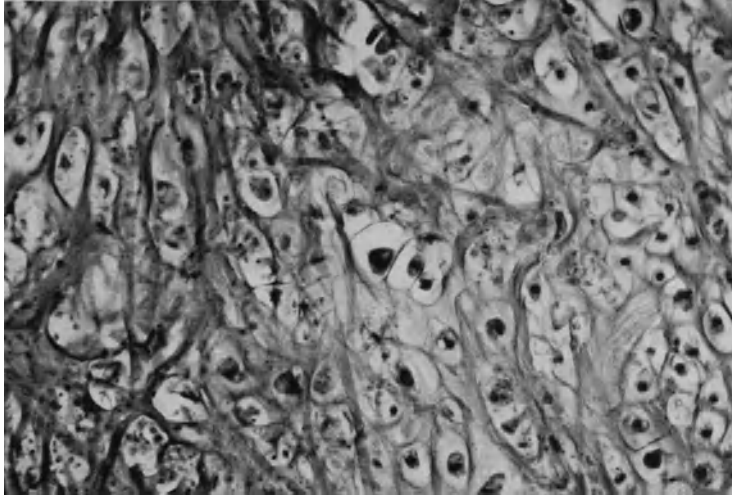


Abb. 23. Chondrosarkom: allmähliche Knorpelbildung aus grobgefaserem Netz. Fortschreitende „Maskierung“ der Faserbündel (rechts); es entwickeln sich „Knorpelkapseln“ durch Absonderung von Chondromucoid. (Die scharf eingestellten Ränder der Knorpelzellen in der Mitte sind im Originalpräparat rosa-violett.) Silber-Toluidinblau. Leitz Oc. 5 ×, apochr. 4 mm.

großer Teil der in solchen „Narben“ anzutreffenden Fibrocyten entdifferenzierte Knorpelzellen sind.

Durchaus ähnliche Verhältnisse werden des öfteren in *Geschwülsten*, die mit Knorpelbildung einhergehen, beobachtet; nicht nur in Mischgeschwülsten der Parotis oder der Brustdrüse, sondern in Myxochondrome

oder in Chondrosarkomen lassen sich lehrreiche Bilder gewinnen, wo alle Übergänge von fertigem hyalinem Knorpel zu mehr oder weniger dichtem Bindegewebe und umgekehrt sichtbar sind. Diese Prozesse sind außerordentlich reversibel; plötzlich erscheinen in der Umgebung der großen Knorpelzellen wieder die pericellulären Fasernetze, ohne sichtbaren Grund verschwindet das Chondromuroid, der Knorpel wird aufgelöst (Abb. 22), wobei die „Grundsubstanz“ wieder faserig erscheint. Andererseits kann eine zunächst deutlich faserige Grundsubstanz plötzlich eine gewisse Aufquellung erfahren, die Faserbündel werden wolkig, unregelmäßig darstellbar, es tritt eine mucoide Umwandlung ein. Hier wie im Verlauf der normalen Knorpelbildung entwickelt sich der metachromatische chondromucoide Stoff nicht etwa irgendwo in der Intercellularsubstanz, sondern immer wieder zuerst an der Oberfläche der sich abrundenden Zellen (Abb. 23) und maskiert die feinen pericellulären Fasernetze, um schließlich rasch in die übrigen intercellulären Bezirke zu diffundieren. Diese pathologische Knorpelbildung geht nach denselben Aufbauregeln vor sich, wie im Verlauf der Ontogenese.

Hier wie dort stellt das Chondromuroid das Bindemittel des Knorpelgewebes dar und ist als Zellprodukt anzusehen. Der Verlauf der „Maskierung“ und „Demaskierung“ wird durch die Anwesenheit oder den Mangel (Abbau) der Chondroitinschwefelsäure in weitgehendem Maße beeinflusst. Diese Tatsache geht aus einem interessanten Versuch von FAURÉ-FRÉMIET (1933) eindeutig hervor; wenn man Chondroitinschwefelsäure auf eine Kollagenlösung einwirken läßt, entsteht eine neue Substanz, die durch metachromatische Eigenschaften gekennzeichnet ist und an der eine leichte Mucinreaktion zu beobachten ist. Dabei bindet sich die Säure an das Kollagen, nicht im chemischen Sinne, sondern sie wird adsorbiert und verursacht eine Quellung der Fasern; allerdings genügt diese Kombination, um eine Maskierung der Fasern und das Auftreten der Metachromasie zu veranlassen. Es würde deshalb genügen, daß eine Bindegewebszelle Chondroitinschwefelsäure liefert, um sie zur Knorpelzelle — wenigstens in Potenz — zu stempeln.

V. Schlußwort.

In dieser in mancher Hinsicht sehr subjektiv gehaltenen und auf eigenen Beobachtungen fußenden Studie ist der Versuch unternommen worden, die modernen Gesichtspunkte über die Genese und die weiteren Umwandlungsmöglichkeiten der Bindegewebsfibrillen zu erörtern. Wir haben zu zeigen versucht, daß man hierbei vielmehr als man es früher getan hat an selbständige oder unter einem Zelleinfluß sich vollziehende Umwandlungen der „intercellulären Masse“ denken muß. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Bindegewebszellen sich maßgebend an dem Aufbau der Masse, wo die Fibrillenbildung vor sich geht, beteiligen; eine „formative Tätigkeit“ dieser Zellen muß aber nicht als unbedingt an die Lieferung einer unmittelbaren „Vorstufe des Kollagens“ gebunden betrachtet werden. Das Protoplasma spielt bei dieser Betrachtung nicht die Rolle einer lebenden Masse, die dieses Leben durch Umbildung seiner Substanz der intercellulären Masse überträgt; sondern

es vermag unter geeigneten Bedingungen Stoffe zu liefern, durch welche die Umformung der eiweißhaltigen intercellulären Masse oder Flüssigkeit ermöglicht wird.

Wir wissen nicht, welche Stoffe die Bindegewebszellen liefern, wahrscheinlich sind sie komplizierter Art und es ist auffallend, daß Beweise einer verstärkten Tätigkeit dieser Zellen in zahlreichen Fällen, wo sehr reichliche Fasersubstanz gebildet wird, nicht zu erbringen sind, wie viele Beispiele gezeigt haben. Dies soll nur veranschaulichen, wie kompliziert die Verhältnisse hier liegen. Die sog. „Grundsubstanz“ des Bindegewebes kann, mit NAGEOTTE, als ein „albuminoides Koagulum“ betrachtet werden, in welchem physikalisch-chemische Umsetzungen unter dem Einfluß der darin enthaltenen Zellen (lebende Masse) vor sich gehen; die Stoffwechselprodukte der Zellen ändern dieses eiweißreiche Substrat je nach dem Bedarf, sie können es zur faserigen Gerinnung (Gelzustand) oder auch zur Verflüssigung (Solzustand) bringen. Die ganz besondere Wandelbarkeit der bindegewebigen Masse kann durch die Eigenart ihrer micellaren Struktur erklärt werden, wobei man immer daran denken muß, daß im lebenden Organismus ein Gleichgewichtszustand vielmehr kinetischer als statischer Natur ist: „Die lebende Materie ist durch ihre Wandelbarkeit gekennzeichnet“ (»Un système matériel vivant est caractérisé par son instabilité« NAGEOTTE).

Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren¹.

Von

P. LENČE-Zagreb.

Mit 6 Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Schrifttum mit Ausnahme der Literaturangaben, die in den Krankheitsfällen zitiert sind	48
Einleitung	50
I. Ursprung des Pigmentes	50
II. Welche Zellen bilden das Pigment?	51
III. Lokalisationen primärer Melanome	52
1. Primäres Melanom des Zentralnervensystems	53
Eigener Fall S. 58. — Vergleich mit den bekannten Fällen S. 59.	
2. Primäres Melanom der Leber und Gallenwege	61
a) Leber S. 61. — b) Gallenwege S. 62.	
Eigener Fall.	62
3. Primäres Melanom der Mundhöhle.	66
Eigener Fall.	69
4. Sonstige Lokalisationen primärer Melanome	72
IV. Entstehungsmöglichkeiten	79
1. Hauptauffassungen	79
2. Atavismuslehre	87
3. Schlußfolgerungen	90

Schrifttum.

(Außer den Literaturangaben, die in den Krankheitsfällen zitiert sind.)

- BABÉS: Melanotisches Pigment in der Vagina. Rev. franç. Gynéc. **14** (1923). Zit. SCHILLER.
BACHER: Pathologische Pigmentationen. Arch. f. Dermat. **21**, 35.
BORST: Die Lehre von den Geschwülsten.
BOSTROEM: Chorionepitheliom. Beitr. path. Anat. **76** (1927).
BRECHET: Pigmentbildung. Journal de la physiologie par Magendie, 1821. T. 1. Zit. JOCH. SCHMIDT.
BRONIATOWSKI: Über das Pigment der Pia im Bereich der Medulla oblongata. Inaug.-Diss. Zürich. Zit. KAUFMANN, Lehrbuch S. 1429.
BRUCH: Pigmententstehung. Inaug.-Diss. Zürich 1888. Zit. TORGLER.
BRUNS: Die Geschwülste des Nervensystems, S. 20. Berlin 1897.
CHURCHMANN: Melano-Sa Recti. Amer. J. med. Sci. **155**, 639 (1918). Zit. GOLDBLATT.
CROUZON: Schleimhautpigmentation. Bull. Hôp. **1912**, 647.
DIETRICH: Ein Beitrag zur Statistik und Bedeutung der melanotischen Geschwülste. Arch. klin. Chir. **35** (1887).
DRESSLER: Zit. TREUBERG.
DUFOUR-ALRADO: Schleimhautpigmentation. Bull. Hôp. **1912**, 509.

¹ Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Zagreb. Vorstand: Prof. Dr. S. SALTJKOW.

- FISCHEL: Mundschleimhautpigmentation. Ref. Wien. klin. Wschr. **1924 I**, 683.
- GRUND: Über diffuse Ausbreitung von malignen Tumoren, besonders Gliosarkome in den Leptomeningen. Z. Nervenheilk. **31** (1906).
- HERZOG: Über Melanosarcoma ovarii. Z. Geburtsh. **80** (1918).
- Über die Bedeutung der Gefäßwandzelle in der Pathologie. Klin. Wschr. **1923 I**, 684, 735.
- HUECK: Die pathologische Pigmentierung. Handbuch der allgemeinen Pathologie von KREHL-MARCHAND, Bd. 3.
- JÄGER: Die Melanose des Pferdes. Virchows Arch. **198** (1909).
- JÜRGENS: Über Impfungen von Sarcoma melanoticum carcinomatodes. Dtsch. med. Wschr. **1895**.
- KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1922.
- KÖLLIKER: Woher stammt das Pigment in Epidermisgebilden? Anat. Anz. **1887**, 483.
- Über Pigmentzellen in der Pia. Handbuch der Gewebslehre, Bd. 2, S. 832. 1896.
- KROMAYER: Dermat. Z. **3**.
- LABHARDT: Melanosarcoma vulvae. Gynäk. Rdsch. **23** (1915).
- LAËNNÉC: Bull. Fac. Méd. Paris **1806**, No 2.
- LORTAK: Zit. STREMPPEL.
- LUBARSCHE: Über gefärbte warzige Muttermäler in der Haut von Eierstocksembryonen. Virchows Arch. **285**, 197 (1932).
- MASSON: Les Tumeurs. Paris **1923**.
- MEIER, P.: Über Melanome der äußeren Genitalien. Arch. Gynäk. **85**, 512.
- MEYER, ROB.: Die pathologische Anatomie der Gebärmutter. HENKE-LUBARSCHE' Handbuch, Bd. 7/1, S. 387.
- MOHNIKE-HEYMANN: Über Pigment in der Arachnoidea spinalis. Zit. Virchows Arch. **16**, 791 (1859).
- NOWAK: Kritische Beiträge zum primären Melanosarcoma ovarii. Arch. Gynäk. **112**, 183 (1920).
- OBERNDORFER: HENKE-LUBARSCHE' Handbuch: Pathologische Anatomie des Darm-schlauches.
- OLBERT: Rezidiv eines Melanoms nach 24 Jahren. Wien. med. Presse **1906**, 11.
- PERTZ, EDITH: Scheinbar primäres Melanom des Dünndarmes. Arch. klin. Chir. **139** (1926).
- PETIT, G.: Le naevus mél. des muscles du coeur et des vaisseaux. Bull. Soc. centr. Méd. vét. **68**, 398. Zit. KRAUSE: Erg. Path. **22**, 1.
- REICHE: Abhandlungen über Melanoplakien der Mundschleimhaut. Med. Klin. **1924 I**.
- RIBBERT: Über das Melanosarkom. Beitr. path. Anat. **21**, 471.
- Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1901, S. 501—510.
- Geschwulstlehre, 1914. S. 319.
- RINDFLEISCH: Über diffuse Sarkomatose der weichen Hirn- und Rückenmarkhäute. Dtsch. Z. Nervenheilk. **26**.
- RIX: Die Melanose der Kälber. Virchows Arch. **281** (1931).
- RÖSSLE: Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Z. Krebsforsch. **2** (1904).
- SCHILLER, W.: Über melanotisches Pigment im Scheidenepithel. Arch. Gynäk. **149**, 694.
- SCHNACKERS: Frankf. Z. Path. **3** (1909).
- SOLDAN: Zit. MASSON.
- STOECKENIUS: Die Lehre vom weichen Muttermal. Erg. Path. **21**, 1.
- STREMPPEL-AMRUZZI: Über Pigmentflecke in der Mundschleimhaut. Dermat. Z. **41**, 355 (1924).
- TORGLER: Abhandlungen über Melanosarcoma vulvae. Mschr. Geburtsh. **11**.
- TREUHERZ: Zur Kenntnis der melanotischen Tumoren. Z. Krebsforsch. **18**, 73 (1921).
- VIRCHOW: Über Pigmente. Virchows Arch. **1**, 1.
- Onkologie, Bd. 2, S. 225.
- VOSSIUS: Mikrochemische Untersuchungen über den Ursprung des Pigments in melanotischen Tumoren des Auges. Graefes Arch. **31** (1885).
- WALTER: Ein Fall von primärem Melanosarkom der Orbita. Klin. Mbl. Augenheilkunde **1893**.
- WEIDENREICH: Die Lokalisation des Pigments und ihre Bedeutung in der Ontogenie und Phylogenie der Wirbeltiere. Z. Morph. u. Antrop. **1912**.
- WIENER: Melanosarcoma vulvae. Arch. Geburtsh. **82**, 521 (1907).

Einleitung.

Die melanotischen Tumoren sind durch ihre bräunlich schwarze Farbe gekennzeichnet und als solche haben sie schon längst die Aufmerksamkeit der Pathologen auf sich gelenkt. Man findet diese Erkrankung schon bei HIPPOKRATES erwähnt. Bis zur neuesten Zeit herrschte jedoch keine Einheitlichkeit in der Auffassung dieser Neubildung. Die meist vertretene Ansicht, es handelt sich um eine Dyskrasie, bei welcher der krankheitbildende Stoff auf diese besondere Weise aus dem Körper ausgeschieden wird, besteht schon seit dem Altertum.

Der erste Kliniker, der sich mit dieser Erkrankung intensiver befaßt hatte, war LAËNNEC. Mit dem Einführen des Ausdruckes *Melanose* wollte er Ordnung in der Nomenklatur schaffen. Mit dem Satz: »La melanose est une des espèces de cancer les moins comuns« gliederte er diese Erkrankung den malignen Neubildungen an. Zur selben Zeit hatte auch DUPUYTREN ähnliche Entdeckungen gemacht; es kam sogar zu einem Streit zwischen den beiden Gelehrten über die Frage, wer von ihnen als erster zu dieser Erkenntnis gekommen war.

In Deutschland herrscht zu jener Zeit noch überall der Ausdruck *Markschwämme*, bis MÜLLER diese Neubildung als Carcinoma melanodes bezeichnete. Der Ausdruck *Melanome* wurde zuerst in England im Jahre 1836 von CARSWELL gebraucht. Den Ausdruck *Melanosarcoma* finden wir erst bei STROHMAYER (J. SCHMIDT).

Mit dem Fortschritt der Wissenschaft ist man auch in die Natur dieser Erkrankung näher eingedrungen. Es sind folgende Fragen erörtert worden: 1. Ursprung und Natur des Pigmentes. — 2. Natur der Pigmentzellen. — 3. Entstehungsort melanotischer Geschwülste. — 4. Ihre Entstehungsweise.

Im folgenden werden wir im wesentlichen die letzten zwei Fragen erörtern, während die übrigen nur soweit berücksichtigt werden, als nötig ist, um ein vollständiges Bild zu geben.

I. Ursprung des Pigmentes.

1. Zu Beginn der Forschungen auf diesem Gebiet dachte man, das melanotische Pigment entstehe aus dem Hämoglobin. So war dies die Meinung BRECHETS (1821), bei dem es sich aber um einen melanotischen Tumor mit Blutextravasaten handelte. v. KÖLLIKER (1852) verlegte den Bildungsort des Pigmentes in die Cutis, von wo aus es in die Oberhaut gelange. DRESSLER (1860) wollte mit dem positiven Ausfall der Eisenreaktion dies bestätigen, ebenso VOSSIUS (1885) und WALTER (1893), obwohl sich VIRCHOW schon 20 Jahre vorher entschieden dagegen ausgesprochen hatte.

2. JÜRGENS vertritt die Ansicht, es bestehen besondere pigmentbildende Coccidien, die diese Neubildungen hervorrufen.

3. Die Melanine sollen mit den Abnutzungspigmenten identisch sein und aus Lipoiden entstehen (BRUCH).

4. Schon VIRCHOW sah in der Melaninproduktion eine spezifische Zellfunktion. MEYROWSKI (1904) hat bewiesen, daß der Nucleolus die Substanz liefert, aus welcher das Melanin entsteht; RÖSSLE behauptet,

das melanotische Pigment entstehe aus übermäßiger Produktion der Nucleolarsubstanz.

Um 1904 herum war dies die allgemeine Auffassung. Heute verstehen wir unter dem Ausdruck Melanin ein Pigment, das selbständig in den Zellen gebildet wird, weder ein Hämoglobinderivat, noch ein Abnutzungspigment ist und sich mikrochemisch von den beiden unterscheiden läßt.

Nachdem man über die Natur des Pigmentes einige Klarheit erhalten hatte, wurde der Schwerpunkt des ganzen Streites auf eine andere Frage verlegt:

II. Welche Zellen bilden das Pigment?

Schon der Gründer der Cellularpathologie — VIRCHOW — hat sich mit dieser Frage eingehend befaßt. Er hat die morphologische Verschiedenheit der melanotischen Tumoren ins Auge gefaßt: einige sind von alveolärem Bau, bestehen aus rundlichen oder ovalen Zellen, andere wieder aus Bündeln spindelförmiger Zellen; man könnte also von Melanosarkom und Melanocarcinom sprechen. Eine besondere Form, die zwischen diesen beiden Extremen steht und sich klinisch als wenig infiltrierend zeigt, benannte er Melanom. Von einem großen Teil seiner Zeitgenossen (BILLROTH, PAGET) wurde diese Einteilung angenommen.

BORST dagegen vertritt 1897 den Standpunkt, daß sich melanotische Tumoren nur aus Bindegewebszellen entwickeln und daß es sich demnach stets um Melanosarkome handelt. Die Entstehung aus pigmentierten Epithelien ist nach seiner Meinung ausgeschlossen. Die verschiedenen histologischen Bilder sind nur Zeichen verschieden ausgebildeter Anaplasie: In den Melanosarkomen des Auges ist die Anaplasie nur angedeutet (lange, spindelförmige dichotomisch gespaltene Zellen), bei den Melanosarkomen der Haut sieht man aber stärkere Anaplasie (große, rundlich-ovale, polygonale Zellen).

Entgegengesetzter Meinung war UNNA (1893). Er behauptet, daß alle Hautmelanome aus den Naevi pigmentosi entstehen, diese seien aber nichts anderes als von der Epidermis versprengte, im Corium liegende Zellanhäufungen. Aus diesen Zellen resultierende Neubildungen seien nun echte Carcinome. Schon DURANTE hat früher dieselbe Meinung geäußert, sie blieb aber ganz unbeachtet. Bis zu 1895 stand auch UNNA ziemlich vereinsamt da, doch mit der Zeit gewann seine Anschauung immer mehr Anhänger unter den Pathologen, die nun ins andere Extrem fielen.

RIBBERT hat die Anschauung BORSTS abgeändert. Er behauptet, die Melanome entstehen aus einer besonderen Art von Zellen, aus den sog. Chromatophoren. Diese sind zwar mesenchymalen Ursprunges, aber nicht identisch mit den Bindegewebszellen von BORST. Im mikroskopischen Präparat sieht man nicht immer typische Chromatophoren, besser sind Zupfpräparate. Die Chromatophoren sind nun teilweise sternförmige, teilweise rundliche und spindelförmige Zellen. Die spindelförmigen sehen nicht wie Bindegewebszellen aus, sondern sind länglich, bandförmig, oft dichotomisch verzweigt. Es sind dies junge Chromatophoren, welche nur wegen der Wachstumsrichtung etwas modifiziert sind. Sie dürfen nicht als sarkomatöse Zellen gedeutet werden. Ebenfalls

kann man auch die runden Zellen von den sternförmigen ableiten, wenn man annimmt, daß dies alte, mit Melanin vollgestopfte Zellen, im Ruhestadium sind.

Die Melanome der Haut zeigen alveolären Bau. Man sieht die Septa, welche aus rundlichen, ovalen, meist stark pigmentierten Zellen bestehen. Dazwischen aber liegen kleine Pigmentzelleninseln. Man darf aber dieses Bild nicht als Carcinom deuten, denn es ist nur infolge der besonderen Wachstumsverhältnisse entstanden:

1. entweder deshalb, weil der Tumor in die Lymphspalten hineinwächst,

2. oder weil der Tumor auf freier Oberfläche wächst. Das Gerüst bilden da die neugebildeten Gefäße, um sie herum sind aber die Zellen wegen besserer Ernährung stärker entwickelt und stärker pigmentiert.

Aus diesen Gründen lehnt RIBBERT die Ausdrücke Melanosarkom und Melanocarcinom ab. Am besten scheint ihm der Ausdruck Chromatophroma zu sein oder eventuell Melanoma.

Die Tatsache, daß Melanome oft aus den Hautnaevi entstehen, hat in die Frage über den Ursprung der Pigmentzellen keine Klarheit gebracht, sondern nur das ganze Problem auf dieses Gebiet verlegt und bis heute ist es noch nicht aufgeklärt. Nur soviel steht allerdings fest, daß es jedenfalls Zellen besonderer Art sind und daß wir gewissermaßen von einem besonderen Gewebe sprechen können. Wie bei jeder Zellenart gibt es auch hier Fälle von exzessivem Wachstum; das sind dann die nun zu besprechenden melanotischen Tumoren.

Wir werden im weiteren die Bezeichnung *Melanom* als Sammelnamen für alle melanotische Tumoren benutzen, hingegen den Namen *Melanosarkom* nur da gebrauchen, wo der bindegewebige Ursprung des Tumors einwandfrei zu sein scheint.

III. Lokalisation primärer Melanome.

Die alten Theorien über die Pigmentbildung lassen die Möglichkeit zu, daß eine melanotische Geschwulst überall entstehen kann. Doch sind die Beweise zugunsten der spezifischen Melaninproduktion in besonderen Zellen zu stark, um das man an diesen Theorien festhalten könnte.

Nach den Auffassungen sowohl von BORST als von UNNA befinden sich primäre Melanome nur auf der Haut und im Auge, wo sich melanotische Zellen befinden. Es erschienen zwar in der Literatur immer mehr Beschreibungen primärer Melanome innerer Organe, doch waren die meisten Pathologen der Meinung, es seien das nur Metastasen unbemerkt gebliebener Haut- oder Augenmelanome.

RIBBERT hat später diese Fälle auf folgende Weise erklärt: Seine Chromatophoren seien keine fixe Zellen, sondern können in verschiedene Organe einwandern und dort zum Ausgangspunkt von Neubildungen werden. Nach BAB soll es physiologische Reize geben, die eine solche Wanderung auslösen können. Er vergleicht dies mit der Wanderung der Pigmentkörner in den retinalen Pigmentzellen, was jedoch nicht zutreffend sein dürfte, da es sich im Auge nur um Pigmentkörnerwanderung in den Zellen handelt. Diese Erklärung RIBBERTS fand keinen Anklang.

Die meisten Pathologen betrachten diese Zellen nur als ein Transportmittel, ohne irgendwelche Vermehrungs- und Pigmentproduktionsfähigkeit.

Will man nach alledem die primäre Entstehung melanotischer Tumoren innerer Organe für möglich halten, so muß man vorher den Beweis erbringen, daß sich pigmentbildende Zellen auch normalerweise in ihnen befinden.

Ich habe nun alle diesbezüglichen Veröffentlichungen gesammelt, um mit ihnen drei Fälle aus unserem Pathologisch-anatomischen Institut zu vergleichen.

1. Primäres Melanom des Zentralnervensystems.

MOHNIKE (1859), ein Arzt in Niederländisch-Indien, hat beim Sezieren von Javanern in der Arachnoidea immer schwarzes Pigment gefunden. Es lag in kleinen, zwischen den Bindegewebsfasern der Arachnoidea liegenden Zellen. Ebenfalls hat auch VIRCHOW öfters Pigmentzellen in den weichen Hirnhäuten beobachtet. Er erwähnt auch, daß schon VALENTIN besondere Pigmentramifikationen, die der Arachnoidea im Cervicalabschnitt eine schon makroskopisch bemerkbare schwärzliche Farbe verleihen, beschrieben hat. Auch die alten Lehrbücher von ROKITANSKY, VIRCHOW, STRÖBE und KÖLLIKER haben den Befund pigmentierter Zellen in den weichen Hirnhäuten als ein physiologisches Vorkommen beschrieben. Die Prädilektionsstellen sind: die Oblongata, Pons und Basis cerebri bis in die Fossa Sylvii hinein (KÖLLIKER). Nach VIRCHOW findet man das bei jedem erwachsenen Menschen kaukasischer Rasse.

Die Zellen sind entweder stern- oder spindelförmig und diffus hellbraun pigmentiert.

Es ist nun klar, daß diese Zellen bei hochgradigem Wachstum den Keim für melanotische Neubildungen liefern können. In den veröffentlichten Fällen sieht man auch öfters Hyperpigmentationen neben echten Tumoren, mit allen Zwischenstufen. Trotz diesen Befunden sagt BRUNS noch 1899, daß primäre Melanome nur im Auge und in der Haut vorkommen. Auch BORST erwähnt in seinem Lehrbuch 1902 keine primären Melanome des Zentralnervensystems. Immer weitere Mitteilungen haben jedoch die Kritik ausgehalten und heute ist das primäre Vorkommen melanotischer Tumoren im Zentralnervensystem allgemein anerkannt.

Nachstehend sind die bisher bekannten Fälle zusammengestellt:

1. VIRCHOW [Virchows Arch. 16 (1859)]; (30)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: An der Oberfläche der rechten Hemisphäre Pigmentflecke. Basis cerebri, pons, cerebellum, med. spin. stellenweise diffus, stellenweise circumscrip tumurös verändert; greift nicht auf die Hirnsubstanz über, sondern nur auf die Spinalnerven. Haut, Augen: o. B.; *Histologischer Bau*: Wenig pigmentierte Stellen zeigen nur stellenweise vergrößerte Bindegewebszellen. Stärker pigmentierte Stellen: 1. kleine, runde, granuliert Zellen, 2. Spindelzellen, in Bündel geordnet. Stellenweise bilden sie Zellmünten um die Gefäße.

2. ROKITANSKY (1861); (14)jähriges Mädchen; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Die weichen Hirnhäute an der Basis cer. und medulla spinalis ebenso auch das Ependym grauschwarz; *Andere Pigmentanomalien*: Zahlreiche Naevi; *Histologischer Bau*: Die Pialgefäße von Zellmünten umgeben. Zellen: 1. kleine spindelförmige, 2. große, lange, verästelte.

3. OBERNDORFER [Erg. Path. 12, 479 (1903)]; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Basis cer. schwarz, in der Corticalsubstanz, Corp. str. und Thalami symmetrische Flecke; *Andere Pigmentanomalien*: Die Haut „getigert“.

4. STOERK (Wien. klin. Wschr. 1904, 185); (31)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Am Dach des IV. Ventrikels ein Tumor. Die Pia besonders an der Basis mit Tumorknötchen besät; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: An den Rückenmarkshäuten schwarze Flecke; nur an der Cauda tumorös verändert; *Histologischer Bau*: Übergänge von gewöhnlicher Hyperplasie bis zu blastomatösem Wachstum. Polymorphe, vorwiegend spindelige Zellen. Zellmäntel um die Gefäße.

5. POL [Beitr. path. Anat. 7, Suppl., 737 (1905); (59)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Die weichen Hirn- und Rückenmarkshäute diffus tumorös verändert. Stellenweise Übergänge auf die Nervensubstanz; *Andere Pigmentanomalien*: Mehrere Naevi, einer zeigt malignes Wachstum. Metastasen: Leber, Herz, Testis; *Histologischer Bau*: Zellmäntel, aus mehr spindelförmigen Zellen. An Stellen, wo diffuses Wachstum vorwiegt: plumpovale Zellen. (Zu schnelles Wachstum.)

6. GRAHL [Beitr. path. Anat. 39 (1906)]; Neugeborenes; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Symmetrische Flecke im Hirn und Kleinhirn; *Andere Pigmentanomalien*, Großer Schwimmhosennaevus; *Histologischer Bau*: Das pigmentierte Gewebe destruiert die Hirnsubstanz nicht, sondern die Zellen sind in das normale Gewebe wie eingelagert. Im Pons sind die Gefäße von kubischen Zellen umgeben. Daneben gibt es auch Spindelzellen.

7. MINELLI [Virchows Arch. 183 (1906)]; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Tumorknoten im Gyrus front. und paracentralis. Keine Verbindung mit der Pia; *Andere Pigmentanomalien*, Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Überall Zellmäntel um die Gefäße. Zellen: 1. im Zentrum runde und polymorphe, 2. sonst spindelförmige, weniger pigmentierte.

8. ESSER [Dtsch. Z. Chir. 32 (1907)]; (32)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Tumor an der Pia im I. und II. cervicalen Segment; greift nicht auf die Marksubstanz über; *Andere Pigmentanomalien*: Ein gutartiger Naevus. Augen, Hirn o. B.; *Histologischer Bau*: Spindelzellenbündel. Stellenweise auch runde und polymorphe Zellen. Verbindung mit Gefäßen nicht erwähnt.

9. HIRSCHBERG [Virchows Arch. 186, 229 (1906)]; (67)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Mitten im Rückenmark vom XI. thorakalen bis I. lumbalen Segment melanotischer Tumor, so daß die Marksubstanz nur in Form einer Schale erhalten ist. Daneben noch sechs linsengroße Knötchen; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Zellmäntel; Bündel aus 1. spindelförmigen, unpigmentierten Zellen, 2. spindelförmigen und verästelten sternförmigen pigmentierten Zellen.

10. BOIT [Frankf. Z. Path. 1 (1907)]; (51)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: An der Außenseite der Dura l. in der Höhe des VIII. thorakalen Segments ein 4 cm langer Tumor, 2. etwas tiefer eine Zone mit braunen Flecken, 3. tiefer wieder ein Tumor. Leptomeningen frei; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Metastasen*: Milz, Leber; *Histologischer Bau*: Der unterste Tumor zeigt von der Peripherie gegen das Zentrum hin: a) eine Schicht von alveolärem Bau, vorwiegend spindelförmige Zellen, b) alveolär gebaute, vorwiegend bindegewebige Schicht, c) im Zentrum Bündel grobpigmentierter, runder und polymorpher Zellen. Der oberste Tumor ähnlich, doch sind hier schon in der äußeren Schicht Zellmäntel; alveolärer Bau tritt zurück.

11. THOREL (Münch. med. Wschr. 1907 I, 15); (43)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Die weichen Hirnhäute an der Basis und Oblongata schwarz verfärbt; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Teilweise diffuse, teilweise knötchenförmige braune Stellen in den weichen Hirnhäuten; *Andere Pigmentanomalien*: Haut, Augen o. B.; *Histologischer Bau*: Zellmäntel um die Gefäße. Bündel spindelförmiger Zellen, darunter auch runde und polygonale Zellen. Kein Übergang auf die Marksubstanz, nur die in die Tiefe ziehenden Gefäße haben Zellmäntel.

12. LINDBOOM [Hygiea (Stockh.) 74, 198 (1912)]; (45)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Pflaumengroßer Tumor an der Innenfläche der Dura in der Höhe des I.—III. cervicalen Nerven. Keine Verwachsung mit der Pia oder den Nerven; *Andere Pigmentanomalien*: 8 gutartige Naevi; *Histologischer Bau*: Im retikulären Stroma sieht man 1. große polygonale und runde, 2. schmale spindelförmige Zellen. Stellenweise perivasculäre Anordnung. Mit der Pia nur kleine Verwachsungen.

13. BOESCH (Ref. Münch. med. Wschr. 1913, 90); *Makroskopischer Befund am Hirn*: Pigmentiertes Sarcoma fusocellulare des Kleinhirns; daneben bestand Sclerosis multiplex.

14. STERNBERG-SCHOPPER [Frankf. Z. Path. **13**, 95 (1913)]; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Infiltrierendes Melanosarkom des Gehirns und Rückenmarkes; *Andere Pigmentanomalien*: Haut, Augen o. B.; *Histologischer Bau*: Perivaskuläre Anordnung nur in den jüngsten Partien. Zellen: 1. es überwiegen runde, polymorphe, 2. in den jüngsten Partien gibt es auch Spindelzellen.

15. SCHOPPER [Frankf. Z. Path. **13**, 95 (1913)]; (59)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Primäre diffuse Melanosarkomatose der Leptomeningen. Wächst in das Kleinhirn hinein. In der Med. spin. cerv. ein schwarzer Tumorknoten, die Dura ist hier angewachsen; *Andere Pigmentanomalien*: Einige gutartige Naevi; *Histologischer Bau*: Zellanhäufungen gibt es vorwiegend in der Pia. Zellen: 1. hauptsächlich spindelförmige, unpigmentierte, 2. sternförmige große starkpigmentierte. Zellmäntel um die Gefäße; Zellbündel. Im Kleinhirn perivaskuläres Einwuchern.

16. LVA [Arch. f. Psychiatr. **53**, 895 (1914)]; (21)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: 1. schwarze Pigmentationen im Gyrus hippocampi und hypothalamus. 2. Die weichen Hirn- und Rückenmarkshäute diffus melanosarkomatös verändert; hauptsächlich an der Basis; *Andere Pigmentanomalien*: Umfangreiche Naevi; *Histologischer Bau*: 1. Die pigmentierten Zellen sind in die Hirnsubstanz wie hineingelegt, ohne sie zu beschädigen. Nervenfasern laufen normal hindurch. Zellen: oval, rund, stellenweise zu Rosetten angeordnet. 2. An der Basis cerebelli mehr alveolärer Bau und die Zellen sind mehr kubisch-polygonal oder rund. An der Basis gleichmäßige Verteilung der Zellen, an der Konvexität aber in der Form von Anhäufungen. Ins Hirn tretende Gefäße haben Zellmäntel.

17. KRAUS [Virchows Arch. **217** (1914)]; (57)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Pigmentiertes Gliom in Pulvinar nebst multiplen Gliomen; *Histologischer Bau*: Spongioser Bau. 1. Kompaktere Partien bestehen aus spindelförmigen meist pigmentierten Zellen dicht nebeneinander. 2. Andere Stellen zeigen untereinander verfilzte polygonale und spindelförmige Zellen. Spezifische Gliafärbung des Stromas.

18. BERBLINGER [Virchows Arch. **219** (1915)]; (3)monatiges Mädchen; *Makroskopischer Befund am Hirn*: 1. Am Pons sind Pia und Arachnoidea diffus melanosarkomatös verändert. 2. Im Pons ein pigmentiertes Gliom; *Histologischer Bau*: 1. Meist runde Zellen. Perivaskuläre Anordnung nur an den ins Hirn tretenden Gefäßen. Stellenweise das Endothel pigmentiert. 2. Zwischen gewöhnlichen Gliazellen befinden sich pigmentierte Zellen (mangelhaft entwickelte Glia).

19. MACLACHLAN [J. med. Res. Boston **29**, 433 (1914), zit. BJÖRNEBOE]; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Aus den weichen Hirnhäuten stammender, ans Hirn übergreifender Melanosarkomknoten; *Andere Pigmentanomalien*: Umfangreiche Hautnaevi.

20. KOELICHEN [Z. Neur. **31** (1916)]; (25)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Pigmentierter Tumor im Rückenmark (VII.—VIII. cervicales Segment); *Andere Pigmentanomalien*: Auge, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Spindelförmige Zellen. Perivaskuläre Gruppierung. Die Pia sekundär angewachsen; *Anmerkungen*: Daneben bestand Syringomyelie.

21. KIEL [Zbl. Path. **33** (1922)]; (31)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Die Leptomeningen, besonders in den Sulci, dunkel verfärbt; kein Übergang auf die Hirnsubstanz; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Beinahe die ganze Pia von dicht nebeneinander liegenden polygonalen Zellen eingenommen. Auf stark pigmentierten Stellen sind stellenweise auch lange verästelte Zellen vorhanden. Ins Hirn tretende Gefäße haben Zellmäntel.

22. HESSE [Beitr. path. Anat. **7**, 705 (1923)]; (64)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: An der Pia cerebri, Basis cerebelli, Corp. call. am Rückenmark und um die Nerven herum diffuse schwarze Flecke. Im VI. cervicalen und XII. thorakalen Segment stärker ausgebildete Tumorknoten; *Histologischer Bau*: Die Zellen sind vorwiegend spindelförmig, besonders an der Konvexität. Spindelförmige Zellen sind kaum noch pigmentiert. Stellenweise perivaskuläre Anordnung. In der Dura neben den Gefäßen einige Tumorzellen, ohne Verbindung mit den Leptomeningen.

23. MATZDORF [Z. Neur. **81**, 263 (1921)]; (28)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Pia stellenweise, besonders an der Basis, dunkelbraun verfärbt; *Histologischer Bau*: Der Hauptbefund in der Arachnoidea: Zellen 1. meist kleine rundliche, 2. große spindelförmige verästelte. Zellmäntel nur an ins Hirn wachsenden Gefäßen.

24. WEIMANN [Z. Neur. **85**, 508 (1923)]; (27)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn*: 1. Schwarzer Tumor in der linken Hemisphäre. 2. Leptomeningen, besonders

an der Basis cerebelli, Pons und Oblongata, diffus melanotisch; *Andere Pigmentanomalien*: Zahlreiche Naevi, darunter ein maligner. Ohne Metastasen; *Histologischer Bau*: 1. Vorwiegend runde polygonale unpigmentierte Zellen. An anderen Stellen spindelförmige wenig pigmentierte Zellen. Daneben auch Chromatophoren und Makrophagen. Am Rande des Tumors nur perivascularär angeordnet. 2. In der Pia mantelförmig liegende Anhäufungen. Dies sind teilweise Transportzellen, teilweise aber auch aktiv wachsende Zellen. 3. An Prädilektionsstellen circumscripste Anhäufungen.

25. OMODEI-ZORINI [Virchows Arch. **250**, 566 (1924)]; (46)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn*: An der Basis cerebelli schwarzer Tumor. Pia ist daran angewachsen. *Histologischer Bau*: Die zentralen Partien sind zerfallen. Die Peripherie zeigt zwei Schichten: 1. Eine oberflächliche mit der Pia verwachsene, mehr alveolär gebaute, aus polygon und runden Zellen; schlecht pigmentiert. 2. Das alveoläre Stroma verschwindet; mehr Gefäße, perivascularäre Anordnung; gegen das Zentrum hin immer mehr Spindelzellen.

26. NEUBÜRGER [Zbl. Neur. **38**, 480 (1924)]; (54)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Flächenhafte Pigmentierungen an der Konvexität und Basis, vorwiegend der vorderen Hälfte des Hirns. In den Lob. front. je zwei Tumoren; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Die Rückenmarkshäute mit $\frac{1}{2}$ cm dicken schwarzen Knötchen besät; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Ausgesprochen sarkomatöser Charakter. Die Adventitialscheiden im Cortex stellenweise mit eingewucherten Tumorzellen gefüllt. In der Umgebung des Tumors befindet sich das Pigment in Form feiner Körner in Gliazellen.

27. H. SCHMID [Frankf. Z. Path. **33** (1926)]; (71)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Braune Flecke an der Dura der ganzen Konvexität; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Zentral liegender schwarzer circumscripiter Tumor im VII. bis VIII. thorakalen Segment des Rückenmarkes. An den weichen Rückenmarkshäuten sechs schwarze Flecke; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: 1. Große, vorwiegend ovale und spindelförmige Zellen. Stark pigmentiert. Infiltrieren nicht die Umgebung. 2. Runde bis ovale, mit Übergängen in kurze spindelförmige Zellen. Pigmentierung verschieden. Perivascularäre Anordnung nur im Zentrum. Endothelien ohne Pigment.

28. EHNMARK-JAKOBOWSKY [Ref. Zbl. Path. **39**, 136 (1927)]; (61)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Diffus wachsender melanotischer Tumor der weichen Hirnhäute. Stellenweise ins Hirn hinein wuchernd (Vermis); *Metastasen*: Leber.

29. J. KRAFT [Ref. Zbl. Path. **46**, 82 (1928)]; (14)jähriges Mädchen; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Demonstration eines diffusen Melanosarkoms der weichen Hirnhäute und Rückenmarkshäute; *Histologischer Bau*: Imponiert als Sarkom. Besteht aus Spindelzellen. Zwischensubstanz spärlich. Trotz des Baues kein destruktives Wachstum.

30. G. HASSIN-P. BASSOE [Arch. of Neur. **21**, 1087 (1929), Ref. Zbl. Neur. **54**, 56]; (37)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Meist pigmentierter Tumor der Leptomeningen, am stärksten an der Cauda equina entwickelt. Knötchen auch im Groß- und Kleinhirn; *Metastasen*: Lunge, Darm, Hypophyse; *Histologischer Bau*: Perivascularär wachsend.

31. BAUMECKER [Frankf. Z. Path. **37** (1929)]; (28)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Ein großer pigmentierter Tumorknoten in der weißen Substanz des Gyr. c. ant. Ein kleinerer in der weißen Substanz des Frontal- und Occipitallappens; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Im rechten mittleren Lungenlappen ein außgroßer Tumor; *Histologischer Bau*: Dicht gedrängte, etwas verästelte Pigmentzellen. Gefäße an der Peripherie sehr erweitert, Adventitialzellen groß, zylindrisch, pigmentiert. Pia fast ohne Pigmentzellen.

32. DE BLASI [Pathologica (Genova) **606**. Ref. Zbl. Path. **52** (1930)]; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: An der Vorderseite des Rückenmarkes in der Höhe des VII., IX. thorakalen Wirbels aus der Pia stammender melanotischer Tumor; *Histologischer Bau*: Die Zellen in der Tiefe des Tumors gleichen denjenigen an der Oberfläche, sie sind von kurz-spindelförmigem Bau. Viele Gefäße sind sehr erweitert.

33. DIECKMANN [Virchows Arch. **275**, 785 (1930)]; (12)jähriges Mädchen; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Zwischen den Corp. quadrigemina und linkem Occipitallappen ein eiförmiger schwarzer Tumor. Außerdem am Hirn kleinere Knötchen und schwarze Pigmentationen; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: An der Dorsalseite ein 15 cm langer schwarzer Streifen; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Meningealtumor aus mantelförmig gelagerten runden und polygonalen Zellen.

Darunter auch spindelförmige. Pia der Umgebung zeigt viele spindelförmige Pigmentzellen. An anderen Stellen auch runde, perivascularär liegende, das Hirn infiltrierende Zellen.

34. HEILMANN [Zbl. Path. 52, 369 (1931)]; (37)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Diffuse melanotische Infiltration und schwarze Streifen der Pia, besonders an der Basis, Pons, Oblongata, Cerebellum; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Reicht noch auf das Halsmark; *Andere Pigmentanomalien*: Einige gutartige Muttermale; *Histologischer Bau*: Die Hirntumoren nur sekundär aus der Pia. Sarkomatöses Gewebe, das den Subarachnoidalraum ausfüllt und mantelförmig die Gefäße umgibt. Vorwiegend Spindelzellenstränge, die pigmentiert sind. Begleitet die Pia überall; dringt nicht in die Hirnsubstanz ein.

35. BELL [Ref. Zbl. Neur. 60, 427 (1931)]; (45)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: Aus der Arachnoidea des Halsabschnittes stammendes Melanosarkom, leicht ablösbar von der Unterlage; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.

36. FARNELL-GLOBIUS [Ref. Zbl. Neur. 60, 427 (1931)]; (16)jähriger Knabe; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Intensiv schwarze Meningen. Pigmentanhäufungen auch im Hirn in Form von Streifen; *Andere Pigmentanomalien*: Zahlreiche Muttermale; *Histologischer Bau*: Zellen: 1. Epitheloide, den Melanophoren ähnliche pigmentlose Zellen. 2. Spindelförmige, wie ein Sarcoma fusocellulare. 3. Normale Melanophoren.

37. GÖRÖG [Selbstref. Zbl. Path. 56, 17 (1932)]; (54)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Rückenmark*: In der Höhe der Halswirbel ist die Dura von einem pigmentierten Tumor mantelförmig umgeben; *Metastasen*: Corp. verteborum; Lunge.

38. FOOT-ZEËCK [Amer. J. Path. 7, 219 (1931)]; (40)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Auf den weichen Hirnhäuten besonders am Lob. front., in der Fossa Sylvii und an der Basis befinden sich schwarze Knötchen und Streifen. Ein größerer Knoten auf der Lamina quadrig. Die Ventrikelwand pigmentiert; *Histologischer Bau*: Dicht liegende, perithelial angeordnete ovale Zellen, öfters pigmentiert, erinnern an angiomatöse Melanosarkome. Die Invasion in die Corticalsubstanz in Form von Säulen. Feines retikuläres Stroma.

39. FOOT-ZEËCK: [Amer. J. Path. 7, 219 (1931)]; (45)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: In der linken Hemisphäre, hinter der Fossa Sylvii liegt ein gut begrenzter Knoten. Er steht mit den Meningen in Verbindung. Pigmentation kaum sichtbar; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: In der Lunge vorwiegend subpleural liegende Knoten. Augen, Haut o. B.; *Histologischer Bau*: Solide Inseln ovoider, perithelial liegender kleinkerniger Zellen. Die Lungenmetastasen besitzen mehr Melanin und sind mehr acinös gebaut. Stellenweise zeigen sie Rosettenform. Andererseits Formationen an MEISSNERSche Körperchen erinnernd.

40. GERUN-BERTRAND-THEVENARD-SCHWOB [Revue neur. 40 II, 828 (1933)]; (31)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Melanontoblastom des Zentralnervensystems, das makroskopisch den Eindruck von Meningealblutungen gab; zahlreiche Metastasen.

41. LACKERBAUER [Z. Neur. 144 (1933)]; (42)jährige Frau; *Makroskopischer Befund am Hirn und Rückenmark*: Diffuses Melanosarkom der Pia; folgt allen Pialfalten und umgibt die Hirnnerven; *Histologischer Bau*: Sarkomatöse, vorwiegend spindelige Zellen mit starker Pigmentierung. Perivascularäre Mantelanordnung; von diesen Mänteln trennen sich einige Zellen los und infiltrieren die Hirnsubstanz, am stärksten an der Basis, am Pons und Oblongata.

42. H. JACOB [Dtsch. Z. Nervenheilk. 133, 167 (1934)]; (42)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Einzelne Knötchen an der Dura, an den Pachion. Granulationen. Ausgedehnte Dunkelfärbung der weichen Hirnhäute durch konfluierende dunkle Flecke; *Metastasen*: Melanosarkomatose der Pleura und Hilusdrüsen; *Histologischer Bau*: Spindelzellen; perivascularäres Einwachsen in die Hirnsubstanz. Das Ependym stellenweise von Tumorzellen infiltriert.

43. BJÖRNEBOE [Frankf. Z. Path. 47 (1934)]; (37)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund am Hirn*: Faustgroßer melanotischer Tumor der rechten Hemisphäre; an einer Stelle an die Pia angewachsen; *Andere Pigmentanomalien*: Bis zum Thorax reichender Schwimmhosennaevus. Neurofibromatose der Hautnerven mit Mißbildungen der Hautdrüsen. Auge o. B.; *Histologischer Bau*: Stellenweise perivascularer Bau, in der Mitte diffus wachsend. An einer Stelle der Pialfalte infiltrieren die Zellen das Hirn nicht perivascularär, sondern diffus weiter wuchernd. Perivascularär nur ein schwarzes Stroma. Vorwiegend besteht der Tumor aus deutlich pigmentierten Rundzellen.

Eigener Fall.

Die 28jährige Frau S. Š. wurde am 20. 6. 27 bewußtlos auf die hiesige Gynäkologische Klinik gebracht. Die Pupillen waren weit, reagierten nicht, Herzschlag 60 pro Minute. Die anfangs subfebrile Temperatur stieg bis zum nächsten Morgen auf 39° C. *Diagnose: Oedema Pulm., Lu. secundaria, haemorrhagia cerebri, graviditas mens VII.* Exitus am 21. 6. um 9 Uhr.

Bei der *Obduktion* am 22. 6. (Prot.-Nr. 272/27) ergab sich folgender Befund: *Leucoderma syph., condylomata lata ad anum, tonsillitis supp. bil., oedema pulmonum, atherosclerosis levis.* Im Uterus fand man einen 35 cm langen, 1970 g schweren ♂ Fetus ohne luetische Zeichen.

Den Befund am *Hirn* erwähne ich nach dem Obduktionsprotokoll: „An der Oberfläche des Großhirns und zwar am linken Frontallappen, ebenso am rechten, am Gyrus centr. anterior und am rechten Occipitallappen befinden sich braunschwarze Knoten, von denen der größte etwa von Taubeneigröße ist. Sie sind scharf begrenzt. Außer den größeren befinden sich noch einige kleinere, etwa erbsengroße Knoten. Im ganzen sind es 12 Knoten.

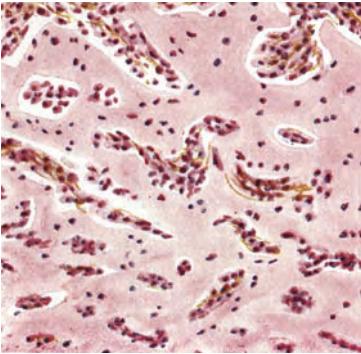


Abb. 1. S. 272/27. 28jährige ♀. Melanosarcoma meningum. Schwache Vergr.: Leitz Oc. 2, Obj. 4. Züge pigmentierter Tumorzellen um Blutgefäße herum. (Färbung: Hämalaun-Eosin.)

Am Durchschnitt ist die Hirnsubstanz mittelfeucht; man sieht die erwähnten Knoten am Durchschnitt. Sie reichen meist nicht über die Grenze der grauen Substanz.“

Die Sektion beider *Bulbi* zeigt keine Veränderungen. An der *Haut* ist kein Naevus.

An einem der beschriebenen Tumorknoten sieht man besonders gut, daß die Pialduplikatur in einem Sulcus verdickt, diffus tumorös verändert ist und in fester Verbindung mit einem darunter liegenden Tumorknoten steht.

Histologischer Bau¹. Auf einer Seite ist ein Knoten durch einen Sulcus, in dem man die Pialduplikatur sieht, von der Hirnsubstanz scharf abgegrenzt. Auf der dem Tumor zugewandten Seite

ist die Pia etwas verdickt, die Zellen größer. Im weiteren Verlauf ist auch die ganze Struktur verändert, und zwar sind die Piazellen mehr in Bündel angeordnet und haben ganz die Kennzeichen von Tumorzellen; auch ist der Übergang in den Tumor vollständig verwischt. — An einigen Stellen sieht man von dieser Pialduplikatur senkrecht in die Tumorsubstanz verlaufende, Gefäßen entsprechende, schmale Zellbündel. An einigen Stellen sieht man sogar ganz deutlich, daß der Anfangsteil des Gefäßes keine Veränderungen zeigt, in der Tiefe aber wird es zu einem keulenförmigen Gebilde; das Lumen ist noch eine kurze Strecke weit sichtbar, die äußere Schicht der Gefäßwand zeigt aber dickere, spindelförmige, in der Gefäßrichtung liegende Zellen. Man sieht in ihnen stellenweise auch feine Pigmentkörnchen.

Auch alle übrigen Tumorknoten sind gleich gebaut, im Zentrum aus Zellbündeln bestehend, die nach allen Richtungen hin verlaufen. Zwischen einzelnen Bündeln sieht man stellenweise noch Reste von Nervensubstanz. Gegen die Peripherie hin werden diese Reste immer zahlreicher, das Tumorgewebe aber bildet nur noch ein Netz und zuletzt nur einzelne Inseln, in deren Zentrum man meist ein Gefäßlumen sehen kann, in gesunde Nervensubstanz eingelagert (Abb. 1).

An einzelnen Stellen sieht man diese letzten Ausläufer im Querschnitt. In der Mitte befindet sich ein Gefäß, umgeben von Tumorzellen in zwei Schichten. In einem Präparat sieht man um diese peripheren Inseln herum einen mantelförmigen leeren Raum. Die daran angrenzende Hirnsubstanz zeigt stellenweise einen feinen Endothelialüberzug und eine dünne bindegewebige Grenzmembran. Es handelt sich um erweiterte perivasculäre Lymphräume, die auf Retraktion des Tumorgewebes zurückzuführen sind, da man dies nur an Stellen sieht, wo man Tumormäntel findet.

¹ Alle Präparate von diesem und folgenden zwei Fällen sind in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämalaun-Eosin und nach VAN GIESON gefärbt.

Bei Färbung nach VAN GIESON sieht man, daß die Tumormäntel nicht direkt dem Endothel nach außen angelagert sind, sondern um das Endothel zieht um das ganze Gefäß herum eine feine elastische Lamelle.

Die Pigmentierung ist meist nicht stark ausgesprochen. Im Zentrum findet man in den Zellen nur stellenweise feinkörniges Pigment. Am stärksten ist die Pigmentierung noch in den peripheren netzförmigen Partien. Außerdem stellenweise freiliegendes Pigment.

Die Zellform variiert etwas, aber die spindelförmige Gestalt ist überall deutlich, seien es lange, schmale oder kürzere breite Zellen. Darunter, besonders aber in den Resten der Nervensubstanz, befinden sich noch besondere, große, runde, bläschenförmige, stark mit Pigment beladene Zellen.

Vergleich mit den bekannten Fällen.

In der diffusen Verbreitung in einzelnen Fällen sehen einige Autoren den typischen Befund beim primären Melanom der Hirnhäute. Es muß jedoch nicht immer so sein. Jede Neubildung wächst: 1. in der Richtung des geringsten Widerstandes und 2. dort, wo die besten Ernährungsbedingungen bestehen. Wenn eine Neubildung aus dem Hirn in den Subarachnoidalraum kommt, findet sie dort diese beiden Bedingungen erfüllt, denn die Pia stellt mit ihrem Gefäßreichtum einen ausgezeichneten Nährboden dar, und im Subarachnoidalraum stößt der Tumor auf keine Widerstände. Wenn man nun in einem gegebenen Fall einen Knoten nebst einer diffusen Sarkomatose der Hirnhäute findet, ist es wahrscheinlicher, daß der Knoten die Ursprungsstelle ist. Es können sich aber auch nur einzelne Teilchen loslösen und sich an günstigen Stellen, wo sie der Liquorstrom hinbringt, implantieren. Dies hat RINDFLEISCH experimentell nach Injektion von Tumorzellen in den Medullarkanal erzeugt. Auf diese Weise können sie sich auch auf dem Ependym implantieren (GRUND). So entstand auch der Hypophysentumor im Falle HASSIN-BASSOE.

Die öfters vorgefundene Lokalisation im occipitalen Teil der Schädelgrube und auf der dorsalen Seite des Rückenmarkes wäre bei Dissemination von Tumormassen in den Subarachnoidalraum durch das Liegen der betreffenden Personen bedingt. Dies steht jedoch nicht in Übereinstimmung mit den Befunden, bei denen die Basis cerebri am meisten betroffen ist. Zu dieser Lokalisation kommt es nach MATZDORF, weil hier die Liquorströmung am schwächsten ist und sich die Tumorzellen zwischen den venösen Bluträumen leicht verankern. Andererseits gibt es aber auch Stellen, an denen sich keine flächenhaften Tumoren oder höchstens nur in geringem Umfange entwickeln. Das ist die Hirnkonvexität, wo weniger Liquor hinkommt, der auch weniger Zellen trägt und dazu zumeist nicht mehr lebensfähige, und weiter im cervicalen Teil des Rückenmarkes, wo es wegen fortwährender Bewegung schwerer zur Verankerung der Tumorzellen kommt (MATZDORF).

Aus all dem ist ersichtlich, daß weder diffuses, infiltratives Wachstum noch eine besondere Lokalisation als Kennzeichen der primären Natur eines Meningealtumors gelten können und daß man, falls diese Zeichen fehlen, noch nicht von einer Metastase sprechen darf. So sind die Fälle von primären Melanomen der Hirnkonvexität von DIECKMANN, KIEL, FOOT verständlich und ebenso müssen wir auch in unserem Fall von einem primären Melanom der weichen Hirnhäute sprechen. Der Befund

einzelner Tumorknoten an der Konvexität ist kein Beweis für metastatische Natur. Es wäre auch nicht verständlich, woher eine Metastase gekommen sein sollte, da weder ein anderer Tumor noch irgendwelche Pigmentanomalie im Körper aufgefunden worden ist.

Histologisch sind alle Tumorknoten gleich gebaut. Auch der Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie ist ein nur scheinbarer. Wenn man sich vorstellt, daß die Zellmäntel in den peripheren Abschnitten immer dicker werden, so dick, daß die dazwischen liegende Hirnsubstanz nur bis auf schmale Streifen oder Dreiecke verdrängt wird, bekommt man das Bild, wie wir es im Zentrum haben. Die perivasculäre Anordnung ist ein ebenso typischer Befund, bei den meisten Fällen nach einigen Autoren sogar beweisend für die primäre Natur des Tumors.

Die histologischen Bilder der Piafalten könnten uns (wie BJÖRNEBOE) auf den Gedanken bringen, der Tumor sei gerade an diesen Stellen entstanden. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, daß die Stelle, wo der Tumor entstanden war, unverändert erhalten geblieben ist. Durch schrankenloses Wachstum der Tumorzellen wäre sie längst mit ihrer Umgebung ausgeglichen. Es wird sich vielmehr hier um eine Anlagerung der Tumorzellen an die Pia handeln; diese Zellen stehen nun unter anderen Lebensbedingungen, wachsen mit der Pia parallel und geben so dieses trügerische Bild. Darum möchte ich mich BJÖRNEBOE nicht anschließen, dies wäre nur der Fall, wenn sich der Tumor durch appositionelles Wachstum vergrößert hätte. Aus einem einzelnen Falle kann man auf die Wachstumsart der Tumoren aber nicht schließen. Schwieriger ist der Befund der kolbenartigen Gefäßverdickungen zu erklären. Es könnte sich ebenfalls um Anlagerung handeln, vielleicht wäre dieses Bild aber auch ein Beweis für die Richtigkeit der noch zu besprechenden Perivasculärtheorie.

Nach der Zellenform kann man die bekannten Fälle in drei Gruppen einteilen (SCHOPPER):

1. Die meisten Fälle zeigen vorwiegend spindelförmige nebst einzelnen unregelmäßig pigmentierten runden und sternförmigen Zellen, welche um die Gefäße Zellmäntel bilden.

2. Vorwiegend verschieden große, auch mehrkernige rundliche Zellen. Spindelförmige sind selten zu sehen. Zwischen diesen Zellen befindet sich ein feines retikuläres Stroma. Perivasculäre Anordnung kaum sichtbar. Das sind die Fälle: STERNBERG, LINDBOOM, BERBLINGER, LUA, BJÖRNEBOE. STERNBERG leitet diese Zellen von den spindelförmigen her; sie seien nur der Ausdruck von schnellerem Wachstum. Außerdem müssen wir einige von ihnen — das sind die stärker pigmentierten — nur als ruhende Zellen (nach RIBBERT) auffassen; in schnellwachsenden Partien hätten sie gewiß keine Zeit, so viel Pigment zu erzeugen. MATZDORF hält wieder diese Zellen für unreife Chromatophoren.

3. Gemischte Form: MINELLI, KIEL, MATZDORF und FARNELL.

Unseren Fall kann man in die erste Gruppe einreihen, weil man — außer den großen, runden, bläschenförmigen Körnchenzellen — nur Spindelzellen auffindet, von denen die einen schmal und lang mit kleinem Kern, die anderen aber kürzer, dicker und mit großem Kern versehen sind. Dieser Unterschied ist aber nur ein Ausdruck von Polymorphie, die allen malignen Tumoren eigen ist.

In bezug auf die Pigmentation steht unser Fall nicht im Einklang mit RIBBERTS Lehre, daß junge Melanomzellen unpigmentiert oder höchstens wenig pigmentiert sind. In unserem Fall sieht man, daß überall gerade die jüngsten Partien die stärkste Pigmentierung zeigen. Diesen Befund kann man dadurch erklären, daß in unserem Falle perivaskuläres Eindringen in die Umgebung besteht und sich folglich die jüngsten Zellen um die Gefäße herum befinden; hier haben sie nun gute Ernährungsbedingungen und können alle Funktionen besser ausrichten.

2. Primäres Melanom der Leber und Gallenwege.

a) Leber.

1. FRERICHS (Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig 1861); (50)jährige Frau; *Makroskopischer Befund an der Leber*: Leber vergrößert, mit gelblichen und schwarzen Knötchen verschiedener Form besät; *Andere Lokalisationen, Metastasen*: Knötchen in retroperiton. Drüsen, Lunge, Pleura; *Histologischer Bau*: In den gelblichen Knoten: Hauptbestandteil verschieden geformte Bindegewebszellen. In den schwarzen Knoten: Pigmentzellen stellenweise vom Typus langgestreckter Bindegewebszellen. Pigment in Form kleinster Körnchen in den Zellen oder Anhäufungen im Krebschaft. Metastasen vom selben Bau. Druckatrophie des Leberparenchyms.

2. BLOCK [Arch. Heilk. 16, 412 (1875)]; (48)jährige Frau; *Makroskopischer Befund an der Leber*: Leber sehr vergrößert (12 kg). Zahlreiche blasse oder braune Knötchen; *Andere Lokalisationen, Metastasen*: Im Perikard, unter dem Endokard und in der Schleimhaut des linken Pelvis ren. multiple Knötchen; *Histologischer Bau*: Die Peripherie der Azini braun, gegen das Zentrum hin wird die Farbe immer blasser. Das Pigment befindet sich in den Capillarendothelien. Stellenweise sieht man, wie diese Zellen größer werden, sich vermehren und immer pigmentierter werden. In einen Ast der V. portae injizierten Carminleim sieht man an den Stellen der pigmentierten Zellzüge. Diese Capillarveränderung brachte zur Stauung im Portalsystem, darum entstand Bindegewebswucherung. Druckatrophie des Leberparenchyms; atrophisches Parenchym und altes Bindegewebe bilden das Tumorstroma.

3. NENCKI-SIEBER [Arch. f. exper. Path. 21, 17 (1888)]; (40)jähriger Mann; *Makroskopischer Befund an der Leber*: Enormer Lebertumor; am Durchschnitt von gelber bis schwarzer Farbe, stellenweise auch weiß oder rötlich. Man sieht bis kirschgroße Knötchen oder dunkle Flecke; *Andere Lokalisationen, Metastasen*: Kein anderer melanotischer Tumor weder Naevus. Auge nicht untersucht; *Histologischer Bau*: Melanotisches Sarkom. Alveolarbau mit kleinen Zellgruppen. Keine besondere perivaskuläre Lagerung. Das Pigment befindet sich in den Tumorzellen, im Stroma und in den Bindegewebssepten in Form kleinster oder größerer Körner, gelbbrauner Farbe. Nach Zusatz von $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ wird es schwarz.

4. L. W. SMITH (Arch. Path. a. Labor. Med. 1926. Ref. Zbl. Path. 38, 413); (68)jährige Frau; *Makroskopischer Befund an der Leber*: Malignes Lebermelanom; *Histologischer Bau*: Vorwiegend große, runde Zellen, die als KUPFFERSche Zellen betrachtet werden. Teilweise Alveolarbau.

5. KOCH [Virchows Arch. 277, 1 (1930)]; (35)jährige Frau; *Makroskopischer Befund an der Leber*: Leber etwa 8 kg schwer. Linker Lappen gleichmäßig vergrößert, der rechte hat aber nur an der Unterfläche schwarze Flecke, am Durchschnitt erbsengroße dunkle Knoten; *Andere Lokalisationen, Metastasen*: Keine Naevi, Augen o. B.; *Histologischer Bau*: Die Interlobulärpartien stärker infiltriert, von dort aus erst wächst der Tumor in die Azini. Keine besondere perivaskuläre Lagerung. In den makroskopisch dunklen Knoten sieht man: 1. Bündel spindelförmiger Zellen, mit länglichen Kernen, die stellenweise in die Azini eindringen, so daß sich Leberzellstränge dazwischen befinden. 2. Mehr vier-eckige, alveolär angeordnete Zellen.

6. BRANDT, I. Fall [Z. Krebsforsch. 31, 3 (1930). Ref. Zbl. Path. 49, 279]; *Makroskopischer Befund an der Leber*: Melanocytoblastom der Leber; *Andere Lokalisationen, Metastasen*: Keine anderen Pigmentanomalien; *Histologischer Bau*: 1. Vorwiegend spindelzelliger melanotischer Tumor. 2. Außerhalb des Tumors, im hellen Leberparenchym, sieht man an Stelle der KUPFFERSchen Zellen melaninhaltige Dendritenzellen in großer Anzahl, sie sind vollkommen gutartig. Chem.: Nebst Lipofuscin auch Melanin.

b) Gallenwege.

1. WIETING-HAMDI [Beitr. path. Anat. 42 (1907)]; (40)jährige Frau; *Makroskopischer Befund an den Gallenwegen*: Am Fundus der Gallenblase ein polypöser Tumor, von heller Farbe als andere metastatische Knoten. Seine Ausläufer ragen in die Muscularis hinein; *Andere Lokalisationen, Metastasen*: Vor einem Jahre exstirpierte Hämorrhoiden, die nicht pigmentiert waren. Nur vor und hinter dem Rectum nußgroße schwarze Knoten. Ohne Verbindung mit der Serosa oder Schleimhaut; *Histologisches Bild*: Die angrenzende Schleimhaut hypertrophisch. Aus ihr heraus wächst der Tumor mit seinen gefäßhaltigen Septen. Eigentlicher Alveolärbau liegt nicht vor. Der Tumor stammt aus der Mucosa und infiltriert die tieferen Schichten. Die Zellen wachsen um die Krypten herum, und so findet man Drüsenreste mitten im Tumor. Die Zellen haben große ungleichmäßige Kerne. Am Rande werden sie spindelförmig.

2. SHEPHERD [Ref. KAUFMANN (1906)]; *Makroskopischer Befund an den Gallenwegen*: Melanosarkom des Ductus choledochus.

3. CHARLES DUVAL [Ref. Zbl. Path. 20, 603 (1908)]; *Makroskopischer Befund an den Gallenwegen*: Melanom des Diverticulum Vateri und des unteren Teiles der Gallengänge.

Eigener Fall

(von primärem Melanosarkom der Leber).

Die 31jährige Puerpera kam von der hiesigen gynäkologischen Klinik, wo sie unter der Diagnose Phlegmasia alba dolens lag, zur Sektion.

Die Sektion (am 2. 12. 32, Prot.-Nr. 698/32) ergab das folgende Resultat: Endometritis puerperalis suppurativa. Thrombosis v. cruralis, iliaca ext. et communis utriusque. Haematomata cerebri lobi front. utriusque. Embolia rami art. pulm. sin. Infarctus haemorrhagicus baseos pulm. sin. Infarctus anaemicus lienis. Infarctus anaemicus et haemorrhagicus renis sinistri. Bronchopneumonia basalis dextra. Tracheitis catarrhalis subac. Pleuritis serofibrin. d. Ecchymoses multiplices ventriculi et intestini ilei.

Der Befund an der Leber: „die Leber ist vergrößert, Oberfläche glatt, stellenweise uneben, mit bräunlich-gelblichen Knötchen bedeckt. Am Durchschnitt sieht man stellenweise größere dunkel-rotbraune Felder, stellenweise schwarz-braune Tumorherde. Zeichnung stellenweise erhalten“. Die Diagnose lautete: *Melanosarcoma hepatis cum necrosi disseminata textus hepatici*.

Nirgends sonst im Körper fand man melanotische Veränderungen. An der Haut weder Naevus noch irgendwelche Narbe. Augen o. B.

Histologischer Befund (Abb. 2, 3). Im Lebergewebe sieht man stellenweise Knötchen eines fremden Gewebes. Die Leberstruktur ist in der Umgebung solcher Knötchen in dem Sinne verändert, daß die Leberzellbälkchen lamellenartig um das Knötchen herum gelagert und sehr zusammengedrängt sind. In den meisten Leberzellen sieht man größere perinukleäre Pigmentanhäufungen von hellgelber Farbe. Stellenweise bemerkt man im Protoplasma kleine helle Vakuolen (fettige Degeneration).

Die Tumorknötchen zeigen ein wabenartiges bindegewebiges Stroma. In diesen Stromabalken sieht man weite Capillaren und einzelne längliche und spindelförmige, mit braunem Pigment beladene Zellen. An der Peripherie dieser Balken befinden sich verlängerte, atrophische Leberzellen mit perinukleärem Pigment, daneben aber wieder die erwähnten dunkel pigmentierten Spindelzellen.

In den Stromamaschen sieht man mittelgroße, polygonale, rundliche und spindelförmige Zellen mit ziemlich großen, chromatinreichen Kernen. Stellenweise sind diese Zellen ziemlich hoch und palisadenartig aneinander gedrängt, so daß man den Eindruck von Epithelzellen bekommt. In anderen Knötchen findet man rundliche, mehrkernige Riesenzellen.

Im Gegensatz zu den Spindelzellen im Stroma sind die Zellen in den Alveolen meist unpigmentiert. Nur in einzelnen Knötchen bemerkt man neben unpigmentierten spindelförmigen auch dunkelpigmentierte, jenen in den Balken ähnliche, jedoch rundliche Zellen. Außerdem aber sieht man Übergänge zwischen beiden Formen: je weiter die spindelförmigen Pigmentzellen an der Peripherie der Balken liegen, desto rundlicher wird ihre Form.

In den stärker pigmentierten Partien findet man in den Alveolen überhaupt nur stark pigmentierte, bläschenförmige Zellen, in denen man den Kern nicht sieht. An diesen Stellen ist das Bindegewebsstroma verdickt und hyalinisiert.

Nur an vereinzelten Stellen befinden sich die Tumorzellen im Capillarlumen.

In den Präparaten aus anderen Organen findet man nirgends weder Pigmentzellen noch irgendwelches Tumorgewebe. Im Hirn handelt es sich nur um Hämorrhagien.

Dieser histologische Befund stellt uns vor einige Fragen, die man verschieden deuten könnte.

1. *Alveolärbau.* a) An der Peripherie bilden die Leberzellen Stromastränge. Das Tumorgewebe befindet sich zwischen den Leberzellbälkchen. Hier kann es nun entweder in den Blutcapillaren und dem umgebenden Bindegewebe, oder in den Gallencapillaren liegen. In unserem Fall befinden sich zwar Tumorzellen an vereinzelten Stellen in den Blutcapillaren; dies kommt jedoch nur ausnahmsweise vor. Sonst zeigt der Tumor kein besonderes Verhältnis zu den Blutcapillaren. Im Gegenteil sehen wir die Blutcapillaren in den Stromabalken; die Tumormassen haben also nicht diesen Weg genommen. Wenn wir also das Wachstum dieses Tumors in einem präformierten Kanalsystem annehmen, so kommen nur die Gallencapillaren in Betracht.

In diesem Kanalsystem wird sich nun der Tumor in die Umgebung verbreiten. Die Tumorbalken werden immer dicker. Das hat die Atrophie der angrenzenden Leberzellen zur Folge und vom ganzen Lebergewebe wird zuletzt nur etwas Bindegewebe um die Lebercapillaren herum übrig bleiben.

b) Andererseits kann dieser Bau durch die Natur des Tumors selbst bedingt sein.

Ein Beispiel für dieses netzartige Wachstum haben wir in dem beschriebenen Meningealmelanom. Wir haben dort jedoch diese Netzstruktur nur an der Peripherie festgestellt; sobald aber der Tumor das Gebiet eingenommen hat, verschwindet dieser Bau, da die Tumorstränge immer dicker werden und die Zellen regellos zu wachsen beginnen. In der Leber bleibt jedoch der Bau in den alten Partien derselbe, wie in den jungen. Nirgends sieht man diffuses Wachstum, sondern überall fällt das besondere Verhältnis zwischen Stroma und Zellinseln ins Auge.

An den zum Vergleich untersuchten Lebermetastasen eines Hautmelanosarkoms sah man folgendes: die peripheren Partien zeigen in

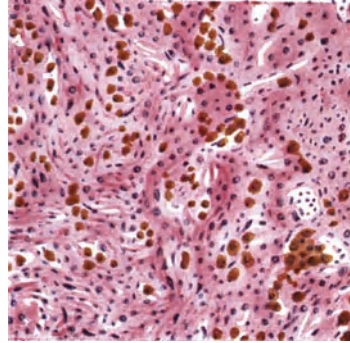


Abb. 2. S. 698/32. 31jährige ♀. Melanosarcoma hepatis. Schwache Vergr.: Leitz Oc. 2, Ob. 4. Randpartie eines Tumorknotens. Rechts erhaltenes Lebergewebe. Links Tumorgewebe in Form von Zügen zwischen den nur stellenweise erhaltenen Leberzellbalken. Kleinere Tumorzellen ohne, größere mit Pigment. (Färbung: Hämalaun-Eosin.)

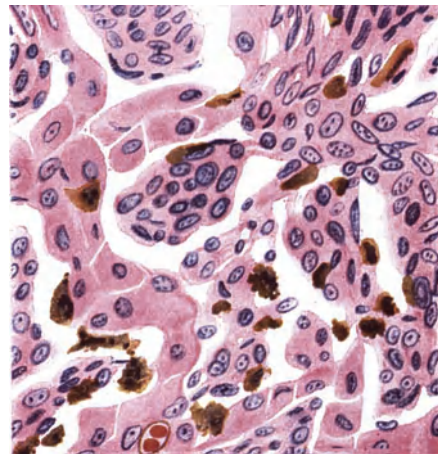


Abb. 3. Dasselbe. Starke Vergr.: Leitz Oc. 2, Ob. 7. Tumorzellen zwischen den Leberzellbalken, meist ohne Pigment. Die pigmenthaltigen Zellen ihrer Lokalisation nach den KUPFFERSchen Zellen ähnlich. (Färbung: Hämalaun-Eosin.)

Blutgefäßen liegende Zellbündel, zwischen ihnen aber noch Stränge von Leberzellen. Im Zentrum dagegen war keine Spur einer besonderen Struktur, sondern nur untereinander verflochtene Spindelzellbündel. — Daraus kann man ersehen, daß der wabenartige Bau in unserem Fall auf die Natur des Tumors zurückzuführen ist.

An der Peripherie verbreitet sich der Tumor allerdings infiltrativ. Das Bindegewebe und die Gefäße, die sich dort befinden, werden aber durch die Tumorzellen nicht zerstört, sondern sie ändern ihre Funktion und verwandeln sich in das Tumorstroma. Dieses Stroma ist also nicht mehr ein Teil des Organes, sondern wird ein Bestandteil des Tumors selbst. — Es ist darnach auch nicht richtig, wenn man sagt: „zwischen den bindegewebigen Balken befinden sich Tumorinseln“, sondern man muß den *ganzen Knoten* als etwas körperfremdes, als Tumor, betrachten.

2. Erklärung des Befundes von Pigmentzellen in den Stromabalken.

a) Im Körper bestehen viele Stellen, in denen Erythrocyten vernichtet werden. Es ist nun die Frage, ob diese Zellen nicht nur mit Blutpigment beladene Phagocyten sind, und mit den Tumorzellen in keiner Verbindung stehen.

b) In den Randpartien gehen Leberzellen zugrunde. Es könnte also das Pigment in den Phagocyten als Lipofuscin von diesen Zellen herkommen.

Mittels spezifischer Reaktionen konnte ich folgendes feststellen: Die Präparate lagen unentparaffiniert drei Tage in 3% H_2O_2 und man bemerkte, daß die Pigmentzellen erblaßten. Nach Färbung mit polychromem Methyleneblau 10 Minuten und Differenzierung mit 30% Tannin 25 Minuten wurden diese Zellen smaragdgrün, in blaugrüner Umgebung. Dabei bemerkte ich, daß die unpigmentierten Zellen aus den Inseln teilweise dasselbe zeigten.

Daraus sieht man, daß es sich jedenfalls um Melanin handelt.

c) Aus Übergangsbildern zwischen den spindelförmigen Pigmentzellen in den Balken und den runden Pigmentzellen in den Inseln könnte man schließen, daß es sich um KUPFFERSche Zellen handelt, welche nun aus irgendeinem Grunde zu Melanoplasten wurden und bösartig zu wuchern begannen.

Andererseits kann man diesen Aufbau nach RIBBERT umgekehrt erklären: Die runden mit Pigment gefüllten Zellen sind reife Pigmentzellen, die in den Balken zwischen den Bindegewebsfasern liegenden Zellen sind aber durch den auf sie ausgeübten Druck nur mechanisch an ihrer Entwicklung verhindert worden. Je mehr nun so eine Zelle an der Peripherie des Balkens liegt, desto weniger wird sie gehemmt und desto mehr wird ihre Form derjenigen der übrigen Zellen ähnlich.

3. *Warum sind an einigen Stellen nur die Zellen in den Balken pigmentiert, während die in den Inseln unpigmentiert bleiben?* Nach RIBBERT sind die jungen Zellen unpigmentiert. Einige Tumorzellen sind auch in die Stromabalken gewuchert. Dort haben sie aber, wegen der Nähe der Capillaren, viel bessere Ernährung und ihr ganzer Metabolismus entwickelt sich schneller, so daß sie viel früher das Stadium reifer Zellen erreichen und Pigment bilden, als es bei ihren Schwesterzellen, die in den Alveolen geblieben waren, der Fall ist. Mittels spezifischer Färbung bemerkt man an einigen Stellen auch in den scheinbar pigmentlosen Zellen feines Pigment. Man sieht daraus, daß beides eine und dieselbe Zellart ist.

Wären die Zellen nun KUPFFERSche Zellen, so müßte der ganze Tumor doch etwas mehr perivascular gelagert sein, es wäre kein so großer Polymorphismus unter den jugendlichen Zellen vorhanden und schließlich müßten wir jugendliche Formen auch perivascular vorfinden.

Die Tatsache, daß die Stromabalken gerade dort, wo die älteren Zellen liegen, hyalinsieren, beweist nochmals die enge Beziehung der Zellen und des Stromas zueinander.

Nach allem Gesagten handelt es sich im vorliegenden Fall um ein alveoläres *Melanosarkom*, welches wir keinesfalls als eine Metastase betrachten können, sondern für einen *primären Lebertumor* halten müssen.

Von den zitierten Veröffentlichungen enthalten die älteren keine Beschreibung des Befundes am Auge, jedoch ist das histologische Bild ganz anders als bei metastatischen Lebertumoren. Nur über den Fall FRERICHS kann man nichts Sicheres sagen.

Untereinander sind diese Fälle sehr verschieden. Man kann sie in drei Gruppen einteilen:

1. Teilweise stimmen die Fälle NENCKI-SIEBER und SMITH in ihren Alveolärbau überein.

2. Der BLOCKSche Fall steht im Gegensatz zu diesen beiden Fällen. BLOCK selbst nennt ihn „Endotheliom“. Bei BRANDT aber findet man — nebst einem Spindelzellsarkom — nur eine Hyperpigmentation perivascular gelagerter Zellen. Er betrachtet sie als KUPFFERSche Zellen, die entweder kongenital die Pigmentbildungsfähigkeit behalten haben, oder diese aus irgendwelchen Gründen später erwarben.

3. Vereinzelt steht der Fall KOCH da, der eine vorwiegende Entwicklung im Interlobulärbindegewebe zeigt.

Unseren Fall kann man in die erste Gruppe einreihen, ohne daß man darum auch der Entstehung aus den KUPFFERSchen Zellen zustimmen müßte. In Gegenteil, man darf vermuten, daß es sich in jenen Fällen nur um falsche Deutung handelt, wie sie auch in unserem Fall beim ersten Blick vorkommen könnte.

Nach dem Abschluß dieser Arbeit kam in der letzten Zeit an unserem Institute ein eigentümlicher Fall eines primären *Lebersarkoms* mit teilweise melanotischer Umwandlung zur Sektion.

Auf seine Bedeutung werden wir noch weiter unten zurückkommen. Es handelte sich um eine 35jährige Frau, die am 10. 11. 36 (Sekt.-Nr. 527) sezirt wurde.

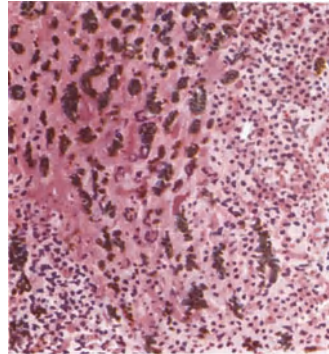


Abb. 4. S. 527/36. 35jährige ♀. Sarcoma hepatis magnum partim melanoticum. Schwache Vergr.: Leitz Oc. 2, Ob. 3. Links oben kleines pigmentiertes Knötchen mit großen pigmenthaltigen Tumorzellen. Um dieses Knötchen herum pigmentloses Tumorgewebe mit kleinen Tumorzellen und noch erkennbaren Leberzellbalken. (Färbung: Hämalaun-Eosin.)

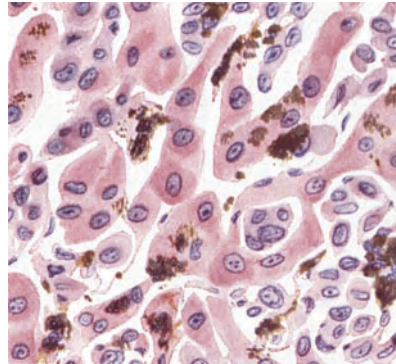


Abb. 5. Dasselbe. Starke Vergr.: Leitz Oc. 2, Ob. 7. Zwischen den Leberzellbalken meist pigmentlose kleinere Tumorzellen. Die größten pigmenthaltigen Zellen in der Mitte der Abbildung den KUPFFERSchen Zellen ähnlich. (Färbung: Hämalaun-Eosin.)

Die Leber war sehr groß, 4800 g schwer. Die äußeren zwei Drittel des rechten Lappens von einem kopfgroßen massiven, ziemlich scharf begrenzten festen gelblichen Knoten eingenommen und aufgetrieben. Der Tumor mißt $24 \times 13 \times 13$ cm und macht die rechte Hälfte der Leber aus.

Das übrige Leberparenchym zeigt deutliche acinöse Zeichnung, ist hochgradig ikterisch (wird in Formol dunkelgrün).

Sowohl der massive Knoten, als das erhaltene Parenchym sind von Tausenden schwarzer Herde durchsetzt. Diese stellen meist kleine rundliche punktförmige Knötchen bis solche von $\frac{1}{2}$ cm im Durchmesser dar; es kommen aber auch größere, meist eckige, bis 3 cm im Durchmesser haltende Herde vor.

Sonst sind im Körper weder Tumoren, noch Pigmentierungen gefunden worden, speziell auch in den Augen nicht.

Mikroskopisch (Abb. 4, 5) ist das blasse Tumorgewebe aus Alveolen und Zügen mittelgroßer eckiger Zellen zusammengesetzt. Zwischen denselben sind die Leberzellbalken vielfach in verschiedenem Maße erhalten.

Die schwarzen Herde bestehen aus Gruppen dicht gelagerter größerer, von dunkelbraunem Pigment ausgefüllter Zellen. Zwischen denselben dichtes faseriges Stroma.

Der Tumor bietet also den mikroskopischen Bau, den wir oben als für das primäre Lebermelanom typisch bezeichnet haben.

Der Fall wird wegen des Interesses, welches er sowohl in klinischer als in theoretischer Hinsicht bietet, von Herrn Dozent Dr. M. KORNFELD und Herrn Dr. V. BOIĆ demnächst ausführlicher in kroatischer Sprache publiziert (Liječnički Vjesnik).

Bei dem Fall von Melanosarkom in der Gallenblase liegt die Annahme nahe, daß in den entfernten Hämorrhoidalknoten doch der ursprüngliche Tumor lag; die Möglichkeit, daß es sich um einen auf niedriger Entwicklungsstufe gebliebenen Keim handelte, kann man immerhin zulassen.

3. Primäres Melanom der Mundhöhle¹.

1. WEBER (Chirurgische Erfahrungen und Untersuchungen 1859, S. 304); (44)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: $\frac{1}{2}$ Jahr; *Lokalisation*: Harter Gaumen, hinter den vorderen Schneidezähnen; *Makroskopisches Aussehen*: Höckerige melanotische Geschwulst; *Krankheitsverlauf*: Operation, 6 Jahre re.

2. F. RIED (Jena. Z. Naturwiss. 1864); (50)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 3 Jahre; *Lokalisation*: Linke Seite des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: Kleiner Knoten auf der linken Seite; operiert; *Metastasen*: Anfangs nichts, später Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Beschädigung beim Essen harter Krusten. Operation, später resectio maxillae; *Histologischer Bau*: Melanocarcinom.

3. BILLROTH (Chir. Klin. 1868); (56)jähriger Mann; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotische Geschwulst; *Metastasen*: Beiderseits Lymphdrüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Inoperabel; *Histologischer Bau*: Keine Beschreibung.

4. MEISSNER (Schmidts Jb. 1865); (5)jähriger Knabe; *Lokalisation*: Aus einer Zahnanlage im Os intermaxillare; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotische Geschwulst; *Histologischer Bau*: Melanocarcinom.

5. LUECKE (Dtsch. Z. Chir. 1873, 199); (53)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: Von Jugend bestehende Pigmentflecke; *Lokalisation*: Auf der Zunge; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotische Geschwulst (am Zungenrande); *Metastasen*: Anscheinend in der Wirbelsäule; *Krankheitsverlauf*: Operation, Rezidiv.

6. ALBERT (Med. Presse Wien 1877); (59)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 1 Monat; *Lokalisation*: Fast der ganze harte Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Wenig prominierende schwarz-braune weiche exulzierende Tumormassen. Nachbarschaft schwärzlich; *Metastasen*: Links Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Inoperabel.

7. EDER (zit. FUCHS-KUMER 1886); (55)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 2 Jahre; *Lokalisation*: Geschwulst des harten Gaumens; *Krankheitsverlauf*: Operation, weiter unbekannt; *Histologischer Bau*: Melanosarkom (Spindelzellen).

¹ Diese Zusammenstellung ist meist aus den Tabellen von FUCHS-KUMER und PATTERSON entnommen.

8. EDER (zit. FUCHS-KUMER 1886); (42)jähriger Mann; *Lokalisation*: Weicher Gaumen; *Krankheitsverlauf*: Zweimal operiert, an Rezidiv gestorben.

9. TREVES (zit. LIEBOLD 1886); (58)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 4 Monate; *Lokalisation*: Rechte Hälfte des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: An der Druckstelle eines Gebisses rasch wachsender melanotischer Tumor; *Krankheitsverlauf*: Operation; Rezidiv. Nach 1 Jahr Drüsenmetastasen; *Histologischer Bau*: Melanotisches Spindelzellensarkom.

10. GUSSENBAUER [Prag. med. Wschr. 11, 89 (1886)]; (61)jähriger Mann; *Lokalisation*: Zuerst harter Gaumen; Rezidiv am harten und weichen Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Wuchert schon in den Knochen; *Krankheitsverlauf*: Zuerst Kauterisation. Operiert; nach 4 Jahren Rezidiv; *Histologischer Bau*: Keine Beschreibung.

11. LUTHER (Beitrag zur Kasuistik der Epuliden. Inaug.-Diss. Würzburg 1887); (30)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: Vor 2 Jahren beginnende stecknadelkopfgroße schwärzliche Geschwulst; *Lokalisation*: Am Zahnfleisch des Unterkiefers; *Makroskopisches Aussehen*: Taubeneigroße Geschwulst am äußeren und inneren Rand des linken unteren Eckzahnes; *Metastasen*: Sehr große Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Operation; nach 6 Wochen Rezidiv; *Histologischer Bau*: Von Bindegewebsfasern eingeschlossene Riesen- und einige Spindelzellen. Pigment reichlich in- und außerhalb der Zellen.

12. A. MAULE [Mel. sark. of the Hard Palate. St. Bartholomews Hosp. Rep. 26 (1890)]; (84)jährige Frau; *Lokalisation*: In der Mitte des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: Schwarze Geschwulst; *Krankheitsverlauf*: Kauterisation. Nachher Hals- und Sternokleidolymphdrüsen exstirpiert; *Histologischer Bau*: Meist kernlose Zellen, voll von Pigmentkörnern.

13. MIKULICZ-MICHELSON (Atlas der Krankheiten des Mundes und der Rachenhöhle 1891); (47)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 3 Jahre; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Nicht exulzierender Tumor; langsames Wachstum; *Metastasen*: Anfänglich keine, später Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Keine Operation; *Histologischer Bau*: Melanosarcoma: große Rundzellen.

14. VOLKMANN (Dtsch. Z. Chir. 1895, 41); (58)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: $\frac{1}{2}$ Jahr; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Zerklüftete, zum Teil papilläre schwärzlich verfärbte Neubildung; *Metastasen*: Submaxillar- und Jugulardrüsen; *Krankheitsverlauf*: Operation: 4 Monate ohne Rezidiv; weiter unbekannt; *Histologischer Bau*: Spindel- und große Rundzellen. Lymphdrüsen vom gleichen Bau.

15. LEVI [Bull. Soc. Anat. 70, 196 (1895)]; (33)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 3 Monate; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Große Tumoren, Mundsperrre; *Andere Pigmentanomalien*, *Metastasen*: Drüsenmetastasen, da keine Obduktion Ausgangspunkt fraglich; *Krankheitsverlauf*: Beginn mit Zahnabsceß. Keine Operation. Exitus an Erysipel; *Histologischer Bau*: Kleine Rundzellen; *Anmerkungen*: Da keine Obduktion, Ausgangspunkt fraglich.

16. EBERMANN [Dtsch. Z. Chir. 43, 498 (1896)]; (54)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 9 Monate; *Lokalisation*: Harter Gaumen. Beginn am linken Zahnfortsatz des Oberkiefers. Sin. max. frei; *Makroskopisches Aussehen*: Aus dem Periost stammende flache knötchenförmige nicht exulzierende Geschwulst bläulicher Farbe. *Andere Pigmentanomalien*, *Metastasen*: Drüsenmetastasen, da keine Obduktion Ausgangspunkt fraglich; *Krankheitsverlauf*: Zweimal operiert, nach 3 Jahren gestorben; *Histologischer Bau*: Melanotisches alveoläres Rundzellensarkom. Stellenweise Spindelzellen.

17. EBERMANN [Dtsch. Z. Chir. 43, 498 (1896)]; (51)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 2 Jahre; *Lokalisation*: Harter Gaumen von den Schneidezähnen bis zum weichen Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: 2 cm vorspringende exulzierte Geschwulst; *Metastasen*: Anfänglich keine, später in der Axilla. Nach der Resektion im ganzen Körper; *Krankheitsverlauf*: Die anfängliche Schleimhautverdickung vor 1 Jahr ausgekratzt. Resektion des Oberkiefers; *Histologischer Bau*: Pigmentiertes Sarcoma macrofocell, undeutlich alveolären Baues.

18. LIEBOLD (Inaug.-Diss. Leipzig 1901); (24)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: $\frac{1}{2}$ Jahr; *Lokalisation*: Harter Gaumen hinter den Schneidezähnen; *Makroskopisches Aussehen*: Bohnengroße flache Geschwulst; *Krankheitsverlauf*: Dreimal operiert, zuletzt Drüsenmetastasen; *Histologischer Bau*: Pigmentiertes Spindelzellensarkom, Rezidiv pigmentfrei.

19. FUCHS I, MIKULICZ (Inaug.-Diss. Breslau 1902); (46)jähriger Mann; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Metastasen*: Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Operiert, nicht radikal; *Histologischer Bau*: Wurde untersucht, Beschreibung fehlt.

20. FUCHS II (Inaug.-Diss. Breslau 1902); (25)jährige Frau; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Metastasen*: Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Operiert, †; *Histologischer Bau*: Wurde untersucht, Beschreibung fehlt.

21. STERN (BERGMANN) [Arch. klin. Chir. 65, 490 (1902)]; (43)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 1/2 Jahr; *Lokalisation*: Harter und weicher Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Exulzierter melanotischer Tumor; *Metastasen*: Subcutane Knoten in der Fovea infra-orbit.; *Krankheitsverlauf*: Inoperabel; *Histologischer Bau*: Sarcoma endotheliale melanoticum.

22. BROECKHAERT (Bull. Soc. belge Otol. 4, 65, 72); *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Anmerkungen*: Bei PATTERSON erwähnt; es fehlen weitere Angaben.

23. J. EVE (A lecture on Melanomata-Praktitioner, Bd. 20, S. 165. 1903); (37)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 9 Monate; *Lokalisation*: Rechte Seite des harten Gaumens, später ganzer Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Bläuliche Verfärbung, in ihrer Mitte zwei Tumorknötchen; *Metastasen*: Halsdrüsenmetastasen, Metastasen in Lunge und Hirn; *Krankheitsverlauf*: 3mal operiert, † in 2 1/2 Jahren.

24. MAYER [J. Chir. et Ann. Soc. belge Chir. 5, 198 (1905)]; *Anmerkungen*: Bei PATTERSON erwähnt; es fehlen weitere Angaben.

25. KATSURADA [Beitr. path. Anat. 32 (1902)]; (22)jährige Frau; *Lokalisation*: Rechte Hälfte des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: Eigroßer brauner weicher Tumor; *Metastasen*: Zahlreiche Metastasen in allen Organen; *Histologischer Bau*: Teilweise nekrotisches Melanom. Erhaltene pigmentierte Tumorzellen nur selten.

26. SEIDEL [Dtsch. Z. Chir. 80, 209 (1905)]; (53)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 1/2 Jahr; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Exulzierter melanotischer Tumor; *Metastasen*: In der Leber, in der linken Lunge und Bronchialdrüsen; nicht melanotisch; *Krankheitsverlauf*: Operation, Lungenembolie; *Histologischer Bau*: Spindelförmige polygonale und vereinzelte Riesenzellen mit großen bläschenförmigen Kernen.

27. ROY [Ann. Mal. Oreille 33, 621 (1907)]; (43)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 20 Jahre; *Lokalisation*: Ein kleiner schwarzer Fleck (der 12 Jahre stationär blieb) am harten Gaumen. Pfeifenverletzung; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotische Tumoren. Nasobuccale Fistel. Keine Operation; *Histologischer Bau*: Polyderische runde und längliche Zellen; *Anmerkungen*: Raucher.

28. KROMPECHER [Beitr. path. Anat. 64, 164 (1918)]; *Krankheitsdauer* 2 Monate; *Lokalisation*: Am rechten Proc. alveolaris; *Makroskopisches Aussehen*: Haselnußgroße solide derbe mit Schleimhaut überzogene Geschwulst; *Krankheitsverlauf*: Operation; *Histologischer Bau*: Von dem Epithel der Schmelzmembran herstammend. Plasmaarme indifferente Zellen. Alveolärer Bau.

29. NEW-HENSEL [J. amer. med. Assoc. 7/12 (1921)]; (62)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 1 Monat; *Lokalisation*: Rechte Seite des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: Knötchenförmiger polipöser, oft blutender Tumor; *Krankheitsverlauf*: Cauterisation, danach Radium; kein weiterer Bericht; *Histologischer Bau*: Melanoepitheliom.

30. MACNAB (Med. J. South Africa 1921/22); (34)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nach dem Verlust der oberen Zähne am Alveolarrand bemerkter Tumor; ebenso im hinteren Teil des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: Knötchenförmiger etwas polypöser Tumor; *Krankheitsverlauf*: Radiumtherapie; *Histologischer Bau*: Melanoma.

31. ARZT (Ref. Zbl. Hautkrh. 1923, 382); (43)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: Vor 4—5 Monaten; *Lokalisation*: Schwärzliche Verfärbung der Zungenschleimhaut und Geschwulst der Gingiva des Oberkiefers; *Makroskopisches Aussehen*: Geschwulst unter rascher Größenzunahme; *Metastasen*: Drüsenmetastasen am Hals; *Histologischer Bau*: Excision: Pigmentzellen in Bündeln und einige an Naevuszellen verdächtige.

32. REICHE [Med. Klin. 20, 204 (1924)]; (54)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 6 Wochen; *Lokalisation*: Harter Gaumen; *Makroskopisches Aussehen*: Flache Tumormassen von gesunder Schleimhaut überzogen. Pigmentierung der Lippe; *Krankheitsverlauf*: Ohne Operation †; *Histologischer Bau*: Spindelzellensarkom; *Anmerkungen*: Obduktion: keine anderen Metastasen; Adenocarcinoma pylori.

33. WASSILJEFF [zit. Erg. Path. 21 II, 442 (1924)]; (47)jähriger Mann; *Lokalisation*: Weicher Gaumen in der Nähe der Uvula; *Makroskopisches Aussehen*: Wiederholt entfernter Tumor. Auffällig ist die blaßblaue Farbe des Tumors und der Gaumenschleimhaut rechts; *Krankheitsverlauf*: Wiederholt entfernt nach 2 1/2 Jahren; *Histologischer Bau*: Sarcoma fusocellulare, alle Zellen haben braunes Pigment.

34. PATTERSON (J. Laryng. a. Otol. 1926); (51)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: Vor 10 Jahren ein kleiner Knoten langsam wachsend; *Lokalisation*: Größter Teil des harten Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: Ein kleiner Knoten ist exulzeriert. Der Übergang in nicht pigmentierter Schleimhaut ist unklar; *Metastasen*: Drüsenmetastasen submaxillär; *Krankheitsverlauf*: Operation, Sequestration eines großen Teiles. Später auch Drüsenexstirpation. X-Strahlen, 3 Jahre ohne Rezidiv; *Histologischer Bau*: Die Zellen haben den Charakter von Stratum Malpighii. Starke Pigmentation des Epithels nur an den entzündeten Stellen.

35. GOTTRON [Zbl. Hautkrkh. 18, 827 (1926)]; (70)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 1 Jahr; *Lokalisation*: Harter und größter Teil des weichen Gaumens; *Makroskopisches Aussehen*: 37 pilzförmig vorspringende höckerige exulzerierte Tumoren; *Metastasen*: Keine Drüsen; *Anmerkungen*: Raucher.

36. ARNDT (Demonstration) [Zbl. Hautkrkh. 21, 555 (1927)]; (78)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 2½ Jahre; *Lokalisation*: Gaumen; *Anmerkungen*: Raucher.

37. FUCHS-KUMER [Dermat. Wschr. 47 II, 1861 (1929)]; (43)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: Vor 10 Jahren; *Lokalisation*: Schwarze Verfärbung der Oberlippenschleimhaut. Später am linken Zahnfortsatz kleiner Tumor; *Makroskopisches Aussehen*: Auf der linken Seite des harten Gaumens bis auf weichen Gaumen, fleckenförmige Erhöhungen glatter Oberfläche, mäßig derb; *Metastasen*: Drüsenmetastasen unter dem Kiefer; Lungenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Röntgen- und Radiumtherapie; *Histologischer Bau*: Stratum basale deutlich pigmentiert, auch an der Peripherie des Tumors. Im Zentrum größere Unruhe im Aufbau der Epidermis. Die Papillarkörper zeigen normales Bindegewebe. Zentral: Abwärtsrücken einzelner pigmentierter Epithelzapfen. Kein Unterschied von den Papillarkörpern; *Anmerkungen*: Raucher.

38. FUCHS-KUMER [Dermat. Wschr. 47 II, 1861 (1929)]; (31)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: Vor 15 Jahren; *Lokalisation*: Schwarze Verfärbung am Gaumen; seit ½ Jahr Geschwulst am rechten Proc. alv.; *Makroskopisches Aussehen*: Groschenstückgroße Vorwölbungen; *Metastasen*: Drüsenmetastasen; *Krankheitsverlauf*: Röntgen-Radiumtherapie; *Histologischer Bau*: Rand: Pigmente in den Papillarkörpern in Form großer Schollen, welche Naevuszellen vorstellen. Dies setzt sich in Tumor vor. Dieser ist runder Konfiguration, reicht von der Subcutis bis zu den Papillarkörpern. Spindelzellenzüge in allen Richtungen; *Anmerkungen*: Raucher.

Eigener Fall.

Den bekanntesten Fällen von primärem Melanom in der Mundhöhle können wir eine eigene Beobachtung von primärem Melanosarkom des harten Gaumens hinzufügen.

Der 25jährige Š. I. bemerkte vor 5 Monaten eine schwarze Warze auf dem harten Gaumen. Es bildete sich daraus bald ein bläulich-grauer Tumor. Der Patient lag auf der hiesigen inneren Klinik mit der Diagnose: Melanosarcoma palati duri cum metastasibus lymphogl. colli, in hepate et integumento trunci. Cachexia. Naevus pigmentosus antibr. sin.

Bei der Obduktion am 26. 11. 32 (Nr. 689/32) ergab sich folgender Befund:

Am linken Unterarm sieht man an einer kleinen Stelle kaum sichtbare Pigmentationen und die Epidermis ist hier etwas verdickt. Sonst befinden sich in der Haut zahlreiche kleine Knötchen, bis zur Größe einer Linse. Die Haut ist an diesen Stellen bläulich verschiebbar. Am Durchschnitt sieht man, daß sich unter dem Corium ein schwarzbraunes fremdes Gewebe befindet. Ähnliche Knötchen fand man in allen inneren Organen: Am Herz, Perikard, in den Lungen, Schilddrüse, Milz, Leber, im Pankreas, in den Nieren, am ganzen Bauchfell, im Hirn, in der Dura und in allen Lymphdrüsen. Der dunkelrote Inhalt der Bauchhöhle, der bei der Sektion ausfloß, wurde noch während der Sektion ganz schwarz. Auch alle Organe haben am Durchschnitt nach einiger Zeit dunklere Farbe bekommen.

Die Sektion beider Augäpfel zeigt keine Veränderungen.

Die Schleimhaut des harten Gaumens ist durch den darunterliegenden blaugrauen Knoten vom Knochen abgehoben. Diese Massen haben die ganze Oberfläche des harten Gaumens eingenommen. Der Tumor dehnt sich mehr auf der rechten Seite aus und infiltriert hier das Zahnfleisch, so daß er sogar auf die laterale Seite des linken Proc. alveolaris durchbricht, wo man nun das verdickte, bläulich-schwarze, ziemlich zähe Zahnfleisch sieht. Am Präparat, welches sich in der pathologisch-anatomischen Sammlung befindet, sieht man, daß dieser Tumor den Knochen des harten Gaumens beinahe ganz vernichtet

hat und daß die Tumormassen auch auf der Nasenseite in den unteren Nasengang hineinragen. Außerdem infiltriert er die linke Seite des Proc. alveolaris maxillae. Der Tumor selbst ist von schwarzblauer Farbe und weicher Konsistenz.

Histologischer Befund (Abb. 6). Der in der Schleimhaut liegende Tumor besteht aus Zellbündeln und -inseln, welche bis ans Epithel heranreichen. Nur stellenweise bemerkt man zwischen dem Tumorgewebe und dem Epithel einen feinen Bindegewebsstreifen. Auf diese Weise hat das Tumorgewebe die Bindegewebspapillen gänzlich verdrängt. — Über diesen tumorösen Papillen ist das Epithel sehr verdünnt, stellenweise auch schon nekrotisch und die Schleimhaut exulzeriert; der Defekt ist von Fibrinmassen, in welchen sich einzelne Gruppen von Tumorzellen befinden, bedeckt.

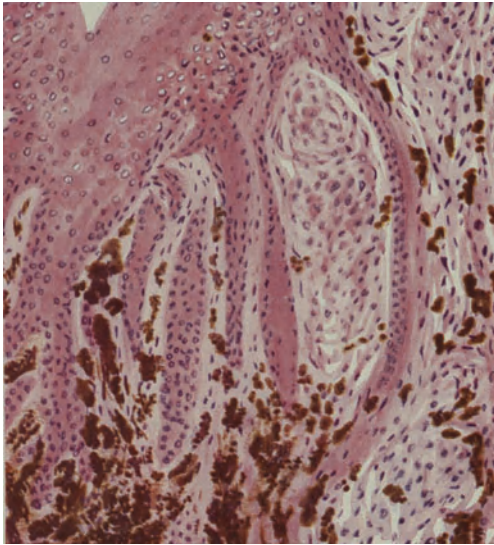


Abb. 6. S. 689/32. 25jähriger ♂. Melanosarcoma palati duri. Schwache Vergr.: Leitz Oc. 2, Ob. 4. In der Mitte verdicktes Deckepithel der Schleimhaut mit langen Zapfen. Rechts pigmentlose, links pigmenthaltige Tumorzellen. (Färbung: Hämalaun-Eosin.)

Zwischen den Papillen sendet das Epithel Ausläufer in die Tiefe, die viel länger und breiter als die der normalen Schleimhaut sind. Auf diese Weise wird der Tumor wie durch Septen in einzelne Partien zerteilt. Außer diesen Septen ragen auch von den schmalen Strängen des subpapillären Bindegewebes ähnliche Ausläufer in die Tiefe; in ihnen sieht man ziemlich erweiterte Gefäße. Einige solcher Bindegewebsstränge sind sehr dick und kompakt, von ihnen zweigen sich dünnere und feinere ab, die noch feinere Ausläufer absenden. Dadurch wird der ganze Tumor in kleinere Bezirke von etwa 20—30 Zellen eingeteilt, so daß man an einigen Stellen einen schön ausgeprägten Alveolärbau sieht.

Die Zellen bilden Stränge, welche in verschiedener Richtung verlaufen. Sie sind meist unpigmentiert, länglich, spindelförmig und von verschiedener Größe. An einzelnen Stellen, besonders dort, wo die dicksten hyalinisierten Bindegewebsstränge verlaufen, sind die Zellen stark pigmentiert und vorwiegend kugelförmig.

Nur die zwischen den hyalinen Bindegewebsfasern liegenden Pigmentzellen sind offenbar aus mechanischen Gründen spindelförmig.

Die metastatischen Knötchen in den inneren Organen sind dem Gaumentumor ähnlich. — In der Lunge und Schilddrüse sind sie nicht scharf abgegrenzt, sondern Stränge spindelförmiger und polygonaler Zellen infiltrieren das umgebende Gewebe. — In allen anderen Organen sind die Tumorsinseln scharf von der Umgebung abgegrenzt; die angrenzenden Partien sind atrophisch und schalenförmig um das Knötchen gelagert. Die Zellen im Knötchen sind spindelförmig, mit länglichem Kern und liegen wirbelförmig um das Zentrum herum. Sie entsprechen vollständig den jüngeren Partien des Gaumentumors. Im Hirn zeigen die Knötchen denselben Bau und sind in keiner ausgesprochenen Verbindung mit den Gefäßen.

Präparate aus der pigmentierten Stelle am Unterarm zeigen dichte Zellanhäufungen im Corium. Die Zellen sind schmal, spindelförmig und teilweise pigmentiert. Sie sind in Zügen angeordnet, die senkrecht zur Hautoberfläche verlaufen. Alle diese Anhäufungen liegen im gleichen Abstand von der Oberfläche. In der Tiefe, in den Lymphspalten, gibt es keinerlei Anhäufungen. Es handelt sich demnach um einen gewöhnlichen Naevus pigmentosus, ohne bösartige Umwandlung.

Den Befund am harten Gaumen kann man sich folgendermaßen erklären: Die Tumormassen wuchsen aus der Tiefe und haben das Epithel immer mehr abgedrängt, so daß es an einzelnen Stellen unter dem Druck nekrotisierte. Die Epithelialzapfen, die in den Tumor ragen,

sind teilweise dadurch entstanden, daß das Epithel in entgegengesetzter Richtung abgedrängt wurde. Außerdem aber scheinen sie auch selbständig gewuchert zu sein, da sie um das Mehrfache breiter sind, als diejenigen der normalen Schleimhaut. Der Tumor wäre hier als Reiz, der diese Reaktion auslöste, aufzufassen.

Die Tatsache, daß Bindegewebsfasern besonders stark dort entwickelt sind, wo sich die am meisten pigmentierten Zellen — nach RIBBERT die ältesten — befinden, könnte den Gedanken nahe legen, daß dieses Verhältnis darum entstand, weil die Tumorzellen die Bindegewebsfasern gebildet haben; die ältesten Zellen haben auch die dicksten Fasern gebildet, welche später hyalinisiert wurden.

Man sieht jedoch solche Bindegewebsstränge aus den schmalen subepithelialen Bindegewebsstreifen in den Tumor hinein verlaufen. Daraus ersehen wir, daß das Bindegewebe der Umgebung in der Weise an der Bildung des Tumors teilnimmt, daß es sich zum Tumorstroma umwandelt und dann als solches ebenso regellos weiter wuchert. Ob sich aber auch die Tumorzellen selbst an der Stromabildung beteiligen, kann man nicht entscheiden.

Es handelt sich also im vorliegenden Fall um ein *primäres Melanosarkom des harten Gaumens* mit Dissemination der Tumormassen in allen Organen, nebst einem *Naevus pigmentosus* ohne Zeichen bösartigen Wachstums.

Einige Autoren, besonders LUBARSCH, halten es für erforderlich, daß sich bei der Annahme eines primären Melanosarkoms eines Organes, nirgends im Körper ein melanotischer Tumor oder ein Naevus befinden darf. Sonst bestehe die Möglichkeit einer metastatischen Entstehung des vermeintlichen primären Tumors.

1. Es kommt nämlich vor, daß aus einem benignen Tumor, manchmal auch aus normalem Gewebe, einzelne Zellen irgend wohin metastasieren und erst dort bösartig zu wuchern beginnen. So beschreibt LUBARSCH zwei Fälle von teilweise unpigmentiertem multiplem Sarkom, wo die Hautnaevi keine Zeichen von Malignität aufwiesen. Ähnliches ist auch auf anderen Gebieten bekannt. So kennen wir große Knochentumoren mit Schilddrüsenbau, ohne daß die Schilddrüse selbst irgendwelche Veränderungen zeigte.

2. Metastasen können ja auch viele Jahre nach der Entfernung eines primären Tumors zur Entwicklung kommen. Herr Professor SALTJKOW hat vor Jahren Gelegenheit gehabt, einen Fall zu sezieren, in dem er 5 Jahre nach der Entfernung eines Augapfels wegen Melanosarkom umfangreiche Lebermetastasen fand. Dieselbe Erklärung läßt ein Fall dieses Institutes zu, wo der Tod an einem massiven Lebermelanosarkom erfolgte und wo ein Augapfel aus unbekanntem Gründen vor Jahren enukleiert war. OLBERT publizierte einen Fall, wo es sich bei einem 55jährigen Mann um Metastasen in inneren Organen 24 Jahre nach Enucleation des linken Augapfels wegen eines Sarcoma chorioideae handelte.

Die geschilderten Möglichkeiten kommen also vor. Sicher ist aber so etwas sehr selten und die erwähnte Forderung geht entschieden zu weit. — Ein Naevus ist eigentlich eine Art von Mißbildung; nach BORT eine Dysplasie des Chromatophorensystems. Es ist nun ganz verständlich,

daß eine ähnliche Anomalie auch an mehreren Orten bestehen kann. Die meisten Menschen haben ja irgendwelchen Naevus, Fälle von Metastasen gesunden Gewebes sind aber äußerst selten. Daß nun diese so selten vorkommende Metastase einen so typischen Ort, wo primäre Melanosarkome nachweislich vorkommen, aussuchen soll, ist äußerst unwahrscheinlich. Darnach können wir auch unseren Fall ohne weiteres den schon bekannten hinzufügen.

Betrachtet man die bekannten Fälle, so sehen wir folgende Lokalisationen:

Harter Gaumen	19	Weicher Gaumen	2
Harter und weicher Gaumen	2	Zahnanlage	2
Rand des harten Gaumens		Unterkiefer	1
oder Alveolarfortsatz	9	Zunge	1

Unser Fall entspricht der häufigsten Lokalisation am harten Gaumen, nur ist hier auch der Oberkieferknochen stark befallen.

Histologisch werden einige ältere Fälle als Carcinoma melanodes benannt. Die neueren Fälle sind aber ziemlich eindeutig. Meistens handelt es sich um Spindelzellensarkome. Oft werden auch pigmentierte Rundzellen angetroffen, die man aber nach RIBBERT ganz gut aus Spindelzellen ableiten kann. Unseren Fall kann man ebenfalls hier einreihen.

Abweichend sind die Fälle: STERN mit seinem Sarcoma endotheliale melanoticum; ebenso LUTHER und SEIDEL mit ihren Riesenzellensarkomen; diesen steht auch das von HAUG beschriebene Melanom des Gehörganges an der Seite.

4. Sonstige Lokalisationen primärer Melanome.

1. LUECKE (Handbuch von PITHA-BIBLIOTH 1869); *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotischer Tumor der Nasenschleimhaut.

2. NIEBERG (Inaug.-Diss. Würzburg 1882); (53)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 3 Jahre; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotischer Tumor der Nasenschleimhaut.

3. LINCOLN (N. Y. State J. Med. 1885); *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Aus der mittleren und unteren Nasenmuschel stammender melanotischer Tumor.

4. MICHAEL (Internat. med. Congr. Berlin 1890, zit. PROSKAUER); *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Polypöser melanotischer Tumor der Schleimhaut; *Krankheitsverlauf*: Operiert; *Histologischer Bau*: Aussehen eines Sarcoma microrotundocellulare. In der erhaltenen Schleimhaut fand man noch melanotische Zellen.

5. HEYMANN (Naturforscher Versammlung, Halle 1891, zit. PROSKAUER); *Krankheitsdauer*: 2 Jahre; *Makroskopisches Aussehen*: Pflaumengroßer melanotischer Tumor auf der linken Seite des Septum; *Krankheitsverlauf*: Operation, nach 1½ Jahren rezidiv; operiert; *Histologischer Bau*: Melanosarkom. In der Schleimhaut der rechten Seite ebenfalls Pigmentzellen typischer Form.

6. MANASSE [Virchows Arch. 133, 390 (1893)]; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotische Nasenpolypen; *Krankheitsverlauf*: Operation; *Histologischer Bau*: Sämtliche Polypen wie auch die exstirpierte Schleimhaut der mittleren Muschel zeigen Pigmentzellen im Bindegewebe. 1. Sternförmige feinkörnig pigmentierte. 2. Rundliche keulenförmige. 3. Lange schmale.

7. KÜMEL (HEYMAN'S Handbuch der Laryngologie und Rhinologie, Bd. 3, S. 878. 1900); *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Polypenartiger melanotischer Tumor an der Lateralwand; *Metastasen*: Exitus an diff. Melanosarkomatose; *Krankheitsverlauf*: Operation, später Oberkieferresektion; *Histologischer Bau*: Melanosarcoma.

8. JACOB (Inaug.-Diss. Leipzig 1900); *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Brauner vom Septum stammender Tumor; *Metastasen*: Lymphgl. Metastasen; *Krankheitsverlauf*: Operation, einige Monate später Exitus; *Histologischer Bau*: Das Pigment: 1. feinkörniges, goldgelbes, 2. ähnliches, von anderer Lichtbrechung; in der Tunica propria der mittleren und unteren Muschel ebenfalls.

9. COZZOLINO [Arch. f. Laryng. 15 (1903)]; (58)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Aus der Schleimhaut des mittleren und unteren Nasenganges stammender, teilweise pigmentierter Tumor; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Augen o. B. Keine Naevi; *Krankheitsverlauf*: Operation, Rezidiv, nach 2 Monaten Generalisation; *Histologischer Bau*: *Unpigmentierter Teil*: Hyperplast.-kavernöses Gewebe, erweiterte Gefäße, Braunfärbung der Gefäßwände. *Pigmentierter Teil*: Bündel von spindelförmigen, runden und Riesenzellen, alle mit dunklem körnigem Pigment.

10. SCHÜMANN (Münch. med. Wschr. 1909); (60)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 8 Monate; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Die rechte Nasenhälfte einnehmender, breitbasig an der lateralen Wand sitzender weicher, ruß-grauer Tumor; *Histologischer Bau*: Schleimhaut intakt. Tumorzellen spindelförmig.

11. PROSKAUER (Berl. klin. Wschr. 1914 I, 255); (25)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: An der Grenze zwischen Septum und Boden im vorderen Drittel sitzender pendelnder Tumor. Einige Tage nach Abtragung erscheinen kleinere braune Geschwülste; *Histologischer Bau*: Im Gewebe der Polypen zahlreiche große, mit gelblicher Pigmentierung beladene langgestreckte Zellen. Einige auch sternförmig oder rund mit Ausläufern. Pigment: Sudan, Eisenreaktion negativ. In KOH löslich.

12. KAUFMANN (Lehrbuch 1922); (73)jährige Frau; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Tumor des unteren Nasenganges; *Krankheitsverlauf*: Längere Zeit verstopfte Nase; *Histologischer Bau*: Runde und eckige, teilweise pigmentierte Zellen.

13. WOLFFHEIM [Z. Laryng. usw. 11, 1 (1923)]; (56)jährige Frau; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Septumpolypen; *Metastasen*: Generalisation nach $\frac{3}{4}$ Jahren; *Krankheitsverlauf*: 2mal operiert. Später Septumresektion. Am Defekt entstand ein kirschgroßer pigmentierter Tumor; *Histologischer Bau*: Sarkom mit vereinzelt liegenden strichförmigen Pigmentschollen. Das Pigment ist Melanin.

14. BERBERICH (Ref. Z. Laryng. usw. 1926); (58)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 2 Jahre; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: Brauner Tumor in der linken Nasenhälfte, von der mittleren Muschel ausgehend; *Krankheitsverlauf*: Öfters operiert, zuletzt Oberkieferresektion und Strahlentherapie; *Histologischer Bau*: Typisches Melanosarkom; KAUFMANN zweifelt, ob es nicht eher Melanocarcinom ist.

15. WEINLECHNER (zit. MIKULICZ in HEYMANNS Handbuch der Laryngologie und Rhinologie, Bd. 2, S. 425. 1899); *Lokalisation*: Epipharynx; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarkom; *Krankheitsverlauf*: Wahrscheinlich vom Nasopharynx eingewandert.

16. ECKERT-MÖBIUS (Münch. med. Wschr. 1930 I, 561); (40)jährige Frau; *Lokalisation*: Nasopharynx; *Makroskopisches Aussehen*: Die rechte Gesichtshälfte deformierender Tumor in der Nase; Inoperabel; *Histologischer Bau*: Melanosarcoma.

17. HAUG (Beitr. path. Anat. 16, 500); (42)jährige Frau; *Lokalisation*: Gehörgang; *Makroskopisches Aussehen*: Aus dem äußeren Gehörgang hängender, in der Trommelfellnähe inserierender, an der Basis weicher, bräunlicher Tumor; *Histologischer Bau*: 1. Stellenweise runde, polygonale Zellen, darunter epitheloide pigmentierte. Einige Riesenzellen. 2. Alveolärer Bau. Züge großer Spindelzellen bilden die Alveolen. Darin sind Zellen wie oben (1.) eingeschlossen. Mehr Riesenzellen. Pigment meist in großen epitheloiden, oft aber auch in Riesenzellen. Rundzellen kommen im Septum und Alveolen vor. Die großen Pigmentzellen liegen perivascular, als ob die Septen durch Perithelialwucherung entstanden wären.

18. KUHN (Verh. dtsh. otol. Ges. 1896, 93); (42)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 2 Jahre; *Lokalisation*: Gehörgang; *Makroskopisches Aussehen*: Erbsengroße Geschwulst von bläulicher Farbe im linken äußeren Gehörgang. An den knöchernen Meatus angewachsen; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Anschwellungen vor und hinter dem Ohr; *Krankheitsverlauf*: Rasch wachsend; nur teilweise extirpiert, da Tumormassen tief im Cavum sitzen; *Histologischer Bau*: Stellenweise dicht gelagerte, dann wieder durch Zwischengewebe getrennte Spindelzellen, seltener Sternzellen. Pigment in Form feiner Körner bis in die Ausläufer. Stellenweise strangförmige Anordnung als ob es in Lymphbahnen liege.

19. HEGENER [Z. Ohrenheilk. 37, 117 (1900)]; (44)jährige Frau; *Krankheitsdauer*: 6 Monate; *Lokalisation*: Mittelohr (Schläfenbein); *Makroskopisches Aussehen*: Bei der Radikaloperation des rechten Ohres zufällig gefunden: Im Antrum schwärzliche Granulationen, im Cavum Tympani eine tumoröse Masse. Tegmen zerstört, die Dura hier schwarzgrün und ebenso das Hirn circumscript schwarz verfärbt; *Andere Pigmentanomalien*: Zahlreiche Naevi. Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren wurde eine dunkle Warze von der Stirn entfernt; *Krankheitsverlauf*: Rapid in die Nase einwuchernd. Bei Entlassung: In

der Nase traubenförmiger Tumor bis zu den Choanen. Das Tubarostium verlegt; *Histologischer Bau*: Perivascularl liegende polyedrische Zellen. In der Tiefe Alveolärbau. Perivascularl liegende Spindelzellen bilden das Skelett. In den Alveolen gegenseitig abgeplattete Zellen mit relativ großen Kernen. Pigmentation unregelmäßig.

20. MORGAN (Cannstatts Jb. 1858, zit. DIETRICH); (64)jähriger Mann; *Lokalisation*: Oesophagus; *Makroskopisches Aussehen*: Melanotische Ablagerung längs des ganzen Oesophagus.

21. RIBBERT (SCHWALBES Handbuch der praktischen Medizin 1906); *Lokalisation*: Oesophagus; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarcoma prim.

22. E. BAUER (Arb. path. Inst. Stuttgart 1906); (69)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: $\frac{1}{2}$ Jahr; *Lokalisation*: Oesophagus; *Makroskopisches Aussehen*: An der Vorderwand in der Höhe des IV. Wirbels, in die Trachea durchgebrochener grauer, harter Tumor; *Histologischer Bau*: Netzförmig verfilzte spindelförmige und ovale Zellen mit schwarzbraunem Pigment. Stellenweise Alveolärbau; runde polygonale pigmentlose Zellen.

23. JOLIAT (zit. VOSS 1907); (62)jähriger Mann; *Lokalisation*: Oesophagus; *Makroskopisches Aussehen*: Oberhalb der Kardialie liegt ein melanotischer Tumor. In dem mittleren Oesophagusabschnitt mehrere Gruppen schwarzer Knoten. Die hintere Wand ist frei; *Metastasen*: In der Leber und am Mesenterium schwarze Knötchen; *Histologischer Bau*: Die Peripherie bildet eine schwarze homogene Masse mit Bindegewebsbündeln. Zellen verschiedenartig, die Kerne jedoch meist klein, oval. Im Protoplasma Pigmentkörnchen. Im Zentrum stärkere Pigmentierung. Meist Anhäufungen von Pigmentkörnchen perivascularl und an den Fibrillen.

24. HERMANN und ALBERT MOERSCH [J. amer. path. Assoc. 88 (1927)]; (59)jähriger Mann; *Krankheitsdauer*: 5 Wochen (Disphagie); *Lokalisation*: Oesophagus; *Makroskopisches Aussehen*: Oesophagoskopisch sichtbarer, $\frac{3}{4}$ der Circumsferenz einnehmender exulzierter nekrotischer Tumor in der Höhe des III. Rippenknorpels; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Kein anderer Tumorherd; *Histologischer Bau*: Bestätigte Diagnose Melanosarkom.

25. EDITH VOSS [Frankf. Z. Path. 36 (1928)]; (59)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nase; *Makroskopisches Aussehen*: An der Hinterwand 14 cm oberhalb der Kardialie liegender bis in die Submucosa reichender, polypöser massiver, grauer exulzierter Tumor; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Kein Naevus. Augen o. B. Metast. Cerebrum, Lunge, Jejunum und Sigma; *Krankheitsverlauf*: Lang dauernde Dysphagie; *Histologischer Bau*: Dicht liegende spindelförmige und ovale Zellen. Das Pigment überall intracellulär. Die Metastasen sind stärker pigmentiert.

26. VAN DER NEER-KELERT (zit. COX-SLOAN); *Lokalisation*: Ileum; *Makroskopisches Aussehen*: Melanom im mittleren Teil des Ileums.

27. TRÉVES (zit. COX-SLOAN); *Lokalisation*: Ileum; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarcoma ilei.

28. EWING (zit. COX-SLOAN); *Lokalisation*: Coecum; *Makroskopisches Aussehen*: Melanoma coeci.

29. COX-SLOAN [J. amer. med. Assoc. 82 (1924)]; *Lokalisation*: Jejunum; *Makroskopisches Aussehen*: Etwa 20 cm des Jejunum einnehmender Tumor; *Metastasen*: Leber, Pankreas, Pleura, Peritoneum, Meningen.

30. KAUFMANN (Lehrbuch 1922); (59)jährige Frau; *Lokalisation*: Ileum; *Makroskopisches Aussehen*: Im Ileum kirschgroßer polypöser Tumor, der Invagination verursachte; *Histologischer Bau*: Melanosarkom.

31. EISELT (Nr. 25) (Prag. Vjschr. 70, 76); (30)jährige Frau; *Lokalisation*: Uterus; *Makroskopisches Aussehen*: Uterus als Primärsitz betrachtet; *Krankheitsverlauf*: Sektion nicht erlaubt.

32. EISELT (Nr. 102) (Prag. Vjschr. 70, 76); *Lokalisation*: Uterus; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarcoma uteri; *Metastasen*: Metastasen im vorderen Mediast., am Omentum, Darm, retroper. Drüsen, Leber.

33. WILLIAMS [Ann. gyn. et obstet. 44 (1896), zit. ROB. MEYER]; *Lokalisation*: Uterus; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarcoma uteri; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Cerebrum Met.

34. JOHNSTON (3 Fälle) (Med. J. Baltimore 20, 428, zit. ROB. MEYER); *Lokalisation*: Uterus;

35. SEEGER (Inaug.-Diss. München 1901, zit. ROB. MEYER); *Lokalisation*: Uterus; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarcoma uteri.

36. HERTEL [Mschr. Geburtsh. **36**, 325 (1912), zit. ROB. MEYER]; *Lokalisation*: Uterus; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarcoma uteri.
37. SCHICKELÉ [Bull. Soc. anat. Paris **4** (1923), zit. ROB. MEYER]; *Lokalisation*: Uterus; *Makroskopisches Aussehen*: Kleine schwärzliche Flecke an der Portio; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Kleine Knötchen in den Parametrien, Parakolpium und Blase. Augen, Hirn o. B.; *Histologischer Bau*: Kleine spindelförmige Zellen mit feinen Ausläufern. Bild eines Sarkoms.
38. REED [Bei NEBESKY: Sarkome der ♀ Ureter. Arch. Gynäk. **93** (1911)]; (64)jährige Frau; *Lokalisation*: Urethra ♀; *Makroskopisches Aussehen*: Ein Tumor im Durchmesser 3 cm; *Krankheitsverlauf*: Operation, Exitus am Rezid.; *Histologischer Bau*: Melanosarkom.
39. KAUFMANN (Lehrbuch 1922); (55)jährige Frau; *Lokalisation*: Urethra ♀; *Makroskopisches Aussehen*: Erbsengroßer warzenartiger Tumor; *Histologischer Bau*: Pigmentiertes Spindelzellensarkom.
40. THOMPSON (zit. WIETING); *Lokalisation*: Vesica urin.; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarkom.
41. FRICH-HALL (Dtsch. med. Wschr. **1906**); *Lokalisation*: Urethra ♂; *Makroskopisches Aussehen*: Pigmentiertes Sarkom scheinbar aus der Urethra.
42. ALBRECHT (Verh. path. Ges. 14. Tagg **1910**, 235, zit. HENKE-LUBARSCH, Bd. 6/3); (59)jähriger Mann; *Lokalisation*: Urethra ♂; *Makroskopisches Aussehen*: In der Pars prost. Urethrae heidelbeerengroßer papillomatöser Tumor in die Prostata einwuchernd. Die Oberfläche des Tumors und benachbarter Schleimhaut zeigt schwarze Flecke; *Metastasen*: Zahlreiche Metastasen; *Histologischer Bau*: Befund in den Metastasen: 1. Fibröse Struktur, Spindelzellen. 2. Dazwischen aber Tumorherde vom Aussehen eines Carcinom alveolare solidum. Einige solche Metastasen sind schwarz.
43. GOULD (Lancet **1880 III**, Ref. Jb. **1880 II**, 238); (75)jähriger Mann; *Lokalisation*: Penis; *Krankheitsverlauf*: Amputatio Penis; *Histologischer Bau*: Einwuchern des Epithels in die Tiefe. Je tiefer desto dunkler pigmentiert. Braune Körnchen auch in den Zellen zwischen den Epithelzapfen.
44. FISCHER [Dtsch. Z. Chir. **25** (1887)]; (53)jähriger Mann; *Lokalisation*: Penis; *Makroskopisches Aussehen*: Die Urethra in Länge von 5 cm in eine schwarze Masse verwandelt. Am Penis gleiche Knötchen von einigen Millimeter im Durchmesser; *Krankheitsverlauf*: Dauer 3 Monate; Amputation mit Exstirpation der Lymphdrüsen. Rez. nach 2 Monaten; *Histologischer Bau*: Sternförmige und spindelförmige Zellen; ungleichmäßig pigmentiert.
45. MEISSNER (Schmidts Jb. **1889**); (24)jähriger Mann; *Lokalisation*: Penis; *Makroskopisches Aussehen*: Auf einem schwarzen Fleck entstand ein linsengroßer Tumor; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Met.: Inguinaldrüsen und innere Organe; *Krankheitsverlauf*: Exstirpation, Rezid. Amputatio.
46. PAYR [Dtsch. Z. Chir. **58**, 221 (1899)]; *Lokalisation*: Penis; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarkom am Dorsum glandis, dessen Massen das Lumen verändern, Urethralschleimhaut frei; *Metastasen*: Met. Lymphogl. Durchbruch in die V. saphena; *Krankheitsverlauf*: $\frac{1}{2}$ Jahr nach Exstirpation eines Penisnaevus schnelles Wachstum; *Histologischer Bau*: Sternförmige Zellen.
47. KEY [Hygiea (Stockh.) **1903**, Ref. Zbl. Path. **6**, 533]; (74)jähriger Mann; *Lokalisation*: Penis; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarkom am Frenulum; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Met.: Oberer Teil des Glans und Urethralschleimhaut.
48. RYDIGER [Arch. klin. Chir. **43**, 769 (1891)]; (42)jähriger Mann; *Lokalisation*: Epididymis; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarcom epidid. in Größe von $1,5 \times 1$ cm; *Krankheitsverlauf*: Wegen Verhärtung des Cap. epididymis kastriert. In 4 Wochen rezid., nur der Tumor ist diffuser; *Histologischer Bau*: Im ersten Tumor: Pigment in Spindelzellen. Im Rezidivtumor sind nur die Epithelzellen pigmentiert.
49. ANDREWS [Trans. obstet. soc. London **18**, 4 (1901), zit. BAB]; (35)jährige, grav. Frau; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Hinter dem Uterus liegender schwarzer, harter, solider Tumor des rechten Ovariums; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Knötchenförmige Met. am Omentum und Uterus. Auf der Haut einige Naevi Pigm. ohne Anzeichen von Malignität. Augen o. B.; *Histologischer Bau*: In lockeren alveolären Stroma sind inselförmige Zellanhäufungen.
50. WESTERNHÖFFER-LEYDEN (Dtsch. med. Wschr. **1902**, zit. BAB); *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Demonstration eines bilateralen pflaumengroßen ausschälbaren Tumors von schwarzer Farbe und weicher Konsistenz; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Ähnliche Tumoren in zahlreichen Organen.

51. AMANN jun. (Verh. Ges. Gynäk. 1903); (59)jährige Frau; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Schwarzer, kindskopfgroßer Tumor; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Multiple Met. besonders in der Leber und in den Knochen; einige Hautnaevi; *Krankheitsverlauf*: 1½ Jahren nach Exstirpation entstanden die Metastasen; *Histologischer Bau*: Bau eines Melanosarkoms, der sich um eine Dermoidcyste entwickelte. Das Pigment identisch mit dem Haarpigment.
52. LORRAIN (Presse méd. 1905); *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Sarkomatös alterierte Dermoidcyste; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Hautnaevi; *Histologischer Bau*: Pigmentiertes alveoläres Sarcoma rotundocellulare. Das Pigment identisch mit dem Haarpigment.
53. BAB [Arch. Gynäk. 79 (1906)]; (39)jährige Frau; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Beide Eierstöcke in cystische, an der Peripherie solide, braune Tumoren verwandelt; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Unter dem Knie ein alveoläres Rundzellensarkom, zwischen seinen Zellen sind über Pigmentzellen eingelagert. Daneben eine Teleangiektasie; *Krankheitsverlauf*: Vor 2 Jahren diagn. Tumor ovarii. Später entwickelten sich Knötchen am Rücken und in der Fossa rhomboidea; *Histologischer Bau*: Zentral: Alveolärbau, verschiedene pigmentierte ovale Zellen. *Peripher*: Fibrillärer Bau; Bild eines Sarcoma rotundocellulare. Teilweise auch Alveolärbau. Viele Erythrocyten, dazwischen aber runde und spindelförmige Pigmentzellen.
54. WINTERNITZ (Bull. Hopkins Hosp. 1909, zit. NOWAK); (26)jährige Frau; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Melanosarcoma ov. dextri; *Metastasen*: Hirn, vorderes Mediastinum und linkes Ovarium; *Krankheitsverlauf*: Trepanation wegen Hirntumor; *Histologischer Bau*: Sarcoma polymorphocellulare mit pigmentierten Zellen.
55. MARKUS [Z. Geburtsh. 92, 659 (1910), zit. NOWAK]; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Beide Eierstöcke in toto diffus sarkomatös infiltriert (rechts größerer Tumor); *Metastasen*: Melanosarcomatosis universalis.
56. SOUBEYRAN-RIVES (Arch. gén. Chir. 1911, zit. NOWAK); (48)jährige Frau; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Rechts größerer, links kleinerer Ovarialtumor schwarzer Farbe; *Metastasen*: Inguinale Lymphdrüsenmetastasen. Kleiner Knoten am Bauchfell; *Krankheitsverlauf*: Operation, Schicksal unbekannt.
57. BONDI (Wien. klin. Wschr. 1913 II, 1073); (30)jährige Frau; *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Cystischer, torquierter dunkel verfärbter Tumor des rechten Ovariums in Größe eines Eies; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Omentum und Peritoneum mit schwarzen Knötchen besäht. Einzelne auch im Herz, Hirn und Darm. Auge o. B.; *Krankheitsverlauf*: Operation, dabei platzte eine Cyste; 3 Wochen später Exitus; *Histologischer Bau*: Lange, spindelförmige, verschieden pigmentierte Zellen. Durch die hindurchziehenden Gefäße entsteht ein alveolärer Bau.
58. COTTAM (Lancet 1915, zit. HERZOG); *Lokalisation*: Ovarium; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarcoma ovarii.
59. REIMANN (zit. WIETING 1902); (3)monatiges Knäbchen; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Melanocarcinom.
60. REINHARDT (zit. WIETING 1905); *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Melanocarcinom.
61. SCHWEINKERT (Inaug.-Diss. Berlin 1908); (52)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Die rechte Nebenniere in einen feigengroßen, mit brauner Flüssigkeit gefüllten Tumor verwandelt; *Metastasen*: Miliare Knötchen in der rechten Niere; auch im Darm, in der Lunge und Milz; *Histologischer Bau*: Zahlreiche, meist runde Zellen, zeigen an der Peripherie die Struktur der Zona fascicularis. Affinität zu Sudan.
62. DAVIDSOHN (Verh. dtsh. path. Ges. 1909, 13. Ref. Zbl. Path. 20, 506); (58)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Beide Nebennieren vergrößert, in ihnen sind Tumorknoten; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Am rechten Femur kopfgroßer Tumor, Knoten am Perikard, Pleura, Omentum, Milz, Retrobulbärer Tumor rechts; *Krankheitsverlauf*: Vor einigen Jahren am Rücken ein Sarkom; später Kopfschmerzen, schwarze Knoten in der Haut; *Histologischer Bau*: In den Metastasen Formen, die an die Zona fasciculata erinnern. Sudan positiv. Biologische Probe (Adrenalin) positiv, darum betrachtet der Autor als aus der Nebenniere stammenden Tumor.
63. DÖDERLEIN (Inaug.-Diss. Erlangen 1908); (45)jähriger Mann; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Rechte Nebenniere vergrößert, die Medullarsubstanz schwarz, weich, die Corticalsubstanz gut erhalten. Die linke Nebenniere ähnlich doch in geringerem Maße; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Kleine Knötchen an der

Hirnoberfläche, in der Lunge, Leber, am Peritoneum. Kein Bericht, ob die Augen untersucht wurden; *Histologischer Bau*: Nicht untersucht.

64. J. SCHMIDT [Frankf. Z. Path. 9 (1912)]; (50)jährige Frau; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Die Medulärsubstanz der Nebennieren durch eine braune Masse ersetzt; *Metastasen*: Multiple Knoten der Haut und innerer Organe; *Krankheitsverlauf*: Vor 15 Jahren nach einem Trauma entstand ein schwarzer Knoten, der nun exstirpiert wird. Kein Naevus; *Histologischer Bau*: Corticalsubstanz stellenweise gut erhalten, die Bindegewebszellen in ihr, besonders die perivascularären sind auch pigmentierte Metastasen. Gut begrenzt, außer in der Lunge. Überall fasciculärer Bau. Biologischer Versuch positiv.

65. GOLDZIEHER (Verh. dtsch. path. Ges. 1913, 6. Ref. Zbl. Path. 24, 397); (29)jährige Frau; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Bilateraler melanotischer Tumor der Nebennieren; *Andere Pigmentanomalien, Metastasen*: Met.: Subcutis, Niere, Milz, Darmmucosa, Hirn. Augen und Haut frei; *Histologischer Bau*: Außerordentlich der Corticalsubstanz ähnlich.

66. MACLACHLAN [J. med. Res. Boston 33 (1915)]; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Primäres Melanosarkom der Nebenniere nebst Metastasen.

67. TUCZEK [Beitr. path. Anat. 58 (1914)]; (47)jährige Frau; *Lokalisation*: Nebenniere; *Makroskopisches Aussehen*: Beide Nebennieren dunkel verfärbt, eigroß; *Andere Pigmentanomalien*: Augen, Haut o. B.; *Krankheitsverlauf*: Keine klinische Zeichen; *Histologischer Bau*: Die Randpartien zeigen zahlreiche Zellen und Gefäße. Gegen das Zentrum: im Bindegewebe sind Inseln eingelagert, in denen viele Gefäße und Zellen mit runden und ovalen Kernen liegen. Einige dieser Zellen sind pigmentiert.

Wir haben einen Überblick über die publizierten Fälle sonstiger seltener Lokalisationen von primären melanotischen Tumoren gegeben. Daraus ergibt sich folgendes:

Nase. In der älteren Zeit war man der Meinung, daß die Melanome der Nase relativ benigner Natur sind. Das war aber durch die damalige Unkenntnis der richtigen anatomischen Verhältnisse veranlaßt. In der Zeit der hämatogenen Theorie der Pigmententstehung suchte man sogar in der Eisenreaktion etwas Spezifisches für melanotische Tumoren, weil man sie oft in bösartigen melanotischen Tumoren fand; dieser Befund ist erklärlich, da die Nasenschleimhaut viele weite Blutgefäße enthält, er verleitete aber dazu, daß man diesen nebensächlichen Befund als Charakteristikum betrachtete, und folglich auch gewöhnliche hyperplastische Prozesse in diese Gruppe einreichte. Jedoch hat schon JACOB die doppelte Pigmentierung (Blutpigment neben Melanin) in seinem und in HEYMANNs Fall erkannt.

Von den bekannten Fällen kann man nun als sicher die Fälle: HEYMANN, JACOB, KÜMEL, COZZOLINO, KAUFMANN, WOLFHEIM, BERBERICH und ECKERT betrachten. Die Fälle MICHAEL, MANASSE werden von KÜMEL nur als pigmentierte Polypen aufgefaßt. Nach der Beschreibung handelt es sich in diesen Fällen um typische Chromatophoren, und wir können heute diese Fälle als Hyperpigmentation ansprechen und als Beweis dafür anführen, daß sich Pigmentzellen manchmal in der Nasenschleimhaut — ebenso wie im Munde — finden. PROSKAUERS Fall wäre nun eine weitere Stufe, bei der man schon gewisse Malignität vorfindet.

Eine besondere Seltenheit sind die 3 Fälle im Ohr, an denen nicht zu zweifeln ist, obwohl KUHN seinen und HAUGs Fall von einem Naevus ableiten will, der im Gehörgang entstanden sein sollte.

In der **Speiseröhre** sind die Fälle von BAUER, JOLIAT, MOERSCH und Voss sicher. Dies bezieht sich auch auf den Fall RIBBERT, doch fehlen genauere Angaben. Den Fall MORGAN könnte man hingegen als Hyperpigmentation — das gesuchte Verbindungsglied — betrachten.

Was die Fälle im **Darm** betrifft, sind die Autoren sehr skeptisch. Nach OBERNDORFER wäre hier dasselbe der Fall wie bei EDITH PERITZ wo es sich bei einem angeblichen primären Melanosarcoma coeci ergab, daß 2 Jahre vorher eine pigmentierte exulzerierte Warze vom Gesicht entfernt wurde. Nach den meisten Autoren bestehen primäre Melanome des Darmes nur im **Rectum**, und zwar vorwiegend im untersten Teil.

Es bestehen dieselben Formen wie bei Sarkomen dieser Lokalisation: Infiltrative, knollige und polypöse Form. Histologisch liegen dieselben Verhältnisse vor, wie bei anderen Melanosarkomen; es bestehen zwei Formen: 1. aus polymorphen Zellen, gleichmäßig wachsend und diffus infiltrierend; 2. alveolär gebaute Formen mit ausgesprochenen Septen. Alle bekannten Fälle hat CURCHMANN 1916 zusammengestellt — insgesamt 68 an der Zahl. KAUFMANN in seinem Lehrbuch erwähnt noch weitere 4 Fälle.

Ähnliche Verhältnisse bestehen am **äußeren Genitale**. An der *Vulva* sind bisher 56 Fälle beschrieben, die LABHARDT 1915 zusammengestellt hat. Ältere Statistiken von primärer Melanosarcoma vulvae findet man bei TORGLER (20 Fälle), WIENER (27 Fälle) und P. MEIER (37 Fälle).

Dasselbe sieht man auch am **Penis** und **Urethra**; auch diese Fälle werden allgemein anerkannt.

Im Uterus. ROBERT MEYER erwähnt 5 Fälle; den Fall WILLIAMS betrachtet er als primäre Meningealmelanosarkom, die anderen vier wären aber von Blut imbibierte Sarkome. Die 2 Fälle von EISELT erwähnt er nicht. — KAUFMANN sagt nur im allgemeinen, daß primäre Melanosarkome im Uterus selten sind, Genaueres gibt er aber nicht an.

In neuerer Zeit sind Pigmentationen an der Portio gefunden worden (BABÉS, SCHILLER). Der Fall SCHICKELÉ ist an der Portio lokalisiert — kann also von einer derartigen Pigmentation herrühren. Darum ist ein grundsätzlicher Zweifel bei den anderen Fällen nicht am Platze.

Ovarium. Von den zitierten Fällen wird von BAB von den bis damals bekannten 3 Fällen nur ANDREWS anerkannt. BONDI lehnt auch diesen ab. Den Fall BAB betrachtet er als Metastase des Hauttumors, denjenigen von MARKUS aber Metastase des Meningealtumors; die von MARKUS als Beweis angegebene Doppelseitigkeit des Tumors ist für BONDI eben ein Gegenbeweis. Theoretisch wären nur AMANNs und LORAINs Fälle annehmbar, aber auch diese wurden am Pathologenkongreß abgelehnt. Auch seinen eigenen Fall betrachtet BONDI als Metastase, obwohl er keinen anderen Tumor, Naevus oder eine Narbe fand; er läßt aber doch die Möglichkeit zu, daß der Tumor eventuell aus einem versprengten Embryonalkeim entstanden wäre

HERZOG betrachtet keinen von 9 Fällen als widerspruchlos, da keiner ohne Naevus war (Fall BONDI hat er nicht gekannt). Außer auf teratogener Grundlage gebe es kein primäres Melanosarcoma ovarii. Ebenso bestreitet auch NOWAK sein Vorkommen.

Nebenniere. In der Nebennierenrinde befindet sich Pigment in den Zellen, und es ist kein seltener Befund, daß man in der Rindensubstanz gut begrenzte kleine Knötchen sieht, die von diesen Pigmentzellen herkommen. Das sind die pigmentierten Adenome der Nebenniere. Die älteren Autoren haben dieses Pigment für Melanin gehalten und dachten, daß diese pigmentierten Adenome nur eine gutartige Form der mela-

notischen Tumoren sind, welche auch exzessiv wuchern können. Wenn nebst einem solchen Adenom im Körper noch ein Melanosarkom mit Metastasen bestand, so hielten sie das Adenom für den primären Tumor. So steht es mit dem Fall SCHWEINKERT. Und darum suchte man dann in dem Bau der Metastasen Ähnlichkeit mit der Zona fascicularis. Jedoch gelten weder dies, noch der Adrenalinversuch am Froschauge als Beweis dafür, daß der Tumor aus der Nebenniere stammt, denn das Melanin selbst gibt dieselbe Reaktion. So betrachtet RIBBERT auch in den Fällen DAVIDSOHN-SCHMIDT die Haut als Ursprungsort. Fälle von GOLDZIEHER und TUCZEK, vielleicht auch DÖDERLEIN können aber der Kritik standhalten.

Betrachten wir zuletzt alle diese seltene Lokalisationen von primären Melanomen, vom klinischen Standpunkt, so sieht man, daß sie sich ebenso verhalten wie andere Melanosarkome.

Ihr Verlauf ist absolut infaust und die Therapie aussichtslos. Meist wird das Alter von 40—60 Jahre bevorzugt — wie es auch sonst bei Melanosarkome der Fall ist. Zum Vergleich werden die Statistiken von DIETRICH und EISELT angeführt.

Dezennium	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.
Statistik von DIETRICH in % . . .	4	1,6	12	16	23	23	18,4	1,6	0
Statistik von EISELT in %	0	5	17	16	25	28	10	0	0
Primäre Melanosarkome im Zentralnervensystem nach Tabelle in %	4,8	9,5	12	19	19	15	7	2,4	0
Primäre Melanosarkome im nach beiliegender Tabelle in %	5,3	0	10,5	13	23,7	31,6	5,3	5,3	2,6

Von anderen Lokalisationen liegen zu wenig Fälle vor, als daß man Schlüsse ziehen könnte.

IV. Entstehungsmöglichkeiten.

1. Hauptauffassungen.

a) Am Übergange der äußeren Haut in Schleimhaut.

Hier ist eine Pigmentation verständlich, da die Grenze zwischen Haut und Schleimhaut keiner geometrischen Linie entspricht, sondern einem breiteren oder schmälern Streifen, wo die Zellen beider Arten untereinander vermischt sind. An solchen Übergängen findet man öfters Pigmentation im Stratum basale der Schleimhaut.

Mundhöhle. Bei Tieren ist hier die Pigmentation physiologisch und wird bei Hunden und Katzen als Zeichen reiner Rasse betrachtet. Bei Menschen besitzen einige Zellen ebenfalls die Pigmentbildungsfähigkeit. Nur bleibt diese meist latent. Verschiedene pathologische Ursachen können aber in diesen Zellen die latente Fähigkeit aufwecken. So hat STREMPER eine schöne Zusammenstellung von Pigmentationen bei verschiedenen Erkrankungen gebracht: Morbus Addisoni, Lymphogranulomatosis (BACHER), Pediculosis, perniziöse Anämie, Malaria, Ruhr (REICHE). Unter der Giftwirkung ist der Metabolismus aller Zellen verändert, ebenso auch in diesen mit latenter Pigmentation.

Daß es eine latente Pigmentation gibt, beweisen sporadisch angetroffene Fälle von Pigment bei Gesunden. Bei dunkleren Rassen findet

man das häufiger. In Rumänien hat es jeder 20. Einwohner, bei Zigeunern jeder dritte. Aber auch sonst kommt sie vor. So beschreibt LORTAK bei einem 73jährigen Mann linsengroße Pigmentationen der Mundschleimhaut. DUFOUR und ALRADO bei einem 70jährigen Pigmentationen der ganzen Mundschleimhaut. CROUZON bei einer 20jährigen Frau, wo mit Eintritt der Menstruation Pigmentflecke an der Lippen- und Wangenschleimhaut auftraten, zu gleicher Zeit aber auch auf der Innenfläche der Labia minora. STREMPER und AMRUZZI beschrieben weitere 3 Fälle, FUCHS und KUMER 5 in der Klinik beobachtete Fälle. REICHE gibt eine Zusammenstellung von 46 selbst beobachteten Fällen.

Aus irgendwelchen Gründen können nun diese Zellen bösartig wuchern. Öfters werden als Ursache chronische Reize wie Protesendruck (TREVES), Entzündung, Beschädigung (RIED, LEVI), Tabakrauchen (ROY, GOTTRON, ARNDT, FUCHS) gefunden.

Als Lieblassitz der Pigmentflecke sieht REICHE die Wangenschleimhaut an. In 8 Fällen war auch der Gaumen beteiligt, in einem Falle nur er allein. Im Gegensatz dazu ist jedoch der Lieblassitz melanotischer Tumoren der harte Gaumen. Diese Widersprüche kann man sich in folgender Weise erklären:

a) Nach FISCHER ist das Epithel des harten Gaumens dem Ektoderm entstanden; also entwicklungsgeschichtlich der äußeren Haut gleichgestellt. Das kann man jedoch auch für die Wangenschleimhaut behaupten, da beim Schließen der Wangenspalte regelmäßig Elemente der äußeren Haut, wie Talgdrüsen, auf die Innenseite kommen, was man am harten Gaumen wieder nicht findet. Es scheint, als ob die Pigmentzellen am Gaumen unter anderen Verhältnissen stehen und vielleicht stärker entspannt sind als diejenigen der Wangenschleimhaut. Vor allem sind sie aber hier eher verschiedenen Reizen ausgesetzt.

Andererseits könnte man aber an andere Entstehungsursachen denken (die später besprochen werden), nämlich daran, daß die Melanome am Gaumen, b) aus Teratomen und c) aus dem Organon JACOBSONI entstehen, welche Möglichkeiten vielleicht in unserem publizierten Fall anzunehmen wären, da der Tumor aus der Tiefe stammt, in den unteren Nasengang durchgebrochen ist, und Schleimhautpigmentation nirgends im Epithel bemerkt wurde.

In der Nase kann ebenfalls Versprengung vom äußeren Epithel vorkommen; dies könnte für Lokalisationen außerhalb der Regio olfactoria im Betracht kommen.

Im Rectum auf der *Vulva*, *Urethra*, am *Penis* sind ähnliche Verhältnisse wie am Munde. Primäre Melanome können hier entstehen:

a) durch versprengte Epidermiskeime;

b) bei chronischen Entzündungen kann das äußere Epithel die entblößte Schleimhautstelle überwuchern, oder es bedeckt das äußere Epithel prolabierter Polypen und Hämorrhoidalknoten und bringt auch pigmentbildende Elemente mit sich, die dann zum Ausgang melanotischer Geschwülste werden können.

Oft handelt es sich hier aber auch nur um äußere Melanome, die sich nach innen hin verbreiten und ein primäres Melanom der Schleimhaut (meist des Rectums) vortäuschen.

b) Im Ovarium.

Wir müssen bei den primären Ovarialmelanomen nach BAB zweierlei unterscheiden.

Melanoma ovarii prim. Dieses findet bisher keine genügende Erklärung. Die von BAB erwähnten Entstehungsmöglichkeiten sind die Theorien der ubiquitären Pigmententstehung, die nicht mehr in Einklang mit unseren heutigen Kenntnissen über den chemischen Bau des Melanins zu bringen sind.

Melanoma in ovario. a) Aus einem Dermoid könnte einmal auch ein pigmentierter Tumor entstehen.

b) Ein Teratom kann sich schon im Keim einseitig entwickeln, so daß nur Pigmentzellen in Wucherung übergehen, alle anderen Zellen dagegen zurückbleiben.

Die bekannten 2 Fälle gehören in diese Gruppe. Zwar sind diese Fälle von LUBARSCH wegen eines Naevus als nicht einwandfrei erklärt worden, ein zufälliger Befund von LUBARSCH gibt uns aber einen neuen Einblick in diese Frage.

80jährige Frau. An der Haut zahlreiche Naevi pigmentosi, es besteht ein cystischer Ovarialtumor.

Histologisch: Teratoma. Es bestehen nebeneinander: Darm, Thyreoidea, Trachea, Meningen, Hirn und Haut. In den weichen Hirnhäuten befinden sich sehr verästelte Pigmentzellen. Die Haut meist unpigmentiert, an einzelnen Stellen jedoch besteht starke Pigmentation des Stratum germinativum und im Bindegewebe befinden sich Anhäufungen von Chromatophoren. Nicht weit davon sieht man Naevuszellanhäufungen.

61jährige Frau. Am Gesicht 2, an der Bauchhaut 1 Naevus. Am Ovarium ein apfelgroßes cystisches Embryom mit zahlreichen dunklen Flecken und einigen Zähnen.

Histologisch: Wie obiger Fall. In der Haut der Cyste wurde ein kleiner Naevus gefunden. Man sieht Naevuszellanhäufungen mit zahlreichen Pigmentationen des Epithels.

LUBARSCH hält diesen Befund für einen Beweis dafür, daß das Embryom und seine Trägerin aus derselben Keimanlage stammen, da das Vorkommen von Pigmentmälern auf diesem und auf der Trägerin solchem Vorkommen bei eineiigen Zwillingen entspricht, bei welchen Muttermäler immer auf beiden Zwillingen vorkommen.

Aus einem Naevus im Teratom kann sich aber ein melanotischer Tumor entwickeln. In solchem Fall haben wir einen Melanoma in ovario nebst einem Hautnaevus, ohne daß man an eine Metastase denken muß.

Noch mehr: Bei einem gegebenen Fall von Melanoma in ovario denken wir uns, es habe sich aus einem Teratomnaevus entwickelt, man könnte sagen auf der pigmentierten Zwillingsschwester der Trägerin. In einem solchen Fall müßten wir sogar den Befund von Pigmentflecken auch auf der Trägerin erwarten. Zum mindesten aber dürfte man Fälle mit diesem Befund von AMANN und LORRAIN nicht ablehnen.

KAUFMANN erwähnt auch primäre Melanome des *Testis*. Über ihre Entstehung schreibt er nichts, verständlich aber wäre der teratomatöse Ursprung, auf den ja auch das Rhabdomyoma testis zurückzuführen ist.

In diesem Zusammenhange müssen wir aber auch an eine weitere häufige Lokalisation von Teratomen denken, an das Teratom des *harten Gaumens*. Es können ganz kleine Teratome bestehen, die ebenfalls Pigmentmäler tragen können. In einem solchen kann sich ein Melanom entwickeln, für den alles soeben Besprochene gelten würde.

c) In der Leber und ihren Ausfuhrwegen.

a) WIETING hält für seinen Fall (Melanoma vesicae fellae) die entodermale Entstehung für möglich. Ontogenetisch kann bei der Gastrulation irgendeine Entodermzelle noch auf der Entwicklungsstufe der Blastulazellen bleiben, behält diese Eigenschaften noch weiter und bleibt auch beim Erwachsenen auf derselben Entwicklungsstufe, mit allen Eigenschaften der Ektodermzellen unter anderem auch der Pigmentbildungsfähigkeit.

Eigentlich handelt es sich dann immer noch um einen ektodermalen Tumor.

b) Was die Fälle in der *Leber* betrifft, so sind die Autoren selbst zweifelnd. Die Lösung wird in der Ähnlichkeit mit den KUPFFERSchen Zellen gesucht. Wie man auch in unserem Fall sieht, liegt diese Annahme sehr nahe, ist aber doch nicht die einzige Lösung. Man kann vielmehr sagen — wovon später eingehend gesprochen wird —:

1. daß die Fälle BLOCK und BRANDT aus einem perivascular gelagerten Pigmentzellensystem herrühren.

2. die Fälle NENCKI, SMITH und der unserige erinnern aber teilweise an die von JÄGER besprochenen Befunde bei Kälbern, welche WEIDENREICH für ein Beispiel einer pericöломatischen Pigmentation hält; diese könnte der Ursprung dieser Tumoren sein.

Gerade im Hinblick auf die Unsicherheit des Vorkommens primärer Lebermelanome ist der oben anhangsweise erwähnte neuliche Fall unseres Institutes von besonderer Bedeutung.

Es muß nämlich auffallen, daß die massiven Lebermelanome, die das große Organ fast diffus infiltrieren, gewöhnlich die einzige, oder wenigstens die hauptsächliche Metastase eines chorioidealen Melanosarkoms darstellen. Hingegen tritt das primäre Lebermelanom meist in Form zahlreicher kleinerer Knoten auf. So möchte man denn auf den ersten Blick an ein umgekehrtes Verhältnis denken, daß es sich nämlich im ersten Falle um einen primären Tumor, im zweiten hingegen um multiple Metastasen handelt. Nun sehen auch in dem erwähnten Falle unseres Institutes die schwarzen Knoten ganz wie Metastasen aus, obgleich ein primärer melanotischer Tumor nirgends im Körper zu finden war. Dagegen sitzt ein zweifellos primärer, großer massiver, aber pigmentloser Tumor in der Leber selbst. Dieses pigmentlose Sarkom weist aber nun an unzähligen Stellen eine Umwandlung zu dem pigmenthaltigen Gewebe der kleinen schwarzen Herde auf, welche auf den ersten Blick wie Metastasen aussehen. Wir glauben nun, daß in diesem Falle erstens die primäre Entstehung des Tumors in der Leber sichergestellt, und zweitens die Möglichkeit des Auftretens eines primären Lebermelanoms in Gestalt multipler kleiner Knoten einwandfrei bewiesen ist.

Eine andere Frage bleibt es dabei, ob die multiplen Knoten in diesen Fällen wirklich gleichzeitig entstehen, oder ob nur einer derselben allein den primären Herd darstellt, aus dem heraus nun die übrigen als Lokalmetastasen zur Entwicklung kommen, was ja bekanntlich RIBBERT für multiple primäre Tumoren verschiedenster Art behauptete.

d) Im Zentralnervensystem.

Chromatophortheorie. VIRCHOWS Beweisführung, daß sich in der Pia normaliter Pigmentzellen befinden, hat die ersten Zweifel nicht sofort besiegt. Noch andere weitere Fälle brachten jedoch langsam die Pathologen zur Erkenntnis, daß, wenn diese Pigmentzellen in der Pia zu wuchern beginnen, pigmentierte Tumoren entstehen können. Auf diese Weise erklären ihre Fälle: VIRCHOW, STOERCK, STERNBERG, BOESCH, SCHOPPER, KIEL, MATZDORF, DIECKMANN, LACKERBAUER, ESSER (ein kleiner Naevus) und H. SCHMIDT. Letzterer sieht in den Spindelzellen dieser Neubildungen sogar eine Ähnlichkeit mit den Chromatophoren; runde Zellen können wir aber ebenfalls aus diesen ableiten (STERNBERG, MATZDORF, RIBBERT).

VIRCHOW hat diese Zellen nur beschrieben. Ihre Herkunft jedoch ist uns immer noch unbekannt. Sind es nun von der Epidermis versprengte Zellen (HIRSCHBERG) oder handelt es sich um Pial- und Gefäßendothelien, oder um besonders geformte Neuroepithelien?

HIRSCHBERG gibt folgende Antwort: die Chromatophoren der Chorioidea und Meningen haben denselben Ursprung wie jene der Haut. Denn beim Abtrennen des Medullarrohres oder bei der Vorstülpung des Augenansatzes bildet das Epithel begleitende Bindegewebe einen feinen Mantel auch um diese Gebilde herum, da ein Teil von ihm ebenfalls mit abgetrennt worden ist. In diesem Bindegewebe gibt es aber auch Chromatophoren. Daß es in den Meningen seltener zur Entwicklung von Melanomen kommt, ist nur auf Lokaldisposition (für uns aber immer noch etwas Unbekanntes) zurückzuführen.

Die Fälle primärer Entstehung auf der Dura (BOIT, LINDBOOM, GÖRÖG) und in der Hirnsubstanz (MINELLI) können folgenderweise entstanden sein:

- α) Durch Versprengung von Keimen aus der Pia, die bösartig alterieren.
- β) Durch maligne Alteration nur derjenigen Zellen, die an den aus der Pia kommenden Gefäßen liegen.
- γ) Die Dura an sich selbst entsteht auch aus demselben subektodermalen Bindegewebe und kann auch schon vom Keim aus Pigmentzellen in sich enthalten (BOIT).

Alle Autoren haben aber nicht alle beschriebene Fälle als widerspruchslos anerkannt. Bei einigen besteht der Verdacht, daß der primäre Ursprung ein Hautnaevus ist. So betrachtet WEIMANN die Fälle BOIT und KÖLICHEN als unsicher, HUECK hält die Fälle PICK und MINELLI für Metastasen, OMODEI-ZORINI scheidet folgende Fälle aus; GRAHL, OBERNDORFER, SCHOPPER, BERBLINGER, ESSER, ROKITANSKY, — HUECK sagt, daß wir nie mit Sicherheit einen melanotischen Meningealtumor als primär betrachten können, wenn auf der Haut ein melanotischer Tumor oder auch nur ein Naevus besteht. LUBARSCH verlangt ebenfalls, daß Haut und Auge ohne Naevus oder Melanom sein müssen.

Es bestehen zwar die früher (bei unserem Fall von Melanosarcoma palati) besprochenen Möglichkeiten von Metastase von einem gewöhnlichen Naevus oder Spätmetastasen, jedoch ist dieser Fall noch viel seltener, als die von allen Seiten als ganz einwandfrei anerkannten Fälle von Melanom der Hirnhäute. Eine viel einfachere Erklärung wäre die, daß neben einer Anomalie (wie Naevus) auch noch eine andere entsteht: eine

Hyperpigmentation der Hirnhäute; also eine zur selben Zeit stattfindende Hyperpigmentation der Haut und der Hirnhäute. Diese Möglichkeit läßt schon POL für seinen Fall zu, BORT spricht von Alteration des ganzen Chromatophorensystems und schlägt folgendes Schema bei der Einteilung derartiger Neubildungen vor.

<i>A. Melanosen</i> (reine Hyperpigmentationen)	<i>B. Melanoma</i> a) benignes b) malignes	<i>C. Kombination von Melanose und Melanoma</i>
1. cutane	1. cutane	1. cutane
2. piaie	2. piaie	2. piaie
3. cutane und piaie	3. cutane und piaie	3. cutane und piaie

Jede von diesen Möglichkeiten kann noch circumscripirt oder diffus vorkommen.

Diese Einteilung wäre nur für melanotische Neubildungen gültig, die aus mesenchymalen Chromatophoren stammen (Chromatophorome). Sie zeigt aber nicht an, ob auch melanotische Neubildungen epithelialer Herkunft bestehen.

Neuroepitheltheorie. Durch Entwicklungsstörung bleiben einzelne Neuroepithelien in ihrer Ausreifung zurück und behalten noch die allgemeine Funktion des Ektoderms: sie können noch Melanin bilden. Diese Zellen haben gar nichts mit VIRCHOWs Chromatophoren zu tun, die sich nach BRONIATOWSKY erst im 6. Lebensjahre entwickeln. Diese Art Entwicklungsstörung ist gerade bei Neugeborenen häufig. Eine solche Entstehungsweise stellen sich bei ihren Fällen OBERNDORFER, GRAHL, BERBLINGER und teilweise LUA vor. Nach ihrer Meinung kann gleichzeitig eine Störung im Pigmentsystem der Haut bestehen und sehr oft auch andere Entwicklungsstörungen. Typisch ist für diese Fälle der histologische Befund: runde, an Epithel erinnernde Zellen, die oft in das Gehirn nur eingelagert sind, ohne Zeichen infiltrativen Wachstums.

Man könnte dazu noch den Fall KRAUS rechnen, obwohl er ihn selbst nicht als Entwicklungsstörung betrachtet, da es andere Entwicklungsstörungen nicht gab, weiter auch den KÖLICHENS und den neulichen BJÖRNEBOES.

Wir haben nun in der *Chromatophorentheorie* Hyperplasie und bösartiges Wachstum wenig differenzierter Zellen, in der *Neuroepitheltheorie* aber dasselbe bei schon etwas spezifisch (zu Nervenzellen) entwickelten Elementen kennen gelernt. Am weitesten spezifisch orientiert wäre der Fall KRAUS, und zwar schon im Stadium der Gliazellen, die aber doch noch fähig waren, Pigment zu bilden.

Gegen diese Zweiteilung ist H. SMIDT, indem er betont, daß wir nicht einmal das Wesen der Piachromatophoren kennen, und sie folglich auch nicht von anderen Zellen trennen können.

HUECK hat dagegen diesen Unterschied klar dargelegt. Er wollte den Streit um die Naevusfrage lösen und verlegte die Entstehung des Naevus in das ektodermale Mesenchym, in dendritische Zellen, die sich dort befinden. Aus diesen dendritischen Urzellen entwickeln sich in einer Richtung Epithelien, in anderer Bindegewebszellen, einige Zellen behalten aber noch alle Zeichen der Urzelle, das sind dann die Chromatophoren. Bei der Abtrennung des Neuralrohres werden eben auch diese Urzellen abgetrennt. Hier entstehen aus ihnen: dem Epithelialzweig

entsprechende Glia, Nerven und Retina, und dem Bindegewebszweig entsprechende Meningen und Chorioidea. Einige Elemente behalten auch hier den Charakter der Urzellen und bilden Pigment; das sind die Meningealchromatophoren. Es kann aber auch eine Entwicklungsstörung der epithelialen Abzweigung zustande kommen, dann haben wir noch mehr oder minder den Nerven- oder Gliazellen ähnliche Pigmentzellen, wie in den Fällen OBERNDORFER, GRAHL, BERBLINGER u. a. Diese Vorstellung applizierte auch HESSE auf seinen Fall. Auch LUAS Fall gehört hierher: Es handelt sich um Pigmentationsstörungen auf der Haut und im Hirn, hier aber wieder im Meningeal- und im Neuroepithelzweig.

Primäre melanotische Tumoren können also nach HUECK überall dort entstehen, wo ektodermales Mesenchym besteht, oder durch Keimversprengung hinkommt. Am *peripheren Nervensystem* finden wir nun dieselben Verhältnisse wie am zentralen und auch hier finden wir beide Abkömmlinge der Urzelle:

A. Die parasymphathischen und sympathischen Ganglienzellen und spezifische Empfangszellen, die den sensiblen Vertebralganglien entsprechen. Überall, wo diese vorkommen, könnte man auch einige in ihrer Entwicklung zurückgebliebene Zellen antreffen, die die Pigmentbildungsfähigkeit noch bewahrt haben, und zum Ausgangspunkt melanotischer Tumoren werden können.

1. In der *Nase*, wo das sensorische Epithel spezifisch differenzierte Ganglienzellen vorstellt. Einige darunter sind weniger differenziert, besitzen noch Pigmentbildungsfähigkeit und werden allgemein als Ausgangspunkt von Melanomen anerkannt.

Die Lokalisation der Riechschleimhaut ist unter der mittleren Nasenmuschel und auch auf der gegenüberliegenden Schleimhaut. Tumoren anderer Lokalisation könnten aus versprengten Zellen stammen. Außerdem befindet sich aber sensorisches Epithel auch im *Organon Jacobsoni*, das am Nasenboden liegt. Von diesen können nun ebenfalls Melanome entstehen, und zwar in Fällen von Melanome des harten Gaumens, bei denen das Epithel keine Pigmentation zeigt und die in der Tiefe zu wachsen beginnen.

2. Um die *Nebennieren* wurde in dieser Frage lebhaft gestritten; einige suchten in der Ähnlichkeit einiger Melanome mit der *Zona fascicularis* Lösung für die Entstehung primärer Melanome, was jedoch gegenstandslos ist, da die Melanome in der Marksubstanz entstehen. ASCHOFF sagt, daß sie wahrscheinlich aus Nerven-elementen entstehen. Da sich nun in der Nebenniere Ganglienzellen befinden, besteht kein Zweifel an dieser Entstehungsquelle.

3. Dasselbe kann man auch für *alle anderen Organe* voraussetzen, in denen sich autonome Ganglienzellen befinden. Das ist der ganze Magendarmschlauch mit den Nebenorganen — Pankreas und Leber; in letzterer bestehen Ganglienzellen ja bis in das interacinöse Bindegewebe. Dasselbe ist der Fall in dem Urogenitalsystem, ausgenommen die Nieren, Ovarien und Hoden.

B. Im Perineurium — das den Meningen im Zentralnervensystem entspricht — sehen wir aber den bindegewebigen Abkömmling der Urzellen. Einige Zellen können wieder auf dem Stadium der Urzelle geblieben sein und liegen nun als Chromatophoren im Perineurium, bis

in seine feinsten Ausläufer hinein. Diese letzten sind nun von MASSON als eigentlicher Ursprungsort melanotischer Geschwülste beschrieben worden.

MASSONSche (perineurale) Theorie. Schon SOLDAN 1809 schrieb, daß das Melanom nervösen Ursprungs ist und daß es in enger Verbindung zu der Neurofibromatose steht. 30 Jahre später hat MASSON diese Theorie wieder ins Leben gerufen. Er entdeckte den Zusammenhang zwischen Melanom und den MEISNERSchen Körperchen, den RANVIERSchen Körperchen und noch anderen Gebilden ähnlicher Natur, die sich in der Haut befinden. Hier liegen Zellen längs den sensiblen Nervenenden, welche den Myelinüberzug verlieren, sobald sie an die Tastkörperchen kommen, und endigen dort. Aus diesen Zellen können Neubildungen entstehen, welche an Neurofibrome erinnern.

Nach dem Ursprungsort kann man die Körperchen in oberflächliche und tiefe einteilen. Sie enthalten zweierlei Zellen:

1. unpigmentierte, mit Nervenendigungen in Verbindung stehende, den Naevuszellen anderer Autoren identische Zellen,

2. verschiedenartig pigmentierte Zellen, die keine solche Verbindung mit Nervenfasern zeigen, das sind Melanoplasten (Melaninbildner).

Diese Melanoplasten stellen nur eine Phase jener perineuralen Zellen dar, in welchen der Melaninmetabolismus zufällig die Hauptrolle spielt. Verästelte Melanoplasten sind regelmäßig auch in Stratum basale eingeschlossen, im Bindegewebe angetroffene Melanophoren sind nur Histiozyten.

Als Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie betrachtet MASSON den Befund von Nervenfasern in melanotischen Tumoren, was er mittels Versilberungsmethoden dargestellt hat.

FOOT und ZEEK halten auf Grund ihrer 2 Fälle, in denen es ihnen gelungen war, mittels Versilberung Nervenfasern darzustellen, die MASSONSche Lehre auch bei den Meningealmelanomen für die richtige Erklärung ihrer primären Entstehung. Sie berufen sich auch auf MAXIMOW, nach welchem viele Meningealnerven den MEISSNERSchen Körperchen ähnliche Gebilde am Ende tragen. Dem schließt sich auch BJÖRNEBOE an.

Insoweit sie das vorliegende Gebiet betrifft, ist die MASSONSche Theorie nur Ergänzung der HUECKSchen Lehre, eben nur die feinsten Nervenendigungen betreffend. Einige in der Nähe dieser Endigungen liegende (pigmentierte) Zellen sind zufällig pigmentiert, — aber gerade diese interessieren uns. Sind sie die letzten Ausläufer des die Nerven umgebenden Ektodermalmesenchyms, also auf dem Stadium der Urzelle geblieben, so sind sie eben zu wenig differenziert, um Nervenfasern bilden zu können. Wenn nun aus ihnen ein Melanom entsteht, braucht man in ihnen keine Nervenfasern zu finden. Höchstens könnten die Zellen einen Reiz auf die Endigungen ausüben, so daß auch diese wuchern. Das scheint mehr bei Tumoren aus der anderen Zellart der Fall zu sein, die die Nervenendigungen umgibt und dann Neurofibrome bildet; in kleinerem Maßstabe aber auch die melanotischen Perineuraltumoren.

Perivasculäre Theorie. HERZOG stellt sich im adventiellen Bindegewebe der Capillaren ein Gewebe vor, welches die Eigenschaften eines pluripotenten Keimgewebes besitzt, welches also verschiedene Zellarten und auch ganze Gewebe bilden kann. In den Elementen dieses

Keimgewebes sieht HERZOG nichts anderes als Abkömmlinge des Endothels, die durch auf die Gefäße tangentielle Zellteilung entstanden sind.

Auf verschiedene Schädlichkeiten reagiert dieses System mit Ausbildung charakteristischer Elemente (wie epitheloide Zellen, Riesenzellen) und kann auch zu Neubildungen führen, die die verschiedenen Gewebe imitieren. HERZOG erwähnt dabei verschiedene Sarkome, doch ohne auch auf Melanosarkome zu kommen.

BOSTROEM ging weiter als HERZOG und sagte, daß wir diese Gefäßendothelabkömmlinge als Matrix für alle normale und pathologische Gewebsformen betrachten müssen. Dieses Gewebe steht in enger Beziehung zu dem Embryonalmesenchym und von ihm aus geht das Wachstum einzelner Organe vor sich. Unter Einwirkung verschiedener (uns heute noch unbekannter) Ursachen können auch einzelne Tumoren entstehen. BOSTROEM spricht vorwiegend vom Chorionepithelium und seinem primären Entstehen in der Lunge, sagt aber, daß dies auch für andere Neubildungen gilt.

STOECKENIUS wollte dem Streite um den Naevus dadurch ein Ende bereiten, daß er seinen Ursprung in dieses Gewebe verlegte. Zwischen Epidermis und Corium sind folgende Verhältnisse: aus der Umgebung der kleinsten Gefäße wandern fortwährend Elemente dieses Keimgewebes ins Stratum basale und gliedern sich dort der Epidermis an. Es kann aber vorkommen, daß diese Zellen ihr Ziel nicht erreichen, sondern in einzelnen Gruppen unterhalb der Epidermis bleiben. Dann haben wir einen Naevus vor uns. Da sie mehr in Anhäufungen vorkommen, die an Tropfenform erinnert, stellte sich UNNA vor, daß sie von der Epidermis abgetropft seien.

Zuerst hat BAUMECKER auf Grund dieser Theorie die Entstehung von Melanosarkomen erklärt. Er zitiert DEMIEVILLE, RÖSSLE, RIBBERT, welche die besondere Entwicklung von Melanome an den Gefäßen beschrieben. Der Hauptbeweis, daß das Melanom aus diesem Gewebe entstanden ist, wäre eben die bei so vielen Fällen beschriebene perivasculäre Anordnung der Tumorzellen. Auch HEIMANN schließt sich daran an in seiner Erklärung, daß trotzdem die Omnipotenz der Zellen am Ende der Gastrulation beschränkt ist, doch bei niederen Tieren pluripotente Depots von Embryonalmesenchym bestehen; bei den Säugertieren sei diese Eigenschaft noch im lockeren perivasculären Bindegewebe erhalten geblieben. Diesem Gewebe können wir auch Pigmentbildungsfähigkeit zusprechen, STOECKENIUS und BOSTROEM schreiben ihm überhaupt Omnipotenz zu, und danach könnten wir wieder von Melanosarkom und Melanocarcinom sprechen, je nachdem, wie der Tumor gebaut ist, da dieses Gewebe nicht nur Bindegewebstumoren bilden müsse.

2. Atavismuslehre.

Eigentlichen Einblick in den ganzen Pigmentierungsvorgang bekommt man erst, wenn man diese Vorgänge im Tierreich betrachtet.

WEIDENREICH hat bei Amphibien folgendes beobachtet: An den pigmentierten Amphibieneiern besteht anfangs diffuse Pigmentierung. Nach einiger Zeit werden aber alle Gewebe und Organe unpigmentiert und die Pigmentation bleibt nur auf bestimmte Schichten beschränkt. Bei unpigmentierten Eiern tritt aber erst nach einiger Zeit Pigmentation

auf, und zwar in denselben Organen, in denen sie von der primären Pigmentation her nach Entfärbung geblieben ist, so daß nach gewisser Zeit beide Gattungen dasselbe Bild bieten. Das Auftreten der Pigmentation ist so konstant, daß man von einem besonderen Gewebssystem sprechen könnte. Es tritt in Form einzelner Pigmenthüllen auf, und zwar bestehen vier Pigmenthüllen:

- | | | |
|-------------------------------------|---|-----------------------|
| a) Äußere (Derivate des Ektoderms) | { | 1. Cutane, |
| | | 2. Peri-, epineurale, |
| b) innere, (Derivate des Mesoderms) | { | 3. Perivasculäre, |
| | | 4. Pericöломatische. |

Die Reihenfolge, wie diese Pigmenthüllen auftreten, ist nicht überall gleich. Bei Amphibien treten zuerst die cutane und perineurale auf, bei Fischen aber die pericöломatische. Später erscheinen noch die übrigen. Dies gilt für Reptilien, Fische und auch Vögel.

Bei höheren Wirbeltieren — Säugetieren — hat die Pigmentierung die Tendenz in die äußerste Peripherie zu rücken, unter gleichzeitiger Reduktion der anderen Hüllen. Es tritt nur eine einzige, den ganzen Körper umfassende cutane Hülle auf. Als Rest der perineuralen Pigmenthülle treten bei Säugetieren und ebenso beim Menschen Pigmentierungen der Pia auf.

Diese Regel gilt jedoch bei höheren Wirbeltieren nicht vollständig in jedem einzelnen Fall. So sieht man öfters, daß bei Säugetieren außer der cutanen und perineuralen Pigmenthülle auch die anderen zwei auftreten. Bei Schafen hat SCHNACKERS am Herzen von 5448 Fällen 2144mal Pigmentationen gefunden. Bei Pferden sind dagegen solche Pigmentationen nicht häufig, wohl aber wurden Melanosarkome dieser Lokalisation beschrieben, so von PETIT-MORELL, die neben einer Melanose noch ein Melanosarkom an der Aorta fanden. Pericöломatische Pigmentation findet man öfters bei Pferden in Form von Pigmentationen auf den Fascien, Aponeurosen und am Bauchfell. Seltener kommt dies bei Schweinen (LEMCKE) und Ziegen vor. Vom Rind ist es bemerkenswert, daß man bei Kälbern häufig Pigmentationen findet, beim erwachsenen Rind aber selten.

JÄGER hat sich eingehender mit der Melanose der Kälber befaßt und fand diese Pigmentation vorwiegend in den Lymphbahnen lokalisiert. WEIDENREICH betrachtet auch das als Pericölompigmentierung. RIX betrachtet diese Pigmentation nicht als besondere präformierte Hüllen, sondern denkt, daß es sich um das Reticuloendothelialsystem handelt.

Er stellt sich dies folgendermaßen vor: Wenn wir ein besonderes Pigmentgewebe annehmen, wäre das nur verständlich, wenn sich in frühem Embryonalstadium besondere Gruppen, die nun die Pigmentbildungsfähigkeit hätten, entwickelten. Daß man aber beim erwachsenen Rind nicht so oft Pigmentationen findet, ist aus folgenden Gründen möglich:

1. weil die Zellen absterben,
2. oder weil sie langsam ihre Fähigkeit verlieren und nun ohne Funktion im Gewebe liegen bleiben.

3. RIX scheint es wahrscheinlicher, daß gewisse Zellen des Organismus eine besondere Funktion bekommen und eventuell wieder verlieren; dazu sind eben die Histiocyten wegen ihrer allseitigen Entwicklungsmöglichkeiten fähig.

Es ist allerdings nicht verständlich, warum in diesen Zellen, die schon genug beansprucht sind, eine neue Funktion entsteht, um wieder verloren zu gehen. Man kann das nur als einen rudimentären Vorgang auffassen, der phylogenetisch zu erklären ist. Im Grunde genommen handelt es sich um denselben Vorgang, welchen man bei gefärbten Amphibieneiern findet. Es handelt sich hier um einen doppelten Atavismus: zuerst das Auftreten einer pericöломatischen Pigmenthülle; dann aber korrigiert die Natur den Fehler; es kommt zur Entfärbung, wie bei Amphibienembryonen, und das Pigment bleibt nur noch — der Regel folgend — im äußeren Keimblatt. Man kann sich darum der Meinung WEIDENREICHs anschließen.

Von selbst stellt sich nun die Frage, ob beim Menschen immer nur die cutane und in Resten die perineurale Pigmenthülle vorkommen. Wie die beschriebenen Fälle von außergewöhnlicher Pigmentation bei Tieren als Rest eines phylogenetisch vorkommenden Pigmentation zu betrachten sind, so steht nichts im Wege, daß wir diese Möglichkeit eines Atavismus auch beim Menschen zulassen. Einige der bekannten Fälle von primären Melanomen könnte man schon in diesen Rahmen einschließen.

a) Als kleinste Abweichung von der Norm wäre eine stärkere Entwicklung der Perineuralhülle in Form von stärker pigmentierten Hirnhäuten und Pigmentationen längs der Nervenbahnen zu verstehen. Insofern würden nun die *Chromatophorentheorie* und die sie ergänzende *MASSONSche Theorie*, welche die nach HUECK auf dem Stadium der Urzelle gebliebenen Chromatophoren behandelt, noch dahin zu ergänzen sein, daß es sich dabei um einen Rest einer phylogenetisch älteren Pigmentation handelt.

Davon zu unterscheiden sind aber diejenigen Abkömmlinge der Urzelle, die auf ihrem Entwicklungswege zu Nerven- oder Gliazellen stehen geblieben sind und nach wie vor als Mißbildung zu betrachten sind.

b) Die Ausführungen der STOECKENIUS-, und BOSTROEMschen Theorie könnte man sich in demselben Sinn als Entwicklung einer perivascularären Pigmenthülle vorstellen, die nur an den kleinsten Gefäßen zur Erscheinung kommt. Auf diese Weise könnte man sich die Fälle von primärem Melanosarkom in der Leber von BLOCK und BRANDT, am Gaumen von STERN und im Ohr von HAUG erklären.

c) Als Reste einer pericöломatischen Pigmentation könnte man nach SCHILLER folgende Befunde erklären:

Fall BABÉS 1923. Bei einer 5-para bestand Prolapsus uteri totalis. An der Portio sah man an der Vorderlippe graue Felder, an der hinteren Lippe aber fingernagelgroße beinahe schwarze Flecke. Histologisch bestand Verhornung; im Stratum basale sah man aber melanotisches Pigment und einzelne dentritische Zellen. Im subepithelialen Bindegewebe bestanden an diesen Stellen ebenfalls Pigmentzellen.

SCHILLER 1933. 1. 43jährige 4-para. Von der ersten Geburt vor 25 Jahren besteht ein Prolaps. Die Portio ist normal. An der vorderen Vaginalwand, 2 fingerbreit unterhalb des äußeren Muttermundes sieht man einen Pigmentfleck in der Größe einer Briefmarke. Keine andere Pigmentanomalien.

2. 61jährige 6-para. Seit der ersten Geburt vor 15 Jahren hat sie ein Gefühl als ob etwas nach unten ziehen möchte. Bei Anstrengung tritt ein Teil der Vagina heraus. Die Portio ist nahe an der Vulva; sie ist zirkulär dunkel verfärbt. Der periphere Rand ist stärker pigmentiert, gegen den Muttermund hin ist keine deutliche Abgrenzung. — Keine andere Pigmentanomalien. Histologisch sind die Zellen des Stratum basale von dunkelbraunen bis schwarzen Körnern gefüllt, so daß der Kern oft ganz verdeckt ist. Im Stratum

spinosum gibt es weniger Pigmentation. Man sieht auch dendritische Pigmentzellen. Im subepithelialen Bindegewebe stellenweise ebenfalls Pigmentzellen.

Nach SCHILLER kann der Prolaps die Pigmentation nicht erklären, denn warum sieht man dann bei den vielen, täglich untersuchten Fällen nicht dasselbe? Was für Reize auch einwirken, das melanotische Pigment kann sich nur dort entwickeln, wo es kongenital präformiert ist. Es muß in den erwähnten Zellen eine kongenitale Anomalie vorliegen. Histogenetisch handelte es sich um Zellen des mittleren Keimblattes, das sich die Portio und Vagina aus den vereinigten MÜLLERSchen Gängen entwickeln. Pigmentationen im Mesoderm in Form größerer Flächen betrachtet aber WEIDENREICH als Reste der pericöломatischen Pigmentation. Das gleiche gilt auch für diese Zellen, nur daß noch hier nach SCHILLER primäre cöломatische, nicht pericöломatische Pigmentation besteht. Solche Pigmentationen könnten aber auch andernorts vorkommen, z. B. wie bei Kälbern in der Leber.

Aus all dem ist ersichtlich, daß Pigmentationen als Reste phylogenetisch vorkommender Pigmenthüllen überall vorkommen können. Und wie aus jeder Zellart, so können sich auch aus diesen Zellen bei übermäßiger Wucherung Neubildungen entwickeln.

3. Schlußfolgerungen.

Bei der Entstehung melanotischer Tumoren außerhalb der gewöhnlichen Lokalisation an der Haut und am Auge kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. An Übergängen der äußeren Haut in Schleimhaut können sie aus versprengten Ektodermelementen stammen.
2. Es können bei Menschen Pigmenthüllen rudimentär vorkommen, die denen bei niederen Tieren regelmäßig bestehenden entsprechen und diese können als Ausgangspunkt für melanotische Neubildungen dienen.
3. In Entwicklung zurückgebliebene Neuroepithelien, die die Pigmentbildungsfähigkeit noch behalten haben, können ebenfalls geschwulstartig wachsen.
4. In einem Teratom kann sich aus den in ihm vorhandenen Pigmentzellen ein Tumor entwickeln.
5. Es kann auch im Entoderm eine Zelle auf der Entwicklungsstufe der Blastulazellen geblieben sein und folglich jede mögliche Zellenart bilden.

Welchen Weg nun die Natur im Einzelfalle gewählt hat, kann man nicht jedesmal mit Sicherheit sagen. Soviel ist aber gewiß, daß man an der Möglichkeit einer primären Entstehung melanotischer Tumoren innerer Organe nicht zweifeln darf.

In unseren Fällen würden folgende Ursachen in Betracht kommen:

1. der Meningealtumor entstand aus Resten der Perineuralhülle;
2. der Gaumentumor könnte aus versprengten Ektodermelementen entstanden sein; wahrscheinlich stammt er jedoch — dem ganzen Aussehen nach — aus einem Gaumenteratom;
3. der Lebertumor erinnert an die Befunde JÄGERS, bei der Kälbermelanose und könnte ebenfalls aus Resten einer pericöломatischen Pigmenthülle entstanden sein.

Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie¹.

Von

EDMUND RANDEATH-Düsseldorf.

Mit 3 Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Schrifttum	91
I. Einleitung	98
II. Die sog. Glomerulonephrose	99
1. Kurzer historischer Überblick	99
2. Die histologischen Veränderungen der sog. Glomerulonephrose	100
a) Die histologischen Veränderungen an den Glomeruli bei den akuten Nephrosen	100
b) Die histologischen Veränderungen an den Glomeruli bei den chronischen Nephrosen	103
3. Die Histogenese der Glomerulonephrose	108
III. Die sog. Tubulonephrose	112
1. Die histologischen Veränderungen der sog. Tubulonephrose	112
a) Die histologischen Veränderungen an den Tubuli bei den akuten Nephrosen	112
b) Die histologischen Veränderungen an den Tubuli bei den chronischen Nephrosen	112
c) Die histologischen Veränderungen an den Tubuli bei der diffusen Glomerulonephritis „mit nephrotischem Einschlag“ (VOLHARD)	112
2. Die Histogenese der sog. Tubulonephrose	113
a) Die trübe Schwellung	113
b) Die sog. hyalin-tropfige Entmischung und die lipoide Verfettung der Harnkanälchenepithelien	115
c) Die Nekrose der Harnkanälchenepithelien	128
IV. Die Beziehungen zwischen Glomerulonephrose und Tubulonephrose nebst Bemerkungen über das Wesen der Nephrosen	132

Schrifttum.

- AMBARD et STAHL: Chloropénie sans déhydratation. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 713 (1932).
— — Déhydratation sans chloropénie. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 715 (1932).
ANGELESCU et ROIBAS: Recherches expérimentales sur les lésions rénales dues aux injections sous-cutanées de sérum anti-gangréneux. C. r. Soc. Biol. Paris 114, 217 (1933).
ANTONA, D': Sulla natura e genesi delle lesioni renali nella proteinuria de Bence Jones. Riforma med. 1934, 363.
APITZ: Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. Virchows Arch. 293, 1 (1934).
ASCHOFF: Über Nierenerkrankungen mit BRIGHTSchem Symptomenkomplex. Med. Klin. 1927 II, 1477.
— Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 8. Aufl., Bd. 2. 1936.
BAERE: Die Ursache der Albuminurie bei der Nephrose. Z. exper. Med. 79, 743 (1931).
BANNICK: Lipoid nephrosis and its relation to glomerular nephritis. J. amer. med. Assoc. 102, 172 (1934).

¹ Aus dem Pathologischen Institut Düsseldorf. Dir.: Prof. Dr. P. HUEBSCHMANN.

- BARGMANN: Über Struktur und Speicherungsvermögen des Nierenglomerulus. *Z. Zellforsch.* **14**, 73 (1931).
 — Weitere histologische Untersuchungen am Nierenkörperchen. *Z. Zellforsch.* **18**, 166 (1933).
 — Untersuchungen über Histologie und Histophysiologie der Fischniere. *Z. Zellforsch.* **21**, 388 (1934).
- BARKER and KIRK: Experimental edema (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. *Arch. int. Med.* **45**, 319 (1930).
- BAYLISS, KERRIDGE and RUSSELL: The excretion of protein by the mammalian kidney. *J. of Physiol.* **77**, 386 (1933).
- BELL: The relation of lipid nephrosis to nephritis. *Ann. int. Med.* **6**, 167 (1932).
 — Renal lesions in the toxemias of pregnancy. *Amer. J. Path.* **8**, Nr 1 (1932).
 — Renal lesions associated with multiple myeloma. *Amer. J. Path.* **9**, 393 (1933).
 — Amyloid disease of the kidneys. *Amer. J. Path.* **9**, Nr 2 (1933).
- BENDIEN u. SNAPPER: Der kolloidosmotische Druck und die Ödemfrage. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 379.
- BENNHOLD: Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbesondere bei der Amyloidosis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 32 (1923).
- BENOIT: Über die Guajakolvergiftung des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen an den Nieren. *Z. exper. Med.* **62**, 585 (1928).
- BERBLINGER: Amyloidschrumpfnieren, Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie. *Zbl. Path. Sonderbd.* **58** (Festschrift für M. B. SCHMIDT 1933).
- BERNARD, LAUDAT et MAISLER: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1929**, 1511.
- BIETER: Albuminuria in glomerular and aglomerular fish. *J. of Pharmacol.* **48**, 407 (1931).
- BINÉT et HAULBERSZ-MARYNOWSKA: La néphrite aigue expérimentale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III* **49**, 583 (1933).
- BING: Untersuchungen über den Mechanismus der Albuminurie. *Bibl. Laeg. (dän.)* **124**, 415 (1932).
 — Investigations of the mechanism of albuminuria. *Acta path. scand. (Københ.)* **10**, 429 (1933).
 — Studies on Proteinuria. Kopenhagen 1936.
 — Some cases of hyperproteinaemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **88**, 478 (1936).
 — u. STARUP: Untersuchungen über Hyperlipämie und Cholesterinurie. *Bibl. Laeg. (dän.)* **127**, 332 (1935).
- BLACKMAN: Pneumococcal lipid nephrosis and nephritis. I. Clinical and anatomical studies. *Bull. Hopkins Hosp.* **55**, 1 (1934).
 — Pneumococcal lipid nephrosis and nephritis. II. Experimental studies. *Bull. Hopkins Hosp.* **55**, 85 (1934).
 — On the pathogenesis of lipid nephrosis and progressive glomerulonephritis. *Bull. Hopkins Hosp.* **57**, 70 (1935).
- BOHNENKAMP: Zur Frage der Nephrosen. *Virchows Arch.* **236**, 380 (1922).
- BOPP: Nephrosis. Report of a case with recovery in boy two and one-half years of age. *Arch. of Pediatr.* **48**, 516 (1931).
- BOTTIN: Création expérimentale d'une forte hypochlorémie chez le Chien. *Survie de l'Animal. C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 1392 (1933).
- BOURGEOIS, DE JESENSKY et LEVERNIEUX: Néphrite a urique oedémateuse. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III* **50**, 1657 (1934).
- BRÖDER: Zur Frage der Pathogenese und Bedeutung der Albuminurie, besonders bei den „einfachen Nephrosen“. Inaug.-Diss. Düsseldorf 1935.
- BROWN, EUSTERMANN, HARTMANN and ROWNTREE: Toxic nephritis in pyloric and duodenal obstruction. *Arch. int. Med.* **32**, 425 (1932).
- BRUGER: Über die Ausscheidung von Cholesterin im Urin bei Nierenerkrankungen. *J. clin. Path.* **5**, 504 (1915).
- BRUGSCH u. FÜLLING: Die Bedeutung der Reststickstoffbestimmung und der Nierenschädigung bei der malignen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 366.
- BRULL: Étude expérimentale de la néphrite. Mécanisme des modifications urinaires de la néphrite uranique. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **42**, 1 (1932).
 — Excrétion d'albumines étrangères et perméabilité du rein aux albumines propres. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 629 (1932).

- BRULL:** L'influence de l'excrétion d'albumines étrangères sur le rein. *Rev. belge Sci. méd.* **6**, 675 (1934).
 — Étude expérimentale du mécanisme des modifications urinaires et sanguines de la néphrite au nitrate d'urane. *Arch. Mal. Reins* **9**, No 1 (1935).
- BUNNEWITSCH:** Zur Frage der chloropriven Azotämie. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 1010. — *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1651.
- BUSCHKE:** Urämie bei BENCE-JONESScher Albuminurie. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 408.
- CAMBIER:** Application de la théorie de REHBERG à l'étude clinique des affections rénales et du diabète. II. La fonction rénale chez les sujets normaux et chez les néphrétiques *Ann. Méd.* **35**, 196 (1934).
- CHABANIER** et **LOBO-ONELL:** Néphrite mercurielle et chlorurémie. *Presse méd.* **1933 I**, 28.
- CHALIER** et **SAMARI:** Sur les modifications du sang dans la diphtérie maligne. *Sang* **8**, 269 (1934).
- CIPRIANI** e **CIONINI:** Le variazioni del contenuto proteico del sangue in rapporto alla sintomatologia ematochimica e clinica dei vari tipi di nefropatie. *Arch. Sci. med.* **56**, 581 (1932).
- CLARA:** Vergleichende Histobiologie des Nierenglomerulus und der Lungenalveole. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **40**, 147 (1936).
- COLLA:** Contributo clinico alla conoscenza della nefrosi lipoidea nell'infanzia. *Pediatr. riv.* **42**, 1155 (1934).
- CORDIER:** Sur le pouvoir résorbant du pronephros de la truite. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 112 (1932).
 — Les phénomènes d'athrocytose dans la néphridie et dans le néphron. *Essai d'histo-physiologie comparée.* *Ann. Soc. roy. zool. Belg.* **64**, 115 (1934).
- CORONINI:** Zur Kenntnis der Frühveränderungen an toxisch geschädigten Nieren verschiedenster Art. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 5.
- CRAMER:** Experimental production of kidney lesions by diet. *Lancet* **1932 II**, 174.
- CUSHNY:** Die Absonderung des Harns. Jena: Gustav Fischer 1926.
- DANTELS:** Au sujet des néphroses. *Rev. belge Sci. méd.* **6**, 565 (1934).
- DANISCH:** Über Amyloidschrumpfnieren. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1925**, 307.
- DIEBOLD:** Zur Frage der Lipoidnephrose. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1550.
- DIXON:** Renal amyloidosis in relation to renal insufficiency. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 401 (1934).
- DUNN:** Remarks on renal functional disturbance in acute and subacute nephritis. *Brit. med. J.* **1933**, Nr 3792, 477.
 — Nephrosis or nephritis. *J. of Path.* **39**, 1 (1934).
 — Oliguria and albuminuria in BRIGHT'S disease. *Lancet* **1934 I**, 1107.
- EDWARDS:** The renal tubule and glomerulus. *Amer. J. Physiol.* **95**, 493 (1930).
- EHRICH:** Lipoid nephrosis of unusual duration. II. Pathologic-anatomic report. *Arch. int. Med.* **45**, 749 (1930).
 — Die Nierenerkrankung bei BENCE-JONESScher Proteinurie. *Z. klin. Med.* **121**, 396 (1932).
 — Über Nephrosen mit besonderer Berücksichtigung des nephrotischen Einschlages. *Virchows Arch.* **287**, 333 (1933).
- EKEHORN:** Die Natur des glomerulären Exsudationsprozesses: Sekretion oder Ultrafiltration; nebst einigen Bemerkungen über direkte chemische Untersuchung mikroskopischer Proben. *Virchows Arch.* **285**, 443 (1932).
- ELLENBECK:** Die Nierenerkrankung bei BENCE-JONESScher Proteinurie, eine vierte BRIGHTSche Krankheitsgruppe? *Inaug.-Diss. Düsseldorf* 1936.
- ELLIS** and **WEISS:** The renal function in persons with one kidney. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 242 (1933).
- FAHR:** HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6, 1. 1925.
 — Zur Frage der Amyloidnephrose-Amyloidschrumpfniere. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1205.
 — HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6, 2. 1934.
- FEYEL:** Sur la sécrétion rénale de l'urée chez la souris. *C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 1155 (1933).
- FRESCHI:** Edema universale diserasio. *Policlinico, sez. med.* **41**, 185 (1934).
- FORBUS**, **PERLZWEIG**, **PARFENTJEW** and **BURWELL:** Die Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers und seine Wirkung auf die Niere. *Bull. Hopkins Hosp.* **57**, 47 (1935).
- FRAENKEL** u. **SIMMONDS:** Zur Histologie der Choleraniere. *Zbl. klin. Med.* **1892**, Nr 50.

- FRICKE, GROLL u. MEYER: Chemische Untersuchungen zur Frage der trüben Schwellung. Beitr. path. Anat. **83**, 135 (1929).
- GÁAL: Pathologisch-anatomische Untersuchungen an Sublimatnieren. Z. urol. Chir. **40**, 440 (1935).
- GÉRARD: Sur le rapport existant entre maximum d'athrocytose et dimensions des particules résorbées dans les néphrons ouverts. C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 199 (1933).
- Comment interpréter les formations granulaires rencontrées dans le tube contourné du rein chez les vertébrés? Bull. Acad. Méd. **1934**, 160.
- et CORDIER: Sur l'interprétation des altérations morphologiques caractéristiques observées dans le rein au cours de la néphrose lipoidique. Arch. internat. Méd. expér. **8**, 225 (1933).
- — Esquisse d'une Histophysiologie comparée du rein des Vertébrés. Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **9**, 110 (1934).
- GIL y GIL: Die Immunität im Nierenepithelgewebe. Beitr. path. Anat. **72**, 621 (1924).
- GIORDANO: Nekrotisierende Nephrose durch Trypaflavin. Arch. Anat. e Istol. pat. **5**, 40 (1934).
- Il valore delle infezioni da germi piogeni nella etiologia della liponefrosi. Boll. Soc. med.-chir. Catania **3**, 371 (1935).
- GLASUNOW: Beobachtungen an den mit Trypanblau vitalgefärbten Meerschweinchen. Z. Zellforsch. **6**, 773 (1928).
- GOLLWITZER-MEIER: Zit. nach VOLHARD, l. c.
- GOVAERTS: Contribution à l'étude clinique et anatomique de la néphrose lipoidique. Bull. Acad. Méd. **1928**, 510.
- Application du concept de la filtration-réabsorption à l'étude de la pathologie rénale. Paris méd. **1934 II**, 305.
- GRAY: A study of nephritis and allied lesions. His MAJESTY'S stat. off. **9**, 141 (1933).
- Relation between renal histology and the clinical picture in nephritis. Brit. med. J. **1933**, Nr 3807, 1165.
- GREMELS u. POULSSON: Über die Filtratbildung in der isolierten Niere. Arch. exper. Path. **157**, 91 (1930).
- GROLL: Untersuchungen zur Frage der trüben Schwellung. Verh. dtsh. path. Ges. **1927**, 154.
- GSELL: Klinik und Therapie der Hypochlorämie. Schweiz. med. Wschr. **1935 II**, 1197.
- HAVILL, LICHTY, TAYLOR and WHIPPLE: Renal threshold for hemoglobin in dogs influenced by mercury poisoning. J. of exper. Med. **55**, 617 (1932).
- HELD: Über Nephrosen und Glomerulonephrosen nach Sublimatvergiftung. Zbl. exper. Med. **61** (1928).
- HERXHEIMER: Über die Entzündung und die Arteriosklerose der Niere. Zbl. Path. **36**, 561 (1925).
- HIJMANS VAN DEN BERGH: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1928**.
- HOPPE-SEYLER: Über die chemische Zusammensetzung der Niere bei Krankheiten und ihre Beziehungen zum anatomischen und klinischen Bilde. Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 5 (1927).
- Beitrag zur Kenntnis der trüben Schwellung auf Grund chemischer Untersuchungen. Ktkh.forsch. **6**, 5 (1928).
- HUEBSCHMANN: Die pathologisch-anatomischen Formen der Nierenerkrankungen. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 931.
- HÜCKEL: Experimentelle Glomerulonephritis. Beitr. path. Anat. **84**, 571 (1930).
- Experimentelles zur Pathologie des Nierenkörperchens. Beitr. path. Anat. **87**, 332 (1931).
- HUNTER, WARREN and ROBERTS: Glomerular changes in the kidneys of rabbits and monkeys induced by uranium nitrate, mercuric chloride and potassium bichromate. Amer. J. Path. **8**, 665 (1932).
- KANTROWITZ u. KLEMPERER: Über Lipidnephrose. Virchows Arch. **280**, 554 (1931).
- KERRIDGE: Proteinuria in chronic nephritis. Lancet **1934 I**, 675.
- and BAYLISS: The physiologie of proteinuria and its clinical significance. Lancet **1932 II**, 785.
- KIMURA: Influence on the kidney of the injection of kidney cell emulsion. Jap. J. of exper. Med. **11**, 57 (1933).
- KLEINE: Kristalloide Riesenzylinder in Harnkanälchen bei plasmacellulärem Myelom. Beitr. path. Anat. **79**, 678 (1928).

- KOCH: Vergleichende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii (Teil I). Krankheitsforschung 4, 171 (1927).
 — Vergleichende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii (Teil II). Krankheitsforschung 4, 321 (1927).
- KOI: Über die durch Atoxyl hervorgerufene experimentelle Nephritis, sowie über die dabei auftretenden Veränderungen des GOLGISchen Apparates der Harnkanälchen. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) 47, 298 (1935).
- KOLLERT u. REZEK: Beitrag zur Histologie der Saponinvergiftung. Virchows Arch. 262, 838 (1926).
- KORÁNYI u. HÁMORI: Zur Frage der Entstehung der Albuminurie. Z. exper. Med. 96, 517 (1935).
 — — Über die Ausscheidung von artfremdem Eiweiß bei gesunden und geschädigten Nieren. Z. klin. Med. 129, 129 (1935).
- KOSUGI: Beiträge zur Morphologie der Nierenfunktion. Beitr. path. Anat. 77, 1 (1927).
- KRYLOW: Experimentelle Glomerulonephrose und Glomerulonephritis bei Fröschen. Beitr. path. Anat. 94, 126 (1934).
- KUCZYNSKI: Von den ersten Anfängen und der Heilung der Glomerulonephritis. Krkh.-forsch. 1, 287 (1925).
- KÜHNEL: Über einen Fall von Amyloidnephrose mit Urämie bei Koloncarcinom. Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 628 (1933).
- KUMPF: Experimental edema and lipemia produced by repeated bleeding. Arch. of Path. 13, 415 (1932).
- LAAS: Die hyalinen Tropfen in der Niere. Virchows Arch. 236, 426 (1932).
 — Glykogen in gewundenen Hauptstückteilen. Zbl. Path. 60, 369 (1934).
- LAMBERT: Sur les potentialités de résorption du tube contourné chez les Urodèles. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 114 (1932).
 — Sur l'existence d'un gradient de perméabilité dans les néphrons ouverts des urodèles. C. r. Soc. Biol. Paris 114, 1370 (1933).
 — Hyalintropfige Entartung und Speicherung in den Tubuliepithelien der Niere. Beitr. path. Anat. 98, 103 (1936).
- LANG, K.: Die chemische Zusammensetzung der Urineiweißkörper bei Albuminurien. Arch. f. exper. Path. 171, 73 (1933).
- LEVRAT et MORELON: Toxicité comparée de la tryptaflavine et de la gonacrine chez le lapin. C. r. Soc. Biol. Paris 114, 60 (1933).
 — — Séquelles tardives de l'intoxication du Lapin par la tryptaflavine. Les lésions rénales chroniques. C. r. Soc. Biol. Paris 114, 61 (1933).
- LEWY: Nierendurchströmung mit Cholesterinlösungen. Z. exper. Med. 82, 451 (1932).
- LICHTWITZ: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4. 1929.
- LÖHLEIN: Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Niere und ihre Bedeutung für die Nephritis. Arb. path. Inst. Leipzig 1907.
 — Zur Pathogenese der Nierenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 1918 II, 1187.
- LÖWENTHAL: Zur Frage der Lipoidnephrose. Virchows Arch. 261, 109 (1926).
- LÜDTKE: Beitrag zur Frage der Tryptaflavinintoxikation der Niere. Virchows Arch. 288, 668 (1933).
- MACKAY and JOHNSTON: Lipoid nephrosis. Arch. int. Med. 45, 734 (1930).
- MAIO: Contributo sperimentale e anatomico alle studio della fisiopatologia renale. Arch. Anat. e Istol. pat. 3, 213 (1932).
- MANZINI: Ricerche sulle nefropatie. I. Il valore ed il significato della polipeptidemia in alcuni gruppi di nefriti. Policlinico, sez. med. 41, 121 (1934).
- MARCOLONGO: Leichte und atypische Nephropathien durch Quecksilbervergiftung. Giorn. Clin. med. 16, 625 (1935).
 — e ROTTA: Über Nierenamyloidose. II. Die anatomischen Grundlagen des Krankheitsprozesses, ihr Zusammenhang mit nephrotischen Veränderungen und über Zusammenreffen von Amyloidose mit Glomerulonephritis. Arch. Sci. med. 60, 17 (1935).
- MARSHALL and GRAFFLIN: The structure and function of the kidney of Lophius Piscatorius. Bull. Hopkins Hosp. 43, 205 (1928).
- MASUGI: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin und das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankung. Beitr. path. Anat. 91, 82 (1933).
- MATTHEW and CAMERON: Chronic nephrosis. Edinburgh med. J., N. s. 40, 569 (1933).

- MCCALLUM: Glomerular changes in nephritis. *Bull. Hopkins Hosp.* **55**, 416 (1934).
- MCKAY and OLIVER: Nierenschädigung nach Zufuhr einer Nahrung, welche anorganisches Phosphat im Überschuß enthält. *J. of exper. Med.* **61**, 319 (1935).
- MICHAUD: Questions actuelles de pathologie clinique des néphropathies. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 II**, 1138.
- et GIROD: Remarques sur la néphropathie mercurielle. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 188.
- MOELLENDORFF, v.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* Bd. 7, 1. Berlin: Julius Springer 1930.
- Zur Histophysiologie der Nieren von Hippocampus guttulatus und Lepadogaster Candollii. *Z. Zellforschg* **24**, 204 (1936).
- MOORE: Die Mitochondrien bei akuter Sublimatnephrose. *Arch. of Path.* **8**, Nr 6 (1929).
- MÜLLER, W.: Harnstoffablagerung im Gehirn bei Diphtherie. *Virchows Arch.* **297**, 141 (1936).
- MÜLLER, v.: Morbus Brightii. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1905**, 64.
- MUNK: *Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren.* Berlin-Wien 1918.
- NAKATA: Die Stadien der Sublimatnieren des Menschen nach ihren makroskopischen und mikroskopischen Besonderheiten. *Beitr. path. Anat.* **70**, 282 (1922).
- NEWBURGH and CLARKSON: Renal Injury produced in rabbits by diets containing meat. *Arch. int. Med.* **32**, 850 (1923).
- NONNENBRUCH: Zur Kenntnis der Nephrose. *Knolls Mitteilungen für Ärzte, Jub.-Ausg.* 1936. S. 136.
- OKUNEFF: Zur Frage über den Zustand der Niere während des Hungerns. *Arch. f. exper. Path.* **100** (1924).
- PATRASSI: Art der Erklärung der progressiven und regressiven Erscheinungen der Sublimatnieren. *Clin. med. ital.* **1930**, 76.
- Über die durch Diphtherietoxin experimentell hervorgerufene Glomerulonephritis mit besonderer Berücksichtigung der Deckzellen des MALPIGHISCHEN Körperchens. *Krkh.forsch.* **9**, 340 (1932).
- e ROGERS: Nierenveränderungen und Immunitätserscheinungen in der experimentellen Uranvergiftung. *Sperimontale* **85**, 259 (1931).
- PERLA and HUTNER: Nephrose bei multiplen Myelomen. *Amer. J. Path.* **6**, Nr 3 (1930).
- PORGES: Über Coma hypochloroemicum. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 182.
- RAMOS y NEBIAS: Beitrag zum Studium der Lipoidnephrose. *An. Fac. Med. São Paulo* **8**, 197 (1932).
- RANDERATH: Die Pneumokokkeninfektionen im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Pathogenese von Nierenkrankheiten im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **43**, 687 (1927).
- Über die Beteiligung der Glomeruluskapsel bei der diffusen Glomerulonephritis. *Virchows Arch.* **271**, 197 (1929).
- Zur Frage des Glomerulothel. *Beitr. path. Anat.* **85**, 85 (1930).
- Zur normalen und pathologischen Anatomie der Deckzellen des Nierenkörperchens. *Z. Zellforsch.* **15**, 182 (1932).
- Beitrag zur Frage der Pathogenese von Nierenblutungen bei der Diphtherie. *Zbl. Path.* **59**, 193 (1933).
- Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Nierenveränderungen bei BENCE-JONESScher Proteinurie. *Z. klin. Med.* **127**, 527 (1934).
- Ausgedehnte Ablagerung von Lipoideiweißkristallen in der Zwischensubstanz der Niere in einem Fall von Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 911.
- Über den Ort der Eiweißausscheidung in der Niere bei nephrotischen Nierenkrankheiten nebst Bemerkungen über den Begriff und die Einteilung der Nephrosen. *Beitr. path. Anat.* **95**, 403 (1935).
- Pathologische Anatomie der Nephrosen. *Zbl. inn. Med.* **57**, Nr 44, 921 (1936).
- u. SCHLESINGER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thorotrast (HEYDEN) im Tierkörper. *Z. exper. Med.* **80**, 245 (1931).
- RATHÉRY, DÉBIENNE et BINET DU JASSONEIX: Néphrite uranique expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1652 (1933).
- RENNIE: Oedema in nephritis. *Quart. J. Med.*, N. s. **2**, 521 (1933).
- RICHERI: Über die Nierenverfettung bei Cholesterinfütterung. *Arch. Anat. e Istol. pat.* **2**, 707 (1931).

- RICKER: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Julius Springer 1927.
- ROHLAND: Über hypochlorämische Nephrose. *Klin. Wschr.* 1936 I, 825.
- ROSENBLATT: Amyloidosis and amyloid nephrosis. *Amer. J. med. Sci.* 186, 558 (1933).
- RUSZNIAK u. NÉMETH: Die Entstehung der Albuminurie. *Z. exper. Med.* 70, 464 (1930).
- SCHMIDT: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat usw. *Arch. f. exper. Path.* 101 (1924).
- SCHMIDTMANN: Über die intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Z. exper. Med.* 45, 714 (1925).
- SCHMINCKE: Ein besonderer Glomerulusbefund bei Typhus abdominalis. *Beitr. path. Anat.* 84, 343 (1930).
- SHAPIRO: *Arch. int. Med.* 46, 137 (1930). Zit. nach DIXON, l. c.
- SHELBOURNE: Experimental edema. Further experiments on the type of edema produced by a diet low in protein. *Arch. of Path.* 17, 152 (1934).
- SIMMEL: Toxische Nekronephrose bei Pneumonie. *Zbl. inn. Med.* 1934, 385.
- STEWART: The Pneumococcus in nephrosis. *J. med. Soc. New Jersey* 1930, 21.
- STRAUB: Zit. nach VOLHARD, l. c.
- STÜBEL: Der mikrochemische Nachweis von Harnstoff in der Niere mit Xanthhydrol. *Anat. Anz.* 54, 236 (1921).
- SUZUKI: Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena: Gustav Fischer 1912.
- TANNHAUSER u. HOFFMANN: Die Zuckerausscheidung der Amyloidniere nach peroraler Kohlehydratbelastung. *Med. Klin.* 1932 II, 1102.
- TERBRÜGGEN: Über das Vorkommen hyaliner Tropfen in der Niere in Abhängigkeit vom Auftreten körperfremden Eiweißes. Ein Beitrag zur Frage der sog. hyalintropfigen Degeneration. *Beitr. path. Anat.* 86, 235 (1931).
- Cytologische Untersuchungen zur Frage der Nierenfunktion unter normalen und abgeänderten Verhältnissen. *Virchows Arch.* 290, 574 (1933).
- Degeneration, Speicherung und Nephrose. *Klin. Wschr.* 1935 II, 1305, 1348.
- u. WÄCHTER: Zur Frage der sog. akuten oder einfachen Nephrosen. *Zbl. Path.* 60, 241 (1934).
- THANNHAUSER u. KRAUSS: Über die degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose) bei BENCE-JONESScher Albuminurie mit Nierenschwund (kleine, glatte, weiße Niere). *Dtsch. Arch. klin. Med.* 133, 183 (1920).
- TÖPPICH u. GROMELSKI: Das Quellungsverhalten der isolierten Leberzelle. *Verh. dtsch. path. Ges.* 1927, 157.
- TSCHILOW: Nierenschädigung bei Kochsalzmangel. *Wien. klin. Wschr.* 1934 II, 1324.
- ÜHER: Die parenchymatöse Degeneration. *Virchows Arch.* 281, 821 (1931).
- VALLERY-RADOT, GILBRIN et GAUTHIER-VILLARS: Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or. *Presse méd.* 1933 II, 1827.
- VASSILIADIS: Experimentelle Nephritiden. *Ann. d'Anat. path.* 10, 703 (1933).
- VOLHARD: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, 1 u. 2, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- Die Nephrosen. 3. internat. Kongr. vergl. Path. Athen: Eleftheroudakis 1936.
- u. FAHR: Die BRIGHTSchen Nierenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1914.
- WACEZ, v. u. RAFF: Über die Art des Einflusses pathologischer Eiweißzerfallsprodukte auf den tierischen Organismus. *Z. exper. Med.* 95, 416 (1935).
- WARASI: Über die trübe Schwellung. *Frankf. Z. Path.* 37, 102 (1929).
- WELTMAN u. BLACH: Zur Frage der experimentellen Cholesteatose. *Z. exper. Path.* 14, 367 (1913).
- WIDDOWSON: A comparative investigation of urine- and serum-proteins in nephritis. *Biochemic. J.* 27, 1321 (1933).
- WILBUR: The normal renal glomerulus of man. Histologic consideration. *Arch. of Path.* 12, 413 (1931).
- The renal glomerulus in various forms of nephrosis. *Arch. of Path.* 18, 157 (1934).
- WILLER: Über Amyloidschrumpfnieren; unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Herzhypertrophie. *Verh. physik.-med. Ges. Würzburg., N. F.* 57, 1 (1932).
- WOLBACH and BLACKFAN: Clinical and pathological studies of so-called tubular nephritis (Nephrosis). *Amer. J. med. Sci.* 1930, 453.

I. Einleitung.

Seit durch die gemeinsamen Untersuchungen von VOLHARD und FAHR der *Morbus Brighti* in eine Reihe von einzelnen Krankheitsbildern aufgelöst wurde, die als voneinander abtrennbare, mono- oder polysymptomatische (VOLHARD) Erscheinungsformen doppelseitiger hämatogener Nierenkrankheiten in der Welt Geltung gefunden haben, ist auf keinem Gebiet die Diskussion weniger als abgeschlossen zu betrachten gewesen, als auf dem der Nephrosen, d. h. derjenigen Nierenkrankheiten, die VOLHARD und FAHR, im wesentlichen gestützt auf pathologisch-anatomische Bilder, als „primär-degenerative Erkrankungen der Harnkanälchenepithelien“ mit dem von FR. v. MÜLLER geprägten Ausdruck *Nephrosen* belegt hatten. Daß eine Diskussion sich zwangsläufig ergeben mußte, ist für denjenigen verständlich, der in den das Nierenparenchym zusammensetzenden Nephren *funktionelle Einheiten* sieht, die weder bei physiologischen noch bei pathologisch-physiologischen Betrachtungen auseinander gerissen werden dürfen. Es war daher nicht unbedenklich, wenn FAHR, der im Laufe späterer Forschungen über die Nephrosen für eine Reihe nephrotischer Nierenkrankheiten Veränderungen an den Glomeruli nachwies, die ihrem Wesen und morphologischen Verhalten nach den „tubulären Nephrosen“ an die Seite gestellt wurden, diese funktionelle Einheit dadurch zu trennen schien, daß er hinfert einerseits *glomeruläre* und andererseits *tubuläre* Nephrosen unterschied.

Diese Gegenüberstellung hat für manche Autoren den Anlaß gegeben, das vermeintliche Prinzip der Lokalisation der „primär-degenerativen“ Veränderungen am Glomerulus einerseits, am Tubulus andererseits zum leitenden Gesichtspunkt bei dem Versuch einer Unterteilung der in der Gruppe der Nephrosen zusammengefaßten, morphologisch und klinisch verschiedenen Nierenleiden zu machen. So schlägt EHRICH unlängst vor, zwei Hauptgruppen der Nephrosen, die Glomerulonephrosen und die Tubulonephrosen, voneinander abzutrennen und in diese Gruppen alles, was in irgendeiner Weise als Nephrose imponiert, einzuordnen.

Damit ist der Möglichkeit einer weiteren fruchtbaren Forschung der Boden entzogen. Der Aufbau der Niere wird in einer Weise auseinander gerissen, die jede Betrachtung physiologischer, pathologisch-physiologischer, histologischer und pathologisch-histologischer Probleme unmöglich macht.

Das Außerachtlassen der Erkenntnis, daß das *Nephron eine funktionelle Einheit* darstellt, ist seit langem einer der wesentlichsten Fehler einer ungeheuren Kleinarbeit physiologischer Nierenforschung. *Es ist und wird immer sinnlos bleiben, Teilfunktionen einzelner Abschnitte der Harnkanälchen erforschen zu wollen, ohne die Funktion des Glomerulus klargestellt zu haben.* Daß diese Forderung nicht beachtet wurde, ist nicht zuletzt pathologisch-histologischen Forschungsmethoden zuzuschreiben. Man denke nur daran, daß wesentliche — man könnte fast sagen lange Zeit alle — Schlüsse über die Nierenfunktion von der falschen Voraussetzung ausgingen, der Ort der Sichtbarkeit einer künstlich zugeführten Substanz, etwa eines Farbstoffes, sei gleichbedeutend mit dem Ort ihrer Ausscheidung. So hat die Möglichkeit der Fällung und histologischen Darstellung bestimmter Harnbestandteile in den Tubuli

zu dem Schluß geführt, diese Stoffe würden durch die Harnkanälchenepithelien ausgeschieden, durch einen Vorgang, der fast allgemein als „Sekretion“ bezeichnet wurde, während heute gezeigt ist, daß diese Substanzen nicht in den Harnkanälchen sezerniert werden, sondern in gelöster Form mit der Glomerulusflüssigkeit das Blutplasma verlassen.

In der letzten Zeit ist z. B. FEYEL wieder diesem Irrtum verfallen. Er verfolgt histochemisch mit der Mercurinitrat-Quecksilbersulfid- und mit der Xanthhydrolmethode bei Mäusen die Harnstoffausscheidung in der Niere und schließt, daß der Harnstoff nur durch die Tubuli ausgeschieden werde, da er ihn nur hier nachweisen konnte. STÜBEL, der die Xanthhydrolmethode zum Nachweis des Harnstoffes in der Niere zuerst angewendet hatte, kam auf Grund seiner histologischen Präparate zu Unrecht zu der Überzeugung, daß der Harnstoff im Glomerulus und Tubulus austrete, weil er an beiden Stellen Dixanthdrolharnstoff fand.

Ebenso falsch ist es zu schließen, Uroselektan würde in den Tubuli ausgeschieden, weil es gelingt, nach intravenöser Injektion von Uroselektan beim Kaninchen durch Ansäuern frischer Nierenschnitte nadelförmige Krystalle in den Tubulusepithelien und dem Lumen der Tubuli nachzuweisen (MAIO), während die Glomeruli frei sind. *Derselbe Fehlschluß hat die Deutung der Farbstoffausscheidung in der Niere jahrzehntlang beherrscht.*

Die Annahme, der Ort histologischer Veränderungen in der Niere sei zugleich der Ort der ersten und womöglich einzigen Funktionsstörung, mußte sich gerade bei der Erforschung der Nephrosen in bedenklichster Weise auswirken, weil den Nephrosen Funktionsstörungen zugrunde liegen, die in erster Linie oder ausschließlich an den höher differenzierten Parenchymzellen zu histologischen Veränderungen führen müssen. Für eine folgerichtige Erforschung der Nephrosen ist daher zu fordern, daß in jedem Falle auch das Verhalten des Glomerulus untersucht wird. Es muß geprüft werden, ob sich nicht *in allen Fällen von Nephrosen*, auch da, wo sie mit den üblichen Methoden der Erforschung vermißt werden, *Funktionsstörungen der Glomeruli* nachweisen lassen. Das sagt, daß *eine Förderung unserer Erkenntnisse bei den Nephrosen jeglicher Art die einheitliche Betrachtung der Glomeruli und der Harnkanälchen, d. h. die Betonung der untrennbaren funktionellen Einheit des Nephron zur Voraussetzung haben muß.*

Es ist um so notwendiger, das zu betonen, als aus didaktischen Gründen die Schilderung der nephrotischen Veränderungen am Glomerulus und am Tubulus zunächst getrennt erfolgen muß und dann erst die Zusammenhänge zwischen beiden besprochen werden können.

II. Die sogenannte Glomerulonephrose.

1. Kurzer historischer Überblick.

Es ist ein uneingeschränktes Verdienst FAHRs, gezeigt zu haben, daß in einem Teil der Nephrosen, und zwar bei denjenigen, die von FAHR als „bestimmt charakterisierte Nephrosen“ bezeichnet werden, an den Glomeruli Veränderungen nachweisbar sind, die sich streng von den entzündlichen Bildern bei der Glomerulonephritis abgrenzen lassen,

die dagegen weitgehende Übereinstimmung mit dem Bilde der nephrotischen Zustände an den Harnkanälchenepithelien aufweisen. FAHR trennte diese Veränderungen von denjenigen an den Harnkanälchenepithelien ab und schlug für sie die Bezeichnung *Glomerulonephrose* vor. Diese Bezeichnung hat Widerspruch erfahren (HERXHEIMER, KOCH, VOLHARD). Auf der anderen Seite haben sich eine Reihe von Autoren trotz der Bedenken, die dagegen geltend gemacht werden können, für den Begriff der Glomerulonephrose eingesetzt (HUEBSCHMANN, EHRRICH, RANDEATH, HÜCKEL, LÖWENTHAL u. a.). Auch VOLHARD erkennt neuerdings die Bedeutung des Nachweises nephrotischer Veränderungen an den Glomeruli an. Ich möchte insbesondere deshalb für die Beibehaltung der Bezeichnung Glomerulonephrose eintreten, weil durch sie erstmals mit aller Klarheit die Erkenntnis fixiert worden ist, daß die Nephrosen keine an den Harnkanälchen allein lokalisierten Erkrankungen sind. Ich benutze den Begriff Glomerulonephrose, obwohl der Ausdruck dafür verantwortlich gemacht werden muß, daß die Meinung geäußert wurde, es könne einerseits rein glomeruläre und andererseits rein tubuläre Nephrosen geben, bei denen entweder nur der Glomerulus oder nur der Tubulus den „Sitz“ der Krankheit im Sinne MORGAGNI darstelle. So hat sich nicht nur EHRRICH zu falschen Schlußfolgerungen verleiten lassen, sondern auch FAHR hat zu Mißverständnissen Anlaß gegeben, wenn er unter Nephrosen¹ diejenigen Formen des *Morbus Brighti* zusammenfaßt, „bei denen die morphologische Grundlage der doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankung in primär degenerativen, diffus auftretenden Veränderungen am Tubulus (Tubulonephrose) oder (!) Glomerulus (Glomerulonephrose) gesucht werden muß“.

Die Beibehaltung der Begriffsbildung unter ausdrücklicher Betonung, daß sie nicht einen Gegensatz, sondern eine notwendige Ergänzung zu der Tubulonephrose bedeutet, erscheint in der letzten Zeit insbesondere dadurch geboten, daß gezeigt wurde, daß glomerulonephrotische Veränderungen nicht nur bei den von FAHR als bestimmt charakterisierte Nephrosen bezeichneten Nephrosen, der sog. Lipidnephrose, der Amyloidnephrose und der von FAHR hierher gerechneten Schwangerschaftsnierenerkrankung vorkommen, sondern daß sich bei geeigneter Technik und besonders darauf gerichteter Untersuchung gleichsinnige Veränderungen auch bei den sog. einfachen Nephrosen (FAHR) (akuten Nephrosen nach VOLHARD) darstellen lassen.

2. Die histologischen Veränderungen der sogenannten Glomerulonephrose.

a) Die histologischen Veränderungen an den Glomeruli bei den akuten Nephrosen.

Die Erkenntnis, daß auch bei den akuten Nephrosen (einfachen Nephrosen FAHRs) an den Glomeruli Veränderungen vorkommen, die denjenigen bei den bestimmt charakterisierten Nephrosen an die Seite zu stellen sind, hat sich erst im Laufe der letzten Jahre Bahn gebrochen. Diese Veränderungen bestehen in einer Schwellung der Glomerulendothelien und in einer Schwellung, unter Umständen auch „trüben

¹ FAHR: HENKE-LUBARSCHE Bd. 6/2, S. 839.

Schwellung“ oder „hyalin-tropfigen Entartung“ der Glomerulusepithelien¹ sowie — und das ist besonders wesentlich — in einer Verbreiterung des Grundhäutchens der Glomeruluscapillaren, das sich nach VAN GIESON gelblich färbt.

Diese Veränderungen an den Glomeruli lassen sich bei systematischer Untersuchung eines größeren Materiales menschlicher akuter oder einfacher Nephrosen (trüber Schwellung der Harnkanälchenepithelien, sog. hyalin-tropfiger Entmischung) außerordentlich häufig nachweisen

¹ Für das Glomerulusepithel habe ich früher aus bestimmten anatomischen und funktionellen Gründen die Benennung „Glomerulothel“ vorgeschlagen. Diese Bezeichnung hat ASCHOFF angenommen. PATRASSI hat — zum Teil auf Grund experimenteller Untersuchungen — meiner Begründung zugestimmt, aber geglaubt, die von mir vorgeschlagene Bezeichnung Glomerulothel sei besser durch die Benennung „glomeruläres Mesothel“ zu ersetzen. Es ist gleichgültig, welche Bezeichnung man gebraucht, wenn sich nur die Erkenntnis durchsetzt, daß die sog. Epithelien der Glomeruli keine sezernierenden Epithelien sind. FAHR hat die Bezeichnung „Glomerulothel“ abgelehnt. Ich bin nicht sicher, ob FAHR die Begründung meines Vorschlages richtig verstanden hat, weil er schreibt, daß die von mir in meiner ersten Arbeit, die den Ausdruck Glomerulothel enthält (1929), beschriebenen Befunde nach seiner Meinung nicht als Stütze „für die Ansicht einer Sondernatur des *Kapsel*(!)epithels“ dienen können. Daß ich nicht für das *Kapsel*epithel, sondern für das Schlingen- und Kapselepithel gemeinsam die Benennung Glomerulothel vorgeschlagen habe und von einem visceralen und parietalen Glomerulothel spreche, geht aus meiner zweiten Arbeit über diesen Gegenstand (1930) hervor.

CLARA ist im Irrtum, wenn er glaubt, ich habe mich „für die epitheliale Natur des Deckzellenüberzuges eingesetzt“, vielmehr habe ich von vornherein die „Sonderstellung der visceralen und parietalen Deckzellen“ betont. Ebenso wenig ist es richtig zu behaupten, ich rechne die Deckzellen des Glomerulus zum Reticuloendothel. Mir scheint im Gegenteil aus der Feststellung, daß diese Zellen nur bei erhöhter Beanspruchung des reticuloendothelialen Systems Thorium speichern, hervorzugehen, daß sie sicher nicht zum Reticuloendothel im engeren Sinne gehören.

Daß von normalen Anatomen Einwände gegen die Bezeichnung Glomerulothel erhoben wurden (BARGMANN, CLARA), konnte nicht überraschen, da für die normalen Anatomen von wenigen Ausnahmen abgesehen Epithel ein rein morphologischer Begriff ohne funktionelle Ausdeutung in einer gerichteten Weise geblieben ist. Das ist aber in der pathologischen Anatomie nicht der Fall. Es genügt ein Einblick in irgendein Gebiet der pathologischen Histologie, um zu sehen, daß der Begriff Epithel immer wieder funktionell mit der Leistung einer Sekretion verknüpft wird, ohne daß auch nur der geringste Beweis dafür vorhanden wäre, daß das richtig ist. Für die Deckzellen der Glomerulusschlingen und der BOWMANSchen Kapsel geht das schon aus folgendem Satze (FAHR) hervor: „Wären die Glomerulusepithelien dauernd so hoch wie beim Fetus, so hätte man ihnen die sekretorische Fähigkeit wohl nie abgesprochen“. Dabei kann es keine Frage sein, daß die funktionelle Beanspruchung dieser Zellen in dem von FAHR angenommenen Sinne einer Sekretion beim Fetus ungleich geringer sein müßte als beim ausgereiften Individuum, und es würde die Erklärung dafür fehlen, warum diese „sekretorischen Zellen“ in der voll funktionierenden Niere ihre „epitheliale“ Form so weitgehend aufgeben, wie das tatsächlich der Fall ist.

Auch von normal-anatomischer Seite ist an dem „Glomerulusepithel“ Kritik geübt worden (v. MOELLENDORFF, BARGMANN, CLARA). Von v. MOELLENDORFF und von BARGMANN werden die Deckzellen der Glomerulusschlingen mit den Pericyten oder den Adventitialzellen verglichen. CLARA schlägt für die Schlingendeckzellen (gemeinsam mit den Alveolarepithelien) die neue Bezeichnung „Epicysten“ vor. Auf seine Begründung hier näher einzugehen, ist nicht möglich, da CLARA von einer ganz neuen Definition des Epithelbegriffes ausgeht, die sich auf die „Glomerulusepithelien“ nicht anwenden läßt.

Nach wie vor halte ich aus den oben dargelegten Gründen die Ausschaltung des präjudizierenden Epithelbegriffes aus der anatomischen und funktionellen Betrachtung des Glomerulus für notwendig. Wenn ich trotzdem in der vorliegenden Abhandlung die alten Bezeichnungen glomeruläres und tubuläres Epithel verwende, so nur aus dem Grunde, um nicht mit einer neuen, nicht überall bekannten Nomenklatur dem Leser Schwierigkeiten zu bereiten.

(RANDERATH, BRÖDER, HÜCKEL). Auch ein Teil der von CORONINI beschriebenen Veränderungen gehört hierher. Von WILBUR werden in einer eingehenden Studie völlig gleichartige Befunde an den Glomeruli bei akuten einfachen Nephrosen, bei cholämischen Nephrosen sowie bei Vergiftungen mit Chloroform und mit Quecksilber beschrieben. WILBUR weist, ebenso wie ich das früher getan habe, nachdrücklich auf die funktionelle Bedeutung dieser *morphologisch* geringfügigen Befunde hin.

SCHMINCKE beschreibt eigentümliche glomerulonephrotische Veränderungen in 3 Fällen von Typhus abdominalis. In einem Teil der Glomeruli fand sich eine Ausfüllung des Kapselraumes mit großen, rundlichen Zellen mit körnigem, trübem Protoplasma. Die Verhältnisse an der Abgangsstelle des Tubulus contortus waren gewöhnlich, das Epithel der Harnkanälchen ging in das platte parietale Glomerulusepithel über. Unter den den Kapselraum ausfüllenden Zellen waren die ursprünglichen Kapselepithelien zu erkennen. SCHMINCKE deutet die gesehenen Veränderungen als Zellersatzwucherungen im Anschluß an glomerulonephrotische Vorgänge.

Das von SCHMINCKE beschriebene Bild stellt zweifellos einen besonderen morphologischen Befund bei der Glomerulonephrose dar. Ob die Deutung zutrifft, ist fraglich. Daß es sich um *Kapselepithelwucherungen* handelte, ist unwahrscheinlich, weil das Kapselepithel in der Form platter Zellen unter den „Wucherungen“ erhalten war. Da entzündliche Veränderungen an den Glomeruli fehlten, muß man daran denken, daß der Befund durch eine weitgehende Abschilferung der Schlingenepithelien und durch die damit zwangsläufig verbundene Anschichtung an der BOWMANSchen Kapsel zu erklären ist. Daß bei der Glomerulonephrose derartige Ablösungen einzelner Schlingenepithelien gar nicht selten beobachtet werden, habe ich früher beschrieben.

Das Bild der Glomerulonephrose läßt sich leicht und bei genügender Dosierung und häufigeren Injektionen regelmäßig beim Versuchstier durch Injektion von artfremdem Eiweiß in die Blutbahn erzeugen. Es ist kein Zweifel, daß ein großer Teil der früher — bis auf den Beginn der Versuche MASUGIs und seiner Nachprüfer — als experimentelle Glomerulonephritis beschriebenen glomerulären Veränderungen glomerulonephrotischer Natur sind.

Die wesentliche Ursache für die häufige Verwechslung experimenteller Glomerulonephrosen mit vermeintlichen Glomerulonephritiden liegt in der im Tierversuch vorgetäuschten Zellvermehrung: Infolge der Schwellung aller cellulären Bestandteile im Bereiche der Glomerulusschlingen werden mehr Zellen im Schnitt sichtbar als gewöhnlich. Dazu kommt, daß allein aus dem Vorhandensein einer als „Exsudat“ bezeichneten plasmatischen oder serösen Flüssigkeit zwischen den Glomerulusschlingen und BOWMANScher Kapsel fälschlich auf die entzündliche Natur experimenteller Glomerulusveränderungen geschlossen wird (KRYLOW).

HÜCKEL konnte glomerulonephrotische Veränderungen im Tierversuch mit Streptokokkengiften hervorrufen; wahrscheinlich sind auch die mit DICK-Toxin erzeugten Veränderungen zum größten Teil hierher zu rechnen. PATRASSI erhielt die gleichen Bilder durch Injektion von Diphtherietoxin, und APITZ erzeugte sie beim vorbehandelten Kaninchen mit Coli.

Es ist wesentlich, daß ganz analoge Veränderungen an den Glomeruli von fast allen Autoren der letzten Zeit erwähnt werden, die sich aus irgendwelchen Gründen mit der experimentellen Erzeugung nephrotischer Veränderungen befaßt haben.

GIL Y GIL beschreibt derartige Befunde am Glomerulus bei Kaninchen nach Vergiftung mit Urannitrat oder mit Sublimat schon 1924 aus dem ASCHOFFSchen Institut. HUNTER, WARREN und ROBERTS sehen sie — am besten bei Färbung von Schnitten mit Azocarmin — in der Kaninchen- und Affenniere nach Urannitrat-, Sublimat- oder Kaliumbichromatvergiftung (1932). KOSUGI (1927) betont im Gegensatz zu allen früheren Autoren, daß die *ersten Veränderungen der experimentellen Sublimatvergiftung sich stets am Glomerulusapparat* abspielen, wobei es zu Ödem und Homogenisierung komme, und daß *der Höhepunkt dieser Veränderungen bereits erreicht sei, wenn die Tubulusveränderungen eben erst beginnen sichtbar zu werden*. Ganz entsprechende Befunde werden später von HELD (1928), PATRASSI (1930), RANDEKATH (1935) sowie von MICHAUD und GIROD (1935) bei der Quecksilbervergiftung mitgeteilt.

VASSILIADIS beschrieb Veränderungen an den Glomeruli bei subakuter Uran-, subakuter Sublimat-, akuter und chronischer Cantharidivergiftung sowie in der Wismutniere. Merkwürdigerweise hat er bei chronischer Quecksilbervergiftung Veränderungen an den Glomeruli vermißt.

Nur HAVILL, LICHTY, TAYLOR und WHIPPLE betonen noch einmal (1932), daß bei der Sublimatvergiftung des Hundes Veränderungen an den Glomeruli gefehlt haben.

Experimentelle Veränderungen, die als Glomerulonephrose gedeutet werden müssen, wurden ferner bei der Guajakolvergiftung (BENOIT 1928) und bei der Saponinvergiftung der Kaninchen (KOLLERT und REZEK 1926) beschrieben.

CRAMER erzeugte Albuminurie mit glomerulären und tubulären nephrotischen Veränderungen bei über 200 jungen Ratten, die über 12 Monate mit einer Diät gefüttert wurden, die reichlich Calcium, aber kein Magnesium enthielt.

Überblickt man diese Angaben, so fällt auf, daß beim Tier unter sehr verschiedenen Versuchsbedingungen einerseits, beim Menschen bei den akuten Nephrosen verschiedenster Ätiologie andererseits ein gleichartiges anatomisches Substrat am Glomerulus sichtbar wird, das wir als Glomerulonephrose bezeichnen müssen. Es wird später zu erörtern sein, welches *gemeinsame Prinzip* unter den aufgezeigten heterogenen Bedingungen die Gleichartigkeit des histologischen Bildes hervorruft.

b) Die histologischen Veränderungen an den Glomeruli bei den chronischen Nephrosen.

Die histologischen Veränderungen an den Glomeruli bei chronischen Nephrosen sind zuerst in klarer Weise von FAHR beschrieben worden. Die von ihm als „degenerative“ Veränderungen gedeuteten Befunde betreffen zunächst die sog. *Lipoidnephrose*: Die einzelnen Knäuel sind ungleichmäßig befallen. Man erkennt hie und da — in späteren Stadien ausgebreiteter — Verbreiterungen und Quellungen der Wandung der Glomeruluscapillaren und des parietalen Kapselblattes. Allmählich

kommt es zu hyalinen Verklumpungen der Schlingen. Dazu kommt eine besonders in älteren Fällen deutliche Verfettung mit doppeltbrechenden Substanzen, die in ihrer Intensität aber hinter derjenigen der Hauptstücke stets zurückbleibt. Die veränderten Glomerulusschlingen können mit der BOWMANSchen Kapsel „verkleben“. Hier und da können Verdichtungen und Vermehrungen der Kerne eine leichte Proliferation erkennen lassen, die von den Glomerulusepithelien ihren Ausgang nimmt. FAHR betont, daß diese Veränderungen schließlich zu einer Verödung des Glomerulus führen können, ohne daß entzündliche Vorgänge dabei eine Rolle spielen. Bei der Lipoidnephrose sind sie für eintretende Schrumpfungsvorgänge verantwortlich zu machen.

Gleichartige Bilder an den Glomeruli erwähnt FAHR bei der Eklampsieniere, die von VOLHARD bekanntlich nicht zu den Nephrosen gerechnet wird; sie sind viel diffuser als bei der Lipoidnephrose, wenn auch keineswegs in jedem Falle an allen Glomeruli nachweisbar. Endlich werden die Befunde an den Glomeruli der *Amyloidniere* von FAHR als Glomerulonephrose bezeichnet.

In allen Fällen von Glomerulonephrose bei den chronischen Nephrosen können in den Glomerulusepithelien hyaline Tropfen auftreten. Es ist darauf hingewiesen worden, daß sich hinsichtlich des Vorkommens hyaliner Tropfen in den Glomerulusepithelien Analogien zur Farbstoffspeicherung erkennen lassen (RANDERATH). Ebenso wie die Farbstoffspeicherung in den Glomerulusepithelien seltener und wesentlich später auftritt als in den Tubulusepithelien (GLASUNOW), ist auch die Entstehung der hyalinen Tropfen bei den Nephrosen in den Glomeruli sehr viel seltener. Es wird unten gezeigt werden, daß das Auftreten von hyalinen Tropfen in den Tubulusepithelien nicht als Ausdruck der Degeneration, sondern der Resorption aufzufassen ist. Ebenso ist das Vorkommen von hyalinen Tropfen in den Glomerulusepithelien nicht als degeneratives Zeichen oder als Sekretionserscheinung, sondern als Resorptionszeichen zu deuten. *Es wäre sonst nicht verständlich, warum diese Bilder tatsächlich bei den Nephrosen so verhältnismäßig selten und spät sichtbar werden.* Wie häufig aber nicht nur unter experimentellen Bedingungen morphologische Veränderungen an den Glomerulusepithelien sind, die im Sinne einer Resorption, zum Teil sogar im Sinne einer Phagozytose gedeutet werden können, habe ich früher gezeigt. Es interessiert in diesem Zusammenhange, daß auch die Speicherung von Thoriumdioxid im Glomerulus sich ebenso verhält wie die Speicherung von Farbstoffen (RANDERATH).

In Deutschland hat das Verhalten der Glomeruli bei den chronischen Nephrosen auch späterhin wenig Beachtung und der Vorschlag FAHRs wenig Anhänger gefunden. Im Ausland dagegen hat man sich mehrfach in speziellen Untersuchungen mit dem histologischen Bilde der Glomeruli bei chronischen Nephrosen befaßt. Zahlreiche Autoren, insbesondere DUNN, BELL, GRAY, MACCALLUM, finden morphologische Abweichungen vom normalen Bau des Glomerulus. In der amerikanischen Literatur wird dabei dem Verhalten des Grundhäutchens der Glomeruluscapillaren besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

BELL findet die Capillarbasalmembran der Glomeruli bei der Lipoidnephrose deutlich verdickt. Die Fälle von BELL haben eine besondere

Diskussion hervorgerufen, weil BELL die Möglichkeit, die Lipoidnephrose von der Glomerulonephritis zu trennen, leugnet. BELL ist der Meinung, daß sich in jedem Falle von Lipoidnephrose entzündliche Veränderungen an den Glomeruli nachweisen lassen. VOLHARD glaubt, daß die Beobachtungen von BELL tatsächlich keine reinen Lipoidnephrosen sind, zur Entscheidung der Frage des Vorkommens reiner genuiner Nephrosen daher nicht herangezogen werden können. KANTROWITZ und KLEMPERER haben neuerdings Lipoidnephrosen mit der gleichen Technik wie BELL untersucht und entzündliche Veränderungen an den Glomeruli vermißt.

Auch DUNN betont die Verdickung der Basalmembran der von ihm als *abnorm weit* bezeichneten Glomeruluscapillaren. Diesen Veränderungen wird die größte Bedeutung beigemessen. Daß der gleiche histologische Befund — eine Verbreiterung des Grundhäutchens der Glomeruluscapillaren — auch bei den akuten (einfachen) Nephrosen die wichtigste Veränderung darstellt, ist oben gezeigt worden.

Es ist dabei von untergeordneter Bedeutung, *wo* die zur Verbreiterung führende Substanz abgelagert wird, bzw. ob sie in das Grundhäutchen der Glomeruluscapillare *eingelagert* oder an der Oberfläche desselben *aufgelagert* wird. Für die Amyloidniere hat BELL zu zeigen versucht, daß die Ablagerung des Amyloid zwischen Glomeruluscapillarendothelien und Grundhäutchen erfolgt. Eine Nachprüfung hat bisher offenbar nicht stattgefunden. Für die glomerulonephrotischen Veränderungen bei den übrigen Nephrosen ist diese Frage noch nicht in Angriff genommen worden, obwohl die Verbreiterung der Capillarwand auch in diesen Fällen wahrscheinlich durch eiweißartige Substanzen bedingt ist, die entweder in das Grundhäutchen eingelagert oder an seiner Oberfläche abgelagert werden. Ich habe früher von einer Einlagerung in das Grundhäutchen gesprochen, bin aber nicht sicher, ob das tatsächlich stimmt. Für die aus dieser Verbreiterung abzuleitenden funktionellen Abweichungen im Glomerulus bei den Nephrosen ist das auch ohne Belang.

Wichtiger ist die Frage, ob es zweckmäßig ist, mit den genannten Autoren von einer „Basalmembran“ der Glomeruluscapillaren zu sprechen. Ich habe früher diesen Bestandteil der Wand der Glomeruluscapillare als „Grundmembran“ bezeichnet. Da beide Bezeichnungen zu der irrigen Schlußfolgerung Anlaß geben, die Basalmembran der Harnkanälchen und das Grundhäutchen der Glomerulusschlingen seien morphologisch völlig gleiche Bildungen, und da aus dieser irrigen Auffassung Schlüsse auf eine gleiche funktionelle Bedeutung gezogen werden, muß an dieser Stelle nachdrücklich betont werden, daß *die Basalmembran der Harnkanälchen nicht identisch ist mit dem Grundhäutchen der Glomeruluscapillaren*, obwohl die Basalmembran der Kanälchen sich am Glomerulusstiel in dem Grundhäutchen verankert und das letztere somit gewissermaßen die Fortsetzung der ersteren darstellt.

Wesentliche Unterschiede der beiden Bildungen, die man nicht vernachlässigen sollte, sind folgende: Die Basalmembran der Harnkanälchen stellt eine bei der VAN GIESON-Färbung leuchtend rote homogene, den Glashäuten der Normalhistologen vergleichbare Bildung dar, die in der Wand der Glomeruluscapillare sicher fehlt. Bei der Imprägnierung mit Silbernitrat zeigen die Basalmembran des Harnkanälchens und das Grundhäutchen der Glomeruluscapillare ein abweichendes Verhalten. Die Einzelheiten darüber finden

sich mit der normalhistologischen Literatur im Handbuch der normalen Histologie durch v. MOELLENDORFF dargestellt. Auch WILBUR weist ausdrücklich auf Unterschiede zwischen den Eigenschaften der Glomerulushembran einerseits, der intertubulären Membran andererseits hin. In neuester Zeit zeigt CLARA an mit Silberimprägnationsmethoden behandelten Nierenschnitten, daß die argyrophilen Fibrillen der Basalmembran der BOWMANSchen Kapsel sich am Gefäßpol auf den Glomerulus umschlagen und dann verschwinden. Bei der zwischen Endothelrohr und Glomerulusdeckzellen vorhandenen Membran handelt es sich lediglich um das Capillargrundhäutchen. „Von einer „sub-epithelialen“ Basalmembran des Glomerulusüberzuges ist nirgends etwas zu sehen“ (CLARA 1936).

Die wichtigste Differenz ist unseres Erachtens die verschiedene gewebliche Verknüpfung der beiden Bildungen mit dem Gefäßsystem einerseits, dem Nierenparenchym andererseits: An der Glomeruluscapillare ist die Wandung so zusammengesetzt, daß in der Richtung vom Capillarlumen zum Glomeruluskapselraum Capillarendothel, Grundhäutchen (die Basalmembran der Autoren) und das sog. viscerales Blatt der Glomerulusepithelien (diejenigen Zellen also, für die ich die Bezeichnung viscerales Glomerulothel in ihrer Gesamtheit vorgeschlagen habe, die von v. MOELLENDORFF und von BARGMANN als die Pericyten der Glomeruluscapillaren aufgefaßt werden), aufeinander folgen. Das Grundhäutchen liegt also zwischen Endothel und visceralen Glomerulusepithelien.

Am Harnkanälchen folgen vom Lumen der intertubulären Capillare als dem dem Kanälchen zugehörigen Blutgefäß aus betrachtet folgende „Schichten“ aufeinander: Endothel, Grundhäutchen der intertubulären Capillare, Pericyten, Bindegewebe der Stützsubstanz, Basalmembran des Kanälchens und endlich die sog. Kanälchenepithelien. *Die Membrana propria des Kanälchens hat also überhaupt keine direkte Beziehung zur Wandung der intertubulären Capillare und ist zumindest kein Bestandteil derselben, so wie das Grundhäutchen der Glomeruluscapillare ein direkter Bestandteil der Blutgefäßwandung der Glomerulusschlingen ist.*

Es ist folglich keineswegs so, daß das Grundhäutchen der Glomeruluscapillare eine vollkommen gleichwertige und morphologisch gleichartige einfache Fortsetzung der Basalmembran des Harnkanälchens darstellt. Damit fallen auch die aus der fälschlich angenommenen gleichen Struktur und gleichen Verknüpfung gezogenen Schlußfolgerungen hinsichtlich einer gleichgerichteten funktionellen Bedeutung dieser beiden Bildungen.

Eine in der letzten Zeit mehrfach diskutierte Frage ist die nach der Deutung der Nierenveränderungen bei der Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers. Während FAHR sich in der ersten Abhandlung über den Morbus BRIGHT¹ mit der BENCE-JONES-Niere nicht befaßt, betont er in der Ergänzung zu dem ersten Handbuchbeitrag², daß er an der Zuordnung derselben zu den Nephrosen festhalte.

Vorher hatte EHRICH — ebenso wie früher BOHNENKAMP im Anschluß an die Nachuntersuchung des Falles von THANNHAUSER und KRAUSS — sich dafür eingesetzt, die BENCE-JONES-Niere nicht als Nephrose, sondern als eine Nephrohydrose zu betrachten, die durch das Steckenbleiben von Zylindern in den Harnkanälchen zustande käme. Auch D'ANTONA schließt sich der Ansicht an, daß die BENCE-JONES-Niere nicht zu den Nephrosen gerechnet werden dürfe, sondern als hydronephrotische Nierenerkrankung aufzufassen sei, ebenso FORBUS, PARFENTJEW und BURWELL.

Der Deutung der BENCE-JONES-Niere als Nephrohydrose ist auf Grund der Untersuchung menschlichen Leichenmaterials sowie vor allem auf Grund der Befunde, die sich in der Kaninchenniere nach intravenöser Injektion von BENCE-JONESSchem Eiweißkörper ergeben, wider-

¹ FAHR: HENKE-LUBARSCH, Bd. 6/1.

² FAHR: HENKE-LUBARSCH, Bd. 6/2.

sprochen worden. Nach diesen Untersuchungen ist nicht zu bezweifeln, daß durch Injektion des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers bei gesunden Kaninchen das Bild der Glomerulonephrose in charakteristischster Weise erzeugt werden kann (vgl. die Abb. 5 bei RANDEATH¹).

Die von PERLA und HUTNER vertretene Anschauung, daß die in der BENCE-JONES-Niere beim Menschen sichtbaren glomerulären Veränderungen auf eine gleichzeitig bestehende Arteriosklerose zu beziehen seien, ist nicht haltbar.

Die Möglichkeit, durch Injektion eines spezifischen Eiweißkörpers im Tierexperiment das Bild der Glomerulonephrose hervorzurufen, ist von besonderer Bedeutung. Hier sei zunächst betont, daß dem Vorgang der Zylinderbildung und der auf diese folgenden Entstehung der Riesenzellen eine glomeruläre Ausscheidung von Eiweiß vorausgeht, die ihrerseits morphologisch mit dem Bild der Glomerulonephrose verknüpft ist. Auch dabei steht histologisch eine Quellung des Grundhäutchens der Glomeruluscapillaren im Vordergrund.

Beim Nierenamyloid und — seltener — bei der Lipidnephrose kommt es mit zunehmender Quellung der Capillarwände allmählich zu einer Zirkulationsstörung im Glomerulus, die zu einem langsam fortschreitenden glomerulonephrotischen Untergang der Glomeruli führt. Bei weiteren Untersuchungen der Nierenveränderungen bei Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers hat sich gezeigt, daß auch in diesen Fällen der gleiche Vorgang einer allmählich zunehmenden passiven Engerstellung der Glomeruluscapillaren beobachtet werden kann. Wir sind geneigt, diesen glomerulären Veränderungen die Hauptrolle bei den in einzelnen BENCE-JONES-Nieren sichtbaren Schrumpfungsvorgängen zuzuschreiben. Auch BUSCHKE weist darauf hin, daß die bei der BENCE-JONES-Niere vorkommende Niereninsuffizienz durch das Steckenbleiben der Harnzylinder nicht zu erklären sei.

Daß diese viel erörterten umfangreichen Zylinderbildungen² in den Harnkanälchen stecken bleiben, wird von EHRICH daraus geschlossen, daß sich an ihnen zahlreiche Riesenzellen bilden. Derartige Riesenzellen sind vor EHRICH schon von KLEINE beschrieben worden. Sie werden in der letzten Zeit außerdem von FAHR, RANDEATH und von D'ANTONA erwähnt. Dazu ist zu sagen, daß nach unserer Meinung ebenfalls *die Erkrankung der Glomeruli in dem erwähnten Sinne das Steckenbleiben der Zylinder begünstigt*. BELL sah in 3 Fällen von BENCE-JONESScher Proteinurie eine „Ausfüllung der Glomeruluscapillaren durch Protein“ und führt die Nierenschädigung darauf zurück. Im übrigen steht auch er auf dem Standpunkt, daß die Atrophie der Nierenrinde in der BENCE-JONES-Niere als Folge der Ausfüllung von Kanälchen mit Eiweißzylindern aufzufassen sei.

Daß die Riesenzellbildung an den Zylindern nicht das Wesen der BENCE-JONES-Niere ausmachen kann, geht vor allem aus der Tatsache hervor, daß die gleichen Riesenzellen auch bei anderen Nierenkrankheiten gefunden werden. Sie sind an Methämoglobinzyclindern von FAHR

¹ RANDEATH: Z. klin. Med. 127, 527 (1934).

² Ich gehe hier auf die von KOCH bei der Amyloidnephrose angeschnittene Frage, ob die morphologisch „hyalinen“ Zylinder im histologischen Nierenpräparat den hyalinen Zylindern des Harnsediments entsprechen, nicht ein.

und von RANDERATH beschrieben, von letzterem ferner in der Amyloidnieren sowie bei der subchronischen diffusen Glomerulonephritis mit starkem nephrotischen Einschlag.

Was die Einordnung der BENCE-JONES-Niere in den Morbus BRIGHTI anlangt, so möchte ich aus den eben dargelegten Gründen — wie schon früher — die von EHRICH propagierte Sonderstellung der BENCE-JONES-Niere als selbständige vierte Krankheitsgruppe innerhalb des Morbus BRIGHTI als nicht gerechtfertigt ablehnen. Die Berechtigung, an der Zuordnung der BENCE-JONES-Niere zu den Nephrosen festzuhalten, ergibt sich ohne weiteres aus den experimentellen Frühveränderungen. Dabei bleibt es zunächst gleichgültig, ob die morphologisch nachweisbaren nephrotischen Veränderungen mit dem BENCE-JONESschen Eiweißkörper selbst oder mit etwa gleichzeitig ausgeschiedenen anderen Eiweißkörpern ursächlich verknüpft werden müssen.

3. Die Histogenese der Glomerulonephrose.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß sowohl bei den akuten (einfachen) als auch bei den chronischen (bestimmt charakterisierten) Nephrosen Veränderungen an den Glomeruli aufgezeigt worden sind, die nach dem Vorschlage FAHR'S als Glomerulonephrose bezeichnet werden müssen. Die morphologischen Veränderungen, die der Histologe darstellt, betreffen die Capillarendothelien, das Grundhäutchen und die Glomerulusepithelien. Es erhebt sich die Frage, ob *die Glomerulonephrose als die Ursache einer Funktionsstörung des Glomerulus zu betrachten ist oder ob umgekehrt das anatomische Substrat der Glomerulonephrose als die Folge einer voraufgehenden Funktionsstörung der Glomeruluscapillaren aufgefaßt werden muß.*

Funktionsstörungen der Glomeruli können auf zweierlei Weise zum Ausdruck kommen: erstens als *Durchblutungsstörung* (vermehrte oder verminderte Durchblutung) oder zweitens als *Permeabilitätsstörung*. Die letztere wiederum kann entweder so in Erscheinung treten, daß normalerweise nicht oder in anderer Konzentration vorhandene Substanzen ausgeschieden werden, oder so, daß Substanzen, die von der intakten Wand der Glomeruluscapillare zurückgehalten werden, der Durchtritt möglich wird.

Aus der Verwendung des Ausdruckes „Permeabilitätsstörung“ darf demnach nicht geschlossen werden, daß in jedem Falle diese Permeabilitätsstörung von einer „Schädigung der Capillarwand“ abhängig ist. Die Entscheidung, ob eine Änderung der glomerulären Ausscheidung auf einer Schädigung beruht — wie etwa bei der Eiweißausscheidung — oder ohne solche zustande kommt — wie etwa bei der vermehrten Zuckerausscheidung im Glomerulus — ist morphologisch in vielen Fällen nicht zu treffen, weil auch die Schädigung nicht notwendig mit histologischen Veränderungen verknüpft zu sein braucht. Mit dem Ausdruck „Permeabilitätsstörung“ soll daher nicht ohne weiteres ein Urteil über eine vorhandene oder nicht vorhandene „Läsion“ der Capillarwand abgegeben werden.

Für die Pathogenese der Nephrosen ist betont worden, daß Durchblutungshemmungen der Glomeruli keine Rolle spielen (RANDERATH).

Das wird von VOLHARD unterstrichen. DUNN behauptet sogar, daß bei den Nephrosen die Capillaren in allen Glomeruli weit und offen stehen, daß auch der physiologische Wechsel zwischen ruhenden und arbeitenden Glomeruli nicht vorhanden sei. Es mag dahingestellt bleiben, ob das zutrifft oder nicht. Das *Fehlen* einer Zirkulationsbehinderung bei der Entstehung und im Beginn der Entwicklung der Nephrosen muß als sicher anerkannt werden. Auch BELL betont, daß bei den Nephrosen die Glomerulusschlingen offen und bluthaltig sind.

Es bleibt demnach die Frage zu klären, ob sich bei den Nephrosen eine Störung der Permeabilität der Glomeruluscapillaren nachweisen läßt. Daß eine solche Permeabilitätsstörung im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit der Glomeruluscapillaren vorhanden sein kann, geht nicht nur aus anatomischen, sondern auch aus zahlreichen klinischen und experimentellen Arbeiten hervor, am deutlichsten aus dem Nachweis der beschleunigten Ausscheidung von Kongorot durch die Nieren bei Nephrosen mit Ausnahme der Amyloidnephrose (BENNHOLD, VOLHARD, MATTHEW und CAMERON).

Ein analoges Verhalten findet sich hinsichtlich der Zuckerausscheidung bei den Nephrosen: die Niere zeigt eine erhöhte Durchlässigkeit für Zucker, die jedoch bei der Amyloidnephrose fehlt. In einigen Fällen läßt sich trotz erheblicher alimentärer Hyperglykämie eine gesteigerte Nierendichte beim Nierenamyloid nachweisen (TANNHAUSER und HOFFMANN).

Von pathologisch-anatomischer Seite wurde darauf hingewiesen, daß sich in jedem Falle einer histologisch nachweisbaren Glomerulonephrose eine glomeruläre Ausscheidung von Eiweiß nachweisen läßt (RANDERATH). Diese ist bei der gewöhnlichen Technik histologischer Untersuchungen dann zu erkennen, wenn es sich um Fälle mit relativ starker Eiweißausscheidung handelt. Sie findet sich daher konstant, wenigstens in einem Teil der Glomeruli, bei den mit hochgradiger Albuminurie einhergehenden chronischen Nephrosen. Zum Nachweis der glomerulären Eiweißausscheidung bei denjenigen Fällen, bei denen der Urin nur geringe Mengen von Eiweiß enthält, ist es notwendig, kurz (bis höchstens 2 Stunden) nach dem Tode entnommene kleine Nierenstückchen in heißem Formalin zu fixieren. Dabei zeigt sich, daß in jedem Falle von glomerulonephrotischen Veränderungen, auch bei den akuten Nephrosen ein eiweißhaltiges, geronnenes Glomerulusfiltrat sichtbar wird (RANDERATH). BRÖDER hat mit der gleichen Methode gezeigt, daß in manchen Fällen, *in denen in der Klinik der Urin eiweißfrei befunden worden war, der Glomerulusharn sich durch Hitze koagulieren läßt*. Er zeigte ferner, daß man das eiweißhaltige Glomerulusfiltrat auch ohne Hitzefixierung am frisch p. m. entnommenen Nierenstückchen durch Einwirkung von Säuren und anderen eiweißfällenden Mitteln darstellen kann.

Durch diese Ergebnisse ist auf der einen Seite die Frage nach dem Ort der Eiweißausscheidung in der Niere erneut aufgerollt, auf der anderen Seite der Weg zur Lösung der Frage nach der funktionellen Bedeutung der Glomerulonephrose gewiesen.

Mit der lange diskutierten Frage nach dem *Ort der Eiweißausscheidung in der Niere* haben sich in den letzten Jahren unter Berücksichtigung anatomischer Untersuchungsergebnisse FAHR, LAAS, TERBRÜGGEN, VOLHARD, RANDERATH, BRÖDER beschäftigt. Von diesen Autoren hat

sich RANDEATH auf den Standpunkt gestellt, daß der Ort der Eiweißausscheidung *nur* im Glomerulus zu suchen sei, daß dagegen die Tubuli nur durch Zerfall von Harnkanälchenepithelien freiwerdendes Zelleiweiß in den Harnstrom abgeben.

Auf das gesamte Schrifttum zur Frage der glomerulären oder tubulären Eiweißausscheidung kann hier nicht eingegangen werden. Ich verweise auf die Zusammenstellungen desselben bei VOLHARD, FAHR, LICHTWITZ, RANDEATH und BING.

Aus der früher von mir nicht angeführten Literatur ist von Bedeutung, daß auch BING (1932) die Meinung vertritt, daß es sich bei der Albuminurie um einen Durchtritt von Serumeiweißkörpern durch die Glomeruluscapillaren handele, neben dem eine Ausscheidung durch die Tubuli nicht vorkomme. Der Eiweißgehalt des Glomerulusfiltrates sei wahrscheinlich so lange konstant, als die Serumwerte konstant blieben.

Daß die Harn-eiweißkörper den Serumeiweißkörpern entsprechen, ist neuerdings wieder von LANG (1933) gezeigt worden. Beide Flüssigkeiten zeigen einen gleichen Gehalt an Tyrosin, Tryptophan, Cystin und Arginin, während der chemische Aufbau der Nierengewebsproteine deutlich von dem der Serumeiweißkörper verschieden ist. Ebenso zeigte WIDDOWSON (1933), daß bei Nephrosen Harn- und Serumeiweißkörper nach N-Gehalt, optischer Drehung, Racemisation, osmotischem Druck und spezifischer Refraktion übereinstimmen. Auch diese Ergebnisse sind schwer mit der Annahme einer sekretorischen tubulären, ohne weiteres mit einer glomerulären Eiweißausscheidung in Einklang zu bringen.

Auf Grund weiterer Untersuchungen an einem Patienten mit chronischer Nephrose zeigt BING, daß die Gesamteiweißausscheidung der Glomerulusfiltratmenge parallel geht, d. h. daß die errechnete Eiweißkonzentration im Glomerulusfiltrat konstant bleibt. BING glaubt, daß nicht nur keine Eiweißausscheidung, sondern auch keine nennenswerte Rückresorption von Eiweiß in den Tubuli erfolge. Daß tatsächlich eine Eiweißrückresorption in den Kanälchen möglich ist, geht aus unseren und BRÖDERs Untersuchungen hervor: Durch die künstliche Koagulation des Glomerulusfiltrates kann eine Gerinnungsfähigkeit desselben auch in solchen Fällen nachgewiesen werden, in denen der Blasenharn eiweißfrei befunden wurde.

In besonders eindrucksvoller Weise hat BIETER gezeigt, daß die Eiweißausscheidung eine Funktion des Glomerulus ist: Unter gleichen Bedingungen wurde bei glomerulären (*Ameriurus nebulosus* und *Anguilla rostrata*) und aglomerulären (*Opsanus tau*) Fischen versucht, durch Asphyxie, Injektion von Hämoglobin, Fremdeiweiß oder durch Quecksilbervergiftung eine Albuminurie zu erzeugen. Es ergab sich, daß das „leicht“ bei den glomerulären Fischen, dagegen *nicht* bei den aglomerulären Tieren gelang.

Es interessiert hier, daß in neueren Untersuchungen v. MOELLEN-DORFF zeigt, daß auch die Ausscheidung von Farbstoffen bei glomerulären Tieren einerseits, bei aglomerulären andererseits erhebliche Unterschiede aufweist. Diese Unterschiede machen es unmöglich, ohne weiteres von der Funktion der Tubuli aglomerulärer Tiere auf die Leistung der Kanälchenepithelien glomerulärer Nieren zu schließen. Zu gleichen

Ergebnissen kamen früher schon K. E. MARSHALL und A. L. GRAFFLIN sowie neuerdings besonders GÉRARD. Ebensowenig wie die sulfosauren Farbstoffe können aglomeruläre Nieren Zucker, Natriumferrocyanid und Eiweiß ausscheiden (MARSHALL und GRAFFLIN).

Diese Ergebnisse stimmen auch mit der Feststellung überein, daß bei direkter Beobachtung der Froschniere ausscheidbare Farbstoffe nur in den Nephronen sichtbar werden, deren Glomeruluszirkulation im Gange ist, während niemals eine Farbstoffausscheidung in denjenigen Niereneinheiten erfolgt, deren Glomerulus ruht. Bei der direkten Beobachtung zeigt sich zugleich, daß die Konzentrierung des Farbstoffes im Lumen der gleichen Abschnitte erfolgt, in denen die Wasserrückresorption stattfindet (EDWARDS).

Aus den erwähnten Beobachtungen geht hervor, daß es *unberechtigt ist, von der aglomerulären Niere aus die Funktion der Kanälchen der glomerulären Niere erfassen zu wollen*. Es ist daher auch nicht richtig, das Epithel der Kanälchen der aglomerulären Niere mit dem Epithel der Kanälchen der glomerulären Niere zu vergleichen, wie das TERBRÜGGEN tut.

Wir können uns hier darauf beschränken, auf Grund des vorhandenen Schrifttums festzustellen, daß *Eiweiß im Glomerulus ausgeschieden wird. Das muß als erwiesen angesehen werden*.

RANDERATH und ebenso BRÖDER haben gezeigt, daß die glomeruläre Eiweißausscheidung sich histologisch auch in solchen Fällen nachweisen läßt, in denen das Bild der Glomerulonephrose nicht verwirklicht ist. Sie haben daraus den Schluß gezogen, daß ein wesentliches Kennzeichen der Glomerulonephrose, die Verbreiterung des Grundhäutchens, die, wie oben gezeigt wurde, sowohl bei den akuten als auch bei den chronischen Nephrosen am Glomerulus sichtbar wird, *als die Folge eines Durchtrittes eiweißhaltiger Flüssigkeit durch die Capillarwand des Glomerulus zu betrachten ist*.

Damit ist zeitlich und ursächlich die Funktionsstörung des Glomerulus in der Form einer „Permeabilitätsstörung“ der Entstehung des anatomischen Bildes der Glomerulonephrose vorangestellt. Es ergibt sich weiter, daß es keine tubuläre Nephrose ohne vorgeschaltete glomeruläre Funktionsänderung in diesem Sinne gibt (RANDERATH). Die Ausbildung des anatomischen Bildes der Glomerulonephrose muß dabei abhängig sein von der Menge, der chemischen Konstitution und der physikalischen Beschaffenheit der im Glomerulus durchtretenden Eiweißkörper sowie von der Dauer ihres Durchtrittes.

FAHR hat die Ansicht ausgesprochen, daß die bei der Glomerulonephrose sichtbar werdenden Veränderungen der Capillarwand die Folge einer Schädigung der Glomerulusepithelien seien. Ich bin umgekehrt der Meinung, daß Veränderungen der Glomerulusepithelien als eine Folge der Änderung der Permeabilität zu betrachten sind. Es läßt sich jedenfalls nicht einsehen, warum die das Wesen der Nephrose charakterisierende Permeabilitätsänderung der Glomeruluscapillaren von einer Schädigung der sog. Glomerulusepithelien abhängig sein soll. Man müßte ja sonst annehmen, daß Permeabilitätsstörungen im Capillarsystem nur in solchen Capillaren auftreten können, die an ihrer Oberfläche sog. Epithelien aufweisen. Daran denkt aber doch wohl niemand.

Die Erkenntnis, daß die dem anatomischen Bilde der Glomerulonephrose zugrunde liegende Änderung der Permeabilität der Glomeruluscapillaren auch in keinem Falle von sog. tubulärer Nephrose fehlt — auch dann nicht, wenn der Durchtritt unphysiologischer Substanzen anatomische Veränderungen der Capillarwand nicht oder noch nicht erzeugt hat — führt zur Besprechung des anatomischen Bildes, der Pathogenese und der funktionellen Bedeutung der Tubulonephrose.

III. Die sogenannte Tubulonephrose.

1. Die histologischen Veränderungen der sogenannten Tubulonephrose.

a) Die histologischen Veränderungen an den Tubuli bei den akuten Nephrosen.

Das histologische Bild der nephrotischen Veränderungen an den Harnkanälchenepithelien bei den akuten Nephrosen ist allzu bekannt, als daß es notwendig wäre, es an dieser Stelle zu schildern. Nach wie vor werden als nephrotische Erscheinungen die trübe Schwellung, die sog. hyalintropfige Entmischung der Harnkanälchenepithelien und die Nekrose derselben angesehen. Es ist ebenso bekannt, daß diese morphologisch sehr verschiedenen Bilder von FAHR u. a. (neuerdings GÁAL) als drei Intensitätsgrade der „primären Degeneration“ der Kanälchenepithelien aufgefaßt werden, die sich auseinander entwickeln sollen. Darauf ist zurückzukommen.

b) Die histologischen Veränderungen an den Tubuli bei den chronischen Nephrosen.

Bei den chronischen Nephrosen sehen wir neben den bei den akuten Nephrosen erwähnten Bildern der trüben Schwellung und der sog. hyalintropfigen Entmischung bestimmte, die betreffende Nephrose kennzeichnende Veränderungen (bestimmt charakterisierte Nephrosen nach FAHR), die in unverständlicher Verwirrung bald als Speicherungs bilder (Glykogen, Fett), bald als „degenerative“ Kennzeichen (z. B. das Auftreten von Lipoidsubstanzen in den Harnkanälchenepithelien) gewertet werden. Eine Nekrose der Epithelien, wie sie bei der sog. nekrotisierenden Nephrose (Sublimatniere) als Koagulationsnekrose eintritt, spielt bei den chronischen Nephrosen keine besondere Rolle. Es wird zu erörtern sein, in welchen Beziehungen die das Bild der chronischen Nephrosen an den Harnkanälchen charakterisierenden Veränderungen zueinander stehen.

c) Die histologischen Veränderungen an den Tubuli bei der diffusen Glomerulonephritis mit „nephrotischem Einschlag“ (VOLHARD).

Auch die nephrotischen Veränderungen an den Harnkanälchenepithelien bei den hydropischen Fällen von chronischer Glomerulonephritis sind hinreichend bekannt. Es sei hier lediglich betont, daß die histologischen Befunde an den Kanälchenepithelien sich bei zwei ihrem Wesen und ihrer Pathogenese nach so verschiedenen Krankheiten wie

der chronischen diffusen Glomerulonephritis einerseits, der chronischen Nephrose andererseits im Prinzip nicht unterscheiden. Es bleibt klarzustellen, wie in beiden Fällen die Gleichartigkeit des klinischen nephrotischen Syndroms und des anatomischen Bildes gedeutet werden kann.

2. Die Histogenese der sogenannten Tubulonephrose.

a) Die trübe Schwellung.

Die Einordnung der trüben Schwellung der Harnkanälchenepithelien in die Gruppe der Nephrosen bei Auffassung der letzteren als „primär degenerative *Nierenkrankheiten*“ ist schwierig, weil in diesen Fällen die Niere nicht die einzige Lokalisation der trüben Schwellung in der Leiche darstellt, vielmehr die übrigen parenchymatösen Organe die gleiche Veränderung aufweisen. Diese Tatsache zeigt, daß die bei trüber Schwellung der Niere zu beobachtende Albuminurie keinesfalls als eine Folge der trüben Schwellung zu betrachten ist. Das geht besonders aus denjenigen Beobachtungen hervor, bei denen trotz deutlicher trüber Schwellung der Harnkanälchenepithelien Eiweißausscheidung im Urin gefehlt hat. Die „Nierensymptome“ sind nicht als Folge der trüben Schwellung zu betrachten.

Das Zustandekommen der trüben Schwellung ist ein noch ungelöstes Problem. ASCHOFF hält es für möglich, daß Speicherungsbilder mit Albumin- oder Globulintropfen vorliegen. Das wesentliche Kennzeichen sieht er nicht in der Trübung der Zelle, die allzu oft als kadaveröser Zustand aufzufassen sei, sondern in der Schwellung. HOPPE-SEYLER glaubt an eine Aufnahme von gerinnungsfähigem Serumeiweiß, während DOMAGK daran denkt, daß bei den Erkrankungen, bei denen die trübe Schwellung auftritt, sich vermehrt Eiweißabbauprodukte im Serum befinden, die von bestimmten Parenchymzellen noch gebraucht werden können.

Die Anschauung, daß die trübe Schwellung auf eine Aufnahme von Serumeiweißkörpern in die Tubulusepithelien zu beziehen sei, könnte eine Stütze in dem Nachweis einer glomerulären Eiweißausscheidung beim Vorhandensein einer trüben Schwellung der Harnkanälchenepithelien erhalten. In allen Fällen von trüber Schwellung findet man am unmittelbar p. m. entnommenen, hitzefixierten Nierenstück gerinnungsfähige Eiweißmassen in den Glomerulusräumen, die häufig homogen sind, während im Lumen der proximalen Abschnitte der Tubuli infolge Wasserentzuges aus dem Kanälcheninhalt die Eiweißmassen einen fädigen Charakter aufweisen. Es wird zu prüfen sein, ob die histologischen Veränderungen der trüben Schwellung dadurch zustande kommen können, daß dem Inhalt der Kanälchen Substanzen entzogen werden, die normalerweise nicht vorhanden sind, und ob nicht damit die glomeruläre Durchlässigkeitsänderung die notwendige Vorbedingung für die Entstehung der trüben Schwellung darstellt. Der Nachweis des Vorhandenseins einer Permeabilitätsstörung der Glomeruluscapillaren mit Austreten gerinnungsfähiger Plasmabestandteile in das Glomerulusfiltrat in jedem Falle von trüber Schwellung — auch in denjenigen, in denen der Urin eiweißfrei gefunden wurde — legt diese *Möglichkeit* nahe. Diese Auffassung würde auch das gleichzeitige Vorhandensein einer trüben Schwellung anderer Organe erklären, da die Änderung der Capillarpermeabilität, die wir in den Glomeruli

nachgewiesen haben, auch in den übrigen Organen als vorhanden angenommen werden muß. Sie würde ferner die Erklärung dafür geben, daß zahlreiche, auf den ersten Blick heterogene Ursachen in der Niere (und in den anderen parenchymatösen Organen) das morphologische Bild der „trüben Schwellung“ hervorrufen können.

Auf der anderen Seite ist an die Möglichkeit zu denken, daß die trübe Schwellung als der Ausdruck einer Zellsäuerung zu betrachten sein könnte. SCHMIDTMANN hat festgestellt, daß dem Zustande der Säuerung morphologisch ein Zustand der Trübung und der Schwellung des Protoplasmas entspricht. Ebenso haben TÖPPICH und GROMELSKI bei Einbringen von Leberzellen in ein saures Milieu eine Trübung des Protoplasmas auftreten sehen, eine Schwellung blieb jedoch aus. Es wäre demnach möglich, daß die trübe Schwellung der Niere und der übrigen parenchymatösen Organe auf einer Säuerung des Protoplasmas der Zellen beruht, und vielleicht würde die Säuerung für die nachgewiesene Änderung der Durchlässigkeit des Capillarsystems verantwortlich zu machen sein.

Auch die neueren chemischen Untersuchungen von Organen mit trüber Schwellung haben eine ausreichende Beurteilungsmöglichkeit nicht ergeben. Die Resultate widersprechen sich weitgehend.

Sowohl Wasserzunahme als auch Abnahme des Wassergehaltes, sowohl Zunahme des Eiweißgehaltes als auch Abnahme desselben ist festzustellen (GROLL und Mitarbeiter, vgl. auch die chemischen Untersuchungen von UHER und von WARASI). Für den Morphologen ist durch diese Ergebnisse die Unklarheit nicht geringer geworden, da es nicht möglich ist, die einmal progressiven, ein anderes Mal regressiven Zustände der Zelle, die „beide rein morphologisch betrachtet als trübe Schwellung sich darstellen“ (FAHR), auf Grund histologischer Beurteilung zu trennen.

Daß wir uns vorläufig auch bei den chemischen Untersuchungen in einem Zustande genügender Verwirrung befinden, geht aus der Tatsache hervor, daß chemische Untersuchungen der „trüben Schwellung“ mit solchen der Sublimatnieren, also der Nekrose der Harnkanälchenepithelien verquickt werden. Das ist nur unter dem Einfluß der irrtümlichen Anschauung möglich, daß sich die nekrotisierenden Nephrosen aus der trüben Schwellung über Zwischenstufen entwickeln.

UHER sieht das Wesen der trüben Schwellung in einer Störung des Plasmaemulsoids, dessen Phase derart geändert sei, daß sich darin Körner bilden, d. h. das Plasmaemulsoid gehe stellenweise in Hydrogel über. Die im Preßsaft „parenchymatös degenerierter“ Organe nachweisbare Erhöhung der Viskosität um durchschnittlich 20% gehe mit einer Erhöhung der Eiweißionisation einher, die ihrerseits wieder eine verstärkte Hydratation der Ionen bedinge. Die erhöhte spezifische Viskosität des Organsaftes bei der trüben Schwellung ist demnach nach UHER der Ausdruck für den gesteigerten Quellungsdruck des Protoplasmaeiweißes. Die Herabsetzung des Gesamteiweißes „parenchymatös degenerierter“ Organe hält sich innerhalb ganz geringer Grenzen. Die vorhandene negative Stickstoffbilanz äußert sich nach UHER in einer Vermehrung von „niedrigen“ Eiweißabbauprodukten in den Zellen. Auch FAHR denkt im Anschluß an UHER an eine Anreicherung des Zellprotoplasmas mit „niedrigen“ Eiweißabbauprodukten.

Die Frage, ob es möglich ist, die trübe Schwellung als Ausdruck einer Anhäufung von „niedrigen“ Eiweißabbauprodukten aufzufassen, bedarf der Nachprüfung. Ob niedrige Eiweißabbauprodukte selbst nach der Aufnahme in protoplasmatische Zellen in körniger Form sichtbar werden können, ist fraglich. Andererseits ist an die Möglichkeit zu denken, daß solche Stoffe als Ursache einer Zellsäuerung und damit als Ursache einer Protoplasmatrübung in Frage kommen könnten.

Ob die trübe Schwellung ein progressiver oder ein regressiver Prozeß ist — eine Frage, die meines Erachtens deshalb nicht endgültig zu beantworten sein wird, weil sie falsch gestellt ist (vgl. auch GROLL) — wird immer noch diskutiert. HOPPE-SEYLER rechnet, da er in der trüben Schwellung — er schlägt die Bezeichnung „albuminöse Schwellung“ vor — einen progressiven Vorgang sieht, die Fälle mit Abnahme des Eiweißgehaltes nicht hierher. Dagegen hält FAHR an der Meinung fest, daß die trübe Schwellung als eine regressive Störung des Eiweißstoffwechsels der Zelle gedeutet werden müsse. Auf Grund des Verhaltens des GOLGI-Apparates nach experimenteller Erzeugung einer trüben Schwellung beim Kaninchen durch intravenöse Injektion von 10%iger Atoxylösung spricht sich Koi dahin aus, daß die trübe Schwellung in den Anfangsstadien einen progressiven, in den späteren Stadien einen regressiven Prozeß darstellte.

Im Gegensatz dazu werden die Ergebnisse der Untersuchungen von OKUNEFF von FAHR als Hinweis auf die rückschrittliche Natur der trüben Schwellung aufgefaßt. OKUNEFF erzeugte bei Kaninchen durch Hungern nephrotische Veränderungen, die in ihrer Intensität dem Gewichtsverlust der Tiere ungefähr parallel gingen.

Es liegt auf der Hand, daß auch diese Versuche keineswegs die rückschrittliche Natur der gesehenen Veränderungen zu beweisen vermögen. Es ist ebenso gut möglich, daß die Veränderungen der Harnkanälchenepithelien als die Folge der Aufnahme von Stoffen betrachtet werden müssen, die durch den Hungerversuch erzeugt wurden und deren Vorhandensein *vielleicht* auf eine Speicherung in den Epithelien hinweist. Diese Annahme verlangt um so mehr Berücksichtigung, als, wie weiter unten gezeigt wird, die Natur der Harnkanälchenepithelien als Speicherzellen mehr und mehr Beweise gefunden hat.

b) Die sogenannte hyalin-tropfige Entmischung und die lipoide Verfettung der Harnkanälchenepithelien.

Unter denjenigen nephrotischen Veränderungen der Harnkanälchenepithelien, die auf eine Störung des Eiweißstoffwechsels der Zellen hinweisen, ist die sog. hyalin-tropfige Entmischung in den letzten Jahren am meisten diskutiert worden. TERBRÜGGEN hat gezeigt, daß die hyalin-tropfige Entmischung der Autoren mit der größten Regelmäßigkeit dann gefunden wird, wenn der Niere Eiweißkörper, die aus einem nierenfernen Gewebszerfall stammen, mit dem Blutstrom zugeführt werden. Das ist sowohl von LAAS als auch von RANDEATH und von BRÖDER bestätigt worden.

In Übereinstimmung damit steht die Beobachtung von KIMURA, der nach mehrfachen intraperitonealen Injektionen von Nierenbreiaufschwemmungen von Ratten bis zum anderen Tage reichlich hyaline

Tropfen in den Epithelien der Tubuli contorti auftreten sah. Nach Angabe des Autors hat jedoch in seinen Versuchen die Injektion von Leber- oder Herzmuskelbrei nicht die gleiche Wirkung gehabt, eine Angabe, die der Nachprüfung bedarf. In der gleichen Richtung sind wahrscheinlich auch die nephrotischen Veränderungen zu deuten, die ANGELESCU und ROIBAS durch fortlaufende Injektionen von „Antigan-gränserserum“ bei gesunden Meerschweinchen erzielten.

TERBRÜGGEN hat weiterhin gefunden, daß diese bei Eiweißzerfall im Organismus vorkommenden Veränderungen in den Hauptstücken, und zwar besonders in den Anfangsteilen derselben auftreten. Die hyalinen Tropfen finden sich im wesentlichen im oberen Teil der Zellen, nahe dem Kanälchenlumen. TERBRÜGGEN ist auch darin zuzustimmen, daß die meisten Zellen, in denen hyaline Tropfen gefunden werden, keine Zeichen einer Schädigung aufweisen. Das Vorhandensein einer Zellschädigung ist also jedenfalls nicht die Vorbedingung für das Auftreten hyaliner Tropfen. Daß geschädigte Zellen hyaline Tropfen enthalten, daß solche Zellen zerfallen und in das Lumen abgestoßen werden können, wird in Übereinstimmung mit FAHR auch von TERBRÜGGEN betont. Jedoch müssen die tropfenhaltigen Zellen keineswegs zugrunde gehen (FAHR, TERBRÜGGEN).

TERBRÜGGEN faßt die hyalinen Tropfen in den proximalen Hauptstücken als den Ausdruck einer „Eiweißsekretion“ auf, einmal deshalb, weil die Tropfen sich in denjenigen Abschnitten fänden, die gemeinhin „als die sekretorischen“ gälten — eine Meinung die wohl im weitesten Sinne als widerlegt angesehen werden kann —, und ferner, weil die Form der Tropfen und ihre Lagerung in den Zellen für einen sekretorischen Vorgang sprächen. Im Gegensatz dazu sieht RANDEATH in den hyalinen Tropfen den Ausdruck einer Rückresorption von Eiweißkörpern aus dem Kanälchenlumen.

TERBRÜGGEN weist besonders auf die Unterschiede zwischen der Morphologie der hyalinen Tropfen und der Farbstoffspeicherung in den gleichen Zellen hin. Die Farbstoffe träten in dünnen Wolken in die Zellen, um sich in der Gegend des GOLGI-Apparates zu verdichten und schließlich zur Basis der Zelle hinzurücken. Die Tropfen des „Ausscheidungshyalins“ dagegen nähmen gegen den apikalen Pol der Zelle an Größe zu.

Man brauchte das Verhalten der hyalinen Tropfen nur mit anderen Worten zu schildern und zu sagen: die hyalinen Tropfen werden nach dem Zellinnern zu fortschreitend kleiner, um die Ähnlichkeit mit der Verdichtung und Ausfällung von Farbstoffen in der Zelle zu finden. Es könnte doch sein, daß die hyalinen Tropfen — ihre Entstehung durch Rückresorption aus einem eiweißhaltigen Glomerulusfiltrat einmal vorausgesetzt — mit dem Vordringen in die Zelle kleiner werden, weil sie mehr und mehr aus dem Sol- in den Gelzustand übergehen. Als Gelbildungen sind die hyalinen Tropfen auch von LAAS mit Zustimmung von FAHR gedeutet worden.

Daß sie nichts mit dem GOLGI-Apparat zu tun haben und daß letzterer in keiner Weise mit sekretorischen Vorgängen in Beziehung zu bringen ist, wird von TERBRÜGGEN betont.

Auch die Tatsache, daß die hyalinen Tropfen in der Regel nicht in die infranukleäre Zone der Zelle hineinrücken, beweist durchaus nicht, daß sie „zum Zwecke“ der Sekretion (TERBRÜGGEN) gebildet werden. Man muß auch an die Möglichkeit denken, daß die Tropfen noch von der Zelle verarbeitet werden können.

Wie wenig die Auffassung, die hyalinen Tropfen seien das morphologische Kennzeichen einer Eiweißsekretion, gestützt ist, zeigt LAAS mit dem Hinweis darauf, daß man nur sehr selten hyaline Tropfen im Kanälchenlumen vorfinde. TERBRÜGGEN versucht das mit dem schwachen Einwand zu entkräften, daß wir bei unserem Sektionsmaterial Nieren zur Untersuchung hätten, deren Funktion agonal schon stark eingeschränkt gewesen sei, so daß eine aktive Exkretion nicht mehr erwartet werden könne. Die Unhaltbarkeit dieses Argumentes läßt sich leicht durch die Untersuchung von Nieren nach postoperativer tödlicher Lungenembolie zeigen: Auch in diesen Fällen plötzlichen Todes finden sich keine hyalinen „sezernierten“ Tropfen im Lumen der Kanälchen, obgleich in den Epithelien solche vorhanden sein können.

Auch daß man gelegentlich hyaline Tropfen an der Oberfläche homogener zylinderartiger Massen in den tieferen Kanälchenabschnitten findet, ist kein Beweis für die Sekretion dieser Tropfen. Sie können ebenso gut aus zerfallenen Zellen der proximalen Hauptstücke stammen, eine Möglichkeit, die von TERBRÜGGEN als unzutreffend angegeben wird, die aber nach unseren Untersuchungen sicher in Rechnung zu stellen ist.

FAHR unterscheidet auf Grund der Untersuchungen von LAAS zwei Arten von Tropfenbildung, die geordnete und die ungeordnete Tropfenbildung. Das geordnete Vorkommen soll ein Zeichen dafür sein, daß die „sekretorische Komponente noch im Vordergrund steht“. Gleichzeitig sollen aber die hier in Betracht kommenden Vorgänge durch Eiweißverhaltung und Speicherung zu den Speicherungsnephrosen (FAHR) ohne scharfe Grenze überleiten.

Diese Meinung ist schwer mit der bisherigen Darstellung FAHRs in Einklang zu bringen. Das geht aus folgendem hervor: Die hyalinen Tropfen sind nach FAHR als durch eine Zellschädigung selbst entstanden aufzufassen. Das Primäre ist die Schädigung, der Effekt die Bildung der hyalinen Tropfen in der Zelle. Die Speicherungsnephrosen auf der anderen Seite definiert FAHR als Nephrosen, bei denen die Zellschädigung umgekehrt als die Folge der Speicherung von Substanzen in den Harnkanälchenepithelien anzusehen ist, die in abnorm großer Menge der Niere zur Ausscheidung angeboten werden.

Die Frage, ob die Bilder von geordneten und von ungeordneten Tropfen (FAHR, LAAS) eine prinzipiell verschiedene Deutung der Entstehung rechtfertigen, ist zu verneinen. Es ist durchaus möglich, daß die ungeordnete Lagerung sowie die damit verbundenen Unterschiede in der Färbbarkeit der Tropfen auf eine infolge der Tropfenspeicherung eingetretene Zellschädigung zu beziehen sind. Die Färbungsunterschiede wären dann auf sekundäre Veränderungen der Tropfen zurückzuführen. Es muß auch daran gedacht werden, daß im distalen Kanälchenabschnitt wahrscheinlich mehr als im proximalen Eiweißkörper verschiedener Konstitution resorbiert werden, und ferner daran, daß Färbungsunterschiede allein auf der verschiedenen Größe und Dichte der einzelnen Tropfen beruhen können. Es muß daher nach wie vor zweifelhaft bleiben, ob es richtig ist, eine infiltrative und eine degenerative Form der sog. hyalin-tropfigen Entmischung (LAAS, FAHR) — auch TERBRÜGGEN

spricht neuerdings mit WÄCHTER von „Ausscheidungshyalin“ als Sekretionsphänomen und „tropfigem Zerfall“ — zu unterscheiden.

Es ist bisher auch kein Beweis dafür vorhanden, daß etwa die Bildung hyaliner Tropfen in den verschiedenen Abschnitten des Kanälchensystems in verschiedener Weise gedeutet werden müsse. TERBRÜGGEN hat die Meinung vertreten, daß die in den *distalen* Abschnitten auftretenden hyalinen Tropfen als Speicherungserscheinung infolge einer Eiweißrückresorption aufzufassen seien, während die in den *proximalen* Kanälchenabschnitten vorhandenen hyalinen Tropfen Sekretionszeichen darstellen sollen. Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich geworden, daß die Lokalisation der Tropfen in den verschiedenen Kanälchenabschnitten mit den Größenunterschieden der rückresorbierten Moleküle in Beziehung zu bringen ist (LAMBERT).

Mit FAHR und LAAS deutet RANDERATH im Gegensatz zu TERBRÜGGEN das Auftreten der hyalinen Tropfen als *Speicherungsprozeß*. Über die Frage, auf welchem Wege in der Niere diese Speicherung zustande kommt, gehen die Meinungen auseinander.

RANDERATH hat gezeigt, daß in den Nieren, in denen hyaline Tropfen vorhanden sind, *regelmäßig* morphologisch eine glomeruläre Eiweißausscheidung dargestellt werden kann. Eine derartige glomeruläre Eiweißausscheidung betrachtet er als eine Vorbedingung für das Auftreten hyaliner Tropfen und nimmt an, daß diese bei der Rückresorption kolloidalen Kanälcheninhaltes in den Hauptstückepithelien ausfallen. Daß die proximalen Tubulusepithelien kolloidale Substanzen rückresorbieren können, muß nach dem unten angeführten Schrifttum als sicher angesehen werden. Die Tropfen werden mit dem Vorrücken in das Zellinnere mehr und mehr in den Gelzustand übergeführt und nehmen an Größe ab.

Es ist möglich, daß die Entstehung der hyalinen Tropfen enge Beziehungen zu der Entstehung der trüben Schwellung aufweist, dann nämlich, wenn eine von manchen Autoren angenommene Eiweißspeicherung in den Zellen das Bild der trüben Schwellung erzeugen kann. Wir haben oben gezeigt, daß das Problem der Entstehung der trüben Schwellung nicht gelöst ist, müssen also diese Frage offen lassen. Daß eine Eiweißaufnahme in Zellen je nach der chemischen Konstitution und den physikalischen Eigenschaften der gespeicherten Stoffe zu verschiedenen Bildern führen kann, liegt auf der Hand.

VOLHARD läßt die Frage nach der Deutung der hyalinen Tropfen offen. Während er früher meinte, daß es so aussähe, als ob die mit hyalinen Tropfen erfüllten Zellen einen Zustand der tubulären Eiweißausscheidung darstellten, gibt er neuerdings die Möglichkeit zu, daß es sich „bei der sog. hyalin-tropfigen Degeneration um einen Vorgang der Speicherung infolge Rückresorption aus dem Inhalt der Kanälchen handelt, die infolge abnormer Durchlässigkeit der Glomeruli Bestandteile des Blutplasmas enthalten.“

TERBRÜGGEN hat gegenüber RANDERATH eingewendet, daß die nachgewiesene Eiweißausscheidung in den Glomeruli kein Beweis dafür sei, daß die hyalinen Tropfen durch Fällung aus rückresorbierten Eiweißlösungen entstehen. Dem ist ohne weiteres zuzustimmen. Die von RANDERATH vertretene Anschauung hat aber vor der Vorstellung, daß die hyalinen Tropfen ein Sekretionszeichen darstellen, den Vorzug, daß die glomeruläre Ausscheidung von Eiweiß als bewiesen zu betrachten ist, während eine Eiweißausscheidung in den Kanälchen bisher mit

keiner Methode nachgewiesen werden konnte, vielmehr die morphologischen Bilder der hyalinen Tropfen überhaupt die einzige Stütze für diese Annahme darstellen. Ganz besonders sprechen die neueren Untersuchungen über die Aufnahme kolloidaler Substanzen in die Nierenepithelien gegen die Ansicht, die TERBRÜGGEN offenbar als letzter verteidigt. Es ist auch gar nicht einzusehen, warum diese Eiweißsubstanzen, die sich im Plasma in kolloidaler Lösung befinden, die Glomeruli passieren sollten, um erst im Bereiche der intertubulären Capillaren das Plasma zu verlassen, oder, anders ausgedrückt, warum die zur Ausscheidung notwendige Permeabilitätsstörung des Capillarsystems in den intertubulären Capillaren, aber nicht in den Glomeruli vorhanden sein sollte. Es muß demnach angenommen werden, daß die hyalinen Tropfen nicht durch Eiweißzufuhr von den intertubulären Capillaren aus in die proximalen Harnkanälchenepithelien gelangen, wie das von TERBRÜGGEN sowohl als auch von FAHR und LAAS angenommen wird, sondern vom Lumen der Kanälchen aus. *In Übereinstimmung mit dieser Ansicht fehlen sowohl am Grundhäutchen der intertubulären Capillaren als auch an der Membrana propria der Kanälchen morphologische Veränderungen, die auf einen Eiweißdurchtritt schließen lassen, während am Grundhäutchen der Glomeruluscapillaren solche Veränderungen vorhanden sein können (RANDERATH).*

Unsere Kenntnisse über die Bedingungen des Eiweißdurchtrittes durch die Capillarwand der Glomeruli haben sich in den letzten Jahren weitgehend vertieft. Wir wissen heute, daß es bei der Frage des Durchtrittes von Eiweißkörpern nicht nur auf ihre chemische Konstitution oder ihre biologische Herkunft ankommt, sondern auf die Teilchengröße (BAYLISS, KERRIDGE und RUSSELL, KERRIDGE und BAYLISS), also auf physikalische Momente, und wir verstehen, daß auch physikalische Momente dafür maßgebend sein können, ob der Durchtritt zu morphologischen Veränderungen führt oder nicht.

Die Abhängigkeit der Ausscheidung von Eiweiß in der Niere von der Teilchengröße erklärt die lange bekannte und erneut betonte Tatsache, daß Eiereiweiß nach parenteraler Zufuhr durch die intakte Niere, die Serumeiweiß zurückhält, ausgeschieden wird. Serumeiweiß wird ausgeschieden, wenn eine „Schädigung“ der Glomeruluscapillaren vorhanden ist. KORÁNYI und HÁMORI zeigten, daß die durch Uranylacetat geschädigte Hundeniere für Serumeiweiß durchlässig wird. In anderen Versuchen fanden die gleichen Autoren, daß auch nach Schädigung der Niere durch Chrom Unterschiede bei der Ausscheidung von verschiedenen Eiweißkörpern bestehen bleiben: Hühnereiweiß wird bei der „Chromnephritis“ in den ersten drei Stunden nach der Zufuhr in sehr großen Mengen unter baldigem Nachlassen der Konzentration ausgeschieden, während die größeren Moleküle des Serumeiweißes auch die geschädigte Glomeruluscapillarwand in geringer Konzentration, in kleinen Mengen langsam und verzögert passieren. Auch diese Erkenntnisse stehen mit den Beziehungen zwischen Teilchengröße und Capillardurchlässigkeit in Einklang und weisen auf eine passive glomeruläre Eiweißausscheidung hin.

Daß die „Schädigung“ der Capillarwand der Glomeruli eine notwendige Vorbedingung für die Ausscheidung von Eiweißkörpern größeren Moleküls darstellt, geht auch aus den Versuchen von BRULL hervor, der normale Hundenieren in den Kreislauf nierenkranker Hunde

einschaltete und trotzdem keine Albuminurie feststellte. Wurden Hundieren in den Kreislauf von Tieren eingeschaltet, die durch intravenöse Injektion von Eiereiweiß albuminurisch gemacht waren, so schieden sie eine große Menge von Eiweiß aus, während die Albuminurie verschwand, wenn die Nieren in den Kreislauf von gesunden Kontrolltieren eingefügt wurden.

So gewinnt auch die Tatsache, daß der Eiweißausscheidung durch die Niere kein Dauerschaden zu folgen braucht (BRULL), ja in den meisten Fällen die einfache Albuminurie keine nachteiligen Folgen für die Niere nach sich zieht, an Verständlichkeit.

Wesentlicher noch als diese Erkenntnisse über die Bedingungen für den Durchtritt von Stoffen durch die Glomeruluscapillarwand ist die Zunahme unserer Kenntnisse von den *Bedingungen für die Aufnahme von Stoffen in die Harnkanälchenepithelien*. Wir wissen, daß auch hier das physikalische Moment der Teilchengröße in weitem Maße dafür ausschlaggebend ist, ob Substanzen in die Harnkanälchenepithelien aufgenommen werden, ja sogar dafür, in welche Abschnitte der Kanälchen sie aufgenommen werden können.

GÉRARD und CORDIER haben das Verdienst, gezeigt zu haben, daß die Speicherung in den Harnkanälchenepithelien um so mehr distal erfolgt, je größer die Dispersion der Kolloide ist. Das führt zum Verständnis der Tatsache, daß die Cholesterinester an anderen Stellen gespeichert werden können als die Eiweißkörper. *Durch solche Erkenntnisse erhalten wir die Erklärung dafür, daß Albuminurien sowohl ohne als auch mit schwersten morphologischen Veränderungen in der Niere einhergehen können, daß ferner die Art der morphologischen Veränderungen in der Niere nicht nur von der chemischen Konstitution der auszuscheidenden Substanzen, sondern auch von ihrem physikalischen Verhalten abhängig ist.*

Überblickt man den Stand unserer Kenntnisse über den Weg, auf dem in den Harnkanälchenepithelien morphologisch sichtbare Substanzen in die Zellen hineingelangt sind, so kann keine Frage sein, daß die Beweise dafür, daß die Stoffe, nachdem sie in gelöster Form mit der Glomerulusflüssigkeit ausgeschieden worden sind, durch Rückresorption in die Harnkanälchenepithelien aufgenommen werden, ständig zunehmen. Es kann nicht meine Aufgabe sein, an dieser Stelle die ausgedehnte physiologische Literatur der letzten Jahre, insbesondere seit der Entdeckung und Ausarbeitung der Glomeruluspunktionsmethode, anzuführen. Für die Farbstoffausscheidung in der Niere können wir die Dinge als beinahe abgeschlossen betrachten. Auch die letzten Versuche, aus dem Modus der Farbstoffausscheidung eine Sekretion der Niere zu beweisen, müssen als gescheitert betrachtet werden. Niemand wird aus noch so genial erdachten Umkehrungen des Kreislaufes, aus noch so komplizierten erzwungenen Umkehrungen physiologischer Vorgänge, die Physiologie der Niere erforschen können. Physiologische Erkenntnisse können nur von physiologischen Bedingungen ausgehen. Gewaltsame Umkehr derselben mag pathophysiologische Möglichkeiten kennen lehren, aber nicht die physiologischen.

Es muß an dieser Stelle betont werden, daß es unstatthaft ist, Schlußfolgerungen über die Physiologie der Harnkanälchenepithelien zu ziehen, nachdem man vorher die — physiologischerweise *vorgeschaltete* — Glomerulusfunktion gewaltsam ausgeschaltet hat und nunmehr auf venösem

Wege über die intertubulären Capillaren irgendwelche Substanzen in die Nähe der Kanälchenepithelien bringt. Man nennt das: den Tubuli etwas „direkt anbieten“. Werden die angebotenen Substanzen dann auch im Harn gefunden, so schließt man auf ihre „Sekretion“ nicht nur unter diesen gewaltsamen Bedingungen, sondern auch als physiologische Leistung! Ich glaube nicht, daß man irgendein Organ in seiner Funktion so sehr und mit so viel Fleiß auf den Kopf gestellt hat wie die Froschniere, um die *Nierenphysiologie* zu erforschen. Kann man sich nach alledem noch wundern, wenn in einer neuen Theorie der Nierenfunktion ein Autor (BUINIEWITSCH) die Vorstellung zu begründen versucht, Wasser und Kochsalz würden in den Tubuli (!) ausgeschieden und in den Glomeruli (!) rückresorbiert, wofür der letztere äquivalente Mengen Harnstoff abgäbe?

Hinsichtlich der uns hier interessierenden Frage nach dem Ort der Ausscheidung von Stoffen, die in der Niere bei den sog. Nephrosen sichtbar werden, können nach dem heutigen Stande der Kenntnisse keine Zweifel mehr darüber bestehen, daß der Zucker im Glomerulus ausgeschieden wird, daß er in den ihm adäquaten Kanälchenabschnitten rückresorbiert, zu Glykogen synthetisiert und als solches gespeichert wird. Für die Fettsubstanzen dürfte ein Zweifel an dem gleichen Weg ebenso wenig bestehen, um so weniger als die Fette sogar in den basalen Zellteilen gespeichert werden.

VON GÉRARD und CORDIER ist der endgültige Beweis erbracht worden, daß auch die fettähnlichen Substanzen, insbesondere das Cholesterin, im Glomerulus ausgeschieden und in den Harnkanälchen rückresorbiert und *gespeichert* werden.

GÉRARD und CORDIER injizierten cholesterinreiches Serum Nephrosekranker in die Bauchhöhle von Salamandern, in deren Nieren sowohl geschlossene als auch offene, durch einen Flimmerkanal in direkter Verbindung mit dem Cölom stehende Nephronen vorhanden sind. *Es zeigte sich, daß nur diejenigen Kanälchenepithelien Lipoidsubstanzen speicherten, die zu den offenen Nephronen gehörten.* Eine Speicherung von Cholesterin in den Kanälchenepithelien der geschlossenen Nephronen war nicht vorhanden, obwohl es zu einer nachweisbaren Aufnahme des in das Cölom injizierten Cholesterins in die Blutbahn kam und dasselbe somit auch diesen Epithelien von den intertubulären Capillaren aus angeboten wurde.

Weiter zeigten GÉRARD und CORDIER, daß in der Froschniere in die Nierenarterie eingespritztes Cholesterin nur dann im Glomerulus ausgeschieden wird, wenn die Durchlässigkeit der Glomeruluscapillarwand durch gleichzeitige Injektion von Eiereiweiß erhöht wird. Unter diesen Bedingungen kommt es auch in der Froschniere zu einer Speicherung von Cholesterin in den Kanälchenepithelien.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen hatten früher WELTMAN und BIACH und später RICHERI gezeigt, daß eine experimentelle Hypercholesterinämie nur dann zu einer ausgedehnten Lipoidverfettung der Niere führt, wenn die Tiere zugleich mit Urannitrat vergiftet wurden, so daß, wie wir auch nach den neuen Ergebnissen der belgischen Forscher annehmen müssen, eine Ausscheidung des Cholesterins im Glomerulus möglich geworden ist. Daß Durchströmung der „überlebenden“ normalen

menschlichen Niere mit Cholesterinlösung weder zu einer Ausscheidung des Cholesterins noch zu einer Speicherung führt, ist ebenfalls gezeigt worden (LEWY).

Aus den Versuchen von GÉRARD und CORDIER geht erstens hervor, daß *der normale Glomerulus* (bei Salamander und beim Frosch) *kein Cholesterin ausscheidet*, zweitens *daß eine Aufnahme von Cholesterin in die Kanälchenepithelien nur vom Lumen des Kanälchens aus erfolgt* und drittens, *daß das Vorhandensein von Cholesterin in den Epithelien der Harnkanälchen als Speicherung gedeutet werden muß*.

Diese Experimente haben wesentliche Beziehungen zu neueren Untersuchungen über die Farbstoffausscheidung in der Niere. Injektion von kolloidalen Farbstoffen mit schwachem Dispersionsgrad (lösliches Preußisch-Blau, Chinesische Tusche Pelikan 541) in die Bauchhöhle von Salamandern führt nur in den offenen Nephronen zu einer Farbstoffspeicherung, während die Speicherung in den geschlossenen Nephronen ausbleibt. Dafür gibt es nur die eine Erklärung, daß die Kolloide unmittelbar durch den Flimmerkanal aus der Bauchhöhle in das Kanälchenlumen eindringen und in den Bürstensaumabschnitten rückresorbiert werden (LAMBERT).

GÉRARD und CORDIER gebrauchen für den im deutschen Schrifttum als Speicherung bezeichneten, nach ihren Ergebnissen auch bei der Ausscheidung von Lipoidsubstanzen vorkommenden Vorgang den Ausdruck „Athrocytose“. Diese Bezeichnung hat im deutschen Schrifttum TERBRÜGGEN übernommen.

Die Ergebnisse der belgischen Autoren sind zweifellos als die für unsere Kenntnisse von den Vorgängen bei der Histogenese nephrotischer Veränderungen wesentlichsten im neuen Schrifttum zu betrachten. Sie zeigen, daß ein besonders wichtiges Kennzeichen für die „degenerative Natur“ der nephrotischen Veränderungen bisher falsch gedeutet wurde. *Die Lipoid- und Fettinfiltration der Nierenepithelien ist nicht als degenerativer, sondern als resorptiver Vorgang aufzufassen*. Diese Meinung wird neuerdings auch von VOLHARD vertreten (1936).

Damit ist — für die Kohlehydrate einerseits, für die Fett- und Lipoidsubstanzen andererseits — erwiesen, daß das Auftreten histologisch darstellbarer Stoffe in den Harnkanälchenepithelien nicht als Zeichen einer Degeneration, sondern als Speicherung zu betrachten ist. Darüber hinaus geht aus den Versuchen von GÉRARD und CORDIER hervor, daß zum mindesten Lipoidsubstanzen von den intertubulären Capillaren aus nicht in die Harnkanälchenepithelien aufgenommen werden.

Die letztere Tatsache findet ihre Erklärung in der verschiedenen histologischen Struktur und geweblichen Verknüpfung der Membrana propria der Harnkanälchen einerseits, des Grundhäutchens der Glomeruluscapillaren andererseits, auf die oben eingegangen wurde. Es ist anzunehmen, daß die vorhandenen eindeutigen Unterschiede funktionell unter physiologischen und pathologischen Bedingungen im Sinne verschiedener Permeabilität zu deuten sind.

Die Schwierigkeiten, den endgültigen Beweis dafür zu erbringen, daß auch die hyalinen Tropfen als Speichersubstanzen in den Harnkanälchenepithelien gedeutet werden müssen, waren groß, weil es bisher nicht möglich war, mit den in Frage kommenden Eiweißsubstanzen zu

experimentieren, so wie das mit Farbstoffen oder mit cholesterinhaltigen Seren möglich war. Es kann aber keine Frage sein, daß allein die vorhandenen zahlreichen Analogien, auf die hingewiesen wurde, schon ohne die unten erwähnten Experimente dahin drängen, auch in den hyalinen Tropfen Speicherbilder zu sehen. Insbesondere die Ergebnisse der belgischen Autoren weisen in diese Richtung.

Diese Auffassung wird weiterhin gestützt durch die Ergebnisse erster Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Kreatinin, Cholesterin und Eiweiß in der Niere. BING und STARUP haben gefunden, daß die Ausscheidung von Cholesterin bei den mit einer Cholesterinausscheidung einhergehenden Nierenkrankheiten unter gleichen Bedingungen der Ausscheidung von Kreatinin und von Harnstoff parallel geht, daß in dieser Hinsicht also die Cholesterinausscheidung sich ebenso verhält wie die Eiweißausscheidung. Auch BRUGER findet, daß die Eiweiß- und Cholesterinausscheidung parallel gehen. Wenn die Kreatininausscheidung auf Grund der Untersuchungen von REHBERG als das Maß der Filtrationsleistung der Glomeruli betrachtet werden darf — und das wird heute von den meisten Autoren angenommen —, so dürften diese Ergebnisse einen weiteren Hinweis auf die glomeruläre Ausscheidung von Cholesterin und Eiweiß darstellen und zugleich die Wahrscheinlichkeit dafür erhöhen, daß die Tubulusepithelien fähig sind, Lipide und Eiweißsubstanzen aus dem Kanälchenlumen zu resorbieren.

Während RANDEATH sich dahingehend ausgesprochen hat, daß die hyalinen Tropfen in der Niere ebenfalls als Speicherserscheinungen zu deuten sind, ist die Mehrzahl der Autoren in Deutschland bisher nicht dieser Meinung. Es ist aber keine Frage, daß es außerordentlich wahrscheinlich geworden ist, daß die hyalinen Tropfen als Resorptionsbilder aufgefaßt werden müssen, nachdem 1. gezeigt ist, daß der Glomerulus der Ort der Eiweißausscheidung in der Niere ist (vgl. dazu auch EKEHORN), 2. die Glomerulonephrose FAHRs als Folge dieser glomerulären Eiweißausscheidung aufzufassen ist, 3. hyaline Tropfen in der Niere nur in solchen Fällen auftreten, in denen gleichzeitig eine glomeruläre Eiweißausscheidung morphologisch dargestellt werden kann, 4. die hyalinen Tropfen sich in denselben Kanälchenabschnitten finden, in denen die Farbstoffspeicherung sowie die Speicherung von Cholesterin stattfindet, Kanälchenabschnitten, die als sekretorische zu bezeichnen wir nicht mehr berechtigt sind, und 5. nachdem gezeigt wurde, daß kolloidale Substanzen offenbar nur vom apikalen Pol der Kanälchenepithelzelle in das Protoplasma eindringen können. Auch ASCHOFF sieht in der sog. hyalin-tropfigen Entmischung „passive Resorptionszustände“, während VOLHARD die Frage nach der Bedeutung der hyalin-tropfigen Entmischung als nicht endgültig entschieden ansieht.

RANDEATH hat zur Stütze der Ansicht, daß die hyalinen Tropfen Resorptionsbilder darstellen, besonders betont, daß das epitheliale Parenchym der Niere dem Mesoderm entstammt. Auch CUSHNY hat die mesodermale Genese des Nierenepithels besonders hervorgehoben. Man könnte von dieser genetischen Besonderheit des Nierenepithels ausgehend die trotz der Herkunft aus dem Mesoderm epitheliale Formation des Nierenparenchyms als ein *besonders instruktives Beispiel der Anpassung der Form an die Funktion* auffassen.

Es ist weiter darauf hinzuweisen, daß in den Fällen, in denen hyaline Tropfen in den Nieren auftreten, die gleichen Gebilde auch in anderen Organen, z. B. in der Leber (auf die Literatur gehe ich hier nicht ein), vorhanden sein *können*. Sollen die hyalinen Tropfen in der Leber etwa auch als Sekretionsphänomene aufgefaßt werden?

Darüber hinaus sind in der letzten Zeit auf experimentellem Wege endgültige Beweise dafür erbracht worden, daß eine Eiweißspeicherung in den Epithelien der Harnkanälchen vorkommt.

LAMBERT zeigte, daß Eiweißkörper, die man in die Bauchhöhle von Anuren, bei denen eine direkte Kommunikation des Kanälchenlumens mit dem Cölom besteht, injiziert, vom Lumen aus in die Zellen eindringen.

Ebenso haben GÉRARD und CORDIER gefunden, daß bei Kröten nach Injektion von Eiereiweiß in die arterielle Blutbahn das im Glomerulus ausgeschiedene Eiweiß sich in den Epithelien der „distalen“ Teile der Tubuli contorti anhäuft. Sie zeigten ferner, daß dieses Ergebnis abhängig ist von einer normalen Zirkulation in den Glomeruli. Unterbindung eines Astes der Nierenarterie bei Unversehrtheit des Kreislaufes im übrigen Teil der Niere führt zum Auftreten von Eiweißkügelchen nur in denjenigen Tubuli contorti, die sich in dem normal durchbluteten Nierenteil befinden.

GÉRARD und CORDIER behaupten, daß nur der apikale Pol der Zellen die Fähigkeit habe, Kolloide aufzunehmen, daß dagegen der Zellbasis diese Eigenschaft vollkommen fehle. Das müßte dann auch für kolloidale Eiweißlösungen Gültigkeit haben und würde mit der Ablehnung der Anschauung, daß die hyalinen Tropfen von den intertubulären Capillaren aus nach Eiweißdurchtritt durch die Capillarwand und die Membrana propria entstehen können, in Übereinstimmung stehen. RANDERATH hat darauf hingewiesen, daß keinerlei histologische Erscheinungen für einen solchen Durchtritt sprechen.

In neuen Untersuchungen konnte LAMBERT zeigen, daß auch die *Speicherung von Eiweißstoffen um so weiter distal erfolgt, je größer die Moleküle sind, und daß die in manchen Fällen zu beobachtenden kleinen hyalinen Tropfen im „Glomerulustrichter“ und im Anfangsteil des Tubulus contortus durch Rückresorption von Eiweißkörpern bzw. Eiweißabbauprodukten zustande kommen, deren Molekulargewicht jedenfalls kleiner als das von Serumalbumin oder Eiereiweiß, die weiter distal gespeichert werden, sein muß*. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um polypeptidische Substanzen. LAMBERT konnte durch intraperitoneale bzw. subcutane Injektion einer Albumosenlösung bei Salamandern, Kröten und weißen Ratten experimentell solche Tröpfchen erzeugen. Charakteristischerweise trat bei Salamander die Speicherung ebenso in den geschlossenen wie in den offenen Nephronen auf, da es sich um so kleine Moleküle handelt (Molekulargewicht kleiner als 35000), daß sie ohne weiteres die intakte Glomeruluscapillarwand passieren können. Wurde bei Kröten die glomeruläre Blutversorgung in einer Niere ausgeschaltet, so traten die Tropfen nur in der normalen Niere auf.

Vielleicht erklären die Ergebnisse LAMBERTS auch den von MANZINI erhobenen Befund, daß sich bei genuiner Nephrose — bei der hyaline Tropfen im „Glomerulustrichter“ im allgemeinen fehlen — nie Polypeptide im Blute finden.

Als die letzte Veröffentlichung LAMBERTS (1936) erschien, war an unserem Institut HEIN auf meine Veranlassung mit ähnlichen Unter-

suchungen über die Eiweißspeicherung in der Salamanderniere beschäftigt. Da im deutschen Schrifttum Bilder einer derartigen, *durch Speicherung zustande gekommenen Ausfüllung der Zellen mit hyalinen Tropfen* auf Grund von *Mikrophotogrammen* bisher nicht vorliegen, da *andererseits unseres Erachtens diese Versuche imstande sind, die Eiweißspeicherung in Form von hyalinen Tropfen in den Hauptstückepithelien endgültig zu beweisen*, sei aus den HEINSCHEN Versuchen aus 2 Versuchsreihen je ein Experiment als Beispiel angeführt.

1. Injektion von 0,5 ccm einer 3%igen Eieralbuminlösung (Alb. ovi sicc. Merck) an vier aufeinander folgenden Tagen in die Bauchhöhle von Salamandra macul. Tötung des Tieres 24 Stunden nach der letzten Injektion. Fixation in Formalin. Untersuchung der in Paraffin eingebetteten Nieren nach entsprechenden Färbungen.

Es zeigt sich (Abb. 1), daß sowohl in den offenen als auch in den geschlossenen Nephronen der Salamanderniere in den Hauptstückepithelien massenhaft hyaline Tropfen aufgetreten sind.

2. An fünf aufeinander folgenden Tagen Injektion von je 0,5 ccm menschlichem Blutserum, das von einem gesunden Individuum stammte, in die Bauchhöhle von Salamander. Tötung des Versuchstieres 24 Stunden nach der letzten Injektion. Paraffineinbettung.

Die histologische Untersuchung dieser Nieren ergibt, daß eine überaus starke Speicherung von Eiweiß in Tropfenform in den Hauptstücken, jedoch nur in den offenen Nephronen, stattgefunden hat. Es läßt sich erkennen, daß das Maximum dieser Speicherung mit großen Tropfen in der zweiten Hälfte des Hauptstückes liegt (Abb. 2), während in den Anfangsteilen nicht nur die Speicherung geringer ist, sondern auch die Tropfen kleiner sind.

Diese beiden Versuche zeigen, daß das *Eieralbumin*, von dem bekannt ist, daß es auch in der Froschniere ausgeschieden wird, das also die unverehrte Glomeruluscapillarwand zu passieren imstande ist, zu einer Speicherung sowohl in den offenen als auch in den geschlossenen Nephronen der Salamanderniere führt. Dagegen werden die Proteine des normalen

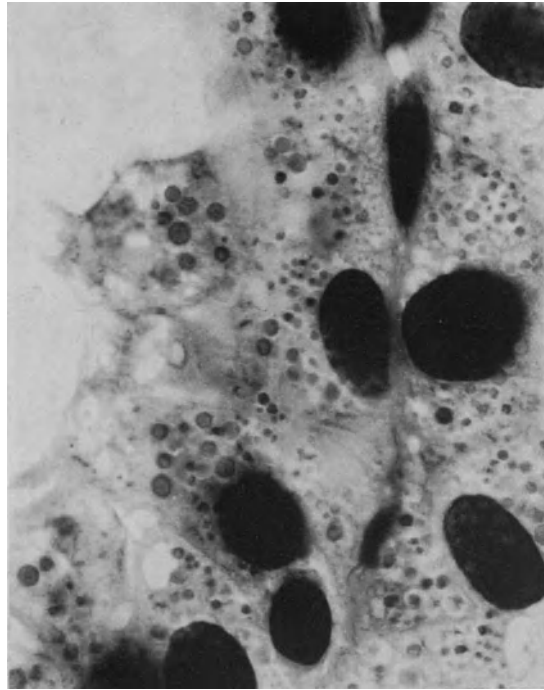


Abb. 1. Salamandra macul. Intraperitoneale Injektion von 4mal 0,5 ccm 3%iger Eieralbuminlösung. In der Abbildung sind zwei dicht zusammenliegende „geschlossene“ Nephronen in kleinen Ausschnitten bei stärkster Vergrößerung dargestellt. Man erkennt deutlich die Tropfen, die nach der Zellbasis fortschreitend kleiner werden. Mikrophotogramm. Hom. Immers. 1/12, Komp. Okular 8,27 cm Auszug.

menschlichen Serums, für die die Capillarwand des Glomerulus undurchlässig ist, *nur in den offenen Nephronen* gespeichert. Auch aus diesen Experimenten geht die von mir schon früher nachdrücklich betonte Tatsache hervor, daß *histologische Veränderungen an den Harnkanälchenepithelien von der jeweiligen glomerulären Ausscheidung abhängig sind*.

Ferner erweisen diese Experimente die Stichhaltigkeit des von mir gegenüber TERBRÜGGEN gemachten Einwandes, daß die Tatsache, daß

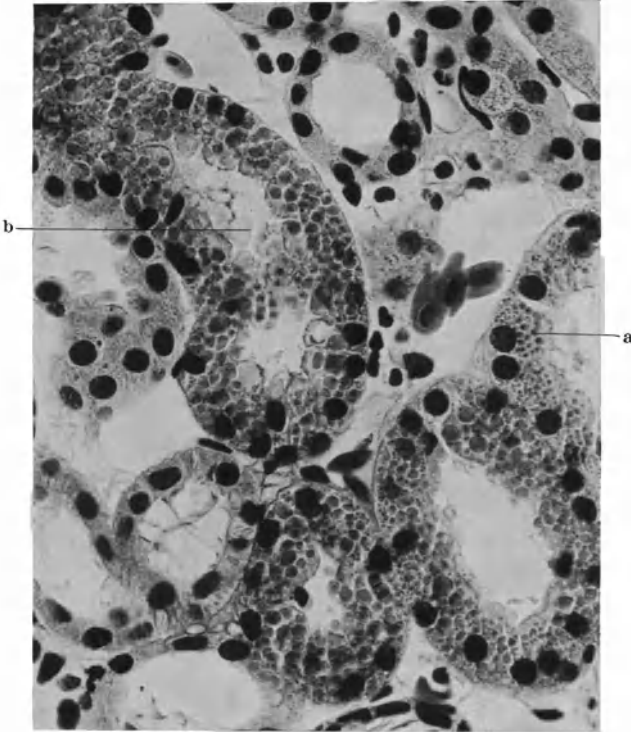


Abb. 2. Salamandra macul. Intraperitoneale Injektion von 5mal 0,5 ccm normalen Menschenserums. Tropfige Eiweißspeicherung in den Hauptstücken „offener“ Nephrene. Man sieht eine weniger dichte Speicherung kleinerer Tropfen in den mehr proximalen Teilen (a) und maximale Speicherung größerer Tropfen in den mehr distalen Teilen des Hauptstückes (b). Mikrophotogramm. Obj. 4 mm, Komp. Okul. 4,25 cm Auszug.

die Tropfen am apikalen Pol der Zelle groß sind, nach dem Zellinnern zu dagegen kleiner werden, keineswegs — wie TERBRÜGGEN meint — als Sekretionszeichen zu verwenden ist. Auch die in diesen Experimenten sicher infolge einer Eiweißspeicherung in der Salamanderniere aufgetretenen hyalinen Tropfen werden, wie aus den Mikrophotogrammen 1 und 2 hervorgeht, nach dem Zellinnern zu deutlich kleiner.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen von TERBRÜGGEN und dessen Hinweis, daß die hyalinen Tropfen bei der Azanfärbung deutliche Farbunterschiede aufweisen, wenn es sich um einen „tropfigen Zerfall“ der Zellen handele (vgl. Abb. 37 bei TERBRÜGGEN¹), sei das Verhalten der von uns durch Ei-

weißspeicherung nach Injektion von *Menschen serum* in die Bauchhöhle von Salamandern erzeugten hyalinen Tropfen erwähnt: Nach der Azanfärbung (HEIDENHAIN) zeigt die übergroße Mehrzahl der Tropfen in den Zellen eine orangerote Farbe. In einem Teil der Zellen finden sich daneben aber auch Tropfen, die eine gelbliche sowie häufiger eine blaue, teils mehr violette, teils mehr hellblaue Farbe aufweisen. Es besteht nicht der geringste Anhalt dafür, daß diese Färbungsdifferenzen der Tropfen durch einen Zerfall der betreffenden Zellen zu erklären wären. Ich lasse hier die Frage offen, ob die Unterschiede in der Färbbarkeit durch verschiedene Größe oder Dichte der einzelnen Tropfen, durch einen verschiedenen Grad der Differenzierung

¹ TERBRÜGGEN: Virchows Arch. 290, 643.

zu erklären sind (vgl. auch LAMBERT) oder ob vielleicht die voneinander abweichende Färbung der Tropfen auf eine Weiterverarbeitung der Tropfen in den Zellen hinweist.

HEIN ist mit dem weiteren Ausbau derartiger Versuche in verschiedener Richtung beschäftigt, worüber später berichtet werden wird.

Durch alle diese Ergebnisse erhält die Anschauung, daß auch die hyalinen Tropfen als Ausdruck einer Resorption von Eiweißsubstanzen aus dem Tubuluslumen und damit als Eiweißspeicherung aufzufassen sind, ihre letzte Stütze. Es soll damit selbstverständlich nicht bestritten werden, daß diese Speicherung zu einer Schädigung der Zellen der Harnkanälchen führen kann, die in regressiven Veränderungen am Kern und Protoplasma bis zum völligen Untergang und zur Ablösung der Zelle zum Ausdruck kommen kann. Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, daß auch in dieser Hinsicht völlig analoge Bilder bei der Farbstoffspeicherung bekannt sind: Maximale Beladung der Tubulusepithelien mit Farbstoffen führt ebenfalls zu Untergang und Ablösung der Zellen. An der Fähigkeit der Harnkanälchenepithelien, kolloidale Substanzen nach Resorption aus dem Tubuluslumen zu speichern, kann kein Zweifel mehr bestehen. GÉRARD und CORDIER *vergleichen in speziellen Untersuchungen die Speicherfähigkeit der Kanälchenepithelien direkt mit der des reticuloendothelialen Systems.*

Sie zeigen, daß die Nierenepithelien nicht nur zur Speicherung („Athrocytose“), sondern auch zur Phagocytose fähig sind. Für den Glomerulus haben schon früher KUCZINSKY, RANDERATH und BARGMANN gezeigt, daß die Epithelien zur Phagocytose befähigt sind.

Ich habe vorgeschlagen, statt von einem Tubulusepithel von einem „Tubulothel“ in Analogie zu der Bezeichnung „Glomerulothel“ zu sprechen, oder in Anlehnung an den Vorschlag von PATRASSI ein „glomeruläres“ und „tubuläres Mesothel“ zu unterscheiden. Der Vorschlag erhält durch die vorstehenden Ausführungen noch einmal seine Begründung. Er hat den Zweck, den funktionell im sekretorischen Sinne ausgedeuteten Epithelbegriff auszuschalten, nachdem — wie aus der oben gegebenen Darstellung des Schrifttums der letzten Jahre hervorgeht — sich die Beweise, daß die vermeintlich sekretorischen Epithelien der Harnkanälchen tatsächlich Zellen mit Resorptions- und Speicherfähigkeit sind, ständig vermehren.

In der letzten Zeit ist auch die Fähigkeit der Tubuluszellen, Gold zu speichern, im Tierexperiment beim Kaninchen (VALLERY-RADOT, GILBRIN und GAUTHIER-VILLARS) und beim Menschen, bei einem mit einem Goldpräparat behandelten Lungentuberkulösen (BOURGOIS, DE JESSENSKY und LEVERNIEUX) gezeigt worden.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so läßt sich erkennen, daß die Fortschritte unserer Kenntnisse über die Ausscheidung der verschiedensten histologisch darstellbaren Stoffe in der Niere dazu geführt haben, das Sichtbarwerden dieser Substanzen in den Harnkanälchenepithelien an sich, *sowohl bei der Verfettung durch Neutralfette oder durch Lipoide als auch beim Auftreten tropfigen Eiweißes im Zellprotoplasma nicht mehr als „primäre Degeneration“, sondern als Speicherung zu betrachten.*

Der Richtigstellung unserer Anschauung über das Wesen der hyalintropfigen Entmischung in dem Sinne, daß es sich um eine Speicherung

von Eiweißsubstanzen handelt, werden durch die Bezeichnung große Hemmungen in den Weg gelegt. Ebenso wie TERBRÜGGEN müssen wir uns dafür aussprechen, die Bezeichnung „hyalin-tropfige Entmischung“ oder gar „hyalin-tropfige Degeneration“ fallen zu lassen. Es handelt sich ja offenbar nicht um ein Ausfallen von Tropfen aus dem Zellprotoplasma, sondern um eine ausbleibende Mischung von Eiweißkörpern, die vom apikalen Pole aus dem Lumen des Kanälchens in die Zelle aufgenommen werden. Allerdings dürfte mit der von TERBRÜGGEN vorgeschlagenen Bezeichnung „tropfige Degeneration“ nichts gewonnen sein. Ich schlage vor, von einer „tropfigen Eiweißspeicherung“ zu sprechen.

c) Die Nekrose der Harnkanälchenepithelien.

Wir haben gesehen, daß es nach den neueren Untersuchungen nicht möglich ist, die sog. hyalin-tropfige Entmischung als II. Intensitätsgrad, als aus der trüben Schwellung, dem I. Intensitätsgrad, entstanden, aufzufassen. Es ist vielmehr notwendig, diese beiden Veränderungen als möglicherweise pathogenetisch verwandte Prozesse voneinander zu trennen, die nebeneinander in derselben Niere vorkommen können, ohne ineinander überzugehen. Damit wird über den Krankheitswert der trüben Schwellung einerseits, der sog. hyalin-tropfigen Entmischung andererseits kein Urteil abgegeben. Es soll auch keineswegs entschieden werden, ob etwa die trübe Schwellung die Bezeichnung I. Intensitätsgrad der Nephrose verdienen kann, weil sie *vielleicht* leichter „heilbar“ ist. Es muß aber betont werden, daß auch die sog. nekrotisierende Nephrose keineswegs als III. Intensitätsgrad der Nephrose sich aus der hyalin-tropfigen Entmischung als dem II. Intensitätsgrad entwickelt (RANDERATH, TERBRÜGGEN).

Auch die Entstehung der sog. nekrotisierenden Nephrose stellt einen selbständigen Vorgang dar. Nach Ansicht FAHRs ist das Zustandekommen der Nekrose von einer direkten Giftwirkung auf die Harnkanälchenepithelien abhängig. Diese Meinung wird von den meisten neueren Autoren vertreten, jedoch fast ausnahmslos nicht im Sinne FAHRs, daß die nekrotischen Epithelien als der Ort der Ausscheidung des die Nekrose erzeugenden Giftes anzusprechen seien.

Unter den eine Nekrose der Harnkanälchenepithelien erzeugenden Schädlichkeiten werden genannt: Sublimat, Chrom, Uran, Schwefelsäure, Salzsäure, Oxalsäure, Trypaflavin (z. B. LEVRAT und MORELON), Cantharidin sowie manche Infekte (Diphtherie, Typhus, Cholera, Malaria, Dysenterie, Pneumonie).

Im Schrifttum ist bisher nicht darauf hingewiesen, daß die sog. nekrotisierende Nephrose nicht selten auch beim Säugling mit Pylorospasmus gefunden wird, wenn das betreffende Kind viel und längere Zeit erbrochen hat. Als Beispiel sei auf Abb. 3 verwiesen.

Es handelt sich um einen beim Tode 8 Wochen alten, männlichen Säugling, der schon in den ersten Wochen nach der Geburt manchmal erbrach. Das Kind starb 11 Tage nach WEBER-RAMSTEDT'scher Operation, die zu einer vorübergehenden Besserung geführt hatte.

Für das Quecksilber werden neuerdings übereinstimmend wesentliche Veränderungen an den Glomeruli beschrieben (KOSUGI, PATRASSI, RANDERATH, HELD), die sich histologisch unter dem Bilde der Glomerulonephrose

darstellen. Als Ort der Ausscheidung des Quecksilbers wird im Gegensatz zur Meinung FAHRs der Glomerulus angesehen (KOSUGI, PATRASSI, RANDEPATH); die Nekrose der Harnkanälchenepithelien wird auf die Konzentrierung des Giftes bei der Rückresorption in den Kanälchen bezogen.

Mit dieser Anschauung steht die seit SUZUKI bekannte verschiedene Lokalisation der „Schädigung“ in den Kanälchen bei verschiedenen Giften (Uran, Sublimat, Chrom) nicht in Widerspruch. Es ist wahrscheinlich, daß auch diese Verschiedenheiten mit den physikalischen Faktoren, die für die Aufnahme von Substanzen in die Harnkanälchenepithelien maßgebend sind, zusammenhängen, vielleicht so, daß die Gifte, an Kolloide gebunden, etwa in der Form von Metallalbuminaten, ausgeschieden werden.

Die von FAHR auch heute noch vertretene Anschauung, der Ort der Nekrose des Epithels sei zugleich der Ort der Ausscheidung des Giftes, ist nicht bewiesen. Es drängt sich doch immer wieder die Frage auf, warum diese in gelöster Form im Blute vorhandenen Gifte nicht im Glomerulus durch die Capillarwand hindurchtreten sollen, obwohl hier der Ort der Flüssigkeitsausscheidung ist.

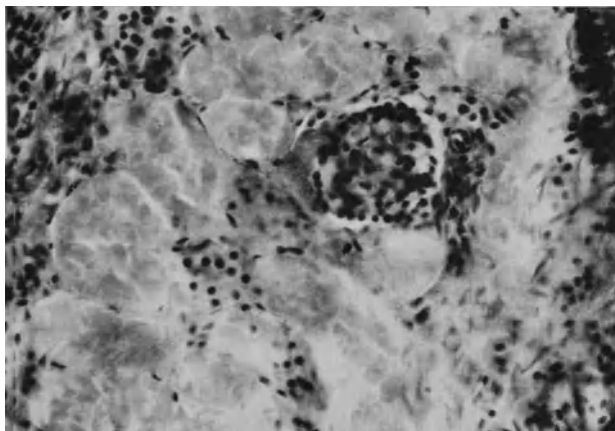


Abb. 3. S. 119/37, 8 Wochen, ♂. Sog. nekrotisierende Nephrose bei Säugling mit Pylorospasmus und schwerer Atrophie. Mikrophotogramm, Obj. 4 mm, Komp. Okul. 4, 22 cm Auszug.

RICKER und SCHMIDT führen die Nekrosen auf Zirkulationsstörungen, die sich nicht nur im intertubulären Capillarsystem, sondern auch in den Glomeruli (PATRASSI, FAHR, HELD) nachweisen lassen, zurück. KOSUGI, FAHR, RANDEPATH, NAKATA u. a. haben demgegenüber die Nekrose als Folge einer direkten Giftwirkung auf die Zellen betrachtet.

Neuere Forschungen zur Frage der hypochlorämischen Urämie begründen eine andere Anschauung. Anatomische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Nieren in reinen Fällen von hypochlorämischer Urämie das gleiche Bild aufweisen wie die „Sublimatniere“, d. h. eine nekrotisierende Nephrose mit ausgedehnter Verkalkung der nekrotischen Harnkanälchenepithelien (BROWN, EUSTERMANN, HARTMANN und ROWNTREE, BORST, PORGES, TSCHILOW, ROHLAND). Insbesondere ROHLAND hat an Hand von 6 Fällen eine eingehende Schilderung des anatomischen Befundes in der Niere bei hypochlorämischen Nephrosen gegeben. GSELL spricht direkt von einer Kalknephrose.

ROHLAND zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß die Nekrose der Harnkanälchenepithelien bei der hypochlorämischen Nephrose nicht auf eine Giftwirkung zu beziehen sei, sondern auf den Kochsalzmangel dieser Zellen, die physiologischerweise in einem kochsalzreichen Milieu leben. Er folgert weiter, daß auch bei der Quecksilbervergiftung die der Verkalkung vorausgehende Nekrose der Harnkanälchenepithelien

nicht durch eine direkte Quecksilbergiftwirkung zustande komme, sondern ebenfalls durch einen Kochsalzmangel. Daß tatsächlich nekrotisierende Nephrosen mit Verkalkungen ohne eine „Gift“wirkung auf die Epithelien erzeugt werden können, zeigen die Versuche von MCKAY und OLIVER, die bei Albinoratten durch Verfütterung einer Phosphat im Überschuß enthaltenden Kost eine Nekrose der Epithelien der gewundenen Kanälchen erzeugten, wobei die Zerfallsmassen im Lumen der Kanälchen verkalkten.

Die Annahme ROHLANDS wird gestützt durch den Nachweis einer Hypochlorämie bei der Sublimatvergiftung (GOLLWITZER-MEIER, STRAUB, BECHER, MICHAUD, BERNARD, LAUDAT und MAISLER, MARCOLONGO). CHABANIER und LOBO-ONELL fanden in 7 von 10 Fällen von Quecksilberoxycyanatvergiftung eine erhebliche Senkung des Kochsalzspiegels im Blute, die außer auf das Erbrechen und die Durchfälle auf eine Abwanderung des Chlorids in die Gewebe bezogen wird. Auch bei der experimentellen Uranvergiftung fanden RATHERY, DÉBIENNE und BINET DU JASSONEIX eine Verminderung des Chlorgehaltes bei 8 von 18 Hunden. BINÉT und HAULBERSZ-MARYNOWSKA berichten über wechselnden Chlorgehalt des Serums bei der experimentellen Uranvergiftung des Hundes: In 2 Fällen fand sich ein erhebliches Absinken, bei 9 Tieren stieg der Chlorgehalt an, und bei 6 Tieren fanden sie nach einem anfänglichen Anstieg ein Absinken.

Diese Ergebnisse führen zu der noch zu klärenden Frage, ob die nekrotisierenden Nephrosen in allen Fällen von einer Hypochlorämie begleitet oder abhängig sind. Diese Vermutung liegt um so näher, als — abgesehen von dem eben gezeigten Vorkommen von nekrotisierenden Nephrosen bei Säuglingen mit Pylorospasmus^{1,2} — auch unter den Infektionskrankheiten in erster Linie bei solchen eine nekrotisierende Nephrose vorkommt, bei denen man das Auftreten einer Hypochlorämie besonders erwarten kann: Typhus, MUNK; Paratyphus, ROHLAND; eigene Beobachtung; Cholera, FRÄNKEL und SIMMONDS; Ruhr, MUNK. SIMMEL hat eine im Anschluß an eine Pneumonie auftretende Nierenerkrankung mit 60stündiger Anurie und Heilung beschrieben, die wegen der großen Ähnlichkeit des klinischen Bildes mit der Sublimatniere bemerkenswert war. Für die Diphtherie liegen Angaben über das Vorkommen einer Verminderung des Kochsalzgehaltes des Blutes in der mir bekannten Literatur nicht vor. Es wäre wesentlich, auch hier systematische Untersuchungen vorzunehmen, um in Fällen, in denen die Autopsie eine nekrotisierende Nephrose ergibt, brauchbare Unterlagen zur Verfügung zu haben. Auf

¹ *Anmerkung bei der 2. Korrektur.* Nach einer brieflichen Mitteilung von Herrn Prof. BÜCHNER-Ereburg, bin ich mit Erlaubnis des letzteren in der Lage, mitzuteilen, daß im Freiburger Pathologischen Institut in einem Fall von Pylorospasmus beim Säugling histologisch eine „Kalknephrose“ beobachtet wurde. In diesem Falle hatte die klinische Untersuchung eine starke Erniedrigung der Kochsalzwerte ergeben. Die mir dankenswerterweise überlassenen Werte betragen: NaCl 0,152, Cl 0,092. Die Blutuntersuchung wurde am letzten Lebenstage des Kindes vorgenommen.

² Vgl. dazu auch die nach Abschluß dieser Arbeit mitgeteilten Fälle von „Kalknephrose bei Pfortner- oder Duodenalstenose“ bei Erwachsenen [PÉREZ-CASTRO: Beitr. path. Anat. 99, 107 (1937)], sowie die Besprechung des Schrifttums über „die klinischen, chemischen und morphologischen Folgen des Kochsalzmangels im Blut“ durch den gleichen Autor (PÉREZ-CASTRO: Dtsch. med. Wschr. 1937 I, 743). Es ist hier ferner ergänzend auf die monographische Darstellung über „Salzmangelzustände und chloroprive Azotämie“ zu verweisen [KERPEL-FRONTIUS: Erg. inn. Med. 51, 623 (1936)].

diese Weise würde auch die bei der toxischen Diphtherie auffallend häufige Erhöhung des Reststickstoffes im Blut (BRUGSCH und FÜLLING, CHALIER und SAMARI) ihre Erklärung finden. Die Harnstoffretention im Blut bei der Diphtherie erklärt die von W. MÜLLER in 15 Fällen von toxischer Diphtherie nachgewiesene schwere Harnstoffablagerung im Gehirn, die in diesem Ausmaß sonst nur bei der renalen Urämie gefunden wird.

Allerdings darf hier nicht unerwähnt bleiben, daß von anderer Seite die Bedeutung der Chloropenie für das Zustandekommen von Reststickstofferrhöhung im Blut und Nierenveränderungen abgelehnt wird. AMBARD und STAHL sehen den wesentlichen Faktor nicht in der Chloropenie, sondern in der Dehydration. Gelingt es nur, die Flüssigkeitszufuhr aufrechtzuerhalten, so kommt es trotz ausgesprochener Chloropenie zu keiner oder nur zu einer geringgradigen Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut, und der Allgemeinzustand bleibt gut (2 Fälle von Schwangerschaftserbrechen). Dagegen zeigte eine Patientin, bei der es infolge von Durchfall zu einem starken Wasserverlust gekommen war, eine Erhöhung des Blutharnstoffes auf 200 mg-% ohne wesentliche Chloropenie. In diesem Zusammenhang ist auch die Mitteilung von BORTIN zu erwähnen, der bei einem Hund experimentell eine starke Hypochlorämie erzeugte, ohne daß das Tier eine ernstliche Schädigung zeigte. Nähere Angaben fehlen allerdings.

Sollte die Anschauung, daß die verkalkende nekrotisierende Nephrose das morphologische Substrat der Hypochlorämie darstellt (ROHLAND), sich bestätigen, so würde auch für diese Gruppe der Nephrosen gezeigt sein, daß *extrarenale Faktoren für die Entstehung des morphologischen Bildes in der Niere eine wesentliche Rolle spielen* bzw. unerlässlich sind.

Das zeigen besonders eindringlich auch die Ergebnisse der Untersuchungen von MOORE. Bei akuten Vergiftungen von weißen Ratten mit Quecksilber *läßt sich eine Erhöhung des Reststickstoffes schon zu einer Zeit feststellen, zu der nephrotische Veränderungen an den Harnkanälchenepithelien histologisch noch nicht sichtbar sind.*

Bei der Quecksilbervergiftung ist es notwendig, unter den an den Harnkanälchenepithelien vorkommenden Veränderungen die trübe Schwellung und die sog. hyalin-tropfige Entmischung von der Nekrose der Epithelien zu trennen. Auch die in dem von HELD beschriebenen Falle geschilderten Veränderungen können nicht als Ausdruck einer primären Zelldegeneration gewertet werden.

Die Annahme, daß die tubulären Veränderungen bei der Quecksilbervergiftung von einer glomerulären Funktionsstörung abhängig sind, vermag einen Teil der klinischen Erscheinungen besser zu erklären, als das bisher möglich war. Das gilt vor allem für die Eiweißausscheidung in diesen Fällen. FAHR glaubt, daß die Entstehung der Albuminurie durch die Epithelveränderungen „ohne weiteres“ erklärt sei. Das würde für die nekrotisierende Nephrose nur dann zutreffen, wenn man annehmen wollte, daß die nekrotischen Epithelien Eiweiß „sezernieren“. Daß die Gesamteiweißmenge des Harns auf den lokalen Zellzerfall zu beziehen sein könnte, wird ja von niemandem angenommen. Ich glaube im Gegenteil, daß gerade die Albuminurie bei den nekrotisierenden Nephrosen eine wichtige Stütze für die Annahme bedeutet, daß das Eiweiß im Glomerulus ausgeschieden wird.

Wesentlich ist auch die Frage nach dem Zustandekommen der Anurie bei der Quecksilbernephrose. FAHR meint, daß die nachgewiesenen Glomeruluschädigungen und Stasen im Capillarsystem zu einer Behinderung der Wasserausscheidung im Glomerulus führen müßten, und daß die Anurie auf dieser Basis zu erklären sei. Demgegenüber ist zu betonen, daß die auch bei der Sublimatniere als Glomerulonephrose zu deutenden Glomerulusveränderungen nicht auf eine glomeruläre Ausscheidungsbehinderung hinweisen, daß ferner im eigenen Material Fälle von Anurie ohne histologische Zeichen von Stasen im Capillarsystem vorhanden sind.

Die erneut geäußerte Vorstellung, die Anurie bei den nekrotisierenden Nephrosen sei mechanisch durch Verstopfung der Kanälchen mit Zylindern aus verkalkten Epithelien zu erklären (BORST, ROHLAND), muß abgelehnt werden. Ich verfüge über eine nekrotisierende Nephrose bei einem 37 Jahre alten, an Paratyphus erkrankten Mann, der nach mehrtägiger Anurie urämisch zugrunde ging. In diesem Falle fehlt jegliche Verkalkung der nekrotischen Epithelien, und von einer Kanälchenverstopfung kann keine Rede sein. Es muß daran gedacht werden, daß für die Entstehung der Anurie bei den nekrotisierenden Nephrosen ein extrarenaler Faktor eine Rolle spielt. Die anatomischen Nierenbefunde genügen zur Erklärung meines Erachtens nicht.

IV. Die Beziehungen zwischen Glomerulonephrose und Tubulonephrose nebst Bemerkungen über das Wesen der Nephrosen.

Über die Zusammenhänge zwischen Glomerulonephrose und Tubulonephrose vermitteln erst die Ergebnisse der letzten Jahre eine genauere Vorstellung. Das morphologische Bild sowohl der Glomerulonephrose als auch der Tubulonephrose ist als eine Teilerscheinung eines einheitlichen Krankheitsgeschehens anzusehen. Die beiden gemeinsam zugrunde liegende Störung ist eine Permeabilitätsänderung der Glomeruluscapillaren in dem Sinne, daß Stoffe hindurchtreten, die normalerweise nicht durchtreten. *Dabei braucht diese abnorme Ausscheidung an den Glomeruli zu einer morphologischen Veränderung noch nicht geführt zu haben, während an den hochdifferenzierten Harnkanälchenepithelien die der jeweiligen Abweichung der Ausscheidung im Glomerulus entsprechenden Veränderungen schon sichtbar sind.* Das heißt, bei morphologisch nachweisbarer Glomerulonephrose ist immer auch eine Tubulonephrose vorhanden; dagegen ist nicht bei jeder Tubulonephrose auch eine Glomerulonephrose sichtbar, wohl ist immer die beiden zugrunde liegende Permeabilitätsstörung des Glomerulus vorhanden (RANDERATH).

Für den Zucker ist uns diese Tatsache seit langem bekannt. Auch für die Neutralfette kann kein Zweifel daran bestehen, daß bei Lipämie Fettsubstanzen im Glomerulus durch die Capillarwand hindurchtreten, häufig ohne zu sichtbaren anatomischen Veränderungen zu führen, während sie in den Harnkanälchenepithelien gespeichert werden. Das Auftreten von Lipoidsubstanzen in den Kanälchenepithelien ist nur möglich, wenn diese Lipoidsubstanzen im *Glomerulus* das Blutplasma verlassen. Das Vorhandensein von Lipoidsubstanzen in den Harnkanälchen-

epithelien ist demnach kein Zeichen eines „degenerativen“ Prozesses. Der gleiche Vorgang muß nach der oben gegebenen Begründung auch für diejenigen Veränderungen an den Kanälchenepithelien angenommen werden, die auf eine Störung des Eiweißstoffwechsels hinweisen.

Die morphologischen Veränderungen in der Niere sind demnach bei der Nephrose auf eine geänderte Permeabilität der Glomeruluscapillaren zu beziehen. Diese Auffassung wird von DUNN, GOVAERTS, RANDEATH, CORDIER und GÉRARD, ASCHOFF, VOLHARD, MATTHEW und CAMERON, BELL, GRAY, WILBUR u. a. vertreten¹. Voraussetzung für das Zustandekommen der morphologischen Veränderungen ist eine *ungestörte Glomeruluszirkulation* (RANDEATH). Auch VOLHARD hat sich neuerdings in diesem Sinne ausgesprochen. Es scheint, daß wir aus dem morphologischen Bilde an den Harnkanälchenepithelien zu Schlußfolgerungen über die Art der Abweichung der Ausscheidung im Glomerulus berechtigt sind.

Mit dem Nachweis der Permeabilitätsstörung der Glomeruluscapillaren bei den Nephrosen wird auch für diese Gruppe des Morbus BRIGHTI der *Glomerulus in den Mittelpunkt des pathologischen Geschehens in der Niere gestellt*. VOLHARD und ebenso RANDEATH sehen in dem Vorhandensein einer *Zirkulationsstörung* im Glomerulus (über deren Zustandekommen hier nicht zu diskutieren ist) bei der akuten Glomerulonephritis, einer *Permeabilitätsstörung* bei erhaltener Zirkulation im Glomerulus bei den Nephrosen den wesentlichen pathogenetischen Unterschied zwischen diesen beiden großen Gruppen der doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankheiten. Bei den Nephrosen ist diese funktionelle Störung auch dann vorhanden, wenn sie zu morphologischen Veränderungen am Glomerulus nicht oder noch nicht geführt hat.

Diese Auffassung steht im Widerspruch zu der Definition der Nephrosen als „primär degenerative Erkrankung“ der Nierenepithelien, gegen die sich GOVAERTS und Mitarbeiter, RANDEATH, TERBRÜGGEN, DUNN, GRAY u. a. ausgesprochen haben. Auch VOLHARD macht sich neuerdings die Vorstellung GOVAERTS' zu eigen, daß die Veränderungen der Tubuli bei der Nephrose wahrscheinlich „nicht durch toxische Schädigung des Zellprotoplasmas“ bedingt sind, sondern durch „Reabsorption von Stoffen, die abnormerweise im Glomerulusharn erscheinen und aus dem Plasma stammen“, erzeugt werden.

Da die das morphologische Bild der jeweiligen Nephrose an den Harnkanälchenepithelien erzeugenden Stoffe in den Glomeruli das Blutplasma verlassen, müssen sie auf dem Blutwege der Niere zugeführt werden. Die meist vertretene Anschauung geht dahin, daß der Austritt dieser Substanzen durch eine „Schädigung“ der Glomeruluscapillaren hervorgerufen wird. Daß derartige Schädigungen bei den Nephrosen vorkommen, ist nicht zu bestreiten. Sie lassen sich auch morphologisch gelegentlich demonstrieren. So finden sich bei rein nephrotischen Nierenveränderungen bei der „toxischen“ Diphtherie gelegentlich schwerste glomeruläre Blutungen, die auf die Giftwirkung des Diphtheriebacillus zurückgeführt werden müssen (RANDEATH). Sie stellen den lange bekannten capillären Blutungen bei der Diphtherie analoge Erscheinungen dar, die sich hier jedoch als „Nierensymptom“ kenntlich machen, weil dieses Blut auf dem Harnwege nach außen eliminiert wird.

¹ BAERE betont die erhöhte Durchlässigkeit der „Niere“ bei den Nephrosen.

Es muß angenommen werden, daß auch die übrigen Substanzen, die bei den Nephrosen die Capillarschädigung erzeugen, nicht spezifische „Glomeruluscapillargifte“ darstellen, daß vielmehr das Vorhandensein einer Capillarschädigung in den Nieren lediglich leichter und eindrucksvoller nachweisbar ist, weil die Nieren Ausscheidungsorgane sind und durch die Glomeruli Substanzen, die sich im Plasma zur Ausscheidung befinden, den Organismus verlassen können.

Die Entstehung dieser im Blutplasma vorhandenen, in der Niere ausscheidenden Substanzen ist bei den einzelnen Nephrosen nicht einheitlich zu erklären. Für diejenigen Stoffe, die das Bild der sog. Speicherungs-nephrosen erzeugen (z. B. Neutralfett, Zucker, Gallenfarbstoffe), ist es klar, daß sie *vor* der Niere gebildet und derselben mit dem Blutstrom zugeführt werden. Für die sog. hyalin-tropfige Entmischung müssen wir in den Fällen, die man bisher als einfache oder akute Nephrosen oder auch als Begleitnephrosen bezeichnete, heute die gleiche Entstehungsweise annehmen. Es ist sehr wahrscheinlich geworden, daß diese Veränderungen so zustande kommen, daß infolge einer vorhandenen Grundkrankheit entstandene Eiweißabbauprodukte in die Blutbahn gelangen und auf dem Blutwege der Niere zugeführt werden. Auch diese Zustände sind in ihrem Beginn als Speicherungsbilder zu betrachten. Dadurch ist eine einheitliche Betrachtungsweise gewährleistet. Es gibt Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißspeicherungen in den Harnkanälchenepithelien, die wir mit GÉRARD und CORDIER als „Speicherzellen“ ansehen müssen.

Schwieriger zu entscheiden ist die Frage nach der Entstehung der Veränderungen bei den chronischen Nephrosen (den „bestimmt charakterisierten Nephrosen“ FAHRs). Für die sog. Lipoidnephrose wird die Pneumokokkenätiologie mehr und mehr betont (VOLHARD, BLACKMAN, GIORDANO, STEWART). Ich habe mich früher ebenfalls in diesem Sinne ausgesprochen. FAHR hält dagegen an der Meinung fest, daß die Pneumokokken in der Ätiologie keine Rolle spielen. Daß die Lipoidnephrose als primäre Stoffwechselstörung zu betrachten sei (MUNK, ASCHOFF, HIYMANS VAN DEN BERGH, BOPP, COLLA, DIEBOLD, DANIELS, RAMOS und NEBIAS), wird bestritten. WOLBACH und BLACKFAN gehen sogar so weit, daß sie sowohl die Bezeichnung „tubuläre Nephritis“ als auch „Nephrose“ für unangebracht halten, weil diese Benennungen darauf hindeuteten, daß es sich um Krankheitsbilder rein renalen Ursprungs handele. RUSZNIAK und NÉMETH glauben, die Permeabilitätsstörung der Glomeruluscapillaren auf eine Änderung der Oberflächenspannung des Blutplasmas zurückführen zu müssen¹.

VOLHARD sieht die Verschiebung des Bluteiweißbildes, das Auftreten der Ödeme und der Lipoide als Folge einer durch die Capillarschädigung erzeugten „großen Albuminurie“ an. Er betont, daß diejenigen Nierenerkrankungen, bei denen dieses „nephrotische Syndrom“ auftritt, die „große Albuminurie“ als primäres Symptom gemeinsam aufweisen. VOLHARD zieht daraus den Schluß, daß das nephrotische Syndrom als die Folge der „großen Albuminurie“ und diese als die Folge der primären Schädigung der Glomeruluscapillaren zu deuten sei.

¹ GREMELS und POULSSON fanden am Herz-Lungen-Nieren-Präparat, daß bei gleichbleibender Irrigation und konstantem Druck die Filtratmenge der Niere durch Kolloidverdünnung des Serums gesteigert wird.

Auf Grund der Beobachtung von Nephritikern, bei denen im Anschluß an eine langanhaltende, starke Albuminurie das nephrotische Syndrom zur Ausbildung kam, sind auch BARKER und KIRK zu der gleichen Auffassung wie VOLHARD gekommen, daß sich das nephrotische Syndrom in Abhängigkeit von dem Eiweißverlust durch den Harn entwickle. BARKER und KIRK prüften diese Theorie im Experiment nach. Sie konnten feststellen, daß sich bei starker Eiweißverarmung des Plasmas infolge Plasmapherese beim Hund das ganze nephrotische Syndrom mit Ödem, Hypercholesterinämie, Urinbefund und anatomischen Nierenveränderungen — bei vollkommen erhaltener Nierenfunktion — experimentell erzeugen läßt.

Auf der anderen Seite wird von manchen Autoren die Verminderung des Eiweißgehaltes des Blutes bei den Nephrosen nicht auf einen Eiweißverlust mit dem Harn, sondern auf eine *gestörte Bildung* der Serum-eiweißkörper zurückgeführt (CIPRIANI und CIONINI, RENNIE, FIESCHI). Auch NONNENBRUCH lehnt die Auffassung VOLHARDs ab. Er glaubt, daß sich Hypoproteinämie und Ödem unabhängig von der Albuminurie entwickeln. Er hält es weiter für möglich, daß die Hypercholesterinämie in Abhängigkeit von der primär vorhandenen Hypalbuminämie entsteht und daß die Cholesterinämie ihrerseits wiederum Vorbedingung für das Auftreten morphologischer nephrotischer Nierenveränderungen ist.

Die von VOLHARD vertretene Anschauung hat den Vorzug, zu erklären, daß das nephrotische Syndrom: Hypalbuminämie, Ödem, Lipoidämie als Folge einer „großen Albuminurie“ allgemeinen Erfahrungen entsprechend unter den verschiedensten Bedingungen, und damit auch durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufen, auftreten kann. Damit ist die Frage, ob es eine einheitliche Ätiologie der genuinen Nephrose geben kann, wohl auch im negativen Sinne zu beantworten. Es müssen alle diejenigen Ursachen, die ohne entzündliche Veränderungen eine Dauerschädigung der Glomeruluscapillaren mit genügend großer Albuminurie erzeugen können, auch als Ursache der genuinen Nephrose in Frage kommen können. Daher würden auch die Pneumokokken nur als *eine* mögliche Ursache unter anderen in Rechnung zu setzen sein.

Auf der anderen Seite muß die Möglichkeit, daß *im Plasma vorhandene Eiweißabbauprodukte als solche eine Permeabilitätsstörung erzeugen können*, betont werden. WACEZ und RAFF haben neuerdings wieder gezeigt, daß Amine, die beim Eiweißzerfall entstehen, eine permeabilitätssteigernde Wirkung aufweisen. Es liegt nahe, anzunehmen, daß bei denjenigen Krankheitsbildern, die wir bisher als akute einfache Nephrosen oder auch als Begleitnephrosen bezeichnet haben, derartige, infolge der Grundkrankheit entstandene Amine die Ursache der Erhöhung der Glomeruluspermeabilität und damit der Albuminurie darstellen, die ihrerseits die histologischen nephrotischen Veränderungen der Glomeruli und der Tubuli nach sich ziehen kann. NEWBURGH und CLARKSON konnten beim Kaninchen durch eine eiweißreiche Diät Albuminurie und eine „chronische Nephropathie“ erzeugen, die „zumindest in ihren Anfangsstadien“ durch die Stoffwechselprodukte der Diät — vielleicht durch die langanhaltende Ausscheidung großer Mengen nephrotoxischer Aminosäuren — erzeugt waren.

Die Ansicht VOLHARDS wird gestützt durch das Ergebnis der Untersuchungen von BENDIEN und SNAPPER, nach denen Auftreten und Verschwinden von Ödemen bei gleichbleibendem, sehr niedrigem Albumin-Globulingehalt des Serums durch Veränderung der Capillarpermeabilität erklärt werden kann. Sie wird weiter gestützt durch zahlreiche Experimente, auf die hier nicht im einzelnen eingegangen werden kann, in denen es im Tierversuch gelang, durch genügende Senkung des kolloidosmotischen Druckes des Blutplasmas Ödeme zu erzeugen.

In diesem Zusammenhang sind auch die Versuche von KUMPF von besonderem Interesse. Er fand bei 2 von 4 Kaninchen, die durch fortgesetzte Blutentnahme Ödeme bekommen hatten, eine Erhöhung des Fettgehaltes des Blutes und des Harnes sowie eine Vermehrung der „Lipoide“ in Nieren und Leber. In ähnlicher Weise erzeugte SHELBORNE experimentell Hypoproteinämie und Ödeme bei 2 von 4 Hunden. Die Nieren zeigten eine Verfettung der Harnkanälchenepithelien, die jedoch nicht doppeltbrechend war.

Morphologisch ist die Frage nach der *Wertung der Permeabilitätsstörung* der Glomeruli keineswegs zu entscheiden, ebensowenig wie die, welche Substanzen, die im Blutplasma auftreten, im Glomerulus austreten können, ohne daß eine „Schädigung“ vorhanden zu sein braucht. Daß dabei der Faktor der Teilchengröße eine Rolle spielt, wissen wir aus den Untersuchungen über den Durchtritt von Farbstoffen und von Eiweißkörpern durch die Wand der Glomeruluscapillaren. Es ist daher auch auf morphologischem Wege nicht zu entscheiden, ob die im einzelnen Falle vorhandenen Änderungen des Blutplasmabildes primär vorhanden sind oder ob sie als die Folge einer Permeabilitätsstörung des Glomerulus zu betrachten sind. *Doch wird dadurch nichts an der Erkenntnis geändert, daß die bei den Nephrosen auftretenden histologischen Veränderungen an den Kanälchenepithelien als die Folge des Durchtrittes von Substanzen durch die Glomeruluswand zu betrachten sind, die normalerweise nicht durchtreten.*

Diese Auffassung beseitigt auch die Schwierigkeiten der Deutung der Nierenveränderungen bei der Amyloidniere. Sie macht es verständlich, daß es einerseits Fälle von Amyloid ohne Albuminurie und ohne anatomische nephrotische Veränderungen gibt, daß auf der anderen Seite Fälle mit sehr geringem Amyloid und schwerster Nephrose beobachtet werden, Beobachtungen, auf die FAHR immer wieder hingewiesen hat. Das Amyloid als solches macht keine „Tubulonephrose“, da der als Amyloid bezeichnete Eiweißkörper nicht in den Glomeruli ausgeschieden, sondern in der Wand der Capillaren gefällt wird. Die „Nephrose“ tritt auf, wenn die Ursache der Amyloidbildung zugleich zur Ausscheidung von Eiweißkörpern führt, die im Glomerulus nicht gefällt werden und die ihrerseits die morphologischen Veränderungen der Nephrose erzeugen. Es ist demnach richtig, wenn KOCH und ebenso SHAPIRO betonen, daß die Nephrose eine von dem Amyloid unabhängige Komplikation ist, während die Meinung, die Nephrose sei die Folge der durch das Amyloid erzeugten Zirkulationsstörung (MARCOLONGO und ROTTA), nicht haltbar ist¹. *Auch bei der Glomerulonephritis tritt*

¹ Ich kann aber KOCH nicht folgen, wenn er in einer während der Korrektur dieser Arbeit erschienenen Abhandlung (KOCH: Das Amyloid. Münch. med. Wschr. 1937 I, 401) sagt, die „Tubulusveränderungen“ seien die „Ursache des nephrotischen Symptomenkomplexes“.

die Nephrose nicht deshalb auf, weil die Zirkulation im Glomerulus gehemmt ist, sondern weil die Zirkulationsstörung zu einer Capillarschädigung führt, die auch nach Wiedereinsetzen der Zirkulation bestehen bleibt. In Übereinstimmung damit wird auch von anderen Autoren betont, daß bei der Amyloidnephrose die Glomerulusschädigung das Primäre, die Tubulusveränderungen das Sekundäre darstellen (ROSENBLATT). Die Tatsache, daß in schweren Fällen von Nierenamyloidose mit hochgradiger Albuminurie Hypercholesterinämie und schwerste Ödeme auftreten, spricht für die von VOLHARD vertretene Anschauung. Morphologisch kommt es in solchen Fällen gelegentlich nicht nur zu schwersten lipoiden Verfettungen der Harnkanälchenepithelien, sondern auch zu ausgedehnter Ablagerung von Cholesterinkristallen in den Epithelien und im Zwischengewebe (MUNK, RANDEATH).

Die entwickelte Vorstellung vom *Wesen der Nephrose als primärer Permeabilitätsstörung der Glomeruli mit sekundären morphologischen Veränderungen an Glomeruli und Kanälchen in Abhängigkeit von der Art der infolge der Permeabilitätsstörung ausgeschiedenen Substanzen* erklärt auch eine größere Reihe von Fragen, die bisher nicht gelöst und auch nicht zu lösen waren. Sie macht verständlich, daß die Nephrosen *heilbare Krankheiten* sind. Für die akuten Nephrosen wissen wir das besonders. Mit der Heilung der Grundkrankheit hört die Ausscheidung pathologischer Substanzen, die infolge der Grundkrankheit gebildet wurden, auf. Mit der Heilung der Grundkrankheit verschwinden die Nierensymptome. Mit der Heilung der Grundkrankheit verschwinden die morphologischen Veränderungen der Niere.

Bei den chronischen Nephrosen verstehen wir, daß der Verlauf sich über Jahre hinziehen kann (MACKAY und JOHNSTON sowie EHRICH berichten über einen Fall von Lipoidnephrose von 17jähriger Dauer, der schließlich an einer Streptokokkenperitonitis zugrunde ging), daß weitgehende Remissionen auftreten können, indem wir die Veränderungen nicht auf eine „primäre Degeneration“, sondern auf eine Speicherung von Substanzen, die infolge der primären Capillarschädigung bei ungestörter Zirkulation im Glomerulus ausgeschieden werden, beziehen. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß bei den chronischen Nephrosen das Blutserum zuerst an Albuminen verarmt, da sie das kleinere Molekül besitzen, dem auch bei vorhandener Schädigung der Capillarwand der Durchtritt leichter möglich ist.

Es wird verständlich, daß bei den Nephrosen in der Regel keine Urämie auftritt, weil die Ausscheidungsfunktion der Niere bei der erhaltenen glomerulären Zirkulation nicht aufgehoben wird. Es handelt sich ursprünglich nicht um Ausscheidungshemmungen, sondern um eine ungestörte Ausscheidung im Glomerulus; *es wird nicht weniger, sondern eher mehr ausgeschieden.*

Wir verstehen ferner, daß trotzdem nach langer Dauer der Erkrankung bei bestimmten Nephrosen renal bedingte urämische Erscheinungen auftreten können. Die bei der Amyloidnephrose vorkommende Urämie ist seit langem auf die mit zunehmendem Glomerulusamyloid sich einstellende *Zirkulationsbehinderung im Glomerulus* bezogen worden.

Unter 100 Fällen von durch die Sektion sichergestelltem Nierenamyloid fand DIXON 7, bei denen klinische Zeichen von Niereninsuffizienz

bestanden hatten. In diesen Fällen war das Lumen der Capillaren in den meisten Glomeruli durch Amyloid vollkommen verschlossen. Die zugehörigen Tubuli waren atrophisch oder vollkommen geschwunden und durch Bindegewebe ersetzt. Charakteristisch für das Nierenamyloid soll gegenüber der auf glomerulonephritischer oder arteriolosklerotischer Schrumpfnieren beruhenden Niereninsuffizienz das Fehlen von Hochdruck und Herzinsuffizienz sein. Das wird auch von WILLER betont. In einem von KÜHNEL beschriebenen Fall von Urämie infolge von Nierenamyloid war ebenfalls keine Herzhypertrophie vorhanden, und der Blutdruck betrug 110/80 mm Hg. Demgegenüber berichtet DANISCH über einen Fall von Amyloidschrumpfnieren mit einem Hochdruck von 170/65, und in 2 von BERBLINGER beschriebenen Fällen betrug der Blutdruck 215/140 bzw. 175/55 mm Hg. Man könnte an die Möglichkeit denken, daß die damit zutage tretenden Unterschiede auf eine gleichzeitig vorhandene oder nicht vorhandene Amyloidose der Nebennieren bezogen werden könnten. Jedoch verfügen wir im eigenen Material über eine Amyloidschrumpfnieren mit Herzhypertrophie (linker Ventrikel 1,8 cm; Herzgewicht 480 g) und allen klinischen Zeichen der Urämie (*urämische Perikarditis* bei der Sektion) mit schwerstem, doppelseitigem Nebennierenamyloid¹.

Ganz gleiche Vorstellungen wie für das Zustandekommen der Niereninsuffizienz beim Nierenamyloid sind auch für die gelegentlich beobachteten urämischen oder suburämischen Erscheinungen bei der Lipoidnephrose am Platze (FAHR, VOLHARD). Auch hier ist, ebenso wie bei der Amyloidnephrose, die mit der zunehmenden glomerulonephrotischen Quellung der Capillarwand sich einstellende *Zirkulationsbehinderung* und die davon abhängige Hyalinisierung der Glomerulusschlingen — die Möglichkeit einer glomerulonephrotischen Schrumpfung der Nierenkörperchen (FAHR) ist durchaus zuzugeben — nicht nur für die Urämie, sondern auch für die gelegentlich auftretenden morphologischen nephrotischen Schrumpfungsvorgänge verantwortlich zu machen. BANNICK berichtet über 7 Fälle von klinisch reiner Lipoidnephrose, die nach jahrelangem Verlauf an einer Urämie zugrunde gingen.

Das gleiche gilt für die Erklärung der urämischen oder suburämischen Erscheinungen bei der Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers. Auch in diesen Fällen führen die glomerulonephrotischen Veränderungen ganz allmählich zu einer Einengung der Strombahn in den Glomeruluscapillaren und zu einer Verödung des Glomerulus, auf die trotz des von Anfang an nephrotischen Charakters der Nierenerkrankung bei der Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers vorkommende Zeichen der Niereninsuffizienz bezogen werden müssen. Eine tubuläre Schrumpfung liegt auch hier nicht vor.

Wir verstehen zugleich, daß die renal bedingten urämischen Erscheinungen bei diesen Nephrosen sich sehr allmählich entwickeln, daß sie ferner in der Mehrzahl der Fälle wegen der meist verhältnismäßig geringfügigen Einengung der Zirkulation im Glomerulus nicht zur Beobachtung gelangen.

¹ KOCH (Münch. med. Wschr. 1937 I, 401) vertritt die Meinung, daß Hypertonie und Herzhypertrophie in solchen Fällen nicht auf die Nierenamyloidose zu beziehen seien, daß vielmehr die Amyloidose sich zu einer schon vorhandenen Hypertonie hinzugesellt habe.

Die Fortschritte unserer Kenntnisse hinsichtlich der Pathogenese der Nephrosen führen damit ferner zur Möglichkeit einer einheitlichen Betrachtung der Pathogenese renaler Urämien. Bei den diffusen Glomerulonephritiden wird die Urämie in allen Entwicklungsstadien auf die Zirkulationsstörung im Glomerulus zurückgeführt. Dasselbe gilt für die Urämie bei den Nephrosklerosen, bei denen die Durchblutungsstörung des Glomerulus durch die Arteriosklerose und durch die auf die letztere zu beziehende Hyalinisierung des Glomerulus zustande kommt. In ganz analoger Weise können wir heute bei den Nephrosen auftretende urämische Erscheinungen auf die allmählich sich einstellende glomerulonephrotische Zirkulationsbehinderung beziehen.

Damit ist als *einheitliches pathogenetisches Prinzip der renalen Urämie* in allen drei Erscheinungsformen des Morbus BRIGHTI die *Zirkulationsbehinderung im Glomerulus* zu betrachten, weil sie *allein* eine Ausscheidungsverminderung oder Ausscheidungsunfähigkeit der Niere erzeugt.

Zugleich erklärt diese Auffassung von der Entstehung des morphologischen Nierenbildes bei den Nephrosen, daß die nephrotischen Veränderungen bei der diffusen Glomerulonephritis bei mäßiger Störung der Durchblutung des Glomerulus besonders deutlich hervortreten (LÖHLEIN), oder daß sie um so besser sichtbar werden, je geringer die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli sind (HERXHEIMER). RANDE-RATH hat darauf hingewiesen, daß wir nun auch die Erklärung dafür besitzen, daß in der Regel die nephrotischen Veränderungen in den *späteren Stadien der diffusen Glomerulonephritis* besonders ausgeprägt sind, zu einer Zeit also, zu der die Glomerulusschlingen wieder durchgängig werden bzw. geworden sind (FAHR), zu einer Zeit ferner, zu der wir an der bleibenden und nun allmählich fortschreitenden Hyalinisierung der Glomerulusschlingen erkennen können, *daß aus dem akuten Stadium der Glomerulonephritis eine Dauerschädigung der Glomeruluscapillaren hervorgegangen ist.*

VOLHARD hat von diesen Gesichtspunkten aus die Erklärung für die einheitliche Pathogenese des nephrotischen Symptomenkomplexes bei den selbständigen eigentlichen Nephrosen sowohl als auch bei dem nephrotischen Einschlag der diffusen Glomerulonephritis gegeben. In beiden Fällen ist das verbindende Moment die „große Albuminurie“, die bei den Nephrosen auf eine primäre Schädigung der Glomeruluscapillaren, bei den diffusen Glomerulonephritiden auf die aus dem akuten Stadium entstandene Dauerschädigung derselben bezogen werden muß. „Das Zustandekommen der großen Albuminurie und der davon anscheinend abhängigen nephrotischen Kanälchenveränderungen setzt also eine genügende Durchblutung der Glomeruli voraus. Dem entspricht, daß beide bei der Nephritis erst nach einer gewissen Zeit, wenn die Glomeruli wieder mehr durchgängig geworden sind, und bei geringer oder fehlender Blutdrucksteigerung aufzutreten pflegen. In solchen Fällen vormals akuter, nicht rechtzeitig zur Heilung gebrachter Nephritis wird man geneigt sein, die zweite Funktionsstörung der starken Eiweißdurchlässigkeit der Glomeruli auf die Dauerschädigung der Glomeruluscapillaren zurückzuführen, die der akute Prozeß der Durchblutungsstörung hinterlassen hat“ (VOLHARD). RANDE-RATH hatte vorher das *Wesen der Nephrose* in dem funktionellen Moment des Durchlässigwerdens

der Glomeruluscapillaren insbesondere für Eiweiß gesehen und damit als wesentlichen Gegensatz zwischen der Entstehung der Nephrose und der Glomerulonephritis die erhaltene Zirkulation in den Capillarschlingen der Glomeruli bei der ersteren, die Zirkulationsbehinderung bei der letzteren (VOLHARD) in den Vordergrund gestellt.

Es ist keine Frage, daß auf diese Weise die Beziehungen, die zwischen diesen beiden Gruppen der BRIGHTSchen Nierenkrankheit bestehen und die immer wieder zu der Meinung geführt haben, daß eine Trennung in Glomerulonephritiden und Nephrosen unberechtigt sei, eine weitgehende Klärung erfahren haben. VOLHARD hat schon mit Recht betont, daß nunmehr auch jene Grenzfälle zwischen Nephrose und Nephritis, die sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch hinsichtlich der Einordnung große Schwierigkeiten machen können, unserem Verständnis nahegebracht sind. Ich stimme VOLHARD darüber hinaus vollkommen zu, wenn er sich auch weiterhin für die Abtrennung der eigentlichen Nephrosen von den Glomerulonephritiden einsetzt.

Aus der gegebenen Darstellung geht hervor, daß es notwendig wäre, zu den vorhandenen Einteilungen der Nephrosen auf Grund der weitgehend vertieften und geänderten Erkenntnisse über die Pathogenese und das Wesen der Nephrosen Stellung zu nehmen. In der neueren Literatur liegt außer einem Versuch von TERBRÜGGEN, eine neue Einteilung der Nephrosen zu geben, die einen Kompromiß zwischen alten und neuen Anschauungen schließt, die daher nicht als endgültig angesehen werden kann, kein anderer Vorschlag vor. Nach unserer Meinung kann eine endgültige Einteilung dessen, was bisher in der Gruppe der Nephrosen zusammengefaßt wurde, den neuen Erkenntnissen entsprechend, vorläufig nicht gegeben werden.

Dagegen ist es möglich, die unseren Kenntnissen nicht mehr entsprechende Begriffsumschreibung der Nephrosen als „primär degenerative Erkrankungen“ der sog. Harnkanälchen- und Glomerulusepithelien durch eine anatomischen und funktionellen Bedürfnissen entsprechende Definition zu ersetzen, die ich so zusammenfassen möchte:

Nephrosen sind primäre Durchtrittsänderungen durch die Glomeruluscapillaren, die ohne oder mit Schädigung der Capillarwand einhergehen können und die sekundär zu morphologischen Veränderungen an den sog. Nierenepithelien der Harnkanälchen und der Glomeruli führen können.

Das morphologische Bild an den Nierenepithelien ist ebenso sehr eine Folge der geänderten Permeabilität der Glomeruluscapillaren wie der klinische Symptomenkomplex der Nephrosen: die Albuminurie, die Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten des Blutes, die Hypalbuminämie, die Hypercholesterinämie und die Ödeme.

Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus¹.

Von

GUSTAV ORTMANN-Berlin.

Mit 13 Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Schrifttum	141
I. Einleitung	148
II. Das Bioklima	148
III. Saisonerkrankungen	153
1. Krankheiten mit ausgesprochenem Sommergipfel	154
2. Krankheiten mit ausgesprochenem Winter-Frühjahrgipfel	156
3. Pseudosaisonerkrankungen	158
IV. Die Bioklimatik der Dornostrahlung	159
V. Meteorotrope Krankheiten ohne Saisongebundenheit	162
1. Gruppenbildung von Krankheiten	162
2. Frontendurchzüge als krankheitsauslösende Ursache	163
3. Meteorologische Grundlagen	164
4. Einfluß der Frontendurchzüge auf die Sterblichkeitsziffer	168
5. Einfluß der Fronten auf Krankheiten	174
VI. Versuch einer Deutung	177

Schrifttum.

- ABELS, H.: Über die Wichtigkeit der Vitamine für die Entwicklung des menschlichen fötalen und mütterlichen Organismus. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1785.
- ANDRESEN: Diphtheriemortalität und Jahreszeiten. *Z. Hyg.* **113**, 2/3 (1932).
- Über Vorkommen und Häufigkeit posttraumatischer Embolien. *Arch. klin. Chir.* **183**, 76 (1935).
- BAAR, V.: Ein Beitrag zur Diagnose der Konstitution. *Med. Klin.* **1914 I**, 504.
- Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Tetanie und Wasserhaushalt. *Z. Kinderheilk.* **46**, 502 (1928).
- Wetter und Krankheiten vom Standpunkt des praktischen Arztes. *Ars medici.* Wien **1932**.
- Asthma und Tuberkulose. *Wien. med. Wschr.* **1935 II**.
- BAKWIN, H. and R. M.: Seasonal variation in the calcium content of infants serum. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 994 (1927).
- BARBER, M. A.: Decline of malaria in region of East Macedonia owing to diminished rainfall. *Amer. J. Hyg.* **23**, 298 (1936).
- BARRETT, K. M.: The antirachitic effect ultraviolet radiation transmitted by a smoky atmosphere. *J. ind. Hyg.* **17**, 199 (1935).
- BARTEL, J.: Die Bedeutung meteorologischer Einflüsse in der Humanpathologie. Zugleich ein Beitrag zur Konstitutionsfrage. *Wien. med. Wschr.* **1925 II**, 2274.
- BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1927.
- BAUKE: Über die Bedeutung klimatischer Einflüsse bei der balneologischen Behandlung Herzkranker. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 22, 848.

¹ Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin (Direktor: Professor Dr. R. RÖSSLE).

- BAYER, W.: Der Keuchhusten in seiner Beziehung zur Influenza und die Behandlung des Keuchhusten. Med. Welt **1933**, 1668.
- BEHREND, H.: Der heutige Stand des Wissens von der Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1926 I**, 411.
- BERNHARD, O.: Die Sonnenlichtbehandlung in der Chirurgie. Med. Welt **1936**, 221.
- BETTMANN: Über jahreszeitliche Schwankungen von Hautkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1920 I**, 656.
- Zur atmosphärischen Beeinflussung der Hautgefäße. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 2003.
- BLACKBERG, S. N.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 770 (1928).
- BLUMENFELD, F.: Wetter und Erkrankungen der oberen Luftwege. Z. Laryng. usw. **19**, 185 (1930).
- BORGARD, W.: Ergebnisse elektrokardiographischer Untersuchungen bei Erniedrigung des atmosphärischen Druckes. Arb.physiol. **9**, 308 (1936).
- BREHME, TH.: Die Rachitisendemie im westfälischen Industriebezirk. Kinderärztl. Prax. **7**, 80 (1936).
- BREITNER, B.: Blutjodwerte und Jahreszeit. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 13.
- BRUCKMÜLLER, I.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Anfallstod bei Epilepsie und meteorologischen Verhältnissen. Z. Neur. **151**, 691 (1934).
- BRÜCKNER: Der Einfluß des Wetters auf die Entstehung einiger Augenkrankheiten. Klin. Mbl. Augenheilk. **95**, 96 (1935).
- CEELEN, W.: Über die regionär verschiedene Häufigkeit der Bronchiektasien, ein Beitrag zur geographischen Pathologie. Frankf. Z. Path. **49**, 196 (1936).
- COHN, E.: The probleme of toxicosis and Chamsin in Jerusalem. Harefaah med. J. **10**, 118 (1936).
- CONRAD, V.: Gesichtspunkte der medizinischen Klimatologie mit besonderer Berücksichtigung der medizinisch-klimatischen Aktionen der österreichischen Sanitätsverwaltung. Wien. med. Wschr. **1930 I**, 41—44.
- DÉMOLE, V.: Fatigue printanière, psychonévroses et précarance en vitamin C. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 656.
- DOMRICH, H.: Lungenembolie und Wetter. Dtsch. Z. Chir. **238** (1933).
- DORNO, C.: Studie über Luft und Licht des Hochgebirges, S. 78—85. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1911.
- Über die Grenzen und die Notwendigkeit der Zusammenarbeit von physiologischer Klimatologie und Klimaphysiologie, dokumentiert an einem praktischen Beispiel. Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 20.
- Klimatologie im Dienste der Medizin, Heft 50. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1920.
- Spezifische und medizinische Klimatologie usw. Braunschweig 1924.
- Beitrag zur Physik der Atmosphäre. Hergesell Z. **1929**.
- DUBS: Appendicitis, Jahreszeit und Witterung. Schweiz. med. Wschr. **1920 I**, 441.
- DUGE, M.: Über die Beziehungen des elektrischen Gleichstromwiderstandes des menschlichen Körpers zur Witterung. Pflügers Arch. **218**, 291 (1927).
- Erhöhter elektrischer Körperwiderstand ein Zeichen für Vagotonie bei Barometersturz oder Föhn. Schweiz. med. Wschr. **1928 I**, 614.
- DÜLL, T. u. B.: Über die Abhängigkeit des Gesundheitszustandes von plötzlichen Eruptionen auf der Sonne und die Existenz einer 27tägigen Periode in den Sterbefällen. Virchows Arch. **293**, 272 (1934).
- Neue Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Zahl der täglichen Todesfälle und dem magnetischen Störungscharakter. Biokl. Beibl. **1935**, 24.
- Zusammenhänge zwischen Störungen des Erdmagnetismus und Häufung von Todesfällen. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 95.
- Bericht über die Frankfurter Konferenz für medizinisch-naturwissenschaftliche Statistik am 30. und 31. März 1936. Naturwiss. **1936**, 685—688.
- EBSTRÖM, G.: Die Bedeutung der Luftelektrizität für die Entstehung der sog. rheumatischen Schmerzen bei Wetteränderungen. Nord. med. Tidskr. **1933**, 1327 (schwed.). Ref. Balneologe **1934**, 192.
- ELSINGER: Beeinflußt die Witterung den Tod und die Todeszeit der Kreislaufferkrankungen, besonders des Herz? 5. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1932**, 114.
- ENGELSMANN: Klima und Sterblichkeit in Schleswig-Holstein. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 17, 680.
- ESCLANGON, E.: Einfluß der Veränderungen in der Sonnenaktivität auf irdische Erscheinungen, die klimatischen und biologischen Erscheinungen. Meteor. méd. **1**, 7 (1933).

- EUFINGER, H. u. J. WEIKERSHEIMER: Der Einfluß atmosphärischer Vorgänge auf den Eklampsieausbruch. Arch. Gynäk. **154**, 15 (1933).
- EVERS, A.: Erkennung und Behandlung allergischer Erkrankungen der oberen Luftwege im Kurort. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1935**.
- u. H. SCHULTZ: Zusammenhang zwischen Bronchialasthma und Wetter. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 3.
- FACHINI, G. e W. SCHWARZ: Dati igrometrici e morbilita difterica. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **8**, 1293 (1933). Ref. Balneologie **1934**, 45.
- Sul meteorotropismo della difterite. Atti Soc. ital. Pr. Sci., Neapel **1934**, 23. Ref. Met. prat. **16**, 269 (1935).
- FARKAS, M.: Weitere Beiträge zum Wetterfühlen. Z. Baln. **5**, 603.
- FEIGE, R. u. O. MOESSE: Medizin, Klima und Wetter. Ostdtsh. Naturwart Breslau **1925**, 7.
- u. R. FREUND: Die Beziehungen zwischen Rheumatismus und meteorologischem Geschehen. Strahlenther. **39**, 131 (1931).
- FELLER, A.: Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 49.
- FENNER, G.: Die belgische „Nebelkatastrophe“ vom 3./4. Dezember 1930. Med. Welt **1935**, 1860.
- FERDINAND, H.: Der Vitamin-C-Gehalt der Frauenmilch und der Kuhmilch in den Frühjahrsmonaten. Klin. Wschr. **1936 II**, 1311.
- FINDLEY, G. M. and T. H. DAVEY: Yellow fever in the Gambia. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **29**, 667 (1936).
- FINKELSTEIN, A.: Zit. bei DE RUDDER.
- FINSEN: Ref. bei DE RUDDER.
- FISCHER, H.: Ref. bei ROHRSCHEIDER. Klin. Mbl. Augenheilk. **93**, 548 (1934).
- FLACH, E.: Atmosphärische Bewegungen im Zusammenhang mit Krankheitserscheinungen. Klin. Wschr. **1931**.
- Ergebnisse von Freiflutionen-Untersuchungen im westsächsischen Mittelgebirge. Biokl. Beibl. **1935**, 12.
- FLURY, F.: Die Todesursache bei der Nebelkatastrophe im Maastal. Arch. Gewerbepath. **7**, 117 (1936).
- FRANKE, K.: Blutdruckschwankungen infolge klimatischer Einflüsse. Med. Klin. **1929 II**.
- Klinische und kapillarmikroskopische Beobachtungen über witterungsbedingte Beschwerden. Med. Klin. **1935 I**.
- Bedeutung der Wetterfähigkeit und Richtlinien für ihre Behandlung. Forschgn u. Fortschr. **1936**, 313.
- FRITSCH, E.: Witterung, Thrombose und Lungenembolie. Schweiz. med. Wschr. **1930 I**, 889.
- FREUND, W.: Rheumatismus und Wetter. Z. Bäderkde **1927**, 5.
- FREY, S.: Furunkel und Jahreszeit. Zbl. Chir. **1931**, 44.
- GABRILLOWITSCH: Über Luftdruckänderungen und Lungenblutungen. Z. Tbk. **9**, 3 (1900).
- GEIGEL, R.: Wetter und Klima, ihr Einfluß auf den gesunden und kranken Menschen. München: J. F. Bergmann 1924.
- GERLACH: Über das Vorkommen von Gasbrand und Gasbranderreger in Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 16, 638.
- GILL, C. A.: Some points in the epidemiology of malaria arising out of the study of the malaria epidemic in Ceylon in 1934—35. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **29**, 50 (1936).
- GORDON, L. v.: Über Frühjahrsmüdigkeit und Frühjahrssterblichkeit. Med. Welt **1933**, 625.
- GOTTSTEIN, A.: Neues vom Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit. Virchows Arch. **295**, 343 (1935).
- GRUNSK, F.: Die Erfahrungen und Ergebnisse der Malariabekämpfung in Ostfriesland von 1910—1933. Dtsch. Militärarzt **1936**, 21.
- Tätigkeit und Ergebnisse der Malariauntersuchungsstationen in Emden (Ostfriesland) von 1910—1933. Aktenmäßige Darstellung einer 24jährigen Malariabekämpfung in einem deutschen Marschlande. Veröff. Mar.wes. **1936**, 27. Ref. Zbl. Bakter. I **123**, 160 (1936).
- GUNDEL, M. u. O. HOELPER: Diphtherie und Witterungseinflüsse. Balneologie **2**, 533 (1935).
- GUTHMANN, H. OSWALD: Menstruation und Mond. Mschr. Geburtsh. **103**, 232—242 (1936).
- GYÖRGY: Rachitis und Tetanie in STEPP u. GYÖRGY, Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.

- HAGEN, W.: Z. exper. Med. **14** (1921); Virchows Arch. **239** (1922).
- HAGENTORN, A.: Einige Bemerkungen zur Ätiologie der Appendizitis, besonders ihrer Witterungsabhängigkeit. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 613.
- HAMBURGER, F.: Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit. Münch. med. Wschr. **1920 I**, 398.
- HAMMERSCHLAG: Die Eklampsie in Ostpreußen. Mschr. Geburth. **20**, 475 (1904).
- HANSE: Zur Klinik der Apoplexie. Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 938.
- HANSEN, K. u. MICHELFELDER: Ergebnisse der spezifischen desensibilisierenden Behandlung bei Heufieber im Jahre 1929. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 5.
- HELLPACH: Geopsychische Erscheinungen. Leipzig 1923.
- Geopsyche. Die Menschenseele unterm Einfluß von Wetter und Klima, Boden und Landschaft, S. 317. Leipzig 1935.
- HERBST, R.: Der Einfluß des Sauerstoffmangels auf den Kreislauf. Luftfahrtmed. **1**, 20 (1936).
- u. K. MANGOLD: Kreislaufinsuffizienz und Sauerstoffmangel. Z. klin. Med. **129**, 516 (1936).
- HESS, A. F. and LUNDAGEN: A seasonal tide of blood phosphate in infants. J. amer. med. Assoc. **79**, 2210 (1922).
- HEUSS, v.: Eklampsie und Kälteeinbrüche, 1908—1922. Z. Geburtsh. **91**, 323 (1927).
- Kaltfronten und Krankheitsforschung. Med. Welt **1929**, 767.
- HILGERS, E.: Infektionskrankheiten und Wetter. Med. Ges. Magdeburg. Ref. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 735.
- HOFBAUER, L.: Klima und Asthma. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 10; Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 58, 598.
- HOPMANN, R.: Die jahreszeitlichen Schwankungen der Krankheiten. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 2043.
- Jahreszeitliche Krankheitsbereitschaft. I. Die Frühjahrskrise. II. Säurebelastungsversuche und tetanoide Reaktionen. Z. klin. Med. **115**, H. 5 u. 6 (1931).
- Remen. III. Blutdruckhöhe und Jahreszeiten. Z. klin. Med. **122**, H. 5 u. 6.
- HUNDT, R.: Bull. 69 Hyg. Lab. U. S. P. H. **1910**.
- HÜTTL: Zusammenhang der Lungenembolie mit dem Wetter. Budapest. kgl. Ges. 1935. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1344.
- IPPEN, F.: Über jahreszeitliche Schwankungen des Vitamin-C-Gehaltes im Organismus. Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 19.
- JACOBS, F.: Eklampsie und Wetter. Z. Geburtsh. **92**, 241 (1927); Arch. Gynäk. **159**, 255 (1935).
- JAKOBY: Zur Frage der mechanischen Wirkungen der Luftdruckerniedrigungen auf den Organismus. Dtsch. med. Wschr. **1907 I**, 17.
- JANSSEN, TH.: Inwieweit ist das Auftreten von Lungenblutungen durch Witterungseinflüsse beeinflusst. Beitr. Klin. Tbk. **8** (1930).
- JENNY, E.: Wetter und Tod. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 290; Schweiz. med. Wschr. **1931 I**, 23.
- JESS, A.: Die Beziehungen des Frühjahrs zu Erkrankungen des Auges. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 627.
- JORES, A.: Änderungen des Hormongehaltes der Hypophyse mit dem Wechsel von Licht und Dunkelheit. Klin. Wschr. **1935 II**, 1713.
- Untersuchungen über die rhythmische Tätigkeit der menschlichen Leber. (Die 24-Stunden-Variationen des Blutbilirubins, des Harnurobilinogens und des Harnfarbwertes.) Z. klin. Med. **62**, 129 (1935).
- Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen. Erg. inn. Med. **48** (1935).
- JEGEROW: Der Einfluß der Witterung auf Herzranke. Klin. Med. **1934 I**, 643. Ref. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 194.
- JOLTRAIN: Zit. nach BETTMANN.
- KAISER, M. u. F. MÜLLER: Die Poliomyelitis in Vorarlberg mit besonderer Berücksichtigung ihres Auftretens während des Jahres 1929. Arch. f. Psychiatr. **99**, 475 (1933).
- Th.: Lungenblutungen und Wetter. Z. Tbk. **71**, 243 (1934).
- KASAHARA, K. u. KAWASCHIMA: Die jahreszeitliche Schwankung des Vitamin-C-Gehaltes in der Muttermilch. Z. Kinderheilk. **58**, H. 2 (1936).
- KASSNER, C.: Ungewöhnliche Hitze und Todesfälle in Kansas. Biokl. Beibl. **1935**, 168.
- KAWAKATSU, R.: Über den Einfluß der Jahreszeit auf die farbstoffausscheidende Funktion der Leber. (I.—V. Mitt.) Jap. J. Gastroenterol. **8**, 803 (1936).

- KILLIAN:** Tödliche Lungenemboliefälle der Freiburger Klinik. *Klin. Wschr.* 1930.
- KIRSCH, O.:** Der Wintergipfel der Atmungsorganerkrankung. Bemerkung zu **LEDERER**. *Z. Kinderheilk.* 48, 298 (1929).
- KLOTZ, R.:** Über die Wetterempfindlichkeit — elektrische Leitfähigkeit der Luft und vegetatives System. *Med. Welt* 1936, 295.
- KOCH, H.:** Entstehungsbedingungen der Meningitistuberculosa. *Z. Kinderheilk.* 5, 355 (1912); 6, 263 (1913).
- KROETZ:** Ref. bei **SCHITTENHELM**.
- KÜHNAU, J.:** Die Bedeutung des Frühjahrs für die Entstehung von Avitaminosen. *Dtsch. med. Wschr.* 1936 I, 621.
- KÜMMEL:** Operationsgefährdung im Lichte ergometrischer und meteorologischer Untersuchungen. *Zbl. Chir.* 1936, 1023.
- LAMPERT, H.:** Wetter und Jahreszeit in ihren Beziehungen zu Thrombose-Embolie und anderen chirurgischen Erkrankungen. *Med. Welt* 1936, 845.
- LEDERER, R.:** Der Wintergipfel der Atmungserkrankungen. I. Mitt.: Infektion, Immunität. *Z. Kinderheilk.* 46, 723 (1928). II. Mitt.: Jahreszeit und Klima. *Z. Kinderheilk.* 46, 735 (1928). Grundlagen der Bekämpfung. *Wien. klin. Wschr.* 1928 I, 257.
- LINKE, F.:** Die „Luftkörperanschauung“. *Z. physik. Ther.* 37, 217 (1929).
- Die physikalisch-meteorologischen Grundlagen der medizinischen Klimatologie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 1935.
- Die physikalischen Grundlagen der Bioklimatologie. *Arch. Gynäk.* 161, 307 (1936).
- LINZENMEIER:** Wetter und Eklampsie. *Vertr. Sitzg gynäk. Ges. Kiel* 1921. *Ref. Med. Klin.* 1921 I, 364.
- LÖFFLER u. SAUTER:** *Zit. nach DE RUDDER*.
- LOESCHNER:** Über den Einfluß der meteorischen Verhältnisse auf die Entstehung von Kinderkrankheiten. *J. Kinderkrkh.* 27, 372 (1856).
- LOEW, W.:** Über Schwankungen des Komplementgehaltes bei Meerschweinchen. *Wien. klin. Wschr.* 1922 I, 12.
- LÖWENFELD:** Über „Witterungsneurosen“. *Münch. med. Wschr.* 1896 I, 93.
- LOTZE, H.:** Probleme der Epidemiologie. III. Mitt.: Bodengasintoxikationen. Eine tierexperimentelle Studie zur Frage der Bedeutung von Bodengasen für das Zustandekommen von Seuchen. *Z. Hyg.* 116, 586 (1935).
- MADSEN, TH.:** L'organisme et les Saisons. *Rev. Mét. méd.* 1, 24 (1933).
- Einfluß der Jahreszeiten auf den Verlauf einiger Infektionskrankheiten auf Grundlagen von dänischem Material. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 47, 557 (1935).
- MAGER, A.:** Einfluß der Feuchtigkeit der Atmosphäre auf die Entwicklung der experimentellen Tuberkulose. *Virchows Arch.* 277, 2; *Dtsch. med. Wschr.* 1931 I, 651.
- MARTINI, E. u. E. TEUBNER:** Über das Verhalten von Stechmücken, besonders von *Anopheles maculipennis*, bei verschiedenen Temperaturen und Luftfechtigkeiten. *Arch. Schiffs- und Tropenhyg.* 37, Beih. 1 (1933).
- MAYER, R. L. u. SCAJKOVAC:** Zur Frage der jahreszeitlichen Schwankungen der Krankheiten. II. Mitt. *Arch. f. Dermat.* 1932, 325.
- u. **M. B. SULZBERGER:** Zur Frage der jahreszeitlichen Schwankungen der Krankheiten. Der Einfluß der Kost auf experimentelle Sensibilisierungen. *Arch. f. Dermat.* 163, 245 (1931).
- MEINERT:** *Zit. bei DE RUDDER*.
- MENOZZI, G.:** Pressione atmosferica e frequenza stagionale delle emorragie cerebrali. *Rapp. ann. Oss. met. Parma* 13, 23 (1935). *Ref. Met. Prat.* 16, 225 (1935).
- MESETH, H.:** Über den Zusammenhang zwischen Klima und Lungenentzündungen. *Z. Kinderheilk.* 58, 41 (1936).
- MILLER, L.:** Über das Auftreten von Schmerzen bei Witterungswechsel. *Münch. med. Wschr.* 1909 I, 802.
- MINRA:** *Zit. bei DE RUDDER*.
- MOHWÜH, E., CHRISTENSEN u. H. E. NIELSEN:** Die Brauchbarkeit der Fremdgasmethode zur Bestimmung des Herzminutenvolumens bei niedrigem Druck. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* 75, 149 (1936).
- MOLL, L.:** Atmosphärische und klimatische Einflüsse auf den kindlichen Organismus für die Heilung von Krankheiten. *Mshr. Kinderheilk.* 1933.
- MORO, E.:** Über den Frühlingsgipfel der Tetanie. *Münch. med. Wschr.* 1919 II, 1281.
- Über Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems im Frühjahr und Ekzementod. *Münch. med. Wschr.* 1920 I, 657.

- MÜLLER, L. R. u. K. WEIDNER: Über die Entstehung des Kopfschmerzes. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1355.
- MURATA, F.: On the effect of season upon the reduced glutathione contents in various tissues of rabbits. *Sei-i-kai med. J.* **55**, 5 (1936).
- NAKAGAWA: Zit. bei DE RUDDER.
- NIKAIDO: Zit. bei DE RUDDER.
- NORDENSKJÖLD: *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1826.
- OBERNLAND, E.: Wetterbedingte Störungen im Krankheitsverlauf der Tuberkulose. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, 47. Kongr. Wiesbaden **1935**.
- OBERMÜLLER, v.: Beitrag zum Jugendselbstmord in Baden. *Z. Kinderforsch.* **45**, 149 (1936).
- OCHSENIUS: Diphtheriemorbidität und Witterungsverhältnisse. *Mshr. Kinderheilk.* **26**, 266 (1923).
- OPPENHEIM, M.: Die Schädigung der Haut durch die Jahreszeiten. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 942.
- OPPENHEIMER: Begünstigen Witterungseinflüsse den Ausbruch der Eklampsie? *Arch. Gynäk.* **122**, 158 (1924).
- ORTMANN, G.: Hat das Wetter Einfluß auf den Eintritt des Todes? *Virchows Arch.* **291**, 237 (1933).
- OSSOINIG, K.: Über Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit. *Mshr. Kinderheilk.* **31**, 371 (1926).
- PAAL, H.: Über periodische Vorgänge im Organismus. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 649.
- PETERS, O. H.: Season and diase. *Proc. roy. Soc. Med., sect. epid.* **1909**, 1—58.
- PETERSEN, W. F. u. FL. BENNELL: Eine Studie über die meteorologischen Beziehungen des Auftretens von Poliomyelitis im Staate New York. *Biokl. Beibl.* **1935**, 160.
- and MARGRET E. MILLIKEN: The Patient and the Weather, Bd. 3. Michigan: Edwards Brothers 1934. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 23.
- PIRQUET: Die Todeskrankheiten in ihrer jahreszeitlichen Verteilung. *Z. Kinderheilk.* **44**, 414 (1927).
- PONZI, E.: Eclampsia e condizioni meteoriche. *Rapp. ann. Oss. met. Parma* **13**, 19 (1935). *Ref. Met. Prat.* **16**, 225 (1935).
- PORTIG, W. u. H. HEINZE: Neuralgie und Wetter (eine Anregung). *Biokl. Beibl.* **1935**, 134.
- PRIGGE, R.: Jahreszeitliche Schwankungen der Immunisierbarkeit von Meerschweinchen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **47**, 543 (1935).
- RAPPERT, E.: Chirurgie und Wetter. *Med. Welt* **1935**, 1655.
- Postoperative Komplikationen und Wetter. *Dtsch. Z. Chir.* **244**, 537 (1935).
- RASCHDORFF, M.: Lichtwirkung und Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1441.
- RÄDLICH, E.: Zur Kenntnis der psychischen Störungen bei den verschiedenen Meningitisformen. *Wien. med. Wschr.* **1908 II**, 2258.
- RIETSCHEL, H.: Die Sommersterblichkeit der Säuglinge. *Erg. inn. Med.* **6**, 369 (1910).
- ROSENHAUPT, H.: Die Sommersterblichkeit der Säuglinge in Frankfurt a. M. im Jahre 1911. *Z. Säuglgsfürs.* **6**, 247 (1912).
- RUDDER, DE: „Stenosenwetter“. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2094.
- Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren. *Erg. inn. Med.* **36**, 273 (1929).
- Atmosphäre und Krankheit. Entwurf einer allgemeinen Meteoropathologie. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2265.
- Das Problem der Saisonkrankheiten. *Strahlenther.* **39**, 223 (1931).
- Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Berlin: Julius Springer 1931.
- Zur Epidemiologie und Bekämpfung der spinalen Kinderlähmungen. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 23.
- Meteorotrope Krankheiten. *Balneologie* **1**, 265 (1934).
- Einfluß des Wetters auf den menschlichen Organismus. *Biokl. Beibl.* **1934**, 34.
- Einflüsse atmosphärischer Vorgänge auf das Krankheitsgeschehen. *Berl. med. Ges.* 1936. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 334.
- Allgemeines zur klinischen Methodik bioklimatischer Untersuchungen. *Med. Welt* **1936**, 625.
- RUSZNYAK, ST.: Krankheiten und Jahreszeiten. *Wien. Arch. inn. Med.* **3**, 379 (1922).
- SCHALTENBRAND, G.: Die Abhängigkeit des Encephalogramms vom äußeren Atmosphärendruck. *Z. Neur.* **148**, 94 (1933).
- SCHARFETTER, H., TH. SEEGER u. A. JELLINEK: Schlaganfall und Wetter. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 233.

- SCHITTENHELM: Einführung in die Bioklimatik. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1935.
- SCHMID-MONNARD: Einfluß der Jahreszeit und der Schule auf das Wachstum. Jb. Kinderheilk. 40, 84 (1895).
- SCHMIDT, H.: Über den Einfluß der Witterung auf die Häufigkeit von Apoplexien. Wien. klin. Wschr. 1904 I, 50.
- SCHOU, G.: Die Diskontinuität der negativen Leitfähigkeit der atmosphärischen Luft an Fronten. Beitr. Geophys. 46, 418 (1936).
- SCHRÖDER, G.: Die Lungenblutung. Klin. Wschr. 1924 I, 1366, 1408.
- SCHWARZ, W. u. G. FACHINI: Zur Frage der BRÜCKNERSchen Klimaperioden für die Epidemiologie der Diphtherie in Europa. (Erwiderung an Herrn WOLTER). Z. Kinderheilk. 57, 2 (1935).
- SEIDELL, FENGER: J. of biol. Chem. 10, 517 (1913).
- SEIFERT, E.: Über Appendicitis und Witterung. Münch. med. Wschr. 1921 II, 1553.
- SEIFFERT, G.: Die Malariaepidemie 1934/35 in Ceylon. Münch. med. Wschr. 1936 I, 732. — Die Pest in China. Münch. med. Wschr. 1936 II, 1142.
- SELTMANN, L.: Ist die Häufigkeit der Serumexantheme von der Jahreszeit abhängig? Jb. Kinderheilk. 129, 204 (1930).
- SHIMAZONO: Beri-Beri in STEPP-GYÖRGY, Avitaminosen. Berlin 1927.
- STAEHELIN, R.: Über den Einfluß der täglichen Luftdruckschwankungen auf den Blutdruck. Med. Klin. 1913 I, 862.
- STÄUBLI, C.: Allgemeine klimatische Einflüsse auf den Menschen. Zürich 1931.
- STEPP, W., GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.
- STICH, R.: Postoperative Embolie. Arch. klin. Chir. 183, 301 (1935).
- STOPPEL, R.: Tagesperiodische Erscheinungen bei Pflanzen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 659. 1926; Bd. 18, S. 452. 1932.
- STRAUB, H., GOLLWITZER-MEIER, SCHLAGINTWEIT: Die Kohlensäureverbindungskurve des Blutes und ihre Jahreszeitschwankungen. Z. exper. Med. 32, 229 (1923).
- STRUPPLER, V.: Gibt es Einflüsse der Witterung auf den Eintritt des Todes? Virchows Arch. 1931 (im Druck).
- SÜRING, R.: Ergebnisse der meteorologischen Beobachtungen in Potsdam in den Jahren 1927/28/29. Veröff. preuß. meteorol. Inst. 360, 368, 378, H. O. Ficker.
- SZARVAS, PÁLYI I.: Infolge von meteorologischen Einflüssen sich häufende Hämoptysen. Orv. Hetil. (ung.) 71, 1 (1928).
- TIVADAR, H.: Zusammenhang der Entstehung der Lungenthrombosen und -embolien mit dem Wetter. Orv. Hetil. (ung.) 1936, 3. Ref. Z.org. Chir. 77, 122 (1936).
- UFFENORDE, GIESE: Angina und Wetter. Z. Laryng. usw. 1931, 20.
- UNVERRICHT: Der Einfluß meteorologischer Faktoren auf das Zustandekommen von Lungenblutungen. Z. Tbk. 27, 362 (1917).
- VERCELLANA, G.: Arch. di Biol. 1, 236 (1924).
- WANG, L. CH.: Zur Statistik und Pathologie der skrofulösen Augenentzündung in Shanghai. Klin. Mbl. Augenheilk. 93, 505 (1934).
- WEYER, F.: Verlauf der Malaria in Ostfriesland 1932 und 1933. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 38, 131 (1934).
- WICKERSHEIMER siehe EUFINGER.
- WOLTER, FR.: Der Wandel in den Erscheinungsformen des epidemischen Erkrankens in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima. Hippokrates 1, 181 (1928).
- Die Bedeutung der latenten Durchseuchung für die Entstehung von Epidemien. Zbl. inn. Med. 54, 849 (1933).
- Die Grundlagen der Diphtherie-Epidemiologie vom bakteriologischen und epidemiologischen Standpunkte. Jb. Kinderheilk. 143, 231 (1934).
- Zur Frage der Bedeutung der BRÜCKNERSchen Klimaperioden für die Epidemiologie der Diphtherie in Europa. Z. Kinderheilk. 57, 174 (1935).
- WURST: Eklampsie und Wetter. Vortragsref. Münch. med. Wschr. 1936 I, 790.
- YUKITAHARA, H.: Zit. bei DE RUDDEN. Zbl. Bakter. I Orig. 108, 431 (1928).
- ZACHMANN, A.: Wetter und Eklampsie. Diss. Freiburg 1934. Ref. Zbl. Gynäk. 1935, 1320.
- ZWECKER, A.: Über die Abhängigkeit des Erythema exsudativum multiforme von atmosphärischen Einflüssen. Arch. f. Dermat. 163, 366 (1931).

I. Einleitung.

Die Kenntnis von dem Einfluß bestimmter Umweltfaktoren auf den gesunden und kranken Menschen reicht weit in das Altertum zurück. So läßt schon die griechische Sage Apollo seinen schwächlichen Sohn Asklepios in die stärkende Luft des Pelion bringen, um ihn dort unter günstigeren Verhältnissen aufwachsen zu lassen. Die damals mehr intuitiv erfaßten Einflüsse des kosmischen und atmosphärischen Geschehens auf den menschlichen Organismus haben seither in ihrer Fragestellung nach Art der Wirkung und Angriffspunkt dieses Geschehens im Organismus Forschen und Denken in der Medizin immer wieder beeinflußt. Es gab Zeiten, wo es als selbstverständlich galt, daß Umweltfaktoren — und unter ihnen besonders die Atmosphäre — zum mindesten einen mittelbaren Einfluß auf Krankheit und Wohlbefinden des Menschen ausüben. Zu anderen Zeiten wurden diese Einflüsse wieder auf das stärkste verneint. Als im Laufe des letzten Jahrhunderts nach mancher vorausgegangenen Wandlung die medizinische Wissenschaft von den Fesseln mystisch-philosophischer Spekulation sich frei machte und besonders auf Grund der neu gewonnenen Erkenntnisse des ungeheueren Einflusses von Bakterien und Mikroorganismen auf die belebte Welt mehr und mehr streng naturwissenschaftliche Richtungen einschlug, fand die Frage nach atmosphärischen Einflüssen auf den Menschen nur wenig Beachtung. Ein Grund hierfür war wohl darin zu suchen, daß diese Erscheinungen gegenüber dem Bedürfnis nach genauen Vorstellungen zu wenig positive Anhaltspunkte boten. Außerdem drängten sich damals vorerst grundlegendere Fragen in den Vordergrund.

Erst die um die Jahrhundertwende rasch wachsende praktische Bedeutung klimatischer Kuren, besonders aber die Erfolge bei der Klimabehandlung der Tuberkulose, verlangten je länger je mehr nach wissenschaftlicher Klärung der Frage des Zusammenhanges zwischen kosmischem bzw. atmosphärischem Geschehen und menschlichem Organismus. So gewinnt die Bioklimatologie in neuester Zeit an Bedeutung und stellt sich uns heute dar als eine Grenzwissenschaft zwischen Physik und ihren Anwendungen auf der einen und der Medizin und Biologie auf der anderen Seite. Sie beschäftigt sich mit denjenigen Zuständen und Kräften der Luft und Erdoberfläche, welche auf die lebenden Organismen Einfluß haben. Sie faßt auf Grund der naturwissenschaftlichen und biologischen Erkenntnisse den Begriff „Klima“, wie er einst von ALEXANDER VON HUMBOLDT in seinem „Kosmos“ definiert wurde, wesentlich weiter. Die Atmosphäre steht nach wie vor zweifellos im Mittelpunkt der Betrachtung. Daneben finden aber sowohl spezielle kosmische Faktoren, die auf die Atmosphäre einwirken und sie durchdringen, wie auch terrestrische Faktoren, die vom Erdboden aus die Zusammensetzung der uns direkt umgebenden Luft bestimmen bzw. ändern, wesentliche Berücksichtigung.

II. Das Bioklima.

Das *Bioklima*, in das der lebende Organismus hineingestellt und von dem er beeinflußt wird, entspricht also dem Ablauf der aus einer Summe von Einzelfaktoren sich zusammensetzenden Gesamtheit der

kosmischen, atmosphärischen und terrestrischen Umweltfaktoren. Es wird aber lokal oder allgemein mehr oder weniger beeinflusst und abgeändert durch besondere, immer wechselnde Störungen. Diese Störungen können von allen drei Faktoren ihren Ausgang nehmen. Somit ist die Witterung als augenblickliches, auf den menschlichen Organismus einwirkendes meteorologisches Geschehen ein Komplex meteorologischer Elemente in bestimmtem, zeitlichem Verlauf.

Ein Komplex ist aber etwas anderes als eine Summe. Die Elemente addieren sich nicht, sondern sie beeinflussen sich gegenseitig in qualitativer Beziehung. Wechselnde Feuchtigkeit der Luft verändert infolge verschiedener Brechungs- und Absorptionsverhältnisse die Qualität der Sonnenstrahlung (DORNO und GEIBEL). Luftdruck und Niederschlag beeinflussen die Bedingungen für das Auftreten radioaktiver Bodenemanation und damit die Ionisierung der Atmosphäre. Luftfeuchtigkeit und Niederschlag stehen in inniger Wechselbeziehung mit der Temperatur usw. Bestehen so Wechselbeziehungen schon in physikalischer Hinsicht, so sind die physiologischen Verhältnisse noch ungleich verwickelter. Die Wirkung eines Elementes der Witterung beeinflusst durch Veränderungen der Körperbeschaffenheit die Wirkungsmöglichkeit anderer.

Nun kann aber Klima und Wetter sowohl mittelbare als auch unmittelbare Wirkungen ausüben. Wir stehen so vor einer fast unübersehbaren Menge von Umwelteinflüssen, die in Zusammenhang gebracht werden müssen mit einem anderen komplizierten System, dem menschlichen Organismus. Auf Grund der konstitutionellen und rassebiologischen Forschungen der letzten Jahrzehnte wissen wir, wie schwierig es ist, die Wirkung irgendeines, in der Norm der Wirkung bekannten Einflusses, sei er medikamentöser, hormonaler, psychischer oder sonstiger Art, auf den einzelnen, individuell verschiedenen Organismus zu erkennen und zu deuten. Um so schwerer muß die Beurteilung der gegenseitigen Beeinflussung sein zwischen komplizierten Systemen, wie sie das Wetter als kosmisches Geschehen und der Mensch in seiner Vielheit der Reaktionsmöglichkeiten darstellen. Hinzu kommt, daß ein und derselbe Organismus auf Grund seiner allgemeinen, psychischen und hormonalen Disposition zu verschiedenen Zeiten auch verschieden reagieren kann.

Es besteht nun die Möglichkeit, daß einer dieser die Witterung bedingenden Faktoren (Barometerstand, Temperatur, Feuchtigkeit, Windstärke, Windrichtung, Strahlung, Himmelsbedeckung, Niederschläge, Gewitterbildung) in hervorragendem Maße den menschlichen Organismus beeinflusst. Es ist bekannt, daß jeder dieser Faktoren, falls er in einem besonders sinnfälligen und hervorstechenden Anteil an dem Komplex der Witterung beteiligt ist, eine deutliche Wirkung auf den menschlichen Organismus ausüben kann.

So sind die Einwirkungen von großer Hitze und großer Kälte auf den Menschen als Frost- und Hitzeschäden allgemein bekannt. KASSNER hat in letzter Zeit über eine große Anzahl von Todesfällen an Hitzschlag, die alle im heißen Juli 1934 in Kansas auftraten, berichtet. Auch die Unfallstatistik ist in weitem Umfang von diesen eindeutigen Witterungserscheinungen abhängig. An Wintertagen mit Schnee, Kälte und Vereisung ist besonders in Sportgebieten die Zahl der Unfallverletzten

hoch. BARBER, RICE und VALAORAS konnten nachweisen, daß die Malariafälle eindeutig vom Feuchtigkeitsgehalt der Luft abhängig sind. In den überaus trockenen Jahren 1932—1935 in Ostmazedonien ging die Zahl der Malariaerkrankungen sehr stark und stetig zurück, um dann im Jahre 1935 infolge heftiger Regenfälle wieder in steiler Kurve anzusteigen. MAGER konnte im Tierexperiment nachweisen, daß der isolierte Faktor der bedingten Verminderung der Luftfeuchtigkeit einen wesentlichen Einfluß auf Entwicklung, klinischen und anatomischen Verlauf der experimentellen Meerschweinchentuberkulose ausübt. CEELLEN hat an Hand von vergleichenden Untersuchungen feststellen können, daß die Morbidität an Bronchiektasie in Bonn 25,3 %, dagegen in Berlin nur 5,3 % und in Greifswald nur 4,2 % aller Sektionen beträgt. Er sieht als Ursache für diese überaus hohe Sterblichkeitsziffer die wesentlich größere Luftfeuchtigkeit an, die vor allem im Sommer und Herbst am Mittelrhein zu zahlreichen Erkrankungen an chronischen Bronchialkatarrhen führt. Ebenso konnte FACHINI zeigen, daß 60 % aller Diphtheriefälle in Mailand in Perioden hoher relativer Feuchte der Luftfallen.

Als weiterer Einzelfaktor, der als solcher mehr oder weniger dominierend für die Einwirkung auf den Organismus in Betracht kommt, ist die Strahlungsenergie zu nennen. Offene infizierte Wunden, Osteomyelitis, schwer heilende Knochenbrüche, vor allen Dingen aber auch die Knochentuberkulose heilen im Hochgebirge unter der dort sehr starken Lichtwirkung bedeutend schneller als in der Niederung. BERNHARD konnte zeigen, daß die Rachitis der Kinder im Hochgebirge äußerst selten ist. Zwischen Sonnen- und Schattenseiten der Täler bestehen große biologische Unterschiede. So ist z. B. die Kuhmilch auf der Sonnenseite wesentlich fettreicher. In engen Tälern mit sehr viel Schatten wird der endemische Kropf häufiger angetroffen, als in breiten sonnenbeschienebenen Tälern.

Sind diese Einwirkungen recht eindeutig zu erkennen, so stoßen wir bei der Beurteilung anderer Witterungserscheinungen schon auf große Schwierigkeiten. Die im Volk verankerte Anschauung, daß man sich nur bei kaltem oder naßkaltem Wetter „erkälten“ könne, hält schon einer etwas weitergehenden kritischen Untersuchung nicht stand. Es sind hier nicht allein die Temperaturunterschiede, die krankheitsauslösend wirken, sondern noch andere Faktoren der Witterung maßgebend. Ausschlaggebend sowohl für das Temperaturgefühl wie für die Beeinflussung des Wärmehaushaltes ist nicht die thermometrische Lufttemperatur allein, sondern es spielen die gleichzeitigen Verhältnisse der Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung und Wärmestrahlung eine wesentliche Rolle. Diese Elemente vereinigen sich immer zu einer Komplexwirkung und werden daher unter dem Begriff der thermischen Klimafaktoren zusammengefaßt.

Wegen der Schwierigkeit der zahlenmäßigen Erfassung dieser Komplexwirkung mußten naturgemäß alle bisherigen Untersuchungen über Zusammengehen von Temperaturveränderungen und Erkrankungsziffer zu keinem überzeugenden Resultat gelangen.

In ähnlicher Weise, wie es bei der Verwertung der Temperaturschwankungen allein zu Schwierigkeiten der Bearbeitung und der

Forschung gekommen ist, liegen die Verhältnisse auch bei den anderen Wetterfaktoren. Man hat von jeher versucht, die Kreislaufkrankungen mit den Veränderungen des Barometerdruckes in Zusammenhang zu bringen. Durch die Erforschung des Höhenklimas und neuerdings durch systematische Untersuchungen der Luftfahrtmedizin konnte man äußerst eindeutige Wirkungen der Erniedrigung des atmosphärischen Druckes speziell auf den Kreislauf des Menschen beobachten. **BORGARD**, **MOHWÜ**, **CHRISTENSEN**, **NIELSEN**, **CHIZOT** u. a. konnten bei starker Barometerdruckerniedrigung eine Tachykardie beobachten. **HERBST** und **MANGOLD** zeigten, daß bei kompensierten Herz- und Kreislaufkranken bis zu einer Barometerdruckerniedrigung von 420 mm keine besonderen Erscheinungen festzustellen waren. Bei dekompenzierten Herzkranken jedoch kam es schon bei geringer Luftdruckverminderung zu drohenden Kollapserscheinungen. Man hat nun versucht, eine Abhängigkeit der Kreislaufkrankungen von Barometerschwankungen rechnerisch und kurvenmäßig festzustellen. Die Versuche sind fehlgeschlagen. Der Grund hierfür ist wohl gleichfalls darin zu suchen, daß auch der Barometerdruck als Wetterfaktor abhängig ist von den übrigen Faktoren.

Angeblich sollten Gelenksbeschwerden von dem Atmosphärendruck abhängig sein, derart, daß Schwankungen des Barometerdruckes die Druckverhältnisse in den Gelenken verändern und dadurch Schmerzen verursachen. Diese Theorie ist aber ohne jede experimentelle Grundlage und deshalb vorläufig noch abzulehnen, um so mehr, als der Vergleich der Erkrankungsziffer an Gelenksbeschwerden, wie sie bei der chronischen Arthrosis deformans der Gelenke häufig vorkommen und für die immer wieder eine Ursache in der Witterung gesucht wird, mit dem Verlauf der Druckschwankungen keinen Zusammenhang zeigte.

Wie sehr die einzelnen Faktoren der Witterung von anderen Faktoren mit beeinflußt werden und für das Krankheitsgeschehen ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren wichtig ist, ja, daß außer diesen meteorologischen Faktoren noch andere hinzukommen können, zeigt die Nebelkatastrophe im Maastal. Im Dezember 1930 erkrankten in der Nähe von Lüttich etwa 1000 Menschen an einer Gasvergiftung, 60 von ihnen starben. Die Ursache war eine Verstärkung der an sich witterungsmäßig vorhandenen Nebelbildung durch Schwefel- und Fluorgase und dadurch bedingten abnorm hohen Konzentration dieser Gase in der Luft. Bei klarem, nebellosem Wetter wäre es zu dieser Katastrophe niemals gekommen (**FENNER** und **FLURY**). **BARRETT** konnte im Tierversuch an Ratten zeigen, daß durch Rauchkonzentration, wie sie in der Atmosphäre großer Städte vorkommen kann, Strahlungsintensitäten wirkungslos gemacht werden, die in rauchfreier Atmosphäre therapeutisch voll antirachitisch wirksam sind. Auch **LOTZE** konnte im Tierexperiment, aber auch bei Spontanerkrankungen des Menschen nachweisen, daß es unter der Einwirkung von Gasen (Ammoniak, Fäkalluft) zu einer Umwandlung der an sich apathogenen Darmflora zu einer pathogenen mit anschließender Enteritis kommen kann.

Kommt nun zu diesen rein terrestrisch-chemisch bedingten Erscheinungen in der Atmosphäre noch ein Witterungszustand, wie z. B. die Nebelbildung zur Zeit der Maastalkatastrophe, der das Abweichen und Vermischen dieser gasgeschwängerten Atmosphäre verhindert, so

kann ein auf den menschlichen Organismus überaus gefährlicher Einfluß wirksam werden.

Wir sehen so, wie schwierig die Beurteilung der gegenseitigen Beeinflussbarkeit der einzelnen Faktoren und ihrer Wirkung auf das Krankheitsgeschehen ist. Um diese Schwierigkeiten zu überwinden, hat man versucht, die Variationen der meteorologischen Elemente und die verschiedenen Kombinationen der Abweichungen vom mittleren Zustand in eine Beziehung zum pathologischen Verhalten des Organismus zu bringen. Dabei traten aber neue Schwierigkeiten in Erscheinung: die jährlichen Schwankungen des Klimas. Indem das Bioklima dem gesetzmäßigen, periodischen Geschehen im Weltall unterliegt, zeigt es eine Reihe typischer Rhythmen.

Aber nicht nur die periodischen *Klimaschwankungen* in bezug auf Jahreszeit sind maßgebend für die Beeinflussung des menschlichen Organismus. Oft, und zwar meist in noch viel höherem Maße, erleben wir diese Schwankungen im Laufe eines einzelnen Tages, wo zwischen Sonnenaufgang und Mittag Temperaturunterschiede von oft über 35° und die dementsprechenden Unterschiede der relativen Feuchtigkeit vom menschlichen Organismus zu überwinden sind. Der Lichtwechsel zwischen Tag und Nacht, der die normale Tageseinteilung des Menschen bestimmt, bewirkt einen starken Eingriff in den Organismus. Dieser hat eine große Zahl somatischer Schwankungen im Gefolge, die zum Teil mit dem Schlaf gekoppelt zu sein scheinen. So konnten STRAUB, GOLLWITZER, MEYER und KROETZ feststellen, daß die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf herabgesetzt ist und hieraus eine Blutazidose resultiert. Diese Erscheinungen verlaufen aber unabhängig vom Schlaf und zeigen nur eine periodische Abhängigkeit von der Tageszeit. Weiterhin sind periodische Schwankungen zu erkennen, insofern, als im Schlaf ein Absinken der Temperatur eine Verminderung des Blut- und Augen-druckes und verminderte Frequenz des Pulses festzustellen ist. Außerdem ist Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe nachts wesentlich herabgesetzt. Auch der „Leberrhythmus“, gekennzeichnet durch Verminderung der Gallesekretion infolge von Zunahme des Glykogengehaltes der Leber in der Nacht und Abnahme bei Tag, sowie der Rhythmus in der Tätigkeit endokriner Organe zeigen strenge Einhaltung eines periodischen Systems (SCHITTENHELM). JORES, der den 24-Stunden-Rhythmus all dieser Erscheinungen zusammengefaßt hat, konnte zeigen, daß bei Nacht eine Erniedrigung des Adrenalingehaltes des Blutes und eine Erhöhung des Gehaltes an Melanophorenhormon in Hypophyse und Blut vorhanden ist. Er weist darauf hin, daß dem Schlaf nur eine Verstärkung festliegender Rhythmen zuzuschreiben ist, die vom vegetativen Nervensystem ja bekanntlich eine Umstellung beim Wechsel von Tag und Nacht erfährt, so daß bei Tage mehr ein sympathicotones, bei Nacht ein parasympathisches Überwiegen festzustellen ist. Die Steuerung des Rhythmus ist somit eine zentrale.

STOPPEL konnte zeigen, daß das Licht als solches für den Rhythmus nicht ausschlaggebend ist, auch nicht der Wechsel der Temperaturen oder die Strahlung oder andere Klimafaktoren, sondern daß ein bisher unberücksichtigt gebliebener Außenfaktor einen ausschlaggebenden Einfluß haben müsse. Sie hat eingehend die tagesperiodischen Bewegungen

der Pflanzen untersucht und sich besonders mit dem „Pflanzenschlaf“ befaßt, d. h. einer Änderung der Stellung der Blattoorgane, wie sie bei vielen Pflanzen entsprechend dem Wechsel der Tagesstunden zu finden ist. Bei vielen Blüten fand sie ein Schließen der Blattoorgane bei Nacht und eine Öffnung bei Tag, gelegentlich (z. B. bei der *Victoria regia*) ein Schließen bei Tag und Öffnen bei Nacht. VÖLKER und STOPPEL registrierten in Island Kurven, welche die Schwankungen der Leitfähigkeit der Atmosphäre, der Temperatur eines Menschen bei voller Bettruhe und der Bewegungen eines etiolierten Bohnenblattes wiedergaben. Diese drei Kurven zeigten einen strengen Parallelismus. STOPPEL konnte weiterhin feststellen, daß die elektrische Leitfähigkeit der Atmosphäre nicht der regulierende oder auslösende Faktor für diese biologischen Kurven ist. Sie sieht als Ursache dieser rhythmischen Schwankungen einen Einfluß der Sonne auf das elektrische Feld der Erde an. Dafür spricht besonders, daß die von ihr beobachteten Periodenlängen der Erscheinungen mit den Wechsellerscheinungen des Tages zusammenreffen. Für diese gesetzmäßig im 24-Stunden-Rhythmus sich abspielende Kurve spricht das periodische Anschwellen der Geburts- und Sterbefälle, das sein Maximum ähnlich wie die übrigen Rhythmen in den Stunden nach Mitternacht hat. JENNY, der gerade hierfür ausgedehnte Untersuchungen anstellte, meint, daß die Ursache ebenso wie bei der periodischen Bewegung der Pflanzen nur in kosmischen Einflüssen zu suchen sei, die vielleicht mit der Drehung der Erde um ihre eigene Achse in Verbindung stehen. Wir erkennen also eine weitgehende Übereinstimmung der Ansichten.

In Krankheitsfällen kann der Rhythmus verstärkt oder gestört sein. Manche Krankheitsvorgänge schalten sich vorzugsweise an bestimmten Stellen des Rhythmus ein. Die Schwierigkeit in der Beurteilung liegt eben darin, daß wir heute noch nicht wissen, wieweit die Störungen und Aufhebungen des Rhythmus das Krankheitsgeschehen tatsächlich beeinflussen.

III. Saisonerkrankungen.

Ich habe absichtlich so eingehend diese Zusammenhänge erörtert, um zu zeigen, wie groß die Schwierigkeiten sind bei der Beurteilung von periodischen Schwankungen der Krankheitsziffer, wie sie die sog. *Saisonerkrankungen* aufweisen. Ein im menschlichen Organismus selbst verankerter Tages- und Jahresrhythmus muß mit Rhythmen des kosmischen Geschehens verglichen werden, das ebenfalls tägliche und jährliche Perioden hat.

An und für sich ist die Beobachtung jahreszeitlicher Schwankungen der Krankheitshäufigkeit bei der Einfachheit ihrer Feststellung so alt wie die Medizin überhaupt. HIPPOKRATES hat schon für eine Reihe von Krankheiten, besonders für die Erkältungskrankheiten, die Saisongebundenheit erkannt. HUXHAM weist schon 1763 in einer Monographie darauf hin, daß die Morbidität einer großen Gruppe von Krankheiten im Herbst und im Frühjahr ansteigt. Aber auch der gesunde Organismus zeigt Jahresschwankungen. BETTMANN konnte bei capillarmikroskopischen Untersuchungen an der Lippenschleimhaut des Menschen eine jahreszeitliche Umstellung im Gefäßendenabschnitt feststellen (ebenso HAGEN).

Bekannt ist die Wachstumsbeschleunigung, die bei Kindern regelmäßig im Frühjahr zu beobachten ist (MALLING, HANSEN, SCHMID-MONNARD, WIMBERGER). FRANK konnte zeigen, daß kalte Frühjahre eine Verzögerung des Eintrittes dieser Wachstumsbeschleunigung aufweisen. H. und R. BALKWIN fanden im Serum normaler Kinder im Laufe eines Jahres gesetzmäßige Verschiebungen im Ca-Gehalt in der Weise, daß im Januar im Mittel 9,0 mg-%, im Februar und März 8,5 mg-% und im Sommer 10 bis 10,5 bis 11 mg-% vorhanden sind. In der gleichen Weise bewegen sich nach HESS und LUNDHAGEN die Phosphorwerte im Serum; sie sinken vom Dezember angefangen kontinuierlich ab, erreichen einen Tiefstand im März, um zum Maximum im Juni anzusteigen. In der gleichen Weise verändern sich auch die Zahl und Größe der Erythrocyten periodisch (FINSSEN). MORO hat diese ganzen Erscheinungen in den Begriff des „*biologischen Frühlings*“ zusammengefaßt.

Nach LOEWE ist der Komplementgehalt des Meerschweinchenserums im Sommer höher als im Winter. Bei den nahen Beziehungen zwischen der natürlichen Resistenz bzw. denjenigen Serumeigenschaften, die sie bedingen oder mit ihr verbunden sind, und dem Komplement ist die Feststellung von Bedeutung für unsere Fragestellung. STERN konnte in diesem Zusammenhang mitteilen, daß der Einfluß „schlechten Futters“ auf den Komplementgehalt zweifellos vorhanden ist. MURATA konnte nachweisen, daß in den meisten Organen, besonders aber in den Nebennieren, der Glutathiongehalt während der Monate Juli bis Oktober, besonders aber im August, sinkt, während er in den übrigen Monaten immer gleich bleibt. Eine gesteigerte Tuberkulinempfindlichkeit im Frühjahr konnte HAMBURGER nachweisen. Durch Tierversuch ist eine deutliche Jahresschwankung der Immunisierbarkeit von Meerschweinchen mit einem Minimum im Januar bis Februar einwandfrei erwiesen (PRIGGE). Wie SEIDELL und FENGER zeigten, ist der Jodgehalt der Schilddrüse an Jahreszeiten gebunden.

Überblickt man nun die Krankheitsgruppen, die auf Grund der eingehenden Forschungen der letzten Jahre eine ausgesprochene und eindeutige Saisonbevorzugung erkennen lassen, so sind zwei besondere Gruppen festzulegen: 1. Krankheitsfälle, die einen ausgesprochenen *Sommersgipfel*, und 2. Krankheitsfälle, die einen ausgesprochenen *Winter-Frühjahrs-gipfel* aufweisen.

1. Krankheiten mit ausgesprochenem Sommersgipfel.

Besonders eindeutig in der Beeinflussung des atmosphärischen Geschehens auf krankhafte Zustände des menschlichen Organismus mit einem ausgesprochenen Sommersgipfel ist der Hitzschlag und Sonnenstich. Zum Hitzschlag kommt es dann, wenn infolge eines Mißverhältnisses zwischen Wärmeproduktion und Wärmeabgabemöglichkeit die Körpertemperatur infolge der Wärmestauung hochgetrieben wird, bis sie für den Gesamtorganismus, vor allem für das zentrale Nervensystem, schädigende Ausmaße erreicht. Die Sommerhitze, welche die Wärmeabgabe des Körpers durch Strahlung erschwert, schafft im Zusammenhang mit einem hohen Feuchtigkeitsgehalt der Luft (Schwüle) die Vorbedingungen für das Auftreten von Hitzschlag.

Beim Sonnenstich handelt es sich dagegen hauptsächlich um Strahlenschäden infolge überdosierter Insolation der unbedeckten Haut, vor allem des Kopfes und des Nackens. Strahlende Sonne ist hier als die Vorbedingung und Ursache der Schädigung anzusehen.

Sind für diese beiden Erkrankungen atmosphärische Einflüsse einwandfrei als Ursache und Krankheitsauslösung anzusehen, so ist die Deutung bei der schon lange bekannten Sommersterblichkeit der Säuglinge als Folge einer Einwirkung einer atmosphärischen Störung wesentlich schwieriger. In der bakteriologischen Ära wurde als Ursache dieser hohen Sterblichkeit eine Zersetzung und bakterielle Infektion der Nahrung durch die Sommerhitze angesehen. MEINERT, RIETSCHEL, VON FINKELSTEIN u. a. konnten aber zeigen, daß es sich hierbei um direkte Hitzeschädigungen der Kinder handelte, die in heißen, schlecht durchlüftbaren Wohnungen (Dachwohnungen) zunächst zu Wärmestauungen und dann zum Zusammenbruch der Wärmeregulation des Organismus führen, wobei der auf die verschiedensten Schäden mit Durchfall reagierende Säugling vielfach an „Cholera infantum“ (sommerlicher Brechdurchfall) erkrankt und damit zur Wärmeregulation nötiges Wasser verliert (DE RUDDER). GOTTSSTEIN behauptet neuerdings, daß der starke Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit nur bis zum Jahre 1910 den in deutschen Großstädten zu beobachten war und seitdem verschwunden ist, und daß aus diesem Grunde atmosphärische Einflüsse nicht allein verantwortlich gemacht werden können. Diese Behauptung besteht sicherlich zu Unrecht. Die Sterblichkeit der Säuglinge in den Sommermonaten ist ja gerade deshalb zurückgegangen, weil aus klarer Erkenntnis der oben dargelegten schädigenden Momente die Säuglingsfürsorge einsetzte und für bessere hygienische und diätetische Betreuung sorgte. Auch die kindlichen Toxikosen weisen einen deutlichen Jahresgang mit Gipfelbildung im Sommerhalbjahr auf.

Wie K. MINRA, SCHEUBE, NIKAIDO, NAKAGAWA zeigen konnten, hat die Beriberi-Avitaminose in Japan ebenfalls einen steilen Gipfel der Erkrankungsziffer im Juli bis September. Eine veränderte Vitaminzufuhr konnte als Ursache für diesen Gipfel nicht nachgewiesen werden, so daß in Ermangelung einer anderen Erklärung eine atmosphärische Einwirkung angenommen werden muß. Wahrscheinlich ist als wesentlich beeinflussender Faktor die bedeutend höhere Feuchtigkeit im Sommer anzusehen. SCHIMANZONO berichtet in diesem Zusammenhang von einer interessanten Beobachtung. Spinnereien in Japan besitzen vielfach zwei Abteilungen, die eigentliche Spinnerei, in der die Luft etwa 50—70 % relative Feuchtigkeit besitzt, und die Weberei, deren Luft aus technischen Gründen feucht (70—100 % relative Feuchtigkeit) erhalten wird. Die meist jugendlichen Arbeiter beider Abteilungen leben unter völlig gleichen Bedingungen. Die Beriberi-Erkrankungsziffern sind dagegen in der feuchten Weberei erheblich höher. Dieses zeigt deutlich folgende Tabelle:

		Gesamtzahl der Arbeiter	Beriberi- krank in einem Jahr	Erkrankte %	Relative Feuchtigkeit %
Kyoto	{ Spinnerei . .	805	127	16	50— 70
	{ Weberei . . .	538	117	22	70—100
Wakayama	{ Spinnerei . .	324	2	0,6	48— 52
	{ Weberei . . .	195	18	9,2	85— 95

Einen außerordentlich steilen Sommergipfel zeigt die Poliomyelitis anterior acuta (s. Abb. 1), auf die später nochmals zurückgekommen

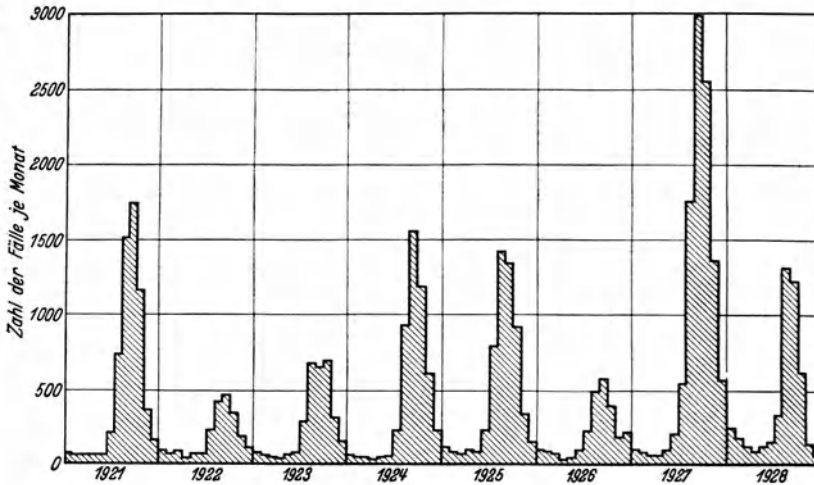


Abb. 1. Sommergipfel der Poliomyelitis der Jahre 1921—1928 in den Vereinigten Staaten nach den monatlichen Erkrankungsziifern. (Aus Epidem. Monatsber. d. Hygiensektion d. Völkerbundes Nr. 122.)

wird. Auch die infektiösen Darmkatarrhe, besonders Typhus und Paratyphuserkrankungen, haben einen ausgesprochenen Sommergipfel.

2. Krankheiten mit ausgesprochenem Winter-Frühjahrgipfel.

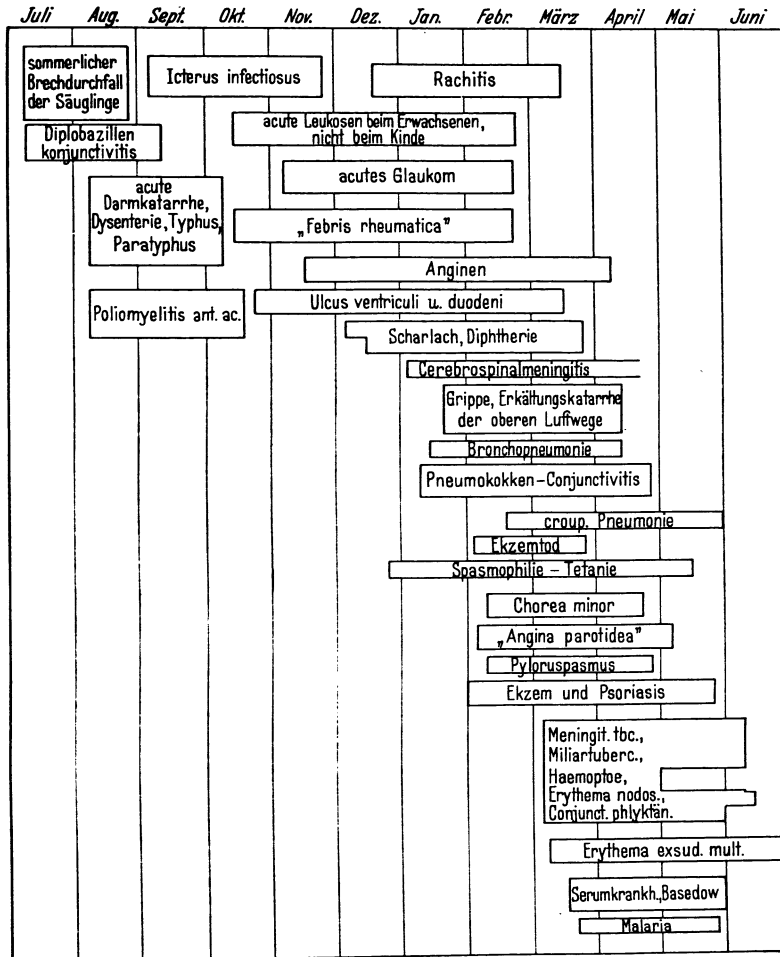
Wir kommen jetzt zu den Krankheiten mit deutlichem *Winter-Frühjahrgipfel*. Allgemein bekannt ist die Frühjahrsämigkeit. HELLRACH spricht in seinen „geopsychischen Erscheinungen“ von einer Frühlingskrise, die für die nördliche Halbkugel zwischen dem 35. und 60. Breitengrad in die Monate April bis Mai und Juni fällt. Die Selbstmorde, Verbrechen und Psychosen zeigen in diesen Monaten einen Hochstand ihrer Jahreskurve. So konnte auch OBERMÜLLER bei einer statistischen Untersuchung über den Selbstmord bei Jugendlichen in Baden ein deutliches Maximum im April und ein sekundäres im Juli bis August nachweisen. Ebenso stellte GRUHLE einen ganz enormen Anstieg der Selbstmorde im März fest (s. auch HOPMANN).

Die Gesamtmortalität weist in allen Kulturländern der nördlichen gemäßigten Zone im Spätwinter und beginnenden Frühling einen deutlichen Anstieg auf. Als Beispiel führe ich eine Tabelle an, die RÖSLE für die Zahl der Sterbefälle im Deutschen Reich auf je 1000 der mittleren Bevölkerung und Jahr aufgestellt hat.

	Jahresmittel	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
1923	13,90	16,69	17,37	16,64	14,99	13,67	12,69	13,16	11,95	12,35	11,79	12,19	13,57
1924	12,22	14,26	13,98	14,67	13,58	12,31	11,18	10,84	10,80	10,47	10,47	11,58	12,29

Wie die Mortalität, so zeigt auch die Gesamtmorbidität einen ganz erheblichen Anstieg in der Zeit des ausgehenden Winters und des beginnenden Frühling.

Tabelle 1. Regelmäßige Saisongipfel für die nördliche gemäßigte Zone (DE RUDDER). Als „Gipfelmonate“ sind annähernd die Monate zwischen den beiden um das Maximum liegenden Wendepunkten der Kurve angegeben.



Die obenstehende Tabelle führt alle Krankheiten an, für die eine Saisongebundenheit nach dem heutigen Standpunkt der Forschung eindeutig zu beobachten ist. Auf die einzelnen Krankheiten soll später noch eingegangen werden, da die Deutung dieser Saisongebundenheit an atmosphärische Erscheinungen heute noch schwierig ist, aber durch verschiedene Erkenntnisse, die die Forschungen der letzten Jahre uns gezeigt haben, in etwa möglich ist.

Klimatologisch im wesentlichen geklärt ist bis heute von den Winter-Frühjahrskrankheiten eigentlich nur die Häufung von Rachitis-Erkrankungsfällen im Frühjahr. Wir wissen heute, daß Rachitis gehäuft auftritt, wenn der zwischen 297—313 $\mu\mu$ liegende antirachitisch wirksame Ultraviolettanteil der Sonnenstrahlung („Dornstrahlung“) fehlt, sofern nicht andere, durch Strahlung aktivierte Stoffe (Vitasterine) mit der Nahrung aufgenommen werden (DE RUDDER). Ein Beweis für die Richtigkeit

dieser Behauptung sind die Erfolge nach Anwendung der „künstlichen Höhensonne“, wie sie HULDSCHINSKY mitteilen konnte und die von HESS angestellten Untersuchungen über den bei Rachitis wirksamen Strahlenbereich.

Abb. 2 zeigt die jahreszeitlichen und täglichen Schwankungen im antirachitischen Bezirk des Sonnenspektrums nach HESS und STEPP-GYÖRGY. Auch BREMER führt an Hand der Untersuchung einer Rachitis-

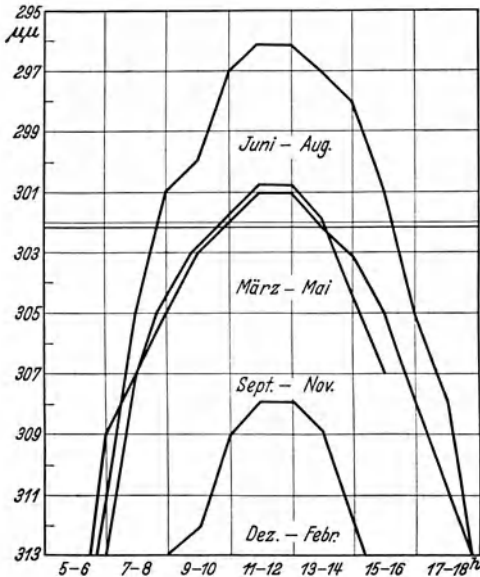


Abb. 2. Jahreszeitliche und tägliche Schwankungen im „antirachitischen“ Bezirk des Sonnenspektrums. (Nach A. F. HESS und STEPP-GYÖRGY.)

endemie im westfälischen Industriebezirk die Erkrankung auf einen extremen Mangel an ultravioletten Strahlen zurück. Wie oben schon dargestellt, absorbiert ja die in Industriegegenden mit allen möglichen Gasen und Staubteilen geschwängerte Luft gerade die ultravioletten Strahlen außerordentlich stark.

Auch einige Hauterkrankungen sind eindeutig saisongebunden. Das Licht ist im Frühjahr und Sommer reicher an biologisch wirksamen Strahlen, infolgedessen findet man Lichtüberempfindlichkeitserkrankungen, wie Eczema solare oder Hydro vacciniforme im Frühjahr und Sommer viel häufiger als im Winter. Schwieriger sind andere Hautkrankheiten, wie die Psoriasis,

die deutliche saisonmäßige Schwankungen aufweist, in der Abhängigkeit dieser Saisongebundenheit von der Atmosphäre zu klären, aus dem einfachen Grunde, weil ihre Ätiologie noch absolut ungeklärt ist.

3. Pseudosaisonerkrankungen.

Es ist noch eine weitere Schwierigkeit vorhanden in der Erkennung und Beurteilung der Jahreszeitengipfel. Manche Erkrankungen machen den Eindruck einer Saisongebundenheit, aber es handelt sich nicht bei ihnen um eine echte Jahreszeitenhäufung, sondern um eine *Pseudo-saisongebundenheit*. Sich Jahr für Jahr wiederholende Bevölkerungsbewegungen, Feste, Märkte, Ferien, Wallfahrten usw. können durch einfache Veränderungen der Lebensgewohnheiten oder Übertragungsverhältnisse echte Saisonkrankheiten vortäuschen (so z. B. die jährlich immer wiederkehrende Choleraepidemie der Mekka-Pilgerzüge). GYÖRGY konnte zeigen, daß die in Rußland zu Ende des letzten Jahrhunderts beobachteten Frühjahrshäufungen von Hemeralopie und Xerophthalmie auf die um Ostern einsetzende Fastenzeit mit ihrer an A-Vitamin extrem armen Ernährung zurückzuführen ist. Auch die Zuckerkrätze bei den Arbeitern der Zuckerfabriken, die nur während der kurzen Kampagne beschäftigt werden, wie auch das Ekzem bei Konservenarbeiterinnen

zeigt einen Pseudosommergipfel. *Ulcus serpens* ist ebenso eine unechte Saisonkrankheit mit einem Gipfel zur Zeit der Erntearbeit.

So muß nun festgestellt werden, daß die jahreszeitlichen Schwankungen in der Empfänglichkeit und Empfindlichkeit des Organismus durch verschiedene Ursachen bedingt sein können.

In erster Linie sind hier die meteorologischen Einflüsse zu nennen. Wie schon oben dargestellt, kann jedes meteorologische Element als solches oder aber mehrere oder alle in ihrer Komplexwirkung der auslösende Faktor sein. Ein Teil dieser Faktoren ist die Ursache vermehrter Domestikation mit ihren sekundären, immunitätsvermindernden Einflüssen (anhaltendes schlechtes Wetter, Winterkälte), welcher ein erheblicher Einfluß auf Anfälligkeit und Seuchenverbreitung zuzuschreiben ist.

In zweiter Linie können jahreszeitliche Verschiedenheiten in der Funktion der endokrinen Drüsen die Saisongebundenheit bedingen. Diese können allerdings, wie weiter unten noch gezeigt werden kann, von gewissen exogenen Faktoren (Vitaminmangel, mangelnde Bestrahlung usw.) abhängig sein. Hierin gehört auch mehr oder weniger die allgemeine Disposition, in der der Organismus sich augenblicklich befindet.

In dritter Linie können jahreszeitliche Schwankungen in der Zusammensetzung der Nahrung einen Einfluß auf jahreszeitliche Häufung von Krankheitsfällen haben (die gegen Ende des Winters und Beginn des Frühjahrs durch den Mangel an frischem Obst und Gemüse anders eingestellte Ernährung, durch Stallfütterung der Kühe usw.).

Weiterhin ist zu sagen, daß für die Auswirkung eines Jahreszeitengipfels nicht immer der Grund in der Jahreszeit selbst gesucht werden muß. DE RUDDER hat als erster den Begriff der „*Änderung*“ geprägt:

„Eine Jahreszeit kann wirken durch ihre klimatische Eigenart; sie kann aber auch wirken, indem sie den Organismus zu dauernder Neueinstellung zwingt, wobei er gelegentlich an die Grenzen seiner Anpassungsfähigkeit gelangt.“

Eine Deutung dieser Vorgänge ist durch die

IV. Bioklimatik der Dornstrahlung

etwa möglich. Durch den winterlichen Mangel an Ultraviolettstrahlen kommt es auf dem Wege der Inaktivität gewisser Biosterine zu regressiven Veränderungen am Knochensystem, mit Absinken der Serumphosphate. STETTNER konnte diese regressiven Veränderungen im Röntgenbild des Knochensystems gesunder Kinder nachweisen. Oben habe ich schon erwähnt, daß im Winter ein Absinken der Serumphosphate stattfindet. Es kommt als Auswirkung dieser winterlichen Wachstumsruhe zur Rachitis beim Säugling und Kleinkind.

Mit der Rückkehr der Dornstrahlung nach dem Wintersolstitium setzt dann die Aktivierung der Biosterine ein. Es kommt zu Mineralverschiebungen mit Ansteigen der Serumphosphate, zum Wiedereinsetzen des Knochenwachstums und Heilungsvorgängen der Rachitis (DE RUDDER).

Bei diesen geschilderten Frühjahrswirkungen (hierher gehören auch die auf S. 13f. erwähnten Erscheinungen) ist es wohl die Dornstrahlung, aber nicht als Quantität, sondern die Änderung ist maßgebend, ihre Wiederkehr nach der Ultraviolett nacht des Winters (im Sommer ist die Dornstrahlung ja noch viel stärker, und doch sind alle Frühjahrswirkungen zu Ende). Diese Frühjahrswirkungen entstehen gar nicht durch

eine klimatische Eigenart des Frühjahrs, sondern sie entstehen vielmehr ausschließlich durch den Gegensatz Winter — Frühjahr (DE RUDDER).

KÜHNAU weist besonders darauf hin, daß die Mortalität *aller* Vitaminmangelkrankheiten im biologischen Frühjahr ein Maximum aufweist.

IPPEN, FERDINAND und DÉMOLE konnten nun aber zeigen, daß beim Vitamin C im Frühjahr noch kein Ausgleich des winterlichen Vitaminmangels beginnt, sondern daß im Frühjahr ein deutlicher Vitamin-C-Mangel nachzuweisen ist, der sogar stärker ist als im Winter. Erst gegen Ende des Frühlings verschwindet dieser Vitaminmangel wieder (Untersuchungen FERDINANDS an der Frauen- und Kuhmilch). DÉMOLE führt auf diesen fast vollkommenen Vitamin-C-Mangel die Frühjahrsämie zurück. Auch die Gipfelbildung bei den Skorbutepidemien im Frühjahr sollen nach ihm hierdurch bedingt sein. Er trat den Beweis an, indem er zeigen konnte, daß nach Vitamin-C-Zufuhr bei beiden Erkrankungen rasche Heilung zu sehen war.

Vitaminmangel oder auch nur eine Hypovitaminose setzt aber, wie in vielen Untersuchungen gezeigt werden konnte, die natürliche Resistenz des Organismus herab. Nach MAZÉ hat die Milch vitaminarm ernährter Kühe weniger bactericide Kräfte als die von vitaminreich ernährten Tieren. Vitaminmangel erleichtert das Angehen von Infektionen und erzeugt schwerere Krankheitszustände als unter den gleichen Bedingungen bei genügendem Vitaminangebot (ABELS, LEICHENTRITT, ZIELASKOWSKI, YUKITAKA). Auch die Immunkörperbildung steht mit dem Vitamin Gehalt der Nahrung in Zusammenhang (BLACKBERG, LOEW, WERKMANN). Die Anaphylaxie wird durch Vitaminreichtum abgeschwächt (SERENI), Vitaminmangel setzt die Resistenz der Tiere gegen eigentliche Vergiftungen mit anorganischen und organischen Giften herab (GROS, HUNT, SAIKI, SMITH, VERCELLANA). MADSEN konnte in diesem Zusammenhang berichten, daß eindeutige jahreszeitliche Schwankungen in der Toxinwirkung und in der Fähigkeit Antitoxine zu bilden, vorhanden sind, die mit den Schwankungen der Vitaminaufnahme konform gehen.

Sehen wir so, daß der Dornstrahlung, von der ja letzten Endes auch der Vitamingehalt der Nahrung abhängig ist, ein sehr wesentlicher Einfluß auf die jahreszeitlichen Schwankungen im Krankheitsgeschehen zuzuschreiben ist, so kommen aber noch andere Faktoren hinzu, welche die weitere Deutung sehr erschweren.

Da die meisten Epidemien einen jahreszeitlichen Gipfel aufweisen (so die infektiösen Darmerkrankungen, wie Typhus, Paratyphus und Ruhr, wie auch Diphtherie, Masern, Keuchhusten usw.), der, wie Abb. 3 zeigt, außerordentlich hoch sein kann, hat man schon früher versucht noch andere Klimafaktoren hierfür verantwortlich zu machen. Ich erinnere nur an die heute noch sehr umstrittene Frage der Bedeutung der BRÜCKNERSCHEN *Klimaperioden* für die Epidemiologie. WOLTER glaubt, daß diese die letzten großen Diphtherieepidemien in Europa wesentlich beeinflußt haben, ebenso die Encephalitisepidemie in Holland und Poliomyelitisepidemie in Amerika.

Andere Forscher (SCHANZ, FACHINI) lehnen diesen Einfluß ab. DE RUDDER glaubt, daß der klimatologische Begriff der BRÜCKNERSCHEN Perioden so unsicher ist, daß von vornherein jeder Versuch seiner Anwendung auf epidemiologischem Gebiete aussichtslos ist.

Auch die Schwankungen des *Grundwasserspiegels* und die dadurch geänderten Wasserversorgungsverhältnisse werden immer wieder im Zusammenhang mit Seuchenerstehungen gebracht (KAISER, MÜLLER). Die Grundwassertheorie von PETTENKOFER und seiner Schule ist aber heute auch noch ein sehr umstrittenes Gebiet. Eindeutige Zusammenhänge können noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Letzten Endes steht ja auch bei diesen Erscheinungen das kosmische Geschehen,

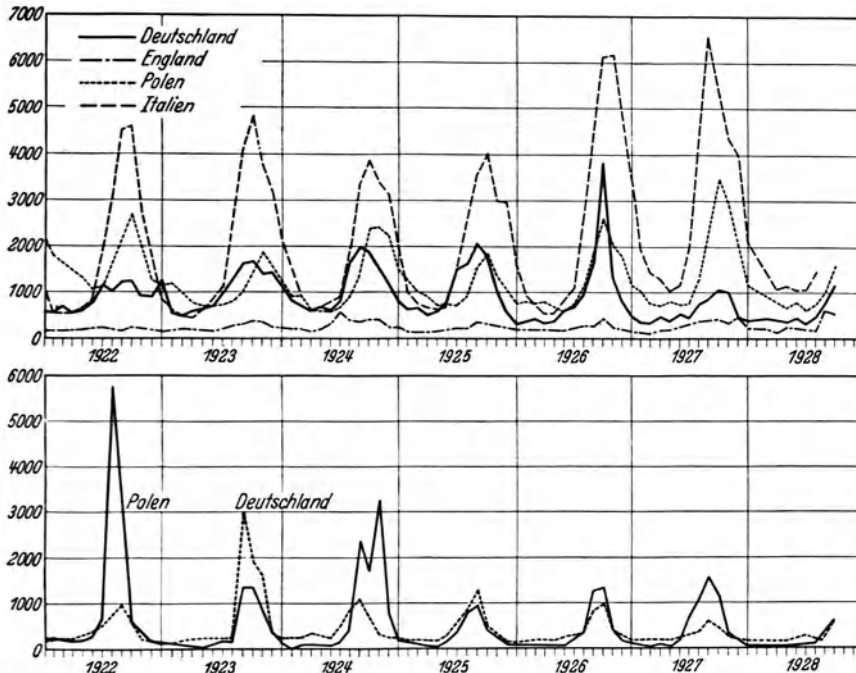


Abb. 3. Sommergipfel der Ruhrerkrankungen der Jahre 1922—1928 nach den vierwöchentlich gemeldeten Erkrankungsziffern in Deutschland und Polen. (Nach Epidem. Monatsber. d. Hygienesektion d. Völkerbundes Nr. 122.)

wenn auch nur indirekt, als Ursache im Vordergrund (starke Trockenheit, bzw. starke Regenfälle können den Grundwasserspiegel ändern). Neuerdings glauben PETERS und GLEITMANN, daß doch eine Einwirkung des Grundwasserspiegels auf die Gipfelbildung in den jahreszeitlichen Schwankungen der Seuchen vorhanden ist (Sommergipfel der Ruhr). Nicht zu vergessen ist, daß eine sehr wesentliche Beeinflussung der Seuchen auch von den Lebens- und Fortpflanzungsbedingungen der pathogenen Organismen, wie oben schon einmal kurz angedeutet wurde, abhängig ist. Weitgehend untersucht ist dieses Verhalten bei der Malaria. SEIFFERT konnte zeigen, daß als wesentliche Ursache für die außerordentlich starke Malariaepidemie 1934—1935 in Ceylon in der in dieser Zeit fast völligen Austrocknung sonst raschfließender Flüsse zu suchen ist. Die Südspitze Ceylons wurde von der Epidemie verschont, hier gingen zu dieser Zeit starke Regen nieder. (WEYER konnte ähnliche Verhältnisse an Hand des Verlaufes der Malaria in Ostfriesland 1932—1933 nachweisen.) (Ebenso: MARTINI, TAUBNER, GRUNSKÉ.)

Überblicken wir nun alle diese Faktoren, die eine jahreszeitliche Schwankung der epidemischen Erkrankungen neben anderen Einwirkungen

verursachen können, so müssen wir erkennen, daß ja letzten Endes der Vitamingehalt der Nahrung, Mikroben- und Parasitenflora und der Grundwasserspiegel weitgehend abhängig sind von Klima und Witterung.

Nun sind in letzter Zeit noch neuere Untersuchungen angestellt worden, die ein weiteres Licht werfen auf die Beziehungen des kosmischen Geschehens zum normalen und pathologischen Ablauf der physiologischen Funktionen des Organismus.

FINDLEY und DAREY konnten zeigen, daß die Gelbfieberepidemien meist zu Zeiten auftreten, wo Sonnenfleckenminima zu beobachten sind. GIEL konnte für Malariaepidemien ähnliches nachweisen: 1860—1934 fielen die Malariaepidemien mit Maxima oder Minima der Sonnenfleckenzahlen zusammen. Eine gleiche Abhängigkeit berichtet HORNING von der Poliomyelitis acuta anterior. DÜLL beobachtete an einem sehr großen Material von Todesfällen, daß an und nach Tagen mit starken Störungen des erdmagnetischen Feldes eine deutliche Erhöhung der Sterbeziffer zu verzeichnen ist. Er glaubt, daß die allgemeine Ursache aller trophosphärischen Umwälzungen Eruptionen auf der Sonnenoberfläche sind.

V. Meteorotrope Krankheiten ohne Saisongebundenheit.

An Hand der bisher angestellten Betrachtungen können wir sagen, daß eine ganze Reihe von Krankheiten einen ausgesprochenen jahreszeitlich bedingten Verlauf zeigen, und daß auf Grund der bisherigen Forschung meist hierfür meteorologische und klimatologische Ursachen vorhanden sind. DE RUDDER nennt diese Erkrankungen *meteorotrope Krankheiten*.

1. Gruppenbildung von Krankheiten.

Nun gibt es aber Krankheiten, die unabhängig von jahreszeitlichen Schwankungen von Zeit zu Zeit gehäuft auftreten und so eine sogenannte *Gruppenbildung* aufweisen. Diese Gruppenbildung ist bei manchen Krankheiten derartig eindrucksvoll, daß die Annahme eines Einflusses von Witterungsfaktoren sich geradezu aufdrängt. Am schärfsten heben sich Gruppen gleichartiger Krankheitsfälle, in denen die Erkrankungstermine für mehrere Fälle sich auf einen oder wenige Tage zusammendrängen, bei jenen Krankheiten heraus, welche im ganzen nicht sehr häufig vorkommen.

LÖFFLER und LAUBER konnten zeigen, daß in Wien in den Jahren 1927 und 1928 das akute Glaukom ein deutlich gruppenweises Auftreten aufwies. Folgende Tabelle zeigt sehr klar diese Gruppenbildung.

Tabelle 2.

Monat	Erkrankungen 1927	Erkrankungen 1928
Januar . . .	10.—17., 18., 19.—27.	5.—9., 10.—23., 24., 24.—30.
Februar . . .	17., 18.—28	2., 25.
März	5.	5., 6. 7., 7.—15., 20.
April	1., 17., 24.	20., 21., 23.
Mai	10., 19.—30., 31.	2., 8., 8., 8.—16.
Juni	4., 10.—20., 21.—30.	4., 9.
Juli	2.—6., 6.—25., 28.	6., 8.—23., 24., 24., 25.
August	27., 27., 28., 28.—30.	17., 18., 19., 19.
September . .	8., 9.—11., 12—19., 21.	19., 20.
Oktober . . .	2., 13.	11., 12., 12., 12., 12.
November . .	11., 11., 11.—26.	8.—15., 16.
Dezember . .	5.	3., 5., 17., 20., 26., 30.

Es handelt sich hier nicht um Erkrankungsdaten um die Gruppenbildung herum, sondern um die Daten aller akuten Glaukomefälle der Wiener Kliniken und Spitäler. Da das akute Glaukom keine Infektionskrankheit darstellt, ist dieses Beispiel für die Abhängigkeit der Erkrankung vom kosmischen Geschehen sehr beweisend. Denn soweit es sich um infektiöse Krankheiten handelt, könnte man zur Not immer noch annehmen, daß unbeobachtete Beziehungen zwischen den Bewohnern einer Stadt Anlaß zu gleichzeitigen Erkrankungen mehrerer Personen führen könnten (DE RUDDER). DE RUDDER konnte außerdem zeigen, daß an verschiedenen Orten eines kleinen Gebietes akuter Kehlkopfcroup zu gleichen Tagen auftrat. Außerdem konnte DE RUDDER von einem ungemein sinnfälligen zeitlichen Zusammentreffen sämtlicher Ek-lampsiefälle Münchens mit Crouperkrankungsfällen in München berichten. Er konnte so zeigen, daß eine zeitliche Koinzidenz einiger Krankheiten in Form von Gruppenbildung in einer den Zufall erheblich überschreitenden Weise vorhanden ist. Diese zeitliche Koinzidenz war sogar für Landstriche bis zu mehreren hundert Kilometern Ausdehnung vorhanden, wodurch örtliche Wetterfaktore als auslösende Ursache stark in den Hintergrund traten, vielmehr in erster Linie meteorische Vorgänge größten Stiles wahrscheinlich dafür verantwortlich gemacht werden mußten.

2. Frontendurchzüge als krankheitsauslösende Ursache.

RÖSSLE war es aufgefallen, daß in Basel die allgemeine Sterblichkeit, gemessen am Sektionsmaterial, außerordentlich starke Schwankungen aufwies, so daß auch hier eine Gruppenbildung vorhanden war, und daß dadurch der Gedanke sich nicht abweisen ließ, es möchte am tödlichen Ausgang einer Krankheit, wenigstens in bezug auf den Zeitpunkt des endgültigen Versagens des Organismus, ein bei bedrohtem Leben wirksamer äußerer Faktor sich geltend machen. Die stoßweisen Schübe der Mortalität konnte er dann auch in Berlin beobachten. Da er in Basel feststellen konnte, daß die Zahl der Sektionen, besonders an Tagen, die auf einen Tag mit Föhnneinbruch folgten, eine deutliche Erhöhung aufwies, glaubte er, daß auch in Berlin, wo ja Witterungsumschläge meist nicht so eindrucksvoll sind wie in Basel, die Sterblichkeitszahl mit Witterungseinflüssen in Zusammenhang zu bringen ist. Auf Veranlassung meines verehrten Lehrers, Prof. RÖSSLE, habe ich dann an Hand von 16382 Sektionsfällen versucht, eine meteorologische Beeinflussung der Schwankungen der Sterblichkeitszahl herauszuarbeiten. Ich habe nicht nur das Material der Prosektur des Charité-Krankenhauses Berlin verwertet, sondern auch das Material der beiden anderen großen Berliner städtischen Prosekturen, des Rudolf-Virchow-Krankenhauses und des Horst-Wessel-Krankenhauses.

Ich versuchte nun mit Hilfe der Ergebnisse der meteorologischen Beobachtungen in Potsdam, zwischen den Schwankungen der einzelnen Witterungsfaktoren, und zwar denen von Luftdruck, Lufttemperatur, Dampfspannung, relativer Feuchtigkeit, Richtung und Stärke des Windes, Bewölkung und Niederschlägen einerseits und den täglichen Schwankungen der Sterbezahlen andererseits Beziehungen zu finden. Für die Jahre 1927—1929 fertigte ich für jedes einzelne Element aus den

Ergebnissen der täglichen Messung Kurven an, in die ich dann die tägliche Sterbezahl übertrug. Wie STRUPPLER, der unabhängig von mir ähnliche Untersuchungen am Material des Krankenhauses München-Schwabing anstellte, mußte ich diesen Versuch bald aufgeben, da sich keine gesetzmäßige Abhängigkeit der Sterbezahl von irgendeinem dieser Elemente feststellen ließ.

Inzwischen veröffentlichte DE RUDDER eine Arbeit über den Zusammenhang von Durchzügen atmosphärischer Unstetigkeitsschichten mit dem Auftreten von Kehlkopfcroup. Diese Unstetigkeitsschichten in ihrer Bedeutung für die Wetterkurven sind in ihren Einzelheiten erst nach Einführung der Luftkörperanschauung durch die Forschungen von BJERKENES und seiner Schule erkannt worden. Zur Erläuterung dieser Luftkörperanschauung halte ich mich im folgenden — vielfach wörtlich — an die Darstellung von DE RUDDER.

3. Meteorologische Grundlagen.

Wir wissen heute, daß die Luftmassen unseres Gebietes aus verschiedenen, wohl charakterisierten Luftkörpern bestehen. Diese Luftkörper unterscheiden sich untereinander weitgehend in ihren physikalischen Eigenschaften. Ganze Gruppen meteorologischer Messungen sind damit unter diesem höheren Begriff vereinbar. Diese Eigenschaften wechseln nämlich je nach der Herkunft des betreffenden Luftkörpers (polar, tropisch), sowie auch nach dem Alter desselben, d. h. nach der Zeit, die der Luftkörper bereits über einer Gegend lagert. Nun wechselt durch die dauernden Verlagerungen von Luftmassen über der Erde sehr häufig der einzelne über einem Ort gelegene Luftkörper. Mit jedem solchen Wechsel gelangt der Ort also aus einem meteorischen Milieu in ein erheblich anderes, von dem bisherigen verschiedenes.

Weiterhin aber interessieren ganz besonders meteorische Gebilde, die wir erst mit Einführung dieser Luftkörperanschauung kennengelernt haben, die *atmosphärischen Unstetigkeitsschichten*. Es sind das ganz allgemein die Grenzsichten, in denen zwei Luftkörper aneinanderstoßen. An dieser Grenze erfolgt nämlich keine gleichmäßige Mischung der beiden anstoßenden Luftkörper, sondern es bildet sich ganz analog sonstigen Grenzflächen verschiedener aneinander grenzender Medien, eine Schicht mit ganz besonderen physikalischen Verhältnissen der angrenzenden Luftmassen. Mit der Verlagerung von Luftkörpern verlagern sich auch diese Unstetigkeitsschichten, sie ziehen über Orte und Länder hinweg. Dieser Wegzug ist meist aus den meteorologischen Elementen, eventuell unter Zuhilfenahme der einschlägigen Wetterkarten, abzulesen (DE RUDDER).

Da diese atmosphärischen Gebilde für die Auslösung von Krankheitsvorgängen und für die Beeinflussung der Sterblichkeitszahl eine entscheidende Rolle spielen, mögen sie in den wesentlichsten Zügen im nachfolgenden dargestellt werden.

Die Troposphäre stellt die unterste noch unter der Einwirkung der Erdoberflächenstrahlung stehende Luftschicht dar, welche sich, in den verschiedenen Zonen verschieden, etwa 8—11 km hoch erstreckt. Die Vorgänge in ihr sind für unsere nördliche gemäßigte Zone ganz besonders bestimmt durch Phänomene, welche sich an der Grenzfläche zweier Luftströmungen abspielen. Im Norden strömt sogenannte Polarluft von

Ost nach West — also gegen die Rotationsrichtung der Erde. Südlich davon, in der gemäßigten Zone und am Nordrand der subtropischen Zone, strömt sogenannte Tropikluft von West nach Ost — also in Richtung der Erdrotation.

Die beiden Luftarten („Luftkörper“) unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der entgegengesetzten Strömungsrichtung, sondern sie sind vor allem auch physikalisch sehr weitgehend voneinander verschieden. In der folgenden Tabelle sind einige wesentliche Unterschiede kurz zusammengestellt.

Tabelle 3.

Polarluft	Tropikluft
Kälter als die Unterlage. Instabil geschichtet. Spärlicher Gehalt an <i>kleinen</i> „Kernen“ ¹ . Durchsichtig. Relativ trocken. Diatherman ² . Stark durchlässig für kurzwellige Strahlung.	Bodengekühlt, sonst warm. Stabil geschichtet. Reichlicher Gehalt an <i>größeren</i> „Kernen“. Stark opak. Relativ feucht. Schlechter diatherman. Schwach durchlässig für kurzwellige Strahlung.
Geringer Ionengehalt. Schwach elektrisch geladen.	Starker Ionengehalt. Stark elektrisch geladen.

Diese Unterschiede führen dazu, daß an der etwa senkrecht zur Erdoberfläche verlaufenden Grenzschicht beider Luftkörper keine Mischung derselben eintritt, sondern daß sich die warme Tropikluft und die kalte Polarluft in einer scharfen „Diskontinuitätsfläche“, der *Polarfront*, berühren. Diese Grenzfläche, die natürlich nicht als mathematische Fläche, sondern als „Unstetigkeitsschicht“ bestimmter Dicke zu denken ist, verhält sich nun etwa so wie eine elastische Membran, d. h. sie gibt Drückkräften nach jeder Richtung nach, erleidet Vorbauchungen und Einbuchtungen. Nun müssen an einer solchen Grenze nach HELMHOLTZ Wellenbewegungen auftreten, d. h. etwa ein abwechselndes Vordrängen und Zurückgedrängtwerden der Polarluft. Nach heute allgemein anerkannter Auffassung (vor allem auf Grund der Untersuchungen der norwegischen Meteorologenschule BJERKENES, SOLBERG, BERGERON u. a.) bilden diese *Wellen* der *Polarfront* die *Kerne für die bekannten Depressionen* (Zyklonen, Tiefdruckgebiete).

In der Abb. 4 ist ein solches von der Tropikluft vorgetriebenes Wellental dargestellt, und zwar zunächst auf dem Horizontalschnitt, d. h. so, wie das Gebilde auf der Erde liegt. Das ganze Gebilde stellt ein Tiefdruckgebiet, eine Depression oder Zyklone, dar.

Im Zentrum haben wir Tropikluft, welche auf der Vorderseite (rechts) die Polarluft vor sich her stößt. Diese letztere gerät in die übrige Strömungsrichtung der Polarluft und wird auf diese Weise im Gegensinne des Uhrzeigers in Rotation versetzt (Windrichtung). Die Rotation kann sogar durch Wirbelbildung zur Abschnürung des ganzen Gebildes führen.

¹ „Kerne“ sind kleine, nicht gasförmige Teilchen, die der Luft beigemischt sind und für die „Sichtigkeit“ sowohl wie für die elektrischen Eigenschaften eine große Rolle spielen.

² In hohem Maße durchlässig für Wärmestrahlung, ohne dieselbe nennenswert zu absorbieren.

Auf der Rückseite des Warmkernes (links) drückt die schwere Polarluft nach. So zieht das ganze Gebilde von West nach Ost über die Erde (von Sonderfällen abgesehen). Auf der Vorderseite treten also alle von der Zyklone überschrittenen Orte plötzlich aus der kalten kontinentalen Polarluft in die warme Tropikluft über, das Thermometer steigt, das Barometer fällt. Wenn wir von täglichen Wetterkarten absehen, so können wir also aus dem örtlichen Gang von Temperatur und Barometerstand allein in vielen Fällen schließen, daß ein „Luftkörperwechsel“ stattgefunden

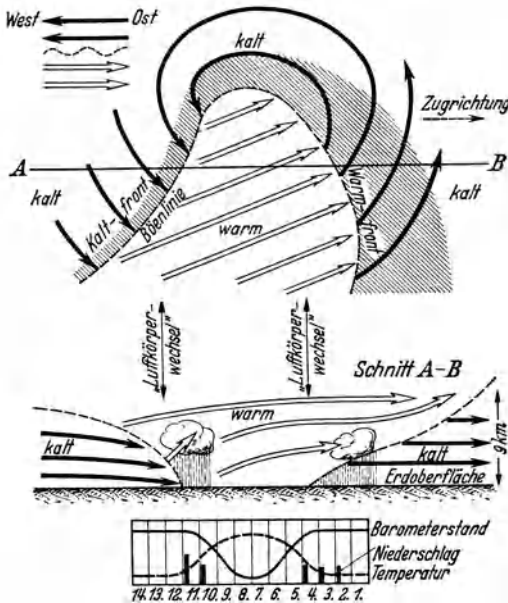


Abb. 4.

hat, daß die „Warmfront“ einer Depression den Ort passiert hat. Mit diesem Luftkörperwechsel erfolgt, wenn wir uns an die physikalischen Unterschiede beider Luftarten erinnern, ein plötzlicher Wechsel des gesamten meteorischen Milieus, welcher alle Lebewesen des passierten Ortes trifft.

Das Umgekehrte erfolgte auf der Rückseite, der „Kaltfront“, der Depression¹.

Sobald die hier vorhandene Diskontinuitätsfläche den Ort passiert, erfolgt eine Luftkörperwechsel im Gegensinne, ein plötzlicher Übergang von der Tropik- in die Polarluft: das Thermometer fällt, das Barometer steigt. Der Ort rückt aus dem warmen Sektor der Zyklone in die aus polaren

Luftmassen gebildete Antizyklone ein. Wieder können wir aus diesem Verlauf der Elemente auf einen Wechsel im meteorischen Milieu schließen.

Da an den beiden Grenzflächen sich noch andere, oft sehr charakteristische Vorgänge abspielen, aus denen wir manche Schlüsse ziehen können, sei hier noch einiges angefügt.

Legen wir, wie in der Abbildung gezeichnet, einen Schnitt AB senkrecht zur Erdoberfläche durch die Depression, so sehen wir an der Vorderseite die warme Tropikluft in die Polarluft aufsteigen. Erstere kommt damit in Höhen niedrigen Druckes, sie muß sich abkühlen, ihr Sättigungsdefizit sinkt, und, da sie sehr wasserdampfreich war, erfolgt Wolkenbildung (Schichtwolken, Stratuswolken), eventuell fällt der sogenannte Aufgleitregen.

Auf der Rückseite pflügt sich die mit großer Geschwindigkeit und Gewalt nachstürzende Polarluft unter die Tropikluft, stößt diese gewaltsam in die Höhe, es erfolgt aus analogen Gründen Bildung von Haufenwolken (Kumuluswolken), Gewitterwolken, vielfach böenartiger Regen oder Schneefall, eventuell Neigung zu böigem Gewitter. Wegen dieser

¹ „Kaltfront“ wolle nicht mit „Polarfront“ verwechselt werden, von der sie nur einen Teil darstellt, wie aus vorstehenden Erörterungen ersichtlich.

Erscheinungen spricht man von der Kaltfront auch als der Böenfront. (Böen sind stoßweise und mit hoher Geschwindigkeit erfolgende Winde.)

Das gesamte Niederschlagsfeld der Zyklone ist im Schema schraffiert gezeichnet.

Folgende Übersicht faßt das Gesagte zusammen:

<i>Zyklone (Depression)</i>	
<i>Vorderseite (Warmfront)</i>	<i>Rückseite (Kaltfront)</i>
Thermometer steigt	Thermometer fällt
Barometer fällt	Barometer steigt
Schichtwolken (Stratus)	Haufenwolken (Kumulus, Gewitterwolken)
„Aufgleitregen“ (Schneefall)	„Böenfront“: Böen — Böengewitter — Böenregen — Schneeböen — Schauerregen

Wir sahen in dem Frontenschema, daß die mit Wucht auf der Rückseite einer Cyclone nachdrängenden Polarluftmassen die Tropikluft

unterpflügen und sie teilweise vom Erdboden abheben. Nicht selten erfolgt bis zur Ankunft der Zyklone über dem Kontinent dieser Vorgang in solchem Ausmaße, daß der gesamte Warmluftkern der Zyklone als *Warmluftshale* vom Erdboden abgehoben wird und darunter die Polarluftmassen der Vorder- und Rückseite zusammenstoßen, ein Vorgang, der in der Meteorologie als „*Okklusion einer Zyklone*“ geläufig ist.

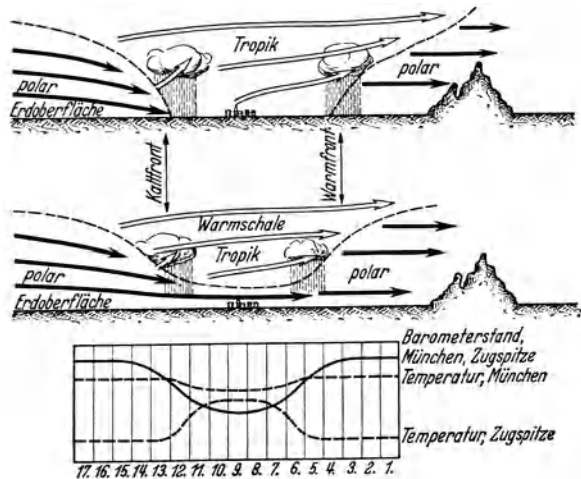


Abb. 5.

Abb. 5 soll diese Erscheinung schematisch versinnbildlichen. Auf der Erdoberfläche erfolgt dann, sofern die Polarluft die Vorderseite von jener der Rückseite nicht stärker verschieden ist, keinerlei Luftkörperwechsel und dementsprechend bleibt die Temperaturänderung hier aus, bzw. erfolgt sie aus noch zu besprechenden Gründen unter Umständen sogar im Gegensinne. Nur der Druckfall und vorübergehende Bewölkung ist natürlich zu beobachten, da die Warmluftshale über der Erdoberfläche in weiter Ausdehnung oft über ganze Länder wegzieht. In solchen Fällen sind die Zyklonenfronten also sozusagen in die Lüfte gehoben, und man trifft sie sehr häufig dann noch auf Bergstationen; dann aber gelingt eine Analyse von Vorgängen oft erstaunlich einfach, wenn man Messungen aus größerer Höhe heranziehen kann; solche stehen z. B. für München in selten günstiger Weise zur Verfügung in den Messungen des relativ nahen Observatoriums auf dem Zugspitzengipfel (3000 m ü. d. M.), sowie der Station Hohenpeißenberg (900 m ü. d. M.).

Sehr häufig findet man nun beim Passieren der Fronten einer okkludierten Zyklone eine zunächst überraschende Temperaturänderung auf der Erdoberfläche, nämlich beim Passieren der Warmfront (Vorderseite) eine leichte Abkühlung, beim Passieren der Kaltfront (Rückseite) eine

Erwärmung. Diese *Temperaturänderung* beruht nicht etwa auf einem Luftpörperwechsel, d. h. auf dem Einströmen anders temperierter Luft, sondern geschieht auf rein „dynamischem Wege“, indem Luft bei Druckentlastung sich abkühlt, bei Kompression sich erwärmt (adiabatische Temperaturänderungen). Erfolgt nun in größerer Höhe der Einbruch warmer und damit leichter Luftmassen, so werden die darunterliegenden Luftschichten (wie ja auch das fallende Barometer anzeigt) entlastet und müssen sich somit abkühlen. Umgekehrt werden beim Einbruch polarer, kalter Luftmassen (etwa auf der Rückseite einer okkludierten Zyklone, d. h. nach Durchzug der Warmschale) in den oberen Luftschichten die unteren Schichten komprimiert (Barometer steigt) und sie beantworten diese Kompression mit adiabatischer Erwärmung.

Zusammenfassend:

Änderung der meteorologischen Elemente beim Durchzug einer Warmschale:

	<i>Vorderseite</i>	<i>Rückseite</i>
Luftdruck	fällt	steigt
Temperatur oberer Luftschichten . .	steigt	fällt
Temperatur am Erdboden	unverändert oder fällt	unverändert oder steigt

Es folgt nun noch eine Tabelle, aus der die näheren Bezeichnungen der verschiedenen Luftpörper nach ihren Ursprungsgebieten hervorgehen.

Die Luftmassen werden definiert nach den Gebieten, in denen sie während der letzten 4 Tage einheitlich und bestimmend beeinflusst wurden, d. h. in denen ihre beim Eintreffen erkennbaren charakteristischen Eigenschaften ihnen aufgeprägt wurden.

Tabelle 4.

Bezeichnung	Ursprungsgebiet
m A K	Grönland, Spitzbergen
c A K	Nowaja Semlja, Barentmeer, Nordrußland
m P K	Nördlicher Atlantik (zwischen 50° + 65° Breite), Canada
c P K	Innerrußland, Finnland, Skandinavien (Winter)
c W	Innerrußland (Sommer), Balkan, auch eventuell aus Fennoskandien, wenn durch Strahlung stark erwärmt
J	Indifferente Luft, d. i. Luft, die einige Tage in der Nähe des Beobachtungspostens verblieben ist und ihre vorherige Eigenschaften verliert
m P W	Atlantischer Ozean (zwischen 40° + 50° Breite)
m P W SE	Feuchtwarme Südostluft (Schwarzes Meer)
m T W	Azoren, gesamtes Mittelmeer
c T W	Nordafrika, Balkanhalbinsel, Kleinasien

m = maritim, c = kontinental, A = arktisch, P = subpolar, T = subtropisch, K = Kaltluft, W = Warmluft.

Wenn, wie wir sehen werden, die oben beschriebenen Durchzüge atmosphärischer Unstetigkeitsschichten tatsächlich einen Einfluß auf die Schwankungen der Todeszahl haben, so treten uns noch bei der Beurteilung dieser Zusammenhänge neue Schwierigkeiten in den Weg.

4. Einfluß der Frontendurchzüge auf die Sterblichkeitsziffer.

Eine der Schwierigkeiten ist die, daß wir bis heute noch nicht in der Lage sind, die „Stärke“ einer über unser Gebiet dahinziehenden Front anzugeben. Es ist sicher, daß die einzelnen Fronten in bezug auf ihren

Ursprung auf uns durch verschiedene Stärke verschiedene Wirkungen haben müssen. Nun ist aber bisher die Stärke einer Front noch nicht meßbar, und es gibt namhafte Meteorologen, die behaupten, daß die Berechnung der Stärke einer atmosphärischen Unstetigkeitsschicht wohl auch in Zukunft kaum möglich sein wird. Wir können heute nur aus den Erscheinungen, welche die über unser Gebiet dahinziehende Front auslöst, auf ihre Stärke schließen. Ich konnte zeigen, daß z. B. eine der stärksten Kaltfronten, die wir seit Jahrzehnten in Deutschland erlebt haben, tatsächlich einen deutlichen und eindrucksvollen Einfluß auf die Sterblichkeit hatte. Andererseits weist aber auch DE RUDDER darauf hin, daß nicht nur „Wetterstürze“, die sehr sinnfällig den Durchzug von Unstetigkeitsschichten verraten, sondern auch viel weniger eindrucksvolle Witterungsänderungen krankheitsauslösend wirken, also wohl auch die Todesziffer beeinflussen können. Denn „Wetterstürze“ und weniger eindrucksvolle Witterungsänderungen, die nur durch feinere Beobachtungen nachweisbar sind, sind meteorologisch grundsätzlich gleiche Vorgänge.

Eine weitere Schwierigkeit in der Beurteilung liegt in der Verschiedenartigkeit des beeinflussten Krankenmaterials. Es war mir von vornherein klar, daß, abgesehen von den Todesfällen durch Blitzschlag und durch direkte Einwirkung stärkster Kälte und Hitze, das Wetter einen sonst gesunden Menschen nicht töten kann.

In der gesamten Literatur gibt es bisher nur einen einzigen Fall, von dem es wahrscheinlich ist, daß hier der Tod durch direkte Einwirkung meteorologischen Geschehens auf einen sonst gesunden Organismus eingetreten ist. JENNY berichtet, daß ein bis dahin gesunder Säugling in wenig Stunden unter Atemstörungen starb, nachdem eine ungewöhnlich warme Witterung ganz plötzlich unter Abkühlung um 10° , raschen Barometeranstieg und heftigem Sturm umgeschlagen war. Solche Beobachtungen hängen aber noch „ganz in der Luft“.

Es muß unbedingt darauf hingewiesen werden, daß die Witterung niemals die Krankheitsursache selbst, sondern nur die *krankheitsauslösende Ursache* ist. Es bedarf für die Krankheitsauslösung immer prädisponierter „resonanzfähiger“ (DE RUDDER) Individuen. Wie wir später ersehen werden, ist bei Kindern mit latenten spasmophilen Zuständen, bei der Eklampsie der Schwangeren, bei der Hämoptoe, beim Kehlkopfcroup, beim akuten Glaukom und bei der Embolie immer ein präparoxysmaler Krankheitszustand im Sinne einer Bereitschaft vorhanden. Auf diesen Krankheitszustand wirkt dann das Wetter ein.

Ich konnte nun in einer früheren Arbeit („Hat das Wetter Einfluß auf den Eintritt des Todes?“¹) zeigen, daß die Sterblichkeitszahl immer dann über dem durchschnittlichen Wert hielt, wenn ein Frontendurchzug Berlin passierte. An Hand von Monatskurven, in denen die Sterblichkeitsziffer und alle Frontendurchzüge eingetragen waren, konnte ich nachweisen, daß in den Zeitabschnitten, in denen nur wenige und im allgemeinen nur schwache Frontendurchzüge zu verzeichnen waren, die Sterblichkeitsziffer in nur ganz geringem Umfange die tägliche mittlere Sterblichkeitsziffern unter- bzw. überschritten, daß dagegen in Zeitabschnitten, in denen häufige und außerordentlich deutliche Fronteneinbrüche stattfanden,

¹ ORTMANN, G.: Virchows Arch. 291, 238—259.

große Schwankungen in der Sterblichkeitsziffer festzustellen waren. Am sinnfälligsten trat dieses Verhalten zutage in meiner für den Februar 1929 angelegten Kurve: Bei einem außerordentlich kräftigen Kaltlufteinbruch, der am 6. Februar 1929 Berlin erreichte, stieg die Todesziffer auf eine Höhe an, wie ich sie vorher und nachher nicht mehr feststellen konnte. Durch die Einwirkung dieser außerordentlich starken Kaltluftmassen kam es zu einem sehr starken Absinken der Temperatur, so daß die Nacht vom 9. zum 10. Februar in Berlin die kälteste Nacht seit dem Jahre 1855 war. Nachdem sich in diesen Tagen die Kaltluftmassen über Mitteleuropa verbreitet hatten und es so zu gleichmäßiger kalter Wetterlage kam, war die Sterblichkeitszahl wieder weit unter die Norm abgefallen.

Die Mortalität war also nicht an den Tagen tiefster Temperatur die größte, sondern beim Einbruch derjenigen Front, welche die kalten Luftmassen von Osten über Berlin westwärts brachte.

An Hand meiner Kurven konnte ich weiterhin nachweisen, daß nur sehr wenige Fronten ohne einen Einfluß auf Schwankungen der Todesziffern blieben. Rein zahlenmäßig war dies Verhältnis so, daß von allen über Berlin einhergegangenen atmosphärischen Unstetigkeitsschichten 79% einen Einfluß auf die Höhe der Sterblichkeitsziffer hatten.

Hin und wieder zeigten aber auch die Übersichtskurven, daß erst am Tage nach der Frontpassage die Mortalität zunahm. Einerseits war der Grund hierfür wohl darin zu suchen, daß der durch das atmosphärische Geschehen beeinflusste Organismus sich noch kurze Zeit gegen diesen Einfluß wehren konnte, schließlich aber dann doch versagte. Andererseits war es aber auch so, daß alle diese Fälle erst am 1. Nachttag statistisch festgelegt werden konnten. Die Frontpassage vollzog sich in den Nachmittags- und Abendstunden und der Tod trat am frühen Morgen ein, so daß nur wenige Stunden zwischen dem Auftreten atmosphärischer Veränderungen und dem Eintritt des Todes lagen.

Ganz vereinzelt wiesen meine graphischen Darstellungen aber auch solche Fälle auf, bei denen die Sterblichkeitszahl am *Vortage* der Frontpassage ihren Höhepunkt hat. Diese Beobachtungen decken sich mit denen DE RUDDERS, der zeigen konnte, daß Krankheitsfälle bereits dicht vor dem Eintritt eines Luftkörperwechsels auftreten können. Er sagt: „Eine Krankheitsauslösung kann schon zu einer Zeit erfolgen, wo mit den bisherigen Messungen eine Änderung am Beobachtungsort noch kaum festzustellen ist. Jede Theorie über die Auslösung von Krankheiten durch Wettervorgänge muß unter allen Umständen diese Beobachtungen berücksichtigen.“ Im übrigen ist dies eine alltägliche Beobachtung. „Wetterpropheten“ mit Narben, chronisch entzündlichen oder rheumatischen Prozessen haben ihre Schmerzzustände ja meist beim Herannahen, nicht aber erst beim Auftreten des Wetterumschlages.

Ich hatte nun versucht, die einzelnen Fronten, und zwar *alle* Fronten, ganz gleichgültig, ob sie eine Erhöhung der Sterbezahl mit sich brachten oder diese Beeinflussung nicht zeigten, in Beziehung zu den täglichen Todesfällen zu bringen. Ich war so vorgegangen, daß ich in eine Tabelle alle Tage, an denen in Berlin ein Frontdurchgang (*Fronttage*) vor sich ging, untereinander angeordnet und in diese Rubrik die auf den Fronttag fallende Anzahl der Todesfälle eingetragen hatte. In der gleichen Weise hatte ich den 1. und 2. Vortag, sowie den 1. und 2. Nachttag des Front-

durchzuges festgelegt und die auf diese Tage fallenden Sterblichkeitszahlen eingetragen. War nun tatsächlich eine besondere Einwirkung der Fronten auf die Mortalität vorhanden, so mußte, wenn man die Zahlen in den einzelnen Rubriken addiert und durch die Zahl der Fronten dividiert und den Durchschnitt der Todesfälle an Fronttagen und den an anderen Tagen vergleicht, ein „Gipfel“ der Todeszahl am Fronttage auftreten. Durch diese Anordnung heben sich dann, wenn die Fronten wirklich einen Einfluß haben, alle anderen, rein zufälligen Einwirkungen gegenseitig mehr oder weniger auf.

Tabelle 5.

Anzahl der Fronten	Zahl der Sterbefälle am				
	2. Vortag	1. Vortag	Fronttag	1. Nachttag	2. Nachttag
395	5,204	4,994	5,818	5,402	5,105
Im Mittel also	13,2	12,6	15	13,6	12,9

Oder graphisch dargestellt:

Wie obige Tabelle und die graphische Darstellung veranschaulichen, konnte ich zeigen, daß, soweit man dies bei dem heutigen Stande der Forschung behaupten kann, mit Sicherheit atmosphärische Unstetigkeitsschichten einen Einfluß auf den Eintritt des Todes haben. DÜLL hat ohne mein Wissen meine Ergebnisse nachgerechnet und gefunden, daß den an Fronttagen festgestellten Mehrertrag etwa das Siebenfache des mittleren Fehlens ausmacht.

Die oben dargestellte Kurve würde einen noch außerordentlich deutlicheren Gipfel aufgewiesen haben, wenn ich nur solche Fronttage berücksichtigt hätte, die sich nicht gegenseitig beeinflussten. Ich mußte feststellen, daß sehr oft der 1. oder der 2. Vortag oder auch der 1. oder 2. Nachttag selbst ein Fronttag war, so daß er selbst meist schon eine hohe Sterblichkeitsziffer aufwies. Wenn ich trotz alledem in der Gesamtkurve noch einen Gipfel hatte, so ist dies ein Beweis, daß eine Wirkung vorhanden sein muß.

Außerdem hatte ich noch sämtliche Fronten untereinander angeordnet, und zwar in drei verschiedene Gruppen: 1. Kaltfronteinbrüche, 2. Warmfronteinbrüche, und 3. Okklusionserscheinungen. Jede dieser Gruppen wurde dann noch in zwei weitere Gruppen unterteilt, je nachdem die Fronten im Sommer oder Winter Berlin passierten.

Als besonders eindeutig in der Wirkung der Fronten auf die Erhöhung der Sterbeziffer zeige ich in Abb. 7 z. B. eine Kurve als Summe aller maritim polaren Kaltfronten mit ihren zugehörigen Todeszahlen für die Sommermonate des Jahres 1928. Der Fronttag hat einen außerordentlich hohen Gipfel.

Ich konnte weiterhin an Hand von Kurven nachweisen, daß im Winter die Kaltfronteinbrüche einen deutlicheren Einfluß aufweisen, als die Warmfronteinbrüche und Okklusionserscheinungen. Im Sommer dagegen haben Kalt- und Warmfronten auffallende Ähnlichkeit in ihrer Wirkung.

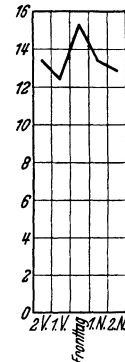


Abb. 6.

Die Okklusionserscheinungen sind auch im Sommer im Verhältnis zu den beiden übrigen Frontarten weniger wirksam.

Weiterhin wurden dann auch alle Todesfälle in sechs große Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfaßte alle organischen Herz- und Gefäßkrankheiten einschließlich der luischen Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. In der zweiten Gruppe waren alle Lungenkrankheiten,

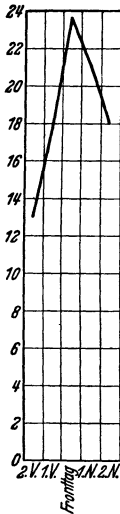


Abb. 7.

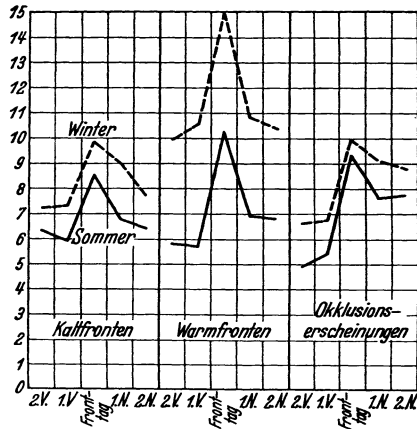


Abb. 8.

insbesondere Lungenentzündungen und Lungen- und Pleuraeiterungen enthalten. Die dritte Gruppe vereinigte alle Fälle von Lungen- und Knochentuberkulose, bei denen die Tuberkulose als solche ausgesprochene

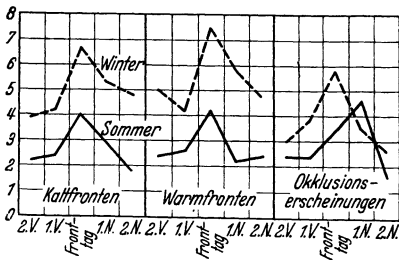


Abb. 9.

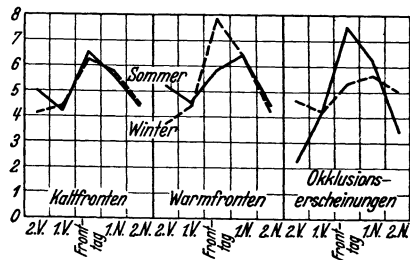


Abb. 10.

Todesursache war. In der vierten Gruppe waren alle Todesfälle bei Infektionskrankheiten zusammengefaßt. Die fünfte Gruppe setzte sich aus allen Todesfällen bei Tumoren zusammen, und die sechste Gruppe vereinigte alle tödlichen Gehirnblutungen und Gehirnerweichungen. Die Zahl der Todesfälle an Embolie und der tödlich ausgehenden Nierenerkrankungen waren im Verhältnis zu den oben erwähnten Erkrankungen bei unserem Material so gering, daß sie wohl bei der Gesamtdarstellung berücksichtigt, nicht aber als selbständige Krankheitsgruppe untersucht wurden.

Wie bei der Gesamtdarstellung wurden dann auch hin und wieder die Fronttage, Vor- und Nachtage untereinander angeordnet und die so errechneten Mittelwerte graphisch dargestellt. Da es sich um eine

Statistik von Sektionsfällen handelte, so war in bezug auf die Sicherheit der Diagnose eine Voraussetzung erfüllt, die nicht vorhanden gewesen wäre, wenn ich mich an die amtliche Todesursachenstatistik gehalten hätte.

Wie Abb. 8 zeigt, ergibt sich, daß die Herz- und Gefäßkrankheiten durch Warm- und Kaltluftleinbrüche, wie auch durch die Okklusionserscheinungen im Winter stärker beeinflusst werden als im Sommer,

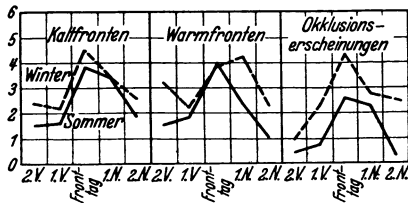


Abb. 11.

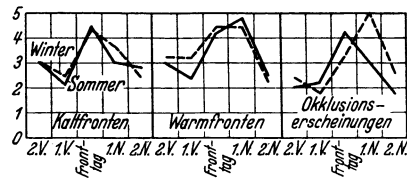


Abb. 12.

und daß an und für sich schon die Warmlufteinbrüche eine stärkere Einwirkung zeigen als die Kaltlufteinbrüche und Okklusionen.

Abb. 9 zeigt das Verhalten der Lungenkrankheiten in Beziehung zu den einzelnen Fronten im Sommer und Winter. Auch diese Kurven zeigen, daß die Lungenkrankheiten und Lungen- und Pleuraeiterungen durch alle drei Frontarten im Winter wesentlich stärker beeinflusst werden als im Sommer.

Abb. 10 veranschaulicht das Verhalten der Infektionskrankheiten. Diese sprechen auf Kaltlufteinbrüche im Sommer wie im Winter gleichmäßig an. Die Warmfronten zeigen dagegen im Winter und die Okklusionen im Sommer eine deutlichere Wirkung.

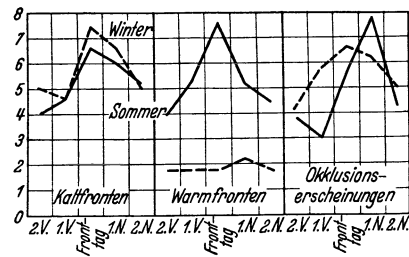


Abb. 13.

Die Tuberkulose ist hinsichtlich der Kalt- und Warmfronteinwirkungen im Sommer und Winter ziemlich gleichmäßig empfindlich, nur setzt sie anscheinend Warmfronteinflüssen im Winter mehr Widerstand entgegen, so daß der Tod meist erst am Tage nach der Frontpassage eintritt. Auf Okklusionen spricht die Tuberkulose im Winter stärker an als im Sommer (s. Abb. 11).

Aus Abb. 12 geht hervor, daß die Apoplexien im Sommer und Winter ziemlich gleich starke Beeinflussung sowohl durch die Kaltfront- und Warmfrontpassagen, wie auch durch die Okklusionserscheinungen zeigen, nur scheinen sie den Einwirkungen der Warmfronten im Sommer und Winter und den Okklusionen im Winter länger standhalten zu können als die anderen Krankheitsgruppen, da die Gipfelpunkte der Kurven hier erst im 1. Nachtag liegen.

Wie aus Abb. 13 hervorgeht, war bei den Geschwulstkrankheiten ein sehr verschiedenes Verhalten festzustellen. Dies war von vornherein zu erwarten, da Geschwulstkranke ja an den verschiedensten Komplikationen sterben. Die Warmfronten haben im Winter kaum einen Einfluß auf die an bösartigen Geschwülsten Erkrankten, zeigen dagegen

im Sommer eine deutliche Einwirkung. Die Kaltfronten haben dagegen im Sommer wie im Winter ziemlich gleiche Einwirkung, ebenso die Okklusionen.

Ich bin absichtlich auf diese meine Untersuchungen noch einmal so ausführlich eingegangen, weil ich glaube, daß der Vergleich der Sterblichkeitszahl mit dem atmosphärischen Geschehen unter allen Krankheitsgeschehen das statistisch und rechnerisch am präzisesten zu erfassende ist. Wenn auf Grund dieser meiner Untersuchungen eine überaus deutliche Abhängigkeit dieser beiden Komponenten festzustellen ist, so ist es wahrscheinlich, daß eine große Reihe von Krankheiten, die zu keinem letalen Ende führen, auch eine Abhängigkeit von Frontendurchzügen werden erkennen lassen.

5. Einfluß der Fronten auf Krankheiten.

Seit meinen Untersuchungen ist für eine Reihe von Krankheiten diese Abhängigkeit von Fronteinbrüchen sichergestellt worden. Die Eklampsie der Schwangeren müssen wir nach den heutigen Forschungen als eine Krankheit, die einen ausgesprochenen *Meteorotropismus* zeigt, ansehen. HAMMERSCHLAG, OPPENHEIMER, WESTHÖFER und LINZENMEIER haben schon in früheren Jahren vermutet, daß für diese Erkrankung ein meteorisches Geschehen als Auslösung die Ursache war. JAKOBS und VON HEUSS konnten 1927 unabhängig voneinander berichten, daß die Häufung der Eklampsiefälle ausgesprochen mit dem Durchzug von Kaltfronten zusammenfällt. JAKOBS erwähnt dabei noch, daß auf den Temperaturkarten der Deutschen Seewarte Hamburg die Eklampsieorte fast durchweg im Bereich der Abkühlung liegen, so daß die Eklampsie seiner Meinung nach nicht nur zeitlich, sondern auch räumlich den Kaltlufteinbrüchen folgt. Seit diesen grundlegenden Feststellungen wurde noch von verschiedenen Untersuchern nachgewiesen, daß die Eklampsie von Frontdurchzügen, besonders aber von Kaltfronteinbrüchen abhängig ist (PONZI, ZACHMANN, EUFINGER und WEIKERSHEIMER). WURST konnte zeigen, daß der Föhn keinen Einfluß auf den Eklampsieeinbruch hat, bestätigt aber den Einfluß der Kaltfronten. LATZKA weist auf Grund seiner Beobachtungen in Budapest darauf hin, daß die gewöhnlichen Eklampsiefälle eindeutig meteorotrop, dagegen die eklamptischen Anfälle hepatothogenen Ursprungs vom Witterungswechsel unabhängig sind.

Auch die *Spasmophilie* zeigt eine ausgesprochene meteorotrope Abhängigkeit. Oben sahen wir, daß diese Erkrankung einen deutlichen Frühjahrgipfel aufweist. MORO konnte nun noch mitteilen, daß innerhalb dieser Saisongebundenheit die latenten Spasmophilien Schübe manifest-spasmophiler Zustände zeigen (*Laryngospasmen*, *Carpopedalspasmen*, *Eclampsia infantum*, *Bronchotetanie*). Diese Schübe fallen meist zusammen mit jähen Witterungsumschlägen.

DE RUDDER konnte an Hand interessanter Kurven zeigen, daß der *akute Kehlkopfcroup* ein deutlich meteorotropes Verhalten aufweist. Die meisten Croupanfalle treten bei Polarfronteinwirkung an Zyklonen auf. Aber auch die übrigen Frontendurchzüge wirken krankheitsauslösend. Das klinische Syndrom „Croup“ ist nach DE RUDDER lediglich der Ausdruck für die Manifestation einer Grundkrankheit am Kehlkopf und in der Trachea. Als solche Grundkrankheiten kommen in Frage die

Diphtherie, dann die Masern, endlich die Grippe und in zahlenmäßig sehr seltenen Fällen der Scharlach. DE RUDDER konnte nun nachweisen, daß Diphtherie-, Masern- und Grippecroup in buntem Wechsel gleichzeitig nebeneinander auftreten mit zahlenmäßigem Überwiegen der echten Diphtherie. Es war aber immer so, daß nicht die Grundkrankheit, sondern die Croupkomplikation das gruppenbildende Moment liefert. FACHINI konnte die Untersuchungen DE RUDDERs bestätigen. Auch er fand bei Diphtherieepidemien eine krankheitsauslösende Wirkung der verschiedenen Fronten (ebenso GUNDEL und HOELPER).

Eine weitere, sicher in der Krankheitsauslösung meteorisch bedingte Erkrankung ist der *akute Glaukomanfall*. LÖFFLER hat hier eingehende Untersuchungen angestellt und konnte für diese plötzlichen intraokulären Drucksteigerungen eine Frontabhängigkeit feststellen (ebenso JESS und FISCHER).

Daß *Apoplexien* eindeutig meteorotrop sind, konnte ich oben schon an Hand meiner Sterbezifferkurven nachweisen. JELINEK hat 331 Apoplexiefälle in Zusammenhang mit verschiedenen Wetterlagen geprüft. Er konnte eine Abhängigkeit der Apoplexietage von deren Anzahl in den Vormonaten und von extremen interdiurnen Veränderlichkeiten feststellen. Für einen Apoplexietag ergab sich im Mittel eine Wahrscheinlichkeit von 0,17; bei Tagen mit Kaltlufteinbruch stieg diese auf 0,34, bei Hochdruckwetter sank sie auf 0,06; bei Föhn war der Wert 0,14. Auch er konnte also zeigen, daß Frontenpassagen bei Apoplexiegefährdeten den Schlaganfall auszulösen vermögen (ebenso SCHARFETTER, SEEGER und MENOZZI).

Von jeher ist jedem Chirurgen bekannt, daß die *postoperativen Störungen* einen Zusammenhang mit Witterungseinflüssen zeigen. Besonders sinnfällig ist dieses Verhalten bei der *Lungenembolie*. Ich konnte an einem Herbsttag in Freiburg mit starkem Föhneinbruch innerhalb weniger Stunden zwei tödliche und zwei nicht letal verlaufende Embolien beobachten. KILLIAN konnte zeigen, daß unter 45 Emboliefällen 35 unter Föhneinfluß standen. Die Abhängigkeit von Thrombose und Embolie von Frontdurchzügen bestätigten auch die Untersuchungen von ANDRESEN, HÜTTL, STICH, TIVADA, LAMPERT, FRITSCHÉ u. a.

Auch andere postoperative Komplikationen, so die Bronchitis, Pneumonie, Pleuritis, akute Kreislaufschwäche und postoperative Todesfälle fallen zu 90 % auf Fronten. Die Kaltfronten überwiegen als einflußnehmender Faktor (RAPPERT und KÜMMELL).

„Ein sprunghaftes Anwachsen des Standes an Atemwegserkrankungen ist hauptsächlich dann zu erwarten, wenn nach einer längeren Trockenperiode der drohende Witterungsumschlag ein Sinken des Barometerstandes und Auftreten heftiger Windstöße mit starker Staubeentwicklung mit sich bringt.“ Bei dieser Beobachtung LEDERERs aus dem Jahre 1928 handelt es sich wohl zweifellos um den Einbruch einer Warmfront. MESETH hat ein sehr großes Material von croupösen und Bronchopneumonien (1295 Fälle) auf ihre Beziehungen zum atmosphärischen Geschehen hin untersucht und konnte zeigen, daß ein gruppenweises Auftreten beider Formen vorhanden war. Von dem Dichtemaximal der Gruppen ließen sich 133 von 170 auf Frontwechsel beziehen.

Auch der *Keuchhusten* ist von Unstetigkeitsschichten abhängig (BAYER, RANDNITZ). Auf die Frage des Zusammenhanges zwischen *Bronchialasthma* soll später noch eingegangen werden. Es kann jedoch schon gesagt werden, daß auch bei dieser Krankheit die Häufung deutlich mit Frontdurchzügen in Zusammenhang zu bringen ist.

Eine auch in der Laienwelt bekannte Erscheinung ist, wie schon oben angedeutet, das Vorfühlen der Fronten durch Narbenschmerzen und Schmerzen an Amputationsstümpfen, Frostbeulen und Hühneraugen usw. FEIGE und FREUND konnten an einem sehr großen Material der Breslauer Ortskrankenkasse zeigen, daß rheumatische Schmerzattacken ausgesprochen abhängig von Frontenpassagen sind, und zwar sowohl von Kalt- wie von Warmfronteinbrüchen, wie auch Okklusionserscheinungen (ebenso FLACH). Diese Erscheinung ist so präzise, daß FEIGE und FREUND geradezu von einer Frontfühlbarkeit sprechen.

Schon HELLPACH hat den Begriff der „Wetterfühlbarkeit“ geprägt. Es gibt nach ihm Menschen, die nach der Änderung ihres Befindens eine demnächst auftretende Wetteränderung ahnen. Im Tierreich ist das Wetterfühlvermögen eine weitverbreitete Eigenschaft. Sie dient dem Tier zum Schutz seines Lebens und zur Sicherung seiner Nahrung. Kamele z. B. hören auf mit Fressen, verlassen ihren Standort und suchen sich einen geschützten Platz. Eine halbe bis eine Stunde später kommt dann ganz plötzlich ein Sandsturm, von dem die Menschen in der Umgebung wenige Minuten vorher nichts gehnt haben. Im Menschen ist dieser Sinn im allgemeinen verlorengegangen, vielleicht als Folge der Domestikation. Im Laufe des Lebens stellt sich jedoch bei vielen Menschen wieder eine Wetterfühlbarkeit ein, die sich aber, wie schon oben erwähnt, meist nur in unangenehmem Sinn in Form von Schmerzzuständen bemerkbar macht. MILLER berichtet die mehrfache Angabe seiner Patienten, daß mit dem „Fallen des ersten Regentropfens“ die Beschwerden nachlassen (so auch BAUER, FARKAS, VON HEUSS, FRANKE).

OBENLAND konnte zeigen, daß im Krankheitsverlauf der *Tuberkulose* sowohl plötzlich eintretende Blutungen (Hämoptoen) als auch andere interkurrente Krankheiten (Grippe, Angina und sogenannte Erkältung) als wetterbedingte Störungen anzusehen sind. Die Blutungen treten in der kälteren Jahreshälfte am häufigsten im Bereich der Vorderseite der atlantischen Tiefdruckgebiete auf, d. h. im Zusammenhang mit den Vorgängen an Warmfronten. In der wärmeren Jahreshälfte gehen die Blutungshäufungen meist mit Kaltlufteinbrüchen — maritimer oder maritim polarer Herkunft — einher.

Auch bei den oben erwähnten akut-interkurrenten Erkrankungen konnte er nachweisen, daß diese Zwischenfälle im Verlaufe der Tuberkulose in den Wintermonaten mit überwiegender Häufigkeit in Zusammenhang mit der Warmfront auf der Vorderseite der Tiefdruckgebiete zu beobachten sind.

KAISER, SCHRÖDER und UNVERRICHT konnten ebenfalls für die Hämoptoen eindeutige Abhängigkeit von Frontendurchzügen nachweisen; letzterer konnte zeigen, daß besonders vor Föhneinbruch immer wieder gehäuft Lungenblutungen auftreten (so auch SZAROAS, ILONA, PALYI).

Neuerdings berichtete BRUCKMÜLLER, daß von 51 Fällen mit Anfallstod bei *Epilepsie* 27 auf Tage mit schweren Kaltfronteinbrüchen, 10 auf Tage mit Warmfrontdurchzügen fielen.

Schon in früheren Jahren wurde immer wieder vermutet, daß die *Appendicitis* abhängig sei von der Witterung (SEIFERT, DUBS u. a.). HAGENTORN hat nun in neuester Zeit an einem großen Material von Blinddarmerkrankungen zeigen können, daß zwischen Wettersturz und Anhäufung der Krankheitsfälle ein Zusammenhang höchstwahrscheinlich vorhanden ist. RAPPERT berichtet ebenfalls von einer Häufung der Appendicitisfälle an Tagen mit Frontdurchzügen, die es sehr wahrscheinlich macht, daß das Witterungsgeschehen krankheitsauslösend wirkt. Er hält dies aber noch nicht für sicher erwiesen, da die Beurteilung bei der Kompliziertheit der Krankheitsentstehung und der heute immer noch nicht endgültig geklärten Ätiologie der Blinddarmentzündung außerordentlich schwierig ist.

Auch das Auftreten von *Polyomyelitis acuta anterior* steht nach den Untersuchungen der Amerikaner PETERSEN und BENNELL in engem Zusammenhang mit Polarluftenbrüchen.

COHN konnte in neuester Zeit zeigen, daß *kindliche Toxikosen* immer wieder an Tagen mit Chamsin gehäuft auftreten, ja er glaubt sogar, daß ein Zusammenhang zwischen der Toxizität und der Schwere dieses in Kleinasien vorkommenden föhnartigen Witterungsereignisses vorhanden ist.

VI. Versuch einer Deutung.

Wenn so bis heute eine ganze Reihe von Erkrankungen als *meteorotrope Krankheiten* auf Grund eingehender Untersuchungen anzusehen sind, so drängt sich je länger je mehr die Frage nach dem Angriffspunkt dieses meteorologischen Geschehens im menschlichen Organismus auf. Die Deutung dieser Zusammenhänge ist heute immer noch äußerst schwierig, und man wird gut tun, zunächst Beobachtungen zu sammeln statt Deutungen in den Vordergrund zu ziehen.

Es ist jedoch heute nach den Beobachtungen der letzten Jahre mit überwiegender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der wesentliche, tiefgreifende Angriffspunkt des atmosphärischen Geschehens im vegetativen Nervensystem zu suchen ist. Wir haben ja in neuester Zeit mehr und mehr seine Stellung als Regulator vieler Zentralorgane des menschlichen Organismus kennengelernt. So können wir wohl heute annehmen, daß die durch die Atmosphäre ausgelöste Wirkung in einer Änderung des Tonus des vegetativen Nervensystems zu suchen ist. Dafür sprechen besonders die Zusammenhänge der Erkrankungsfälle an Spasmophilie der Säuglinge, Eklampsie der Schwangeren, Apoplexien und Embolien mit dem Witterungsgeschehen. Bei allen diesen Krankheiten sind ja Einflüsse des vegetativen Nervensystems ohne weiteres zu erkennen.

Da in neuester Zeit immer mehr auf die luftelektrischen Veränderungen an den Unstetigkeitsschichten hingewiesen wird, ist es sehr gut möglich, daß die Frontendurchzüge und somit das meteorologische Geschehen überhaupt im wesentlichen elektrische Vorgänge sind, und so eine Einwirkung auf das vegetative Nervensystem zustande kommt. SCHOU stellte neuerdings fest, daß die Störungen in der negativen Leitfähigkeit

an Fronten und in Böen in Zusammenhang stehen mit absinkenden Luftmassen in denselben, die wohl positive Elektrizitätsträger aus den höheren Schichten herabschaffen.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von DUGGE über „Die Beziehungen des elektrischen Gleichstromwiderstandes des menschlichen Körpers zur Witterung“ zu erwähnen. Der recht bedeutende elektrische Gleichstromwiderstand des lebenden Körpers beruht nach DUGGE im wesentlichen auf Polarisierung im Gewebe der Haut. Die Polarisierbarkeit ist aber höchst wahrscheinlich eine Funktion der Permeabilität der Zellenmembranen und diese wieder eine Teilfunktion des vegetativen Systems. DUGGE konnte zeigen, daß bei rasch fallendem oder sehr niedrigem Luftdruck und vor und zu Beginn des Föhnes der elektrische Widerstand relativ hoch ist, während nach richtigem Durchbruch des Föhnes, sowie bei schönem, beständigem Wetter der Widerstand meist auffällig niedrig ist.

In derselben Richtung gehen die Versuche MINORS. Er fand, daß bei Reizung des Halssympathicus sich ein außerordentlich niedriger Hautwiderstand ergibt (gemessen an Kopf und Hals), während bei völliger Zerstörung des Halssympathicus (z. B. bei Kriegsverletzten) der elektrische Hautwiderstand ganz besonders groß ist. DUGGE verwertet diese Angaben und schließt daraus, daß die Wirkung der Witterung bei rasch fallendem Luftdruck (Frontendurchzüge), besonders aber bei Föhneinbruch im Sinne einer Sympathicuslähmung (oder Vagusreizung) verläuft.

Wir wissen heute, daß die pathologischen Erscheinungen der Haut vom vegetativen Nervensystem ganz besonders abhängig sind. Da die Sommergewitter meist als Begleiterscheinungen von Fronteinbrüchen anzusehen sind, lassen sich die von JOLTRAIN berichteten Beobachtungen leicht erklären. 4 Kranke konnten ihm angeben, daß bei ihnen an Gewittertagen im Sommer Neigung zu Urticariaanfällen bestehe, und er selbst führt einen besonderen Fall einer Patientin an, bei der jedes Gewitter sofort einen neuen Urticariaschub auslöste. Bekannt sind die heftigen Schweißausbrüche der Haut beim Gewitter oder vor dem Gewitter als direkte Reizwirkungen. HELLPACH weist schon darauf hin, daß diese Schweißausbrüche nicht als psychische Reaktion im wesentlichen anzusehen sind, denn bei diesen Individuen übt das sinnliche Gewitterschauspiel nicht etwa einen ängstigen oder auch nur beunruhigenden Eindruck aus, es kommt im Gegenteil bei der Gewitterentladung zu einem Gefühl des Befreitseins mit dem der Leistungssteigerung.

Hierher gehören auch die Beobachtungen BETTMANNs, der kurz vor Gewittern ein ausgesprochenes dysergisches Verhalten der Gefäße mit einem ständigen Wechsel von Krampf und Lähmung beobachten konnte. Er glaubt, daß durch dieses Verhalten der Gefäße der äußersten Peripherie auch noch innersekretorische Vorgänge ausgelöst werden, durch die es dann zur hormonalen Ausschüttung kommen kann.

Wahrscheinlich sind aber auch noch andere Angriffsmöglichkeiten im Organismus für das kosmische Geschehen vorhanden. So meint EDSTRÖM, daß rheumatische Schmerzen Äußerungen einer lokalen Überempfindlichkeit sind, die jedoch erst bewußt werden, wenn luftelektrische

Änderungen die Reizschwelle der sensiblen Nerven herabsetzen. Dies geschieht, wie er nachweisen konnte, bei negativer Ladung der Luft. Auch PORTIG vermutet einen direkten Zusammenhang zwischen neuralgischen Schmerzen und luftelektrischem Zustand. HEINZE berichtet über kurz dauernde Vergleiche der Feinstruktur des Potentialgefälles mit neuralgischen Schmerzattacken. Diese fielen eindeutig mit Oszillationen des Potentialgefälles zusammen.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung SCHALTENBRANDS, daß Luftblasen in den Liquorräumen des Gehirns ihr Volumen durchaus entsprechend dem äußeren Atmosphärendruck ändern, und zwar innerhalb gewisser Grenzen so, als ob die Schädeldecke nicht vorhanden wäre. MÜLLER und WEIDNER führen die Entstehung des Kopfschmerzes bei Föhnwetter auf das rasche Sinken des Luftdruckes zurück, der so das Gleichgewicht zwischen Liquordruck in der Schädelkapsel und Außendruck stört.

Alle diese Beobachtungen erklären ja die Einwirkung des atmosphärischen Geschehens auf den menschlichen Organismus noch nicht im entferntesten, sind aber vielleicht eine Wegleitung für weitere Forschung.

Im Vordergrund jeder Wettereinwirkung steht heute noch der vegetative Anfall und ist auch wohl, wie ich oben darzulegen versucht habe, der Generalnenner, auf dem die einzelnen Krankheitsauslösungen vereinigt werden können. Und hier gibt es alle Übergänge, von den feineren, kaum merkbaren Erscheinungen des vegetativen Anfalls bis zum Shock, dem plötzlichen Versagen des gesamten vegetativen Systems. Vielleicht bringt uns die weitere Erforschung des traumatischen Shockes mit seinen heute schon bekannten Variationsmöglichkeiten in der äußeren Erscheinungsform in der Folgezeit weitere Klärung. Ich denke da besonders an die bekannten Erscheinungen der postoperativen Magenblutungen und Azidosen.

Namenverzeichnis.

Die schrägen Zahlen beziehen sich auf das Schrifttum.

- Abels, H. *141*, 160.
 Albert 66.
 Albrecht 75.
 Alrado 80.
 Altherr, F. *1*, 44.
 Amann 78, 81.
 — jun. 76.
 — u. Lorrain 81.
 Ambard et Stahl *91*, 131.
 Amruzzi 80.
 Andreesen *141*, 175.
 Andrews 75, 78.
 Angelescu u. Roibas *91*, 116.
 Antona, d' *91*, 106, 107.
 Apitz *91*, 102.
 Arndt 69, 80.
 Arzt 68.
 Aschoff 26, 85, *91*, 100, 113,
 123, 133, 134.
- Baar, V. *141*.
 Bab 52, 75, 76, 78, 81.
 Babés 48, 78, 89.
 Bacher 48, 79.
 Baere *91*, 133.
 Baitsell, G. A. *1*, 9, 12.
 Bakwin, H. u. R. M. *141*, 154.
 Bannick *91*, 138.
 Barber, M. A. *141*, 150.
 Bargmann *92*, 101, 106, 127.
 Barker u. Kirk *92*, 135.
 Barrett, K. M. *141*, 151.
 Bartel, J. *141*.
 Bauer 77, 176.
 — E. 74.
 — J. *141*.
 — K. *1*, 14, 15, 21, 36.
 Bauke *141*.
 Baumecker 56, 87.
 Bayer, W. *142*, 176.
 Bayliss *92*, 119.
 — Kerridge u. Russell *92*, 119.
 Bazy 27.
 Becher 130.
 Behrend, H. *142*.
 Bell 57, *92*, 104, 105, 107,
 109, 133.
 Bendien u. Snapper *92*, 136.
 Benecke 31.
 Bennet, Fl. *146*.
- Bennhold *92*, 109.
 Benoit *92*, 103.
 Bensley, S. H. *1*.
 Berberich 73, 77.
 Berblinger 55, 60, 83, 84, 85,
 92, 138.
 Bergeron 165.
 Bergmann 68.
 Bernard, Laudat u. Maisler
92, 130.
 Bernhard, O. *142*, 150.
 Bertrand 57.
 Bettmann *142*, *144*, 153, 178.
 Biach *97*, 121.
 Biasi, de 56.
 Biedermann, W. *1*, 22, 24.
 Bielschowsky-Maresch 3.
 Bieter *92*, 110.
 Billroth 51, 66.
 Binét u. Haulbersz-Marynows-
 ka *92*, 130.
 Bing *92*, 110.
 — u. Starup *92*, 123.
 Bjerkenes 164, 165.
 Björneboe 55, 57, 60, 84, 86.
 Blackberg, S. N. *142*, 160.
 Blackfan *97*, 134.
 Blackman *92*, 134.
 Block 61, 65, 82, 89.
 Blumenfeld, F. *142*.
 Boesch 54, 83.
 Bofill-Deulofeu, J. *2*, 12.
 Bohnenkamp *92*, 106.
 Boié, V. 66.
 Boit 54, 71, 83, 84.
 Boll 22.
 Bondi 76, 78.
 Bopp *92*, 134.
 Borgard, W. *142*, 151.
 Borst 48, 51, 52, 53, 129, 132.
 Bostroem 48, 87, 89.
 Bottin *92*, 131.
 Bourgeois, de Jesensky u.
 Levernieux *92*, 127.
 Brandt 61, 65, 82, 89.
 Brechet 48, 50.
 Brehme, Th. *142*.
 Breitner, B. *142*.
 Bremer 158.
 Bresslau, E. *2*, 8.
 Broeckhaert 68.
- Bröder *92*, 102, 109, 110,
 111, 115.
 Broniatowski 48, 84.
 Brown, Eustermann, Hart-
 mann u. Rowntree *92*, 129.
 Bruch 48, 50.
 Bruckmüller, I. *142*, 177.
 Brückner *142*.
 Brugger *92*, 123.
 Brugsch u. Fülling *92*, 131.
 Brull *92*, *93*, 119, 120.
 Bruns 48, 53.
 Büchner 43, 130.
 Buinewitsch *93*, 121.
 Burwell *93*, 106.
 Buschke *93*, 107.
- Cambier *93*.
 Cameron *95*, 109, 133.
 Carswell 50.
 Ceelen, W. *142*, 150.
 Chabanier u. Lobo-Onell *93*,
 130.
 Chalié u. Samari *93*, 131.
 Chizot 151.
 Christensen *145*, 151.
 Churchmann 48.
 Cionini *93*, 135.
 Cipriani u. Cionini *93*, 135.
 Clara *93*, 101, 106.
 Clarkson *96*, 135.
 Cohn, E. *142*, 177.
 Colla *93*, 134.
 Conrad, V. *142*.
 Cordier *93*, *94*, 120, 121, 122,
 124, 127, 133, 134.
 Cornil 29.
 — L. u. M. Mosinger *2*, 29, 42.
 Coronini *93*, 102.
 Cottam 76.
 Cox-Sloan 74.
 Cozzolino 73, 77.
 Cramer *93*, 103.
 Crouzon 48, 80.
 Curschmann 78.
 Cushny *93*, 123.
- Daniels *93*, 134.
 Danini 22.
 Danisch *93*, 138.

- Davey, T. H. *143*, 162.
 Davidsohn 76.
 — -Schmidt 79.
 Day, H. A. 2.
 Débienne *96*, 130.
 Demieville 87.
 Démole, V. *142*, 160.
 Diebold *93*, 134.
 Dieckmann 56, 59, 83.
 Dietrich *48*, 74, 79.
 Dixon *93*, 137.
 Döderlein 76, 79.
 Doljanski 9, 10, 11, 12, 13, 14.
 — L. u. F. Roulet 2, 6, 12,
 14, 17, 19, 21.
 — -Roulet 9, 10, 12, 17, 22.
 Domagk 113.
 Domrich, H. *142*.
 Dorno, C. *142*, 149.
 — u. Geibel 149.
 Dressler *48*, 50.
 Drinker 8.
 Dubs *142*, 177.
 Düll, T. u. B. *142*, 162, 171.
 Dufour-Alrado *48*, 80.
 Dugge, M. *142*, 178.
 Dunn *93*, 104, 105, 109, 133.
 Dupuytren 50.
 Durante 51.
 Duval, Charles 62.
- Ebermann 67.
 Ebert, W. 2, 28, 29, 32.
 Ebner, V. v. 2, 8, 9, 18.
 Eckert 77.
 — -Möbius 73.
 Eder 66, 67.
 Edström, G. *142*, 178.
 Edwards *93*, 111.
 Ehnmark-Jakobowsky 56.
 Ehrich *93*, 98, 100, 106, 107,
 108, 137.
 Eiselt 74, 78, 79.
 Ekehorn *93*, 123.
 Ellenbeck *93*.
 Ellis u. Weiss *93*.
 Elsinger *142*.
 Engelsmann *142*.
 Eppinger, H., H. Kaunitz u.
 H. Popper 2.
 Esclangon, E. *142*.
 Esser 54, 83.
 Eufinger *147*.
 — H. u. J. Weikersheimer
143, 174.
 Eustermann *92*, 129.
 Eve, J. 68.
 Evers, A. *143*.
 — A. u. H. Schultz *143*.
 Ewing 74.
- Fachini, G. *147*, 150, 160, 175.
 — G. u. W. Schwarz *143*.
 Fahr *93*, *97*, 98, 99, 100, 101,
 103, 104, 106, 107, 108,
 109, 110, 111, 112, 114,
 115, 116, 117, 118, 119,
 123, 128, 129, 132, 134,
 136, 138, 139.
 Farkas, M. *143*, 176.
 Farnell 60.
 — -Globius 57.
 Fauré-Frémiet, E. 2, 46.
 Feige, R. u. R. Freund *143*,
 176.
 — R. u. O. Moesse *143*.
 Feller, A. *143*.
 Fenner, G. *143*, 151, 154.
 Ferdinand, H. *143*, 160.
 Feyel *93*, 99.
 Field u. Drinker 8.
 Fieschi *93*, 135.
 Findley, G. M. u. T. H. Davey
143, 162.
 Finkelstein, A. *143*, 155.
 Finsen *143*, 154.
 Fischel *49*, 80.
 Fischer 75.
 — H. *143*, 175.
 Flach, E. *143*, 176.
 Flemming 19.
 Flury, F. *143*, 151.
 Foot, N. C. 2, 16, 21, 59.
 — N. C. u. H. A. Day 2.
 — N. C. u. M. C. Ménard 2.
 — -Zeeck 57, 86.
 Forbus, Parfentjew u. Burwell
 106.
 — Perlzweig, Parfentjew u.
 Burwell *93*.
 Fraenkel u. Simmonds *93*, 130.
 François-Franck, L. L. Guyon
 u. J. Nageotte 2.
 Frank 154.
 Franke, K. *143*, 176.
 Frerichs 61, 65.
 Freund, R. *143*.
 — W. *143*.
 Frey, S. *143*.
 Frich-Hall 75.
 Fricke, Groll u. Meyer *94*.
 Fritsche, E. *143*, 175.
 Fronius 130.
 Fuchs I 67.
 Fuchs II 68.
 Fuchs 80.
 — -Kumer 66, 67, 69, 80.
 — — u. Patterson 66.
 Fülling *92*, 131.
- Gáal *94*, 112.
 Gabrillowitsch *143*.
 Gans, O. 2.
 Gauthier-Villars *97*, 127.
 Gegenbaur 22.
 Geibel 149.
 Geigel, R. *143*.
 Gérard *94*, 111.
 — u. Cordier *94*, 120, 121,
 122, 124, 127, 133, 134.
 Gerlach, W. 2, 41, *143*.
 Gerun-Bertrand-Thevenard-
 Schwob 57.
 Giel 162.
 Giersberg, H. 2, 8.
 Gieson, van 58, 59, 101.
 Gil u. Gil *94*, 103.
 Gilbin *97*, 127.
 Gill, C. A. *143*.
 Giordano *94*, 134.
 Girod 103.
 Glasunow *94*, 104.
 Gleitmann 161.
 Görög 57, 83.
 Goldblatt 48.
 Goldzieher 77.
 — u. Tuczek 79.
 Gollwitzer 152.
 — -Meier *94*, 130, *147*.
 Golowinski, Y. 2, 16.
 Gordon, L. v. *143*.
 Gottron 69, 80.
 Gottstein, A. *143*, 155.
 Gould 75.
 Govaerts *94*, 133.
 Grafflin, A. L. *95*, 111.
 Grahl 54, 83, 84, 85.
 Gray *94*, 104, 133.
 Gremels u. Poulsson *94*, 134.
 Groll *94*, 114, 115.
 Gromelski *97*, 114.
 Gros 160.
 Gruhle 156.
 Grund 49.
 Grunske, F. *143*, 161.
 Gsell *94*, 129.
 Gundel, M. u. O. Hoelper *143*,
 175.
 Gussenbauer 67.
 Guthmann, H. Oswald *143*.
 Guyon, L. 2, 4, 16, 17, 18, 40.
 György *143*, *147*, 158.
- Hagen, W. *144*, 153.
 Hagentorn, A. *144*, 177.
 Hamburger, F. *144*, 154.
 Hammerschlag *144*, 174.
 Hámori *95*, 119.
 Hanse *144*.
 Hansen 154.
 — F. C. C. 2, 6, 22, 24, 26.
 — K. u. Michelfelder *144*.

- Hartmann 92, 129.
— A. 2, 22.
Hassin, G. u. P. Bassoe 56, 59.
Haug 72, 73, 77, 89.
Haulbersz-Marynowska 92, 130.
Havill, Lichty u. Whipple 94.
— — Taylor u. Whipple 103.
Hegener 73.
Heidenhain 23, 126.
Heilmann 57.
Heimann 87.
Hein 124, 125, 127.
Heinze, H. 146, 179.
Hekma 9.
Held 36, 94, 103, 128, 129, 131.
Hellpach 144, 156, 176, 178.
Helmholtz 165.
Herbst, R. 144.
— R. u. K. Mangold 144, 151.
Heringa u. Mitarbeiter 6.
— G. C. 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 35, 41.
— G. C. u. C. Hooft 2.
— G. C. A. Karssen u. E. H. Warns 2.
— G. C. u. H. A. Lohr 2.
— G. C. u. M. Minnaert 2.
Hertel 75.
Hertzler, F. 3, 14.
Herzheimer 94, 100, 139.
Herzog 49, 76, 78, 86, 87.
Hess 158.
— u. Stepp-György 158.
— A. F. u. Lundagen 144, 154.
Hesse 55, 85.
Heuss, v. 144, 174, 176.
Heymann 72, 77.
Hilgers, E. 144.
Hippokrates 50, 153.
Hirschberg 54, 83.
Hitschmann 19, 36.
Hiymans van den Bergh 94, 134.
Hoelper, O. 143, 175.
Hoepke, H. 3, 19.
Hofbauer, L. 144.
Hoffmann 97, 109.
Homma 3, 19.
Hopmann, R. 144, 156.
Hoppe-Seyler 94, 113, 115.
Hornung 162.
Huebschmann, P. 91, 94, 100.
Hueck, W. 3, 22, 49, 67, 83, 84, 85, 89.
Hückel 94, 100, 102.
Hüttl 144, 175.
Huldchinsky 158.
Humboldt, Alexander v. 148.
Hundt, R. 144, 160.
Hunter 96.
Hunter, Warren u. Roberts 94, 103.
Hutner 107.
Huxham 153.
Huzella, Th. 3, 8, 12.
— Th. u. J. Lengyel 3.
Ippen, F. 144, 160.
Jacob, H. 57, 72, 77.
Jacobs, F. 144, 174.
Jadassohn 27.
Jäger 49, 82, 88, 90.
Jakoby 144.
Janssen, Th. 144.
Jassoneix, Binet du 96, 130.
Jegerow 144.
Jellinek, A. 146, 175.
Jenny, E. 144, 153, 169.
Jentzer, A. 4, 43.
Jesensky, de 92, 127.
Jess, A. 144, 175.
Johnston 74, 95, 137.
Joliat 74, 77.
Joltrain 144, 178.
Jores, A. 144, 152.
Jürgens 49, 50.
Kaiser, M. u. F. Müller 144.
— Th. 144, 161, 176.
Kantrowitz u. Klemperer 94, 105.
Karssen, A. 2.
Kasahara, K. u. Kawaschima 144.
Kassner, C. 144, 149.
Katsurada 68.
Kaufmann 48, 49, 62, 73, 74, 75, 77, 78, 81.
Kaunitz, H. 2.
Kawakatsu, R. 144.
Kawaschima 144.
Kerpel-Fronius 130.
Kerridge 92, 94.
— u. Russell 119.
Key 75.
Kiel 55, 59, 60, 83.
Killian 145, 175.
Kimura 94, 115.
Kirk 92, 135.
Kirsch, O. 145.
Kleine 94, 107.
Klemperer 94, 105.
Klinge, F. 3, 41, 42.
Klotz, R. 145.
Koelichen 55.
Kölichen 83, 84.
Kölliker 22, 49, 50, 53.
Koch 61, 65, 95, 100, 107, 136, 138.
— H. 145.
Koi 95, 115.
Kollert u. Rezek 95, 103.
Korányi u. Hátori 95, 119.
Korff, K. v. 3, 24, 36.
Kornfeld, M. u. V. Boiéc 66.
Kosugi 95, 103, 128, 129.
Kraft, J. 56.
Kraus 55, 84.
Krause 49.
Krauspe, C. 3, 38.
Krauss 97, 106.
Krehl-Marchand 4.
Kroetz 145, 152.
Krogh 8.
Kromayer 49.
Krompecher 68.
Kruszynski, J. 3.
Krylow 95, 102.
Kuczynski 95, 127.
Kühnau, J. 145, 160.
Kühnel 95, 138.
Kümel 72, 77.
Kümmel 145, 175.
Kuhn 73, 77.
Kumer 80.
Kumpf 95, 136.
Laas 95, 109, 115, 116, 117, 118, 119.
Labhardt 49, 78.
Lackerbauer 57, 83.
Laënnec 49, 50.
Laguesse, E. 3, 6, 16, 19, 22.
Lambert 95, 118, 122, 124, 127.
Lampert, H. 145, 175.
Landis 8.
Lang, K. 95, 110.
Latzka 174.
Laudat 92, 130.
Lederer, R. 145, 175.
Leichentritt 160.
Lemcke 88.
Lengyel, J. 3.
Leriche 22.
— R. u. A. Policard 3.
Letterer, E. 3, 32.
Letulle 28.
— u. Bazy 27.
Leupold, E. 3, 29, 32.
Levernieux 92, 127.
Levi, G. 3, 67, 80.
Levrat u. Morelon 95, 128.
Lewy 95, 122.
Lichtwitz 95, 110.
Lichty 94, 103.
Liebold 67.
Lincoln 72.
Lindboom 54, 60, 83.
Linke, F. 145.
Linzenmeier 145, 174.

- Lobo-Onell 93, 130.
 Löffler 175.
 — u. Sauter 145, 162.
 Löhlein 95, 139.
 Loeschner 145.
 Loew, W. 145, 160.
 Loewe 154.
 Löwenfeld 145.
 Löwenstädt, H. 3, 21.
 Löwenthal 95, 100.
 Lohr, H. A. 2, 18.
 Lorrain 76, 78, 81.
 Lortak 49, 80.
 Lotze, H. 145, 151.
 Lua 55, 60, 84, 85.
 Lubarsch, O. 49, 71, 81, 83.
 Lubosch, W. 3.
 Ludwig, F. 3, 12.
 Luecke 66, 72.
 Lüdtke 95.
 Lundhagen 154.
 Luther 67, 72.
- MacCallum 104.
 Mackay u. Johnston 95, 137.
 MacLachlan 55, 77.
 MacMahon, H. E. 5, 37.
 Macnab 68.
 Madsen, Th. 145, 160.
 Mager, A. 145, 150.
 Maio 95, 99.
 Maisler 92, 130.
 Mall, F. 4, 6, 22.
 Malling 154.
 Mallory, F. B. u. F. Parker 4,
 16.
 Manasse 72, 77.
 Mangold, K. 144, 151.
 Manzini 95, 124.
 Marchand, F. 4.
 Marcolongo 95, 130.
 — u. Rotta 95, 136.
 Markus 76, 78.
 Marshall, K. E. u. A. L. Graff-
 lin 95, 111.
 Martini, E. u. E. Teubner 145,
 161.
 Masson 49, 86.
 Masugi 95, 102.
 Matsui 38.
 Matthew u. Cameron 95, 109,
 133.
 Matzdorf 55, 59, 60, 83.
 — u. Farnell 60.
 Maule, A. 67.
 Maximow, A. 4, 6, 11, 12, 86.
 Mayer 68.
 — R. L. u. Scajkovac 145.
 — R. L. u. M. B. Sulzberger
 145.
- Mazé 160.
 McCallum 96.
 McKay u. Oliver 96, 130.
 McKinney, R. 4, 12.
 Meckauer 22.
 Meckel 22, 36.
 Meier, P. 49, 78.
 Meierowski 50.
 Meinert 145, 155.
 Meissner 66, 75.
 Ménard, M. C. 2.
 Menozzi, G. 145, 175.
 Merkel, F. 4, 9.
 Meseth, H. 145, 175.
 Meves 19.
 Meyenburg, von 44.
 Meyer 94, 152.
 — Rob. 49, 74, 75, 78.
 Meyrowski 50.
 Michael 72, 77.
 Michaud 96, 130.
 — u. Girod 103.
 Michelfelder 144.
 Mikulicz 67, 73.
 — -Michelson 67.
 Miller, L. 145, 176.
 Milliken, Margret E. 146.
 Minelli 54, 60, 83.
 Minnaert, M. 2.
 Minor 178.
 Minra, K. 145, 155.
 Möllendorff, W. v. 5, 6, 7, 22.
 Moellendorf, W. v. 96, 101,
 106, 110.
 Moersch 77.
 — Albert 74.
 — Hermann 74.
 Moesse, O. 143.
 Mohnike 53.
 — -Heymann 49.
 Mohwüh, E., Christensen u.
 H. E. Nielsen 145, 151.
 Moll, L. 145.
 Momigliano-Levi, G. 4, 12.
 Moore 96, 131.
 Morelon 95, 128.
 Morgagni 100.
 Morgan 74, 77.
 Moro, E. 145, 154, 174.
 Mosinger, M. 2, 42.
 Müller 50, 161.
 — v. 96.
 — E. 4, 32, 35, 36, 38.
 — F. 144.
 — Fr. v. 98.
 — Johannes 22.
 — L. 4.
 — L. R. u. K. Weidner 146,
 179.
 — W. 96, 131.
 Munk 96, 130, 134, 137.
- Murata 146, 154.
 Mylius 34.
 — K. u. P. Schürmann 4, 34.
- Nägeli 18.
 Nageotte, J. 2, 4, 6, 9, 10, 11,
 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22,
 23, 26, 35, 40, 47.
 — J. u. L. Guyon 4, 16, 17,
 18, 40.
 Nakagawa 146, 155.
 Nakata 96, 129.
 Nebesky 75.
 Nebias 96.
 Needham, J. 4, 8, 24, 27.
 Neer-Kelert, van der 74.
 Németh 97, 134.
 Nencki 82.
 — -Sieber 61, 65.
 Neubürger 56.
 New-Hensel 68.
 Newburgh u. Clarkson 96, 135.
 Nieberg 72.
 Nielsen, H. E. 145, 151.
 Nikaido 146, 155.
 Nonnenbruch 96, 135.
 Nordenskjöld 146.
 Nowak 49, 76, 78.
- Obenland, E. 146, 176.
 Oberling, Ch. u. A. Jentzer 4,
 43.
 Obermüller, v. 146, 156.
 Oberndorfer 49, 54, 78, 83, 84,
 85.
 Ochsenius 146.
 Okuneff 96, 115.
 Olbert 49, 71.
 Oliver 96, 130.
 Olivo, O. 4, 12.
 Omodei-Zorini 56, 83.
 Oppenheim, M. 146.
 Oppenheimer 146, 174.
 Orsós, F. 5, 40.
 Ortman, G. 146, 169.
 Ossoinig, K. 146.
- Paal, H. 146.
 Pagel, W. 5, 35, 38.
 Paget 51.
 Parfentjew 93, 106.
 Parker, F. 4, 16.
 Patrassi 96, 101, 102, 103,
 127, 128, 129.
 — u. Rogers 96.
 Patterson 66, 68, 69.
 Patzelt, V. 5.
 Payr 75.

- Pérez-Castro 130.
 Peritz, Edith 49, 78.
 Perla u. Hutner 96, 107.
 Perlzweig 93.
 Peters, O. H. 146, 161.
 Petersen u. Margret E. Milliken 146.
 — H. 5, 7, 15, 22, 25.
 — W. F. u. Fl. Bennell 146, 177.
 Petit, G. 49.
 — Morell 88.
 Pettenkofer 161.
 Pick 83.
 Pirquet 146.
 Plenk, H. 5, 15, 16, 19, 21.
 Pol 54, 84.
 Policard, u. Leriche 22.
 — A. 3.
 Ponzi, E. 146, 174.
 Popper, H. 2.
 Porges 96, 129.
 Portig 179.
 — W. u. H. Heinze 146.
 Poullsson 94, 134.
 Prigge, R. 146, 154.
 Proskauer 72, 73, 77.

 Raff 97, 135.
 Ramos u. Nebias 96, 134.
 Randerath 96, 100, 102, 103, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 116, 118, 119, 123, 124, 127, 128, 129, 132, 133, 137, 139.
 Randnitz 176.
 Ranke 22.
 Ranvier 15, 16.
 Rappert, E. 146, 175, 177.
 Raschdorff, M. 146.
 Rathéry, Débienne u. Binet du Jassoneix 96, 130.
 Redlich, E. 146.
 Reed 75.
 Rehberg 123.
 Reiche 49, 68, 79, 80.
 Reichert, C. B. 5.
 Reimann 76.
 Reinhardt 76.
 Renault, J. 5, 6, 16, 22.
 Rennie 96, 135.
 Rezek 95, 103.
 Ribbert 49, 51, 52, 60, 61, 64, 71, 72, 74, 77, 79, 82, 83, 87.
 Rice 150.
 Richeri 96, 121.
 Ricker 97, 129.
 Ried, F. 66, 80.
 Rietschel, H. 146, 155.
 Rindfleisch 49, 59.
 Rix 49, 88.

 Roberts 94, 103.
 Rössle, R. v. T. Yoshida 5.
 — Rob. 5, 26, 29, 32, 41, 42, 49, 50, 87, 141, 156, 163.
 Rogers 96.
 Rohland 97, 129, 130, 131, 132.
 Rohrschneider 143.
 Roibas 91, 116.
 Rokitansky 53, 83.
 Rollet 22.
 Rosenblatt 97, 137.
 Rosenhaupt, H. 146.
 Rotta 95, 136.
 Roulet, F. 1, 2, 5, 6, 12, 14, 17, 19, 21, 26, 43.
 Rowntree 92, 129.
 Roy 68, 80.
 Rudder, de 143, 145, 146, 147, 155, 157, 159, 160, 162, 163, 164, 169, 170, 174, 175.
 Russell 92, 119.
 Ruszniak u. Németh 97, 134.
 Ruzsnyak, St. 146.
 Rydiger 75.

 Saiki 160.
 Saltykow, S. 48, 71.
 Samari 93, 131.
 Sauter 145, 162.
 Scajkovac 145.
 Schaffer 5, 22, 24.
 — J. 5.
 Schaltenbrand, G. 146, 179.
 Schanz 160.
 Scharfetter, H., Th. Seeger u. A. Jellinek 146.
 — — u. Menozzi 175.
 Scheube 155.
 Schickelé 75, 78.
 Schiller, W. 48, 49, 78, 89, 90.
 Schimanzono 155.
 Schittenhelm 145, 147, 152.
 Schlagintweit 147.
 Schlesinger 96.
 Schmid, H. 56.
 — -Monnard 147, 154.
 Schmidt 97, 129.
 — H. 83, 147.
 — Joh. 48, 50, 77.
 — M. B. 5, 28.
 Schmidtman 97, 114.
 Schmincke 97, 102.
 Schnackers 49, 88.
 Schopper, W. 5, 12, 55, 60, 83.
 Schosnig, F. 5.
 Schou, G. 147, 177.
 Schröder, G. 147, 176.
 Schürmann, P. 4, 34, 38, 73.
 — u. H. E. MacMahon 5, 37.

 Schultz, H. 143.
 Schultze, M. 22.
 Schwarz, W. 143.
 — W. u. G. Fachini 147.
 Schweinkert 76, 79.
 Schwob 57.
 Seeger, Th. 74, 146, 175.
 Seidel 68, 72.
 Seidell, Fenger 147, 154.
 Seifert, E. 147, 177.
 Seiffert, G. 147, 161.
 Seltmann, L. 147.
 Sereni 160.
 Shapiro 97.
 Shelbourne 97, 136.
 Shephaerd 62.
 Shimazono 147.
 Simmel 97, 130.
 Simmonds 93, 130.
 Smidt, H. 84.
 Smith 65, 82, 160.
 — L. W. 61.
 Snapper 92, 136.
 Snessarew, P. 5, 7, 19.
 Solberg 165.
 Soldan 49, 86.
 Soubeyran-Rives 76.
 Staehelin, R. 147.
 Staebli, C. 147.
 Stahl 91, 131.
 Standenath, F. 5, 6.
 Starup 92, 123.
 Steiner u. Hitschmann 19, 36.
 Stepp u. György 143, 147, 158.
 Stern 68, 72, 89, 154.
 Sternberg 60, 83.
 — -Schopper 55.
 Stettner 159.
 Stewart 97, 134.
 Stich, R. 147, 175.
 Stoeckenius 49, 87, 89.
 Stoerck 54, 83.
 Stoppel, R. 147, 152, 153.
 Straub 97, 130, 152.
 — H., Gollwitzer-Meier, Schlagintweit 147.
 Strauss, A. 5, 29.
 Stempel 49, 79.
 — -Amruzzi 49, 80.
 Ströbe 53.
 Strohmeyer 50.
 Struppler, V. 147, 164.
 Studnička, F. K. 5, 6, 22.
 Stübel 97, 99.
 Stump, C. W. 5.
 Süring, R. 147.
 Sulzberger, M. B. 145.
 Suzuki 97, 129.
 Szarvas, Palyi, I. 147, 176.
 Szily, A. von 5.

- Tannhauser u. Hoffmann** 97, 109.
Taubner 161.
Taylor 94, 103.
Terbrüggen 97, 109, 111, 115, 116, 117, 118, 119, 122, 126, 128, 133, 140.
 — u. **Wächter** 97.
Teubner, E. 145.
Thannhauser u. Krauss 97, 106.
Thevenard 57.
Thompson 75.
Thorel 54.
Tivadar, H. 147, 175.
Töppich u. Gromelski 97, 114.
Torgler 48, 49, 78.
Treuberg 48.
Treuherz 49.
Treves 67, 74, 80.
Tschilow 97, 129.
Tschistowitsch 37.
Tuczek 77, 79.

Uffenorde, Giese 147.
Uher 97, 114.
Unna 51, 52, 87.
Unverricht 147, 176.

Valaoras 150.
Valentin 53.
Vallery-Radot, Gilbrin u. Gauthier-Villars 97, 127.

Vassiliadis 97, 103.
Vercellana 147, 160.
Virchow 49, 50, 51, 53, 83, 84.
Völker 153.
Volhard 91, 94, 97, 98, 100, 104, 105, 109, 110, 112, 118, 122, 123, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140.
 — u. **Fahr** 97, 98.
Volkmann 67.
Voss, Edith 74, 77.
Vossius 49, 50.

Wacez, v. u. Raff 97, 135.
Wächter 97, 118.
Waldeyer, W. 6, 22.
Walter 49, 50.
Wang, L. Ch. 147.
Warasi 97, 114.
Warns, E. H. 2.
 — **E. H. J.** 6.
Warren 94, 103.
Wassermann, F. 6, 15, 16, 21, 22.
Wassiljeff 68.
Weber 66.
Weidenreich, F. 6, 25, 26, 49, 82, 87, 88, 89, 90.
Weidner, K. 146, 179.
Weikersheimer, J. 143, 147, 174.
Weimann 55, 83.

Weinlechner 73.
Weiss 93.
Weltman u. Biach 97, 121.
Wereschinski, A. 6, 14.
Werkmann 160.
Westernhöffer-Leyden 75.
Westhöfer 174.
Weyer, F. 147, 161.
Whipple 94, 103.
Wichmann 28.
Widdowson 97, 110.
Wiener 49, 78.
Wieting 75, 76, 82.
 — **-Hamdi** 62.
Wilbur 97, 102, 106, 133.
Willer 97, 138.
Williams 74, 78.
Wimberger 154.
Winternitz 76.
Winterstein, v. I.
Wolbach u. Blackfan 97, 134.
Wolfheim 73, 77.
Wolter, Fr. 147, 160.
Wurst 147, 174.

Yoshida, T. 5, 32.
Yukitaha, H. 147, 160.

Zachmann, A. 147, 174.
Zawarzin, A. 6, 6, 22.
Zeek 86.
Zielaskowski 160.
Zwecker, A. 147.

Sachverzeichnis.

- Adsorptionshyalin 35.
 „Albuminöse Schwellung“ 115.
 Albuminurie s. a. Harn.
 „Albuminurie, große“ 134.
 Amyloide Entartung, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 28.
 Amyloidniere, glomerulonephrotische Veränderungen bei der 104.
 Anurie bei nekrotisierender Nephrose 132.
 Apoplexie, Meteorotropismus der 175.
 Appendicitis, Meteorotropismus der 177.
 Arachnoidea, schwarze Pigmentierung der, bei Java- nern 53.
 Atavismuslehre der Entstehung melanotischer Tumoren 87.
 Atrophie, Verhalten der Gitterfasern bei atrophischen Zuständen 40.
- Basalmembranen, Verhalten der Bindegewebsfasern in 36.**
 BENCE-JONESscher Eiweißkörper, Nierenveränderungen bei Ausscheidung des 106.
 Beriberi-Avitaminose, Sommergipfel der 155.
 Bindegewebe, embryonales, Struktur 7.
 — paraplastische Substanz 38.
 Bindegewebsfasern s. a. kollagene Fasern, Mesenchymfibrillen.
 — in der Grundsubstanz des Knorpels 22.
 — Verhalten bei amyloider Entartung 28.
 — — bei atrophischen Zuständen 40.
 — — in Basalmembranen 36.
 — — bei Hyalinbildung 32.
 — — in pathologischen Prozessen am Knorpel 43.
- Bindegewebsfasern, Verhalten bei schleimiger Entartung 27.
 — — im Verlauf von Entzündungen 41.
 Bindegewebszellen, Gewebezüchtung der 7.
 Bioklima s. a. Witterung.
 — Begriffsbestimmung 148.
 Bioklimatik der Dornstrahlung 159.
 „Biologischer Frühling“ 154.
 Blut, Reststickstoffhöhung im und Nierenveränderungen 131.
 Blutgefäße, dysergisches Verhalten bei Gewittern 178.
 — perivasculäre Theorie der Entstehung melanotischer Tumoren 86.
 — Verhalten der Bindegewebsfasern in Capillaren eines Glioms 43.
 Blutgefäßleiden, Einfluß der Frontendurchzüge auf 173.
 Blutplasma, Fasergenese im 9.
 Blutveränderungen durch jahreszeitliche Einflüsse 154.
 Bronchialasthma, Meteorotropismus des 176.
 Bronchiektasien-Morbidität und Luftfeuchtigkeit 150.
 Bronchien, Basalmembran, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 38.
 BRÜCKNERSche Klimaperioden 161.
- Capillaren s. a. Blutgefäße.
 Capillarschwankungen, jahreszeitliche 153.
 Cholesterin, Hypercholesterinämie und Nierenveränderungen 121.
 Chondromalacie, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 43.
 Chondrosarkom, Verhalten der Bindegewebsfasern in 45.
- Chromatophoren, Entstehung der Melanome aus 51.
 Chromatophorentheorie der Entstehung melanotischer Tumoren 89.
 — — melanotischer Tumoren im Zentralnervensystem 83.
 Chromatophoroma 52.
 Croup, Meteorotropismus des 174.
- Darm, primäres Melanom des 78.
 Darmkatarrhe, Sommergipfel der 156.
 Degeneration s. Entartung.
 Dentinanlage, Basalmembran, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 36.
 Diphtherie, Meteorotropismus der 175.
 Diphtherieepidemien und BRÜCKNERSche Klimaperioden 160.
 Diphtheriehäufigkeit und Luftfeuchtigkeit 150.
 Diphtherietoxin, glomerulonephrotische Veränderungen durch 102.
 Dornstrahlung, Bioklimatik der 159.
 Drüsen, Basalmembran, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 36.
- Eklampsie, gruppenweises Auftreten 163.
 — Meteorotropismus der 174.
 Eklampsieniere, glomerulonephrotische Veränderungen bei der 104.
 Encephalitisepidemien und BRÜCKNERSche Klimaperioden 160.
 Entartung, amyloide, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 28.
 — gelatiniforme, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 27.

- Entartung, Hyalinbildung, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 32.
- hyalin-tropfige, der Glomerulusepithelien bei akuten Nephrosen 101.
- schleimige, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 27.
- Entmischung, hyalin-tropfige, der Nierentubuli, Histogenese 115.
- Entzündung, Verhalten der Bindegewebsfaser im Verlauf von 41.
- Epilepsie, Meteorotropismus der 177.
- Epipharynx, primäres Melanom des 73.
- „Exoplasmalehre“ 6.
- Föhneinbruch als krankheitsauslösende Ursache 163.
- Frontenbildung 166.
- Frontendurchzüge als krankheitsauslösende Ursache 163.
- Gallenblase, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in der 82.
- primäres Melanosarkom der 66.
- Gallenwege, primäres Melanom der 62.
- Ganglienzellen, sympathische und parasymphatische, und Entstehung melanotischer Tumoren 85.
- Ganglion, Verhalten der Bindegewebsfasern im 28.
- Gaumen, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren am 80.
- primäres Melanom des 66.
- — Melanosarkom des 69.
- Gehirn, Luftblasen in Liquorräumen, Einfluß des Atmosphärendruckes auf das Volumen der 179.
- primäre Melanome des 53.
- Gehirnerkrankungen, Einfluß der Frontendurchzüge auf 173.
- Gehörgang, primäres Melanom des 73.
- Gelbfieberepidemien und Sonnenflecken 162.
- Genitalien, äußere, primäres Melanom der 78.
- Gewebekultur, Beziehungen der Zellen zum plasmatischen Medium 13.
- Bindegewebszellen in der 7.
- Gitterfasern s. Mesenchymfibrillen.
- Glaukom, akutes, gruppenweises Auftreten 162.
- — Meteorotropismus des 175.
- Glomerulonephritis, Nephrose bei 136.
- mit „nephrotischem Einschlag“, histologische Veränderungen an den Tubuli bei 112.
- Glomerulonephrose s. a. Niere.
- akute, experimentelle 102.
- — histologische Veränderungen an den Glomeruli 100.
- Beziehungen zur Tubulonephrose 132.
- chronische, histologische Veränderungen an den Glomeruli 103.
- glomeruläre Eiweißausscheidung bei 109.
- Histogenese 108.
- historischer Überblick 99.
- Zuckerausscheidung bei 109.
- „Glomerulothel“ 101.
- Grippe, Meteorotropismus der 175.
- Guajakolvergiftung, glomerulonephrotische Veränderungen bei 103.
- Harn, Anurie bei nekrotisierender Nephrose 132.
- Eiweißausscheidung, glomeruläre, bei Glomerulonephrosen 109.
- — und Nierenveränderung 120.
- Zuckerausscheidung bei Nephrosen 109.
- Harnblase, primäres Melanom der 75.
- Harnkanälchen s. Niere, Tubuli.
- Harnwege, Basalmembran, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 36.
- Haut, Cutis hyperplastica, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 27.
- Epidermis, Basalmembran der, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 36.
- Haut, „getigerte“ 54.
- Übergang zur Schleimhaut, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren am 79.
- Hauterkrankungen, Meteorotropismus der 178.
- Winter-Frühjahrgipfel der 158.
- Hautmelanome s. melanotische Tumoren.
- Hemeralopie als Pseudosaison-erkrankung 158.
- Herz- und Gefäßleiden, Einfluß der Frontendurchzüge auf 173.
- Herzmuskelentzündung, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 43.
- Hirn, primäre Melanome des 53.
- primäres Melanosarkom des 58.
- Hirnhäute, schwarze Pigmentierung bei der kaukasischen Rasse 53.
- Hitzschlag 154.
- Hoden, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren im 81.
- Hungerversuch, trübe Schwelung der Nierentubuli beim 115.
- Hyalinbildung, Gruppen der 35.
- Verhalten der Bindegewebsfasern bei 32.
- Hyalin-tropfige Entmischung der Nierentubuli, Histogenese 115.
- Hypochlorämie, nekrotisierende Nephrose und 130.
- Immunitätsschwankungen, jahreszeitliche 154.
- Immunkörperbildung und Dornstrahlung 160.
- Infektionskrankheiten, Einfluß der Frontendurchzüge auf 173.
- Kehlkopferoup, gruppenweises Auftreten 163.
- Meteorotropismus des 174.
- Keuchhusten, Meteorotropismus des 176.
- Klima s. a. Bioklima, Saison-erkrankungen und Witterung.

- Klima, Barometerdruck, Einfluß auf Kreislaufkrankungen 151.
 — meteorotrope Krankheiten ohne Saisongebundenheit 162.
 — Strahlungsenergien, Einfluß auf den Organismus 150.
 — Versuch einer Deutung der Einflüsse des, auf den Organismus 177.
 Klimafaktoren, thermische 150.
 Klimaperioden, BRÜCKNERsche 160.
 Klimaschwankungen, Einfluß auf den Organismus 152.
 Knochenmark, Verhalten der Gitterfasern bei atrophischen Zuständen des 40.
 Knorpel, Bindegewebsfibrille in der Grundsubstanz des 22.
 — Verhalten der Bindegewebsfibrillen in pathologischen Prozessen am 43.
 Knorpelentwicklung 24.
 Körperwachstum, jahreszeitliche Schwankungen 154.
 Kollagen, chemische Eigenschaften 16.
 Kollagene Fasern s. a. Bindegewebsfasern.
 — — Entstehung 14.
 — — Verhältnis zur Mesenchymfibrille 15.
 Kollagenhyalin 35.
 Kollagenlösung 18.
 Kopfschmerzen, Meteorotropismus der 179.
 Kreislaufkrankungen, Einfluß des Barometerdrucks auf 151.
- Leber, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in der 82.
 — — melanotischer Tumoren in der, Neuroepitheltheorie 85.
 — primäres Melanom der 61.
 — — Melanosarkom der 62.
 — Verhalten der Bindegewebsfasern bei „seröser Hepatitis“ 42.
 — Vorkommen von Melanin in der 64.
- Leberamyloid, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 29.
 „Leberrhythmus“ 152.
 Lichtwirkung auf den Organismus 150.
 Lipoide Verfettung der Nierentubuli, Histogenese 115.
 Lipoidnephrose, glomerulonephrotische Veränderungen bei der 103.
 — Pneumokokkenätiologie der 134.
 Lipoidspeicherung in den Nierentubuli 121.
 Luftfeuchtigkeit, Häufigkeit von Infektionen und 150.
 Lungenembolie, Meteorotropismus der 175.
 Lungenkrankheiten, Einfluß der Frontendurchzüge auf 173.
 Lymphknoten, Verhalten der Bindegewebsfasern bei Hyalinbildung in 32.
- Magendarmkanal, Basalmembran, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 36.
 Malariaepidemien und Grundwasserspiegel 161.
 — und Sonnenflecken 162.
 Malariahäufigkeit und Luftfeuchtigkeit 150.
 Masern, Meteorotropismus der 175.
 MASSONSche (perineurale) Theorie der Entstehung melanotischer Tumoren 86, 89.
 Melanin, Art der Zellen, die Melanin bilden 51.
 — Ursprung des 50.
 — Vorkommen in den Hirnhäuten 53.
 — — in der Leber 64.
 Melanom s. a. melanotische Tumoren.
 — Nomenklatur 50.
 — primäres, der Gallenwege 62.
 — — Histologie 60.
 — — der Leber 61.
 — — Lokalisation, Allgemeines 52.
 — — — sonstige 72.
 — — der Mundhöhle 66.
 — — Wachstum des 59.
 — — des Zentralnervensystems 53.
 Melanoplasten 86.
- Melanosarkom s. a. melanotische Tumoren.
 — Nomenklatur 50.
 — primäres, der Gallenblase 66.
 — — des Gaumens 69.
 — — Histologie 60.
 — — der Leber 62.
 — — Wachstum des 59.
 — — des Zentralnervensystems 58.
 Melanose der Kälber 88.
 Melanotische Tumoren s. a. Melanom, Melanosarkom.
 — — Art der Zellen, die das Pigment bilden 51.
 — — Entstehungsmöglichkeiten 79.
 — — — Atavismuslehre 87.
 — — — Schlußfolgerungen 90.
 — — Ursprung des Pigmentes 50.
 Mesenchymfibrillen s. a. Bindegewebsfasern.
 — Entstehung 7.
 — — embryonale 14.
 — — Verhältnis zu kollagenen Fasern 15.
 Meteorologische Grundlagen der Witterungseinflüsse auf den Organismus 164.
 Meteorotrope Krankheiten ohne Saisongebundenheit 162.
 Meteorotropismus einzelner Krankheiten 174.
 — Versuch einer Deutung 177.
 Mittelohr, primäres Melanom des 73.
 Mortalität, Winter-Frühjahrgipfel der Gesamt mortalität 156.
 Mundhöhle, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in der 79.
 — primäres Melanom der 66.
 Myxoblastome, Verhalten der Bindegewebsfasern in 27.
- Naevi pigmentosi, Entstehung der Hautmelanome aus 51.
 Nase, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in der 80.
 — — melanotischer Tumoren in der, Neuroepitheltheorie 85.

- Nase, primäres Melanom der 72, 77.
- Nasenpolypen, Verhalten der Bindegewebsfasern in 38.
- Nebenhoden, primäres Melanom des 75.
- Nebennieren, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in den, Neuroepitheltheorie 85.
- primäres Melanom der 76.
- Nekrose der Harnkanälchenepithelien 128.
- Nephritis s. Glomerulonephritis.
- Nephrohydrose 106.
- Nephron, aglomeruläres offenes, Lipoidspeicherung im 121.
- Eiweißspeicherung im 125.
- Nephrose s. a. Glomerulonephrose, Niere und Tubulonephrose.
- Begriffsbestimmung 100.
- Bemerkungen über das Wesen der 132.
- nekrotisierende 128.
- Nephrotisches Syndrom 134.
- Neuroepitheltheorie der Entstehung melanotischer Tumoren im Zentralnervensystem 84.
- Niere s. a. Glomerulonephrose, Nephrose und Tubulonephrose.
- Amyloidniere s. Amyloidniere.
- Basalmembran, Verhalten der Bindegewebsfasern in der 37.
- Eiweißspeicherung in der 124.
- Farbstoffausscheidung in der, und Funktion der einzelnen Abschnitte 99.
- „Glomerulothel“ 101.
- Glomerulus, Eiweißausscheidung durch den 110, 119.
- — Funktionsstörungen des 108.
- Glomeruluscapillaren, „Basalmembran“ der 105.
- hyalin-tropfige Entmischung 115.
- lipoide Verfettung, Histogenese 115.
- Nephron als funktionelle Einheit 98.
- Niere, trübe Schwellung, Histogenese 113.
- Tubuli, Basalmembran der 105.
- — „Eiweißsekretion“ der Epithelien der 116.
- — hyalin-tropfige Entmischung 115.
- — lipoide Verfettung 115.
- — Lipoidspeicherung in den 121.
- — Nekrose der Epithelien der 128.
- — Speicherungsfähigkeit der Epithelien der 127.
- Nierenveränderungen und Albuminurie 120.
- bei Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers 106.
- bei Hypercholesterinämie 121.
- bei hypochlorämischer Urämie 129.
- bei den Nephrosen 133.
- Ovarium, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren im 81.
- primäres Melanom des 75.
- Pankreas, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren im, Neuroepitheltheorie 85.
- Paraplastische Substanz 38.
- Paratyphus, Sommergipfel des 156.
- Penis, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren am 80.
- primäres Melanom des 75.
- Perineum, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren im, Neuroepitheltheorie 85.
- Pigment s. Melanin.
- Pneumokokkenätiologie der Lipidnephrose 134.
- Poliomyelitisepidemien und BRÜCKNERSche Klimaperioden 160.
- Polyomyelitis anterior acuta: — Meteorotropismus der 177.
- Sommergipfel der 156.
- Primitivfibrille s. Mesenchymfibrille.
- Prochondrale Substanz 24.
- Psychosen, Winter-Frühjahrgipfel der 156.
- Pylorospasmus, nekrotisierende Nephrose bei 128.
- Quecksilbervergiftung, glomerulonephrotische Veränderungen bei 103.
- und nekrotisierende Nephrose 129.
- Rachitis und Dornstrahlung 159.
- Winter-Frühjahrgipfel der 157.
- Rectum, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren im 80.
- primäres Melanom des 78.
- Reticulin, Beziehungen zum Kollagen 15.
- chemische Eigenschaften 16.
- Rheumatische Schmerzanfälle, Meteorotropismus der 176.
- Rheumatismus, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 41.
- Rückenmark, primäre Melanome des 53.
- Saisonerkrankungen 153.
- mit ausgesprochenem Sommergipfel 154.
- — Winter-Frühjahrgipfel 156.
- Pseudosaisonerkrankungen 158.
- Saponinvergiftung, glomerulonephrotische Veränderungen bei 103.
- Säuglingssterblichkeit, jahreszeitliche Schwankungen 155.
- Scharlach, Meteorotropismus des 175.
- Schlaf und Tageszeit 152.
- Schleimhaut, Übergang zur Haut, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren am 79.
- Schleimige Entartung, Verhalten der Bindegewebsfasern bei 27.
- Silberfaser s. Mesenchymfibrille.
- Silberimprägnation 21.
- Sonnenstich 155.

- Spasmophilie, Meteorotropismus der 174.
- Sterblichkeitsziffer, Einfluß der Frontendurchzüge auf die 163, 168.
- Strahlung, Bioklimatik der Dornstrahlung 159.
- Strahlungsenergien, Einfluß auf den Organismus 150.
- Streptokokkengifte, glomerulonephrotische Veränderungen durch 102.
- Sublimatniere 112.
- Sublimatvergiftung, glomerulonephrotische Veränderungen bei 103.
- Synovialcysten, Verhalten der Bindegewebsfasern in 28.
- Technik, Silberimprägnation 21.
- Toxikosen, kindliche, Meteorotropismus der 177.
- Trübe Schwellung der Glomerulusepithelien bei akuten Nephrosen 101.
- — der Tubulusepithelien, Histogenese 113.
- Tuberkulose, Einfluß der Frontendurchzüge auf 173.
- Häufigkeit und Luftfeuchtigkeit 150.
- Histologie der Membranen, entstanden nach Parafinplombenbehandlung von Spitzenkavernen 10.
- hyaline Entartung von Tuberkeln, Verhalten der Bindegewebsfasern in 33.
- Meteorotropismus der 176.
- Tubulonephrose s. a. Nephrose und Niere.
- akute, histologische Veränderungen an den Tubuli 112.
- Beziehungen zur Glomerulonephrose 132.
- chronische, histologische Veränderungen an den Tubuli 112.
- Tubulonephrose, Histogenese, hyalin-tropfige Entmischung 115.
- — lipoide Verfettung 115.
- — trübe Schwellung 113.
- nekrotisierende 128.
- Tumoren, Todesfälle an, Einfluß der Frontendurchzüge auf die 172.
- Typhus abdominalis, glomerulonephrotische Veränderungen bei 102.
- — Sommergipfel des 156.
- Ulcus serpens als Pseudo-saisonkrankung 159.
- Urämie, hypochlorämische, Nierenveränderungen bei 129.
- bei verschiedenen Nierenveränderungen 138.
- renale, Pathogenese 139.
- Urethra, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in der 80.
- primäres Melanom der 75.
- Urticariaanfalle, Meteorotropismus der 178.
- Uterus, primäres Melanom des 75.
- Verfettung, lipoide, der Nierentubuli, Histogenese 115.
- Vitaminmangelkrankheiten und Dornstrahlung 160.
- Vitasterine 157.
- Vulva, Entstehungsmöglichkeit melanotischer Tumoren in der 80.
- „Wetterfähigkeit“ 176.
- Witterung s. a. Bioklima und Saisonkrankungen.
- Barometerdruck, Einfluß auf Kreislaferkrankungen 151.
- Bioklimatik der Dornstrahlung 159.
- Elemente der, gegenseitige Beeinflussung 149.
- Witterung, Frontendurchzüge als krankheitsauslösende Ursache 163.
- — Einfluß auf die Sterblichkeitsziffer 168.
- — — auf einzelne Krankheiten 174.
- — — auf einzelne Krankheitsgruppen 172.
- Luftfeuchtigkeit und Häufigkeit von Infektionen 150.
- meteorologische Grundlagen 164.
- meteorotrope Krankheiten ohne Saisongebundenheit 162.
- Sonnenfleckeneinfluß auf den Organismus 162.
- Strahlungsenergien, Einfluß auf den Organismus 150.
- Versuch einer Deutung der Einflüsse der, auf den Organismus 177.
- Xerophthalmie als Pseudo-saisonkrankung 158.
- Zahnanlage, primäres Melanom einer 66.
- Zahnfleisch, primäres Melanom des 67.
- Zellkern, Pigmentproduktion durch den 50.
- Zentralnervensystem, Entstehungsmöglichkeit:
- melanotischer Tumoren im 83.
- — — Massonsche (perineurale) Theorie 86.
- — — perivascularäre Theorie 86.
- primäre Melanome des 53.
- primäres Melanosarkom des 58.
- Zunge, primäres Melanom der 66.

Inhalt der Bände 24 bis 32.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Baumann, Th. (Basel), E. Klenk (Tübingen) und S. Scheidegger (Basel). Die Niemann-Picksche Krankheit	30	183—323
Baurmann, M. (Göttingen). Anatomie und Physiologie des Glaskörpers	26E	121—192
Beller, K. (Berlin). Die Serodiagnostik der Haustiertuberkulose. . . .	25	869—905
Bemelmans, E. (den Haag). Zur Lösung des Encephalitis-Problems . . .	25	906—950
— Vergleichende Untersuchungen über das Wesen der Grippe des Menschen, der sog. Brustseuche (Grippe) des Pferdes und der Staupe (Grippe) des Hundes	26	612—710
Beneke, R. (Marburg a. L.). Klinische und anatomische Beiträge zur traumatischen Ätiologie der Geschwülste des Zentralnervensystems	26	893—1027
Bredt, H. (Leipzig). Die Mißbildungen des menschlichen Herzens . . .	30	77—182
Buschke, A. und B. Peiser (Berlin). Die biologischen Wirkungen und die praktische Bedeutung des Thalliums	25	1—57
Chiari, H. (Wien). Die generalisierte Xanthomatose vom Typus Schüller Christian	24	396—450
Ehrich, Wilhelm (Rostock). Die Leukocyten und ihre Entstehung . . .	29	1—144
Feyrter, Friedrich (Wien). Carcinoid und Carcinom	29	305—489
Frei, W. (Zürich). Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der Anaerobenkrankheiten	31	1—200
Gerlach, F. (Wien). Die allergische Diagnostik der Tuberkulose in der Veterinärmedizin.	25	813—868
Goldblatt, H. (Cleveland). Die neuere Richtung der experimentellen Rachitisforschung	25	58—491
Günther, Hans (Leipzig). Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebißes	29	145—304
Hamperl, H. (Wien). Beiträge zur geographischen Pathologie unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse in Sowjet-Rußland und des runden Magengeschwürs	26	353—422
Helm, R. (Berlin). Allgemeines über den Erreger der Säugetiertuberkulose	25	563—630
Hemmert-Halswick, A. und G. Bugge (Berlin). Trichinen und Trichinose	28	313—392
Jaensch, P. A. (Breslau). Die Altersveränderungen und Entartungen des Auges	26E	193—304
Jármay, K. (Budapest). Die Leukosen der Haustiere	28	227—312
Klinge, F. (Leipzig). Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem	27	1—336
Lenče, P. (Zagreb). Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren	32	48—90
Loeffler, L. (Berlin). Ergebnisse der Relationspathologie	24	677—758
Loele, W. (Dresden). Oxone der Zellen und Indophenolblaureaktion. . .	24	1—91
Marchesani, O. (München). Die ektogenen Infektionen des Auges . . .	26E	305—416
Moszkowicz, L. (Wien). Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen	31	236—444
Nieberle, K. (Leipzig). Pathologische Anatomie und Pathogenese der Säugetiertuberkulose	25	631—812
— Die Tuberkulose der Fleischfresser und der Affen	26	711—803

	Band	Seite
Ortmann, Gustav (Berlin). Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus	32	141—179
Peters, A. (Rostock). Die Pathologie der Linse	26E	1—120
Posselt, A. (Innsbruck). Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Alveolarechinokokkengeschwulst der Leber des Menschen . .	24	451—553
— Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten {	25	492—562
	28	115—226
Posselt, A. (Innsbruck). Die vielkammerige Blasengeschwulst außerhalb der Leber (Extrahepataler Alveolarechinococcus)	26	423—611
Randerath, Edmund (Düsseldorf). Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie	32	91—140
Rau, L. (Berlin). Über Vorkommen, Bedeutung und Entstehung der Riesenzellen in normalen und pathologischen Zuständen	26	229—352
Roulet, F. (Davos). Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen	32	1—47
Schultz, O. (Griebenstein b. Kassel). Die D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse	28	393—414
Schwarz, E. (Wien). Die lymphatische Reaktion	26	87—228
Seifried, O. (Gießen). Pathologie neurotroper Viruskrankheiten der Haustiere	24	554—676
Seifried, O. (München). Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virus-Infektionskrankheiten	31	201—235
Staemmler, M. (Chemnitz). Diabetes insipidus und Hypophyse	26	59—86
Steffko, W. H. (Moskau). Körperbau und Tuberkulose.	24	759—789
Sternberg, Carl †. Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose . .	30	1—76
Verschuer, v. (Berlin-Dahlem). Allgemeine Erbpathologie des Menschen	26	1—58
Wallbach, G. (Berlin). Über die mikroskopisch sichtbaren Äußerungen der Zelltätigkeit	24	92—395 und 790—792
Winkler, K. (Breslau). Lymphgefäße	28	1—114
Wolter, F. (Hamburg). Die Variabilitätsstudien in ihrer Bedeutung für eine Neuorientierung in der epidemiologischen Forschung. Mit besonderer Berücksichtigung des <i>Bacterium typhi flavum</i>	26	877—892
Zeller, H. (Berlin-Dahlem). Die Tuberkulose des Geflügels	26	804—876

II. Sachverzeichnis.

Anaerobenkrankheiten:		
— Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der (W. Frei, Zürich)	31	1—200
Auge:		
— Altersveränderungen und Entartungen des — (P. A. Jaensch, Breslau)	26E	193—304
— Infektionen, ektogene (O. Marchesani, München)	26E	305—416
Bakterien:		
— Allgemeine Biologie der anaeroben (W. Frei-Zürich)	31	1—200
Bindegewebsfasern:		
— Über das Verhalten der, unter normalen und pathologischen Bedingungen (F. Roulet, Davos)	32	1—47
Brustseuche des Pferdes: s. Grippe.		
Carcinoid:		
— Carcinom und (Friedrich Feyrter, Wien)	29	305—489
Carcinom:		
— Carcinoid und (Friedrich Feyrter, Wien)	29	305—489
Diabetes insipidus:		
— Hypophyse und (M. Staemmler, Chemnitz)	26	59—86

	Band	Seite
Echinococcus alveolaris:		
— Pathologie des Echinococcus der Leber (A. Posselt, Innsbruck)	24	451—553
— Pathologie des Echinococcus außerhalb der Leber (A. Posselt, Innsbruck)	26	423—611
Encephalitis:		
— Encephalitis-Problem (E. Bemelmans, den Haag)	25	906—950
Erbpathologie:		
— Allgemeine Erbpathologie des Menschen (v. Verschuer, Berlin-Dahlem)	26	1—58
Gallenwege:		
— Infektionskrankheiten und (A. Posselt, Innsbruck)	25	492—562
	28	115—226
Gebiß:		
— menschliches, konstitutionelle Morphologie des (Hans Günther, Leipzig)	29	145—304
Geographische Pathologie:		
— Untersuchungen in Sowjet-Rußland (H. Hamperl, Wien)	26	353—422
Geschwülste:		
— Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren (P. Lenče, Zagreb)	32	48—90
Geschwülste des Zentralnervensystems:		
— Traumatische Ätiologie (R. Beneke, Marburg a. L.)	26	893—1027
Glaskörper:		
— Anatomie und Physiologie (M. Baurmann, Göttingen)	26E	121—192
Golgiapparat:		
— Leukocyten s. d.		
Grippe:		
— Vergleichende Untersuchungen über Grippe des Menschen, des Pferdes (sog. Brustseuche) und des Hundes (Staupe) (E. Bemelmans, den Haag)	26	612—710
Haustiere:		
— Leukosen (K. Jármai, Budapest)	28	227—312
— Pathologie neurotroper Viruskrankheiten der (O. Seifried, München)	31	201—275
— Viruskrankheiten s. d.		
Herz:		
— Mißbildungen des menschlichen (H. Bredt, Leipzig)	30	77—182
Hermaphroditismus		
— und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen (L. Moszkowicz, Wien)	31	236—444
Hypophyse:		
— Diabetes und (M. Staemmler, Chemnitz)	26	59—86
Indophenolblaureaktion:		
— Beziehungen zu den Oxonen der Zellen (W. Loele, Dresden)	24	1—91
Infektionen:		
— ektogene, des Auges (O. Marchesani, München)	26E	305—416
Klima s. a. Witterungseinflüsse.		
Leukocyten:		
— Entstehung (W. Ehrich, Rostock)	29	1—144
Leukosen der Haustiere (K. Jármai, Budapest)	28	227—312
Linse:		
— Pathologie (A. Peters, Rostock)	26E	1—120
Lymphatische Reaktion (E. Schwarz, Wien)	26	87—228
Lymphgefäße (K. Winkler, Breslau)	28	1—114
Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose (Carl Sternberg †)	30	1—76
Magengeschwür, rundes:		
— Geographisch-pathologische Untersuchung in Sowjet-Rußland (H. Hamperl, Wien)	26	353—422

	Band	Seite
Melanotische Tumoren:		
— Über seltene primäre Lokalisationen m. T. (P. Lenče, Zagreb) . . .	32	48—90
NIEMANN-PICKSche Krankheit (Th. Baumann, E. Klenk und S. Scheidegger)	30	183—323
Nephrosen:		
— Die Entwicklung der Lehre von den, in der pathologischen Anatomie (Edmund Randerath, Düsseldorf)	32	91—140
Oxone der Zellen und Indophenolblaureaktion (W. Loele, Dresden) . .	24	1—91
Rachitis:		
— Experimentelle Forschung (H. Goldblatt, Cleveland).	25	58—491
— Gebiß s. d.		
Relationspathologie:		
— Ergebnisse (L. Loeffler, Berlin)	24	677—758
Rheumatismus:		
— Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem (F. Klinge, Leipzig)	27	1—336
Riesenzellen:		
— Vorkommen, Bedeutung und Entstehung in normalen und pathologi- schen Zuständen (L. Rau, Berlin)	26	229—352
Staupe des Hundes: s. Grippe.		
Thallium:		
— Biologische Wirkung und praktische Bedeutung (A. Buschke und B. Peiser, Berlin)	25	1—57
Trichinose und Trichinen (A. Hemmert-Halswick und G. Bugge, Berlin)	28	313—392
Tuberkulose:		
— Geflügeltuberkulose (H. Zeller, Berlin-Dahlem)	26	804—876
— Körperbau und Tuberkulose (W. H. Steffko, Moskau)	24	759—789
— Säugetiertuberkulose		
1. Allergische Diagnostik (F. Gerlach, Wien)	25	813—868
2. Erreger (R. Helm, Berlin)	25	563—630
3. Pathogenische Anatomie und Pathogenese (K. Nieberle, Leipzig) .	25	631—812
4. Serodiagnostik (K. Beller, Berlin)	25	869—905
— Tuberkulose der Affen, Hunde, Katzen und wildlebenden Fleisch- fresser (K. Nieberle, Leipzig)	26	711—803
Variabilität:		
— Bedeutung für eine Neuorientierung in der Epidemiologie (F. Wolter, Hamburg).	26	877—892
Viruskrankheiten, neurotrope der Haustiere, Pathologie der (O. Seifried, Gießen)	24	554—676
— Pathologie neurotroper der Haustiere (O. Seifried, München)	31	201—235
Vitamine:		
— D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse (O. Schultz)	28	393—414
Witterungseinflüsse		
— auf den menschlichen Organismus (Gustav Ortmann, Berlin) . . .	32	141—179
Xanthomatose:		
— Generalisierte Form, Typus Schüller-Christian (H. Chiari, Wien) . .	24	396—450
Zelltätigkeit:		
— Mikroskopisch sichtbare Äußerungen (G. Wallbach, Berlin).	24	92—395 und 790—792
Zentralnervensystem:		
— Geschwülste, traumatische Ätiologie (klinische und anatomische Bei- träge). (R. Beneke, Marburg a. L.)	26	893—1027

Mikroskopische Anatomie der Gewebe.

„Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen“, herausgegeben von Professor Dr. W. v. Möllendorff, Zürich. 6. Band.)

1. Teil: **Epithel- und Drüsengewebe. Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Blut.** Mit 305 zum Teil farbigen Abbildungen und 1 Tafel. X, 703 Seiten. 1927. RM 121.50; gebunden RM 126.90

Das Epithelgewebe. Von Professor Dr. J. Schaffer-Wien. — Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Von Professor Dr. A. Maximow-Chicago. — Blut. Von Professor Dr. J. Brodersen-Hamburg.

2. Teil: **Stützgewebe. Knochengewebe. Skelettsystem.** Mit 521 zum Teil farbigen Abbildungen. VII, 699 Seiten. 1930. RM 151.20; gebunden RM 158.40

Die Stützgewebe. Von Professor Dr. J. Schaffer-Wien. — Das Knochengewebe. Von Professor Dr. F. Weidenreich-Frankfurt a. M. — Die Organe des Skelettsystems. Von Professor Dr. H. Petersen-Würzburg.

3. Teil: **Gewebe und Systeme der Muskulatur.** Bearbeitet von Professor Dr. G. Häggqvist-Stockholm. Mit 137 zum Teil farbigen Abbildungen. VI, 247 Seiten. 1931. RM 52.—; gebunden RM 59.—

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie.

Von Dr. J. Erdheim, a. o. Professor an der Universität Wien. „Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, 3. Band.) Mit 31 Abbildungen. VII, 160 Seiten. 1931. RM 16.20; gebunden RM 17.64

Pathologische Anatomie der Knochen und Muskeln.

„Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, 9. Band.) Bearbeitet von A. v. Albertini, G. Axhausen, H. Beitzke, E. Bergmann, F. Boemke, H. Chiari, A. Dietrich, E. Fraenkelt, L. Haslhofer, G. Herzog, H. Junghanns, F. Klinge, Th. Korschegg, C. Krauspe, F. J. Lang, A. Lauche, H. v. Meyenburg, L. Pick, W. Putschar, M. B. Schmidt, W. Schopper, A. Werthemann.

Erster Teil: **Knochen, Muskeln, Sehnen, Sehnencheiden, Schleimbeutel.** Mit 195 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 678 Seiten. 1929. RM 131.40; gebunden RM 134.82

Zweiter Teil: **Gelenke und Knochen.** Mit 419 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 680 Seiten. 1934. RM 156.—; gebunden RM 159.60

Dritter Teil: **Knochen und Gelenke.** Mit 522 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 824 Seiten. 1937. RM 178.—; gebunden RM 182.—

Vierter Teil: **Knochen.** Spezielle Pathologie der Skeletteile. In Vorbereitung.

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Maß und Zahl in der Pathologie.

Von Professor Dr. R. Roessle, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Berlin und Dr. Fr. Roulet, Oberarzt am Pathologischen Institut der Universität Berlin. „Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, 5. Band.) Mit 27 Abbildungen. VII, 144 Seiten. 1932. RM 16.—; gebunden RM 17.40

Die lebendige Masse.

„Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen“, 1. Band.)

1. Teil: **Allgemeine mikroskopische Anatomie und Organisation der lebendigen Masse.** Mit 453 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 626 Seiten. 1929. RM 118.80; gebunden RM 124.92

Allgemeine mikroskopische Anatomie der lebendigen Masse. Von Professor Dr. G. Hertwig-Rostock. — Die Organisation der lebendigen Masse. Von Professor Dr. F. K. Studnička-Brünn. — Die Lokalisation anorganischer Substanzen in den Geweben (Spodographie). Von Dr. E. Tschopp-Basel.

2. Teil: **Wachstum und Vermehrung der lebendigen Masse.** Bearbeitet von Professor Dr. F. Wassermann, München. Mit 464 zum Teil farbigen Abbildungen. IX, 807 Seiten. 1929. RM 133.20; gebunden RM 140.40

Das Wachstum der lebendigen Masse. — Die Vermehrung der Zellen durch Teilung. Die indirekte Kern- und Zellteilung (Mitose, Karyokinese). Die Amitose. (Direkte Kern- und Zellteilung.) — Die Differenzierung der lebendigen Masse.

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Pathologische Anatomie und Histologie der Harnorgane und der männlichen Geschlechtsorgane. („Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, 6. Band.) Bearbeitet von H. Chiari, Th. Fahr, Georg B. Gruber, R. Hückel, Max Koch †, O. Lubarsch †, R. Maresch, S. Oberndorfer, A. Priesel, W. Putschar, O. Stoerk †.

Erster Teil: **Niere.** Mit 354 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 792 Seiten. 1925. RM 167.40, gebunden RM 170.10

Zweiter Teil: **Niere und ableitende Harnwege.** Mit 442 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 1007 Seiten. 1934. RM 218.—, gebunden RM 222.—

Dritter Teil: **Männliche Geschlechtsorgane.** Mit 465 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 913 Seiten. 1931. RM 165.60, gebunden RM 169.20

Nieren und ableitende Harnwege. („Handbuch der inneren Medizin“, 6. Band.) Zweite Auflage.

1. Teil: Mit 93 zum Teil farb. Abbildungen. XIII, 1024 Seiten. 1931. Gebunden RM 88.20

2. Teil: Mit 205 zum Teil farb. Abbildungen. III, 1113 Seiten. 1931. Gebunden RM 89.64

Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Von Professor Dr. F. Volhard=Frankfurt a. M. — Die ein- und beidseitig auftretenden Nierenkrankheiten (sog. chirurgische Nierenaffektionen). Von Professor Dr. F. Suter=Basel. — Erkrankungen der Blase, der Prostata, der Hoden und Nebenhoden, der Samenblasen. Funktionelle Sexualstörungen. Von Professor Dr. F. Suter=Basel.

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Resorption und Exkretion. („Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“, 4. Band.) Mit 186 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 889 Seiten. 1929. RM 89.10, gebunden RM 96.30

Resorption und Ablagerung. Die Resorption aus dem Darm. Von F. Verzár=Debreczen. — Störungen in der Darmresorption. Von R. Seyderhelm=Frankfurt a. M. — Pharmakologie der Resorption im Magendarmkanal. Von P. Trendelenburg=Berlin. — Resorption durch die Haut. Von St. Rothman=Budapest. — Resorption aus dem Peritoneum und anderen serösen Höhlen. Von R. Mond=Kiel. — Vergleichend Physiologisches über Resorption. Von H. Jordan=Utrecht. — Exkretion. Anatomie der Nierensysteme. Von W. v. Möllendorff=Freiburg i. Br. — Der Harn. Physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung. Von E. Schmitz=Breslau. — Die Absonderung des Harns unter verschiedenen Bedingungen einschließlich ihrer nervösen Beeinflussung und der Pharmakologie und Toxikologie der Niere. Theorien der Harnabsonderung. Von Ph. Ellinger=Heidelberg. — Nierenerkrankungen. Anatomie, Ursachen und Harnveränderungen (auch Urämie) einschl. Funktionsprüfungen der Niere. Von L. Lichtwitz=Altona. — Nierenartige Exkretionsorgane Wirbelloser. Von O. Fürth=Wien. — Prinzipien der Konkrementbildung. (Bildung der Gallensteine und Harnsteine.) Von L. Lichtwitz=Altona. — Der Darm als Exkretionsorgan. Die Faeces. Von J. Strasburger=Frankfurt a. M. — Die Haut als Exkretionsorgan. Von A. Schwenkenbecher=Marburg. — Die Leber als Exkretionsorgan. Von A. Adler=Leipzig. — Die Herausbeförderung des Harnes. Von A. Adler=Leipzig.

Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Grundriß einer Meteoropathologie des Menschen. Von Privatdozent Dr. B. de Rudder, Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik München. Mit 57 Abbildungen. IV, 137 Seiten. 1931. RM 9.60

Wetter und Klima. Ihr Einfluß auf den gesunden und auf den kranken Menschen. Von Professor Dr. Richard Geigel. IV, 419 Seiten. 1924. RM 7.02, gebunden RM 8.64

Correlationen III. Wärme- und Wasserhaushalt. Umweltfaktoren. Schlaf. Altern und Sterben. Konstitution und Vererbung. (Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie mit Berücksichtigung der experimentellen Pharmakologie, 17. Band.) Bearbeitet von L. Adler †, J. Bauer, W. Caspari, U. Ebbecke, C. v. Economo, H. Freund, C. Herbst, S. Hirsch, A. Hoche, H. Hoffmann, R. W. Hoffmann, R. Isenschmid, A. Jodlbauer, O. Kestner, H. W. Knipping, E. Korschelt, F. Lenz, F. Linke, E. Meyer, H. H. Meyer, W. Nonnenbruch, J. K. Parnas, E. P. Pick, H. Schade, J. H. Schultz, R. Siebeck, R. Stoppel, J. Strasburger. Mit 179 Abbildungen. XI, 1204 Seiten. 1926. RM 75.60, gebunden RM 81.54

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Sonderabdruck aus
**Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie
des Menschen und der Tiere.**

Begründet von

O. LUBARSCH †-BERLIN UND R. VON OSTERTAG-TÜBINGEN.

Herausgegeben von

W. HUECK-LEIPZIG UND W. FREI-ZÜRICH.

Zweiunddreißigster Band.

(Verlag von J. F. Bergmann in München 1937.)

F. ROULET-Davos.

**Über das Verhalten der Bindegewebsfasern
unter normalen und pathologischen
Bedingungen.**

Mit 23 Abbildungen.

Nicht im Handel!

Ergebnisse der Pathologie

Inhalt des 27. Bandes.

1933. IX und 354 Seiten. RM 74.—.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem.
Von Professor Dr. FRITZ KLINGE-Leipzig.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—27.

Inhalt des 28. Bandes.

1934. V und 438 Seiten. RM 68.—.

Lymphgefäße. Von Medizinalrat Professor Dr. K. WINKLER-Breslau.

Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. A. POSSELT-Innsbruck.

Die Leukosen der Hauttiere. Von Professor Dr. K. JÁRMAI-Budapest.

Trichinen und Trichinose. Von Dr. A. HEMMERT-HALSWICK-Berlin und Dr. G. BUGGE-Berlin.
Die D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse. Von Dr. O. SCHULTZ-Grebenstein bei Kassel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—28.

Inhalt des 29. Bandes.

1934. III und 514 Seiten. RM 78.—.

Die Leukoeyten und ihre Entstehung. Von Privatdozent Dr. W. EHRLICH-Rostock.

Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses. Von Professor Dr. H. GÜNTHER-Leipzig.

Carcinoid und Carcinom. Von Dr. F. FEYRTER Wien.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—29.

Inhalt des 30. Bandes.

1936. III und 340 Seiten. Mit 73 Abbildungen und 3 Tafeln. RM 56.—.

Lymphgranulomatose und Reticuloendotheliose. Von Professor Dr. CARL STERNBERG-Wien.

Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Von Dr. H. BREDT-Leipzig.

Die NIEMANN-PICK'sche Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie.

Von Dr. TH. BAUMANN-Basel, Professor Dr. E. KLENK-Tübingen und Dr. S. SCHEIDEGGER-Basel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—30.

Inhalt des 31. Bandes.

1936. III und 468 Seiten. Mit 38 Abbildungen. RM 68.—.

Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der Anaerobenkrankheiten. Von Professor Dr. W. FREI-Zürich.

Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virus-Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. O. SEIFRIED-München.

Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. Von Privatdozent Dr. L. MOSZKOWICZ-Wien. Mit 38 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—31.

Inhalt des 32. Bandes.

1937. III und 194 Seiten. Mit 45 zum Teil farbigen Abbildungen. RM 36.—.

Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen. Von Privatdozent Dr. F. ROULET-Davos. Mit 23 Abbildungen.

Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren. Von Dr. P. LENÖE-Zagreb. Mit 6 Abbildungen.

Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. Von Professor Dr. E. RANDERATH-Düsseldorf. Mit 3 Abbildungen.

Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus. Von Dr. G. ORTMANN-Berlin. Mit 13 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—32.

Sonderabdruck aus
**Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie
des Menschen und der Tiere.**

Begründet von

O. LUBARSCH †-BERLIN UND R. VON OSTERTAG-TÜBINGEN.

Herausgegeben von

W. HUECK-LEIPZIG UND W. FREI-ZÜRICH.

Zweiunddreißigster Band.

(Verlag von J. F. Bergmann in München 1937.)

P. LENČE-Zagreb.

**Über seltene primäre Lokalisationen
melanotischer Tumoren.**

Mit 6 Abbildungen.

Nicht im Handel!

Ergebnisse der Pathologie

Inhalt des 27. Bandes.

1933. IX und 354 Seiten. RM 74.—.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem.
Von Professor Dr. FRITZ KLINGE-Leipzig.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—27.

Inhalt des 28. Bandes.

1934. V und 438 Seiten. RM 68.—.

Lymphgefäße. Von Medizinalrat Professor Dr. K. WINKLER-Breslau.

Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. A. POSSELT-Innsbruck.

Die Leukosen der Haustiere. Von Professor Dr. K. JÁRMAI-Budapest.

Trichinen und Trichinose. Von Dr. A. HEMMERT-HALSWICK-Berlin und Dr. G. BUGGE-Berlin.
Die D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse. Von Dr. O. SCHULTZ-Grebenstein bei Kassel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—28.

Inhalt des 29. Bandes.

1934. III und 514 Seiten. RM 78.—.

Die Leukoeyten und ihre Entstehung. Von Privatdozent Dr. W. EHRICH-Rostock.

Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses. Von Professor Dr. H. GÜNTHER-Leipzig.

Carcinoid und Carcinom. Von Dr. F. FEYRTER Wien.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—29.

Inhalt des 30. Bandes.

1936. III und 340 Seiten. Mit 73 Abbildungen und 3 Tafeln. RM 56.—.

Lymphgranulomatose und Reticuloendothelose. Von Professor Dr. CARL STERNBERG-Wien.

Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Von Dr. H. BREDT-Leipzig.

Die NIEMANN-PICK'sche Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie.

Von Dr. TH. BAUMANN-Basel, Professor Dr. E. KLENK-Tübingen und Dr. S. SCHEIDEGGER-Basel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—30.

Inhalt des 31. Bandes.

1936. III und 468 Seiten. Mit 38 Abbildungen. RM 68.—.

Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der Anaerobenkrankheiten. Von Professor Dr. W. FREI-Zürich.

Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virus-Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. O. SEIFRIED-München.

Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. Von Privatdozent Dr. L. MOSZKOWICZ-Wien. Mit 38 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—31.

Inhalt des 32. Bandes.

1937. III und 194 Seiten. Mit 45 zum Teil farbigen Abbildungen. RM 36.—.

Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen. Von Privatdozent Dr. F. ROULET-Davos. Mit 23 Abbildungen.

Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren. Von Dr. P. LENČE-Zagreb. Mit 6 Abbildungen.

Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. Von Professor Dr. E. RANDEKATH-Düsseldorf. Mit 3 Abbildungen.

Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus. Von Dr. G. ORTMANN-Berlin. Mit 13 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—32.

Sonderabdruck aus
**Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie
des Menschen und der Tiere.**

Begründet von
O. LUBARSCH †-BERLIN UND R. VON OSTERTAG-TÜBINGEN.

Herausgegeben von
W. HUECK-LEIPZIG UND W. FREI-ZÜRICH.

Zweiunddreißigster Band.
(Verlag von J. F. Bergmann in München 1937.)

E. RANDEATH-Düsseldorf.

**Die Entwicklung der Lehre
von den Nephrosen in der pathologischen
Anatomie.**

Mit 3 Abbildungen.

Nicht im Handel!

Ergebnisse der Pathologie

Inhalt des 27. Bandes.

1933. IX und 354 Seiten. RM 74.—.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem.
Von Professor Dr. FRITZ KLINGE-Leipzig.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—27.

Inhalt des 28. Bandes.

1934. V und 438 Seiten. RM 68.—.

Lymphgefäße. Von Medizinalrat Professor Dr. K. WINKLER-Breslau.

Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. A. POSSELT-Innsbruck.

Die Leukosen der Haustiere. Von Professor Dr. K. JÁRMAI-Budapest.

Trichinen und Trichinose. Von Dr. A. HEMMERT-HALSWICK-Berlin und Dr. G. BUGGE-Berlin.
Die D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse. Von Dr. O. SCHULTZ-Grebenstein bei Kassel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—28.

Inhalt des 29. Bandes.

1934. III und 514 Seiten. RM 78.—.

Die Leukozyten und ihre Entstehung. Von Privatdozent Dr. W. EHRLICH-Rostock.

Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses. Von Professor Dr. H. GÜNTHER-Leipzig.

Carcinoid und Carcinom. Von Dr. F. FEYRTER Wien.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—29.

Inhalt des 30. Bandes.

1936. III und 340 Seiten. Mit 73 Abbildungen und 3 Tafeln. RM 56.—.

Lymphogranulomatose und Reticuloendothellose. Von Professor Dr. CARL STERNBERG-Wien.

Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Von Dr. H. BREDT-Leipzig.

Die NIEMANN-PICK'sche Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie.

Von Dr. TH. BAUMANN-Basel, Professor Dr. E. KLENK-Tübingen und Dr. S. SCHEIDEGGER-Basel.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—30.

Inhalt des 31. Bandes.

1936. III und 468 Seiten. Mit 38 Abbildungen. RM 68.—.

Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der Anaerobenkrankheiten. Von Professor Dr. W. FREI-Zürich.

Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virus-Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. O. SEIFRIED-München.

Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. Von Privatdozent Dr. L. MOSZKOWICZ-Wien. Mit 38 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—31.

Inhalt des 32. Bandes.

1937. III und 194 Seiten. Mit 45 zum Teil farbigen Abbildungen. RM 36.—.

Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen. Von Privatdozent Dr. F. ROULET-Davos. Mit 23 Abbildungen.

Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren. Von Dr. P. LENČE-Zagreb. Mit 6 Abbildungen.

Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. Von Professor Dr. E. RANDEKATH-Düsseldorf. Mit 3 Abbildungen.

Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus. Von Dr. G. ORTMANN-Berlin. Mit 13 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—32.

Sonderabdruck aus
**Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie
des Menschen und der Tiere.**

Begründet von

O. LUBARSCH †-BERLIN UND R. VON OSTERTAG-TÜBINGEN.

Herausgegeben von

W. HUECK-LEIPZIG UND W. FREI-ZÜRICH.

Zweiunddreißigster Band.

(Verlag von J. F. Bergmann in München 1937.)

G. ORTMANN-Berlin.

**Witterungseinflüsse auf den menschlichen
Organismus.**

Mit 13 Abbildungen.

Nicht im Handel!

Ergebnisse der Pathologie

Inhalt des 27. Bandes.

1933. IX und 354 Seiten. RM 74.—.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Von Professor Dr. FRITZ KLINGE-Leipzig.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—27.

Inhalt des 28. Bandes.

1934. V und 438 Seiten. RM 68.—.

Lymphgefäße. Von Medizinrat Professor Dr. K. WINKLER-Breslau.

Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. A. POSSELT-Innsbruck.

Die Leukosen der Haustiere. Von Professor Dr. K. JÁRMAI-Budapest.

Trichinen und Trichinose. Von Dr. A. HEMMERT-HALSWICK-Berlin und Dr. G. BUGGE-Berlin.
Die D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse. Von Dr. O. SCHULTZ-Grebenstein bei Kassel.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—28.

Inhalt des 29. Bandes.

1934. III und 514 Seiten. RM 78.—.

Die Leukocyten und ihre Entstehung. Von Privatdozent Dr. W. EHRLICH-Rostock.

Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses. Von Professor Dr. H. GÜNTHER-Leipzig.

Carcinoid und Carcinom. Von Dr. F. FEYRTER Wien.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—29.

Inhalt des 30. Bandes.

1936. III und 340 Seiten. Mit 73 Abbildungen und 3 Tafeln. RM 56.—.

Lymphgranulomatose und Reticuloendothellose. Von Professor Dr. CARL STERNBERG-Wien.

Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Von Dr. H. BREDT-Leipzig.

Die NIEMANN-PICKsche Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie.

Von Dr. TH. BAUMANN-Basel, Professor Dr. E. KLENK-Tübingen und Dr. S. SCHEIDEGGER-Basel.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—30.

Inhalt des 31. Bandes.

1936. III und 468 Seiten. Mit 38 Abbildungen. RM 68.—.

Allgemeine Biologie der anaeroben Bakterien und allgemeine und vergleichende Pathologie der Anaerobenkrankheiten. Von Professor Dr. W. FREI-Zürich.

Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virus-Infektionskrankheiten. Von Professor Dr. O. SEIFRIED-München.

Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. Von Privatdozent Dr. L. MOSZKOWICZ-Wien. Mit 38 Abbildungen.

Namenverzeichnis.
Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—31.

Inhalt des 32. Bandes.

1937. III und 194 Seiten. Mit 45 zum Teil farbigen Abbildungen. RM 36.—.

Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen. Von Privatdozent Dr. F. ROULET-Davos. Mit 23 Abbildungen.

Über seltene primäre Lokalisationen melanotischer Tumoren. Von Dr. P. LENÖE-Zagreb. Mit 6 Abbildungen.

Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. Von Professor Dr. E. RANDEBATH-Düsseldorf. Mit 3 Abbildungen.

Witterungseinflüsse auf den menschlichen Organismus. Von Dr. G. ORTMANN-Berlin. Mit 13 Abbildungen.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 24—32.

Mikroskopische Anatomie der Gewebe.

(„Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen“, herausgegeben von Professor Dr. W. v. Möllendorff, Zürich. 6. Band.)

1. Teil: **Epithel- und Drüsengewebe. Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Blut.** Mit 305 zum Teil farbigen Abbildungen und 1 Tafel. X, 703 Seiten. 1927. RM 121.50; gebunden RM 126.90

Das Epithelgewebe. Von Professor Dr. J. Schaffer-Wien. — Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Von Professor Dr. A. Maximow-Chicago. — Blut. Von Professor Dr. J. Brodersen-Hamburg.

2. Teil: **Stützgewebe. Knochengewebe. Skelettsystem.** Mit 521 zum Teil farbigen Abbildungen. VII, 699 Seiten. 1930. RM 151.20; gebunden RM 158.40

Die Stützgewebe. Von Professor Dr. J. Schaffer-Wien. — Das Knochengewebe. Von Professor Dr. F. Weidenreich-Frankfurt a. M. — Die Organe des Skelettsystems. Von Professor Dr. H. Petersen-Würzburg.

3. Teil: **Gewebe und Systeme der Muskulatur.** Bearbeitet von Professor Dr. G. Häggqvist-Stockholm. Mit 137 zum Teil farbigen Abbildungen. VI, 247 Seiten. 1931. RM 52.—; gebunden RM 59.—

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie.

Von Dr. J. Erdheim, a. o. Professor an der Universität Wien. („Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, 3. Band.) Mit 31 Abbildungen. VII, 160 Seiten. 1931. RM 16.20; gebunden RM 17.64

Pathologische Anatomie der Knochen und Muskeln.

(„Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, 9. Band.) Bearbeitet von A. v. Albertini, G. Axhausen, H. Beitzke, E. Bergmann, F. Boemke, H. Chiari, A. Dietrich, E. Fraenkel†, L. Haslhofer, G. Herzog, H. Junghanns, F. Klinge, Th. Korschegg, C. Krauspe, F. J. Lang, A. Lauche, H. v. Meyenburg, L. Pick, W. Putschar, M. B. Schmidt, W. Schopper, A. Werthemann.

Erster Teil: **Knochen, Muskeln, Sehnen, Sehnenscheiden, Schleimbeutel.** Mit 195 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 678 Seiten. 1929. RM 131.40; gebunden RM 134.82

Zweiter Teil: **Gelenke und Knochen.** Mit 419 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 680 Seiten. 1934. RM 156.—; gebunden RM 159.60

Dritter Teil: **Knochen und Gelenke.** Mit 522 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 824 Seiten. 1937. RM 178.—; gebunden RM 182.—

Vierter Teil: **Knochen.** Spezielle Pathologie der Skeletteile. In Vorbereitung.

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Maß und Zahl in der Pathologie.

Von Professor Dr. R. Roessle, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Berlin und Dr. Fr. Roulet, Oberarzt am Pathologischen Institut der Universität Berlin. („Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, 5. Band.) Mit 27 Abbildungen. VII, 144 Seiten. 1932. RM 16.—; gebunden RM 17.40

Die lebendige Masse.

(„Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen“, 1. Band.)

1. Teil: **Allgemeine mikroskopische Anatomie und Organisation der lebendigen Masse.** Mit 453 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 626 Seiten. 1929. RM 118.80; gebunden RM 124.92

Allgemeine mikroskopische Anatomie der lebendigen Masse. Von Professor Dr. G. Hertwig-Rostock. — Die Organisation der lebendigen Masse. Von Professor Dr. F. K. Studnička-Brünn. — Die Lokalisation anorganischer Substanzen in den Geweben (Spodographie). Von Dr. E. Tschopp-Basel.

2. Teil: **Wachstum und Vermehrung der lebendigen Masse.** Bearbeitet von Professor Dr. F. Wassermann, München. Mit 464 zum Teil farbigen Abbildungen. IX, 807 Seiten. 1929. RM 133.20; gebunden RM 140.40

Das Wachstum der lebendigen Masse. — Die Vermehrung der Zellen durch Teilung. Die indirekte Kern- und Zellteilung (Mitose, Karyokinese). Die Amitose. (Direkte Kern- und Zellteilung.) — Die Differenzierung der lebendigen Masse.

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Pathologische Anatomie und Histologie der Harnorgane und der männlichen Geschlechtsorgane. („Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, 6. Band.) Bearbeitet von H. Chiari, Th. Fahr, Georg B. Gruber, R. Hückel, Max Koch †, O. Lubarsch †, R. Maresch, S. Oberndorfer, A. Priesel, W. Putschar, O. Stoerk †.

Erster Teil: **Niere.** Mit 354 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 792 Seiten. 1925. RM 167.40, gebunden RM 170.10
Zweiter Teil: **Niere und ableitende Harnwege.** Mit 442 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 1007 Seiten. 1934. RM 218.—, gebunden RM 222.—
Dritter Teil: **Männliche Geschlechtsorgane.** Mit 465 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 913 Seiten. 1931. RM 165.60, gebunden RM 169.20

Nieren und ableitende Harnwege. („Handbuch der inneren Medizin“, 6. Band.) Zweite Auflage.

1. Teil: Mit 93 zum Teil farb. Abbildungen. XIII, 1024 Seiten. 1931. Gebunden RM 88.20
2. Teil: Mit 205 zum Teil farb. Abbildungen. III, 1113 Seiten. 1931. Gebunden RM 89.64
Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Von Professor Dr. F. Volhard=Frankfurt a. M. — Die ein- und beidseitig auftretenden Nierenerkrankungen (sog. chirurgische Nierenaffektionen). Von Professor Dr. F. Suter=Basel. — Erkrankungen der Blase, der Prostata, der Hoden und Nebenhoden, der Samenblasen. Funktionelle Sexualstörungen. Von Professor Dr. F. Suter=Basel.
Der Band ist nur vollständig käuflich.

Resorption und Exkretion. („Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“, 4. Band.) Mit 186 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 889 Seiten. 1929. RM 89.10, gebunden RM 96.30

Resorption und Ablagerung. Die Resorption aus dem Darm. Von F. Verzář=Debreczen. — Störungen in der Darmresorption. Von R. Seyderhelm=Frankfurt a. M. — Pharmakologie der Resorption im Magendarmkanal. Von P. Trendelenburg=Berlin. — Resorption durch die Haut. Von St. Rothman=Budapest. — Resorption aus dem Peritoneum und anderen serösen Höhlen. Von R. Mond=Kiel. — Vergleichend Physiologisches über Resorption. Von H. Jordan=Utrecht. — Exkretion. Anatomie der Nierensysteme. Von W. v. Möllendorff=Freiburg i. Br. — Der Harn. Physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung. Von E. Schmitz=Breslau. — Die Absonderung des Harns unter verschiedenen Bedingungen einschließlich ihrer nervösen Beeinflussung und der Pharmakologie und Toxikologie der Niere. Theorien der Harnabsonderung. Von Ph. Effinger=Heidelberg. — Nierenerkrankungen. Anatomie, Ursachen und Harnveränderungen (auch Urämie) einschl. Funktionsprüfungen der Niere. Von L. Lichtwitz=Altona. — Nierenartige Exkretionsorgane Wirbelloser. Von O. Fürth=Wien. — Prinzipien der Konkrementbildung, (Bildung der Gallensteine und Harnsteine.) Von L. Lichtwitz=Altona. — Der Darm als Exkretionsorgan. Die Faeces. Von J. Strasburger=Frankfurt a. M. — Die Haut als Exkretionsorgan. Von A. Schwenkenbecher=Marburg. — Die Leber als Exkretionsorgan. Von A. Adler=Leipzig. — Die Herausbeförderung des Harnes. Von A. Adler=Leipzig.

Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Grundriß einer Meteoropathologie des Menschen. Von Privatdozent Dr. B. de Rudder, Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik München. Mit 57 Abbildungen. IV, 137 Seiten. 1931. RM 9.60

Wetter und Klima. Ihr Einfluß auf den gesunden und auf den kranken Menschen. Von Professor Dr. Richard Geigel. IV, 419 Seiten. 1924. RM 7.02, gebunden RM 8.64

Correlationen III. Wärme- und Wasserhaushalt. Umweltfaktoren. Schlaf. Altern und Sterben. Konstitution und Vererbung. (Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie mit Berücksichtigung der experimentellen Pharmakologie, 17. Band.) Bearbeitet von L. Adler †, J. Bauer, W. Caspari, U. Ebbecke, C. v. Economo, H. Freund, C. Herbst, S. Hirsch, A. Hoche, H. Hoffmann, R. W. Hoffmann, R. Isenschmid, A. Jodlbauer, O. Kestner, H. W. Knipping, E. Korschelt, F. Lenz, F. Linke, E. Meyer, H. H. Meyer, W. Nonnenbruch, J. K. Parnas, E. P. Pick, H. Schade, J. H. Schultz, R. Siebeck, R. Stoppel, J. Strasburger. Mit 179 Abbildungen. XI, 1204 Seiten. 1926. RM 75.60, gebunden RM 81.54

Der Band ist nur vollständig käuflich.
