

Enc.A

813

ANKFURTER UNIVERSITÄTSREDEN

HEFT 10

BERICHT

des scheidenden Rektors

DR. PHIL. MAX HORKHEIMER

o. Professor der Philosophie und Soziologie

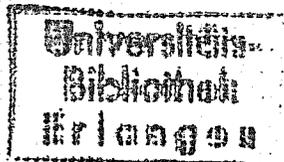
bei der Rektoratsübergabe am 12. November 1953

DIE STRUKTUR DER HAUT AUF GRUND NEUERER UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Rede beim Antritt des Rektorates
gehalten von

DR. MED. DR. MED. OSCAR GANS

o. Professor der Dermatologie



VITTORIO KLOSTERMANN · FRANKFURT AM MAIN

Faul

h

DIE STRUKTUR DER HAUT AUF GRUND NEUERER UNTERSUCHUNGSMETHODEN

von Professor Dr. Dr. Oscar Gans, Frankfurt am Main

Es ist das Vorrecht dessen, der die Ehre hat, an die Spitze einer Universität als ihr Rektor magnificus gestellt zu sein, der gewissermaßen bis an das Herz der Universität vorgedrungen ist und den Pulsschlag ihres geistigen und auch körperlichen Lebens dauernd unter seinen beobachtenden Fingern halten soll, es ist sein Vorrecht, am Tage der Übernahme seines hohen Amtes einen wissenschaftlichen Bericht aus seinem Fachgebiet zu geben. Er hat das Recht, über das zu sprechen, was ihm am nächsten liegt und was wäre dem Dermatologen näher als das Derma.

Die Haut besteht bekanntlich aus einem epidermalen und einem bindegewebigen Anteil. Heute möchte ich mich lediglich mit diesem beschäftigen. Er scheint etwas ganz Bekanntes zu sein, etwas, womit wir täglich immer wieder in Berührung kommen. Und doch ist dieses bekannte Gewebe nämlich Leder — wie wir sehen werden — einer der „großen Unbekannten“. Es birgt der Rätsel noch genug.

Seit Paul Gerson *Унна's* grundlegenden Forschungen vor etwa 75 Jahren — mit Farben und mit Färbungen begonnen — können wir unter dem Lichtmikroskop im Bindegewebe eine Reihe von normalen und pathologischen Bildern unterscheiden, aber wir wissen nicht, was diese sind, noch was sie eigentlich bedeuten.

Jedoch haben während der letzten Dekade unsere Kenntnisse von den Veränderungen des Bindegewebes sich sehr vermehrt durch die Anwendung von ganz verschiedenen Methoden der sogenannten Grundlagenforschung, vor allem der Elektronenmikroskopie, Ultraviolett-, Infrarot- und Röntgenmikrospektroskopie, Gewebskultur, Elektrophorese, Ultrazentrifuge, Doppelbrechung, Viskosität, Di-Elektrizitätskonstante, thermodynamische und thermoelastische Methoden haben uns geholfen. Die Pathologische Anatomie beginnt eben erst die Resultate dieser Forschung für das Verständnis problematischer Bedingungen in der Morphologie sowohl als auch der klinischen Pathologie heranzuziehen.

Die Bezeichnung „Bindegewebe“, besser: verbindende Gewebe, bedeutet a priori lediglich eine mechanische Funktion. Das Bindegewebe wird seit

Hueck allgemein mit einem Schwamm verglichen, dessen Gerüst dem eigentlichen Bindegewebe entspricht, während in den Maschen Blut- und Lymphgefäße verlaufen. Es besteht aus Zellen und Interzellular-Substanzen, diese letzteren aus Fasern — kollagenen und elastischen Fasern und einer homogenen Grundsubstanz. Mein Bericht hat sich daher zu beschäftigen mit den Fibrocyten, die, soweit bekannt, von den Fibroblasten stammen, der homogenen, amorphen Grund- oder Kittsubstanz und den kollagenen Bindegewebsfibrillen und Fasern sowie deren „Zusammenleben“. Wiederholungen sind dabei nicht immer zu vermeiden. Die Entwicklung der kollagenen Fasern und Fibrillen ist immer noch umstritten, jedoch bezweifelt heutzutage niemand, daß das Bindegewebe unseres Körpers eine lebende Einheit darstellt.

Die Fibroblasten und die Fibrocyten

Seit fast hundert Jahren (*Kölliker* 1861) herrschte die Meinung, daß die Interzellular- oder Grundsubstanzen von den Fibroblasten gebildet werden. Die Art der Faserbildung sowie die Natur und der Ort der Entstehung der homogenen Grundsubstanz sind schon von *Kölliker* klar als die Hauptprobleme erkannt worden; sie lassen auch heute noch eine einheitliche Klärung vermissen. Neuere Experimente (*Porter* und *Vanamme* u. a.) mit Gewebeskulturen beweisen die kollagene Natur dieser Fibrillen, jedoch ist die Rolle der Fibroblasten bei der Bildung dieser kollagenen Fasern auch heute noch nicht endgültig entschieden.

Auf der einen Seite glaubt man, daß das faserige Gewebe aus Plasma-klumpen entstehe durch einfache mechanische Faktoren ohne irgend eine zelluläre Aktion, während andere den fibrillenformenden Prozeß als das Ergebnis eines direkten Zwischenspieles zwischen Zelle und dem umgebenden Plasma, d. h. der Interzellularsubstanz, ansehen. Die Bildung der kollagenen Fasern scheint in der Hauptsache von der Gegenwart von Ascorbin-Säure abhängig, denn sie wird durch die Zugabe von Ascorbin-Säure zum Kulturmedium gefördert. Daneben sind normale Fibroblasten und eine adaequate Menge homogener Grundsubstanz von richtiger chemischer und physikalisch-chemischer Zusammensetzung von überragender Wichtigkeit.

Physikalisch-chemische Betrachtungen führten zu der Annahme, daß die Kollagen-Faser durch Umwandlung der kollagenen Grundsubstanz von

einem Sol in ein Gel entstehen kann. 1932 konnte ich darauf hinweisen, daß bei diesem Vorgang sich höchstwahrscheinlich nicht echte chemische Reaktionen, sondern physikalisch-chemische Zustandsänderungen abspielen. Diese Ansicht hat seitdem für bestimmte Vorstellungen der pathologischen Anatomie sehr an Bedeutung gewonnen. Der Pathologe *Rössle* stellte die Theorie auf, daß die kollagenen Fasern ohne Zwischenwirkung von Bindegewebszellen im tierischen Körper direkt aus der Grundsubstanz, d. h. aus flüssigen Protein-Verbindungen entstehen könnten. Jüngste Befunde scheinen diese Möglichkeit der Faserformation durch Ereignisse, welche außerhalb der Bindegewebszellen stattfinden, zu stützen. Es sind dies Untersuchungen der Struktur der kollagenen Fasern mit dem Elektronenmikroskop, sowie auch die Erkenntnis der rein chemischen Entwicklungsmöglichkeit von kollagenen Fasern aus Polypeptidketten. Diese Feststellungen gestatten jedoch nicht endgültig die uns hier primär beschäftigende Frage zu entscheiden, ob und welche Rolle die Bindegewebszellen dabei spielen. Dies bleibt weiterer Forschung vorbehalten.

Die Grundsubstanz

Die Grundsubstanz besteht chemisch aus Mucopolysacchariden und Proteinen. Über die Proteine ist sehr wenig bekannt. Die Mucopolysaccharide bestehen hauptsächlich aus Hyaluronsäure, aus Chondroitin- und Mucoitin-Schwefelsäure. In erster Linie ist es die Hyaluronsäure, welche der Grundsubstanz ihren viscösen Charakter verleiht, und welche die Bedingungen der Permeabilität des Bindegewebes kontrolliert.

Die Identifizierung der Hyaluronsäure im Gewebe ist möglich durch Färbung der Gewebspolysaccharide mit der Methode von *Hotchkiss* oder von *Hale* und mit metachromatischer Färbung mit Toluidinblau.

Ebenso wichtig ist das Vorkommen sowohl als auch der Einfluß depolymerisierender Enzyme (sog. Hyaluronidasen), eines spezifischen Inhibitors und einer nicht spezifischen Antihyaluronidase. Die Rolle derartiger Inhibitoren ist unter normalen und abnormen Bedingungen in Bedeutung gleich der der Hyaluronidase.

Weitere Untersuchungen haben die Wirkung von *Hormonen* auf die Wasserbindungsfähigkeit sowohl als die Neubildung von Bindegewebe gezeigt; es scheint, daß die der Nebennieren und der Gonaden daran den größten Anteil nehmen. Die Entwicklung von *Granulationsgewebe*

bei der Wundheilung wird in Menge erheblich vermehrt durch Hinzufügen von Desoxycorticosteron-Acetat. Die Umwandlung von Fibroblasten in Fibrocyten wird jedoch verzögert, ebenso die Bildung von kollagenen Fasern.

Es ist wichtig zu wissen, daß auch die Menge von Hyaluronsäure möglicherweise dem Einfluß von Hormonen unterworfen ist. Einige Hormone verringern und andere vermehren die Permeabilität der Grundsubstanz. Es wird heutzutage allgemein angenommen, daß die Hyaluronidase mit dem sogenannten „spreading-factor“ von *Duran-Reynals* identisch ist.

Der „spreading-factor“ oder Diffusionsfaktor, der im Schlangen-, Spinnen- und Bienengift und in gewissen Bakterien gefunden wird, erleichtert den Durchtritt von lebenden oder toten Partikelchen durch das Bindegewebe der Haut. Auch aus Testikeln kann ein Enzym gewonnen werden, welches Hyaluronsäure ebenso wie Chondroitin-Schwefelsäure hydrolisiert.

Die menschliche Haut enthält wahrscheinlich die meiste Hyaluronidase des ganzen Körpers, obwohl im allgemeinen in einer inaktiven Form. Sie kann teilnehmen an der Regulierung der Geschwindigkeit des Wasser- und des Stoffwechselfaustausches, in dem sie die Viscosität der Bindegewebsmassen modifiziert. Die „spreading-Wirkung“ der Hyaluronidase wird bewirkt durch die Entfernung von Gewebsschranken gegen die Diffusion von Flüssigkeiten. Man glaubt, daß diese Schranke ein Hyaluronat-Gel ist, welches sich in der Grundsubstanz des Bindegewebes befindet. Es wird durch Enzyme depolymerisiert und hydrolisiert in Glucuronsäure und N-Acetyl-Glucosamine. Chondroitin-Schwefelsäure kann ebenfalls durch Enzyme gespalten werden, wobei dann Schwefelsäure frei wird. Alles, was diese Beobachtungen bisher zu erklären erlauben, ist, daß die Ablagerung von Mucopolysacchariden unter hormonaler Kontrolle steht.

Es ist bisher jedoch noch kein entscheidender Beweis erbracht worden für die Annahme, daß die Mucopolysaccharide von den Fibroblasten gebildet werden.

Störung der zellulären Enzym-Tätigkeit im Gewebe kann eine abnorme Veränderung der Grundsubstanz hervorrufen. Pepsin, Pangestin, Trypsin entfernen die Grundsubstanz aus der Haut und dasselbe tut Kollagenase, die man aus gewissen Bakterien gewinnen kann. Der Wirkungsmechanismus dieser Kollagenase ist noch nicht bekannt, während Pepsin, Pangestin und Trypsin wahrscheinlich die Protein-Komponente der Grundsubstanz

verdauen und dadurch die Mucopolysaccharide freisetzen (*Gersh* und *Catchpole*, 1949).

Die Frage nun, wie Kollagenase auf Kollagen wirkt, ist noch nicht ganz geklärt. *Gersh* und *Catchpole* fanden, daß Kollagenase auf gereinigtes Kollagen keine Wirkung hat. Sie glauben, daß vielmehr die Kittsubstanz in wasserlösliche Einheiten depolymerisiert wird.

1946 demonstrierte *McManus* im Bindegewebe mukoide Substanzen, die sich rot färben, wenn sie mit Perjodsäure und reduziertem Fuchsin behandelt werden.

Einige Autoren glauben, mit der *McManus*-Färbung ein Glycoprotein-Granulat sowie eine Sekretion von Grundsubstanz aus den Fibroblasten gefunden zu haben. *McManus* geht nicht so weit, er behauptet nur, daß es durch seine Methode möglich sei, Kohlenhydrate chemisch zu identifizieren.

Es sei ferner auf die sehr wichtige Tatsache der Variation in der Färbbarkeit des gleichen Gewebematerials hingewiesen bevor und nachdem es in Wasser extrahiert worden ist. Diese Differenzen können nicht auf chemisch verschiedenen Substanzen beruhen, sie sind wahrscheinlich auf Veränderungen der Polymerisation der Glycoproteine der Grundsubstanz zurückzuführen. Jedoch ist weder die chemische Natur der Grundsubstanz noch der Ort, an dem sie entsteht, genügend geklärt.

Mit der *McManus*-Färbung konnten *Stoughton* und *Wells* in der normalen menschlichen Haut an der Epidermis-Cutisgrenze ein dichtes homogenes, dünnes regelmäßig geformtes, lebhaft rot gefärbtes Band darstellen, das einer mehr oder weniger amorphen Substanz entsprach. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die chemische Zusammensetzung des normalen Bindegewebes unmittelbar unter der Epidermis verschieden ist von der chemischen Zusammensetzung des Restes des Coriums insofern, als dieses subepidermale Band große Mengen von Polysacchariden enthält.

Die *McManus*-positiv gefärbten Polysaccharide werden nicht durch Hyaluronidase angegriffen, d. h. sie bestehen nicht aus Hyaluronsäure. Das mit der *McManus*-Färbung sichtbar werdende Material ist weder Glycogen noch ein extrahierbares Glycoprotein.

Man nimmt an, daß diese Polysaccharide ein integraler Teil der interfibrillären Grundsubstanz des Bindegewebes sind.

Diese bei weitem nicht vollständige Übersicht möge genügen um zu beweisen, wie kompliziert die chemische Natur der Grundsubstanz ist und wie kompliziert die physiologischen Faktoren sind, die dabei eine Rolle spielen.

Die Situation wird noch dunkler, wenn der Histo-Pathologe versucht, diese Kenntnisse auf die Überprüfung pathologisch veränderten Bindegewebes und die durch dieses gekennzeichneten Krankheiten anzuwenden. „Man merkt bald, daß gewisse grundsätzliche Probleme über die Natur und den Ursprung der homogenen Grundsubstanz heute noch genau so unklar sind als in den Tagen von *Kölliker*.“

In diese organische Grundsubstanz sind die kollagenen Fasern eingebettet. Diese bestehen aus Fibrillen von 0,2 bis 0,5 μ Dicke. Chemisch bestehen sie aus etwa 75 % Wasser und sogenannten Skleroproteinen. Sie enthalten keine aromatischen Amino-Säuren. Die Proteine sind verdaulich in saurer Pepsin- und Trypsin-Lösung; jedoch ist dieses nur so lange möglich, als die kollagene Faser jung ist; die älteren Fasern sind gegenüber der Trypsin-Verdauung resistent und zeigen Doppelbrechung (*Hegemann, Nickel und Tischler*). Dies glaubt man zurückführen zu dürfen auf physikalisch-chemische Veränderungen in den Polypeptidketten. Unter dem Elektronenmikroskop zeigen jedoch sowohl junge, wie reife und alternde Kollagenfasern dieselbe Struktur (s. u.) und die Polypeptidketten wurden unverändert gefunden.

Das Röntgen-Diagramm der Kollagenfaser zeigt ein dreidimensionales Raumgitter, das aus Molekularketten aufgebaut ist. Diese Moleküle sind eben jene Polypeptidmoleküle und die Molekularketten sind Polypeptidketten, mit anderen Worten: Wie die Kollagenfasern aus Fibrillen bestehen, so bestehen die Fibrillen aus Molekularketten. Die laterale Entfernung dieser Polypeptidketten hat man in der lufttrockenen Faser berechnet als von 4,4 zu 11,5 Å. Ihren Widerstand gegenüber Extension verdanken die Fibrillen der Stabilität der primären Valenzen (Hauptvalenzen) der Polypeptidketten.

Neben dem Röntgendiagramm hat auch die Doppelbrechung bewiesen, daß die kollagenen Fibrillen eine raumgitterartige Struktur haben ähnlich der Elementar-Struktur unregelmäßiger Kristalle. Daher hat man die Entwicklung dieser Fibrillen mit denen der Kristallbildung verglichen. Wenn man vorstehenden Vergleich annehmen darf, dann kann man kollagene Fibrillen nicht als lebende Masse betrachten. Ich komme auf diese wichtige Frage später nochmals zurück.

Dem Elektronenmikroskop verdanken wir auch noch andere Kenntnisse der Ultrastruktur der kollagenen Fasern. Wenn diese Fasern

aufgebrochen oder geschwollen sind, geben sie das Bild eines aufgefaserten Garnes, das in immer feinere Fasern (Fibrillen) zerfällt. Diese sind in ihrer ganzen Länge aus scheiben- oder kugelförmigen, wie auf einer Schnur aufgereihten, dicht aneinandergelegten Körperchen zusammengesetzt. Damit sind wir zwar an der molekularen Struktur einer kollagenen Fibrille, aber noch nicht am Ende unserer Kenntnisse gelangt. Weitere Untersuchungen bei stärksten Vergrößerungen (50 000 bis 80 000) haben gezeigt, daß auch diese Bänder einen komplizierten, bis heute noch nicht völlig aufgeklärten Bau besitzen.

Wolpers zeigte in den Kollagen-Fibrillen eine dunklere und eine hellere Scheibe, die er kurz als D- und H-Scheibe bezeichnet. Sie folgen einander in regelmäßigen Abständen. Zwischen zwei dunklere Delta-Scheiben eingebettet liegt eine lichtere Gamma-Scheibe. Der *Querdurchmesser* der feinsten kollagenen Fibrillen wurde von *Wolpers* zwischen 200 Å und 2500 Å, von *Gross* und *Schmitt* zwischen 700 und 1400 Å gemessen, im Mittel beträgt er etwa 1000 Å; die Querscheiben 640 Å. Diese 640 Å entsprechen der Länge eines Kettenmoleküls. *Gross* und Mitarbeiter konnten in strukturlosen, aus macerierter menschlicher Haut gewonnenen Massen nach Konzentration durch Dialyse eine Faserstruktur sichtbar machen. Sie war elektronenmikroskopisch den kollagenen Fasern ähnlich aufgebaut.

Der Bildung von kollagenen Fibrillen ist auch in Gewebekulturen mit dem Elektronenmikroskop nachgegangen worden. Man konnte die Entstehung von Fasereinheiten beobachten. Diese hatten einen Durchmesser von gewöhnlich weniger als 500 Å. Diese Fasern waren alle gestreift oder in Bändern angelegt. Die Fasern, die man im Lichtmikroskop beobachten kann, sind aus einer verschiedenen Zahl von solchen Fasereinheiten zusammengesetzt. Beobachtet wurden auch viele schlanke Fäden oder „Protofibrillen“ von 50 bis 100 Å im Durchmesser. Die „Protofibrillen“ stellen vermutlich die primäre Association von kollagenen Makromolekülen dar.

Diese Fasereinheiten werden *nicht* von den Zellen gesponnen, sie scheinen vielmehr geformt zu werden durch laterale Anlagerung von mehreren Protofibrillen sowie eine fortschreitende Ablagerung von molekularen Kollagenen an ihrer Oberfläche.

Diese Beobachtungen scheinen die Auffassung zu unterstützen, daß Faserstrukturen aus strukturlosen Substanzen entstehen können, ohne daß

dabei Zellen aktiv mitwirken. Dies würde beweisen, daß *Doljanski* und *Roulet* und später *Rössle* recht hatten, als sie die Möglichkeit der Entwicklung kollagener Fasern und Fibrillen ohne die Gegenwart von Bindegewebszellen betonten.

Welche Veränderungen lassen sich nun mit diesen neuen Untersuchungsmethoden unter pathologischen Bedingungen nachweisen?

Änderungen in der p_H -Konzentration innerhalb physiologischer Grenzen haben einen antagonistischen Effekt auf die kollagenen Fibrillen auf der einen Seite und auf die amorphe Grundsubstanz auf der anderen. Durch einfaches Auswaschen kann die Grundsubstanz im Elektronenmikroskop in Gestalt von Klumpen sichtbar gemacht werden. Verlust von Wasser, das heißt Dehydrierung, kann zunächst zur Schrumpfung der Fibrillen, dann zu Wasserabsorption und Wasserbindung führen, das heißt zu Entquellung der Grundsubstanz und zu Quellung. Derselbe antagonistische Effekt wird verursacht durch Änderungen in der Salzkonzentration des Bindegewebes. Diese antagonistische Quellung (*Schade*) spielt eine wichtige Rolle in dem Wasseraustausch zwischen Blut, Bindegewebe und Parenchymzellen. Die Bedeutung derartiger Befunde erscheint selbstverständlich für den normalen Stoffwechsel sowohl als für den Verlauf der Entzündung.

Inwieweit haben nun diese vielen Kenntnisse dazu beigetragen, das Verständnis der in Frage kommenden Erkrankungen zu fördern?

Die Diskussion über die Pathologie der geweblichen Struktur des Bindegewebes ist beherrscht worden von der *fibrinoiden Umwandlung*. Fibrinoid ist eine Bezeichnung, die ursprünglich von *Neumann* für kollagene Fasern gewählt wurde, die lichtmikroskopisch die Struktur und die färberischen Qualitäten von Fibrin angenommen haben. Er nahm an, daß dies zurückzuführen sei entweder auf eine Imprägnation der intakten oder degenerierten kollagenen Fasern mit Fibrin oder auf eine Disintegration der kollagenen Fasern ohne Hinzukommen der Fibrin-Imprägnation.

Fibrinoide Degeneration ist eine der Haupteigenschaften der hyperergischen Entzündung. Aber das beweist noch nicht, daß jede Krankheit, in welcher Herde derart beschädigten Bindegewebes vorkommen, einen allergischen Charakter haben muß. Es erscheint zu einfach, als Erklärung der

fibrinoiden Degeneration immer nur einen allergischen Prozeß anzunehmen, zumal fibrinoide Degeneration des Bindegewebes bei ganz verschiedenen Bedingungen angetroffen wird, die auch nicht im entferntesten eine Beziehung zur Allergie haben.

Es sollte immer daran gedacht werden, daß — verglichen mit den vielen exogenen, ursächlichen Faktoren — die Möglichkeiten eines Gewebes, zu reagieren, verhältnismäßig beschränkt sind, so kann z. B. das Bindegewebe nur so reagieren, wie eben ein Bindegewebe fähig ist zu reagieren. Es kann völliger Nekrose oder Degeneration anheimfallen, es kann mit zellulärer Proliferation und Infiltration reagieren oder es mag sclerosieren. Gewöhnlich ereignen sich mehrere dieser Veränderungen gleichzeitig, obwohl in verschiedenem Grade der Intensität. Derartige Veränderungen sind nicht spezifisch für irgendeine Art von Schädigung.

Vielfach wurde die Möglichkeit erörtert, ob eine Anzahl bis heute schlecht oder kaum verstandener Krankheiten eine gemeinsame primär am Bindegewebe angreifende Ursache haben, wie z. B. die Periarteriitis nodosa, der dissem. Lupus eryth., die rheumatoide Arthritis, das rheumatische Fieber *Henoch's* und *Schönlein's* Purpura, einige Formen von Glomerulonephritis, Dermatomyositis und Sclerodermie. Nach allem, was Ihnen heute berichtet wurde, erscheint es einleuchtend, daß diese Ansicht sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Die Anwendung der *McManus*-Färbung macht es augenscheinlich, daß der Desintegrationsprozeß des Bindegewebes, um nur ein Beispiel zu geben, beim Lupus erythematosus disseminatus und der Dermatomyositis ähnlich ist, daß er jedoch verschieden ist von der Sklerodermie, wenigstens soweit, als das hervorgeht aus der augenscheinlichen Vermehrung des polysacchariden Materials. Diese Vermehrung ist gewöhnlich mit einer Vermehrung eines Materials begleitet, das durch *Elastica*-Färbung sichtbar wird. *Unna* deutete diese Vermehrung an elastinähnlichem Material als eine Transformation des Kollagens in eine Substanz ähnlich dem Elastin. Er nannte dieses Produkt daher „*Collastin*“. Bis heute ist jedoch kein befriedigender Beweis für diese Ansicht *Unna's* gefunden worden. Eine Erklärung für diese Erscheinung kann daher noch nicht gegeben werden.

Amerikanische Autoren demonstrierten mit dem Elektronen-Mikroskop, daß die Antigen-Antikörper-Reaktion morphologisch durch Mikroagglutination und Flockung gekennzeichnet ist. Beim Arthus-Phänomen findet diese Reaktion in der Grundsubstanz statt und führt, zusammen mit der fibrinösen Exsudation in das Gewebe, zur Agglutination. Die amerikanischen Forscher betonen, daß grundsätzlich kein Unterschied besteht zwischen der fibrinoiden Veränderung beim Arthus-Phänomen und den Veränderungen in rheumatischen Knoten.

Lokale fibrinoide Kollagen-Schädigungen kommen jedoch auch in Veränderungen vor, bei denen der Mechanismus der Hypersensitivität ausgeschlossen werden konnte, wie z. B. beim peptischen Magengeschwür, bei einfachem Quetschen des lebenden Gewebes, beim experimentellen Hochdruck.

Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß eine augenscheinliche Ähnlichkeit im histologischen Bilde nicht die Identität der Gewebsveränderungen beweist und sicherlich nicht die Einheitlichkeit des Erkrankungsprozesses oder der Pathogenese. *Baehr, Pollack* und *Klemperer* sind überzeugt, daß ein gemeinsamer Faktor (common denominator) existiert, der den auffallenden Veränderungen der extrazellulären Teile des Bindegewebes zugrunde liegt. Sie betrachten das Bindegewebe als den Sitz dieser verschiedenen Erkrankungen. Dieser Anschauung, daß in den Veränderungen des Bindegewebes das pathologische Substrat bei den verschiedenen erwähnten Erkrankungen zu suchen sei, dieser Ansicht kann man zustimmen, ich möchte sie jedoch dahin präzisieren: Veränderungen der Interzellularsubstanz und vielleicht auch der Fibroblasten.

Ich komme zum Ende meines Berichtes: Pathologische Reaktionen im Bindegewebe scheinen mit einem Oedem der Gefäßwände zu beginnen, welches immer verbunden ist mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Erweiterung der kleinen Blut- und Lymphgefäße. Dieser Prozeß wird begleitet von einer zellulären, in der Hauptsache perivaskulären Infiltration von verschiedener Stärke. Funktionelle und insbesondere Stoffwechseleränderungen haben höchstwahrscheinlich schon lange vorher bestanden, ehe ihre Wirkung unter dem Mikroskop mit den gewöhnlichen Färbungsmethoden morphologisch sichtbar wird. Diese Vorstellung gestattet uns, die Widersprüche zu verstehen, welche die Resultate der Untersuchungen der verschiedenen Histochemiker und Histopathologen ergeben haben, Widersprüche, die andererseits nur sehr schwer erklärt werden können.

Fibrinoide Degeneration des Bindegewebes ist das Ergebnis von Quellung und chemischen Veränderungen der Grundsubstanz. Möglicherweise sind diese Veränderungen auf die Praecipitation der sauren Mucopolysaccharide zurückzuführen. Es findet sich eine beträchtliche Vermehrung in der Menge der Hyaluronsäure im Corium und oft geht diese parallel der Zahl der Mastzellen. Im Verlaufe des pathologischen Prozesses werden die

kollagenen Fasern homogenisiert und brüchig, aber es ist noch nicht klar, wie diese Degeneration stattfindet. Die kollagenen Bündel verlieren ihre Acidophilie, obwohl sie morphologisch noch intakt erscheinen: sie werden basophil. Diese Änderung in der chemischen Reaktion scheint darauf zurückzuführen zu sein, daß die Grundsubstanz die kollagenen Fasern durchtränkt (imbibiert) oder umschlossen hat. Soweit elektronenmikroskopische Untersuchungen gezeigt haben, findet sich keine pathologische Veränderung in den kollagenen Fasern. Die Ansicht, daß „Kollagen“ keine „lebende“ Substanz sei, gewinnt damit eine Stütze. Wenn jedoch die Kollagen-Faser keine lebende Substanz ist, muß man dann nicht die Frage aufwerfen: kann die Kollagen-Faser überhaupt „erkranken“?

Die Grundsubstanz erscheint wie zu großen Klumpen coaguliert, aber es ist auf den elektronenmikroskopischen Photographien keine charakteristische Morphologie zu sehen. Bis heute ist es unmöglich gewesen, irgendwelche Veränderungen durch das Elektronenmikroskop genauer zu analysieren.

Wir dürfen daher annehmen, daß in einer Gruppe von Krankheiten pathologische Veränderungen des Bindegewebes von großer, wenn auch nicht von primärer Wichtigkeit sind. Die betreffenden Krankheiten stehen als Krankheits-Einheiten (entité morbide) zu Recht. Ihre Isolierung, Einzeldarstellung und gesonderte Betrachtung ist möglicherweise mehr gerechtfertigt als je vorher. Es scheint uns jedoch, daß die kollagene Faser und Fibrille an dem Prozeß primär nicht beteiligt ist. Wenn man sich auf die Elektronenmikroskopie verlassen darf, dann erscheint kein erkranktes Kollagen. Es scheint vielmehr Bindegewebszelle und Grundsubstanz zu sein, auf welche wir unsere Aufmerksamkeit in Zukunft zu richten haben.

Es ist kaum notwendig, darauf hinzuweisen, daß wir weder die Ursachen dieser Veränderungen in der Grundsubstanz kennen, noch die Ursachen der Veränderungen um die kollagenen Fasern. Wir wissen weder das „Wie“ — noch das „Warum“. —

Lymphocyten, Fibrocyten, Grundsubstanz, kollagene Fibrillen, Blut- und Lymphgefäße sind eine eng und intim integrierte physio-pathologische Einheit. Diese „Einheit“, mit der wir es beim Bindegewebesystem zu tun haben, macht es mehr als wahrscheinlich, daß an irgendeiner Veränderung alle seine Komponenten teilnehmen werden. Es scheint sich eine bisher noch wenig scharf umgrenzte Auffassung durchzusetzen, die ein komplexes Zusammenspiel von Hormonen, Vitaminen und peripheren Gefäßveränderungen

einschließt, in welchen die höher spezialisierten Zellen wie Lymphocyten, schon frühe und auffallende Veränderungen zeigen, während die Veränderungen der Fibroblasten, der Fasern und der Grundsubstanz nur allmählich ausgelöst werden (Long).

Sie ersehen, daß wir kaum angefangen haben, die Tatsachen, die wir über das normale Bindegewebe kennen, auf die pathologischen Veränderungen zu übertragen. Neue Tatsachen haben sich dabei ergeben. Zur Zeit sind dies lediglich einzeln stehende Beobachtungen, noch nicht geeignet, eine endgültige Vorstellung zu bilden.

Meine Damen! Meine Herren!

Ich habe Ihnen über die Struktur eines Gewebes berichtet, das zu den banalsten Geweben zu gehören scheint, die wir kennen. Denn was wäre oberflächlicher und daher bekannter als die Haut. Und doch haben Sie mit mir beobachten können, wie in diesem scheinbar so banalen Gewebe Geheimnisse verborgen sind, von denen die ersten Schleier soeben erst gelüftet werden konnten; Geheimnisse, welche mit der Frage nach einem lebenden oder nicht lebenden Gewebe — den kollagenen Fasern — an die Frage von Leben und Tod und damit an die letzten Grundfragen der Biologie heranreichen.

Wir scheinen mit den in Ketten angeordneten Polypeptidmolekülen nahezu die Grenzen dessen erreicht zu haben, was heute in der Struktur der Lederhaut erkennbar ist. Erinnern wir uns daher bescheiden an die Worte Goethes: „Das schönste Glück der denkenden Menschen ist, das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche ruhig zu verehren.“