

BEITRÄGE ZUR KENNNTNIS DER STOFFWANDERUNGEN  
BEI WACHSENDEN ORGANISMEN.  
IV. DIE EINSCHALTUNG DES FARBSTOFFTRANSPORTES IN  
DIE RESORPTION BEI TIEREN VERSCHIEDENEN LEBENS-  
ALTERS.  
HISTOPHYSIOLOGISCHE BEITRÄGE ZUM RESORPTIONSPROBLEM.

Von

WILHELM V. MOELLENDORFF.

Dem Andenken EDWIN GOLDMANS gewidmet.

(Aus dem Anatomischen Institut zu Kiel, mit Unterstützung durch Mittel aus dem E. GOLDMAN-Institut zu London.)

Mit 6 Textabbildungen und Tafel III und IV.

(Eingegangen am 8. November 1924.)

**Vorwort.**

Ein Teil der im nachfolgenden veröffentlichten Befunde ist von mir schon in zwei Mitteilungen kurz besprochen worden (1924, 1 und 2). Nunmehr lege ich zunächst das Material, das den Darm betrifft, in ausführlicher Form vor. Bei der Bearbeitung hat sich eine Beziehung unserer Versuche zu einer ganzen Reihe von Fragen in dem so schwer zu fassenden Resorptionsproblem ergeben, so daß ich in vielem weiter ausholen mußte. Die Farbstoffe, die ich anwandte, lassen uns gewiß nur beschränkte Einblicke in die wahren Resorptionsvorgänge tun. Auch ist die Auswertung des Gefundenen schwieriger als man es früher dachte. Uns kommt aber heute eine recht weit gediehene Analyse der Farbstoffwirkungen zu Hilfe, die uns besser gerüstet an die Verwertung derartiger Experimente herantreten läßt als dies früher möglich war. Ganz besonders wertvoll sind hier die Erkenntnisse am Nierensystem, das in mancher Beziehung ganz ähnliche Probleme darbietet wie der Magen-Darmkanal. Man möge es verzeihen, wenn aus der schier unüberschaubaren Literatur über das Geschehen im Magen-Darmkanal hier nur lückenhafte Ausschnitte geboten werden. Unsere Befunde werfen eine Reihe von Fragen auf, die zum Teil aus ganz anderen Forschungsmethoden heraus schon früher gestellt wurden, aber noch immer der Beantwortung harren. Hier die Zusammenhänge zu suchen, ist der Zweck meiner theoretischen Ausführungen, nur in wenigen Punkten glaube ich abschließende und für die Theorie der Resorption anscheinend nicht unwichtige Ergebnisse vorlegen zu können.

Daß die Untersuchungen, zum Teil mühevoll und zeitraubend, neben allzu reichlicher Berufsarbeit weitergeführt und zum Abschlusse gebracht werden konnten, verdanke ich neben der mehrfach gedachten großzügigen Unterstützung durch das E. GOLDMAN-Institut, vor allem der unermüdlichen Mitarbeit meiner Frau, die auch fast sämtliche Abbildungen nach frischen und fixierten Präparaten angefertigt hat.

Inhaltsübersicht.	Seite
1. Einleitung . . . . .	130
2. Zur Methodik . . . . .	131
3. Untersuchungen . . . . .	132
a) Der normale Darm im Säuglingsalter (Maus, Meerschweinchen) . .	132
b) Fütterungsversuche . . . . .	137
I. Säuglinge . . . . .	137
II. Ältere Tiere . . . . .	150
c) Der Darmkanal nach parenteraler Farbzufuhr . . . . .	158
I. Säuglinge . . . . .	159
II. Ältere Tiere . . . . .	160
III. Zusammenfassung der Befunde nach parenteraler Farbstoffzufuhr	163
4. Die Ergebnisse im Rahmen der herrschenden Lehre von der Resorption	184
5. Schlußzusammenfassung . . . . .	194
6. Literaturverzeichnis . . . . .	197

### 1. Einleitung.

Überblickt man die heutige Lehre von den Resorptionsvorgängen bei Wirbeltieren, so könnte man unzweifelhaft den Eindruck bekommen, daß das Mikroskop bei der Erkenntnis dieser Vorgänge keine große Rolle gespielt hat und auch nicht zu spielen berufen sei. Trotz mühevollster Untersuchungen stehen wir Morphologen dem Geschehen in der Darmwand recht verständnislos gegenüber. Von der Anteilnahme der bekannt gewordenen Strukturelemente an den Resorptionsvorgängen kennen wir viele, wenn auch zum Teil noch recht umstrittene Teilvorgänge, die aber kein Gesamtbild ergeben, das sich harmonisch zusammenfügt. Die typischen Nahrungsstoffe, mit Ausnahme des Fettes, entgehen dem mikroskopischen Nachweise vollständig. Die Angaben über das Verhalten von Fremdstoffen, die sich zum Teil nachweisen lassen, sind größtenteils so widersprechend, daß sich aus ihnen ebensowenig wie aus dem Verhalten der Pigmente bisher ein befriedigendes Bild von den Leistungen der Strukturelemente bei ihrer Verarbeitung gewinnen läßt.

Unter diesen Umständen muß jeder morphologische Befund Interesse wecken, der geeignet ist, uns etwas über die Wege auszusagen, die gewisse Stoffe bei ihrem Transport durch die Darmwand nehmen. Ein solcher Befund war es, der auch mich veranlaßte, mich mit diesen Fragen eingehend zu beschäftigen: Die Anfärbung gewisser Einschlüsse

im Darmepithel von Mäusesäuglingen, die an vital mit Trypanblau behandelten Müttern gesaugt hatten. Ich ließ es mich nicht verdrießen, unter Aufwand eines Materials von über 200 weißen Mäusen, meist bekannten Lebensalters, von gegen 30 Meerschweinchen und gegen 10 Kaninchen das Verhalten anodischer Substanzen im Darmkanal aufzuklären. Es wurden nebenher mannigfache andere Methoden angewandt, so daß ich heute mit einem ziemlich abgerundeten Bilde hervortreten kann, wenngleich ich selbst die vielen Lücken peinlich empfinde, die in meinen Untersuchungen klaffen.

Die Schlüsse, die sich aus meinen Versuchen ergeben, sind naturgemäß zum Teil rein morphologisch, zum zweiten, soweit sie funktionelle Fragen betreffen, rein struktur-physiologisch, womit gesagt sein soll, daß ich Fragen über die bei der Resorption mitwirkenden *Kräfte* prinzipiell ausscheide. Dagegen glaube ich, zu einigen Schlußfolgerungen bezüglich der „Permeabilität“ berechtigt zu sein, soweit dieselbe als eine *Einrichtung*, nicht als eine Leistung der Gewebe aufzufassen ist.

Neben diesen allgemein-physiologischen Ergebnissen war für mich von besonderem Interesse der Nachweis, daß bei der Maus ein typischer Unterschied im morphophysiologischen Verhalten der Darmwand während der Säuglingsperiode und dem erwachsenen Zustand aufgedeckt werden konnte; ähnliche Beobachtungen aus der Literatur mußten verwertet werden, um das Typische an diesem Geschehen verständlich zu machen.

Die genaue Untersuchung des Säuglingsdarmes der Mäuse machte mich auch mit bestimmten Gesetzmäßigkeiten bekannt, die offenbar nur bei so kontinuierlicher und so konstanter Ernährung zutage treten wie dies beim Säugling der Fall ist: Diese Gesetzmäßigkeiten scheinen aber dem Darm in allen Alterszuständen eigentümlich zu sein.

Endlich möchte ich noch hinweisen auf die Ergebnisse, die nach parenteraler Zufuhr gewonnen wurden und, wie ich glaube, wichtige Einblicke in die Aufgaben des Darmes als Resorptionsorgan auch solcher Stoffe gewähren, die mit den Verdauungssäften in sein Lumen kommen.

## 2. Zur Methodik.

Über die Behandlung der Tiere mit Farbstoff findet man alles Notwendige in den unten folgenden Protokollauszügen. Für die Dosierung bei subcutanen Farbstoff-(Trypanblau-)injektionen war jeweils das Maß 0,5 ccm 1 proz. Lösung auf 20 g Tier die Grundlage. Bei Versuchen an Mäusesäuglingen ist große Vorsicht notwendig; man vermeide zu arge Störungen im Nest, äußerliche Verunreinigungen bei der Injektion und wische die Tierchen sauber ab; sehr oft werden sonst die Kleinen von der eigenen Mutter gefressen.

Fütterungen haben wir bei saugenden Tieren (mit Tusche, Trypanblau) mit Hilfe von Glascapillaren vorgenommen, indem wir den Tier-

ehen die Lösungen tropfenweise ins Maul brachten; Dosierungen sind hierbei natürlich kaum möglich.

Bei Fütterungen erwachsener Tiere mit farbstoffhaltigem Futter haben wir die Tiere während der Versuchszeit in Gläser gesetzt, die außer dem Futter nichts enthielten, um die Tiere an das ungewohnte Futter zu gewöhnen. Sie nahmen es dann nach kurzer Zeit gern und fraßen große Quantitäten davon.

Die *frische* Untersuchung ist die Grundlage aller unserer Versuche. Hier wurde größtenteils nach sofortiger Ausspülung des gesamten Darmkanals mit Ringer-Lösung zunächst der makroskopische Befund aufgenommen sodann aus bestimmten Teilen des Darmes möglichst rasch Präparate in Ringer-Lösung betrachtet und wichtige Befunde durch Zeichnung festgehalten.

Von dem größten Teile der Versuche wurden ferner aus allen Zonen des Darmes Stücke fixiert (20 proz. Formalin) und rasch in Celloidin-Cedernholzöl-Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden ungefärbt oder mit Bismarekbraun (Bbr.) bzw. v. GIESON (v. G.) bzw. mit Eosin-Phosphormolybdänsäure-Methylblau (E.PMS.Mbl.) gefärbt. Zum Fett-nachweis diente Sudan III, zum Glykogennachweis die Bestsche Karmin-färbung.

### 3. Eigene Untersuchungen.

Ich gehe zunächst zur Schilderung der Befunde an *Mäusen* über, die weitaus am genauesten untersucht wurden. In dem Verhalten lassen sich im postembryonalen Zustande deutlich zwei Perioden unterscheiden, deren erste übereinstimmt mit der Zeit, da das Jungtier auf die Muttermilch *angewiesen* ist (etwa bis zum 18.—20. Tage, *Säugeperiode*), während von dieser Zeit an die selbständige Nahrungsaufnahme einsetzt, die den Zustand des erwachsenen Tieres charakterisiert. Es ist zweckmäßig in der Schilderung der Befunde dem Alter nach zu gehen, wobei die Befunde zunächst protokollarisch vermerkt, sodann nach ihren morphologischen und ihrer funktionellen Seite ausgewertet werden sollen.

Aus der *Säugeperiode* stehen mir Befunde an etwa 50 Tieren zur Verfügung, die teils im normalen Zustande, teils nach Trypanblau-behandlung des Muttertieres allein, des Jungtieres allein oder beider, teils nach Fütterung mit Trypanblau oder schwarzer Tusche untersucht wurden.

#### a) Der normale Darm im Säuglingsalter (Maus, Meerschweinchen).

Die hier speziell untersuchten Tiere hatten ein Alter von 3—6 Tagen. Bei gesunden, gut genährten Tieren bietet der Magen-Darmkanal *makroskopisch* ein ganz typisches Bild (Abb. 1 Taf. III). Der Magen ist prall mit Milch gefüllt und erscheint rein weiß. Ganz ähnlich ist auch die Färbung

des obersten Viertels des Dünndarmes; auch hier ist der Inhalt rein weiß, indem sich noch reichlich emulgiertes Fett vorfindet. Die mittleren zwei Viertel des Dünndarmes fallen durch ihre intensive Gelbfärbung auf, die im Übergang aus der weißen Zone zu einem Maximum anschwillt, um coecumwärts wieder abzunehmen, so daß schon das letzte Dünndarmviertel nur mehr einen schwachen Gelbschimmer aufweist, den auch Coecum und Dickdarm noch besitzen. Der Inhalt ist im unteren Dünndarm sehr wenig reichlich. Das geschilderte Aussehen des Darmes haben wir immer wieder gleichmäßig vorgefunden.

Untersucht man dagegen *Hungertiere*, d. h. solche, die von der Mutter isoliert wurden (Abb. 2, Taf. III), so ist der Magen leer, die Fettzone fehlt am Dünndarm, und die gelbe Zone beginnt gleich hinter dem Magen in voller Stärke, wenn ein mindestens 24 stündiges Hungern der Tötung vorausgegangen war. In schwächeren Graden gibt es hier natürlich Übergangsbilder zum normalen Verhalten.

Mikroskopisch bietet der frische Säuglingsdarm in seinen verschiedenen Abschnitten ganz außerordentliche Unterschiede im Verhalten des Epithels dar. In der „Fettzone“ beherrschen die oft beschriebenen Fetteinlagerungen das Bild vollständig. Ich habe hier dem aus früheren Untersuchungen Bekannten wenig hinzuzufügen. Stets sind die Fetttropfen an den Zottenspitzen am größten und erreichen hier zum Teil gewaltige Ausmaße, die verhältnismäßig das noch übertreffen, was L. KREHL (1890) abgebildet hat. Man betrachte dazu Abb. 3 (Taf. III) in der allerdings außerdem Farbeinlagerungen sichtbar sind, auf die ich unten zurückkomme. Durch die riesigen Fetttropfen werden die an sich im Säuglingsdarm breiten Epithelzellen unter Umständen enorm ausgedehnt. Die unmittelbar nebeneinander liegenden Epithelzellen können sich bezüglich der Größe der eingelagerten Tropfen erheblich unterscheiden. Unterschiede von Zotte zu Zotte, über die u. a. L. KREHL und A. NOLL (1910) berichten, konnte ich in wesentlichen Ausmaßen bei saugenden Mäusen nicht feststellen. Im Gegenteil fiel in der Fettzone wie in den übrigen Zonen des Darmes das *Gleichmäßige in dem Aussehen benachbarter Zotten* geradezu auf. Es wäre gewiß lohnend, die Fetteinschlüsse der Zotten noch genauer zu analysieren. Wir haben uns vorläufig nicht sehr eingehend damit befaßt. Auffallend war, daß bei supravitaler Nilblaufärbung sich die Fetteinschlüsse durchweg *blau* färben, woraus wohl sicher auf einen bedeutenden Überschuß an Fettsäure geschlossen werden muß; man hat es also jedenfalls nicht mit reinem Neutralfett zu tun; denn das letztere müßte sich ja rot färben, was man auch stets an einem Teile der im Chymus suspendierten Tropfen feststellen kann.

In den unteren Teilen der Fettzone haben wir höchst eigenartige Beobachtungen gemacht, für die ich ein Analogon in der Literatur

bisher nicht gefunden habe. Hier finden sich in einer beschränkten Zone des Darmes, vorzugsweise an den Zottenspitzen (Abb. 4, Taf. III) große Einschlüsse, die meist keine völlig runde Form besitzen, sondern, offenbar durch Seitenflächendruck, in ihrer Form stark beeinflussbar sind. So kommen hier zipfelige Ausziehungen ein- und zweiendig vor. In ihrer Lichtbrechung sind die Einschlüsse sehr scharf von Fetttropfen zu unterscheiden. Sie sehen viel blasser als die letzteren aus. Was der Inhalt dieser großen Tropfen ist, haben wir bisher nicht ganz sicher feststellen können. In zahlreichen Fällen enthalten die Tropfen einen feinkörnigen wimmelnden Inhalt. Diese Bilder gewährten einen sehr seltsamen Anblick; zuerst dachten wir, daß die wimmelnde Bewegung von parasitischen Flagellaten herrühre, doch sieht man bald sehr deutlich, daß es sich um intracelluläre Bildungen handelt, in denen in wässriger Umgebung bald wenige, bald eine große Zahl kleinster Einschlüsse sich in lebhafter Molekularbewegung befinden. Nach längerer Beobachtungszeit pflegte der Inhalt der Tropfen homogen zu werden, wobei die Molekularbewegung natürlich verschwand. Mehrmals ließ sich in solchen Zotten genau der gleiche wimmelnde Inhalt im centralen Chylusgefäß beobachten. Es scheint demnach, daß wir es in den großen intraepithelialen Tropfen mit Vacuolen zu tun haben, in denen Fett emulgierbar ist. Die Emulsion kann aber ihren Charakter verändern; vielleicht findet hier unter unseren Augen eine Verseifung statt (?). Wir verzichten vorläufig auf eine weitere Erörterung dieses merkwürdigen Befundes. Wichtig ist, daß diese großen Tropfen ebenso wie das Fett niemals Trypanblau aufnehmen. Im Gegenteil zeigt Abb. 4 die sehr geringe Farb Beimengung in kleineren, zwischen den großen Tropfen gelagerten Körperchen (s. a. Abb. 18, Taf. III).

In Präparaten, die aus dieser Darmpartie genommen, in Formol fixiert und beliebig gefärbt worden sind, erkennt man die Riesentropfen wohl wieder, indem hier große Lücken im Cytoplasma der an den Zottenenden liegenden Epithelzellen klaffen; die Kerne sind hier basalwärts verdrängt. Das Cytoplasma enthält weiterhin in verschieden großer Zahl kompakter aussehende Einschlüsse, die besonders bei E.PMS.Mbl.-Färbung durch die intensive Eosinfärbbarkeit leicht charakterisierbar sind. Die letzteren entsprechen den leicht gefärbten Einschlüssen der Abb. 4. Wir kommen auf diese Einschlüsse unten genauer zu sprechen. Hier möge gleich erwähnt werden, daß im normalen Säuglingsdarm diese Einschlüsse eine schwach gelbliche Färbung besitzen, was der Tatsache entspricht, daß schon makroskopisch dies die Stelle der beginnenden Gelbfärbung ist.

Den überraschendsten Befund hatten wir nun in der Zone der maximalen Gelbfärbung. Hier ist das Zottenepithel übersät mit verschiedenen großen gelb gefärbten Einschlüssen. Stets waren dieselben am freien

Zottenende am dunkelsten und zahlreichsten (s. Abb. 5) nach der Zottenbasis zu erheblich schwächer ausgebildet. Diese Anordnung ist absolut charakteristisch. Ich betone unter Hinweis auf das zum makroskopischen Befunde Gesagte, daß bei Hungerdärmen entsprechend der Verschiebung der Zone der Gelbfärbung auch die stärkste Zottenfärbung weiter cranial gefunden wird. Denn die makroskopische Färbung ist ganz und gar der Summe dieser mikroskopisch sichtbaren gelben Einschlüsse gleichzusetzen. Die gleichen Epitheleinschlüsse hat im Dünndarm dicht vor dem Coecum ein 4 Tage altes Kaninchen. Auch bei ganz jungen Meerschweinchen habe ich diese Beobachtung gemacht.

Die Natur dieser Einschlüsse läßt sich bis zu einem gewissen Grade aufklären. Sie enthalten zunächst den gelben Farbstoff, dessen Natur wir als *Bilirubin* bestimmt zu haben glauben: Sudan färbt die Gelbgranula *nicht*, gegen Eisenreaktionen verhalten sie sich negativ. Nilblausulfat entzieht den Granula die gelbe Farbe zum größten Teile, gibt aber zum Teil eine blaue Oberflächenfärbung derselben, die nach den allgemeinen Erfahrungen auf die Anwesenheit eines sauren Kolloides in den Granulis schließen läßt. Konzentrierte  $H_2SO_4$  färbt das Pigment in einen hellen graublauen Ton um, mit konzentriertem Formalin läßt sich die gelbe Farbe einigermaßen in den Präparaten fixieren, doch muß bei der Nachbehandlung Alkohol vermieden werden, da dieser den Farbstoff aus den Granulis herauslöst. Die Gmelinsche Reaktion war positiv, d. h. auf Zusatz des Reagens färbten sich die Granula vor der Auflösung des Farbstoffes allmählich über rötliche Töne grün um.

Wie zu vermuten war, stammt also dieser gelbe Farbstoff aus der Galle. Wichtig ist nun, daß die gelben Epitheleinschlüsse außerdem eine *ungefärbte*, meist *recht konsistente Grundlage* besitzen, die auch nach dem Schwinden des Bilirubins nachweisbar ist und ein charakteristisches Merkmal der verdauenden Epithelzellen des Darmes von Mäusesäuglingen ist. Diese Einschlüsse lassen sich im fixierten Darm ebensogut nachweisen wie im frischen Präparat und spielen für die Erklärung der Resorptionsbilder eine wichtige Rolle. Die Einschlüsse finden sich ausnahmslos in dem Gebiete zwischen Cuticularsaum und Zellkern. Ihre Anzahl wechselt beträchtlich nach Region und Alter des Darmes. In der unteren Dünndarmhälfte sind sie bei Mäuschen etwa *bis zum Alter von 16—17 Tagen regelmäßig* anzutreffen, bei Tieren, die älter als 20 Tage sind, habe ich diese Einschlüsse niemals angetroffen. Sie sind also ein charakteristisches Merkmal des Säuglingsdarmes. In fixierten Präparaten, wo — falls man nicht Formolglycerinpräparate hergestellt hat — die Charakterisierung durch den resorptiv aufgenommenen Gallenfarbstoff wegfällt, treten die Einschlüsse am schönsten bei E.PMS.Mbl.-Färbung hervor. Sie sind hier intensiv rot gefärbt, wie die Nucleolen. Es dürfte damit außer Zweifel stehen, daß es sich um

konsistente, strukturell besonders dicht gefügte Massen handelt, die die Konsistenz einer konzentrierten Gallerte besitzen. Jedenfalls zeigt uns das geschilderte Verhalten, daß es sich um ganz etwas anderes handelt als bei den großen Tropfen. Ich verweise auch auf Abb. 4, wo

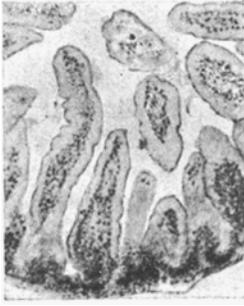


Abb. 1. Mittlerer Dünndarm einer 4-5 Tage alten Maus; beachte das Fehlen der Crypten und die minimale Ausbildung der Muskularis. Vergr. 80 fach.



Abb. 2. Mittlerer Dünndarm einer 15-16 Tage alten Maus; Bildung der Crypten im Gange, dieselben besitzen aber noch den einen Wachstumstypus, es fehlen in ihnen noch vollständig die Drüsenzellen. Vergr. 80 fach.

ganz analoge Gebilde, die hier etwas blauen Färbstoff aufgenommen haben, zwischen den großen Tropfen zu erkennen sind (s. a. u. S. 187).

Im Zottenstroma ist Bilirubin nirgends nachweisbar. Das Stroma



Abb. 3. Mittlerer Dünndarm einer 19 Tage alten Maus, Crypten mit zahlreichen Becherzellen deutlich ausgebildet, Verdickung der äußeren Schichten. Vergr. 80 fach.



Abb. 4. Mittlerer Dünndarm einer 52 Tage alten Maus; vgl. mit Textabb. 3; man erkennt, daß in Abb. 3 fast der Zustand erreicht ist, den Abb. 4 zeigt. Vergr. 80 fach.

selbst besteht aus einem sehr locker gefügten Reticulum, enthält sehr wenige freie Zellen und Fasern.

Durch die unter Umständen sehr beträchtlichen Massen von Einschlüssen ist wohl die eigenartige, vom erwachsenen Darm auffällig unterschiedene Form der Epithelzellen des Säuglingsdarmes teilweise zu erklären. Die Epithelzellen sind sehr breit, so daß auch die Zell-

kerne relativ weit auseinanderstehen; die letzteren sind auch durch mehr kugelige Formen ausgezeichnet. Der Cuticularsaum ist meist gleichmäßig gefärbt, seine Streifung ist wohl zu erkennen, ist mir aber nicht so auffällig in Erscheinung getreten, wie an vielen meiner Präparate von älteren Mäusen. Die Crypten sind in den ersten 10 Lebenstagen noch kaum in der Anlage zu erkennen (Textabb. 1). Ganz leichte kleinzellige Buckel wölben sich erst in das Bindegewebe vor, Panethsche Zellen habe ich in dieser Zeit noch kaum angetroffen. Vom 11. Tage ab ist, beginnend im Duodenum die Ausbildung der Crypten lebhafter, zu gleicher Zeit fehlen dieselben im Ileum noch vollständig. Abb. 2 zeigt die Cryptenanlagen vom 15.—16. Tage deutlicher, aber noch funktionsuntüchtig. Erst mit dem 19. Tage setzt die Entwicklung energisch ein, die nunmehr zur raschen Ausbildung der Charaktere des Darmes beim erwachsenen Tiere führt (vgl. Abb. 3 und 4). Textabb. 1—4 sind stets aus dem mittleren Dünndarm genommen.

## b) Fütterungsversuche.

### I. Säuglinge.

Nur die Kenntnis dieser Entwicklung und des normalen Verhaltens läßt uns ein klares Urteil über das Wesen der Erscheinung gewinnen, die sich im *Trypanblauexperiment* beobachten lassen. Hier stehen uns für die Saugeperiode Beobachtungen an 12 Tieren, die *nur enterale* Trypanblauzufuhr bekommen hatten, zur Verfügung. Die Methodik besteht einfach darin, daß man dem Muttertiere eine normale Trypanblaudosis (0,5 ccm 1 proz. Lösung auf 20 g Tier) subcutan verabreicht. Die Milch besitzt dann einen himmelblauen Farbton, den man auch im Mageninhalt des Säuglings wiederfindet.

K. 127a: Muttertier hat am 20. oder 21. I. geworfen, wurde am 22. I. mit Trypanblau subcutan behandelt; der Säugling (2—3 Tage alt) am 23. I. getötet. Mageninhalt hellblau, oberer Dünndarm *weiß*, von dem blauen Farbstoff ist hier keine Spur zu entdecken; mittlerer und unterer Dünndarm enthalten gelbgrünen Inhalt. Dort finden sich in den Zottenspitzen durcheinandergemischt gelbe, grünliche und rein hellblaue Einschlüsse.

K. 81: Wurf vom 25. XI. 23, Muttertier wurde am 25. XI. mit Trypanblau subcutan behandelt. Der Säugling (3 Tage alt) wurde am 28. XI. getötet. Makroskopisch wie vor. Im mittleren Dünndarm ebenso wie beim vorigen Tier gelbe, grüne und blaßblaue Einschlüsse (Abb. 6, Taf. III).

K. 127b: Wurf vom 20. oder 21. I., Muttertier am 22. I. Trypanblau subcutan, der Säugling (4—5 Tage alt) am 25. I. getötet. Im oberen Dünndarm Fettzone ohne Farb Beimengungen, im zweiten Viertel große ungefärbte Tropfen mit wimmelndem Inhalt (siehe Abb. 4, Taf. III), allmählich in caudaler Richtung sind diese Einschlüsse mit blaßvioletten Kügelchen kombiniert. Im dritten Viertel ist die Färbung der Kugeln beträchtlich stärker blau, im untersten Viertel Übergang zu gelb gefärbten Einschlüssen. Im fixierten Präparat sind bei Bismarckbraunfärbung die blauen Einschlüsse wiederzuerkennen, im E.P.M.S.Mbl.-Präparat sind sie dagegen stark mit Eosin tingiert.

K. 85: Wurf vom 25. XI. 23, Muttertier am 25. und 30. XI. Trypanblau subcutan, der Säugling wurde (6 *Tage* alt) am 1. XII. getötet. Makroskopisch: Oberes Viertel weiß (Fett), zweites Viertel zunehmende Blaufärbung, Maximum derselben im dritten Viertel, wo schon die Umfärbung über Grün nach Gelb beginnt, die im vierten Viertel vorherrscht. Der Kot enthält an abgestorbene Teile gebunden etwas Farbstoff, der Dünndarminhalt ist sehr wenig blau, der Mageninhalt hellblau. Im dritten Viertel sind die kugligen Einschlüsse intensiv blau gefärbt, einige gelbe befinden sich darunter (Abb. 7, Taf. III). Alle Zotten einer Zone bieten dasselbe Bild dar. Das fixierte Schnittbild (Abb. 8, Taf. III) zeigt die Einschlüsse verschieden stark gefärbt, in der mächtig ausgedehnten Zone zwischen Kern und Bürstensaum. Das E.PMS.Mbl.-Präparat (Abb. 9, Taf. III) läßt die Originalfarbe der Einschlüsse nicht mehr erkennen. Die größeren und tiefer gelegenen kleineren sind rot, die mehr peripher gelegenen blau gefärbt. Es geht jedenfalls aus diesen Präparaten zweifellos hervor, daß die „vital gefärbten“ Einschlüsse wirklich substanziiell unabhängig von dem aufgenommenen Farbstoff existieren. Wahrscheinlich ist mit dem Tieferrücken im Cytoplasma eine Konzentrierung verbunden, wodurch die Eosinfärbbarkeit erklärlich wird, im Gegensatz zu den mit dem geringer dispersen Methylblau durchtränkten peripher gelegenen Granula, deren Konsistenz noch weniger fest sein mag.

K. 127c: Wurf vom 20. oder 21. I. 24, Muttertier am 22. und 25. I. Trypanblau subcutan, Säugling (7—8 *Tage* alt) am 28. I. getötet. Darm makroskopisch wie vor. Die Blaufärbung hat noch zugenommen. Eine Vorstellung vom Aussehen der Zottenspitzen gibt, dem frischen Präparat entnommen, Abb. 10 (Taf. III).

K. 141a: Wurf vom 9. II. 24, Muttertier am 11., 15. und 18. II. Trypanblau subcutan, Säugling (10 *Tage* alt) am 19. II. getötet. Darm makroskopisch siehe Abb. 11 (Taf. III); die blaugefärbte Zone ist noch dunkler geworden und hat sich in caudaler Richtung noch weiter ausgedehnt; die Umgebung des Coecums ist grün gefärbt. Aus der maximal blau gefärbten Zone zeigt Abb. 12 (Taf. III) ein Übersichtsbild nach Eröffnung des Darmes; man erkennt sehr schön die Betonung der Zottenspitzen, die Abnahme der Färbung nach der Basis und die gleichmäßige Verteilung auf alle Zotten.

K. 129a: Wurf vom 22. I., Muttertier am 4. II. Trypanblau subcutan, Säugling (15 *Tage* alt) am 6. II. getötet. Im Gegensatz zu dem vorigen ist also dieses Tier erst im Alter von 13 Tagen mit Farbstoff enteral in Berührung gekommen. Dem entspricht die sehr schwache Färbung des Darmes sowie die geringe Blaubeimengung in der Färbung der im übrigen stark mit Bilirubin beladenen Epitheleinschlüsse (Abb. 13, Taf. IV). Vergleicht man mit Abb. 5 und 6 (Taf. III), die von 3 *Tage* alten Säuglingen stammen, so bemerkt man die starke Verklumpung der Zelleinschlüsse in den apical gelegenen Zellen; in ihnen ist auch die Gelbfärbung am intensivsten.

K. 127g: Wurf vom 20. oder 21. I. 24, Muttertier am 22., 25., 28. und 31. I. subcutan Trypanblau, am 1. II. tot aufgefunden (als also der Säugling 11 bis 12 *Tage* alt war). Der Säugling wird zu einem anderen Muttertier gesetzt, das am 4. II. Trypanblau bekommt. (Vom 11.—15. *Alterstag* war also die Trypanblauzufuhr ausgesetzt.) Am 17. II. wird der Säugling (17—18 *Tage* alt) getötet. Makroskopisch sieht der Darm dem vorigen sehr ähnlich, nur daß die Gelbspeicherung sehr stark zurücktritt. Die Blaufärbung ist von mittlerer Stärke, in den oberen Dünndarmpartien recht schwach (Abb. 14, Taf. III), weiter caudal stärker (Abb. 15, Taf. III). Auch hier (vgl. Abb. 13, Taf. III) fällt die starke Verklumpung der apicalen Zotteneinschlüsse auf. Aus den Befunden läßt sich schließen, daß der einmal gespeicherte Farbstoff nicht sehr zähe festgehalten

wird; die Intensität der Färbung hat durch das Aussetzen der Farbstoffzufuhr erheblich nachgelassen. Daß dies Tier von der neuen Mutter wirklich genährt worden ist, ergab die pralle Füllung des Magens mit hellblauer Milch.

K. 157: Wurf vom 13. II. 24, Muttertier am 28. II. Trypanblau subcutan, Säugling am 8. III. (17 Tage alt) getötet. Trypanblau ist bei diesem Tier also erst im Alter von 15 Tagen in den Darm gekommen. Der Magen enthält nicht nur Milch, es ist auch schon andere Nahrung aufgenommen worden. Nur an blauen Flocken erkennt man, daß Muttermilch aufgenommen worden ist. Makroskopisch ist der Darm kaum gefärbt, im Inhalt ist nur spurweise Trypanblau enthalten. In der mittleren Dünndarmzone, die sonst die Prädilektionsstelle für die Trypanblaufärbung ist, findet sich mikroskopisch nur eine helle Gelbfärbung der Einschlüsse. Auch diese Gelbfärbung ist bedeutend schwächer als bei jüngeren Tieren.

K. 158: Wurf vom 13. II. 24, Muttertier am 28. II. und 1. III. Trypanblau subcutan, Säugling am 3. III. (19 Tage alt) getötet. Das Tier ist also erst am 15. Alterstag mit Trypanblau in Berührung gekommen. Der Magen enthält weiße Milch, die wohl dem Futternapf entstammt, Torf und Körner. Blaue Farbe ist nirgends sichtbar. Der Darm ist makroskopisch vollkommen farblos, auch ohne Gelbspeicherung. Farblose Einschlüsse im Epithel nehmen nach dem Coecum hin an Größe und Mannigfaltigkeit der Form zu. Im oberen Dünndarm findet sich noch eine, allerdings gegenüber früheren Stadien wesentlich herabgesetzte Fettspeicherung im Epithel. In den Schnittpräparaten aus den verschiedenen Regionen des Darmes läßt sich die fortgeschrittene Entwicklungsstufe unschwer erkennen. Im oberen Dünndarm hat die Zottenlänge erheblich zugenommen, die Zellgrenzen sind scharf markiert, die einzelnen Zellen des Epithels sind bedeutend schmaler geworden, die Kittleisten treten prägnant in Erscheinung, der Cuticularsaum zeigt eine undeutliche Streifung. Die Crypten sind voll entwickelt. Im mittleren Dünndarm, wo die Zotten niedriger, die Crypten weniger tief sind, findet sich eine mäßige Menge rötlicher Einschlüsse bei E.P.MS.-Mbl.-Färbung. Im unteren Dünndarm fällt ebenfalls die Verschmälerung der Epithelzellen, die scharfe Ausprägung der Zellabgrenzung, die geringe Anzahl der Einschlüsse auf. Der Cuticularsaum läßt deutlich einen dem Cytoplasma zugewandten intensiver gefärbten Streifen erkennen, während seine peripheren Anteile heller gefärbt sind. Außerordentlich reichlich sind die Panethschen Zellen entwickelt.

#### Zusammenfassung der Befunde an mit Trypanblau gefütterten Säuglingen.

1. Die Beimengung von Trypanblau zur gesaugten Milch bewirkt eine Anfärbung derselben Epitheleinschlüsse, die beim normalen Säugling von Bilirubin angefärbt werden.

Dies ergibt sich einmal aus der völligen Parallelität in der Anordnung der beiden Arten von Einschlüssen, ferner aus dem Vorkommen von gelben, grünen und blauen Einschlüssen in der gleichen Zelle.

2. Die Beimengung von Trypanblau zur Milch bewirkt, daß die Aufnahme von Bilirubin caudalwärts verschoben wird.

Diese Tatsache scheint mir besonders wichtig zu sein, sie wirft ein helles Licht auf ein wesentliches bisher nicht genügend beachtetes Geschehen im Darmkanal. Ich habe schon in meiner vorläufigen Mitteilung hierauf hingewiesen und die Meinung geäußert, daß das Bilirubin

offenbar schwerer resorbierbar ist als Trypanblau. Die in unseren Versuchen erkennbar werdenden Stoffe sind: Fett, Eiweißstoffe, Trypanblau und Bilirubin. Im Trypanblausäuglingsdarm ordnen sich die Resorptionsstellen derartig an, daß Fett zu oberst, dann allmählich die Eiweißeinschlüsse auftreten, die zuerst von Trypanblau allein, dann von diesem und Bilirubin, zuletzt von Bilirubin allein gefärbt werden. Im normalen Darm ist die Gallenfarbstofffärbung unmittelbar im Anschluß an die Fettzone zu erkennen. Im Hungerdarm fehlt die Fettzone so gut wie vollständig, die mit Gallenfarbstoff gefärbten Eiweißeinschlüsse beherrschen von ganz oben an das Bild. Die einfachste Erklärung für dies eigenartige Phänomen scheint mir zu sein, daß nicht etwa spezifische Fähigkeiten der einzelnen Dünndarmzonen in dem Sinne vorliegen, daß etwa einzelne Stoffe nur im oberen, andere nur im unteren Teile des Darmes resorbiert werden können, sondern, daß die Resorptionsfähigkeit — wenn auch nicht in quantitativer Beziehung — allenthalben gleich ist. Das bei der Sektion vorliegende Resorptionsbild hängt bezüglich der im Epithel nachweisbaren Stoffe ganz und gar von der Zusammensetzung des Chymus ab. Die Reihenfolge der Stoffe bei der Resorption mag von vielerlei Bedingungen regiert werden. Sicherlich ist die Teilchengröße, die allenthalben für die Permeabilität ein ausschlaggebender Faktor ist, auch bei der Resorption nicht gleichgültig, worauf ja auch R. HOEBER (1924) in bezug auf nicht lipoidlösliche Stoffe eingehend hingewiesen hat. Es ist natürlich für die der Resorption unterliegenden Milchbestandteile bislang unmöglich, Zahlen für die Diffusionsfähigkeit kurz vor der Resorption zu bestimmen. Wenn man aber die heute herrschende Anschauung annimmt, daß das Fett in verseiftem Zustande resorbiert wird — eine Annahme, die allerdings gerade für den Säuglingsdarm, wie wir unten sehen werden, keineswegs zwingend ist — so würde sich die bevorzugte Resorption des Fettes im obersten Dünndarmabschnitt aus der molekularen Gelöstheit der Seifen und Fettsäuren erklären lassen.

Über die Diffusionsfähigkeit der Gallenfarbstoffe liegen mir ebenfalls keine Angaben vor, so daß ich auch hier meine Vermutung nicht exakt stützen kann. Ich werde aber unten im Anschluß an die Tuschefütterungsversuche Gelegenheit haben, noch einmal auf die Frage zurückzukommen.

*3. Das Zottenstroma enthält bei Trypanblaumilch saugenden Mäusen keinen Farbstoff.*

Man könnte aus dieser Tatsache, die ausnahmslos gilt, den Schluß ziehen, daß das Epithel den ganzen Farbstoff auffängt und in das Körperinnere nichts übertreten läßt. In der Tat dürften bei dieser Methodik keine nennenswerten Mengen von Farbstoff in das Körpergewebe aufgenommen werden. Man bedenke aber, daß die Zufuhr

durch die Milch, die ja stets nur ganz hellblau gefärbt ist, sehr gering zu veranschlagen ist, im Vergleich zu den Farbstoffmengen, die bei subcutaner Darreichung notwendig sind, um eine sichtbare Speicherung im Körperbindegewebe zu erzielen. Auch die wiederholt von uns in diesen Versuchen festgestellte Farblosigkeit der Nieren ist kein Beweis dafür, daß kein Farbstoff durch sie hindurchgetreten ist. Wie ist dann aber der ganze Vorgang aufzufassen?

Auf die richtige Erklärung führen einmal Versuche an älteren Tieren (s. u. S. 150), ferner ein gleich zu schildernder Versuch an jungen *Meerschweinchen*. Bei diesen liegen die Verhältnisse insofern etwas anders als bei Mäusen, als die Jungen gleich nach der Geburt alles mögliche fressen und die Muttermilch nur als einen Teil ihrer Nahrung betrachten. Farbstoffzufuhr durch die Muttermilch allein führt hier deshalb nicht zu so prägnanten Ergebnissen. Wir gingen nun so vor, daß wir einmal das Muttertier subcutan mit Farbstoff behandelten und außerdem die ganze Familie mit einem Trypanblaukleister fütterten. Alle anderen Futtermöglichkeiten (auch Spreu, Torf usw.) werden am besten in diesen Versuchen beiseite geräumt.

Me. 9 (3 Tage alt) ist in der angegebenen Weise behandelt worden. Makroskopischer Befund: Der Magen-Darminhalt ist wesentlich stärker gefärbt als bei bloßer Milchnahrung, woraus sich ergibt, daß das Tierchen tatsächlich blaun Kleister gefressen hat. Die Färbung des Darmes nimmt nach dem Coecum hin zu. Mikroskopischer Befund am frischen Präparat: Abgesehen vom Duodenum findet sich allenthalben im Epithel eine nach dem Coecum hin verstärkte intensive Einschlufärbung, gelbe Einschlüsse sind vielfach zwischen den blauen zu erkennen. Im Zottenstroma, besonders nach der Zottenspitze hin, liegen stets zahlreiche Macrophagen mit großen Einschlüssen, die hier zum Teil gelb, zum Teil *blau gefärbt* sind. Man erkennt daran also (Abb. 16, Taf. III), daß die Farbe tatsächlich ins Stroma eingedrungen ist.

Ich muß hier aber besonders darauf hinweisen, daß auch in den Macrophagen dieser Versuche eine *Anfärbung von Einschlüssen* vorliegt, die mit der typischen Speicherung nicht verwechselt werden darf. Der Unterschied in den Befunden bei Maus und Meerschweinchen ist so zu erklären, daß im Zottenstroma des Meerschweinchens Macrophagen mit färbbaren Einschlüssen enthalten sind, während dieselben bei der Maus fehlen. Auf die Frage, warum keine eigentliche Speicherung in diesen Versuchen zustande kommt, will ich weiter unten eingehen (s. S. 156).

Daß bei genügender Farbstoffzufuhr Farbstoff in erkennbarer Menge in das Körpergewebe auch bei Säuglingen übertritt, ergab mir ferner sehr klar ein Versuch mit einem Mäusesäugling. Dieses Tier wurde im Verlaufe von 2 Tagen fünfmal mittels einer Glascapillare mit 1 proz. Trypanblaulösung gefüttert. Makroskopisch war schon nach dieser Zeit eine bläuliche Verfärbung des ganzen Tieres sehr deutlich, wenn auch

die resorbierte Farbstoffmenge nicht ausgereicht hatte, um eine erkennbare körnige Speicherung in Bindegewebe zu erzeugen.

In dem gleichen Versuche ergab sich auch, daß bei künstlicher Eingabe der konzentrierten Farbstofflösung die gleichen Bilder am Darmepithel erzielt wurden, wie bei der Farbstoffzufuhr durch die Muttermilch. Die größere in gleicher Zeit zugeführte Farbmengung bewirkt, daß nach 2 Tagen schon ein Färbungseffekt erzielt wird, der beim Muttermilchversuch erst etwa nach 8—10 tägiger Behandlung vorgefunden wird.

Dieses Ergebnis hat für die Auffassung des Zustandekommens der Färbung eine große Bedeutung; zeigt es doch, daß der Farbstoff nicht

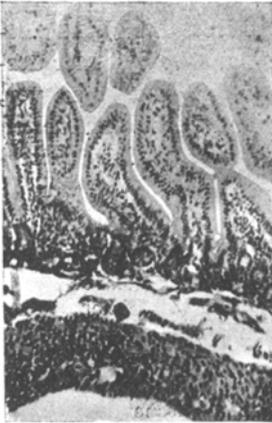


Abb. 5. Schnitt durch den mittleren Dünndarm eines 3 Tage alten Meerschweinchens. Die Ausbildung der Zotten und der Crypten, sowie der Muskulatur entspricht fast den Verhältnissen der erwachsenen Maus. Vergr. 80 fach.

etwa unbedingt zugleich mit der die Einschlüsse bildenden Substanz aufgenommen werden muß, um die Färbung hervorzubringen. Es handelt sich vielmehr um eine Anfärbung der unabhängig vom Farbstoffeintritt sich bildenden Eiweißkörper, wie dies ja auch die Analyse der Einschlüsse nahelegt. Es besteht umgekehrt auch kein Grund, etwa zu glauben, daß der Farbstoff in die Darmepithelzellen nur zugleich mit dem Eiweiß (im Sinne DE HAANS, 1923) Einlaß finden könnte, um so weniger, als man die Färbung auch erzielt, wenn eine reine wässrige Lösung dargeboten wird. Ja, auch supravital, am herausgeschnittenen Darm kann man die Einschlußfärbung erzielen, wenn man den Darm kurze Zeit in Trypanblaulösung einlegt. *Das Darmepithel ist also bedingungslos für Trypanblau „offen“*; daß der Farbstoff in so großer Menge in den Zellen sichtbar wird, ist eine Folge des Vorhandenseins der Einschlüsse.

Ebenso ist, wie wir sahen, auch die Macrophageneinschlußfärbung in den Meerschweinchenzotten die Folge davon, daß hier im Zottenstroma solche Einschlüsse vorhanden sind, die sich mit dem resorbierten Farbstoff imbibieren können.

Die Unterschiede, die die Versuche mit jungen Meerschweinchen gegenüber den Mäuseversuchen gezeitigt haben, veranlassen mich, auch auf die übrigen Befunde an diesem Material noch einzugehen.

Zunächst das allgemeine Aussehen der Darmwand! Dieselbe gleicht bei einem 3 Tage alten Meerschweinchen (Textabb. 5) in ihren wesentlichen Grundzügen derjenigen des erwachsenen Tieres. Man beachte die gute Ausbildung der Crypten, in denen allenthalben Panethsche Zellen vorhanden sind. Die Muscularis ist kräftig entwickelt. Das Epithel ent-

hält zwar auch Einschlüsse; dieselben sind aber, wie auch der Erfolg der Trypanblauanfärbung (Abb. 12, Taf. III) zeigt, sehr klein und bedingen deshalb auch längst nicht in dem Maße eine Auftreibung der Zellen wie bei entsprechend alten Mäuschen. Der Cuticularsaum ist sehr deutlich gestreift, die Zelloberflächen treten im E.PMS.Mbl.-Präparat sehr scharf hervor. Diese Charaktere genügen, um zu zeigen, daß der Darm des 3 Tage alten Meerschweinchens in einer bedeutend „reiferen“ Verfassung ist als der des entsprechend alten Mäuschens. Wie wir oben gesehen haben, entspricht dem auch die Ernährungsweise und der entsprechende Erfolg der Trypanblaufütterung.

Unklar ist auch mir die Bedeutung der *macrophagen* geblieben, die seit R. HEIDENHAIN (1888) bekannt mehrfach untersucht sind, auch neuestens von M. H. KUCZINSKY (1922) und O. LUBARSCH (1922) behandelt worden sind. Da ich einige, für ihre Beurteilung wie für die Pigmentfrage im allgemeinen nicht unwichtige Befunde an diesen merkwürdigen Bildungen erhoben zu haben glaube, will ich kurz auf diese fast konstant in den Zottenspitzen des mittleren und unteren Dünndarmabschnittes anzutreffenden Macrophagen eingehen. In E.PMS.Mbl.-Präparaten oder nach v. GIESON-Färbung sieht man, daß diese Zellen neben sehr vielgestaltigen Einschlüssen einen meist sehr unregelmäßigen Kern enthalten. Dieser pflegt die Farben sehr stark anzunehmen, die Kernmembran ist gebuchtet, Nucleolarsubstanz reich entwickelt. Nach dem Kernzustand hat man von diesen Zellen nicht gerade den Eindruck sehr starker Aktivität, sondern möchte vielmehr glauben, daß es sich um degenerative Formen handelt.

Die Einschlüsse sind sehr mannigfaltig, wenigstens was ihren Farbton anlangt. Durchweg handelt es sich um Schollen und Krümel, die nun teilweise gelblich, in E.PMS.Mbl.-Färbung in verschiedenen Tönen von rotgelb nach blau angefärbt erscheinen. Sieht man unter den Einschlüssen rotgelbe, so denkt man unwillkürlich an Erythrocytenreste, wie dies auch R. HEIDENHAIN getan hat. Wenn man aber in gleichem Präparat mit dem gleichen oder sehr ähnlichen Farbenton außer den Erythrocyten, die Panethschen Granula, allerlei Einschlüsse in den Epithelzellen und die meisten Nucleolen angefärbt findet und sich weiterhin erinnert (s. W. u. M. VON MOELLENDORFF 1924), daß die Eosinfärbbarkeit in weitestem Maße von der „Dichtigkeit“ der angefärbten Materie abhängig ist, aber nichts über die chemische Struktur des Substrates aussagt, so wird man sich nur schwer entschließen, hier an Erythrocytenreste zu denken.

Im frischen Präparat sind die Einschlüsse eigentlich immer zu sehen, wenn man den unteren Darmabschnitt untersucht, in den oberen Teilen, die bei jungen Tieren frisch, infolge der Fettspeicherung im Epithel, schwer durchsichtig sind, liegen entsprechend stark mit Fett gefüllte

Macrophagen ebenfalls vorwiegend in den Zottenspitzen. Was bei diesen Macrophagen aber sehr wechselnd ist, das ist ihr Gehalt an gelbem Farbstoff. Bei manchen Tieren ist derselbe maximal, man kann aber auch *in anderen Fällen* die Einschlüsse der Macrophagen *durchweg ungefärbt* finden. Wenn die Macrophageneinschlüsse durchweg Reste von Blutzellen wären, dann müßte man doch zum mindesten stets eine Gelbfärbung antreffen. Daß sich die Einschlüsse vital mit Trypanblau vom Darne her anfärben lassen, haben wir schon erwähnt. Ich möchte, bei der völligen Analogie, die mit den Epitheleinschlüssen bei Mäusen aufgefunden wird, doch denken, daß auch bei den Macrophagen die Einschlüsse sich im wesentlichen aus resorbiertem Materiale bilden und daß auch die Gelbfärbung derselben eine Anfärbung darstellt, die vom Darmlumen ausgeht.

Diese Ansicht würde sehr wesentlich gestützt werden können, wenn eine einwandfreie Charakterisierung des Pigmentes gelungen wäre. Nach LUBARSCH sowohl wie KUCZINSKY handelt es sich um ein hämatogenes Pigment, KUCZINSKY bezeichnet es sogar schlechthin als Hämosiderin. Man bekommt auch (s. O. LUBARSCH 1922, Abb. 1) eine positive Eisenreaktion an diesem Pigment, was mir aber nicht gelang<sup>1)</sup>. Ich beobachtete, daß Alkohol einen großen Teil der gelben Farbe auszog, so daß also Eisenpräparate, die mit Alkohol behandelt sind, kein ganz vollständiges Bild ergeben. Das gelbe Pigment, das in den Epitheleinschlüssen des Säuglingsdarmes als Bilirubin bestimmt werden konnte, ist ebenfalls alkoholunbeständig. Man könnte deshalb denken, daß hier in den Macrophagen auch teilweise Bilirubin enthalten ist. Dagegen spricht die negative Gmelinsche Reaktion im frischen Präparat, woran aber vielleicht Schuld ist, daß das Reagens nicht in voller Stärke an die Macrophagen herankommt. Auch in der Abb. 1 bei O. LUBARSCH (1922) hat nur ein Teil der Einschlüsse Fe-Reaktion gegeben; eine positive Gmelinsche Reaktion hat LUBARSCH, wie ich einer brieflichen Mitteilung entnehme, auch nicht bekommen. Dagegen ist es mir gelungen, die Macrophageneinschlüsse intensiv supravital mit Neutralrot und Nilblausulfat zu färben. Die Färbung mit Sudan III gibt ein unklares Resultat, eine ganz blasse Färbung einzelner Einschlüsse bildet sich damit aus.

Wenn wir die Natur der Macrophageneinschlüsse zu bestimmen suchen, so scheint es mir notwendig zu sein, prinzipiell die Einschlüsse

1) Anmerkung bei der Korrektur: Ich habe nicht genau feststellen können, ob LUBARSCH die Eisenreaktion in den gleichen Zellen bekommen hat, von denen hier die Rede ist. In Präparaten, die mir Herr Geh.-Rat LUBARSCH freundlicherweise zur Verfügung stellte, haben Eisenreaktion nur im basalen Bindegewebe liegende Zellen, während die in frischen Präparaten oft gelb gefärbten Macrophagen in den Dotterspitzen liegen.

selbst zu unterscheiden von der nicht konstanten Beimischung des Pigmentes. Die *Einschlüsse selbst* sind es meines Erachtens, die für den Ausfall der Nilblausulfat- und der Neutralrotfärbung verantwortlich sind, ihnen mag auch die unbestimmte Fettreaktion zu verdanken sein. Danach mag es sich um komplizierte Eiweißgemische handeln, denen Fettsäuren beigemischt sind, die starke Reaktion mit den basischen Farbstoffen spricht unbedingt für die Anwesenheit eines sauren Kolloids. Die Konsistenz der phagocytierten Massen schwankt sehr erheblich, was die Färbbarkeit mit E.PMS.Mbl. beweist. Wie sind diese Massen nun entstanden? Wenn ich soeben „phagocytiert“ sagte, so soll damit nicht etwa meine Meinung dahin festgelegt werden, als ob diese Einschlüsse in gleicher Form und Größe von den Zellen aufgenommen worden seien. Im Gegenteil glaube ich, daß es sich einmal und zwar im wesentlichen um gespeicherte Substanzen handelt, die gelöst aus dem Darminhalt aufgenommen worden sind; anscheinend befinden sich darunter bei dem Meerschweinchen solche, die im weitesten Sinne Schädigungen im Cytoplasma des Stromagewebes hervorrufen, hypertrophische Prozesse und Abrundung von Teilen des Reticulums bewirken. Partielle Cytoplasmanekrosen im Sinne meiner Ausführungen (1922) mögen hinzutreten.

Die Anfärbung mit dem gelben Pigment betrachte ich als ein sehr häufiges, aber absolut nicht notwendiges Charakteristikum der Einschlüsse. Die Natur dieses Pigments ist nicht vollständig geklärt. Nehmen wir die HUECKSCHE Einteilung (1922) zum Ausgangspunkt der Betrachtung, so würde die Färbung mit basischen Farbstoffen und mit Sudan III die Zurechnung zu den Lipofuscinen rechtfertigen; ich muß aber, wenigstens für die Macrophageneinschlüsse, O. LUBARSCH zustimmen, wenn er diese Reaktion nicht für ausschlaggebend hält, zumal ja, wie wir gesehen haben, die Färbung unabhängig von der natürlichen Färbung an der *Grundlage* der Einschlüsse haftet. Die sehr schwankende Eisenreaktion würde aber wohl den Gedanken nahelegen, daß es sich um Derivate des Blutfarbstoffes handelt, wobei teils eisenhaltige, teils eisenfreie Pigmente in Betracht kommen mögen. Es könnte auch sein, daß die Fe-Reaktion von ungefärbten Verbindungen, die Eisen enthalten, herrührt, wenn eine solche wirklich gelegentlich vorkommen sollte. Wir wissen (s. z. B. BRUGSCH u. IRGER 1923), daß nicht unbeträchtliche Fe-Mengen durch die Galle in den Darm kommen. Wenn das Fe irgendwie kolloidal in anodischer oder in katodischer Form vorliegt, so könnte es die Macrophageneinschlüsse ebenso imbibieren wie Trypanblau (wenn das Fe in anodischen Verbindungen vorliegt) oder anfärben wie Neutralrot (wenn es katodisch ist). Auf alle Fälle legen aber meine Befunde die Annahme nahe, daß es sich hier nicht um lokale Blutabbaubilder handeln kann, sondern daß wir es mit durch Resorp-

tionsprozesse bedingten Bildungen zu tun haben. Ich muß deshalb M. H. KUCZINSKY (1922) widersprechen, wenn er glaubt, daß Rauigkeiten im Futter in den Zottenspitzen Verletzungen hervorrufen, und so den Austritt und Abbau von Blutbestandteilen bedingen. Ich erinnere daran, daß wir allenthalben diese Macrophagen antreffen, daß sie eine typische Lokalisation im unteren Dünndarm haben, und daß sie hier Zotte für Zotte vorkommen. Ich verweise im übrigen auf das weiter unten (S. 181) zur Pigmentfrage Gesagte.

*Fütterung mit Tusche.* Benutzt wurde die käufliche GÜNTHER WAGNER-Tusche, die mit Hilfe von Glascapillaren den Tierchen ins Maul gebracht wurde. Mit einiger Übung kann man die Dosis ziemlich genau abpassen.

K. 179: 2—3 Tage alt, 24 Stunden vor der Tötung zweimal mit Tusche gefüttert. Makroskopisch ist der Magen und die obere Dünndarmhälfte frei von Tusche, vom mittleren Dünndarm ab bis zum Enddarm hin macht sich eine graue Verfärbung bemerkbar. Mikroskopisch in der Übergangszone zwischen gelbem und grauem Dünndarmabschnitt enthalten die Zottenspitzen nur gelb gefärbte Einschlüsse. Nach den Basen zu sich verstärkend, enthalten aber fast alle Epithelzellen supranucleär eine Gruppe von Tuschekörnchen eingelagert. Im untersten Dünndarm sind auch die Epithelzellen der Zottenenden reichlich mit Tuscheeinlagerungen versehen (Abb. 17, Taf. IV). Die Tuschekörnchen liegen größtenteils an der Oberfläche von teilweise gelb gefärbten Einschlüssen, die sicherlich mit den oben beschriebenen Eiweißeinschlüssen identisch sind. Diese Anordnung kommt auch, teilweise sehr klar, im Schnittpräparat (Abb. 18, Taf. IV) zum Ausdruck.

Im großen und ganzen ist die Speicherung gleichmäßig auf die Zotten verteilt, wengleich die Verteilung nicht so schematisch gleich ist wie bei der Trypanblauauffärbung.

M. 198: 2—4 Tage alt, 2 Stunden vor dem Tode mit Tusche gefüttert. Die Tusche ist im Magen schon nicht mehr nachzuweisen, auch der obere Dünndarm ist schon tuschefrei. Im oberen Dünndarm Fett, im mittleren die gelb gefärbten Einschlüsse. Tusche findet sich nur unmittelbar vor dem Coecum und vereinzelt im Dickdarm epithelial gespeichert. Sie ist in ihrer Verteilung sehr unregelmäßig, einige Zellen sind sehr stark, andere gar nicht beladen. An manchen Zottenspitzen sind über größere Flächen die Epithelzellen gleichmäßig an der Tuscheaufnahme beteiligt, während in anderen Zotten große blasige Einschlüsse im Epithel liegen, in denen sich nicht ein einziges Tuschekörnchen vorfindet.

K. 199: 3—5 Tage alt, während 48 Stunden vor der Tötung fünfmal mit Tusche gefüttert, zuletzt etwa 15 Stunden vor dem Tode. Im Inhalt findet sich Tusche nur noch im Dickdarm. In der oberen Dünndarmhälfte normales Fettbild, im dritten Viertel an den Zottenspitzen Gelbeinschlüsse, an den Zottenbasen unregelmäßig verteilt Tuscheeinschlüsse in den Epithelzellen. Dicht vor dem Coecum starke Tuschespeicherung, aber unregelmäßig, beträchtlich stärker als K. 198. An vielen Stellen ist es zu einer Abkapselung der Tuscheeinschlüsse zu streng begrenzten Gruppen gekommen. Im Dickdarm ganz vereinzelt im Epithel Speicherung.

K. 183: 4—5 Tage alt, fast genau so behandelt wie 199, nur daß die letzte Tuschefütterung schon 24 Stunden vor der Tötung stattfand. Der Darminhalt ist hell mit dunklen Ballen. Die Speicherung ist außerordentlich schwach, nur

ganz wenige Zellen vor dem Coecum zeigen Tuscheeinschlüsse. Soweit dies größere Komplexe sind, sind sie von einer vacuolisierten Partie des Cytoplasmas umhüllt.

K. 181: 10 Tage alt, vom 7.—9. Tage fünfmal mit Tusche gefüttert. Darminhalt gelb mit dunklen Kotballen. Im untersten Dünndarm hat das Epithel fast sämtlicher Zottenenden Tusche gespeichert (Abb. 19, Taf. IV), doch enthalten nicht alle Zellen Tusche, auch ist die Anordnung der Einschlüsse von Zelle zu Zelle verschieden. Sehr häufig finden sich verklumpte Ballen, die dann im Centrum von Vacuolen liegen, wie auch aus dem Schnittbilde (Abb. 20, Taf. IV) hervorgeht.

K. 182: 11 Tage alt, vom 7.—10. Tage siebenmal mit Tusche gefüttert. Das Epithel im untersten Dünndarm enthält sehr wenig Tuscheeinlagerungen und ist sehr stark vacuolisiert.

Die weiteren Protokolle an Mäusen bieten nichts grundsätzlich Neues; ich sehe daher von ihrer Mitteilung ab.

Meerschweinchen 19: 1 Tag alt, wird am Tage seiner Geburt dreimal mit je 0,75 ccm Tusche gefüttert. Am nächsten Morgen ist es sehr schwach und im Sterben. Die Sektion ergibt im Magen schwarze käsige Massen, im oberen Dünndarm wenig, im mittleren gelben Inhalt, nach dem Coecum zu nimmt die schwarze Farbe zu. Parallel damit nimmt im unteren Dünndarm auch im Epithel die Speicherung coecumwärts zu. Die Anordnung der gespeicherten Tuscheanteile entspricht im wesentlichen dem bei den Mäusen gefundenen Bilde.

In der Aufnahme von Tusche in die Epithelzellen offenbart sich bei den untersuchten Säuglingen zweifellos eine Durchlässigkeit der luminalen Zelloberfläche, die sich im erwachsenen Darm nicht vorfindet. Der Befund, den ich selbst zuerst nicht für möglich hielt, wurde zuerst von meiner Frau beobachtet; er war um so überraschender, als die übereinstimmenden Untersuchungen früherer Autoren, die Aufnahme von Micronen in das Darmepithel von Wirbeltieren abgestritten haben. Auch ich habe mich davon überzeugt, daß bei erwachsenen Mäusen eine Tuscheaufnahme nicht zu erzielen ist. Zunächst könnte man vielleicht denken, daß es sich bei meinen Befunden um eine Wiederaufnahme der in der Mitte des vorigen Jahrhunderts viel diskutierte Angaben handle, wonach alle möglichen Corpuskeln (Zinnober, Indigo, Stärkekörner, Blutkörperchentrümmer) unverändert das Darmepithel passieren und in den Körpersäften nachweisbar sein sollten. Ich erwähne hier nur die Arbeiten von HERBST 1844, F. OESTERLEN 1846, EBERHARD 1847, MOELESCHOTT und MARFELS 1854, HOLLAENDER 1857 und viele andere. Davon kann aber gar keine Rede sein. Diese Untersuchungen sind mit Recht der Vergessenheit anheimgefallen, denn es handelte sich dabei um grobe Täuschungen und zum Teil um Folgen einer unvollkommenen Untersuchungstechnik. Ich habe mich zum Überfluß in einigen Versuchen davon überzeugt, daß Zinnoberkörnchen von den Darmepithelzellen der Mäusesäuglinge nicht aufgenommen werden.

Auch für die viel besprochenen Beobachtungen von THANNHOFER (1874) und R. WIEDERSHEIM (1883) können meine Befunde keine Stütze sein. Ich habe weder jemals etwas von amöboiden Fortsätzen der

Epithelzellen gesehen, noch ist mir etwas zu Gesicht gekommen, das für einen Durchtritt gröberer Tuschepartikel durch den Bürstensaum sprechen könnte. Ich habe trotz besonderer Bemühungen niemals ein Tuschekörnchen im Bürstensaum selbst gesehen.

Für die Erklärung des Phänomens ist zunächst eine präzise Vorstellung von dem kolloidchemischen Zustand der verwandten Tusche notwendig. Ich habe mich durch Diffusionsversuche in Gelatine davon überzeugt, daß die GÜNTHER WAGNER-Tusche ganz wenige Anteile enthält, die in 10 proz., etwas weiter in niedriger konzentrierter Gelatine hineindiffundieren. Es bildet sich eine helle, rötlich-violette Diffusionszone aus. Ich kann nicht sagen, ob es sich hier um Tuschebestandteile oder um Verunreinigungen handelt. Mikroskopisch mit Immersion betrachtet, besteht die Tusche aus einer Suspension von eben noch erkennbaren bräunlich aussehenden feinsten Körnchen. Einen leicht bräunlichen Schimmer nehmen auch manchmal die Einschlüsse in den Epithelzellen an, an deren Oberfläche gröbere Tuschekörnchen angelagert sind.

Ich bin nach diesen Beobachtungen zu der Überzeugung gekommen, daß die Tuscheeinschlüsse in den Epithelzellen durch Aggregation feinsten Teilchen entstehen, die vielleicht schon den Submicronen nach ihrer Größenordnung zugerechnet werden müssen.

Es handelt sich demnach bei der *Tuscheaufnahme* um ein Phänomen, das sich *eng an die Aufnahme der colloiden Eiweißkörner*, der colloiden Farbstoffe (Trypanblau) und des diesem offenbar sehr ähnlichen Gallenfarbstoffes *anschließt*. Dagegen darf die Tatsache, daß die Säuglingsepithelzellen aus dem Darminhalt Tusche speichern, *nicht* als ein eigentliches *Phagocytosevermögen* in dem Sinne aufgefaßt werden, wie Phagocytose im Darmepithel vieler Wirbellosen bekannt ist, wo das Phagocytosevermögen sich auf gröbere Brocken der Nahrung erstreckt und mit einer intracellulären Verdauung kombiniert ist. Für solche Vorgänge haben wir in der Säuglingsdarmzelle der Säugetiere gar keine Anhaltspunkte.

Das Ergebnis unserer Tuscheversuche ist sicher auch für die Erforschung der Verdauungsvorgänge bei Wirbellosen von Bedeutung. Meines Erachtens gibt es ein ganz falsches Bild, wenn man bei resorbierenden Zellen, die Tusche, aber keine gröberen Nahrungsbestandteile aufnehmen, von Phagocytosevermögen spricht. Ich wähle nur als Beispiel die jüngst (1924) erschienene Arbeit von H. J. VONK jr., der durch Tuscheverfütterung bei Austern eine phagocytierende Tätigkeit der resorbierenden „Leber“-Zellen zu beweisen meint. Seine Befunde, die übrigens mit den von TH. LIST aufs Beste übereinstimmen, zeigen viel Verwandtes mit dem bei Mäusesäuglingen. Auch hier werden die feinsten Tuschekörnchen durch einen oberflächlichen gestreiften Saum hindurchgeschleust und sammeln sich im Cytoplasma zu gröberen Ein-

schließen an, ohne daß sie dem Stützgewebe überantwortet werden. Die Annahme, daß die nach Diatomeenfutter auftretenden grünen Epithel-einschlüsse unveränderten Weichkörpern der Diatomeen entsprechen, erscheint mir nicht so gestützt, um aus dem Befunde auf eine echte Phagocytose zu schließen. Gegen eine solche spricht schon das Vorhandensein des gestreiften Zellsaumes, der eine eigentliche Phagocytose ausschließt. Warum soll nicht eine Lösung der Diatomeen mit nachfolgender Resorption der gelösten Eiweißkörper stattfinden. Dies wäre ja eine völlige Analogie zu dem Verhalten des Darmes der Mäusesäuglinge. Eine peptische oder tryptische Verdauung außerhalb der Zellen scheint ja bei Muscheln nicht vorzukommen, sie wäre aber auch zur Herstellung der Resorbierbarkeit bei einem Darm unnötig, wenn derselbe sogar für Tusche permeabel ist.

Jedenfalls scheint es mir dringend notwendig zu sein, das Verhalten der Resorptionszellen bei Muscheln grundsätzlich zu unterscheiden von demjenigen bei gewissen Würmern und einigen anderen Familien unter den Wirbellosen, wo tatsächlich die Nahrungsbestandteile in organisierter Form (Blutkörperchen usw.) von den Resorptionszellen aufgenommen und intracellulär verdaut werden. Mit dieser Aufnahme von Partikeln sind deutlich wahrnehmbare Gestaltsveränderungen der Resorptionszellen verknüpft (vgl. die Literatur bei H. JORDAN 1913).

Bezüglich der Permeabilität der Zellen wird man gewiß von graduellen, nicht prinzipiellen Unterschieden sprechen: Phagocytose ist nur ein Sonderfall des Eindringens von dispersen Teilchen in die lebende Masse (s. besonders W. SCHULEMANN 1917). Aber das Verhalten der Strudelwürmer auf der einen Seite, dasjenige der Muscheln (auch nur als Beispiel genannt) auf der anderen Seite stellen doch zwei so weit auseinander stehende Grade in einer hypothetischen Reihe vieler Möglichkeiten dar, daß man besser tut, sie — schon aus physiologischen Gründen — nicht beide als Phagocytose zu bezeichnen. Bei der Muschel (ebenso beim Mäusesäugling) muß offenbar schon im Lumen die Nahrung wenigstens in wasserlösliche Bausteine zerlegt werden; bei der Muschel mag noch im Epithel eine weitere Zerlegung der vielleicht als Albumine aufgenommenen Eiweißkörper erfolgen (davon wissen wir nichts). Aber ganze Organismenteile, Zellbruchstücke usw., die erst in lösliche Form gebracht werden müssen, aufzunehmen, vermag offenbar das resorbierende Epithel der Auster nicht.

Eine klare Einteilung der verschiedenen Möglichkeiten der Stoffaufnahme wird sich erst nach weiterer Klärung der Einzelfälle geben lassen. Bis jetzt läßt sich immerhin sagen, daß anscheinend mit dem Auftreten eines Cuticularsaumes die unbeschränkte Intussusception von Teilchen aufhört. Eine solche finden wir bei den gleichen Organismen noch in vielen Zellen des Körperinnern; man wird den Saum bei den

resorbierenden Epithelien als Schutzeinrichtung betrachten dürfen. Mit dem Fortfallen des Phagocytosevermögens stellt sich die Notwendigkeit der extracellulären Verdauung ein. Beim Säugetier findet zu keiner Zeit eine Phagocytose im Darmepithel statt.

Die *Anordnung* der Tuscheeinschlüsse bestätigt meine Auffassung insofern, als eine Anreicherung an die „Eiweißeinschlüsse“ unverkennbar ist; während aber Gallenfarbstoff und Trypanblau diese Einschlüsse imbibieren, schlägt sich die Tusche in der Regel an ihrer Oberfläche nieder, was wohl lediglich der gröberen Dispersität der Tusche entspricht. Die Bildung größerer Tuscheklumpen im weiteren Fortschreiten des Prozesses entspricht auch vielem, was wir bei den angefärbten Einschlüssen gesehen haben; diese klumpen ebenfalls später zusammen und bilden dann unregelmäßige Einschlüsse, die in der supranucleären Zone liegen.

Was ist nun das *Schicksal dieser Tuscheklumpen und der sie behergebenden Epithelzellen*? Hier sind noch weitere Untersuchungen erforderlich und geplant. Bis jetzt kann ich nur sagen, daß ich eine Ausstoßung aus den Epithelzellen in das Lumen für wahrscheinlich, wenn auch noch nicht für nachgewiesen halte. Die Abstoßung unverdaulicher Körper ist uns aus der Wirbellosenliteratur (vgl. bei H. JORDAN 1913) eine bekannte Erscheinung. Anzeichen dafür erblicke ich in der sehr starken Vacuolisierung, die mit dem Verklumpungsstadium der Tuscheeinschlüsse einherzugehen pflegt; sie mag eine Vorbereitung für die Ausstoßung sein. Zum Teil mögen auch, besonders an den Zottenspitzen ganze Zellen abgestoßen werden. Unser Material reicht für die Beantwortung dieser Fragen noch nicht aus.

Sehr bemerkenswert ist auch die große *Unregelmäßigkeit*, die sich fast in allen bisher untersuchten Stadien in der Anordnung der Tusche Speicherung ergeben hat. Es ist uns auch in diesem Punkte bisher nicht gelungen, eine Aufklärung zu schaffen. Ich halte es um so mehr für denkbar, daß wir hier schon mit Abwehrscheinungen der Epithelzellen zu rechnen haben, als es uns nie gelungen ist, etwa durch forcierte Fütterung die Epithelspeicherung über ein gewisses Maß hinaus zu steigern, sondern im Gegenteil den Eindruck gewonnen haben, daß nach einem gewissen Maximum trotz weiterer Fütterung eine Abnahme der gespeicherten Menge zu beobachten ist.

Diese interessanten Verhältnisse verdienen eine weitere Verfolgung, besonders weil sie in allgemeine Fragen tiefe Einblicke zu gewähren versprechen.

## II. Ältere Tiere.

Es war nun nach den Erfahrungen bei Säuglingen von größter Bedeutung festzustellen, wie sich ältere Tiere zu den verschiedenen Substanzen verhalten. Wir haben diese Versuche im Prinzip in der Weise

angestellt, daß wir intensiv blauschwarz mit Trypanblau, schwarz mit Tusche oder rot mit Lithioncarmin gefärbtes Futter gaben. In der Mehrzahl der Fälle bestand das Futter aus Mehl, Zucker und Milch, welche zusammen mit der Farbe zu einem dicken Kleister gekocht wurden. Gab man nichts anderes, so gewöhnten sich die Tiere an dies Futter sehr bald und fraßen große Mengen davon. Einzelne Versuche mit farbstoffgetränktem Speck und mit gefärbter Milch wurden ebenfalls angestellt.

Am schnellsten läßt sich das Ergebnis der Tuschefütterung darstellen. Es ist uns niemals gelungen, auch nur ein einziges Tuschekörnchen in den Epithelzellen erwachsener Tiere aufzufinden. Wir befinden uns damit in bester Übereinstimmung mit allen neueren Untersuchern. *Der Cuticularsaum ist bei der erwachsenen Maus für Tusche absolut dicht.*

Mit *Trypanblau* verhält es sich aber wesentlich anders. Hier zunächst ein Auszug aus unseren Protokollen.

K. 163: Geb. 15. II. 24, am 3. III., also 17 Tage alt, vom Muttertier isoliert, am 5. III., also 19 Tage alt, nach zweitägiger Fütterung mit blauem Kleister getötet. Der Darminhalt stark blau, die Darmwand im oberen Abschnitt farblos, im mittleren Teil beginnt im Zottenepithel eine sehr zarte blaugraue Speicherung sichtbar zu werden, die caecumwärts zunimmt, wobei gleichzeitig der Farbton mehr violett wird. Auch kurz vor dem Coecum ist aber die Speicherung noch sehr schwach und feinschollig. Im Stroma ist nichts gefärbt.

K. 166: Geb. 13. II. 24, am 3. III. (also 19 Tage alt) vom Muttertier isoliert, am 7. III. (also 23 Tage alt) nach viertägiger Fütterung mit blauem Kleister getötet. Darminhalt stark blau, die Speicherung im Epithel ist wesentlich stärker als bei vorigem. Auch hier ist eine Zunahme der Speicherung nach dem Coecum hin wahrzunehmen. Die Tropfen sehen grauviolett aus, neben einem größeren sieht man zahlreiche kleinere, die mit ungefärbten Körnchen zusammen eine eiförmig abgegrenzte supranucleär gelegene Zone einnehmen.

K. 153: Geb. am 1. II. 24, am 22. II., also 22 Tage alt, vom Muttertier isoliert, vom 25.—28. II., also 3 Tage lang, mit blauen Kleister gefüttert, am 28. II. (28 Tage alt) getötet. Die Färbung beginnt sehr schwach gleich hinter dem Magen, nimmt bis vor das Coecum hin ständig an Stärke zu. In der Mitte des Dünndarms sind die Granula besonders groß, im unteren Dünndarm ist die durchschnittliche Zahl der Einschlüsse geringer, dieselben sind aber stärker gefärbt. Im fixierten Präparat ist weder bei Bismarckbraunfärbung noch E.P.M.S.Mbl.-Färbung gerade in den am stärksten mit Farbstoff beladenen Epithelteilen überhaupt etwas von granulären Einschlüssen zu sehen.

K. 159: Geb. 1. II. 24, am 22. II. isoliert vom Muttertier, vom 25. II. bis 3. III., also 7 Tage lang, mit blauem Kleister gefüttert, am 3. III. (also 31 Tage alt) getötet. Im frischen Präparat findet sich über den ganzen Darm eine ziemlich gleichmäßige, caecumwärts etwas zunehmende Epithelspeicherung. Vor dem Coecum sind nicht alle Zotten gleich stark beteiligt. Oft ähnelt das Bild der Abb. 21, Taf. IV. Nirgends Farbe im Stroma. In den fixierten Präparaten bestätigt sich der Befund von M. 153, daß die Speicherung nicht erhalten und auch sonst keine Einschlüsse auffindbar sind, die eine stoffliche Grundlage für die im frischen Präparate gesehenen gefärbten Einschlüsse abgeben könnten.

M. 160: Geb. 19. I., am 22. II. (also 34 Tage alt) isoliert, vom 25. II. bis 4. III., also 7 Tage lang, mit blauem Kleister gefüttert, am 4. III. (also 44 Tage

alt) getötet. Hinter dem Magen beginnt die Speicherung zart, nimmt dann allmählich zu; vor dem Coecum zeigt Abb. 21, Taf. IV die Verhältnisse. Die charakteristische Gruppenbildung der stets supranucleär gelegenen Granula ist ausnahmslos festzustellen.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich also, daß in dem Übergangsalter zwischen der Saugperiode und dem erwachsenen Zustand recht beträchtliche Epithelspeicherungen bei enteraler Farbstoffzufuhr erzielbar sind. Dieselben unterscheiden sich aber erheblich von den in den Säuglingsdärmen gesehenen dadurch, daß die Einschlüsse viel weniger zahlreich und viel weniger stark gefärbt sind, obgleich das Farbstoffangebot ungleich stärker ist. Man vergleiche das Protokoll K. 163 (s. S. 151) mit den Bildern, die wir soeben erläutert haben. Die ungleich stärkere Färbung im Säuglingsalter ist, wie ich glaube, zum Teil auf die Natur der angefärbten Einschlüsse zurückzuführen, die später in dieser Beschaffenheit nicht mehr vorhanden sind. Wir werden auf diese Dinge gleich ausführlicher eingehen. Zunächst noch einige Protokolle von ganz *ausgewachsenen Tieren*.

K. 169: 2 Tage lang gefüttert mit blauem Kleister. Im frischen Präparat von den mittleren Dünndarmteilen an eine schwache nach dem Coecum hin zunehmende Speicherung. Vor dem Coecum ist die Färbung regelmäßig und besteht aus Einschlüssen in den Epithelzellen, die denen der Abb. 21, Taf. IV etwa entsprechen.

M. 171: 2 Tage lang gefüttert mit Milch, die zur Hälfte mit 1proz. Trypanblaulösung versetzt war. Stark blauer Inhalt im Magendarmtractus. Starke Speicherung, die im mittleren Teil des Dünndarms beginnt und nach dem Coecum hin zunimmt. Die Speicherung ist ziemlich zart; hier finden sich keine ungefärbten Einschlüsse neben den Farbtropfen. Diese sind violett, opak, und von unregelmäßiger Gestalt. Hier haben sich die Granula im fixierten Präparat erhalten. Sie überfärben sich aber nicht mit Eosin, sondern sind im E. PMS. Mbl.-Präparat sehr klar blau erhalten. Man hat allerdings den Eindruck, als ob die Blaufärbung wesentlich intensiver wäre, als dies dem Befund im frischen Präparat entspricht, so daß an eine Überfärbung durch Methylblau zu denken ist.

K. 170: 4 Tage lang mit blauem Kleister gefüttert. In den mittleren Dünndarmteilen findet sich eine Speicherung im Epithel, die nach dem Coecum hin zunimmt. Die Verteilung der gefärbten Granula ist von Zotte zu Zotte etwas verschieden; die Farbgranula liegen mit ähnlich geformten ungefärbten Granulis zusammen. Bezüglich der fixierten Präparate gelten die bei K. 171 gemachten Bemerkungen.

M. 123: 7 Tage lang mit blauem Kleister gefüttert. Darminhalt stark blau, nach dem Coecum hin dunkler werdend. Durch den ganzen Darm hin im frischen Präparat Speicherung im Epithel, im Stroma nichts. Im oberen Dünndarm ganz blaß gefärbte Vacuolen, nach dem Coecum zu stark blauviolett und schollig. In der Leber ist keine Speicherung zu erkennen. Das Tier ist im ganzen kaum gefärbt.

M. 125: 8 Tage lang mit ungefärbtem Kleister, dann 16 Stunden lang mit gefärbtem Kleister gefüttert. Es sollte durch diesen Versuch festgestellt werden, ob etwa durch die Fütterungsweise Einschlüsse entstehen, die durch Farbe ähnlich angefärbt werden wie in den Säuglingsversuchen. Das Ergebnis war

negativ. Das Darmepithel war vollständig farblos, trotzdem der Darminhalt tiefblau gefärbt war.

M. 130: 16 Tage lang mit blauer Milch und blauem Kleister gefüttert. Das Tier ging ein. Die nicht unbeträchtliche Farbaufnahme in den Körper geht aus der Hautfärbung hervor, die deutlich hellblau geworden ist.

Bevor die Farbfütterungsversuche abschließend zusammengefaßt werden, führe ich noch kurz das Ergebnis einiger Versuche an, in denen Farbverfütterung mit parenteraler Zufuhr kombiniert wurde. Diesen Versuchen lagen Erfahrungen mit parenteraler Trypanblauzufuhr zugrunde, die weiter unten ausführlich mitgeteilt werden.

K. 125: Parenteral am 14. I. und 19. I. je 0,25 Lithioncarmin, enteral vom 15. I. an blauer Kleister. Getötet am 22. I. (Lithioncarmin 8 Tage parenteral, Trypanblau 7 Tage enteral). Der Darminhalt ist nach dem Coecum hin zunehmend stark blau. Das Epithel hat, insbesondere im unteren Dünndarmabschnitt, recht stark blaurot gespeichert, wesentlich stärker als bei *nur* parenteral behandelten Tieren. Wichtig ist, daß die Granula in den Stromazellen nicht etwa rein rot sind, sondern daß neben roten auch blauviolette Granula liegen. Die Speicherung ist im ganzen wieder cranialwärts geringer und nimmt in caudaler Richtung gleichmäßig zu. In der Leber findet sich eine rein rote Sternzellenspeicherung. In den fixierten Präparaten ist die Speicherung auch im Darmepithel erhalten.

K. 131: Parenteral am 27. I., 31. I., 5. II. je 0,25, am 8. II. und 12. II. je 0,4 cem Lithioncarmin; enteral vom 27. I. bis 12. II. blauer Kleister (also im ganzen 16tägige enterale und parenterale Farbbehandlung).

Die Darmzotten bieten vor dem Coecum das Bild der Abb. 22, Taf. IV dar. Im Epithel mehrere rein blaue Granula pro Zelle, im Stroma rote, violette und blaue Granula. Die Verteilung über die Länge des ganzen Darmes entspricht dem vorigen Tier.

K. 124: Parenteral am 14. I. und 19. I. je 0,5 cem 1proz. Vitalneugelb; enteral vom 15.—23. I. blauer Kleister. Getötet am 23. I. Im frischen Präparat vor dem Coecum (Abb. 23, Taf. IV) opake, meist violette Einschlüsse in den Epithelzellen. Das Bild wechselt von Zotte zu Zotte ziemlich beträchtlich. Von Vitalneugelb ist nichts zu sehen. Die Speicherung ist wieder im oberen Dünndarm schwächer als weiter unten.

#### Zusammenfassung der Fütterungsversuche bei älteren Tieren.

1. Die Anordnung der Epithelspeicherung zeigt manche Anklänge an dasjenige, was wir bei den Säuglingsdärmen festgestellt haben. Das Maximum der Speicherung liegt in der Region vor dem Coecum, während weiter oben nur sehr schwache Speicherungsgrade erzielt werden. Die Erfahrungen an den Säuglingsdärmen geben uns für den Befund eine gewisse Erklärung. Offenbar wandert der Chymus langsam durch den gesamten Darm, wobei in den oberen Dünndarmabschnitten die gut resorbierbaren Nahrungsstoffe (Fett, Kohlehydrate, Eiweiß) in besonderem Maße aufgenommen werden. Daraus erklärt es sich, daß wir regelmäßig in den unteren Darmpartien den Chymus viel dunkler blau vorfinden als weiter oben. Infolge der schlechten Resorbierbarkeit wird also das Trypanblau in den unteren Darmteilen stärker konzentriert.

Die Verarmung an gut resorbierbarem Material einerseits, die stärkere Konzentration andererseits mögen die Hauptbedingungen darstellen, die eine stärkere Epithelspeicherung als Zeichen einer stärkeren Resorption in den untersten Dünndarmabschnitten zuwege bringen. Man wird also hierin ganz sicher nicht eine stärkere Resorptionstätigkeit des Ileum an sich erblicken und etwa die „stärkere Vitalfärbung“ als den Ausdruck einer besonderen Inanspruchnahme dieses Darmteiles betrachten dürfen, sondern unter Berücksichtigung der tatsächlichen Verhältnisse den oben angeführten Schluß ziehen. Der Farbstoff muß meines Erachtens als ein den übrigen Bestandteilen des Chymus gleichberechtigter Stoff betrachtet werden, der nur nach Maßgabe seiner Resorbierbarkeit mit den anderen Bestandteilen in Konkurrenz tritt. Infolge seiner Unspaltbarkeit ist der Farbstoff aber an sich den übrigen Stoffen in Hinsicht auf eine Resorption benachteiligt; außerdem ist er zudem kolloid gelöst. Die Aufnahme der Farbstoffe erfolgt daher vorzugsweise erst in den unteren Dünndarmabschnitten. Das gleiche Prinzip also, das wir beim Säuglingsdarm erschlossen haben, ergibt sich auch in diesen Versuchen, die ja eine gewisse Stetigkeit der Nahrungszusammensetzung mit den Säuglingsversuchen gemeinsam haben. Ob darüber hinaus auch eine größere Permeabilität des unteren Ileums angenommen werden darf, ist fraglich. Man könnte aus den Versuchen von W. CRONER (1909) einen solchen Schluß ableiten. Dieser zeigte, daß Seifen nur in den unteren Dünndarmabschnitten, emulgiertes Fett dagegen im gesamten Dünndarm resorbiert werden. „Galle und Pancreassaft beseitigen die Unfähigkeit des oberen Darmabschnittes für Seifenresorption nicht.“ Auch emulgierte Neutralfette werden vom unteren Dünndarm reichlicher resorbiert. Diese Resorption wird sowohl durch vorangegangene Einwirkung von verdünnter Salzsäure wie durch Pancreassaft und Galle befördert.

2. Das zeitliche Auftreten der Färbung bietet manche Eigentümlichkeiten. Die Dinge liegen nicht etwa so, daß die Epithelspeicherung mit einer längeren Fütterung beliebig zu steigern sei. Vielmehr haben wir den Eindruck gewonnen, daß nach 2—4 Tagen ein gewisses Maximum erreicht ist, daß sich auch durch wochenlange Fütterung nicht mehr steigern läßt. Schon nach stägiger Fütterung wird das anfangs so gleichmäßige Aussehen der Zotten vermißt; einerseits findet man schwach und stärker beladene Zotten nebeneinander an derselben Stelle des Darmes. Andererseits enthalten die Epithelzellen einmal größere und zahlreichere Einschlüsse, das andere Mal gar nichts — alles an der gleichen Zotte. Eine volle Klarstellung dieses Vorganges ist uns nicht gelungen. Ob das Epithel mit der Zeit den Farbstoff glatter passieren läßt, ohne ihn zurückzuhalten, was einer Paralyse der Epithelfunktion entsprechen würde, ob umgekehrt das Epithel refractär wird gegen den Eintritt

dieser „unverdaulichen“ Substanz — wir können es ebensowenig sagen, wie wir das merkwürdige und den eben erwähnten Erfahrungen parallele Verhalten der Epithelzellen gegen Tusche aufzuklären imstande waren. Wenn man bedenkt, welche enorme Farbstoffmengen dem Epithel in diesen Versuchen angeboten werden, so ist die Tatsache, daß die Epithelspeicherung nach Fütterung von 4 Tagen eher ab- als zunimmt, gewiß erstaunlich. Ich neige im ganzen mehr der Annahme zu, daß sich die Speicherfähigkeit irgendwie ändert, weil mit wochenlanger Fütterung die Färbung des Gesamtkörpers zweifellos zunimmt, also sicher auch länger als 4 Tage Farbstoff vom Darm resorbiert wird.

3. *Die stoffliche Zusammensetzung der gefärbten Epitheleinschlüsse* ist bei den älteren Tieren nicht leicht zu bestimmen. Wenn wir bei Säuglingen als wichtigstes Kriterium den Nachweis ansahen, daß die Einschlüsse im fixierten Präparat nach bestimmten Methoden überfärbbar sind, so gestaltet sich dieser Nachweis beim älteren Tier wechselnd. In der Mehrzahl der Fälle zwar ließ sich im fixierten Präparat mit keiner Methode überhaupt etwas von dem gespeicherten Farbstoff erkennen, in einigen Fällen dagegen waren die blauen Einschlüsse in E.P.M.S.Mbl.-Präparat auffallend stark blau gefärbt, so daß man doch den Eindruck hatte, daß in die gleichen Granula Methylblau eingebracht war.

Die Färbbarkeit im fixierten Präparat läßt nun gewisse Schlüsse auf die Konsistenz der Granula zu und erklärt auf diese Weise manches, was ohnedem recht schwer verständlich erscheint. Nach unseren früheren Untersuchungen lagert sich bei einer Simultanfärbung mit zwei sauren Farbstoffen stets der diffusiblere (hier Eosin) in die engporigen, d. h. mehr konsistenten Strukturen, während der schwerer diffundierende Farbstoff (hier Methylblau) in mehr locker gebauter Materie sich abgelagert (vgl. WILH. u. MILIE VON MOELLENDORFF 1924). Nach diesen Vorstellungen würden wir also beim Säugling (vgl. Abb. 9, T. III) in den rot gefärbten Einschlüssen konsistentere, in den blau gefärbten dagegen weniger konzentrierte Einschlüsse zu erkennen haben.

Beim nicht mehr saugenden Tier findet man den Farbstoff im fixierten Präparat, wenn überhaupt, dann an Einschlüsse gebunden wieder, die sich nur mit Methylblau überfärben, also wohl weniger konsistent sind. In vielen Fällen dagegen lassen sich die Farbtropfen gar nicht fixieren.

Ich glaube, daß man sich im Zusammenhang mit den Beobachtungen der Einschlüsse im unfixierten Präparat die Vorstellung machen muß, daß die Befunde am nicht saugenden Tier von denjenigen am Säugling nur graduell verschieden sind. Beim Säugling ist eine so konsistente Masse Grundlage der Einschlüsse, daß man recht eigentlich von einer Anfärbung der Einschlüsse sprechen muß. Beim nicht saugenden Tier tritt das farblose Material wohl so sehr zurück, daß mehr

und mehr nur der Farbstoff mit seinen Eigenschaften den wesentlichen Bestandteil der Einschlüsse ausmacht und wohl in vielen Granulis der einzige „feste“ Stoff ist. Daß man schon daraus schließen, daß die Zahl der Einschlüsse bei der Farbstoffbeimengung zum Futter wächst, wie wir uns durch Vergleiche mit farbstofffrei gefütterten Tieren überzeugt haben.

Man bekommt mit diesem Gedankengang auch ein Verständnis dafür, daß man ein Inhomogenwerden („Flocken“) bei dieser Art der Farbstoffzuführung nur in einem Teil der Einschlüsse zu sehen bekommt. Die Verschiedenheit der Bilder mag deshalb zu einem Teile in der wechselnden Beschaffenheit der Einschlüsse ihren Grund haben. Je mehr Eiweißbeimengung in den Granulis, um so leichter die Fixierbarkeit.

Wenn ich so zu dem Ergebnis komme, daß in den gefärbten Epithel-einschlüssen auch in den Futtermitteln bei nicht saugenden Tieren Eiweiß beigemischt ist, so ist dabei an Analogien zu denken, die einer solchen Doppelspeicherung zweier Substanzen im gleichen Granulum entsprechen. Solche Analogien sind bekannt aus mannigfachen Versuchen, zwei Farbstoffe ähnlicher Dispersität gleichzeitig nur Speicherung zu bringen (Literatur s. W. VON MOELLENDORFF 1920). Nach diesen Erfahrungen liegt der Schluß nahe, daß auch in den Darmepithel-einschlüssen ein halbkolloider Eiweißkörper enthalten ist, der mit dem Farbstoff zusammen resorbiert wurde.

Diese Feststellung berührt sich mit den Gedanken, die DE HAAN (1923) über das Wesen der Speicherung saurer Farben geäußert hat. Nach DE HAAN kreisen die Farbstoffe im Blut an Plasmaeiweiße adsorbiert (wofür er übrigens keinen Beweis erbringt) und werden mit denselben zusammen von den Cytoplasmen aufgenommen. Während aber das Eiweiß verarbeitet wird, bleibt der Farbstoff, indem er seine Bindung an Eiweiß aufgibt, im Cytoplasma zurück, wird gespeichert. Im Darmepithel würde nun in denjenigen Einschlüssen, in denen es zu keiner Ausflockung kommt (diese wird durch die Eiweißbeimengung anscheinend verhindert), das Eiweiß als mitgespeichert anzusehen sein. Wo dagegen eine Ausflockung zustande kommt, würde man die Einschlüsse als eiweißfrei ansehen können. Wenngleich ich das Ansprechende der Theorie von DE HAAN anerkenne, kann ich doch die Voraussetzung nicht als bewiesen ansehen, daß Trypanblau überhaupt nur mit Eiweiß zusammen von den Zellen aufgenommen wird. Doch wird darüber noch eingehender zu sprechen sein.

4. *Eine Beteiligung des Stromas an der Speicherung* haben wir in den Futtermitteln ausschließlich dann gefunden, wenn gleichzeitig parenteral Lithioncarmin gegeben wurde. Alleinige, noch so starke Trypanblaufütterung führte weder beim Säugling noch beim älteren Tier zu einer Farbstoffspeicherung im Zottenstroma. Eine einzige Ausnahme

machten Versuche beim Meerschweinchen (s. S. 143); diese Ausnahme erklärt sich aber leicht: hier werden die schon in den Macrophagen vorhandenen Schollen zum Teil angefärbt, ein Vorgang, der mit einer typischen Speicherung gar nichts zu tun hat. Bei Mäusen, denen solche Macrophagen in den Zotten fehlen, bleibt demgemäß eine Färbung im Zottenstroma bei reinen Fütterungsversuchen aus. Wir haben es hier mit einer sehr wichtigen Frage zu tun, für die meines Erachtens nur eine Erklärung gegeben werden kann, die sich auf den allgemeinen Gesetzen der Farbstoffspeicherung aufbaut. Daß im Fütterungsversuch wirklich Farbe resorbiert wird, haben wir mehrfach dargetan. Dies geschieht aber offenbar in einer so großen Verdünnung, daß es zu einer sichtbaren Darstellung der Resorptionswege innerhalb des Stromes nicht kommt. Zur Granulabildung bedarf es aber einer gewissen konstant gehaltenen Minimalkonzentration an Farbstoff innerhalb der unmittelbaren Umgebung der speichernden Zellen. Diese Konzentration wird in reinen Futtermittelsversuchen offenbar niemals erreicht und zwar aus dem Grunde, weil jede Spur von Farbstoff, die das Epithel durchdrungen hat, von dem Blut- oder Lymphstrom fortgeführt wird.

Die Tatsache, daß bei gleichzeitiger parenteraler Eingabe von Lithioncarmin eine Speicherung verfütterten Trypanblaus nicht bloß im Epithel, sondern auch im Stroma zustande kommt, läßt wohl keine andere Erklärung zu, als daß die Anwesenheit des Lithioncarmins in den Körpersäften die Ausschwemmung des resorbierten Blaus aus der Zotte verlangsamt, so daß sich in der Umgebung der Reticulumzellen die zur Speicherung erforderliche Konzentration an Farbstoff ausbilden kann. Es soll nicht verkannt werden, daß wir hier vor einer Tatsache stehen, deren Erklärung in bisher ungenügend studierten Kolloidphänomenen gesucht werden muß. Können zwei chemisch so differente Körper, wie die zwei benutzten Farbstoffe, nur auf Grund ihrer Dispersitätsverwandtschaft sich zu dem Speichervorgang addieren?

Denkbar wäre es auch, daß DE HAANS Anschauung, die wir oben skizziert haben, für unseren Fall eine Erklärung abgibt. Man könnte sich dann vorstellen, daß die Plasmaeiweiße der Lymphe sozusagen besetzt sind durch das Lithioncarmin, und daß dadurch die Ausschwemmung des Trypanblaus gehemmt würde. Doch erheben sich auch bei dieser Annahme so viele Fragen, daß wir sie keineswegs für erwiesen halten. Jedenfalls ist die Beobachtung in Hinblick auf die heute viel erörterte Frage der Blockierung und des Verhaltens parenteral zugeführter Eiweißstoffe von Bedeutung. Ferner möchte ich schon an dieser Stelle darauf hinweisen, daß wir auch für die Verteilung der Färbung im Zottenstroma nach parenteraler Farbstoffbehandlung aus den zuletzt erörterten Befunden wichtige, bisher kaum diskutierte Möglichkeiten folgern müssen. Es ist unwiderleglich erwiesen, daß zum

mindesten ein Teil der Stromaspeicherung resorptiver Natur sein muß.

5. *Daß der Säuglingsdarm eine größere Durchlässigkeit besitzt als der Darm älterer Tiere, ist aus den Versuchen klar zu entnehmen.* Man muß allerdings klar scheiden, zwischen der Aufnahmefähigkeit des Epithels und der wahren Resorption. Daß die Aufnahmefähigkeit des Epithels mit dem Alter abnimmt, ist aus dem Ergebnis der Tuscheversuchen ohne weiteres zu folgern; man wird hier an eine Konsistenzvermehrung des Cuticularsaumes zu denken haben. Aber auch für Substanzen, die nicht restlos im Epithel zurückgehalten werden, muß eine größere Durchlässigkeit des Säuglingsdarmes als Tatsache hingenommen werden: wir sahen, daß Trypanblau, in größerer Konzentration verfüttert, ungleich schneller als beim Erwachsenen eine deutliche Verfärbung des Gesamtkörpers bewirkt. Auch die Bildung der Eiweißeinschlüsse im Epithel des Säuglingsdarmes wird wohl mit dem gleichen Prinzip ihre Erklärung zu finden haben. Sie verdankt wohl einer vermehrten Resorption von genuinen Eiweißkörpern ihre Entstehung. Auf die Schlüsse, die sich für die allgemeine Physiologie der Verdauung beim Säugling ergeben, soll später hingewiesen werden.

#### e) Der Darm nach parenteraler Farbstoffzufuhr.

Insofern das Darmepithel in Betracht kommt, liegen meines Wissens bisher nur zwei Beobachtungen derart vor, daß bei subkutaner Zufuhr von sauren Farbstoffen an ihm gewisse Phänomene erkennbar werden. 1910 erwähnt A. PARI, daß er im oberen Dünndarm, besonders stark nach experimenteller Hydronephrose eine Carminablagerung im Epithel beobachtet habe. Dies war jedoch bisher von keiner Seite bestätigt, vielmehr öfters (KIYONO 1914 u. a.) in Abrede gestellt worden. Ich selbst habe (1913) einige Beobachtungen veröffentlicht, deren Deutung ich inzwischen (1920) ausführlich widerrufen habe. Da sie aber trotzdem (H. BRAUS 1924) noch nicht aus der Literatur verschwunden sind, möchte ich noch einmal betonen, daß es sich damals um Phänomene handelte, aus denen ein Schluß auf den Farbstofftransport durchaus unberechtigt war. Eine Anfärbung von Schleimgranulis und schmalen Zellen, sowie der PANETH-Granula ist bei der Anwesenheit von Farbstoff im Lumen durchaus ein passiver Anfärbungsvorgang, entspricht aber nicht einer Secretion des Farbstoffes an diesen Stellen (ARNOLD hat 1914 mich dahin verstanden, daß ich die genannten Zellarten als Resorptionszellen für die Farbstoffe angesehen hätte; diese Annahme ist aber in meinen damaligen Ausführungen nicht zu finden). Jedenfalls reichen die Bilder nicht aus, um solche Schlüsse zu rechtfertigen. Zu meiner Entschuldigung möge die Verwirrtheit der Vorstellungen über das Wesen der vitalen Färbung dienen, die in jenen Jahren noch herrschte. In den letzten 12 Jahren sind wir hier doch wesentlich vorwärts gekommen.

Eine genaue Analyse der Einschaltung des Darmtractus in den Farbstoffkreislauf nach parenteraler Zufuhr erschien mir um so eher notwendig, als einmal die Epithelspeicherung gar nicht beachtet worden ist, als ferner trotz der Arbeiten von E. GOLDMAN (1913) und M. H. KUCZINSKY (1922) die „Vitalfärbung“ des Darmes noch als recht rätselhaft zu gelten hat. Auch diese Versuche sind an jungen und alten Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen angestellt worden.

#### I. Säuglinge.

K. 82: Geb. 25. XI., erhält am 27. XI. (also 2 Tage alt) 0,05 ccm Trypanblau subcutan. Getötet am 28. XI. (1 Tag nach der Injektion). Makroskopisch sieht der ganze Magen-Darmtractus ziemlich gleichmäßig hellblau aus. An keiner Stelle des Darmes ist im Epithel eine Speicherung zu erkennen. Im Stroma, ebenso wie im Bindegewebe aller Organe ist eine spärliche Farbspeicherung vorhanden.

K. 134: Geb. 3.—4. II., erhält am 6. II. 0.025 ccm Trypanblau subcutan, wird 2 Tage später, 4—5 Tage alt, getötet. Makroskopisch ist der oberste Teil des Darmes hellblau, im weiteren Verlaufe zunehmend grünlich, vor dem Coecum wieder heller und mehr gelblich, die Wand des Coecums ist hellblau. Mikroskopisch zeigt das Duodenum (Abb. 3, T. III) zwischen riesigen, hier in den Zottenspitzen eingelagerten Fetttropfen blaue Einschlüsse, die in allen Graden der Ausflockung sichtbar sind. Solche Bilder sind in den mittleren und unteren Darmabschnitten nicht zu finden. In der normaler Weise gelb gefärbten Zone ist ein Teil der Epitheleinschlüsse grünlich gefärbt.

Die Beobachtungen am frischen Präparat werden durch die fixierten Schnittbilder durchaus bestätigt. Die Farbgranula liegen im obersten Dünndarm einzeln oder zu zweit unter dem Saum, sie sehen opak aus. An den Zottenenden fehlen sie. Im Stroma ist eine mittelstarke Speicherung zustande gekommen, keine Macrophagen. Im E.P.M.S.Mbl.-Präparat der gleichen Gegend sind die Trypanblaugranula nicht überfärbt, neben ihnen liegen in den zum Teil ganz vacuolisierten Zellen eosin gefärbte Granula. Wenn beide Arten von Granula in der gleichen Zelle angetroffen werden, so liegen zumeist die Eosin granula tiefer, die blauen Granula dichter unter dem Saum. Übergänge, etwa Violetttöne, sind nicht beobachtet worden. Es ist denkbar, daß die Eosin granula vor der Fixation angefärbt waren, die Farbe aber nicht festgehalten haben, daß dagegen die eigentlichen Trypanblaugranula, weil geflockt, sich besser haben fixieren lassen.

Überall, auch in den unteren Zottenpartien, ist die Zottenoberfläche von gleichgroßen, stark lichtbrechenden (auch frisch beobachteten) Körnchen bedeckt, die mit Eosin sehr stark, ebenso mit Bismarckbraun intensiv gefärbt sind. Diese Gebilde habe ich bei Säuglingen fast stets angetroffen; sie sind ein durchaus normales Vorkommnis.

Im mittleren Dünndarm ist die Zahl der eosinfärbbaren Einschlüsse sehr groß (wie im normalen Säuglingsdarm). Trypanblau ist hier entsprechend dem frischen Befunde im Epithel nirgends aufzufinden.

Ein sehr ähnliches Ergebnis zeigte die ebenso behandelte Maus K. 117 (6 Tage alt getötet). Abb. 24 (Taf. IV) zeigt eine Zotte aus dem mittleren Dünndarm, wo die Fettspeicherung schon gering, die Gallenfärbung im Beginne steht. Trypanblau ist hier gar nicht aufgenommen.

K. 137: Geb. 3.—4. II.; erhält am 12., 14., 16. und 18. II. je 0,04 bzw. 0,05 ccm Trypanblau; am 19. II. (also 15—16 Tage alt) getötet. Makroskopisch

ist der Darm fast in der ganzen Länge gleichmäßig blau gefärbt (Gegensatz zu Fütterdarm); mikroskopisch wird in allen Teilen des Epithels eine gleichmäßige zarte Trypanblauspeicherung gefunden.

K. 138: 14—15 Tage alt, nach dreimaliger Trypanblauinjektion bietet es den gleichen Befund wie das vorige Tier.

Me(erschweinchen) 19: Geb. 19. IX. 24; erhält am 19., 22. und 24. IX. je 1—1,5 ccm Trypanblau subcutan, wird am 25. IX. (6 Tage alt) getötet. Makroskopisch besitzt der Darm in seiner Mitte die stärkste Blaufärbung, die nach dem Coecum kaum abnimmt. Mikroskopisch enthält nur der mittlere Dünndarmabschnitt eine sehr feine, blaßblaue Epithelspeicherung; eine solche fehlt dagegen auch dem Coecum und dem Dickdarm. Die Macrophagen und das übrige Zottenstroma haben auch nur wenig gespeichert.

Me. 26: Geb. 2. X. 24; erhält am 3., 6. und 8. je 1—1,5 ccm 1proz. Trypanblau subcutan, wird am 9. X. (7 Tage alt) getötet. Der gesamte Dünn- und Dickdarm besitzt eine feingranuläre supranucleär gelegene Speicherung im Epithel. In den Macrophagen sind teils die scholligen Einschlüsse angefärbt, teils enthalten sie sehr feine dunkle Farbstoffgranula. Eine Gelbspeicherung war bei diesem Tier nirgends zu beobachten.

Me. 21: Geb. 19. IX. 24; erhält am 26. IX. 1, am 29. IX. 5, am 1. X. 2 ccm und am 3. X. 3 ccm Trypanblau subcutan, wird am 4. X. (15 Tage alt) getötet. Das Epithel des gesamten Darmes, am stärksten im Jejunum, zeigt eine zarte Epithelspeicherung; der Befund ist im übrigen dem vorigen gleich.

## II. Ältere Tiere.

K. 154: Nach vier Trypanblauinjektionen (0,1—0,15 ccm) 2 Tage nach der letzten Injektion, 23 Tage alt, getötet. Die Epithelspeicherung ist über den gesamten Darm hin ausgebildet; sie nimmt coecumwärts zu und ist recht stark (Abb. 25, Taf. IV, aus dem mittleren Dünndarm). Vor dem Coecum finden sich mehr zusammengeklumpte Granulagruppen.

K. 161: Nach vier Trypanblauinjektionen (je 0,15 ccm) 2 Tage nach der letzten Injektion, 33 Tage alt, getötet. Stromaspeicherung im Duodenum und Ileum etwa gleichstark; in der ganzen Länge des Darmes ziemlich gleichstarke Epithelspeicherung, überall stark geflockte Granula. Vor dem Coecum sind dieselben zudem noch zu Gruppen zusammengerückt. Die Speicherung ist im ganzen als sehr stark zu bezeichnen gegenüber allem, was sonst beobachtet wurde. Die Granula haben sich in den fixierten Präparaten ausgezeichnet erhalten und sind nirgends mit Eosin überfärbt (siehe Abb. 22, Taf. IV).

K. 162: Nach sechs Trypanblauinjektionen (je 0,15—0,2 ccm) 2 Tage nach der letzten Injektion, 37 Tage alt, getötet. Trotz der starken Farbstoffbehandlung ist die Speicherung im Epithel bei diesem Tier eher schwächer als bei dem vorigen. Sie nimmt coecumwärts nicht wesentlich zu, ist auch im Coecum und im Dickdarm gut ausgebildet. In der Stromaspeicherung ist der oberste Dünndarm hervorgehoben, sie wird caudalwärts eher schwächer. Die fixierten Präparate bestätigen die Befunde von K. 161.

Von den zahlreichen untersuchten erwachsenen Tieren führe ich ebenfalls nur einige Protokolle an.

K. 191: 4 Stunden nach subcutaner Injektion von 0,5 ccm Trypanblau getötet. Magen enthält weiße Milch; in unmittelbarem Anschluß an den Magen ist der Darminhalt intensiv rot gefärbt, bis etwa zur Mitte des Dünndarms. Die untere Darmhälfte enthält völlig farbfreien Inhalt. Nur im Epithel des Duodenums finden sich 1—3 ganz hellblaue schollige Tropfen pro Zelle. Anschließend enthalten in dem oberen Dünndarmdrittel viele Zotten in den Spitzen größere

Fetteinschlüsse. Im übrigen Darmepithel sind keine größeren Zelleinschlüsse zu erkennen, nur feinste Körnchen. Im unteren Dünndarm enthalten die Epithelzellen unterhalb des Cuticularsaumes 1—2 runde farblose Einschlüsse, sonst nur feinfädige Strukturen (Plastosomen?).

K. 193: 7 *Stunden* nach subcutaner Eingabe von 0,5 ccm Trypanblau getötet. Die Pars pylorica des Magens enthält hellblaue Massen in ihrem Inhalt, die zum Teil an Zellreste adsorbiert sind. Vom Duodenum abwärts enthalten etwa  $\frac{5}{6}$  des Dünndarmes roten Inhalt, wobei die Färbung in caudaler Richtung zunimmt. Das letzte Sechstel des Darmes sowie der Dickdarm enthalten keinen Farbstoff im Lumen. Die Epithelspeicherung ist im Duodenum am stärksten und nimmt im oberen Drittel, wo viel Fetteinschlüsse sichtbar sind, etwas ab, um im mittleren Dünndarm wieder etwas stärker (wenn auch nicht so stark wie im Duodenum) zu werden. Dann erhebliche Abnahme der Speicherung nach dem Coecum zu. *Das Dickdarmepithel ist noch vollkommen farblos.*

K. 104 und 194: 15 *Stunden* nach subcutaner Injektion von 0,5 ccm Trypanblau getötet. In der Pars pylorica des Magens sowie in der ganzen Länge des Dünndarms ist der Inhalt hellblau bis grün gefärbt. Rotviolett ist der Inhalt in Coecum und Dickdarm. Im ganzen enthalten der Magen und der Dünndarm wenig. Das Epithel ist im Duodenum und im oberen Dünndarm mit ziemlich gleich aussehenden kleinen Vacuolen versehen, die dunkelblaue Körnchen enthalten; die Einschlußfarbe nimmt coecumwärts bedeutend ab (Abb. 27, Taf. IV, vom untersten Dünndarm). Im Dickdarm ist eine ganz helle Speicherung sichtbar geworden.

K. 192: 23 *Stunden* nach subcutaner Injektion von 0,5 ccm Trypanblau getötet. Mageninhalt in der Pars pylorica mit hellblauen Beimengungen, im Duodenum farblos, nimmt aber coecumwärts an Farbe zu; dort ist er hellblau. Die Epithelspeicherung besteht im Duodenum aus 2—3 dunkelblauen Einschlüsse pro Zelle. Die Zahl und Größe der Granula nimmt coecumwärts zu, die Farbe ist bis auf den Duodenalabschnitt, wo sie am stärksten ist, überall ziemlich gleichstark. Überall Speicherung im Zottenstroma deutlich. Im Dickdarm ist die Speicherung noch sehr hell.

K. 196: 42 *Stunden* nach subcutaner Injektion von 0,5 ccm Trypanblau getötet. Im ganzen Magen-Darmtractus von der Pars pylorica beginnend, grünlischer Inhalt. Die Epithelspeicherung hat im ganzen Darm noch zugenommen, ist aber immer noch im Duodenum am stärksten.

K. 197: 4 *Tage* nach subcutaner Injektion von 0,5 ccm Trypanblau getötet. Im Magen keine Farbe, im ganzen Dünndarm hellgelbgrüner Saft, Kot ganz farblos. Speicherung im Duodenum sehr schwach, auch im oberen Jejunum schwächer als bei den vorigen Tieren; hier ist die Speicherung im Epithel aber das Maximum des ganzen Dünndarms und nimmt in caudaler Richtung ab. Im Dickdarm ist die Speicherung noch gut.

K. 117: 52 Tage altes Tier, dreimal 0,3 ccm Trypanblau subcutan; ein Tag nach der letzten Injektion getötet. Die Epithelspeicherung erstreckt sich über den gesamten Darmkanal. Sie ist gleich hinter dem Magen am stärksten. Vor dem Coecum enthält das Epithel vielfach zu Gruppen vereinigte Farbeinschlüsse. In den fixierten Schnittpräparaten sehr schön regelmäßige, zarte supranucleäre Farbeinschlüsse im Epithel und zarte Stromaspeicherung (Abb. 28, Taf. IV).

Me(erschweinchen) 11: Altes Männchen; erhält am 8. IX. 12 ccm, am 10. IX. 15 ccm und am 12. IX. 12 ccm 1proz. Trypanblaulösung subcutan, getötet am 13. IX. Die frische Untersuchung ergibt die Farblosigkeit des Epithels im oberen Dünndarmabschnitt, hier findet sich nur im Stroma eine Farbspeicherung vor. Vom mittleren Dünndarm bis in den Dickdarm hinein hat

das Epithel dagegen, wenn auch sehr zart, gespeichert. Die großen Macrophagen der Zottenspitzen enthalten neben den großen farblosen Einschlüssen dunkle kleine Trypanblaugranula, die denen im Zottenreticulum durchaus gleichen. In letzterem fehlen aber die farblosen Brocken. Diese Brocken besitzen zum Teil einen leicht gelblichen Farbton. Setzt man dem frischen Präparat Neutralrot zu, so färben sich die farblosen Brocken der Macrophagen schneller intensiv rot an als die Trypanblaugranula. Im Epithel haftet die spärliche Neutralrotfärbung an den Trypanblaugranulis.

Me. 16: Erhält fünfmal je 8 cem Trypanblau subcutan in Abständen von je 2 Tagen. Wird am Tage nach der letzten Injektion moribund aufgefunden und getötet. Der Darm ist ziemlich leer. In seinem ganzen Verlauf fehlt die Epithelspeicherung vollständig. Der Befund an den Macrophagen gleicht in allem demjenigen am vorigen Tier.

Kaninchen, 3 Monate alt, nach dreimaliger subcutaner Trypanblauinjektion (14, 15, 20 cem in Abständen von je 2 Tagen) am Tage nach der letzten Injektion getötet. Der Darm enthält frisch in der ganzen Länge, unregelmäßig verteilt, Farbeinschlüsse im Epithel, die aber größtenteils stromawärts von den Zellkernen der Epithelzellen liegen. Das Stroma hat überall stark gespeichert. Schnittpräparat: Abb. 29, Taf. IV. Ziemlich häufig ist die Abstoßung von Epithelzellen zu erkennen, deren Zellkerne durch Hyperchromatose der Kernmembran auffallen.

Die Frage, die wir oben schon kurz berührten, warum bei enteraler Farbstoffzufuhr trotz nachweisbarer Resorption des Farbstoffes keine Farbstoffspeicherung im Zottenstroma zustande kommt, hat uns dazu geführt, in einigen Versuchen gleichzeitig enteral und parenteral Farbstoff zuzuführen. Wir hatten oben schon vermerkt, daß in diesem Falle eine sichere Speicherung des enteral zugeführten Farbstoffes auch im Zottenstroma festzustellen ist. Es war daraus schon der Schluß berechtigt, daß zum mindesten ein Teil der bei parenteraler Zufuhr im Zottenstroma gespeicherten Farbstoffanteile einer Resorption aus dem Darmlumen ihre Herkunft verdankt. Es war nun zu erwarten, daß man durch kombinierte Darreichung eine Verstärkung der Darmfärbung gegenüber rein parenteraler oder rein enteraler Zuführung erzielen könne. Ein klares Bild hat sich aber von diesen Verhältnissen bislang nicht gewinnen lassen.

K. 80: Geb. 25. XI. 23; das Muttertier erhält am 26. XI. parenteral Trypanblau, das Junge am 27. XI. 0,03 cem Trypanblau subcutan und wird am 28. XI. getötet. Im frischen Präparate findet sich bei hellblauer Tönung des Gesamtdarmes die dunklere Hervorhebung des mittleren Darmabschnittes, die für reine enterale Zufuhr beim Säugling charakteristisch ist. In der maximal gefärbten Zone ist die Einschlußfärbung im Epithel ziemlich stark und stärker als bei K. 81, seinem rein enteral behandelten Geschwister.

K. 139: Geb. 9. II., Muttertier und Junges (0,02 cem) parenteral Trypanblau am 11. II. Am 13. II. (also 4 Tage alt) getötet. Der Befund ist nicht wesentlich anders als bei rein enteraler Zufuhr nach gleicher Einwirkungsdauer. Im oberen Dünndarmabschnitt ist eine sehr helle Speicherung vorhanden, sonst sehr starke Fettresorption, im mittleren Abschnitt fallen zum Teil die großen, mit tanzenden Einschlüssen erfüllten Vacuolen (Abb. 30, Taf. IV) auf, die den übrigen Zellinhalt, darunter die blaßblau gefärbten Einschlüsse, beiseite gedrängt haben.

Im unteren Dünndarmdrittel helle gelbe, grüne und blaue Einschlüsse. In den Schnittpräparaten findet sich im mittleren und unteren Dünndarm nur eine Blaufärbung im Anschluß an die eosinfärbbaren gröberen Einschlüsse, während eine selbständige Farbstoffgranulabildung vermißt wird. Es scheint also, als ob auch der durch die parenterale Zufuhr in den Darm gelangende Farbstoff sich beim Säugling ebenso verhält wie der durch die Milch zugeführte, sofern überhaupt in diesem Alter schon wesentliche Mengen in den Darm ausgeschieden werden.

K. 141: Geb. 9. II., erhält am 11., 13., 14. und 18. II. je eine subcutane Trypanblauinjektion, Muttertier gleichzeitig ausgiebig mit Trypanblau behandelt. Am 19. II. (10 Tage alt) getötet. Die Speicherung im dunkelblauen Abschnitt ist vielleicht noch etwas stärker als bei K. 141a (siehe Abb. 11 und 12, Taf. III). Die Einschlüsse sind besonders in den mehr caudalen Zonen (Abb. 31) vielfach unregelmäßig gefärbt und geformt.

### III. Zusammenfassung der Befunde nach parenteraler Farbstoffzufuhr.

1. Die Ausscheidungsquellen des Farbstoffes in den Darmkanal zu bestimmen stößt auf größere Schwierigkeiten als man zunächst vermuten sollte. Bisher habe ich selbst angenommen, daß hier ausschließlich die Leber in Betracht kommt. Ich habe schon 1916 die Konzentrationen genauer bestimmt, in denen bei Kaninchen saure Farbstoffe in der Galle erscheinen. Es stellte sich damals heraus, daß wir es hier mit einem bezüglich der Konzentration streng physiko-chemisch geregelten Vorgang zu tun haben. Dialysierbarkeit der Farbstoffe und Konzentration in der Galle gehen ausnahmslos parallel, wobei natürlich die Ausschaltung der nachträglichen Eindickung in der Gallenblase vorausgesetzt ist. Die diffusiblere rote Trypanblaukomponente eilt genau wie bei der Harnausscheidung voraus und wird in höherer Konzentration ausgeschieden als der blaue Hauptfarbstoff.

Bei der Maus liegen die Verhältnisse offenbar genau so wie beim Kaninchen. Die Ausscheidung der roten Komponente bestimmt in den ersten Stunden nach der Injektion die Farbe des Darminhaltes. Die rote Ausscheidung ist offenbar nach 7 Stunden noch im Gange — zu dieser Zeit ist aber noch nicht in der ganzen Darmlänge roter Inhalt zu finden. Nach 15 Stunden ist der Dünndarminhalt bereits frei von der roten Komponente, die sich zu dieser Zeit nur mehr im Dickdarm vorfindet. Nach 23 Stunden ist sie auch hier nicht mehr nachweisbar.

Es dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß diese Ausscheidung in den Darm *nur* von den kranialeren Anteilen des Magendarmtractus herkommt. Dabei scheinen die Kopfspeicheldrüsen keine wesentliche Rolle zu spielen, da der Inhalt des ersten Magenabschnittes in der Regel keine nachweisbaren Farbstoffmengen enthält. Es ist aber nicht auszuschließen, besonders angesichts verschiedener Angaben über Farbstoffausscheidung in Speicheldrüsen (Indigocarmin R. KRAUSE 1901), daß auch hier schon schwer nachweisbare Spuren von Farbstoff den

Speisen beigefügt werden. Im Ösophagus kommt nach KUZUYA (1923) eine Ausscheidung nicht zustande.

Als wahrscheinlich ist dagegen eine nicht unbeträchtliche Farbauscheidung *im Drüsenabschnitt des Magens* anzusehen (s. Vers. 192—196). Dies kann nur aus der Blaufärbung des Inhaltes erschlossen werden, in den betreffenden Drüsen dagegen ist nichts von einem Farbstoffdurchtritt zu erkennen. Das darf uns aber angesichts der Erfahrungen an anderen Stellen, wo Farbstoff durch Zellwände hindurchtritt, nicht wundern. Die Konzentrationen sind stets so gering (Glomerulus, Sternzellen usw.), daß man von der Ausscheidung selbst nichts zu Gesicht bekommt.

Die in der Literatur vorliegenden Angaben sind nicht recht auf den vorliegenden Fall anwendbar. So fand FINKELSTEIN (1923), daß im Magen nur Neutralrot, dagegen nur in der Leber Eosin, Indigocarmin, Phenolphthalein, Acridinrot, Phenoltetrachlorphthalein ausgeschieden werden; doch gab FINKELSTEIN so kleine Dosen (50 mg auf 15 kg Tier), daß die Ergebnisse für meine Versuche, in denen viel größere Farbstoffmengen eingegeben wurden, nicht maßgebend sind. Auch die Angaben von SAXL und SCHERF (1922), bei denen auch nur Neutralrot und Methylblau im Magensaft ausgeschieden werden, sind aus ähnlichen Gründen kein Beweis dafür, daß nicht bei meiner Versuchsanordnung die geringen Quantitäten, die die Färbung des Chymus hervorbringen, auch mit dem Magensaft austreten. Das gleiche wäre zu den Versuchen GUCHIROS (1923) an Pankreasfistelhunden zu sagen. Es wäre aber möglich, daß die Färbung des Pylorusinhaltes in meinen Versuchen auf einer Rückstauung von Galle beruht. Ich glaube diesen Weg als unwahrscheinlich bezeichnen zu können, weil die Inhaltsfärbung gewöhnlich nur in dem Teil zu finden ist, der unmittelbar an die Schleimhautoberfläche angrenzt, während die mittleren Partien des Mageninhaltes farblos zu sein pflegen. Auch fand ich gelegentlich den Mageninhalt gefärbt, wenn gleichzeitig im Duodenum eine viel schwächere Farb Beimengung enthalten war. Ich bedauere allerdings, bisher mich über das Gesagte hinaus nicht bestimmter über den Ausscheidungsort des Farbstoffes aussprechen zu können.

Ich bin erst spät im Laufe meiner Untersuchungen darauf gekommen, genauer auf den Magen zu achten, habe aber dann die blauen Beimengungen im Mageninhalt stets gefunden. Die Veranlassung, nach Quellen des Farbaustrittes zu suchen, die außer der Leber noch in Betracht kommen könnten, war folgender Versuch. Um die Farbauscheidung in den Darmkanal zu verhindern, unterband ich bei einem Kaninchen den D. choledochus und leitete die Galle durch eine Gallenblasenfistel ab. Das Tier überstand den Eingriff ausgezeichnet, wurde dann ausgiebig mit parenteraler Trypanblauzufuhr behandelt, die Galle

zeigte die übliche Färbung. Nach dreimaliger Injektion von Trypanblau wurde das Tier getötet, die Unterbindungsstelle genau auf einer Schnittserie kontrolliert und das Darmepithel untersucht. Dieses hatte — eben so stark Farbstoff gespeichert wie bei einem Kontrolltiere. Da aber sehr viele Gründe die Annahme beweisen, daß die Epithelspeicherung resorptiver Natur ist, blieb nur die Möglichkeit offen, daß ein wesentlicher Teil des Farbstoffes im Darminhalt aus anderen Quellen stammt.

*In den mittleren und unteren Teilen des Dünndarmes sowie im Dickdarm wird Farbstoff nicht ausgeschieden.* Das zeigt die Beobachtung des Darminhaltes ganz einwandfrei, wenigstens für die diffusiblere rote Komponente. Die Farbstoffwelle rückt von oben her ganz allmählich vor, so daß auch 7 Stunden nach der Injektion das Coecum und der Dickdarm nicht eine Spur von Farbstoff enthalten. *Der später hier zu findende Farbstoff stammt ausschließlich aus den cranialen Quellen.*

Selbstverständlich will ich nicht in Abrede stellen, daß vielleicht unter abnormen Bedingungen auch hier eine Ausscheidung vorkommen kann. Aber Experimente sind zur Entscheidung solcher Fragen mißlich, weil alle Eingriffe die Arbeitsweise des Darmes empfindlich beeinflussen, und wir uns ja in keinem Falle den Darm lediglich als Diffusionsschlauch vorstellen dürfen, mit dessen gleichförmiger Arbeit wir unter allen Umständen rechnen dürfen. Entscheidend ist meines Erachtens immer nur die Beobachtung unter möglichst normalen Bedingungen. Ihre Analyse schließt eine Farbausscheidung in caudaleren Darmanteilen unter normalen Bedingungen aus. Es wäre kein Grund für das sehr langsame Vorrücken der Farbwelle im Darmlumen anzuführen, wenn man auch nur eine teilweise Beteiligung unterer Darmabschnitte an der Farbausscheidung annehmen wollte. Es wird also aus den Beobachtungen über den Farbgehalt des Darminhaltes zunächst der Schluß zu ziehen sein, daß im oberen Abschnitt (Magen, Duodenum) eine Farbwelle in den Darm hineinkommt. Die Ausscheidung führt, nachdem die erste Welle der diffusionsfähigeren Anteile vorüber ist, nur zu einer hellblauen Anfärbung des Chymus, die in späteren Versuchszeiten charakteristischerweise in ihrer Stärke in den caudalen Abschnitten etwas zunimmt. Auch hier wäre es angesichts der Ergebnisse im Versuchsanfange verkehrt, etwa die Intensitätszunahme der Inhaltsfärbung als Beweis für eine Ausscheidung von Farbstoff im Darne zu nehmen. Vielmehr handelt es sich offensichtlich um eine Konzentrationszunahme, die mit der allgemeinen Konzentrierung der Excremente Hand in Hand geht. Zudem findet sich die Hauptmenge des Farbstoffes an Detritusmassen gebunden. Am 3.—4. Tage nach der Injektion ist kaum mehr eine Färbung im Darminhalt nachweisbar.

Es ist wichtig, den Farbstofferguß in den Darm einzuordnen in den

Gesamttransport des Farbstoffes in den Körper. Wir erkennen dann, daß wesentliche Farbstoffquanten offenbar solange mit den Secreten in den Darm ergossen werden, als ein gewisser Farbstoffspiegel in den Körpersäften vorhanden ist. In früheren Nierenversuchen bei Mäusen, die pro 20 g 1,0 ccm der Farbstofflösung erhalten hatten, fand ich nach 20 Stunden das Maximum der Blutfärbung meist überschritten, im Harn sank die Ausscheidungskonzentration von einem nach wenigen Stunden erreichten Maximum langsam ab, zeigte aber noch nach 3 Tagen beträchtliche Werte. Ähnlich haben wir die Darminhaltsfärbung zu bewerten, deren Maximum auch in den ersten Stunden erreicht wird. Da aber nachweislich die erste Farbstoffwelle noch nach 7 Stunden nicht einmal bis zum Ende des Dünndarmes vorgedrungen ist, während sie nach 15 Stunden den Dünndarm schon verlassen hat, so ergibt sich, daß im ganzen der Farbstoff den Darmkanal sehr langsam passiert, so daß reichlich Gelegenheit zu einer Rückresorption geboten ist.

Nach unseren Erfahrungen ist es klar, daß bei jungen Mäusesäuglingen sehr viel weniger Farbstoff in den Magen-Darmkanal ausgeschieden wird als später. Die viel geringere Trypanblauspeicherung nach parenteraler Zufuhr läßt das erkennen. Dies steht wohl im Einklang mit der Tatsache, daß die Verdauungsfermente bei Säuglingen ebenfalls noch in geringer Masse produziert werden (s. u. S. 190).

2. Die *Epithelspeicherung* ist nun zweifellos eine *Begleiterscheinung bei der Rückresorption von Farbstoff*. Einmal ist durch die reinen Fütterungsversuche erwiesen, daß vom Darmlumen aus Farbstoff in die Epithelzellen aufgenommen wird; ferner haben wir soeben auseinandergesetzt, daß auch bei parenteraler Zufuhr aus verschiedenen Quellen andauernd Farbstoff in den Darm ergossen wird.

Ein zweites Argument ist die Lage der Einschlüsse innerhalb der Epithelzellen. Bei der Maus sind die Granula ausschließlich supranucleär anzutreffen, ebenso beim Meerschweinchen. Nur beim Kaninchen, das wir allerdings nur in fortgeschrittenen Speicherungsgraden untersucht haben, liegen zahlreiche Einschlüsse basalwärts vom Kern. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß wir es hier mit einer sekundären Verlagerung zu tun haben; es ist bekannt, daß z. B. bei der Fettresorption anfangs Fetteinschlüsse nur supranucleär, in späteren Stadien auch infranucleär angetroffen werden. Immerhin bildet das Kaninchen in meinen Versuchen einen Sonderfall, dessen Aufklärung bisher nicht durchgeführt ist.

Zum dritten führe ich als ausschlaggebendes Moment für die Bewertung des Zustandekommens der Einschlüsse die *zeitliche Entstehung* derselben in der Gesamtausdehnung des Darmkanals an. Nach 4 Stunden fehlt die Speicherung noch in der größten Länge des Darmes und findet sich nur im Duodenum, nach 7 Stunden nimmt sie bereits fast

die Gesamtlänge des Dünndarmes ein, ist aber im oberen Teile schon viel stärker als vor dem Coecum, nach 17 Stunden endlich hat sie sich auch im Dickdarm ausgebildet; doch ist sie jetzt hier wiederum viel schwächer als im Dünndarm. Am einfachsten veranschaulicht dies Verhalten das nachstehende Schema (Textabb. 6).

Wenn einmal die Speicherung über die gesamte Länge des Darmes hin ausgebildet ist, so gleicht sich die Stärke in den einzelnen Abschnitten bald aus. Es fällt besonders auf, daß das unterste Dünndarmende von Anfang an dadurch eine gewisse Vorzugsstellung einnimmt, daß hier pro Zelle eine größere Zahl von Einschlüssen gebildet wird als weiter oben. Man muß wohl daraus schließen, daß an dieser Stelle eine leb-

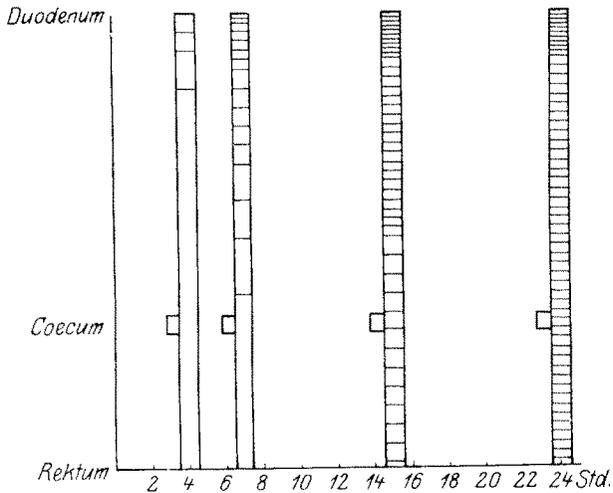


Abb. 6. Schematische Veranschaulichung des Fortschreitens der Epithelspeicherung nach einer subcutanen Injektion von Farbstoff im Verlaufe der ersten 24 Stunden nach der Injektion. Die Ausdehnung und Dichtigkeit der Schraffur soll Ausbreitung und Grad der Epithelspeicherung andeuten.

haftere Farbstoffresorption statthat als weiter cranialwärts. Gleichwohl erreicht in den ersten Tagen (s. d. Protokolle) die Färbungsintensität der Einschlüsse nicht das Maß derjenigen im oberen Dünndarm. Dagegen nimmt die Stromaspeicherung im untersten Ileum sehr bald die erste Stelle ein. Man kann als Ursachen dafür mehrere in Betracht ziehen: Einmal wird, wie wir oben sahen, die Färbung des Darminhaltes caudal stärker, so daß hier also der Farbstoff in stärkerer Konzentration zur Resorption angeboten wird. Zum zweiten tritt weiter oben der Farbstoff mit den best resorbierbaren Substanzen in Konkurrenz. Welche Bedingungen eine gute oder schlechte Resorbierbarkeit eigentlich herstellen, ist heute noch nicht sicher zu sagen. Endlich scheint doch eine etwas gesteigerte Durchlässigkeit des Epithels, die, wie wir

schon erwähnten, auch durch die Versuche von W. CRONER (1909) nahe gelegt wird, an dem Verhalten der caudalen Darmabschnitte schuld zu sein.

Wenn wir so festgestellt haben, daß die Epithelspeicherung jedenfalls in einen Resorptionsvorgang einzuordnen ist, so fragt es sich, welche Rolle ihr bei diesem Vorgange zukommt. Nach allem, was wir gesehen haben, muß diese Speicherung genau so betrachtet werden, wie diejenige im Hauptstück der Niere. Wie dort nach den Forschungen der letzten 12 Jahre die granuläre Ablagerung nur eine *Begleiterscheinung* des Excretionsvorganges, und zwar wie wir heute annehmen (W. v. MOELLENDORFF 1915, 1920, DE HAAN 1922, K. PETER 1924 u. a.) der Rückresorption des Farbstoffes ist, so muß dies auch für den Darm angenommen werden. Diese Vorstellung liegt nach unserer heutigen Kenntnis von der Fettresorption (s. besonders A. NOLL 1910) für den Darm sehr nahe. Auch hier darf man nicht annehmen, daß die Granula, die sich im Epithel vorfinden, die Resorptionsform des Fettes selbst sind, und daß das letztere also in Granulaform durch das Epithel dem Stroma zugeleitet wird, sondern das meiste Fett durchsetzt entweder in submikronischer Emulsion oder in gespaltenem Zustande das Epithel, ohne dort sichtbar zu werden. Ebenso wird es mit dem Farbstoff sein; solange die Farbstoffresorption eine gewisse Größe besitzt, wächst auch die Speicherung; mit dem Absinken der Resorptionskonzentration nimmt die Speicherung allmählich wieder ab.

Ich muß hierbei ganz besonders betonen, daß wir oft bei späterer Untersuchung ein Abblassen der Zottenspitzen feststellen konnten; solange basale Teile der Zotten noch Farbstoff im Epithel enthielten. Hier kann es sich wohl nur darum handeln, daß durch intensivere Beteiligung an der Resorption die Zottenspitzen auch eher wieder abblassen, ebenso wie sie im Anfang bei der Speicherung bevorzugt waren.

Niemals habe ich die Abgabe von Farbkörnchen von Epithel an das Stroma gesehen; das gleiche haben die meisten Untersucher der Fettresorption feststellen müssen. Dagegen scheint sich beim Kaninchen das Epithel durch Abstoßung ganzer farbbeladener Zellen (Abb. 29, Taf. IV) von der Speichersubstanz zu befreien. Es dürfte dies vielleicht eine Steigerung der ja als physiologisch zu betrachtenden Zellabstoßung sein.

3. Die Einfügung der Granulierung in den Resorptionsweg führt uns zu der Frage, welche *stoffliche Zusammensetzung die Farbstoffeinschlüsse* im Epithel besitzen. Gehen wir bei der Besprechung dieser schwierigen, theoretisch aber in vielfacher Beziehung wichtigen Frage von den zwei sicher beobachteten Möglichkeiten aus, so kann einmal eine Aufspeicherung in neu gebildeten Vacuolen mit nachfolgender Konzentrierung und Ausflockung in Betracht kommen. Dieser Modus

ist für die allgemeine Speicherung im Organismus sicher gestellt und öfters begründet in den Arbeiten von H. H. EVANS und W. SCHULEMANN (1915, 1917) und W. v. MOELLENDORFF (1917, 1918, 1920). Eine zweite Form der Farbeinschlußbildung haben wir bei den Fütterungsversuchen der Säuglinge so eingehend beobachten können, daß an ihrem Vorkommen ebenfalls nicht zu zweifeln ist. Hier liegen Körperchen eines gelatinösen Materials vor, die sich mit dem bei der Resorption eintretenden Farbstoff imbibieren. Bei dieser Form der Entstehung gefärbter Einschlüsse kommt es zwar nicht zu einer Ausflockung, aber die Einschlüsse können auch in sich verschieden gebaut sein, so daß man gelegentlich in einem sonst homogen gebauten Körper dunklere Partien erkennen kann. Die Regel ist allerdings, daß diese Einschlüsse homogen sind. Wir haben nun schon oben (S. 155) dargelegt, daß bei den reinen Fütterungsgranula im erwachsenen Darm eine Entscheidung darüber kaum möglich ist, ob eine Beimengung andersartigen Materials in den Einschlüssen vorhanden ist, oder ob es sich um reine Farbstofflösung handelt. Es ist wohl denkbar, daß physiko-chemisch gleichartige Substanzen zu gleicher Zeit resorptiv im gleichen Ort gespeichert werden. Jedenfalls sind hier inhomogene Einschlüsse die Regel.

In noch viel ausgeprägterem Maße kommt es bei der nach parentaler Zufuhr eintretenden Übersäuerung des Epithels mit Farbstoffeinschlüssen zum Inhomogenwerden (s. Abb. 25, 27, Taf. IV), so daß man hier absolut den Eindruck hat, daß eine Ausflockung nach Art der reinen Farbstoffspeicherung vorliegt. Doch möchte ich hier mit der Feststellung mich begnügen, daß diese „Ausflockung“ absolut typisch ist, es aber offen lassen, wie dieser Vorgang zu bewerten ist. Auf jeden Fall haben wir uns davon überzeugt, daß im normal gefütterten, aber nicht farbstoffbehandelten Darm wohl vor dem Coecum ein, höchstens zwei supranucleäre Einschlüsse vorhanden sind, die etwa in der Größe den Farbeinschlüssen entsprechen würden. Daß aber die Farbstoffresorption die Zahl solcher Einschlüsse, besonders vor dem Coecum stark vermehrt, so daß also sicher gestellt ist, daß wir unter dem Farbstoffeintritt mit einer Neubildung von Einschlüssen zu rechnen haben.

4. Wenn wir so keinen Zweifel an der resorptiven Entstehung der Epithelspeicherung haben können, so entsteht die Frage, wie man die beträchtlichen *Unterschiede* auffassen darf, die *zwischen* der Speicherung bei *Verfütterung* des Farbstoffes und bei *parentaler Zufuhr* beobachtet werden. In beiden Fällen wird Farbstoff im Epithel abgelagert. Würde man aber beim erwachsenen Tier ein so schwach gefärbtes Futter zu fressen geben, wie es der Farbstoffkonzentration entspricht, die beim parenteralen Versuche in den Darm kommt, so würde man nach unseren Erfahrungen irgendeine Speicherung im Epithel nicht auffinden. Ich möchte vor allem daran erinnern, daß wir beim Verfüttern außerordent-

lich konzentrierten Kleisters, der von den Mäusen in großen Mengen gefressen wurde, doch erst ganz langsam und relativ spät nennenswerte Epithelspeicherungen erzielen konnten. Nun wird man allerdings sagen können, daß beim parenteralen Versuch auch unabhängig von der Futteraufnahme dauernd eine Farbstoffresorption stattfinden könnte, die trotz der schwächeren Konzentration der angebotenen Farbstofflösung früher und ausgiebiger zu Epithelspeicherung führe. Ich glaube aber, daß die Spanne zwischen dem Chymusfarbstoffgehalt in beiden Versuchen zu groß ist, um dieses Moment als Erklärung heranziehen zu können. Vielmehr habe ich die Meinung, daß die *Farbstoffkonzentration in den Körpersäften* im parenteralen Versuch maßgebend ist für die raschere Epithelspeicherung. Im rein enteralen Versuch wird auf der Blutseite des Epithels immer eine praktisch farbstofffreie Flüssigkeit vorhanden sein, da alle durch das Epithel hindurchgelangten Farbstoffteilchen sofort weggeschwemmt werden. Im parenteralen Versuche wird das Epithel aber gegen ein Milieu resorbieren, das schon eine beträchtliche Farbstoffkonzentration aufweist. Es wäre denkbar, daß hierdurch eine Speicherung im (ultramikroskopischen) Spaltensystem des Cytoplasmas der Epithelzellen rascher sichtbar wird. Es ist jedenfalls bislang die einzige Möglichkeit, die ich zur Erklärung der Erscheinung in Betracht ziehen kann. Ich verkenne dabei nicht, daß eine theoretische Begründung dieser Annahme heute kaum gegeben werden kann.

Ganz sicher aber ist, daß *innerhalb des Stromas* dieser Faktor ausschlaggebend ist. Ich erinnere an das S. 157 Gesagte.

Stellt man alle Erfahrungen zusammen, so ergibt sich: Nach Verfütterung allein nur Epithelfärbung, wenn färbbare Einschlüsse vorhanden sind (bei Säuglingen viel, bei Erwachsenen wenig), bei parenteraler Zufuhr echte Speicherung im Epithel, abhängig von der in den Darminhalt eintretenden Farbmenge (bei Säuglingen wenig, bei Erwachsenen bedeutend mehr). Auch dies Ergebnis spricht dafür, daß die Farbmenge auf der Blutseite im parenteralen Versuche ein wichtiger Faktor für die Epithelspeicherung ist.

5. *Die Intensität der Stromaspeicherung richtet sich nach der Intensität der Farbstoffresorption in den verschiedenen Abschnitten des Darmes:* In den bisherigen Diskussionen über die Intensität der Stromaspeicherung (E. GOLDMAN 1913, M. H. KUCZINSKY 1922) ist die Möglichkeit einer Beteiligung resorbierten Farbstoffes an der Stromaspeicherung gar nicht in Betracht gezogen worden. GOLDMAN, dem eine Ausarbeitung des gewaltigen von ihm kühn angegangenen Problems nicht vergönnt war, hat das große Verdienst, auf die Fülle von Fragen hingewiesen zu haben, die das schwer verständliche Arbeiten des Verdauungstractus im „Lichte der vitalen Färbung“ stellt. Er hat die Gedankengänge, die

sich ihm aus dem Studium seiner prachtvollen Präparate aufdrängten, nur in großen Zügen dargelegt und an vielen Stellen Fragezeichen eingeschaltet, die wir auch heute noch als allzu berechtigt empfinden müssen. Seit GOLDMANS Vortrag ist es mit einem Schlage sicher geworden, daß im Darmkanal das Stützgewebe mit seinen autochthonen Apparat einen wesentlich Anteil an dem sehr wechselnden Bilde hat, das sich uns im Aussehen des Stromas darbietet. GOLDMAN machte sich von diesem Anteil des Stützgewebes seine eigenen Vorstellungen, die im Zusammenhange stehen mit der Grundvorstellung über das Wesen der vitalfärbbaren Elemente, die sich durch seine ganzen Arbeiten (vgl. E. GOLDMAN 1909, 1912) hindurchzieht. Er glaubte, daß die „Pyrrholzellen“ drei Grundeigenschaften besitzen: „Sie sind außerordentlich amöboid beweglich, sie besitzen eine hochgradige chemotaktische Reizbarkeit, und endlich verfügen sie über phagocytäre Kräfte.“ An Stellen intensivster Verdauungstätigkeit, wie am Pylorusabschnitte des Magens, an der Ileocöcalklappe u. s. f. finden sich diese Zellen in geradezu stupender Anzahl vor. Diese Zellen bedingen nach GOLDMAN in ihrer Zahl und ihrer Färbung das verschiedene Aussehen der Darmwand in den verschiedenen Funktionszuständen, wenn man die Tiere vital färbt. Als die Hauptbildungsstelle dieser Zellen betrachtet G. nicht das Stroma der Darmwand selbst, sondern Netz, Milz, Lymphknoten usw., also die Orte, die man heute nach dem Vorgange LANDAUS (1913) und ASCHOFFS als die wichtigsten Fundorte des reticuloendothelialen Systems auffaßt. G. hat nach seinen Untersuchungen den „Eindruck gewonnen, als ob unsere Zellen mit Schätzen reich beladen in die Darmwand eintreten, dieselben im bindegewebigen Gerüst der Zotten abgeben und verhältnismäßig leer die Darmwand wieder verlassen.“ Welche Bedeutung dieser aus den Präparaten abgelesenen „cellulären Reaktion“ im Rahmen der Verdauungsvorgänge zukommt, darüber hat sich G. nicht geäußert. Nach den sehr eingehenden Erfahrungen, die uns seit G.s Tode eine recht gute Übersicht über Eigenschaften und Ausbreitung der Speichergewebe gebracht haben (vgl. L. ASCHOFF 1924), besteht heute wohl Einigkeit darüber, daß die „celluläre Reaktion“, von der G. spricht, anders zu deuten ist als dies G. selbst angenommen hat. So exzessive und rasch sich abspielende Wanderungen von Macrophagen sind bisher nicht festgestellt worden. Andererseits kennen wir heute bis in Einzelheiten die Speichervorgänge im autochthonen Stützgewebe, wenn auch, wie wir sehen werden, in diesen Fragen viele voreilige Deutungen zu Mißverständnissen Anlaß gegeben haben, deren Beseitigung erst eine volle Auswertung der Speichermethoden zulassen wird. GOLDMANS Beobachtungen am Darmkanal haben ein Programm aufgestellt, dessen Ausführung noch reichliche Arbeit erfordern wird. Darin stimme ich M. H. KUCZINSKY völlig zu. K. hat die Goldmanschen Versuche

weiter zu führen gesucht; er hat erkannt, daß die Macrophagenreaktion lokaler Natur ist. Die Bedingungen ihres Zustandekommens hat K. aber nicht genauer untersucht. Zustimmung möchte ich ihm, wenn er den Unterschied des Hungerdarms und des Verdauungsdarmes darauf zurückführt, daß im ersten Falle das Stroma wenig, im zweiten Falle viel speichert, wobei die vermehrte Speicherung zur Macrophagenbildung in erhöhtem Maße führt. KUCZINSKY'S Annahme, daß die seltsame, bei hochgetriebener Vitalfärbung zustandekommende Verteilung der Blaufärbung in der Darmlänge damit zusammenhänge, daß der Drüsenmagen und das Coecum bevorzugte Stellen seien, bedarf, wie ich glaube, durchaus erst einer Analyse. „Die kräftige Entwicklung der Mucosa in diesen beiden bevorzugten Gegenden, zusammen mit der stärkeren Durchblutung bewirken, daß hier eine stärkere Vitalfärbung zustandekommt. Dies liegt daran, daß hier einmal mehr Stromazellen vorhanden sind, und daß weiterhin die bessere Umspülung sie sich in erster Linie anfärben läßt.“ Was mit der „stärkeren Durchblutung“ dieser Region gemeint ist, weiß ich nicht; eine pro Territorium größere Zahl von Stromazellen im Coecum ist auch eine Annahme, die sich höchstens auf das Ergebnis hochgetriebener Vitalfärbung stützen kann — und diese soll doch gerade damit erklärt werden. Unsere Befunde, glaube ich, führen in anderer Weise zu einer Analyse, die befriedigendere Aufschlüsse gibt.

Ehe ich an die Darstellung dieser Zusammenhänge gehe, kann ich nicht umhin, einige grundsätzliche Fragen der Farbstoffspeicherung hier ganz kurz zu berühren, in deren Beantwortung heute noch eine rechte Unklarheit herrscht. Ich finde z. B. in den Arbeiten von M. H. KUCZINSKY, PASCHKIS (1924) und anderen Ansichten ausgesprochen, die geeignet sind, die Methode in falscher Richtung auszuwerten und die meines Erachtens auf einer unvollständigen Analyse des Vorganges beruhen. Ich habe (1920) mich auf Grund vielfacher Erfahrungen dahin festgelegt, daß ein Zellsystem, dem Farbstoff unter gleichartigen Bedingungen angeboten wird, auch gleichartig, quasi automatisch speichert. Selbstverständlich ist dabei Voraussetzung, daß solche Zellsysteme wirklich analogen Bedingungen zugänglich sind, und daß man zur Beurteilung dieser Fragen eine Methodik anwendet, die geeignet ist, ein Urteil darüber zuzulassen. Es gibt nun eine Reihe von Systemen, die meine Ansicht glänzend bestätigen; die Niere, auf deren Farbstoffreaktionen ich hier nicht eingehen kann, arbeitet so; in neuerer Zeit hat B. EISLER (1924) in meinem Laboratorium die Speicherung der Follikelzellen im Ovarium untersucht — auch hier eine absolute Gleichmäßigkeit der Speicherung in sämtlichen Zellen gesunder Follikel. Meine obige Schilderung vom Darmepithel nach parenteraler Zufuhr gibt uns ein weiteres schlagendes Beispiel dafür. Die drei angeführten Beispiele,

die ich noch vermehren könnte, haben alle das gemeinsam, daß die fraglichen Zellsysteme offenbar nur mit stark verdünnten Farbstofflösungen (nach subcutaner Injektion) in Berührung kommen, daß also der Prozeß der Speicherung stetig und langsam verläuft. In Trypanblauversuchen werden nun alle diejenigen Zellsysteme, die der Blutbahn unmittelbar anliegen, nicht in der gleichen günstigen Lage sein. Die viel stärkere Farbstoffkonzentration ruft hier schon im Beginn der Versuche Reizwirkungen hervor, die gewisse Unterschiede zur Folge haben werden. Immerhin gibt es auch hier Methoden, die solche Reizwirkungen zu vermeiden gestatten, und dann auch in diesen Systemen außerordentlich regelmäßige Speicherbilder erzeugen. Wenn man z. B. bei Kaulquappen, die wochenlang in einer Trypanblaulösung gelebt haben, die Leber untersucht, so ist man über die absolut gleichmäßige Beteiligung der Sternzellen an der Speicherung überrascht. In solchen Versuchen kreist eben der Farbstoff dauernd, aber in minimaler Konzentration, im Blut. Das gleiche erzielt man, wenn man Diamingrün, einen sehr wenig diffundierenden Farbstoff, erwachsenen Mäusen subcutan gibt, auch hier diffundiert ganz langsam und stetig Farbstoff durch den Körper. Eine vollständig gleichmäßige Speicherung in den Sternzellen ist die Folge. Ich spreche hier ausdrücklich von solchen Zellsystemen, deren Lagebedingungen sich leicht beurteilen lassen. Dies ist beim Bindegewebe viel weniger der Fall, weswegen grade dieses System für die Beurteilung dieser grundsätzlichen Frage nur mit Vorsicht herangezogen werden darf. Vor allem ist selbstverständlich sehr wichtig, ob ein Zellsystem „normal“ gearbeitet hat bei Beginn des Versuches oder ob auf Grund von besonderer Stoffwechselbeanspruchung schon Veränderungen, Reizungserscheinungen usw. vorlagen. Dann wird sich, wie z. B. bei Entzündungszuständen ein sehr wechselvolles Bild ergeben. Das kann aber an der Richtigkeit der oben wiedergegebenen Erfahrungen nichts ändern. Die Ergebnisse an hochgetriebenen Tieren dürfen nicht als Gegenbeweis angeführt werden, wie dies von manchen Seiten geschehen ist. Auch die plötzliche Überschwemmung eines Systems mit starker Farbstoffdosis kann so große Unregelmäßigkeiten hervorbringen, daß wir dies nicht mehr als „normal“ bezeichnen dürfen. Daß eine ausgiebige Farbstoffbehandlung in den so empfindlichen Stützgewebe starke Veränderungen setzt, ist allgemein bekannt. Doch scheint es auch hier keineswegs bekannt zu sein, welche Grundlagen des Färbemechanismus dies wechselvolle Bild eigentlich hervorrufen. Am besten zeigen uns auch hierfür wieder diejenigen Zellsysteme den Weg, auf dem wir zum Verständnis kommen, bei denen eine *schwache* Speicherung die Regel ist. Auf das Anfangsstadium, das durch die völlige Gleichförmigkeit des Speicherungsprozesses charakterisiert ist, folgt bei übermäßiger Farbstoffreizung ein weiteres Stadium, in dem

sich unregelmäßige Bilder auszugestalten pflegen. Bei der Niere sind es die zuerst und im weiteren Verlaufe der Ausscheidung am stärksten beladenen Teile des Hauptstücksepithels, nämlich die dem Glomerulus unmittelbar folgenden, die solche Veränderungen zeigen; beim Follikel des Ovariums sind es die der Eizelle zunächstgelagerten, beim Darmepithel zumeist die Zottenspitzen. Diese Veränderungen bestehen darin, daß im Zusammenhang mit einer übermäßig gesteigerten Farbstoffaufnahme entweder Teile des Cytoplasmas oder auch ganze Zellen aus dem Epithelverbände ausgestoßen werden. Die übrig bleibenden Teile des Epithels regenerieren und verhalten sich nun, wie schon H. RIBBERT (1904) sah, eine Zeitlang fast völlig refraktär gegen eine Farbspeicherung. Hierdurch entstehen dann im Gesamtbild der Speicherung des Zellsystems Unregelmäßigkeiten, deren sekundäre Natur aber in diesen Beispielen völlig klar zutage tritt. Auch in Follikel des Ovariums sind stets Kernpyknose und Kernzerfall mit einer Mehrspeicherung (im Vergleich zu benachbarten Follikelzellen) vorhanden. Hier sind dies sichere Anzeichen einer beginnenden Atresie, und man darf annehmen, daß es Stoffe aus der zerfallenden Eizelle sind, die in den Follikelzellen Störungen hervorrufen. Diese Störungen führen dann zu einer geringeren Widerstandskraft der betreffenden Zellen gegen den Farbstoff. Es kommt aber sicher noch ein anderes bisher nicht genügend beachtetes Moment hinzu. Teile des Cytoplasmas nekrotisieren und imbibieren sich stark mit Farbstoff. So kommt es dann, daß gerade solche Zellen besonders auffallen und als besonders tätig angesehen werden. Dies ist in einer ganzen Reihe von Arbeiten in neuerer Zeit geschehen. Es ist aber viel naheliegender und entspricht der Genese der besagten Formen, daß es sich hier gerade um die verbrauchten Teile des Systems handelt, die eben an ihrer abnorm starken Färbung zeigen, daß sie den Höhepunkt ihrer Arbeitskraft überschritten haben. Es ist natürlich zuzugeben, daß an Orten, wo sehr viele „Histiocyten“ gebildet sind, ein besonders starker Stoffwechsel stattgefunden hat, die Histiocyten sind aber keineswegs die aktiven Kampftruppen, sondern vielmehr die Verwundeten, zum Teil wohl gar die Leichen, die es beim Kampf gegeben hat. In dieser Weise möchte ich auch die „Macrophagen“ in den Zotten des Meerschweinchendarmes betrachtet wissen.

Es ergibt sich aus dieser Darstellung, daß wir die aktive Form in jedem Zellsystem gerade in denjenigen Teilen erblicken, die das Bild der „ruhenden“ Zellen darbieten, und daß wir es im speziellen Falle der Farbspeicherung für falsch halten, die am stärksten beladenen Teile eines sonst unter gleichen Bedingungen befindlichen Zellsystems als die besonders aktiven zu betrachten. Es liegen meines Wissens bisher noch keine bündigen Entscheidungen für die Frage vor, ob Zellen, die aus dem Gewebsverbände gelöst sind, noch befähigt sind, aktiv Farb-

stoff zu speichern, d. h. in der Form, die wir als aktive Speicherung betrachten, kenntlich an der anfänglichen Vacuolenbildung und der sekundären Ausflockung. Die Frage ist bisher nicht ausdrücklich unter diesem Gesichtspunkt bearbeitet worden. Vielleicht ist die Plasmazüchtung eine geeignete Methode, um diese Verhältnisse zu klären. Man müßte aber besonders darauf achten, ob in freien Zellen zustandekommende Färbungen als Anfärbung zu betrachten sind oder tatsächlich durch aktive Speicherung zustandekommen. Wir sind mit solchen Versuchen beschäftigt, weil wir auch aus den Versuchen von A. MAXIMOW (1922), VETTER (1921) u. a. eine Antwort auf diese Frage nicht haben finden können. Daß eine passive Anfärbung bei der Einschlußfärbung von Macrophagen, d. h. von wirklich bei Beginn des Versuches schon freien Zellformen vorkommt, dafür scheint mir ein Schulbeispiel das Verhalten der Macrophagen des Meerschweinchendarmes in unseren Versuchen zu sein. Die zum Teil sehr großen Einschlüsse dieser Zellen sind zum Teil farblos, zu einem anderen Teile gelb imbibierte; resorbiert eine Zotte Trypanblau, so sind es wieder die Einschlüsse dieser Zellen, die sich sehr dunkel anfärben. Auch feine Granula sieht man in diesen Zellen auftreten; doch ist es angesichts der Erkenntnis, daß sich hier wirklich vorhandene Einschlüsse anfärben, sehr schwer aus den bisherigen Experimenten zu unterscheiden, ob die feinen Granula nicht auch etwa angefärbter Materie entsprechen. Es muß jedenfalls daran festgehalten werden, daß eine Anfärbung vorhandener Einschlüsse durch Imbibition theoretisch ganz anders zu bewerten ist als die aktive Speicherung. Nach meinen bisherigen Erfahrungen möchte ich vermuten, daß wenn Vitalfärbung ein Gewebe trifft, in dem schon vor Beginn des Experimentes zahlreiche Macrophagen vorhanden sind, die Anfärbung derselben vorzugsweise ein passiver Vorgang ist, im Gegensatz zu der Vitalfärbung ungereizter Zellsysteme, bei denen unter der Einwirkung des Farbstoffes nachträglich Macrophagen auftreten. Doch möchte ich ausdrücklich betonen, daß wir von einer Klärung dieser grundsätzlich wichtigen Frage noch weit entfernt sind. Meine Erfahrungen am Epithel des Säuglingsdarmes legen mir aber diese Vermutung nahe.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu der Frage zurück, wie die Stromaspeicherung im Darne zustande kommt, so wollen wir zunächst die charakteristische Verteilung der Speicherung im Gesamtmagen-Darmtractus behandeln. Wie bei anderen Organen kann uns auch hier nur das *Zustandekommen dieser Verteilung* den Schlüssel zu ihrem Verständnis abgeben. Das von GOLDMAN geschilderte Verhalten ist nun keineswegs von Anfang an festzustellen, sondern ist das Ergebnis einer ausgiebigen, langdauernden Farbbehandlung. Ich gebe KUCZINSKY vollkommen recht, wenn er das Bild, das der „höchgetriebene“ vital gefärbte

Darm darbietet, als das Ergebnis einer starken Reizung auffaßt. Ich glaube deshalb auch, daß charakteristische Unterschiede bei verschiedenen Kostformen nicht so sehr mit der Methodik, die Vitalfärbung hochzutreiben, gefunden werden können. Vielleicht bringt dagegen die Prüfung, wie sich der Darmkanal nach verschiedener Fütterung der ersten Farbstoffspritze gegenüber verhält, Licht in diese schwierigen Probleme.

Die *Pars pylorica des Magens und das Duodenum* bilden zusammen die craniale, durch intensivere Blaufärbung hervorgehobene Partie. Das Magenepithel ist nun niemals an der Speicherung beteiligt, wohl aber dasjenige des Duodenums. Wie wir sahen, ist dieses sogar in der ersten Periode, die der subcutanen Injektion folgt, schon bevorzugt. Die intensive, sich in den Stromazellen der Magenwand ausbildende Speicherung möchte ich dagegen mit der Ausscheidung des Magensaftes in Verbindung bringen, die in jedem Falle eine starke Flüssigkeitszufuhr zu dieser Stelle verlangt. Dabei mag es gleichgültig sein, ob mit dem Magensaft auch Farbstoff in schwacher Konzentration transsudiert oder ob das nicht geschieht (vgl. oben S. 164). Ob auch im Duodenum noch, etwa in den Brunnerschen Drüsen Farbstoff mit in das Lumen übertritt, ist kaum zu sagen. Sowohl bei jungen wie bei älteren Tieren ist dagegen die resorptive Epithelspeicherung von Anfang an im Duodenum ausgesprochen stark. Ich habe auch bei den Mäusesäuglingen sehr oft festgestellt, daß die obersten Teile des Duodenums sich an der Fettspeicherung weniger beteiligten. Ich möchte glauben, daß für die Resorption solcher Nahrungsstoffe, die durch Verdauungssäfte in eine resorbierbare Form übergeführt werden müssen, im obersten Teile des Darmkanals noch keine günstigen Bedingungen herrschen, weil die Verdauungssäfte des Darmes erst weiter caudal ergossen werden. So kann es im obersten, weniger mit Nahrungsbestandteilen beschäftigten Darmabschnitt ausgiebiger zur Farbstoffresorption kommen, als unmittelbar darauf. In den angeführten Bedingungen mag die bevorzugte, auch makroskopisch sichtbare Blaufärbung ihren Grund haben, die man bei starker Farbstoffbehandlung in diesen obersten Abschnitten des Darmkanales antrifft.

Daß die oberen Jejunumteile für die Farbstoffresorption keine günstigen Bedingungen darbieten, zeigt sich von Anbeginn. Wir konnten immer feststellen, daß sich in diesen Zonen regster Resorption auffallend wenig Farbstoff im Epithel abgelagert. Daß im Verein mit diesem Befunde auch beim hochgetriebenen Tier der größere Dünndarmabschnitt eine recht schwache Stromaspeicherung aufweist, ist ein deutliches Zeichen für den Anteil, den die Farbstoffresorption an der Stärke der Stromaspeicherung hat. Es ist doch als ganz sicher zu betrachten, daß die obere Dünndarmhälfte der funktionell für das normale Geschehen wichtigste Resorptionsabschnitt ist; dies zeigt morphologisch

schon die gewaltige Oberflächenentwicklung gerade dieses Abschnittes, ferner z. B. das Bild der Fettresorption und anderes mehr. Es muß also auffallen, daß gerade hier, dem Orte des intensivsten Geschehens im Darmkanal, nur eine mittelmäßige Stromaspeicherung zustande kommt, obwohl doch in diesem Dünndarmabschnitt sicher mit einem besonders regen Blutumlauf zu rechnen ist.

Meine Auffassung geht dahin, daß im oberen Dünndarm, wo die Nahrungsstoffe, die wahrscheinlich durch die Fermentwirkung in eine physiko-chemisch gut resorbierbare Form gebracht worden sind, aufgenommen werden, eben aus diesem Grunde für den kolloiden Farbstoff ungünstigere Aufnahmebedingungen vorhanden sind.

Wir kommen jetzt zu der bevorzugten Speicherung im unteren *Ileum und Coecum*. Die Beobachtung der Inhaltsfärbung (s. S. 165) schließt Farbstoffsecretion an dieser Stelle so gut wie vollständig aus. Andererseits zeigen die ersten Tage nach der Injektion, daß bis hinunter in den Dickdarm eine deutliche resorptive Speicherung zustande kommt. Die Farbstoffresorption an dieser Stelle ist keineswegs erstaunlich, denn hier ist das Gebiet der stärksten Wasserresorption, die zur Eindickung des Chymus führt. Hier ist zudem, wie wir gesehen haben, die Farbstoffkonzentration beträchtlich gewachsen gegenüber dem oberen Teil des Darmes. Hinzu kommt, daß, worauf schon A. BASLER (1909) und M. H. KUCZINSKY (1922) hinweisen, im Coecum der Darminhalt besonders lange verweilt, so daß also auch der Farbstoff der Darmwand länger angeboten wird als in anderen Regionen des Darmkanals.

Wir haben also allen Grund, das Plus, das diese Region anderen Abschnitten der Darmwand gegenüber an Färbung aufweist, auf Rechnung der quantitativ stärkeren Farbstoffresorption an diesem Orte zurückzuführen.

Dabei muß aber immer im Auge behalten werden, daß die Stromaspeicherung bei Farbstoffresorption *allein nicht* zustande kommt, sondern nur, wenn gleichzeitig auf der Blutseite Farbstoff kreist, oder wenn anfärbbares Material in Stromazellen vorhanden ist (Meerschweinchendarm). Das ist nach den Gesetzen der Farbspeicherung für saure Farbstoffe recht gut verständlich. Ich bin auch der Meinung, daß von dem im Stroma gespeicherten Farbstoff ein Teil unmittelbar dem im Blute und in der Lymphe kreisenden Farbstoffe entstammt, aber daß die Intensitätsunterschiede durch die charakteristische Verschiedenheit des pro Darmteil *resorbierten* Quantums bestimmt werden. Ich glaube, daß die Analyse, die wir hier mit dem Trypanblau durchgeführt haben trotz ihrer Lücken geeignet ist, die physiologische und pathologische Auswertung in den Fragen des Eisen- und Pigmenttransportes im Darm in vielen Punkten zu erleichtern. Ich gebe im folgenden einige hier besonders interessierende Beziehungen an.

Die ältere Literatur über die *Lokalisation von Fremdsubstanzen* im Darne habe ich früher (1920) zusammengestellt. Ich verweise im folgenden in weitem Umfange auf die damals gegebene Darstellung. Ich muß aber das Gesamtproblem hier noch einmal besprechen, weil mir heute viele ältere Angaben in einem anderen Lichte erscheinen. Bezüglich der *basischen Farbstoffe* habe ich dem damals Gesagten nur wenig hinzuzufügen. Die schönen Färbungen, die man mit Neutralrot, Nilblausulfat und Methylenblau erzielt, dürfen keineswegs als Resorptionsbilder s. str. aufgefaßt werden, sondern als *Anfärbungen* resorbierten Materials, das mit saurer Reaktion begabt und in kolloidem Lösungszustand befindlich ist. Ich verweise dieserhalb auf meine öfters gegebene Darstellung (W. v. MOELLENDORFF 1918, 1920, 1924). Wie schnell sich wirklich die Resorption, d. h. der Übertritt der basischen Farbstoffe in das Körperbindegewebe vollzieht im Vergleich zu sauren Farbstoffen, ist meines Wissens noch nicht untersucht, auch müßte bei solchen Versuchen unbedingt auf die pH der Flüssigkeiten auf der Darm- wie auf der Blutseite geachtet werden, da diese selbstverständlich (siehe auch W. ROHDE 1917, A. BETHE 1916) auf den Durchtritt aller Substanzen von größtem Einfluß sein werden. HOEBER (1901, 1924) meint den Unterschied, der in der Resorbierbarkeit zwischen sauren und basischen Farbstoffen zu bestehen scheint, auf die verschiedene Lösungstendenz in Lipoiden beziehen zu sollen. Für eine dahingehende Auswertung müßte aber erst festgestellt werden, ob die basischen (d. h. lipoidlöslichen) wirklich schneller resorbiert und nicht bloß schneller im Epithel gespeichert werden als die sauren (d. h. nicht lipoidlöslichen) Farbstoffe. Ich kann auch nicht umhin, die gleichen Bedenken bezüglich der viel zitierten Versuche von M. KATZENELLENBOGEN (1906) zu äußern. Ihr gelang ja der Nachweis, daß zahlreiche lipoidlösliche Stoffe ungleich schneller „resorbiert“ werden als nicht lipoidlösliche. Auch in diesen Versuchen ist aber die Resorption nur nach der Verminderung des Darminhaltes an den betreffenden Stoffen erschlossen worden; dagegen fehlt eine Bestimmung der in die Körpersäfte übergetretenen Mengen. Man könnte sich auch denken, daß die Lipoidlöslichkeit eine Anreicherung in der Darmwand selbst begünstigt, dabei etwa lähmend auf das Epithel wirkt, so daß jedenfalls die Verwertbarkeit dieser Versuche nicht so einwandfrei möglich ist, wie dies auf den ersten Blick erscheint.

Aber selbst angenommen, es bestätige sich, daß lipoidlösliche Substanzen wirklich schneller resorbiert werden als nicht lipoidlösliche, so kann der Erklärungsversuch, den R. HOEBER hierfür gibt, und der in eine ganze Reihe von Lehr- und Handbüchern übernommen worden ist (so auch PINKUSSEN 1924, im Gegensatz zu STARLING), heute als gescheitert betrachtet werden. HOEBER fand bekanntlich, daß aus ab-

gebundenen Darmschlingen sowohl saure wie basische Farbstoffe resorbiert werden, und suchte die Beobachtung, daß „saure langsamer, basische rascher“ resorbiert werden, damit zu erklären, daß die ersteren nur intercellulär, die letzteren sowohl inter- wie intracellulär aufgenommen werden. Beweise: Nur die basischen färben in den Epithelzellen, saure nicht; lipoidunlösliche Fällungsmittel fallen Farbstoffe an den Zellgrenzen aus, während lipoidlösliche dieselben in den Granulis fixieren. Zu dem zweiten Punkt habe ich heute nichts Neues vorzubringen. Entscheidend scheint mir aber der erste Punkt, dessen Unrichtigkeit von mir schon 1920 vermutet wurde. Ich wiederhole meine damaligen Ausführungen (S. 244f): „Ich glaube nicht, daß man für lipoidunlösliche Substanzen andere Wege suchen muß als für lipoidlösliche. Oben ist die Theorie der granulären Ablagerung der sauren Farbstoffe dargelegt worden. Hiernach werden solche Substanzen dort gespeichert, wo günstige Adsorptionsbedingungen für dieselben vorliegen. Überlegen wir uns die Säfteströmung in der Umgebung des Dünndarmepithels, so ist dieselbe seitig orientiert, d. h. wir haben mit einem Säftestrom vom Darmlumen aus in das Gewebe zu rechnen. Ich nehme an, daß der Cuticularsaum der Dünndarmepithelzellen ein Haupthindernis für den Eintritt corpusculärer Elemente ist, auch hochkolloiden Stoffen mag der Eintritt erschwert werden, sie werden deshalb langsam resorbiert. Nehmen wir also einmal an, solche Substanzen kämen in das Zellinnere, so fragt es sich, ob hier die Bedingungen für ein Haftenbleiben günstig sind. Würde auf beiden Seiten der Zelle die gleiche Konzentration an Farbstoff herrschen, so würde es nicht einzusehen sein, warum es im Zellinnern nicht zu einer Speicherung kommen sollte. Für gewöhnlich liegen die Verhältnisse aber anders. Durch die außerordentlich reichliche Circulation in den Darmzotten wird jedes geringste Quantum resorbierten Farbstoffes sofort wegbeefördert, so daß vermutlich stets auch ein Farbstoffgefälle nach der Lymphseite besteht, das ausreichen muß, um ein Haftenbleiben der Farbstoffteilchen in den Protoplasmen zu verhindern. Vielleicht bekommt in diesem Sinne die eigenartige Angabe PARIS (1920) Bedeutung, der besonders nach doppelseitiger Ureterenunterbindung Carmingranula in den Zottenspitzenepithelzellen beobachtet haben will. In solchen Fällen muß ja die Lymphe mit Farbstoff lange Zeit angereichert sein.“

Tatsächlich hat sich mir die damals geäußerte Vorstellung in allen Punkten bestätigt: Saurer, nicht lipoidlöslicher Farbstoff wird in den Darmepithelzellen unter zwei Bedingungen sichtbar; entweder es liegt anfärbbares Material im Cytoplasma vor (dann haben wir sehr ähnliche Bedingungen wie bei der basischen Granulafärbung, wenn gleich der physikochemische Vorgang der Anfärbung in beiden Fällen verschieden ist); oder

es muß sich der Farbstoff sowohl auf der Darm- wie auf der Blutseite befinden, wie dies bei den Versuchen mit parenteraler Zufuhr der Fall ist. Ich würde heute annehmen, daß das Ergebnis in den oben zitierten Versuchen von PARI neben der Erhöhung der Lymphkonzentration vornehmlich dem Umstande zu danken ist, daß nach doppelter Ureterenunterbindung vermutlich der durch Galle (und Magen?) in den Darm ausgeschiedene Farbstoffanteil größer ist als normal. Beim normalen Tier wird nämlich nur sehr wenig Lithioncarmin durch die Galle ausgeschieden (W. v. MOELLENDORFF 1916). Im Zusammenhang damit ist auch die normale Epithelspeicherung nach parenteraler Lithioncarminzufuhr äußerst schwach.

Die Bedeutung der Kolloidkonzentration auf der Blutseite ist in erster Linie für die Speicherung im Zottenstroma bewiesen (vgl. Abb. 22, Taf. IV und Text S. 157).

Der positive Nachweis des nicht lipoidlöslichen Farbstoffes im Epithel der Darmwand stellt nun nur eine Bestätigung und Erweiterung der Befunde dar, die man bei *Eisenresorption* gemacht hat. Hier ist es (ich folge der Darstellung von W. HUECK 1921) ganz sicher, daß im Darmkanal die Epithelzellen Eisen speichern können. Diese Reaktion ist im Duodenum am stärksten, wo man bei Verfütterung eisenreicher Nahrung eine sehr schöne granuläre Ablagerung in Epithel- und Stromazellen bekommt. Besonders die Untersuchungen HALLS (1896) haben manche bemerkenswerte Tatsache aufgedeckt. Die Eisenspeicherung ist nach 3- bis 6 wöchentlicher Fe-Fütterung im Epithel schwächer als nach einer Woche (beachte die Analogie zu Tusche und Trypanblau, S. 150 und 154). Der Darminhalt ist auch bei eisenfreier Kost eisenhaltig, woraus mit Sicherheit auf eine Ausscheidung in den Darm geschlossen werden muß. Über die hierbei anzunehmenden Wege äußert sich HALL nicht. Ich verweise bezüglich der Aufnahme des Eisens im Epithel ganz auf die Darstellung bei HUECK.

Was die Lokalisation des Eisens in der Gesamtlänge des Darmkanals anlangt, so glaube ich, daß unsere Farbstoffversuche doch eine andere Deutung nahelegen, als sie bisher versucht wurde. Gerade diejenigen Stellen, die wir auch bei der Hochtreibung der Vitalfärbung die stärkste Stromaspeicherung aufweisen sehen, sind es, in denen man das Eisen, besonders nach parenteraler Zufuhr, angehäuft findet (SAMOJLOFF 1891, A. LIPSKI 1893, W. HUECK 1905 u. a.). LIPSKI hat versucht, die Herkunft des Eisens näher zu bestimmen und die Frage zu klären, ob im unteren Dünndarm und Coecum resorbiert oder abgesondert wird. Ihm erscheint der Befund entscheidend, daß nach Unterbindung des D. choledochus die Verteilung des Eisens in der Darmwand ähnlich ist, wie beim normalen Tier. W. HUECK (1921) hält es doch auch für möglich, daß die Eisenspeicherung im caudalen Darm-

abschnitt durch Resorption zustande kommt, wenn gleich ihm die secretive Entstehung wahrscheinlicher dünkt.

Besonders in dem zitierten Versuche von LIPSKI sehe ich den Beweis, daß es sich bei dem von ihm angewandten Eisenzuckerpräparat um einen dem Trypanblau völlig analogen Transport handelt, wofür ja schon die Verteilungsart des Eisens spricht. Wir können also die ganze Frage für beide Substanzen gemeinsam fassen. BRUGSCH und IRGER (1923) fanden neuerdings in der Hundegalle einen ganz beträchtlichen Eisengehalt. Ob im Magen oder im Pancreas, wo F. BIDDER und C. SCHMIDT (1852) eine Eisenausscheidung festgestellt haben, nicht auch, wenn schon geringe Mengen an Eisen nach parenteraler Zufuhr ausgeschieden werden, darüber habe ich neuere Angaben nicht finden können. Jedenfalls wird dem Nachweis des Eisens auch im eisenfrei ernährten Darm die größte Bedeutung beizumessen sein. Wir vermuten, daß die Fe-Ausscheidung ebenso wie diejenige des Trypanblau nur in den oberen Teilen des Magen-Darmtractus zustande kommt und daß die gesamte Speicherung des Eisens in Dün- und Dickdarm auf Resorption beruht. Meines Wissens gründet sich die Annahme über die Ausscheidung von Metallen und anderen Substanzen im Dickdarm zumeist auf die Erkennung dieser Substanzen im Dickdarminhalt. Es kann sehr wohl sein, daß die Mengen im Dünndarm zu gering sind, um erkannt zu werden. Bei schwer resorbierbaren Verbindungen muß im Dickdarm eine so erhebliche Konzentrierung stattfinden, daß eine größere nachweisbare Menge nicht verwunderlich ist. Histologische Bestimmungen der angeblichen Ausscheidungen in den Dickdarm sind bisher nicht geglückt. Was bei unphysiologischen Bedingungen (Entzündungen, Durchfälle usw.) geschehen kann, ist natürlich für die normale Arbeitsweise des Darmes nicht beweisend.

Wir kommen damit zu der bis in die neueste Zeit noch sehr umstrittenen *Pigmentfrage*, für die meines Erachtens ebenfalls die mit Trypanblau gemachten Erfahrungen zur Deutung der Befunde herangezogen werden können. Die Analogie der Verteilung von sauren kolloiden Farbstoffen und einer Reihe von körpereigenen Pigmenten (Hämoglobin, Bilirubin) ist aus anderen Versuchen zur Genüge bekannt. In der Pathologie werden verschiedene Formen der Darmpigmentierung unterschieden, wobei in der Abgrenzung derselben noch keine völlige Einigung erzielt ist. In erster Linie kommt die sogenannte *Pseudomelanose* in Betracht. Hier finden sich in der Dünndarmschleimhaut, besonders im Stroma der Zottenspitzen (oberer Dünndarm) oder (unterster Dün- und Dickdarm) im ganzen Stroma unter besonderer Bevorzugung der Umgebung der Lymphknötchen zahlreiche pigmentierte Zellen. Es handelt sich um ein körnig angeordnetes eisenhaltiges Pigment, dem gewöhnlich auch S-Bestandteile zugeschrieben werden. Bemerkens-

wert ist die Lokalisation, die der Trypanblaustromaspeicherung bei Tieren völlig analog zu sein scheint. Ebenso wie beim Hämosiderin, mit dem es auch die Eisenreaktion gemeinsam hat, haftet das Pigment an einer farblosen Grundlage, die sich durch Säurebehandlung isoliert darstellen läßt. Über die Frage, ob die Ablagerung dieser Pigmente, die jedenfalls einem chronischen Vorgange ihr Dasein verdanken, einer gesteigerten Resorption oder Excretion entspricht, äußert sich HUECK unentschieden. Wir möchten denken, daß *nur* Resorption in Frage kommen kann, sei es, daß Blutfarbstoff aus der Nahrung infolge von Verdauungsstörungen, sei es, daß infolge von vermehrtem Blutabbau eisenhaltige Pigmente in den oberen Darmabschnitt ausgeschieden worden sind. Auch HUECK lehnt die viel verbreitete Vorstellung ab, daß es sich hier um das Ergebnis eines abgelaufenen mit Blutungen kombinierten Entzündungsprozesses handle; bei der Pseudomelanose ist stets ein vermehrter Eisengehalt auch in den übrigen Eisendepots des Körpers zu finden. Diese Feststellung zeigt, daß in diesen Fällen ein Fe-haltiges Pigment — irgendwelcher Abkunft — in den Säften kreist, genau wie das künstlich zugeführte Trypanblau. Wie dies letztere offenbar in den oberen Teilen des Magen-Darmtractus ausgeschieden und im Darm bei der Rückresorption gespeichert wird, so auch das Fe-haltige Pigment.

Außer diesen Fällen wird auch sogenannte echte *Melanose* beobachtet, die vorwiegend den Dickdarm befällt, aber auch im Coecum und im untersten Ileum angetroffen werden kann. HUECK ist geneigt, dieses Pigment scharf von den Blutabbaupigmenten zu trennen, wenn er auch zugibt, daß die Melaninbildung kombiniert sein kann mit der Ablagerung von hämatogenen Pigmenten. Auch hier ist die Lokalisation typisch und man muß nach den Erfahrungen mit Trypanblau durchaus eine resorptive Entstehung in Betracht ziehen, sei es, daß ein schon im Darminhalt vorhandener, sei es, daß ein aus resorbierten Eiweißspaltungsprodukten fermentativ entstandener Farbstoff an der Pigmentablagerung beteiligt ist.

O. LUBARSCH (1922) kommt zu dem Ergebnis, daß bei den in der Darmwand abgelagerten Pigmenten meist eisenhaltige und eisenfreie Anteile kombiniert sind; er zieht dabei auch die Verhältnisse bei Säugetieren in Betracht (Meerschweinchen, Kaninchen, Rind). In der gleichen Lokalisation können hier einmal Pigmente mit nachweisbarem Eisengehalt und solche, ohne Eisen vorkommen.

Daß wir der Annahme KUCZINSKYs (1922), daß die Macrophagen des Meerschweinchendarmes Pigment enthalten, das aus örtlichen Blutungen in den Zottenspitzen stammt, nicht zu folgen vermögen, haben wir schon oben (S. 145) gesehen.

Inwieweit etwa Gallenfarbstoffe an diesen Pigmentierungen beteiligt

sind, ist durchaus fraglich. Eine positive Gmelinsche Reaktion habe ich an den Macrophagen beim Meerschweinchen ebensowenig wie LUBARSCHE bekommen (vgl. S. 146). Hier scheint also vielleicht ein Unterschied zu dem Epithelpigment der Mäusesäuglinge zu bestehen. Von dem im Epithel bei menschlichen Feten (J. E. SCHMIDT 1905) gefundenen „Meconiumkörperchen“, die ja offenbar dem Epithelpigment der Mäusesäuglinge analog aufzufassen sind, nimmt ja auch ASCHOFF eine Entstehung aus „galligem Material“ an.

Es ist dabei eigentümlich, daß mit Gallenfarbstoffen in mancher Beziehung ganz analoge Erfahrungen gemacht worden sind wie mit Trypanblau. Nach Unterbindung des D. choledochus und tadelloser Ableitung der Galle durch eine Blasenfistel (BRULÉ 1920) blieb der Stuhl frei von Stercobilin; wenn dagegen durch schlechtes Liegen der Kanüle eine Gallenstauung auftrat, so war der Darminhalt (hauptsächlich im unteren Dünn- und Dickdarm) gallig verfärbt. BRULÉ bezieht diesen Befund auf eine Ausscheidung des Gallenfarbstoffes im unteren Abschnitt des Darmkanals. Seine Befunde werden anscheinend unterstützt durch die Untersuchungen von ROGER und BINET (1921), die einem Hunde mit Thiry-Vella-Fistel 20 ccm Ochsen-galle in 80 ccm NaCl phys. intravenös zuführten. Sie konnten aus der isolierten Darmschlinge mit reiner Kochsalzlösung keine Gallenfarbstoffe gewinnen, wohl aber, wenn sie der Spülflüssigkeit etwas Olivenöl zufügten. Wurde der D. choledochus unterbunden, so hatte vom 14.—19. Tage der Darm auch ohne Nahrungszufuhr reichlich galligen Inhalt. Bei der Sektion war der ganze Dünndarminhalt gallig verfärbt, der Dickdarm enthielt Stercobilin.

Ob die Ergebnisse dieser Versuche für die uns hier interessierende Frage ohne weiteres ausgewertet werden können, muß dahingestellt bleiben. Vor allem müßte sorgfältig nachgeforscht werden, ob nicht andere Quellen für den Durchtritt des Gallenfarbstoffes nach Unterbindung des D. choledochus in Betracht kommen. Ich habe nur bei HOPPE-SEYLER (1881) die Angabe gefunden, daß der Speichel weder beim Diabetiker Zucker, noch beim Icterus Gallenfarbstoff enthält. Aber wie verhalten sich Magen, Duodenum und auch das Pancreas, wenn der Blutspiegel an Gallenfarbstoff erhöht ist? Zum Zustandekommen einer gewissen Inhaltsfärbung des Darmes und einer resorptiven Speicherung bedarf es ja nur geringer konstant ergossener Mengen, wie die Trypanblauversuche gezeigt haben. Es würde eine spurweise Beimengung zu den Secreten genügen, um in den unteren Darmabschnitten nach der durch die Resorption von Wasser hervorgebrachten Eindickung eine deutliche Färbung hervorzurufen. Es macht auf der anderen Seite gewisse Schwierigkeiten, eine Transsudation von Farbstoff in den Darmabschnitten unter normalen Ernährungsbedingungen anzunehmen, besonders, weil die Trypanblauwelle im parenteralen Versuch so deutlich

verfolgt werden konnte (s. oben) und da ja die resorptive Entstehung der Trypanblauspeicherung durch unsere Untersuchungen sehr nahegelegt ist.

Es wird sich nach allem empfehlen, die Bedingungen, die zur Pseudomelanose und Melanose des Darmes führen, auch auf dem Wege weiter zu klären, den unsere Trypanblauversuche gewiesen haben. Eine Entstehung von Farbstoffen in dieser Lokalisation aus lokalen Ursachen kann so gut wie ausgeschlossen gelten, man wird also entweder an eine abnorme Resorption vorhandener normal im Darminhalt Farbstoffe oder an die Bildung abnormer Farbstoffe im Darmkanal oder endlich an eine vermehrte Ausscheidung von Farbstoffen in den Darm (im cranialen Ende) und Resorption derselben am Lokalisationsort denken müssen.

#### 4. *Unsere Ergebnisse im Rahmen der herrschenden Lehre von den Resorptionsvorgängen bei erwachsenen und jungen Tieren.*

Ich möchte hierunter nur in großen Zügen einige Beziehungen darlegen, die sich mir zu mit anderen Methoden aufgedeckten Befunden aufgedrängt haben. Der Reiz, bequem zu studierende Schnittpräparate zu untersuchen, hat leider gerade wichtige umfassende Untersuchungen entstehen lassen, bei denen aber auch jeder Versuch, das frische Präparat zu studieren, unterlassen wurde. Gerade der stetigen Untersuchung des frischen Präparates verdanken wir viele Aufschlüsse. Es ist mir weiter aufgefallen, daß in vielen Untersuchungen vom Aussehen *des* Darmes nach bestimmter Fütterungsweise gesprochen wird. Gegen die Ergebnisse solcher Untersuchungen erfüllt mich ein lebhaftes Mißtrauen, weil wir uns wie jeder Kundige davon überzeugt haben, daß die Anteilnahme der verschiedenen Dünndarmabschnitte an der Nahrungsverwertung außerordentlich verschieden ist, man also prinzipiell verlangen muß, daß wenigstens einigermaßen versucht wird, diesen Unterschieden in der Gesamtlänge des Darmes Beachtung zu schenken.

Eine mühevoll Experimentalarbeit ist dem Sinne der Epithelstruktur für die Resorptionsleistung gewidmet worden. Eine Zusammenfassung der älteren Literatur gibt J. ARNOLD (1914). Im frischen Darmepithel ist vielerorts eine feinstreifige Struktur beobachtet worden, wozu sich im supranucleären Abschnitt mannigfache, nach ARNOLD in Reihen gestellte Granula gesellen. Die streifige Struktur ist ganz besonders an fixierten Präparaten eingehender studiert worden (s. bei M. HEIDENHAIN 1899, 1907—1911, A. CHAMPY 1911, A. POLICARD 1910 u. v. a.). Der Streifung liegen Plastosomen zugrunde, die sich besonders im peripheren Drittel der Zellen deutlich vorfinden. Diesen Plastosomen wird von manchen Autoren (CHAMPY, R. ALTMANN 1894, L. KREHL 1890) eine wesentliche Rolle bei den Resorptionsvorgängen zugeschrieben, während andere (A. POLICARD) sich dieser Auffassung nicht angeschlossen haben. Das Problem liegt hier wiederum ähnlich wie bei dem

Hauptstück der Niere. Die Beziehung der im Epithel gespeicherten Substanzen zu den genuinen Einschlüssen des Cytoplasmas ist außerordentlich schwer morphologisch zu fassen. Da wir selbst uns mit diesen Fragen nicht eingehend beschäftigt haben, begnügen wir uns mit diesem Hinweis auf die genannte Forschungsrichtung.

Sichergestellt scheint besonders nach den Forschungen von A. CHAMPY (1911), L. ASHER (1908), DEMJANENKO (1909) und O. ZILLINBERG-PAUL (1909), daß im Hungerdarm der Plastosomenapparat am deutlichsten in Erscheinung tritt. Nach ASHER zeigt sich hier bei der Ratte sehr oft eine Einteilung in drei Zonen; unter dem Cuticularsaum dichtgedrängte Plastosomen, dann eine an Plastosomen arme, supranucleäre Zone und infranucleär wieder reichlich Plastosomen. Beim stark resorbierenden Darm werden die Plastosomen zugunsten anderer Inhaltkörper (CHAMPY) in den Hintergrund gedrängt. Ich möchte mich hier der Ansicht POLICARDS (1910) anschließen, daß eine unmittelbare Umwandlung der Plastosomen in Granula nicht statthat, sondern, daß dieselben nur beiseite gedrängt werden. Ob die Darstellung von J. ARNOLD zutrifft, daß prinzipiell an allen Speichervorgängen im Darmepithel Cytoplasmamicrosomen (Plasmosomen) beteiligt sein sollen, möchte ich bezweifeln. M. HEIDENHAIN hat mit Recht auf den großen Unterschied aufmerksam gemacht, der zwischen den Granulis eines etwa mit Neutralrot gefärbten Darmepithels und den durch die Altmansche Methode sichtbar zu machenden Strukturen besteht. ARNOLD glaubt allerdings, daß die Plasmosomen (die nebenbei nicht unbedingt mit den Plastosomen gleichgestellt werden dürfen) mit der Substanzspeicherung wachsen und in „Granula“ umgewandelt werden. Etwa diese Meinung finden wir auch bei zahlreichen älteren Untersuchern vertreten.

Unseres Erachtens verdiente die vitale Färbung mit Neutralrot, zu der auch andere basische Farbstoffe verwandt werden könnten, eine neue Bearbeitung, denn in bezug auf die wirklichen Resorptionsvorgänge ist diese Methodik noch gar nicht angewandt worden. So ist es ganz evident, daß die Neutralrotfärbung in der Fettresorptionszone ganz andere Bilder liefert als in dem caudalen Darmabschnitt, und es ist wohl denkbar, daß wir bei einer neuerlichen systematischen Bearbeitung dieser Fragen wesentliche Erkenntnisse erzielen könnten. Nach meiner Erfahrung werden in der Regel Einschlüsse gefärbt, die vorübergehender Natur sind und in weitem Umfange nach der Qualität der Nahrung schwanken können. Jedenfalls glaube ich, daß die Natur der basisch färbbaren Einschlüsse im Darmepithel nur dann einigermaßen bestimmbar ist, wenn man gleichzeitig die Nahrung berücksichtigt. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von G. SCHMIDT (1906) besonders wertvoll; dieser stellte fest, daß im Froschdarmepithel Fett und Me-

thylenblau in den gleichen Einschlüssen nachweisbar sein kann. Ich selbst konnte beobachten, daß sich in der Fettzone des Mäusesäuglingsdarmes die Fetteinschlüsse mit Nilblausulfat durchweg *blau* färbten. Daraus ist unbedingt der Schluß gerechtfertigt, daß in diesem Darm die Einschlüsse außer Neutralfett Fettsäure enthielten, da sonst die basische Färbung nicht denkbar wäre. Auch die vielfach gelb gefärbten Einschlüsse des mittleren und unteren Abschnittes im Säuglingsdarm färben sich mit Nilblausulfat teilweise an. Ich habe schon a. a. O. (1920) ausgeführt, daß aus den Beobachtungen mit basischer Granulafärbung nicht Schlüsse auf eine echte Resorption zulässig sind. Die Anteilnahme der Plastosomen speziell an der Aufspeicherung dieser Farbstoffe ist gänzlich unbewiesen und, wie ich glaube, auch nach anderen Erfahrungen, die aber hier nicht zu behandeln sind, unwahrscheinlich.

Was den Nachweis von *Nahrungsbestandteilen in Epithel und Stroma* der Zotten anlangt, so sind wir am besten über die Vorgänge bei der Fettresorption unterrichtet, wenngleich über wichtige Fragen noch keine Einigung erzielt ist. Vor allem: Wird wirklich alles Fett vor der Resorption hydrolytisch gespalten oder wird nicht ein wesentlicher Teil desselben ungespalten resorbiert? In neuerer Zeit sind für eine Aufnahme corpusculären Fettes vor allem KISCHEFSKY und WUTTIG eingetreten. KISCHEFSKY (1901) fand unter zehn jungen Katzen viermal Zotten, in deren Cuticularsaum er Fetttropfen nachweisen konnte. Er glaubt, daß das Fett zum größten Teil in löslicher Form resorbiert werde, aber zu einem kleineren Teile doch auch in Tropfenform aufgenommen werden kann. Bei neugeborenen Katzen soll auch eine intercelluläre Resorption stattfinden. WUTTIG (1905) spricht sich noch schärfer für eine corpusculäre Resorption aus und weist darauf hin, daß eine Resorption der Spaltungsprodukte unbewiesen sei. Hier muß nun doch aber geltend gemacht werden, daß auch bei Verfütterung von Fettbestandteilen Neutralfett in den Zotten nachweisbar wird. Man wird es vielleicht besonders beachten müssen, daß sich die positiven Befunde von KISCHEFSKY und WUTTIG über Fetttropfchen im Cuticularsaum, denen sehr viele negative Befunde (L. KREHL, F. C. W. PFLUEGER 1900, A. NOLL u. a.) gegenüberstehen, alle auf junge Tiere beziehen. Sehr eindrucksvoll sind die Ausführungen S. EXNERS (1900), im Zusammenhang mit der Arbeit L. HOFBAUERS (1900), in denen darauf hingewiesen wird, daß nach den sehr sorgsamten Untersuchungen von S. VON BASCH (1870) tatsächlich durch Osmium geschwärzte Tröpfchen auch im Saum gesehen worden sind. Die feinsten Tröpfchen liegen immer dem Saum am nächsten, je tiefer sie rücken, um so größer werden sie, indem mehrere kleinere zusammentreten (diese Beobachtungen sind allseitig anerkannt). So glaubt er, daß auch HOFBAUERS Versuche mit Alkannafett die Wahr-

scheinlichkeit der tropfigen Fettresorption erhöhen, zumal keine Beweise dafür vorliegen, daß alles Fett verseift und gespalten wird.

A. NOLL (1910) macht die einwandfreie Feststellung, daß die Aufspeicherung des resorbierten Fettes in den Epithelzellen nicht *der* Resorptionsvorgang, sondern nur eine Begleiterscheinung der erhöhten Resorptionstätigkeit ist. Auch A. OPPEL (1897, 1906) hat dies immer betont. Wichtig scheint, daß die Bilder benachbarter Zotten sehr wechseln — hier fehlen allerdings Angaben, ob dies gleich zu Beginn der Versuche der Fall ist oder erst später. Ölsäure läßt sich gerade im Stadium der stärksten Epithelbeladung vermehrt nachweisen. NOLL glaubt, ebenso wie J. ARNOLD (1904) und A. CHAMPY (1910), daß die plastosomale Substanz der Epithelzellen an dem Fettumsatz beteiligt sei. J. ARNOLD (1914) setzt sich eingehend mit dieser Frage auseinander und hält den Beweis für erbracht, daß „Plasmosomen“ die Träger der Fettassimilation seien, hält es aber für wahrscheinlich, daß die Epithelspeicherung nur eine Begleiterscheinung des Resorptionsvorganges sei.

Nach den Ergebnissen unserer eigenen Untersuchungen muß man, wie ich glaube, die Frage von neuem aufwerfen, ob nicht eine tropfige Resorption des Fettes in größerem Umfange statthat als dies die Mehrzahl der Forscher annimmt. Mir drängt sich, wenigstens für den Darm des saugenden Mäuschens, eine durchaus bejahende Antwort für diese Frage auf. Es ist dabei gewiß bezeichnend, daß die positiven Befunde von KISCHEFSKY und WUTTIG gerade an *jungen* Katzen und Kaninchen erhoben worden sind. Wenn ARNOLD angesichts dieser Befunde an Artefakte denkt, so fällt es einem bei Betrachtung der beigegebenen Abbildungen doch schwer, ihm darin zu folgen. Bei der *Tuschespeicherung* haben wir allerdings trotz besonders darauf gerichteter Bemühungen keine Körnchen im Cuticularsaum angetroffen, und doch besteht darüber kein Zweifel, daß wir es hier mit der Resorption eines im Wasser nicht „löslichen“ Körpers zu tun haben. Auch die Fetttropfchen kann und muß man sich in den meisten Fällen wohl jenseits oder wenigstens an der Grenze mikroskopischer Dimensionen vorstellen. Dabei sehen wir im Epithel allmählich gröbere Einschlüsse auch bei der Tuschespeicherung entstehen, ein Prozeß, dem offenbar eine allgemeine Cytoplasmafähigkeit zugrunde liegt. Nachdem nunmehr nachgewiesen ist, daß Tusche, Trypanblau, Gallenfarbstoff mühelos den Cuticularsaum durchdringen und in den Epithelzellen gespeichert werden, Stoffe, die als kolloidal gelöst zu bezeichnen sind, aber wohl nicht analog dem Fett gespalten werden können, fehlt irgendeine Veranlassung eine Spaltung des Fettes für notwendig zu halten, fort. Dies gilt aber nur für saugende Mäuschen, und ich glaube, daß man eventuell mit einer Änderung dieser Verhältnisse bei dem Nahrungswechsel rechnen kann. Wir haben unzweifelhaft festgestellt, daß mit dem Aufhören der Säuglingsperiode bei der Maus eine

Abdichtung des Epithels erfolgt, die z. B. das Eindringen von Tusche später verhindert. Es wäre denkbar, daß im Zusammenhange damit auch die Überführung emulsierten Fettes unmöglich wird. Ich will es mir versagen, naheliegende Spekulationen auszuspinnen. In der Säuglingsperiode lediglich Aufnahme arteigenen Fettes und anderer art-eigener Körper, später artfremde Nahrung usw. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß der Sinn dieses interessanten Permeabilitätswechsels, der für Tusche unzweifelhaft festgestellt, beim Fett in der angedeuteten Richtung zu suchen ist. Ich will noch darauf hinweisen (s. unten S. 190), daß bei jungen Tieren anscheinend die Fermente noch nicht in dem Maße abgesondert werden wie beim erwachsenen Tiere.

Das sehr interessante, in der Literatur meines Wissens bisher nicht erwähnte, bei Mäusesäuglingen aber konstante Vorkommen der großen im Epithel liegenden Tropfen, die emulgiertes Fett enthalten, ist in diesem Zusammenhange ganz gewiß von besonderem Interesse. Die Beobachtung deutet wohl darauf hin, daß im Inneren der Epithelzelle ein Wechsel vom emulgierten in einen gelösten Zustand in verhältnismäßig kurzer Zeit stattfinden kann und zeigt von neuem, wie kompliziert die Verhältnisse liegen. Die Beobachtung verdiente eine weitergehende und eingehendere Verfolgung als wir derselben bisher haben angedeihen lassen können.

Die über Glycogenvorkommen im Darmkanal gesammelten Erfahrungen sind von J. ARNOLD (1914) zusammengefaßt worden; da sich hier zu unseren Befunden keine Beziehungen ergeben, übergehe ich dieselben.

Von Interesse sind dagegen die nicht sehr zahlreichen Beobachtungen, die für Säugetierdärme über Einschlüsse vorliegen, die den von uns beschriebenen „Eiweißeinschlüssen“ offenbar entsprechen. R. HEIDENHAIN (1888) beschreibt am Darm von neugeborenen Hunden, die *bereits gesogen* hatten (S. 23) „innerhalb der Epithelzellen homogene tropfenartige Gebilde, die sich intensiv rotgefärbt haben“ (bei Biondi-Färbung). „Zahl und Größe derselben ist in den einzelnen Zellen sehr verschieden; wo sie sehr groß sind, liegt nur ein einzelner Körper, wo sie klein sind, eine ganze Gruppe in dem Protoplasma. Hier und da scheint es, als ob sie auch zwischen den Zellen vorkämen. Im Darmepithel des Foetus habe ich sie nicht gesehen. Nach der ersten Nahrungsaufnahme auftretend, sind sie am dritten und vierten Tage nach der Geburt noch vorhanden. Am zwölften Tage dagegen fehlen sie vollständig. Es scheint, daß sie eiweißhaltige Ausscheidungen aus dem Protoplasma darstellen, welche beim Beginne der Resorptionstätigkeit der Zellen auftreten, allmählich aber verschwinden. Bei einem neugeborenen Kaninchen habe ich sie vergeblich gesucht.“ Diese Beobachtung zeigt also, daß diese Einschlüsse, deren Beschreibung vollständig mit dem überein-

stimmt, was wir bei Mäusen gesehen haben, auch bei Hunden in der Säugeperiode vorkommen. Auch daß sie bei älteren Tieren verschwinden, ist sehr bezeichnend.

STICKEL (1910) beschreibt bei *menschlichen Säuglingen* auch mancherlei Strukturen, die dem zu entsprechen scheinen, was wir bei Mäuschen und Meerschweinchen gesehen haben. Bei einer 7-monatigen Frühgeburt enthielten zwei Drittel des Darmes Fett, im unteren Drittel fand sich in manchen Zellen ein schwärzlich-grünliches Pigment. Bei einem 6 Tage alten, stark ikterischen Kinde wird in den Epithelzellen beobachtet: „Die Zellen enthalten massenhaft hellgelbes Pigment in Gestalt von Schollen, Plättchen und Kügelchen. In manchen Zellen ist es so viel, daß die Granulierung dazwischen kaum zu erkennen ist. Die Granula sind von verschiedener Größe, kleinere und größere kommen vor . . .“ Bei einer Totgeburt: „Eine auffallend große Zahl von Zellen, *besonders in den unteren Darmabschnitten*, enthalten in unregelmäßigen Schollen ein hellgelbliches bis schwarzbräunliches Pigment, einzelne Zellen sind ganz davon erfüllt.“ Im ganzen bezogen sich STICKELS Beobachtungen naturgemäß nicht auf Kinder, die normal ernährt waren. Aber ich möchte glauben, daß wir es auch hier mit den charakteristischen Einschlüssen zu tun haben, deren Grundlage ein gelartiger Eiweißkörper zu sein scheint, der sich unter anderem auch mit dem Pigment (Bilirubin) imbibieren kann.

Zweifellos sind die Beziehungen zu dem, was man schon lange als *Mekoniumkörperchen* aus dem Darm älterer menschlicher Foeten kennt. Neuestens berichtet M. PARAT (1924) über einschlägige Beobachtungen. Mekonium ist der Darminhalt des Foetus, den man bis zum 6. Monat nur im Dünndarm, von da an bis zur Geburt auch im Dickdarm antrifft. Neben Epithelzellen, verschluckten Haaren usw. sind sein am meisten charakteristischer Bestandteil die von TARDIEU und ROBIN (1857) geschilderten Körperchen. „Ces granules ou grumeaux de matière colorante sont globuleux quelquefois, ovoides le plus souvent ou polyédriques à angles arrondis.“ AD. SCHMIDT (1903) sprach sich dafür aus, daß in diesen Körperchen eine eiweißartige Grundlage sich mit Gallenfarbstoff imprägniert habe. Die Mehrzahl der Autoren faßt das Mekonium als Excret auf. Dabei macht PARAT darauf aufmerksam, daß eine ganze Reihe von Fermenten im Dün- und Dickdarminhalt des Foetus aufgefunden sind. Der Gallenfluß setzt im 3. Embryonalmonat ein. Allerdings stimmen die Ergebnisse der Autoren nicht in allen Punkten überein.

Nun entdeckte I. E. SCHMIDT (1905) in der Dünndarmschleimhaut von Foeten aus dem 3.—7. Monat im Epithel Einschlüsse, die den Mekoniumkörperchen sehr ähnlich sind. Dieselben sind im Duodenum sehr spärlich, nehmen jedoch nach dem Coecum hin beträchtlich zu.

Im untersten Ileum liegen sie besonders an den Zottenspitzen allenthalben. Ebenso wie R. HEIDENHAIN (1888) findet SCHMIDT dieselben Einschlüsse bei jungen Hunden in der Saugeperiode. Der Autor bringt die Einschlüsse mit Resorptionsvorgängen in Verbindung. Bei menschlichen Foeten sind schon vom 4. Monat ab Schluckbewegungen beobachtet, das Fruchtwasser enthält 0,22 vH. Eiweiß, nach HOPPE-SEYLER 0,19 vH. Albumin. Inwieweit der Magen von menschlichen Foeten Pepsin und HCl enthält, ist noch nicht einheitlich beantwortet (die Verhältnisse bei Säuglingen s. unten S. 192). Für neugeborene Hunde liegen Angaben von GMELIN (1902, 1904) vor, nach denen hier bis zur 3. Woche normalerweise kein Pepsin abgeschieden wird. GMELIN glaubt, daß im Duodenum das Casein in Pepton umgewandelt wird. Erst mit der 3. Woche, wenn die histologische Ausdifferenzierung des Magendarmtractus einsetzt, kommt auch die für den erwachsenen Zustand typische Fermentproduktion in Gang. SCHMIDT hat sich zusammenfassend folgendes Bild von dem Vorgang gemacht (S. 35): „Während also der Beginn eiweißverdauender Substanzen in der Zeit, in der unser Prozeß einsetzt, scheinbar schon möglich, aber doch unsicher ist und wohl die Funktion noch keine vollständige darstellt beim menschlichen Foetus, liegen die Verhältnisse bei jungen Hunden entschieden noch ungünstiger. Wenn wir jedoch Rückschlüsse von Erwachsenen her machen dürften, so würde ja eine Resorption von Albumin unter Umständen auch ohne vorangegangene Zersetzung durch Verdauungsfermente möglich sein. — Jedenfalls wird die Tatsache, daß eine Resorption von seiten der Darmepithelien bereits beim Foetus stattfindet durch die gallige Färbung der eigentümlichen Epithelinschlüsse bewiesen. Es fragt sich nur noch, warum denn die von den Zellen aufgenommenen Massen nicht weiterverarbeitet und in das Blut abgegeben werden, sondern vielmehr in das Darmlumen wieder ausgestoßen werden. Die Erklärung dafür kann in den verschiedensten Momenten gesucht werden. Einmal ist es möglich, daß das Darmepithel noch nicht in völliger Funktionstüchtigkeit ausgebildet ist, seine Aufgabe besteht ja nicht nur in der Resorption, sondern auch in der Verarbeitung und Weitergabe des Aufgenommenen. Oder aber, es ist die Eiweißspannung, um es so kurz auszudrücken, des foetalen Blutes in der Darmschleimhaut so erheblich, daß eine weitere Aufnahme von Eiweißsubstanzen aus den Darmepithelien unmöglich wird; schließlich können auch die resorbierten Albumine des Fruchtwassers von vornherein oder infolge der Vermischung mit der Galle für eine weitere Verarbeitung untauglich gemacht werden. Wieweit etwa durch eine Ausscheidung von seiten der Epithelzelle die aufgenommene Masse noch verändert und dadurch erst zu großen Gebilden zusammengeballt wird, ist schwer zu entscheiden; ein solcher Vorgang aber ist wohl möglich.“

CH. H. HEUSER (1921) entdeckte die Epitheleinschlüsse bei *Opossum* nach der Einlagerung der Jungen in das Marsupium. PARAT wies dagegen darauf hin, daß die Einschlüsse bei Foeten der Maus, des Meerschweinchens, der Katze, des Hammels in keinem Moment der Embryonalentwicklung auftreten. Das Darmepithel dieser letztgenannten Embryonen gleicht auch nach seiner Mitochondrienstruktur demjenigen bei menschlichen Embryonen vor dem 3. Monat. Das Darmepithel bei menschlichen Foeten zwischen dem 3. und 7. Monat zeigt dagegen alle Anzeichen eines stark resorbierenden Epithels; PARAT konnte nachweisen, daß im unteren Dünndarm zum mindesten Phosphorverbindungen resorbiert werden und hält die Epitheleinschlüsse für ein Phosphorprotein. Vom 7. Monat an findet keine Resorption mehr statt; um diese Zeit soll nach R. FUSARI (1904) eine vollständige Epithelregeneration nach Abstoßung des alten stattfinden.

PARAT bezeichnet nach diesen Befunden das Mekonium des 3. bis 7. Foetalmonats als Embryotrophe und glaubt, daß der unterste Dünndarmabschnitt die größte Aktivität in der Resorption entfalte. Die Quelle der resorbierten Nahrungsstoffe müsse im Amnionwasser gesucht werden. Aufzuklären bleiben die Unterschiede im zeitlichen Auftreten solcher Eiweißresorption- und -speicherungsprozesse bei den verschiedenen Tierarten.

Wir stimmen den Ausführungen von M. PARAT im großen und ganzen zu, besonders auch darin, daß wir die Einschlüsse, die bei menschlichen Foeten gefunden werden, mit denjenigen bei Säuglingen verschiedener Tiere parallel setzen. Analog den Erfahrungen an der Maus möchten wir nur glauben, daß es sich nicht um eine spezifische Resorptionsfähigkeit des Ileums handelt, sondern daß im oberen Dünndarm andere Stoffe resorbiert werden, so daß die Eiweißkörper, die zur Bildung der mit Gallenfarbstoff imbibierten Epitheleinschlüsse führen, erst im unteren Dünndarm zur Resorption gelangen. Was die im Darminhalt enthaltenen Mekoniumkörperchen anlangt, so halten wir es für wahrscheinlich, daß dieselben aus den Epithelzellen ausgestoßen werden. Es scheint ja so zu sein, daß die Epithelzellen sich dieser Einschlüsse auf keine andere Weise entledigen können.

Wie die Dinge beim menschlichen Säugling liegen, scheint mir noch weiterer Untersuchungen bedürftig; die Angaben von STICKEL (s. S. 189) sprechen ja dafür, daß hier noch ähnliche Epitheleinschlüsse gefunden werden. Es wäre aber wichtig, auch die Verhältnisse zu kennen, die man etwa bei normal ernährten Säuglingen zu erwarten hat. Hierüber aber habe ich Beobachtungen nicht finden können.

MACALLUM (1924) macht Mitteilung von sehr eigenartigen Befunden, deren Bestätigung abzuwarten ist; er bringt in den Darm von Ratten und Meerschweinchen solche Mengen Eidotter, daß nicht alles von den

Verdauungsfermenten bewältigt werden kann und findet dann eigenartige Einschlüsse im Epithel, die die Zellen stark anschwellen lassen und schließlich durch Aufplatzen der Epithelzellen an den Zottenspitzen wieder ins Darmlumen entleert werden. Er hält diese Einschlüsse für unveränderte Substanzen des Eidotters, von denen ein Teil auch in die Lymphbahnen übertritt. Wenn sich die Deutung bestätigt, so möchte ich glauben, daß es sich hier um eine pathologische Erscheinung in dem Sinne handelt, daß eine Insuffizienz des Epithels zur Aufnahme unzeretzter Eiweißstoffe führt. Aber es wäre von Interesse, wenn diese Versuche fortgesetzt würden.

Ich kann an dieser Stelle nicht umhin, auf die Zusammenhänge hinzuweisen, die diese Befunde mit der Frage der Resorption genuiner Proteine aufweisen: wenn denselben nach der Darstellung von E. H. STARLING und L. PINKUSSEN (1924) für die Ernährung keine große Bedeutung beigemessen wird, so entsteht doch die Frage, ob eine so generelle Beurteilung der Frage berechtigt ist. Ganz besonders mahnen die Versuche und Erfahrungen von M. ASKOLI und L. VIGANO (1903) und GANGHOFER und I. LANGER (1897), hier recht große Unterschiede in bezug auf das Lebensalter anzunehmen. Die Autoren arbeiteten mit Hunden, Katzen, Kaninchen und Zickeln, und fanden, daß neugeborene Tiere fremde Proteine unverändert durch die Darmwand passieren lassen, während dies wenige Tage später nicht mehr möglich ist; wichtig ist, daß dieses Verhalten in den genannten Versuchen *fremden* Proteinen gegenüber besteht. Es ist daran zu denken, daß das Darmepithel hier vielleicht ein analoges Verhalten zeigt, wie in unseren Tuscheversuchen, wo wir ja ebenfalls mit einer unphysiologischen Substanz gearbeitet haben. Bei der hohen Spezifität, die gerade die Eiweißkörper verschiedener Arten besitzen, angesichts ferner der Tatsache, daß unverändert resorbiertes körperfremdes Protein in der Blutbahn eine Präzipitinbildung hervorruft, muß man fremdes Protein im Säuglingsdarm unbedingt als unphysiologische Substanz auffassen. Ich halte es durchaus für denkbar, daß das eigene Milchalbumin noch längere Zeit hindurch wenigstens teilweise, ungespalten resorbiert wird.

Diese Fragen führen tief in die Probleme der *Säuglingsernährung* hinein, die ausgedehnt zu behandeln mir unmöglich ist. Ich möchte da nur auf wenige Punkte hinweisen. Nach sehr zahlreichen Beobachtungen ist beim Säugling sowohl im Speichel wie im Magen der Fermentgehalt geringer als beim Erwachsenen. Im Speichel ist Ptyalin in geringer Menge wenigstens 1 1/2 Monate vor der Geburtsreife nachweisbar. Seine Konzentration nimmt im Verlaufe des ersten Jahres dauernd zu, um am Ende des ersten Jahres die Höhe des Erwachsenen zu erreichen (NICORY 1922). Ähnlich äußern sich DAVIDSOHN und HYMANSSON (1923). Bezüglich der Magensecrete und ihrer Wirkung kommt SCHEUNERT

(1924) (dort Literatur) zu folgendem Ergebnis (S. 123): „Zusammengefaßt ist für die physiologische Eiweißverdauung im Säuglingsmagen zu sagen, daß sowohl *bei natürlicher wie künstlicher Ernährung eine nennenswerte Pepsinverdauung in den ersten Lebensmonaten nicht abläuft.*“ Bezeichnend ist die oft gemachte Beobachtung, daß die freien HCl-Werte im Magensaft ebenfalls erst im Verlaufe des ersten Lebensjahres allmählich ausgebildet werden (J. CHIEVITZ 1920 u. a.). GYÖERGY (1922) bringt allerdings die geringe Acidität des Säuglingsmageninhaltes mit dem niedrigen isoelektrischen Punkte (pH. = 4,6) des Caseins in Verbindung. Immerhin ist doch die Angabe von R. PEWNY (1921), daß bei Säuglingen, denen man Erwachsenenkost eingibt, die HCl- und Pepsinwerte ansteigen, und daß dieser Anstieg länger anhält, auch wenn wieder normale Säuglingskost verabreicht wird. Ich glaube doch, daß hier schon zahlreiche Ansätze vorliegen, um die Vermutung zu rechtfertigen, daß der Säuglingsmagen-Darmkanal noch recht anders arbeitet als derjenige des Erwachsenen.

Ich möchte die Frage aufwerfen, ob der grundsätzliche Unterschied nicht darin zu sehen ist, daß *normalerweise* dem Säuglingsdarm eine nur aus *arteigenen* Stoffen zusammengesetzte Kost, die Muttermilch, zur Verarbeitung angeboten wird. Diese Kost bedarf einer ganz anderen, vermutlich viel weniger eingreifenden Verarbeitung als die Fremdkost nach Abschluß der Säuglingsperiode. Die Fermentarmut der Säfte am Beginn der Säuglingsperiode wird damit ohne weiteres verständlich. Tatsächlich ließe sich damit die gesteigerte Aufnahmefähigkeit des Epithels erklären, die sich Fremdstoffen gegenüber sowohl wie auch genuinen Eiweißstoffen gegenüber manifestiert und die z. B. in dem Auftreten der Eiweißeinschlüsse in den Epithelzellen zum Ausdruck kommt, die dann ihrerseits wieder durch die Anfärbung mit Gallenfarbstoff und Trypanblau die Aufnahme auch dieser Stoffe erweisen.

Über die Frage, ob die Eiweißstoffe im Säuglingsdarm in Peptone zerlegt werden, wie dies beim Erwachsenen der Fall zu sein scheint, kann ich aus der Literatur kein klares Bild gewinnen. Man vergleiche die neueste Darstellung bei SCHEUNERT (1924).

Meiner Meinung nach ist es nach unseren Versuchen sehr wohl denkbar, daß sich der Säuglingsdarm arteigener Ernährung gegenüber auch in dieser Beziehung ganz anders verhält als bei fremder Ernährung. Man muß annehmen, daß jede fremde Ernährung für den Darm infolge der dem erwachsenen Zustand fremden gesteigerten Importfähigkeit der Epithelzellen eine schwere Beeinträchtigung darstellt, auf die sich der Darm erst einstellen muß. Diese Einstellung scheint allerdings im Bereiche des Möglichen zu liegen, was zweifellos eine recht bemerkenswerte Erkenntnis vorbereitet, die wir heute allerdings im einzelnen noch nicht verfolgen können.

### 5. Zusammenfassende Sätze und Schluß.

1. Der Darm normal ernährter Mäusesäuglinge resorbiert im obersten Teile Fett, daran anschließend Eiweiß; von dem letzteren werden Teile in Einschlüssen des Epithels gespeichert, die sich teilweise mit Gallenfarbstoff imbibieren. Hiervon rührt eine makroskopisch sichtbare Gelbfärbung her, die in der Mitte des Darmes maximal ist und nach unten zu abnimmt. In der Fettzone lassen sich intraepithelial teilweise sehr große fettsäurehaltige Fetteinschlüsse nachweisen, ferner große Vacuolen mit einem in Molecularbewegung befindlichen Inhalt (Fetttröpfchenemulsion).

2. Im Hungerdarm erstreckt sich die Gelbfärbung auch über die Fettzone, weil die letztere aus Mangel an Nahrungszufuhr ausfällt (Verschiebung der Zonen).

3. Die Darmwand neugeborener Mäuse besitzt noch keine Crypten und eine sehr schwache Muskulatur; die Crypten sind als funktionsfähig erst bei 18—20 Tage alten Mäusen anzusehen. Im Gegensatz dazu ist bei neugeborenen Meerschweinchen eine volle Ausbildung aller Elemente der Darmwand anzutreffen. Neugeborene Mäuse werden bis zum 15.—16. Tage *nur* mit Muttermilch ernährt, Meerschweinchen fressen dagegen schon von der Geburt ab auch andere Nahrung.

4. Durch parenterale Trypanblaubehandlung des Muttertieres und dadurch hervorgerufene Blaufärbung der Milch gelingt es, eine Anfärbung der „Eiweißeingänge“ innerhalb der Epithelzellen zu erzielen. Dabei tritt das Trypanblau im mittleren Dünndarm an die Stelle des Gallenfarbstoffes, der seinerseits weiter caudal resorbiert wird und dort befindliche Einschlüsse färbt.

5. Das gleiche Bild läßt sich rascher erzeugen, wenn man unmittelbar in den Säuglingsdarm 1 proz. Trypanblau bringt; in diesem Falle färbt sich der ganze Körper ziemlich schnell bläulich an.

6. In den Stromazellen ist keine Speicherung bei enteraler Zufuhr festzustellen; in den Zotten des Meerschweinchendarmes liegende „Macrophagen“ färben sich dagegen durch resorbierten Farbstoff an.

7. Erwachsene Tiere resorbieren und speichern Trypanblau ebenfalls im Epithel, aber in geringerem Maße als Säuglinge.

8. Säuglinge resorbieren in das Epithel Tusche, Erwachsene nicht. Die feinsten Tuscheteilchen werden zu größeren Einschlüssen konzentriert, die späterhin offenbar wieder ausgestoßen werden.

9. Die Tuscheaufnahme ist nicht als Phagocytose zu bezeichnen, sondern ist vielmehr ein Anzeichen dafür, daß der Säuglingsdarm noch einen weniger „dichten“ Cuticularsaum besitzt als der erwachsene Darm.

10. Daß die größere Durchlässigkeit des Epithels möglicherweise mit der Aufnahme arteigener Nahrung in Zusammenhang zu bringen ist, wird ebenso wie die Möglichkeit einer Aufnahme unzerlegter Eiweißkörper diskutiert. Auf die Notwendigkeit, den speziellen Eigentümlichkeiten der Säuglingsverdauung und den bei verschiedenen Tierarten vorkommenden Unterschieden Beachtung zu schenken, wird hingewiesen.

11. Eine Speicherung verfütterten Farbstoffes im Zottenstroma läßt sich erzielen, wenn man gleichzeitig parenteral Lithioncarmin eingibt. Es scheint, daß eine gewisse „Kolloidkonzentration“ auf der Blutseite notwendig ist, um die geringen, jeweils resorbierten, Farbstoffmengen im Bindegewebe des Resorptionsortes anzureichern.

12. Die Macrophagen des Meerschweinchendarmes enthalten Einschlüsse, die manchmal gelb gefärbt, manchmal eisenhaltig sind. Diese Einschlüsse färben sich auch mit resorbiertem Trypanblau an; es wird dargelegt, daß die Einschlüsse sowohl wie ihre Imbibition mit Pigmenten resorptiven Ursprunges sind, und daß dieselben nichts mit örtlichem Blutabbau zu tun zu haben brauchen.

13. Nach parenteraler Farbstoffzufuhr ergießt sich, wahrscheinlich aus verschiedenen Quellen (Leber, Magen, Pancreas), Farbstoff in den Darm. Im Jejunum und Ileum wird kein Farbstoff ausgeschieden, ebensowenig wie im Dickdarm. Dagegen beteiligt sich die ganze Oberfläche des Darmkanals an der Rückresorption des Farbstoffes. Hierbei wird allenthalben in den Epithelzellen Farbstoff in der üblichen, vacuolären Form, mit nachfolgender Ausflockung, gespeichert. Das Zustandekommen der Speicherung ist etappenweise verfolgt worden und zeigt, daß dieselbe nur resorptiven Ursprunges sein kann.

14. Die Stromaspeicherung ist an den Stellen intensiver, an denen mehr Farbstoff resorbiert wird (Duodenum, Ileum, Coecum). Die Unterschiede prägen sich erst bei der „Hochtreibung“ der Färbung deutlich aus.

15. Bei Säuglingen ist der Effekt der parenteralen Zufuhr in der Darmspeicherung unvergleichlich viel geringer als beim Erwachsenen. Dies wird auf eine geringere Absonderung von Verdauungssäften beim Säugling, und damit auf eine geringere Farbstofftranssudation in den Darm zurückgeführt.

16. Die gleichartige Reaktion von Zellsystemen, die unter gleichartigen Bedingungen stehen, wird an Hand verschiedener Beispiele demonstriert. Die Macrophagen werden als Formen dargestellt, die den Höhepunkt der Vitalität überschritten haben; die aktive Form der Gewebszelle ist der plasmodiale Verband.

17. Die Permeabilitätsbedingungen des Darmepithels werden erörtert; es kann keine Rede davon sein, daß lipoidlösliche Stoffe intra-, nicht lipoidlösliche Stoffe dagegen nur intercellulär resorbiert werden. Vielmehr geht die Resorption sämtlicher Stoffe durch die Epithelzellen selbst. Dabei wird der Eintritt der Stoffe durch die Eigenschaften des Saumes geregelt, der Teilchen jenseits einer gewissen Größendimension den Eintritt verwehrt.

18. Die den Trypanblaufunden in vielfacher Beziehung sehr ähnlichen Erfahrungen mit Eisenverbindungen, sowie die Pigmentfragen werden kurz in Beziehung zu den eigenen Ergebnissen gebracht.

19. Die cytologischen Veränderungen der Darmwand während der Resorption werden nur kurz gestreift; die vitalfärbbaren Einschlüsse haben mit Plastosomen nichts gemein.

20. Es wird dargelegt, daß die Befunde an den Säuglingen durchaus die Möglichkeit ergeben, daß ein großer Teil des Fettes unverseift resorbiert werden kann. Das dürfte allerdings vorerst nur für den Mäusesäuglingsdarm gelten, der ebenso wie derjenige junger Meerschweinchen instande ist, Tusche im Epithel zu speichern.

21. Für die Aufnahme ungespaltener Eiweißkörper sprechen die beschriebenen Einschlüsse. Die Natur dieser Gebilde, sowie ihre Verwandtschaft mit ähnlichen Befunden bei anderen saugenden Tieren, sowie den Mekoniumkörperchen des menschlichen Foetus wird erörtert.

Wir sind am Schluß. Unsere Ergebnisse haben in der Hauptsache einige Aufschlüsse gebracht über recht erhebliche Unterschiede zwischen der Periode der Säuglingsernährung und derjenigen einer selbständigen Nahrungsverwertung des vom Muttertier unabhängigen Organismus. Waren für viele Einzelheiten unserer Befunde analoge Mitteilungen in der Literatur vorhanden, so gestattete doch die von uns angewandte Methodik viele Dinge im Zusammenhang zu behandeln, die früher nebeneinander beziehungslos bekannt waren. Es liegt, eine systematische Anwendung vorausgesetzt, in der Methode, saure Farbstoffe auf ihren Wegen zu verfolgen, ein Mittel vor, um die *Wege* des allgemeinen Stofftransportes zu demonstrieren. Wie wir stets betont haben, kann es sich aber auch nur darum handeln. In diesem Sinne wollen wir auch unsere Bemerkungen über die Permeabilität aufgefaßt wissen. Das Fremdstoffexperiment kann uns nur sozusagen den Bau und die Eigenschaften des Instrumentes erläutern, auf dem nun die tausendfältigen Erscheinungen ablaufen können, die reguliert durch Temperatur, H-Ionenkonzentration, Elektrolyte, Nerveneinfluß usw. usw. den Lebenszustand charakterisieren. Neben der Betrachtung der einzelnen an der Zusammensetzung der Darmwand beteiligten Elemente ist aber die Berücksichtigung des ganzen Apparates als physiologischer Einheit unerläßlich.

Auch hierin leistet das Farbstoffexperiment Wertvolles. Möge es weiteren Arbeiten gelingen, das lückenhafte Bild zu ergänzen und zu beleben, das wir heute in vielem nur andeuten konnten.

### Literaturverzeichnis.

- Altmann, R. (1894): Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 2. Aufl. Veit & Co. — Arnold, J. (1904): Weitere Beispiele granulärer Fettsynthese. Anat. Anz. **24**. — Ders. (1914): Über Plasmastrukturen. Jena. — Aschoff, L. (1921): Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 6. Aufl. Jena. — Ders. (1924): Das reticulo-endotheliale System. Ergebn. d. inn. Med. **26**, 1. — Ascoli, M. und Vigano, L. (1903): Zur Kenntnis der Resorption der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie **39**, 283. — Asher, L. (1908): Das Verhalten des Darmepithels bei verschiedenen funktionellen Zuständen. Zeitschr. f. Biol. **51**. — v. Basch, S. (1870): Die ersten Chyluswege und die Fettresorption. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. II **62**, 617. — Basler, A. (1909): Beiträge zur Kenntnis der Bewegungsvorgänge des Blinddarmhalmes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 251—276. — Bethe, A. (1916): Gewebspermeabilität und H-Ionenkonzentration. Wien. med. Wochenschr. Nr. 14. — Bidder, F. u. Schmidt, C. (1852): Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. — Braus, H. (1924): Lehrbuch der Anatomie **2**. — Brugsch, Th. u. Irger (1923): Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle, ein Beitrag zur Physiologie des Eisenstoffwechsels und zur Physiologie der Galle. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **38**, 362. — Brulé, M. (1920): Recherches expérimentales sur la persistance de la stercobiline malgré l'obstruction du canal cholédoque. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 1390. — Champy, A. (1911): Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et sécrétion. Arch. d'anat. microscop. **13**. — Chievitz, J. (1920): Salzsäurereaktion bei Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ugeskrift f. laeger Jg. **82**, 1521 (dänisch, vgl. Ber. Physiol. **7**, 506). — Croner, W. (1909): Versuche über Resorption von Fetten im Dünndarm. Biochem. Zeitschr. **23**, 97. — Davidsohn, H. u. Hymanson, A. (1923): Untersuchungen über den Säuglingsspeichel. Zeitschr. f. Kinderheilk. **35**, 10. — Demjanenko (1909): Das Verhalten des Darmepithels bei verschiedenen funktionellen Zuständen. Zeitschr. f. Biol. **52**. — Eberhard, R. F. (1847): Versuche über den Übergang fester Stoffe von Darm und Haut aus in die Säftemasse des Körpers. Inaug.-Diss. Zürich. — Eisler, B. (1924): Über die Farbstoffspeicherung im Ovarium der weißen Maus in verschiedenen Alterszuständen. Zeitschr. f. Zellen- u. Gewebelehre **1**. — Exner, J. (1901): Bemerkungen zu vorstehender Abhandlung von Dr. L. HOFBAUER: „Über die Resorption künstlich gefärbter Fette“. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **84**, 628. — Finkelstein, R. (1923): Zur Frage der Farbstoffausscheidung durch den Magen. Arch. f. Verdauungskrankh. **30**, 299. — Fusari, R. (1904): Arch. ital. de biol. **42** (zit. n. PARAT 1924). — Ganghofer u. Langer, J. (1904): Über die Resorption genuiner Eiweißkörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. Münch. med. Wochenschr. **2**, 1497. — Guchiro (1923): Zur Frage der Farbstoffausscheidung durch das Pankreas. Arch. f. Verdauungskrankh. **30**, 302. — Gmelin, W. (1902): Untersuchungen über die Magenverdauung neugeborener Hunde. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 591—615. — Ders. (1904): Zur Magensaftsekretion neugeborener Hunde. Ebenda **103**, 618. — Goldman, E. (1909): Die äußere und innere Sekretion des gesunden

Organismus im Lichte der „vitalen“ Färbung. Tübingen. — Ders. (1912): Die äußere und innere Sekretien des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen Färbung“. Tübingen. — Ders. (1913): Die Verdauungsvorgänge im Lichte der vitalen Färbung. Verhandl. d. dtsh. Kongr. f. inn. Med. — György, P. (1922): Beitrag zur Frage der Azidität im Säuglingsmagen. Arch. f. Kinderheilk. **72**, 1. — de Haan, J. u. Bakker, A. (1923): Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 125. — Ders. (1923): Die Speicherung saurer Vitalfarbstoffe in den Zellen mit Beziehung auf die Probleme der Phagozytose und der Zellpermeabilität. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **201**, 393—401. — Hall, W. S. (1896): Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. Arch. f. Anat. u. Physiol. **49**—84. — Heidenhain, M. (1899): Über die Struktur der Darmepithelzellen. Arch. f. mikroskop. Anat. **54**. — Ders. (1907, 1911): Plasma und Zelle. Jena. — Heidenhain, R. (1888): Beitrag zur Histologie und Physiologie des Dünndarms. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **43**, Suppl. — Heuser, Ch. H.: (1921): Americ. Journ. of anat. (zit. n. M. PARAT). — Herbst, G. (1844): Das Lymphgefäßsystem und seine Verrichtungen. Göttingen. — Hoerber, R. (1901): Über die Resorption im Darm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**. — Ders. (1924): Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 5. Aufl. Leipzig. — Hofbauer, L. (1900): Kann Fett unverseift resorbiert werden? Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **81**, 263. — Ders. (1901): Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. Ebenda **84**, 619. — Hollaender (1857): Quaestiones de corpusculorum solutorum e tractu intestinali in vasa sanguifera transita. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **11**, 100. — Hoppe-Seyler (1893): Physiologische Chemie. 6. Aufl. — Hueck, W. (1905): Beiträge zur Frage über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Rostock. — Ders. (1922): Die pathologische Pigmentierung. In: KREHL-MARCHANDS Handb. d. allg. Pathol. III, **2**, 298. — Katzenellenbogen, M. (1906): Der Einfluß der Diffusibilität und der Lipoidlöslichkeit auf die Geschwindigkeit der Darmresorption. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **114**, 522. — Kischensky (1901): Zur Frage über die Fettresorption im Darmrohr. Zieglers Beitr. **32**, 197. — Kiyono (1914): Die vitale Karminspeicherung. Jena. — Krause, R. (1901): Beiträge zur Histologie der Speicheldrüsen. Arch. mikroskop. Anat. **59**, 407. — Krehl, L. (1890): Ein Beitrag zur Fettresorption. Arch. f. Anat. u. Physiol. **97**. — Kuzuya, S. (1923): Über die Resorptionstätigkeit des Oesophagus. Journ. of exp. med. **1**, 75. — Kuczinsky, M. H. (1922): Edwin Goldmans Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 185. — Landau, M. (1913): Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Ber. d. naturforsch. Ges. zu Freiburg **20**. — Lipsky, A. (1893): Über die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Dorpat. — List, Th. (1902): Die Mytiliden des Golfes von Neapel. Fauna u. Flora d. Golfes v. Neapel **27**. — Macallam, A. B.: On the absorption of organic colloids by the intestinal mucosa. Journ. of biol. chem. **59**, XVII—XVIII. — Maxineow, A.: — Moleschott u. Maefels (1854): Der Übergang kleiner fester Teilchen aus dem Darmkanal in den Milchsaft und das Blut. Wien. med. Wochenschr. **4**, 817—822. — v. Möllendorff, W. (1913): Über Vitalfärbung der Granula in den Schleimzellen des Säugerdarmes. Verhandl. d. anat. Ges. zu Greifswald **117**—123. — Ders. (1915): Die Dispersität der Farbstoffe, ihre Beziehungen zu Ausscheidung und Speicherung in der Niere. Anat. Hefte **53**, 87—323. — Ders. (1916): Die Ausscheidung von sauren Farbstoffen durch die Leber. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **17**, 125—145. — Ders. (1916): Die Speicherung saurer Farben im Tierkörper, ein physikalischer Vorgang. Kolloid-Zeitschr. **18**, 81—90. — Ders. (1918): Zur Morphologie der vitalen

Granulafärbung. Arch. f. mikroskop. Anat. **90**, 463—502. — Ders. (1918): Die Bedeutung von sauren Kolloiden und Lipoiden für die vitale Farbstoffbindung in den Zellen. Ebenda **90**, 503—542. — Ders. (1920): Vitale Färbungen an tierischen Zellen. *Ergebn. d. Physiol.* **18**, 141—306. — Ders. (1922): Zur Histophysiologie der Niere . . . *Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **24**, 276—292. — Ders. (1924, 1): Über die Anteilnahme des Darmepithels an der Verarbeitung enteral und parenteral zugeführter saurer Farbstoffe. *Münch. med. Wochenschr.* 569—572. — Ders. (1924, 2): Über die Verarbeitung kolloider saurer Farbstoffe durch das Darmepithel. *Verhandl. d. anat. Ges.* 30—35. — Ders. (1924, 3): Farbenanalytische Untersuchung der Zelle. In: *Handb. d. Biochemie v. OPPENHEIMER*. 2. Aufl. **2**, 274—314. — v. Möllendorff, W. u. M. (1924): Untersuchungen zur Theorie der Färbung fixierter Präparate. III. *Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **25**, 1—66. — Nicory, Cl. (1922): Salivary secretion in infants. *Biochem. journ.* **16**, 387—389 (*Ber. Phys.* **15**, 246). — Noll, A. (1910): Chemische und mikroskopische Untersuchungen über den Fetttransport durch die Darmwand. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **136**, 208—247. — Oesterlen, F. (1846): Über Eintritt von Kohle und anderen unlöslichen Stoffen vom Darmkanal aus in die Blutmasse. *Zeitschr. f. rat. Med.* **5**, 689—692. — Oppel, A. (1897): *Lehrbuch der vergl. mikroskopischen Anatomie*. II. Schlund und Darm. — Ders. (1906): Verdauungsapparat. Ref. in: MERKEL-BONNETS *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* — Parat, M. (1924): Le méconium est-il un déchet? *Bull. d'hist. appl.* **1**, 269—278. — Pari, A. (1910): Über die Verwendbarkeit vitaler Karmininjektionen. *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.* **4**. — Paschkis, K. (1924): Zur Biologie des reticulo-endothelialen Apparates. I. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **43**, 175. — Peter, K. (1924): Zur Histophysiologie der Amphibienniere. *Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **73**, 145. — Powny, R. (1921): Zur Kenntnis der Verdauungsvorgänge im Säuglingsmagen. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **21**, 548—562. — Pflüger, F. W. (1900): Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **81**, 375—380. — Pinkussen, L.-Starling, E. H. (1924): Die Resorption vom Verdauungskanal aus. *Handb. d. Biochemie v. OPPENHEIMER*. 2. Aufl. **5**, 217. — Policard, A. (1910): Faits et hypothèse concernant la physiologie de la cellule intestinale. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **68**, 8—10. — Ribbert, H. (1904): Die Abscheidung intravenös injizierten gelösten Karmins in den Geweben. *Zeitschr. f. allgem. Physiol.* **4**, 201—214. — Roger, H. et Binet, L. (1921): Sur l'excrétion intestinale du pigment biliaire après occlusion du canal cholédoque. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **84**, 485 (*Ber.* **7**, 508). — Rohde, K. (1917): Untersuchungen über den Einfluß der freien H-Ionen im Innern lebender Zellen auf den Vorgang der vitalen Färbung. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **168**, 411—434. — Samojloff (1891): Über das Schicksal des Eisens im tierischen Organismus. *Inaug.-Diss. Dorpat*. — Saxl, P. u. Scherf, D. (1922): Über Ausscheidung von Farbstoffen durch den Magensaft und durch die Galle. *Wien. klin. Wochenschr.* **35**, 128. — Scheunert, A. (1924): Verdauung der Wirbeltiere. *Handb. d. Biochemie v. OPPENHEIMER*. 2. Aufl. **5**, 56. — Schmidt, A. (1903): Die Faeces der Menschen. — Schmidt, G. (1906): Über die Resorption von Methylenblau durch das Darmepithel. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **113**, 512. — Schmidt, J. E. (1905): Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. *Arch. f. mikroskop. Anat.* **66**, 12—40. — Schulemann, W. (1917): Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. *Biochem. Zeitschr.* **80**, 1—142. — Stüchel, M. (1910):

Untersuchungen menschlicher Neugeborener über das Verhalten des Darmepithels bei verschiedenen funktionellen Zuständen. Arch. f. Gynäkol. **92**, 607. — **Tardieu et Robin** (1857): Ann. d'hyg. et de méd. lég. (zit. n. **PARAT 24**). — **v. Thanhoffer, L.** (1874): Beiträge zur Fettresorption und histologischen Struktur der Dünndarmzotten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 391. — **Vetter, H.** (1922): Über Gewebekulturen und Vitalfärbung. Inaug.-Diss. Zürich. — **Vonk, H. J.** (1924): Verdauungspheagozytose bei den Austern. Zeitschr. f. vergl. Physiol. **1**, 607—623. — **Wiedersheim, R.** (1883): Über die mechanische Aufnahme der Nahrungsmittel in der Darmschleimhaut, Festschr. d. 56. Vers. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte, gew. v. d. naturforsch. Ges. zu Freiburg i. Br. — **Wüttig, H.** (1905): Experimentelle Untersuchungen über Fettaufnahme und Fettablagerungen. Zieglers Beitr. **37**, 378—410. — **Zillinberg-Paul, O.** (1909): Fortgesetzte Untersuchungen über die Verhältnisse des Darmepithels bei verschiedenen funktionellen Zuständen. Zeitschr. f. Biol. **52**.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel III u. IV.

- Abb. 1. Magen-Darmkanal einer 4 Tage alten normalen Maus. Beachte die Lage der gelben Zone.  $\frac{5}{6}$  nat. Gr.
- Abb. 2. Magen-Darmkanal einer 5 Tage alten Maus, die 24 Stunden vor der Tötung gehungert hat. Beachte im Vergleich zu Abb. 1 die Zone maximaler Gelbfärbung.  $\frac{5}{6}$  nat. Gr.
- Abb. 3. Zottenspitze aus dem Duodenum, frisch in Ringer. 4—5 Tage alte Maus, die 2 Tage vor der Tötung 0,025 ccm Trypanblaulösung subcutan erhielt. Große Fetteinschlüsse in der Zottenspitze, etwas weiter basalwärts Trypanblaeinschlüsse. Zeiss Apochr. Imm. 2 mm, Ko.Ok. 4, Vergr. 1000fach.
- Abb. 4. Zottenspitze aus dem kaudalen Teil der Fettzone. 4—5 Tage alte Maus (127 b. Protok. s. S. 137) nach 3tägigem Saugen blauer Milch. Das Epithel enthält an dieser Stelle große inhomogene Tropfen mit wimmelnder Bewegung des Inhaltes; dazwischen ganz hellblau angefarbte „Eiweißeinschlüsse“. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4, Vergr. 1000fach.
- Abb. 5. Zottenspitze aus dem mittleren Teil des Dünndarms, frisch in Ringer. 3 Tage alte Maus. Die Einschlüsse lassen stets eine schmale Zone unter dem Saum frei. Zeiss Ap. Imm. 2 mm, Ko.Ok. 4, Vergr. 1000fach.
- Abb. 6. Zottenspitze aus dem unteren Teil des Dünndarms (K. 81 a), 3 Tage alte Maus nach zweitägiger Zufuhr blauer Muttermilch. Gelbe, grüne und blaue Einschlüsse im Epithel. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4, Vergr. 1000fach.
- Abb. 7. Zottenspitze aus der „blauen Zone“ des Dünndarms (K. 85), 6 Tage alte Maus, nach 5tägiger Zufuhr blauer Muttermilch, frisch in Ringer. Zahlreiche blau, blaugrün und vereinzelt gelb gefärbte „Eiweißeinschlüsse“ im Epithel. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4, Vergr. 1000fach.
- Abb. 8. Das gleiche Objekt wie Abb. 7 im Schnitt nach Färbung mit Bismarckbraun; nach der Zottenspitze zu Schrägschnitte durch Epithelzellen, beachte links die supranucleäre Lage der Einschlüsse. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4, Vergr. 1000fach.

- Abb. 9. Das gleiche Objekt wie Abb. 7 und 8, im Schnitt nach E.P.M.S.Mbl-Färbung; Zottenquerschnitt. Die größeren und kleineren tiefgelegenen Einschlüsse sind mit Eosin (wie die Nucleolen), die mehr dem Saum genäherten blau gefärbt: Dichtigkeitszunahme der tiefer rückenden Einschlüsse. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 10. Zottenspitze vom mittleren (maximal blau gefärbten) Teil des Dünndarms, 7—8 Tage alte Maus, nach 6—7tägiger Zufuhr von blauer Muttermilch, frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 11. Magen-Darmkanal einer 10 Tage alten Maus nach 8tägiger Zufuhr von blauer Muttermilch.  $\frac{5}{6}$  nat. Gr.
- Abb. 12. Übersicht über die Farbverteilung in der „Blauzone“, vom gleichen Tier wie Abb. 11. Beachte die Gleichmäßigkeit und die Bevorzugung der Zottenspitzen, frisch in Ringer gez. (B. SCHLICHTING). Zeiss Apochr. 16 mm, Ko.Ok. 4.
- Abb. 13. Zottenspitze aus der „Gelbzone“ des Dünndarms, 15 Tage alte Maus, nach 2tägiger Zufuhr von blauer Muttermilch, frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 14. Zottenspitze aus den oberen Teilen die „Blauzone“ im Dünndarm, 17—18 Tage alte Maus (Prot. K. 127 g), frisch in Ringer gez. Beachte die großen farblosen Vacuolen, hier homogen, dazwischen kleinere, schwach gefärbte „Eiweißeinschlüsse“ von unregelmäßiger Form. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 15. Zottenspitze aus den caudalen Teilen des Darms, 17—18 Tage alte Maus (Protok. K. 127 g), frisch in Ringer gez. Beachte die Verklumpung der gefärbten Einschlüsse. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 16. Aus einer Zotte des mittleren Dünndarms bei einem 3 Tage alten Meerschweinchen (Me 9) nach ausgiebiger Trypanblauerfütterung, frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach. Beachte die Anfärbung der Macrophageneinschlüsse, ferner die hier auffallend kleinen Einschlüsse im Epithel.
- Abb. 17. Zottenspitze aus dem untersten Dünndarmabschnitt einer 2—3 Tage alten, mit Tusche gefütterten Maus (K. 179). Die großen Blasen sind vacuoläre Einschlüsse; die Tuschekörnchen haben sich um kleine „Eiweißeinschlüsse“ gruppiert. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 18. Schnitt durch eine Zotte des Dünndarms, 2—3 Tage alte Maus (K. 179). Tuschespeicherung im Epithel. Färbung nach v. GIESON. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 19. Zottenspitze aus dem untersten Dünndarm einer 10 Tage alten, fünfmal mit Tusche gefütterten Maus (K. 181); die Speicherung ist sehr unregelmäßig und verhältnismäßig schwach. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 20. Schrägschnitt durch eine Zotte von K. 181 (vgl. Abb. 19), nur vereinzelte Tuscheklumpen in großen Vacuolen eingeschlossen. Färbung nach v. GIESON. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 21. Stück einer Zottenspitze aus dem untersten Dünndarm einer 44 Tage alten, 7 Tage lang mit Blaufutter gefütterten Maus, frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 22. Epithel und Zottenstroma aus den unteren Dünndarmabschnitt einer erwachsenen Maus (K. 131). (Behandlung s. Protokoll S. 153.) Beachte

die Mischspeicherung im Zottenstroma, frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.

- Abb. 23. Zotte aus den untersten Teilen des Dünndarms von K. 124 (s. Protokoll S. 153). Beachte die Unregelmäßigkeit der gefärbten Epithel-einschlüsse, frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 24. Zotte aus dem mittleren Teil des Dünndarms (K. 117) einer 6 Tage alten Maus. Beachte die Fetttropfen (unterster Teil der Fettersorptionszone), dazwischen ungefärbte und gallig verfärbte „Eiweißeinschlüsse“. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 25. Zotte aus dem mittleren Teil des Dünndarms einer 23 Tage alten, viermal parenteral mit Trypanblau behandelten Maus (K. 154). Beachte die gleichmäßige Epithelspeicherung mit „ausgeflockten“ Farbstoffeinschlüssen. Einzelne: eine stärker vergrößerte Zelle mit ausgeflocktem Einschluß. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 26. Aus dem Zottenepithel einer 33 Tage alten, viermal parenteral mit Trypanblau behandelten Maus; Fixation: Formalin 20 proz., Färbung: E.P.M.S.Mbl. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 27. Aus dem Zottenepithel des untersten Dünndarmabschnittes einer Maus, 15 Stunden nach parenteraler Trypanblauinjektion. Beachte die feinkörnig geflockte Speicherungsform. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 28. Durchschnitt einer Zotte aus dem Dünndarm einer 52 Tage alten Maus, nach 3 subcutanen Trypanblauinjektionen; Fixation: Formalin 20 proz., Färbung nach v. GIESON. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 29. Aus dem Schnitt durch eine Dünndarmzotte eines 3 Monate alten Kaninchens, nach dreimaliger subcutaner Trypanblauinjektion. Fixation: Formalin 20 proz., Färbung: Bismarckbraun. Beachte die basale Lage der Epithel-einschlüsse und die Ausstoßung von kernwandhyperchromatischen Epithelzellen. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 30. Zottenepithel aus dem mittleren Dünndarm von K. 139 (s. Protokoll). Beachte die Anordnung der gefärbten Einschlüsse, die durch die großen ungefärbten Vacuolen bedingt wird. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.
- Abb. 31. Aus dem unteren Dünndarm von K. 141 (s. Protokoll). Beachte die sehr unregelmäßige Form und Färbung der gefärbten Einschlüsse. Frisch in Ringer gez. Zeiss Apochr. 2 mm, Ko.Ok. 4. Vergr. 1000fach.