

Momente könnten durch Ueberanstrengung, durch die Gegenwart von Verletzungen der Magenschleimhaut, durch Unregelmässigkeiten im Verdauungsprozesse bedingt sein, und es wird wohl nicht zu gewagt sein, an dieser Stelle auf die, durch massige Auswanderung des *Pentastomum denticulatum* in den Darm gesetzten offenen Wege zwischen Darminhalt und Lymphdrüsen speciell hinzuweisen.

Der nächste Sommer wird mir wohl Gelegenheit bieten, manche dunkle Punkte in der Aetiologie und Pathologie dieser Krankheit aufzuklären.

V.

Ueber Beziehungen der Tuberkelbacillen zu den Zellen.

(Aus dem hygienisch-bakteriologischen Laboratorium von Dr. Hueppe an der chemischen Lehranstalt zu Wiesbaden.)

Von Dr. med. A. Stschastny aus Warschau.

Nachdem bereits 1881 K. Roser die Immunität gesunder Thiere und Pflanzen gegenüber den Infectionserregern 1) auf den relativen Salzgehalt ihrer Flüssigkeiten und 2) auf die Fähigkeit ihrer contractilen Zellen, den eindringenden Feind in sich aufzunehmen, theoretisch zurückgeführt hatte, entwickelte Metschnikoff seit 1883 eingehend die Lehre von der Phagocytose experimentell und histologisch. Hierdurch wurden in dem „Kampfe der Zellen mit den Bacillen“, den Virchow an die Spitze des Arbeitsprogramms der Pathologie gestellt wissen wollte, die bis dahin von den Bakteriologen oft sehr vernachlässigten Zellen wieder in die ihnen gebührende Stelle gebracht.

Wenn ich auch der Ansicht bin, dass die Argumente der Anhänger dieser Anschauung allgemein biologisch und pathologisch besser begründet sind, als die der Gegner, welche den amöboiden Zellen des Organismus in diesem Kampfe gar keine

active Rolle zuerkennen wollen, und wenn es mir auch scheint, dass die allgemeine biologische Grundlage der neuen Lehre von vielen Pathologen verkannt worden ist, so unterlasse ich doch an dieser Stelle eine Kritik der ganzen Frage, um an einem, scheinbar bis zur Erschöpfung abgehandelten Beispiele zu zeigen, dass wir in dieser Frage noch in der Anfangsperiode stehen und dass zu einer einseitig verurtheilenden Stellungnahme gar kein rechter Grund vorliegt.

Auf Vorschlag von Dr. Hueppe wählte ich die Tuberculose, weil wir bei dieser Krankheit in Bezug auf die Empfänglichkeit der Thiere und die Art des Verlaufes alle möglichen Uebergänge finden. Es musste besonders erwartet werden, dass zwischen wenig empfänglichen und sehr empfänglichen Thieren auch histologisch deutliche Differenzen auftreten. Als Untersuchungsobject dienten deshalb Milz und Leber des Ziesels, welche Metschnikoff uns überlassen hatte, und zum Vergleiche Leber von Huhn und Sperling, ausserdem tuberculöse Mandeln des Menschen, über die ich eine zusammenfassende Arbeit später mittheilen werde. Für die Anregung zu dieser Untersuchung und die Unterstützung während derselben sage ich Herrn Dr. Hueppe an dieser Stelle meinen besten Dank. Meine Arbeit war am 1. Juli abgeschlossen. Mit diesem Trage trat ich aus dem Hueppeschen Laboratorium aus. Die Arbeit von Metschnikoff über denselben Gegenstand, welche im Julihefte dieses Archivs erschien, hatte deshalb gar keinen Einfluss auf meine Ergebnisse, und ich habe meine Ermittelungen so niedergelegt, wie sie sich unabhängig gestaltet hatten. Die Druckfertigstellung erfuhr durch eine Reise und den Besuch von Congressen eine starke Verzögerung, welche zum Theil auch dadurch mit bedingt war, dass die Arbeit zuerst mit mehreren anderen Untersuchungen aus Hueppes Laboratorium zusammen veröffentlicht werden sollte. Da dieselbe aber nicht nur Bestätigungen der Untersuchung von Metschnikoff, sondern auch manche allgemeine Ermittelungen über die Tuberculosefrage enthält, dürfte die Verzögerung nicht so schwer in's Gewicht fallen.

In methodischer Hinsicht schicke ich voraus, dass das Material theils in Alkohol, theils in Flemming'scher Lösung gehärtet war. Die Färbung der Tuberkelbacillen erfolgte in Car-

bolsäurefuchsin; für Kerne und Protoplasma dienten Pikrinsäure, bezw. Pikrocarmin und Hämatoxylin. Die rein histologischen Methoden ergänzten die rein bakteriologischen und bei der Verbindung der Methoden erfolgte eine genügende gegenseitige Controle. Ich muss auch bemerken, dass selbst nach Härtung in der Flemming'schen Lösung eine Färbung der Tuberkelbacillen entgegen den Angaben von Baumgarten erfolgte. Leider werden bei der dunklen Färbung dieser Präparate sehr viele Bacillen verdeckt, aber die Zahl war doch genügend, um über die gegenseitigen Beziehungen von Bacillen und Zellen besser zu unterrichten, als wenn man diese histologisch beste Methode bakteriologisch gar nicht hätte verwerthen können.

Die erste Aufgabe bestand darin, die Bildung der Riesenzellen histologisch zu verfolgen. Die vergleichende Histologie hat uns wesentlich zwei Modi für die Bildung von Riesenzellen kennen gelehrt: einmal die Vergrösserung kleiner Zellen unter Vermehrung der Kerne und zweitens die Bildung durch Verschmelzung mehrerer Zellen. Die letztere Form, welche nach Analogie der Plasmodien zu beurtheilen wäre, und die man speciell bei Tuberculose auch den „ächten“ Langhans'schen Riesenzellen gegenüber als „Pseudoriesenzellen“ bezeichnet hat, habe ich nicht beobachtet. Bei der ersten Form der Riesenzellen, welche man in der Regel nur bei pathologischen Prozessen als Folge eines besonderen abnormen „Reizes“ beobachtete, stehen sich zwei Ansichten über die Bildung der Zellen und die Auffassung des Reizes gegenüber. Die von Weigert und Baumgarten begründete Ansicht folgert etwa derart, dass sie sagt, die Riesenzelle ist Folge eines krankhaften Reizes, sie ist selbst etwas krankhaftes, eine Hemmungsbildung, und sie entsteht unter Vermehrung der Kerne bei gleichzeitiger partieller Nekrose des Protoplasma. Krankhaft ist die Riesenzelle nach Weigert auch deshalb, weil so grosse kernlose Massen, bei der Bedeutung, welche die Histologie den Kernen für das Leben der Zellen zuerkennt, nicht lebensfähig sein können. Ueber den Reiz selbst äussert sich Weigert dahin, dass derselbe kein formative sein könnte, denn dann müsste sich als Folge des Reizes eine Vermehrung der Kerne und des Protoplasma, d. h. eine Vermehrung, aber keine Vergrösserung der Zellen ergeben.

Diese Schlüsse haben aber nichts allgemein Zwingendes, da sie einmal an Material von empfänglichen Thieren, Huhn, Kaninchen, zum Theil auch am Menschen deducirt würden, bei denen der Prozess zu Gunsten der Bacillen und zu Ungunsten der Zellen entschieden wurde. Weiter berücksichtigen diese Schlüsse biologisch nicht ausreichend, dass wir auch in der Ontogenese der höheren Thiere ächte Riesenzellen als Folge eines formativen Reizes gerade da bisweilen regelmässig finden, z. B. die Myeloplaxen, wo der Organismus an die Zellen besonders hohe Anforderungen stellt, und phylogenetisch ist auch die Plasmodienbildung als eine besonders leistungsfähige Riesenzelle aufzufassen.

Die Berechtigung dieser Einwände ergiebt sich für mich zwingend daraus, dass ich beim Ziesel, bei dem in der Regel die Zellen über die Bacillen siegen, auch nicht ein einziges Mal eine Riesenzelle gesehen habe, welche als krankhaft und leistungsunfähig oder als minder leistungsfähig hätte gedeutet werden können. Im Gegentheil spricht alles dafür, dass diese Riesenzellen gesunde, besonders leistungsfähige und dauerhafte Gebilde sind.

Als Folge der Infection mit Tuberkelbacillen tritt in der Milz und Leber des Ziesels die Bildung submiliarer und miliarer Knötchen und in der Leber ausserdem eine mehr diffuse Infiltration ein. Histologisch sind in den Knötchen Granulationszellen, welche von den weissen Blutkörperchen nicht zu unterscheiden sind, grössere epithelioidre und Riesenzellen vorhanden. Die ausgebildeten Formen der letzteren sind durch eine Reihe Uebergangsformen mit den epithelioiden verknüpft und müssen aus denselben genetisch hergeleitet werden. Die Vergrösserung der epithelioiden Zellen erfolgt zum Theil unter Fragmentirung der Kerne. Daneben habe ich aber sehr oft eine ächte Mitose beobachtet. Der Kern treibt Sprossen, welche zunächst in Strahlenform unter sich in Zusammenhang bleiben; dann löst sich der centrale Zusammenhang und die fertigen Kerne kommen näher an die Peripherie zu liegen. Die in der Kerntheilung, durch Fragmentirung oder Mitose, begriffenen epithelioiden Zellen erhalten oft einen oder mehrere Tuberkelbacillen, so dass man den Uebergang dieser bacillenhaltigen Zellen zu den ausgesprochenen Riesenzellen sicher verfolgen kann. Daneben habe ich aber

auch dieselben Uebergänge an vollständig bacillenfreien Zellen gesehen.

Während Koch der Ansicht ist, dass jede Riesenzelle eine Folge des Eindringens von Bacillen ist und Tuberkelbacillen enthält oder früher einmal enthalten hat, erscheint dies bei derartigen Uebergängen der bacillenfreien Zellen in meinen Präparaten als nicht zwingend; ich muss mindestens die Möglichkeit offen halten, dass der Reiz, nicht nur in Form eines Bacillus pathogen auf die befallene Zelle wirkend, diese zu einer pathologischen Vergrösserung bringt, sondern dass der Reiz als ächter „formativer“ Reiz, wie bei der physiologischen Bildung von leistungsfähigen Riesenzellen, weiter wirken und auch andere Zellen zum Wachsthum anregen kann. Vielleicht liegt gerade hierin eine histologische Differenz zwischen den empfänglichen Thieren, deren Riesenzellen nach Weigert degeneriren, und zwischen den wenig oder nicht empfänglichen Thieren, deren Riesenzellen leistungsfähig bleiben und welche sich dadurch, sowohl nach der Bildungsform, als nach der Verbreitung des formativen Reizes über das ganze Organ, den physiologischen Riesenzellen anschliessen. Vielleicht hängt es auch hiermit zusammen, dass die Bacillen in den Riesenzellen beim Ziesel unregelmässig gelagert waren, während Weigert gerade die regelmässige Lage der Bacillen in den Riesenzellen seiner Präparate von empfänglichen Thieren für seine Auffassung verwerthete, dass das Innenprotoplasma der Riesenzelle eine partielle Nekrose erfahren habe. Bisweilen lagen die Bacillen an der Kerngrenze oder zwischen den Kernen, oft aber auch im Innern, und einige Mal schien es, als ob einige Bacillen selbst in den Kernen lägen. Das letztere Verhalten ist allerdings nicht sicher zu entscheiden.

In vielen Riesenzellen fanden sich neben den oder statt der Bacillen Bruchstücke rother Blutkörperchen und Massen von dunkelbraunem Pigment.

In der Leber des Sperlings, welche die acuteste Form der Tuberculose bot, die wir kennen, waren dagegen die Bacillen so diffus im Gewebe vertheilt, dass man auf den ersten Blick eher einen Schnitt aus einem leprösen, als aus einem tuberculösen Gewebe vor sich zu haben glaubte. Bis zur Riesenzellenbildung schien es nirgends gekommen zu sein, und die Granulations- und

epithelioiden Zellen waren bis zum Platzen vollgepfropft mit Bacillen, welche sich auch frei im Gewebe zahlreich fanden.

In der Leber des Huhns fanden sich mehr isolirte Tuberkelbildungen, welche bisweilen so gross und bacillenreich waren, dass sich nach dem Färben die rothen, bis stecknadelkopf-grossen Knötchen scharf mit blossem Auge erkennen liessen. Die vorhandenen Riesenzellen boten oft das von Koch zuerst beschriebene und von Weigert hervorgehobene Bild, dass die Bacillen mehr randständig in der Nähe und zwischen den Kernen lagen, während das Centrum bacillenfrei war. In diesem Falle, in dem die Bacillen siegten, bot das Centrum der Riesenzellen ein durchaus anderes Ansehen dar, als beim Ziesel, und hier könnte die Ansicht von einer centralen partiellen Nekrose des Protoplasma wohl platzgreifen; ich sah beim Huhn auch einigermal Bilder, wie sie Koch abgebildet hat, bei denen an Stelle und in der Grösse einer Riesenzelle sich ein strahlig angeordneter Kranz von Bacillen fand, während die Zelle selbst ganz verschwunden war.

Im Gegensatz zum Ziesel sind aber Huhn und noch mehr Sperling höchst empfängliche Thiere, bei denen sich der Kampf stets zu Gunsten der Bacillen entscheidet. Bei dem Sperling kommt es wenigstens in der Leber scheinbar gar nicht zur Bildung von Riesenzellen, sondern der Tod tritt schon im Stadium der Epithelioid- und Granulationszellen ein; beim Huhn bilden sich wohl Riesenzellen aus, aber dieselben sterben in der Regel ab, partiell oder total, und leisten nichts Sichereres gegen die Bacillen. Sie erscheinen geradezu nach meiner Auffassung als ein Versuch der Natur, etwas zu leisten, der aber nur selten gelingt und in der Regel in Folge des Todes der Riesenzellen versagt. Beim Ziesel dagegen sind die Riesenzellen dauerhafte und leistungsfähige Zellen, welche den Kampf gegen die Bacillen erfolgreich führen.

Selbst bei viel mehr empfänglichen Thieren, als es der Ziesel ist, hat übrigens Koch selbst häufig genug beobachtet, „dass die Riesenzelle ein ziemlich dauerhaftes Gebilde ist, dass dagegen die Bacillen gewöhnlich eine geringere Lebensdauer besitzen und sich nur dadurch längere Zeit in den Riesenzellen halten können, dass einer absterbenden Generation immer eine neue folgt“.

Während über die Herkunft der Riesenzellen, sowohl der bacillenhaltigen als der bacillenfreien, aus den epithelioiden Zellen der Milz und Leber kein Zweifel besteht, ist die Frage der Herkunft der epithelioiden Zellen noch controvers. Dieselben können von den fixen Bindegewebzellen herstammen, sie könnten aus dem Endothel oder schliesslich auch aus Wanderzellen des Blutes hervorgehen. In der letzten Zeit hat man sich besonders durch die Angaben von Baumgarten bestimmen lassen, nur noch die erstere Möglichkeit zuzulassen. Nauwerck machte dieselben Beobachtungen.

Bei den fortwährenden übermässigen Verallgemeinerungen von bestimmten Beobachtungen liegt hierzu aber noch kein ausreichender Grund vor. Dass die fixen Bindegewebselemente vieles leisten können, fangen wir jetzt wieder an einzusehen, nachdem durch Cohnheim's Entzündungsversuche die fixen Zellen vorübergehend als absolut inactive Gebilde hingestellt schienen. Jetzt könnte man manchmal nach einigen Darstellungen glauben, dass die amöboiden Zellen ihre wunderbaren Ortsveränderungen und Anhäufungen im Gewebe nur vollbringen, um einem Pathologen einmal ein schönes Bild vor Augen zu führen. Sollte nicht vielleicht auch hier die Wahrheit in der Mitte liegen und die Thierspecies oder auch die Art der Infection von Bedeutung sein? Giebt doch selbst Baumgarten an, dass bei gewissen Formen des Lymphoidzellentuberkels die amöboiden Zellen eine primäre und durchgreifende Rolle spielen. In diesen Fällen muss doch der Reiz der infizirten Wanderzelle unter allen Umständen die Grundlage des Knötcchens sein, und der selbe Reiz sollte nie bei der Bildung von Epithelioidzellentuberkeln möglich sein?

Baumgarten und Nauwerck machen für ihre Auffassung, dass die epithelioiden, bezw. Riesenzellen aus fixen Bindegewebzellen herstammen, geltend, dass sie an den letzteren Kerntheilungsfiguren und bisweilen auch Uebergangsformen der ganzen Zellen beobachtet haben. Neben den Kerntheilungsfiguren hat man aber noch ein anderes Mittel, um die genetischen Beziehungen der Zellformen zu einander im concreten Falle sogar sicherer zu verfolgen, nehmlich in der Anwesenheit der Tuberkelbacillen selbst. Die Tuberkelbacillen könnten frei im Gewebe liegen und

durch die Saftströme verbreitet werden; dann sind sie für unsere Beobachtungen nur insofern von Bedeutung, als sie unbeweglich sind und nicht in Zellen eindringen, sondern nur von amöboiden Zellen aufgenommen werden können. Die Wachstumsbewegung der freien Bacillen ist bei der Tuberkulose ziemlich gering, und sie wird sich in der Regel in der Richtung des geringsten Widerstandes, also nicht in die Zellen hinein, geltend machen. Auf diesen beiden Wegen können demnach fixe Gewebszellen nicht oder nur ausnahmsweise einmal Bacillen im Innern erhalten. Ich selbst habe in Leber und Milz des Zieselns nicht ein einziges Mal an den fixen Zellen Kerntheilungsfiguren und niemals einen Bacillus im Innern derselben gesehen. Nur an der Peripherie der Knötchen halfen dieselben zu einer Abgrenzung derselben, aber auch diese peripherischen fixen Zellen waren stets bacillenfrei.

Auch die Beteiligung des Endothels ist nur eine secundäre. Ich habe Folgendes an der Milz beobachtet. Die Endothelzellen der Venen liessen theilweise eine Aufquellung, theilweise aber auch Proliferationserscheinungen erkennen. Derartige Endothelzellen enthielten oft je 2 Kerne und ihre Theilungsproducte berührten sich so innig mit den weissen Blutkörperchen der Gefäße, dass rein histologisch in Schnitten keine scharfe Grenze zu ziehen war. Nur aus den verschiedenen Uebergangsformen zum aufgequollenen Epithel und aus der Lagerung neben und zwischen den normalen Zellen konnte auf ihre Entstehung aus dem Endothel geschlossen werden. Diese Proliferation des Endothels war übrigens in der Milz des Zieselns eine seltene Erscheinung; meistens war das Endothel normal und aus langgezogenen Spindeln bestehend.

In den Venen und Capillaren der Leber habe ich an dem Endothel gleichfalls solche Uebergangsformen von gequollenen, kolbenförmigen zu den gewöhnlichen Spindelzellen des Endothels gesehen; einige dieser Formen schienen auf einen Zusammenhang mit den Eberth'schen Leberpigmentzellen hinzuweisen. Losgelöst können sich alle diese Zellformen gelegentlich auch im Inhalt der Gefäße neben und zwischen Leukocyten finden. Weiter fand ich Uebergangsformen von den spindelförmigen Endothelzellen zu multinucleären Zellen, welche nur durch ihre parallele

Lagerung auf ihre genetischen Beziehungen zum Endothel hinwiesen.

Nur der Form nach beurtheilt, habe ich sowohl bei den fixen Bindegewebszellen, als bei den Endothelzellen eine Reihe von Uebergangsformen zu Zellen gefunden, welche rein histologisch von gewissen Formen der Leukocyten nicht zu unterscheiden waren. Ich halte es deshalb für wichtig, dass ich nicht ein einziges Mal in einer derjenigen Zellen, welche durch Uebergangsformen mit den fixen oder Endothelzellen genetisch verknüpft erschienen, auch da, wo sie bis zu amöboiden Zellen umgewandelt waren, einen Tuberkelbacillus gesehen habe.

Dass die Lymphoidzellen als aus dem Blute ausgewanderte Leukocyten primär die Bildung reiner Lymphoidzellentuberkel bewirken und dass sie sich secundär an der Bildung der Epithelioidzellentuberkel betheiligen können, dass diese Blutelemente also gewebs- bzw. tuberkelbildend auftreten können, hat Baumgarten ausdrücklich selbst angegeben. Primäre und reine Lymphoidzellentuberkel scheinen sich nur bei acutem Verlaufe in mehr oder sehr empfänglichen Thierspecies zu bilden. Beim Ziesel ist das Knötchen zweifellos ein primärer Epithelioidzellentuberkel im Sinne von Baumgarten, und ich hatte zu untersuchen, ob die in denselben vorhandenen Lymphoidzellen nach Baumgarten's Auffassung secundär eingewandert waren, oder ob sie nicht vielmehr die Grundlage des Knötchens bildeten, und ob nicht Gründe dafür zu ermitteln waren, dass, gerade entgegen der Auffassung dieses Autors, die Epithelioid- und Riesenzellen erst aus den Leukocyten hervorgegangen sein könnten.

Im Blute der Capillaren und Venen habe ich beim Ziesel sehr selten einmal freiliegende Bacillen gesehen. Fast immer lagen dieselben in Leukocyten, welche niemals irgend welche Degenerationserscheinungen erkennen liessen. Speciell fand ich dieselben in dem Blute in Leukocyten mit einem gelappten Kerne, in den uninucleären Zellen gleicher Grösse mit einem einfachen Kern und besonders auch in den protoplasmareichen grossen Leukocyten mit einem runden, ovalen oder hufeisenförmigen Kern, welcher letztere saftreicher ist und sich weniger intensiv färbt, als die Kerne der anderen Leukocyten.

Diese bacillenhaltigen Leukocyten habe ich nicht nur im

Lumen der Gefäße in Milz und Leber gefunden, sondern ich habe dieselben in fast allen Stadien des Durchtritts durch die Gefässwände, sowohl dort wo das Endothel in Proliferation begriffen war, als dort, wo es noch ganz normal schien, ange troffen, und sie ebenso ausserhalb der Gefäße in deren nächster Nähe und von da an weiter bis in die bacillenhaltigen Knötchen und die tuberculöse Infiltration hinein sicher verfolgen können. Ausserhalb der Blutbahn liessen einigemal Leukocyten Kernfragmentirungen und Mitosen erkennen. Wenn es auch der Zellform nach vielleicht unmöglich ist, die multinucleären Leukocyten von den beweglich gewordenen Bindegewebs- und Endothelzellen zu unterscheiden, so ist es doch immerhin höchst auffallend, dass ich vom Lumen der Gefäße, durch die Gefässwand hindurch und im Gewebe bis in den Tuberkel hinein, diese bacillenhaltigen multinucleären Leukocyten finden konnte. Gegenüber diesem typischen Befunde ist es etwas ganz Untergeordnetes, ob vielleicht einmal — was ich selbst aber in meinen Präparaten nicht gesehen habe — auch eine beweglich gewordene oder fix gebliebene Bindegewebs- oder Endothelzelle einen Bacillus ent halten oder aufnehmen kann. Hier muss ich betonen, dass multinucleäre, ächte Leukocyten mit Bacillen sich zweifellos primär am Aufbau eines submiliaren oder miliaren Knötchens betheiligen können, welches nach seinem histologischen Verhalten nach Baumgarten's Darstellung als primärer Epithelioid- oder Riesenzelltuberkel aufgefasst werden muss. Noch ganz anders gestaltet sich die Sache, wenn man den Weg der bacillenhaltigen grossen uninucleären protoplasmareichen Leukocyten vom Gefässlumen durch die Gefässwand bis in den Tuberkel hinein verfolgt. Diese Zellen gleichen schon in der Blutbahn den kleineren epithelioiden Zellen der Knötchen im Gewebe derart, dass sie von denselben gar nicht zu unterscheiden sind, besonders wenn sie Bacillen enthalten, und im tuberculösen Knötchen selbst finden sich von diesen kleineren zu den grösseren epithelioiden Zellen mit Bacillen und von diesen zu den Riesenzellen alle nur denkbaren Uebergangsformen, während ich Uebergangsformen zu den fixen Bindegewebszellen nicht gesehen habe, ganz abgesehen von deren mangelndem Bacillengehalte.

Dass die bacillenhaltigen grossen Leukocyten ganz unmittel-

bar die Ausgangsform für die Epithelioid- und Riesenzellen des Tuberkelknötchens bilden können und in unserem Falle wohl allein bilden, ist für mich hiernach zweifellos. Ob event. auch die kleineren Leukocyten zu Epithelioiden und von hier weiter zu Riesenzellen auswachsen können, muss ich dagegen als offene Frage betrachten, wenn ich es auch nach meinen Beobachtungen mit Arnold für wahrscheinlich halte. Ebenso muss ich es nach dem Vorausgegangenen als möglich zulassen, dass fixe Bindegewebszellen und Endothelzellen bei ihrer Mobilisirung die Form der multinucleären Leukocyten annehmen und dass diese dann, event. durch Aufnahme von Bacillen, bzw. durch Infection mit Tuberkelbacillen, mag dieselbe zu Stande kommen wie sie wolle, die Zahl der bacillenhaltigen kleinen Leukocyten vermehren können.

Unter diesen Umständen verliert die Erscheinung, dass die Knötchen in der Leber stets und nur primär in unmittelbarer Umgebung der Capillaren und kleineren Venen auftreten, alles Auffallende.

Ist in der Umgebung der Gefäße etwas Raum gegeben, so habe ich als Anfang des Knötchens eine Gruppe bacillenhaltiger, oft mit bacillenfreien untermischter Leukocyten gefunden, die sich bald dicht berührten, bald fast isolirt frei lagen, derart aber, dass durch das umgebende, in Granulationsbildung befindliche Bindegewebe von vornherein eine kreisförmige, bzw. kuglige, mehr oder weniger vollständige Abgrenzung, eine Art Kapsel gegen das ganz intakte Gewebe gebildet wurde. An anderen Stellen schoben sich aber die ausgewanderten bacillenhaltigen Zellen in mehr oder weniger zerfliessenden Streifen zwischen die Leberacini, wobei es gelegentlich wieder zur Bildung von länglichen, ovalen oder runden bacillenhaltigen Nestern kam, welche gleichsam einen Uebergang zur ersten Form bildeten. An der Peripherie dieser Streifen oder Nester war aber keine so scharfe Abgrenzung der Leberzellen gegen das tuberculöse Infiltrat vorhanden. Diese tuberculöse Infiltration schiebt sich stets von den Gefässen aus mehr oder weniger weit und breit in der Substanz der Leberacini vor, drängt die Leberzellen auseinander und verändert die regelmässige Lagerung ihrer radialen Reihen. Die Leberzellen geben diesem stetigen Druck nach und verändern

auch einzeln ihre Form. Einige, welche ihre polygonale Form behalten hatten, waren vergrössert, aufgequollen, und hatten einen oder zwei gut erhaltene Kerne; andere waren rund oder oval, unregelmässig in die Länge gezogen, gekrüummt, gequetscht, hatten aber deutliche Kerne und scharfen Contour. Irgend welche regressive Metamorphose habe ich nicht gesehen, sondern nur Folgen des mechanischen Insults. Nicht ein einziges Mal habe ich in einer ächten Leberzelle einen Tuberkelbacillus auffinden können.

Die Frage, was aus den Tuberkelbacillen in den Riesenzellen wird, ist ganz verschieden beantwortet worden. Bei bedeutendem Bacillengehalte dieser Zellen, wie er nur bei empfänglichen Wirthen vorkommt, können die Riesenzellen nicht nur partiell, sondern auch total absterben, wie es Koch zuerst nachgewiesen hat, wie es zum Theil Weigert und wie ich es nach beiden Richtungen in der Hühnerleber bestätigend gefunden haben. Bei geringem Bacillengehalt, wie er bei dem für Tuberkulose sehr wenig empfänglichen Ziesel die Regel ist, hatte Koch bei anderem Versuchsmaterial umgekehrt ermittelt, dass die Bacillen in den Riesenzellen verschwinden und dass die Riesenzelle überlebt, dass sie ein verhältnissmässig dauerndes Gebilde ist.

In dieser dauernden Riesenzelle soll eine Bacillengeneration auf eine andere absterbende folgen, und hierbei bildete Koch bereits ganz correct Bacillen ab, welche sich in der Bacillenfarbe schlechter, als die anderen, färbten, blasser waren und vielfach eine Art körnigen Zerfalls erkennen liessen. Weigert berücksichtigte, ohne neue Angaben zu machen, um seine Ansicht von der partiellen Nekrose der Riesenzellen zu stützen, vorwiegend den ersten Theil der Ausführungen von Koch, nach denen die Riesenzelle in Folge des Bacillenlebens in ihr absterben kann, und von seinen eigenen Beobachtungen nur die Lage der Bacillen in den Zellen. Baumgarten, welcher, wie Weigert, nur mit sehr empfänglichen Thieren gearbeitet hat, berücksichtigte nur den zweiten Theil der Koch'schen Untersuchungen; deshalb kam er wohl zu einer ganz einseitigen Darstellung, indem er sagte: „Von irgend welchen regressiven Metamorphosen der in die lebenden Tuberkelzellen eingeschlossenen Bacillen habe ich nicht die geringsten Andeutungen jemals wahrnehmen können.“

Hier stehen sich demnach die Beobachtungen von zwei, um die Tuberkuloseforschung so hoch verdienten Forschern, wie Koch und Baumgarten, schroff gegenüber. Aber während Baumgarten nur das eine Extrem selbst sah, beobachtete Koch eine viel grössere Mannichfaltigkeit bis hinüber zu einem andern Extrem. Während also das eine Extrem, nach dem die Bacillen in den Zellen nicht verändert werden, von Koch, Baumgarten und zum Theil auch von Weigert als ausreichend ermittelt erscheint, ist das andere Extrem, nach dem die Bacillen in den Zellen verändert werden und absterben, nur von Koch bemerkt worden. Bei dem Ziesel habe ich diese letzteren Angaben von Koch vollinhaltlich bestätigen und erweitern können. In vielen Riesenzellen finden sich bei der Färbung mit Carbol-fuchsins, neben kräftig roth gefärbten, ganz normal erscheinenden Bacillen, solche, welche nur ganz blassrosa erscheinen, ferner andere, welche violett, und noch andere, welche ganz direct in der Gegenfarbe rein blau bis dunkelblau erscheinen. Bisweilen enthält eine Zelle vorwiegend oder gar allein nur rothe oder blaue Bacillen, welche nach der Lage und der Gesamtheit der Erscheinungen der ganz reinen tuberkulösen Infection absolut sicher als Tuberkelbacillen anzusprechen sind. In anderen Riesenzellen fand ich auffallend verdickte und vergrösserte Stäbchen, welche im Innern farblos blieben und deren verdickte Membran allein schwach rosa gefärbt war; andere solche abnorm grossen Stäbchen schienen wie gespalten und in einer Art Längstheilung begriffen. Andere Riesenzellen enthielten an Stelle von Stäbchen, und sichtlich aus ihnen hervorgegangen, Körner von unregelmässiger Grösse, welche sich meist deutlich in der Gegenfarbe violett bis blau färbten und körnig degenerirte Bacillen darstellten. Schliesslich fanden sich in anderen Riesenzellen Conglomerate der schon erwähnten verdickten und vergrösserten Stäbchen. Diese Conglomerate, in denen die Contouren der Einzelzellen oft durch die rosa Färbung der Membranen deutlich waren, muss ich als eine Uebergangsform zu einer noch weiter gefundenen Degenerationsform der Bacillen auffassen. Es zeigten sich nehmlich einigemal Gebilde, welche keine deutliche Structur erkennen liessen, aus denen aber am Rande solche grossen, nur in der Membran rosa gefärbten Stäbchen hervorragten, deren nach

dem Innern gerichteten Theile gar keine Farbe annahmen und ohne scharfe Grenze in eine nicht morphologisch differenzirbare, centrale, gelbliche, opake Masse übergingen; schliesslich fanden sich in einigen Riesenzellen unregelmässige, opake Massen ohne jede Andeutung von Stäbchen. Nach den beobachteten Uebergangsformen muss ich diese Gebilde als eine besondere Degenerationsform der Tuberkelbacillen und nicht der Zellen auffassen, welche unter Aufquellung der Bacillen und Verlust der specifischen Färbung aus einem Zusammensintern der vergrösserten Stäbchen hervorgehen.

Ob die gelbliche Farbe dieser Gebilde eine natürliche ist oder ob sie bei der Fuchsinfärbung als metachromatische nach Analogie der Amyloidfärbungen zu deuten ist, vermag ich nicht bestimmt anzugeben, da die Beobachtungen an ungefärbten Präparaten ungenügend sind, während die rosa Färbung der Membran nach beiden Richtungen verwerthbar ist.

Ich habe also in Riesenzellen, welche selbst keine Zeichen von regressiver Metamorphose, von partieller Nekrose oder von Hemmungsbildung boten, an den eingeschlossenen Tuberkelbacillen eine ganze Reihe von morphologischen und biologischen Veränderungen gesehen, welche nur im Sinne einer Degeneration der Bacillen zu deuten sind, von der Färbung in der Gegenfarbe ab bis zum körnigen Zerfall einerseits, von Aufquellung der Stäbchen bis zur Bildung der gelben Körper andererseits. In den Leukocyten habe ich weder innerhalb noch außerhalb der Blutbahn jemals etwas Aehnliches beobachtet: die in diesen Zellen und auch die in den Epithelioidzellen eingeschlossenen Bacillen färbten sich stets intensiv roth und waren morphologisch normal. Es entsteht deshalb die Frage, ob die Riesenzellen die veränderten, degenerirten und abgestorbenen Formen als solche aufgenommen haben oder ob nicht vielmehr die Riesenzellen im Stande sind, durch ihre Lebenstätigkeit die von ihnen aufgenommenen lebenden, normalen Bacillen in dieser Weise zu verändern und sie so zu vernichten?

Zunächst ist zu bemerken, dass die Tuberkelbacillen, welche ich beim Ziesel frei oder scheinbar frei in der Blutbahn und im Gewebe gesehen habe, keinerlei Degenerationserscheinungen zeigten, dass die Bacillen in den Leukocyten ebenfalls normal waren, dass in den Epithelioidzellen gleichfalls noch keine deut-

lichen Degenerationserscheinungen zu bemerken waren; nur einmal schien schon hier ein Beginn des körnigen Zerfalls einzutreten. Da die Riesenzellen sicher Abkömmlinge der Epithelioiden sind und dieselben ihre Bacillen demnach nach Form und Färbbarkeit im normalen Zustande überkommen, muss schon per exclusionem zugegeben werden, dass die Ursache der Bacillendegeneration im lebenden Protoplasma der Riesenzellen liegt, dass die Riesenzellen durch eine phagocytäre Thätigkeit die Bacillen vernichten und tödten.

Hierüber habe ich noch directe Parallelversuche gemacht. Von einer ca. 8 Wochen alten Tuberkelbacillencultur, bei der man berechtigt war, die natürlichen Involutions- und Degenerationsformen der Bacillen zu erwarten, wurden Deckglastrockenpräparate angefertigt. Dieselben wurden mit Carbolfuchsin gefärbt, mit Schwefelsäure, dann mit ammoniakhaltigem und darauf mit 60 procentigem Alkohol differenziert und endlich mit wässrigem Methylenblau nachgefärbt. Die letztere Farbe liess ich von 5 Minuten Dauer bis zu 10, 15, 20, 25, 30 Minuten, ja bis zu 1, 2 und selbst bis zu 24 Stunden einwirken. Ebenso wurden Schnitte aus der Leber des Ziesels behandelt, um die Inversion der Färbung, bezw. das Färben der Bacillen in der Contrastfarbe, auf ihren Werth zu prüfen. In den Culturen trat eine solche Blaufärbung der Tuberkelbacillen ganz vereinzelt auf und selbst bei mehrstündiger Einwirkung des Methylenblau wurde die Zahl der blauen Bacillen nicht vermehrt, während in den Schnitten bereits bei 5 Minuten langer Einwirkung sich relativ viele violette bis rein blau gefärbte Bacillen fanden. Der quantitative Unterschied in der Inversion der Färbung zu Gunsten der Schnittpräparate spricht zweifellos für eine besondere Betheiligung der Zellen an diesem Vorgang. Dasselbe ist bei dem körnigen Zerfall der Bacillen der Fall. Umgekehrt zeigen aber die Culturbacillen als Involutions- oder Degenerationsformen enorme, sich intensiv roth färbende, kolbige Aufreibungen, welche ich in den Zellen nie gesehen habe, während ich andererseits die geschilderte Degeneration der Bacillen mit Aufreibung der Form, mit Herabsetzung der Färbbarkeit und Bildung der gelben Körper nur in Zellen und niemals ausserhalb derselben oder in den Culturen beobachtete. Dies spricht auch durchgreifend qua-

litativ für einen deletären Einfluss des Protoplasma der Riesenzellen auf die Tuberkelbacillen. Die Riesenzellen in Leber und Milz des Ziesels sind keine Hemmungsbildungen mit partieller Nekrose und vermiinderter Leistungsfähigkeit des Protoplasma im Sinne von Weigert und Baumgarten, sondern sie sind besonders leistungsfähige Zellen, welche direct die Vernichtung der Tuberkelbacillen besorgen.

Das von Koch aufgefundene andere Extrem ist demnach zweifellos vorhanden und die einseitigen Auffassungen über die Bedeutung der Riesenzellen müssen deshalb in dem früheren Sinne berichtigt werden. Damit wird meine Vermuthung, dass die Riesenzelle ein wichtiges Kampfmittel der Organe gegen die Tuberkelbacillen sein kann, wie es zuerst Metschnikoff aus Koch's Untersuchungen deducirt hatte, auch inductiv bewiesen. Hieraus ergiebt sich weiter, dass die Bildung leistungsunfähiger und deshalb absterbender Riesenzellen bei den empfänglichen Thieren als ein phylogenetisch verständlicher, aber ungenügender Versuch erscheint, diesen Weg der Bekämpfung der Infektionserreger wenigstens zu betreten, soweit es der betreffenden Species noch irgend möglich ist.

Schliesslich konnte ich noch eine andere Frage, welche von Koch und Baumgarten in entgegengesetztem Sinne dargestellt wurde, im Sinne von Koch beweisen. Nach Baumgarten „dringen die Bacillen frei, d. h. nicht in Wanderzellen eingeschlossen, allerorts in die Gewebe ein, womit eine gelegentliche Verschleppung der Bacillen durch Wanderzellen natürlich nicht in Abrede gestellt ist“. Baumgarten hat seine Untersuchungen vorwiegend am Auge des sehr empfänglichen Kaninchens angestellt. Wie freie Tuberkelbacillen bei ihrem Mangel an Eigenbewegung und bei ihrer geringen Wachstumsbewegung activ eindringen können, ist etwas unklar. Im Gewebe selbst wiederum müssten diese freien, unbeweglichen Bakterien unter allen Umständen einmal in fixe Bindegewebszellen gelangen, da nur diese nach Baumgarten's Auffassung durch den Reiz der in ihnen befindlichen Tuberkelbacillen zum krankhaften Wachsthum bis zur Bildung der als Hemmungsbildung aufgefassten Riesenzellen auswachsen sollen. Die fixen Bindegewebszellen können aber als unbewegliche Zellen keine Fremd-

körper aufnehmen und Zellen sollen ja aktiv nach Weigert und Baumgarten überhaupt lebende pathogene Bacillen nicht, sondern nur abgestorbene aufnehmen können. Die Wachstumsbewegung freier Bacillen würde als Regel, besonders bei unbeweglichen Bakterien, nicht in die fixen Zellen hinein gerichtet sein, sondern in der Richtung des geringsten Widerstandes, also neben und zwischen den fixen Zellen erfolgen müssen. Sind aber die fixen Zellen durch Kerntheilung amöboid, zu Granulationszellen geworden, so sind sie als bewegliche amöboide Zellen in derselben Lage, wie die morphologisch mit ihnen übereinstimmenden, im Blute befindlichen und die ausgewanderten Leukocyten, d. h. sie können ev. aktiv durch ihre „Voracität“, durch „Fressen“, wie man dies schon früher nannte, durch „Phagocytose“, wie es Metchnikoff bezeichnete, lebende Bacillen als Fremdkörper aufnehmen. Bei diesen Schwierigkeiten würde aber für Weigert und Baumgarten die Frage entstehen, ob denn diese, aus fixen Bindegewebszellen hervorgegangenen, amöboiden Zellen lebende unbewegliche pathogene Bakterien aktiv aufnehmen können, was dieselben sonst in Abrede stellen, und für Baumgarten speciell würde die weitere Schwierigkeit sich ergeben, ob er nicht unter Umständen die epithelioiden oder Riesenzellen aus solchen amöboid gewordenen, früher fixen Bindegewebszellen herleiten müsste. Eine Kerntheilungsfigur an einer fixen Bindegewebszelle beweist an sich ja gar nicht, ob auf diese Mitose die Bildung von neuen fixen Zellen oder von amöboiden Granulationszellen oder von Riesenzellen folgt.

Demgegenüber hatte Koch bei seinen Thierversuchen ermittelt: „Als das erste Stadium in der Entstehung des Tuberkels ist das Auftreten eines oder einiger Bacillen im Inneren von Zellen, welche einen epithelioiden Charakter tragen, anzusehen. Wie aber Bacillen dahin gelangen, das lässt sich wohl kaum anders als in der Weise erklären, dass sie, da ihnen jede Eigenbewegung fehlt, von solchen Gewebelementen, welche Eigenbewegung besitzen, also von den Wanderzellen, sei es im Blut- oder Lymphstrom oder im Gewebe selbst, aus schon bestehenden tuberculösen Heerden aufgenommen und weiter verschleppt werden.“

Bei Injection einer grösseren Menge von Tuberkelbacillen in die Ohrvenen von Kaninchen fand Koch stets zahlreiche weisse

Blutkörperchen, welche einen oder mehrere Bacillen einschlossen, und dieselben bacillenhaltigen, oft in Kerntheilung begriffenen Rundzellen fand er dann auch im Gewebe ausserhalb der Blutbahn: „Eine andere Deutung für diese Zellen, als dass sie Wanderzellen sind, welche die Bacillen im Blutstrome aufgriffen und in das benachbarte Gewebe hineintransportirten, wird wohl kaum zu finden sein.“

Analog und in theilweisem Gegensatze zu Baumgarten hatte auch Metschnikoff bei Kaninchen als Folge der Injection in die vordere Augenkammer oder unter die Haut mit Bacillen vollgepropfte Wanderzellen bemerkt zu einer Zeit, wo von einer Reaction seitens der fixen Gewebszellen noch keine Rede sein konnte. Positive Versuche dieser Art hatte Koch auch bei Injection in die Bauchhöhle von Meerschweinchen erhalten. Bei einer Wiederholung dieser Versuche fand ich, als ich die Thiere, von der 20. Stunde ab aufwärts bis zur Dauer einer Woche, tödtete, stets schon nach 20 Stunden in der Blutbahn, später in der Blutbahn und in dem benachbarten Gewebe, sehr viele bacillenhaltige Wanderzellen, aber keine Bacillen in fixen Gewebszellen. Nach vielen anderweitigen Untersuchungen in Hueppe's Laboratorium reagirt der Organismus auf das Einlegen lebender pathogener oder nicht pathogener Bakterien in die Blutbahn immer mit auffallender Vermehrung der Leukocyten im Blute, eine Thatsache, welche nur in der Phagocytenthätigkeit eine ontogenetisch und phylogenetisch verständliche Erklärung findet.

Meine Untersuchungen haben demnach ergeben:

- 1) dass die Wanderzellen in der Blut- und Lymphbahn lebende und virulente Tuberkelbacillen aktiv durch „Phagocytose“, durch ihre „Voracität“ „fressen“.
- 2) Dass dieselben die aufgenommenen Bacillen bei ihrer Auswanderung aus der Blutbahn in die Gewebe verschleppen und so den Grund zur Entstehung des ächten Tuberkels oder der tuberculösen Infiltration liefern.
- 3) Ein Theil der bacillenhaltigen Leukocyten wandelt sich, nachweisbar durch Kernfragmentirung, Mitose und alle möglichen Uebergangsformen, in bacillenhaltige Epithelioiden und weiter in bacillenhaltige Riesenzellen um.

4) Dass fixe bacillenhaltige Bindegewebszellen sich in Riesenzellen umwandeln können, bestreite ich nicht allgemein, nur habe ich im Gewebe des Ziesel's hierfür durchaus keinen Anhalt gefunden.

5) Ob auch nicht infizirte, nicht bacillenhaltige, fixe Bindegewebszellen oder Leukocyten zu Riesenzellen auswachsen können, ist mindestens noch als offene Frage zu behandeln. Die Thierspecies kann vielleicht hierin Differenzen bedingen und der selbe „Reiz“ könnte in einem Falle pathogenetisch und beschränkt sein, in einem anderen Falle physiologisch und formativ weiter wirken.

6) Die Riesenzellen der für Tuberculose empfänglichen Thiere können eine partielle oder totale Nekrose erleiden, und ihre Bildung erscheint als ein nicht genügend leistender Versuch der Species, sich eindringender Feinde zu erwehren. Die Riesenzellen der nicht empfänglichen Thiere, wie des Ziesel's, sind dauerhafte, leistungsfähige Gebilde ohne nachweisbare nekrotische Erscheinungen, welche, wie die „physiologischen“ Riesenzellen, als Folge eines „formativen“ Reizes die Wehrmittel des Organismus verstärken.

7) Die Riesenzellen beschleunigen durch ihre Lebenstätigkeit die natürliche Involution der Tuberkelbacillen und rufen zu gleicher Zeit bedeutend mehr von den, auch in Culturen in geringem Maasse zu beobachtenden Involutions- und Degenerationsformen der Bacillen (körniger Zerfall, Inversion der Färbung) hervor. Ausserdem bewirken sie Degenerations- und Absterbeformen der Bacillen, welche in den Culturen nicht auftreten, während auch umgekehrt in den Culturen Involutionsformen auftreten, welche ich nie in den Zellen gefunden habe. Die Riesenzellen sind also sehr leistungsfähige „Phagocyten“.

8) Der primäre Epithelioidzellentuberkel ist nicht *toto coelo* von dem primären Lymphoidzellentuberkel auseinanderzuhalten, sondern beide Formen können ihren Ursprung aus bacillenhaltigen Wanderzellen nehmen; wesentlich die Schnelligkeit des Wachsthums, d. h. in der Regel nur die Empfänglichkeit der Species für Tuberculose, bisweilen auch die Masse auf einmal eingeführter Bacillen, entscheiden darüber, ob die bacillenhaltigen Wanderzellen zur Bildung eines reinen primären Lymphoidzellen-

tuberkels führen, oder ob bei wenig empfänglichen Thieren die oder einige Wanderzellen Zeit finden, zu Epithelioid- und Riesen- zellen auszuwachsen.

9) Ob primäre Epithelioidzellentuberkel aus fixen Bindegewebszellen primär hervorgehen können, muss so lange als nicht definitiv entschieden angesehen werden, als die Frage der Infektion fixer Zellen durch unbewegliche Bakterien noch nicht endgültig gelöst ist.

10) Die amöboid gewordenen Bindegewebszellen und ebenso die beweglich gewordenen Endothelzellen können sich sicher secundär am Bau der Tuberkel durch Vermehrung der lymphoiden Zellen derselben und durch Abgrenzung gegen das gesunde Gewebe betheiligen. Wie weit diese Elemente durch Aufnahme von Bacillen auch zur Verbreitung des „Reizes“ oder primär zur Bildung von Tuberkeln beitragen, ist unsicher. Im letzteren Falle sind diese Zellen aber ganz ebenso, wie die amöboiden ächten Blutzellen, als Phagocyten zu beurtheilen.

11) Nach alledem halte ich den Kern der von Roser angeregten, von Metschnikoff begründeten Phagocytenlehre für durchaus gesichert; der Vorwurf des „Teleologischen“ dieser Lehre ist deshalb unbegründet, weil es sich dabei nur um eine missverständliche Auffassung der causal mechanischen, phylogenetischen Betrachtungsweise in der Pathologie der höheren Organismen handelt, welche als neues Element und Ferment den im angestammten Besitze Befindlichen zunächst etwas unbequem ist.

