

derten hat die theoretische Medicin kaum die Ergebnisse, noch weniger die Methode dieser Galenischen Forschungen berücksichtigt, die praktische Heilkunde sei nicht einmal zur Förderung diagnostischer Arbeit beachtet; sonach wurde geraume Zeit hindurch überhaupt keine Neigung verspürt, seine vivisectorischen Funde nachzuprüfen und seine Methode für die wissenschaftliche Lebenskunde in weiterem Maasse zu nutzen oder gar auch auf die Pathologie zu übertragen. Es war erst wieder die Neuentfaltung anatomischer Forschung, welche dem Experimente zu Achtung gebietenden Rechten in der Medicin zu verhelfen beitrug.

X.

Die Histologie der acut entstehenden hyperämischen (erythematösen) Flecke der Lepra tuberosa.

Von Dr. Louis Philipsson in Hamburg.

Specialarzt für Hautkrankheiten.

Wenn auch die lepröse Haut dasjenige Organ ist, welches bei der Lepra am eingehendsten studirt worden ist, so fehlen doch gerade histologische Untersuchungen der Anfangsstadien der verschiedenen Hautveränderungen. Insbesondere ist die Histologie der so vielfach bearbeiteten Lepraknoten nach dieser Richtung hin zu ergänzen, und zwar sind nicht allein die in vorher normaler Haut sich entwickelnden in Betracht zu ziehen, sondern auch diejenigen, welche im Verlaufe der vorher rein anästhetischen Form der Lepra auftreten; ausserdem muss dabei im Auge behalten werden, dass möglicherweise Differenzen zwischen den sich mit oder ohne entzündliche Erscheinungen bildenden Knoten existiren. Als ein in der Klinik des Herrn Dr. Unna¹⁾ befindlicher Lepröser Eruptionen von hyperämischen Flecken bekam, benutzte ich daher die Gelegenheit, diese bis jetzt, so viel mir aus der Literatur bekannt ist, noch nicht ge-

¹⁾ Herrn Dr. Unna bin ich für die freundliche Ueberlassung des Materials zu grossem Danke verpflichtet.

nau anatomisch untersuchte Primärefflorescenz zu studiren und zu gleicher Zeit die Entwicklung derselben zum Leprom histologisch zu verfolgen. Da dieser Patient aber nicht zum ersten Male damals an solchen Ausbrüchen erkrankte, sondern bereits früher solche durchgemacht hatte und zwar nachdem er im Beginn seiner Krankheit die Symptome einer Lepra anästhetica dargeboten hatte, so musste bei der Untersuchung besonders darauf Rücksicht genommen werden, welche Veränderungen als acute und welche als chronische zu betrachten sind. Nur die ersteren sollen den eigentlichen Gegenstand dieser Mittheilung ausmachen. Dass es sich in diesem Falle um ächte hyperämische Flecke gehandelt hat, wird aus der folgenden kurzen Krankengeschichte zur Genüge hervorgehen.

J. B., 13 Jahre, aus Honolulu, bereits 2 Jahre in der Klinik. Er kam mit den Symptomen einer Lepra anaesthetica herein: Anästhesien, Pigmentringe, braune Flecke, weisse atrophische Flecke, Verdickung der *N. ulnares*. Im Laufe der beiden Jahre entwickelten sich die Symptome der Lepra tuberosa und zwar unter Auftreten acuter Eruptionen von Erythemflecken, Knoten und erysipelatoïden Röthungen und Schwellungen des Gesichtes und der Extremitäten. Derartige acute Ausbrüche wiederholten sich auch in diesem Jahre, nachdem der Pat. mit Einspritzungen von Tuberculin behandelt war. Es traten neue Flecke auf, während Knoten und ältere Flecke verschwanden. Nachdem wegen der nachtheiligen Folgen die Injectionen sistirt worden waren, erfreute sich Pat. wieder des besten Wohlseins, bis wieder spontan neue Eruptionen auftraten.

21. April 1891 Nachmittags Kopfschmerz, allgemeine Mattigkeit, Erbrechen. 7 Uhr Abends Schüttelfrost, 9 Uhr höchste Temperatur 40° ; unter Schweissausbruch ging die Temperatur bis zum Morgen zur Norm zurück. Am folgenden Tage machte Pat. auf eine sehr schmerzhaft Stelle an der inneren Seite des rechten Unterschenkels oberhalb des Malleol. int. aufmerksam, wo ein subcutanes derbes Infiltrat zu fühlen war. Bei der Untersuchung fand man ausserdem über die Extremitäten vertheilt, und zwar nur an den Streckseiten, zahlreiche rothe Flecke. Dieselben waren von Linsengrösse, zum Theil nur hyperämisch, zum Theil im Centrum eine kleine Erhabenheit von Stecknadelkopfgrosse und Hanfkorngrosse tragend. Beim Drücken verschwand die Röthe und man fühlte im Centrum ein derbes Korn, nicht allein bei denjenigen Flecken, wo dasselbe schon sichtbar, sondern auch bei den nur erythematösen. Was die genauere Localisation der Flecke anbetrifft, so waren sie am zahlreichsten an der Streckseite beider Vorderarme und beider Unterschenkel, spärlich vertheilt fanden sich auch welche an der Vorder- und Aussenseite beider Oberschenkel. Ausser der regionären fiel keine genauere Symmetrie auf. Gesicht und Rumpf vollständig frei. — An den

folgenden Tagen wiederholte sich das Fieber und traten neue Eruptionen an den zuerst befallenen Partien auf, während die alten Flecke bestehen blieben. Während des Anfalls waren beiderseits die Inguinaldrüsen und Cubitaldrüsen, welche bereits seit langer Zeit vergrössert waren, stärker geschwollen und sehr schmerzhaft auf Druck. Anfang Mai war Pat. frei von Fieber und erholte sich wieder, die Hautveränderungen blieben aber dieselben: die von früher her bestehenden Infiltrate der Cutis bestanden fort, die neu aufgetretenen hyperämischen Flecke mit den centralen Knötchen behielten Aussehen, Grösse und Consistenz bei — nur die subcutanen schmerzhaften Infiltrate gingen zurück und die Drüsen schwollen wieder ab. Erst am 13. Mai traten neue Eruptionen auf der Haut von gleichem Charakter wie früher und unter intermittirendem Fieververlauf auf. Das Fieber wurde durch Antipyrin abgekürzt, die hyperämischen Flecke wurden mit Pyrogallussalbe behandelt, die subcutanen Infiltrate und die geschwollenen Drüsen gingen auf Hgcarbolpfimull schneller als früher zurück. Unter allgemeinen hygieinischen und diätetischen Maassregeln erholte sich der Pat. wieder, welcher sehr stark an Körpergewicht verloren hatte und Symptome eines leichten linksseitigen Spitzenkatarrhs der Lunge zeigte. Mitte Juni fingen das Fieber und die Hauteruptionen von Neuem wieder an und es wurden jetzt nicht allein die bereits früher befallenen Hautpartien wieder ergriffen, sondern auch bis dahin freigebliebene, so dass die Hautoberfläche folgendes Bild darbot: Auf den hypertrophischen Wangen, dem hypertrophischen Kinn und der hypertrophischen Nase vereinzelte rothe etwas erhabene Flecke, auf der bräunlich pigmentirten Haut des Halses einzelne rothe Fleckchen, gleiche Efflorescenzen auf Brust und Schulter und Mons veneris, die dunkelbraun pigmentirten Streckseiten des Ober- und Unterarmes mit zahlreichen hyperämischen flachen oder mit centraler Erhebung versehenen Flecken von Linsengrösse besät, ebenso die Streckseiten beider Ober- und Unterschenkel und beider Hinterbacken. Einige Tage lang fanden sich auch einzelne gleiche Efflorescenzen auf beiden Handtellern. Auf dem behaarten Kopfe wurde Pat. wegen ihrer Schmerzhaftigkeit auf erbsengrosse cutane Infiltrate aufmerksam gemacht, über welchen die Haut nicht geröthet war und die derb und scharf begrenzt zu fühlen waren. Ende Juni Status wie Ende Mai. Anfang Juli besserte sich der Allgemeinzustand, das Rasseln in der linken Lungenspitze hörte auf und Pat. gewann sein früheres Wohlbefinden wieder. Die Haut aber zeigte noch alle die im Verlaufe der letzten Monate aufgetretenen neuen Flecke in annähernd demselben Zustand, wie bei ihrem Erscheinen — zurückgegangen sind nur die subcutanen Infiltrate an den Unterschenkeln, die Flecke im Gesicht und auf dem Kopf und einzelne auf der Brust und dem Bauche. Mitte Juli war eine Anzahl der Flecke zu kleinen Knötchen von Kleinerbsengrösse gewachsen, während die übrigen noch im Stadium der Fleckbildung verharrten.

Wir haben es hier also zu thun mit Eruptionen von erythematösen oder hyperämischen Flecken, welche im Verlaufe

von einigen Monaten aufgetreten waren. Sie entstanden nicht auf einer vorher normalen Haut, sondern auf der pigmentirten Haut eines Falles von *Lepa anaesthetica*, welche bereits seit längerer Zeit Infiltrate und beginnende Knotenbildung aufwies. Nur auf dem Rumpfe traten diese Flecke auf scheinbar gesunder Haut auf. Die Flecke machten den gewöhnlichen Verlauf durch: sie bestanden entweder mehrere Monate unverändert oder sie gingen allmählich zurück oder sie entwickelten sich zu kleinen Lepromen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Flecke zu verschiedenen Zeiten nach ihrem Auftreten herausgenommen, und zwar von den Extremitäten, Hinterbacken und Schultern. Die Hautstückchen hatten nicht mehr als 1—2 mm im Längsdurchmesser und gingen bis in die tiefen Lager der Cutis. Es wurden im Ganzen 16 Flecke untersucht. Die jüngsten (2 Stück) stammen von der rechten Scapulagegend, sind 24 Stunden alt und wurden in Flemmingscher Lösung fixirt. 4 Tage bestehende Flecke von Arm und Bein wurden zum Theil in Alkohol, zum Theil in Flemmingscher Lösung fixirt (4 Stück). 6 Flecke wurden nach 2—3 Wochen, 3 nach 4 Wochen entfernt und in dieselben Flüssigkeiten vertheilt, 1 nach 8 Wochen herausgenommen wurde in Osmium gehärtet. Da die jüngsten Flecke auf einer vorher nicht befallen gewesenen Haut auftraten, war die Zeit ihres Bestehens leicht zu bestimmen. Bei den anderen wurden unter den auf einer Region stehenden immer die grössten gewählt, um eine Verwechslung mit frischen möglichst zu vermeiden. Die Präparate wurden in Celloidin eingebettet und in Schnitte von 5—10 μ Dicke zerlegt.

Um Wiederholungen zu vermeiden, werde ich zuerst das allen Flecken Gemeinsame beschreiben, um nachher die Besonderheiten einzelner folgen zu lassen. Bei schwacher Vergrösserung zeigen alle Flecke zwei Arten von Veränderungen, eine der höheren Schichten und eine der tieferen. Während die tiefste und mittlere Schicht der Cutis mit den Knäueln, Haarwurzeln, Talgdrüsen, Gefäss- und Nervenstämmen und glatten Muskeln ein kernreiches neugebildetes Gewebe um diese Organe herum aufweist, ist eine Gewebsveränderung in der Papillarschicht nur in geringem Grade in nächster Nähe der Capillaren

wahrzunehmen und ist die Epidermis vollständig normal. Offenbar gehören zu dem klinischen Bilde der acut auftretenden, hyperämischen Flecke nur die geringgradigen Gewebsveränderungen, während die kernreiche Neubildung in den tieferen Cutislagen als chronische Neubildung, welche eine nicht nothwendige Complication der Flecke darstellt, aufzufassen ist.

Da ich mir hier die Aufgabe vorgenommen habe, die Entstehung und die Entwicklung der Flecke zu untersuchen, so werde ich in Folgendem die primären acuten Gewebsveränderungen in den Vordergrund der Betrachtungen stellen und die älteren, den acuten Prozess complicirenden pathologischen Veränderungen nur nebenbei und, soweit sie Zeichen frischer Umbildung aufweisen, beschreiben. Diese Trennung ist um so leichter vorzunehmen, je jünger die Flecke sind, aber auch bei 8 Wochen alten, welche klinisch den Uebergang vom Fleck zum Knötchen wahrnehmen lassen, ist der Unterschied zwischen frischer und alter Gewebsveränderung deutlich.

Das Hauptaugenmerk richtete sich natürlich auf die Gefäßveränderungen, um die erste Frage zu beantworten, ob diese hyperämischen Flecke durch eine Embolie von Bacillen verursacht werden.

Gleich die ersten auf Bacillen gefärbten Schnitte (Carbol-fuchsin-Methylenblau) ergaben die volle Bestätigung. Der betreffende Fleck, von welchem ich eine Serie von 50 Schnitten angefertigt hatte, zeigte in allen Blutgefäßen Bacillen, und zwar, was als einzig beweisendes Moment hier in Betracht kommt, zahlreiche Bacillen im Lumen der Capillaren. Und zwar stellte es sich als eine durchgehende Thatsache heraus, dass in den oberen Cutislagen die Bacillen auf der Endothelwand der papillären und subpapillären Capillaren lagen. Bei offenem Condensor, wo das blassblau gefärbte Gewebe nicht erschien, war der Verlauf der Capillaren allein an der Lagerung der Bacillen zu erkennen, denn diese liegen einzeln hinter einander, eine unterbrochene gerade oder gekrümmte Linie beschreibend oder sie sind so gelagert, dass zwei derartige Linien parallel eine Strecke weit neben einander laufen. Beim Gebrauch der Blendung erkannte man nun, dass diese Bacillen auf den Endothelien lagen und parallel zu der Endothelwand gerichtet waren, nur selten

lagen einzelne quer oder schräg zu ihr. Ausser diesen Bacillen fanden sich aber auch viele Bacillen frei im Lumen: an quer getroffenen Capillaren liegen deutlich Bacillen einzeln oder zu mehreren im leeren Centrum und an längsgetroffenen konnte man leicht durch die Mikrometerschraube die verschiedene Lagerung zwischen den auf der Wand und im Lumen der Capillaren liegenden Bacillen feststellen. Ferner wurden etwa 10 Capillaren gefunden, die eine Strecke weit in ihrem Verlaufe in ganzer Breite von einzeln liegenden Bacillen dicht erfüllt waren. Ein Schnitt war für diese Lage der Bacillen sehr instructiv: eine aufsteigende Capillare theilt sich in 2 Zweige, welche stumpfwinklig abgehen und subpapillär weiterverlaufen; gerade an dieser Theilungsstelle ist nun das Lumen von einem dichten Schwarm von Bacillen erfüllt, welche, soweit sie im aufsteigenden Ast liegen, alle gleich gerichtet sind, dann aber vor dem Theilungssporn auseinanderweichen und sich nach rechts und links in die Capillaren ausbreiten. Dieses Bild gab in deutlichster Weise den Beweis für den bacillär-embolischen Charakter der Affection.

Nach diesen unzweideutigen Befunden untersuchte ich die übrigen Flecke nicht in fortlaufenden Serienschnitten und begnügte mich damit in jedem die Bacillen im Lumen der Capillaren zu constatiren. Nicht in allen fand ich Capillaren, wo das Lumen mit Bacillen ausgefüllt war, aber in allen zeigte die Endothelwand auf ihrer Innenfläche die einzeln oder in Gruppen liegenden Bacillen in der oben beschriebenen Weise gelagert. Dieser Befund war jedenfalls der gewöhnliche, während der erstere nur selten zu machen war.

Bei dieser Untersuchung drängte sich häufig genug die Frage auf, ob der betreffende Bacillus auf oder in der Endothelzelle lag. Handelte es sich um einen einzelnen Bacillus, so konnte ich die Entscheidung nur dann mit Sicherheit treffen, wenn ich einen Capillarquerschnitt vor mir hatte, wo die Lage des Bacillus deutlich zu erkennen war, oder wenn der Bacillus mit anderen eine Linie bildete, wo dann die Lage aus der mit der Richtung des Blutstroms gleichen Richtung zu erschliessen war. Wo mehrere Bacillen zusammen lagen, entweder zu einem aus parallel gelegenen Individuen bestehenden Bündel oder zu einem

aus unregelmässig zusammengedrängten Individuen bestehenden Knäuel, da konnte entweder bei Betrachtung der Endothelzellen en face die Mikrometerschraube Auskunft über die Lage geben, oder die Lage war direct deutlich zu erkennen, wenn ein Capillarquerschnitt vorlag oder der Beweis für eine intracelluläre Lage der Bacillen war dadurch gegeben, dass der nächstgelegene Kern an dem ihnen zugewendeten Pol eingebuchtet war (von Touthon bereits als Erkennungszeichen für die intracelluläre Lage benutzt).

Was die Struktur des in den Capillaren befindlichen Bacillus anbetrifft, sowohl des isolirt wie conglomerirt liegenden, als auch des frei, wie in der Zelle liegenden, so stellt sich derselbe bei allen Färbemethoden stets nur als homogenes Stäbchen dar. Weder durch starke Entfärbung, noch durch Jod gelingt es die bekannten Körnungen in dem Stäbchen zur Darstellung zu bringen, während in denselben Schnitten die nicht in den Gefässen liegenden, d. h. die in den neugebildeten Zellen und frei im Gewebe vorkommenden Bacillen, je nach dem Grad der Entfärbung die intensiv gefärbten Körner in ihrem schwächer gefärbten Protoplasma zeigen oder unter dem sog. Coccithrixbild erscheinen. Dieser Gegensatz in der Färbbarkeit zwischen den in oder nicht in den Gefässen liegenden Bacillen ist so gross, dass man beim Auslöschen des Strukturbildes allein aus dem Aussehen des Bacillus seine Lage bestimmen konnte.

Wenden wir uns nun zu den Gewebsveränderungen an den Capillaren, so finden sich in allen Flecken zahlreiche Mitosen der Endothelien der oberflächlichen Blutcapillaren. Fast auf jedem Schnitte ist irgendwo eine sich theilende Endothelzelle zu entdecken, welche stark in das Lumen vorspringt und den Kern meistens als Knäuel oder als Diaster enthält. (In solchen Endothelien habe ich Bacillen nicht auffinden können.) Die Bacillen enthaltenden Endothelien zeigen keine Degenerationserscheinungen. —

Eine besondere Aufmerksamkeit widmete ich dem Verhalten der weissen Blutkörperchen zu den Bacillen, aber ein sicheres Vorkommen derselben innerhalb des Protoplasmas konnte ich nicht constatiren. Ueberhaupt war es auffallend, wie wenig die Leukocyten im histologischen Bilde hervortraten. In den mit Bacillen gefüllten Capillaren fanden sich nicht mehr davon,

als normaler Weise der Zahl der rothen Blutkörperchen entsprachen und jedenfalls ging die Zahl der Leukocyten nicht der Bacillenzahl in der betreffenden Capillare parallel, eher schien das Gegentheil der Fall zu sein. Denn in zwei Flecken, welche sich vor den anderen durch Bacillenreichthum auszeichneten, waren stellenweise die höher gelegenen Capillaren (und auch Capillaren in den tieferen Cutisschichten), welche zu dem subpapillaren Netz aufstiegen, zwar mit weissen Blutkörperchen so voll gestopft, dass das Lumen auf das 3 und 4fache erweitert war, innerhalb dieser weissen Thromben fanden sich aber keine Bacillen, und an der Gefässwand waren, wenn überhaupt, nur vereinzelte zu entdecken. Auch in den Gefässabschnitten, wo der weisse Thrombus nur wandständig war, kamen nur spärliche Bacillen vor. Dagegen waren die mit rothen und einzelnen weissen Blutkörperchen gefüllten Capillaren des subpapillären Gefässnetzes und der Papillen mit zahlreichen Bacillen versehen. Auch enthielten gerade diese beiden Flecke die bacillären Embolien in schönster Ausbildung, wie sie oben beschrieben worden sind.

In auffallendem Gegensatz zu den Blutcapillaren der höheren Cutislagen stehen die Lymphcapillaren. Sowohl in den Papillen, wie in der Höhe des subpapillären Gefässnetzes finden sich die unregelmässig ausgebuchteten, mit Endothel bekleideten, und einen körnigen Inhalt führenden Lymphspalten, welche bei den nur auf Bacillen gefärbten Schnitten nicht in die Erscheinung treten, da ihnen die die Blutcapillaren andeutenden lebhaft gefärbten Mikroben fehlen. Dieses gleich bei der Untersuchung der ersten Schnitte hervortretende Phänomen veranlasste natürlich eine speciell auf das Vorkommen von Bacillen in dem Lymphgefässsystem gerichtete Nachforschung. Es liess sich bald als Thatsache feststellen, dass die stark erweiterten Lymphspalten der oberen Cutisschichten, welche neben den erweiterten, mit Blut gefüllten und zahlreiche Bacillen enthaltenden Capillaren liegen, bacillenfrei sind. Weder in dem körnigen Inhalt der Lymphspalten, noch auf oder in den Endothelien konnte ich Bacillen entdecken. Allerdings erschienen mitunter Bacillen dicht an der Wand der Lymphspalte, aber bei genauerem Zusehen lagen sie nicht in der Endothelzelle, sondern in einer

derselben benachbarten Zelle im Bindegewebe. Während bei den stark erweiterten Lymphspalten die Feststellung über das Vorkommen von Bacillen leicht war, erhoben sich Schwierigkeiten da, wo die Spalten oder Capillaren sich an Weite nicht von den Blutgefässchen unterschieden, hier war natürlich, wenn kein Inhalt vorhanden war, eine Verwechselung möglich. Aber trotzdem hat obige Thatsache für die hyperämischen Flecke allgemeine Bedeutung, da für sie nur die acuten Gewebsveränderungen, und damit auch nur die erweiterten Lymphspalten in Betracht kommen, während die nicht erweiterten Lymphspalten, in denen möglicher Weise Bacillen vorkommen können, eigentlich nicht zu dem Bilde dieser Flecke gehören.

Nächst den Veränderungen in den Blutcapillaren fesselt ein im Bindegewebe neu auftretendes Element unsere Aufmerksamkeit im histologischen Bilde. Es sind das Zellen, deren Kerne dem der fixen Bindegewebszellen gleichen. Dieselben liegen in frischeren Flecken an der Capillarwand, später aber auch zerstreut im Bindegewebe. Bei schwächerer Vergrösserung tritt daher der Capillarverlauf deutlicher als sonst aus dem Bindegewebe hervor und dies besonders an in Osmiumsäure oder in Flemming'scher Lösung gehärteten Schnitten, wo schwarz gefärbte Massen (deren Bedeutung gleich besprochen wird) den Gefässbaum bis zur Capillarverzweigung begleiten.

Diese neu auftretenden Zellen wollen wir nun der Entwicklung ihrer Struktur und ihrer Herkunft nach verfolgen. Das Letztere ist leichter, denn fast in jedem Schnitte der hyperämischen Flecke sind die verschiedenen Stadien der Entwicklung nebeneinander aufzufinden. Erstens zahlreiche Mitosen von Kernen, welche im Bindegewebe liegen. (Dass diese Kerne den fixen Bindegewebszellen angehören, erschliessen wir aus dem Vorkommen von Mitosen an ihnen und sind wir auch deshalb gezwungen anzunehmen, weil die noch etwa hier in Erwägung zu ziehenden weissen Blutkörperchen an zahlreichen Stellen gerade da fehlen, wo Mitosen vorkommen.) Während in den bei der Untersuchung vorliegenden Schnitten das Protoplasma der fixen Bindegewebszellen nicht hervortritt, ist der mitotische Kern von einem hellen, scharf contourirten, ovalären Protoplasmahof umgeben.

Die neu gebildeten Tochterzellen mit kreisrundem,

grössere Chromatinkörner enthaltendem Kern und mit granuliertem, die kernfärbenden Substanzen fester als das übrige Protoplasma zurückhaltendem, kubischem Protoplasma sind ebenfalls fast in jedem Schnitte aufzufinden. Ferner finden sich sehr häufig mehrkernige Zellen und Zellen mit stark entwickeltem Protoplasma. Fast in jedem Flecke giebt es Zellen mit 2, 3, 4 u. n. m. Kernen, welche innerhalb eines ovalen oder unregelmässig contourirten Protoplasmaleibes liegen. Mehrere Präparate zeichneten sich durch die auffällige Zahl an hyperplastischen Bindegewebszellen aus, so fand ich einen Schnitt, welcher um einen Haarquerschnitt herum 5 Zellen aufweist, deren granulirtes Protoplasma an Umfang etwa dem Querschnitt gleichkommt und welches bis zu 10 Kernen, welche an Aussehen denjenigen der fixen Bindegewebszellen gleichen, in sich einschliesst. Endlich kommen wir zu den an Zahl alle anderen Zellformen übertreffenden Zellen, welche die Masse des neugebildeten Gewebes ausmachen. Diese Zellen haben ein sehr verschiedenes Aussehen je nachdem das Präparat in Osmiumsäure bezw. Flemming'scher Lösung oder in Alkohol fixirt ist. In den ersteren fixirt, hat das Protoplasma die gewöhnliche grünliche Farbe und in diesem treten als eigenthümliche Bildungen grauschwarze Granulationen und farblose Stellen auf. Sucht man die am wenigsten veränderten Zellen auf, so erkennt man, dass diese Bildungen verschiedene Entwicklung haben. Es finden sich nemlich in dem Protoplasma, welches im Gegensatz zu dem bei derselben Fixirung und Färbung nicht sichtbaren Protoplasma der fixen Bindegewebszellen deutlich zu erkennen ist, bei der einen Zelle entweder nur grauschwarze Granulationen und noch keine farblosen Stellen oder in ein und derselben Zelle hier die schwärzlichen Granulationen und dort kreisrunde Lücken mit schwärzlichen Granulationen im Innern und von einem schwärzlichen Ring umgeben. Diese in Flemming'scher Lösung oder in Osmiumsäure gehärteten Schnitte lassen nun bei Bacillenfärbung noch weitere Differenzen erkennen: die farblosen Stellen enthalten nemlich isolirt oder gehäuft liegende Bacillen. Bei solcher Färbung nimmt sich die hyperplastische Zelle also folgendermaassen aus: Der Contour und der Nucleolus des Kernes sind gefärbt; das Protoplasma hat eine

blasse Mischfarbe aus dem hellen Grün und der angewandten Farbe; in demselben sind grauschwarze Granulationen von verschiedener Grösse und einzeln oder zu mehreren zusammen liegende oder Klumpen bildende intensiv gefärbte Bacillen; die grösseren Bacillenhäufen sind von einem schwarzen Saum eingefasst. Die Schwarzfärbung der Granulationen bedeutet eine *circumscrip*t im Protoplasma auftretende fettige Degeneration, denn durch Terpenthinöl und Xylol lässt sich die Schwärzung ausziehen. Dagegen ist die beim ungefärbten Osmiumpräparat im Innern der kreisrunden Lücken befindliche Schwärzung nicht durch diese Mittel zu entfernen, ist also keine Fettschwärzung, sondern sie rührt von den dicht gelagerten Bacillen her. Letztere sind, wenn sie einzeln liegen, im ungefärbten Osmiumpräparat als gelbliche, glänzende Stäbchen zu erkennen und gewinnen ein grauschwarzes oder tief schwarzes Aussehen erst durch die dichte Zusammenlagerung.

Durch die Combination der Osmium- mit der Bacillenfärbung ist es also möglich, die Struktur der in eigenthümlicher Weise durch den Leprabacillus veränderten Bindegewebszelle festzustellen. Mit diesen neu gewonnenen Kenntnissen lässt sich nunmehr der Anfang dieser Strukturveränderung in denselben Präparaten aufsuchen.

In sich theilenden Zellen habe ich eine Veränderung des Protoplasmas nicht auffinden können, die ersten Spuren davon traf ich bei denjenigen Zellen, welche einen deutlich sichtbaren, hyperplastischen Leib hatten. Mehrere Exemplare davon zeigten in dem sonst gleichmässig gefärbten Protoplasma an dem einen Ende den bläschenförmigen Kern und an dem anderen Ende von einander getrennt liegend eine schwärzliche Masse etwa von der Grösse der Fetttröpfchen in den jungen Talgdrüsenzellen und eine ungefärbte ovale Lücke, in welcher ein einziger, lebhaft tingirter Bacillus lag. Mehr Beispiele gab es für das Stadium in der Entwicklung der specifischen Zelle, wo die fettige Degeneration schon an verschiedenen Stellen des Protoplasmas Platz gegriffen hatte und wo bereits grössere Lücken mit mehreren Bacillen und mit fettig degenerirtem Protoplasmasaum vorhanden waren.

Gehen wir andererseits den höheren Degenerationszuständen der Zelle nach, so finden wir davon Exemplare auch in den

oberflächlicheren Lagen der Cutis, aber die grösste Zahl derselben liegt in den tieferen. Da ist das Protoplasma nur noch als schmaler Saum zwischen den Bacillenklumpen zu erkennen und ist der Kern ganz an die Seite gedrückt. Dann gleichen die Zellen vollständig den allbekannten Bildern aus alten Lepromen.

Nachdem wir die Veränderungen, welche das Zellprotoplasma unter dem Einfluss der Bacillen durchmacht, kennen gelernt haben, erübrigt es uns die etwaigen Veränderungen an den Bacillen aufzusuchen. Als auffälligste Umwandlung des durch den Blutstrom in das Gewebe geführten Bacillus ist bereits das Verschwinden des Homogenseins und das Auftreten von Körnern betont worden. Von dieser allgemein gültigen Regel giebt es insofern Ausnahmen, als es auch intracelluläre Bacillen giebt, welche sich homogen färben; dies sind jedoch nur vereinzelte Vorkommnisse, denn sobald eine grössere Zahl im Protoplasma vorkommen, zeigen sie die Körner bzw. die Coccothrixform. Einen ächten Zerfall der Bacillen in kleine Granula habe ich einige Male im Innern von dem hyperplastischen Protoplasmaleib der grössten Bindegewebszellen gesehen.

Die hiermit beendete Beschreibung der Veränderungen der Gewebe bezieht sich auf in Osmiumsäure und Flemming'scher Lösung gehärtete Präparate. Durch diese gewinnen wir ein Verständniss für dieselben histologischen Bilder in Alkoholpräparaten, welche, wenn man sie vor den anderen untersucht, schwer zu deuten sind. Die spezifische Zelle hat hier nemlich folgendes Aussehen: um den Kern zieht sich ein Netzwerk von feinen Fäden. Bacillenfärbung, bei welcher die Farbe nicht vollständig aus dem Gewebe herausgezogen worden ist, lässt nun erkennen, dass dieses Netzwerk derartig begrenzt ist, dass es mit dem Kern zusammengehört und eine Bacillen enthaltende Zelle bildet. Um mich eines naheliegenden Vergleiches zu bedienen, hat diese Zelle das Aussehen einer ausgebildeten entfetteten Talgdrüsenzelle, von welcher nur Kern und Plastinnetz übrig geblieben sind. Die spezifische Zelle unterscheidet sich aber von den letzteren dadurch, dass die Maschen ungleich gross sind, dass neben kleineren auch 10mal grössere vorkommen können. Die grösseren kreisrunden Maschen enthalten Bacillenkugeln, Bacillenbündel, die kleineren einzelne Bacillen oder sie

sind leer. Die Deutung dieser Bildung ist nicht schwer, zumal wenn man noch entfettete oder mit H_2O_2 behandelte Osmiumschnitte damit vergleicht: Die leeren Stellen entsprechen dem fettig degenerirten Protoplasma, die mit Bacillen gefüllten den von fettig degenerirtem Protoplasma umgebenen Bacillenhäufen.

Die Histologie der hyperämischen Flecke wäre somit in der Hauptsache erschöpft und es erhebt sich nunmehr die Frage, ob damit auch ein Verständniss für die Pathogenese derselben gegeben ist. Dass ein bacillär-embolischer Prozess dem acuten Auftreten dieser Flecke zu Grunde liegt, ist zweifellos durch die einfachen histologischen Bilder bewiesen, welche damit zugleich auch als Paradigma für Embolien bacillärer Natur dienen können. Die weiteren klinischen Erscheinungen, die Röthung und Schwellung, das Fehlen von Eiterung, die Persistenz, das mitunter plötzliche Verschwinden, die Entwicklung des Fleckes zum Leprom, dieses sind alles Eigenschaften der Flecke, welche auch im histologischen Bilde zum Ausdruck gelangen. Die in das Gewebe gelangten Bacillen üben fast keine Anlockung auf die Leukocyten aus (sehen wir doch gerade da, wo weisse Thromben in den Capillaren sich gebildet hatten, wenig Bacillen und umgekehrt und waren in dem Gewebe überhaupt nur wenig weisse Blutkörperchen vorhanden) — daher führt die Entzündung nicht zur Eiterung. Die Bacillen gelangen in die Endothel- und Bindegewebszellen und führen zwar eine fettige Degeneration der letzteren herbei, im Uebrigen bleibt aber das gesammte Gewebe unverändert. Daher kann auch nach einem plötzlichen Verschwinden der Flecke die Haut klinisch wieder vollkommen normal erscheinen. Andererseits wird durch die Proliferation der Bindegewebszellen und der Bacillen, welche bereits in den Flecken deutlich zu erkennen ist, der Anfang zu dem aus denselben Elementen bestehenden Leprom gemacht. Diese progressiven Gewebsveränderungen kommen natürlich wegen ihrer geringen Entwicklung bei den Flecken klinisch nicht zur Geltung. Denn das auch in unserem Falle klinisch zu beobachtende, derb anzufühlende und etwas erhabene Centrum ist, wie aus den Präparaten hervorgeht, auf Rechnung älterer, in den tieferen Cutisschichten sitzender Veränderungen zu schieben. Die geringe Entwicklung der progressiven Gewebsverände-

rungen im Anschluss an die Embolie bietet ein über den Einzelfall der Lepra hinausgehendes Interesse dar, weil sie in ihrem ätiologischen und genetischen Zusammenhang so leicht zu verfolgen ist, wie es meistens nur bei experimentell erzeugten Infektionskrankheiten möglich ist.

Die Neubildung von Endothelien und Bindegewebszellen ist nemlich offenbar als die primäre Wirkung der Bacillen auf das Gewebe aufzufassen. Dieselbe führt in erster Linie zu einer Vermehrung der zelligen Elemente, daran schliesst sich aber bei den Bindegewebszellen zu gleicher Zeit auch eine Hyperplasie an, wodurch die für die hyperämischen Flecke spezifische Zelle gegeben ist. Auch die weitere Umbildung ist zwischen der Endothel- und der Bindegewebszelle verschieden, sobald sie von dem Bacillus befallen werden. Die Endothelzelle beherbergt in ihrem Protoplasmaleib die Bacillen, ohne dass eine nachweisliche deletäre Wirkung der letzteren auf sie erkennbar wäre. Die Bindegewebszelle dagegen verändert sich, sobald die Bacillen in ihr Protoplasma eingedrungen sind, in eigenthümlicher Weise. Das Protoplasma verfällt in ganz langsamer Weise und im Verhältniss, wie die Bacillen in ihm zunehmen, der fettigen Degeneration. Jede isolirt im Protoplasma liegende Bacillencolonie zeigt um sich herum eine Verfettung, aber ausserdem tritt auch in weiterer Entfernung von denselben im Protoplasma dieselbe Degeneration auf. Während dieser Zeit ist der übrige Theil des Zelleibes von normalem Aussehen, sowohl der Kern, bezw. die Kerne, wie auch das noch übrige Protoplasma. Das zweite an dem Protoplasma wahrzunehmende Phänomen ist die Lückenbildung in demselben. Schon bei dem einzelnen Bacillus ist dasselbe zu beobachten, und zwar in der Weise, dass, wie mikrometrisch festzustellen ist, durch die ganze Dicke des Protoplasmas eine Vacuole hindurchgeht, welche in ihrem Innern den Bacillus beherbergt. Mit der Zahl der zusammenliegenden Bacillen nimmt auch die Grösse der Vacuole zu, in welcher alsdann die Bacillen möglichst peripher liegen, während das Centrum frei ist. Durch diese Lagerung der Bacillen wird man zu der Erklärung geführt, dass es eine Flüssigkeit ist, welche um die einzeln liegenden Bacillen auftritt und welche später die Bacillen an ihre Kugeloberfläche heran-

drängt. Die Bacillencolonien in dem Protoplasma der Bindegewebszelle unterscheiden sich durch diese Lagerung auffällig von den frei im Lumen der Gefäße und im Innern der Endothelien liegenden, wo die Bacillen stets compact zusammengehalten werden. Da als Ursache für diese Erscheinung die Schleimhülle der Bacillen angesehen wird, so darf man vielleicht in Betreff der in den Bindegewebszellen des hyperämischen Flecks befindlichen Bacillen die Vermuthung hegen, dass ihnen die Schleimhülle fehlt. Dass übrigens zwischen den in den Gefäßen und in den Endothelien zu findenden Bacillen und den in den Leib der Bindegewebszellen eingeschlossenen Bacillen nachweisliche Unterschiede bestehen, geht aus der mikroskopischen Untersuchung hervor. Wie das Auftreten der Körner in den letzteren im Gegensatz zu der homogenen Struktur der ersteren zu deuten ist, vermag ich nicht anzugeben. Dass auch ächte degenerirte Bacillen im Innern der Bindegewebszellen vorkommen, sei hier nochmals erwähnt als Beweis, dass nicht immer der Bacillus günstige Bedingungen der Entwicklung in den hyperplastischen Zellen vorfindet.

Wie man sieht, giebt das histologische Bild Veranlassung zahlreiche neue Fragen über die Beziehungen zwischen Gewebe und Bacillus aufzuwerfen, welche es mir aber auf Grund der jetzigen Untersuchungen nicht möglich ist zu beantworten. Für die Hauptfrage dieser Mittheilung jedoch liefert die histologische Untersuchung leicht aufzufindende Thatsachen, nemlich für die Frage nach der Pathogenese der hyperämischen Flecke, welche acut im Verlauf der Lepra entstehen.

Zum Schluss habe ich noch auf einige Arbeiten mit kurzen Worten einzugehen, welche hier in Betracht zu ziehen sind. Auf die Histologie der hyperämischen Flecke kommt Lutz (Mon. f. prakt. Dermat. 1887 No. 11) zu sprechen in seinen Mittheilungen über Lepra in Brasilien. „Es fanden sich nur wenige Granulationszellen längs der kleinen Arterien und Capillaren gelagert. Stellenweise ging die Gefäßwand in spindelförmigen Haufen von Granulationszellen zur Unkenntlichkeit auf. In der Axe der spindelförmigen Zellenhaufen, nicht selten bis an den Rand derselben reichend, und wo die Gefäße noch deutlicher zu sehen waren, im Lumen derselben, lagen dichte Züge der charakte-

ristischen Haufen von bacillenartigen Organismen, welche die bekannten Färbungsreactionen zeigten; ausserdem an einigen Stellen ganz schmale Reihen von mehrkernigen Leukocyten, deren Kerne sich intensiver färbten, wie die der Granulationszellen.“ Trotz dieser summarischen Darstellung scheinen Verf. doch auch Präparate mit ächter Embolie der Gefässe vorgelegen zu haben; über die geweblichen Veränderungen in denselben lässt es sich jedoch nach der kurzen Beschreibung kein sicheres Urtheil bilden.

Die Pathogenese der hyperämischen Flecke kam durch Doutrelepoint zur Sprache auf dem Leipziger Congress der deutsch. dermat. Gesell. 1891. Zum Beweise, dass während der acuten fieberhaften Eruption dieser Flecke Bacillen im Blute kreisten, legte dieser Forscher durch Einstich in die Haut gewonnene Blutpräparate vor, in welchen zwar verhältnissmässig wenige, aber immerhin Leprabacillen vorhanden waren. In der an diese Demonstration sich anschliessenden Discussion bemerkte Arning, dass erstens die Herstellungsmethode nicht einwurfsfrei wäre, da die Bacillen auch aus dem Hautgewebe stammen könnten und dass zweitens, selbst deren Herstammung aus dem Blute zugegeben, die Zahl derselben doch zu gering wäre, um den Prozess zu erklären. Er zöge es vor für die Entstehung der Flecke im Blute kreisende Toxine verantwortlich zu machen.

Dem Nachweise des Vorhandenseins von Bacillen im Blute auf dem von mir gewählten Wege der histologischen Methode ist mit dem Einwurfe von Arning nicht entgegen zu treten. Auf Grund meiner obigen wiederholten Untersuchungen der zu verschiedenen Zeiten entstandenen Flecke muss ich die bacilläre Embolie für erwiesen ansehen.

Was die von mir betonte Strukturdifferenz zwischen den in den Endothelien und den in den Bindegewebszellen liegenden Bacillen anbetrifft, so wurde eine ähnliche Beobachtung bereits von Sawtschenko gemacht (Centralbl. f. Bakteriologie. 1889 No. 18 Ueber Osteomyelitis leprosa) „An einem und demselben Präparate färben sich die ausserhalb der Zelle isolirt oder in Klumpen liegenden Bacillen viel intensiver oder halten die Farbe fester, als diejenigen, welche im Innern vacuolisirter Zellen sich befinden. Diese letzteren bestehen öfters aus einzelnen Körnern und sind an den Enden aufgequollen“.

Ueber die fettige Degeneration der Bindegewebszellen bei Lepra finde ich eine Angabe bei Iwanowsky (Dieses Arch. Bd. 81 S. 509 ff.). Derselbe fand in den Lymphdrüsen Lepröser grosse Epitheloid- und sehr grosse Riesenzellen ähnliche Gebilde, die eine grosse Menge kleinerer und grösserer Fetttropfen enthielten, welche mitunter die Zellbestandtheile vollständig verdeckten. Erst nach Behandlung mit Spiritus und Aether, wodurch das Fett ausgezogen wurde, erkannte man den Zellcharakter. Da der Autor in seiner Arbeit überhaupt nicht von Bacillen spricht, so ist immerhin eine Verwechslung von Fetttropfen mit Bacillenhaufen möglich, aber das Verschwinden der betreffenden Gebilde auf Zusatz von Aether spricht doch mehr für das Vorhandensein von Fett.

Der von mir gelieferte Nachweis der fettigen Degeneration des Protoplasmas der Bindegewebszellen nach Invasion der Bacillen erweist sich also auch gültig für die Lymphdrüsen.

Dass der fettigen Degeneration bei der Lepra so selten Erwähnung gethan wird, rührt wohl nur daher, dass so wenig frische oder in Osmiumsäure fixirte Gewebe untersucht worden sind. Trotzdem finden wir in der Arbeit von Neisser aus dem Jahre 1886 (dieses Archiv S. 365 ff.) bereits folgende Bemerkung: „Die in Rede stehende Degeneration (nehmlich die Zerklüftungen innerhalb des Protoplasmas der Bindegewebszellen in lepröser Haut) ähnelt am meisten der fettigen; ob sie mit derselben identisch ist, ob sie Folge der leprösen Invasion oder eine Nebenerscheinung, kann ich zur Zeit nicht entscheiden“. Die „Zerklüftungen“ sind natürlich nur ein Kunstprodukt, bedingt durch die Auflösung des Fettes in Alkohol. In meinen Osmiumpräparaten liess sich die Bedeutung dieser Lückenbildung im Protoplasma leicht demonstrieren, je nachdem man ein und dasselbe Präparat vor und nach der Behandlung mit osmirtem Fett lösenden Substanzen untersuchte. Man erkannte dann leicht, dass jene schwärzlichen Granulationen verschiedene Bedeutung hatten: entweder entfärbten sie sich, zum Beweise, dass sie aus Fett bestanden oder sie behielten die Färbung bei, dann waren es in Haufen liegende Bacillen. Die grösste Menge der schwarzen Granulationen war Fett, der Rest bestand aus Bacillen. (Diese Färbung der Bacillen durch Osmiumsäure erwähnt bereits

Neisser in Verh. d. Deutsch. dermat. Gesell. 1889 S. 45.) Was also in der Leprahistologie bisher als *Vacuolisation* auf Grund von Alkoholpräparaten bezeichnet wurde, ist erstens die kugelige Lückenbildung des Protoplasmas um die Bacillen (wahrscheinlich eine Verflüssigung des Protoplasmas), zweitens die durch die Fettauflösung künstlich gemachte *Vacuolenbildung*. Für die acut entstandenen hyperämischen Flecke habe ich diese Verfettung und Verflüssigung des Protoplasmas auf die Invasion der Leprabacillen zurückzuführen versucht, es erhebt sich nunmehr die Frage, ob auch bei anderen leprösen Produkten eine gleiche Pathogenese von Bedeutung ist.

XI.

Ueber Urobilin im Harne.

Von Dr. F. Grimm, Arzt in Berlin.

Die normalen und pathologischen Farbstoffe des Harns können nach ihrer Herkunft in zwei Gruppen gestellt werden, in solche, welche der Nahrung und in solche, welche dem Blute entstammen. Aus der letzteren Gruppe hat der „Urobilin“ genannte und mit ausgezeichneten Eigenschaften ausgestattete Körper in hohem Maasse die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich gezogen, obgleich die zahlreichen Versuche, seine Bedeutung im Harne klar zu stellen und die Bemühungen, sein Vorkommen daselbst für die medicinische Diagnostik fruchtbringend zu machen, bis jetzt nur zum Theil zu einem befriedigenden Resultate geführt haben.

Eine unbestrittene diagnostische Anwendung hat er bis jetzt nur in der Chirurgie nach dem Vorschlage von E. von Bergmann als eines der Hülfsmittel zur Erkennung von versteckten und zweifelhaften Blutergüssen gefunden.

In der inneren Medicin sind neuestens, besonders von französischen Gelehrten, weitgehende Versuche gemacht worden, das Urobilin in die Semiotik einzuführen. Diese sind aber aus