

# **A r c h i v** für **pathologische Anatomie und Physiologie** und für **klinische Medicin.**

Bd. 150. (Vierzehnte Folge Bd. X.) Hft. 3.

---

## **XX.**

### **Beiträge zur Entzündung.**

Von Prof. Dr. Ribbert in Zürich.

---

#### **1. Ueber die mehrkernigen Leukocyten und über die Lymphocyten.**

Die mehrkernigen Leukocyten und die Lymphocyten sind die wichtigsten farblosen Zellen des Blutes. Die neben ihnen noch vorkommenden spielen nur eine geringe Rolle. Die Unterschiede der beiden Gebilde sind so bekannt, dass hier ein kurzer Hinweis genügt. Die Leukocyten zeichnen sich durch ein, neutrophile Granula enthaltendes Protoplasma und durch einen polymorphen, meist in zwei oder drei Theile zerlegten Kern aus, die Lymphocyten besitzen einen relativ grossen, chromatinreichen, runden Kern und ein granulafreies Protoplasma, dessen Menge etwas wechselt.

Ueber die zwischen den beiden Zellen vorhandenen Beziehungen gehen die Meinungen auseinander. Wenn man mehr Werth legte auf die zwischen beiden bestehenden Verschiedenheiten, so hat man sie für völlig differente Zellformen erklärt. Wenn man aber andererseits die Uebereinstimmung in's Auge fasste, die darin gegeben ist, dass beide Zellen rund und beweglich sind, dass sie im Blute neben einander vorkommen und auch unter pathologischen Verhältnissen gemeinsam

angetroffen werden, so kam man zu dem Schluss, dass sie enge zusammengehörten.

Fragen wir nun, wie man sich den Zusammenhang denkt, so interessirt uns hier zunächst nur der erwachsene Organismus. Ob und in welcher Weise die beiden Zellformen etwa entwicklungsgeschichtlich mit einander in Beziehung stehen, soll unten nur kurz gestreift werden.

Man basirt die Annahme einer nahen Verwandtschaft nicht etwa darauf, dass die Zellen aus einem gemeinsamen Muttergebilde abstammten, dessen Abkömmlinge je nach Umständen bald die eine, bald die andere Form annehmen. In diesem Falle wäre der Zusammenhang nur ein indirecter.

Man nimmt vielmehr an, dass die eine Form in die andere überzugehen vermag. Da man nun aber nicht wohl mehrkernige Elemente durch Verschmelzung der Kerne zu einkernigen werden lassen kann, so leitet man umgekehrt jene aus diesen ab, indem man eine Zerschnürung des Kerns eintreten lässt.

Für die Zusammengehörigkeit der beiden Zellformen ist neben anderen weniger wichtigen Momenten in erster Linie das Vorkommen von Uebergangsformen angeführt worden, d. h. entweder Gebilden mit granulirtem Protoplasma, aber einfachem Kern, oder solchen mit granulafreiem Zellleib, aber mehrfachem Kern. Indessen abgesehen davon, dass solche Zwischendinge nur relativ selten sind, so dass sie nur mit Mühe nachgewiesen werden können, ist es überhaupt misslich mit ihnen zu rechnen. Gesehen hat ja noch Niemand, wie die einkernige Zelle sich durch die Uebergangsformen hindurch in die mehrkernige umwandelte. So lange das aber nicht der Fall ist, steht natürlich die Ueberzeugung von der Beweiskraft der fraglichen Gebilde im Belieben des Einzelnen, zumal wenn, wie es hier der Fall ist, die angenommenen Zwischenformen auch eine andere Deutung zulassen.

Die beiden Zellformen spielen nun vor Allem bei der Entzündung eine grosse Rolle. Es ist eine bekannte Thatsache, dass an der Emigration bei acuter Entzündung nur die mehrkernigen Leukocyten theilhaftig sind, während die Lymphocyten erst in den späteren Stadien chronischer Prozesse hervortreten. Dieser Unterschied ist, wie ich an mehreren Stellen hervorge-

hoben habe<sup>1)</sup>, so auffallend, dass er allein hinreicht, um ernste Zweifel an der Zusammengehörigkeit der Zellen zu erwecken. Unter den emigrierten mehrkernigen Formen findet man keine Lymphocyten, vorausgesetzt, dass sie nicht schon, wie in den Lymphdrüsen und sonstigen lymphatischen Apparaten, im Gewebe vorhanden waren und andererseits vermisst man in den typischen Bezirken kleinzelliger, rundkerniger Infiltration der späteren Stadien die mehrkernigen Zellen und wenn etwa einzelne zugegen sind, so lässt sich ihr Vorhandensein sehr wohl aus einer fortgesetzten Emigration erklären.

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich jedenfalls keinerlei Anhaltspunkte für den genetischen Zusammenhang beider Zellformen, insbesondere habe ich niemals etwas gesehen, was im Bereich der kleinzelligen Infiltration auf einen Uebergang der Lymphocyten in Leukocyten hindeutete.

Nun können freilich die Anhänger einer genetischen Verwandtschaft der beiden Zellarten hervorheben, dass die Metamorphose, auch wenn sie im Bereich der Entzündung nicht vorkomme, deshalb doch nicht überhaupt ausgeschlossen sei. Sie könnte ja doch im Blut oder vor Allem in den lymphatischen Apparaten vor sich gehen. Ich komme darauf weiter unten zurück und will zunächst das Verhalten der Lymphocyten bei der Entzündung noch etwas genauer besprechen.

Diese Zellen zeigen bekanntlich eine ausgesprochene Neigung zu gruppenweiser Zusammenlagerung, so dass man von Heerden rundzelliger Infiltration redet. Die Erscheinung wurde auf ihre etwaige Bedeutung bisher noch nicht ausreichend geprüft. Ich bin der Meinung, dass wir es hier mit einer wohl charakterisirten Anordnung zu thun haben, dass die Heerde Analoga der Lymphknötchen darstellen. Auf die grosse Aehnlichkeit mit solchen habe ich schon früher hingewiesen und vorgeschlagen, man solle von einem „lymphadenoiden Granulationsgewebe“ reden<sup>2)</sup>.

Für den jetzt schärfer zu betonenden lymphatischen Charak-

<sup>1)</sup> Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Zieglers Beiträge. Bd. VI. — Centralbl. für patholog. Anat. Bd. I. S. 671. — Lehrbuch der patholog. Histologie.

<sup>2)</sup> Centralbl. für patholog. Anat. Bd. I. S. 671.

ter jener lymphocytenreichen Bezirke spricht einmal die hervorgehobene gruppenweise Lagerung. Je länger die Entzündung bestand, desto mehr tritt im Allgemeinen dieser Umstand hervor, theils weil die Heerde sich mittlerweile besser entwickelten, theils weil das übrige Gewebe wieder zellärmer geworden ist und so die zellreichen Theile deutlicher hervortreten lässt. Diese zeigen nicht selten insofern eine ganz bestimmte Localisation, als sie sich an grössere Gefässe anschliessen, sich ihnen seitlich oder auch ringsum anlegen.

Zweitens lässt sich der feinere Bau der Heerdchen für ihre lymphoide Natur verwerthen. Es handelt sich nemlich nicht um eine Anhäufung von Lymphocyten in beliebigen Spalten des Bindegewebes, sondern die Grundlage bildet ein feinfädiges Reticulum, zu welchem wie in Lymphdrüsen grössere Zellen gehören, auf deren Bedeutung ich hier nicht weiter eingehe.

Die Begrenzung der Heerdchen ist gewöhnlich nicht besonders scharf. Man könnte daraus einen Einwand gegen meine Auffassung ableiten, allein das gleiche Verhalten bieten auch andere unzweifelhafte lymphoide Knötchen dar.

Wenn ich nemlich so eben sagte, dass die Heerde zelliger Infiltration Analoga lymphatischer Apparate seien, so hatte ich weniger die eigentlichen folliculären Apparate im Auge, die als gut umschriebene Gebilde vor Allem die Schleimhäute auszeichnen, sondern die nicht so prägnant gebauten lymphoiden Knötchen, die im Innern der Organe schon in der Norm vorkommen und besonders von Arnold<sup>1)</sup> für die Lunge eingehend beschrieben wurden. Diese in die Umgebung der Bronchen und Gefässe eingelagerten Heerde zeigen meist eben so wenig eine scharfe Abgrenzung gegen das umgebende Bindegewebe wie jene Bezirke entzündlich zelliger Infiltration.

Wie in der Lunge kommen auch in den anderen Organen schon unter normalen Verhältnissen lymphoide Knötchen vor. Von Arnold wurde ihre Gegenwart für die Leber hervorgehoben. Aber sie sind nirgendwo so deutlich und leicht nachweisbar wie in der Lunge. Dagegen treten sie bei Entzündungen bald klar

<sup>1)</sup> Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig, Vogel, 1885, und dieses Archiv. Bd. 80.

hervor. Sie vergrössern sich eben unter diesen Bedingungen ebenso wie die Lymphdrüsen und wie die wohl entwickelten Gebilde in der Lunge.

Ich führe als Beispiel die Haut an. Wenn man sie im normalen Zustande sorgfältig untersucht, so kann man in der Umgebung grösserer Gefässe streckenweise kleine und deshalb nur wenig hervortretende Bezirke lymphoider Substanz nachweisen, die oft nur durch etwas reticuläres, mit vereinzelt Lymphocyten versehenes Gewebe angedeutet sind. Diese Stellen sind es, welche bei Entzündungen zu lymphoiden Heerdchen anschwellen. Betrachtet man z. B. die Haut nach Ablauf eines Erysipels (s. mein Lehrb. der patholog. Histol. Fig. 65), so kann man im Unterhautzellgewebe rundliche und unregelmässig gestaltete, auch wohl streifen- und zugförmig angeordnete Bezirke verschiedener Grösse finden, die bald scharf, bald weniger gut begrenzt sind und die Struktur lymphatischen Gewebes haben.

Diese Knötchen werden auch ohne intensive Entzündung deutlich, wenn bei Tätowirungen Farbstoffkörnchen in die Cutis gelangen. Man findet sie dann stets in besonders enger Beziehung zu der lymphatischen Substanz, die gleichzeitig relativ beträchtlich vermehrt erscheint (s. die Abbild. 15 und 16 meines Lehrbuches).

Wie in Lunge und Haut finden sich die Lymphknötchen auch bei Entzündungen der Niere, Leber und Arterienwand, von denen weiter unten noch die Rede sein soll.

Es mag hier ferner angeführt sein, dass auch in manchen Geschwülsten dieselben Gebilde gefunden werden, z. B. in den Nasenpolypen, in denen sie gern um die grossen Gefässstämme angeordnet sind. Man darf diese Lagerungsweise aber nicht etwa daraus ableiten wollen, dass die Lymphocyten aus diesen Gefässen ausgetreten seien, denn es handelt sich um Arterien oder Venen, aus denen Emigration nicht stattfindet. Die Localisation hat ihren Grund darin, dass mit den grossen Gefässen auch die abführenden Lymphbahnen verlaufen und dass ja in diese, wie in der Lunge u. s. w., die Lymphknötchen eingeschaltet sind. Die gleiche Betrachtung gilt auch für die Anordnung der lymphatischen Heerde in normalen Geweben, in denen sie ebenfalls vorwiegend perivascularär liegen.

Die sogenannte kleinzellige Infiltration hat also meiner Meinung nach die Bedeutung eines lymphatischen Gewebes. Sie bildet sich hauptsächlich heraus durch Grössenzunahme in der Norm bereits vorhandener, oft nur sehr wenig entwickelter Heerdchen lymphoider Substanz. Doch möchte ich damit nicht ausschliessen, dass nicht auch in völlig neugebildeter Binde substanz die Gebilde entstehen könnten.

Das die Entwicklung der Knötchen auslösende Agens ist selbstverständlich in erster Linie dieselbe Schädlichkeit, welche auch die Entzündung veranlasste und mit dem Lymphstrom im Gewebe sich ausbreitend an die lymphatischen Bezirke herangelangte.

Zum Vergleich lassen sich hier wieder die Lymphknötchen der Lunge heranziehen. Arnold hat eingehend besprochen, wie gerade in ihnen die eingeathmete Kohle sich festsetzt. So betrachte ich auch die Heerde „zelliger Infiltration“ als diejenigen Stellen, an denen die entzündungserregenden Schädlichkeiten mehr oder weniger festgehalten werden.

Doch bedarf diese Auffassung noch einer besonderen Erläuterung. Wenn die lymphatischen Knötchen als Retentionsstellen für im Lymphstrom befindliche Substanzen angesehen werden, so möchte ich betonen, dass nicht eigentlich die mit Lymphocyten durchsetzten Theile hierbei die grösste Rolle spielen. Schon Arnold hob hervor, dass man in der Substanz der Lymphknötchen zuerst keinen Staub findet, dass vielmehr seine Ablagerungsstätte den lichten Räumen des Heerdchens entspricht, dass er freilich später auch dort nicht vermisst wird. Es verhält sich das ähnlich, wie in den Lymphdrüsen, in denen (s. Fig. 25 meines Lehrbuches) Pigment zuerst nur in den Endothelien der Lymphbahnen auftritt und erst bei hochgradiger Ablagerung auch in die folliculären Abschnitte gelangt. Auch bei den Tätowirungen sehe ich die Pigmentkörnchen zunächst nicht an die Lymphocyten, sondern an grössere Elemente gebunden, die ich als Endothelien oder auch als gewöhnliche Bindegewebszellen anspreche. Das dicht mit Lymphocyten durchsetzte reticuläre Gewebe ist also bei mässig hochgradigen Erkrankungen nirgendwo als das eigentlich wirksame Filter anzusehen, sondern kommt erst bei intensiven Veränderungen neben

dem System der die Lymphknötchen umspinnenden Lymphbahnen in Betracht.

Es bleibt nunmehr noch die Frage zu erörtern, woher denn die Lymphocyten stammen, welche die Lymphknötchen zusammensetzen. Es giebt hier drei Möglichkeiten. Entweder sind sie aus den Blutgefässen ausgewandert oder sie sind aus den Lymphbahnen und Saftspalten gekommen oder an Ort und Stelle durch Vermehrung der in der Norm vorhandenen Lymphocyten gebildet.

Meines Erachtens muss die dritte Möglichkeit in erster Linie berücksichtigt werden. Bei Entzündungen der Lymphdrüsen wird ja die Vergrößerung der Follikel vorwiegend oder allein auf eine Vermehrung ihrer Zellen bezogen werden müssen. Ebenso wird diese Deutung auf die normalen, kleinen, lymphatischen Apparate der Lunge und anderer Organe Anwendung finden. Wenn nun aber die vorgetragene Auffassung richtig ist, dass die entzündlichen Zellheerde Analoga der Lymphknötchen sind und meist aus kleinen lymphoiden Bezirken hervorgehen, die in der Norm nur wenig hervortreten, so darf die Zunahme der Lymphocyten auf ihre eigene Wucherung bezogen werden.

Dabei lässt sich allerdings nicht ganz in Abrede stellen, dass auch mit dem Lymphstrom neue Zellen zugeführt werden könnten. Aber genügende Anhaltspunkte dafür giebt es nicht. Immerhin kommen ja einzelne Lymphocyten zerstreut in den Saftspalten vor, doch lässt sich natürlich nicht entscheiden, ob sie auf dem Wege zu den Lymphknötchen begriffen sind, oder etwa in umgekehrter Richtung sich bewegen.

Was nun die dritte Möglichkeit angeht, dass nemlich die Lymphocyten auch aus den Blutgefässen stammen könnten, so habe ich mich früher<sup>1)</sup> besonders deshalb dagegen ausgesprochen, weil es mir unerklärlich erschien, dass sie nicht schon von vornherein an der Emigration theilnehmen und erst so viel später als die Leukocyten austreten sollten. Baumgarten<sup>2)</sup> hat versucht, diese Differenz aus einer wechselnden Alteration der Gefässwände zu beziehen, die im Anfang stärker ist und

<sup>1)</sup> Centralbl. für patholog. Anat. Bd. I. S. 671.

<sup>2)</sup> Ebendasselbst. S. 764.

deshalb den grösseren Leukocyten leichter den Durchtritt gestatte. Aber dann sollten doch die kleineren Lymphocyten auch zugleich austreten können, während sie doch thatsächlich erst später beobachtet werden und zwar, wie Baumgarten meint, deshalb, weil die geringere Alteration jetzt nur noch ihnen die Möglichkeit der Emigration gewähre. Er ist demgemäss der Meinung, dass alle im Gewebe befindlichen Lymphocyten ausgewandert seien. Ich gehe auf diese Streitfrage in Ermangelung neuer Beobachtungen hier nicht weiter ein und gebe gern zu, dass Manches für Baumgarten's Ansicht spricht. Aber gegen die Anschauung, dass alle in den rundzelligen Heerden vorhandenen Lymphocyten ausgewandert sein sollten, muss ich mich bestimmt aussprechen. Es wäre sonst nicht einzusehen, weshalb man nicht jede entzündliche Vergrösserung unzweifelhafter lymphatischer Heerdchen aus einer Zuwanderung emigrirter Lymphocyten beziehen sollte.

Ich halte deshalb daran fest, dass die deutlichen Bezirke lymphatischen Gewebes sich zum Mindesten vorwiegend durch eigenes Wachsthum vergrössern. Nur in dem Punkte bin ich mittlerweile anderer Meinung geworden, dass ich die Lymphocyten nicht mehr von Endothelien ableite, sondern sie als eine völlig selbständige Zellart auffasse, deren einzelne Elemente nur in der Zell- und Kerngrösse Verschiedenheiten zeigen. Ich habe diese Aenderung meines Standpunktes bereits an anderer Stelle hervorgehoben<sup>1)</sup>.

Nach diesen Auseinandersetzungen über die Bedeutung der aus einem Reticulum und Lymphocyten gebildeten Heerde, komme ich nun auf die oben verlassene Frage zurück, ob die mehrkernigen Leukocyten und die Lymphocyten, die im Bereich der Entzündung so scharf getrennt auftreten, doch etwa genetisch zusammenhängen könnten. Hier beruft man sich nun vor Allem auf die Lymphdrüsen, die ja unzweifelhaft die Bildungsstätte der Lymphocyten sind, in denen nun aber auch die mehrkernigen Leukocyten aus jenen durch Umwandlung hervorgehen sollen. Da möchte ich nun zunächst betonen, wie wenig wahrscheinlich diese Annahme insofern ist,

<sup>1)</sup> Das pathologische Wachsthum. Bonn 1896.



als man sich schwer vorstellen kann, weshalb denn ein Theil der Lymphocyten jene Metamorphose sollte erleiden können, während der andere unverändert bliebe. Ist es wirklich so nahelegend, dass die Neubildung einer Zellart zwei völlig verschiedene Endformen liefere? Ich meine, diese Ueberlegung erbringe, wenn auch natürlich keinen Beweis, so doch ein wichtiges Argument gegen die angenommene genetische Zusammengehörigkeit.

Was kann nun aber für diese an Thatsachen angeführt werden. So weit ich sehe, gar nichts Anderes, als dass man Formen findet, die man als Uebergänge ansehen zu dürfen glaubt, vor Allem mehrkernige Elemente, die im Uebrigen nicht die Beschaffenheit der Leukocyten, also kein mit neutrophilen Granulis versehenes Protoplasma haben. Aber wie spärlich sind erstens solche Formen. Man muss sie in normalen Drüsen mühsam suchen und vermisst sie sogar meistens. Ich frage hier, ob Jemand, der ohne Voreingenommenheit eine normale Lymphdrüse untersucht, jemals auf den Gedanken kommen würde, dass in ihr mehrkernige Leukocyten gebildet würden?

Wie sind aber denn die wenn auch noch so spärlichen „Uebergangsformen“ zu deuten? Darauf antworte ich, dass nicht jede mehrkernige Rundzelle deshalb nun gleich ein Leukocyt sein muss. Es kann sich doch eben so gut um einen Lymphocyten mit zerbröckeltem Kern handeln. Ich habe bei acuten Entzündungen gelegentlich gesehen, dass zahlreiche Lymphocytenkerne in Stückchen zerfielen, so dass ein Follikel in seiner Peripherie gekörnt aussah. Und wenn man das körnerfreie Protoplasma solcher fraglichen Gebilde heranzieht, so lässt es sich doch unmöglich im Sinne der Zwischenformen verwerthen. Der einzig berechtigte objective Schluss ist doch der, dass die Zelle, eben weil sie ein homogenes Protoplasma hat, kein Leukocyt ist. Zellen aber, welche einen allmählichen Uebergang des körnerfreien Zellleibes in den granulirten der Leukocyten erkennen liessen, kommen nicht vor.

Man bedenke doch auch noch eins. Die Lymphocyten gehen aus grösseren, protoplasmareichen Rundzellen der Keimcentren hervor. Gegen den Rand der Follikel werden sie immer kleiner. Aus solchen protoplasmaarmen Elementen und zwar

nur aus einem Theil von ihnen, sollen nun Leukocyten werden. Das setzte aber dreierlei Veränderungen voraus. Erstens müsste die Reduction des Protoplasmas wieder umgekehrt einer beträchtlichen Zunahme weichen, zweitens müsste der Kern fragmentirt und drittens der Zelleib durch Bildung zahlreicher neutrophiler Granula sehr wesentlich umgestaltet werden. Für Alles das kann nichts Anderes angeführt werden, als die Gegenwart einiger spärlicher, meist völlig fehlender „Uebergangsformen“. Auch Benda (s. u.) kann nichts mehr sagen als: „In der That habe ich in der Peripherie der Keimlager schnürkernige Lymphocyten vorgefunden, die ich als solche Uebergangsbilder ansehe“. Das reicht aber doch höchstens zu einer Vermuthung, nicht entfernt zu einem Beweise aus.

Nun hat man aber wohl daran gedacht, dass bei acuter Entzündung der Lymphdrüsen der Uebergang deutlicher zu sehen sein müsste. Indessen habe ich schon in meinem Aufsatz über die Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen angeführt, dass auch dabei nichts im Sinne einer Zusammengehörigkeit der beiden Zellen Verwerthbares beobachtet wird. Da aber meine Mittheilungen nicht beachtet worden sind, muss ich auf sie in Verbindung mit fortgesetzten Untersuchungen zurückkommen.

Wenn wir die Entzündungen eines beliebigen Bindegewebes mit denen der Lymphdrüsen vergleichen, so liegt nicht der geringste Grund vor zu der Annahme, dass sie hier anders als dort verlaufen sollten. Die Lymphdrüsen haben viele Gefässe, folglich bieten sie dieselbe ausreichende Gelegenheit zur Emigration wie ein anderes Gewebe. Es liegt also gar keine Veranlassung vor, die Leukocyten aus Lymphocyten hervorgehen zu lassen. Aber selbstverständlich könnte ein solcher Uebergang, falls er überhaupt vorkäme, doch betheiligt sein. Lassen aber die histologischen Befunde eine solche Auffassung zu?

Wenn man eine durch Staphylokokken (nach meinem damaligen Verfahren) oder durch parenchymatöse Injection verdünnter Lugol'scher Lösung (nach meinem jetzigen Verfahren) entzündete Lymphdrüse untersuchen will, so muss man die beiden fraglichen Zellarten durch Färbung scharf differenziren, um dadurch auch etwaige Uebergänge leicht auffinden zu

können. Die Färbung der Kerne reicht dabei freilich meines Erachtens schon aus, allein man kann das Resultat eindringlicher machen, wenn man eine Darstellung der Granula herbeiführt. Da nun durch alle Härtungen, bei denen schliesslich Alkohol in Anwendung kommt, die Färbung unsicher wird, da die Granula ganz oder theilweise verschwinden, so brachte ich folgende Verfahren in Anwendung. Die Drüse wurde in frischem Zustande oder nach Härtung in Formalin mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Die Färbung geschah dann in Ehrlich's neutraler Farblösung, die ich zu gleicher Verwendung auch früher schon empfohlen habe<sup>1)</sup>. In ihr verweilten die Präparate  $\frac{1}{2}$ —1 Minute, um dann in Wasser so lange abgespült zu werden, bis keine grösseren Farbwolken sich mehr ablösen. Dann wurden die frischen Schnitte in Wasser, die formalingehärteten in Glycerin untersucht. Die Verhältnisse stellten sich nun folgendermaassen dar.

Schon bei schwacher Vergrösserung sind die Leukocyten durch ihren intensiv röthlichen Farbenton einzeln deutlich zu erkennen, sie heben sich aus dem grünlichen Grundton auf's schärfste ab. Am reichlichsten finden sie sich in den durch Jod entzündeten Objecten in den centralen Abschnitten, während sie in der Peripherie spärlicher sind, hier aber fast nur in den Lymphbahnen liegen, während die grünlichen Follikel frei von ihnen sind. Das genauere Studium bei starker Vergrösserung ergiebt, dass die rothe Farbe der Leukocyten durch die starke Tinction der Granula bedingt ist, durch welche sich jede einzelne Zelle auf's klarste abhebt. Niemals sieht man Uebergangsformen zwischen den beiden Zellarten. Räumlich sind sie freilich nicht immer scharf geschieden. Im Allgemeinen liegen die Leukocyten allerdings in den Lymphbahnen, oft dicht gehäuft, aber auch in der Peripherie der Follikel und der Follicularstränge trifft man einzelne an. Aber auch hier besteht nicht die geringste Veranlassung, sie aus Lymphocyten abzuleiten. Denn abgesehen davon, dass manche offenbar in Capillaren liegen, sind die anderen so gut nach jeder

<sup>1)</sup> Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn, Cohen, 1887. S. 77—78.

Richtung charakterisirt, dass man nirgendwo veranlasst wird, an Uebergangsformen zu denken. Es wäre durchaus künstlich, wenn man hier eine Beziehung beider Zellarten construiren wollte.

Dieser Befund spricht natürlich auch gegen den Zusammenhang beider Zellen überhaupt. Denn wenn die Leukocyten innerhalb lymphatischer Apparate aus Lymphocyten hervorgingen, warum sollte dieser Uebergang nun in einer entzündeten Lymphdrüse nicht besonders gut zu beobachten sein?

Es bleibt endlich noch ein Punkt zu besprechen übrig. Benda<sup>1)</sup> beruft sich bei seiner Vertheidigung der Zusammengehörigkeit der beiden Zellformen auf die bekannten Untersuchungen Stöhr's über die Durchwanderung von Rundzellen durch das Epithel der Tonsillen und anderer Schleimhautstellen, an denen Lymphknötchen subepithelial angeordnet sind. Stöhr selbst hat zwischen Leukocyten und Lymphocyten nicht scharf unterschieden, er bezeichnet die Elemente in einer seiner ersten Arbeiten<sup>2)</sup> als lymphoide Zellen, während er später<sup>3)</sup> fast nur von Leukocyten redet.

Die meiner Meinung nach richtigere Bezeichnung ist die erstere. Denn es handelt sich ja in der Hauptsache, wie es ja Stöhr<sup>3)</sup> in seinen Beschreibungen und Abbildungen sehr klar dargestellt hat (z. B. dieses Archiv. Bd. 97. Taf. X), um Lymphocyten. Aber er giebt freilich an, dass auch andere Formen vorkommen, die durchaus dem Verhalten der mehrkernigen Leukocyten, wenigstens was den Kern angeht, entsprechen und er zweifelt nicht daran, dass diese aus jenen durch einen Kernteilungsprozess hervorgehen.

Aber hierin kann ich ihm nicht folgen. Das gemeinsame Vorhandensein beider durch verschiedene Kerne charakterisirter Zellen kann nicht als beweisend angesehen werden und das um so weniger, als meist eine deutliche räumliche Trennung der beiden Gebilde nachweisbar ist. Auch aus Stöhr's Abbil-

<sup>1)</sup> Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin 20. März 1896.

<sup>2)</sup> Zur Physiologie der Tonsillen. Biolog. Centralbl. II. No. 12.

<sup>3)</sup> z. B. dieses Archiv Bd. 97 und in seiner neuesten Mittheilung über die Entwicklung der Darmlymphknötchen. Verhandl. der anat. Gesellsch. in Gent.

dungen geht das hervor. So sind auf Tafel 9 der eben genannten Abhandlung in den Figuren nur mehrkernige Formen gezeichnet, in denen der Tafel 10 nur einkernige. Das letztere Verhalten ist aber, wie ich mich wiederholt überzeugt habe, das allein Charakteristische. Die mehrkernigen Formen können ganz fehlen. Ich habe in Tonsillen normaler Kaninchen stets nur Lymphocyten gesehen. Wenn man aber, wie gelegentlich auch beim Menschen, mehrkernige Formen antrifft, so nehmen sie gewöhnlich, entsprechend jenen Figuren Stöhr's eine Epithelstrecke ein, die von Lymphocyten nicht durchwandert wird, in der diese vielmehr ganz fehlen können. Wie will man das anders erklären, als daraus, dass zwei verschiedene Zellarten vorliegen? Warum sollten sich denn die Lymphocyten an den typischen Stellen nicht umwandeln und warum sollten es nur und zwar alle in jenen anderen Abschnitten thun?

Nun können allerdings auch Leukocyten und Lymphocyten hier und da zusammen vorkommen und zwar meist in den obersten Lagen, allein auch darin liegt kein Beweis ihrer Zusammengehörigkeit. Gesehen hat ja noch Niemand den vorausgesetzten Uebergang und vereinzelte unbestimmt aussehende Gebilde als Zwischenformen anzusprechen, hat grosse Bedenken. Es könnten z. B. auch Lymphocyten mit zerfallendem Kern sein.

Man hebt nun wohl hervor, es fänden sich im subepithelialen Gewebe keine Leukocyten, folglich könnten auch keine nach oben gewandert sein. Aber abgesehen davon, dass ja die Durchwanderung keine continuirliche zu sein braucht, wofür ja das durchaus inconstante Vorkommen der mehrkernigen Zellen spricht, ist die Zahl der intraepithelialen Leukocyten auch so gering, dass es nicht der Voraussetzung einer reichlichen Gegenwart im Bindegewebe bedarf. Aber sie fehlen hier auch nicht ganz und sind in Capillaren leicht nachzuweisen.

Leukocyten und Lymphocyten findet man endlich auch gemischt frei in den Krypten der Tonsillen und könnte auch hier an einen genetischen Zusammenhang denken. Aber es ist selbstverständlich, dass die beiden Zellarten, wenn sie das Epithel durchwandern, auch beide auf dessen Oberfläche angetroffen und da sie sich bewegen oder mechanisch verschoben werden, auch

gemischt gefunden werden müssen. Ihre locale Beziehung zu den Durchtrittsstellen geht dadurch natürlich verloren.

Wenn ich so der Meinung bin, dass die Lymphocyten auch in der Tonsille nicht in Leukocyten übergehen, sondern hier nur zuweilen neben einander vorkommen, so kann ich mich auch einer anderen Auffassung Stöhr's nicht anschliessen. Er meinte, dass die von ihm beobachtete Atrophie der Tonsillen in Fällen von Pyopneumothorax dadurch bedingt sei, dass die Eiterung die lymphatischen Apparate so sehr in Anspruch nehme, dass sie an Zellen verarmten. Aber der Zusammenhang kann nach meiner Auffassung nicht so sein. Die Lymphdrüsen liefern keine Leukocyten, keine Eiterkörperchen, also können sie bei Entzündungen auch nicht in Stöhr's Sinne an Zellen verarmen. Die Atrophie der Tonsillen ist zudem so häufig, dass wir nicht gezwungen sind, einen Zusammenhang zwischen ihr und einer umfangreichen Eiterung anzunehmen.

Nun liesse sich noch ein Einwand machen. Man könnte nemlich sagen, die Umwandlung der Lymphocyten in Leukocyten müsse ja nicht in den lymphatischen Apparaten vor sich gehen, sondern brauche erst im Blut zu erfolgen. Aber auch dafür fehlt es an Beweisen. Ich finde die beiden Zellarten auch im Blut immer scharf getrennt und etwaige spärliche „Uebergangsformen“ sind auch hier ohne Bedeutung.

Auf einem besonderen Wege kam auch Zenoni<sup>1)</sup> zu dem gleichen Resultat. Er untersuchte die Regeneration der weissen Blutzellen im defibrinirten und dem Körper wieder einverleibten Blut und folgerte, dass keine dieser Zellformen beim Eintritt der sich stets einstellenden Leukocytose in hervorragender Weise als die prävalirende sich erweist und dass das Verhalten einer jeden von ihnen ein durchaus selbständiges ist. „Man kann also — — schliessen, dass die multinucleären nicht aus den uninucleären hervorgehen und dass die nucleären Unterschiede nur auf die Verschiedenheit des Ursprungs hindeuten.“

Ich komme endlich zur Frage nach der Herkunft der Leukocyten. Es giebt nur eine Zellart von der sie abgeleitet werden können, das ist die Knochenmarkszelle, die sich durch

<sup>1)</sup> Ziegler's Beiträge. Bd. 16.

neutrophile Granula auszeichnet und die schon Einhorn<sup>1)</sup> als die Quelle der Leukocyten angesprochen hat. Ich habe mich ihm schon früher<sup>2)</sup> und zwar u. A. auf Grund einer experimentellen Untersuchung angeschlossen<sup>3)</sup>. Als ich Kaninchen mit pathogenen Schimmelpilzen inficirte, sah ich im Verlaufe von Wochen eine starke Leukocytose<sup>4)</sup> eintreten, die nur auf Vermehrung der mehrkernigen Zellen beruhte. Dass diese nun aus dem Knochenmark abstammten, liess sich daraus entnehmen, dass in ihm eine charakteristische Umwandlung eintrat, indem es seinen Gehalt an Fettzellen ganz verlor und einen rein zelligen Charakter annahm. Dabei zeigte es ausserordentlich viele Mitosen.

Nun wendet man wohl ein, die Knochenmarkzellen seien einkernig. Das ist zwar richtig, aber, abgesehen davon, dass auch einzelne mehrkernige vorkommen, liegt darin doch wohl kein maassgebender Einwand. Denn auch, wenn man die Leukocyten von den Lymphocyten ableitet, müssen diese ja mehrkernig werden, warum sollten es die Knochenmarkzellen nicht auch

<sup>1)</sup> Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Dissert. Berlin 1884. (Ehrlich.)

<sup>2)</sup> Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Ziegler's Beiträge. Bd. VI.

<sup>3)</sup> Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn, Cohen, 1887.

<sup>4)</sup> Diese Leukocytose habe ich damals für die Immunität verwerthet. Ich führte den Untergang pathogener Schimmelpilze im Allgemeinen darauf zurück, dass sich die ausgewanderten Leukocyten in dichten Massen dicht um sie herumlegten und sie dadurch am Wachsthum hinderten. Dieser von mir zuerst im Jahre 1885 (Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. Deutsche med. Woch. No. 31) beschriebene und nachher noch in mehreren anderen Arbeiten hervorgehobene mantelartige Einhüllungsprozess, dem ich in vielen Fällen die Vernichtung von Mikroorganismen zuschrieb, hat seine volle Aufklärung erst gefunden, seitdem wir wissen, dass neben anderen Zellarten besonders die Leukocyten bakterienschädigende Substanzen liefern. In jenen Versuchen nun sah ich, dass die vermehrten Leukocyten sich bei erneuter Infection schneller und massenhafter um die Pilze herumlegten als vorher und sie deshalb schneller vernichteten. Da die Leukocytose neuerdings immer mehr zur Erklärung der Immunität herangezogen wird, meine damaligen Beobachtungen aber ignoriert werden, so wollte ich sie hier in Erinnerung rufen.

thun? Zudem aber sind sie bereits granulirt, während die Lymphocyten ihr Protoplasma nach dieser Richtung erst umwandeln müssten. Die Genese der Leukocyten aus Knochenmarkszellen ist also die einfachere.

Sie erklärt uns auch weit besser die oft, wie bei Eiterungen, so massenhafte Production von Leukocyten. Denn die Gesamtmenge des Knochenmarks ist ausserordentlich viel grösser als die der lymphatischen Apparate.

Es nimmt ferner Niemand Anstoss daran, dass man die ganz oder vorwiegend mehrkernigen Leukocyten der myelogenen Leukämie aus dem Knochenmark ableitet. Warum sollte es in der Norm nicht auch so sein?

Ich komme also auch dieses Mal wieder, wie schon in zahlreichen früheren Arbeiten zu dem Schluss, dass die mehrkernigen Leukocyten und die Lymphocyten völlig differente Zellformen sind. Die Umstände, welche zur gegentheiligen Auffassung führten, die runde Form der Zellen, ihre freie Beweglichkeit, ihr gemeinsames Vorkommen in denselben Geweben und bei denselben Prozessen, das Vorhandensein von „Uebergangsformen“ geben uns zwar eine Erklärung dafür, wie man denn überhaupt zu der Annahme eines genetischen Zusammenhanges kommen konnte, sie reichen aber zu einem Beweis nicht entfernt aus und fallen gegenüber allen für die Trennung sprechenden Momenten nicht in's Gewicht.

Es sei aber noch darauf hingewiesen, dass meines Erachtens die Untersuchungsmethoden sehr maassgebend gewesen sind für die Aufstellung der Behauptung, dass die beiden Zellarten in einander übergehen könnten. Wenn man nemlich die neutrophilen Granula nicht mit zur Darstellung bringt, so erscheinen die Zellen einander viel ähnlicher, als wenn das Protoplasma der Leukocyten durch seine leuchtend rothe Körnung den Unterschied so ausserordentlich auffällig macht. Nun ist aber die Untersuchung der Granula, da sie nur an frischen oder in Formalin, aber nicht in Alkohol gehärteten Präparaten möglich ist, zu sehr vernachlässigt worden. Dadurch aber hat man sich eines Kriteriums beraubt, welches in erster Linie für die Beurtheilung wichtig ist.



Meine Auseinandersetzungen beziehen sich nun, wie oben bereits betont wurde, nur auf den ausgebildeten Organismus. Zu der Frage, ob die Leukocyten oder Lymphocyten etwa entwicklungsgeschichtlich von einer gemeinsamen Mutterzelle abstammen, kann ich keinen Beitrag liefern. Saxer<sup>1)</sup> ist auf Grund ausgedehnter Untersuchungen für diese Auffassung eingetreten. Einer seiner Schlusssätze lautet: „Die verschiedenen Formen der Leukocyten sind demnach einheitlicher Herkunft und können in einander übergehen.“ Gegen die erste Hälfte dieses Satzes kann ich nichts einwenden, der zweiten aber kann ich nach meinen obigen Ausführungen, so weit sie sich auf den erwachsenen Organismus beziehen soll, nicht beipflichten. Ich finde auch durchaus keinen Grund etwa anzunehmen, dass die gemeinsame Stammform irgendwo persistire und dass aus ihr immer wieder die beiden Zellarten entstehen könnten. Für die Bildung der Lymphocyten reichen die lymphatischen Apparate, für die der Leukocyten das Knochenmark völlig aus. Die einheitliche Herkunft aber schliesst die Möglichkeit einer Umwandlung der einen Zellart in die andere eben so wenig ein, wie es bei den Epithelien und den Bindegewebszellen der Fall ist, die doch ursprünglich auch einmal aus einer gemeinsamen Zellform hervorgingen.

## 2. Ueber die Localisation und Ausbreitung der Entzündung.

Die in den bindegewebigen Interstitien der Organe ablaufenden Entzündungen sind niemals gleichmässig vertheilt, sondern stets heerd- und zugweise angeordnet. Zwischen stark ergriffenen Theilen finden sich unveränderte, oder wenig afficirte oder doch jenen an Intensität nachstehende Abschnitte. Darauf beruht es, dass in den späteren Stadien, wenn die Umwandlung des jugendlich wuchernden Gewebes in Narbengewebe sich vollzieht, die Organe auf der Oberfläche uneben werden, indem die erkrankten Theile eingezogen werden, die nicht oder weniger betheiligten stehen bleiben oder weniger einsinken und deshalb relativ prominiren.

<sup>1)</sup> Ueber die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen. Anatom. Hefte. I. XI.

Der Umstand aber, dass bei makroskopischer Betrachtung das Aussehen der Organe im Grossen und Ganzen immer dasselbe ist und eine gewisse Regelmässigkeit darbietet, berechtigt schon ohne histologische Untersuchung zu dem Schluss, dass die Erkrankung an ganz bestimmten Stellen einsetzt, in bestimmten Bahnen verläuft. Da nun aber zweifellos die Interstitien überall gleich leicht in Entzündung gerathen, so kann die heerdweise Vertheilung nur darin ihren Grund haben, dass die entzündungserregenden Schädlichkeiten nicht in allen Abschnitten gleichmässig zur Wirkung gelangen. Daraus darf man aber nicht schliessen, dass von ihnen die Localisation abhinge. Denn an dieser kann selbstverständlich nur die Einrichtung der Organe die Schuld tragen, welche jene Schädlichkeiten nur an bestimmten Stellen zum Angriff kommen lässt.

Ueber die Bedingungen, welche für die Anordnung der Entzündungsprozesse maassgebend sind, ist noch nicht genügend Licht verbreitet. Ich möchte deshalb auf diese Frage etwas genauer eingehen. Dabei habe ich vorwiegend diejenigen Erkrankungen im Auge, welche die Organe in ganzer oder in grösserer Ausdehnung ergreifen, während ich die umschriebenen Heerdveränderungen, wie Abscesse, Tuberkel, nur nebenher betrachte. Um es noch genauer zu bezeichnen, will ich vor Allem die interstitielle Nephritis, die Lebercirrhose, die Tuberculose der Lunge und die Entzündungen der Arterienwände besprechen.

Ueber die Localisation der Nierenentzündungen habe ich ausführlich gehandelt in meinen Beiträgen zur normalen und pathologischen Physiologie und Anatomie der Niere<sup>1)</sup>. Ich setzte eingehend auseinander, wie die in gleichen Abständen unter der Nierenoberfläche und in der übrigen Rinde vertheilten Schaltstücke es sind, in denen secernirte Substanzen, wie Carmin, Indigcarmin, Harnsäure, ferner auch Eiweiss in Gestalt von Cylindern, Hämoglobin und Blut sich vorübergehend oder längere Zeit anhäufen, in denen weiterhin Atrophie, Pigmentirung und fettige Degeneration zuerst eintreten und in deren Umgebung die interstitiellen Prozesse den Anfang machen. Das Alles hat seinen Grund darin, dass in den Schaltstücken und in geringerem

<sup>1)</sup> Bibliotheca medica. C. H. 4.

Maasse auch schon in den Henle'schen Schleifen eine Concentration durch Wasserresorption stattfindet, und dass der dadurch dichter und deshalb giftiger gewordene Harn intensiver auf die Epithelien und durch sie hindurch, nachdem sie geschädigt sind, auch auf das Bindegewebe einwirkt. Letzteres wird ferner auch in der Umgebung der Glomeruli aus dem Grunde frühzeitig theiligt, weil die aus dem Capillarknäuel ausgetretenen schädlichen Substanzen durch die dünne und leicht lädirte Epitheldecke der Kapsel hindurch sehr bald ihre Wirkung entfalten können. Dazu kommt, dass manche Schaltstücke an die Glomeruli anstossen. Wegen aller Einzelheiten verweise ich auf meine damaligen Ausführungen.

So muss also die interstitielle Erkrankung stets zunächst fleckweise auftreten und Anfangs das Bindegewebe zwischen den gewundenen Kanälen ganz verschonen. Später aber bleibt sie nicht ausschliesslich auf die zunächst erkrankten Stellen beschränkt, sondern breitet sich weiter aus. Einmal nemlich in der Weise, dass sie rings in die Umgebung, d. h. in die Interstitien zwischen den anstossenden Harnkanälchen vordringt. Zweitens aber so, dass von den erkrankten Theilen aus Züge interstitieller Veränderungen nach abwärts gegen das Mark ziehen, parallel den Tubuli recti und Henle'schen Schleifen einerseits und in der Umgebung der Arteriolae rectae andererseits. Doch hat nicht jede primäre Erkrankungsstelle einen derartigen Zug für sich, sondern sie münden zu mehreren in einen gemeinsamen ein. Es ist oft auf's Schönste zu sehen, dass von den unter der Nierenoberfläche in regelmässigen Abständen angeordneten Schaltstückgruppen aus ein Streifen interstitieller Bindegewebzunahme nach abwärts verläuft, und dass an ihn seitlich bald hier, bald dort andere Entzündungsheerde herantreten. Nicht immer freilich ist dieser Zusammenhang in einem einzelnen Schnitt zu erkennen, sondern er muss eventuell aus Serien erschlossen werden. Auch darf die Nephritis nicht schon zu weit vorgeschritten sein, weil mit ihrer zunehmenden Ausbreitung die einzelnen Heerde zu sehr in einander überfließen und dadurch die Uebersichtlichkeit trüben.

Die primären Entzündungsbezirke hängen also wie kurze, plumpe Seitenzweige oder wie unregelmässige Beeren an den

radiär angeordneten, grösseren Zügen interstitieller Erkrankung. Man ist leicht geneigt, weil ja die Nephritiden hämatogenen Ursprungs sind, eine derartige Anordnung aus den Bedingungen abzuleiten, welche durch die Zufuhr der schädlichen Substanzen mit dem Blut gegeben sind. Aber man muss sie gerade in umgekehrter Richtung entstehen lassen. Wie die ersten interstitiellen Prozesse dadurch erzeugt werden, dass aus den Schaltstücken Gifte in die Saftspalten der Interstitien treten, so bilden sich jene Bahnen durch ein Weiterströmen der entzündungserregenden Agentien in den zur Grenze der Marksubstanz ziehenden Lymphbahnen. So erklärt sich auch sehr einfach der Zusammenhang der einzelnen Heerde mit den grösseren Zügen.

In den interstitiellen Prozessen finden wir nun von Strecke zu Strecke, bald gut abgegrenzt, bald verwaschen in die Umgebung übergehend jene Bezirke „zelliger Infiltration“, die ich oben als Analoga der Lymphknötchen bezeichnete. Sie lassen auch hier nicht selten die Neigung hervortreten, sich an grössere Gefässe anzuschliessen. So sieht man sie in den subcapsulär gelegenen Heerden gern an Venen angelagert, die sich gerade hier aus den Capillaren und kleineren Aesten zu den grösseren Stämmen sammeln. Ich habe auf dieses Zusammenreffen ebenfalls in oben genannter Arbeit hingewiesen und hervorgehoben, dass damit auch die Erscheinung zusammenhängt, dass bei venösen Stauungen und im Alter gerade die Schaltstücke zuerst atrophiren und pigmentirt werden. Sie verhalten sich ganz analog den in der Mitte der Leberläppchen gelegenen Leberzellen, die in entsprechender Beziehung zu den Venen stehen, wie jene Schaltstückbezirke.

Es sei schliesslich nur kurz darauf hingewiesen, dass selbstverständlich auch bei nicht diffusen heerdförmigen Erkrankungen die zugweise angeordneten interstitiellen Prozesse und die lymphatischen Heerdchen ebenfalls angetroffen werden.

Was nun die Lebercirrhose angeht, so sei nur in Kürze, weil es für unsere Betrachtung weniger in Betracht kommt, auf die Frage eingegangen, in welchem Verhältniss die Erkrankung der Leberzellen zu der des Bindegewebes steht. Bekanntlich streitet man darüber, ob der Prozess mit Veränderungen des Interstitiums beginnt und die Leberzellen secundär betheiligt,

oder ob die Erkrankung der letzteren den Anfang macht und dann auf jenes fortschreitet. Meines Erachtens sind beide Auffassungen nicht ganz zutreffend. Man ist ja leicht zu einer ausschliesslichen Beurtheilung in der einen oder anderen Richtung geneigt und ich selbst habe früher in diesem Sinne das Bindegewebe bevorzugt. Doch zeigt eine genauere Ueberlegung, dass eine so exclusive Auffassung nicht haltbar ist. Man kann sich ja nicht wohl vorstellen, dass eine Schädlichkeit nur die Leberzellen trifft, diese zu Grunde richtet und nun erst die Bindegewebe angreift oder umgekehrt, dass diese zuerst in Wucherung gerathe und lediglich secundär die Epithelien durch Druck vernichte. Vielmehr wird die Differenz in der Erkrankung der beiden Theile gewöhnlich nicht so ausgesprochen sein. Man kann sich gewiss denken, dass je nach der Disposition der Leberzellen oder des Bindegewebes oder nach der Natur der einwirkenden Schädlichkeit bald der eine, bald der andere Bestandtheil intensiver, oder auch etwas frühzeitiger erkrankt, aber eine sehr wesentliche Differenz wird hier kaum in Betracht kommen. Das gilt auch für die Niere, in welcher ebenfalls der primären Affection der Glomeruli und der Schaltstücke die interstitiellen Veränderungen bald folgen.

Wenn ich so der Meinung bin, dass beide Bestandtheile kurz nach einander erkranken, so erkenne ich damit auch zugleich die von Aufrecht vertheidigte Auffassung nicht an, der zufolge die Lebercirrhose überhaupt nur in einer zum Untergang führenden Veränderung der Leberzellen bestehe, das Bindegewebe lediglich zusammensinke und relativ vermehrt erscheine. So viel gebe ich allerdings gern zu, dass die Bindegewebswucherung in ihrer Intensität bisher vielfach überschätzt worden ist, aber ganz fehlt sie denn doch nicht. Das geht schon aus dem Bau der bindegewebigen Züge völlig klar hervor. Denn dass diese unmöglich die auf lange Strecken parallelfaserige, bald kern- und zellreiche, bald fibrilläre Struktur haben könnte, wenn sie lediglich dadurch entstanden wäre, dass die Leberläppchen nach Schwund der Leberzellen, also nach alleinigem Ueberbleiben der Capillaren zusammensanken, das leuchtet ohne Weiteres ein. Auch injicirte Präparate lehren sofort, dass die Gefäss-, speciell die Capillaranordnung dieser Vorstellung durchaus nicht entspricht.

Die Lebercirrhose ist also charakterisirt durch eine Zunahme des Bindegewebes einerseits und einen, die dadurch bedingte Volumszunahme bei Weitem übercompensirenden Untergang von Leberzellen andererseits. Welchen Theilen des Organes entsprechen nun die Bahnen, in denen die Veränderungen hauptsächlich ablaufen? Da wäre denn zunächst hervorzuheben, dass meinen Erfahrungen zufolge die Bindegewebszunahme niemals um die einzelnen Läppchen regelmässig herumgeht, dass also eine „monolobuläre“ Lebercirrhose nicht vorkommt. Es ist ja schon von anderen Seiten betont worden, dass stets mehrere Läppchen gemeinsam umgeben werden, wobei allerdings schmälere Züge als Seitenzweige der breiteren in diese Gruppe mehr oder weniger tief hineinragen können. Aber darüber, ob die gemeinsam eingehüllten Läppchen in sich wieder einen schon in der Norm geschlossenen Bezirk darstellen, habe ich meines Wissens die erste Angabe dahin gehend gemacht (Lehrb. der patholog. Histol. S. 288. Fig. 270), dass hier die zu einem Endast einer Lebervene gehörigen Acini vorliegen, die von den benachbarten analogen Gruppen durch Interstitien getrennt werden, welche breiter sind, als die zwischen den einzelnen Läppchen vorhandenen.

Weshalb verläuft nun aber die Bindegewebszunahme gerade in diesen Grenzen? Geht man davon aus, dass die Schädlichkeiten, welche die Cirrhose erzeugen, der Leber vom Hilus aus zugeführt werden und auf diesem Wege wirken, so kommen als eventuell leitende Kanäle die Pfortader, die Arterie und die Gallengänge in Betracht. An die Vena portarum hat man gedacht, weil ihr Blut vom Darmkanal her Gifte enthalten könnte, an die Arterie, weil ihre Capillaren im Bindegewebe verlaufen. Aber dieser letztere Umstand müsste natürlich in ganz gleicher Weise sich geltend machen, wenn die Schädlichkeiten nicht im arteriellen Blut enthalten wären, sondern in anderer Weise an das Bindegewebe herankämen. Zudem wäre es schwer verständlich, weshalb denn nicht alle bindegewebigen Abschnitte zugleich betroffen werden, vielmehr zunächst nur jene die Läppchengruppen trennenden Interstitien.

Den Gallengängen kann zweifellos eine wichtige ätiologische Vermittlungsrolle zufallen. Gallenstauung erzeugt ja Binde-

gewebswucherung und man nimmt an, dass unter Umständen eine Cirrhose, die deshalb als biliäre bezeichnet wird, auf diesem Wege entsteht. Freilich spielen solche Fälle ihrer Zahl nach eine nicht sehr grosse Rolle. Aber auch bei Ableitung der Bindegewebswucherung aus Gallenstauung findet die beschriebene Anordnung der entzündeten Abschnitte keine ausreichende Erklärung und zwar um so weniger, als ja die gestaute Galle am besten von den feinsten und dünnwandigsten Capillaren aus auf die Umgebung würde einwirken können.

Aber wie kann denn sonst die Schädlichkeit angreifen? Meiner Auffassung nach kommen wir am besten zum Ziel, wenn wir die Lymphbahnen zur Hülfe nehmen. Die mit den Gefässen der Leber zugeführten Gifte können selbstverständlich das Organ nicht schädigen, wenn sie mit dem Blut immer wieder weiterflössen. Sie können nur wirken, wenn sie auf irgend eine Weise durch die Gefässwand austreten, in die Saft- und Lymphspalten gelangen und dann von dort aus ihren Einfluss geltend machen. Aber da aus allen Capillaren ein Uebertritt von Flüssigkeit in die Umgebung statthat, so könnte man von vornherein daran denken, dass eine diffuse Erkrankung eintreten müsste. Aber nun darf nicht vergessen werden, dass die Lymphe nach ganz bestimmten Richtungen zusammenströmt und dann in grösserer Menge intensiver auf die Umgebung einwirkt. Der Strom geht aber aus den Acinis heraus zur Peripherie und von hier aus im Bindegewebe um die Gefässe und Gallengänge weiter zum Hilus des Organs. Am reichlichsten strömt zunächst die Lymphe zusammen bei dem Uebergang der schmalen interacinösen Interstitien in jene breiteren, die Läppchengruppen trennenden Bindegewebszüge. Schon deshalb wird in diesen die Intensität des Prozesses am stärksten, die Schädigung der anstossenden Leberzellen am meisten ausgesprochen werden. Als sehr wesentlich unterstützendes Moment kommt nun aber hinzu, dass in dem Bindegewebe die lymphatischen Apparate liegen, jene wenig entwickelten Lymphknötchen, die in der oben besprochenen Weise als Filter dienen und unter dem Einfluss der entzündungserregenden Schädlichkeit sich vergrössern. Die Retention der Lymphe führt zu stärkerer Einwirkung auf das umgebende Gewebe. Ob nun die in Frage kommenden

Gifte mit der Pfortader zugeführt werden und von den Läppchen aus in die Lymphbahnen übertreten, oder ob sie im arteriellen Blut sich befinden und im Bindegewebe selbst aus den Capillaren in die Umgebung gelangen, das macht keinen nennenswerthen Unterschied.

Aber auch für die durch Gallenstauung bedingten Entzündungen spielt die Abhängigkeit von den Lymphbahnen eine grosse Rolle. Freilich stellt man sich wohl gewöhnlich vor, dass die Galle direct durch das Epithel der Gallengänge auf die Umgebung wirke. Ich will dem auch nicht durchaus widersprechen, aber daran erinnern, dass der Icterus bei Gallenstauung dadurch zu Stande kommt, dass die Galle mit dem Lymphgefässsystem aus der Leber abfließt und erst durch Vermittelung des Ductus thoracicus in das Blut gelangt. Auf diese Weise kommt sie in weit wirksamere Berührung mit dem Bindegewebe, als es von den Gallengängen aus der Fall sein könnte. Auch die Bildung, bezw. Vermehrung des lymphatischen Gewebes erfährt auf diese Weise die einfachste Erklärung.

Sehr wahrscheinlich lässt sich aber auch aus dieser Vorstellung von der Wirkungsweise der gestauten Galle das histologische Verhalten der biliären Cirrhose ableiten. Bekanntlich bildet bei ihr das Bindegewebe sich nicht nur interacinös, sondern auch im Inneren der Leberläppchen. Stellen wir uns nun vor, dass die Galle aus den letzteren direct in die sie umgebenden Lymphräume gelangt und hier sogleich ihre verderbliche Wirksamkeit entfaltet, so wird uns die interacinöse Bindegewebswucherung verständlich.

Nach allen diesen Ausführungen bin ich also der Meinung, dass anders als man sich bisher meist gedacht hat die entzündungserregenden Schädlichkeiten nicht sowohl von den zuführenden Kanälen, bezw. von den Gallengängen aus als vielmehr in umgekehrter Richtung von den Lymphbahnen aus zur Geltung gelangen. Wir verstehen auf diese Weise am besten die Localisation der Bindegewebsentwicklung und die Bildung der lymphatischen Heerdchen, die eben als Filter ganz besonders getroffen werden. Ich erinnere daran, dass die letztere Eigenschaft sich ganz besonders bei körperlichen Substanzen zeigen muss und dass Arnold schon hervorgehoben hat, dass die Kohle



bei Staubmetastase sich vor Allem in den Knotenpunkten der interacinösen Bindegewebszüge ansammelt, wo eben die Lymphknötchen in erster Linie entwickelt sind. Er wies auch auf die Aehnlichkeit in der Anordnung mit den Miliartuberkeln hin.

Die Entzündungsprozesse der Lungen, zu denen wir uns nun in Kürze wenden, unterscheiden sich von den diffusen Nephritiden, die zweifellos zum Theil durch gelöste Gifte veranlasst werden und von der Lebercirrhose, die gewöhnlich ausschliesslich auf eben solche zurückgeführt wird, dadurch, dass sie entweder bakterieller Natur sind, oder durch die feinen Partikelchen der verschiedenen Staubarten bedingt werden.

Werden diese körperlichen Substanzen in peripherischen Theilen der Lunge in das Gewebe aufgenommen, so können sie mit dem Lymphstrom bis zu den Bronchialdrüsen geführt werden, unterwegs aber, wenn sie irgendwo haften bleiben, Entzündungen hervorrufen. Das wird nun vor Allem dort der Fall sein, wo die lymphatischen Heerdchen als Filter wirken. Arnold hat darauf für den Kohlenstaub eingehend hingewiesen. Aber selbstverständlich können auch Bakterien in gleicher Weise transportirt und festgehalten werden. So kann also bei der Tuberculose eine von der Peripherie zum Hilus fortschreitende Peribronchitis entstehen und auf die gleiche Weise darf die syphilitische Erkrankung des peribronchialen und perivaskulären Bindegewebes zu Stande kommend gedacht werden. Das Alles ist ja bekannt genug und sollte hier nur noch einmal betont werden, um die principielle Uebereinstimmung in der Ausbreitung der Entzündung in den besprochenen Organen hervortreten zu lassen. Nur auf einen Punkt mag noch besonders hingewiesen werden, nemlich auf die besondere Neigung zur Localisation der Prozesse in der Umgebung der letzten Bronchen. Es ist ja feststehend, dass in diesen die ohne interstitielle Veränderungen ablaufenden Pneumonien für gewöhnlich ihren Anfang nehmen (vergl. u. A. die Darstellung in meinem Lehrbuch) und dass dann unter Umständen die Entzündung auf die Wand der Bronchiolen übergreifen kann. Aber die bindegewebigen Wucherungsprozesse müssen nicht stets auf diesem Wege entstehen. Die Resorption des Staubes zeigt uns einen anderen Weg. Die in den Alveolen aufgenommenen Partikel finden in der Umgebung der Bronchiolen

die ersten lymphatischen Heerdchen und damit Veranlassung zum Haftenbleiben. Das gilt natürlich auch für Bakterien, die ja im Anschluss an alveoläre Prozesse, aber bekanntlich auch ohne solche resorbiert werden können. Damit ist dann die Möglichkeit gegeben, dass z. B. eine tuberculöse Endperibronchitis entsteht, ohne dass vorher eine Entzündung in den Bronchiolen oder Alveolen bestand.

Wir kommen endlich zur Arterienwand, in deren Media die Entzündungsprozesse einen ganz bestimmten Weg einhalten, indem sie sich in der Umgebung der Vasa vasorum ausbreiten und deren baumförmigen Verzweigungen folgen. So entstehen Flecke, Züge und verästigte Figuren entzündlich wuchernden Bindegewebes, die man an senkrechten Schnitten so deutlich zur Darstellung bringen kann. Was liegt nun auf den ersten Blick näher als die Annahme, dass die Schädlichkeiten von den Vasa vasorum aus gewirkt hätten. Aber ich halte diese Auffassung für angreifbar, vor Allem deshalb, weil ja die grösseren Gefässe die Bahnen bezeichnen, aber aus ihnen doch etwaige Gifte nicht austreten. Wenn man daher vom Blute selbst aus die Entzündung entstehen lassen wollte, so müsste erwartet werden, dass eine diffuse Erkrankung aller von Gefässen versorgten Wandabschnitte einträte, was ja nicht der Fall ist. Für die thatsächlich gegebene Localisation wird uns nun aber die Erklärung leicht, wenn wir auf die Lymphbahnen recurriren und uns vorstellen, dass die entzündungsregenden Agentien, entweder aus dem grossen Blutstrom in die Wand gelangend oder aus den Capillaren der Vasa vasorum austretend, bei ihrem Rückfluss in den die letzteren umgebenden Lymphbahnen das hier befindliche Bindegewebe in Entzündung versetzen. Mit dieser Vorstellung vereinigt sich auch hier wieder auf's Beste das Vorhandensein mehr oder weniger zahlreicher lymphatischer Heerdchen, die in der Media eine wechselnde Form und meist wenig scharfe Begrenzung zeigen, in der Adventitia oft gut umschrieben sind und dann ganz besonders als Lymphknötchen zu bezeichnende Gebilde darstellen.

Die Untersuchung der Niere, Leber, Lunge und Arterienwand hat uns also übereinstimmend zu dem Resultat geführt, dass die Localisation der Entzündungen nicht sowohl davon ab-

hängt, dass die Schädlichkeiten sofort von den Bahnen aus, auf denen sie in das Organ eindringen, ihre Wirkung geltend machen, als vielmehr davon, dass die entzündungserregenden Agentien, in der Peripherie der Organe gebildet oder aufgenommen oder aus den Gefässen ausgetreten und auf dem Lymphwege zurückfliessend, die von ihnen durchströmten Theile erkranken lassen.

---

## XXI.

### Der Lecithingehalt der Grawitz'schen Nierenstrumen.

(Aus dem von Prof. P. Giacosa geleiteten Pharmakologischen Laboratorium der Universität zu Turin.)

#### Chemische Untersuchungen

von Dr. Gerolamo Gatti.

Drei Theorien sind es, die sich bezüglich der von Grawitz als *Strumae lipomatodes aberratae renis* bezeichneten Nierengeschwülste das Feld streitig machen. Nach Einigen (Sudeck u. A.) entstünden diese Neubildungen aus den Epithelien der Harnkanälchen; nach Anderen (Hildebrand) wären sie nichts Anderes als Nieren-Endotheliome (Endo-Peritheliome); nach einer weiteren Reihe von Forschern endlich — und dies ist die Mehrzahl — ergebe sich immer mehr die Richtigkeit der Grawitz'schen Anschauung, nach welcher diese Neubildungen von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehen.

Auf Grund meiner, bereits veröffentlichten, histologischen Untersuchungen über diesen Gegenstand bin ich zu dem Schlusse gekommen, dass die in Rede stehenden Geschwülste wirklich von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehen. Ich hatte mir schon damals vorgenommen, nach dem Lecithingehalt zu forschen, und schrieb:

„Eine Forschung, die wohl ein wichtiges Resultat ergeben dürfte, ist wäre nach dem Lecithin. Die Nebenniere ist sehr