

51.	65-jähriger Mann	† Carcinoma prostatae	— Emphysem	
52.	50	„	† Colitis	— Emphysem
53.	71	„	† Karbunkel	— Emphysem
54.	65	„	† Apoplexie	— Emphysem
55.	75	„	† Hernia incarcerata	— Emphysem
56.	77	„	† Cholelithiases	— Emphysem
57.	55	„	† Erysipel	— Emphysem
58.	51	„	† Delirium	— Emphysem
59.	73	„	† Pneumonie	— Emphysem
60.	68-jährige Frau	† Degeneratio cordis	— Emphysem	
61.	75-jähriger Mann	† Carcinoma recti	— Emphysem	

Aus der vorstehenden Liste geht hervor, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Trachealstenose nur als zufälliger Nebenbefund angetroffen wurde und intra vitam keine erheblichen Störungen veranlaßt hatte. Nur in den 12 Fällen, in welchen im Krankheitsbilde das Emphysem im Vordergrunde stand, war eine chronische Erkrankung der Luftwege diagnostiziert worden. Das häufige Zusammentreffen mit Atheromatose und verwandten Störungen dürfte, da es sich ausschließlich um ältere Individuen handelte, nicht auffallen. Endlich ist noch auf jene Fälle hinzuweisen, wo Strumen (No. 11, 21, 31) oder Aortenaneurysma (No. 24) durch Kompression zu einer weiteren Deformierung der Luftröhre beigetragen hatten.

III.

Über experimentelle Erzeugung von Lymphocytenexsudaten.

Von
Dr. Fr. Pröscher.

(Hierzu 1 Textfigur.)

Die Ehrlich'sche¹⁾ Lehre von der Unbeweglichkeit und Emigrationsunfähigkeit der Lymphocyten ist in den letzten Jahren durch die Untersuchungen von Naegeli,²⁾ Pappen-

¹⁾ Ehrlich und Lazerus, Die Anämie.

²⁾ Naegeli, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 67.

heim,¹⁾ Hirschfeld,²⁾ A. Wolff,³⁾ Jolly⁴⁾ und Maximow⁵⁾ und mir⁶⁾ erschüttert worden.

Naegeli und Pappenheim sprachen sich zuerst auf Grund klinischer Beobachtungen an Typhus- und Malariakranken zugunsten einer aktiven Lymphocytose aus.

Hirschfeld hat zuerst mittels der Methode von Deetjen nachgewiesen, daß die Lymphocyten amöboide Beweglichkeit besitzen, eine Eigenschaft, welche nicht unbedingt Emigrationsfähigkeit voraussetzt.

A. Wolff, der in einem pleuritischen Exsudat Mastzellen und Lymphocyten fand, kam zu dem Schluß, „daß ein chemotaktisches Agens gleichzeitig Mastzellen und Lymphocyten zur Auswanderung veranlaßte“.

Jolly und Maximow kommen auf Grund experimenteller Erfahrungen, ebenso wie Hirschfeld, zu dem Resultat, daß die Lymphocyten amöboide Beweglichkeit besitzen und emigrationsfähig sind, während Wasslow und Sepp⁷⁾ dies bestreiten. Die beiden letzteren Autoren sind der Meinung, daß die von Hirschfeld, Maximow und Jolly beobachtete Beweglichkeit, auf abnorme Reizung zurückzuführen, da das Blut durchaus nicht dem Einfluß indifferenter Ingredientien unterworfen worden sei. Sie geben nur zu, daß die Lymphocyten unter normalen Verhältnissen geringe Konfigurationsveränderungen zeigen, aber nicht lokomobil sind. Dem gegenüber muß ich aber mit Hirschfeld betonen, daß für die amöboide Beweglichkeit und Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten so viele, speziell pathologische Tatsachen sprechen, daß die Einwendungen von Wasslow und Sepp vollkommen hinfällig werden, zumal eine Untersuchung des Blutes unter völlig normalen vitalen Verhältnissen zur Zeit wegen Mangels geeigneter Methoden unmöglich ist.

Ferner konnte Almkvist,⁸⁾ durch intraperitonäale Ein-

¹⁾ Pappenheim, Dieses Archiv, Bd. 164, 1901, S. 72.

²⁾ H. Hirschfeld, Berl. klin. Woch. Bd. 38, 1901, S. 1019.

³⁾ A. Wolff, Münch. Mediz. Woch. 1902, Nr. 6.

⁴⁾ Jolly, Archives de med. experiment 1903.

⁵⁾ Maximow, Zieglers Beiträge, 5. Supplement-Heft 1902.

⁶⁾ Fr. Pröscher, Folia Haematologica, Bd. I, Nr. 10, 1904.

⁷⁾ Wasslow und Sepp, Dieses Archiv 1904.

⁸⁾ Almkvist, Dieses Archiv 1902.

spritzung von Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen bei Meerschweinchen ein Exsudat erzeugen, das neben zahlreichen polynukleären Zellen auch spärliche typische Lymphocyten enthielt. Almkvist schreibt: „Wenn man die Schnelligkeit bedenkt, mit welcher also die Lymphocyten in die Bauchhöhle bei diesen Experimenten treten (schon nach etwa 20—40 Minuten), so ist es unmöglich, diese Zellen als lymphocytoide Zellen, d. h. durch Proliferation aus den fixen Zellen des Peritoneums hervorgegangene Zellen, zu betrachten. Sie müssen also ausgewanderte hämatogene Zellen sein“; und weiter: „Mir scheint also, daß diese Experimente sich nicht anders erklären lassen als durch die Annahme chemotaktischer Eigenschaften und aktiver Emigrationsfähigkeit sowohl der Lymphocyten als der uninukleären und multiukleären Leukocyten“. Daß die Lymphocyten in funktionell chemotaktischer Beziehung sich ebenso verhalten wie die granulierten Leukocyten, habe ich experimentell beim Frosch¹⁾ nachgewiesen.

Der Frosch reagiert nach Einführung der verschiedensten pathogenen Bakterien sowie deren Toxine mit einer ausgesprochenen typischen Lymphocytose. Ferner konnte ich bei Fröschen typischen Lymphocyteneiter erzeugen. Die Lymphocyten des Frosches sind ebenso wie die neutrophilen Leukocyten des Warmblüters zur Phagocytose fähig. Hiermit dürfte der endgültige exakte Beweis erbracht sein, daß die Lymphocyten in jeder Beziehung den körnchenführenden höher differenzierten Zellen gleichzustellen sind.

Die Lymphocyten der Warmblüter folgen eben größtenteils anderen chemotaktischen Reizen wie die granulierten Zellen, und diesem Umstände ist es bis jetzt nur zu verdanken gewesen, daß es experimentell nur selten gelang, typische Lymphocyten zu erzeugen, wie z. B. durch Tuberkulininjektion (Grawitz).²⁾

¹⁾ Fr. Pröscher, a. a. O.

²⁾ Mit dem alten wie mit dem neuen Tuberkulin gelingt es nicht, Lymphocytose zu erzeugen, da das Tuberculoprotein in zu geringer Menge darin gelöst ist. Die nach Tuberkulininjektion beim Menschen beobachtete Lymphocytose ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß infolge der entzündlichen Reaktion des tuberkulösen Gewebes

Hätte man systematisch mit niederen Wirbeltieren¹⁾ experimentiert, bei denen fast ausschließlich Lymphocyten die Hauptmasse der farblosen Blutkörperchen ausmachen und die höher differenzierten körnchenführenden Zellen nur äußerst spärlich vorkommen und nach Einführung von leukotaktischen Stoffen das Blut genau farbenanalytisch studiert, dann wäre man wohl früher zu der Erkenntnis gekommen, daß die Lymphocyten chemotaktisch reizbar sind.

Die Lymphocyten, die uninucleären, körnchenfreien Zellen repräsentieren den Urtypus der roten wie der weißen Blutkörperchen. Je höher wir in der Tierreihe emporsteigen, desto mehr werden die Lymphocyten differenziert, gehen in die körnchenführenden Zellen über, die dann die Funktion der Lymphocyten übernehmen. Die Lymphocyten treten bei den hochorganisierten Warmblütern fast ganz in den Hintergrund und werden durch die granulierten Zellen ersetzt.

Während also bei den niederen Wirbeltieren wie Fröschen und Fischen²⁾ die Lymphocyten denselben chemotaktischen Reizen (Bakterienproteine und Toxine) folgen, wie die neutrophilen Zellen des Warmblüters, folgen die Lymphocyten der letzteren andern, bis jetzt zum größten Teil noch völlig unbekannten chemotaktischen Agentien. Die Lymphocyten der Warmblüter gleichen in ihren morphologischen wie tinktoriellen Eigenschaften vollkommen denen der niederen Wirbeltiere, haben aber ihren Chemotropismus geändert.

Eine weitere Frage, die uns hier beschäftigen muß, ist die der Herkunft der emigrierten Lymphocyten.

Seitdem Cohnheim die Emigrationsfähigkeit der weißen Blutkörperchen experimentell erwiesen hatte und der einseitigen Anschauung huldigte, daß nur die ausgewanderten Blutleukozyten an der Eiterbildung beteiligt seien, hat sich ein langer Kampf entsponnen, der die alte Virchowsche Lehre, daß auch

mehr oder minder große Mengen von Tuberculoprotein resorbiert werden und bei genügender Konzentration Lymphocytose bedingen.

- 1) So hat der Frosch z. B. vorwiegend Lymphocyten, wenige polynucleäre granulationslose Zellen, spärliche Eosinophile und Mastzellen.
- 2) Fische reagieren ebenso wie Frösche nach Einführung pathogener Mikroorganismen mit einer ausgesprochenen Lymphocytose.

die fixen Gewebszellen an der Entzündung beteiligt seien, in etwas modifizierter Form wieder zu Ansehen brachte.

Vor allem sind es die Arbeiten von Marchand,¹⁾ Hammerl,²⁾ von Büngner,³⁾ Borst,⁴⁾ die die Rolle der hämatogenen wie histogenen Rundzellen bei der Entzündung eingehend untersuchten.

Marchand konnte in den ersten Stadien der Entzündung feststellen, daß die Blutleukocyten und zwar die multinucleären nach dem Locus laesioris hin auswandern und den Kampf mit der betreffenden Noxe aufnehmen. Dauert der akute Entzündungsreiz nicht fort, dann zerfallen diese Zellen sehr rasch nekrotisch.

Mit beginnender Granulation des umgebenden Gewebes wandern wahrscheinlich uninucleäre histogene, nicht hämatogene Wanderzellen hinzu, die nicht wie die Blutleukocyten zugrunde gehen, sondern sich in spindlige Bindegewebszellen umwandeln. Marchand nennt die ersten Zellen leukocytäre, die letzteren leukocytoide Wanderzellen. Die beiden Zellarten können in Schnittpräparaten nicht mit Sicherheit auseinandergehalten werden, da die histologischen Schnitt- und Färbemethoden sowohl die morphologischen wie tinktoriellen Eigenschaften, die für die Klassifizierung der Zellen unumgänglich notwendig sind, meist vollkommen verändern. Es ist daher auf diesem Wege fast unmöglich, zu entscheiden, ob die uninucleären Zellen aus dem Blute oder von den fixen Gewebszellen geliefert werden.

Pappenheim⁵⁾ hat daher zuerst Sekrete chronischer Eiterungen nach der hämatologischen Deckglasmethode untersucht,

¹⁾ Marchand, Beiträge zur patholog. Anatomie und allg. Pathologie, Bd. 4, 1889, Verhandlungen des 10. internationalen med. Kongresses zu Berlin, Bd. 2 Abt. 3, 1890, Sitzungsbericht der Gesellschaft zur Beförderung der Naturwissenschaften zu Marburg 1897, No. 3 u. 6, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, Düsseldorf 1, Berlin 1899, Marchand, Prozeß der Wundheilung, Deutsche

Chirurgie 1901.

²⁾ Hammerl, Beiträge zur patholog. Anatomie u. allg. Pathologie 1896.

³⁾ v. Büngner, Beiträge zur patholog. Anatomie u. allg. Pathologie, Bd. 19, 1896.

⁴⁾ Borst, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. II. München 1899.

⁵⁾ Pappenheim, Dieses Archiv Bd. 164, 1901.

welche die tinktoriellen Verhältnisse der Leukocyten vollkommen intakt läßt, und sein Augenmerk auf die uninucleären Zellen gerichtet.

Er untersuchte vornehmlich das gonorrhöische Urethralsekret in fast allen Stadien der Erkrankung und konnte mittels der Methylgrün-Pyroninfärbung, speziell im chronischen Stadium, zahlreiche große und kleine uninucleäre Zellen von lymphocytärem Charakter nachweisen.

Pappenheim mußte aber auch in diesem Falle die Frage nach der Herkunft der uninucleären Zellen, ob hämatogener oder histogener Abstammung, offen lassen.

Wenn auch gewisse Gründe, wie z. B. das vermehrte Auftreten der uninucleären Zellen gegen Ende des eitrigen Prozesses mit Eintritt der Gewebsregeneration gegen die hämatogene Abstammung der Lymphocyten sprach, so fehlten doch Übergangsformen von fixen Gewebszellen zu uninucleären Zellen.

Daß die Lymphocyten auf chemische Reize hin auswandern können, habe ich sicher erwiesen, und ist es nicht ausgeschlossen, daß auch bei chronischen Eiterungen, die sich hauptsächlich durch den Gehalt an uninucleären Zellen auszeichnen, die Lymphocyten hämatogener Abstammung sind. Anderseits ist es aber von Interesse, mit vollkommener Sicherheit festzustellen, daß die Lymphocyten auch histogener Natur sein können.

Diese Lücke der Beweisführung, daß die Lymphocyten mit Sicherheit auch aus den fixen Gewebszellen gebildet werden, habe ich durch experimentelle Versuche überbrückt, indem es mir gelungen ist, Übergänge von Endothelien zu uninucleären Zellen festzustellen. Im Verlauf meiner Untersuchungen über die Immunität gegen Tuberkulose,¹⁾ über die ich bereits kurze Mitteilung gemacht habe, habe ich in dem von mir aus Tuberkelbazillen gewonnenen intracellulären Gift²⁾ einen Körper gefunden, der bei intraperitonäaler Einverleibung bei Meerschweinchen vollkommen typische, fast ausschließlich aus Lymphocyten bestehende Exsudate erzeugt.

1) Fr. Pröscher, *Folia haematologica* 1904, No. 3.

2) Die Gewinnung des intracellulären Tuberculoproteins soll später genauer beschrieben werden. Interessenten stehen Giftproben zur Nachprüfung meiner Experimente zur Verfügung.

Mit Hilfe der hämatologischen Deckglasmethode und der für Lymphocyten spezifischen Methylgrün-Pyroninfärbung habe ich Übergänge von Endothelien zu Lymphocyten feststellen können.

Im folgenden sollen zwei meiner Versuche mitgeteilt werden.

Das intracelluläre Tuberculotoxin, das sowohl aus Warmblüter- wie aus Kaltblütertuberkelbazillen (Blindschleichtuberkulose) gewonnen, wurde in 0,85 proz. Kochsalzlösung zu einer dünnen Emulsion aufgeschwemmt und Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Nur das in feiner Suspension und nicht in Lösung gebrachte Toxin erzeugt ein reichliches Lymphocyten-exsudat mit Übergangsformen von Endothelien zu Lymphocyten. Mit dem gelösten Toxin kann man ebenfalls Exsudate erzeugen; dieselben enthalten aber nur sehr wenige, fast ausschließlich kleine, fertig ausgebildete Lymphocyten [mit stark basophilem Protoplasma], die wahrscheinlich nicht histogener, sondern hämatogener Abkunft sind, aber ohne Übergangsformen von Endothelien zu Lymphocyten.

1. Meerschweinchen schwarz, bekommt am 19. III. 04 3½ p. m. 1 ccm Tuberculotoxinemulsion [aus Warmblütertuberkelbazillen gewonnen] intraperitoneal. Um 4½ Uhr wird dem Tier mittels Glaskapillaren Bauchhöhlen-exsudat entnommen, dasselbe auf Deckgläser ausgebreitet, auf dem Kupferblech fixiert und mit Methylgrün-Pyronin gefärbt.

Das Exsudat stellt eine serös getrübte Flüssigkeit dar, die mikroskopisch aus einer enormen Menge von kleinen Lymphocyten besteht und nur vereinzelte polynukleäre Zellen enthält.

Wenn die Flüssigkeit makroskopisch pyoid wäre, könnte man von Lymphocyteneiter sprechen.

Der schmale Protoplasmarand ist nach einer Stunde schwach basophil (siehe Abbildung, Fig. c), so daß es sich sicher um intakte Zellen, nicht um artifizielle freie Kerne handelt, zumal bei einzelnen die Rotfärbung (Pyroninreaktion) deutlich in Erscheinung tritt. Es macht den Eindruck, als ob der stark basophile Rand der fertigen reifen Lymphocyten aus dem schwach basophilen der unfertigen indifferenten lymphocytoiden Gebilde hervorgeht durch Aufnahme einer basophilen Substanz, ähnlich wie die Plasmazellen aus Lymphocyten hervorgehen.

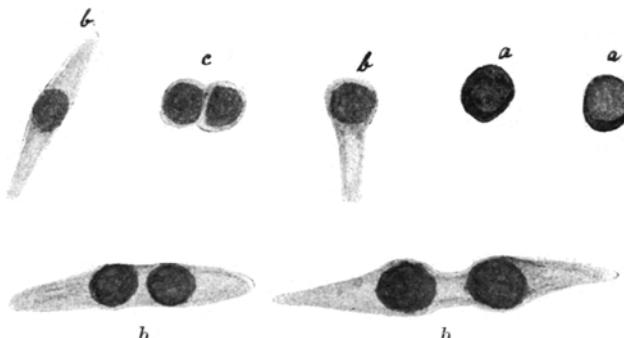
Andrerseits gehen aus fertigen großen Lymphocyten mit stark basophilem Rand die großen mononukleären Leukocyten mit schwach basophilem Rand durch Abnahme der Basophilie hervor.

Die vereinzelten polynukleären Zellen verhalten sich teilweise wie mononukleäre Übergangsformen mit stark gebuchtetem Kern, d. h. haben einen schwachen basophilen (pyronophilen) Rand, so daß man auf die Vermutung kommen könnte, wie das auch Neumann beim Frosch annimmt (dessen polynukleäre Zellen schon physiologischerweise mononukleäre basophile Gebilde mit polymorphem Kerne sind), daß die wenigen vorhandenen polynukleären Zellen aus den Lymphocyten hervorgehen, also ebenfalls wie diese histogener Natur und in loco gebildet sind, daß wahrscheinlich hier in loco laesioris unter pathologischen Bedingungen derselbe

progressive Entwicklungsprozeß vor sich geht, der physiologischerweise im Knochenmark stattfindet.

Jedenfalls sprechen die Bilder dafür, daß auf alle Fälle die Lymphocyten in loco aus den Endothelzellen gebildet werden, also histogener Natur sind, daß möglicherweise aber auch die polynukleären Zellen nicht hämatogener Abkunft, also nicht chemotaktisch aus Blut oder Knochenmark angelockt sind.

2. Meerschweinchen weiß, bekommt am 19. III. 04 nachmittags 4 Uhr, 1 ccm Tuberculotoxin (aus Kaltblütertuberbazillen gewonnen) intraperi-



a kleine Lymphocyten mit stark basophilem Protoplasma,
b lymphocytoide Zellen (Übergangsformen von Endothelien zu Lymphocyten),
c kleine Lymphocyten mit schwach basophilem Rand.

tonaal. Um $4\frac{1}{2}$ Uhr in Bauchhöhlexsudat überwiegend kleine Lymphocyten, daneben Endothelien, drittens Zellen (siehe Abbildung Fig. b), von denen man nicht sicher sagen kann, ob Endothelien oder Lymphocyten; kleiner runder Lymphocytenkern und großer breiter Rand, ganz anders wie mononukleäre Leukocyten. Man bekommt den Eindruck, als ob die Lymphocyten aus diesen letzteren entstehen. Nicht selten sind große, schmale, spindlige Zellen mit zwei kleinen Lymphocytenkernen, so daß man annehmen muß, daß es sich um in loco gebildete histogene Lymphocyten handelt.

Wie bereits erwähnt, gelingt es, mit dem in Lösung befindlichen Gift ebenfalls ein Exsudat zu erzeugen, das aber viel weniger Lymphocyten enthält, als das mit der Emulsion hervorgerufene. Auch findet man keine Übergangsformen, sondern nur fertig ausgebildete kleine Lymphocyten. Bereits schon nach 10—20 Minuten sind dieselben im Exsudat nachzuweisen, und ich neige der Ansicht zu, daß dieselben hämatogener, nicht histogener Abstammung sind. Ebenso lassen sich nach Einverleibung der Emulsion ebenfalls nach 10 Minuten spärliche Lymphocyten nachweisen, die sicher emigriert und

durch geringe Mengen Gift, die durch die Peritonäalfüssigkeit sofort gelöst werden, angelockt sind. Erst nach etwa 30 Minuten beginnt das Exsudat reichlicher zu werden, indem größere Mengen Toxin gelöst werden, das Gift in stärkerer Konzentration wirken kann und die Umbildung zu lymphocytoiden Wanderzellen vor sich geht.

Diese experimentellen Erfahrungen stehen auch mit der Bildung des Tuberkels in bestem Einklang. Die Epitheloidzellen des Tuberkels entstehen aus fixen Gewebszellen unter dem Einfluß des spezifischen intracellulären Tuberkelgiftes. Die Peripherie desselben wird von kleinen Rundzellen gebildet, die überwiegend aus Epitheloidzellen hervorgehen, also histogener Natur sind. Andrerseits, und das ist wohl mit einiger Sicherheit anzunehmen, werden die peripherischen Rundzellen des Tuberkels auch zum Teil chemotaktisch angelockt, durch Diffusion geringer Mengen gelösten Tuberkelgiftes in die Umgebung des intakten Gewebes.

Das verdünnte Toxin lockt chemotaktisch die Lymphocyten in geringer Menge aus dem Gefäßsystem an, bewirkt aber nicht die Umbildung von fixen Zellen in lymphocytoide Zellen bzw. Lymphocyten, während das konzentrierte Toxin fixe Gewebszellen zu uninucleären Zellen umbildet.

IV.

Pathologisch-histologische Veränderungen der quergestreiften Muskeln an der Injektionsstelle des Schlangengiftes.

Von

Dr. G. P. Zeliony.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut in Kiew.)

(Hierzu Taf. III.)

I.

Die pathologische Histologie der quergestreiften Muskeln stellt ein Kapitel dar, welchem die Forscher viel Aufmerksamkeit widmeten. Dies läßt sich durch die Tatsache er-