

(Aus der Parasitologischen und Vergleichend-Pathologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin. [Direktor: Geheimrat *Lubarsch*].)

Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Reaktion der Subcutis in Beziehung zum individuellen Immunitätszustand.

Von

Dr. Seiji Tsuda (Formosa, Japan).

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1923.)

Die allgemeinen Prinzipien der entzündlichen Reaktion der Subcutis auf künstlich gesetzte Reize verschiedenster Art sind oftmals und eingehend studiert. Wenn dennoch in der vorliegenden Arbeit erneut der Versuch gemacht wird, das reaktive Geschehen im Unterhautgewebe zu prüfen, so mag dies durch zweierlei begründet werden: einmal handelte es sich darum, den Reiz nach ganz bestimmten Gesichtspunkten zu variieren, indem die angewandten Reizstoffe, in diesem Fall lebende Bakterien, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Aggressivität Verwendung fanden, und dann wurde der Versuch gemacht, den Ablauf der Reaktionen durch *Zustandsänderungen* des *reagierenden Organismus*, in diesem Falle der weißen Maus, seinerseits zu beeinflussen. Unter den für diese Versuche geeigneten Mikroorganismen wählte ich die verschiedenen Keime der großen *Pneumo-Streptokokkengruppe*, weil die große Anzahl biologisch differenter Typen, die diese Gruppe umfaßt, hinreichend Gelegenheit zur Variation der Versuchsanordnungen bot, zumal die Keime dieser Gruppen in ihren einzelnen Vertretern durch jahrelange Arbeiten der Abteilung weitgehend in ihrer biologischen Wertigkeit analysiert worden waren und in reichlicher Auswahl zur Verfügung standen. Es finden sich schon allein innerhalb der grünwachsenden Kokken in ihrer Virulenz, ihren Ernährungsbedingungen, ihren biologischen Potenzen so verschiedenartige Typen, daß ein Versuch, jede einzelne Type oder wenigstens einzelne Vertreter der Untergruppen auch hinsichtlich der durch sie hervorgerufenen entzündlichen Reaktion des Organismus des Versuchstieres zu prüfen, lohnend erschien, da zu erwarten war, auf diese Weise Aufschlüsse über Reaktionen zu bekommen, wie sie uns unter natürlichen Verhältnissen auch beim

kranken Menschen begegnen können. Die Frage bedurfte auch vom rein experimentellen Standpunkt aus der Klärung, weil sich in der Literatur recht differente Angaben finden, so z. B. die von *Schnitzer* und *Munter* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, S. 93) über phlegmonöse Prozesse in der Subcutis, die durch Injektion eines Streptococcus viridans hervorgerufen sein sollten, also eines Keimes, dem im allgemeinen nicht die Fähigkeit zuerkannt wird, eine derartige Entzündungsform zu erzeugen.

Besondere Berücksichtigung mußte aber, wie eben erwähnt, der Zustand des reagierenden Organismus finden, besonders wenn man beabsichtigte, natürliche Vorkommnisse im Experiment nachzubilden. Zur Beeinflussung des Makroorganismus wurde als einfachstes Mittel die Schaffung eines allergischen Zustandes durch Immunisierung gewählt und die Reaktion des immunen Organismus und des nichtimmunen auf den gleichartigen Reiz verglichen. Derartige Versuche sind ja schon mit den verschiedensten Erregern des öfteren angestellt worden, am häufigsten wohl mit dem Tuberkelbacillus, so z. B. noch unlängst in einer Arbeit von *Löwenstein* und *Jaffé* (Beitr. z. Kl. d. Tuberk. Bd. 50), ferner mit dem Syphiliserreger, dann auch mit unbelebten Reizstoffen, Eiweiskörpern der verschiedensten Art, Erythrocyten (*Röfle*) usw. Für die Streptokokken hat *Kuczynski* anlässlich seiner Nephritisstudien bereits nachdrücklich auf den Wert des Immunitätszustandes für das Zustandekommen der verschiedenartigen Reaktionsformen hingewiesen (Virch. Arch. 229). Es ließen sich die einzelnen Reaktionsformen aus der Interferenz des Immunitätszustandes und der Virulenz der Erreger ableiten. Für das Myokard konnten *Kuczynski* und *Wolff* (Verh. Deut. Path. Gesellsch. 1921) durch systematische Versuche zu gleich gerichteten Befunde kommen.

Die *Subcutis* ist durch die Besonderheit ihres anatomischen Aufbaues als verhältnismäßig leicht übersehbares und gut erreichbares Gebiet besonders geeignet für das Studium zahlreicher Fragen der Entzündungslehre und ist deshalb auch oft genug für derartige Versuche herangezogen worden. Da die meisten auch der von mir gesetzten infektiösen Reize letzten Endes zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes, zur Abscedierung führen können, falls nicht Virulenz oder Immunitätslage den Verlauf gänzlich anders lenken, und oftmals nur der zeitliche Ablauf ein unterschiedlicher ist, wurde außer den schon genannten Gesichtspunkten ganz besonderer Wert darauf gelegt, die einzelnen *Phasen* des *Reaktionsablaufes* in Reihenversuchen zu verfolgen unter ganz besonderer Berücksichtigung der *zeitlichen Verhältnisse*. Zu diesem Zwecke war es erforderlich, die Untersuchung in größeren Serienversuchen durchzuführen, indem man nach gleicher Vorbehandlung Tier für Tier in bestimmten Abständen tötet. Dies Vorgehen hat natürlich manchen

Nachteil, denn erstens ist auch bei sorgfältigster Technik die Einbringung des Impfmateri als bei den verschiedenen Tieren einer Serie verschieden, und dann müssen wir auch mit den individuellen Verschiedenheiten der Reaktion der einzelnen Tiere rechnen und auch bedenken, daß wir nicht den Ablauf der Reaktion bei einem Individuum verfolgen können, sondern genötigt sind, uns aus den bei verschiedenen Tieren zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Querschnitten den Ablauf zu konstruieren. Dem Mangel läßt sich nur einigermaßen dadurch abhelfen, daß man den gleichen Versuch in mehreren Serien anlegt, bzw. öfters wiederholt, um so wenigstens einen Teil der individuell bedingten Schwankungen des Reaktionsablaufes auszuschalten und Einblick in die Prinzipien der jedesmal studierten Reaktion zu gewinnen.

Untersuchungsmethode.

Als Untersuchungsmaterial habe ich folgende verschiedene Typen und Stämme von Strepto-Pneumokokkengruppen gebraucht, d. h.,

Pneumokokkus Typus I (amerikanische Nomenklatur)

„ „ *II* („ „ „)

Pneumococcus mucosus Typus III („ „ „)

Mundkeim, saprophytärer Kettenkokkus. (Auf der Schottmüller-Platte grün wachsend, in Ascitesbouillon geballt und Kettenbildung.)

Streptococcus viridans von Endocarditis lenta (diffus wachsend, schwach virulent, Galle unlöslich = Stamm 1359).

Derselbe Keim nach *Anpassung* an die Maus (auf der Schottmüller-Platte unter grüner Verfärbung des Nährbodens wachsend, Galle löslich = Pneumokokkenstamm 1359 K und L).

Streptococcus haemolyticus aus Erysipel gezüchtet.

Als Nährboden habe ich Blutagarplatte nach *Schottmüller* oder einige Male Bouillon benützt, und zwar die 24stündige Kultur gebraucht. Da einige Stämme alt waren, habe ich einige Tierpassagen gemacht. In Bouillonkultur habe ich manchmal Degenerationszeichen der Kokken beobachtet, die die Untersuchung des Schicksals der Kokken verschlechtern können. Als Versuchstiere dienten ausschließlich *weiße Mäuse*. Die Bauchwand der Maus wurde vorsichtig enthaart, damit keine entzündlichen Reaktionen eintreten.

Die Einspritzungen wurden subcutan in der Linea alba vorgenommen, und zwar mittels der feinen graduierten Tuberkulinspritze, die die Injektion kleiner, genau dosierbarer Mengen gestattet.

Die gelungene Injektion zeigte sich durch das Auftreten einer kleinen Quaddel.

Nach der Einspritzung der Kokken wurden die Mäuse in bestimmten Abständen durch Leuchtgas abgetötet. Die Bauchwand wurde möglichst breit abgeschnitten und auf ein kleines Korkplättchen gespannt.

Vor der Tötung habe ich immer den Allgemeinzustand der Maus beobachtet (Lebhaftigkeit, Beschleunigung der Respiration, Sträuben der Haare, usw.). Als makroskopische Veränderung der Bauchwand wurden in einigen Stunden zumeist keine, nach 24 Stunden öfters abgeschlossene Absceßbildung und Injektion der Aa. epigast. inf. beobachtet.

Nach Fixierung mit Sublimateisessig (3 proz. Eisessig in konzentrierter wäßriger Lösung von Sublimat) in einigen Stunden wurde die Haut in Celloidin-Paraffin (Apathy) eingebettet. Das eingebettete Stück wurde in Serien geschnitten, damit ich alle Präparate gerade an der Injektionsstelle der Kokken vergleichen konnte, die ich vor der Einbettung mit Tinte gekennzeichnet hatte.

Verschiedene Färbungen wurden benutzt.

1. Vorfärbung mit Lithioncarmin, Gramsche Färbung. Als Differenzierungsmittel wurde bald Alkohol, bald Anilinöl gebraucht. Durch Alkoholdifferenzierung sind die Kokken manchmal entfärbt, aber für die Untersuchung der Phagocytose geeignet. Durch Anilinöldifferenzierung sind die Kokken am besten gefärbt, aber die Zellen sind etwas aufgequollen, und die Kontur der Zelle ist manchmal aufgeschwommen und für die Untersuchung der Phagocytose nicht geeignet.

2. Hämatoxylin- und Eosinfärbung.

3. Giemsaefärbung.

Als Vitalfärbung wurde 1 proz. wäßrige Lösung von Trypanblau (Merck) benutzt. (Einmal in der Woche Rücken subcutan 0,5 ccm der Lösung. — Einige Male.)

Bei der *Immunisierung* wurden bald nur Vaccin und lebende Kokken eingespritzt. Die Kokken wurden durch 58° Wärme in 20 Minuten getötet und bald intramuskulär, bald intraperitoneal mehrmals in einem Zwischenraum von 2—3 Tagen eingespritzt.

Übersicht über Versuchsanordnung und Ergebnisse.

I. Normaltiere.

Versuch 1. 26. IV. 1922.

a) 1359. Str. viridans aus Endokarditis. Auf Ascitesbouillon. Injektion Rücken subcutan.

| | | | | |
|------|----|---------|--------------|---------------|
| Maus | 1. | 0,5 ccm | getötet nach | 3 1/2 Stunden |
| „ | 2. | 0,5 „ | „ | 24 „ |

b) 1359 L. Mausstamm auf Ascitesbouillon. Injektion Rücken subcutan.

| | | | | |
|------|----|----------|--------------|---------------|
| Maus | 1. | 0,15 ccm | getötet nach | 3 1/2 Stunden |
| „ | 2. | 0,15 „ | „ | 24 „ |

Bei den nach 3 1/2 Stunden getöteten Tieren sind sämtliche Zeichen der Entzündung im Falle 1359 viel stärker ausgesprochen als im Falle von 1359 L, trotzdem die Virulenz von 1359 L eine größere ist als die von 1359 und die Menge des injizierten Materials 3fach größer war. Die Phagocytose ist fast gleich, und beide sind von den Leukocyten und von den abgerundeten Bindegewebszellen aufgenommen. Nach 24 Stunden ist die Differenz der reaktiven Entzündung so deutlich, daß man ohne weiteres vermuten kann, welcher Stamm viel virulenter ist, besonders bei Berücksichtigung der injizierten Kokkenmenge. Der Stamm 1359 L vermehrt sich stark in allen Gewebsschichten, besonders in den Lymphräumen der Cutis, ohne Beeinflussung von der Lymphe und von den Leukocyten, die schwer in die straffe Cutisschicht eindringen können.

Versuch 5. 30. V. 1922.

a) 1359. Str. viridans. Bodensatz einer zentrifugierten Ascitesbouillonkultur in 2 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | | | |
|------|----|----------|---------|------|----------------------|
| Maus | 1. | 0,05 ccm | getötet | nach | $\frac{1}{2}$ Stunde |
| „ | 2. | 0,05 | „ | „ | 1 Stunde |
| „ | 3. | 0,05 | „ | „ | 2 Stunden |
| „ | 4. | 0,05 | „ | „ | 3 „ |

b) 1359 K. Mausstamm. Bodensatz einer zentrifugierten Ascitesbouillonkultur in 2 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | | | |
|------|----|----------|---------|------|----------------------|
| Maus | 1. | 0,05 ccm | getötet | nach | $\frac{1}{2}$ Stunde |
| „ | 2. | 0,05 | „ | „ | 1 Stunde |
| „ | 3. | 0,05 | „ | „ | 2 Stunden |
| „ | 4. | 0,05 | „ | „ | 3 „ |

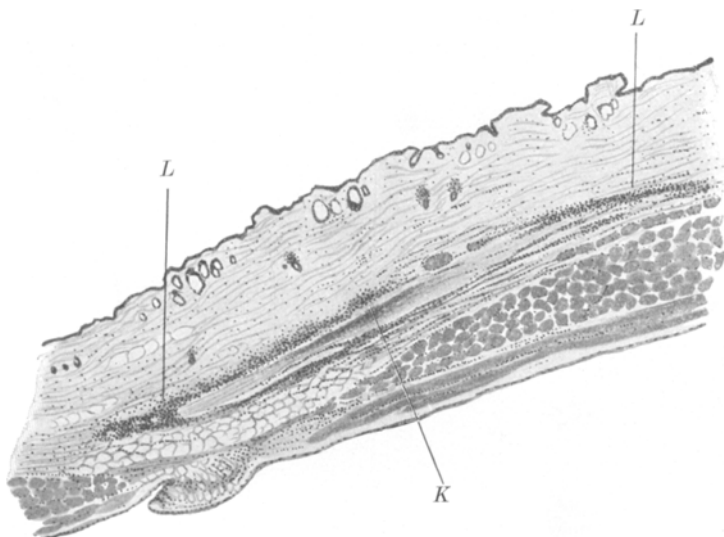


Abb. 1. 25×1 . Versuch Va 4. Streptococcus viridans (1359) Häm.-Eosinf. Leukocyten umschließen den Kokkenhaufen nach 3 Stunden. K=Kokkenhaufen; L=Leukocyten.

Diese Versuchsanordnung zeigte, daß die frühzeitigen Degenerationsformen der Kokken im Subcutangewebe, die beim Versuch 4 auch bemerkbar waren, durch Bouillonkultur hervorgerufen werden. Im frühesten Beginn der Entzündung werden die Kokken von den abgerundeten Bindegewebszellen phagocytiert. Die Zellinfiltration ist bei 1359 stärker und tritt früher ein als bei 1359 K. Die Phagocytose von 1359 ist stärker ausgeprägt als von 1359 K. Die Ablösung der Mastzellengranula ist eine halbe Stunde nach der Injektion bei 1359 K in Erscheinung getreten. Was die Leukocyteninfiltration gegen den Kokkenhaufen betrifft, so zeigt sich dieselbe deutlich nach 3 Stunden, aber die ausgewanderten Zellen, die zum allergrößten Teil polynucleäre Leukocyten sind, können den Kokkenhaufen noch nicht durchsetzen. Bei a) ist der Kokkenhaufen allseitig von infiltrierte Leukocyten umschlossen (Abb. 1), während bei b) die Leukocyten an beiden Enden des Kokkenhaufens angesammelt sind (Abb. 2). Man kann die Neigung zur Umschließung des Kokkenhaufens durch die polynucleären Leukocyten beobachten.

Versuch 6. 7. VI. 1922.

a) 1359. Str. viridans. Eine Öse aus der 24stündigen Blutagarplattenkultur in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt.

| | | | | | |
|------|----|----------|---------|------|-----------|
| Maus | 1. | 0,02 ccm | getötet | nach | 1 Stunde |
| „ | 2. | 0,02 | „ | „ | 3 Stunden |
| „ | 3. | 0,02 | „ | „ | 5 „ |
| „ | 4. | 0,02 | „ | „ | 24 „ |
| „ | 5. | 0,02 | „ | „ | 48 „ |
| „ | 6. | 0,02 | „ | „ | 72 „ |

Der Kokkenhaufen bleibt relativ lange an der Injektionsstelle liegen. Die Auswanderung der polynucleären Leukocyten wird größer im Verlauf der Zeit. Nach 1 Stunde zeigt sich nur die Richtung der Auswanderung zu den Kokken.

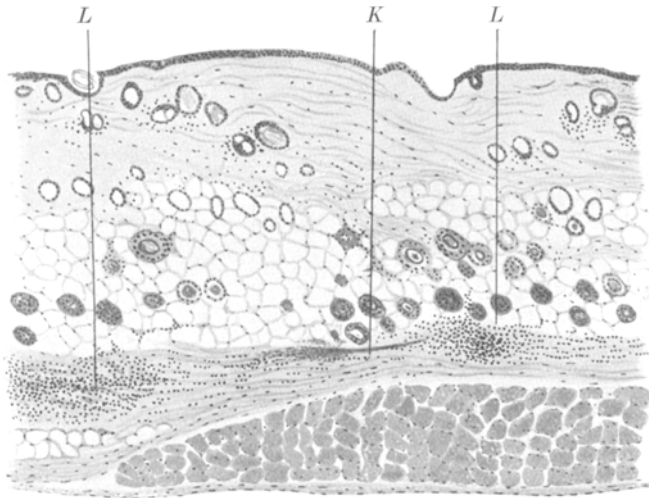


Abb. 2. Leitz Oc. 1 \times Obj. 4. Versuch Vb 4. Mäusestamm (1359k) Hämat.-Eosinf. Leukocyten-ansammlung an beiden Enden des Kokkenhaufens nach 3 Stunden. K = Kokkenhaufen; L = Leukocyten.

Nach 3 Stunden erreichen die Leukocyten das Ende des Kokkenstreifens. Nach 5 Stunden liegen die Leukocyten mit den Kokken gemischt.

Die Leukocyten können in den ersten 3 Stunden nach der Injektion nicht in den Kokkenhaufen eindringen, wie der Fall bei Versuch 5, a) 4 und b) 4.

Wenn das Toxin der Kokken chemotaktisch die Leukocyten anlocken kann, müssen die Leukocyten in die Stelle, wo die Kokken am meisten angesammelt sind, am schnellsten eindringen, weil sich hier die größte Menge Toxin befindet.

Ich habe mehrmals beobachtet, daß sich die Leukocyten immer von dem Kokkenhaufen fernhalten.

Erklärt sich dieses rein physikalisch, mechanisch, d. h. stört die Kokkenschicht das Eindringen der Leukocyten?

Der Kokkenhaufen ist mit der Zeit nach und nach von dem Lymphstrom transportiert und zuletzt mit den Leukocyten gemischt worden. Lange Zurückhaltung des Kokkenhaufens von der Durchsetzung der Leukocyten kann man nicht allein physikalisch erklären (vgl. 7, a).

Ribbert (1905) hat schon das Bild erwähnt:

„Die Leukocyten sammeln sich immer dichter um den nekrotischen Bezirk an, wandern aber zunächst, weil das Toxin sie lähmt oder tötet, noch nicht tief in ihn hinein, sondern nur zwischen die äußersten getöteten Fasern. So entsteht um den abgestorbenen Abschnitt eine dichte und breite Leukocytenhülle.“

Wie ich schon beim Versuch 5 erwähnt habe, kann man auch in diesem Versuche nach 1 Stunde oft und deutlich die Phagocytose der Bindegewebszellen beobachten, die sich als abgerundete oder 3—4fach vergrößerte spindelförmige, keulenförmige oder vielgestaltige Zellen zeigen. Die Kerne der phagocytierenden Bindegewebszellen sind bald stark, bald schwach von Lithioncarmin gefärbt (Abb. 3a). Nach einigen Stunden ist die Phagocytose der Bindegewebszellen schwer zu beobachten, weil die Phagocytose der massenhaften polynucleären Leukocyten immer mehr auftritt.

Gerade die Injektionsstelle, wo die Gewebsschädigung am größten ist und die Kokken am längsten geblieben sind, zeigt nach 24 Stunden immer spindelförmige Absceßbildung.

Nur am Absceß sieht man die abgeklungene Entzündung.

Die im Absceß gebliebenen Kokken sind degeneriert, vernichtet. Wenn die Kokken mit den Fremdkörpern zusammengeblieben sind, sind sie sehr widerstandsfähig.

15. VI. 1922.

b) 1359 K. Mausstamm, 3 malige Tierpassage. Eine halbe Öse aus der 24stündigen Blutagarplattenkultur in 2,0 ccm Bouillon aufgeschwemmt.

Maus 1. 0,02 ccm getötet nach 1 Stunde

„ 2. 0,02 „ „ „ 3 Stunden

„ 3. 0,02 „ „ „ 5 „

„ 4. 0,02 „ „ „ 24 „

„ 5. 0,02 „ „ „ 48 „

„ 6. 0,02 „ gest. am 17. VI. morgens.

Die Virulenz des Stammes 1359 K ist durch 3 malige Tierpassagen noch mehr erhöht.

Die injizierten Kokken sind als ein Haufen schwer zu finden, immer diffus verbreitet.

Die celluläre Infiltration ist selbst nach 5 Stunden noch nicht in mäßigem Grade aufgetreten, und die Kokken sind nicht mehr dort zu finden. Aber nach 24 Stunden ist die Entzündung der Subcutis viel stärker als beim Stamm 1359, der schon abscediert ist.

Die von der Injektionsstelle der Subcutis ausgewanderten Kokken sind jetzt im *Peritoneum* reichlich zu finden, wo sie mehr gewuchert und die Peritonitis hervorgerufen haben. Aus dieser Tatsache erklärt sich die größere *Durchwanderungskraft* des Stammes.

Nach 48 Stunden sind beim Stamm 1359 mehrere abgeschlossene Abscesse gebildet, während bei 1359 K nur an der Injektionsstelle ein einziger abgeschlossener Absceß als Zeichen der abgelaufenen Entzündung der Subcutis



Abb. 3. Leitz Oc. 8 x. Öl.-Imm. $\frac{1}{125}$ a. Phagocytose der Bindegewebszellen. Lithioncarmin — Gram-Weigertsche Färbung.

Abb. 3a. VIa 1. *Streptococcus viridans* (1359) nach 1 Stunde bei normalem Tier. 1. Subcutis. 2. Cutis.

zurückgeblieben ist, weil in diesem Fall die Kokken nicht mehr in der Subcutis geblieben sind.

Aus dem 6. Versuch erklärt sich, warum ein sehr virulenter Keim leichtere Entzündung hervorbringen kann.

Denkbar ist, daß der sehr virulente Keim so starke Sekretionsstoffe, sog. „Aggressine“, angesammelt hat, daß er die Leukocyten fernhalten kann. Die Leukocyten können sich ihm nicht nähern und ihn nicht umschließen. Daher hat der sehr virulente Keim günstigere Bedingungen, um sich schnell zu verbreiten.

Ferner hat der Keim große Widerstandskraft gegen die Serumwirkung, und die Zerstörung der Kokken ist sehr gering, und der Keim wandert mit dem Lymphstrom aus ohne Beschädigung durch den Lymphstrom und ohne Behinderung durch Leukocytose.

Marchand (1901) hat schon erwähnt:

„Es gibt Fälle von Streptokokkeninfektionen, bei welchen die Verbreitung der (wahrscheinlich besonders virulenten) Streptokokken im Gewebe so rapide erfolgt, daß eine eigentliche Entzündung keine Zeit hat, sich auszubilden; es kommt lediglich zur serösen Transudation in das lockere Gewebe, welches unter dem Einfluß der toxischen Substanzen bald abstirbt. Solche Fälle verlaufen in der Regel unter den schwersten Symptomen der allgemeinen Intoxikation schnell tödlich. Findet frühzeitig um den Injektionsherd eine eitrige Entzündung statt, so geht wohl ein Teil des Gewebes zugrunde, aber die Gefahr der allgemeinen Infektion und Intoxikation ist ungleich geringer.“

Der schwach virulente Stamm unterliegt der Schädigung durch die Einwirkung der Gewebsflüssigkeit, die zerstörten Bakterienkörper locken die Leukocyten viel schneller und heftiger an, und die mutmaßlichen Aggressine, die die Leukocyten fernhalten, sind viel schwächer als bei dem stark virulenten Stamm, und die Leukocyten mischen sich schneller mit den Kokken. Die jetzt angesammelten Leukocyten geben bald nach der Injektion das frühzeitigere und heftigere Entzündungsbild ab.

Aber die in loco gebliebenen Kokken des wenig virulenten Stammes werden trotz der größeren Menge leicht vernichtet, während der stark virulente Stamm trotz seiner zurückgebliebenen kleinen Menge nicht leicht zerstört werden und immer Leukocyten anlocken kann, und der primäre Reiz, der bei der Injektion auf das Gewebe wirkt, ist viel stärker bei dem stark virulenten Stamm als bei dem schwachen. Deshalb ist nach 24 Stunden die Entzündungserscheinung von 1359 K viel stärker als bei 1359.

Infolge des längeren Aufenthalts der Kokken an der Injektionsstelle und deren Umgebung kommt es zur Ausbildung mehrerer isolierter Abscesse.

Versuch 7. 20. VI. 1922.

a) Stamm 9. Ein saprophytärer Mundkeim, Kettenbildung in Ascitesbouillon, Wachstum klar mit Bodensatz. 3 Ösen einer 24stündigen Blutagarplattenkultur werden in 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | |
|---------|----------|--------------|---------------|
| Maus 1. | 0,05 ccm | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,05 | „ „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,05 | „ „ | 3 1/2 Stunden |
| „ 4. | 0,05 | „ „ | 24 Stunden |
| „ 5. | 0,05 | „ „ | 48 „ |
| „ 6. | 0,05 | „ „ | 72 „ |

Nach 2 Stunden ist der injizierte Kokkenhaufen in der Giemsaefärbung blau gefärbt, aber die Kokken, die in der Peripherie des Haufens liegen, sind rötlich gefärbt.

Trotz der außerordentlich großen Kokkeninjektion findet sich der Kokkenhaufen schon nach $3\frac{1}{2}$ Stunden verkleinert und von den ausgewanderten polynucleären Leukocyten durchsetzt. Die frühzeitige Mischung der Kokken mit den Leukocyten muß durch die schwache Aggressivität, d. h. schwache Virulenz der Kokken erklärt werden; es kommt hier zur Durchsetzung des Kokkenhaufens mit Leukocyten, obwohl in diesem Fall die mechanischen Hindernisse durch die Kokkenmenge viel größer als in den oben beschriebenen Fällen sind; sie scheinen demnach keine große Rolle zu spielen. In allen 3 Fällen nach 24 Stunden ist der Allgemeinzustand der Mäuse gut. An der Injektionsstelle der Bauchwand sieht man einen hirsekorngroßen Absceß. Die Umgebung ist von den entzündlichen Erscheinungen frei. Die injizierten Kokken sind alle in dem Absceß scharf umschlossen worden (Abb. 4), in dem man nur die zurückgebliebene, aber zerstörte Kokkenmenge sehen kann. Keine Peritonitis. Durch diese Beobachtung wird die Vermutung, daß der injizierte Stamm Nr. 9 ein schwach virulenter ist, zur Gewißheit erhoben.

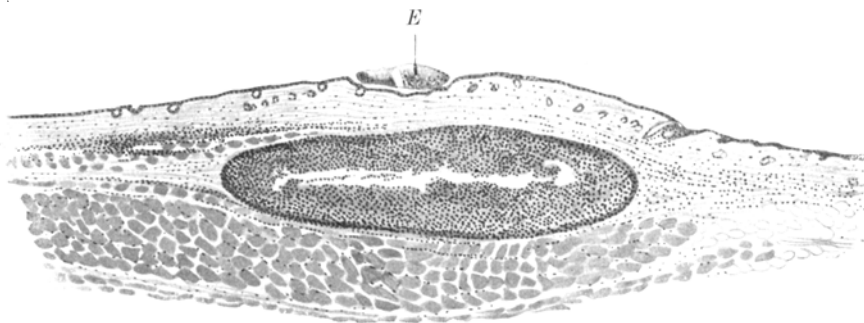


Abb. 4. Vergr. 35×1 . Versuch VII a 4. Saprophytärer Mundkeim. Hämät.-Eosin-Färbung. Scharf abgeschlossener Absceß nach 24 Stunden. E = Einstichstelle der Haut.

22. XI. 1922.

b) Stamm 16. Ein saprophytärer Mundkeim, dessen Kokken grob sind und Ketten bilden. Wachstum in Bouillon klar mit Bodensatz. (Der Stamm wurde vor einem Monat aus der Mundhöhle eines Menschen gezüchtet.) Eine Öse aus der 24stündigen Blutagarplattenkultur in 1,0 cem Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | |
|---------|----------|--------------|-----------|
| Maus 1. | 0,02 cem | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,02 | „ „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,02 | „ „ | 3 „ |
| „ 4. | 0,02 | „ „ | 5 „ |
| „ 5. | 0,02 | „ „ | 24 „ |
| „ 6. | 0,02 | „ „ | 48 „ |

In dieser Versuchsreihe ist sofort frühzeitige und begierige Phagocytose zu beobachten. Es wird nun verständlich, daß die Phagocyten relativ viele Kokken in dem Zelleib aufnehmen können, wenn die Virulenz der Kokken schwach ist.

Löhlein berichtet hierzu bereits 1913:

„Daß virulente Streptokokken (unter Ausschluß jeder Serumwirkung) von gewaschenen Leukocyten, nicht virulente dagegen mehr oder weniger stark aufgenommen werden, habe ich (Ann. Pasteur 1905) zuerst bewiesen. Immerhin kann man bis zu einem gewissen Grade (vgl. Kruse, Mikrobiologie) aus der Phagocytierbarkeit auf die Virulenz Schlüsse ziehen.“

Denys und Marchand fanden beim Vergleich eines hoch virulenten und eines avirulenten Streptokokkus, daß der erstere nur bei Zusatz von spezifischem Serum

phagocytiert wurde, während der letztere auch in den Kontrollpräparaten stark gefressen wurde. Dies entspricht völlig den Vorgängen im Tierkörper. Es sind oft Kokkengruppierungen an einer Zelle zu finden, die das Aussehen eines Chrysanthemums haben, und die nicht als Phagocytose, sondern als *Verklebung* an den Phagocyten erkennbar sind (Abb. 5).

Auch dieses Bild ist bereits von *Neufeld* beobachtet worden:

„Auch an Typhusbacillen, Ruhrbacillen, Pneumokokken usw. kann man oft beobachten, daß dieselben in den Kontrollröhrchen als dichter Kranz um die Leukocyten herum liegen und ihnen offenbar fest ankleben, ohne gefressen zu werden.“

Rosenow und *Hectoen* haben diese Erscheinung mit einer Veränderung der

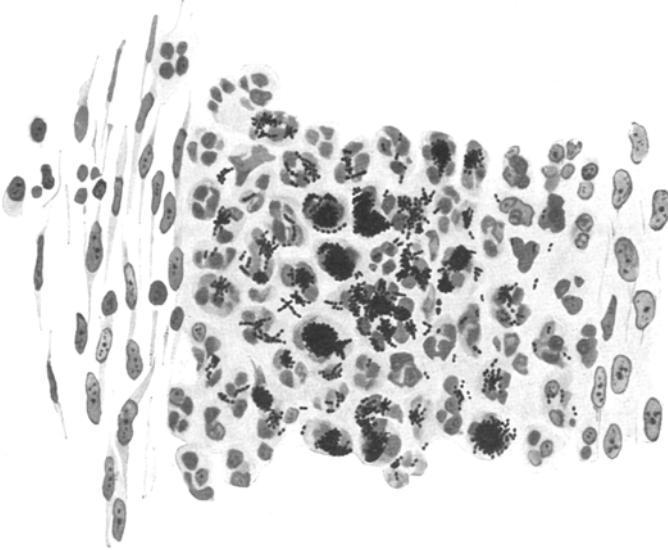


Abb. 5. Leitz Oc. 8 \times . Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ a. Versuch VII b 3. Saprophytärer Mundkeim. Lithioncarmin-Gram-Färbung. Eindringen der Leukocyten in den Kokkenhaufen nach 3 Stunden. Phagocytose und Anklebung der Kokken.

Oberflächenspannung erklärt, und nach *Savtschenko* ist sie erster Akt der Phagocytose und „Konglutination“ genannt. Auch der vorliegende Stamm erwies sich als schwach virulent. Nach 24 Stunden ist der Allgemeinzustand der Mäuse gut. Nur lokale, scharf abgeschlossene Absceßbildung ist geblieben.

Versuch 9. 15. VII. 1922.

a) Nr. 34. Pneumokokkus. Typus 1 aus Kopenhagen. Eine Öse von 24stündiger Blutagarplattenkultur in 1,0 cem Kochsalzlösung.

| | | | | | |
|------|----|----------|---------|------|-----------|
| Maus | 1. | 0,05 cem | getötet | nach | 1 Stunde |
| „ | 2. | 0,05 | „ | „ | 2 Stunden |
| „ | 3. | 0,05 | „ | „ | 3 „ |
| „ | 4. | 0,05 | „ | „ | 4 „ |
| „ | 5. | 0,05 | „ | „ | 24 „ |
| „ | 6. | 0,05 | „ | „ | 48 „ |

Eine Phagocytose gelingt erst sehr schwierig und ist in geringem Maße nach 3 Stunden aufzufinden. Nach 24 Stunden sind die Mäuse krank. Die Bauchwand

zeigt sich als eine diffuse, phlegmonöse Entzündung. Die Kokken finden sich reichlich in der Subcutis, und es scheint, als ob eine Vermehrung der Kokken stattgefunden habe. Sie sind bis auf das Peritoneum gewandert und liegen dort teilweise zwischen den Exsudatzellen oder sind teilweise von ihnen aufgenommen worden.

15. VII. 1922.

b) Nr. 48. Pneumokokkus Typus 2 aus Kopenhagen. Eine Öse von 24stündiger Blutagarplattenkultur in 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | |
|---------|----------|--------------|-----------|
| Maus 1. | 0,05 ccm | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,05 „ | „ „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,05 „ | „ „ | 3 „ |
| „ 4. | 0,05 „ | „ „ | 4 „ |
| „ 5. | 0,05 „ | „ „ | 24 „ |
| „ 6. | 0,05 „ | „ „ | 48 „ |

Die entzündliche Reaktion tritt stärker und früher auf als bei Nr. 34. Auch in diesem Falle gestaltet sich die Phagocytose relativ schwierig. Nach 24 Stunden ist es zu Peritonitis und Vermehrung der Kokken in der Bauchhöhle gekommen. In dem Absceß finden sich keine Kokken mehr vor. Nach 48 Stunden ist der Prozeß weiter fortgeschritten. An einigen Stellen finden sich noch nicht abgeschlossene Absceßbildungen. Regenerationszeichen fehlen. Nach 3 Stunden treten sog. Makrophagen in der Subcutis auf.

Versuch 19. 11. X. 1922.

Pneumococcus mucosus Nr. 66 nach 2 Tierpassagen. Eine Öse einer 24stünd. Blutagarplattenkultur in 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Injektion von 0,02 ccm subcutan auf 6 Mäuse. Tötung in den üblichen Intervallen.

Pneumococcus mucosus ist sehr schwer phagocytierbar, weil er als Schutzapparat eine Schleimkapsel besitzt, die nach 3 Stunden im Gewebe deutlicher als anfänglich bei Gramfärbung zutage tritt, während vor 2 Stunden keine Kapsel sichtbar ist. Das Eindringen der Leukocyten in den Kokkenhaufen ist ebenso schwierig wie bei anderen virulenten Kokken.

Nach 2 Stunden massenhafte Kokken im subperitonealen Gewebe. Es scheint, daß dieser Kokkenstamm viel widerstandsfähiger als die anderen Kokkenarten ist und durch den Lymphstrom in das subperitoneale Gewebe und in das intermuskuläre Gewebe transportiert ist, ohne Beeinflussung durch die normale Gewebsflüssigkeit.

Aber nach 24 und 48 Stunden sieht man viele Kokken im stark infiltrierten Entzündungsherd, die verschiedene Degenerationszeichen aufweisen. Es scheint, daß die Kokken nach der Berührung mit der Gewebsflüssigkeit in mehreren Stunden der extracellulären Einwirkung des Serums unterliegen und danach durch die Phagocyten relativ leicht aufgenommen werden. Die Phagocyten, die homogen geworden sind, sind stark beschädigt.

Nach 24 und 48 Stunden sind die Mäuse sehr krank. Die Bauchwand ist stark angeschwollen und zeigt heftige phlegmonöse Entzündung. Nicht nur die Subcutis, sondern auch das intermuskuläre Bindegewebe, Subperitoneum und Peritoneum sind ödematös durchtränkt und stark infiltriert. Die Nekrose des Gewebes ist auch stark.

Von allen meinen Stämmen hat der Pneumococcus mucosus die stärkste Entzündung hervorgerufen.

Versuch 14. 26. VIII. 1922.

a) Nr. 860. Str. haemolyticus aus einem Sektionsfall von Erysipel. Stark virulenter Stamm. Eine Öse der 24stündigen Blutagarplattenkultur nach 2 maliger Tierpassage in 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Injektion 0,02 ccm subcutan. Tötung der Tiere in den üblichen Intervallen.

Streptococcus haemolyticus hat eine stärkere schädigende Wirkung auf das Gewebe als die anderen Keime der Strepto-Pneumokokkengruppe. Nach 3 Stunden sieht man zum Teil schon nekrotisierte infiltrierende Zellen, ödematöse Exsudation, Bindegewebsfasernekrose, reichliche kleine Körner.

Bei dem Fall nach 24 Stunden sieht man auffallenderweise auf dem Peritoneum neben dem Absceß erhebliche Blutungen schon bei makroskopischer Betrachtung.

Deutliche Phagocytose durch die Bindegewebszellen ist nach 1 Stunde reichlich zu finden. Nach 3 Stunden sind die Kokken mit den Leukocyten vermischt und diffus zerstreut. Phagocytose mäßig.

26. VIII. 1922.

b) Nr. 515. Str. haemolyticus aus einem Sektionsfall. Schwach virulenter Stamm. Eine Öse der 24stündigen Blutagarplattenkultur in 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Injektion 0,02 ccm subcutan. Tötung der Tiere in den üblichen Intervallen.

Der *Streptococcus haemolyticus* Nr. 515 ist weniger virulent als Nr. 860. Bei beiden Stämmen ließ sich phlegmonöse Entzündung nachweisen. Die Entzündungserscheinungen der Subcutis treten hier viel schärfer und greller auf. Besonders ist es auffallend, daß in den ödematös auseinandergeschobenen Bindegewebsfasern von Hämatoxylin schwarz, von Lithioncarmin rot gefärbte pulverisierte Körner zerstreut sind. Daraus ist zu schließen, daß die Gewebnekrose und das Zerfallen der ausgewanderten Leukocyten viel stärker als bei anderen Stämmen ist.

Die Phagocytose ist genau wie bei Nr. 860. Der Kokkenhaufen, der durch die Ansammlung von polynucleären Leukocyten vollständig abgeschlossen ist, bleibt relativ lange an der Injektionsstelle. Bei a) Nr. 5 sieht man das Zentrum, in das die Leukocyten noch nicht eingedrungen sind. Wahrscheinlich vermehrten sich die Kokken nach 24 Stunden. Trotz der starken lokalen Schädigung kann man keine Fälle von Peritonitis beobachten. Bei den Fällen nach 24 Stunden zeigt sich eine leichte Wucherung der großen Bindegewebszellen im subperitonealen Gewebe der Linea alba. Das Peritoneum ist frei von Kokken. Der Str. haemolyticus hat nicht die große Durchwanderung gemacht, die bei 1359 K schon nach 24 Stunden beobachtet wurde. Wegen dieser geringen Durchwanderungsfähigkeit und wegen der frühzeitigen Leukocytenansammlung bleibt der Kokkenhaufen länger am Ort. Eine andere Erklärung wäre die, daß Str. haemolyticus geringere Fähigkeit als 1359 K hat, die Leukocyten fernzuhalten. Ein Konfluieren der Mastzellengranula konnte nach 1 Stunde beobachtet werden.

II. Immuntiere.

Versuch 8. 11. VII. 1922.

a) 1359. Str. viridans. Immunisierung: 5 mal 0,2 ccm. Vaccin (3 Ösen in 2 ccm Kochsalzlösung) teils intravenös, teils intramuskulär in 16 Tagen. Eine Öse der 24stündigen Blutagarplattenkultur in 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | |
|---------|---------|--------------|-----------|
| Maus 1. | 0,1 ccm | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,1 „ | „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,1 „ | „ | 3 „ |
| „ 4. | 0,1 „ | „ | 24 „ |

1. Massenhafte leicht aufgequollene Kokken in der Subcutis, die bei der Alkoholdifferenzierung leicht entfärbbar sind. Ein Teil der Kokken schon gramnegativ. Die Gramfärbbarkeit auf kleine Abschnitte an beiden Polen beschränkt

(Abb. 6). Zwischen den Kokken angeschwollene, abgerundete Bindegewebszellen zu finden. Keine Leukocytenauswanderung. Keine Phagocytose. Ablösung der Mastzellengranula nicht sichtbar.

2. Hauptmasse der injizierten Kokken in dem durch die Injektion geschaffenen Hohlraum flockig zusammengeballt, bald schwach, bald stark lila gefärbt. Die einzelnen Kokken schwer zu erkennen, zeigen sich als leicht angeschwollene homogene Kügelchen. Die noch färbbaren einzelnen Kokken viel kleiner geworden. Ein Individuum im Verband homogen oder kugelförmig abgerundet. Mäßige Leukocytenauswanderung. Geringe Phagocytose. An der Injektionsstelle die Bindegewebszellen angeschwollen. An der einen Seite des Kokkenhaufens in einem Präparate eine kleine spindelförmige Zellenansammlung, die aus gleichartigen großen mononucleären Zellen besteht, mit einigen Mastzellen gemischt. Keine Phagocytose der Zellen.

In der Subcutis direkt unter der Fettgewebsschicht in einem anderen Präparate durch Injektion eine künstlich erweiterte Spalte entlang der Gefäßwand, worin sich mehrere oben erwähnte große mononucleäre Zellen abgelagert haben. Der große Kern ist rundlich, oval oder leicht eingekerbt und von Farbstoff mittelmäßig stark gefärbt.

Protoplasmasaum schmal oder breit. Das Kernkörperchen schwer zu erkennen. Der Kern liegt manchmal exzentrisch, wenn das Protoplasma breit ist. Einige dieser Zellen zeigen mitotische Kernteilungsfiguren. Bei der Kernteilung ist die Kontur des Protoplasmas unregelmäßig und das Protoplasma blaß oder ganz hell. Der Kern etwas heller und mehrfach geteilt. Manchmal beobachtet man Verbindungen durch eine Protoplasma-Brücke zwischen dem Zelleib und der Bindegewebsfaser. Einige von diesen Zellen nehmen die Kokken auf.

Keine Ablösung der Mastzellengranula.

3. Starke Infiltration der Subcutis. Polynucleäre Leukocyten lagern sich im Kokkenhaufen ab. Sehr wenige und kleiner gewordene Kokken.

4. In der Subcutis eine lokalisierte Infiltration, die aus den polynucleären Leukocyten und mononucleären Lymphocyten und aus Makrophagen besteht. In der Umgebung viele große mononucleäre Bindegewebszellen sichtbar. Kokken spärlich zu finden; klein, zerstückelt, phagocytiert. Kein Zeichen der Kokkenvermehrung.

Fibrinfärbung der Bindegewebsfasern in der Umgebung der Zellenansammlung positiv. Auf der Epidermis an der Injektionsstelle ein kleiner gutgefärbter Kokkenhaufen.

11. VII. 1922.

b) 1359 K. Mausstamm. Immunisierung: 5 mal 0,2 ccm Vaccin (3 Ösen in 2 ccm Kochsalzlösung) teils intravenös, teils intramuskulär innerhalb 15 Tagen. Eine Öse der 24stündigen Blutagarplattenkultur in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | |
|---------|---------|--------------|-----------|
| Maus 1. | 0,1 ccm | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,1 „ | „ „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,1 „ | „ „ | 3 „ |
| „ 4. | 0,1 „ | „ „ | 24 „ |



Abb. 6. Leitz Oc. 10x. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ a. Versuch VIIa 1. Streptococ. virid.: Gram-Weigertsche Färbung. Degeneration der Kokken.

1. Kolossale Menge der injizierten Kokken in der Subcutis und in der Fettgewebsschicht; sie sind noch gut gefärbt. Spärliche Leukocytenauswanderung.

Phagocytose durch die abgerundeten Bindegewebszellen und durch die Leukocyten mäßig stark.

2. Starke Leukocytenauswanderung nach dem Kokkenhaufen, in dem man Nekrose einiger Muskelfasern, reichliche Phagocytose und teilweise Durchmischung mit Leukocyten beobachtet. Starke Ansammlung der Leukocyten, besonders direkt in der Nähe des Haufens. Es ist zu beobachten, daß die von den Phagocyten aufgenommenen Kokken bald unbeschädigt, bald zerstückelt wie Pulver aussehen. Die Phagocytose ist besonders stark an der von dem Kokkenhaufen abliegenden Stelle ausgeprägt.

In den Gefäßen finden sich vereinzelt mononucleäre rundliche Zellen mit aufgenommenen Kokken, die man vielleicht als Lymphocyten deuten kann. In dem intermuskulären Bindegewebe liegt ein kleiner Haufen von mononucleären großen Zellen. Einige der Zellen zeigen mitotische Teilung, und dieselben Zellen kann man nicht von den Lymphocyten im Gefäßlumen unterscheiden.

3. Mäßige Leukocytenauswanderung. Die Leukocyten sammeln sich direkt in der Nähe des Kokkenhaufens an, wo die Bindegewebsfasern nekrotisch geworden sind. Gefäße erweitert. Kokkenmenge deutlich vermindert. Ein großer Teil des Kokkenhaufens löst sich zu leichtflockigen Massen auf und ist gramnegativ. Haufen vollständig von den Leukocyten durchsetzt. Ab und zu Kettenbildung, die aus gramnegativen und positiven Kokken besteht. Die noch gesund gebliebenen Kokken etwas aufgequollen und zeigen zum Teil Polkörnerfärbung. Phagocytose nicht so häufig, weil die Kokkenmenge gering und die aufgenommenen Kokken leicht verdaut worden sind.

4. Starke diffuse Infiltration der Subcutis der ganzen Bauchwand, die durch Ödem bedeutend verdickt ist. Gefäße erweitert. Die infiltrierenden Zellen bestehen aus polynucleären Leukocyten, angeschwollenen Bindegewebszellen und kleinen und großen mononucleären Rundzellen. Letztere zeigen mitotische Teilung und Phagocytose.

Kokken nicht mehr vorhanden; nur vereinzelt pulverisierte Kokkenreste in den Phagocyten. Keine peritonitischen Erscheinungen.

Versuch 11. 25. VII. 1922.

1359. *Str. viridans*. Immunisierung: 4 mal 0,4 ccm Vaccin (3 Ösen in 3 ccm Kochsalzlösung) intramuskulär in 9 Tagen. Eine Öse der 24stündigen Blutagarplatte in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

| | | | |
|---------|----------|--------------|-----------|
| Maus 1. | 0,02 ccm | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,02 | „ „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,02 | „ „ | 3 „ |
| „ 4. | 0,02 | „ „ | 5 „ |
| „ 5. | 0,02 | „ „ | 24 „ |
| „ 6. | 0,02 | „ „ | 48 „ |

1. In der Subcutis finden sich die Kokken vereinzelt, teils gramnegativ, teils grampositiv. Die mit Gram gefärbten Kokken von den Bindegewebszellen und Leukocyten aufgenommen. Phagocytose auffallend. Spärliche Leukocytenauswanderung aus den Gefäßen. Ablösung der Mastzellengranula nicht vorhanden: In dem intermuskulären Bindegewebe an einigen Stellen deutliche Wucherung der Bindegewebszellen (Abb. 7a). Hier sind die großen polyedrischen keulenförmigen Zellen mit dem von Methylenblau fein granuliert färbbaren Protoplasma und mit einem großen blasigen Kern (Kernkörperchen deutlich) und die kleinen rundlichen, ovalen Zellen mit kleinem Protoplasmahof und deutlichem Kernkörperchen zu beobachten. Dazwischen befinden sich mehrere polynucleäre Leukocyten, bald kleine, bald große, rundliche, stark basophile Zellen. Eine

Bindegewebszelle zeigt Kernteilungsfigur (Abb. 7b). In der Umgebung einige kleine Gefäße sichtbar.

In einem anderen Präparat zeigt sich Wucherung der leicht erkennbaren polyedrischen Adventitiazellen (*Marchand*) an der kleinen und mittelgroßen

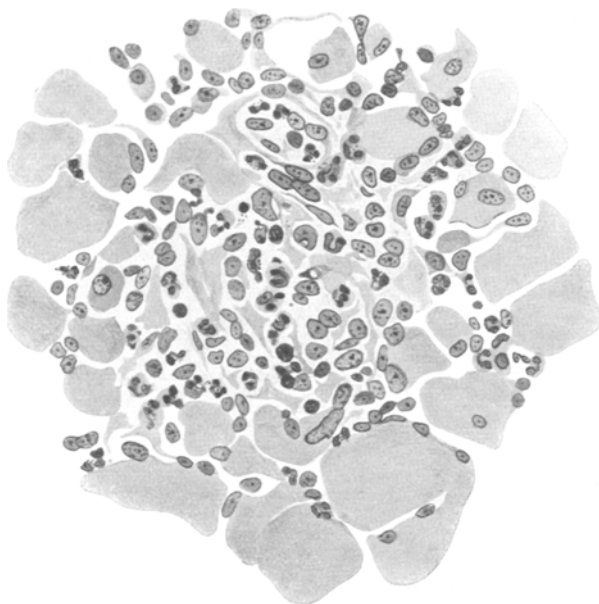


Abb 7a. Leitz Oc. 4 \times . Obj. 6. Versuch XI a. 1. *Streptococcus viridans* (1359) Immuntier. Lithioncarmin-Gram-Weigert'sche Färbung, Wucherung der Bindegewebszellen im intermuskulären Bindegewebe. 1 Stunde nach der Injektion.

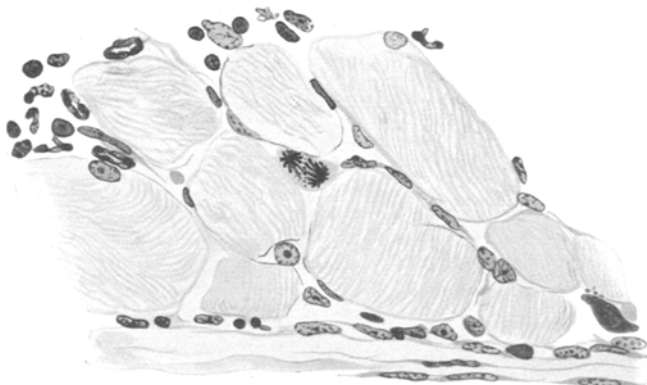


Abb. 7b. Leitz Oc. 8 \times . Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ a. Versuch XI a. 1. *Streptococcus viridans* (1359) Immuntier. Giemsa-Färb. Wucherung der Adventitiazellen im subperitonealen Gewebe 1 Std. nach der Injektion.

Gefäßwand (Abb. 7c). Die Zellen haben einen mittelgroßen, oder rundlichen ovalen Kern mit einem Kernkörperchen. Der Kern liegt exzentrisch im relativ breiten Protoplasmahof. Protoplasma zeigt feine Granulation und mit Methylenblau gut gefärbt.

2. Mäßige Infiltration der Subcutis. Gramnegative aufgequollene Kokken massenhaft zu finden. Grampositive Kokken von den Phagocyten aufgenommen. Im intermuskulären Bindegewebe sind die Gefäße erweitert.

3. Gerade an der Injektionsstelle eine schräg laufende EpithelEinstülpung in der Cutis. In der Umgebung Ansammlung von Leukocyten. In der Cutis Kokken längs der Einstülpung gramnegativ zu finden. Starke, aber lokalisierte Ansammlung der Leukocyten in der Subcutis. In der Ansammlung die Kokken zerstückelt, verkleinert und phagocytiert.

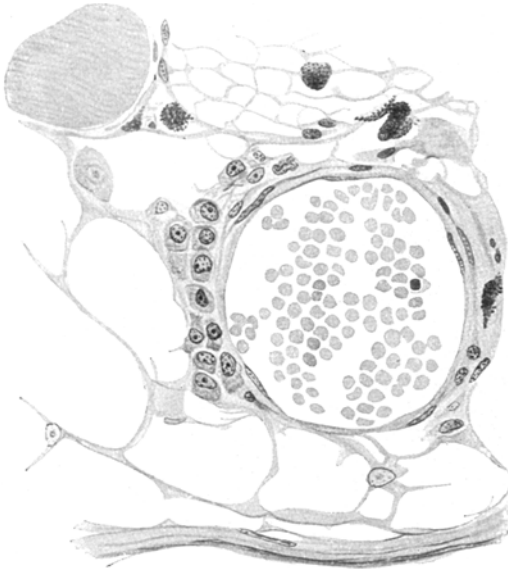


Abb. 7 c. Leitz Oc. 8 \times . Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ a. Versuch XI a. 1. Streptococcus viridans (1359) Immuntier. Giemsa-Färbung. Wucherung der Bindegewebszellen im intermuskulären Bindegewebe und Kernteilungsfigur 1 Stunde nach der Injektion.

4. Starke Leukocyteninfiltration, die zu Absceßbildung neigt. In der Infiltration reichlich phagocytierte Kokken zu finden, meistens verkleinert und zerstückelt. Leichtes Ödem. In der Peripherie einige kleine und große Rundzellen, die letzteren phagocytierend.

5. Kleine Ansammlung der Leukocyten und mononucleären Rundzellen in der Subcutis; das Zentrum zur Absceßbildung geneigt. Bindegewebszellen leicht angeschwollen. Keine Kokken.

6. Bindegewebszellen in der Cutis. Subcutis angeschwollen. Kleine Rundzelleninfiltration. Kokken nicht mehr zu sehen.

Versuch 12. 26. VII. 1922.

a) 1359 K. Mausstamm. Immunisierung: 5 mal 0,4 ccm Vaccin (3 Ösen in 3 ccm Kochsalzlösung), teils intramuskulär, teils intraperitoneal eingespritzt. Eine Öse der 24stündigen Blutagarplattenkultur nach 2 maligen Tierpassagen in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.



Abb. 3 b. Versuch XIIa 1. Mausstamm (1359 k) nach 1 Stunde bei Immuntier. Subcutis.

| | | | |
|---------|----------|--------------|-----------|
| Maus 1. | 0,02 ccm | getötet nach | 1 Stunde |
| „ 2. | 0,02 | „ „ | 2 Stunden |
| „ 3. | 0,02 | „ „ | 3 „ |
| „ 4. | 0,02 | „ „ | 5 „ |
| „ 5. | 0,02 | „ „ | 24 „ |
| „ 6. | 0,02 | „ „ | 48 „ |

Rundliche Bindegewebszellen in der Bindegewebsschicht treten sehr früh auf, meist im lockeren Bindegewebe an der Gefäßwand (nach 1 Stunde).

Gewöhnliche spindelförmige Bindegewebszellen nehmen die pulverisierten Kokken auf (Abb. 3 b).

Bemerkenswert ist der Befund nach 3 Stunden.

An der Injektionsstelle der Subcutis eine große spindelförmige Zellenansammlung, die einem Absceß sehr ähnlich ist (Abb. 8a). Verschiedenartige Zellen lagern sich

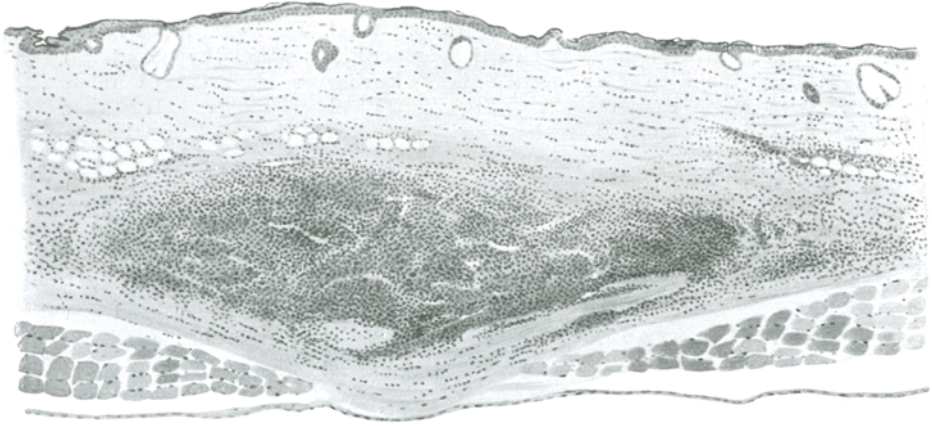


Abb. 8a. Leitz Oc. 1 \times . Obj. 4. Versuch 12 a 3. Mäusestamm (1859 k). Immuntier. Lithioncarmin-Gram-Weigert'sche Färbung. Auffallende histogene bzw. hämatogene Reaktion der Subcutis 3 Stunden nach der Injektion.

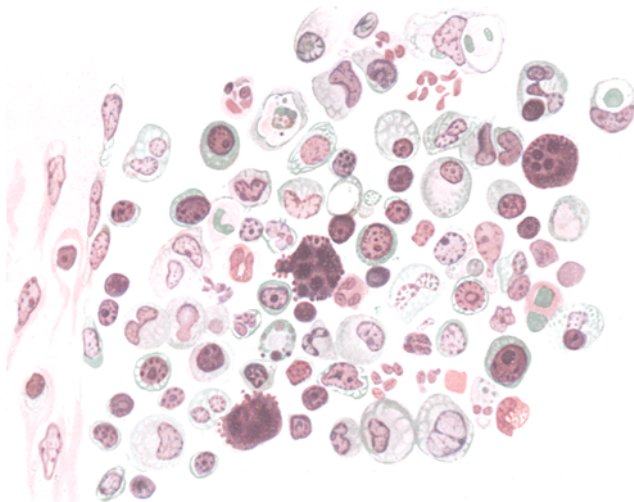


Abb. 8b. Leitz Oc. 8 \times . Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ a. Ausschnitt aus Abb. 8a.

in dem von den auseinandergeschobenen Bindegewebsfasern gebildeten Reticulum ab.

In der Peripherie der Zellansammlung polynucleäre Leukocyten und mehrere zerstörte Zellkörner. Im Zentrum gleichartige rundliche Zellen. Dazwischen verschiedenartige phagocytierte Bindegewebszellen (Abb. 8b). Außerhalb der

Zellansammlung leichte Leukocyteninfiltration. Im Gefäßlumen mehrere Leukocyten. Endothelzellen stark angeschwollen. Die Zellen in der Zellansammlung liegen durcheinander. Man sieht:

1. Kleine rundliche Zellen, die einen stark gefärbten, zentral gelegenen, rundlichen Kern enthalten. Protoplasma ganz schmal. Die Zellen liegen in der Peripherie. Meistens beteiligen sie sich nicht an der Phagocytose. (Lymphocyten.)

2. Große rundliche oder ovale Zellen, die einen stark gefärbten rundlichen oder ovalen Kern enthalten. Protoplasma teils schwächer, teils stärker basophil. Keine Granula. Kern liegt meist exzentrisch. In den Zellen Phagocytose sichtbar (sog. große mononucleäre Zellen).

3. Kleine und mittelgroße rundliche Zellen, die einen schwach gefärbten rundlichen Kern enthalten. Protoplasma bald schmal, bald breit, hellblau gefärbt.

Kern liegt bald im Zentrum des Zelleibes, bald exzentrisch. Phagocytose der Zelle ist manchmal zu sehen (sog. kleine Histio-cyten).

4. Große rundliche, ovale oder riesengroße unregelmäßige Zellen, die einen schwach färbbaren eingecerbten oder unregelmäßigen Kern enthalten. Protoplasma hell oder schwach rötlich oder bläulich gefärbt, vacuolär. Der Kern liegt exzentrisch, manchmal vacuolär. Manchmal einige Kerne in einer Zelle sichtbar. Phagocytose von Kernresten, die blau gefärbt sind, oft sichtbar. In der Umgebung des Zelleinschlusses liegt deutlich heller Hof (sog. Makrophagen).

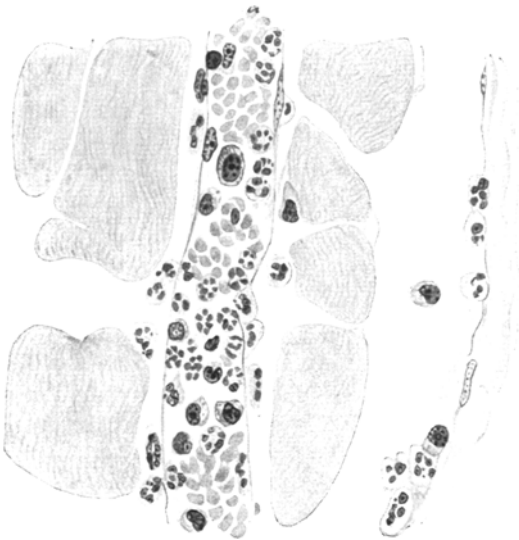


Abb. 8c Leitz Oc. 8 \times . Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ a Ausschnitt aus Abb. 8a. Blutgefäße in der Peripherie des Reaktionsherdes.

5. Angeschwollene Bindegewebszellen.

6. Zahlreiche Mastzellen. Ablösung der Granula kaum sichtbar.

7. Vereinzelte polynucleäre Leukocyten und Erythrocyten.

8. Kerntrümmer von verschiedenen degenerierten Zellen. Kokken in der Zellansammlung nachweisbar, aber abgesehen von einigen Zellen zerstückelt, pulverisiert und phagocytiert.

Außerhalb der Zellansammlung ein kleines längslaufendes Gefäß sichtbar, worin sich große, rundliche, stark basophile Zellen (2) sowie mehrere Leukocyten und Lymphocyten befinden (Abb. 8c).

Ergebnisse.

a) Entzündliches Reaktionsbild im allgemeinen.

Nach der Kokkeninjektion in das subcutane lockere Bindegewebe tritt Auswanderung der polynucleären Leukocyten aus einigen schon leicht erweiterten kleinen Gefäßen auf. Die Auswanderung hat die Richtung zum Kokkenhaufen.

Die örtlichen Bindegewebszellen beteiligen sich frühzeitig, die ausgewanderten polynucleären Leukocyten später an der Phagocytose der Kokken. Ablösung der Mastzellengranula bemerkbar.

Nach einigen Stunden sammeln sich die polynucleären Leukocyten direkt nahe dem Kokkenhaufen an, um den Kokkenhaufen zu umschließen. Die Leukocyten treten im Anfang nicht in den Kokkenhaufen ein. Es scheint, als ob die Kokken durch Sekretionsstoffe „Aggressine“ die Leukocyten fernhalten.

Wenn die Virulenz der Kokken schwach ist, wie bei dem saprophytären Keim, können die Leukocyten ohne Verzögerung in den Haufen eintreten, aber wenn die Virulenz stärker ist, nicht, sondern sich nur rings um den Haufen ansammeln. Erst nach mehreren Stunden treten die Leukocyten dann schließlich in den Haufen ein.

Wenn die Virulenz aber zu stark ist, wie bei *Pneumococcus mucosus*, können die Leukocyten gar nicht eintreten, während die Kokken sich diffus im Gewebe verbreiten.

Je nach dem Charakter des Stammes ist daher die auftretende entzündliche Erscheinung mannigfaltig und ist bald stark und breit, bald schwach und begrenzt. Die Gefäßerweiterung ist deutlich. Im Gefäßlumen sind reichliche polynucleäre Leukocyten und spärliche Lymphocyten vorhanden. Mononucleäre bald lymphocytäre, bald histiocytäre Rundzellen treten an den dem Infektionsorte fernerer Stellen auf.

Die Bindegewebsfasern sind im allgemeinen leicht im Entzündungsgebiet aufgequollen. An der Injektionsstelle der Subcutis selbst sind die Bindegewebsfasern nekrotisch, mit Hämatoxylin schmutzig gefärbt, bald dick, bald schmal und zerbröckelt, vielfach leicht aufgequollen. Manchmal ist Fibrinfärbung hier und da positiv.

Nach 24 Stunden zeigt gerade die Injektionsstelle starke Ansammlung der polynucleären Leukocyten, die teilweise zerfallen. Es kommt zur Absceßbildung. Die infiltrierenden Zellen lagern sich im Balkenwerk ab, das von den auseinandergeschobenen Bindegewebsfasern gebildet ist. Die Ansammlung ist bald schärfer, bald lockerer von mehreren fibrillären aufgequollenen Schichten begrenzt. Außerhalb der Zellansammlung fehlen bald alle Zeichen der Entzündung, bald klingt diese allmählich ab.

Wenn die Virulenz der Kokken stark ist, kann man immer eine Einwanderung der Kokken nach dem Peritoneum beobachten, wo sie gedeihen und peritonitische Erscheinungen hervorrufen, während selbst große Mengen von saprophytären Keimen keine Durchwanderung in das Peritoneum zeigen. Manchmal ist die peritonitische Exsudation auf der Serosa deutlich und Wucherung des subserösen Bindegewebes nachweisbar.

Phlegmonöse Ausbreitungen treten bei starker Virulenz auf.

Leichte Blutungen aus den Gefäßen sind meistens vorhanden, ihre Stärke wechselt.

Eine Neubildung von Bindegewebszellen ist nach 24 Stunden noch sehr mangelhaft.

An der Injektionsstelle der Cutis sieht man umschriebene Gewebse Nekrose, die meistens von Leukocytenansammlung demarkierend umschlossen ist. Bei Immuntieren tritt die celluläre Reaktion viel schneller und stärker auf als bei Normaltieren. Wucherung der perivascularären Adventitiazellen und der intermuskulären Bindegewebszellen wird meistens schon in einigen Stunden beobachtet. Die Endothelzellen sind angeschwollen.

Auswanderung der polynucleären Leukocyten tritt stärker und schneller auf.

Wenn die Immunität aber zu hoch getrieben ist, zeigt sich keine celluläre Reaktion an der Injektionsstelle, weil die Kokken sofort nach der Injektion im Gewebssaft vernichtet werden (Versuch 15; fehlt im Text).

Die Entzündung klingt viel schneller ab, und nach 24 Stunden kann man meistens nur noch an der Injektionsstelle der Subcutis selbst eine Zellansammlung sehen.

Fortschreitende Entzündung fehlt.

b) Schicksal der Kokken.

Die injizierten Kokken bleiben während einiger Stunden als ein spindelförmiger Haufen im Subcutangewebe, bis schließlich der Kokkenhaufen von Leukocyten durchsetzt wird, und sind diffuser verteilt.

Während die Keimabwehr bei nichtimmunisierten Tieren mit Phagocytose einsetzt, treten bei Immuntieren sofort extracelluläre degenerative Erscheinungen der Kokken auf. Die Kokken sind hell aufgequollen, leicht entfärbbar, z. T. mit Polkörnerfärbung, oder die Kokken sind groß und stark färbbar. Die verschiedenen Individuen sind ungleich, d. h. ein Individuum aufgequollen, ein anderes verkleinert, ein anderes normal. Solche Degenerationserscheinungen kann man auch in alter Bouillonkultur leicht beobachten. Wenn die Immunität stark genug ist, zeigen die injizierten Kokken an der Injektionsstelle Agglutinationserscheinungen in Form von flockiger, zusammengeballter Masse, worin man vereinzelt gut gefärbte Kokken erkennen kann.

Die Kokken werden bald verlagert. Die virulenten Kokken sind manchmal schon nach einigen Stunden im Peritoneum zu finden. Bei dem schwach virulenten Mundkeim habe ich schon nach einer Stunde eine deutliche färberische Veränderung des Kokkenhaufens beobachtet, dessen peripherer Teil in der Giemsa-Färbung rötlich gefärbt ist, während

das Zentrum noch blau erscheint. Hieraus kann man erkennen, wie der Gewebssaft auf die Kokken wirkt, wenn die Virulenz des Keimes schwach ist.

Nach 24 Stunden findet man die Kokken im Absceß zum größten Teil klein, zackig, zerstückelt, wie zermahlen, außerhalb des Abscesses sind die Kokken meistens nicht mehr zu finden. Die Kokken, die bei der Injektion auf der Bauchwand zurückgeblieben sind, zeigen noch nach 24 Stunden keine Veränderungen in der Färbung, weil der Gewebssaft nicht auf sie gewirkt hat.

Einige Kokken, die in zufällig eingebrachten Fremdkörpern versteckt geblieben sind, zeigen keine Veränderungen. Der Fremdkörper ist manchmal bei der Kokkeninjektion ein guter Zufluchtsort für die Kokken.

Der *Pneumococcus mucosus* läßt nach einigen Stunden im Gewebe die Schleimhüllen bei *Grem*-Färbung gewöhnlich deutlicher als am Anfang erkennen.

Wenn zuviel Kokken eingespritzt werden und in 24 Stunden nicht beseitigt werden können, vermehren sich die Kokken örtlich, in der Subcutis und Cutis. Man kann große wuchernde Kokkenmengen in den erweiterten Lymphräumen der Cutis ohne Leukocyteninfiltration beobachten.

a) 1. *Phagocytose.*

Wenn die Kokken in das Subcutangewebe injiziert werden, kann man schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde Phagocytose der Bindegewebszellen und später der ausgewanderten Leukocyten beobachten.

Die schwach virulenten saprophytären Mundkeime werden von den Phagocyten viel schneller und reichlicher aufgenommen als die sehr virulenten Mausstämme. *Streptococcus viridans* wird in höherem Maße als der Mausstamm phagocytiert, aber nicht in so hohem Grade als der Mundkeim.

Beim *Pneumococcus mucosus* konnte ich keine Phagocytose konstatieren, die vielleicht durch die Schleimhülle der Kokken verhindert wird. Bei saprophytären Mundkeimen habe ich Gruppierungen von mehreren Kokken um einen Leukocyten beobachtet (Kontakttötung).

Nach der Phagocytose haben die Bindegewebszellen ihre Ausläufer zurückgezogen und sich abgerundet, manchmal kann man 3—4fach große spindel-, keulen- oder kolbenförmige polygonale Zellen beobachten. Durch die Toxinwirkung der Kokken können die Phagocyten geschädigt werden. Man kann leicht beobachten, daß in der Umgebung des Zelleinschlusses, je nach seiner Größe bald ein kleinerer, bald größerer Hof gebildet ist, der manchmal als Vakuole sichtbar ist.

Die Färbung des Kerns und Protoplasmas ist verändert, meistens sind beide schwach färbbar. Ich habe zuweilen einzelne Kokken in den

langen Ausläufern der Bindegewebszellen beobachtet. Die Ausläufer verdicken sich schon in der Umgebung der Kokken.

Die Kokken in den Phagocyten sind verkleinert, zerstückelt, pulverisiert, manchmal sind sie gramnegativ und etwas aufgequollene Kügelchen. Bei Immuntieren habe ich Phagocytose der gewöhnlichen nicht angeschwollenen Bindegewebszellen beobachtet, in denen ich pulverisierte Kokkenreste gefunden habe, d. h. bei Immuntieren ist die Veränderung der phagocytierenden Bindegewebszellen viel geringer als bei nichtimmunisierten Tieren.

Beim Immuntier sind auch die stark virulenten Keime viel schneller und reichlicher, infolge der bakteriotropischen Wirkung des Serums, von den Zellen phagocytiert als bei nicht immunisierten Tieren.

In späteren Stadien, d. h. nach 24 Stunden sind die Kokken von neuen Bindegewebszellen aufgenommen, wenn sie noch im Gewebe zurückgeblieben sind.

Lymphocyten und Mastzellen können ganz selten phagocytieren.

b) 2. Bindegewebszellen.

In dem normalen Subcutangewebe der Maus liegen die Bindegewebszellen zerstreut in den lockeren Bindegewebsfasern. Sie sind spindelförmig, in der Cutis etwas abgerundet, polyedrisch.

Wenn die Kokken in die Subcutis eingespritzt werden, findet man in den lockeren Bindegewebsfasern, die teilweise durch Injektionsflüssigkeit, teilweise durch die aufgetretene Exsudation etwas auseinander geschoben und lockerer geworden sind, mittelgroße rundliche Zellen, die im normalen Gewebe nicht nachweisbar sind. Die Zellen haben manchmal verschiedene Formen, bald rundlich, bald polygonal, bald keulenförmig, bald unregelmäßig rundlich, und sie haben einen rundlichen manchmal eingebuchteten Kern.

Durch die *Gram-Weigertsche* Färbung kann man leicht beobachten, daß diese Zellen die Kokken aufgenommen haben.

Woher kommen diese Zellen? Im subcutanen lockeren Bindegewebe findet man gewöhnlich keine Gefäße, sondern nur in der Schicht zwischen der Cutis und Subcutis oder tief in dem subperitonealen Gewebe in der Linea alba. Im ersten Anfang der Entzündung kann man die Auswanderung der Leukocyten im Herde noch nicht beobachten, nur in spärlichen Mengen außerhalb der kleinen, leicht erweiterten Gefäße.

Wenn man nun die Auswanderung dieser Zellen aus den Gefäßen ausschließt, müssen diese Zellen in loco gebildet worden sein.

Ich habe oben schon verschiedene Stadien der Formveränderungen nach der Phagocytose der Zellen beschrieben.

Die aufgetretenen rundlichen Zellen im Anfang der Entzündung kann man nun als die veränderte Form der gewöhnlichen Binde-

gewebszellen annehmen, deren Phagocytose ohne weiteres beobachtet wird.

Manchmal haben diese Bindegewebszellen schwach färbbares Protoplasma und schwach färbbaren Kern, manchmal sind sogar die Konturen des Kerns und des Protoplasmas verschwommen, dieses wird möglicherweise durch die Wirkung der Kokken verursacht. Im Verlauf der Entzündung wandern die polynucleären Leukocyten immer mehr aus den Gefäßen aus; sie können ebenso wie die Bindegewebszellen die Kokken aufnehmen.

Durch das massenhafte Auftreten der Leukocyten und ihrer Phagocytose ist nun die Phagocytose der Bindegewebszellen verdeckt und schwer zu finden. Nur im Anfang der Entzündung kann man deutlich diese Bilder beobachten.

Über die Phagocytose der Bindegewebszellen hat *Helly* (1905) berichtet, daß die fixen Gewebs Elemente (Epithelien, Endothelien, Bindegewebszellen usw.) in den ersten 24 Stunden bloße Schwellung als Ausdruck beginnender Proliferation oder direkter Schädigung von seiten des erfolgten Reizes, aber keine phagocytären Eigenschaften zeigen.

In meinem Versuche konnte ich schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde Phagocytose der Bindegewebszellen beobachten, *Helly* konnte dieses nicht beobachten, weil er hauptsächlich die Exsudatzellen untersuchte, die im Exsudat des Unterhautgewebes nach dem Reiz auftreten und keine abgelösten fixen Elemente enthalten.

Marchand (1913) aber hat die Phagocytose der Bindegewebszellen angenommen: „Es wurde daher von einem Teil der Pathologen an der Herleitung dieser Makrophagen (große Lymphocyten, große einkernige Exsudatzellen) von fixen Gewebs Elementen (Bindegewebe, Gefäßendothel, Deckzellen der serösen Häute) festgehalten.“

Bei der Vitalfärbung kann ich leicht Speicherung der Bindegewebszellen konstatieren, und nach dem entzündlichen Reiz nehmen die Bindegewebszellen Trypanblau als Klümpchen auf und verändern stark ihre Form. Solche veränderten gereizten Zellen nehmen auch die injizierten Kokken begierig auf (Versuch 17; der Text fehlt).

Das Schicksal solcher phagocytierenden Bindegewebszellen kann ich nicht genau beobachten, aber sie scheinen sich teilweise wieder in gewöhnliche Bindegewebszellen zurückzubilden, teilweise durch die Einwirkung der Kokken zu sterben.

Durch die Phagocytose der gewöhnlichen Bindegewebszellen kann sich das Individuum gegen minimalste Mengen der Kokken ohne Hilfe der ausgewanderten Leukocyten verteidigen; die lokalen Bindegewebszellen haben die Kraft, die schädigenden Eindringlinge zu beseitigen.

c) *Mastzellen.*

Die Mastzellen im normalen Zustand lagern sich bald vereinzelt, bald anhäufend in der Bindegewebsschicht der Haut ab und sind von dem Farbstoff so stark gefärbt, daß es schwierig ist, die Struktur des Zelleibes zu erkennen.

Über die Mastzellen in der Subcutis der Ratte und die Ablösung der Granula hat *Maximow* (1903) schon genau geschrieben.

Nach der Injektion der Kokken sind die Granula der Mastzellen teilweise sofort stark abgelöst und zerstreut. Die abgelösten Granula sind noch bald stark, bald schwach metachromatisch gefärbt, bald schon blaß hell gefärbt und etwas aufgequollen. Man kann jetzt einen Kern der Mastzelle in den einzelnen zählbaren schwach metachromatisch gefärbten Granula sehen, da der Zelleib heller geworden ist. Manchmal fließen die Granula im Zelleib zu einer homogenen Masse zusammen. Einige Stunden nach der Kokkeninjektion kann man viele veränderte Mastzellen im Herde beobachten, aber wenn die Entzündung noch weiter vorgeschritten ist, sind die Mastzellen nicht mehr in der Leukocyteninfiltration zu finden.

In meinem Versuch habe ich die Ablösung der Granula schon nach 15 Minuten beobachtet (Versuch 4; der Text fehlt).

Dieses kann durch die mechanische Wirkung der Injektion zustande kommen.

Als Kontrollversuche habe ich Kochsalzlösung in die Bauchwand der Maus eingespritzt und konnte deutliche Ablösung der Mastzellengranula feststellen. Daraus ergibt sich, daß auch durch die mechanische Wirkung der Injektion die Granula der Mastzelle ablösbar sind.

Bei Immuntieren scheint die Ablösung der Granula viel geringer zu sein; bei Versuch 12 a 3 konnte ich sehr viele teilweise normale, teilweise degenerierte Mastzellen im Innern der Makrophagenneubildungen beobachten.

Die abgelösten Granula sind entweder von den Phagocyten aufgenommen oder im Gewebe geblieben und blaß aufgequollen. Man verwechselt hier leicht die abgelösten hellgefärbten Granula mit degenerierten aufgequollenen Kokken oder mit Blutplättchen, wie *Maximow* auch schon bemerkte. Die beiden letzteren sind in der Lithioncarmin-Gramfärbung bald als hell rötlich gefärbte, bald als lila gefärbte Kügelchen nachweisbar.

Daraus kann man schließen, daß die Mastzellen gegen den entzündlichen Reiz sehr empfindlich sind. Aber wenn der Reiz schwach ist, sind die Veränderungen der Zelle gering oder fast Null, z. B. bei dem schwach virulenten Keim oder bei der abgeschwächten Virulenz des Stammes bei Immuntieren.

Eine Auswanderung der Mastzellen aus den Gefäßen ist ausgeschlossen, weil die Mastzellen im Blut der Maus ganz vereinzelt sind oder fast völlig fehlen (*Schaffer, Jaffé*). Vielleicht ist die Entstehung an Ort und Stelle durch Ausbildung besonderer Granula aus indifferenten Wanderzellen (*Marchand*) annehmbar.

Was die Funktion der Mastzellen anbetrifft, so kann ich darüber nach meinen Versuchen nichts aussagen.

Über die Vitalfärbung der Mastzelle kann ich mit *Tschaschin* ihre Speicherungsfähigkeit annehmen, trotzdem *Kiyono* (1914) geschrieben hat, daß sie bei der Vitalfärbung keine Farbstoffe aufnehmen. Die Speicherung der Zelle ist nicht so häufig, manchmal kann man kleinste Farbkörnchen im Zelleib beobachten, der durch leichte Ablösung der Granula heller und geräumiger geworden ist. Ferner habe ich ganz vereinzelt kokkenphagocytierende Mastzellen beobachtet, trotzdem ihr phagocytäres Vermögen im allgemeinen sehr gering ist (Abb. 9, Versuch 17; der Text fehlt).

Einige Autoren erkennen auch die Phagocytose der Mastzellen an (*Schaffer, Ernst, Marchand*).

Auf *Fahrs* Angabe (1905), wonach die Mastzellen der Bauchhöhle nach der Injektion gegen die stark virulenten Stämme negativ chemotaktisch und gegen die schwach virulenten positiv chemotaktisch sein sollen, näher einzugehen, erscheint mir nicht notwendig, weil er eine ganz unwahrscheinliche Auswanderung der Mastzellen in das Gewebe des Mesenteriums und Netzes, wo man normal Mastzellen vereinzelt oder gruppenweise nachweisen kann, angenommen und den leichten Zerfall der Mastzelle gar nicht bemerkt hat.

Abb. 9. Leitz
Oc. 8 x. Öl-
Imm. $\frac{1}{12}$ a.
Versuch 17 b 2.
Mausstamm
(1359 L) Imm-
tier. Trypan-
blau - Speiche-
rung der Mast-
zelle.

d) *Die Beobachtungen an der Reaktion in Beziehung zum Immunitätszustand.*

Die Unterschiede der Reaktion beim Normal- und Immuntier liegen im *zeitlichen* Ablauf der Reaktion und auch im rein *formalen*. Sie äußern sich außerdem in der Art der Einwirkung des Wirtsorganismus auf den *injizierten Keim*. Bestimmend sind jedesmal die beiden Faktoren: der *Immunitätszustand* und die *Virulenz* der Keime: das Reaktionsbild ist gänzlich verschieden, je nachdem ein gewisses Gleichgewicht besteht oder das Schwergewicht zu sehr nach der einen Seite verschoben ist, also daß entweder die Virulenz im Verhältnis zum Immunitätsgrad zu groß ist oder der Immunitätsgrad für die Virulenz der eingebrachten Keime zu hoch ist. Im letzteren Falle kommt es bereits auf *humoralem* Wege, also innerhalb der Gewebsflüssigkeit zur Vernichtung der Keime; die geweblichen Reaktionen sind entsprechend gering, wesentlich geringer z. B. als nach der Einbringung eines avirulenten Stammes in

ein Normaltier, überwiegt aber andererseits die Virulenz so sehr, daß die Abwehrleistung des Makroorganismus schließlich doch versagt, so kommt es wohl zu vorübergehenden Abweichungen im Ablauf der Reaktion besonders in zeitlicher Hinsicht, aber der Endeffekt ähnelt im wesentlichen dem beim Normaltier durch Einbringung virulenter Keime zu erzielenden. Im allgemeinen ist beim Immuntier der gesamte Ablauf *beschleunigt*; die cellulären Reaktionen, sowohl die örtlichen wie die hämatogenen setzen viel schneller ein, ohne dadurch etwa umfangreicher zu sein als beim Normaltier. Auch die Phagocytose sämtlicher hierzu befähigter Zellen beginnt wesentlich früher und führt gegebenenfalls früher und gründlicher zum Ziel, da sie ja auch durch die extracelluläre Vernichtung der Keime unterstützt wird. Infolgedessen findet auch die Reaktion bedeutend schneller ihren Abschluß, zumal durch das schnelle Eingreifen der keimvernichtenden Kräfte zugleich mit der Vermehrung der eingebrachten Keime auch die schädigende Einwirkung auf das Gewebe zurückgehalten wird, welchem Umstand sonst ein erheblicher Anteil am Ablauf der Reaktion zuzuschreiben ist.

Von ganz besonderem Interesse ist aber die *qualitative Abweichung* der Reaktion beim Immuntier vom Verhalten des Normaltieres. Ich habe oben 2 besonders charakteristische Beobachtungen beschrieben (Versuch 11 und 12). Im ersten Falle war es bereits nach einer Stunde zu einer recht erheblichen Wucherung der *Bindegewebs-Adventitiazellen* im Muskelinterstitium in der Umgebung der Impfstelle gekommen. Zweifellos bestand durch die langdauernde Immunisierung eine besonders hohe Ansprechbarkeit des mesenchymalen Zellapparates, so daß die Impfung mit den virulenten Keimen in kürzester Zeit zu einer recht umfangreichen Reaktion führte, wie ich ihn bei Normaltieren niemals, auch nur andeutungsweise gesehen habe. Ich glaube, daß sich die Reaktionsbereitschaft des Gewebes, die Allergie, wie sie durch die Immunisierung erzeugt wird, gar nicht besser als durch derartige Befunde demonstrieren läßt. Im 2. Falle (12) war es nach 3 Stunden zu einer Beteiligung der Bindegewebs-Adventitiazellen in einer derartigen Ausdehnung gekommen, daß es den Anschein erwecken konnte, als ob allein diese Zellelemente in diesem Falle die gesamte Abwehrleistung übernommen und die Blutelemente ausgeschaltet hätten. Zu einem Zeitpunkt, in dem beim Normaltier die Blutzellen, speziell die Leukocyten, das Feld beherrschen und sich die Reaktion am örtlichen Zellapparat eben einzustellen beginnt, sehen wir bereits eine Ansammlung sicher nicht auf dem Blutwege herbeigeeilter Zellen in einer Fülle und Dichtigkeit, daß die Betrachtung mit schwächeren Systemen das Vorhandensein eines Abscesses vortäuscht. Die Frage, wieviel auf Wanderung, wieviel auf örtliche Vermehrung zurückzuführen ist, kann schwer zuverlässig beantwortet werden. Außerdem ist manch-

mal auch die Erkennung der einzelnen Zelltypen dadurch erschwert, daß im Zusammenhang mit ihrer Leistung (Phagocytose) ihre Gestalt ganz wesentlich verändert ist.

Zusammenfassend läßt sich kurz folgendes sagen:

1. Normaltier: Bei der Injektion *schwach virulenter Keime* (z. B. Mundsaprophyten) bleiben die Kokken an der Injektionsstelle. Frühzeitig setzt sowohl die lebhafteste Phagocytose der Leukocyten und Bindegewebszellen als auch das Eindringen der Leukocyten in den Kokkenhaufen ein. Scharf umschlossene Abkapselung durch Bindegewebsfasern. Die entzündliche Reaktion klingt in der Umgebung sehr schnell ab. Eine Verbreitung der Keime außerhalb des Herdes findet nicht statt. Im Gegensatz dazu kommt es bei *hochvirulenten Keimen* zu einer sehr geringfügigen, oft erst auf die Gewebsschädigung hin einsetzenden örtlichen Reaktion. Die Phagocytose kann fast völlig fehlen, die Keime durchheilen in wenigen Stunden die Subcutis und Muskelschicht und dringen in die Subperitonealschicht ein. Wählt man einen Keim *mittlerer Virulenz*, so beobachtet man an der Injektionsstelle auch in wenigen Stunden noch teilweise die Reste des Kokkenhaufens, der von infiltrierenden Leukocyten durchsetzt und umschlossen ist. Die Phagocytose ist mittelmäßig. Die Keime haben aber die Neigung, sich von der Injektionsstelle aus zu verbreiten; die Reaktion nimmt allmählich infolgedessen einen mehr diffusen Charakter an, d. h., sie bleibt nicht so herdförmig umschrieben wie bei dem ganz apathogenen Saprophyten. Abkapselung des Injektionsherdes, Abklingen der Entzündung in der Umgebung treten später auf. Eine fortschreitende Phlegmone konnte ich in diesem Fall, also beim Viridansstamm aus Endocarditis lenta, nicht beobachten, obwohl der vorzugsweise verwandte Stamm (1359) durchaus potentiell virulent war, d. h. (in anderen Versuchen) unter Annahme einer echten Pneumokokkennatur an die Maus anpaßbar war (Wolff, Virch. Archiv 244).

2. Bei den Immuntieren fand ich die Beschleunigung des Reaktionsablaufes, starke humorale Abtötung der Keime (auch der virulenten), starke Phagocytose von seiten der Leukocyten und Bindegewebs-Adventitiazellen. Die letzteren zeigen beachtenswerte Wucherung in der Subcutis.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Aschoff und Kamiya, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 24. — ²⁾ Bergel, Die Lymphocytose. 1921. — ³⁾ Deny und Marchand, Bull. acad. roy. de Belgique 1896 u. 1898. — ⁴⁾ Dembinski, Ann. Pasteur 13. 1899. — ⁵⁾ Fahr, Virchows Arch. 174. 1905. — ⁶⁾ Friedberger und Pfeiffer, Lehrbuch der Mikrobiologie. 1919. — ⁷⁾ Helly, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 37. 1905. — ⁸⁾ Hectoën, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906. — ⁹⁾ Jaffé, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 68. 1921. — ¹⁰⁾ Kuczyński, Virchows Arch. 229. —

- ¹¹⁾ *Kuczynski* und *Wolff*, Berl. klin. Wochenschr. 1920. — ¹²⁾ *Kuczynski* und *Wolff*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921. — ¹³⁾ *Krehl* und *Marchand*, Handbuch der allg. Pathologie. Bd. 111. 1915. — ¹⁴⁾ *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. 1914. — ¹⁵⁾ *Kolle* und *Hetsch*, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 1922. — ¹⁶⁾ *Löhlein*, Die Gesetze der Leukocyten-tätigkeit bei entzündlichen Prozessen. 1913. — ¹⁷⁾ *Lingelsheim*, Streptokokken. *Kolle u. Wassermann*: Handbuch d. pathog. Mikroorganismen. Bd. IV. 1912. — ¹⁸⁾ *Lubarsch*, Entzündung. Pathol. Anatomie (Aschoff). 1923. — ¹⁹⁾ *Marchand*, Der Prozeß der Wundheilung. 1901. — ²⁰⁾ *Marchand*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. — ²¹⁾ *Maximow*, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**. 1903 u. **38**. 1905. — ²²⁾ *Metschnikoff*, Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentellen Grundlagen. *Kolle u. Wassermann*: Handbuch der pathog. Mikroorganismen. Bd. 11. S. 1. 1913. — ²³⁾ *Neufeld*, Bakteriotropine und Opsonine. *Kolle u. Wassermann*: Handbuch der pathog. Mikroorganismen. Bd. 11. 1913. — ²⁴⁾ *Neufeld* und *Händel*, Pneumokokken. *Kolle u. Wassermann*: Handbuch der pathog. Mikroorganismen. Bd. IV. 1912. — ²⁵⁾ *Rosenow*, Journ. of infect. dis. **5** u. **6**. 1906 u. 1907. — ²⁶⁾ *Ribbert*, Die Bedeutung der Entzündung. 1905. — ²⁷⁾ *Schaffer*, Lehrbuch der Histologie. 1922. — ²⁸⁾ *Savtschenko*, Ann. de l'inst. Pasteur **106**. 1902. — ²⁹⁾ *Schridde*, Studien und Frage zur Entzündungslehre. 1910.
-