

(Aus dem Laboratorium für pathologische Physiologie der Staatlichen Universität Tomsk. — Direktor: Prof. Dr. A. D. Timofejewsky.)

Zur Frage über die Reaktion pathologischer Leukocytenformen des Menschenbluts in vitro auf Tuberkelbacillen*).

Von

Prof. Dr. A. D. Timofejewsky und Dr. S. W. Benewolenskaja.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. November 1926.)

Es ist zweifellos für die Pathologie wertvoll, mit Hilfe der Auspflanzungsmethode die Reaktion pathologischer Formen von Blutleukocyten auf Tuberkelbacillen zu untersuchen. Allein, soweit es uns bekannt ist, ist in der Literatur noch keine einzige diese Frage behandelnde Arbeit vorhanden, obgleich für das Studium der Reaktion von Zellen auf Tuberkuloseinfektion die Gewebszüchtung schon Anwendung gefunden hat.

Unter anderen Untersuchungen wurde auch die Reaktion der Blutleukocyten von Tieren und Menschen untersucht. Versuche mit Leukocytenkulturen von Kaninchenblut, die gleichzeitig von Maximow¹⁾ und uns²⁾ ausgeführt wurden, offenbarten eine bedeutende Widerstandsfähigkeit der ungekörnten Blutleukocyten dieses Tieres den Tuberkelbacillen Typus humanus gegenüber. Auf das Vorhandensein dieser reagierten die ungekörnten Blutleukocyten spezifisch, indem sie den Ursprung für typische epitheloide Tuberkel ausmachten. Unsere weiteren Versuche³⁾ mit Normalblutleukocyten des Menschen bewiesen deren größere Empfindlichkeit den Tuberkelbacillen Typus humanus gegenüber im Vergleich zu Kaninchenleukocyten. Die sich hier aus ungekörnten Leukocyten (Lymphocyten und Monocyten) bildenden epithelioiden Tuberkel, besonders reich an Langhansschen Zellen, unterlagen in kurzer Zeit der käsigen Umwandlung.

Das Studium dieser Frage fortsetzend, stellten wir Versuche an, durch welche die Reaktion pathologischer Leukocytenformen des Menschenbluts auf Tuberkelbacillen klargelegt werden sollte. Besonders lehrreich schien es uns, diese Reaktion an undifferenzierten Formen, welche im Blut bei Leukämien, besonders akuten, vorkommen, zu erforschen.

*) Vorgetragen im I. Sibirischen Ärztekongreß, Tomsk, April 1926.

Wir hatten einen Fall akuter myeloischer Leukämie zur Verfügung, welcher uns besonders wertvolle Ergebnisse brachte. Außerdem führten wir 3 Versuche mit Blutleukocyten von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie aus. Die Methodik all dieser Versuche ist genau dieselbe, wie bei Leukocytenkulturen des Normalmenschensbluts, welche mit Tuberkelbacillen infiziert waren; daher werden wir uns nicht mit der Beschreibung derselben aufhalten.

Der Fall von akuter Leukämie verdient wegen der Eigentümlichkeiten des Pflanzmaterials, welches größtenteils aus Myeloblasten bestand, einer besonderen Beschreibung.

Myeloblastenzüchtung in vitro mit Tuberkelbacillen.

Für diesen Versuch wurde das weiße Blut zur Auspflanzung von einer Patientin mit akuter Myeloblastenleukämie aus der Therapeutischen Fakultätsklinik des Prof. Kurlow gewonnen. Das Pflanzmaterial enthielt 84,2% Myeloblasten, 3,9% Lymphocyten und Monocyten; die übrigen Leukocyten gehörten zu Promyelocyten, Myelocyten und reifen Granulocyten. Da sehr viel Leukocyten vorhanden waren (60 800 pro ccm), gelang es, reines Pflanzmaterial, ohne Beimengung von Erythrocyten, auf der Zentrifuge auszuschleudern und Kulturen, die reich an Myeloblasten waren, anzufertigen, während gekörnte Leukocyten, welche überhaupt unwiderstandsfähige Bestandteile sind und nicht imstande sind, sich weiter zu entwickeln, hier fast fehlten. Die Mehrzahl der Myeloblasten hatte alle charakteristischen morphologischen Kennzeichen dieser Zellen und muß deren großen Formen zugeordnet werden.

Aus diesem Blut fertigten wir 120 Kulturen an, hauptsächlich auf Blutplasma der Patientin, teilweise aber auf Kaninchenplasma; 40 dieser Kulturen wurden mit virulenten Tuberkelbacillen Typus humanus infiziert, welche sich durch raschen Wuchs auf Nährböden, darunter auch koaguliertem Blutplasma, charakterisierten. Die übrigen Kulturen dienten zum Vergleich.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Kontrollkulturen zu beschreiben, da dieser Frage eine besondere Arbeit gewidmet ist⁴). Wir wollen hier nur darauf hinweisen, daß die Myeloblasten in Explantationsverhältnissen eine große Entwicklungsfähigkeit und eine wunderbare Fähigkeit, sich in verschiedenen Richtungen zu entwickeln, offenbaren, wie zu Granulocyten, Polyblasten, Clasmatocyten und Fibroblasten. Durch Umpflanzung dieser Kulturen werden sie mehr als 1 Monat lebendig erhalten.

Die mit Tuberkulose infizierten Myeloblastenkulturen offenbaren eine wunderbare Lebensfähigkeit und eine bedeutende Widerstandsfähigkeit gegen Tuberkelbacillen. Einige infizierte Kulturen lebten mehr als 1 Monat, wobei eine deutliche Vermehrungshemmung der Tuberkelbacillen bemerkt

wird; in einigen Fällen gelang es, bei mikroskopischer Untersuchung fixierter Präparate überhaupt keine derselben zu finden. Solch eine Vermehrungshemmung der Tuberkelbacillen muß in Abhängigkeit von der Lebenstätigkeit der ausgepflanzten Zellen gebracht werden. In dieser Hinsicht unterscheidet sich dieser Versuch bedeutend von Versuchen mit Leukocytenkulturen aus Normalblut, welche mit Tuberkelbacillen desselben Stammes infiziert wurden. In diesen wurde schon am 4.—5. Tage nach der Explantation eine weitgehende Entwicklung von Tuberkelbacillenkolonien beobachtet, die Zellen aber kamen um.

Jetzt wollen wir uns zu einer eingehenden Betrachtung der Reaktion der kultivierten Zellen auf die Anwesenheit von Tuberkelbacillen wenden.

Es muß bemerkt werden, daß bei der angewandten Methodik die Tuberkelbacillen sich beim Auspflanzen fast ausschließlich an der Oberfläche des gepflanzten Leukocytenklümpchens oder in nächster Nähe von ihm befanden. Daher kamen die Leukocyten bei ihrer stets sehr regen Auswanderung aus dem gepflanzten Klümpchen ins umgebende Plasma sehr bald mit denselben in Berührung. Somit konnte schon in den ersten Stunden nach der Explantation die Reaktion der Zellen auf Tuberkelbacillen eintreten.

Anfangs, an 4—6stündigen Kulturen drückt sich diese Reaktion nur dadurch aus, daß sich die Myeloblasten um Tuberkelbacillen sammeln und sie phagozytieren. Hierbei nehmen auch die in geringem Prozentsatz im Pflanzmaterial enthaltenen Lymphocyten, Monocyten, seltener neutrophile Leukocyten mit segmentiertem Kern und neutrophile Myelocyten teil.

An eintägigen Kulturen treten diese Zellenansammlungen um Tuberkelbacillen noch schärfer hervor. Die meisten Myeloblasten sind hier hypertrophiert und haben den Charakter typischer Polyblasten angenommen. Viele von ihnen sind dank der energischen Phagozytose mit Tuberkelbacillen überfällt (Abb. 1).

An 2tägigen Kulturen haben die meisten Myeloblasten in solchen Ansammlungen das Aussehen typischer epitheloider Zellen. Somit kann man schon zu dieser Zeit von der Bildung epitheloider Tuberkelreden.

Die Langhansschen Zellen in diesen Tuberkeln fangen an, in geringer Zahl in 2—3tägigen Kulturen aufzutreten. In vielen Tuberkeln sind

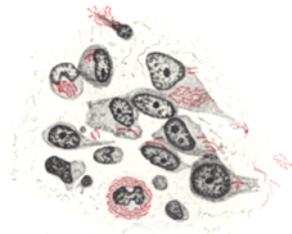


Abb. 1. Alle Abbildungen sind von bestimmten Stellen der Präparate mit Hilfe des Abbesehen Zeichenapparats bei Projektion in Höhe des Objektischens gezeichnet worden. Schnitt aus einer 1tägigen Myeloblastenkultur. Phagozytose der Tuberkelbacillen durch junge Polyblasten, welche sich aus Myeloblasten entwickeln. Fix.: Zenker-Formol; Paraffinschnitt; Färb.: Carbol-Fuchsin, Hämatoxylin Delafield, Eosin-Azur; Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. Zeiss 4 comp.; Tubus 160 mm.

sie absolut nicht vorhanden, in anderen aber sehr wenig, nämlich 1—2 Zellen. Ihr Größenausmaß ist gewöhnlich gering, die Zahl der Kerne ist selten höher als 10.

Degenerationsanzeichen sind sowohl in Langhansschen als auch in epithelioiden Zellen selten anzutreffen. Alles dieses unterscheidet sich vom Bilde, welches in Leukocytenkulturen aus Normalmenschensblut beobachtet wird. Dort bilden sich Langhanssche Zellen in bedeutender Zahl, erreichen größere Ausmaße, enthalten zuweilen 20—30 Kerne und weisen verschiedene Degenerationsanzeichen auf, was auf bedeutende Tuberkuloseintoxikation solcher Kulturen durch sich energisch vermehrende Kochsche Bacillen zurückzuführen ist. Hier aber in Myeloblastenkulturen wird die Vermehrung der Bacillen gehemmt, die Intoxikation ist schwach ausgedrückt, und daher bilden sich Langhanssche Zellen in unbedeutender Menge, dabei vorwiegend nach dem Typus der Fremdkörperriesenzellen, d. h. durch Ineinanderfließen einzelner epithelioider Zellen, nicht aber durch direkte Kernteilung, wie es gewöhnlich in infizierten Leukocytenkulturen des Normalmenschensbluts beobachtet wird.

Wenn wir Kulturen von Myeloblasten mit solchen vergleichen, welche mit Tuberkelbacillen infiziert sind, so wird der Unterschied sowohl im Charakter der sich entwickelnden Zellen als auch in ihrer gegenseitigen Anordnung bestehen: in Vergleichskulturen differenzieren sich die Myeloblasten zu Granulocyten, Clasmatoocyten und Fibroblasten; in infizierten Kulturen aber bilden sich aus Myeloblasten hauptsächlich phagocytierende epithelioiden Zellen; in Vergleichskulturen liegen die Zellen mehr oder weniger gleichmäßig, in infizierten dagegen bilden sich an Stellen, wo sich Tuberkelbacillen häufen, Zellenansammlungen — Tuberkel.

An 3—5tägigen Kulturen kann man die Entwicklung von Tuberkeln für beendet halten. Sie bestehen fast ausschließlich aus epithelioiden Zellen, manchmal jedoch sind sie verwickelter zusammengesetzt; außer epithelioiden Zellen finden wir einzelne gestreckte, mit Fortsätzen versehene Zellen vom Typus der Clasmatoocyten und Fibroblasten, kleine Lymphocyten, große lymphoide Zellen, einzelne Granulocyten, besonders Eosinophile und gleichfalls Plasmazellen. Alle diese Zellen lagern sich dicht aneinander. Oft trifft man Teilungsfiguren epithelioider Zellen (Abb. 3, *Mt*) und auch zweikernige Zellen an (Abb. 3, *Z*), während vielkernige Zellen selten vorkommen (Abb. 2 und Abb. 3).

Die Tuberkelbacillen liegen in solch einem Tuberkel gewöhnlich zerstreut, sind wenig vorhanden, seltener findet man größere Häufchen.

Sowohl in Zellen als auch seltener außerhalb von ihnen kann man gelbliche Pigmentschollen verschiedener Größe und Form auffinden (Abb. 3, *E*).

*Maximow*⁵⁾, welcher dieses Pigment in Kulturen von Kaninchenleukocyten, welche mit Tuberkelbacillen infiziert waren, beschrieb,

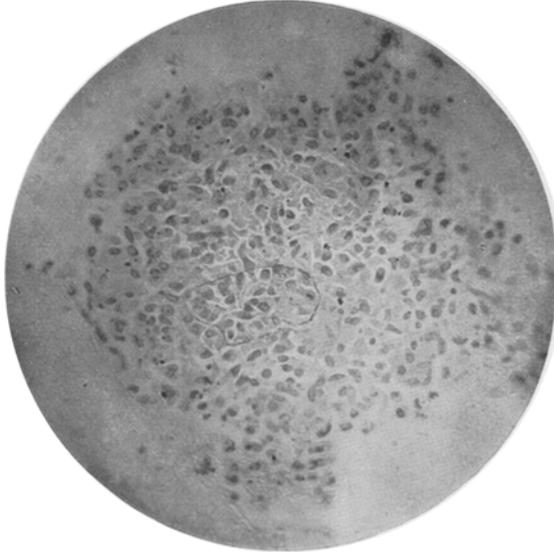


Abb. 2. (Mikroph.) Schnitt aus einer 4 tagigen Myeloblastenkultur. Ein gut begrenzter Tuberkel aus dicht aneinanderliegenden, hauptsächlich epithelioiden Zellen, außerdem Lymphocyten, polymorphkernige Leukocyten, Plasmazellen und einzelne Zellen vom Typus der Clasmatocyten und Fibroblasten. Schollen eines gelblichen Pigments liegen zerstreut im ganzen Tuberkel (am Mikroph. sind sie schwarz). Die im Preparat vorhandenen Tuberkelbacillen sind auf dem Mikroph. sehr undeutlich geraten. Fix.: Zenker-Formol, Paraffinschnitt, Färbung: Carbol-Fuchsin, Hämatoxylin Weigert. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{2}{12}$ ", Ok. Zeiss 2 comp.

meint, daß es als Ergebnis der Degeneration der Tuberkelbacillen entstehe. *Metschnikoff*⁶⁾ hat schon 1888 dieses Pigment in Langhansschen Zellen beobachtet und seine Entstehung auch von degenerierten Tuberkelbacillen abgeleitet.

Diese Annahme von *Maximow* ist sehr wahrscheinlich, allein das Umkommen der Tuberkelbacillen, wie es von uns beobachtet wird und wie es auch *Maximow* beschreibt, kann ohne Pigmentbildung, durch allmähliches Auflösen der Bacillen vor sich gehen.

Ein etwas anderes Bild wurde in dem Falle beobachtet, wenn ein Bakterienhaufchen zufällig während der Auspflanzung in einiger Entfernung vom uberpflanzten Leukocytenklumpchen zu liegen kam. Da

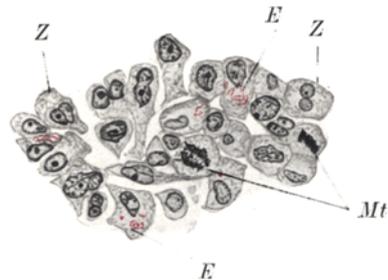


Abb. 3. Gezeichnet ist der zentrale Teil des Tuberkels, welcher in der Abb. 2 dargestellt und umgrenzt ist. E = epithelioiden Zellen mit Tuberkelbacillen und Körnern eines gelblichen Pigments; (rot reproduzierte Körnchen); Z = zweikernige epithelioiden Zellen Mt = Mitosen. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$ ". Ok. Zeiss 4 comp., eingeschobener Tubus.

das Bakterienhäufchen in den ersten 1—2 Tagen keine Wachstumshemmung empfand, weil an dieser Stelle keine Leukocyten vorhanden waren, wuchs es zu einer kugelförmigen Kolonie aus. Jedoch bald sammelten sich an dieser Stelle bewegliche Zellen vom Typus der Polyblasten, beklebten die Bakterienkolonie von allen Seiten, drangen zuweilen in dieselbe ein und übten energisch ihre phagocytäre Tätigkeit aus (Abb. 4 und 5).

Als Ergebnis solcher Zellenreaktion wurde eine deutliche Wachstumshemmung der Bakterienkolonie beobachtet. Dieses spricht dafür, daß

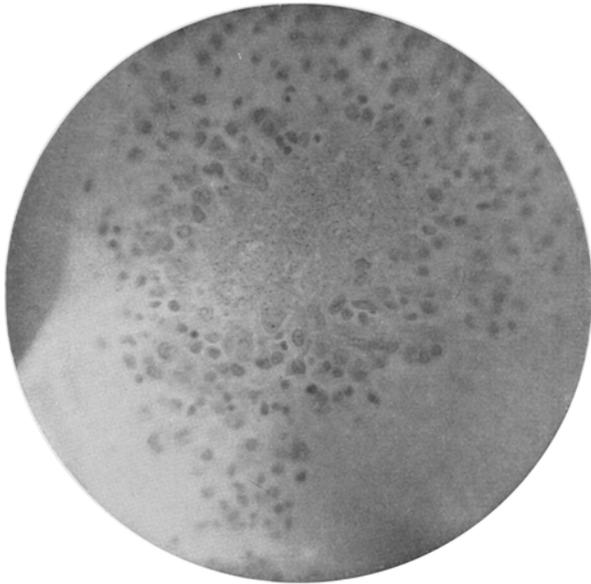


Abb. 4. (Mikroph.) Schnitt aus einer 3tägigen Myeloblastenkultur. Im zentralen Teile ist eine ovale Tuberkelbacillenkolonie zu sehen, welche von allen Seiten von Polyblasten umgeben ist. Bearbeitet wie Abb. 2. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$ ", Ok. Zeiss 4 comp.

die Zellen imstande sind, in vitro Stoffe zu erzeugen, welche hemmend auf das Wachstum der Tuberkelbacillen einwirken.

Die Bilder, welche an älteren (10—30tägigen) Kulturen beobachtet werden, sind sehr verschieden. In einigen Kulturen entwickelten sich mächtig Fibroblasten oder fixierte und anastomosierende Zellen vom Typus der Histiocyten. In solchen Kulturen gelang es manchmal gar nicht, Tuberkelbacillen bei Färbung nach *Ziehl-Neelsen* aufzufinden.

In anderen Fällen, wie z. B. in einer 10tägigen Kultur mit reichlicher Fibroblastenbildung, wurden Tuberkelbacillen in sehr geringer Menge, isoliert liegend, gefunden, teilweise in Fibroblasten, teilweise außerhalb der Zellen, ohne irgend welche Vermehrungsanzeichen (Abb. 6).

Sie waren wie gelähmt und riefen schon keine Reaktion von seiten des wachsenden Gewebes hervor.

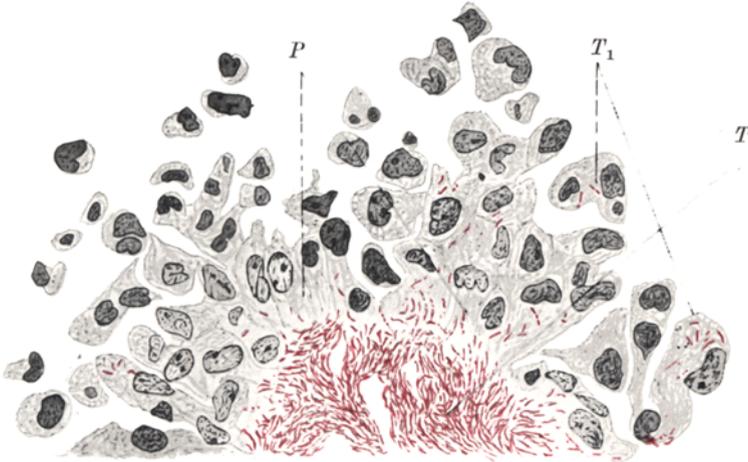


Abb. 5. Ein Teil des im Mikroph. dargestellten Schiefeldes. *T* = ein Teil der Tuberkelbacillenkolonie; *P* = Polyblasten, welche die Kolonie fest umringen; *T*₁ = phagocytierte Tuberkelbacillen. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{13}$ ", Ok. Zeiss 4 comp., Tub. 160 mm.

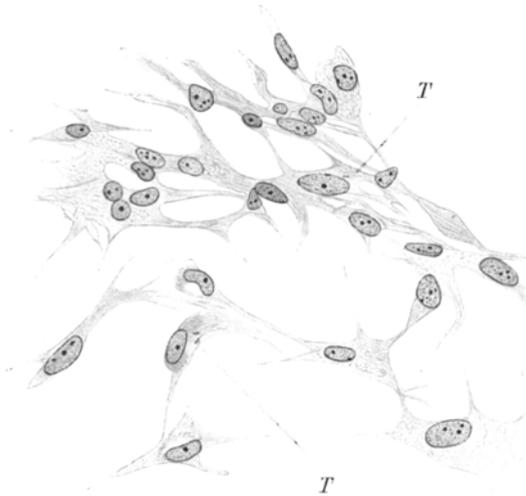


Abb. 6. Eine Fibroblastengruppe aus einer 10tägigen Mycoblastenkultur. *T* = Tuberkelbacillen im Fibroblastenprotoplasma. Totalpräparat; Fix.: Zenker-Formol; Färb.: Carbol-Fuchsin; Hämatoxylin Delafield, Eosin-Azur. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{13}$ ", Ok. Zeiss 2 comp. Tub. 160 mm.

Andererseits konnte man in solchen Spätkulturen zuweilen typische epithelioiden Tuberkel, jedoch ohne Tuberkelbacillen, in ihnen auf-

finden. Die epithelioiden Zellen dieser Tuberkel sind reich an gelblichem Pigment (Abb. 7).

Wir behaupten nicht, daß in diesen Kulturen die Tuberkelbacillen völlig umgekommen sind, da wir keine Impfversuche mit Meerschweinchen ausgeübt haben. Viel wahrscheinlicher ist es, daß hier ein Teil der Infektion erhalten bleibt, nur aber in einer anderen, nichtbacillären Form. Die Färbung von Präparaten aus solchen Kulturen nach *Muchs* Grammodifikation 2 ermöglichte es, größtenteils Muchsche Körner zu finden, seltener aber gelang es, nicht Muchscher Körner gewahr zu werden. Daß in solchen Kulturen die Bakterien nicht völlig umgekommen waren, bewiesen auch einige, wohl aber nicht zahlreiche Beobachtungen über die Vermehrung der Tuberkelbacillen in alten Kulturen, in denen früher

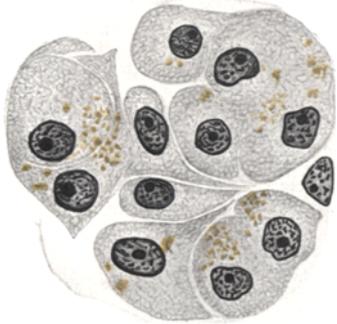


Abb. 7. Aus einer 27 tågigen Myeloblastenkultur. Eine kleine Gruppe epithelioider Zellen, welche dicht einander anliegen. In vielen Zellen sind Schollen eines gelblichen Pigments vorhanden. Tuberkelbacillen fehlen. Bearbeitung wie Abb. 2. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. Zeiss 6 comp. Tub. 150 mm.

durchaus keine Wachstumsanzeichen zu bemerken waren. So wurde in einer 27 tågigen Kultur schon beim Untersuchen *in vivo* ein reichliches Wachstum der Tuberkelbacillenkolonien entdeckt, während vor der letzten Passage, welche am 24. Lebenstage der Kultur stattfand, diese Kolonien nicht zu sehen waren. Das schnelle Wachstum der Bakterien muß in diesem Falle in Abhängigkeit von der geschwächten Lebenstätigkeit der Zellen gebracht werden, welche vielleicht durch Verletzung beim Umpflanzen eingetreten war. Beim Untersuchen solcher Kulturen wurde an gefärbten Schnitten der Tod der meisten Zellen offenbart, wobei aus einigen dieser Zelleichen in allen Richtungen in den

umgebenden Nährboden Tuberkelbacillen wuchsen. In noch erhaltenen Zellen wurden oft Bilder der Kernamitose beobachtet. Einige Zellen haben aber noch ungeachtet der umringenden Tuberkelbacillenmenge ihr früheres Aussehen beibehalten (Abb. 8).

Wir fassen die Ergebnisse dieses Versuches folgendermaßen zusammen:

Die Myeloblasten des Bluts bei akuter myeloischer Leukämie reagieren ebenso wie Lymphocyten und Monocyten des Normalbluts spezifisch auf Tuberkelbacillen in vitro, indem sie als Ursprung für epitheloide Tuberkel dienen. Hierbei wird die Umwandlung der Myeloblasten in Granulocyten und die Entwicklung von Clasmatoocyten und Fibroblasten gehemmt.

Die Myeloblastenkultur verträgt die Tuberkuloseinfektion gut und übt eine hemmende Wirkung auf die Vermehrung der Tuberkelbacillen aus,

indem sie in einigen Fällen zum Verschwinden der sichtbaren bacillären und körnigen Formen führen kann.

Es kann nun die Frage aufgeworfen werden, wovon denn der Empfindlichkeitsunterschied gegen Tuberkelbacillen zwischen Leukocytenkulturen des Normalmenschensbluts und solchen der Myeloblasten abhängig sei. Weshalb wird in Myeloblastenkulturen eine deutliche Entwicklungshemmung der Tuberkelbacillen beobachtet, während in Leukocytenkulturen des Normalmenschensbluts schon am 4.—5. Tage nach der Explantation der Nährboden mit Tuberkelbacillen überschwemmt wird? Dieser Unterschied hängt, unserer Meinung nach, ausschließlich von der Zusammensetzung des Pflanzmaterials in diesem und jenem Falle ab.

Beim Kultivieren des Normalmenschensbluts sind nur in 30% aller weißen Blutkörperchen Lymphocyten und Monocyten vorhanden, die übrigen Zellen sind schwach lebensfähige und Tuberkelbacillen gegenüber unwiderstandsfähige gekörnte Leukocyten. Außerdem gehören von diesen 30% nur 5—8% zu besonders beweglichen Monocyten mit bedeutender phagocytärer Tätigkeit, während die Lymphocyten noch einer gewissen Hypertrophie bedürfen, um aktive Phagocyten zu werden. Dagegen in Myeloblastenkulturen wird, schon vom Augenblick der Auspflanzung angefangen, eine Unmenge sehr beweglicher, widerstan, zu bedeutender Entwicklung und phagocytärer Tätigkeit fähiger Zellen in Gang gebracht.

Alle Befunde dieses Versuches kann man dadurch erklären, daß die Myeloblasten viel besser die Tuberkulosetoxine vertragen als ungekörnte Leukocyten des Normalbluts.

Züchtung der Blutleukocyten von chronisch myeloischen Leukämikern mit Tuberkelbacillen.

Die weißen Blutkörperchen wurden für diese Versuche von 3 Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie aus der Therapeutischen Klinik des Prof. Kurlow erhalten. Die Zahl der Leukocyten überschritt nicht 100000 pro cmm, darunter waren in 10—15% ungekörnte Leukocyten (Myeloblasten, Lymphocyten und Monocyten) vorhanden. Die übrigen Leukocyten gehörten zu Promyelocyten, Myelocyten und reifen gekörn-

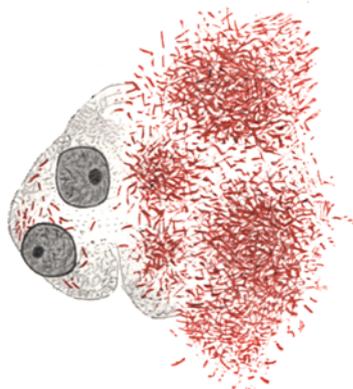


Abb. 8. Aus einer 27tägigen Myeloblastenkultur. Zwei große epithelioiden Zellen, welche an eine umfangreiche Tuberkelbacillenkolonie zu liegen kommen. Es ist nur ein unbedeutender Teil der Kolonie abgebildet. Bearb. wie Abb. 2. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. Zeiss 6 comp. Tub. 150 mm.

ten Leukocyten. Die Kulturen wurden teilweise mit virulenten, teilweise mit schwach virulenten Tuberkelbacillen infiziert.

An der Beschreibung der Kontrollkulturen werden wir uns nicht aufhalten, da diese Frage in einer speziellen gemeinsamen Arbeit eines von uns mit Prof. *Aurorow* veröffentlicht ist⁸⁾; bei der Beschreibung

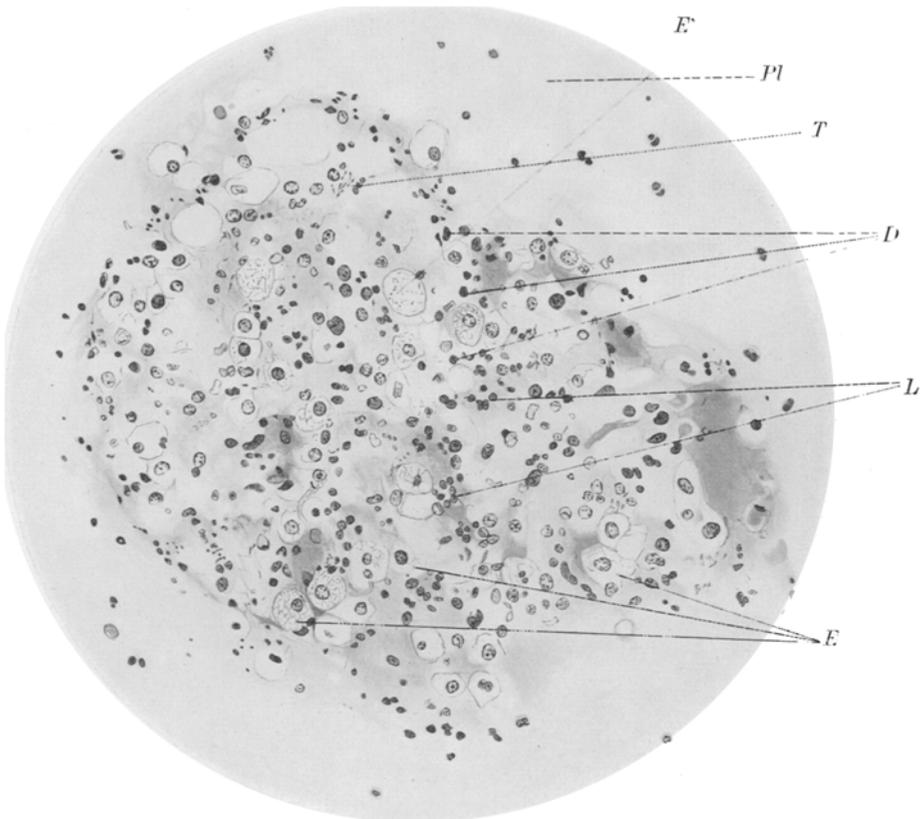


Abb. 9. Schnitt aus einer 2tägigen Leukocytenkultur des leukämischen Bluts, welche mit virulenten Tuberkelbacillen infiziert ist. Das Tuberkel fängt an der Nekrose zu verfallen. *E* = epitheliode Zellen mit hellem Protoplasma; *E'* = epitheliode Zellen, deren Kerne nicht in den Schnitt gerieten; *L* = Kerne der lymphoiden Zellen; *D* = pyknotische Kerne der degenerierten Zellen; *T* = Tuberkelbacillen; *Pl* = koaguliertes Blutplasma um das Tuberkel mit einzelnen Leukocyten. Bearb. wie Abb. 2. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$ ", Ok. Zeiss 1, Tub. 150 mm.

der mit Tuberkelbacillen infizierten Kulturen wollen wir nur kurz auf einige bemerkenswerte Eigentümlichkeiten hinweisen, welche wir in diesen Kulturen bemerkt haben.

Ihrer Empfindlichkeit zu Tuberkelbacillen nach stehen diese Kulturen, welche hauptsächlich aus schon differenzierten Zellen bestehen, den Leukocytenkulturen des Normalbluts sehr nahe. Schwach virulente

Tuberkelbacillen üben auf sie eine weniger zerstörende Wirkung aus als stark virulente.

Schon vom 1. Tage der Explantation angefangen, tritt die Neigung der Zellen, sich an Stellen zu sammeln, wo Tuberkelbacillen vorhanden sind, und Häufchen zu bilden, hervor.

Diese Häufchen erreichen zuweilen eine bedeutende Größe, $\frac{1}{2}$ –1 mm im Durchmesser. Sie bestehen hauptsächlich aus ungekörnnten Leukocyten, welche sich in den nächsten Tagen zu epithelioiden Zellen, die epitheloide Tuberkel bilden, entwickeln (Abb. 9).

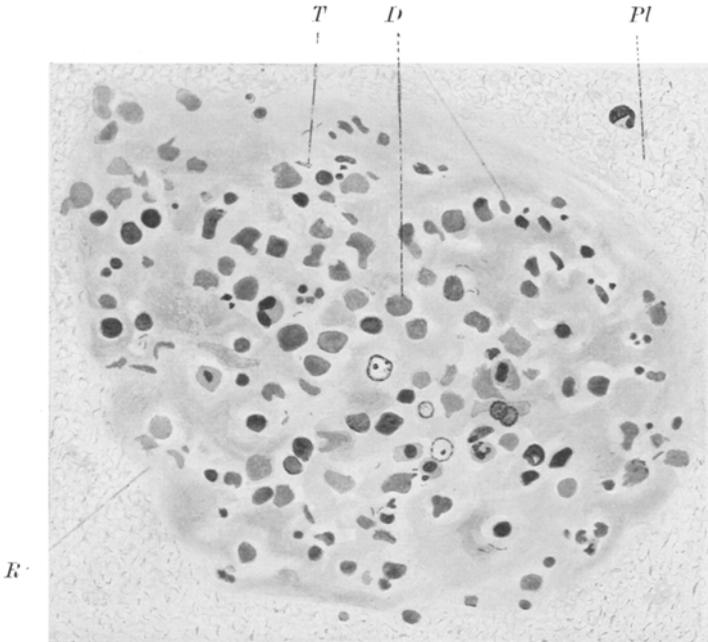


Abb. 10. Schnitt aus einer 2tägigen Leukocytenkultur des leukämischen Bluts, welche mit virulenten Tuberkelbacillen infiziert ist. Das Tuberkel befindet sich im Zustande der Nekrose. *D* = Kernreste der degenerierten Zellen; *T* = Tuberkelbacillen; *R* = ein gut sichtbarer Tuberkelrand; *Pl* = koaguliertes Blutplasma um das Tuberkel mit einzelnen Leukocyten. Bearb. wie Abb. 2. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$ ", Ok. Leitz 3, Tub. 160 mm.

Diese Tuberkel verfallen zuweilen schon in 2tägigen Kulturen teilweise oder gänzlich der Nekrose, besonders an Stellen, wo viel Tuberkelbacillen vorhanden sind (Abb. 10).

Hier ist deutlich die zerstörende Wirkung der Tuberkelbacillen auf naheliegende Zellen zu bemerken, während in einiger Entfernung von diesen nekrotischen Herden, an Stellen, wo Tuberkelbacillen fehlen, die Zellen oft nicht nur überhaupt keine Degenerationsanzeichen aufweisen, sondern sich sogar energisch mitotisch vermehren (Abb. 11).

Bei Infektion mit einer großen Menge von Tuberkelbacillen kommen die Kulturen in der Regel am 4.—5. Tage nach der Explantation um.

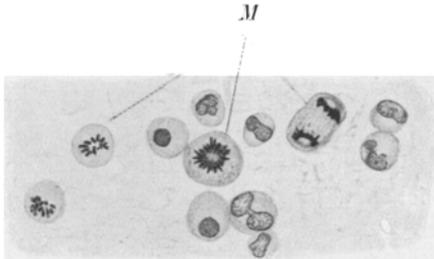


Abb. 11. Aus demselben Präparat wie Abb. 10. Eine Stelle, etwa 2 mm vom nekrotisierten Tuberkel entfernt. *M* = zahlreiche Leukozytenmitosen. Tuberkelbacillen fehlen. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. Zeiss 4 comp. Tub. 160 mm.

Beim Einführen kleiner Mengen von Tuberkelbacillen kann die Lebensdauer auf 8—10 Tage gehen. In solchen Kulturen kann man Tuberkel finden, welche aus epithelioiden, manchmal aber auch aus Riesenzellen vom Typus der Langhansschen bestehen (Abb. 12).

Allgemeine Schlußfolgerungen.

1. Die Myeloblasten aus dem Blut von Leukämikern offenbaren eine bedeutende phagocytäre Tätigkeit Tuberkelbacillen gegenüber.

2. Unter Einwirkung von Tuberkelbacillen entwickeln sich die

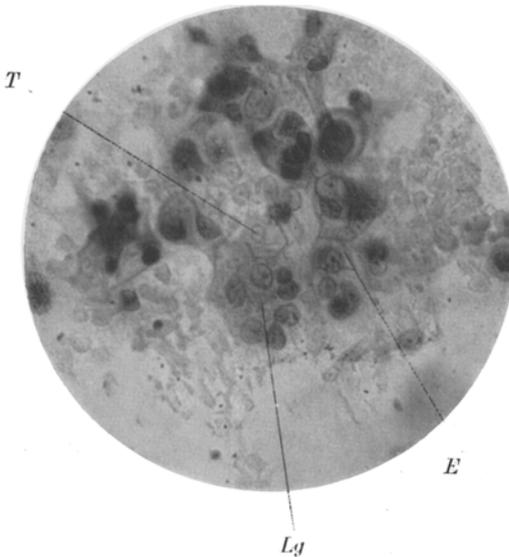


Abb. 12. (Mikroph.) Aus einer 8tägigen Leukozytenkultur des leukämischen Bluts, welche mit virulenten Tuberkelbacillen infiziert ist. *Lg* = Langhanssche Zelle mit 7 Kernen, deren zwei sich eben geteilt haben; *T* = Tuberkelbacillen; *E* = epitheloide Zellen. Bearb. wie Abb. 2. Vergr.: Obj. Reichert, hom. Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. Zeiss 4 comp. Tub. 160 mm.

1. Die Myeloblasten aus dem Blut von Leukämikern offenbaren eine bedeutende phagocytäre Tätigkeit Tuberkelbacillen gegenüber.

2. Unter Einwirkung von Tuberkelbacillen entwickeln sich die Myeloblasten zu typischen epithelioiden Zellen, während die Entwicklung von Granulozyten, Clasmatozyten und Fibroblasten gehemmt wird.

3. Die epithelioiden Zellen lagern sich einander an und bilden am Befindungs-ort von Tuberkelbacillen typische epitheloide Tuberkel.

4. In Myeloblastenkulturen wird die Vermehrungshemmung der Tuberkelbacillen und die Zerstörung eines Teiles der phagocytierten Bacillen beobachtet.

5. Die Widerstandsfähigkeit der Myeloblastenkulturen gegen Tuberkuloseinfektion ist von

biologischen Eigentümlichkeiten dieser Zellen in Abhängigkeit zu bringen.

6. Die Leukocytenkulturen von Kranken mit chronisch myeloischer Leukämie sind weniger widerstandsfähig gegen Tuberkuloseinfektion, indem sie sich hierin den Leukocytenkulturen des Normalbluts nähern.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Maximow, A.*, Journ. of infect. dis. **37**, 418. 1925. — ²⁾ *Timojewsky, A.*, und *S. Benewolenskaja*, Arch. f. exp. Zellforsch. **2**, 31. 1925. — ³⁾ *Timojewsky, A.*, und *S. Benewolenskaja*, Arch. f. exp. Zellforsch., im Druck. — ⁴⁾ *Timojewsky, A.*, und *S. Benewolenskaja*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **263**, 719. 1927. — ⁵⁾ *Maximow, A.*, Journ. of infect. dis. **34**, 549. 1924. — ⁶⁾ *Metschnikoff, E.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **113**, 63. 1888. — ⁷⁾ *Timojewsky, A.*, und *S. Benewolenskaja*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**, 613. 1925. — ⁸⁾ *Awrorow, P.*, und *A. Timojewsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 184. 1914.
-