

Aus der Clínica Alemana, Córdoba, Argentinien
(Direktor: Prof. Dr. P. BUSSE GRAWITZ).

Der Beginn des Entzündungsprozesses im Bindegewebe.

Von

P. BUSSE GRAWITZ.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Ein eingegangen am 17. April 1951.*)

Fragestellung.

Ein neuer Weg, um der Lösung des Entzündungsproblems näherzukommen, könnte darin bestehen, daß man systematisch die allerersten Veränderungen untersucht, die nach dem Setzen eines Entzündungsreizes erfolgen. Gerade solche frühen Beobachtungen, nach 1—5 min, sind bisher planmäßig noch nicht durchgeführt worden.

Eine weitere Möglichkeit, die verwickelten Vorgänge bei der Entzündung auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, könnte dadurch angestrebt werden, daß man die Versuche in einer möglichst großen Zahl und mit möglichst verschiedenenartigen Reizstoffen durchführt.

In vorliegender Arbeit soll über Versuche berichtet werden, die mit über 50 verschiedenenartigen, entzündungserregenden Agentien in mindestens doppelter Versuchsausführung unternommen wurden, um dann untereinander und mit den späteren Bildern verglichen zu werden.

Technik.

Gesunden, zu anderen Versuchen sonst nicht verwendeten, etwa 1 kg schweren Kaninchen wurden an beiden Seiten des Rumpfes, an enthaarten Stellen, je 3 möglichst weit auseinanderliegende Quadrate von 1,5 cm Seitenlänge mit Tusche angezeichnet. In die Mitte des 1. Quadrates wurde zu genau bestimmter Zeit mit feinster Nadel $0,1 \text{ cm}^3$ Flüssigkeit — bei gasförmigen Stoffen $1,0 \text{ cm}^3$ — subcutan eingespritzt. Für stark ätzende Substanzen wurden die Quadrate größer angelegt.

Bei der Wahl der Substanzen wurden einmal jene berücksichtigt, mit denen schon andere Untersucher gearbeitet hatten, zum anderen möglichst solche verschiedenartiger chemischer Natur herangezogen: Säuren und Basen, oxydierende und reduzierende Substanzen, starke Ätzmittel und schwach wirkende physiologische Lösungen, Gase, unlösliche, ölige Flüssigkeiten, körperfremde und -eigene Stoffe. In einigen Fällen wurde mit verschiedenen Verdünnungen der gleichen Substanz gearbeitet. Von allen entzündlichen Exsudaten, aber auch von Blutserum, wurden (krystallisierte) Trockenrückstände hergestellt: die Flüssigkeiten wurden mit Pyridin zu gleichen Teilen niedergeschlagen, filtriert und der ganze Vorgang mit

Azeton wiederholt; die Filtrate wurden im Brutschrank getrocknet. Diese Trockenrückstände sind von MENKIN „Leukotaxin“ genannt worden.

Wenn man diese Einspritzung nach 1, 2, 3, $3\frac{1}{2}$ und 4 min in den nächstfolgenden Quadranten wiederholt und das Tier nach Ablauf einer weiteren Minute durch Genickschlag tötet, die Hautstücke in größter Eile herausschneidet und fixiert, so kann man die Veränderungen des Gewebes der ersten 1, $1\frac{1}{2}$, 2, 3, 4, 5 min nach Setzen des Entzündungsreizes vergleichend untersuchen.

In gleicher Weise wurden andere Tiere 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 min nach Setzen des Entzündungsreizes getötet. Die Untersuchung erfolgte an Sagittalschnitten, die durch das gesamte Gewebestück liefen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden.

In dieser Arbeit werden lediglich die Veränderungen im *subcutanen Bindegewebe* untereinander verglichen. Dieses wird nach innen durch die Submuskularis begrenzt; nach außen durch eine imaginäre Fläche, welche die Basis der Haarbälge und Schweißdrüsen miteinander verbindet. Die Mächtigkeit dieser Schicht wechselt bei den einzelnen Kaninchen, was für unsere Zwecke belanglos ist.

Mikroskopischer Befund beim ruhenden Bindegewebe.

In wirklich ruhendem Bindegewebe der hier untersuchten Zone finden sich nur basophil gefärbte Kerne, niemals pseudoeosinophil gekörntes Protoplasma (Abb. 1 „A“).

Wenn das Tier allerdings an der untersuchten Hautstelle gekratzt oder gebissen, oder wenn beim Enthaaren usw. Hautverletzungen verursacht wurden, so hat diese Regel keine Gültigkeit; ebensowenig, wenn das Tier an beliebiger Körperstelle vor einer gewissen Zeit eine oder gar mehrere Spritzen, besonders von Eiweißstoffen, erhielt. In solchen Fällen tritt das Abwehrgewebe in einen Bereitschaftszustand, und fast regelmäßig sind — unabhängig von dem Ort der Einspritzung — einzelne Kerne in „lymphocytärer“ oder „leukocytärer“ Umwandlung anzutreffen. Dies kann selbstverständlich auch dann der Fall sein, wenn sich andersartige krankhafte, entzündliche oder allergische Abwehrvorgänge im tierischen Organismus abspielen.

Die „Kerne“ des Bindegewebes im ruhenden Zustand sind sehr vielfältig. Außer stark gefärbten sind blasses, manchmal kaum hervortretende Elemente zu erkennen. Manchmal geht der basophile Kernbezirk allmählich in die Grundsubstanz über. Außer kerngroßen Elementen findet man solche von vielfacher Ausdehnung, sowie kleinere und kleinste, gut und blaß gefärbte. Zwischen „Bindegewebeskernen“ und „basophilen Fasereinschlüssen“ oder stark basophil gefärbten Faserabschnitten bestehen alle Übergänge. Diese „Kerne“ im ruhenden Bindegewebe habe ich als „A-Formen“ bezeichnet.

Veränderungen nach Einspritzungen.

Jede Einspritzung in das Gewebe bewirkt eine lokale Gewebeschädigung. Diese Zone, hier *Focus* genannt, zeigt morphologisch je nach der Stärke des angewandten Entzündungsreizes mehr oder weniger verändertes Gewebe. An den Grenzen des unmittelbar betroffenen Gebietes befindet sich die *perifokale Zone*, in der sich die ersten aktiven Gewebeveränderungen abspielen und die deshalb für unsere Untersuchungen von besonderem Interesse ist. Die *periphere Zone* — weiter außerhalb — nimmt an den allerersten Veränderungen keinen Anteil.

Bei jeder Art von Reizung findet man in der perifokalen Zone bereits nach 1 min Kernelemente, die eine charakteristische Veränderung erfahren haben: ihre basophile Substanz erscheint größer und geballter, manchmal deutet sich schon die Anordnung zu mehreren Kernen an. Bei weiter fortgeschritten Geweberaktion hat sich in den Kernen oder in ihrer Umgebung acidophile Substanz differenziert. Alle diese Gebilde gleichen noch mehr den Bindegewebskernen als leukocytären Entzündungszellen; ich bezeichne sie kurz auf Grund dieser Kennzeichnung als „B-Formen“ (Abb. 1).

Es gibt Substanzen, die die Bindegewebskerne der perifokalen Zone zu so raschen Reaktionen anregen (vgl. Tabelle 1), daß nach 1 min neben den B-Formen auch schon weiter umgebildete Elemente vorhanden sind. Bei Versuchen mit langsamer wirkenden Stoffen sind nach 1 min perifokal nur leicht veränderte A- neben den B-Formen zu sehen.

In etwas späteren Stadien findet der Untersucher keine A-Formen mehr, dafür aber neben den B-Formen auch vereinzelte Kerne, die eher polynukleären Leukocyten als Bindegewebskernen gleichen und die wir auf Grund dieses Merkmals als „C-Formen“ bezeichnen. Keines dieser Elemente ist bereits eine leukocytäre Zelle. Einwandfreie leukocytäre Zellen fehlen regelmäßig und mit Sicherheit bei diesen frühen Entwicklungsstufen (vgl. Tabelle 1). Entweder jedoch ist die Gruppierung der basophilen Substanz zu leukocytären Kernen deutlich zu erkennen; oder es findet sich acidophile, dem Zellprotoplasma entsprechende Substanz, oft schon mit matten oder gut ausgebildeten pseudoeosinophilen Granulationen (Abb. 1).

An den überzellgroßen Bindegewebskernen spielen sich gleichartige Vorgänge ab.

Zwischen A- und B-Formen und zwischen B- und C-Formen gibt es fließende Übergänge, und bei einzelnen Elementen kann man unschlüssig sein, in welche Gruppe sie einzuordnen sind. Wünscht man den Grad der Umwandlung genauer festzulegen, so kann man sie als (B)- und (C)-Formen und weit entwickelte C-Formen als (D)-Formen kennzeichnen.

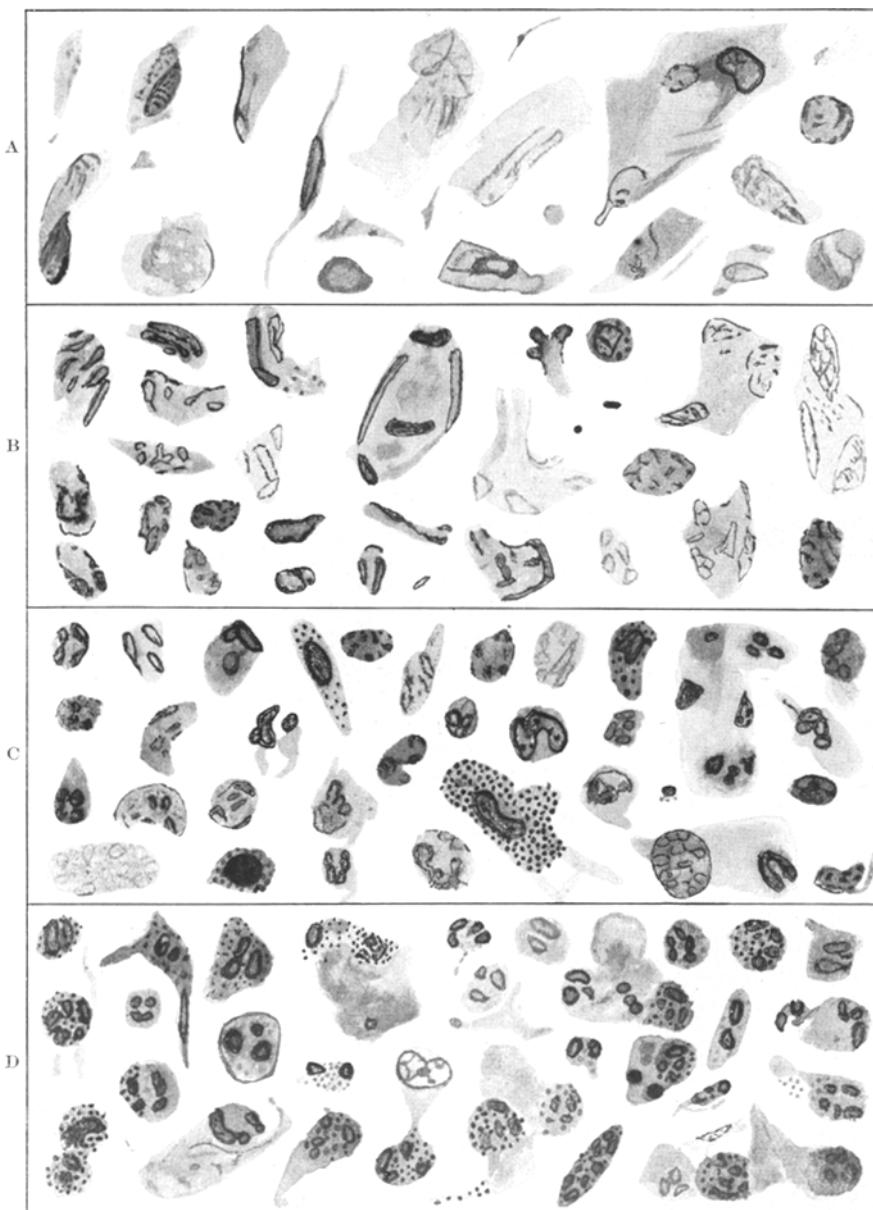


Abb. 1. A—D. Subcutanes Bindegewebe des Kaninchens. Umbildung der Bindegewebskerne in der Schockphase der Entzündung. Oberste Reihe: A-Formen (= ruhende, rein basophile Bindegewebskerne); zweite Reihe: B-Formen (= erstes Stadium der Kernumbildung); dritte Reihe: C-Formen (= leukocytoide Vorstufen von Entzündungszellen); vierte Reihe: D-Formen (= Entzündungszellen).

Zunächst finden sich immer nur wenige C-Formen zwischen vielen B-Formen; ebenso tritt anfangs die Zahl der leukocytären Zellen hinter den zahlreichen C-Formen zurück.

Das Erscheinen fertiger leukocytärer Zellen bedeutet bei unseren Versuchen einen Markstein. Deshalb muß möglichst genau festgelegt werden, welche Bedingungen erfüllt sein müssen, um ein Element als leukocytäre Zelle oder „D-Form“ anzusprechen. Für das subcutane Bindegewebe des Kaninchens gelten folgende Regeln: Die Kernsubstanz muß aus mindestens 2 gut kondensierten, deutlich getrennten Kernen oder Kernmassen bestehen; das Gebilde darf keine basophile Umhüllung zeigen. Dagegen ist es nicht notwendig, daß der Zelleib gegenüber den benachbarten Bindegewebfasern oder Kernresten vollständig abgegrenzt ist; manchmal geht der Zelleib einer D-Form fließend in die Umgebung über. Auch die Form der Zelle spielt keine Rolle; sie kann, entsprechend dem Kern, aus dem die Zelle entstand, oval, spindelig oder rechteckig sein. Vielfach besitzen die zuerst gebildeten leukocytären Formen nur 2—3 Kerne und oft auch basophiles Protoplasma.

Auf Grund mangelhafter Begrenzung oder stark abweichender Form können solche Elemente mit Sicherheit als Gewebsprodukte ausgemacht werden, auch wenn an solcher Stelle durch das Trauma der Einspritzung eine Gefäßverletzung mit Blutaustritt erfolgte. Die meisten D-Formen sind aber von Blutleukocyten nicht zu unterscheiden. Deshalb wird man Gebiete, in denen eine Blutung stattfand, nicht zu Beweisführungen heranziehen.

Man deutet die D-Formen, deren Protoplasma in eine Faser oder in einen Kernrest übergeht, als ausgewanderte Leukocyten, die das Bindegewebe auflösen. Aber diese Deutung scheitert an der Tatsache, daß zu früheren Zeitpunkten regelmäßige C- und B-Formen auftreten, für welche diese Erklärung unmöglich ist, während umgekehrt solche großen B- und C-Formen alle Übergänge zu den Elementen zeigen, die wie geweberesorbierende Leukocyten aussehen.

Schockphase.

Das erste bei jeder Entzündung, gleichgültig welche Art Reiz verwandt wurde, ist die Umwandlung *einzelner* Kernelemente des Bindegewebes in leukocytäre Zellen. Dieser Vorgang verläuft in den perifokalen Zonen bei allen angewandten Schädigungen mit bemerkenswerter Gleichförmigkeit. Bei der sorgfältigen Durchsuchung aller Schnitte und beim Vergleich der Ergebnisse untereinander hat sich herausgestellt, daß die Zeit, die zwischen der Reizsetzung und dem Auftreten der ersten leukocytären Zellen (D-Formen) liegt, bei den einzelnen Substanzen sehr verschieden, für die Art des Agens aber konstant ist. In der Tabelle 1 habe ich die Ergebnisse zusammengestellt.

Es ergibt sich aus dieser Übersicht die überraschende Tatsache, daß es einzelne Substanzen gibt, bei denen der primäre Schock für das Gewebe so stark ist, daß bereits nach 1 min D-Formen erscheinen. Die

Tabelle 1. Zeitpunkte des frühesten Auftretens leukocytärer Zellen nach verschiedenartigen chemischen Schädigungen.

Die ersten leukocytären Zellen erscheinen	
nach Minuten	bei Reizung durch
1	50%ige Natronlauge 1%ige Natronlauge 100%ige Schwefelsäure 5%iges Wasserstoffperoxyd 1%iges Heparin 5%iges Heparin Heparinplasma, Kaninchen 50%iges Novalgin (Bayer) 50%ige Traubenzuckerlösung Isotonische Traubenzuckerlösung Hühnerei-Eiweiß
1 1/2	1%iges Natronhyposulfit 1%iges Histamin (Roche) Hühnereidotter Menschliches Blutserum
2	96%igen Äthylalkohol Lugolsche Lösung (1:2:100)
4	Terpentinöl 1%iges Sublimat Flüssiges Paraffin Entzündliche Peritonealexudate Pflanzenteer Menschliche entzündliche Pleuraexudate Menschliche entzündliche Gelenkexudate Leukotaxin von menschlichen entzündlichen Pleura-exsudaten Leukotaxin von Gelenkexsudaten Tote Staphylokokken in steriler Bouillon
5	1%ige Schwefelsäure 10%iges Kaliumpermanganat Sauerstoff Penicillin 5000 E/cm ³ Normales Kaninchenblutserum Sterile Bouillon Leukotaxin von Kaninchenblutserum Leukotaxin von menschlichem Serum
6	10%iges Formol Äther Olivenöl
7	Wasser mit Kohlendioxyd („Selterwasser“)
8	Kohlendioxyd
10	1%iges Aleuronat
15	1%iges Silbernitrat 10%ige Milchsäure Luft Senfessenz
20	Destilliertes Wasser 30%ige Kochsalzlösung 5%iges Sulfathiazol

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Die ersten leukocytären Zellen erscheinen	
nach Minuten	bei Reizung durch
25	Physiologische Kochsalzlösung
30	Crotonöl
35	5%iges Gentianaviolett
120	2%iges Novocain
270	1%iges Adrenalin

Tabelle 2. Die untersuchten Substanzen, nach der Stärke ihrer entzündungserregenden Wirkung geordnet.

Tote Staphylokokken in steriler Bouillon	10%ige Milchsäure
Pflanzenteer	Sterile Bouillon
Terpentinöl	Flüssiges Paraffin
1%iges Silbernitrat	5%iges Sulfathiazol
50%ige Natronlauge	Menschliches Blutserum
1%iges Aleuronat	Luft
Senfessenz	Normales Kaninchenblutserum
100%ige Schwefelsäure	1%iges Heparin
5%iges Gentianaviolett	5%iges Heparin
1%ige Schwefelsäure	1%iges Natronhyposulfit
Crotonöl	Leukotaxin von menschlichem Serum
5%iges Wasserstoffsuperoxyd	Heparinplasma, Kaninchen
96%iger Äthylalkohol	1%iges Sublimat
Leukotaxin von Gelenkexsudaten	30%ige Kochsalzlösung
Äther	Hühnerei-Eiweiß
Menschliche entzündliche Pleura-exsudate	1%ige Natronlauge
Entzündliche Peritonealexsudate	Kohlendioxyd
Leukotaxin von Kaninchenblutserum	Leukotaxin von menschlichem entzündlichem Pleuraexsudat
Menschliche entzündliche Gelenk-exsudate	Wasser mit Kohlendioxyd („Selter-wasser“)
50%ige Traubenzuckerlösung	Destilliertes Wasser
Penicillin 5000 E/cm ³	Isotonische Traubenzuckerlösung
1%iges Histamin (Roche)	50%iges Nosalgin (Bayer)
LUGOLSche Lösung (1:2:100)	1%iges Adrenalin
Hühnereidotter	10%iges Kaliumpermanganat
10%iges Formol	Physiologische Kochsalzlösung
Olivenöl	Sauerstoff
	2%iges Novocain

Umwandlung eines Kernes zu einer leukocytären Zelle kann also in 1 min abgeschlossen sein!

In der Regel zeitigen die meisten Substanzen erst nach 3—5 min fertige leukocytäre Zellen, nach Einspritzung von Adrenalin verstrecken mindestens $3\frac{1}{2}$ Stunden, bis die erste D-Form sichtbar wird.

Die Geschwindigkeit, mit der die Schockphase abläuft, ist unabhängig von der Stärke der Entzündung in der späteren Hauptphase (Tabelle 2). Die in Tabelle 1 zusammengestellten Werte sagen also nichts über die phlogistischen Eigenschaften der Substanzen für das betreffende Gewebe aus.

Diese Werte verstehen sich so, daß sie jeweils das *Minimum* der Zeit bezeichnen, innerhalb welcher bei einer bestimmten Substanz die ersten D-Formen auftreten können. Bei mehreren Versuchen zum kritischen Zeitpunkt fällt meistens nur ein Teil positiv aus. Deshalb muß man genügend viele Kontrollversuche mit kürzeren Zeiten ausführen, um den kritischen Zeitpunkt genau zu bestimmen. Jeder Schnitt wird systematisch wie ein Blautausstrich durchmustert.

Stillstandsphase.

Nach dem ersten Schock macht das Gewebe, wenn man die Prozesse in zeitlich gestaffelten Experimenten weiter verfolgt, zunächst den Eindruck, als ob eine Lähmung der Umwandlungsvorgänge statthabe. Nach dem Erscheinen der ersten D-Formen erfolgt keine oder keine wesentliche Zunahme leukocytärer Elemente. Diese Zeitspanne des Stillstandes ist nicht konstant und steht in keinem Verhältnis zu der Stärke der dann einsetzenden Hauptphase der Entzündung. Immerhin sind gewisse Regelmäßigkeiten zu beobachten: bei Reizung mit Staphylokokken, Heparinplasma, Pleuraexsudaten und deren Leukotaxin beträgt die Stillstandsphase nur wenige Minuten, bei Terpentinöl länger, bei Senf- und Crotonöl 4—5 Std.

Hauptphase.

Die dann einsetzende, nun stetig progressiv verlaufende Entzündungsphase betrifft wieder zunächst die Kerne der perifokalen Zone, die sich aus B- und C-Formen zunehmend in D-Formen verwandeln. Erfolgt die Reizung durch ganz schwache Agentien, z. B. durch physiologische Kochsalzlösung, so kann sie sich auf die *Kerne* beschränken.

In den meisten Fällen sind aber, sobald ein größerer Teil der letzteren die Gestalt der D-Formen angenommen hat, typische Veränderungen auch an den Fasern und an den Endothelien der Venen und Capillaren regelmäßig zu beobachten.

Die *Umwandlung der Grundsubstanz* kann man mit Sicherheit in solchen Gebieten der perifokalen Zone entdecken, deren Gehalt an B-, C- und D-Formen offensichtlich größer ist, als der Zahl der Kerne im ruhenden Bindegewebe entspräche.

Die Umwandlung der Grundsubstanz tritt fleckenweise auf und umfaßt Gebiete, deren Größe von einem kaum sichtbaren Granulum bis zum Umfang einiger leukocytären Zellen schwankt. Trotz ihrer morphologischen Mannigfaltigkeit lassen sich 3 Arten von Veränderungen unterscheiden: die basophile, die mischfarbige und die acidophile.

Bei der *basophilen Differenzierung* tritt basophile Substanz auf, die von den kleinsten Anfängen an intensiv gefärbt ist. Die Entwicklung (Abb. 2, obere Reihe von links nach rechts) beginnt von unterkokkengroßen Pünktchen über größere zu feinen oder größeren Fäserchen, die sich zu kleinen kernartigen Gebilden zusammenlegen oder eine Binde-

gewebsfaser schlauchartig umhüllen. Solche Schläuche krümmen sich, im Innern vermehrt sich die basophile Substanz, es kommt zu Kernkondensation oder -abschnürung. Um diese Kerngebilde differenziert

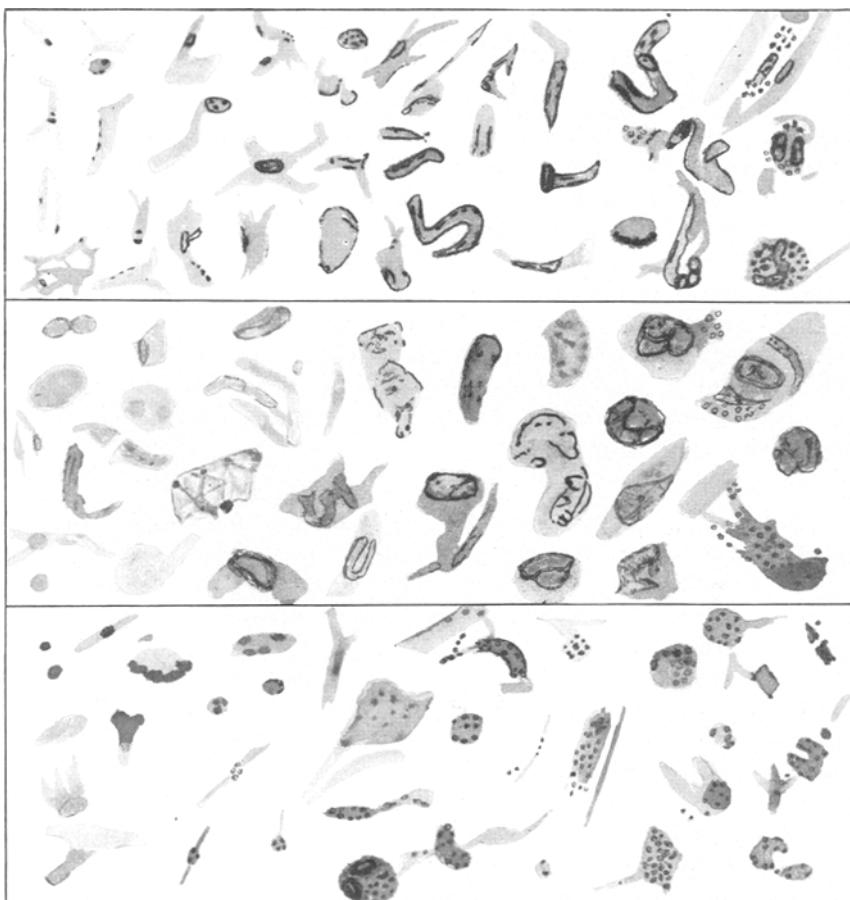


Abb. 2. Subcutanes Bindegewebe des Kaninchens. Basophile (oben), mischfarbige (Mitte), acidophile (unten) Umwandlung der Grundsubstanz in der Hauptphase stärkerer Entzündungen.

sich die Fasersubstanz acidophil. Pseudoeosinophile Granulationen treten gelegentlich in den Fasern auch ohne acidophile Differenzierung auf. Die Abbildung zeigt rechts unten eine leukocytäre Zelle, deren Kernmasse aus einem einzigen Blasenschlauch entsteht; bei den darüber gezeichneten Formen bilden sich die Kerne aus 2 benachbarten Faserabschnitten. Dies ist nur ein Beispiel von der großen Mannigfaltigkeit dieser Umbildungsprozesse.

Die *mischfarbige Differenzierung* (Abb. 2, mittlere Reihe) ist die häufigste Form der Umwandlung der Grundsubstanz. Ein kleiner Faserabschnitt oder ein Fasergebiet nimmt zarte mischfarbene Tönung an. In dem so veränderten Gewebeteil treten mattgefärzte basophile Punkte oder Figuren auf; vor allem aber feinste mattgefärzte basophile Fäserchen, die die veränderten Abschnitte umranden oder sich zu kleinen Kernen zusammenlegen. Bei weiterem Fortschreiten des Prozesses tritt eine Entmischung ein, so daß die basophile Substanz besser kondensiert auf stärker acidophilem, aber immer noch mischfarbigem Grund, erscheint.

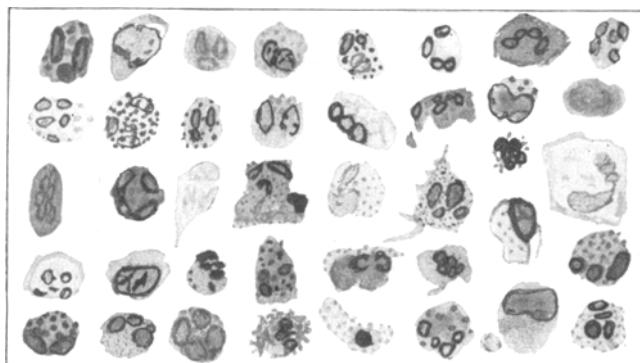


Abb. 3. Subcutanes Bindegewebe des Kaninchens. Entzündungszellen der Hauptphase im perifokalen Gebiet.

Auch bei dieser Art der Umwandlung können sich acidophile Substanz und pseudoeosinophile Granulationen aus der benachbarten Grundsubstanz hinzudifferenzieren.

Bei der basophilen und bei der mischfarbigen Umwandlung gleichen die mittelgroßen und die fast fertigen Gebilde so weitgehend den B- und C-Formen (Abb. 1), daß es unmöglich ist, zu sagen, ob ein solches Element ein umgebildeter Bindegewebeskern oder ob es aus der Grundsubstanz hervorgegangen ist. Das Endziel der Umwandlung ist theoretisch immer eine leukocytäre Zelle. Aber immer werden neben typischen D-Formen auch abweichende Formen von Entzündungszellen gebildet (Abb. 3). Je stärker das Gewebe chemisch geschädigt ist, desto zahlreicher sind die atypischen, oft sehr bizarr geformten Zellen. Sie müssen als abortive Bildungen gewertet werden.

Die Morphologie der leukocytären Zellen ist im allgemeinen desto unvollkommen, je geringer die Zahl und das Alter der gebildeten Zellen ist. Die Farbe des Zelleibes und sein Inhalt kann aber auch von der Entfernung des Herdes der Einspritzung abhängen, denn das geschädigte Gewebe bringt abortive Formen hervor. So fanden sich zum Beispiel beim Histamin in der Nähe des Focuss dunkel acidophile Zellen, während die weiter davon entfernten einen hellen Farbton aufwiesen. Bei Leukotaxin aus Gelenkflüssigkeit hatten die D-Formen in Focusnähe

hell mischfarbenes, die entfernen dunkles Protoplasma. Bei Gewebeschädigung durch normales Kaninchenserum und Leukotaxin von Pleuraexsudaten wechselte die Farbe von acidophil zu mischfarben. Außer solchen leukocytären Zellen finden sich regelmäßig andere Elemente mit verbackener Kernmasse, großer Kernblase usw.

Ebenso sei erwähnt, daß D-Formen mit hell acidophilem Protoplasma erscheinen bei: Terpentinöl, Silbernitrat, Alkohol, Leukotaxin von Gelenkexsudat, Peritonealexsudat, Leukotaxin von Kaninchenserum, Gelenkexsudat, 50%iger Traubenzuckerlösung, Luft, Leukotaxin von menschlichem Serum, 1%iger Natronlauge, Leukotaxin von Pleuraexsudat, „Selterwasser“, Sauerstoff; mit dunkel acidophilem Protoplasma bei: toten Staphylokokken, Senfessenz (im Kontrollversuch hell basophil), Pleuraexsudat, Histamin, Hühnereidotter (im Kontrollversuch hell acidophil bzw. mischfarben), Olivenöl, menschlichem Serum, Kaninchenserum, Heparinplasma, 30%iger Kochsalzlösung, destilliertem Wasser (in Kontrollversuchen aber mischfarben), isotonischer Traubenzuckerlösung, physiologischer Kochsalzlösung (im Kontrollversuch hell basophil). Hell basophiles Protoplasma zeigte sich im Falle der Gewebeschädigung durch Natriumhyposulfit und Kaliumpermanganat; dunkel basophiles bei Sulfathiazol. In allen anderen Fällen war das Protoplasma mischfarben.

Die Einschlüsse im Protoplasma der leukocytären Zellen sind zu einem frühen Zeitpunkt meist mittelgroß und matt, vielfach noch unbestimmt: sie können fehlen, aus Staub bestehen oder verschiedene Größe besitzen. *Alle Körnelungen sind in Wirklichkeit winzige Bläschen mit acidophilem Inhalt und basophiler Hülle*; dies ist unter stärkster Vergrößerung an den *matten Einschlüssen* unschwer feststellbar. Die „Granula“ erscheinen matt, wenn die Wand der Bläschen verhältnismäßig dünn; oder stark gefärbt, wenn sie dick ist. Gelegentlich (z. B. bei Gewebeschädigung durch 50%ige Natronlauge und durch Histamin) ließ sich beobachten, daß die focusnahen D-Formen kleine basophile Körner enthielten, die gegen die Peripherie hin größer und dabei immer matter wurden, bis die Zellen endlich matte pseudoeosinophile Granula zeigten, die also von einer äußerst dünnen basophilen Hülle überzogen waren.

Die Zellen, die zu Beginn der Entzündung im Gebiet der Einspritzung gebildet werden, weisen stark abweichende, aber jeweils typische Morphologie auf. Beispielsweise haben die leukocytären Formen bei Reizungen durch Wasserstoffsuperoxyd, Pleuraexsudat, Histamin, menschliches Blutserum und Kaninchenserum sehr dünnwandige Kerne, und ihr Protoplasma ist in allen Fällen frei von Körnelungen. Bouillon ruft vorwiegend einkernige Zellen hervor. Leukotaxin von Pleuraexsudat bewirkt verwachsene Kerne, die aus zusammengeballtem Staub gebildet zu sein scheinen. Die D-Formen bei den Versuchen mit Crotonöl, Paraffin und destilliertem Wasser hatten acidophiles Protoplasma usw. Alle diese abortiven D-Formen, die von gleichartigen atypischen B- und C-Formen begleitet werden, gehen peripherwärts fließend in normale Formen über, wodurch ihre histiogene Entstehung bezeugt wird.

Die *acidophile Umwandlung* (Abb. 2, untere Reihe) ist besonders charakteristisch, weil sie in ihrer reinen Gestalt mit B- und C-Formen nicht verwechselt werden kann und daher ein unfehlbares Anzeichen dafür ist, daß in diesem Gebiet nicht nur die Kerne, sondern auch die Grundsubstanz an dem zelligen Abbau teilnimmt; man sieht kurze Faserabschnitte, leicht oder stärker acidophil gefärbt; in einigen erkennt man diffuse, stärker acidophile Randzonen. Weiterentwickelte Elemente

enthalten vorwiegend randständige pseudoeosinophile Granulationen, die zunächst matt und verschwommen sind. Überzellgroße rein acidophile Gebilde enthalten schlecht ausgebildete Granula, offenbar erst im Entstehen begriffen.

Sobald an einer Stelle eine stärkere Entzündung eingesetzt hat (die Summe der dort vorhandenen B-, C- und D-Formen ist größer als die Zahl der ursprünglich vorhandenen Bindegewebskerne), findet man dort bei einigem Suchen immer unterzellgroße Elemente, die ausschließlich aus reiner acidophiler Substanz bestehen und pseudoeosinophile Körner enthalten. Bei der Kleinheit dieser Gebilde ist es ohne weiteres möglich, durch Heben und Senken des Objektivs festzustellen, daß es sich nicht um Fragmente von Zelleibern handelt, die das Mikrotom abgeschnitten hat. Sehr oft sind die Fasern als solche noch deutlich erkennbar, und oft liegen acidophile Granula direkt im Verlauf der Bindegewebefasern. Gelegentlich findet man auch freie Körner neben den Zellen oder neben umgebildeten Fasern. In diesen Fällen kann man annehmen, daß ein einzelnes Fäserchen sich in pseudoeosinophile Granulationen umwandelte. Vorstufen davon sind oft zu beobachten (Abb. 2).

Ich habe den Eindruck, daß sich in solchen ursprünglich rein acidophilen Gebilden sekundär nach dem Vorgang der „basophilen Umwandlung“ Kernsubstanz bilden kann, so daß auch auf diesem Wege leukocytäre Zellen entstehen. Man kann jedenfalls ziemlich häufig in rein acidophilen Elementen stark gefärbte basophile Bröckel beobachten. In überzellgroßen Gebilden ist das fast regelmäßig der Fall.

Allen Umwandlungsprozessen der Grundsubstanz ist also gemeinsam, daß sie diffus verstreut in Form kleiner Herde sich abspielen; die Größe solcher Umwandlungsbezirke überschreitet niemals die Ausdehnung von 5—7 aneinandergelegten Leukocyten; daß ihre Anfangsstadien entweder winzig klein oder färberisch so wenig ausgeprägt sind, daß sie als belanglose Bröckel oder als unbedeutende Fehler der Färbung erscheinen; daß ihr Endziel die Entzündungszelle (Abb. 3) ist.

Abgesehen von der verhältnismäßig seltenen rein acidophilen Umwandlung gleichen die Umwandlungsbilder der weiteren Entwicklungsstadien völlig den B- und C-Formen, die zuerst bei der Kernumbildung beobachtet wurden. In dem Maße als diese sich zu Entzündungszellen weiterbilden, tauchen immer neue B- und C-Formen auf. *Es vermehrt sich also bei diesem ständigen Umwandlungsprozeß nur die Zahl der fertigen Entzündungszellen.* Da die Zahl der B-Formen stets etwa die gleiche bleibt, entsteht der Eindruck, als ob diese „Bindegewebskerne“ während des ganzen Vorganges unverändert blieben, während ein beständiges „Hinzuwandern“ von „Leukocyten“ erfolge, die zum Teil „zerfallen“ (C-Formen, atypische und abortive Entzündungszellen).

Daß es sich *nicht* um ein Zuwandern von Leukocyten, sondern um eine Umwandlung der Grundsubstanz handelt, geht aus 2 Tatsachen hervor:

Die Entwicklung der ursprünglichen Bindegewebskerne zu leukocytären Zellen kann an Frühstadien der Entzündung zweifelsfrei beobachtet werden und steht heute bereits außer Frage. Woher kommen dann aber die neuen „Bindegewebskerne“ (B-Formen), wenn die ursprünglichen zu leukocytären Zellen wurden?

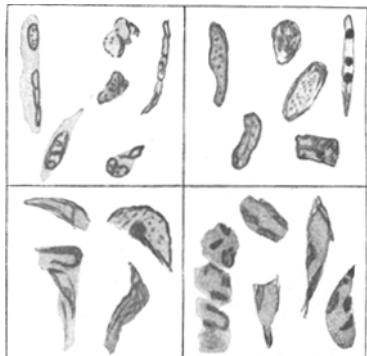


Abb. 4. Subcutanes Bindegewebe des Kaninchens. Gefäßwandzellen vor und bei zunehmender Entzündung. Links oben normale Endothelien („A-Formen“ der Endothelien); rechts oben: erste Veränderungen der Gefäßwandzellen im Gebiet einer Entzündung („B-Formen“ der Endothelien); links unten: präleukocytoide Veränderungen der Gefäßwandzellen in etwas weiter fortgeschrittenem Stadium der Entzündung (C-Formen der Endothelien); rechts unten: leukocytoide Umwandlung der Gefäßwandzellen (D-Formen der Endothelien).

Zweitens verschwindet die normale Grundsubstanz in dem Maße, als neue B-, C- und D-Formen in einem reagierenden Bezirk entstehen (P. GRAWITZ). Wenn behauptet wird, daß zugewanderte Leukocyten die Grundsubstanz auflösen, dann erhebt sich doch die Frage: *Wo sind die morphologischen Unterlagen für solchen Auflösungsprozeß?* Die Vorgänge, welche bei starker Entzündung an den Fasern zu beobachten sind: Auftauchen von basophiler und acidophiler Substanz, die sich rasch gliedert (Abb. 2), sind nicht Auflösung, sondern Umwandlung!

Die Deutung der atypischen Leukocytenformen als eingewanderte, zerfallene Blutzellen wird dadurch umhaltbar, daß diese C-Formen regelmäßig vor dem Erscheinen ausgebildeter leukocytärer Zellen angetroffen werden!

Wichtig sind die Vorgänge an den Gefäßen und in ihrer Umgebung.

Schon die Kernreaktionen in der Schockphase spielen sich vorwiegend in der Nähe der Venen, besonders an den Grenzen der Subcutis ab. Ebenso ist es unverkennbar, daß in der Hauptphase gerade die Bindegewebskerne in der unmittelbaren Umgebung der Capillaren und Venen am weitesten umgewandelt sind, so daß man die ersten leukocytären Formen vorwiegend in der Nachbarschaft dieser Gefäße findet. Aber auch die ersten Umwandlungsbezirke der Grundsubstanz treten in der nächsten Nachbarschaft der Venen auf. Bei der großen Rolle, die die Überernährung für das reagierende Gewebe spielt, ist es leicht erklärlich, daß die Gewebereaktionen sich dort am schnellsten ausbilden, wo die Ernährung am besten ist.

Eine Randstellung der Leukocyten wurde bei mehreren hundert Präparaten dieser Entzündungsversuche nur in etwa 18% der Fälle

gefunden. Dagegen erleiden die Zellen der Gefäßwände in der perifokalen Zone immer charakteristische Veränderungen. Um falsche Deutungen zu vermeiden, ist es nötig, daß auch diese Untersuchungen im normalen Gewebe begonnen und dann zunächst in den allerersten Entzündungsstadien untersucht werden.

Abb. 4 (links oben) zeigt, daß die Gefäßwandzellen im ruhenden Gewebe nur basophil gefärbt sind. Bei beginnender Entzündungsreaktion bemerkt man zunächst Anschwellen vieler Elemente, in deren Innerem acidophile Substanz sichtbar wird. Zugleich kommt es, entsprechend den Vorgängen an den B-Formen im Bindegewebe (Abb. 4, rechts oben), zu Chromatinverdichtung. Bei weiterem Fortschreiten der Gewebereaktion ähneln einige Zellen nun schon leukocytären Formen (Abb. 4, links unten); schließlich werden auch leukocytär veränderte Elemente in den Gefäßwänden regelmäßig gefunden (Abb. 4, rechts unten). Solche Formen erwecken dann den Eindruck, als ob es durchwandernde Leukocyten seien. Diese Deutung ist falsch. Aus den Diapedeseversuchen wissen wir, daß die Auswanderung der Leukocyten niemals in so frühen Stadien und vor allem niemals mit dieser Regelmäßigkeit geschieht; und daß der Durchtritt der Leukocyten schnell, manchmal fast blitzartig erfolgt. Wenn aber derartig viele Blutzellen überall beständig am Durchtreten wären, müßte die Zahl der ausgewanderten Zellen in den ersten Stadien sehr viel höher sein. Diese Deutung wird aber unhaltbar, sobald man die Formen, die in den ersten Stadien des Entzündungsprozesses in den Gefäßen auftreten, in die Beobachtung mit einbezieht. Denn diese leiten uns ganz offenbar von den normalen Gefäßzellen zu den leukocytär veränderten.

Zusammenfassung.

Am Beispiel von über 50 verschiedenen chemischen Reizen wird die Entzündung des Bindegewebes in den ersten Minuten ihres Ablaufes untersucht. Es ergibt sich, daß zunächst einige Bindegewebskerne in gesetzmäßiger, wenn auch polymorpher Weise, in leukocytäre Zellen umgewandelt werden. Diese erste Reaktion („Schockphase“) läuft in einem Zeitraum von 1—270 min ab, der für jede Substanz feststehend und bezeichnend ist.

Nach einer Stillstandsphase von wechselnder Dauer treten in der darauffolgenden Hauptphase der Entzündung in der Grundsubstanz regelmäßig kleine, zunächst unscheinbare Bezirke basophiler, mischfarbiger und rein eosinophiler Faserumwandlung auf, die sich zu solchen Gebilden entwickeln, wie sie an umgewandelten Kernen als Vorstadien leukocytärer Zellen beobachtet wurden.

Die Zellen der Venen und Capillaren erfahren im Entzündungsgebiet zunächst unbedeutende, aber typische Veränderungen. Dann erscheinen

einige von ihnen als leukocytenähnliche Gebilde; zu späteren Zeitpunkten sind außer solchen unvollkommen umgewandelten Zellen auch leukocytäre Elemente zu beobachten, die Bilder durchwandernder Blutzellen vortäuschen.

Die sorgfältige Untersuchung früher Entzündungsstadien und das systematische Achten auf vorleukocytäre Formen vermittelt die Erkenntnis der Umwandlung des Bindegewebes in leukocytäre Entzündungszellen.

Literatur.

BUSSE GRAWITZ: Experimentelle Grundlagen zu einer modernen Pathologie, Basel: Benno Schwabe 1946 (dort weitere Literatur). — Verh. dtsch. Ges. Path. 1949, 221. — Schweiz. med. Wschr. 1951, Nr 6, 136.