

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

## Experimentelle Entzündungen durch schwache physikalische Reize (Wärme, Kälte, Ultraviolettlicht).

Von

**P. BUSSE GRAWITZ.**

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 28. Oktober 1952.)

### *Bedeutung dieser Versuche für die Histopathologie.*

Wärme-, Eisbeutel- und Ultraviolettlapplikationen spielen in der Therapie eine große Rolle, und es muß eigentlich wundernehmen, daß über die histologischen Auswirkungen dieser Behandlungsmittel auf die Gewebe bisher keine systematischen Untersuchungen angestellt wurden. Gerade die durch *schwache* physikalische Reize hervorgerufenen Gewebereaktionen ergeben aber Tatsachen von grundsätzlicher Bedeutung für die Entzündungslehre (1).

In 2 Arbeiten (2), (3) habe ich die entzündlichen Veränderungen beschrieben, die im subcutanen Bindegewebe der Kaninchen nach schwachen und starken *chemischen* Reizungen, hervorgerufen durch Injektionen von 53 sehr verschiedenartigen Substanzen, eintreten. Die scheinbar so verwickelten Prozesse konnten durch diese systematischen Studien auf 4 einfache gemeinsame Vorgänge zurückgeführt werden:

1. Die Bindegewebskerne wandeln sich in 3 Etappen in leukocytäre Kerne um.

2. Bei stärkeren Entzündungen treten zwischen den ursprünglichen, nunmehr leukocytär umgewandelten Kernen in der Grundsubstanz fleckweise Differenzierungen auf, die zu typischen präleukocytären Elementen und dann ebenfalls zu (mehr oder weniger leukocytären) Entzündungszellen werden. *Dementsprechend nimmt die fibrilläre Grundsubstanz genau proportional mit der Zunahme präleukocytärer und leukocytärer Zellen ab!*

3. Diese Gewebeumwandlung ist von vermehrter Gewebeernährung abhängig und findet daher vorzugsweise in der Umgebung der Venen und Capillaren statt (2).

4. Die Endothelien dieser Gefäße erfahren gleichfalls eine gesetzmäßige Umwandlung in leukocytoide Zellen, die dann ein Durchwandern von Blutzellen vortäuschen (2). *An den Entzündungsvorgängen haben die weißen Blutkörperchen überhaupt keinen Anteil (1), (2), (3).*

Diese bemerkenswerte Tatsache konnte inzwischen erfreulicherweise auch durch Versuche am Mesenterium bestätigt werden (4), (5). Beob-

achtet man nämlich — wie dies seit 84 Jahren als klassischer Versuch gilt — ein geätztes Mesenterium bei *Luftzutritt*, so tritt zwar häufig eine Diapedes weißer und roter Blutkörperchen, aber *niemals eine Entzündung* ein; auch nach stundenlanger Diapedese zeigen gefärbte Schnitte des Mesenteriums ein *Fehlen* jeglicher Bindegewebsentzündung! Diese erfolgt dagegen regelmäßig innerhalb 3 Std *unter Luftabschluß*. Laufende Beobachtung und photomikrographische Kontrollen beweisen einwandfrei *das Ausbleiben jeglicher Zuwanderung aus den Gefäßen* und eine autochthone Umwandlung der fibrillären Substanz in schöner Übereinstimmung mit den hier veröffentlichten (2), (3) histologischen Untersuchungen.

Wenngleich die COHNHEIMSche Theorie durch diese Versuche nunmehr wohl definitiv widerlegt ist, so bieten die Experimente mit physikalisch hervorgerufenen Entzündungen — abgesehen von andern interessanten Ergebnissen — eine weitere Gelegenheit, das Studium der Gewebevorgänge von verkehrten Interpretationen zu bereinigen. Man kann nämlich, im Gegensatz zu den *chemischen* Reizen die *physikalischen* so schwach werden lassen, daß das Gewebe *gar keine leukocytären Zellen mehr bildet!*

Bei solchen ganz schwachen Entzündungen entstehen dann im Gewebe *ausschließlich* jene unterzellgroßen, teilweise leukocytoiden Vorstufen, die man seit 84 Jahren als „eingewanderte, zerfallene Leukozyten“ deutet, *trotzdem schon die Versuche am ausgespannten Mesenterium tausendfältig erwiesen haben, daß ausgewanderte Leukozyten niemals zerfallen* (1)! Zum Überfluß konnte ich umgekehrt zeigen (6), (1), daß Leukozyten, die man *in vitro* in geschädigte Gewebe einwandern läßt, keineswegs zerfallen, und daß sie *niemals* die Morphologie der unterzellgroßen Entzündungselemente annehmen.

Bei den Versuchen mit chemischen Reizen hatte sich nun eindeutig herausgestellt, daß diese als „zerfallene Leukozyten“ gedeuteten Elemente regelmäßig *vor* den fertigen leukocytären Zellen erscheinen (2). Indem sie durch genau dosierbare schwache physikalische Einwirkungen *unvermischt* mit leukocytären Zellen selektiv erzeugt werden können, ist ihr Charakter als präleukozytäre Elemente erneut erhärtet; was zwar angesichts der bereits erbrachten Beweise überflüssig wäre, aber doch begrüßt werden muß, weil erfahrungsgemäß ein durch mehrere Generationen axiomatisch für wahr gehaltener Irrtum immer nur widerwillig und zögernd als solcher anerkannt und aufgegeben wird.

#### *Technik.*

Als Versuchsobjekte dienten junge Kaninchen von etwa 1 kg Gewicht, denen an den Seitenflächen des Rumpfes an enthaarten Stellen mit Tusche Quadrate von 1,5 cm (bei Ultraviolettbestrahlung von 1 cm) Seitenlänge markiert wurden. Auf diese Stellen wurden Mikrowärmbeutel aus Gummihandschuhen gelegt, die

45° C warmes Wasser enthielten und alle 5 min gewechselt wurden bzw. ebensolche Beutel mit Eisstückchen, die mit Heftpflaster befestigt wurden. Für die Versuche mit Ultraviolettrahmen wurden die Felder unter sorgfältiger Abdeckung der Umgebung mit einem Standardmodell der kleinen Hanauer Höhensonnen nach 5 min Anlaufzeit aus 30 cm Abstand bestrahlt.

Bei der jeweils 1. Versuchsserie wurden die Tiere *sofort* nach Anwendung der verschiedenen lange applizierten physikalischen Reize getötet, das Hautstück entnommen und fixiert.

Eine 2. Versuchsserie bestand darin, einen konstant gewählten stärkeren Reiz zu setzen und die Tiere 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Std, 2, 4, 8, 16 und 32 Tage später zu töten, um den Ablauf einer reaktiven Entzündung zu verfolgen und in jedem Falle festzustellen, zu welchem Zeitpunkt oder Zeitpunkten die Gewebereaktion ihr Maximum erreicht hatte.

Bei einer 3. Serie wurden dann gestaffelt abnehmende Reize gesetzt und die Tiere zu der ermittelten Zeit des Entzündungshöhepunktes getötet. Auf diese Weise konnte jeweils der Schwellenwert ermittelt werden, unterhalb dessen der betreffende Reiz nicht mehr zur Bildung fertiger leukocytärer Zellen führt.

Die Hautstücke wurden in sagittaler Richtung geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Bezüglich der Befunde im Bindegewebe der Subcutis und der Begrenzung dieser Schicht wird auf meine erste Arbeit über die chemischen Schädigungen (2) verwiesen. Dort wurden auch die hier besprochenen Umbildungsstufen der Bindegewebsskerne genau beschrieben und abgebildet. Hier sei nur wiederholt, daß die normalen Kerne (A-Formen) eine Chromatinumgruppierung erfahren (B-Formen), dann zu präleukocytären Elementen (C-Formen) werden, die noch zusammenhängende oder schlecht kondensierte Kernmassen oder eine basophile Umrandung haben, bis dann die ersten leukocytären Elemente mit mindestens 2 gut kondensierten und völlig voneinander getrennten Kernen oder Kernmassen erscheinen (D-Formen). Diese Mobilisation des Gewebes wird als „zelliger Abbau“ bezeichnet. Beim Abklingen der Entzündung werden die C- und D-Formen zu basophilen E-Formen, die spindlige Gestalt annehmen können und durch Verbllassen wieder in die Fasergestalt überführt werden (3).

In der Cutis sind schon im normalen funktionellen Zustand (1) Elemente von der Morphologie der B- und C-Formen der Subcutis vorhanden; solange sie rein basophilen Charakter haben, gelten sie hier als A-Formen. Im Beginn der Entzündung werden bei einzelnen Elementen Kerninhalt oder -umgebung mischfarbig oder matt acidophil (B-Formen), dann tritt leuchtend acidophil gefärbtes Protoplasma auf (C-Formen); als Zwischenstufe erscheinen nun einzelne leukocytäre Zellen mit großen, ovalen, dünnwandigen Kernen (Kerninhalt: basophile Körnchen und Fasern auf acidophilem Grund); das Protoplasma enthält stark gefärbte basophile feine Körnchen [„(D)-Formen“]; dann erst werden leukocytäre polymorphe Zellen mit pseudoeosinophil granuliertem Protoplasma angetroffen, die als D-Formen gewertet werden.

*Befunde bei Experimenten mit Wärmebeutel.*

1. *Töten der Tiere sofort nach Beendigung des Wärmereizes.* In der Cutis werden D-Formen schon nach 5 min gefunden. In der — einheitlicher gebauten — Subcutis ist die Kernumwandlung in B- und C-Formen in der Umgebung der Venen und Capillaren am weitesten fortgeschritten. Das Chromatin ist auffallend stark gefärbt und von fasriger Beschaffenheit. Sehr vereinzelte D-Formen werden — fast ausschließlich in der obersten Subcutisschicht — frühestens nach 30 min gefunden.

Bei Fortsetzung des Reizes tritt nun nicht etwa eine Vermehrung der Entzündungszellen ein. Im Gegenteil *verschwinden* die in der Subcutis gebildeten D-Formen allmählich! Dort werden dann E-Formen oder große basophile Gebilde mit je einer dünnwandigen Kernblase oder mit zusammengeballten basophilen Fäserchen beobachtet (Aufbau). Die übrigen Kerne sind verwaschen, die dünnwandigen Kernblasen unvollständig.

In der Cutis trifft man noch nach 6 Std auf einzelne (D)- und D-Formen. Andere leukocytäre Elemente haben eine zusammengeballte Kernmasse. Ferner fallen kleine und mittelgroße runde Kerne auf, die, wenn sie acidophile Substanz um sich differenziert haben, als eine Art Mikrozellen imponieren.

2. *Töten der Tiere zu gestaffelten Zeitpunkten nach 1- und 6stündigen Wärmereizen.* Es ist keine Zunahme der Zahl der D-Formen festzustellen! Qualitativ sind sie am besten nach 6 Std.

3. *Töten der Tiere 6 Std nach verschieden langer Wärmeanwendung.* Dauerte der Wärmereiz 5 min, so finden sich in der Cutis nur einzelne (D)-Formen; nach 10 min Wärmeanwendung auch typische D-Formen. *In diesen Fällen befinden sich in der Subcutis in der obersten Schicht nur B- und C-Formen, in der tiefen Subcutis nur B-Formen!* Hatte aber die Wärmeanwendung 15—60 min betragen, so werden D-Formen auch in der Subcutis gefunden! Die Grundsubstanz zeigt nicht mehr das relativ wenig differenzierte Fasergewebe, sondern allenthalben bezirksweise färberische und morphologische Differenzierungen. Vielfach erinnern diese Formen an jene Elemente, die ich als *zwischen* den Bindegewebskernen auftretende Vorstufen *neuer* Zellen beschrieben und gezeichnet habe (2). — Noch längere Wärmereize führen zu einem Abnehmen und Verschwinden der D-Formen in der Subcutis.

*Befunde bei Experimenten mit Eisbeuteln.*

1. *Töten der Tiere sofort nach Beendigung des Kälttereizes.* Obwohl unmittelbare Vorstufen leukocytärer Zellen sowohl in der Cutis als auch in der oberen Schicht der Subcutis schon nach 30 min beobachtet werden, sind fertige D-Formen frühestens nach  $1\frac{3}{4}$  bzw. 2 Std gebildet worden.

Ihre Kerne sind unscharf, das Protoplasma ist basophil oder matt acidophil mit wenig ausgeprägten Granulationen.

Nach 6 Std ist die Zahl der leukocytären Zellen gering, ihre Morphologie wie beschrieben. Außerhalb des Applikationsgebietes nehmen die Gewebereaktionen ab. Es kommt also zu den beobachteten Zeitpunkten nicht etwa zu einer verstärkten perifokalen Reaktion!

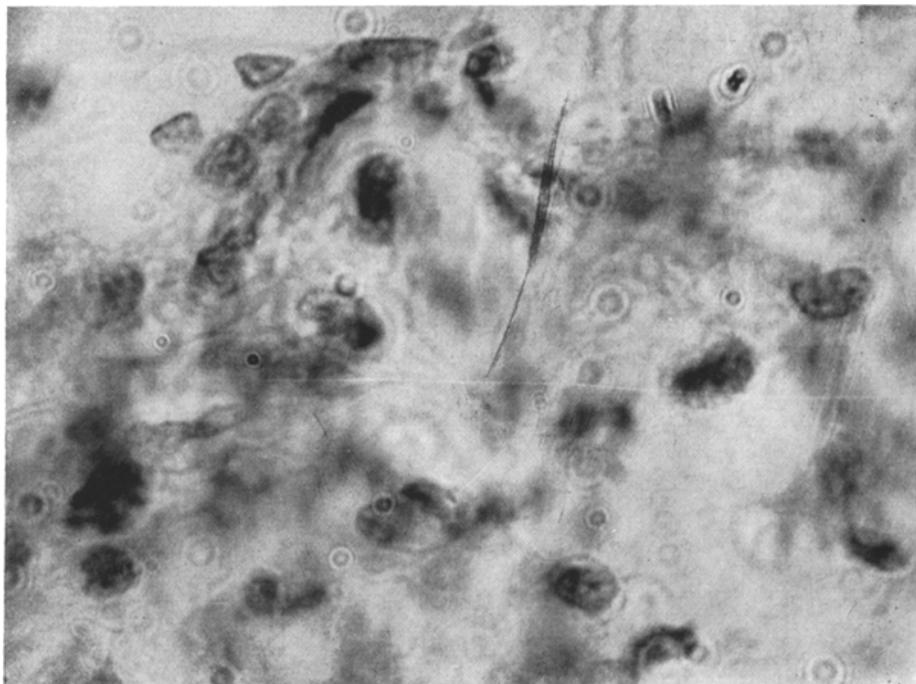


Abb. 1. Subcutanes Bindegewebe eines Kaninchens 6 Std nach 4 min langer Eisbeutelapplikation. Die Bindegewebsskerne sind zur Größe leukocytärer Rundzellen angeschwollen und weisen (im Ruhezustand nicht vorhandenes!) leuchtendes, teilweise schon eosinophil granuliertes Protoplasma auf. Das Chromatin ist fasrig und in gemeinsamer Masse oder an verschiedenen Punkten locker verballt, so daß die späteren leukocytären Kerne oftmals bereits angedeutet sind. Die kollagenen Fasern zeigen in vielen Abschnitten Differenzierung in fasrig basophile oder zart acidophile Substanz und dokumentieren dadurch ihren potentiellen Zellwert („Schlummerzellen“). Hätte die Eisbeutelapplikation auch nur 1 min länger gedauert, so wären außer den hier gefundenen unfertigen Elementen auch vereinzelte fertige polynukleäre leukocytäre Zellen gebildet worden! Obj. 90, Immersion, Okular 10, Leica.

*2. Töten der Tiere zu gestaffelten Zeitpunkten nach 1- und 6stündigen Kälttereizen.* Nach 1 Std sind in der Cutis immer, in der Subcutis meistens einige D-Formen gebildet. Dann nimmt die Entzündung zu und ist nach 6 Std am stärksten. Ausnahmsweise war einmal (von 2 Versuchen) nach 6stündiger Kältewirkung eine ziemlich starke Entzündung mit Beteiligung der Grundsubstanz eingetreten. Die Morphologie der D-

Formen war auch in diesen Versuchen durch unscharfe Kerne gekennzeichnet.

3. *Töten der Tiere 6 Std nach verschiedenen langen Kälteanwendungen.* Hatte der Eisbeutel mindestens 5 min auf der Haut gelegen, so sind sowohl in der Cutis als auch in der Subcutis D-Formen gebildet. *War der Kälterezis aber nur 4 min zur Anwendung gekommen (3 Versuche), so finden sich nirgends leukocytäre Zellen, wohl aber regelmäßig B- und C-Formen [in der Cutis auch (D)-Formen].* Die Grundsubstanz weist die beschriebenen Differenzierungen in reichem Maße auf. — Nach noch längerer Eisbeutelanwendung ist die Zahl der vorhandenen D-Formen zunehmend größer.

*Befunde bei Experimenten mit Ultraviolettbestrahlungen.*

1. *Töten der Tiere sofort nach Beendigung der Bestrahlung.* In einem von zwei Versuchen fanden sich schon nach Bestrahlung von 1 min in der Cutis und der oberen Schicht der Subcutis leukocytäre Zellen. Dieser Strahlenreiz wirkt also ebenso schnell auf die Gewebsumbildung, wie dies an 11 von 53 chemischen Substanzen nach subcutaner Einspritzung beobachtet wurde (2). Das Protoplasma dieser D-Formen ist in der Subcutis hell acidophil und enthält matt pseudoeosinophil gefärbte Granula. Die Kerne sind unscharf und teilweise sehr dünnwandig.

Die Zahl der Zellen vermehrt sich mit verlängerter Bestrahlung (bis 60 min) langsam in der Cutis, in der Subcutis dagegen nur unbedeutend [Stillstandphase (2)!]. Das Protoplasma der leukocytären Zellen enthält hier oft fein verteilten basophilen Staub.

2. *Töten der Tiere zu gestaffelten Zeitpunkten nach 10 min langer Bestrahlung.* Nach 1 und 6 Std finden sich nur wenige leukocytäre Zellen. Die Grundsubstanz der Subcutis enthält auffallend viele matte basophile Elemente, in der Cutis sieht man stark gefärbte basophile Kugeln mittlerer bis kleinerer Größe. Nach 24 Std hat die Entzündung ihren Höhepunkt erreicht. Die Kerne der *Epidermis* sind matt, einige zeigen Umwandlung zu verschwommenen leukocytoiden Zellen (7)! In der Cutis ist Blutaustritt erfolgt. Die Grundsubstanz der Subcutis zeigt reichliche präcelluläre Differenzierung, hat aber nur in bescheidenem Maße fertige D-Formen hervorgebracht. — Nach 48 Std wird reichlich Blut, D- und E-Formen (beginnender Aufbau!) gefunden, nach 4 Tagen nur noch Blut und Aufbau. Nach 32 Tagen sind (im Gegensatz zu den Versuchen mit Wärme- und Eisbeuteln) noch nicht alle Kerne in den Zustand von A-Formen zurückgekehrt, in einem Fall fanden sich auch vereinzelte Erythrocyten im Gewebe.

3. *Töten der Tiere 24 Std nach verschiedenen langer Bestrahlung.* Hatte die Exposition der Haut 40 und 45 sec betragen, waren in der Cutis und Subcutis nur leukocytäre Vorstufen zu beobachten. Nach

Bestrahlungen von 1 min waren in allen Versuchen in beiden Schichten neben den genannten auch leukocytäre Zellen anzutreffen.

#### *Ergebnisse.*

Unter Wärme- und Eisbeutelapplikationen kommt es zu einer leichten Entzündung, die sich aber bei Fortdauer der Applikationen zurückbildet.

Die Zeitspanne, die bis zur Bildung der ersten leukocytären Zellen in der Subcutis vergeht [„Schockphase“ (2)], beträgt für Wärme 30, für Eisbeutel 120 und für Ultraviolett 1 min.

Die entzündlichen Reaktionen sind bei den zuerst genannten Reizen nach 6 Std, bei Ultraviolettbestrahlungen 24 Std nach der Applikation am stärksten.

Unterschreitet die Anwendung des Wärmebeutels die Zeit von 15 min, die des Eisbeutels 5 min, die der ultravioletten Strahlen (bei verwandter Technik) 60 sec, so werden auch zu den Zeitpunkten maximaler Entzündung keine leukocytären Zellen mehr gebildet, wohl aber, und zwar ausschließlich und regelmäßig ihre Vorstufen.

*Damit ist die experimentell niemals belegte, nur auf Grund morphologischer Kriterien akzeptierte Deutung der letztgenannten als „eingewanderte, zerfallene Leukocyten“ erneut widerlegt.*

#### *Literatur.*

BUSSE GRAWITZ: (1) Experimentelle Grundlagen zu einer modernen Pathologie. Basel: Benno Schwabe 1946. — (2) Virchows Arch. **321**, 62 (1951). — (3) Virchows Arch. **322**, 381 (1952). — (4) Semana Med. **101**, 359 (1952). — (5) Dtsch. med. Wschr. **77**, 1498, (1952). — (6) Schweiz. med. Wschr. **1945**, 419. — (7) Graefes Arch. **152**, 312 (1951).

Prof. Dr. P. BUSSE GRAWITZ, Avenida 24 de Septiembre 1091,  
Córdoba (Argentinien).