

Aus d. mediz. Klinik der kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
(Direktor Dr. N. v. JANCsó o. ö. Prof.)

Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.

(Versuche mit Human-Stamm und Tusche-Speicherung.)

Von Privatdozent Dr. R. von ENGEL.

Auf dem Gebiete der pathologischen Forschung des letzten Vierteljahrhunderts gibt es wenig Gedanken von so unübersehbar weittragender Wirkung, wie die genaue, teils morphologische, teils biologische Umschreibung des retikuloendothelialen Apparates von ASCHOFF, MAC NEE, und LANDAU. Wenn man die lange Reihe der experimentellen Forschungsergebnisse überblickt, die sich den grundlegenden Arbeiten ASCHOFF's anschlossen, dann kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, dass unser ganzes pathologisches Wissen, insbesondere in Bezug auf Infektion, Immunität und Pharmakodynamik, eine tiefgreifende Umstellung im Sinne der Funktion des retikuloendothelialen Apparates (RE.) mitmachte und noch mitmacht.

Die physiologische Funktion des RE. lässt sich umfassend mit einer „Phagozytose“ bezeichnen, die alle Stoffe betrifft, die dem Blute, sei es in korpuskulärer, sei es in chemischer Hinsicht, fremd sind. Es ist zwar jede Zelle des menschlichen Organismus imstande — zu mindest unter pathologischen Verhältnissen — zu phagozytieren. Diese Fähigkeit der Elemente des RE. ist aber auch schon unter physiologischen Umständen sehr ausgeprägt; wird nun der Organismus von irgend einer allgemeinen Infektion betroffen, so tritt diese Funktion auf den Reiz der Allgemein-Infektion — wie dies in zahlreichen Versuchen gezeigt werden konnte — in erhöhtem Masse zu Tage und bildet einen wesentlichen Komponenten der Abwehrkräfte des Organismus.

Der grösste Teil der diesbezüglichen Untersuchungen befasst sich mit akuten Allgemein-Infektionen. Grundlegend auf diesem

Gebiete sind die Versuche LOUROS' und seiner Mitarbeiter über die RE.-iale Reaktion der Streptokokken-Sepsis. LOUROS beschreibt typische Veränderungen des RE. bei den Tieren (weisse Mäuse), die diese Infektion überlebten. Als erste Anzeichen der zellulären Aktivität zeigt sich eine dunklere Färbung der Zellelemente, später deren Hypertrophie, dann in zeitlicher Reihenfolge deren Hyperplasie. Als höchster Grad der Reaktion treten zirkumskripte Herde auf. Schwerere, tödlich verlaufende Infektionen zeigen teils einen so raschen Verlauf, dass zu der Entwicklung der Gewebsreaktionen nicht genügend Zeit vorhanden ist (Areaktivität), teils führen sie nach Ablauf der anfänglichen Reaktionen zur Entstehung nekrobiotischer Vorgänge in den Herden und durch Erschöpfung des RE. zum Tode. Die Abwehrreaktion des RE. manifestiert sich histologisch ebenso abschnittsweise — allerdings in bedeutend geringerer Intensität und mit langsamerem Ablauf — wie der Vorgang der normalen Regeneration. Bei seinen Versuchen trachtete LOUROS unter Zuhilfenahme zahlreicher physikalischen und chemischen Faktoren den Verlauf der RE.-Reaktion mit mehr-weniger Erfolg zu beeinflussen.

Bei Durchsicht der Literatur, über die Vorgänge im RE. in Bezug auf Infektion und Immunität muss es auffallen, wie wenig das Verhalten dieses Systems bei der tuberkulösen Infektion des Organismus Gegenstand der Forschung bildete. Darüber, dass sowohl die fixen Gewebelemente als auch die im Kreislauf zirkulierenden Wanderzellen des RE. bei dem Zustandekommen der Gewebeveränderungen bei der Tuberkulose eine wichtige Rolle spielen, herrschte schon lange vor den grundlegenden Arbeiten ASCHOFF's kein Zweifel. Schon BAUMGARTEN ist der Ansicht, dass die Gewebeelemente des Tuberkulums von fixen Zellen, von Fibroblasten und Endothelzellen abstammen. Zur selben Zeit war die Entstehung der epitheloiden sowie der Riesenzellen der miliaren Tuberkel der Leber aus Kupfferschen Zellen ebenfalls bekannt. Allgemein bekannt — wenn auch nicht allgemein angenommen — ist die Auffassung LUBARSCH' über die Histogenese der Riesenzellen. L. nimmt an, dass im kompakten Endothelkeim die Lumenbildung unterbleibt und dass durch das Verschmelzen der Zellgrenzen sich die Riesenzelle mit der für sie charakteristischen Kernanordnung entwickelt. L. denkt also bei der Entstehung der Langhans'schen Riesenzellen an eine abortive Neubildung von Kapillaren. Auf die grosse Bedeutung

der Wanderzellen bei diesen Vorgängen wurde durch die grundlegenden Arbeiten MALLORY's und, von ungarischer Seite, durch die Untersuchungen v. BUDAY's über experimentelle Nierentuberkulose hingewiesen. Einer der bahnbrechenden Forscher auf dem Gebiete der Vitalfärbung, GOLDMANN, untersuchte auch die Histogenese des Tuberkulums mit diesen Verfahren und gelangte zu dem Ergebnis, dass mit Ausnahme der lymphoiden Zellen jedes der Zellelemente des Tuberkulums imstande ist Farbstoffkörnchen zu phagozytieren (in diesem Falle Pyrrholblau) und dass die Tuberkelbazillen ausschliesslich von den farbstoffhaltigen Zellen aufgenommen werden. Diese Untersuchungen GOLDMANN's zeigten ferner, dass die Pyrrholzellen, von denen er — irrtümlicher Weise — annahm, dass sie grösstenteils von Fibroblasten abstammen, imstande sind sehr lebhaft zu wandern und aus der Bauchhöhle bzw. dem lockeren Bindegewebe des Omentums auf dem Lymphwege leicht in die Lunge, die Leber oder die Milz gelangen können. Nach der Infektion der Bauchhöhle mit Hühnertuberkulose führten diese Zellen auf diesem Wege die phagozytierten Tuberkelbazillen mit sich, sie sind daher als eigentliche Vermittler der Metastasenbildung anzusehen. Diese aufsehenerregenden Ergebnisse GOLDMANN's wurden jedoch von KUCZYNSKI und SEIFFERT widerlegt. Ferner geht aus den Versuchen OCCHINO's hervor, dass die Fortpflanzung der Infektion mit Hühnertuberkulose unabhängig von den Wanderzellen vorsich geht und direkt durch das Hineingelangen von Tuberkelbazillen in die Lymphknoten und auf dem Wege der Lymphgefässe in die Blutbahn zustande kommt.

Zahlreiche Forscher befassten sich mit der Rolle des RE. bei der Immunität bzw. Anaphylaxie gegen Tuberkulose. Meist wurde versucht, die Tuberkulin-Empfindlichkeit des infizierten Organismus durch eine funktionelle Belastung des RE. zu beeinflussen. Eine genauere Beschreibung dieser Versuche würde den Rahmen dieser Mitteilung überschreiten, die Ergebnisse waren nicht einheitlich. Einige Autoren (MINAMI, SATA) waren imstande die Tuberkulin-Empfindlichkeit mittels der Farbstoff- und Metallsalz-Blockade abzuschwächen, andere wieder, so z. B. PAGEL fanden diese auf diesem Wege unbeeinflussbar. PAGEL versuchte die Uferzellen des RE. mittels protrahierter intravenöser Tusche-Behandlung und Milzexstirpation zu lähmen, konnte aber in keinem Falle einen Einfluss auf den Tuberkulin-Shock, weder was dessen

Auftreten noch Verlauf noch Intensität anlangt, beobachten. Bei der histologischen Verarbeitung seines Materials konnte er die Beobachtung machen, dass bei den protrahierten Versuchen die Uferzellen des RE. nach einer gewissen Zeit von den aufgenommenen Farbstoffkörnchen befreit werden, da diese allmählich in die Zellelemente der tuberkulösen Herde hinüberwandern. Einen genaueren Bericht über seine histologischen Befunde konnte ich — obzwar in einer vorläufigen Mitteilung darauf hingewiesen wird — in der mir zugänglichen Literatur nicht finden.

Über das Verhältnis der Anthrakose zur Lungentuberkulose brachten die experimentellen Untersuchungen WEDEKIND's interessante Ergebnisse. W. ging von der Erfahrungstatsache aus, dass die Lungenanthrakose, im Gegensatz zu anderen Pneumonokoniosen, die Lunge gegen tuberkulöse Infektionen zu schützen scheint und versuchte die experimentelle Tuberkulose des Kaninchens durch eine Kohlenstaubemulsion zu beeinflussen. Diese Emulsion — über deren Herstellung nähere Daten fehlen — wird den intravenös infizierten Versuchstieren unmittelbar vor und nach der Infektion intravenös verabreicht. Es gelang auf diese Weise den Verlauf der Erkrankung sehr günstig zu gestalten. Die so behandelten Tiere magerten nicht so stark ab wie die Kontrolltiere und auch die tuberkulösen Veränderungen in den Lungen waren bedeutend weniger schwer. W. versuchte diese auffallende Erscheinung mit Hilfe histologischer Untersuchungen zu erklären. Er beobachtete, dass die Kohlenkörnchen in grosser Menge in den Randpartien der Lungentuberkel aufgespeichert werden, gleichzeitig werden die Tuberkel durch eine reichliche reaktive Leukozyten-Zone umgeben. Dieses Bild war auch bei Tuberkel mit beginnender Verkäsung anzutreffen. Bei Weiterschreiten des Prozesses füllte sich der Tuberkel mit grossen Zellen, die mit Kohlekörnchen angefüllt waren. W. erklärt sich diesen Vorgang damit, dass der auf den RE. ausgeübte Reiz dessen Abwehrfunktion und in erster Linie die Phagozytose des Endothels der Lungenkapillaren erhöht und somit das sonst bloss schwach phagozytierende Lungengewebe zu verstärkter Abwehrfunktion anspornt.

In einer späteren Mitteilung berichtet WEDEKIND über weitere Erfolge mit seinem Präparat u. zw. wurde dieses nicht bloss unmittelbar vor oder nach der Infektion, sondern auch bei vollständig entwickelter experimenteller Tuberkulose erfolgreich ange-

wendet. Eine grössere Anzahl von Kaninchen wurden auf einmal intravenös infiziert, dann der erste spontane Tod abgewartet und hierauf begann die Behandlung eines Teiles der Tiere mit dem Kohlepräparat. Auch bei dieser Versuchsreihe war ein bedeutender Unterschied in Bezug auf die Lebensdauer und die pathologisch anatomischen Veränderungen zwischen behandelten und unbehandelten Tieren zu verzeichnen. Nach diesen Versuchen behandelte W. auch Menschen mit seinem Präparat und berichtet über Erfolge, sowohl was das subjektive Befinden als auch den objektiven Befund seiner Kranken anlangt.

Ein italienischer Autor E. TRIZZINO ging von der Annahme aus, dass die auffallend häufige Beteiligung des Lungengewebes an tuberkulösen Prozessen mit Vorgängen im RE. zusammenhänge und stellte Versuche mit intracardialen Injektionen von abgetöteten Tuberkelbazillen bei Kaninchen und Ratten an, wobei gleichzeitig der RE. blockiert wurde. Die Rolle der Blockade spielten bei diesen Versuchen: Tusche, Eisenzucker bzw. Trypanblau. Während sich bei den unbehandelten Tieren zahlreiche peribronchiale käsige Herde entwickelten und in der Leber eine ausgebreitete lymphozytäre Infiltration zu finden war, waren die Veränderungen bei den blockierten Tieren sowohl an Ausbreitung als auch an Intensität bedeutend geringer. Die Wirkung der Behandlung ist — vielleicht wegen der geringen Menge des angewendeten Mittels — eher als Reiz, als Funktionssteigerung bei rascher Vernichtung der eingeführten Bazillen aufzufassen, eine Lähmung des Systems kam nicht zustande.

Obwohl die Fragen, die die Arbeiten KARZAG's und seiner Mitarbeiter (STERNBERG, VÁNDORFY, HAJÓS, PAUNTZ, BARÓK) berühren, nicht mit dem eigentlichen Thema meiner Untersuchungen in engen Zusammenhang stehen, sollen sie hier nicht unerwähnt bleiben. K. und seine Mitarbeiter befassten sich bekanntlich mit der Elektrotropie der Gewebe; bei diesen Versuchen zeigten sie, dass die nekrotischen Teile des Tuberkels die in den Organismus gelangten farblosen Karbinole elektiv speichern, die Zellelemente des Tuberkels, die epitheloiden Zellen, zeigen ein ähnliches Verhalten, so dass nur die hämatogenen Elemente des Tuberkels, in erster Linie die Lymphozyten, infolge ihrer starken Elektronegativität Farbstoffe nicht aufnehmen. Dieses Versuchsergebnis steht im Gegensatz zu der allgemein anerkannten Auffassung von WITT,

WELLS und COOPER, wonach der Tuberkel, wegen seiner gefässlosen Konstruktion und schlechten Blutversorgung, bloss zur Aufnahme krystalloider Stoffe (Lösungen) geeignet ist. Auf Grund ihrer Ergebnisse versuchten KARCZAG u. s. M. die tuberkulöse Infektion durch verschiedene elektrope Farbstoffe zu beeinflussen z. B. Wasserblau, Fuchsin S, Lichtgrün.

Kurz sei hier auch noch auf die Untersuchungen von WIGAND und HEITZ hingewiesen, die mit der Oleokoniol-Methode von SAXL und DONATH an tuberkulösen Kranken Funktionsprüfungen anstellten u. zw. mit dem Ergebnis, dass der RE. bei akuten tuberkulösen Prozessen die in das Blut gebrachten mikroskopischen Öltröpfchen schlecht absorbierte, in chronischen Fällen hingegen diese Absorption rasch und prompt vorsich ging.

*

Ich hatte ursprünglich die Absicht, durch weitgreifendere Versuchsreihen der Lösung der Frage näher zu kommen, inwieweit die experimentelle Tuberkulose des Kaninchens durch Reizung bzw. durch die Blockade des RE. zu beeinflussen sei. Mehrere s. Z. ausgeführten Versuche blieben aus äusseren Gründen unverwendet, einige histologischen Befunde jedoch erweckten durch ihre Besonderheit unsere Aufmerksamkeit, so dass ich jetzt zwecks Erforschung weiterer Einzelheiten in dieser Richtung meine Untersuchungen fortsetzte. Wir stellten uns folgende Fragen:

1. Wie reagiert der RE. des Kaninchens, wenn das Versuchstier nach erfolgter Tusche-Behandlung mit Tuberkulose infiziert wird?
2. Inwiefern nehmen die Elemente des RE. an dem histologischen Aufbau des Tuberkels teil?
3. Wie verhält sich das tuberkulöse Gewebe gegen in den Organismus gebrachte re.-iotrope Stoffe?
4. Ist der Verlauf und das histologische Bild der experimentellen Tuberkulose des Kaninchens durch irgend einen vitalen Farbstoff zu beeinflussen?

*

Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir zur Beeinflussung des RE. chinesische Tusche (Pelikan-Tusche No. 541, Burri) in fünffacher Verdünnung, wovon als einmalige Dosis 1 cm³ — auf die konzentrierte Suspension berechnet — intravenös verabreicht wurde. Tusche ist bekanntlich einer jener re.-iotropen Stoffe, die lange Zeit hindurch in grossen Dosen verabreicht werden können,

ohne bei den Versuchstieren Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Bei den langsam verlaufenden tuberkulösen Infektionen war dies allenfalls zu beachten. Die Verwendung der Tusche war auch noch deshalb von Vorteil, weil es sich uns bei unseren Versuchen vor allem um die histologischen Bilder handelte und die Tusche bekanntlich zu den am leichtesten fixierbaren und nachweisbaren elektronegativen Stoffen gehört.

Zu den Versuchen wurden womöglich 6—8 Monate alte Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 1500 g verwendet. Zur Infektion wurde die Kartoffelkultur eines aus dem Sputum einer fibrokavernösen Phthise gezüchteten humanen Stammes benützt, dessen Virulenz verhältnismässig gering war: ein Meerschweinchen wurde durch 1 mg in 3—3½ Monaten getötet. Von der Bazillenemulsion wurde den Versuchstieren eine je einem mg Tuberkelbazillen entsprechende Menge in die Ohrvene injiziert.

Die Versuche wurden in drei Gruppen geteilt: Die Tiere der *ersten Gruppe* (10 Kaninchen) erhielten 12 Tage hindurch jeden zweiten Tag je 1 cm³ Tusche intravenös. Nach den Erfahrungen unserer Vorversuche genügt diese Menge um bei den Tieren in der Leber, der Milz und dem Knochenmark eine tiefschwarze Verfärbung hervorzurufen. Die Elemente des RE. zeigen eine histologisch nachweisbare starke Phagozytose, stellenweise sogar Hypertrophie und Hyperplasie, an den Lungen jedoch ist ausser einem rauchartigen grauen Farbenton mit freiem Auge keinerlei Veränderung wahrnehmbar. Auch mikroskopisch sind perivaskulär und peribronchial bloss vereinzelt mit Tusche beladene Wanderzellen zu sehen, während die Wände der Alveolen fast ganz frei von diesen sind. In den Epithelzellen der Alveolen und im Endothel der Alveolenwand waren keine Tuschekörnchen zu finden.

Den so vorbehandelten Tieren wurde nach der Infektion zwei Wochen hindurch jeden zweiten Tag, später wöchentlich zweimal Tusche injiziert. Die Tiere wurden 6, 24, 48 Stunden bzw. 7, 14, 21, 28, 42 Tage nach der Injektion durch Nackenschlag getötet. Zu der ersten Versuchsgruppe gehören noch drei Kontrolltiere, die nach 7, 21 und 35 Tagen untersucht wurden.

Die drei Tiere der *zweiten Gruppe* wurden ohne Vorbehandlung auf dieselbe Weise infiziert, wie die Tiere der ersten Gruppe. Der tuberkulöse Prozess entwickelte sich unbeeinflusst 3, 4 und 6

Wochen hindurch, hierauf erhielten die Tiere eine Woche lang täglich 1 cm³ Tusche und wurden dann getötet.

Bei zwei Tieren der *dritten Gruppe* wurde die Wirkung der gleichzeitigen Injektion von Tusche sowie der Tuberkelbazillenemulsion untersucht. Bei drei Tieren wurden die am meisten charakteristischen Veränderungen der ersten Gruppe (6 Stunden, 21 Tage, 42 Tage p. inj.) nachgeprüft, bei einem Tiere endlich wurde die Verteilung der Tusche nach Verabreichung einer einmaligen grossen Tuschemenge bei einem 4 Wochen alten entwickelten tuberkulösen Prozess untersucht.

Wir versuchten vom RE. eines jeden Tieres ein vollständiges histologisches Bild zu erhalten. Ich glaube, dass es im Sinne der besseren Übersicht vorteilhafter ist, hier nicht den Befund jedes Tieres der Reihe nach aufzuzählen, sondern die Entwicklung der verschiedenen histologischen Veränderungen nach Organen gruppiert in zeitlicher Aufeinanderfolge anzuführen.

Gruppe I.

Im Mittelpunkt unserer Untersuchungen standen die histologischen Veränderungen der Lungen. Die Lunge ist eigentlich kein re.-iales Organ, das Alveolarepithel und das Endothel der Kapillaren sind zwar imstande zu phagozytieren, nicht aber die im Kreislauf zirkulierenden elektronegativen Kolloide zu absorbieren. Eine Sonderstellung nimmt die Lunge dadurch ein, dass ihr Kapillarsystem zwischen das venöse und das arterielle System eingeschaltet ist und somit die Rolle eines ständigen Filters spielt. Es ist eine alte Tatsache, dass sich die Reaktion des RE. nicht aus dem Untersuchungsergebnis des kapillären oder venösen Blutes beurteilen lässt, denn das Blut jener Organe, die die grösste Masse des RE. verkörpern (Leber, Milz, Knochenmark) gelangt auch erst nach der Filterung durch die Lungenkapillaren in den Kreislauf. Das richtige Bild der Reaktion des RE. ist daher von dem Untersuchungsergebnis der Lungen zu erwarten.

Dies ist besonders bei den kurze Zeit nach erfolgter Infektion untersuchten Tieren zu sehen. Bei einem vorbehandelten Kaninchen zeigt die Lunge 6 Stunden nach der Infektion ein eigenartiges Bild: Mit der kleinen Vergrösserung sieht das Präparat aus, wie wenn das ganze Kapillarsystem mit einem Farbstoff gefüllt wäre. Das Kapillarnetz der Alveolarwände, die Gefässe des peribronchialen

und perivaskulären Gewebes und die Lymphspalten sind vollständig und gleichmässig von mit Tusche beladenen Wanderzellen erfüllt. Das Bild zeigt überall gleichmässige Intensität, die Lungen sind von den Histozyten gleichmässig überschwemmt, diese erscheinen bloss stellenweise — in einer erweiterten Alveolarwand oder perivaskulär — in Gruppen. Auch die Tuberkelbazillen sind in den Lungen gleichmässig verteilt, zum grössten Teile sind sie in den Alveolarwänden zu finden, in geringerer Zahl im peribronchialen und perivaskulären Gewebe. Die Stelle ihres Anhaftens zeigt bloss insofern eine Herdreaktion mässigen Grades, dass die Zellen der Nachbargewebe gedunsen und intensiver gefärbt erscheinen. Die Reaktion betrifft also bloss die fixen Zellen, die Wanderzellen zeigen trotz der grossen Menge, mit der sie die Lungen überschwemmen, noch keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der Reaktion des Lungengewebes. Dem entsprechend sind auch phagozytierte Tuberkelbazillen kaum zu finden, auch diese sind eher in den Zellen der fixen Gewebe anzutreffen. Der grösste Teil der mit Tusche beladenen, die Kapillaren anfüllenden Histozyten zeigt keinerlei degenerativē Anzeichen, ihre Kerne sind gut färbbar, die Zellgrenzen normal, ihre vergrösserte Protoplasmamasse ist von dichtgedrängten, gleichmässig-verteilten Tuschekörnchen erfüllt. Verstreut sind aber auch genügend viel in Zerfall begriffene Histozyten zu sehen, die ausser an ihren verschwommenen Zellgrenzen auch daran leicht erkennbar sind, dass die Tuschekörnchen nicht gleichmässig, sondern mehr zerstreut verteilt sind. Diese zerfallenden Zellen lagern sich nicht um die in den Lungen haftenden Tuberkelbazillen, es fehlen uns daher Anhaltspunkte dafür, den degenerativen Zellzerfall auf eine direkte Giftwirkung der Tuberkelbazillen zurückzuführen, doch ist es wahrscheinlicher, dass wir es hier mit der resorbierenden Wirkung des Lungenparenchyms zu tun haben, wie sie von ASCHOFF, SIEGMUND und OELLER beschrieben wurde.

Das histologische Bild der Lungen zeigt noch eine auffallende Erscheinung: An vielen Stellen sind zahlreiche Kapillaren zu finden, die von homogenen Tuschemassen ohne Körnelung angefüllt sind. Diese Kapillaren sind stark erweitert, ihr Lumen ist mit Tusche prall gefüllt, die Tuschemassen dringen oft durch die Verzweigungen in die anastomosierenden Nachbarkapillaren, wodurch nicht selten korallartige Tusche-Embolien entstehen. Bei der systematischen

Untersuchung zahlreicher Emboli in Schnitten von 2—3 μ Dicke konnte zweifellos festgestellt werden, dass diese eigenartigen Gebilde nicht von einem Phagozytenkonglomerat gebildet werden, denn in den Emboli sind weder Zellen noch Zellbestandteile zu erkennen. Die Tusche-Körnchen sind auch nicht einzeln darstellbar, wenn sie sich jedoch innerhalb der Phagozyten befänden, dann müsste ihre Isolierung auch bei noch so massenhafter Speicherung in dünnen Schnitten gelingen. Die Bildung eines Niederschlages der in den Blutkreislauf gelangten re.ialen Stoffe in den Kapillaren ist eine bekannte und im Einzelnen erforschte Erscheinung des Blockierungsversuches. Wir selbst konnten sie oft bei Versuchstieren beobachten, die unmittelbar nach einer intravenösen Injektion von Trypan- oder Pyrrholblau unter Shockerscheinungen verendet waren. Durch ähnliche histologische Bilder, die durch die humorale Präzipitation von Arsenobenzolpräparaten zustande kamen, gelangte N. v. JANCSÓ jun. zu einer einleuchtenden Erklärung des Salvarsanshocks. JANCSÓ konnte gleichzeitig auch zeigen, dass zwischen der Embolus-Bildung und der re.ialen Salvarsan-Speicherung ein bestimmter morphologischer Zusammenhang bestehe: je rascher und intensiver die Salvarsanspeicherung in den Uferzellen ist, desto grösser die Fähigkeit des betreffenden Präparates Emboli zu bilden.

Die von uns beobachtete Entstehung der Tusche-Emboli lässt sich weder mit der Entstehung der Emboli nach Injektionen von elektronegativen Farbstoffen noch mit jener nach der Verwendung von Arsenobenzolpräparaten in Zusammenhang bringen, u. zw. deshalb nicht, weil diese Tusche-Emboli nicht nach der Injektion von Tusche, sondern nach der Einverleibung der pathogenen Tuberkelbazillenemulsion in die Blutbahn entstehen. Die Injektion der Tuberkelbazillenemulsion wurde 24—48 Stunden nach der letzten Tusche-Injektion vorgenommen, also zu einer Zeit, da das zirkulierende Blut keine freien Tusche-Körnchen mehr enthalten kann (höchstens in ganz geringen Mengen in Bluthistiozyten phagozytiert). Zu dieser Zeit ist die Tusche sozusagen quantitativ in den Uferzellen des RE., hauptsächlich in der Leber, der Milz und im Knochenmark, gespeichert. Da nun nach dem oben gesagten kein Zweifel darüber herrschen kann, dass die Emboli nicht aus Zellen bestehen, muss angenommen werden, dass auf den Reiz der Injektion der Bazillenemulsion ein Teil der im RE. schon vorher gespeicherten Tusche wieder in die freie Zirkulation gelangt.

Dieser Vorgang könnte auf zweierlei Arten zustandekommen: Entweder zerfällt ein Teil der Phagozyten schon in den re.-ialen Organen und die so wieder frei werdenden Tusche-Körnchen entgehen der neuerlichen Absorption und werden durch den Kreislauf weiterbefördert, oder aber die in den Lungen-Kapillaren in grosser Zahl haften bleibenden tuschehältigen Wanderzellen fallen in grossen Mengen der schon erwähnten verdauenden Wirkung des Lungenparenchyms zum Opfer, die frei werdenden Tusche-Körnchen konglomerieren und bilden einen Embolus. Für beide Möglichkeiten lassen sich histologische Anzeichen finden. Sowohl in den Geweben des RE. als auch in den Lungenkapillaren sind ziemlich zahlreiche teils zugrunde gegangene, teils in Zerfall begriffene Phagozyten mit schlechter Kernfärbung zu sehen.

Dass die Entstehung der Emboli für die Lebensdauer der infizierten Tiere von nicht geringer Bedeutung ist, zeigt der Umstand, dass bei unseren Versuchen von den vorbehandelten Tieren mehrere wenige Stunden nach der Infektion verendeten, während bei den Kontrolltieren bei Verwendung derselben Bazillenmenge ein derartiger Shock-Tod nie zu sehen war. Die Folgen der durch die Emboli verursachten Zirkulationsstörung zeigen sich auch im histologischen Bilde: in der Umgebung der Emboli, in der Wand der Alveolen und auch in deren Lumen, gelegentlich auch in den Lymphspalten des peribronchialen Gewebes sind Blutungen zu finden.

Bei den 24 Stunden nach erfolgter Infektion getöteten Tieren erhält man ein wesentlich verändertes histologisches Bild. Während nach 6 Stunden — wie oben beschrieben — das ganze Kapillarnetz der Lungen von tuschehältigen Histozyten gleichmässig erfüllt erscheint, ist diese Gleichmässigkeit nach 24 Stunden nicht mehr anzutreffen. In den Lungen sind zwar noch in grosser Zahl mit Tusche beladene Zellen zu finden, diese zeigen jedoch das Bestreben sich in kleinere Herde zu sammeln, wobei sie das Kapillarnetz einiger benachbarter Alveolen ausfüllen, bzw. die Alveolenwände oder das interstitielle Gewebe in der Umgebung kleinerer Bronchien und Blutgefässe erweitern. In diesen Gebieten sind mit der Ziehl-Neelsen'schen Färbemethode reichlich Tuberkelbazillen zu finden, die fast ausnahmslos zwischen Tusche-Zellen liegen und zum grössten Teil zwischen den Tuschekörnchen phagozytiert wurden. In den Wänden der von Histozyten frei gebliebenen Alveolengruppen sind weder Bazillen noch eine auffallendere Gewebsreaktion

nachzuweisen. Ein Teil der tuschehaltigen Zellen befindet sich im Zerfall, besonders häufig betrifft dies jene Zellen, welche sich in unmittelbarer Umgebung der Tuberkelbazillen befinden, oder Zellen, welche Bazillen phagozytierten. Die Bildung von Tusche-Embolien ist nirgends anzutreffen. In einem oder dem anderen Ast der Pulmonalvene sammeln sich wohl Histozyten in grösserer Zahl an, die Bildung eines Thrombus oder Embolus ist aber nicht zu sehen. In 24 Stunden hat sich also der zweite Akt der Infektion schon abgespielt und die Gewebsreaktion schreitet in der für die tuberkulöse Infektion charakteristischen Richtung — der Herdbildung — fort.

In 48-Stunden-Versuch sieht man die Weiterentwicklung dieses Vorganges. Die heftige Allgemeinreaktion in der Lunge nimmt allmählich ab und damit parallel läuft die Entwicklung der Herdreaktion. Das Kapillarnetz hat sich von der Menge der tuschehaltigen Histozyten befreit, in der Umgebung der haften gebliebenen Tuberkelbazillen hat die Entwicklung des miliaren Tuberkels begonnen. Die auf diese Weise entstehenden kleinen Tuberkel bestehen fast ausnahmslos aus mit Tusche beladenen Zellen, die Bazillen finden sich auch in diesen Zellen zwischen Tuschekörnchen eingeschlossen. In der Umgebung der kleinen primären Tuberkel nehmen auch die fixen Gewebszellen, die Bindegewebelemente der Alveolarwand, das alveolare Epithel und das Kapillarendothel an der Gewebsreaktion teil, die Zellen quellen, die Kerne färben sich intensiv und gleichzeitig treten auch innerhalb der Zellen vereinzelt Tuschekörnchen auf. Aus diesen Zellen werden also dadurch, dass sie an einen pathologischen Gewebsvorgang teilnehmen, Gelegenheitsphagozyten.

In unseren 7-Tage-Versuch war eine weitere Entwicklung der Tuberkel zu beobachten. Die miliaren Tuberkel sind gut zu sehen, an diesen lassen sich die teils aus fixen, zum grösseren Teile aber aus Wanderzellen entstandenen epitheloiden Zellen erkennen, die alle mit feinen Tuschekörnchen dicht beladen sind, zwischen den Körnchen befinden sich oft phagozytierte Tuberkelbazillen.

Auffallend ist, dass in diesem Stadium der Infektion aus den von den Tuberkeln verschonten Gebieten der Lungen die Tusche-Histozyten fast ganz verschwunden sind, auch die Kapillaren sind frei von dieser Zellenart, bloss peribronchial sind stellenweise diese Wanderzellen zu finden. Dieser Umstand ist umsomehr zu beachten, da wir nach erfolgter Infektion genau dieselbe Menge

Tusche verabreichten, wie während der Vorbehandlung. Da der RE. auf diese Weise unter steter Reizwirkung stand, war die Möglichkeit gegeben, dass mit Tusche beladene Histiozyten gebildet werden und dauernd in den Kreislauf gelangen. Wie aus den histologischen Befunden der Organe des RE. zu sehen sein wird, sind diese Organe auch in diesem Stadium der Infektion mit tuschehaltigen Uferzellen gefüllt. Es scheint daher unwahrscheinlich, dass das Abnehmen der Tuschezellen in den Lungenkapillaren auf einer Erschöpfung der Wanderzellen-Produktion des RE. beruhe. Viel wahrscheinlicher ist es, dass durch die Reizwirkung der vielen kleinen tuberkulösen Herde die in den Kreislauf eintretenden Histiozyten in die reaktive Zone dieser Herde gelangen. Es ist jedoch auffallend, dass im Lumen der kleinen Pulmonalvenen an mehreren Stellen zahlreiche Tusche-Zellen aufgestapelt werden, ohne dass dabei von Seiten der Venenwand bzw. des Endothels oder des perivaskulären Gewebes eine Gewebsreaktion zu erkennen wäre.

Die Ergebnisse unseres 14-Tage-Versuches bringen ein Fortschreiten der Entwicklung der miliaren Tuberkel. In den Lungen bilden sich kleinere und grössere Tuberkelkonglomerate, stellenweise in so grosser Zahl, dass auf grossen Gebieten keine normalen Alveolen zu sehen sind; hier und da findet man dann durch tuberkulöses Gewebe komprimierte lufthältige Bläschen, welche teilweise dem durch die Tuberkel verengten Lumen der Alveolen entsprechen. Die epitheloiden Zellen sind zum grössten Teile ganz mit Tuschekörnchen gefüllt. Zwischen diesen Zellen erscheinen die Langhans'schen Riesenzellen, welche auch mehr oder weniger mit Tusche beladen sind, zwischen den Tuschekörnchen findet man vereinzelt phagozytierte Tuberkelbazillen. Von den Zellelementen der Tuberkel bleiben bloss die Lymphozyten vollkommen frei von Tusche.

In den 3, 4 und 6-Wochen-Versuchen wiederholt sich das hier beschriebene Bild im Wesentlichen. Als neuere Erscheinung ist die in der mittleren Partie der 4 und 6 Wochen alten Tuberkel sichtbare schon fortgeschrittene Verkäsung zu erwähnen. In der Grenzzone des verkästen Gebietes sind an den mit Tusche beladenen epitheloiden Zellen Anzeichen der Nekrobiose zu erkennen, von denen als erstes die Verstreuung der phagozytierten Tuschekörnchen auftritt. Obzwar die Verkäsung offenbar durch das Zugrundegehen der tuschehaltigen Zellen zustande kommt, ist es auffallend, dass in den verkästen Gebieten fast keine oder gar keine

Tuschekörnchen zu finden sind. Umsomehr sind die in den Randpartien der Tuberkel befindlichen Zellen, die keine Zeichen der Nekrobiose aufweisen, mit Tusche beladen. Es scheint also, dass die durch den Zerfall der anderen Zellen frei gewordenen Tuschekörnchen durch diese Zellen phagozytiert werden. An der Grenze der verkästen Gebiete finden sich auch zahlreiche phagozytierte Tuberkelbazillen.

Bei allen zu diesem Zeitpunkt getöteten Tieren war an den Lungenvenen ein eigenartiger Vorgang zu beobachten. Wie schon bei der Beschreibung des 7 Tage-Versuches erwähnt wurde, sind in den Kapillaren der Lungen keine Tusche-Histiozyten zu finden, während diese Zellen in den kleineren postkapillären Venenästen in grossen Mengen aufgestapelt sind. Diese Erscheinung ist bei den Tieren, die länger lebten, in erhöhtem Masse vorhanden. In allen Fällen sind sowohl in den kleineren als auch in den noch mit freiem Auge wahrnehmbaren Venen grosse Mengen von Tusche-Histiozyten zu finden. Stellenweise füllen sie das ganze Lumen aus, an anderen Stellen lassen sie vom Lumen einen schmalen Spalt für das zirkulierende Blut frei. In einzelnen Gefässen füllen sie das Lumen bloss locker aus, so dass neben diesen Zellen noch zahlreiche rote Blutkörperchen, Lymphozyten und polymorphkernige, keine Tusche enthaltende Leukozyten zu erkennen sind, ein andermal wieder ist die Monozyten-Masse von feinen Fibrin Fäden durchwoben, so dass die Zellen an die Gefässwand geklebt erscheinen und aus den mit Tusche beladenen Wanderzellen sozusagen Monozyten-Thromben entstehen. In diesen Gefässen ist das Venen-Endothel auffallend verbreitert, seine Zellen gedunsen, die Kerne lebhaft gefärbt. Als weiterer Fortschritt dieses Vorganges verwischt sich die Grenze zwischen Venenwand und Zellenthrombus, die Wanderzellen dringen in die Gefässwand und stellenweise besteht ein fast direkter Zusammenhang zwischen diesem Zellthrombus und dem sich perivaskulär entwickelnden Tuberkel. In einzelnen Venenzweigen, wo das Lumen teilweise frei geblieben ist, gelangen Endothelzellen auf die Oberfläche des Zellthrombus und bilden somit in dem übrig gebliebenen verengten Lumen eine neue Innenwand. In grösseren Gefässen werden manchmal mit Tusche beladene Wanderzellen in der Form von zirkumskripten Keimen an verschiedenen Stellen der Innenwand abgelagert, wobei sie in ihrer Umgebung eine endotheliale Wucherung auslösen, durch welche

sie fixiert und dann umgrenzt werden. In diesen eigenartig konstruierten teils obtruierenden, teils sich wie Wandthromben verhaltenden Monozyten-Thromben sind als ständiger Befund in grosser Zahl Tuberkelbazillen zu finden.

Die hier beschriebenen eigenartigen Gefässveränderungen entsprechen vollkommen jenem Bilde, das zuerst von SIEGMUND auf Grund von Versuchen beschrieben wurde, bei denen das Schicksal der in den Blutkreislauf gelangten re.-ialen Zellen in den Lungenkapillaren untersucht worden war. Auch nach den Erfahrungen S's geht ein grosser Teil dieser Zellen hier zugrunde, diejenigen Zellen, die durch diesen Filter hindurchgelangen, konglomerieren in den kleineren Venenästen und bilden hier thrombenartige Veränderungen. Es gelang S. diese Erscheinung experimentell durch protrahierte Injektionen von Collargol, Eisenzucker, Tusche, Trypanblau, Cholesterin, Coli-Bazillen, Staphylokokken oder Serum hervorzurufen. SIEGMUND hebt ausdrücklich hervor, dass eine derartige Thrombenbildung auch beim Menschen in den Lungengefässen bei septischen Prozessen oder bei Tuberkulose zu sehen ist. Ähnliche Vorgänge konnte er auch in den Venen der Milz, der Leber und an der Oberfläche des Endokards finden, wo diese die Grundlage einer Endokarditis bilden können.

*

Von den Organen des RE. wurden die Veränderungen des Knochenmarks, der Leber und der Milz am eingehendsten untersucht. Aus diesen Organen gelangen die Makrophagen, die Wanderzellen in den Kreislauf. Während bei der Untersuchung der oben beschriebenen Reaktion der Lungen das Schicksal dieser Zellen verfolgt werden konnte, diente die Untersuchung der re.-ialen Organe in engerem Sinne dazu, um das Entstehen dieser Zellen zu studieren und zu erforschen, wie diese auf den Reiz der tuberkulösen Infektion in den Kreislauf gelangen.

Nach der von uns benützten Tusche-Vorbehandlung ist meist das ganze Parenchym der Milz gleichmässig und dicht mit phagozytierter Tusche beladen, bloss die Follikel bleiben frei. 6—48 Stunden nach der Infektion sind bei allen untersuchten Tieren dieselben charakteristischen Veränderungen zu beobachten. Die Lymphspalten der hyperämischen Milz sind ad maximum erweitert und mit Tusche-Phagozyten vollständig ausgefüllt. Im Gegensatz zu dem Zustand vor der Infektion bekommt man jetzt ein sehr

charakteristisches Bild der erweiterten netzartig angeordneten Sinus zu sehen. Dieses spricht dafür, dass die Milz, die auf die Tusche-Behandlung mit erhöhter Phagozyten-Bildung reagieren muss, auf den Reiz der Infektion trachtet, ihren ganzen mobilisierbaren Zellvorrat in den Kreislauf zu werfen. Diese Reaktion scheint sich in wenigen Tagen abzuspielen, denn sie ist bei den nach dem siebenten Tage untersuchten Tieren, trotz der inzwischen fortgesetzten Tuschebehandlung nicht mehr zu finden. Zu dieser Zeit sind in der Milzsubstanz noch keinerlei tuberkulösen Veränderungen wahrnehmbar. In den nach dem 14. Tage untersuchten Tieren sind jedoch in der Milz ausnahmslos miliare Tuberkel zu finden. Diese zeigen genau dieselbe histologische Entwicklung, wie dies bei der Lunge beschrieben wurde. Zu erwähnen ist, dass an dem Aufbau der Tuberkel fast ausschliesslich mit Tusche beladene retikulo-endotheliale Zellen teilnehmen, so dass auch die im ersten Stadium der Entwicklung stehenden Tuberkel dicht mit Tuschekörnchen beladen sind. Bei den zwischen der 4. und 6. Woche untersuchten Tieren betrifft die Tusche-Speicherung sozusagen ausschliesslich die von Tuberkeln betroffenen Teile der Milz, die Pulpa in deren Umgebung ist fast vollkommen frei von Tusche. In den Tuberkeln der Milz finden sich in auffallend grosser Zahl Langhans'sche Riesenzellen. Über die Erscheinung der Tusche-Phagozytose in diesen s. weiter unten. Im Übrigen gestaltet sich das Schicksal der Tuberkel und auch der in diesen gespeicherten Tusche in derselben Weise wie bei der Lunge, es sei daher bezüglich Einzelheiten auf das dort Gesagte verwiesen.

Die Leber zeigt nach der bei unseren Versuchen angewandten Vorbehandlung meist eine sich auf das ganze Organ beziehende gleichmässige Hypertrophie, eine tiefschwarze Farbe und mikroskopisch findet man die Tuschekörnchen in den stark gedunsenen und vermehrten Kupffer'schen Zellen angehäuft. Diese bilden nicht selten, besonders in den Randpartien der Läppchen, kleine zirkumskripte Zellgruppen, innerhalb derer die einzelnen Zellen kaum voneinander zu unterscheiden sind. Ähnliche Zellgruppen bilden sich auch im Interstitium. Die erste Folgeerscheinung der Infektion ist auch hier eine hochgradige Mobilisation der Makrophagen. Die Kapillaren und die kleineren Äste der Vena hepatica sind mit Tusche-Zellen überfüllt, von denen ein Teil zwar aus der Milz stammen dürfte, ein grosser Teil ist jedoch zweifellos aus Kupffer'schen

Zellen entstanden, da alle Anzeichen für die Mobilisation bzw. die Loslösung dieser Zellen sprechen. In den 14 Tage oder noch länger dauernden Versuchen sind in der Leber meist in grosser Zahl miliare Tuberkel anzutreffen, deren jüngste Erscheinungsform kaum von jenen Zellgruppen zu unterscheiden ist, die oben als Konglomerate der Kupffer'schen Zellen beschrieben wurden. Die kleinen Tuberkel bestehen auch hier fast ausschliesslich aus Tusche-Zellen, zur Differenzierung ist jedoch die Bazillen-Färbemethode gut zu gebrauchen, da in den miliaren Tuberkeln der Leber die Tuberkelbazillen stets in grosser Zahl zu finden sind. Bei der Weiterentwicklung der Tuberkel spielen auch vor allem die tuschehaltigen re.ialen Zellen eine Rolle, die Lokalisation der Tuberkel betrifft zum grösseren Teil des Interstitium, zum kleineren Teil die Läppchen, insbesondere deren Randpartien. Bei den 4 und 6 Wochen-Versuchen fällt es ganz besonders auf, dass die Tusche in weit grösserer Menge in dem Gebiete der Tuberkel als in der umgebenden Lebersubstanz abgelagert wird. Was die Weiterentwicklung des histologischen Bildes betrifft, sei auch hier auf die bei der Lunge gegebene Beschreibung verwiesen. Zu erwähnen ist bloss, dass auch in den Tuberkeln der Leber Langhans'sche Riesenzellen in sehr grosser Zahl vorhanden sind. Diese nehmen auch an der Phagozytose der Tusche teil, diese wird in diesen Zellen mit derselben Affinität gespeichert wie in den epitheloiden Zellen. Die Riesenzellen der Leber-Tuberkel bieten ein interessantes Beispiel für die doppelte Phagozytose der Tusche und der Tuberkelbazillen.

Das Knochenmark zeigt nach der Vorbehandlung eine tief-schwarze Farbe, mikroskopisch ist an den Zellen des Retikulums eine starke Phagozytose zu beobachten. Die Infektion ruft auch hier eine sehr starke Gewebsreaktion hervor, als deren erstes Zeichen die Loslösung vieler Tusche-Zellen und deren Aufnahme in die Zirkulation zu sehen ist. In den Makrophagen des Knochenmarkes, insbesondere in den von Tusche-Körnchen vollständig frei gebliebenen Riesenzellen, nimmt die Phagozytose den Erythrozyten und Leukozyten gegenüber beträchtlich zu. An vielen retikulären Zellen sind Zeichen des Zerfalls zu sehen; die in diesen Zellen vorhandene Tusche wird verstreut. Im weiteren Verlaufe der Infektion ist dieser Reizzustand des Knochenmarks stets nachzuweisen. Die Bildung von Tuberkeln ist aber bloss vereinzelt zu beobachten, diese zeigen im Vergleich zu den bisher beschriebenen keinerlei besonders hervorzuhebende Unterschiede.

Bei der Infektion des Kaninchens mit humanem Typus sind die schwersten Veränderungen nebst den Lungen in den Nieren zu finden. In diesen Organ gibt es bekanntlich keine re-ialen Elemente, dem Kapillarendothel kommt in dieser Hinsicht bloss eine untergeordnete Rolle zu. Hier sind wenig histologische Zeichen der Tusche-Behandlung zu sehen, vor der Infektion deuten bloss die in den Glomeruli haften gebliebenen und dort zerfallenden tuschehältigen Wanderzellen darauf hin. Schon 6 Stunden nach der Infektion nehmen diese Wanderzellen an Zahl auffallend zu, es gelingt sogar schon nach so kurzer Zeit zwischen diesen vereinzelte Tuberkelbazillen nachzuweisen. Im weiteren Verlauf der Infektion findet man regelmässig, insbesondere in der Rindensubstanz, miliare Tuberkel, an deren Aufbau zahlreiche Tusche-Histiozyten teilnehmen. In den Randpartien der Tuberkel sind auch stets mehr-weniger Tuschekörnchen zu finden, so dass nicht selten schon mit freiem Auge ein grau-schwarzer Rand in der unmittelbaren Umgebung des Tuberkels wahrnehmbar ist. Jene auffallende elektive Speicherung der Tusche im tuberkulösen Gewebe, wie sie in den anderen Organen zu sehen war, findet man hier nicht.

Das histologische Bild des Verlaufes der experimentellen Kaninchen-Tuberkulose ist gut bekannt, wir dürfen daher von der Beschreibung der pathologisch-anatomischen bzw. histologischen Befunde der Kontrolltieren absehen. Es sei hier bloss erwähnt, dass der tuberkulöse Prozess bei den Kontrolltieren sowohl makro- als auch mikroskopisch denselben Grad darbot, wie bei den behandelten Versuchstieren. Der histologische Befund zeigte bloss insofern stets einen Unterschied, dass bei den Kontrolltieren der Reizzustand des RE., der als Folge der Tusche-Behandlung stets zu finden ist, fehlte. Als natürliche Folge dieses Umstandes werden auch die Wanderzellen-Elemente des Systems in geringerer Zahl erzeugt, daher treten sie auch bei der Gewebsreaktion nicht so zahlreich auf. Es sei hier noch bemerkt, dass auch die Symptome der tuberkulösen Infektion sich bei behandelten und Kontroll-Tieren nicht voneinander unterschieden, weder was das Körpergewicht noch was die Körpertemperatur anlangt. Die beiden letztgenannten Faktoren zeigten das bei der Infektion mit humanem Typus gewohnte Verhalten. (Vgl. Dr. N. v. JANCSÓ sen. und Dr. A. ELFER: Vergleichende Untersuchungen mit säurefesten Stämmen . . .)

Gruppe II.

In dieser Versuchsreihe wurden drei Tiere mit demselben Stamme auf dieselbe Weise infiziert, wie die Tiere der Gruppe I. Bei diesen Tieren wurde jedoch der Verlauf der tuberkulösen Erkrankung bis zum Ende der 3., 4. bzw. 6. Woche garnicht beeinflusst, dann wurden sie 6 Tage hindurch auf dieselbe Weise behandelt wie die Tiere der vorhergehenden Gruppe und dann erst wurden die Untersuchungen vorgenommen. Dies hatte den Zweck, festzustellen, wie sich die Gewebeelemente des drei—sechs Wochen alten Tuberkels vom Standpunkt der Tusche-Aufnahme verhalten, ob die Einverleibung der Tusche in die Zellen des entwickelten Tuberkels möglich sei.

Um wiederholungen zu vermeiden, wollen wir hier von der genauen Beschreibung der histologischen Untersuchung abstehen. Es genügt hier zu sagen, dass bei allen drei Tieren sowohl die makroskopische als auch die mikroskopische Untersuchung denselben Befund ergab, wie bei den zum selben Zeitpunkt untersuchten Tieren der ersten Gruppe. Die Veränderungen dieser unterschieden sich von jenen weder was die Intensität, noch was die Ausbreitung anlangt. Bezüglich der Phagozytose der Tusche lässt sich sagen, dass sowohl der RE. als auch die Tuberkel in derselben Weise, wenn auch quantitativ nicht in demselben Grade, die Tuschekörnchen absorbierten wie bei den Versuchen der ersten Gruppe. Selbstverständlich können 6 cm³ Tusche bei einem Tiere vom selben Körpergewicht nicht dieselbe quantitative Speicherung verursachen, wie Wochen hindurch verabreichte 25—30 cm³. Dennoch sind sowohl der RE. als auch die tuberkulösen Gewebe auch bei den Tieren der zweiten Gruppe voll von Tusche-Körnchen und das Verhältnis zwischen beiden ist auch hier — was die Phagozytose der Tusche betrifft — zu Gunsten des Tuberkels verschoben. Besonders auffallend ist dieser Umstand bei dem Vergleich des Tuschegehaltes des Leber- und Milzparenchyms mit jenem der in diesen Organen entstandenen Tuberkel.

Bei der Gruppe II. fehlen aber vollständig jene Veränderungen, die wir im Einzelnen bei den in der 3.—6. Woche der Infektion untersuchten Tieren in den Lungenvenen als Tusche-Histiozyten-Thromben vorfanden. Es scheint, dass bei der Entwicklung dieser Veränderung die ständige Reizwirkung, die auf den RE. als den

Ort der Monozyten-Bildung durch die protrahierte Tuschebehandlung ausgeübt wird, eine grosse Rolle spielt.

Die Ergebnisse der Gruppe II. dienen auch als Ergänzung der Befunde bei den Kontrolltieren der Gruppe I, da sich auch bei diesen die tuberkulöse Infektion unbeeinflusst 3–6 Wochen hindurch entwickelte. Die Tuschebehandlung wurde bei schon voll entwickelter tuberkulöser Erkrankung vorgenommen und in Anbetracht ihrer kurzen Dauer von bloss einer Woche, ist in Bezug auf die Schwere und Ausbreitung des Krankheitsprozesses keine wesentliche Veränderung zu erwarten. Bei dem Vergleiche der Befunde stellte sich tatsächlich heraus, dass bei den behandelten Tieren der ersten Gruppe die Tuschebehandlung die Entwicklung der tuberkulösen Veränderungen nicht beeinflusste.

Gruppe III.

Bei den beiden ersten Tieren dieser Gruppe wurde 1 mg Tuberkelbazillenemulsion mit 1 cm³ Tusche-Suspension vermengt intravenös injiziert und die Reaktion nach 24 Stunden bzw. 6 Tagen untersucht. Dies hatte den Zweck die Anfangs-Verteilung der Tuschekörnchen im infizierten Organismus zu untersuchen. Der bei diesen beiden Tieren erhobene Befund ergab aber keinerlei Besonderheit, die hervorzuheben wäre. Das Bild der 24 Stunden alten Infektion ist bereits bekannt, die in den Kapillaren der Lungen aufgestapelten Monozyten phagozytieren nebst Tuberkelbazillen auch vereinzelt Tuschekörnchen, der grösste Teil der Tusche ist in den Uferzellen des RE. absorbiert. Nach 6 Tagen wird das Bild der einmaligen Einfuhr einer kleinen Tusche-Menge entsprechend noch undeutlicher; die entstehenden miliaren Tuberkel enthalten zwar Tuschekörnchen, jedoch bloss in geringer Menge und sehr fein verteilt.

Drei weitere Tiere dieser Gruppe wurden dazu verwendet, die Ergebnisse der Gruppe I. auch unter anderen Versuchseinrichtungen zu kontrollieren. Diese Tiere wurden nach erfolgter Vorbehandlung infiziert und nach 14, 21 und 28 Tagen untersucht. Die Ergebnisse dieser Nachuntersuchung stimmt mit dem bei Gruppe I. gesagten in jeder Beziehung überein, so dass jene Befunde hierdurch erhärtet wurden.

Ein sechstes Tier dieser Gruppe wurde ohne Vorbehandlung infiziert, der Prozess 3 Wochen hindurch nicht beeinflusst, dann

wurden innerhalb 12 Stunden 3 cm³ Tusche injiziert und nach weiteren 12 Stunden das Tier getötet. Dieser Versuch sollte uns dazu dienen, den Vorgang, der das Eindringen der Tusche in das tuberkulöse Gewebe hervorruft, in einem möglichst frühen Stadium zu fixieren. Bei diesem Versuchstier kam es zufällig zu äusserst leichten tuberkulösen Veränderungen, trotzdem konnte bei den miliären Tuberkeln in der Leber das Eindringen der Tusche gut beobachtet werden. Die verhältnismässig in grossen Mengen eingeführte Tusche ist 12 Stunden nach der letzten Injektion vollständig in den Uferzellen absorbiert, am meisten ist davon im Endothelapparat der Leber und Milz zu sehen. In den miliären Knötchen der Leber erscheint die Tusche auf zwei verschiedene Arten: Einmal wird sie von den Wanderzellen aufgenommen, die zwischen die Zellen der Tuberkel eindringen, zweifellos macht sich die Reizwirkung der Tuberkel auch Wanderzellen gegenüber geltend, die ihre phagozytierende Wirkung bereits ausübten. Unter den in die Tuberkel gedrunghenen Wanderzellen sind an einzelnen Anzeichen des Zerfalls sichtbar, es ist daher möglich, dass die aus diesen frei gewordenen Tuschekörnchen auch von den tiefer gelegenen Zellen der Tuberkel aufgenommen werden. Die andere Art des Eindringens der Tusche ist durch die Phagozytose der an der Peripherie der Tuberkel vorhandenen epitheloiden Zellen gegeben. Von jenen Zellen des Tuberkels, die mit der Säftezirkulation der umgebenden Gewebe in unmittelbarer Berührung stehen, wird die Tusche genau so aufgenommen, wie von den Uferzellen des RE.

Als Ergänzung dieser Versuchsreihe soll hier noch das Ergebnis eines Vorversuches erwähnt werden. Ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht wird mit 1 cg Bazillenemulsion eines humanen Stammes nach einer zwei Wochen dauernden Tusche-Vorbehandlung subkutan infiziert; nach der Infektion wird die Behandlung mit wöchentlich zwei Injektionen fortgesetzt. Nach 2 Monaten wird das Tier getötet. An der Infektionspforte ist ein nussgrosser, mit käsigen Massen gefüllter Abszess zu finden, der von einem 3—4 mm breiten weisslich-grauen Granulationsring umgeben ist, an dessen Peripherie eine schmale lebhaft blau-schwarze Zone zu sehen ist. In den Lungen und Nieren sind einige verkästen Tuberkel mit freiem Auge, in der Milz und der Leber zahlreiche miliäre Tuberkel mikroskopisch wahrnehmbar. Histologisch zeigen diese Organe dieselben tuberkulösen Veränderungen, wie sie oben beschrieben

wurden. In den aus der blaugrauen Zone des Granulationsringes angefertigten Präparaten sind in den Zellen zahlreiche phagozytierte Tuschekörnchen zu finden. Dieser Befund spricht dafür, dass nicht bloss die hämatogenen miliaren Tuberkel, sondern auch die sich im subkutanen Gewebe entwickelnden primären Herde in die Blutbahn gelangte Stoffe aufzunehmen imstande sind.

*

Die Art und Weise, wie die im Blutkreislauf zirkulierenden Kolloide von den Uferzellen des RE. absorbiert werden, ist eine viel umstrittene und in ihren Einzelheiten heute noch ungeklärte Frage. Es gelang N. v. JANCsó jun. an überlebenden Rattenlebern mittels Durchströmungsversuchen nachzuweisen, dass die Aufnahme der Kolloide in die Kupffer'schen Zellen die Folge von zwei Vorgängen ist. Zuerst bildet sich ein Niederschlag von Kolloiden an der Oberfläche der Kapillaren, dann werden die Kolloide durch die Wirkung der Serum-Eiweisse von den Zellen in der Form von Körnchen aufgenommen. Bezüglich der Funktion anderer Zelltypen finden sich keine ähnlichen Angaben. Bei unseren Versuchen boten die makrophagen Zellen der Tuberkel, sowohl die epitheloiden als auch insbesondere die Langhans'schen Riesen-Zellen mit ihrem reichlichen Protoplasma ein günstiges Objekt zur Untersuchung der Frage, wie sich die aufgenommenen Körnchen bei Tusche-Aufnahme verschiedenen Grades in den Körpern der Zellen lokalisieren. Besonders geeignet hiezu waren die systematischen Untersuchungen der aus den Lebern der Tiere der Gruppe II. angefertigten Schnitte.

In den Langhans'schen Riesenzellen erscheinen die Tuschekörnchen im Anfangsstadium der Phagozytose innerhalb des an der Peripherie der Zelle befindlichen Kernringes ebenfalls in der Form eines Ringes, wobei der mittlere — grössere — Teil der Zelle freibleibt. Bei fortschreitender Phagozytose wird dieser Tusche-Ring dichter und erst dann, wenn sich unmittelbar innerhalb des Kernringes ein ziemlich scharf begrenzter dichter Ring gebildet hat, beginnt das Eindringen der Tuschekörnchen in die zentral gelegenen Teile der Zelle. Möge aber die Tusche-Speicherung welcher hohen Grad immer erreichen, stets bleibt im Zentrum des Zellkörpers — meist in der Mitte des von den Kernen umgrenzten Gebietes — ein kleinerer Protoplasma-Teil vollständig frei von Tusche. Wenn man in einem Schnitt zufällig eine Riesenzelle finden sollte, bei

der diese freie zentrale Stelle zu fehlen scheint, dann wird sich bei Serien-Untersuchungen herausstellen, dass diese Stelle der Zelle in einer anderen Ebene dennoch zu finden ist.

Bei epitheloiden Zellen ist diese Erscheinung dem wesentlich kleineren Zellkörper entsprechend zwar in kleinerem Ausmasse aber dennoch stets anzutreffen. Auch hier erscheinen die Tuschkörnchen anfangs an der Peripherie des Zellkörpers, bilden hier einen dichten Ring und dringen dann langsam gegen den mittleren frei gebliebenen Teil des Protoplasmas vor. Der zuletzt frei bleibende Teil entspricht nicht dem Kern, der meist exzentrisch angeordnet ist. An den hier beigegebenen Mikrophotogrammen sind die Tuscheringe schon auf den Aufnahmen mit kleiner Vergrößerung gut zu sehen, in welchem Organ auch immer der Tuberkel entstanden sein möge.

Diese eigenartige sich stets wiederholende Erscheinung lässt sich einstweilen noch nicht erklären, es soll aber hier eine Möglichkeit erwähnt werden, die mit diesem eigenartigen morphologischen Bild der Phagozytose in Einklang gebracht werden kann. Die Langhans'schen Riesenzellen besitzen bekanntlich ein gut ausgebildetes Zytozentrum, dessen meist mehrfache Zentriola in einer kleinen Gruppe in den mittleren Partien des Zellkörpers in der Mitte des von den Kernen begrenzten Teiles angeordnet sind. Dieses Bild ist uns teils aus Angaben der Literatur teils aus früher gesammelten eigenen Erfahrungen gut bekannt. Die Aufspeicherung der Tuschkörnchen ergibt sozusagen ein Negativ dieses Bildes. Man gewinnt daher den Eindruck, dass sich die Tusche zuerst an der Peripherie der Zelle ansammelt und erst dann langsam gegen die Mitte der Zelle vordringt, wobei — welchen Grad die Speicherung auch annehmen mag — das biologische Zentrum der Zelle, das Zentriolum, stets verschont bleibt. Auch bei den epitheloiden Zellen kann man mit der Möglichkeit desselben Vorganges rechnen. Bei diesen Zellen nehmen 1—2 Zentriola die Mitte der Zelle ein, wodurch der Kern in eine exzentrische Lage gelangt, die Tusche-Speicherung lässt auch hier stets den Ort des Zentriolums frei.

Zusammenfassung.

Als Ergebnis unserer Untersuchungen lassen sich die von uns eingangs gestellten Fragen folgendermassen beantworten:

1. Das RE. des Kaninchens antwortet auf die nach vorhergegangener Tusche-Behandlung ausgeführte tuberkulöse Infektion mit einer sehr heftigen allgemeinen Gewebsreaktion, welche an Intensität — insbesondere was das Eindringen von re.-ialen Elementen in die Blutbahn anbelangt — die bei nicht behandelten Tieren beobachtete Reaktion bei weitem übertrifft. Die Qualität und Quantität der bei unseren Versuchen verwendeten Tusche-Behandlung übt auf das re.-iale System eine Reizwirkung aus.

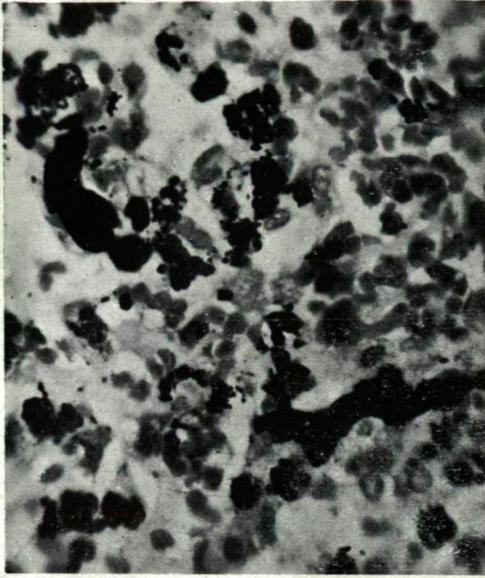
2. Die Elemente des RE. nehmen an der Bildung der für die tuberkulöse Infektion charakteristischen Gewebsherde lebhaft teil, u. zw. sowohl mit den fixen Zellen des Systems als auch mit den in den Kreislauf gelangenden Wanderzellen. Die Beteiligung dieser Zellen an dem Aufbau des Tuberkels wird durch ihre Tusche-Phagozytose nicht gehemmt. Bei dem mit Tusche vorbehandelten hämatogen infizierten Kaninchen werden die elementaren Tuberkel fast ausschliesslich durch mit Tusche beladene Zellen gebildet.

3. Die Zellen des tuberkulösen Gewebes — abgesehen von den lymphoiden Elementen — verhalten sich der im Kreislauf zirkulierenden Tusche gegenüber genau so wie die Uferzellen des RE., man gewinnt sogar entschieden den Eindruck, dass das tuberkulöse Gewebe eine elektive Affinität für die Tusche-Körnchen besitze.

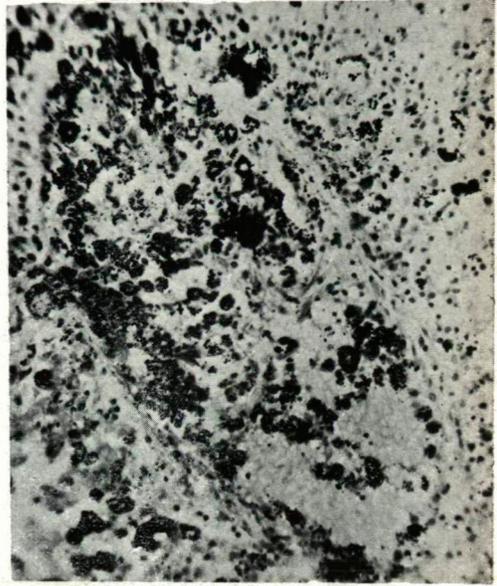
Unsere Ergebnisse sprechen also gegen die allgemeine Auffassung, dass in den mit Blutgefässen schleicht versehenen Tuberkel bloss krystalloide Stoffe (Lösungen) hinein gelangen können. So wie es gelang das Eindringen elektrotroper Stoffe nachzuweisen, gelingt auch der Nachweis, dass auch elektronegative Kolloide in die Zellen des Tuberkels gelangen können. Dieser Vorgang kommt teils mit Hilfe der in den Tuberkel eindringenden Wanderzellen zustande, teils nehmen die Randzellen des Tuberkels die Kolloide aus der Säftezirkulation der umgebenden Gewebe auf.

4. Obwohl das tuberkulöse Gewebe mit Hilfe der Tusche-Behandlung sozusagen elektiv beeinflussbar ist und die protrahierte Tusche-Behandlung bei Verwendung grosser Mengen sowohl das tuberkulöse Gewebe als auch das RE. mit phagozytierten Körnchen anfüllt, wird weder der Verlauf noch das morphologische Bild der experimentellen Kaninchen-Tuberkulose durch diese Behandlung verändert.

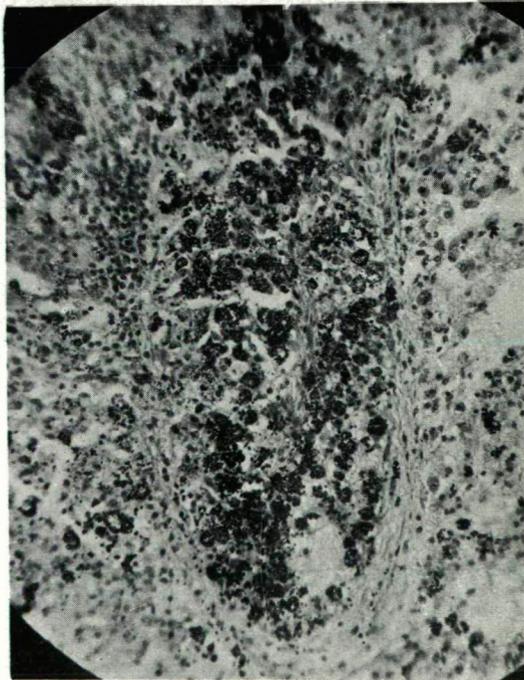
Dr. R. von ENGEL : Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.



1

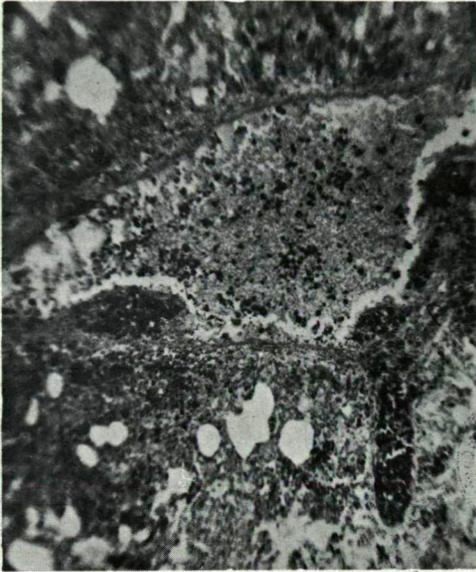


2

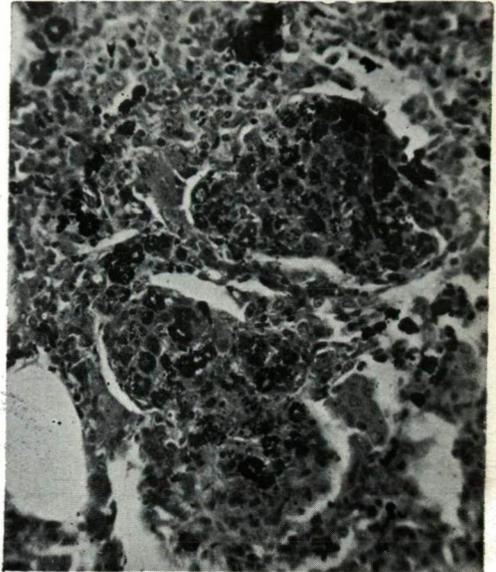


3

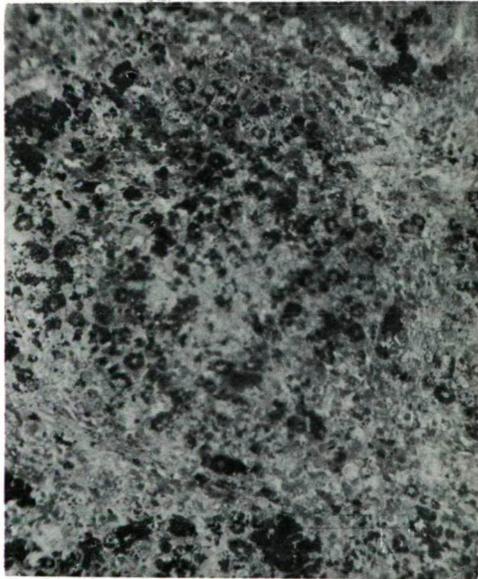
Dr. R. von ENGEL : Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.



4

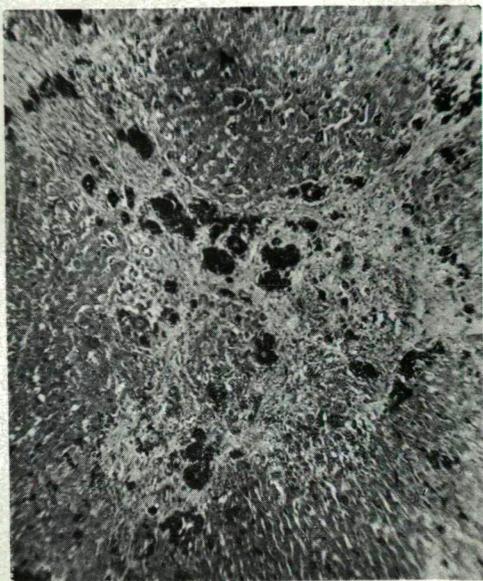


5

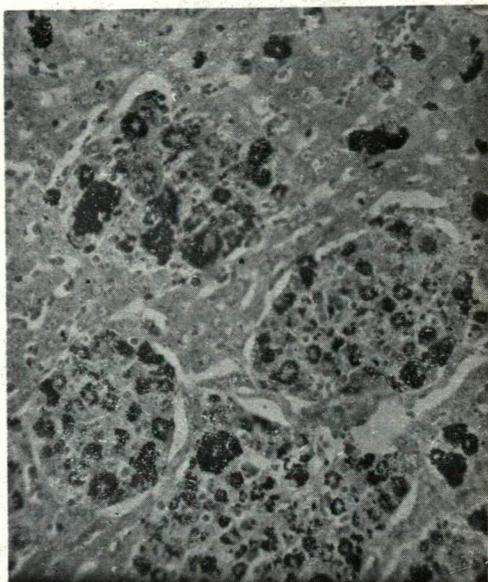


6

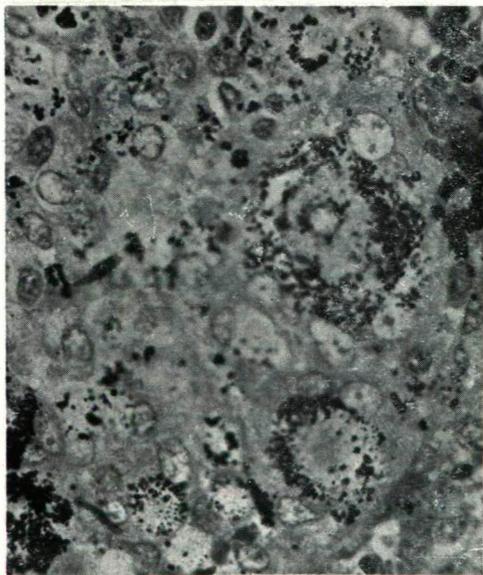
Dr. R. von ENGEL: Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.



7

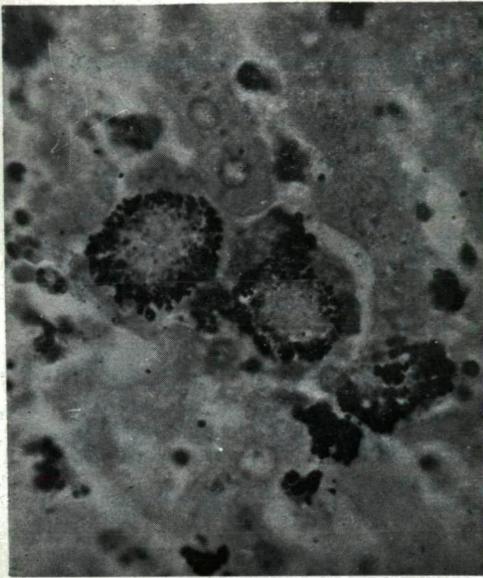


8

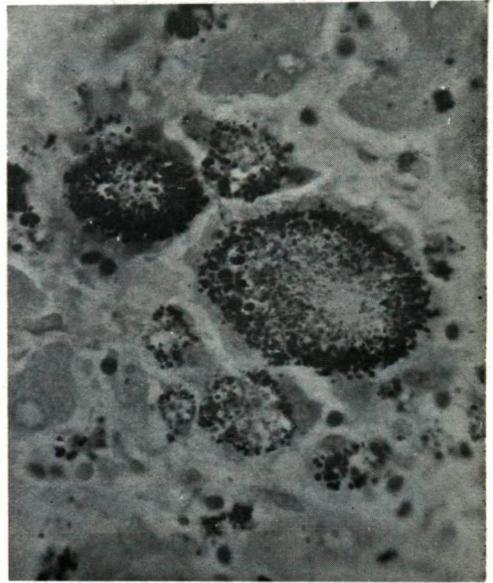


9

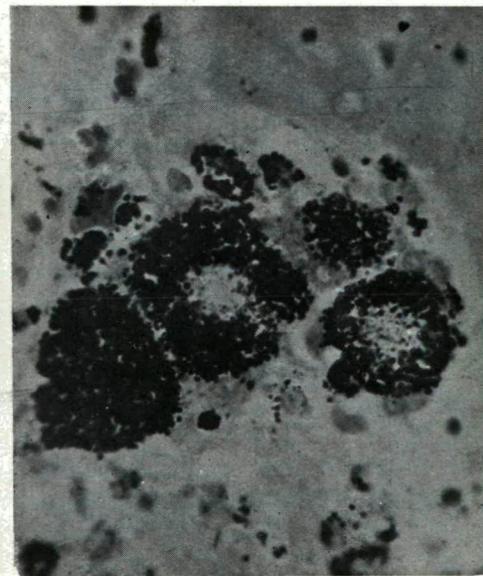
Dr. R. von ENGEL: Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.



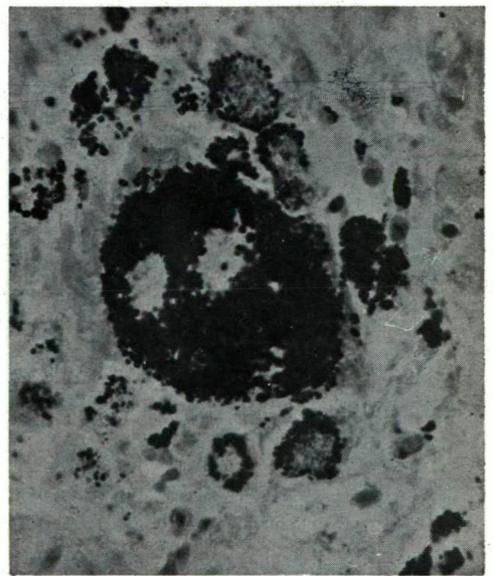
10



11



12



13

Erklärung der Mikrophotogrammen:

1. Serie, 6 Stunden Versuch, Lunge, Tusch-Embolien in den Capillarien, Blutungen in den Alveolen. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular V. Vergrößerung 1:1350.
2. I. Serie, 3 Wochen Versuch, Lunge. Monocyten-Thrombus in Organisation in einer Lungen-Vene. Reichert Obj. 5, Okular V. Vergrößerung 1:430.
3. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Lunge. Obturierender Monocyten-Thrombus in einer Vene. Reichert Obj. 5, Okular V. Vergrößerung 1:430.
4. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Lunge. Größere Vene voll mit Tusch-Monocyten. Monocyten-Thrombus in einem Seitenast. Gefäßwand Tuberkel aus Tusch-Zellen. Reichert Obj. 3, Okular V. Vergrößerung 1:130.
5. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Lunge. Miliartuberkeln mit Tusch-Speicherung. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular IV. Vergrößerung 1:980.
6. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Milz. Tuberkel mit beginnender Verkäsung. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular IV. Vergrößerung 1:980.
7. I. Serie, 6 Wochen Versuch, Leber. Kleine Miliartuberkel mit starker Tusch-Speicherung in dem Interstitialgewebe. Reichert Obj. 3, Okular V. Vergrößerung 1:130.
8. II. Serie, 4 Wochen Versuch, Leber. Miliartuberkel mit elektiver Tusch-Speicherung. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular IV. Vergrößerung 1:980.
- 9.—13. II. Serie, 3, 4 und 6 Wochen Versuch, Leber. Verschiedene Intensität der Tusch-Speicherung in Langhans Riesenzellen.

Literatur.

- Aschoff-Schittenhelm*: Handbuch der Krankheiten des Blutes. II. 1925.
Aschoff: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1925.
Balogh E.: Orvosképzés 1927. (ung.)
Boerner - Patzelt, Gödel u. Standenath: Das Reticuloendothel. Leipzig 1925.
Buday K.: Purjesz emlékkönyv. Kolozsvár 1905. (ung.)
 „ : Virchows Arch. 1906.
Domagk: Virchows Arch. Bd. 253. 1924.
Engel R.: Orvosképzés 1927. (ung.)
Goldmann: Verhand. d. Path. Ges. 11.
 „ : Verhand. d. Kongr. f. inn. Med. 1913.
Jancsó Miklós és Eifer Aladár: Összehasonlító vizsgálatok a gyakorlatilag fontosabb saválló bacillusokkal. Budapest 1910. (ung.)
 v. *Jancsó jun.*: Acta Universitat Hung. Francisco-Josephina 1928.
 „ : Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1928.
 „ : Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1929.
Karczag: Magyar Orv. Archivum 1924.
Karczag, Pauntz u. Barok: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1924.
Karczag u. Barok: Brauers Beitr. 1925.
Kuczinszki: Virchows Arch. Bd. 234. 1921.
 „ : Virchows Arch. Bd. 239. 1922.

- Louros*: Klin. Wochschr. 1928.
Louros u. *Scheyer*: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. Bd. 52, 55, 56, 57.
" " : Centralbl. f. Bakt.: Orig. 102.
Mallory: Journ. of. exp. Med. 1898.
Oeller: Krankheitsforschung 1925.
Orsós: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1926.
Pagel: Klin. Wochenschr. 1928.
Seemann: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1925.
Siegmund: Klin. Wochenschr. 1922.
" : Münch. med. Wochenschr. 1925.
" : Zeitschr. f. d. g. exp. Med. Bd. 50. 1926.
" : Beiheft z. Med. Klin. 1927.
Trizzino: Riv. d. patol. e. clin. d. tubercul. (ital.) Ref. Kongresszentralblatt f. inn. Med. Bd. 50.
Wedekind: Klin. Wochenschr. 1928.
" : Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1929.
Westhues: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1922.
Wigand u. *Heitz*: Klin. Wochenschr. 1928.
-