

Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Über  
den Verlauf der durch *Staphylococcus*  
*pyogenes aureus* in der Milz  
hervorgerufenen Entzündung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei

der hohen medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

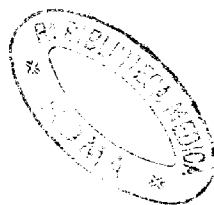
vorgelegt

am 23. März 1889

von

**Josef Bücklers**

aus Breyell.



**Bonn 1889.**

Buchdruckerei Jos. Bach Wwe.



**Meinen lieben Geschwistern.**



Die Frage nach dem Herkommen der bei der Entzündung im Entzündungsheerde so massenhaft neu auftretenden zelligen Elemente hat seit langer Zeit zur Aufstellung immer neuer Theorien die Veranlassung gegeben. Rokitansky, der als Anhänger der Schleiden-Schwan'schen Zellentheorie das bei der Entzündung entstandene Exsudat als das Blastem der neu auftretenden Zellen ansah, diese also nach dem Modus der freien Zellenbildung entstehend sich dachte, fand so seinen siegreichen Gegner in Virchow, welcher nach Entdeckung der Bindegewebskörperchen in der entzündeten cornea auch für die pathologischen Neubildungen sein „*omnis cellulae cellula*“ aufrecht hielt und die Bindegewebskörperchen bei der Entzündung durch directe Theilung sich vermehren und so den zelligen Inhalt des Exsudats bilden liess. Aber diese Theorie, die anfangs keinen geringen Anhang fand, verlor doch bald wieder auch ihre beredtesten Verteidiger, als Cohnheim ihre Richtigkeit anfocht und nichts geringeres gegen sie zu Felde führte, als den epochemachenden Nachweis<sup>1)</sup> des bei der Entzündung stattfindenden Durchtritts massenhafter weisser Blutkörperchen durch die Gefässwand, — eine Entdeckung, die zwar vorher schon von Waller

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Band XL.

im Jahre 1842 gemacht worden, aber wegen mangelnden Nachweises wieder in Vergessenheit geraten war. Cohnheim erklärte nun die im Entzündungsheerde neu auftretenden Zellen und, im Falle des Ausganges in Eiterung, die Eiterkörperchen sammt und sonders für aus den Gefässbahnen ausgewanderte weisse Blutkörperchen und sprach den fixen Bindegewebskörperchen jeglichen aktiven Anteil an diessen Prozessen ab. Natürlich stiess auch diese Ansicht auf heftigen Widerspruch, u. a. von seiten Böttcher's, Schrenk's und Stricker's. Letzterer insbesondere hält die Emigration der weissen Blutkörperchen für eine Secundärveränderung. Er behauptet<sup>1)</sup>, dass an einer entzündeten Partie der cornea bei nicht zu oberflächlicher Untersuchung eine Veränderung der Hornhautkörperchen und eine Vermehrung ihrer Kerne dem Beobachter nicht entgehen könne. Seine Ansicht ist die, dass die fixen Zellen auf den Entzündungsreiz in der Weise reagieren, dass sie zu Wanderzellen werden, dass sie somit zu ihrem Jugendzustand, zu ihrem „embryonalen Typus“ (Ranvier) zurückkehren und dann proliferieren. Diese Umgestaltung will Stricker genau verfolgt haben. Er sah die fixen Zellen anschwellen, von den mit ihnen netzförmig zusammenhängenden Nachbarzellen durch Einziehen oder Verlust ihrer Fortsätze sich lostrennen und so aus der langgestreckten, verästelten Form zu Klümpchen werden, die ihrerseits amöboide Bewegung annahmen und vielkernig wurden. An der Froschzunge sah dann derselbe Autor die Teilung dieser Wanderzellen vor sich gehen und zwar vom Kerne aus durch Karyokinese. Die im Entzündungsheerd auftretende Menge emigrierter weisser Blutkörper-

---

<sup>1)</sup> Studien aus dem Archiv f. experim. Pathologie.

chen erklärt er nur als Folge der entzündlichen Veränderungen des Bindegewebes, einer Veränderung, die eben an den Gefässen ihren Anfang nehme.

Diese Theorie Stricker's, die sog. Proliferationstheorie, hat auch heutzutage noch ihre Verteidiger, wenn auch fast allgemein die Cohnheim'sche Einwanderungstheorie als die richtige angesehen wird.

Die zur Erklärung dieser Vorgänge gemachten Untersuchungen wurden zum weitaus grössten Teile an der cornea gemacht. Von der Entzündung der übrigen Bindegewebsformen wusste man bis vor kurzer Zeit nur wenig. Bekannt ist, dass allerwärts im Bindegewebe bei der Entzündung desselben die Zellen an Zahl zunehmen, man kennt nur nicht den Ursprung derselben. In einigen Formen des Bindegewebes ist zwar eine Proliferation der praeeexistierenden Zellen mit Sicherheit constatiert; in den späteren Stadien der acuten Entzündung aber, und bei der chronischen Entzündung überhaupt, sah man neben einer Vermehrung der praeeexistierenden fixen Zellen noch die einkernigen Leukocyten auftreten, die sich von den mehrkernigen Leukocyten, neben welchen sie, wenn auch nur in bedeutend geringerer Anzahl, im Blute vorkommen, eben durch den einen Kern und eine geringe Hülle von Protoplasma unterscheiden.

Diese Erscheinung legte die Frage nach dem Ursprung dieser Zellformen nahe und diese Frage wurde denn auch bald von den verschiedensten Seiten zu lösen versucht, aber nicht einheitlich entschieden.

Denn während Flemming<sup>1)</sup> für die Lymphdrüse und Moebius<sup>1)</sup> für die Milz, Organen, in welchen bekanntlich die einkernigen Leukocyten angehäuft vor-

<sup>1)</sup> Schulze, Archiv f. mikroskop. Anatomie, Band 24.

kommen, und die allgemein als deren Bildungsstätte betrachtet werden, eine karyomitotische Teilung der Lymphocyten annehmen und speziell die sogenannten Keimcentren in den Follikeln für die Proliferationsstellen ansehen, lässt Baumgarten die einkernigen Leukocyten in den Lymphdrüsen durch Teilung der fixen Zellen entstehen und hält auch die in den Follikeln vorkommenden Mitosen für solche fixer Zellen. Letzterer ist dann ferner der Ansicht, dass die durch Teilung der fixen Zellen entstandenen einkernigen Rundzellen nicht weiter proliferieren, im Gegensatz zu Arnold, der aus denselben durch Fractionierung der Kerne die mehrkernigen Leukocyten entstehen lässt, also nicht das Knochenmark als deren alleinige Ursprungsstätte ansieht.

Die Verschiedenheit der Ansichten über diese wichtigen Punkte veranlasste Herrn Professor Ribbert im vorigen Jahre durch cand. med. Nörrenberg den Verlauf der Entzündung speziell an den Lymphdrüsen zum Gegenstand einer gründlichen Untersuchung machen zu lassen, da in diesen an einkernigen Leukocyten so reichen Organen neben einer Beobachtung über die Verschiedenheit der im Entzündungsheerd vorkommenden Zellenformen auch noch die Möglichkeit geboten war, Anhaltspunkte für den Ursprung besonders der einkernigen, dann aber auch der bei der künstlich erregten Entzündung jedenfalls auftretenden mehrkernigen Leukocyten zu gewinnen.

Die Objecte zu den Untersuchungen Nörrenbergs wurden analog der von Baumgarten für die Tuberculose angewandten Methode hergestellt, nämlich so, dass die zu untersuchenden Teile in verschiedenen Intervallen nach dem entzündungserregenden Eingriff exstirpiert und gehärtet, und dann die Veränderungen an

mikroskopischen Schnitten mit starken Systemen studiert wurden.

Ich will hier in kurzer Uebersicht die von Nörrenberg<sup>1)</sup> beschriebenen Untersuchungen und deren Ergebnisse folgen lassen.

Nach  $1\frac{3}{4}$  stündiger Dauer der Entzündung waren die Veränderungen noch nicht sehr erheblich und beschränkten sich auf die Marksubstanz, die ziemlich hyperämisch war und, wenn auch nur an einzelnen Stellen, bereits ein reichliches Auftreten mehrkerniger Leukocyten aufwies, während Follikel- und Follikularstränge kein von der Norm abweichendes Verhalten zeigten. Denn die hier wie auch in allen folgenden Versuchen in den Follikeln vorkommenden wenigen Mitosen werden ja auch in der normalen Lymphdrüse beobachtet.

Nach  $3\frac{1}{4}$  stündiger Entzündung zeigten wiederum Follikel und Stränge keine wesentlichen Veränderungen. Nur gegen die Randzone der Follikel waren vereinzelt mehrkernige Leukocyten vorgedrungen. Im Markgewebe hatten sich letztere bedeutend vermehrt, und zeigten so an manchen Stellen das Bild einer dichten Infiltration.

Die Untersuchung nach  $7\frac{1}{2}$  stündiger Dauer der Entzündung wies insofern eine stärkere Veränderung auf als die Follikel nicht mehr so scharf gegen einander abgesetzt waren, da die mehrkernigen Leukocyten, die noch stärker als bisher aufgetreten waren, auch die dieselben trennenden Gewebspartieen dicht infiltriert hatten.

Nach 9 Stunden waren die Follikel nur noch durch das Vorkommen zusammengehäuft liegender einkerniger Leukocyten zu erkennen; ebenso waren die Follikularstränge nur noch hier und da in der mit weissen Blut-

<sup>1)</sup> Inauguraldissertation, Bonn 1888.

körperchen ganz dicht infiltrierten Marksubstanz durch strangweise Anordnung der stark verminderten einkernigen Leukocyten angedeutet.

Nach 14 Stunden hatte die Entzündung anscheinend den Höhepunkt erreicht. Ueberall mit alleiniger Ausnahme der innersten Zone der Follikel, war eine dichte Infiltration mehrkerniger Leukocyten bemerkbar, wodurch die Follikularstränge fast vollständig verdeckt wurden. An einzelnen Stellen, wo die Infiltration besonders dicht war, liess sich ein Zerfall der eingedrungenen Zellen erkennen, und eine an der Stelle sich zeigende Auflockerung des Gewebes meinte Nörrenberg für eine beginnende Abscedierung ansprechen zu müssen.

Nach 21 Stunden schien die Entzündung schon in Abnahme begriffen zu sein. Und da trat eine Erscheinung auf, die bisher noch nicht beobachtet worden war, nämlich eine Vermehrung der fixen Zellen, die sowohl in den Follikeln, als auch besonders in der Marksubstanz zahlreiche Mitosen aufwiesen, während die mehrkernigen Leukocyten an Zahl abgenommen hatten.

Nach 3 Tagen waren die mehrkernigen weissen Blutkörperchen fast gänzlich wieder verschwunden, aber das ganze Gewebe zeigte sich angefüllt mit den fixen Zellen, und zwar von der Form derselben mit blassem, rundlichem Kern. Daneben kamen auch schon wieder in vermehrter Anzahl die einkernigen Leukocyten vor, während andere Zellkerne zweifellos Zwischenstufen zwischen den fixen Zellen und den einkernigen Leukocyten einnahmen.

Kernteilungsfiguren kamen weniger vor und zwar nur solche fixer Zellen, während an den einkernigen Leukocyten keinerlei Teilungsvorgänge beobachtet wurden. Das Reticulum trat auch wieder etwas deutlicher

hervor, und in den Balken sah man auch die langgestreckte Form der fixen Zellen vermehrt liegen.

Nach 9 Tagen endlich war der Befund dem normalen wieder ziemlich gleich. Die Follikel zeigten nur noch in ihrer Randzone, die mit von der Entzündung ergriffen war, eine deutliche Hyperämie und eine Vermehrung der fixen Zellen mit rundlichem Kern. Die Trennung zwischen Follikularstränge und Marksubstanz war wieder deutlich zu erkennen und erstere waren wieder reich an einkernigen Leukocyten. Im ganzen waren aber die fixen Zellen noch viel reichlicher als in der normalen Drüse vorhanden.

Auf Grund dieser Befunde zog also Nörrenberg etwa folgende Schlüsse:

Die mit der als einleitender Vorgang der Entzündung entstehenden Hyperämie auftretenden weissen Blutkörperchen kommen ausschliesslich aus den erweiterten Gefässen her, wie an einzelnen günstigen Stellen aus dem Umstande, dass gerade in der Umgebung der Gefässe die Infiltration am dichtesten war, ersichtlich wurde. Sie können nicht von den fixen Zellen herrühren, weil Kernteilungsfiguren dieser nur in den späteren Stadien bei der Abnahme der Entzündung und auch da in viel zu geringer Anzahl beobachtet wurden. Auch können sie nicht von den sich ganz passiv verhaltenden einkernigen Leukocyten weder durch indirekte, noch durch direkte Teilung abstammen, da einmal keine Kernteilungsvorgänge an ihnen beobachtet wurden, dann auch nicht ersichtlich ist, wie aus einer Zelle mit kleinem Kern und wenig Protoplasma durch blosse Fraktionierung des Kernes eine neue Zelle mit vielem Protoplasma und mit mehreren Kernen, die in der Gesamtheit den ursprünglichen Mutterkern bedeutend an Grösse überragen,

entstehen könnte. Zudem zeigen die Kerne der mehrkernigen Leukocyten die Ehrlich'sche Farbenreaction gebende Granulationen, die bei einkernigen Leukocyten nicht vorhanden sind.

Im weiteren Verlaufe der Entzündung nehmen die mehrkernigen Leukocyten so zu, dass durch die dichte Infiltration ein körniger Zerfall der Kerne eintritt und eventuell damit einhergehend eine Einschmelzung des angrenzenden Gewebes.

Das Stadium der Abnahme der Entzündung bekundet sich durch eine Abnahme der mehrkernigen Leukocyten. Mit derselben geht einher eine Proliferation der fixen Zellen mit rundlichem Kern durch Karyokinese. Daneben treten aber auch wieder die einkernigen Leukocyten vermehrt auf. Diese letzteren rühren mit grösster Wahrscheinlichkeit auch von den fixen Zellen her, aber nicht durch Teilung derselben, sondern durch direkten Uebergang. An sich lassen sie nichts erkennen, was auf eine Vermehrung derselben schliessen lassen könnte.

Sind die Beobachtungen Nörrenbergs richtig, so müssen dieselben durch ähnliche Untersuchungen an anderen Organen bestätigt werden. Herr Professor Ribbert forderte mich nun auf in ähnlicher Weise Untersuchungen an der den Lymphdrüsen so ähnlichen Milz anzustellen.

Zu dem Zwecke wurde die Bauchhöhle von Kaninchen eröffnet, die Milz hervorgezogen und mit der Pravaz'schen Spritze an mehreren Stellen in dieselbe hinein eine Emulsion von *Staphylococcus pyogenes aureus*, den bekanntesten Entzündungserreger, eingespritzt. Gleich bei den ersten Versuchen stellte es sich heraus, dass ein grosser Teil der injicierten Masse direkt in die Blutbahn überging, ein anderer Teil durch die nach dem

Zurückziehen der Nadel entstehende starke Blutung wieder mit herausgeschwemmt wurde. Um nun doch mit Sicherheit ein zur Erregung einer Entzündung hinreichendes Quantum der Emulsion in der Milz zurückgehalten zu wissen, wurde teils direkt unter die Kapsel injiziert, teils nach dem Einspritzen ins Parenchym hinein die Nadel noch eine Weile liegen gelassen, damit sich inzwischen jedenfalls ein grosser Teil des eingespritzten Materials in dem entstandenen Blutgerinnsel festsetzte.

Dadurch, dass die Entzündung durch Mikroorganismen erregt wurde, war Gelegenheit geboten, zugleich noch nebenbei die in letzter Zeit so vielfach discutierte, aber immer noch nicht einheitlich entschiedene Frage der Phagocytose mitzuberühren.

Bevor ich aber zur Beschreibung der Untersuchungen übergehe, will ich zunächst noch kurz die Behandlung der zu denselben dienenden Objekte mitteilen.

Die entzündeten Milzen wurden zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion der Kokken, ( $\frac{1}{4}$  Stunde, 1, 2, 3, 4 und 5 Tagen) exstirpiert, die aller Wahrscheinlichkeit nach am stärksten entzündeten Partien um die Stichkanäle herum excidiert und sofort zur Fixierung der histologischen Verhältnisse gehärtet.

Die von ihnen gemachten Schnitte, die zur Untersuchung der histologischen Veränderungen dienen sollten, wurden teils mit Safranin, teils mit Vesuvין gefärbt. Erstere Präparate wurden 24 Stunden in Safraninlösung gelegt, kurze Zeit in Alkohol gebracht, eben in Pikrinsäure getaucht, dann weiter in absolutem Alkohol ausgewaschen, bis sie keinen Farbstoff mehr abgaben, und schliesslich in Nelkenöl aufgehellt und hierin oder Canadabalsam untersucht. Die andere Färbemethode bestand darin, dass die Schnitte 12—24 Stunden in einer



Lösung von essigsauerm Vesuvin eingelegt, in Wasser ausgewaschen und 5 Minuten in absolutem Alkohol entfärbt wurden. Die Untersuchung geschah auch bei diesen in Nelkenöl oder Canadabalsam.

Die zur Kokkenuntersuchung bestimmten Schnitte wurden nach verschiedenen Methoden ge- und entfärbt. Am besten bewährte sich aber zur gleichzeitigen Färbung der Kokken und der histologischen Verhältnisse folgendes Verfahren: Die Schnitte kamen 24 Stunden in Pikrocarminlösung und darauf  $\frac{1}{2}$  Stunde in ein Gemisch von Glycerin mit 1 % Salzsäure. Darauf wurde, jedesmal frisch, eine Gentianaviolettlösung hergestellt, (auf  $\frac{1}{2}$  Reagensgläschen Wasser 5 Tropfen Anilinöl und 1 Messerspitze Gentianaviolett), dieselbe filtriert und hierin die Schnitte 12 Stunden liegen gelassen. Entfärbt wurden sie dann mit Jod und Alkohol, der nötigenfalls etwas angesäuert wurde. Die Untersuchung fand auch hier in Canadabalsam statt.

Zur starken Vergrößerung wurde Oel-Immersion  $\frac{1}{12}$  (Leitz) gebraucht.

## I.

Einem Kaninchen wurde eine Emulsion einer Reincultur von *Staphylokokkus aureus* an mehreren Stellen in das Milzparenchym injiziert, wovon aber durch die nach dem Zurückziehen der Nadel entstehende Blutung ein Teil wieder herausbefördert wurde,  $\frac{1}{4}$  Stunde nachher wurde die Milz exstirpiert und die Partie, wohin die injizierte Masse drang, excidiert und in Chromsäure gehärtet. Da so kurze Zeit nach der Injection noch keine heftigen Entzündungserscheinungen erwartet werden konnten, sollte dieser Versuch nur zum Studium

der Phagocytose dienen und Aufklärung geben, ob bereits nach so kurzer Zeit die Kokken und von welchen Zellen sie aufgenommen wären. Demgemäss wurde hier, wie überhaupt bei allen zur Kokkenuntersuchung dienenden Präparaten, nur die Färbung mit Gentianaviolett angewandt.

Die mikroskopische Untersuchung wies denn auch in Bezug auf die zelligen Elemente kaum eine Abweichung von den normalen Verhältnissen auf. Als pathologisch aufzufassen wäre höchstens ein spärliches Auftreten mehrkerniger Leukocyten in der Pulpa (in einem Gesichtsfeld 9). Diese lagen aber nur an Stellen, wo das Gewebe locker war und viele Gefässbahnen verliefen, ferner vereinzelt in den Gefässen selbst.

Betreffs der Phagocytose liess die Untersuchung trotz der kurzen Zeit, die nach der Injektion verstrichen war, schon einige Beobachtungen machen. Die Kokken lagen nie in den Follikeln, sondern nur zerstreut in der Pulpa. Höchstens drangen sie vor bis in die äusserste Zone der Follikel, Billroth's sog. „weisser Milzpulpa“, welche den Uebergang zum eigentlichen Pulpagewebe bildet und in welcher die Zellen weniger dicht gedrängt liegen. An die Stellen der Pulpa, wo die mehrkernigen Leukocyten auftraten, waren auch Kokken gedrungen und standen in unverkennbarer Beziehung zu den Zellen. Sie lagen zu mehreren ziemlich dicht um die Kerne derselben, umgaben diese von allen Seiten, waren also wohl in dem leider sich nicht gut abzeichnenden Protoplasma derselben gelegen; in den Kernen selbst wurden sie nicht beobachtet.

In bei weitem grösserer Anzahl beteiligten sich aber an der Aufnahme der Kokken die fixen Gewebszellen, in deren Protoplasma sie an einzelnen Stellen,

wo selbiges deutlich abgegrenzt war, zweifellos eingebettet lagen. Auch die Endotelien der Capillaren hatten, wenn auch nur in geringer Anzahl, Kokken in ihr Protoplasma aufgenommen.

Nur an einzelnen Stellen war eine Beziehung von Kokken zu den Zellen nicht zu erkennen und werden diese wohl als noch extracellulär gelegen anzusehen sein. Hierhin sind auch wohl die Häufchen von Kokken zu rechnen, welche um einkernige Leukocyten gruppiert lagen, da bekanntlich diese Zellen nur eine dünne Hülle von Protoplasma besitzen. Die Möglichkeit wäre ja auch nicht ausgeschlossen, dass diese für einkernig gehaltenen Zellen in Wirklichkeit, weil etwa die beiden Kerne sich deckten, zu den mehrkernigen Leukocyten gehörten, wobei dann eine Kokkenaufnahme nicht auffällig wäre. Die runde, scharf conturierte Form des Kernes liess mich aber die fraglichen Zellen für einkernige Rundzellen halten. Leider war das Protoplasma, dessen geringere Menge ja eben als ein ziemlich charakteristisches Unterscheidungsmerkmal der einkernigen Leukocyten von den mehrkernigen angesehen wird, bei der angewandten Färbemethode nicht deutlich genug tingiert worden.

$\frac{1}{4}$  Stunde nach der Injektion sind die Kokken also bereits zum teil von Zellen aufgenommen worden. Die erst vereinzelt auftretenden mehrkernigen Leukocyten beteiligen sich an dieser Aufnahme fast ohne Ausnahme. Das Hauptcontingent der die Kokken aufnehmenden Zellen stellen aber die fixen Gewebszellen dar, während die Endotelien nur in geringem Massstabe zu Kokken in Beziehung stehen.

## II.

Ein Kaninchen wurde inficiert wie bei I. Nach 24 Stunden wurde die Milz exstirpiert. Dieselbe war makroskopisch nicht merklich geschwollen und wies nur an den Einstichstellen eine etwas stärkere bläuliche Verfärbung und einen leichten Fibrinbelag auf. Die betreffenden Partien wurden wiederum excidiert und in Chromsäure gehärtet; zur Färbung der Schnitte wurde Safranin gewählt.

Bei schwacher Vergrößerung fand sich die Follikelzeichnung noch ziemlich deutlich; an einzelnen Stellen traten aber Partien auf, die nach der Färbung zu urteilen für Follikel zu halten wären, in der Form aber zu sehr von diesen abwichen. Da zudem die Umgebung locker erschien, so dass man nicht an eine durch Infiltration der Umgebung bewirkte zusammenpressung eines Follikels denken konnte, so mussten diese Partien wohl selbst als zellig infiltriert angesehen werden.

Die Pulpa war, wie ihr gelber Farbenton andeutete, ziemlich stark hyperaemisch, an zelligen Elementen aber wohl kaum reicher als in der Norm, Kapsel und Trabekel hingegen waren bedeutend reicher an solchen.

Bei starker Vergrößerung ergaben sich folgende Verhältnisse:

Die Follikel zeigten kein abnormes Verhalten. Die Zellen lagen sehr dicht und verdeckten das Reticulum fast vollständig. Da hier die histologischen Verhältnisse sehr in Betracht kommen, was bei I. nicht der Fall war, so will ich an dieser Stelle die Beschreibung der hier überhaupt wesentlichen verschiedenen Zellarten nachholen. Diese sind:

1) Die an Zahl die übrigen Zellformen bei weitem überragenden einkernigen Leukocyten, Rundzellen mit intensiv gefärbtem und scharf conturirtem Kern und einer meist minimalen Hülle von Protoplasma.

2) Fixe Bindegewebszellen. Diese zeigen die verschiedensten Formen. Die einen haben einen grossen, blass gefärbten, rundlichen Kern, der an Grösse den der einkernigen Leukocyten bis um das doppelte übertrifft und meist einzelne, stärker gefärbte Körnchen umschliesst. Das zugehörige Protoplasma ist umfangreich, aber nur unter günstigen Bedingungen mit Sicherheit abzugrenzen. Andere haben einen langen, spindelförmigen, stärker gefärbten Kern, der ebenfalls mit vielem, aber meist nicht deutlich abzugrenzendem Protoplasma umgeben ist. Nun kommen aber, wenn auch mehr in der Pulpa, als in den Follikeln erkennbar, alle möglichen Uebergänge zwischen diesen beiden Hauptformen der fixen Zellen vor. Die einen sind länglich oval, die andern dreieckig, wieder andere viereckig, manche mit Ausläufern versehen und so sternförmig, u. s. w. Was das Zahlenverhältniss derselben angeht, so schienen in den Follikeln, so weit die dicht gedrängt liegenden einkernigen Rundzellen es erkennen liessen, die Zellen mit rundlichem Kern stärker vertreten zu sein, als die mit spindelförmigem Kern.

3) Mehrkernige Leukocyten, die aber nur in geringer Anzahl und nur in der äussersten, lockeren Zone der Follikel, nirgends aber mitten in einem Follikel beobachtet wurden. Sie besitzen einen grossen Hof von Protoplasma und darin mehrere (bis zu 7), theils runde, theils eckige Kerne, die in ihrer Zusammenlagerung die verschiedensten Figuren bilden, worunter

die Hantelform, die Wurstform und die Hufeisenform die gewöhnlichsten sind.

Die Pulpa wies stärkere Veränderungen auf. Die einkernigen Leukocyten hatten an Zahl bedeutend abgenommen und zwar zu Gunsten der mehrkernigen, während an den fixen Zellen eine absolute Vermehrung oder Verminderung nicht constatiert werden konnte. Nur die verschiedenen Formen derselben hatten in ihrem Zahlenverhältnis eine Veränderung erlitten, indem die rundlichen Kerne bedeutend häufiger anzutreffen waren, während die Spindelform derselben sehr zurücktrat. Die mit schwacher Vergrößerung für infiltriert angesehenen Partien erwiesen sich dicht gefüllt mit mehrkernigen Leukocyten und zwar grenzten diese Partien unmittelbar an die hyperämischen Bezirke; auch die in den mit Blut ausgestopften Capillaren vorkommenden kernhaltigen Zellen waren zum weitaus grössten Teile mehrkernige Leukocyten. An den nicht infiltrierten Stellen war das Pulpagewebe wenig alteriert. An einzelnen Stellen lagen Häufchen körniger Elemente, welche intensiv gefärbt waren und wohl Zerfallsmaterial vorstellten.

In den Trabekeln und an der Kapsel traten die spindelförmigen fixen Zellen besonders deutlich hervor und waren stärker vertreten als die rundliche Form. Dann fiel noch an der Kapsel eine ungewöhnliche Menge dort sonst nicht beobachteter mehrkerniger Leukocyten auf, was sich aber wohl durch die Laesion des serösen Ueberzugs derselben und der dieser folgenden exsudativen Entzündung erklären lässt.

Was nun die Kokken anbetrifft, so waren sie in ziemlich grosser Menge in den infiltrierten Bezirken vertreten und nur mit geringer Ausnahme liess sich ihre Beziehung zu mehrkernigen Leukocyten constatieren.

Vereinzelt kamen sie auch im übrigen Pulpagewebe vor, lagen da aber meist deutlich im Protoplasma der fixen rundlichen Zellen eingebettet. In den hyperämischen Gebieten waren sie immer und in nicht geringer Anzahl von mehrkernigen Leukocyten aufgenommen, während hier eine Phagocytose von seiten der Endotelien, wie sie bei I beobachtet wurde, nicht constatiert werden konnte. An einzelnen Stellen und zwar meist inmitten der infiltrierten Partien kamen noch Ansammlungen von aller Wahrscheinlichkeit noch wuchernden Kokken vor, die also nicht von Zellen aufgenommen waren, sondern nur von solchen dicht umringt wurden. Die Follikel waren, wie von mehrkernigen Leukocyten, so auch von Kokken frei. Auch in den auf der Kapsel so reichlich liegenden weissen Blutkörperchen waren keine Kokken zu entdecken.

### III.

Einem Kaninchen wurde eine ziemlich dichte Emulsion von *Staphylococcus aureus* unmittelbar unter die Kapsel der Milz injiziert. Unter dem Drucke der Injection wölbte sich die Kapsel vor, flachte sich aber im nächsten Moment wieder ab, ein Beweis, dass ein grosser Teil der Emulsion sofort in die Gefässbahnen überging. Ein Teil blieb aber jedenfalls an Ort und Stelle liegen, wie aus der dort sichtbaren grauen Verfärbung der Milz hervorging. Nach 2 Tagen wurde die etwas geschwollene Milz exstirpiert, die betreffenden Partien excidiert und die eine in Chromsäure gehärtet, die andere zu Kokkenkulturen verwandt, um die Ueberzeugung zu gewinnen, ob dieselben noch lebten, oder bereits abgestorben wären. Die zur histologischen Untersuchung dienenden Praeparate wurden mit Vesuvín gefärbt.

Bei schwacher Vergrösserung sah man an der Kapsel die durch den Einstich erfolgte Continuitätstrennung. Dort war eine starke Blutung erfolgt. Die Kapsel selbst war lockerer infolge seröser Durchtränkung. Der normal mit ihr fest verbundene Peritonealüberzug hatte sich sogar auf einer Strecke von ihr abgehoben. Sie war reich an tingierten zelligen Elementen. Von der Einstichstelle zog sich ein breiter, aus einem Fibrinnetz bestehender und mit zelligen Elementen reichlich durchsetzter Streifen zum teil direct, zum teil erst, nachdem man ihn eine Strecke lang unter der Kapsel verfolgt, ins Milzgewebe hinein. Eine starke zellige Infiltration fiel nicht auf. Die einzige auffallende Veränderung am Milzgewebe war eine starke Hyperämie. Follikel waren scharf abgesetzt und Pulpa reich an tingierten Kernen.

Die starke Vergrösserung ergab folgendes: Die geschwellte Kapsel war ziemlich reich an mehrkernigen Leukocyten (jedenfalls wieder wie bei II. als Folge der Verletzung der serosa). Neben diesen kam eine kaum veränderte Zahl der fixen Zellen vor, die aber fast ausschliesslich aus der Spindelform in die mit blassem, rundem Kern übergegangen waren und einen grossen, hellen Hof von Protoplasma besassen. Die Kerne waren grösser, blasser wie bei II. und deren netzförmiges Gerüst meist deutlich zu erkennen. In dem aus einem Netz von Fibrinfäden bestehenden Streifen lagen neben wenigen fixen Zellen und noch weniger einkernigen Leukocyten fast nur mehrkernige weisse Blutkörperchen. Das hieran anstossende hyperämische Milzgewebe, welches bei schwacher Vergrösserung einen normalen Kernreichtum aufwies, enthielt fast nur fixe Zellen, zum teil mit erstaunlich grossem, blassem Kern, während

in demselben Verhältnis die einkernigen Leukocyten abgenommen hatten. Mehrkernige Leukocyten lagen hier nur vereinzelt. Die fixen Zellen zeigten massenhaft Mitosen in allen Phasen, meist aber in der Knäuel- und Sternform. In einem Gesichtsfeld lagen ihrer 8 und zwar meist in der nächsten Umgebung der von dem Fibrinnetz durchzogenen Partie. Die Stellen der Pulpa, welche weniger verändert waren, wo hier und da die einkernigen Leukocyten noch angehäuft vorkamen, wiesen auch vielfach fixe Zellen auf mit einzelnen Kernteilungsfiguren, daneben aber viele Zellen, die einen zu grossen und zu schwachtingierten Kern hatten, um zu den einkernigen Leukocyten gerechnet zu werden, andererseits sich aber von den fixen Zellen mit rundem Kern durch stärkere Kernfärbung und eine geringere Menge von Protoplasma unterschieden. Dieses ist dieselbe Zellform, wie sie auch normal in den Follikeln (in den sog. Keimcentren) beobachtet wird und ist hier sehr wahrscheinlich eine Uebergangsform der fixen Zellen zu den einkernigen Leukocyten.

Wenn auch ein Teil der Injectionsmasse sofort in die Gefässbahnen eindrang und so weggeschleppt wurde, so hätte man doch eine grössere Menge von Kokken zu finden erwarten sollen, als thatsächlich aufzufinden waren, zumal da dieselben wenigstens zum teil noch lebten, wie die wenn auch nur spärlich aus dem Impfstich aufschliessenden Colonien bekundeten. Nur ganz vereinzelt waren die Kokken mit Sicherheit zu erkennen und dies nur dort, wo die Injektion stattgefunden hatte. Diese lagen wohl ohne Ausnahme in Zellen, sowohl in mehrkernigen Leukocyten, als in fixen Zellen. In der Umgebung und auch in den hyperämischen Partien der Pulpa lagen hier und da zerstreut, oft zu Häufchen zu-

sammen, kokkenähnliche Gebilde, die aber eine zu grosse Verschiedenheit in der Grösse aufwiesen, um sie für noch wuchernde Kokken anzusprechen. Hess meint, solche Formen für Untergangserscheinungen ansehen zu dürfen.

#### IV.

Einem Kaninchen wurde eine dichte Aufschwemmung von *Staphylococcus aureus* an mehreren Stellen mitten ins Milzgewebe injiziert. Da die nach dem Herausziehen der Nadel entstandene starke Blutung möglicherweise das injizierte Material grösstenteils wieder eliminierte, so wurde, nachdem die Blutung stand, die Nadel noch einmal an derselben Stelle eingeführt, ein zweiter Teil der Emulsion injiziert und dann die Nadel eine Weile liegen gelassen, so dass sich inzwischen jedenfalls ein Teil der Kokken festsetzen musste. Nach 3 Tagen wurde das Organ exstirpiert, die durch dunklere Färbung und leichten Fibrinbelag kenntlichen Einstichpartien excidiert und in Chromsäure gehärtet. Ein Teil wurde auch in Flemmingscher Lösung gehärtet, wies aber bei der Untersuchung keine so guten Bilder auf, wie die Chromsäurepräparate, so dass von deren Beschreibung Abstand genommen wird. Zur Färbung wurde Safranin verwendet.

Dem gröberen Eingriff entsprechend waren auch stärkere Entzündungserscheinungen zu erwarten und so wies denn auch schon bei schwacher Vergrösserung das Präparat eine grosse, intensiv gelb gefärbte, von einer Blutung herrührende Partie auf, die sich von der Einstichstelle bis tief in das Gewebe hinein erstreckte und von einer verschieden dichten, zelligen Infiltration umgeben war. An der der Einstichstelle entgegengesetzten Seite war die Infiltration am dichtesten. Das übrige Milzgewebe war licht, lückenhaft, Retikulum und Fol-

likel nicht deutlich hervortretend und auch die Trabekel weniger scharf abgehoben. Die Kapsel war geschwellt und zeigte auffallend viele gefärbte Kerne.

Bei starker Vergrößerung zeigte sich die den gelben Farbenton tragende Partie umgeben von einem dichten Netz von Fibrinfäden, wovon sich einzelne abzweigten, die Partie durchzogen und so ein weites Maschenwerk bildeten, welches dann mit roten Blutkörperchen vollgepfropft war. Zwischen diesen roten Blutkörperchen lagen nur wenige kernhaltige Zellen und zwar fast nur mehrkernige Leukocyten. Diese nahmen von dem von ihnen fast freien Centrum zur Peripherie des Blutergusses hin stetig zu und lagen so in dem dichtern Fibrinnetz dicht gedrängt. Vereinzelt lagen dort auch fixe Zellen. Diesen Fibrinwall umgab noch eine an verschiedenen Stellen verschieden dichte Infiltration. Es waren fast nur mehrkernige Leukocyten unter spärlicher Beimischung fixer Zellen. Dazwischen lagen, besonders dort, wo die Infiltration am dichtesten war, eine grosse Anzahl von bisher noch nicht beobachteten, schmutzig gelb gefärbten, scholligen Gebilden, die an Form den Kernen mehrkerniger Leukocyten sehr glichen; wahrscheinlich sind es im Untergang befindliche mehrkernige Leukocyten, in welchem Falle die Kerne erfahrungsgemäss Farbstoff sehr schlecht annehmen. Körnige Zerfallsprodukte fanden sich auch überall zerstreut vor.

In der nächsten Umgebung der Infiltration, wo die Pulpa lichter war, nahmen die fixen Zellen die dominierende Stellung ein und zwar die rundliche Form derselben, die hier auch zahlreiche Kernteilungsfiguren in allen Phasen zeigte. Die Spindelform kam nur noch in den Trabekeln vor. Neben diesen fixen Zellen zeigten sich hier vereinzelt auch noch mehrkernige Leuko-

cyten. Auch im Milzgewebe in weiterer Entfernung von der Blutung kamen fast nur die rundlichen fixen Zellen vor, zeigten aber nur vereinzelt Mitosen. Die einkernigen Leukocyten waren nur noch selten und dann zu Häufchen zusammengelagert anzutreffen, wahrscheinlich als Andeutung eines Follikels. Die Zellen der Kapsel waren mehrkernige Leukocyten und fixe Zellen mit rundem Kern, die auch hier viele Mitosen zeigten.

Was die Kokken betrifft, so fanden sie sich in dem Bluterguss noch unverändert und zu Häufchen zusammengelagert. In den infiltrierten Bezirken war die Untersuchung auf Kokken durch die hier massenhaft vorkommenden körnigen Zerfallsprodukte sehr erschwert, und waren mit Sicherheit nur einzelne zu erkennen. Meist waren da die schon bei der vorigen Untersuchung geschilderten, kokkenähnlichen Gebilde zu beobachten. Diese fanden sich auch im übrigen Milzgewebe zerstreut vor neben noch sicher für Kokken zu haltenden Elementen. Die Zellen der Kapsel waren auch hier kokkenfrei. Wo Kokken vorkamen, lagen sie teils extra-, teils intracellular und in diesem Falle meist in fixen Zellen, vielfach auch in mehrkernigen weissen Blutkörperchen.

## V.

Einem Kaninchen wurden an zwei Stellen mit einem schmalen Messerchen Stichelungen in das Milzparenchym gemacht. Das Stehen der hierdurch entstandenen starken Blutung wurde abgewartet und dann in diese Stelle hinein, also in das geronnene Blut, eine ziemlich dichte Emulsion von Staphylokokkus injiziert. Es entstand noch eine leichte Nachblutung. Nach 4 Tagen wurde

die Milz exstirpiert. Die betreffenden Stellen waren nur noch durch eine geringe Hervorwölbung zu erkennen. Diese wurden excidiert und die eine zur Züchtung der Kokken verwendet, die andere in Chromsäure gehärtet und Schnitte davon teils mit Vesuvín, teils mit Safranin gefärbt.

Schwache Vergrösserung. Von der Blutung war im Präparate nichts zu sehen. Die Verhältnisse im Milzgewebe entsprachen im ganzen überhaupt den normalen, mit alleiniger Ausnahme der Follikel, deren unregelmässige Form dafür sprach, dass wenigstens deren äusserste Zone von der bereits abgelaufenen Entzündung ergriffen worden war. In dieser Gegend war auch die Kapsel mit einem Streifen eines lichten, mit blassen Zellen durchsetzten Gewebes bedeckt, der die Kapsel selbst an Breite übertraf und sich über ein ganzes Gesichtsfeld hinzog. Die von dieser veränderten Partie der Kapsel sich abzweigenden Trabekel waren auch etwas verändert, indem auch sie gegen die Kapsel hin einen grösseren Kernreichtum zeigten. Eine Schwellung war aber nicht mehr zu erkennen.

Starke Vergrösserung: Der lichte Streifen auf der Kapsel trug an seiner äusseren Grenze eine fast zusammenhängende Endotellage und bestand sonst aus einem ganz lockeren, weitmaschigen Gewebe mit zahlreichen, grossen fixen Zellen mit rundlicher Kernform, die auch noch vereinzelt (nie mehr als 2 in einem Gesichtsfeld) Mitosen zeigten. Daneben fanden sich auch Leukocyten beider Formen in ganz geringer Anzahl vor, denen aber wohl kaum eine Bedeutung zuzuschreiben ist. In der von dieser Neubildung deutlich abgegrenzten ursprünglichen Kapsel und in den Trabekeln waren neben einzelnen rundlichen fixen Zellen nur die Spindel- resp. Bal-

kenform derselben vertreten. In dem an die Kapsel angrenzenden Milzgewebe kamen die einkernigen Leukocyten wieder in stark vermehrter Anzahl vor. Sie machten etwa  $\frac{2}{3}$  der kernhaltigen Zellen aus, das letzte Drittel fiel auf die fixen Zellen, die aber nur noch zum geringen Teile rundlich, meist wieder eckig und mit Ausläufern versehen waren. Mitosen waren hier keine mehr anzutreffen, wohl aber Kernfiguren, die für Fraktionierungen gehalten werden könnten. Freilich könnten letztere auch mehrkernigen Leukocyten angehören, die sonst allerdings vollständig verschwunden zu sein schienen.

In den tieferen Schichten war das Milzgewebe noch etwas hyperämisch und wies neben wenigen mehrkernigen Leukocyten fast nur fixe Zellen auf, die auch noch ziemlich viele Mitosen zeigten, zum grössten Teil aber nicht mehr die enorme Grösse hatten, wie bei den vorigen Untersuchungen, sondern meist die Mitte zwischen diesen und den gewöhnlichen einkernigen Leukocyten einnahmen. Die Follikel waren, wie schon die schwache Vergrösserung ergab, zum teil von der Entzündung mit ergriffen worden und wiesen auch einzelne Mitosen auf.

Die Kokken waren in Uebereinstimmung mit der Cultur, die ein negatives Resultat ergab, verschwunden, wenigstens keine mehr als lebend und noch wuchernd zu erkennen. Körniges Material kam aber viel vor und deshalb wurden noch, weil die bisher angewandten Färbemethoden in den letzten Stadien der Entzündung, wo die Kokken meist bereits abgestorben sind, versagen, einige Präparate nach der hierfür besonders bewährten Weigert'schen Methode gefärbt, aber auch damit keine Bilder erzielt, welche den sicheren Schluss auf Kokkenanwesenheit zulassen.

## VI.

Einem Kaninchen wurde eine Emulsion von *Staphylococcus* direkt unter die Kapsel der Milz injiziert, das Organ nach 5 Tagen exstirpiert und die nur durch die etwas bläulich verfärbte Einstichstelle kenntlichen Partien excidiert und in Chromsäure gehärtet. Die Färbung der Schnitte wurde auch hier zum teil mit Vesuvin, zum teil mit Safranin vorgenommen.

Schwache Vergrösserung: Das ganze Bild macht im allgemeinen den Eindruck einer normalen Milz. Die Kapsel war an einer circumscripiten Stelle, wahrscheinlich der Einstichstelle noch etwas geschwellt und zellenreicher wie in der Norm. Die Pulpa war noch in geringem Grade hyperämisch. Das wieder deutlich hervortretende Reticulum war mit schwach und stark tingierten Kernen ziemlich gleichmässig versehen, die Follikel scharf abgegrenzt.

Starke Vergrösserung: Die lockere, geschwellte Partie der Kapsel war noch zellenreich. Meist waren dies einkernige Rundzellen und langgestreckte fixe Zellen. Mitosen wurden keine beobachtet. Direkt unter dieser Partie der Kapsel lag ein Streifen eines lockeren Granulationsgewebes, dessen Zellen neben wenigen einkernigen Leukocyten und wohl von mehrkernigen weissen Blutkörperchen herrührendem Zerfallsmaterial den grossen, fixen Zellen mit bläschenförmigem, rundlichem Kern angehörten, die denn auch noch ganz vereinzelt Mitosen aufwiesen. Einige Kernfiguren legten auch hier den Gedanken an das Vorkommen der Fragmentierung nahe.

Der übrige Teil des Praeparates wies wieder beinahe normales Milzgewebe auf, dicht angefüllt mit einkernigen Leukocyten und den verschiedenen Uebergangs-

formen der fixen Zellen zu diesen. Die Follikel hoben sich auch wieder deutlich ab.

Die Kokken waren verschwunden. In dem Granulationsgewebe sah man an einzelnen Stellen noch die bei den früheren Versuchen schon beschriebenen, scharf conturierten und mit Gentianaviolett intensiv gefärbten Körperchen liegen, die auch hier verhältnismässig zu gross und von zu verschiedener Grösse waren, um für noch lebende Kokken gehalten zu werden.

---

Betrachten wir nunmehr die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen im Zusammenhang, so sehen wir zunächst, dass in der Milz infolge des Blutraichtums und der Circulationsverhältnisse durch künstliche Infection nicht mit derselben Leichtigkeit eine Entzündung hervorgerufen werden kann, wie dies bei anderen Organen, z. B. den Lymphdrüsen, der Fall ist, da das entzündungserregende Material entweder durch die infolge des Einstichs entstehende starke Blutung wieder herausgeschwemmt wird, oder sofort in die Blutbahnen eindringt und so forttransportiert wird. Hat sich aber ein Teil des Materials festgesetzt, so ist die Folge davon eine durch starke Hyperämie und wachsende Emigration weisser Blutkörperchen sich äussernde Entzündung der Pulpa. Mit dem vermehrten Auftreten der mehrkernigen Leukocyten nimmt, wie auch Nörrenberg für die Lymphdrüsen constatierte, die Zahl der einkernigen ab. Ein analoger Vorgang spielt sich auch an den fixen Zellen ab, indem bei diesen in der Masse die Spindelform der Kerne abnimmt, je mehr die runde Form derselben auftritt.

Die Follikel werden erst später von der Entzündung ergriffen und dann auch nur deren äusserste Zone.

Die Trabekel verhalten sich während des ganzen Verlaufes der Entzündung ziemlich renitent; nur wird auf der Höhe der Entzündung ihr fibröses Gefüge durch plasmatische Durchtränkung etwas gelockert und ihre fixen Zellen zum teil trüb geschwellt.

An der Kapsel sind die entzündlichen Erscheinungen stärker, was jedenfalls in der Laesion und folgenden Entzündung des serösen Ueberzugs derselben seinen Grund hat. Infolgedessen sehen wir auch sie gelockert, denselben Uebergang der fixen Zellen aus der einen in die andere Form zeigen, und daneben auch auf derselben viele mehrkernigen Leukocyten auftreten, wie es ja bei jeder exsudativen Entzündung geschieht.

Die Erklärung dieser Vorgänge dürfte nicht schwer sein.

Die mehrkernigen, neu auftretenden Leukocyten stammen, wie bei den Entzündungen anderer Gewebsteile, so auch hier wohl sämtlich aus den Blutgefässen. Dies geht einerseits schon daraus hervor, dass sie zuerst und am stärksten in der nächsten Umgebung der durch die Hyperämie prall gefüllten Gefässe auftraten; — zudem ist ja in der Milz durch die Circulationsverhältnisse eine Emigration noch bedeutend erleichtert; — andererseits wurden keine Beobachtungen gemacht, welche für eine Entstehung der mehrkernigen Leukocyten in der Milz selbst sprechen könnten. Die einzigen Elemente welche hierbei in Frage kommen könnten, wären die fixen Zellen mit dem rundlichen Kern, und die einkernigen Leukocyten.

Die ersteren aber wiesen in den ersten Stadien der Entzündung, wo bereits eine starke Infiltration mehr-

kerniger Leukocyten bestand, nur eine relative Vermehrung, aber, die Follikel ausgenommen, keinerlei Teilungserscheinungen auf. Die in den Follikeln beobachteten Mitosen erlauben aber nicht den Gedanken, dass aus ihnen die mehrkernigen Leukocyten hervorgehen könnten, weil sie einmal schon in der normalen Milz vorkommen (Flemmings Keimcentren) dann aber auch nur in so geringer Anzahl vorgefunden werden, dass eine Entstehung der zahlreichen, mehrkernigen weissen Blutkörperchen aus ihnen undenkbar ist. Dazu kommt noch, dass die Follikel bei der Entzündung ja fast gar nicht beteiligt waren.

Ebensowenig spricht irgend eine Beobachtung für die Entstehung derselben aus den einkernigen Leukocyten durch direkte Teilung derselben (Arnold) resp. Kernzerfall. Denn die einkernigen Rundzellen beobachteten ein ganz passives Verhalten. Mit dem vermehrten Auftreten der mehrkernigen Leukocyten nahmen sie an Zahl ab. Irgendwelche Kernteilungsfiguren kamen an ihnen nicht vor. Zwar fanden sich Zellen vor, deren Kerne durch ihre Zusammenlagerung eine Fragmentierung vortäuschen konnten, so die vielfach zur Beobachtung gelangende Hantel- und Hufeisenform der Kerne; jedoch die grosse Menge des zu diesen Kernen gehörigen Protoplasmas stellte deren Zugehörigkeit zu den mehrkernigen Leukocyten ausser Zweifel.

Für die Vermehrung der fixen Zellen mit rundlichem Kern haben wir in der entsprechenden Abnahme der Spindelform eine Erklärung. Letztere werden durch den infolge der Hyperaemie vermehrten Zufluss von Plasma trüb geschwellt und nehmen wieder eine jugendliche Gestalt an.

Die Frage nach dem weiteren Schicksal der all-

mählich an Zahl abnehmenden einkernigen Leukocyten kann nicht mit absoluter Sicherheit beantwortet werden. Die grösste Wahrscheinlichkeit spricht allerdings dafür, dass sie durch die Infiltration und durch die starke Schwellung und Proliferation der fixen Zellen mechanisch verdrängt, losgetrennt und vom Blutstrom fortgerissen werden.

Die folgenden Untersuchungen wurden unter sehr verschiedenen Bedingungen angestellt, so dass wir uns den weiteren Verlauf der Entzündung aus ihnen combinieren müssen.

Jedenfalls fängt am zweiten Tage schon das Stadium der Reparation an, wie aus den an fixen Zellen in der Pulpa beobachteten Mitosen (und der Abnahme der Kokken) hervorgeht. Die Infiltration der mehrkernigen Leukocyten hat im allgemeinen bereits abgenommen; es finden sich nur noch einzelne Heerde dichtester Infiltration vor in der Umgebung der Stelle, wo das entzündungserregende Material abgesetzt wurde. Hier befinden sich neben vielem körnigen Zerfallsmaterial noch allem Anschein nach im Untergang befindliche Leukocyten.

Die einkernigen Leukocyten liegen nur noch an einzelnen Stellen angehäuft.

Die meisten Zellen gehören zu den fixen Gewebszellen. Diese sind allmählig fast sämtlich aus der Spindelform in die mit rundlichem, zum teil ganz enormem Kern übergegangen, welch' letztere auch durch zahlreiche Mitosen eine absolute Vermehrung zeigen.

Die Follikel sind auch in ihrer Randzone von der Entzündung ergriffen worden und nur noch an einzelnen Häufchen dicht gedrängt liegender, einkerniger Leukocyten zu erkennen. Am wenigsten verändert waren die

Trabekel, die nur eine Lockerung des Gewebes erkennen liessen; dagegen zeigte die Kapsel neben der Schwellung noch den an den Trabekeln nur selten beobachteten Uebergang der fixen Zellen aus der einen Form in die runde, frei gewordene, welch' letztere auch hier viele Mitosen aufwies. Die durch Entzündung der serosa aufgetretenen mehrkernigen Leukocyten hatten an Zahl abgenommen. Das Endotel der serosa war als solches nicht mehr zu erkennen.

Am 3. Tage ist die Reparation auf der Höhe angelangt, wie die zahlreichen Mitosen der fixen Zellen zeigen. Diese Reparation tritt also zugleich mit dem Verschwinden der mehrkernigen weissen Blutkörperchen und zunächst in der nächsten Umgebung der von der Entzündung am stärksten ergriffenen Partien auf. Daraus darf man schliessen, dass die proliferationsfähigen unter den fixen Zellen von dem vermehrt zugeführten Nährmaterial auch mehr assimilieren und dann, wenn das Infiltrat schwindet, weil damit der Widerstand gehoben ist, Raum haben zu wachsen und sich zu mehren.

Am 4. Tage ist der ganze Prozess in sein Endstadium getreten. Die mehrkernigen Leukocyten sind verschwunden. Jedenfalls sind sie zum grossen Teil wieder von den Blut und Lymphgefässen aufgenommen worden, ein anderer Teil wird auch, wie die vielfach vorkommenden Häufchen von Zerfallsmaterial andeuten, resorptionsfähig gemacht worden sein.

Die einkernigen Leukocyten treten, wie es bisher immer in den letzten Stadien der acuten Entzündung und bei der chronischen Entzündung beobachtet wurde, wieder vermehrt auf.

Die fixen Zellen haben zum teil wieder die eckigen Formen angenommen. Die Kerne der rundlichen

Form derselben besitzen nicht mehr die enorme Grösse und zeigen nur noch ganz vereinzelt Mitosen, neben einigen Figuren, die wohl für Fraktionierungen gehalten werden könnten. Dagegen tritt eine neue Zellform auf, welche sehr wahrscheinlich eine Uebergangsstufe der fixen Zellen zu den einkernigen Leukocyten vorstellt. Denn sie besitzen einen zu grossen und zu wenig tingierten Kern um zu den einkernigen Leukocyten gerechnet zu werden, zeichnen sich aber vor den frei gewordenen fixen Zellen durch eine stärkere Kernfärbung und eine geringere Menge von Protoplasma aus. Man konnte nun Formen beobachten, die den fixen Zellen und solche, die den einkernigen Leukocyten nahestanden, so dass man sich den Vorgang etwa so zu denken hat, dass ein Teil der im reparierenden Stadium so massenhaft vermehrten fixen Zellen, der nicht weiter proliferationsfähig ist, sich so verändert, dass seine Chromatinsubstanz dichter, dadurch der Kern kleiner, kompakter wird und das Protoplasma bis auf einen kleinen Saum verloren geht.

Dieser direkte Uebergang der fixen Zellen in die einkernigen Leukocyten ist aber vielleicht nicht die einzige Entstehungsweise der letzteren, da sie ja auch hier und da durch Fragmentierung der fixen Zellen entstehen können, während die karyokinetische Teilung derselben nur wieder den Mutterzellen gleiche Tochterzellen liefert.

Doch kehren wir wieder zur Betrachtung des weiteren Ablaufes der Entzündung zurück. Die Follikel hatten zum teil ihre ursprüngliche, runde Form wieder angenommen. Reticulum und Follikel traten wieder deutlich hervor. Die Kapsel zeigte nur noch an der durch den Einstich direkt lädierten Stelle Reaktionserscheinungen in Form einer Verdickung derselben durch Granu-

lationsgewebe, während sonst wieder sowohl die Spindel-form der fixen Zellen vorwiegend war, als auch der seröse Ueberzug sich wieder regeneriert hatte.

Je näher das reparierende Stadium an sein Ende kommt, desto langsamer schreitet die Reparation fort. So sind nach 5 Tagen die Verhältnisse wenig anders. Die einkernigen Rundzellen nehmen wieder die dominierende Stellung ein; daneben kommen aber noch viele der eben beschriebenen Uebergangsformen fixer Zellen zu diesen vor; Mitosen finden sich nur noch selten.

Demnach ist der status quo ante nach 5 Tagen noch nicht vollständig wieder hergestellt, aber doch der weitere Ablauf des Reparationsstadiums ersichtlich.

In Betreff der Phagocytose wurde durch diese Untersuchung wenig zu Tage gefördert.

Nach zwei Tagen sind die Kokken schon zum grössten Teil verschwunden, zum teil abgestorben. Denn aus dem Impfstiche gingen nur sehr spärliche Culturen auf. Nach 4 Tagen ging keine Cultur mehr auf. Vorher beteiligen sich an der Aufnahme der Kokken zunächst die mehrkernigen Leukocyten, die zuweilen auch häufchenweise vorkommende, also wohl noch wuchernde Kokken in Gestalt einer zelligen Infiltration umgeben. Da, wo Kokken weiter ins Gewebe eingedrungen sind, und besonders in den späteren Stadien, wo die mehrkernigen Leukocyten bereits abgenommen haben, sind es die fixen Zellen, welche die Kokken aufnehmen. In Endotelzellen, denen Wyssokowitsch allein die pilzvernichtende Kraft zuschreibt, wurden sie nur im ersten Präparat nach  $\frac{1}{4}$ stündiger Entzündung und auch da nur vereinzelt beobachtet.

Ueber das weitere Schicksal der Kokken, ob sie intra- oder extracellular zu grunde gehen oder wohin

sie weggeschleppt werden, liess sich bei der hier angewandten Untersuchungsmethodé, die aber für den Hauptzweck, die Untersuchung der histologischen Veränderungen, zweckmässig war, nichts bestimmtes eruieren.

Zum Schlusse der Arbeit verfehle ich nicht meinem hochgeschätzten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Ribbert für die rege Unterstützung, die er mir bei der Anfertigung der Arbeit zuteil werden liess, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## V I T A.

Geboren wurde ich, Josef Engelbert Bücklers, Sohn des verstorbenen Kaufmanns Nicolaus Lambert Bücklers und der verstorbenen Maria Gertrud Bücklers geb. Heugen, zu Breyell im Kreise Kempen am 20. August 1863. Meine Confession ist die katholische.

Den ersten Unterricht erhielt ich in der Elementarschule zu Breyell und dann auf der Rectoratschule zu Lobberich, bis zu deren Aufhebung. Darauf erhielt ich, einen halbjährigen Besuch des Gymnasiums zu Emmerich abgerechnet, in meiner Heimat Privatunterricht, bis ich Ostern 1878 das Gymnasium zu Sittard in Holland bezog. Nach 2 Jahren kehrte ich jedoch wieder nach Deutschland zurück und besuchte je  $2\frac{1}{2}$  Jahre das Gymnasium zu Coesfeld i. W. und das Gymnasium an der Apostelnkirche zu Köln, welches letzteres mir Ostern 1885 das Zeugnis der Reife zuerkannte.

Nachdem ich mein erstes Semester hier in Bonn zugebracht, bezog ich die Universität München, wo ich am Ende des 4. Semesters das Tentamen physicum bestand. Mein 5. Semester brachte ich wieder in Bonn zu, um mich im 6. nach Berlin zu begeben, wo ich zugleich meiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe beim Kaiser-Alexander-Garde-Grenadier-Regiment Nro. 1 ge-

nügte. Darauf kehrte ich zur Beendigung meiner Studien wieder nach Bonn zurück. Am 7. März 1889 bestand ich das Examen rigorosum.

Meine academischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

in Bonn: Barfurth, Binz, Clausius (†), Finkler, Kekulé, Kocks, Koester, Krukenberg, Ribbert, Rühle(†), Saemisch, Schaaffhausen, Strasburger, Trendelenburg, von La Valette St. George, Veit, Witzel;

in München: v. Bayer, Kuppfer, Rüdinger, v. Voit;

in Berlin: Hirsch.

Allen diesen hochverehrten Herren spreche ich hiermit meinen Dank aus.

---

### **Thesen.**

1) Wie in den Lymphdrüsen, so entstehen auch in der Milz die einkernigen Leukocyten aus den fixen Zellen und sind nicht weiter proliferierbar.

2) Zu Scheidenausspülungen ist das Creolin wegen seines wechselnden Gehaltes an Cressylsäure und Carbol-säure und seiner unsicheren desinficierenden Wirkung nicht zu empfehlen.

3) Es besteht ein aetiologischer Zusammenhang zwischen cariösen Zähnen und Anschwellungen der Hals-lymphdrüsen.

10714