



Ueber das
Verhalten des Endothels der Blutgefäße
bei der
Auswanderung der Leucocyten.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Georg Engelmann

aus Livland.



Ordentliche Opponenten:

Dr. Zoega von Manteuffel. — Prof. Dr. Barfurth. — Prof. Dr. Thoma.



Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Thoma.

Dorpat, den 7. December 1891.

Decan: Dragendorff.

Nr. 666.

Allen meinen hochverehrten academischen Lehrern sage ich für die mir während meiner Studienzeit zu Theil gewordene wissenschaftliche Anregung und Belehrung meinen tiefgefühlten Dank. Insbesondere gilt derselbe Herrn Prof. Dr. R. Thoma, dem ich das Thema zu vorliegender Arbeit verdanke, und der mich bei Ausführung derselben mit Rath und That unterstützt hat.

Einleitung.

Ein viel umstrittenes Gebiet ist es, zu dem das Thema vorliegender Untersuchungen gehört. Es ist die Lehre von der Auswanderung der weissen Blutkörper, zu der diese Arbeit durch erneute Untersuchung des Verhaltens der Blutgefässwandungen einen Beitrag liefern will. Dieses ist bis heute nur bei Kaltblütern genauer geprüft worden. Doch ist es offenbar von Bedeutung, die Untersuchung auch auf Warmblüter auszudehnen. Indem ich auf Veranlassung von Prof. T h o m a mich dieser Aufgabe unterzog, bin ich, wie ich glaube, in der Lage gewesen, einige der von früher bestehenden Streitfragen genauer zu fassen und zugleich ihrer Lösung entgegenzuführen.

I. Historischer Theil.

Die Lehre von dem Austritt der farblosen Blutkörperchen aus der Blutbahn in das umliegende Gewebe ist, obgleich erst Cohnheim's Beobachtungen ihr zur allgemeinen Anerkennung verhalfen, bedeutend älteren Ursprungs.

Schon im Jahre 1824 ist etwas Hierhergehöriges von Dutrochet¹⁾ am Schwanz von Krötenlarven, unter dem Mikroskop beobachtet worden. Er sah Blutkörperchen (globules sanguins) die Blutbahn verlassen und eine Strecke weit im Gewebe sich weiterbewegen bis sie sich festsetzten. Er lässt dabei die Frage unentschieden, ob die Zellen die Gefässwand durch Oeffnungen verlassen, oder ob sie in so enge Gefässe gerathen, dass sie sich nicht mehr weiterbewegen können. Seine Untersuchungen scheinen jedoch nicht die nöthige Beachtung gefunden zu haben, denn später erschienene Arbeiten, welche sich mit der Herkunft der Eiterkörperchen

1) M. Dutrochet, Recherches anatomiques et physiol. sur la structure intime des animaux et des vegetaux. Paris 1824. p. 214 ff.

beschäftigten, stellten, durch die Aehnlichkeit mit den weissen Blutkörperchen bewogen, es nur als Hypothese auf, dass die ersteren ausgewanderte Blutkörperchen seien, ohne jedoch einen experimentellen Beleg dafür beizubringen. (Addison¹⁾, Zimmermann²⁾ u. A.) Auch Waller³⁾, dem es im Jahre 1846 gelungen war den Vorgang der Auswanderung genau zu beobachten und der eine genaue Beschreibung desselben lieferte, — er sah die weissen Blutkörperchen sich an die Innenwand anlegen und sich allmählig durch die Wand pressen, — hatte kein besseres Schicksal, obwohl er die Bedeutung dieser seiner Beobachtung für die Lehre von der Exsudation und Eiterung eingehend beleuchtete. Auch seine Beobachtungen wurden schon damals wenig beachtet und geriethen vollständig in Vergessenheit. Bald darauf beherrschte die Cellularpathologie Virchow's das ganze Gebiet der Pathologie und drängte die anderen Anschauungen vollständig in den Hintergrund. Erst Cohnheim⁴⁾ gelang es später, nachdem 1865 Stricker⁵⁾ die

1) W. Addison, On healthy and diseased structure etc. especially consumption and scrofula. London 1849. p. 40 u. 66.

2) Zimmermann, Rusts Magazin f. die gesammte Heilkunde. 1848. LXVI. p. 469.

3) Waller, Philosoph. Magaz. XXIX. 1846. p. 271 u. 398 (citirt nach Ziegler. allg. Path.).

4) Cohnheim, Ueber Entzündung u. Eiterung. Virch. Arch. XL. p. 1. Ueber venöse Stase. XLI. p. 289. Vorlesung über allgem. Pathologie.

5) Stricker, Wiener Sitzungsberichte. Bd. 52.

Diapedese der rothen Blutkörperchen durch die Gefässwand nachgewiesen hatte, angeregt durch die Beobachtung v. Recklinghausen's¹⁾ über Wanderzellen im Bindegewebe, durch Untersuchungen am Mesenterium des Frosches die Thatsache der Auswanderung der weissen Blutkörperchen neu zu entdecken und zur Anregung zu bringen. Es entwickelte sich ein lebhafter Streit, in welchem namentlich Stricker²⁾ und Böttcher³⁾ gegen Cohnheim die Behauptung vertheidigten, dass ein Theil der Eiter- oder Exsudatzellen Abkömmlinge von fixen Bindegewebzellen seien. In der Folge hat die Frage eine weitere Förderung erfahren, durch die Entdeckung der Karyokinese, welche gestattete auch im todten Objecte die Erscheinungen in zuverlässigerer Weise zu verfolgen. Gegenwärtig wird das häufige Vorkommen der Auswanderung weisser und der Diapedese rother Zellen aus der Blutbahn allgemein anerkannt. Dass die Zellen der Exsudate vorzugsweise aus dem Blute stammen, kann als sichergestellt erachtet werden. Man hat sich indessen davon überzeugt, dass bei vielen exsudativen Processen auch die fixen bindegewebigen und epithelialen Zellen der Gewebe in Wucherung gerathen und dass ein

1) v. Recklinghausen, Virch. Arch. XXVI. 172, XXVIII. 157. Stricker's Handbuch d. Gewebslehre.

2) Stricker, Vorlesungen über allgem. Pathologie.

3) Böttcher, Virch. Arch. Bd. 58.

Theil dieser gewucherten Zellen sich in manchen Fällen den Exsudaten beimengen.

Die Bedeutung der Auswanderung für die Lehre von der Exsudation ist daher zu dauernder Anerkennung gelangt. Naturgemässer Weise hat man sich gleich zu Beginn die Frage nach den Einzelheiten dieses Auswanderungsvorganges vorgelegt, um auf diesem Wege zu einem tieferen Verständnisse des Vorganges zu gelangen. C o h n h e i m (l. c.) hatte anfangs auf Grund der von v. R e c k l i n g s - h a u s e n geübten Silberimprägnation in den Wänden der Blutgefäße gewisse Oeffnungen, sogenannte „Stomata“, angenommen, durch welche die weissen Blutkörperchen vermöge ihrer Eigenbewegung sich den Weg nach aussen bahnen sollten. Bald nach der Veröffentlichung der C o h n h e i m 'schen Beobachtungen, erschien jedoch eine Arbeit von H e r i n g ¹⁾, in welcher derselbe, der ebenfalls die Thatsache der Emigration beobachtet hatte, sich gegen die Ansicht wandte, dass die Eigenbewegung der Leucocyten das Hauptagens beim Durchtritt durch die Wandung sei, vielmehr erklärte er den Vorgang des Austritts der farbigen wie der farblosen Blutkörperchen als „im Wesentlichen unter denselben Bedingungen stehend wie die Filtration einer collo-

1) H e r i n g, Zur Lehre vom Leben der Blutzelle. Sitzungsberichte d. kaiserl. Acad. der Wissensch. Math. naturw. Classe, 56 Bd. II. Abth. u. 57. Bd. II. Abth. Wien 1867 u. 1868.

iden Flüssigkeit“ und durch den erhöhten Blutdruck zu Stande kommend. Eine Annahme von besonderen Oeffnungen sei daher unnütz. Aehnlich äusserte sich Sklarewsky¹⁾, der die Erhöhung des excentrischen Druckes in den Gefässen für das Hauptmoment zum Zustandekommen des Austrittes erklärte, die Frage nach der Existenz von Stomata lässt er unentschieden, hält sie übrigens für den Auswanderungsprocess für unwesentlich, der wohl durch dieselben nicht sichtbaren Poren, welche auch die Vermittlerinnen der Diffusion sind, zu Stande komme.

Durch diese Arbeiten bewogen und in Folge seiner eigenen Beobachtung, dass bei Ausschaltung des Blutdrucks durch Verschluss der zuführenden Arterie die weissen Blutkörperchen nicht mehr durch die Gefässwand wandern, gab Cohnheim²⁾ seine frühere Ansicht betreffs der Eigenbewegung als Hauptmoment bei der Auswanderung und der Existenz der Stomata zu Gunsten der Filtrationshypothese auf, indem er eine moleculäre Alteration der Gefässwand für die vermehrte Durchlässigkeit bei der Auswanderung verantwortlich machte.

Man bemerkt hier ein merkwürdiges Schwanken der Meinungen, welches sich allerdings erklärt durch

1) Sklarewsky, Zur Extravasation der weissen Blutkörperchen. Pflügers Archiv I. 1868. S. 657.

2) Cohnheim, Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin, 1873.

den Mangel jeder eingehenderen Untersuchung. Es gewann daher eine besondere Bedeutung, als von J. Arnold und R. Thoma neue Erfahrungen in dieser Beziehung veröffentlicht wurden.

In zwei Aufsätzen berichtete J. Arnold¹⁾ im Archiv für pathol. Anatomie, dass bei der im Gefolge der Stauung und Stase auftretenden Diapedese, die rothen Blutkörper zwischen den Endothelzellen hindurch, also durch die hypothetische Kittsubstanz der Endothelien das Gefässlumen verlassen, um in die Gewebe überzutreten. Die Beweisführung beruhte auf der mikroskopischen Untersuchung von Froschzungen, deren Blutgefässe nach Lösung der Stase mit salpetersaurem Silberoxyd und Leim injicirt wurden.

Waren diese Erfahrungen am todten Object gewonnen, so konnte wenige Tage später Thoma²⁾ auf der Naturforscherversammlung zu Wiesbaden ausführlich die Methoden mittheilen, durch welche er auf dem Wege der unmittelbaren Beobachtung am lebenden Thiere den Nachweis geführt hatte, dass die ausgewanderten weissen Blutkörperchen zwischen den Endothelzellen in die Lymphgefässe eintreten. Bei diesen Versuchen waren die Umgrenzungen

1) J. Arnold, Virch. Arch. Bd. 58. Septemberheft, 1873.

2) Thoma, Tageblatt der 46. Naturforscherversammlung in Wiesbaden 1873. S. 72 und ausführlicher in: Die Ueberwanderung farbloser Blutkörper aus dem Blut- in das Lymphgefässsystem. Habilitationsschrift. Heidelberg 1873.

der Endothelzellen entweder durch Injection mit sehr schwachen Silberlösungen, oder nach einer neuen Methode durch Injection zinnoberhaltiger Kochsalzlösung am lebenden Thiere kenntlich gemacht worden. Namentlich die zweite Methode gestattete die unmittelbare Beobachtung sehr zahlreicher Zellen, so dass es eine erhebliche Bedeutung hat, wenn niemals an anderen Stellen als zwischen den Endothelien ein Durchtritt von ausgewanderten weissen Blutkörperchen zu sehen war. Die folgenden Untersuchungen von Thoma¹⁾ haben dann gezeigt, dass die Erscheinung der Randstellung der weissen Zellen im Blutstrom, welche der Auswanderung vorangeht, einfach eine Folge einer mässigen, innerhalb gewisser Grenzen sich haltenden Verlangsamung des Blutstromes sei, wie dies auch nach den zeitlich vorangehenden physicalischen Versuchen Sklarewsky's über die Strömung von Suspensionsflüssigkeiten in Glasröhren erwartet werden musste. In der gleichen Untersuchungsreihe führte aber Thoma den Beweis, dass die weissen Blutkörper nur dann die Gefässwand durchwandern, wenn sie in amoeboider Bewegung sind. Wird der amoeboide Zustand des Protoplasma durch geringe Verminderungen des Wassergehaltes der Gewebssäfte des lebenden Thieres aufgehoben,

1) Thoma, Der Einfluss der Concentration des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form- und Ortsveränderungen weisser Blutkörper. Archiv für path. Anatomie, Bd. 62. 1875.

so bleibt auch bei massenhafter Randstellung der Leucocyten im Blutstrome die Auswanderung völlig aus. Thoma erklärt dieses Ergebniss durch die Hypothese, die inzwischen durch die Arbeiten von Quincke weitere Bestätigung erfahren hat, dass die Wanderung der Leucocyten eine Adhaesionserscheinung darstelle, welche wegfällt, wenn die Zelle eine Kugelform angenommen hat in Folge einer Verminderung der Beweglichkeit des Protoplasma. Protoplasma ist dagegen sehr geneigt an Oberflächen fester Körper sich auszubreiten und in feine Gewebsspalten sich einzuschieben. Dass aber gleichzeitig entweder der Blutdruck oder der zwischen dem Blute und der Lymphe bestehende Unterschied des Wassergehaltes eine Rolle spiele, ergiebt sich aus dem Inhalte der beiden soeben genannten Mittheilungen von Thoma. Es ist dies auch von demselben in der kleinen Monographie¹⁾ deutlich zum Ausdrucke gebracht worden. Neuerdings hat Leber²⁾, der von anderer Seite her die Frage in Angriff nahm, eine grössere Versuchsreihe veröffentlicht, welche die Bedeutung chemotactischer Einflüsse auf die Wanderungen der Leucocyten in sehr beweiskräftiger Weise klar legt.

Einen gewissen Abschluss gewann dann die Frage, als J. Arnold³⁾, mit der früher von ihm ge-

1) Thoma, l. c. S. 38.

2) Leber, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig. 1891.

3) Virchow's Archiv, Bd. 62, 1875.



übten Methode der Injection von silberhaltigem Leime, beim Frosche die Wanderzellen zwischen den Endothelien der Blutbahn nachwies.

Nach diesen Erfahrungen konnte es für den Frosch als festgestellt angesehen werden, dass bei der Auswanderung die Leucocyten zwischen den Gefässendothelzellen die Blutbahn verlassen. Allein es erhob sich nun die Frage, wie man sich den Inhalt der Zwischenzellenräume des Endothels zu denken habe, ob hier eine Kittsubstanz die Verbindung vermittele, oder wie sonst die Zellen des Endothels an einander grenzen. Um dieser Frage näher zu treten wird es nothwendig etwas weiter zurückzugreifen.

Im Jahre 1862 hatte v. Recklinghausen ¹⁾, in einer Schrift über die Lymphgefäße, Beobachtungen beschrieben, die er mittelst Imprägnation der Gewebe mit $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ % Argentum-nitricum-Lösung gemacht hatte. Er fand nämlich in dem Lymphgefässendothel netzförmige Zeichnungen, die er für die Grenzen der Endothelzellen erklärte, für den Ausdruck einer zwischen den Zellen befindlichen Kittsubstanz. In einer weiteren Schrift ²⁾, in der er seine Beobachtungen über Resorption der Milch seitens des Centrum tendineum des Kaninchen mittheilt, be-

1) v. Recklinghausen, Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe. Berlin 1862.

2) v. Recklinghausen, Zur Fettresorption. Virch. Arch. Bd. 25. 1863.

schreibt er an dem Endothel der Serosa der peritonealen Seite des Zwerchfells Lücken in der Kittsubstanz der Endothelzellen, die er mit *Argentum nitricum* als dunkle Ringe sichtbar machen konnte, und zwar grade an den Stellen, an welchen die Milchkügelchen ins Gewebe eingedrungen waren. Diese Lücken erklärt er, auf seine Versuche gestützt, für mit Flüssigkeit gefüllte Oeffnungen, mittelst deren die Peritonealhöhle mit den Lymphgefäßen des Zwerchfells communicirt. — In der Folge erhob sich ein lebhafter Streit um die Deutung dieses durch Behandlung der Gewebe mit *Argentum nitricum* erzeugten Bildes. Der Ansicht v. Recklinghausen's schlossen sich mehrere Autoren an, so besonders: His ¹⁾ und Oedmannson ²⁾, welche die Punkte und Ringe in den Silberlinien für „Stomata“ erklärten, die eine Verbindung der Saftcanäle und Lymphgefäße bilden sollten. Andere Autoren ³⁾ dagegen wollten die ganze Methode der Silberimprägnation vollständig verwerfen und erklärten die Silberlinien

1) His, Ueber die Wurzeln der Lymphgefäße in den Häuten des Körpers etc. Zeitschrift für wissensch. Zoologie. XII Bd. und XIII Bd.

2) Oedmannson, Beitrag zur Lehre vom Epithel. Virch. Arch. Bd. 28. 1863.

3) Harpeck, Archiv für Anatomie und Physiologie 1864.

Hartmann, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1864.

Adler, Zeitschrift für rationelle Medicin. 3. Reihe XXI. 1864. p. 160.

Federn, Sitzungsbericht der Wiener Academie, Math.-naturw. Classe 53. Band II. Abtheilung. 1866. S. 468.

theils durch Einrisse entstanden (Harpeck), theils für „Phänomene eines eigenthümlich geformten Niederschlages“ (Hartmann), für durch Silber schwarz gefärbte den „elastischen ähnliche Fasern“ (Adler) Diese Einwände wurden jedoch bald durch die Untersuchungen Anderer namentlich: Hüter¹⁾, Schweigger-Seidel²⁾, Schwalbe³⁾, Chrzonsczewsky⁴⁾ und A. widerlegt; die Deutung und das Wesen der schwarzen Linien blieb aber noch eine Zeitlang Streitpunkt, bis dieselben schliesslich allgemein als Ausdruck der Abgrenzung der Endothelzellen gegen einander anerkannt wurden. Ueber die Natur dieser Grenzen blieben die Ansichten allerdings getheilt und sind es noch bis heute. — Während v. Recklinghausen (l. c.) die schwarzen Silberlinien für den Ausdruck einer besonderen Kittleiste zwischen den Zellen hält, nimmt Auerbach⁵⁾ an, dass die Zellen sich gegen den Rand hin verdünnen und die einander zugekehrten zugeschärften

1) Hüter, Zur Histologie der Gelenkflächen etc. Virch. Arch. Bd. 36. 1866.

2) Schweigger-Seidel, Die Behandlung der thierischen Gewebe mit argent. nitricum. Berichte der sächs. Gesellschaft der Wissensch. Math.-phys. Classe XVIII Bd. 1866.

3) Schwalbe, Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen. Archiv für mikrosk. Anat. Bd. VI. 1870. S. 1.

4) Chrzonsczewsky, Zur Lehre vom Lungenepithel. Virch. Arch. 35. S. 165. Derselbe: Ueber die feinere Structur der Bluteapillaren. Virch. Arch. 35. S. 169.

5) Auerbach, Untersuchungen über Lymph- und Blutgefässe. Virch. Arch. 33. 1865. p. 340.

Ränder auf diese Weise an den Grenzen Furchen bilden. Hier bleiben Reste des eiweisshaltigen Inhalts liegen und ziehen das Silber an. Die Existenz einer minimalen Menge weicher Substanz zwischen den Zellen hält er jedoch nicht für ausgeschlossen.

Schweigger-Seidel¹⁾ nimmt an, dass zwischen den mit ihren Rändern nicht verschmolzenen Zellen dünne Schichten einer eiweissartigen Substanz abgelagert sind, die sich mit Silbersalpeter schwarz färben. Da nach Abspülung c. 4 % Zuckerlösung vor der Imprägnation keine oder nur sehr feine Netze entstanden, kann keine eigentliche Kittleiste vorhanden sein. Schwalbe (l. c.) ist der Ansicht, dass die Silbersalze infolge „Reduction der Silberverbindung durch die auf der Oberfläche der Membran befindliche dünne Flüssigkeitsschicht, die sich in den Furchen zwischen den Zellgrenzen am reichlichsten findet“, entstehen. Dafür sprechen das Stärkerwerden der Linien bei Anwendung stärkerer Lösungen, die Niederschläge an den Zellen selbst. Gegen das Vorhandensein einer Kittsubstanz sprechen die Endothelzellen der Perichorioidealräume, die sich nicht isoliren lassen und doch Silbersalze zeigen. Gegen die Schweigger-Seidel'sche Ansicht spricht der Umstand, dass sich die Verbindung der Zellen, beim Abspülen der die Silberlinien bildenden Schicht, nicht lockert.

1) Schweigger-Seidel, l. c.

Weitere Förderung erfuhr diese schwierige Frage erst durch die feinere Ausbildung der experimentellen Technik. Zunächst zeigte v. Recklinghausen, dass zwischen den Endothelzellen der Unterfläche des Zwerchfelles beim Kaninchen rundliche, auch bei der Silberbehandlung hervortretende Lücken bestehen, welche die Resorption von Milch und anderen Suspensionsflüssigkeiten besorgen, wenn man diese in den Bauchfellsack einführt. Oedmannson fand ähnliche Bildungen zwischen den Endothelien des Mesenterium beim Frosche. Schweigger-Seidel und Dogiel zeigten an der Bauchfellauskleidung des Frosches sogar ausgebildete stomatische Resorptionsapparate und Dybkowsky konnte entsprechende Befunde an der Pleura costalis erheben.

Diese Befunde sind nicht unmittelbar für unsere Frage verwerthbar, sie zeigen nur, dass die bei Silberimpraegnation hervortretenden hellen Kreise zwischen den Endothelien nicht überall in ihrem Baue übereinstimmen. Wendet man sich daher wieder dem Verhalten der Gefäße zu, so begegnet man zuerst dem von J. Arnold geführten Nachweis, dass bei der Diapedese der rothen Blutkörper letztere zwischen den Zellen durch rundliche Verbreiterungen der Kittsubstanz austreten. Dann zeigte Thoma, dass bei Injectionen der Lymphgefäße der Zinnober durch die lichten Zwischenräume, welche bei Silberimpraegnation zwischen den Endothelien sichtbar werden,

in das Gewebe übertritt. *Thoma* gelangte damals zu dem Ergebnisse, dass diese runden, als Stomata bezeichneten Zwischenräume in der Wand der Lymphgefäße wirkliche, mit einer mehr oder weniger flüssigen Masse gefüllte Oeffnungen seien.

Für die Blutgefäße hat dann später *J. Arnold* durch weitere Entwicklung der von *Thoma* eingeführten Methode der continuirlichen Infusionen in das Blut nachgewiesen, dass fein suspendirter, dem Blute beigemischter Zinnober oder Tusche an Stelle der Kittsubstanz die Gefässbahn verlässt, also dieselben Wege einschlägt, welche die rothen und die farblosen Zellen des Blutes benutzen. *Arnold* kommt dabei in gleicher Weise zu dem Ergebnisse, dass die Verbindung der Endothelzellen eine lose und der schmale Raum zwischen ihnen mit einer flüssigen oder höchstens zähweichen Substanz gefüllt ist, welche den Durchtritt körniger und gelöster Farbstoffe ermöglicht, dass aber die Erscheinung der zwischen den Zellen gelegenen Räume nach den Spannungs- und Diffusionsverhältnissen der endothelialen Membranen wechselt, die Lagerung der Endothelzellen zu einander somit eine veränderliche ist ¹⁾. Diese Ergebnisse wurden dann später durch *Foa* bestätigt. Man wird demgemäss behaupten dürfen, dass die Zellen des Blutes, ebenso wie fremde dem Blute beigemischte

1) *Arnold*, Ueber die Kittsubstanz der Endothelien. Virch. Arch. LXVI. 1876.

feinvertheilte feste Körper, zwischen den Endothelzellen die Gefässbahn verlassen. Und in gleicher Weise scheint es für den Frosch wenigstens festgestellt, dass die zwischen den Rändern der Blutgefässendothelien befindlichen Zwischenräume, sei es dass sie nur flüssigen oder zähweichen Inhalt (Kittsubstanz) enthalten, bei den Vorgängen der Zellauswanderung eine Verbreiterung erfahren. J. Arnold spricht sich in dieser Beziehung dahin aus, dass zwischen den Rändern der Endothelauskleidung normaler Gefässe mit zähweicher Masse (Kittsubstanz) gefüllte Zwischenräume sich finden. Diese Kittsubstanz trage an gewissen Stellen feine punktförmige Verbreiterungen (Stigmata), welche unter pathologischen Verhältnissen an Zahl und Grösse zunehmen (Stomata). Dies gilt ebensowohl für die Circulationsstörungen, welche mit Diapedese rother Blutkörper verknüpft sind, als auch für diejenigen, bei welchen eine reichliche Auswanderung vorzüglich farbloser Blutkörper stattfindet, jedoch mit dem Unterschiede, dass in letzterem Falle die Verbreiterungen der Zellzwischenräume weniger erheblich sind.

Es ist nicht möglich hier auf alle Einzelheiten der damals geführten Diskussionen einzugehen. Die wesentlichen Punkte der Untersuchungen von Arnold fanden indessen Bestätigung von Pourves, Alferow, Lortet und namentlich von Gaethgens. Dieser brachte geringe Mengen körnigen

Farbstoffs in das Blut von Fröschen, denen er Hirn und Rückenmark zerstört hatte. Es entwickelte sich dann, wenn die Frösche aufgehängt wurden, ein Oedem der unteren Extremitäten und in der Oedemflüssigkeit konnte ohne Schwierigkeiten der Farbstoff nachgewiesen werden. Da dieser Erfolg bei Fröschen mit erhaltenem Centralnervensystem ausbleibt, so hat man hier eine werthvolle Bestätigung der Thatsache, dass die Durchlässigkeit der Gefässwand sehr leicht eine Aenderung erfährt, und man bemerkt, dass diese bereits bei schweren Störungen der vasomotorischen Innervation eintreten kann.

Die späteren Versuche von J. Arnold^{1, 2)} haben im Wesentlichen die bereits gewonnenen Ergebnisse bestätigt. Man bemerkt indessen, dass es auf dem Wege der mikroskopischen Untersuchung am lebenden und todtten Thierkörper, wie sie von Arnold und Thoma geübt wurde, zwar möglich war, den Durchtritt der Zellen und fein suspendirter Farbstoffmoleküle durch die Zellzwischenräume nachzuweisen, dass jedoch auf diesem Wege nicht alle Eigenschaften der Gefässwand geprüft werden konnten. Es blieb immer zweifelhaft, ob zwischen den Endothelzellen der Gefässe eine zähweiche Kittsubstanz oder eine flüssige Masse gelegen sei.

1) Arnold, Virch. Arch. Bd. 68. S. 466.

2) Arnold, Ueber die Durchtrittsstellen der Wanderzellen durch entzündete seröse Häute. 1878.

C o h n h e i m sah sich daher veranlasst, von Neuem durch L a s s a r die chemische Zusammensetzung der Exsudate prüfen zu lassen. Diese bestätigte denn auch frühere Analysen und zeigte, dass die Exsudate ungleich ärmer sind an Wasser als das Blutplasma. Daraus ergibt sich alsbald, wie C o h n h e i m hervorhob, dass die B l u t g e f ä s s w ä n d e im Allgemeinen geschlossen sein müssen, dass somit keine Oeffnungen in grösserer Zahl wenigstens in den Capillarwandungen bei exsudativen Processen vorkommen können. Daraus ergibt sich nun allerdings nicht das Recht, wie C o h n h e i m meinte, alle früheren Beobachtungen zu vernachlässigen. Wohl aber kommt man zu dem Schlusse, dass die Zwischenräume zwischen den Endothelzellen der Blutbahn nicht Flüssigkeit sondern eine bis zu einem gewissen Grade widerstandsfähige Kittsubstanz enthalten.

Wenn man nunmehr das grosse, hier übersichtlich zusammengestellte Gebiet der Forschung überblickt, bemerkt man, dass nahezu alle unsere Erfahrungen über Auswanderung der Leucocyten auf Beobachtungen am Frosche beruhen. Nur T h o m a hat die von ihm bearbeiteten Gebiete eingehender auch am Warmblüter geprüft und gezeigt, dass auch bei dieser Randstellung und Auswanderung von den gleichen Bedingungen abhängen wie beim Kaltblüter. Es ist die Stromverlangsamung, welche die Randstellung der Leucocyten im Blutstrome zur Folge

hat, es ist der amoeboide Zustand des Protoplasma der Leucocyten die für den Durchtritt derselben durch die Gefässwand nothwendige Bedingung. Zu *Thoma's* Untersuchungen kommen dann die chemischen Untersuchungen *Lassars*, welche grossentheils an Warmblütern vorgenommen wurden. Ihre Bedeutung ergiebt sich aus Obigem.

Es ist indessen bis heute noch nicht der Versuch gemacht worden, auch beim Warmblüter die Stellen aufzusuchen, an welchen die Leucocyten die Gefässbahn verlassen. Dieser Aufgabe habe ich mich auf Veranlassung von Prof. *Thoma* unterzogen.

II. Experimenteller Theil.

Die von mir gewählte Versuchsanordnung war folgende:

Zunächst wurde ein Hund durch subcutane Morphinum-injection narcotisirt, — es genügten meist je nach der Grösse des Hundes 4—7 Spritzen einer 3% Morphinumlösung, um für die Dauer von 2 Stunden vollständige Narcose zu erzielen. — Nachdem das Thier darauf auf dem Rücken liegend auf dem Tisch befestigt worden war, wurden ihm die Haare auf dem Bauch mit der Scheere entfernt und die Stelle gewaschen. Eine c. 3—4 cm. langer Schnitt, zur Vermeidung von Blutung in der Linea alba geführt, eröffnete die Bauchhöhle. Darauf wurde, da sich in Folge der Narkose kein Pressen und Vordrängen des Darmes einstellte, eine Darmschlinge mit möglichst grossem Mesenterium vorsichtig herausgeholt, nachdem das sehr tief herabreichende grosse Netz nach oben verschoben worden war. Die Darmschlinge wurde sodann sofort in bereitgehaltene sterilisirte und mit steriler $\frac{1}{2}$ % Kochsalzlösung getauchte Mullcom-

pressen, die auf Körpertemperatur erwärmt waren, gehüllt. Diese Vorsichtsmaassregeln wurden getroffen, um die Einwirkung von Mikroorganismen möglichst auszuschliessen. Ueber die auf dem Bauche des Thieres so eingehüllt lagernde Darmschlinge wurde dann, um Austrocknung und Abkühlung zu vermeiden, undurchlässiges Material (Billroth - Taft) und darüber eine doppelte Flaneldecke gebreitet. Bei allen diesen Manipulationen wurde sorgfältig darauf geachtet, dass die vorgelagerte Schlinge keiner Zerrung und keinem Druck ausgesetzt würde. So blieb das Thier darauf 1—1½ Stunden ruhig liegen, worauf es durch Eröffnung des Herzens getödtet wurde. Das Mesenterium der vorgelagerten Darmschlinge wies um diese Zeit schon deutlich die Zeichen hochgradiger Circulationsstörung auf, es war etwas verdickt, getrübt und zeigte reichliche Ecchymosenbildung. Gleich nach Eintritt des Todes wurde sodann eine Injection einer Höllensteinlösung, 1 : 400, in die zuführende Mesenterialarterie der betreffenden Darmschlinge vorgenommen. Der zu injicirende Bezirk war durch Abbindung der benachbarten arteriellen Anastomosen vorher abgegrenzt worden. Wenn constatirt werden konnte, dass die Injection eingetreten war, was sich am Darm durch Contraction, am Mesenterium durch weissliche Gefässzeichnungen kundgab, und aus den grossen Venen bereits die injicirte Lösung abzuströmen begann, wurde die Injec-

tion unterbrochen und bereitgehaltene erwärmte Leimlösung nachgespritzt, um die durch das argentum nitricum contrahirten Gefässe auszudehnen und so eine bequeme mikroskopische Untersuchung zu ermöglichen. Beide Injectionen wurden unter constantem Druck von 16 cm. hg. vorgenommen.

Das in dieser Weise injicirte Stück des Mesenterium wurde darauf mit der Scheere herausgeschnitten und in $\frac{1}{4}$ % Essigsäure gelegt und gleich darauf in Glycerin, dem Essigsäure zugesetzt war, mikroskopisch untersucht. Diese Versuche wurden an einer Reihe von 7 Hunden angestellt. Um die gewonnenen Resultate mit Befunden an normalen Gefässen vergleichen zu können, wurden dieselben Injectionen in derselben Weise bei der gleichen Anzahl normaler Hunde, denen die Bauchhöhle vor dem Tode nicht eröffnet worden war, vorgenommen. Diese Vergleiche führten im Wesentlichen zu ähnlichen Resultaten, wie sie J. Arnold beschrieben hat. Während an den normalen Gefässen (Fig. 2) ein zartes Netz von schwarzen Linien als Begrenzung der Endothelzellen auftrat, in welchen nur an einzelnen Stellen grössere Punkte sich fanden, zeigten diese „Kittleisten“ ein sehr verändertes Bild in den Gefässen des vor dem Tode längere Zeit vorgelagerten Mesenteriums. Sie erschienen im Allgemeinen breiter als die Kittleisten normaler Gefässe und waren von zahlreichen Punkten und Ringen der verschiedensten

Grösse, bis zu der eines Blutkörperchens, unterbrochen. (Fig. 1, 3, 4). Um das Verhältniss der ausgetretenen und austretenden Leucocyten in diesen Bildungen zu studiren, treten die ersteren jedoch in den Präparaten viel zu wenig deutlich hervor und es musste daher eine Färbungsmethode gesucht werden, die es ermöglichte unter Erhaltung der Silberzeichnungen womöglich die Leucocyten allein, ohne das umliegende Gewebe zu färben. Als ein in dieser Hinsicht sehr brauchbarer Farbstoff erwies sich das Boraxcarmin von Grenacher mit nachfolgender Behandlung der Präparate in salzsäurehaltigem Alcohol. Am besten bewährte sich folgende Methode: ich legte die Präparate, nachdem sie kurze Zeit in Essigsäure gelegen hatten, auf 10—15 Min. in Boraxcarmin je nach der Dicke des Präparates, darauf wurden sie in Wasser abgespült und auf 2—3 Stunden in Alcohol von 70% dem 1% der officinellen concentrirten Salzsäure zugesetzt war, eingelegt. Schliesslich wurden sie nach Entsäuerung in Wasser entweder in Glycerin untersucht, oder nach Entwässerung in Alcohol und Aufhellung in Origanumöl in Canadabalsam eingeschlossen. In derartig behandelten Präparaten erschienen nur die Leucocyten und die Kerne der Bindegewebszellen und der Endothelzellen deutlich gefärbt, das übrige Gewebe war vollständig entfärbt, die Silberzeichnung hatte dabei in keiner Weise gelitten. Und zwar zeigten die Kerne der

Leucocyten den intensivroten Farbenton, so dass sie sich deutlich von den anderen Gebilden abhoben, am blassesten gefärbt erschienen die Kerne der Endothelzellen. (s. Abbildung).

Die genaue Durchmusterung der auf diese Weise hergestellten Präparate ergab folgendes Resultat: In Folge der Durchspülung der Gefässe mit Silberlösung und der unvermeidlichen Leiminjection waren die meisten der in den Gefässen befindlichen Leucocyten fortgespült worden. Doch fanden sich in jedem Präparat Stellen genug, wo fester an der Gefässwand haftende oder bereits im Durchtritt befindliche Zellen stehen geblieben waren. Der bei Weitem grösste Theil derselben fand sich an der Stelle der Kittleisten, nur vereinzelte hatten sich an der Zellenplatte selbst festgesetzt (s. Fig. 1 f.). Die an den nicht gefärbten Präparaten beschriebenen schwarzen Punkte und Ringe zeigten ein sehr verschiedenes Verhalten. Zum Theil erschienen sie auch jetzt als punktförmige schwarzgefärbte Verbreiterungen der Kittsubstanz, zum Theil zeigten sie jedoch eine deutlich rothe Färbung und es liess sich nachweisen, dass sie mit Zellen, die theils unterhalb der Kittsubstanz im Gefäss (Fig. 1 a), theils oberhalb der Kittleiste ausserhalb des Gefässes sich befanden (Fig. 4), im Zusammenhang standen. Bei Veränderung der Einstellung liess sich constatiren, dass diese rothen Punkte theilweise knopfförmig die Kittsubstanz über-

ragten (s. Fig. 1 a. a.). Die grösseren schwarzen Ringe erschienen zum Theil leer, ein der Zellmembran ähnlich granulirtes Feld einschliessend (Fig. 1 e), zum Theil umschlossen sie weisse Blutkörperchen, welche sich bei genauerer Betrachtung als unter dem Niveau der Kittleiste liegend erwiesen. Das Zustandekommen dieser Gebilde erklärt sich, wenn man annimmt, dass sich an diesen Stellen das Silber um die fest an der Kittleiste haftenden Zellen herum abgesetzt hat. Die leeren Kreise würden dann Stellen sein, von denen diese Zellen nachträglich, etwa durch die Leiminjection, entfernt worden sind. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man Stellen sieht, an denen neben einem solchen Silberkreise ein zum Theil noch in denselben hineinragendes, dicht unter der Kittleiste liegendes Blutkörperchen angetroffen wird, das den Eindruck macht, als ob es aus dem Silberkreise fortgerückt worden wäre (s. Fig. 1 d), ferner wenn man dieselben Kreise, auch ausser dem Zusammenhang der Kittleisten, Blutkörperchen einschliessen sieht, die der Zellplatte anhaften (Fig. 1 f und d). An den normalen Gefässen zeigten sich nur ganz vereinzelt an der Wand haftende Blutkörperchen, ebenso waren, wie schon oben erwähnt wurde, auch nur vereinzelte Verbreiterungen der Kittsubstanz anzutreffen. Diese Resultate waren in den einzelnen von mir untersuchten Fällen vollständig dieselben, so dass aus diesem Grunde von

einer Vergrößerung der Versuchsreihe abgesehen werden konnte.

Die Resultate, die aus den obigen Versuchen gezogen werden können, lassen sich folgendermaassen formuliren:

Bei der durch Blosslegung des Mesenterium hervorgerufenen Emigration weisser Blutkörperchen treten dieselben an den Stellen der sogenannten Kittleisten, also zwischen den Endothelzellen durch die Gefässwand. Wenn auch einzelne an den Zellplatten haftende Leucocyten zur Beobachtung kamen, so war dieser Befund ein seltener und ausserdem konnte nie ein Durchtreten der betreffenden Körperchen an diesen Stellen constatirt werden.

In der Kittsubstanz zwischen den Blutgefässendothelien finden sich, nach erfolgtem Austritt von Leucocyten, Verbreiterungen in Form schwarzer Punkte und Ringe. Ein Theil der letzteren sind indessen als Silberniederschläge zu erklären, die sich um Zellen, die der Gefässwand innig anhaften, gebildet haben. — Die in den normalen Gefässen an einzelnen Stellen beobachteten punktförmigen Verbreiterungen der Kittsubstanz sind wahrscheinlich ebenfalls auf stattgehabte Emigration einzelner Leucocyten, wie sie auch unter normalen Verhältnissen vorkommt, zurückzuführen.

Schlussbemerkungen.

Das wichtigste Ergebniss dieser Untersuchung ist die Bestätigung der gleichzeitig von J. Arnold und R. Thoma gefundenen Thatsache, dass die zelligen Elemente bei ihren Wanderungen zwischen den Endothelien der Gefässe durch die sg. Kittsubstanz hindurchtreten. Hier konnte diese Thatsache auch für den Warmblüter nachgewiesen werden.

Ausserdem konnten in Uebereinstimmung mit den früheren einschlägigen Erfahrungen, auch die Strukturveränderungen klargelegt werden, welche die Gefässwand bei den zur Auswanderung der Leucocyten führenden Circulationsstörungen erleidet. Es fand sich eine erhebliche Vermehrung und Vergrösserung der punkt- und ringförmigen Figuren in der durch Silberlösung kenntlich gemachten Kittsubstanz des Blutgefässendothels. Ob diese Veränderungen primäre oder secundäre sind, ob sie die Auswanderung veranlassen, oder ob sie Folge der Auswanderung der Leucocyten sind, konnte hier nicht sicher erwiesen werden. Doch möchte ich darauf hinweisen, dass bei Anstellung dieser Versuche die Mitwirkung der Eiterspaltpilze in ziemlich zuverlässiger Weise ausgeschaltet wurde.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Theil des Endothels einer Vene. Obere Fläche im Anfangsstadium der Auswanderung. Oelimm. $\frac{1}{16}$. Oc. 3 c. 1010-fache Vergrößerung. $\frac{1}{1}$.

Bei *a*, Leucocyten die der Kittleiste an der Innenseite des Gefässes anliegen und mit einem knopfförmigen Fortsatz durch die Kittleiste nach aussen vorragen.

Bei *b*, ausgewanderte Leucocyten, die aussen der Gefässwand anliegen.

Bei *c*, an der Innenwand der Kittleiste anliegende Leucocyten von einer kreisförmigen Silberlinie eingeschlossen.

Bei *d*, ein solcher kreisförmiger Silberniederschlag aus dem später die zugehörige Zelle, die links nebenbei liegt, fortgerückt worden ist.

Bei *e*, ebensolche Kreise, die Zellen durch die Leiminjection entfernt?

Bei *f*, ein mit einem Silberniederschlag umgebenes, der Zellplatte im Innern des Gefässes anhaftendes Blutkörperchen.

Bei *g*, punktförmige Verbreiterungen der Kittsubstanz.

Bei *h*, Kern der Endothelzellen.

Fig. 2. Normales Gefäss, kl. Vene bei geringerer Vergrößerung. Obj. D. Oc. 3.

Bei *a*, punktförmige Verbreiterung der Kittleiste.

Fig. 3. In fortgeschrittenem Stadium der Auswanderung befindliches Gefäss.

a, durch die Kittleiste tretende Leucocyten.

b, aussen der Kittleiste anliegende Leucocyten.

c, in Auswanderung begriffene Leucocyten, die zum grössten Theil die Gefässwand schon verlassen haben.

d, *e*, die in Fig. 1 beschriebenen Silberkreise.

f, ausgetretene Leucocyten.

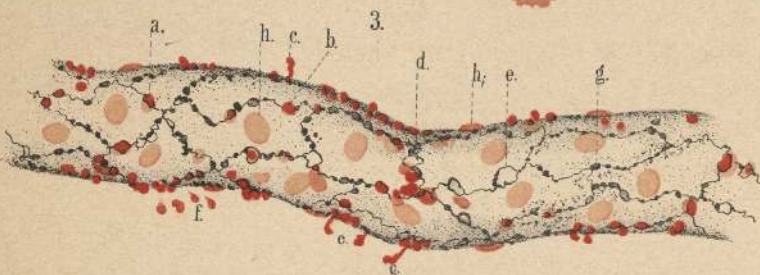
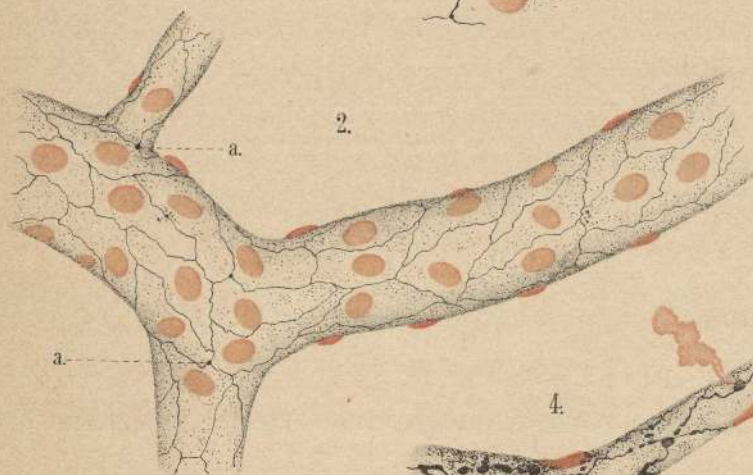
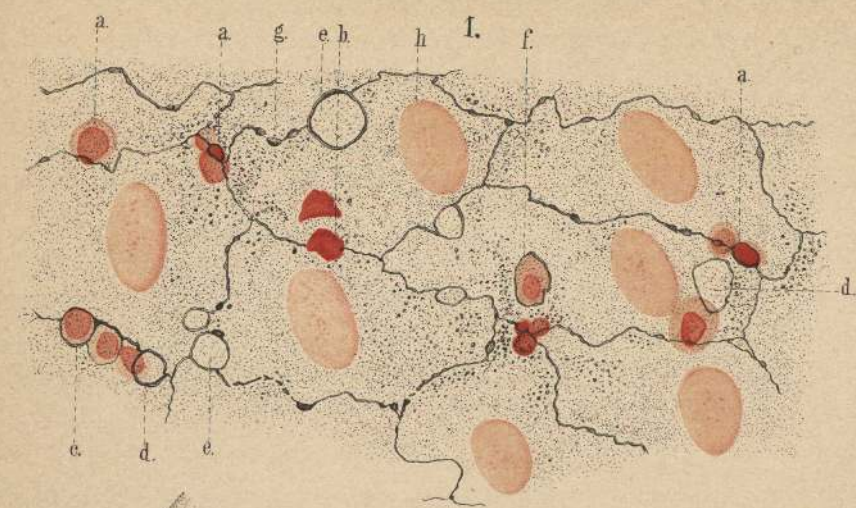
g, punktförmige Verbreiterungen der Kittsubstanz.

h, Endothelkern.

i, Endothelkern an der Seite des Gefässes.

Fig. 4. Capillare im Stadium der Auswanderung. Zeiss. Oelimm. $\frac{1}{16}$. Oc. 3. Vergr. 1010.

Zwei in Auswanderung begriffene nur mit einem knopfförmigen Fortsatz in der Kittleiste haftende weisse Blutkörperchen.



G. Engelmann del.

Lith. F. Berthelien, Dorpat



Thesen.

1. Die Emigration der weissen Blutkörperchen ist zum Theil ein activer Vorgang.
2. Für das Zustandekommen der Emigration ist eine primäre Gefässwandalteration nicht erforderlich.
3. Frühzeitige Incision localer Eiterherde, die durch Microorganismeninvasion entstanden sind, kann mehr schaden als nützen.
4. Acidum hydrochloricum bei fieberhaften Zuständen zu geben, lässt sich wissenschaftlich nicht begründen.
5. Der Induration des luetischen Primäraffects kommt keine diagnostische Bedeutung zu.
6. Bei innerlicher Anwendung von Eis wird die Qualität desselben zu wenig berücksichtigt.



12585