



Über die Lage

der

L e p r a b a c i l l e n

in den Geweben.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der

Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium

von

Dr. Ernst Ziegler

o. ö. Professor der pathologischen Anatomie

der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

vorgelegt

von

Alfred Binder

approb. Arzt aus Tübingen.

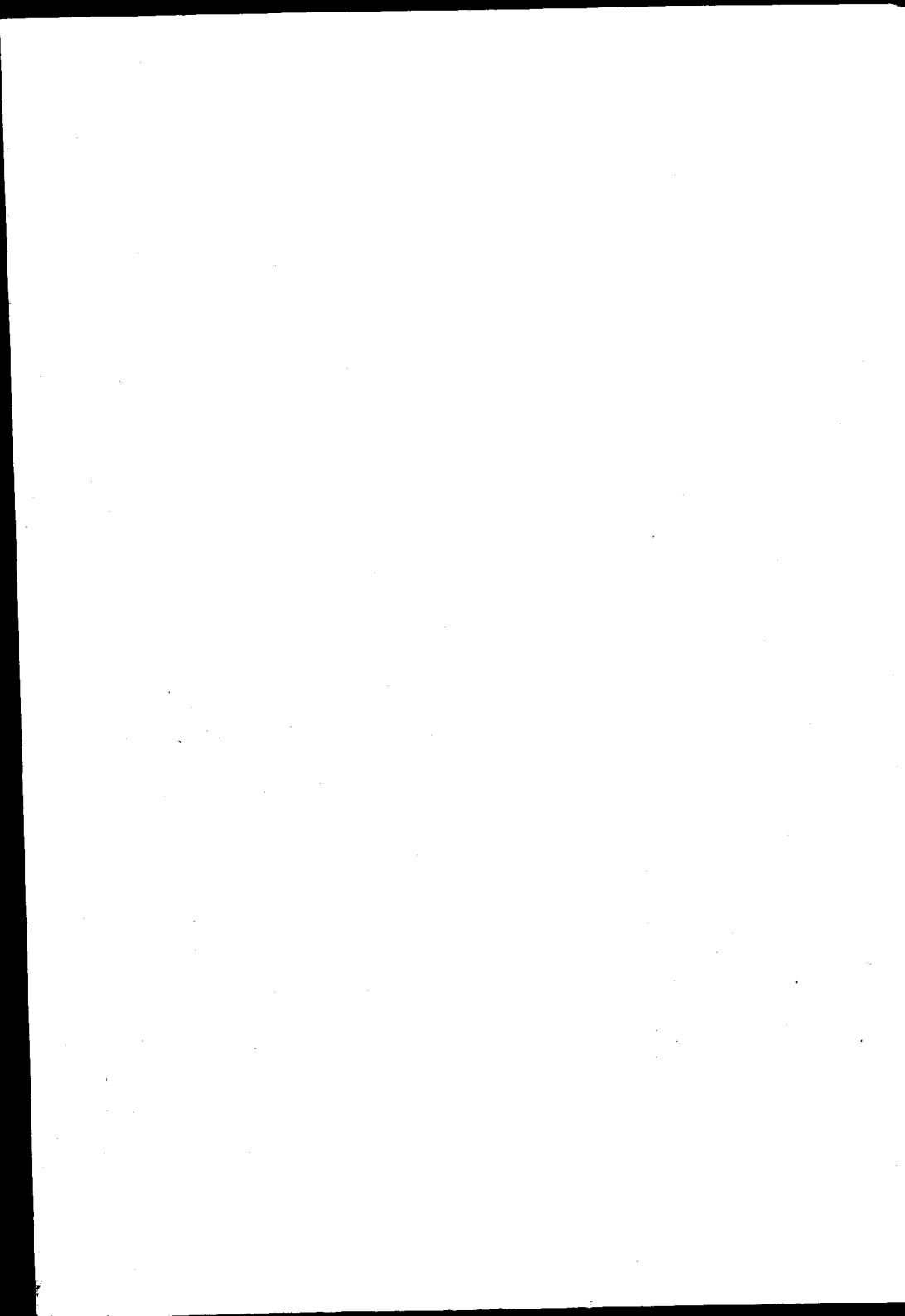


Tübingen,

L. Fr. Fues'sche Buchdruckerei

(Fues & Kostenbader)

1887.



Über die Lage
der
L e p r a b a c i l l e n
in den Geweben.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der

D o c t o r w ü r d e

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium

von

Dr. Ernst Ziegler

o. ö. Professor der pathologischen Anatomie

der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

vorgelegt

von

Alfred Binder

approb. Arzt aus Tübingen.



Tübingen,

L. Fr. Fues'sche Buchdruckerei

(Fues & Kostenbader)

1887.



Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Ziegler,
sowie Herrn Professor Dr. Nauwerck, fühle ich
mich gedrungen, an dieser Stelle meinen verbind-
lichsten Dank auszudrücken.

Im Jahre 1873 entdeckte Armauer Hansen in Bergen in dem von der Schnittfläche durchschnittener lepröser Tuberkelknoten abgestreiften Serum Zellen, welche kleine stäbchenförmige Körper enthalten; dieselben waren theils von parallelen Linien begrenzt, theils an beiden Enden zugespitzt und bewegten sich im Serum oder Wasser nach Art der Bacterien. Auch in gefärbten und gehärteten Schnitten erhielt er schön gefärbte Bacillen, meist in Gruppen zusammenliegend.

Neisser wies zuerst mit Bestimmtheit darauf hin, daß die von Armauer Hansen und von ihm gefundenen stäbchenförmigen Bacillen eine der Lepra spezifisch angehörende Bacillenform sei, daß bei jeder Lepraerkrankung dieser Bacillus gefunden werde und zwar in allen betroffenen Organen in einer Massenhaftigkeit, welche der Intensität der Erkrankung entspricht, und daß die Lepra nur durch diese Bacillenspezies hervorgerufen werde. Neisser nannte daher diesen Bacillen „Bacillus leprae“. Das Stäbchen oder die Kolonie von solchen ist mit einer breiten Schleimhülle umgeben. Die Bacillen finden sich in kleinerer oder größerer Zahl fast durchgehends im Innern von Zellen, welch' letztere die 3–5fache GröÙe eines gewöhnlichen Lymphkörperchens erreichen und deren Kerne oft durch die Bacillenkolonie je nach GröÙe und Ausdehnung der letzteren zur Seite gedrängt oder durch Einbuchtung, Einschnürung etc. mannigfach verändert werden. Die Bacillen, resp. bacillenhaltigen Zellen finden sich in den leprösen Neubildungen der Haut, der Schleimhäute (von Mund, Gaumen, Kehlkopf), im Knorpel (Epiglottis- und Schildknorpel), in der Cornea, im interstitiellen Bindegewebe der

Nerven, im Bindegewebe der Milz und der Leber, in den Lymphdrüsen, Hoden und Nebenhoden.

Seit der Entdeckung der Leprabacillen durch Armauer Hansen und Neisser hatte die Ansicht, daß die Leprabacillen zum weitaus größten Teil innerhalb von Zellen liegen, deren Protoplasma sie teils vereinzelt oder mehr diffus, teils zu kleineren oder größeren umschriebenen Häufchen zusammengeballt bewohnen, allgemeine Giltigkeit. Es war in histologischer Hinsicht nur die Streitfrage offen, ob diese Leprazellen aus fixen Bindegewebszellen hervorgegangen seien (nach Virchow) oder ob sie ursprünglich ausgewanderte farblose Blutkörperchen waren. Da trat Unna in Hamburg (zuerst auf der Naturforscherversammlung in Straßburg) 1885, gestützt auf eine neue Präparationsmethode, mit der Behauptung auf, daß wenigstens der größte Teil aller Bacillen der leprösen Haut in den Lymphbahnen frei, nicht in Zellen eingeschlossen liege, eine Behauptung, welche er bald darauf dahin zuspitzte: „die Leprabacillen liegen niemals in Gewebszellen“.

Die Folge dieser Veröffentlichung war eine Reihe von Arbeiten, welche sich mit der Frage beschäftigten, ob die Leprabacillen intracellulär liegen oder ob sie frei im Gewebssaft sich aufhalten. Auf Anregung von Herrn Professor Ziegler, welcher mir lepröses Material zur Verfügung stellte, habe ich mir ebenfalls ein eigenes Urteil zu bilden gesucht. Ehe ich jedoch an die Beschreibung meiner Präparate gehe, will ich die Befunde der verschiedenen Autoren über die Lage der Leprabacillen, resp. Leprazellen in den verschiedenen Organen, soweit sie veröffentlicht sind und mir zu Gebot standen, kurz angeben.

Armauer Hansen ¹⁾ findet im abgestreiften Serum

1) Hansen: *Bacillus leprae* (Virchows Archiv 79) und: Studien über *Bacillus leprae* (Virchows Archiv 90).

durchschnittener Lepraknoten fast ausschließlich Rundzellen, welche theils Fettkörner, theils Bacillen enthalten. Wird dergestalt gewonnenes Serum in einem Wassertropfen untersucht, so schwellen die Zellen im Wasser zum größten Teil an und lassen nun noch leichter die in ihnen enthaltenen Bacillen, mit welchen mehrere Zellen förmlich gespickt erscheinen, erkennen. In gehärteten und gefärbten Schnitten aus Lepraknoten der Haut findet er gefärbte Bacillen, zum Teil vereinzelt, meist in Gruppen zusammenliegend, ohne übrigens die Zellnatur dieser Gruppen besonders zu betonen; er sagt nur, daß dieses Zusammenliegen in Gruppen mit dem Vorkommen der Bacillen in Zellen gut übereinstimmt. Er findet die Leprabacillen in den Lepraknoten der Haut, in der Leber und Milz, den Hoden, Lymphdrüsen und Nerven. (In Band 79 des Virchow'schen Archivs bildet er eine größere Anzahl leprabacillenhaltiger Zellen ab).

Nach Neisser ¹⁾ bestehen die leprösen Neubildungen in den verschiedenen Organen aus Zellen, welche nur durch spärliches fibrilläres Gewebe mit reichlicher Blutgefäßentwicklung geschieden sind. Diese Zellen unterscheiden sich ursprünglich in nichts von den gewöhnlichen Lymphkörperchen, wachsen aber in Folge der Aufnahme der Bacillen bis zum 5fachen ihrer anfänglichen Größe und zeigen einen vergrößerten Kern, zuweilen auch eine vermehrte Anzahl von solchen. Die Leprazellen besitzen eine auffallend lange Lebensdauer, gehen jedoch schließlich zu Grunde, nachdem in ihrem Innern die sog. Vacuolenbildung stattgefunden hat, d. h.: die Bacillen zum Zerfall gekommen sind.

In der Haut liegen die Bazillen in den circumscripten Knoten wie in den mehr diffusen Infiltrationen und zwar im

1) Virchow's Archiv, Band 84, und v. Ziemssen, Specielle Pathologie und Therapie XIV. 1.

Innern der großen runden Leprazellen, welche in Menge nebeneinander liegend, nur durch ein feines fibrilläres Bindegewebe getrennt sind (nur ganz wenige Bacillen liegen frei zwischen den Zellen in dem Bindegewebsgerüste und sind nicht in Zellen eingeschlossen). In diesen Leprazellen befinden sich die Bacillen in verschiedener Menge: bald in geringerer Anzahl im Zellprotoplasma verteilt, bald in großer Menge Kolonien bildend, welche das Protoplasma mehr diffus ausfüllen, meistens aber zu kleinen umschriebenen Häufchen geballt bewohnen; dabei werden die Zellkerne zur Seite, an die Zellwand gedrängt oder in der mannigfachsten Weise eingeschnürt. Die Bacillenkolonien in den einzelnen Zellen nehmen an Ausdehnung zu und damit wird auch die Zelle selbst ausgedehnt, so daß die älteren Zellen als die größeren erscheinen. In einem Durchschnitt durch einen Lepraknoten ist die oberste Zellschichte die älteste, in ihr finden sich demnach die am meisten entwickelten Leprazellen, resp. solche, welche schon den Höhepunkt der Entwicklung überschritten haben und in der Degeneration begriffen sind. Sie zeigen nicht nur die meisten Veränderungen in Größe, in Form und Anzahl der Kerne, sondern auch in ihrem chemischen Verhalten, was sich durch veränderte Tingibilität verrät. Sie werden nemlich zu den sog. „globi“ (gelbe Schollen nach A. Hansen), d. h. sie stellen eigentümlich glänzende Haufen mit scharfen Konturen dar, welche sich mit Anilinfarben tief und fast gleichmäßig färben lassen. Diese globi nun sind nichts anderes als mit Bacillen und ihren Zerfallsmassen gefüllte Zellen, deren Protoplasma schon zur Degeneration gebracht ist. Weiter nach unten, also in jüngeren Schichten, sind die Zellen noch kleiner und zeigen das oben beschriebene Aussehen der Leprazellen, während in den untersten und jüngsten Schichten noch viele unveränderte Lymphzellen neben kleinen Leprazellen ge-

troffen werden. Diese Leprazellen bilden mit dem fibrillären Bindegewebsgerüste den Lepraknoten, welcher subepidermal zwischen Rete Malpighi und subcutanem Fettgewebe liegt und sich noch in letzteres hinein erstreckt. Die in den Bindegewebszügen im Lepraknoten enthaltenen schmalen spindelförmigen Zellen sind hin und wieder ebenfalls von Bacillen infiltriert und etwas größer als gewöhnlich.

Die leprösen Schleimhautknoten von Mund, Gaumen und Kehlkopf zeigen ein den Verhältnissen in den Hautknoten vollständig entsprechendes Bild.

Auch das Knorpelgewebe (Epiglottis- und Schildknorpel) ist insofern inficiert, als von dem umgebenden Bindegewebe aus teils bacillenhaltige Zellen (Knorpel der Epiglottis), teils freie Bacillen (Schildknorpel) sich zwischen die Knorpelzellen hineinschoben. Auch das intermuskuläre Gewebe des Kehlkopfs enthielt Bacillen und globi.

Ähnlich wie bei den Knorpeln des Kehlkopfs präsentiert sich die Bacilleninvasion der Cornea, indem ebenfalls vom Rand her Lymphzellen mit Bacillenstäbchen, sowie freie isolierte Bacillen sich zwischen die Lamellen einschieben.

Im Hoden fand Neisser leprabacillenhaltige Zellen 5mal, einmal im Nebenhoden; er fand sie teils im intertubulären Gewebe, teils im Innern der Hodenkanälchen, deren Lumina mit globi erfüllt waren.

In der Leber findet Neisser die Leprazellen im Bindegewebsgerüst zwischen den Läppchen.

In der Milz fand er in 2 Fällen die Leprazellen in der Nähe der Follikel.

Besonders stark sind die Lymphdrüsen inficiert, namentlich die peripher gelegenen Teile; die interfollicullären Gänge insbesondere enthalten mehrkernige Zellen mit Bacillen.

Im interstitiellen Bindegewebe der Nerven fand Neisser

in einem frischen Fall lepröse Neubildungen, welche vollkommen denjenigen der Haut entsprechen und ebenfalls durch bacillenhaltige Zellen bedingt sind.

In fast allen leprös afficierten Organen findet er demnach die Bacillen in weitaus überwiegender Anzahl im Innern von Zellen, was er auch durch zahlreiche Abbildungen illustriert.

Auch Köbner ¹⁾ findet die Bacillen intracellulär, nur wenige frei liegend. Auch im Blut, das er durch Einstiche in ältere und frische Lepraknoten der Haut gewonnen, will er Leprabacillen gesehen haben, und zwar waren dieselben im Protoplasma weißer Blutkörperchen, sehr vereinzelt frei im Serum zu sehen. Doch giebt er selbst die Möglichkeit zu, daß durch den Druck in Folge des Einstichs Gewebssaft der Haut, der diese Bacillen, resp. Zellen enthielt, herausgequetscht und dem Blut beigemischt sein könnte.

Baumgarten und Guttman ²⁾ beschreiben ebenfalls die intracelluläre Lage der Leprabacillen. Virchow ²⁾ findet die Pulpa einer leprösen Milz durchsetzt mit kleinen weißgrauen rundlichen Körperchen, welche mit Leprazellen erfüllt waren.

Auch Melcher und Orthmann ³⁾ beschreiben die Leprabacillen als intracellulär liegend. Sie fanden in einem isolierten Knötchen der Chorioidea und Iris des Versuchstieres, sowie in Knötchen des Perikards große, reichlich bacillentragende Zellen. Besonders stark war die Bacilleninvasion in den Lungen, wo die Stäbchen fast nur in den typischen großen Zellen lagen.

1) Köbner: Übertragungsversuche von Lepra auf Tiere. (Virchow's Archiv 88.).

2) Nach den Referaten in der „Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis“ 1885.

3) „Übertragung von Lepra auf Kaninchen“, Berliner klinische Wochenschrift Nro. 13, 1885.

Zu Anfang dieses Jahres erschien nun Unna's Arbeit „Leprastudien“ ¹⁾, in welcher er eine neue Präparationsmethode vorführt. Zum Unterschied der bisher gebräuchlichen „Ölmethode“ nannte er diese „Trockenmethode“ (später „Antrocknungsmethode“). Er färbt die Schnitte wie bei der Ölmethode und entfärbt sie in 10—20%iger wässriger Salpetersäurelösung; dann wird das Präparat abgespült, auf den Objektträger gebracht, abgetupft, über der Flamme bis zur vollständigen Trockene erwärmt und dann sofort mit ätherfreiem Balsam ohne Zusatz von aufhellenden Mitteln (Ölen) auf dem noch heißen Objektträger bedeckt und eingeschlossen. Als einen Vorzug dieser Präparationsmethode rühmt Unna, daß durch Einwirkung der Wärme sich der Schnitt am Objektglas mit seiner unteren Fläche fixiert, und wenn nun bei fortgesetztem Austrocknen Schrumpfung des Schnittes eintritt, dieses Zusammenziehen nur in der Richtung von oben nach unten, d. h. in der Tiefendimension erfolgen kann. Dadurch werden mehrere eigentlich unter einander liegende Schichten in eine Ebene projiziert und damit zu gleicher Zeit dem Auge zugänglich gemacht. In dergestalt hergestellten Präparaten sind erstaunlich viele Bacillen sichtbar geworden, so daß „neben ihnen kaum Platz für anderes Gewebe übrig zu sein scheint“. Die Bacillen bilden mit ihren Zügen ein Netzwerk, an dessen Knotenpunkten sie zu rundlichen Herden anschwellen. Außerdem präsentieren sich die Herde ganz anders als bei der Ölmethode: sie zeigen sich größer und ohne scharfe Konturen. Dabei sind sie Bienenkörben, Ringen, Hohlkugeln ähnlich, indem nemlich die Bacillen in allen diesen Gebilden wandständig liegen und nur selten solide Bacillenkugeln bilden. Die Konturen, welche in

1) Unna: „Leprastudien — zur Histologie der leprösen Haut“. Monatshefte für praktische Dermatologie; Ergänzungsheft 1885.

Ölpräparaten sich um die Bacillenherde her zeigten (d. h. nach Neisser, Hansen, Köbner, Baumgarten u. A. die Zellkonturen der Leprazellen), sind verschwunden: es sind diese Bacillenherde keine bacillenerfüllte Zellen, sondern extracellulär liegende Bacillenklumpen, welche durch ihre Schleimhülle zusammengehalten sind. Als Beweis stellt Unna folgende Sätze auf: 1. „an den Bacillenhäufen ist niemals ein Zellenleib färbbar“ und 2. „ebenso wenig ist an den Bacillenhäufen ein Zellkern nachweisbar“. In seinen Präparaten sieht Unna stets Bacillenhäufen und Zellen neben einander liegen, besonders auch bei Kontrastfärbungen (Fuchsin und Methylenviolet resp. = grün). Kerne sind niemals im Zentrum, sondern fast immer zu den Seiten der Bacillenhäufen zu finden. Da die Bacillen von einem Schleimmantel umgeben sind, welcher durch Zusammenfließen die Bacillenherde in toto als eine Schleimhülle umgiebt, so ist es möglich, daß bei der geringen Entwässerung, wie sie bei der Ölmethode geübt wird, dieser Schleimmantel stärker lichtbrechend bleibt und damit eine Zellkontur um die Bacillenhäufchen vortäuscht.

3. „Sehr viele Bacillenhäufen zeigen eine konstante Beziehung zu Gewebslücken“. Die Bacillen wachsen nach Unna als Wandbelag in den Lymphräumen (d. h. Gewebslücken) der Cutis auf den dieselben auskleidenden Zellen und suchen diese Lymphräume auszufüllen und bilden Kugeln, wenn es die Strombewegung der Lymphe zuläßt; andernfalls entstehen oder vielmehr bleiben die zentralen Hohlräume: es entstehen die Ring- und Korbbildungen der Herde. Daraus ergibt sich Unna's 4. Satz: „Die Form und verschiedene Größe der Bacillenhäufen spricht gegen jede Analogie mit Zellen, entspricht aber ganz dem Wachstum in Lymphbahnen“. Er findet nemlich, daß die Bacillenhäufen an der Grenze des Lepraknotens, d. h. sowohl oben gegen den bisher als bacillenfrei geltenden



subepithelialen Streifen wie nach unten im subcutanen Gewebe bedeutend anschwellen und so groß werden können, daß an eine Vergleichung mit Zellen, selbst Riesenzellen, gar nicht zu denken ist. Diese Größe des Haufens entspricht der Größe des Lymphraums, welchen er ausfüllt (ist aber auch von Ernährungsverhältnissen abhängig). Zudem finden sich neben den gewöhnlichen kugeligen Bacillenhaufen solche Formen (Sanduhr-, Zwerchsackformen, spiralig gedrehte), welche nicht mit Zellformen, wohl aber mit Lymphräumen in Einklang gebracht werden können.

5. Auch „die Hohlräume im Innern der Bacillenhaufen (welche bisher als Vakuolen der Leprazellen galten) entsprechen ihrer Entstehung in Lymphbahnen“. Die Antrocknungsmethode lehrt, daß solche Hohlräume fast in allen Bacillenhaufen sich finden. Sie sind nach seiner Ansicht über das Wachstum der Bacillenherde (cfr. oben) selbstverständlich, ja sogar Postulat. Ferner führt er für seine Anschauung an, daß 6. die von den Autoren konstatierte Indifferenz der Leprazellen gegenüber den von ihnen beherbergten Bacillenkolonien eine ganz auffallende und schwer zu erklärende Erscheinung bilden würde; es stelle sich nie eine pathologische Erscheinung (fettige Degeneration, Verkäsung, Koagulationsnekrose u. dergl.) in den Zellen ein. Für seine Ansicht über Lage und Verbreitung der Leprabacillen falle dieses auffällige Verhalten der Zelle weg. Noch fügt er bei, daß natürlich auch die von Neisser als Zellen bezeichneten globi (gelbe Schollen Hansen's) freie Bacillenhaufen sind, wie ja auch Hansen, der sie zuerst beschrieb, sie vorsichtiger Weise nicht als Zellen bezeichnet habe.

Das Ergebnis seiner Untersuchungen faßt Unna zusammen in den Satz: „der größte Teil aller Bacillen in der leprösen Haut liegt frei in den Lymphbahnen; die kugeligen Anhäufungen der Bacillen innerhalb derselben



sind fälschlich für Zellen, sog. Leprazellen gehalten worden¹⁾.

Gegen Unnas Veröffentlichung wandte sich zunächst Touton²⁾. Vor allem verwirft er die von Unna geübte Antrocknungsmethode, indem diese zwar eine gute Methode zur Sichtbarmachung von Bacillen darstelle, aber keine Strukturbilder liefere. Bei der Austrocknung der Schnitte über der Flamme hat Touton die Hitze verschieden lange und in verschiedenen Graden einwirken lassen und dabei Uebergänge zwischen scharf konturierten Bacillenhaufen und den verschwommenen Unna'schen Bacillenherden ohne scharfe Grenzen erhalten, wobei dann immer mehr Bacillen sichtbar wurden. Er nimmt nun an, daß der mit dem Austrocknen über der Flamme entwickelte Wasserdampf es sei, welcher die Zellpräparate zerstöre; derselbe treibe die vorher zu Haufen geballten und deshalb nicht deutlich als Einzelwesen erkennbaren Bacillen auseinander und biete so dem Auge eine größere Zahl einzelner Bacillen dar; ferner seien deshalb mehr Bacillen in den Unna'schen Präparaten sichtbar als in den „Ölpräparaten“, weil Unna ganz kurze Zeit und unter Vermeidung von absolutem Alkohol entfärbe, wodurch mehr Bacillen gefärbt bleiben, und schließlich sage ja Unna selbst, daß durch sein Verfahren die Tiefendimension des Schnittes verkürzt und dadurch mehrere Schichten mit einer größeren Anzahl Bacillen in eine Ebene gerückt werden. Der Verwechslung von Zellkonturen mit den

1) Zu der Behauptung, daß überhaupt niemals die Leprabacillen in Zellen liegen, daß sämtliche Leprabacillen frei sind, gelangt Unna in seiner folgenden Arbeit „Wo liegen die Leprabacillen“. Diese Arbeit ist eine Entgegnung auf Touton's Einwürfe gegen Unna's erste Veröffentlichung.

2) Touton: Verhandlungen der Naturforscherversammlung in Straßburg und „Wo liegen die Leprabacillen?“ Fortschritte der Medizin, Band 4. Heft 2.

Konturen des ungenügend entwässerten und daher stark lichtbrechenden Schleimmantels der Bacillenkolonien gieng T o u t o n dadurch aus dem Wege, daß er die Präparate nach der Färbung bis zu einer Stunde in Alkoh. absol. liegen ließ, wobei allerdings noch mehr Bacillen mit entfärbt wurden, ferner fertigte T o u t o n Zupfpräparate an, indem er die bacillenhaltigen Schnitte in Bergamottöl zerzupfte.

Mit Hilfe dieser Zupfpräparate tritt T o u t o n den Sätzen 1 und 2 in U n n a's erster Arbeit entschieden entgegen. Es gelang ihm dadurch Zellen zu isolieren mit Zellkontur und Zellkern, welche einzelne, wie auch in Häufchen liegende Bacillen mit ihrer Schleimhülle enthalten und daran Protoplasma oft leicht körnig, manchmal mit der Kernfarbe schwach tingiert erscheint. Da es aussieht, als ob sich um jeden in eine Zelle eingedrungenen Leprabacillus eine Kolonie von solchen mit gemeinsamem Schleimmantel bilde, ist es erklärt, warum der Zellkern nie im Zentrum der Kolonie liegt, sondern stets an die Wand gedrückt und durch Einbuchtung, Einschnürung etc. verändert erscheint. Liegt — was sehr selten ist — doch einmal ein Kern im Innern eines Bacillenherdes, so ist das nur durch Konfluenz mehrerer, von verschiedenen Bacillen ausgegangener Kolonien in einer und derselben Zelle zu erklären. — Zu Satz 3 von U n n a bemerkt T o u t o n, daß es selbstverständlich ist, daß die Bacillen nicht in den Bindegewebsbündeln oder elastischen Fasern der Cutis sich ansiedeln, sondern in den Gewebsspalten; es ist nur die Frage ob frei oder in Zellen. Letzteres ist entschieden in der großen Mehrzahl der Fall; wenn je freie Bacillenhäufen in den Saftkanälchen liegen, so kann dies daher rühren, daß die Kolonie durch zu kräftiges Wachstum die Zellhülle gesprengt hat. Das Zellprotoplasma ist es, in welchem die Bacillen sich entwickeln und von welchem sie leben. —

Gegen Satz 4 von Unna wirft Touton ein, daß er nicht stichhaltig sei; die Größe und sonderbare Form der Bacillenhaufen könne durch die eingreifende Präparationsmethode Unna's erzeugt worden sein (in Folge von Konfluenz mehrerer).

Ganz entschieden wendet sich Touton auch gegen die Unna'sche Anschauung von den Vacuolen (Satz 5)¹⁾: Touton sah solche Vacuolen ganz deutlich in Bacillenkolonien, die im Innern von frei im Lumen eines Blutgefäßes liegenden Endothelzellen sich befanden. Er erklärt die Vacuolen folgendermaßen: Die Bacillen leben vom Zellprotoplasma: die Kolonien wachsen vom Zentrum gegen die Peripherie — in Mitte der Kolonie ist das Protoplasma aufgezehrt; es kann sich kein Bacillus an dieser Stelle mehr aufhalten: die Vacuole repräsentiert also den durch die Bacillen erschöpften und veränderten Teil des Zellprotoplasmas. — In Bezug auf Satz 6 von Unna kann Touton auch keinen Beweis für Entartung u. dergl. beibringen; vielleicht stellen schwach färbbare oder geblähte Kerne, welche er schon gefunden, das Anfangsstadium einer Entartung dar.

Touton findet auch im Lumen der Gefäße Bacillen teils frei, teils in Zellen eingeschlossen. Im letzteren Fall befinden sie sich in weißen Blutkörperchen oder im Innern von abgestoßenen Endothelien der Intima. Diese letzteren Bacillenhaufen zeigten sehr häufig die Vacuolenbildung, was Touton oben als Gegenbeweis gegen Unna benützte. Zuweilen findet er auch große Bacillenhaufen mit oder ohne Vacuolen im Innern, bei welchen sich kein Zellkern nachweisen ließ. Es können diese jedoch wohl im Innern von Zellen liegende Kolonien, welche durch

1) Diese wurde von Unna in seiner zweiten Arbeit wesentlich modifiziert.

ihre Größe Zellprotoplasma mit Kern gänzlich verdecken, oder auch freigewordene Kolonien sein, wie er auch freie, eingedrückte Zellkerne fand. Die Wandungen der Arterien und Venen der Haut sind ebenfalls von Leprabacillen in Beschlag genommen: besonders stark ist die Invasion in der Adventitia, zwischen Media und Intima und in den Endothelzellen der Intima.

Auch in den Haarbälgen (wie Unna) und in den Schweißdrüsen findet Touton (gegen Neisser) die Leprabacillen. In ersteren hat er den gleichen Befund wie Unna: aber auch hier liegen sie hin und wieder in Epithelzellen, wobei sie den Zellkern einstülpen, besonders zwischen den Lamellen des Haarbalgtrichters.

Äußerst selten findet er Bacillen in den Muskeln der Haarbälge und der Cutis. In den Cutis-Nerven, nemlich in den Zellen ihres bindegewebigen Gerüsts sind sie regelmäßig zu finden, wo sie ebenfalls die Zellkerne einbuchten. Touton schließt mit dem Satze: „Der größte Teil aller Bacillen in der Leprahaut liegt, wie bisher immer angenommen, meist in kleineren oder größeren Haufen in Zellen eingeschlossen. Diese Bacillenhaufen sind also selbst keine Zellen, sondern nur Teile, Einwohner derselben. Die frei vorkommenden Bacillenanhäufungen lagen meist ursprünglich ebenfalls in Zellen“.

Bald darauf veröffentlichte Neisser ¹⁾ weitere Untersuchungen. In diesen hält er ebenfalls die Ansicht, daß die Leprabacillen wesentlich in Zellen sich befinden, aufrecht. In jungen Lepraknoten sind die Leprazellen noch relativ klein und liegen so dicht an einander, daß es schwer ist, die Lagerung der Bacillen, ob inner- oder außerhalb der Zelle, zu erkennen; in alten Knoten dagegen sind die Leprazellen riesig gewachsen und zeigen so scharfe Zell-

1) Neisser: „Histologische und bacteriologische Untersuchungen.“
Virchows Archiv 103. 2. Heft.

grenzen, daß sie zwischen den Bindegewebsfibrillen ganz deutlich als Zellen nachzuweisen sind. Durch Unnas Antrocknungsmethode wird eine große Zahl von Bakterien, mehr als bei der Ölmethode, sichtbar und zwar nicht — wie Unna meint — durch Weglassen des Öls, sondern durch Weglassen des absoluten Alkohols beim Entfärben (ebenso hatte auch Touton geurteilt). Dagegen werden bei Unnas Methode die Gewebsverhältnisse verwischt, nemlich durch die Einwirkung der starken Salpetersäurelösung, welche Unna beim Entfärben anwendet. Das ist der Grund, warum Unna in seinen Präparaten an den Bacillenhaufen keinen Zelleib und keinen Zellkern nachweisen kann.

Wenn also auch die Unnasche Methode vorzüglich Bacillenbilder liefert, so liefert sie um so schlechtere Structurbilder; die Gewebe werden verzerrt, weißen Spalten und Lücken auf, welche falsche histologische Verhältnisse vortäuschen.

Neisser's weitere Untersuchungen ergeben: 1) im subcutanen und intermusculären Gewebe liegen die Bacillen zum Teil anscheinend frei in den interfibrillären Lymphspalten, vereinzelt oder in dünnen Längszügen (Thin hält auch diese für Zellnester). 2) Sie liegen in den Lymphspalten und Lymphgefäßen, teils in, teils auf den dieselben auskleidenden Endothelien. Speziell findet er sie jetzt auch in und auf den Endothelien der Blutgefäße (wie Touton). 3) Die Bacillen befinden sich ferner im Protoplasma der spindelförmigen Bindegewebszellen (namentlich in den Bindegewebszügen, welche den Lepraknoten umgeben) und 4) im Protoplasma der Lymphkörperchen sowie aus Lymphkörperchen zusammengesetzten Schollen im Lumen von Lymphgefäßen. Unna's Ansicht, daß die glöbi ebenfalls nur Bacillenklumpen vorstellen, ist irrtümlich. Neisser betont ihre Zellnatur und hält sie jetzt für Haufen —

gleichsam Thromben — weißer Blutkörperchen, die so mit Bacillen vollgepfropft sind, daß ein solcher globus eine fast gleichmäßig gefärbte Masse darstellt. Die Schollen sind stets rund oder oval, nie zeigen sie Schlauchform. Gehen die Zellen endlich zu Grunde, so konfluieren die degenerierten Protoplasmen und bilden einen Haufen, der noch die Zerfallsprodukte der Kerne, mit der Kernfarbe gefärbt, erkennen läßt und damit die zellige Natur dieser Klumpen dokumentiert.

Liegt nun also auch ein Teil der Bacillen frei im Gewebe, so ist doch die Hauptmasse aller Leprabacillen im Protoplasma der entzündlichen Lymphzellen, der eigentlichen Leprazellen, eingeschlossen; diese liegen in den Lücken des interfibrillären Gewebes. — Wenn Unna nie eine Entartung der Leprazellen gefunden hat und diese ganz läugnet, so irrt er. Neisser kann zwar Näheres über die Degeneration nicht angeben, aber daß eine solche auftritt, zeigen die Veränderungen, welche mit der Zelle vorgehen: sie wird größer, das Protoplasma schwerer färbbar und zerklüftet; endlich geht die Zelle zu Grunde, nachdem der Kern noch am längsten ausgehalten, und es bleiben nur die mit Bacillen ganz erfüllten oder solche nur wandständig enthaltenden Zellmembranen übrig. Daß diese Bilder Querschnitte von Lymphgefäßen sind, ist dadurch ausgeschlossen, daß an Milz- und Lymphdrüsenpräparaten oft deren 30—40 neben einanderliegen; sie enthalten meist noch Körnchen von Blutfarbstoff. Diese mit der Zellmembran noch umgebenen Bacillenhaufen zeigen wie gesagt öfters centrale leere (d. h. bacillenfreie) Räume, die Vacuolen, welche also auch von Neisser für degeneriertes Zellprotoplasma angesprochen werden (wie Tounton). Weiter wendet sich Neisser gegen Unna, wenn dieser sagt, daß die lange Persistenz der Leprazellen eine schwer verständliche Erscheinung wäre. Diese Persistenz der Leprazellen ist nach

Neisser eben durch den Charakter des Lepra-Virus bedingt und entspricht ganz dem chronischen Verlauf der Krankheit.

Neisser gibt dann noch einmal eine Übersicht über die Bacilleninvasion in den einzelnen Organen. Haut: das Epithel des Rete Malpighi bleibt fast frei; auch die Haare und ihre Wurzelscheiden werden selten befallen, doch immerhin häufiger als das Rete Malpighi. Dagegen findet er sie gar nicht in den Schweißdrüsen (gegen Touton). In der glatten Muskulatur siedeln sich die Bacillen ebenfalls sehr spärlich an. Die Hauptträger der Leprazellen und Bacillen sind die Arterien und Venen, besonders die begleitenden Lymphräume; aber auch ihre Wandungen selbst sind oft dicht von Leprazellen durchsetzt; Bacillen finden sich auch in den Endothelzellen der Intima, dagegen nicht sicher frei im Lumen der Gefäße. — An der Schleimhaut des Kehlkopfs fand Neisser (in 5 Fällen) das Epithel stets frei von Bacillen. — Im Bindegewebe der Nerven, zwischen den Nervenbündeln und auf diesen selbst liegend, teils freie, in lange Züge geordnete oder vereinzelte Bacillen, teils große, ovale Herde, welche eine große Zelle darstellen oder durch Konfluenz mehrerer kleinerer Zellen entstanden sind. — In den Lymphdrüsen ordnen sich die Leprabacillen ebenfalls um die Blutgefäße zwischen den Lappen an; dabei sind die Gefäße selbst oft ganz frei. Die Hauptmasse der Bacillen liegt im Protoplasma von meist vergrößerten Lymphzellen. Die Drüsenkapsel ist nur hin und wieder von ganz spärlichen, meist freien Bacillen durchsetzt. — Die Leber enthält reichliche, in Zellen eingeschlossene Bacillen in den interlobulären Bindegewebszügen, ferner in den Acinis zwischen den Leberzellen oder auf diesen selbst. — Wie in den Lymphdrüsen liegen auch in der Milz die bacillenhaltigen Zellen fast stets in den perivascularären Räumen der Blutgefäße, während deren

Lumen keine Bacillen enthielt. Freie Bacillen fand Neisser nicht. — In der Cornea schieben sich teils freie Bacillenzüge, teils intracelluläre Bacillenhaufen zwischen die Lamellen ein. — Die Hoden enthalten Bacillen in den interstitiellen Bindegewebszellen, aber auch in den epithelialen Drüsenzellen selbst, welche die Samenkanälchen auskleiden; zuweilen finden sich freie Bacillen zwischen den Epithelien. Die Drüsenzellen degenerieren oder sie konfluieren und bilden, wie oben beschrieben, vacuolenhaltige Schollen, in denen zuletzt nach Schwund der Bacillen Blutfarbstoffreste übrig bleiben. — Nach Neissers Angabe, fand Müller Bacillen in den Pemphigusblasen; diese Bacillen waren meist in Zellen eingeschlossen, wenige waren frei. Neisser kann nach einem von ihm untersuchten Fall diesen Befund Müllers jetzt bestätigen.

Hat bei diesen Untersuchungen Neisser auch entschieden öfter freie Bacillen gefunden, als er in seinem Aufsatz über Lepra in Ziemssen's Handbuch erwähnte, so ist eben doch die Lage der weit überwiegenden Mehrzahl von Leprabacillen eine intracelluläre.

In demselben Heft des Virchow'schen Archivs wird auch die Stellungnahme Hansens zu Unna's Veröffentlichung gegeben ¹⁾. Hansen bestreitet zuerst, daß in den Unna'schen Präparaten, die er gesehen, viel mehr Bacillen sichtbar waren, als in nach anderen Methoden angefertigten Präparaten; es sind in den Unna'schen eben nur die Zellgrenzen zerstört. In den Lymphkanälchen, resp. Gewebslücken, liegen die Bacillen freilich, aber im Innern von Zellen. Findet man in Präparaten aus frischen Lepraknoten freie Bacillen, so rührt dies daher, daß die Zellen (besonders durch den Wasserzuschuß) geborsten sind und die in ihnen enthaltenen Bacillen entleert haben. Auch Hansen zieht

1) Hansen: „Die Lage der Leprabacillen“, Virchow's Archiv 103. Heft 2.

den chronischen Charakter des Aussatzes als Gegenbeweis gegen die Ansicht Unnas an, als ob die Bacillen frei im Lymphgefäßsystem liegen würden. Wäre letzteres der Fall, dann müßte man doch wahrscheinlich gerade in den Sinus der Lymphdrüsen förmliche Embolien von Bacillen finden, während sie doch in Wirklichkeit in den Ampullen, und zwar intracellulär liegend, gefunden werden. Er hat beobachtet, daß die peripher gelegenen Lymphdrüsen stärkere Bacilleninvasion aufweisen als die mehr centralwärts liegenden, zum Beispiel die Inguinaldrüsen mehr als die retroperitonealen. Zur Bekräftigung seiner Ansicht über die intracelluläre Lage der Bacillen bildet Hansen wiederum bacillenhaltige Zellen ab.

Unna's 2te Arbeit ¹⁾ wendet sich nun speziell gegen Touton: bei seinen (Unna's) Präparaten seien die Bacillen nicht deshalb in größerer Menge sichtbar, weil sie mehr auseinandergerückt oder die Zellmembranen durch Wasserdampf gesprengt worden seien. Die Hauptsache seines Verfahrens sei das vollkommene Austrocknen, einerlei ob durch Hitze oder sonstwie. Er trocknet jetzt bei gewöhnlicher Zimmertemperatur über konzentrierter Schwefelsäure. Er hält seine in der ersten Arbeit niedergelegten Resultate aufrecht. Der Schleimmantel, nicht vollständig entwässert, sei es, der in den Ölpräparaten Zellkonturen vortäusche; auch die längere Einwirkung von absolutem Alkohol vermöge nicht den Bacillenschleim ganz zu entwässern, weil dieser den Wasserrest stärker zurückhält, als ihn absoluter Alkohol zu entziehen im Stande ist. Die Vacuolen der Leprahaufen, welche er früher für die lymphhaltigen Reste der von den Bacillen angefüllten und verstopften Lymphbahnen hielt, erklärt er jetzt als von den Bacillen ausgeschiedenen Schleim, während Touton sie

1) Unna: „Wo liegen die Leprabacillen?“ (Deutsche medizinische Wochenschrift 1886. No. 8).

für nekrotisiertes Zellprotoplasma anspricht. Auch in Präparaten aus frischem Gewebssaft findet Unna Riesenhaufen von Bacillen, die daher nicht durch das Tieferücken der obern Schichten des Schnittes bei der Antrocknung entstanden gedacht werden können; diese sind zu groß, als daß man sie sich intracellulär liegend denken könne. Überhaupt werde man in gut ausgetrockneten Schnitten stets Bacillenhaufen und Zellen nebeneinanderliegend finden, denn „die Leprabacillen liegen niemals in Gewebszellen“.

In Nro. 13 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1886 erschien Toutons Erwiderung ¹⁾ auf vorstehende Arbeit, in welcher Touton zunächst konstatiert, daß die Hitze bei der ursprünglichen Trockenmethode Unnas doch einen wichtigen Faktor dargestellt habe. Auch Touton hat über Schwefelsäure ohne Wärmeeinwirkung Präparate getrocknet. Wichtig ist, alle Säuren beim Ausziehen des überschüssigen Farbstoffs wegzulassen, weil diese die Zellgrenze undeutlich machen und Entfärbung des Zellprotoplasmas bewirken. Touton konstatiert, daß durch das Austrocknen (auch ohne Hitze) sich die Bindegewebsfibrillen zusammenziehen und dabei vorher verdeckte Spalten und Spältchen freilassen, in welchen die lose zusammenhängenden oder isolierten Endothelien der Lymphräume mit oder ohne Bacillenkugeln sichtbar werden; auch freie Herde finden sich dazwischen.

Neisser und Hansen antwortet Unna in dem späteren Hefte des 103ten Bandes von Virchows Archiv ²⁾. Unna wendet sich zuerst gegen Neisser; alle von Neisser gefundenen Degenerationsvorgänge der Zellen in Milz und Hoden sind nur durch verschiedene Behandlungsweisen des

1) Touton: „Erwiderung auf Unna's: Wo liegen die Leprabacillen?“ Deutsche medicin. Wochenschrift 1886. No. 13.

2) Unna: „Die Bacillenklumpen der Leprahaut sind keine Zellen“ (Virch. Archiv 103. Heft 3).

Bacillenschleimes hervorgebrachte Erscheinungen. Neisser habe keinen neuen Beweis für die Zellnatur der Bacillenkuppen vorgebracht. Speziell Hansen gegenüber betont Unna, daß in seinen Präparaten ja die Gewebszellen neben den Bacillenkuppen nicht verschwunden seien.

In seiner zweiten größeren Arbeit ¹⁾, welcher er auch (farbige) Abbildungen beigegeben, beschreibt Unna zuvörderst seine Präparationsmethode, (welche er von jetzt ab „Antrocknungsmethode“ nennt). Auch jetzt werden die Schnitte aus der Farbe auf einige Sekunden in 20%ige Salpetersäurelösung gebracht, dann nur kurze Zeit in verdünnten Spiritus. Immer erhält er dasselbe Bild von durchschnittenen Lepraknoten der Haut: elastisches Fasergerüste und ein vollständiges Bacillennetz. Die Zellen liegen sämtliche in dem Bindegewebsgerüst und zeigen deutlich gefärbte Kerne — im Netzwerk der Bacillenhäufen sind dagegen niemals Kerne sichtbar. Die Leprabacillen liegen zu Häufen angeordnet, nur von ihrer Schleimhülle umgeben in den Saftkanälchen der Haut, welche sie an zahllosen Stellen kugelig aufgetrieben haben. Weiterhin liegen sie in den Lymphgefäßen und den Lymphgefäßstämmen. Daß die Epidermis und ein subepidermialer Streifen von nahezu konstanter Breite von der Bacilleninvasion so gut wie ganz verschont erscheint, sucht Unna damit zu erklären, daß nicht nur das Ernährungsmaterial für die Bacillen (welches Unna in der Lymphe sieht) gegen die Epidermis zu abnimmt, sondern namentlich auch die Körperwärme gegen die Epidermis zu eine geringere wird. Die Haarbälge und Haarpapillen sind häufig der Invasion ausgesetzt. Von der Haarpapille aus gelangen die Bacillen im Haar nur bis zur Verhornungsgrenze, während sie im Haarbalg zwischen

1) Unna: „Die Leprabacillen in ihrem Verhältnis zum Hautgewebe“. (Dermatologische Studien, 1. Heft 1886).

Wurzelscheide und Haarschaft bis zum Haarbalgtrichter und falls Haarbalgeysten vorhanden sind, bis in diese verschleppt werden. Im subcutanen Fettgewebe bedecken die Bacillenherde die Bindegewebsbalken, zwischen welchen die Fettzellen liegen. Zwischen den Muskelbündeln der Haut lagern sich ebenfalls Bacillen ein, teils einzeln, teils in platten Zügen, ebenso in den Hautnerven. Hat in den bisherigen Ausführungen Unna seine alten Anschauungen bestätigt und alte Befunde im Wesentlichen nur wiederholt, so bietet die Beschreibung seines Befundes betreffs der Blutgefäße manches Neue; er findet nemlich die Intima der Hauptgefäße, Arterien und Venen, mit Bacillenhaufen bedeckt, an manchen Stellen sogar förmlich austapeziert. Diese Bacillenhaufen zeigen keine Vacuolen in ihrem Centrum. Arterien und Venen sind beide in gleicher Weise von den Bacillen besetzt. Die Knäuel- (Schweiß-) drüsen der Haut enthalten (gegen Touton) keine Leprabacillen, während sie zwischen den Drüsenepithelien oder zwischen diesen und der Wandung oder endlich frei im Lumen eigentümliche Körnchengruppen aufweisen, welche stets die Bacillenfärbung annehmen. Diese Körnchenhaufen betrachtet Unna als Detritusmassen, entstanden durch Zerfall der in die Schweißdrüsen eingedrungenen Bacillen unter der Einwirkung des Drüsensekretes. Die Vacuolen im Innern der Bacillenherde hält Unna jetzt teils für Reste der Lymphräume (wie in seiner ersten Arbeit), teils für Bacillenschleimanhäufungen (wie er in der Erwiderung gegen Touton angenommen hatte). Auch im frischen Gewebssaft fand er weder in Antrocknungspräparaten noch im hängenden Tropfen Bacillen im Innern von Zellen liegend.

Melcher und Orthmann ¹⁾ schließen sich mit ihren Befunden über die intracelluläre Lage der Leprabacillen

1) Melcher und Orthmann „Experimentelle Darm- und Lymphdrüsenlepra bei Kaninchen“ Berliner klinische Wochenschrift No. 9. 1886.

ausdrücklich an Hansen, Neisser und Touton an. Sie finden nach gelungener Überimpfung der Lepra auf Kaninchen die Wandungen des Darmkanals, besonders des Coecums der Versuchstiere von zahllosen Knötchen durchsetzt, welche sich als lepröser Natur herausstellten. Die Neubildungen bestehen hauptsächlich aus epitheloiden und Riesenzellen und sitzen innerhalb des Bindegewebes der Submucosa. Sämtliche zelligen Elemente sind mit Bacillen geradezu überfüllt; ihre Kerne liegen innerhalb der Bacillenkugeln oder noch häufiger an die Peripherie angedrängt. Namentlich die Riesenzellen zeigen aufs deutlichste die intracelluläre Lage der Bacillenkugeln. Außer an Schnitten aus dem Darm erhalten die Verfasser dasselbe Resultat an Lymphdrüsen- und Lungenschnitten, auch an Deckglastrockenpräparaten aus einer frischen Lunge eines Versuchstieres.

Der Befund an den Schnitten aus Lymphdrüsen gibt — speziell aus äußerlich noch wenig geschwollenen — ein auffallendes Bild: die Rindenfollikel und ihre in das Mark sich erstreckenden Stränge sind geschwellt, so daß die Lymphräume fast ausgefüllt erscheinen. Ihr Gewebe ist umgewandelt, besteht jetzt aus epitheloiden- und Riesenzellen. Die Lymphzellen innerhalb des Reticulums sind ersetzt durch großzellige lepröse Neubildung. Alle diese Zellen sind erfüllt mit Bacillen. Innerhalb der Lymphbahnen trifft man nur vereinzelte, bacillenhaltige Zellen.

In einer weiteren Abhandlung bezeichnet Touton ¹⁾ als einen Hauptfehler Unna's, daß dieser zum Beweis der Zellnatur der Leprazellen immer neben Kern und Bacillenhaufen noch die Zellkonturen und die Zellhülle sehen will. Oft erfüllen aber die Bacillen die Zelle so vollständig (ähnlich wie bei Fettzellen die Fetttropfen), daß nur noch

1) Touton: „Zur Topographie der Bacillen in der Leprahaut“ (Virchows Archiv 104, 2).

Kern und Bacillenherd neben einander sichtbar sind, besonders nachdem die Bacillen das Zellprotoplasma aufgezehrt haben. Lügen die Bacillenhaufen außerhalb der Zellen, so müßte doch — da das Zellprotoplasma dann unverseht bleibt — dieses als ein Wulst zwischen Kern und Bacillenhaufen sichtbar sein.

In den Haarbälgen hat Touton, wie schon in seiner ersten Arbeit angegeben, den gleichen Befund wie Unna, nur mit dem Unterschied, daß die Bacillen auch in den Epithelzellen liegen. — In den Blutgefäßen findet Touton eine Austapezierung der Intima mit Bacillenhaufen nach Unna nicht, dagegen einzelne Endothelzellen, teils losgelöst frei im Lumen, teils noch in Verbindung mit der Intima, welche Bacillen und Bacillencolonien in ihrem Innern bergen. Dabei sind die Zellkerne meist ecchinokokkenähnlich eingestülpt, Zellmembran und Protoplasma meist deutlich. Gerade diese Einstülpung des Kernes ist ein deutlicher Beweis dafür, daß die Bacillenkolonie im Innern der Zelle sich befindet. Läge sie außerhalb derselben, so müßte doch der Bacillenhaufen in der Richtung des kleinsten Widerstandes, gegen das Gefäßlumen hin wachsen, nicht den resistenten Kern einstülpen. Ferner zeigen Toutons Präparate auch in den Bacillenhaufen der Blutgefäße ebenso häufig wie sonst in der Haut die Vacuolen (entgegen Unna). Die Intima selbst zeigt oft beträchtliche Verdickung ihrer Endothelschicht, so daß das Gefäßlumen teilweise ausgefüllt erscheint. In und auf den Zellen sitzen Bacillenkugeln. Auch die Media findet Touton neuerdings mit beträchtlicher Bacilleninvasion, während die Adventitia stets am stärksten betroffen ist. — In den Schweißdrüsen erkennt Touton ebenfalls wie Unna die Körnchenkugeln, aber auch hier finden sich nebenher einzelne und in Haufen zusammenliegende Bacillen sowohl zwischen und in den Epithelien, als auch im Lumen der Drüsen.

gänge. — Auch jetzt kann Touton keine Necrose oder sonstige Degeneration der ganzen Zelle konstantieren. Dagegen hält er seine Auffassung von den Vacuollen als „mit degenerirtem Zellprotoplasma gefüllte Räume im Innern der Bacillenkolonien“ aufrecht. Entgegen Unna ist er überzeugt, daß „der wesentliche Entwicklungsort des Leprabacillus zur Leprakolonie die Zelle ist“.

Hochsinger ¹⁾ referiert über Unnas letzte Arbeit: Die Leprabacillen in ihrem Verhältnis zum Hautgewebe. Dabei schickt er voraus, daß er Gelegenheit gehabt habe, nach den bisherigen Präpariermethoden angefertigte Schnitte und solche, von Unna selbst gefertigte, zu vergleichen. Daß die bisher für Leprazellen ausgegebenen Gebilde wirklich bacillenhaltige Zellen sind, unterliegt keinem Zweifel. Auch an frischen Knotenpräparaten hat sich Hochsinger von der intracellulären Lage der Leprabacillen überzeugt. Er verwirft somit Unnas Behauptung, daß die Leprabacillen niemals in Gewebszellen liegen.

In einem Bericht Touton's ²⁾ über die neueren Arbeiten über die Histologie der Lepra ist enthalten ein Referat über Unna's Vortrag: Über Histologie und Therapie der Lepra, gehalten auf dem V. Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden. Unna erklärt in seinem Vortrag die Anschauung von der Zellnatur der Bacillenhäufen für Irrtum, welcher durch seine Auffindung einer allerdings noch nicht ganz durchgearbeiteten, neuen Methode zur Kontrastfärbung des Zellprotoplasmas gegenüber dem Bacillenschleimmantel werde aufgeklärt werden. Neisser erklärte Unna's Präparationsmethode für zu eingreifend und deshalb ungeeignet.

1) Hochsingers Referat ist erschienen im 2. Heft der Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis 1886.

2) Touton: „Die neueren Arbeiten über Leprahistologie.“ Fortschritte der Medizin 1886. No. 16.

Touton legte Präparate vor, welche besonders deutliche bacillenhaltige Zellen enthielten ¹⁾.

In dem Sitzungsbericht des ärztlichen Vereins zu Hamburg vom 13. Juli 1886 ²⁾ ist ein Vortrag Unna's über die Struktur des Leprabacillus abgedruckt. Unna sprach über eine neue Färbungsmethode und demonstrierte ein nach dieser hergestelltes Präparat. Ein zweites Präparat zeigte Differentialfärbung eines und desselben Bacillen. Unna teilte mit, daß er noch auf der Suche nach Verbesserung dieser Doppelfärbungsmethode begriffen sei. Die Herren Simmonds und Fränkel nahmen sodann für Unna und seine Resultate Partei. Beide haben niemals in Unna's Präparaten die Bacillenhaufen in Zellen liegen sehen, während doch die Gewebszellen sich neben den Haufen deutlich präsentierten, also nicht zerstört waren. Fränkel verlangte, daß um die Zellnatur der Bacillenklumpen beweisen zu können, in allen diesen Kerne nachgewiesen werden. Wenn einzelne zellige Gebilde gefunden worden seien, welche Bacillenhaufen und Zellkerne nebeneinander zu enthalten scheinen, so müsse — gegenüber dem konstanten Befund von Bacillenklumpen neben den kernhaltigen Zellen in Unna's Präparaten — sich der Verdacht aufdrängen, daß die Bacillenhaufen thatsächlich der Zelle von außen aufsitzen und die Einlagerung der Haufen in die Zelle nur scheinbar sei.

Herr Curschmann giebt ebenfalls zu, in Unna's Präparaten wohlerhaltene Zellen, jedoch nie bacillenhaltige gesehen zu haben. Die Bacillenhäufchen liegen nebeneinander (in gewissen Abständen), ohne eine sie umschließende Zellenmembran. Doch zweifelt er im Hinblick auf die nach allen Richtungen fast stets kreisrunde Form der

1) Diese Präparate sind abgebildet in Virchow's Archiv 104. Tafel X

2) Der Bericht findet sich in No. 13 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1886.

Höhlungen, in welchen die Bacillenhäufchen liegen, an Unna's Annahme, daß diese Höhlungen präformierte Lymphräume seien.

Noch muß ich einer Arbeit gedenken, welche das Vorkommen der Leprabacillen in Ganglienzellen konstatiert. Dieser Befund führt, abgesehen von seinem sonstigen Interesse für unsere Frage, insofern noch eine besondere Bedeutung, als der Autor die Bacillen vereinzelt im Protoplasma der Zellen sah — ein Umstand, der die Beurteilung über die intra- oder extracelluläre Lage der Leprabacillen wesentlich erleichtert.

Sudakewitsch untersuchte in Kiew nach dem Referat von Heydenreich im Centralblatt für Chirurgie ¹⁾ das Ganglion Gasseri und das Ganglion cervicale supremum eines an Lepra gestorbenen Patienten. Ersteres, das Ganglion Gasseri, enthielt Nervenzellen, deren Form, Plasma und Kerne verändert waren: die Zellen, teils von normaler Gestalt, teils länglich oder dreieckig, enthielten getrübbtes, zuweilen auffallend glänzendes Protoplasma und meist verkleinerte, ovale oder gezackte Kerne. Außerdem fanden sich im Innern der Ganglienzellen Leprabacillen und in ihrer Umgebung typische Virchowsche Leprazellen. Die Bacillen lagen einzeln — nicht wie in der Haut, den Lymphdrüsen- etc. in Gruppen — im Zellprotoplasma. Ferner fand Sudakewitsch im Epineurium wie im Innern der Nervenfasern des Trigeminus, welche in das Ganglion Gasseri eindringen, eine Menge Leprabacillen, welche Globi bildeten. Das interstitielle Bindegewebe des Ganglions war dagegen fast frei von Bacillen. Im Gegensatz hiezu enthielt das erste Halsganglion die Leprabacillen im inter-

1) Centralblatt für Chirurgie 1885 No. 32: J. J. Sudakewitsch: „Veränderungen im Ganglion Gasseri und im Ganglion cervicale supremum bei Lepra arabum.“ Wratsch 1884. No. 47.

stitiellen Bindegewebe (im Innern von eigentlichen Leprazellen und von weißen Blutkörperchen).

Aus der vorstehend zusammengestellten Literaturangabe ergibt sich, daß in dem von Unna heraufbeschworenen Streit über die Lage der Leprabacillen weitaus die Mehrzahl der Autoren und namentlich diejenigen, denen man ein sicheres Urteil zutrauen muß, sich für die alte Ansicht ausgesprochen haben, daß die Leprabacillen meistens innerhalb von Zellen liegen, daß die Leprazellen durch Anhäufung von Bacillen im Protoplasma entstehen und daß auch die sg. Globi in dieser Weise aufzufassen sind. Allerdings ist man nunmehr geneigt, auch eine extracelluläre Lage der Bacillen in größerer Ausdehnung als früher anzuerkennen. Die Einigkeit der Anschauungen ist indessen keine vollkommene: Unna selbst hält seine Darstellung im Wesentlichen aufrecht und ihm haben sich doch wenigstens einige wenige Forscher angeschlossen, wie unter anderem aus den Verhandlungen des ärztlichen Vereins in Hamburg hervorgeht. So mag es denn nicht ganz überflüssig sein, daß ich meine diesbezüglichen Befunde an den Organen eines Leprösen mitteile, welche mir von Herrn Professor Ziegler zur Untersuchung zugewiesen worden sind. Ich beschränke mich hauptsächlich bloß auf die Frage, ob Leprabacillen wirklich innerhalb von Zellen zur Beobachtung gelangen. Alle andern noch zweifelhaften Punkte, deren Beantwortung mehr in das Gebiet hypothetischer Erwägungen gehört, wie z. B. nach der Entstehung der Vacuolen in den Leprazellen, lasse ich bei Seite.

Bevor ich meine Ergebnisse in Kürze mitteile, möchte ich hervorheben, daß Unna'sche Präparate, welche nach seiner Antrocknungsmethode behandelt worden waren, Herrn Professor Ziegler zur Einsichtnahme vorgelegen haben.

Herr Professor Ziegler konnte sich indessen von der Richtigkeit der Unna'schen Auffassung nicht überzeugen. Die Bacillen treten allerdings mit großer Klarheit und sehr massenhaft zu Tage; dabei aber leidet ganz entschieden der Bau der Gewebe und insbesondere tritt die Zahl der Zellkerne zurück, obgleich wir es ja bei den Unna'schen Präparaten mit Schnitten zu thun haben, welche verhältnismäßig eine dicke Gewebsschicht darstellen. Da aber gerade bei der Beurteilung der Lage der Bacillen eine gute Kernfärbung unerlässliche Bedingung ist, so kann man den Unna'schen Präparaten den Vorwurf nicht ersparen, daß sie in gewissem Sinne Kunstprodukte sind.

Die Technik, welche ich bei meinen Untersuchungen anwandte, war sehr einfach. Ich färbte 24 Stunden die Schnitte mit Fuchsin-Anilinwasser, behandelte die Schnitte mit durch Salpetersäure angesäuertem Spiritus und fügte die Kernfärbung durch wässrige Methylenblaulösung zu. Die Schnitte wurden in Canadabalsam conserviert.

Von besonderer Wichtigkeit schien es mir, die zu untersuchenden Schnitte möglichst dünn herzustellen, weil man nur so einigermaßen sicher ist, durch auf- oder unterliegende Zellen oder Bacillen nicht getäuscht zu werden, sondern ein wirkliches Nebeneinander und Ineinander für das Auge zu erzielen. Zur Anfertigung der Schnitte benutzte ich zum Teil das Katsch'sche Gefriermikrotom, zum Teil das Thoma'sche Schlittenmikrotom nach vorheriger Behandlung der Präparatstücke mit Celloidin.

Zur Verfügung standen mir in Alkohol conservierte Stücke der Haut, der Leber, der Lymphdrüsen, des Nervus ulnaris.

Gehe ich zunächst auf die Befunde in der Haut ein, so unterliegt es keinem Zweifel, daß ein großer Teil der Bacillen frei im Gewebe liegt. Die Epidermis fand ich frei von Bacillen. Ganz unzweifelhaft ist das Vorhanden-

sein der Bacillen in den Gefäßwänden und namentlich in den Endothelien derselben. Ebenso unzweifelhaft ist es, daß die Bacillen hier wenigstens zum Teil im Innern des Zellprotoplasma's liegen, ganz in Übereinstimmung mit den T outon'schen Abbildungen. Man kann nicht selten den Kern sehr deutlich in den bacillenhaltigen Zellen nachweisen. Die Befunde von Unna an den Haarbälgen kann ich bestätigen. In den Schweißdrüsen konnte ich in Übereinstimmung mit T outon Bacillen teils im Drüsenlumen teils in Zellen eingeschlossen nachweisen, nicht aber in den Talgdrüsen. Was nun das Verhalten der Bacillen in der eigentlichen zellreichen leprösen Neubildung betrifft, so wird es einem schwer verständlich, wie Unna zu seiner Darstellung hat kommen können. Dieselbe ist in der That bloß auf Grund von Kunstprodukten möglich gewesen. Man findet hier so oft und mit solcher Klarheit Zellen vom Charakter normal großer oder vergrößerter Bindegewebszellen mit deutlich gefärbtem Kern, welche in ihrem Innern mehr oder weniger Bacillen enthalten, daß eine Täuschung kaum möglich ist. Die Bacillen halten dabei scharf abgegrenzt eine räumliche Ausdehnung inne, welche eben den Zellformen entspricht, wie man sie eben auch in anderen chronisch entzündlichen Bildungen zu sehen gewohnt ist. Der Kern ist dabei häufig central gelagert, daß die Bacillen ihn wie ein Mantel umhüllen. Von diesen zweifellosen intracellulären Bacillenanhäufungen bis zu den typischen großen Leprazellen existieren alle möglichen Übergänge. Man kann auch an schon recht erheblich großen Bacillenklumpen hie und da noch einen peripher gelagerten Kern erkennen, der sich allerdings nicht mehr so stark färbt, wie an den früher beschriebenen Zellen.

Gehe ich auf die Befunde an den Lymphdrüsen über, so ist auch hier die intracelluläre Lage der Bacillen in sehr zahlreichen, teilweise vergrößerten lymphatischen Ele-

menten zweifellos. Außerdem liegen sie nicht selten auch in den Bindegewebszellen des Reticulums. Freie Bacillen liegen spärlich in der bindegewebigen Kapsel. Beziehungen der Lagerung der Bacillen zu den Lymphräumen, wie man sie nach der Darstellung Unna's erwarten sollte, habe ich nicht nachweisen können.

In der Leber habe ich Bacillen innerhalb von Leberzellen nicht finden können, wohl aber in reichlicher Menge im Gebiete der Glisson'schen Kapsel und hier zum Teil sehr deutlich in Zellen des Bindegewebes eingelagert. Außerdem fanden sie sich innerhalb der Läppchen, zum Teil frei im Lumen der Capillaren, zum Teil im Innern von Endothelzellen.

Auf Querschnitten des Nervus Ulnaris finden sich Bacillen in mäßiger Anzahl zum Teil frei, zum Teil in Bindegewebszellen eingeschlossen zwischen den Nervenbündeln und hier manchmal große Klumpen bildend.

Nach diesen Befunden, welche ich an Präparaten von der Haut, den Lymphdrüsen, der Leber und des Nervus Ulnaris erhoben habe, muß ich mich in der Frage nach der Lagerung der Leprabacillen ganz entschieden gegenüber Unna zu der alten Ansicht bekennen, daß wenigstens ein großer Teil der Bacillen innerhalb des Protoplasmas von Zellen liegt und daß auch die sogenannten Leprazellen sowie die Globi in der That bacillengefüllte Zellen darstellen, deren Kerne allerdings vielfach sich nicht mehr oder nur noch mangelhaft nachweisen lassen und welche als Ganzes Entartungsprozesse bis zum völligen Zerfall eingehen können. Die Größe der Leprazellen kann für denjenigen, welcher die manchmal ganz enormen Riesenzellen bei Tuberculose, insbesondere bei der Perlsucht des Rindviehs vor Augen hat, kein Grund gegen die Annahme ihrer zelligen Natur sein. Ich schließe mich deshalb ganz

den Anschauungen Touton's, Neisser's, Hansen's etc. an und hebe noch besonders hervor, daß auch in meinen Präparaten wie in denen Touton's die Lage der Leprabacillen im Innern von Endothelzellen der Blutgefäße eine ganz unzweifelhafte war.



14602



12632