

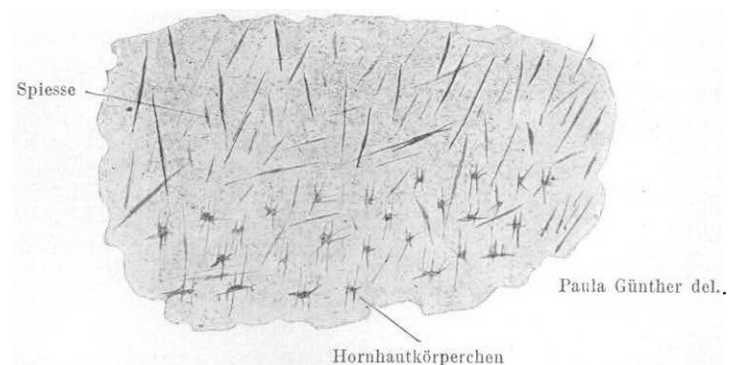
#### IV. Neuere zur Entzündungslehre.

Von Prof. Dr. O. Lubarsch in Rostock.

(Fortsetzung aus No. 32.)

ad 2. Dass an getödteten Hornhäuten Keratitis ähnliche Veränderungen auftreten, ist bereits durch die Versuche Saxer's und Orth-Lange's erwiesen. Meine Versuche hatten das gleiche Resultat. Zunächst transplantierte ich nur normale Kaninchen- oder Katzenhornhäute, die ich entweder central mit Höllenstein geätzt oder kurz in Terpentinöl eingetaucht hatte. Schon bei diesen Versuchen zeigte es sich, dass das Verhalten der transplantierten Organe ein sehr verschiedenes sein kann. In vielen Fällen waren schon nach zwei bis drei Tagen reichlich vergoldbare Spiesse in der Peripherie vorhanden, in anderen Fällen war nach fünf bis sechs Tagen noch so gut wie keine Zelleinwanderung oder überhaupt Veränderung am transplantierten Object nachweisbar. Worauf diese Unterschiede beruhen, ist schwer zu sagen; vielleicht wirkt *Argentum nitricum* in bestimmter Concentration eher abstossend als anlockend auf die Wanderzellen des Frosches; auch scheint die Schnelligkeit, mit der die Hornhautzellen zerfallen, von Bedeutung zu sein; jedenfalls waren die Spiessfiguren in meinen Versuchen um so reichlicher, je stärker die Veränderungen an den Kernen der Hornhautzellen waren. — Was das Verhalten der getödteten Hornhäute anbetrifft, so kommt alles auf die Art der Abtödtung an. Kocht man die Corneae in Kochsalzlösung, Formol oder Alkohol, wobei sie stark schrumpfen und steinhart werden, und überträgt sie nach kurzem Abspülen in Wasser in den Lymphsack von Fröschen, so ist allerdings eine Veränderung des transplantierten Gewebstückes nicht nachweisbar, man mag es noch so lange im Lymphsack lassen. Behandelt man die gekochten Corneae dagegen nach dem Vorgange von Orth-Lange, so dass sie wieder aufquellen, locker und weicher werden, so findet eine deutliche Spiess- und Gitterbildung in der Peripherie statt, die freilich nach meinen Erfahrungen meist nur in geringer Ausdehnung vorhanden ist. Die besten Resultate habe ich erhalten, wenn ich die Hornhäute zunächst etwa eine halbe Minute in Terpentinöl kochte, dann noch

Fig. 132.

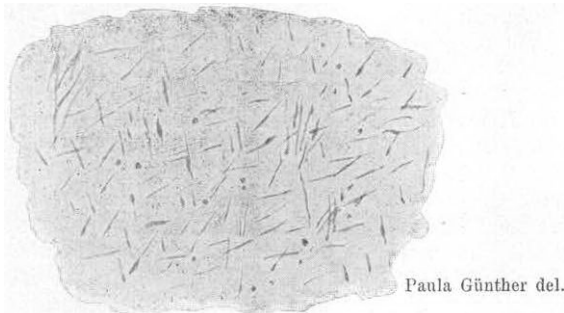


20—30 Minuten in Terpentinöl liess und nach Abspülen mit Wasser transplantierte. Im Terpentinöl werden die Hornhäute niemals hart, quellen vielmehr auf und behalten ziemlich weiche Consistenz. Ich wandte Terpentinöl auch gerade deswegen an, weil es nach Grauwitz' eigenen Untersuchungen ein besonders starkes Antisepticum

<sup>1)</sup> Bericht der ophthalmologischen Gesellschaft. Heidelberg 1896, S. 153.

ist, also auch mit Sicherheit die Hornhautzellen vernichten musste und weil es zugleich starke Entzündung erregt. Bei diesen Versuchen erhielt ich auch die schönsten Spiess- und Gitterfiguren, die sehr gut vergoldbar waren. Fig. 132 (S. 507) zeigt solche nach Ranvier's Methode vergoldete Spiesse und Gitter von einer Kaninchenhornhaut, die fünf Tage im Froschlymphsack gelassen war; Fig. 133

Fig. 133.



zeigt ein Präparat von derselben Cornea in Formol gehärtet und mit Hämatoxylin gefärbt. — Diese Versuche zeigen bereits, worauf der Ausfall von Grawitz' Experimenten beruht. Das Fehlen der vergoldbaren Spiesse und Gitter in den durch Kochen oder starke Desinficientien getödteten Hornhäuten wird durch den völligen Mangel an Porosität bedingt; die Wanderzellen können in solche Hornhäute nicht eindringen, weil alle Eingangspforten verschlossen sind. Dazu kommt noch, dass die durch Kochen oder gar durch Sublimat fixirten Zellen nicht zerfallen und somit keine Stoffe frei werden, welche die Wanderzellen anlocken könnten, vielmehr gerade oft noch Gifte (Sublimat, Chlorzink) den übertragenen Geweben anhaften, welche die Wanderzellen zu schädigen vermögen. So erkläre ich auch die Thatsache, dass Grawitz, wie oben erwähnt, in durch Sublimat getödteten Hornhäuten auch dann keine Wanderzellen fand, wenn er central einen Faden durch sie gezogen hatte.

ad 3. Diese Versuchsreihe bildet so zu sagen die Probe auf das Exempel; wenn die in transplantierten Hornhäuten auftretenden vergoldbaren Spiesse und Gitter von hämatogenen und histiogenen Wanderzellen herrühren, so müssen sie fehlen, wenn man die Zellen an Aus- und Einwanderung verhindert. Nun hat Thoma<sup>24</sup>) gezeigt, dass eine Injection von 5 %iger Kochsalzlösung in die Blutbahn von Fröschen die Auswanderung verhindert. Ich spritzte nun einigen Fröschen 5 %ige NaCl-Lösung in die Blutbahn oder auch in die Bauchhöhle oder unter die Haut und transplantierte dann vom lebenden Thier entnommene, central geätzte Kaninchenhornhaut in den Rückenlymphraum. Einige Thiere gingen schon nach 24—36 Stunden zugrunde, andere überlebten jedoch den Eingriff, auch wenn er wiederholt wurde, vier bis sechs Tage, obgleich oft kolossales Oedem auftrat. Derartige Hornhäute liessen niemals vergoldbare Spiesse, nur vereinzelt in der Peripherie mehrkernige Leukocyten erkennen. Um dem Einwand zu begegnen, dass die 5 %ige Kochsalzlösung an und für sich die Hornhaut schädige, legte ich Hornhäute auf 24—48 Stunden in sterile Kochsalzlösung und transplantierte sie dann nach gründlicher Abspülung in den Froschlymphsack; es fehlten dann in ihnen nach einigen Tagen vergoldbare Spiesse nicht. — Ähnliche, wenn auch nicht ganz so überzeugende Resultate hatte ich, wenn ich Hornhäute von Säugthieren in den Rückenlymphraum von Kochsalzfröschen einbrachte.

Ziehen wir aus allen diesen Versuchen einen Schluss, so wird er nur der sein können, dass die auffallenden Versuchsergebnisse Grawitz' eine andere Erklärung verlangen, als er sie gegeben hat. Es ist 1) nicht bewiesen, dass die von toden Thieren entnommenen und dann noch durch Erhitzung oder Gifte geschädigten Hornhäute „überlebend“ waren. 2) Es ist positiv gezeigt, dass auch in solchen Hornhäuten, die auch nach Grawitz' Meinung sicher todt waren, vergoldbare Spiesse und Gitter auftreten. 3) Es ist nachgewiesen, dass unter Umständen, die eine Auswanderung und Einwanderung von Zellen erschweren, auch in nicht geschädigten frischen Hornhäuten nach ihrer Transplantation in den Froschlymphsack keine Spiesse auftreten. Daraus folgt, dass zum mindesten der grösste Theil der bei der Keratitis auftretenden Spiess- und Gitterfiguren nicht auf eine autochthone Zellbildung, sondern auf das Eindringen von Wanderzellen zurückzuführen ist. Der von Grawitz inaugurierte Feldzug gegen die Senftleben'schen Versuche hat somit nicht zu ihrer Widerlegung, sondern zu glänzender Bestätigung geführt, die um so schwerer wiegt, als früher noch nicht erhobene Einwände berücksichtigt werden konnten. Auf die Frage, ob es hämatogene Wanderzellen sind, welche die Spiesse erzeugen, will ich hier noch nicht eingehen. Ich verweise betreffs dieses Punktes auf das dritte Kapitel.

Nach diesen Auseinandersetzungen können wir die Frage nach der centralen Keratitis ziemlich kurz erledigen. Buddee hat mit Recht hervorgehoben, dass an dem Vorkommen centraler Keratitis nicht zu zweifeln ist; aber er hat nicht bewiesen, dass eine Einwanderung von Leukocyten aus der Conjunctiva unmöglich ist, wie Cohnheim und Senftleben zur Erklärung der centralen Keratitis annahmen. Buddee stützt sich dabei besonders auch darauf, dass nach Senftleben's Meinung ein einfacher Epitheldefect nicht genügt, um den Leukocyten eine Einwanderung in die Hornhaut zu gestatten, und dass erst nach Lockerung des Aetzschorfs den Leukocyten der Weg in die Hornhaut offen stehe. Allein Schieck<sup>25</sup>) hat unter Arnold's Leitung in so klarer Weise gezeigt, dass auch durch kleine Epitheldefecte Leukocyten aus der Bindehaut in die Cornea einwandern können, dass daran nicht mehr gezweifelt werden kann; man vergleiche nur Schieck's Abbildung Tafel VII, Fig. 1. Je grösser der Epitheldefect ist, um so leichter wird natürlich die Einwanderung sein. Nun fragt freilich Buddee, wie es möglich sei, dass die Veränderungen im Aetzbezirk und der nächsten Umgebung erst am vierten Tage und später einen stärkeren Grad erreichen, während doch schon nach zwei Tagen das Epithel über dem Aetzschorf regenerirt zu sein pflegt. Auf diese Frage ist zu antworten: 1) ist die Regeneration des Epithels in der Peripherie des Aetzschorfs noch keine vollständige, weil hier die Zellen oft erst später absterben; 2) können sich, wie Goecke und vor ihm schon andere gezeigt, die eingedrungenen Leukocyten an Ort und Stelle vermehren; 3) halte ich es selbst nicht für ausgeschlossen, dass Leukocyten noch zwischen den zarten, neugebildeten Epithelzellen durchtreten können. — Im übrigen glaube auch ich keineswegs, dass die Zellanhäufung im Aetzbezirk bei der Keratitis ausschliesslich auf Leukocyten-einwanderung zu beziehen ist; lehren doch gerade die Beobachtungen Goecke's, dass wenigstens bei der Taube schon sehr frühzeitig neu gebildete Hornhautzellen als Wanderzellen auftreten können. — Fassen wir zum Schluss dieses Kapitels die Resultate der neueren Untersuchungen zusammen, so können wir folgendes feststellen: An der Zellvermehrung im entzündlichen Tumor theiligen sich 1) hämatogene Wanderzellen (Leukocyten), 2) histiogene Wanderzellen, 3) neugebildete Abkömmlinge fixer Gewebszellen, 4) neu gebildete Abkömmlinge der eingewanderten Zellen. Weder in allen Stadien der Entzündung, noch bei allen ihren Formen, noch bei allen Thierspecies ist die quantitative Betheiligung dieser verschiedenen Zellen eine gleichmässige; jedoch ist es zweifellos, dass bei vielen Entzündungen die Einwanderung von hämatogenen und histiogenen Wanderzellen während des ganzen Verlaufs des Processes in den Vordergrund tritt.

## 2. Die Entstehung der Pseudomembranen bei den fibrinösen und diphtherischen Entzündungen.

Ogbleich bereits vor 30 Jahren von E. Wagner<sup>26</sup>) für die diphtherischen und vor fast 20 Jahren von E. Neumann<sup>27</sup>) für die fibrinösen Entzündungen die Auffassung vertreten war, dass die an der Oberfläche der serösen und Schleimhäute auftretenden Pseudomembranen nicht exsudativer Herkunft seien, hat diese Lehre doch erst in neuerer Zeit etwas eingehendere Berücksichtigung gefunden, nachdem E. Neumann<sup>28</sup>) in mehreren ausgezeichneten Arbeiten seinen Standpunkt mit grösserem Nachdruck als bisher vertreten hat. Nach ihm bestehen die Pseudomembranen nicht aus geronnenem Blutserum, sondern sind zum grossen Theil nichts anderes, als fibrinoid degenerirte und gelockerte Bindegewebsfasern. Der Process geht so vor sich, dass zunächst die Bindegewebsfibrillen aufquellen und eine eigenthümliche chemische Umwandlung durchmachen, welche in vieler Beziehung zu einer Ueber-einstimmung mit Fibrin führt, darauf die oberflächlichen Serosa- und Schleimhautschichten gelockert werden und in die Pseudomembran aufgehen. Zum Beweise dieser Auffassung, der bisher nur von Grawitz<sup>29</sup>) und Schleiffarth<sup>29a</sup>) beigestimmt war, führt Neumann folgende Momente an: 1) An geeignetem Material (es gelangten zur Untersuchung fibrinöse, eitrig-fibrinöse Entzündungen der serösen Häute, diphtherische Entzündungen der Schleimhäute, Endocarditiden und Synovitiden) sieht man, dass die fibrinöse Pseudomembran nicht dem Epithel aufgelagert ist, sondern unter dem Serosae epithel liegt; freilich bildet das Epithel keine zusammenhängende Schicht mehr, sondern findet sich nur in Form kleinerer und grösserer Inseln, innerhalb deren sich deutlich die grossen runden und ovalen bläschenförmigen Kerne der einzelnen, meist von Fetttropfchen durchsetzten Zellen unterscheiden lassen. Die gegentheilige Annahme anderer Forscher [Marchand<sup>30</sup>) und Orth<sup>31</sup>)], dass man die Endothelzellen unter der fibrinösen Auflagerung noch nachweisen könne, erklärt Neumann durch die Annahme, dass es sich nicht um Deckzellen, sondern um junge gewacherte und gequollene Bindegewebszellen handelt. 2) Besteht keine scharfe Abgrenzung zwischen den aufgelagerten Häutchen



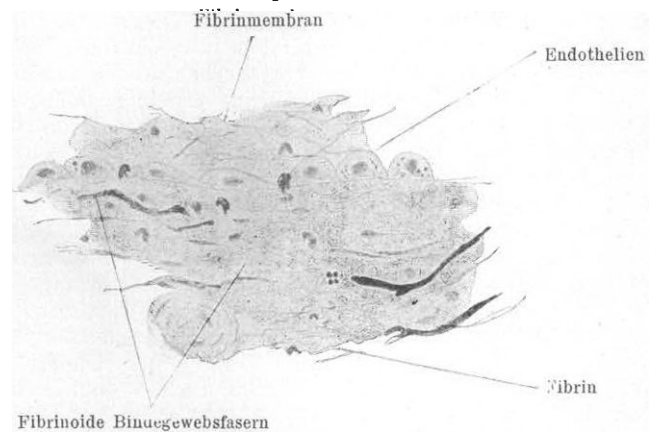
und dem Serosabindgewebe; man sieht vielmehr oft, wie die hyalinen glänzenden Bänder des Fibrins direkt in Bindegewebsfasern übergehen, und erkennt, dass an der Peripherie der fibrinösen Membran der freie Rand der Serosa sich nicht unterhalb des Fibrins fortsetzt. Wenn man in späteren Stadien eine scharfe Grenze zwischen der Auflagerung und dem bindegewebigen Antheil der Serosa zu sehen bekommt, so handelt es sich um eine sekundäre Abhebung der degenerierten Bindegewebstheile von den normalen durch Einwanderung und Einwachsen zelliger Elemente. — Neumann's Auffassung hat bis jetzt nur bei wenigen Autoren volle oder getheilte Zustimmung gefunden. Nur Borst,<sup>32)</sup> Schuchardt<sup>33)</sup> und Delbanco,<sup>34)</sup> zum Theil auch Baumgarten<sup>35)</sup> und ich<sup>20)</sup> haben sich ihm angeschlossen, während Marchand,<sup>30)</sup> Orth<sup>31)</sup> und Ziegler<sup>36)</sup> mehr oder weniger entschieden seine Ansichten bekämpfen. — Die Streitpunkte sind im wesentlichen folgende: 1) Können die groben hyalinen Balken und Klumpen, die sich auch bei frischen Entzündungen in den Auflagerungen finden, aus verändertem Fibrin hervorgehen? 2) Kann die Fibrinschicht unter der Epithel-, resp. Endothelschicht liegen? und beweist eine derartige Lage eine Entstehung der Membran durch Umwandlung des Bindegewebes? 3) Können die Membranen auch über dem Deckepithel liegen, und wie sind solche Befunde zu deuten?

Delbanco hat es für sehr wunderbar erklärt, dass man über das mikroskopische Bild, das einer fibrinösen Pleuritis, einer adhäsiven Peritonitis bei ihrem Beginn zugrunde liegt, noch nicht völlig ins Klare gekommen und dass es möglich sei, dass autoritative Stimmen sich unvermittelt gegenüberstehen könnten. „Ist es verschiedenartig ausgebildetes Anschauungsvermögen“, ruft er aus, „ist es die Mangelhaftigkeit unserer Untersuchungsmethoden, was erklärt, dass anerkannte Beobachter sich über derartige Fragen nicht einigen konnten?“ Ich glaube, der Hauptgrund liegt darin, dass es überhaupt ungemein schwierig ist, aus fertigen mikroskopischen Bildern auf die Genese eines Processes zu schließen. Das sehen wir ja bei den meisten Fragen in der Pathologie, in denen nicht gerade eine sichere Entscheidung durch das Experiment möglich ist. Auch bei der vorliegenden Frage sind die Befunde der einzelnen Autoren in der Hauptsache übereinstimmende, nur in der Deutung treten die Differenzen auf, und zwar deswegen, weil in der That eine grosse Reihe von Bildern mehrdeutig sind und man völlig eindeutige Bilder — nach meinen Erfahrungen — selbst bei experimentellem Material nur relativ selten zu Gesicht erhält. Erst in zweiter Linie ist auch die Untersuchungsmethodik für die Entscheidung der Streitfragen von Wichtigkeit.

Im übrigen scheint es mir, als ob die Widersprüche zwischen den einzelnen Autoritäten allmählich immer mehr auf ein geringes Maass zusammenschrumpfen. — Zunächst wird kaum noch bezweifelt, dass 1) bei allen pseudomembranösen Entzündungen eine fibrinöse Exsudation eine Rolle mitspielt und dass 2) pseudomembranöse Entzündungen vorkommen, bei denen das Exsudatfibrin dem Epithelbelag aufliegt. Freilich hat Neumann anfangs angenommen, dass die als Beweis angeführten Bilder noch eine andere Deutung erlaubten, dass nämlich die als Endothelzellen angesprochenen Gebilde gequollene, neugebildete Bindegewebszellen seien; aber er hat später doch zugegeben, dass es rein fibrinöse Exsudate giebt. Nun ist es sicher richtig, dass es Fälle giebt, in denen man bei fibrinösen Entzündungen der serösen Häute keineswegs mit Sicherheit sagen kann, ob die unter der Membran liegenden Zellen Endothelien oder junge Bindegewebszellen sind, und wegen dieser Unsicherheit konnte Marchand auch den Spieß umkehren und behaupten, dass die Endothelzellen, die nach Neumann oberhalb der Membran liegen sollten, gar keine Endothelien, sondern nur endothelähnliche Wanderzellen seien. So unklar die Verhältnisse liegen können, wenn es sich um Endothelien handelt, so eindeutig sind jedoch häufig die Bilder, wenn die Entzündung an einer mit hohem Epithel bekleideten Membran sich abspielt. Man braucht nur die einfach croupösen Entzündungen der Luftröhre, wie man sie durch Einspritzung von Ammoniak und zahlreichen verschiedenen Bakterien erzeugen kann und ja auch beim Menschen oft genug antrifft, zu untersuchen, um sich zu überzeugen, dass der fibrinöse Belag einem nahezu normalen Epithelbelag aufliegt; Baumgarten hebt neuerdings gerade dieses Verhältniss als einen Unterschied zwischen den durch Diphtheriebacillen bei Thieren erzeugten Schleimhautveränderungen und den pathologischen Processen bei der menschlichen Diphtherie hervor. Aber auch diese Befunde sind nicht ganz eindeutig, da Weigert<sup>37)</sup> mit Recht hervorgehoben hat, dass solche Bilder dadurch entstehen können, dass der fibrinöse Belag nicht an der betreffenden Stelle entstand, sondern es sich um ein Ueberfließen eines Exsudats handelt, das an der Stelle, wo Epithelalteration vorhanden war, entstand. — Aber auch bei der Entzündung seröser Häute bekommen wir nicht selten Stellen zu Gesicht, wo in deutlichster Weise ein fibrinöses Netzwerk einem deutlichen Endothelbelag aufliegt; das haben,

ausser Marchand, auch Orth und Ziegler wieder betont, und es geht besonders klar aus Ziegler's Abbildungen 2, 3 und 4 hervor, während ich Fig. 5 und 7 für weniger beweisend halten möchte. Diese Präparate stammen von frischer, recht circumscripter Pleuritis, und ich halte sie gerade deswegen für besonders beweisend, weil hier der Einwand, dass es sich um eine sekundäre Auflagerung handelt, nicht gut gemacht werden kann. Die Bilder stimmen auch sehr gut mit dem überein, was ich in einigen Fällen von experimentell erzeugter Peritonitis gesehen habe. Figur 134

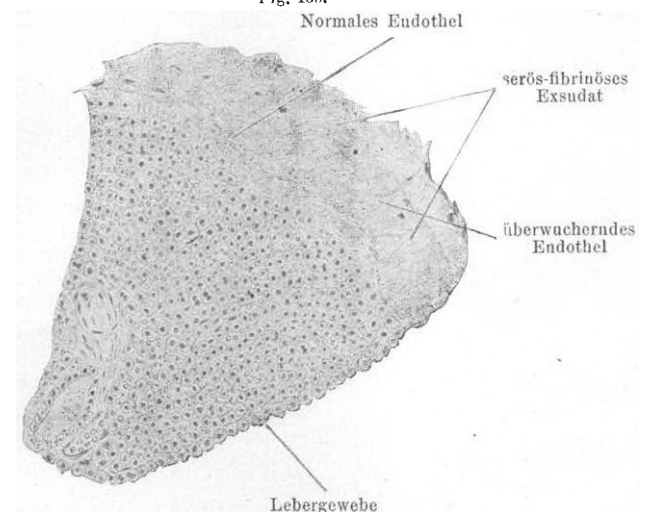
Fig. 134.



Nach der Altmann'schen Methode behandeltes Präparat. Die Körner in den Endothelien, die Fibrinfäden und fibrinoiden Bindegewebsfasern erscheinen im Präparat roth gefärbt. Doch musste auf farbige Reproduktion verzichtet werden.

zeigt die Verhältnisse, wie sie sich bei einem Meerschweinchen darstellten. Um eine möglichst circumscripte Peritonitis hervorzurufen waren dem Thiere nach Anlegung einer Bauchwunde einige Darmschlingen hervorgezogen und einige Stellen des parietalen Peritoneums mit sterilen Pincetten gequetscht worden. Als das Thier nach 36 Stunden getödtet wurde, war keine Spur allgemeiner Peritonitis vorhanden; nur an einzelnen kleinen Stellen war die Serosa der Därme und des parietalen Peritoneums matt getrübt und mit feinkörnigen, kaum sichtbaren Beschlägen bedeckt. Das mikroskopische Bild war folgendes: Das Endothel ist an den meisten Stellen erhalten, freilich etwas gequollen und körnig, oder auch wohl etwas platt gedrückt; Leukocyten zwängen sich zwischen den Endothelzellen durch und finden sich sowohl im Bindegewebe, wie in der dem Epithel aufliegenden Membran, die ihrerseits theils aus feinfaserigem, theils aus etwas derberem Fibrin besteht, zwischen dem feine körnige Massen und Leukocyten auffallen. Die Bindegewebsfasern sind zum Theil erheblich gequollen, knorrig, homogen, geben die Fibrinreactionen; hier und da finden sich auch kleine Körner und Kugeln mit Fibrinfärbung; in der Nähe einer Vene auch feinfaseriges Fibrin. —

Fig. 135.



Aehnliche Bilder erhielt ich auch bei Kaninchen, denen ich kleine oder grössere Theile eines Leberlappens abgeschnürt hatte. Das Lebergewebe wurde nekrotisch, und der Peritonealüberzug wurde in gewisser Beziehung in Mitleidenschaft gezogen, indem man nach zwei bis drei Tagen stets eine, freilich meist nur wenig ausgedehnte Trübung und feinkörnige Auflagerung entdeckte. — Auch hier fand man das Endothel meist so gut wie unversehrt und über ihm die Schicht eines fibrinös-serösen Exsudates (vgl. Fig. 135). — Aus diesen Untersuchungen ergibt sich mit Sicherheit, dass es fibrinöse Entzündungen giebt, bei denen die aufgelagerte Membran, soweit histologisch nachweisbar, nur aus Exsudatfibrin besteht. — Zweifelhaft kann nur noch sein,

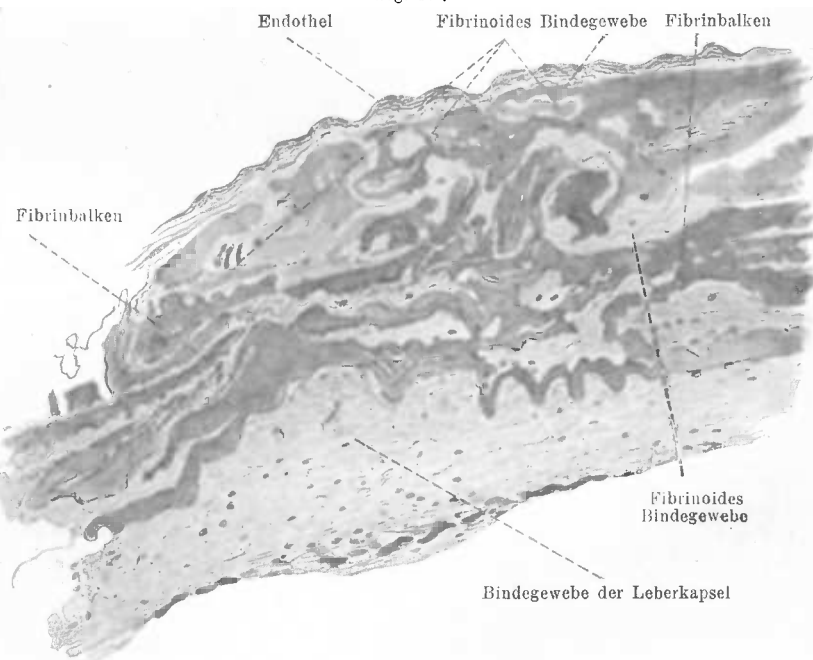
inwieweit neben dieser sehr frühzeitig eintretenden fibrinösen Exsudation auch eine Veränderung des Bindegewebes vorkommt, die man im Sinne Neumann's als fibrinoide Degeneration bezeichnen dürfte. Marchand glaubt höchstens bei tuberkulösen Entzündungen etwas derartiges zugeben zu können, auch Ziegler will einwandfreie Bilder nur bei tuberkulösen Processen gesehen haben, während Orth der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes auch noch bei carcinomatösen, sarkomatösen und vor allem diphtherischen Entzündungen eine Bedeutung zuerkennt. Ziegler glaubt, dass bei der Beurtheilung dieser Verhältnisse die Untersuchungsmethodik von grösster Wichtigkeit sei. Der von Neumann mit Vorliebe benutzten Pikrocarminfärbung wirft er vor, dass sie fibrinoide Degeneration des Bindegewebes vortäuschen könne, und auch der Weigert'schen Fibrinmethode erkennt er einige Mängel zu; das beste leistet die v. Gieson'sche Methode, durch die es stets möglich sein soll, echtes (Exsudat-) Fibrin von gequollenen Bindegewebsfasern zu unterscheiden. Ich will auf diesen Streit nur kurz eingehen; richtig scheint es mir zu sein, dass die v. Gieson'sche Methode in den meisten Fällen klarere Bilder giebt, als die meisten anderen; dass aber Neumann's fibrinoide Degeneration nur Artefact sei, wage ich zu bestreiten. Ich muss überhaupt nach dem von mir untersuchten Material zu dem Schluss kommen, dass auch in solchen Fällen, wo die Membran in eelantenter Weise aus Exsudatfibrin bestand, eine Umwandlung des Bindegewebes in homogene, mehr oder weniger breite Bänder und Balken nicht fehlte. Freilich glaube ich nicht, dass diese Umwandlung unabhängig von dem Austritt seröser Flüssigkeit aus den Gefässen vor sich geht; die Durchtränkung der (vielleicht schon geschädigten) Bindegewebsfaser mit eiweisshaltiger Flüssigkeit bringt vielmehr die eigenthümliche Veränderung hervor, die Neumann als fibrinoide Degeneration bezeichnet hat. In dieser Auffassung befinde ich mich in Uebereinstimmung mit Orth, Marchand und Ziegler. Für sie spricht die schon früher öfter von mir betonte Thatsache, dass auch bei einfachem Stauungsödem die Bindegewebsfaser eine „hyaline“ Umwandlung durchmacht, d. h. in eine starrere und feste Substanz umgewandelt wird, die in ihrem chemischen und tinctoriellen Verhalten mit Fibrin, bezw. Hyalin übereinstimmt. Steht es somit fest, dass auch bei exsudativen Entzündungen der serösen und Schleimhäute eine fibrinoide Degeneration des Bindegewebes vorkommt, so wird es nöthig, die Frage zu entscheiden, ob man nicht beide Substanzen von einander unterscheiden kann. Neumann selbst hat auf den morphologischen Unterschied zwischen den zarten, feinen Fibrinfasern und dem balkigen, mehr Langhans' canalisirtem Fibrin entsprechenden Netzen hingewiesen; Ziegler betont die tinctoriellen Unterschiede — die hyaline Bindegewebsfaser wird bei der Gieson'schen Färbung roth, das Fibrin mehr bräunlich bis gelblich. Der morphologische Unterschied ist kaum von ausschlaggebender Bedeutung, nachdem einerseits Gaylord<sup>34)</sup> unter Orth's Leitung nachgewiesen hat, dass Blutfibrin, wenn man es Kaninchen in den Pleuraraum einbringt, nach einiger Zeit sich in glänzende, homogene Bänder umwandelt, andererseits auch Ziegler's Abbildungen beweisen, dass die dem Epithel aufgelagerten Massen keineswegs stets ein zartes, feinfaseriges Netzwerk bilden, sondern meist aus einem gröberen Balkenwerk bestehen. — Bezüglich der tinctoriellen Unterschiede muss zugegeben werden, dass vielfach eine genaue Unterscheidung möglich ist: ähnliches wie die v. Gieson'sche Färbung leistet auch die Ehrlich'sche Triacidlösung [Lubarsch<sup>29)</sup>] und die Thioninfärbung [Cornil<sup>30)</sup>]. Es gelingt dabei in der That oft ausserordentlich deutlich eine Trennung zwischen Exsudatfibrin und gequollenen Bindegewebsbündeln zu demonstrieren, und zwar in Fällen, wo nach der Weigert'schen oder Pikrocarminfärbung völlige Uebereinstimmung besteht. Doch fehlen auch hier die Grenzen der Leistungsfähigkeit nicht, und es kommt vor, dass sehr feine Fasern, die dem Epithel aufgelagert sind, die gleiche bräunliche Färbung annehmen wie breite, hyaline Bänder, die dem Bindegewebe eingelagert sind; in solchen Fällen handelt es sich aber wohl kaum um gequollene Fasern, sondern um ein in den Bindegewebspalten liegendes, nicht faserig, sondern mehr hyalin geronnenes Exsudat.

Wie steht es nun aber mit den Fällen, in denen der Epithel- oder Endothelbelag deutlich über das fibrinös-hyaline Balkenwerk fortzieht? Dass etwas derartiges vorkommt, wird nur noch von Marchand bestritten, während Orth und Ziegler es zugeben und letzterer es durch seine Abbildung (Fig. 6) prägnant veranschaulicht. Aber beide sehen darin noch keinen Beweis für Neumann's Ansicht. Orth weist auf die Möglichkeit hin, dass sich die Epithelschicht erst secundär auf das exsudirte Fibrin aufsetzt, und Ziegler sieht in der Bildung der Fibrinmembran unter- oder oberhalb des Epithels keinen prinzipiellen Unterschied; denn es gelänge eben stets zu zeigen, wo unter dem Epithel richtiges Fibrin liegt, das bald in Form von Körnern und feinen Fäden, bald als gröbere Klumpen auftritt, und wo es um gequollene Bindegewebs-

fasern sich handelt. — Dass Orth's Deutung richtig ist und für manche Fälle zutrifft, zeigt wohl deutlich meine Figur 135. Das Präparat stammt von einem Meerschweinchen, bei dem sich 2 1/2 Tage nach Einlagerung einer Amyloidleber vom Menschen eine diffuse fibrinöse Peritonitis ausgebildet hatte. Eine kleine Auflagerung auf der Leberkapsel zeigt nun folgendes Bild: Der Endothelbelag bildet an einer Stelle einen zusammenhängenden Streifen, dem ein aus körnigen und fädigen Massen, von Leukoeyten durchsetztes Exsudat, aufgelagert ist; dieser Endothelbelag ist nunmehr an einer Stelle gelockert und schlägt sich mit seinem freien Ende über die Membran hinüber, so dass sie an ihrer freien Oberfläche von einem Endothelstreifen bedeckt ist, also sowohl unter wie über dem Endothel liegt. Es ist bemerkenswerth, dass etwas derartiges schon so frühzeitig auftritt, und deswegen möchte ich die Angaben Borst's, die sich zum Theil auf Fälle sechs Tage alter Peritonitis beim Meerschweinchen beziehen, für nicht völlig beweisend halten.

Andererseits giebt es aber Fälle — und ich glaube sie sind nicht so selten —, in denen thatsächlich die scheinbare fibrinöse Auflagerung gar keine Auflagerung ist, sondern zum grössten Theil aus ödematös gequollenen und gelockerten Bindegewebsfasern besteht. Schon Neumann hat hierfür, wie ich glaube, an menschlichem Material beweisende Befunde veröffentlicht, und auch Borst, sowie Delbanco scheinen beweiskräftige Fälle vor sich gehabt zu haben; immerhin ist es nach meiner Erfahrung schwer, durch Sectionsmaterial völlig einwandfreie Beweisstücke zu erhalten. Ich selbst habe verhältnissmässig klare Bilder bei fibrinöser (Pneumonie-) Meningitis und Pleuritis erhalten. Namentlich bei der Meningitis ist nicht daran zu zweifeln, dass neben feinfaserigem Fibrin gequollene und gelockerte Bindegewebsfasern einen grossen Theil der Pseudomembran ausmachen. Völlig überzeugende Bilder erhält man aber an experimentell gewonnenem Material. Die besten Resultate erhielt ich hier wieder bei der Perihepatitis fibrinosa, wie ich sie einerseits nach Abbindung ganzer Leberlappen, andererseits nach Unterbindung des Ductus choledochus erhielt. Mikroskopirt man eine Stelle, die man nach 48–50 Stunden dem Thiere entnommen hat, so dass man den Uebergang von dem gesunden Peritonealüberzug in die Membran verfolgen kann, so lässt sich oft — namentlich bei Conservirung in Herrmann'scher Mischung — genau feststellen, wie der Endothelüberzug von den normalen

Fig. 136.



Das Präparat ist mit Hämatoxylin vor und nach v. Gieson nachgefärbt. Die Fibrinbalken erscheinen dabei gelbbraun, hier dunkler reproducirt, das gequollene Bindegewebe hellroth, hier etwas heller wiedergegeben. Die nicht farbigte Reproduktion giebt kaum ein richtiges Bild von der ausserordentlichen Deutlichkeit der mikroskopischen Bilder. Allein es war die gewünschte farbige Wiedergabe von Redaction und Verleger nicht zu erlangen.

Theilen bis zu den dicksten Stellen der Membran continuirlich hinwegzieht; man sieht weiter, wie überall die Bindegewebsfasern gequollen und auseinandergedrängt sind, so dass die ganze Membran an Dicke zunimmt; bei gewöhnlichen Färbungen ist es dabei meist nicht möglich, die gequollenen Bindegewebsfasern von hyalinem Fibrin oder geronnenen Eiweissmassen zu unterscheiden; es gelingt dies aber thatsächlich leicht bei Anwendung der v. Gieson'schen Färbung; wie ich früher schon betont habe, ist diese Färbung ein ausserordentlich feines Reagens auf collagene Fasern, und so kann man denn durch sie feine und dicke Fasern von sonst noch so ähnlichen Gebilden sinnfällig unterscheiden. Die Abbildung 136 zeigt

dann auch, wie die Pseudomembran besteht einmal aus gequollenen und gelockerten collagenen (rothgefärbten) Fasern und knolligen und knorrigen Hyalin- und Fibrinbalken, die sich gelbbraun färben. Dieses Balkenwerk ist aber nicht einfach dem Bindegewebe aufgelagert, sondern eingelagert, so dass man noch über ihnen ver einzelt gelockerte Bindegewebsfasern antrifft.

Meine Untersuchungen ergeben somit eine zwar nicht vollständige, aber doch weitgehende Uebereinstimmung mit E. Neumann. Es ist nach ihnen klar, dass es pseudomembranöse Entzündungen giebt, bei denen es sich nicht um eine fibrinöse Auflagerung handelt, sondern bei denen die Pseudomembran zu einem grossen Theil durch Quellung und Lockerung des bindegewebigen Antheils der serösen oder Schleimhaut gebildet wird. Wenn Orth dagegen auch geltend machte, dass die Dicke der Serosaschicht keineswegs in einem umgekehrten Verhältniss zur Dicke der Fibrinschicht steht, so wird dies dadurch erklärt, dass die Serosaschicht aufquillt und von Zellen und Fibrin durchsetzt ist. — Wenn ich mich somit in Uebereinstimmung mit Neumann darüber befinde, dass auch bei einfachen fibrinösen (weder diphtherischen, noch tuberkulösen, noch carcinomatösen) Entzündungen die scheinbare Pseudomembran nicht einfach exsudirtes Fibrin ist, so muss ich doch Orth darin völlig beistimmen, dass diese Veränderung der Bindegewebsfasern nicht unabhängig von einer Exsudation zustande kommt. Ja, ich bezweifle überhaupt, ob es angeht, die geschilderte Veränderung des Bindegewebes als eine „fibrinoide Degeneration“ zu bezeichnen. Einmal stimmt diese „fibrinoide“ Substanz nicht in allen Beziehungen mit Fibrin überein — es färbt sich z. B. nach v. Gieson anders —, ferner kann, wie auch Neumann annimmt, der Zustand wieder rückgängig werden, so dass man eigentlich nicht von richtiger „Degeneration“ sprechen darf. Es scheint mir daher im wesentlichen eine Veränderung vorzuliegen, wie sie an Bindegewebsfasern bei Durchtränkung mit eiweisshaltiger Flüssigkeit leicht auftritt und wie man sie auch bei etwas länger dauerndem Stauungsödem zu sehen bekommt. — Aber, wie man diesen Process auch bezeichnen mag, sicher ist, dass die beschriebene Quellung und Lockerung des Bindegewebes bei der Bildung der fibrinösen Membran eine grosse Rolle spielt. Freilich fehlt nach meinen Erfahrungen daneben eine echte fibrinöse Exsudation nicht; sie kann aber sehr zurücktreten und nur einen geringen Theil der Membran ausmachen.

Nach diesen Auseinandersetzungen können wir uns über die Veränderungen bei den eigentlichen diphtherischen Entzündungen kurz fassen. Der Gegensatz, der zwischen den croupösen und diphtheritischen Entzündungen früher so scharf von Virchow festgehalten wurde, ist schon nach den obigen Ausführungen nicht haltbar. Virchow betrachtete bekanntlich als das Wesentliche bei der croupösen Entzündung die Auflagerung eines faserstoffigen Exsudats auf die Oberfläche der serösen oder Schleimhaut, während er für die diphtherische (im anatomischen Sinne) die mit Entzündung einhergehende Nekrose der Schleimhaut für charakteristisch hielt. Stellt sich nun heraus, wie es zuerst Neumann's Untersuchung zeigte, dass auch bei den einfach fibrinösen Entzündungen die Membran nicht aus exsudirtem Faserstoff, sondern aus gelockertem und verändertem Bindegewebe der erkrankten Haut besteht, so fällt der prinzipielle Gegensatz zwischen beiden Entzündungsformen fort. Ich habe deswegen schon seit vielen Jahren in meinen Vorlesungen gelehrt, dass zwischen der fibrinösen, diphtheroiden und diphtherischen Entzündung nur ein gradueller Unterschied besteht, und sehe, dass auch andere Autoren [E. Kaufmann,<sup>40)</sup> Baumgarten] zu dem gleichen Resultat gekommen sind. Allen diesen Entzündungsformen würde gemeinsam sein die Verbindung von nekrotischen, bzw. nekrobiotischen und exsudativen Vorgängen, und nur in der Ausdehnung der Nekrose würde der Unterschied liegen. Ich theile deswegen die pseudomembranösen\*) Entzündungen ein in 1) die fibrinöse; geringe Epithelnekrose, Lockerung und Quellung des Bindegewebes; fibrinöse Exsudation; 2) die diphtheroide (pseudodiphtherische Weigert's); starke Nekrose des Epithels, verbunden mit Exsudation, wobei mehr hyaline Balken, als fädiges Fibrin gebildet wird; 3) diphtherische; tiefgreifende Nekrose der Schleimhaut, wobei Bindegewebe, Blutgefässe und Drüsen mit absterben können; fibrinöse Exsudation; Neigung zur Blutung und Gangrän. — Diese Auffassung wird auch nicht wesentlich alterirt durch die neuen Untersuchungen Baumgarten's über die diphtherische Entzündung (d. h. in Baumgarten's Sinne die croupöse Entzündung bei der genuinen Rachendiphtherie). Baumgarten schildert im Anschluss an die bekannten Untersuchungen E. Wagner's die Bildung der Pseudomembran bei der Rachen-

diphtherie folgendermassen: Zuerst besteht die Membran aus nichts anderem, als dem stark aufgequollenen und in kerulose, fibrinähnliche Schollen umgewandelten Elementen des geschichteten Plattenepithels; im weiteren Verlauf wandeln sich die degenerirten Epithelien in ein Netzwerk glänzender Balken um. Die epitheliale Genese dieser Balken erhellt daraus, dass die Knochenpunkte des Netzwerkes von unverkennbaren, zuweilen noch typische Kerne enthaltenden Epithelrudimenten gebildet werden. Eine Entstehung dieses Netzwerkes aus Leukoeyten, wie Weigert<sup>40)</sup> annahm, glaubt Baumgarten ablehnen zu müssen, da gerade im Anfangsstadium die Leukoeytenimmigration nur geringfügig ist. Dass auch nicht etwa eine exsudative Entstehung möglich sei, geht ausser aus den angeführten histologischen Gründen daraus hervor, dass es im späteren Verlaufe meist zu einer echten fibrinösen Exsudation kommt, die sich in ihrem mikroskopischen Bilde von den im Beginn wahrnehmbaren Veränderungen wesentlich unterscheidet. Ich selbst habe für diese Frage kein sehr günstiges Material zur Verfügung, glaube aber auch an meinem Material vieles zu finden, was mit Baumgarten's Schilderungen im Einklang steht; aber auch hier möchte ich betonen, dass die eigenthümliche Umwandlung des Epithels nicht ohne Mitwirkung einer Exsudation von Flüssigkeit zustande kommt, wie ich auch noch nicht davon überzeugt bin, dass die ja bereits normalerweise so reichlich die Rachenschleimhaut durchwandernden Leukoeyten am Aufbau der Balken unbetheiligt sind. Aber das sind Fragen von secundärer Bedeutung gegenüber dem Hauptresultat, das auch aus Baumgarten's Untersuchungen ebenso hervorgeht wie aus den vorher geschilderten und die ich in folgenden Sätzen zusammenfassen möchte: 1) Alle Formen von pseudomembranösen Entzündungen sind nicht prinzipiell, sondern nur graduell von einander unterschieden. 2) Auch bei den einfachen fibrinösen Entzündungen spielt eine Alteration fixer Gewebszellen eine nicht unbedeutende Rolle. — Die Sätze bieten übrigens im wesentlichen nichts neues, sondern stimmen mit dem überein, was Weigert bereits in seinen Studien über Croup und Diphtherie ausgeführt hat.

(Fortsetzung folgt.)

\*) Man könnte freilich nach den obigen Auseinandersetzungen die Bezeichnung „Pseudomembran“ beanstanden, da es sich ja vielfach um eine echte bindegewebige Membran handelt; ich behalte aber die alte Bezeichnung, die ja für viele Fälle noch passt, bei.