

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Ffm.-Höchst
(Leiter: Dozent Dr. med. W. BENOIT).

Die Neuroleukocytose beim Meerschweinchen*.
(Morphologischer Beitrag zur Frage der Leukocytenemigration.)

Von
W. BENOIT.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 18. August 1953.*)

Seit mehreren Jahren ist es mir möglich, ein Phänomen zu verfolgen, das ich bei Versuchen am Meerschweinchen immer wieder bestätigt gefunden habe und das charakterisiert ist durch das Auftreten von Leukocyten im Peri- und Endoneurium der peripheren Nerven, wenn man *einen* peripheren Nerven (rechter N. ischiadicus) in einer ganz bestimmten Weise schädigt. Da das Auftreten von Leukocyten im Stroma eines Organs für den Pathologen noch immer eines der wichtigsten Merkmale bei der Entscheidung der Frage ist, ob entzündliche Veränderungen angenommen werden müssen oder nicht, meine Beobachtungen einen gewissen Abschluß gefunden haben und meine vielen Versuche eine Gesetzmäßigkeit durchaus erkennen lassen, soll im folgenden dieses Phänomen weiteren Kreisen bekanntgemacht werden.

Seit COHNHEIMS klassischen Untersuchungen über den Vorgang der Leukocytenemigration ist bis heute diese der Gegenstand eingehender Untersuchungen. War durch die COHNHEIMSchen Arbeiten erwiesen — und gegenteilige Behauptungen haben trotz manchmal erheblicher Lautstärke bisher immer noch keine Beweiskraft erlangt —, daß die Leukocyten imstande sind, aus Gefäßen zu emigrieren und nicht an Ort und Stelle entstehen, so ist die Frage, welche Kräfte bzw. Ursachen es sind, die die Leukocyten im Entzündungsbereich veranlassen, die Gefäße zu verlassen, noch immer umstritten. METSCHNIKOFF ist der erste gewesen, der hierfür das Vorhandensein chemischer Stoffe verantwortlich gemacht wissen wollte. Er führte in die Diskussion den Begriff Chemotaxis ein, der bis heute im Vordergrund der Untersuchungen steht. Wir kennen die Adenosintriphosphorsäure und die Adenylsäure, denen eine solche Wirkung zugeschrieben wird. In neuerer Zeit hat MENKIN über einen wohldefinierten chemischen Körper berichtet, der imstande ist, in einer Verdünnung von 10^{-6} Leukocyten zur Emigration zu veranlassen; er nennt diesen Stoff Leukotaxin. Fast hat es den Anschein, daß die Frage nach dem Wesen der Leukocytenemigration, die zunächst

* Professor Dr. WALTER BERBLINGER, zu seinem 70. Geburtstag.

von morphologischer Seite aufgegriffen und bearbeitet worden ist, nur durch die *Biochemie* einer Klärung zugeführt werden kann. Indessen bleibt die Frage offen, wie diese Leukocytenlockstoffe im Entzündungsbereich entstehen. MENKIN denkt hier an das Freiwerden des von ihm gefundenen Leukotaxins aus geschädigten Zellen im Entzündungsbereich. Ich werde im folgenden darlegen, daß bei der weiteren Klärung aber der experimentellen pathologischen *Morphologie* ein weites fruchtbare Ge-
biet sich öffnet.

Zusammen mit GLÜCKERT war ich von der Frage ausgegangen, welche pathologisch-anatomischen Veränderungen an Versuchstieren (Meerschweinchen) ein peripherer Nerv zeigt, wenn er mit flüssigen Sulfonamiden (Eubasin und Supronal vor allem) in Berührung gekommen ist. KRÜCKE hatte nach Injektionen flüssigen Sulfonamids in den Lumbalsack des Menschen schwere Entmarkungen an den Wurzel-
nerven beschreiben können. Die sehr unangenehmen Nervenschädi-
gungen nach Injektionen flüssigen Sulfonamids in die unmittelbare Nähe peripherer Nerven oder sogar in dieselben hinein beim Menschen waren für uns der äußere Anlaß zu diesen Untersuchungen.

Dabei stellte ich bei der Durchsicht der histologischen Präparate von den Nerven der Versuchstiere in den nicht betroffenen peripheren Nerven sehr reichliche Leukocyten im Peri- und Endoneurium fest, worüber bisher nichts bekannt ist. Darüber soll deswegen eingehend berichtet werden.

Versuchsanordnung I.

Bei ausgewachsenen, geschlechtsreifen Meerschweinchen von 350—450 g Ge-
wicht beiderlei Geschlechts wurde in Äthernarkose der rechte N. ischiadicus freigelegt. Es gelingt dies leicht, wenn man die rechte hintere Extremität in Bauch-
lage abduziert, sich an den äußeren Rand des Kreuzbeins tastet, einen 1,5 cm langen Hautschnitt setzt und die Muskeln auseinanderzieht, wobei keine Blutung auftritt oder die Muskulatur geschädigt wird. Auf den freigelegten Nerven träufelt man käufliches Eubasin, das man mit einer Rekordspritze aufgezogen hat. Dazu braucht man im allgemeinen etwa 0,4 cm³. Es entsteht dabei ein kleiner Eubasin-
See in der gesetzten Wundnische, den man etwa 2—3 min lang über dem frei-
gelegten Nerven stehen läßt. Danach wird das Eubasin vorsichtig entfernt, abge-
tupft und die Wunde verschlossen.

Die so vorbehandelten Tiere läßt man etwa 4 Wochen am Leben. (In der vorliegenden Arbeit werden die Befunde bei Tieren, die zu anderen Zeiten — kürzer oder länger — getötet wurden, nicht mitgeteilt, da die Diskussion der hierbei auftretenden Fragen diese Arbeit zu umfangreich machen würde. Die Leukocyten beginnen im Perineurium des *Meerschweinchens* ungefähr nach dem 8.—10. Tage aufzutreten.) Kurz nach der Beträufelung wird die rechte hintere Extremität bei den Meerschweinchen nachgezogen, und nach 2 Tagen ist sie aktiv nicht mehr bewegbar; die Muskulatur wird nach und nach atrophisch. Die Tiere

zeigen dabei aber unverminderte Freßlust während dieser Beobachtungszeit, und in ihren Lebensäußerungen ist ein Unterschied gegenüber den Kontrolltieren nicht zu beobachten. Nach dieser Zeit werden die Tiere in Narkose getötet, der rechte und linke Nervus ischiadicus sowie die Nervengeflechte der Plexus brachiales werden freipräpariert und in Formol fixiert. Nach der üblichen Paraffineinbettung werden die Schnitte mit H.-E., nach VAN GIESON, nach SPIELMEYER (Markscheiden) und BIELSCHOWSKY (Neurofibrillen) gefärbt.

Histologische Befunde.

Am Ort der Beträufelung im Bereich des rechten N. ischiadicus findet man regelmäßig vacuolig degenerierte Reste von Markscheiden (Abb. 1), in denen Kerntrümmer und ein flockiges Niederschlagsmaterial noch erkennbar sind. Dazwischen liegen dichte Züge narbig veränderten Nervenwebes. Bei der Markscheidenfärbung (Abb. 2) färbt sich das flockige Niederschlagsmaterial in den Vacuolen stellenweise noch bläulich an, man findet kleine dunkelblau gefärbte Knäuel; intakte Markscheiden sind hier nirgends mehr zu finden. Bei der Fibrillenfärbung (Abb. 3)

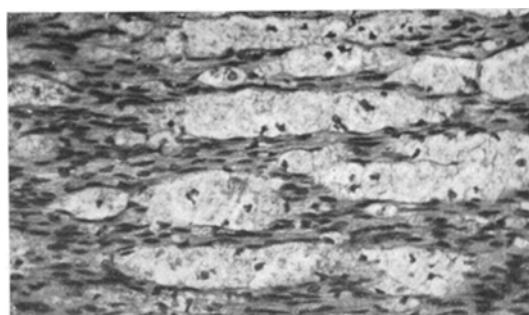


Abb. 1. (Tier III/K, re. N. ischiadicus.) 4 Wochen nach Eubasin-Beträufelung. H.-E.-Färbung. Vacuolig degenerierte Markscheidenreste, vernarbtes Nervengewebe.

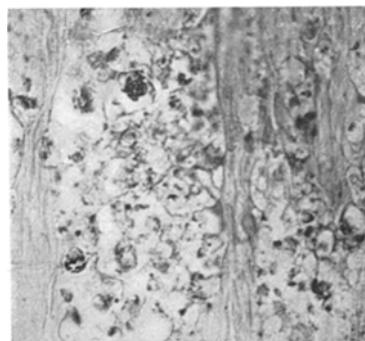


Abb. 2. (Tier III/K, re. N. ischiadicus.) Markscheidenfärbung. Vacuolen mit bläulich gefärbten Knäueln, Kerntrümmern und geronnenem Niederschlagsmaterial.

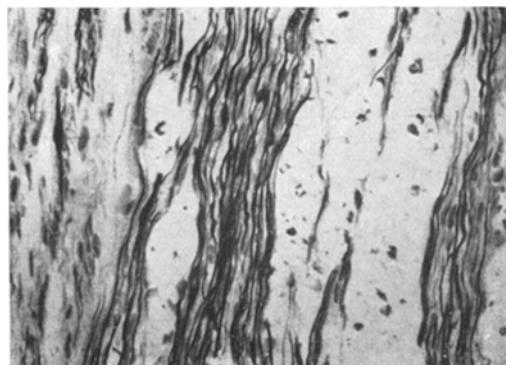


Abb. 3. (Tier III/K, re. N. ischiadicus.) Bielschowsky-Färbung. In den vacuolig aufgetriebenen Markscheidenresten keine versilberbaren Neurofibrillen mehr vorhanden. Diese sind, in Bündeln zusammengefaßt, im narbig veränderten Endoneurium nachweisbar.

sieht man, daß in den narbig veränderten Nervenabschnitten die Fibrillen in Bündeln zusammengefaßt, dicht aneinanderliegend, noch vorhanden sind. Durch das Beträufeln mit Eubasin gelingt es also, am peripheren Nerven die Markscheiden zu zerstören, während die Achsenzylinder erhalten bleiben.

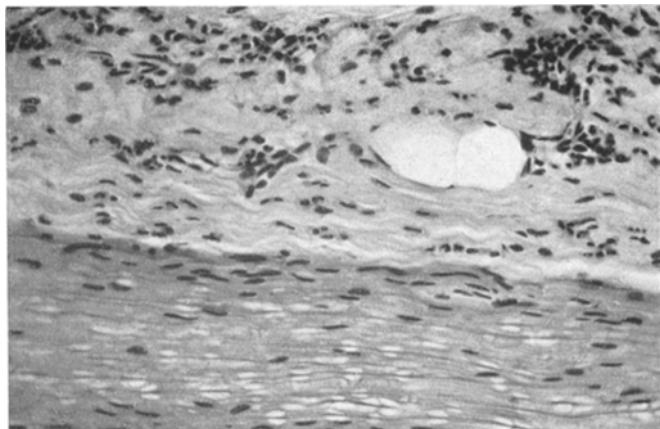


Abb. 4. (Tier IV/g, li. N. ischiadicus.) Dichte Leukocyteninfiltrate im Perineurium des unbehandelten peripheren Nerven.

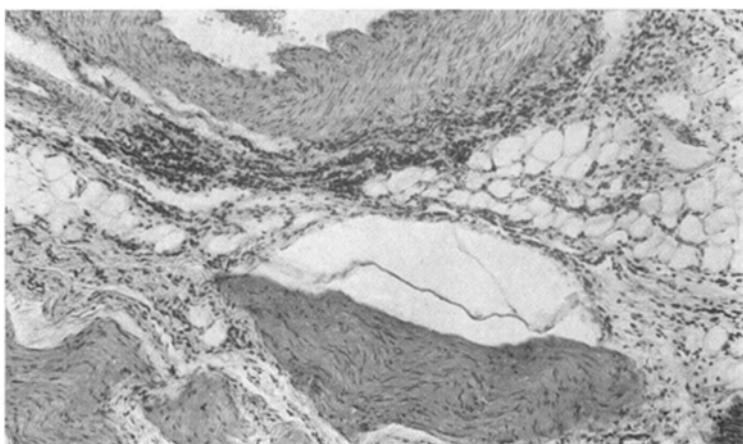


Abb. 5. (Tier 64, li. Plexus brachialis.) Neuroleukocytose. Leukocytenmantel in der Adventitia eines Astes der Arteria subclavia.

Untersucht man nun histologisch den linken, also unbehandelten N. ischiadicus (ursprünglich nur gedacht zum Vergleich mit „normalem Nervengewebe“!), so findet man zu seinem großen Erstaunen dichte Leukocyteninfiltrate in dem Perineurium und Endoneurium daselbst. Die gleichen Infiltrate sind nachweisbar beim Durchmustern der Schnitte im Peri- und Endoneurium der Nerven der Plexus brachiales rechts und

links. Leukocyteninfiltrate findet man weiter in der Umgebung der die Nerven begleitenden größeren Gefäße, und das Ganze macht durchaus den Eindruck eines entzündlichen Geschehens (Abb. 4 und 5).

Diskussion dieser Befunde.

Beim Versuch, dieses Phänomen des Auftretens von Leukocyten zu erklären, entsteht die Frage, ist das Eubasin bzw. Supronal der alleinige Grund für die Leukocytenemigration. Wir wissen aus dem Beginn der Sulfonamidbehandlung, daß bei der Überdosierung beim Menschen neuritisartige Erscheinungen auftreten können. In Versuchen an Kaninchen und Tauben wurden sowohl im Zentralnervensystem wie auch in dem peripheren Nervensystem Veränderungen im Sinne einer akuten Schwellung der Ganglienzellen, der sog. schweren Zellerkrankung und der Tigrolyse gefunden. Im peripheren Nervensystem zeigten sich Verquellungen der Markscheiden, jedoch fehlen Berichte über Leukocyteninfiltrate im Perineurium, die man im Sinne einer echten Neuritis in morphologischer Hinsicht ansprechen könnte.

Ich ging der Frage nach, ob das flüssige Sulfonamid bei meinen Versuchen überdosiert war und prüfte Blut und Urin der Versuchstiere während der ersten 3 Tage nach der Beträufelung des rechten N. ischiadicus auf den Sulfonamidgehalt*. Es gelang nicht mit den üblichen Methoden in der Größenordnung des chemisch-analytischen Nachweises im Blut und Urin, Sulfonamid nachzuweisen; eine Überdosierung an Sulfonamid als Ursache für die Neuroleukocytose beim Meerschweinchen scheidet somit aus.

Die zweite Frage war, ob es auch noch andere Substanzen gibt, die die Neuroleukocytose verursachen könnten. Dabei stellte ich fest, daß man vor allem mit 4%iger NaOH-Lösung imstande ist, eine Neuroleukocytose in der gleichen Weise zu erzeugen wie mit Eubasin (Abb. 6 und 7). Auch bei den Versuchen mit NaOH-Lösung gelang es nicht, diese Substanz in der Umgebung der peripheren Nerven, in denen Neuroleukocytose aufgetreten war, nachzuweisen.

Die dritte Frage war, ob das Eubasin, Supronal bzw. die 4%ige NaOH-Lösung nur dann eine Neuroleukocytose erzeugen, wenn sie an einen peripheren Nerven herangebracht werden, oder ob es gelingt, sie auch hervorzurufen bei der Verabreichung dieser Stoffe außerhalb des Nervenbereiches. Um diese Frage zu beantworten, spaltete ich bei einer Reihe von Versuchstieren die Haut am rechten Oberschenkel und setzte in einem größeren *Muskel* eine Wundnische, wobei ich peinlich darauf achtete, daß Nervengewebe in dieser nirgends zu sehen war. Die Wund-

* Es ist mir eine angenehme Pflicht, für die Unterstützung bei dieser Arbeit dem Farbwerk Hoechst AG., insbesondere dem Leiter der pharmakologischen Abteilung, Herrn Dr. DÖRZBACH, zu danken.

nischen wurden in der gleichen Größe gehalten wie bei den obigen Versuchen, auch wurde genau dieselbe Menge Eubasin verwendet. Die Neuroleukocytose tritt nach dieser Versuchsanordnung nicht auf (sie

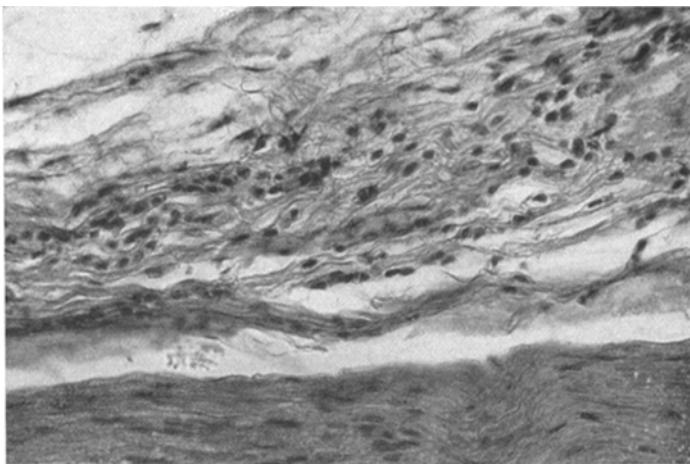


Abb. 6. (Tier 633, *li.* N. ischiadicus.) Neuroleukocytose nach Beträufelung des rechten N. ischiadicus mit 4 % iger NaOH-Lösung.

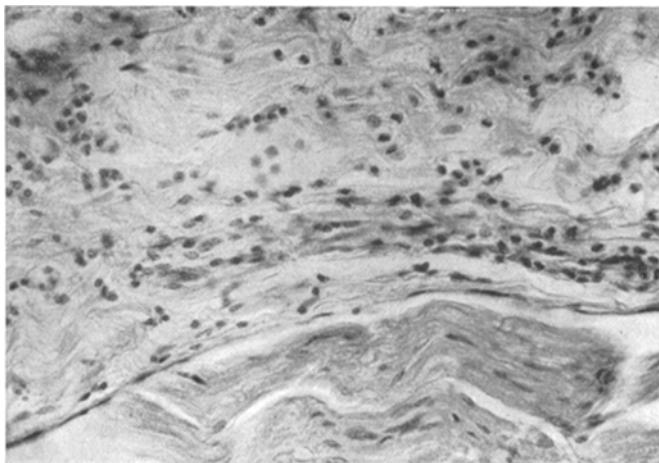


Abb. 7. (Tier 633, *re.* Plexus brachialis.) Neuroleukocytose nach Beträufelung des rechten N. ischiadicus mit 4 % iger NaOH-Lösung.

bleibt auch aus, wenn man den rechten N. ischiadicus nur freilegt, 2—3 min lang die Wunde offenläßt, dann vernäht und die Tiere 4 Wochen am Leben läßt; sie bleibt ferner aus, wenn man nur mit physiologischer Kochsalzlösung, Ringerlösung und mit Aqua dest. den freigelegten Nerv beträufelt und die Tiere die entsprechende Zeit am Leben läßt).

Daraus geht hervor, daß das flüssige Sulfonamid oder die 4%ige NaOH-Lösung nur dann zum Phänomen der Neuroleukocytose beim Meerschweinchen führt, wenn diese Substanzen unmittelbar an den Nerven herangebracht werden derart, daß die oben geschilderte Schädigung an einem peripheren Nerven entsteht in der Weise, daß die Markscheide zerstört wird, die Achsenzyylinder aber erhalten bleiben. Die Frage liegt nun nahe, ob bei der Unterbrechung dieser Achsenzyylinder die Neuroleukocytose unterbleibt oder trotzdem auftritt. Zusammen mit meinem Schüler SCHREIER machte ich deswegen folgende Versuche:

Versuchsanordnung II.

Die Versuchstiere wurden in Äthernarkose behandelt wie in Versuchsanordnung I, jedoch wurde dabei der N. ischiadicus rechts zunächst dicht nach dem Austritt aus dem Kreuzbein durchschnitten, diese Wunde vernäht und nun *gut getrennt* von dieser Wunde dann eine zweite Wunde gesetzt, distal von der ersten, und der N. ischiadicus wiederum freipräpariert. Diese Stelle des freigelegten Nerven wurde wie oben beschrieben mit Eubasin beträufelt und nach Verschluß der Wunde die Tiere 4—6 Wochen am Leben gelassen. Die Beträufelungsdauer und die Menge des Eubasins waren genau die gleichen wie bei der ersten Versuchsanordnung. (Auf eine peinliche Trennung der beiden oben geschilderten Wunden muß geachtet werden. Wenn dies nicht der Fall ist und Eubasin von der zweiten Wunde, also distal von der ersten, in diese eindringen kann, so erhält man sofort ebenfalls eine Neuroleukocytose.)

Histologische Befunde. Am beträufelten peripheren Nerven, distal von der Durchschneidungsstelle, sind prinzipiell die gleichen Veränderungen zu beobachten wie bei Versuchsanordnung I. Auch hier findet man die vacuolig aufgetriebenen Reste der Markscheiden, die allerdings nicht den Umfang annehmen wie bei Versuchsanordnung I. Bei der histologischen Untersuchung des linken N. ischiadicus und der Plexus brachiales ist aber nunmehr die Neuroleukocytose ausgeblieben.

Diskussion dieser Befunde.

Es ist damit erwiesen, daß das Phänomen der Neuroleukocytose nur dann auftritt, wenn die ganz bestimmt gestaltete, durch die Beträufelung mit flüssigem Sulfonamid bzw. mit NaOH-Lösung erzeugte geschädigte Stelle eines peripheren Nerven mit dem Zentralnervensystem durch die — wie das Bielschowsky-Präparat ausweist — erhalten gebliebenen Achsenzyylinder in Verbindung steht. Ist diese Verbindung unterbrochen, so unterbleibt die Neuroleukocytose.

Allgemeine Besprechung der Neuroleukocytosebefunde.

Die Bilder der Neuroleukocytose sind so eindringlich, daß man zunächst an der entzündlichen Genese dieses Phänomens keinen Zweifel hat. Ich muß mich deswegen mit dem Einwand auseinandersetzen, warum ich dieses Bild der Neuroleukocytose, das oben beschrieben wurde, nicht mit dem Namen „experimentelle Neuritis“ bezeichne.

Unter dem Namen „Neuritis“ im Sinne der pathologisch-anatomischen Nomenklatur dürfen wir nur diejenige Reaktion des Bindegewebs-Gefäßapparates verstehen, bei der es sich nachweislich um eine defensive Reaktion handelt, entstanden nach einer Schädigung durch Körper der belebten oder unbelebten Natur, mit dem Endzweck der Eliminierung der Schädigung und der Reparation des gesetzten Schadens. Ursprünglich (1950) bezeichnete ich die oben geschilderten Bilder mit „sympathischer Neuritis“. In diesem Sinne hat auch STURM über meine ihm in Briefwechsel zugänglich gemachten Beobachtungen 1951 anlässlich der Besprechung des „Metamerie-Problems in der Inneren Medizin“ kurz berichtet. Fragt man sich aber, welche eingedrungene Schädigung im Bereich des peripheren Nervensystems nach Alteration *eines* peripheren Nerven mit Sulfonamid bzw. NaOH es sein soll, die diese „entzündliche“ Reaktion am peripheren Nervensystem im Sinne einer Emigration von Leukocyten aus den Gefäßen und Immigration in das Peri- und Endoneurium hervorruft, so ist eine solche vom morphologischen Standpunkt nicht einzusehen.

Ich dachte daran, daß durch die Alteration eines peripheren Nerven eine latente Infektion der Laboratoriumstiere an den übrigen peripheren Nerven manifest werden würde. Um die angenommenen Erreger zu erfassen, wurden folgende Versuche angestellt:

Einer Gruppe von Versuchstieren wurden die rechten N. ischiadici in der oben besprochenen Weise freigelegt und beträufelt. Die Wunden wurden unter streng aseptischen Kautelen versorgt und die Tiere 4–6 Wochen am Leben gelassen. Bei 2 Tieren wurde durch histologische Untersuchungen der Nerven das Vorhandensein der Neuroleukocytose festgestellt. Von den übrigen Tieren wurden nach Tötung durch *Dekapitation* steril die linken N. ischiadici sowie die Plexus brachiales entfernt und bakteriologisch wie auch virologisch untersucht. Ich hatte die Hoffnung, auf diese Weise Bakterien oder Virus zu gewinnen, die eine elektive neurotrope Wirksamkeit zu entfalten imstande sind. Aber die aeroben und anaeroben Plattenkulturen blieben steril, und bei den Virusversuchen in Eier- und Mäusepassagen gelang es nicht, ein für Meerschweinchen neurotropes Virus zu finden.

Durch diese Versuche war erwiesen, daß eine Schädigung der peripheren Nerven durch lebende Keime nicht die Ursache sein konnte für das Auftreten der Leukocyten in dem Perineurium. Sie konnten nicht als Ausdruck dafür angesehen werden, daß sich hier eine defensive Reaktion abspielt mit dem Endzweck der Eliminierung der Keime und Reparation des durch sie gesetzten Schadens. Andererseits war es auch nicht das flüssige Sulfonamid bzw. das NaOH, wie ich oben schon ausgeführt habe, das im Bereich der übrigen peripheren Nerven die Leukozytenmigration veranlaßt hätte. Es handelt sich also *nicht* um eine entzündlich-exsudative Reaktion am Perineurium auf eine eingedrungene Schädigung hin, vielmehr muß man die Vorstellung entwickeln, daß die Leukocyten durch irgend etwas anderes aus den Gefäßen heraus- und in das Perineurium hineingelockt worden sind. Es ist diese Leukocyten-

imigration in das Perineurium also ein Phänomen, das nicht mit dem Namen „Neuritis“ bezeichnet werden darf. Ich mußte auch meine vorläufige Bezeichnung „sympathische Neuritis“ aufgeben (das Wort „sympathische“ hatte ich ursprünglich deswegen gewählt, weil ich hoffte, mit meiner Versuchsanordnung dem Problem der sympathischen Ophthalmie näherzukommen). Versuche mit analoger Gestaltung am N. opticus (und anderen Hirnnerven) ergaben Schwierigkeiten, die noch nicht überwunden sind; deswegen können die dabei gemachten Befunde in dieser Arbeit noch nicht verwertet werden.

Analog der Bezeichnung „Verdauungsleukocytose“ als Ausdruck dafür, daß im strömenden Blut vermehrte Leukozyten nach Nahrungsaufnahme auftreten, verwende ich für das Phänomen des Auftretens von Leukozyten im peripheren Nervensystem nach oben beschriebener Schädigung *eines* peripheren Nerven die Bezeichnung „Neuroleukocytose“.

Ich bin zur Zeit nicht imstande, mit Sicherheit das Phänomen der Neuroleukocytose eindeutig zu erklären. Die Versuche hierzu führen aber mit Notwendigkeit, abgesehen von dem Interesse, das die allgemeine Pathologie an ihnen hat, auf das Gebiet des zur Zeit völlig im Fluß befindlichen „Neuritisproblem“. Nach PETTE ist die Neuritis „keine Krankheit sui generis, sondern die lokalisierte Manifestation eines allgemeinen Krankheitsgeschehens, wobei Stoffwechsel, Infektionsallergien, Intoxikationen, Fehlernährungen nicht immer, aber doch oft gut voneinander abgrenzbare Neuritisformen entstehen lassen, die in verschiedenem Zeitmaß isoliert oder generalisiert, akut, subakut oder chronisch verlaufen; verschiedene chemische Prozesse bewirken Teilstörungen im neuronalen Stoffwechsel, deren Endergebnis eine bestimmte nervale Dysfunktion ist.“ Das System: Aneurin-Acetylcholin ist dabei im Nerven von ausschlaggebender Bedeutung bei allen Neuritisformen. Bei dem augenblicklichen Stand des Neuritisproblems wird man mit PETTE nicht unhin können, bei dem Versuch einer Neuorientierung „das vom Kliniker fast bisher völlig unberücksichtigt gebliebene Wissen vom Chemismus des Nervensystems in unsere Betrachtungen einzubeziehen, mag es sich dabei um gesicherte Erkenntnisse oder um Arbeitshypothesen“ handeln.

Da PETTE selbst Arbeitshypothesen in dem Kreis dieser Betrachtungen zuläßt, will ich im folgenden diejenigen Wege aufweisen, auf denen ich versuche, der Erklärung der *morphologischen* Seite des Problems näherzukommen. Ich habe die Vorstellung, daß die Schädigung eines peripheren Nerven mit den oben geschilderten Charakteristica in einer uns noch nicht bekannten Weise im übrigen peripheren Nervensystem einen Leukozytenlockstoff entstehen läßt. Ob dieser nun die Adenylsäure, die Adenosintriphosphorsäure oder vor allem das MENKINSche Leukotaxin ist, muß die Biochemie entscheiden. Besonders reizvoll scheint es zu sein, fußend auf den Arbeiten von MENKIN, das Leukotaxin

bei diesem Vorgang zu verfolgen. Nach MENKIN ist dies ein chemischer Körper, der in kristalline Formen zu überführen ist und chemisch-physikalische Konstanten aufweist, so daß man mit ihm wohl annehmen kann, daß er [andere Substanzen, hat dieser Forscher daneben im Entzündungsexsudat nachgewiesen (Nekrosin, Leukocytosis promoting factor, Pyrhexin, Leukopenic factor und einem Wachstumsförderungsfaktor)] eine spezifische leukocytenlockende Substanz darstellt. Es scheint mir aussichtsvoll, anzunehmen und danach zu forschen, ob diese Substanz in der Umgebung peripherer Nerven mit Neuroleukocytose nachzuweisen ist. Während einer persönlichen Rücksprache mit Herrn MENKIN in Bad Nauheim (1953) war es ihm zu seinem großen Bedauern nicht möglich, mir eine mikrochemische Methode zu nennen, die imstande wäre, Leukotaxin im peripheren Nervensystem meiner Versuchstiere nachzuweisen. Ich habe deswegen folgende Versuche angestellt, um annäherungsweise wahrscheinlich zu machen, daß ein Leukocytenlockstoff bei den Neuroleukocytosetieren in der Umgebung der peripheren Nerven entstanden ist:

Es wurden Preßsäfte unter sterilen Kautelen von peripheren Nerven mit Neuroleukocytose angefertigt und diese subcutan gesunden Meerschweinchen injiziert. Parallel zu diesen Versuchen wurden Preßsäfte von Nerven gesunder Meerschweinchen hergestellt und in der gleichen Weise subcutan gesunden Meerschweinchen injiziert. Wenn auch die Resultate meines Erachtens noch nicht überzeugend genug sind, um mit Sicherheit die Existenz eines Leukocytenlockstoffes im Preßsaft der Neuroleukocytosetiere anzunehmen zu dürfen, so scheint mir immerhin, daß die leukocytären Infiltrate, die nach Injektionen mit Preßsäften von Nerven der Neuroleukocytosetiere auftreten, dichter sind als die bei den Kontrollen.

In diesem Zusammenhange sind für den Morphologen die Vorgänge noch einigermaßen darstellbar und verständlich. Es scheint für ihn jedoch keine Brücke zu geben von diesen Beobachtungen zu der Vorstellung, daß die oben geschilderte, genau definierte Schädigung *eines* peripheren Nerven im Sinne der Zerstörung der Markscheiden bei Erhaltensein der Achsenzylinder imstande ist, im übrigen peripheren Nervensystem einen Leukocytenlockstoff auftreten zu lassen, sei er nun im Perineurium entstanden oder dorthin transportiert worden. Indessen glaube ich, daß diese gesuchte Brücke doch hergestellt werden kann, wenn man die LOEWISchen Arbeiten berücksichtigt und heranzieht.

Vor 30 Jahren konnte LOEWI als erster die Feststellung machen, daß ein peripherer effektorischer Nerv eine Vorrichtung darstellt, durch welche das Nervensystem eine *chemische* Substanz an ein Endorgan heranbringt, um dessen Tätigkeit zu regeln (BURN). LOEWI hatte damals das Acetylcholin — von ihm zunächst Vagusreizstoff benannt — im acetylcholinfreien, isolierten, überlebenden Herzvaguspräparat durch die elektrische Reizung des Vagus zum Auftreten bringen können. Das Acetylcholin ließ sich nach der Vagusreizung in der Herzkammerflüssigkeit nachweisen, und bei entsprechender Reizung des Nervus accelerans das Noradrenalin.

Es ist deswegen nicht einzusehen, warum es nicht möglich sein sollte, daß durch die oben genau beschriebene Schädigung *eines* peripheren Nerven eine Dauerreizung nach dem Zentralnervensystem über die Achsenzylinder, die erhalten geblieben sind, ausstrahlen sollte, in deren Folge nun ein Leukocytenlockstoff, möglicherweise das Leukotaxin, an das Perineurium herangebracht wird oder im Perineurium gebildet wird, und somit das morphologische Bild der Neuroleukocytose entsteht.

Von Interesse dürfte zum Schluß noch sein, etwas über meine Erfahrungen kennenzulernen, die ich an anderen Versuchstieren gesammelt habe. Die geschilderten Verhältnisse bei der Neuroleukocytose des Meerschweinchen findet man prinzipiell in der gleichen Weise auch an anderen Laboratoriumstieren. Es zeigten sich dabei aber große Unterschiede, die eine Modifikation der Versuchsanordnung zum Teil notwendig machten. Es würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, auf diese hier einzugehen. Ich möchte Nachuntersucher nur darauf aufmerksam machen, daß man z. B. bei der Ratte den Eubasin-See über dem freigelegten N. ischiadicus länger stehenlassen muß, um eine mit dem Meerschweinchen vergleichbare Nervenschädigung zu erhalten, und daß die Neuroleukocytose bei Ratten viel schneller auftritt, schon nach 3—4 Tagen, nicht ganz die Ausmaße wie beim Meerschweinchen erreicht und auch schneller abklingt. Sie ist z. B. bei diesen Tieren am 10. Tage nicht mehr nachweisbar. (Kommen wir auf diesem Wege einer Art Immunitätsproblem auf die Spur?) Andererseits muß man z. B. beim Kaninchen die Mittel am besten in den freigelegten N. ischiadicus direkt injizieren, das einfache Beträufeln führt nicht zu einer genügend schweren Schädigung des freigelegten N. ischiadicus.

Zusammenfassung.

Es gelingt am Meerschweinchen (aber auch bei anderen Laboratoriumstieren), durch Schädigung *eines* peripheren Nerven z. B. mit Eubasin, Supronal, 4%iger NaOH-Lösung im *übrigen* peripheren Nervensystem eine Emigration von Leukocyten aus den die peripheren Nerven begleitenden Gefäßen und Immigration in das Peri- und Endoneurium hinein zu erzeugen. Dieses Phänomen wird Neuroleukocytose genannt.

Die Schädigung des *einen* Nerven muß so geartet sein, daß die Markscheiden zerstört werden und die Achsenzylinder erhalten bleiben.

Die Neuroleukocytose bleibt aus, wenn vor der Schädigung des *einen* peripheren Nerven die Verbindung desselben (die Achsenzylinder) mit dem Zentralnervensystem unterbrochen wird. Das Phänomen wird hypothetisch so erklärt, daß über das Zentralnervensystem ein Leukocytenlockstoff im Peri- und Endoneurium auftritt infolge des Ausstrahlens von Dauerreizen aus dem *geschädigten* Nerven.

Literatur.

BURN: Naturwiss. **39**, 243 (1952). — COHNHEIM: Allgemeine Pathologie, Bd. 1. 1887. — GLÜCKERT u. BENOIT: Nervenarzt **23**, 17 (1952). — KRÜCKE: Nervenarzt **18**, 319 (1947). — LOEWI: Pflügers Arch. **189**, 239 (1921). — MENKIN: Newer concepts of inflammation. Baltimore: C. Thomas 1950. — METSCHNIKOFF: Lessons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris: Masson 1892. — PETTE: Das Problem der Neuritis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **55**, 92 (1949). — SCHREIER: Diss. Würzburg 1952. — STURM: Acta neurovegetativa (Wien) **3**, 132 (1951).

Dozent Dr. med. W. BENOIT,
Patholog. Institut des Städt. Krankenhauses Frankfurt/Main-Höchst.
