

## XIII.

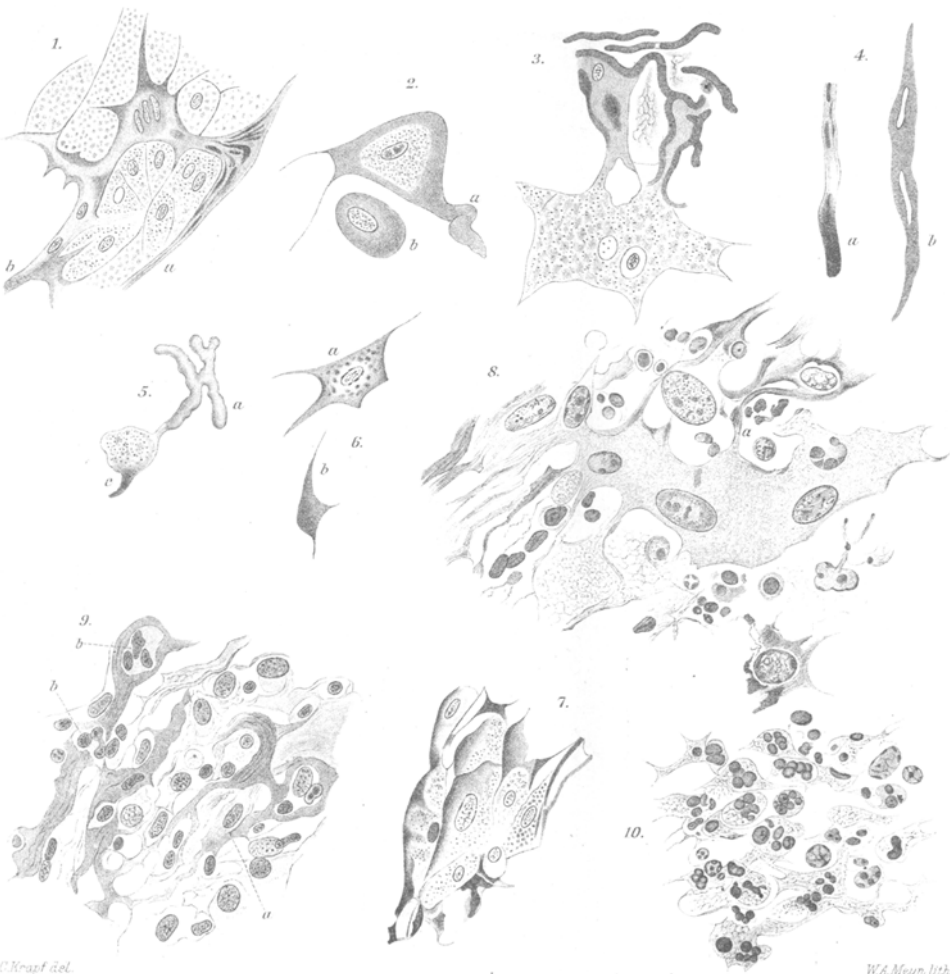
# Ueber den Verlauf der Impftuberculose bei Einwirkung von Alkalialbuminat.

(Aus dem Pathologischen Institut in München.)

Von Dr. Hans Schmaus und Dr. Nicolaus Uschinsky  
Privatdocenten und I. Assistenten am Pathologischen Institut. aus Petersburg.

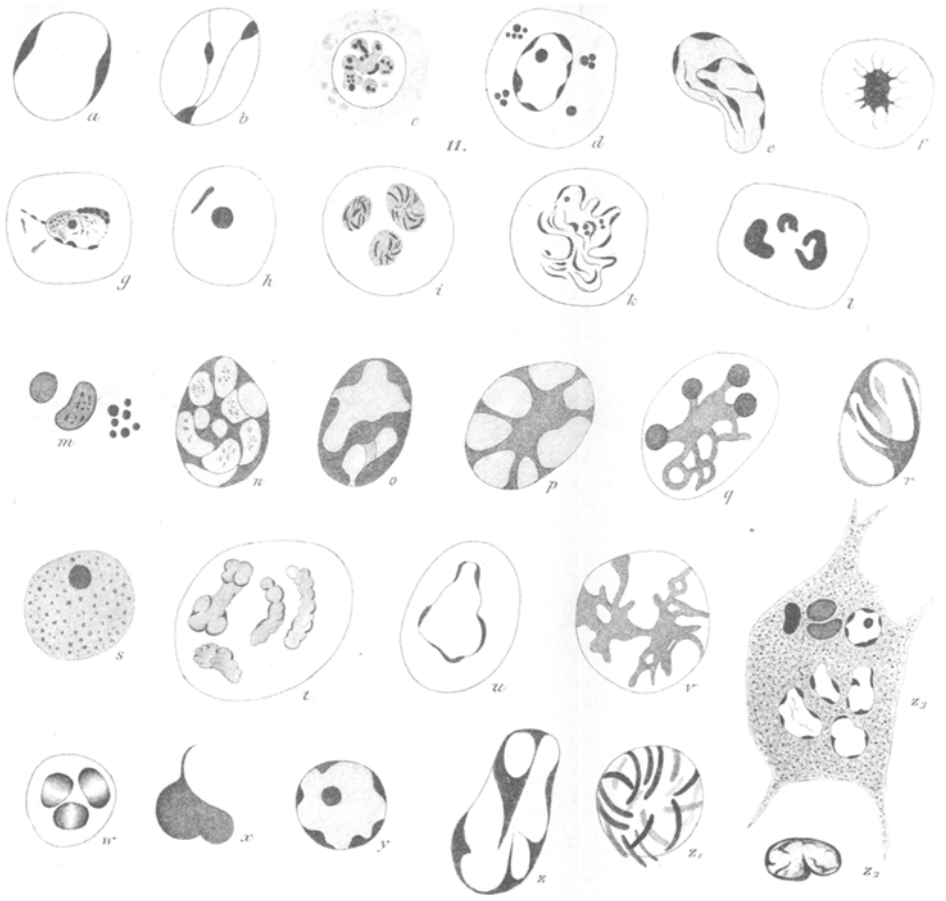
(Hierzu Taf. V und VI.)

In einer Abhandlung: „Die neuen Gesichtspunkte in der Immunitätsfrage“ (Berlin 1893) hat Buchner das Resultat einer Reihe von Versuchen veröffentlicht, welche von W. Meyer und A. Raab, sowie von H. Roeder unter seiner Leitung ausgeführt wurden, die Einwirkung von Alkalialbuminat und Alkaliproteinen auf mit Tuberculose inficirte Thiere zum Gegenstand hatten; dabei wurde namentlich eine starke chronische Leukocytose, sowie eine eigenthümliche Umwandlung der tuberculösen Heerde gefunden. In Betreff des letzteren Punktes sagt Buchner (a. a. O. S. 18 ff.): „Anstatt der derben grauweissen Knoten, die man bei tuberculös inficirten Meer-schweinchen, namentlich in der Lunge, regelmässig findet, zeigen sich bei den so behandelten Thieren nach Verlauf von 6 bis 7 Wochen besonders Milz und Lungen durchsetzt mit zahlreichen, 3—4mal im Durchmesser grösseren, aber ganz weichen und gleichzeitig ganz gelben, wie Eiteransammlungen aussehenden Heerden. Die Leukocytenanhäufung an Ort und Stelle ist also geradezu eine maximale, und nun müsste es sich zeigen, ob dies günstig wirkt, oder nicht; die Antwort hierauf ist eine entschieden verneinende . . .“ (S. 20). „Im Gegentheil scheint die unter dem Einfluss der dem Körper einverleibten chemotactischen Substanzen entstandene colossale Leukocytenanhäufung die Vermehrung der Tuberkelbacillen geradezu zu begünstigen. Im Zusammenhang mit dieser Leukocytenanhäufung steht die beob-



C. Krapf del.

W. A. Meyn lith.



L. Krugol'ski.

W.A. Meyer. lith.

achtete auffällige Erweichung der sonst so derben Lungentuberkel des Meerschweinchens und die Gelbfärbung, mikroskopisch das Zurücktreten der sonst prädominirenden epitheloiden Zellen mit grossen, runden Kernen. Alles dieses würde bei noch längerer Fortdauer nothwendig zu einer vollständigen Erweichung der tuberculösen Heerde, zur Entleerung des Inhalts durch die Luftwege, zur Carvernenbildung, zu einem Analogon der menschlichen Phthise führen müssen.“

Einer Anregung von Herrn Prof. Buchner folgend, haben wir es unternommen, die histologischen Vorgänge bei dieser Erweichung der tuberculösen Heerde genauer zu untersuchen. Wir geben in Folgendem, da keine Aussicht ist, die Frage in absehbarer Zeit nach allen Seiten hin abzuschliessen, die bisher erhaltenen Resultate in objectiver Weise wieder, ohne, wie wir gleich vorausschicken wollen, ein post hoc, ergo propter hoc für alle Befunde aufstellen zu wollen. Einiges Interesse haben nach unserer Ansicht die Versuche auch in Bezug auf die Struktur des Tuberkels unter gewöhnlichen Verhältnissen gegeben.

Bei derjenigen Versuchsreihe, die wir im Folgenden veröffentlichen wollen, ergab sich insofern eine Uebereinstimmung mit den Resultaten Buchner's, als wir vielfach eine Erweichung der tuberculösen Heerde erhielten; in anderen Punkten wichen unsere Beobachtungen von denen Buchner's ab, was wir auf eine — Anfangs zufällig gewählte — andere Versuchsanordnung zurückführen zu können glauben. Wir benutzten nemlich als infectiöses Material eine Emulsion von Perlknöten, von welchen Meerschweinchen (es wurden von solchen 12 Stück verwendet) etwa  $\frac{1}{2}$  ccm, Kaninchen ein paar ccm in die Musculatur des Oberschenkels injicirt erhielten. Nach 8—14 Tagen wurde mit der Injection von Thymusextract (s. Buchner, a. a. O. S. 19) begonnen, und dieselbe jeden zweiten Tag wiederholt. Anfangs bekam jedes Meerschweinchen 1—2 ccm, jedes Kaninchen 5 ccm injicirt; bei den Thieren, die länger am Leben gelassen wurden, injicirten wir schliesslich (die letzten 2—3 Wochen) täglich, und grössere Mengen (bis zum Doppelten des angegebenen Quantum). Keines der Thiere ging spontan an Tuberculose zu Grunde; die Versuchsdauer betrug im Ganzen 4—10 Wochen, worauf das Thier getödtet, und die entsprechenden Stellen sofort in die

Fixirungsflüssigkeiten (Flemming'sche Lösung, conc. wässrige Sublimatlösung, Alkohol) eingelegt wurden.

Sehr bald nach der Infection zeigten bei den meisten Thieren sich die Inguinaldrüsen geschwollen, mehrfach brach auch die Infectionsstelle auf und entleerte auf Druck einen käsigen, tuberkelbacillenhaltigen Eiter.

Die Section der Versuchsthiere ergab, wie schon angegeben, nicht ganz die erwarteten Resultate. Auch nach längerer Zeit der Versuchsdauer fand sich verhältnissmässig eine geringe Ausbreitung der Tuberculose, namentlich waren die Lungen in mehreren Fällen wenig ergriffen, oder zeigten überhaupt keine für das blosse Auge merkbaren Veränderungen. In der Leber fanden sich stets einige submiliare bis miliare Heerde; nur in einigen Fällen waren solche auch in den Nieren und am Zwerchfell vorhanden. Regelmässig waren die Inguinaldrüsen ergriffen. In der Milz waren meist wenige Tuberkel vorhanden. Sehr constant afficirt waren die Mesenterialdrüsen. Bei den 3 bis 4 Wochen nach der Infection getödteten Thieren zeigten letztere sich zum grossen Theil verkäst, einige davon im Centrum der Käseheerde zu einer puriformen, jedoch mehr dem käsigen Eiter gleichenden Masse erweicht, die sich auf Druck in Tropfen auspressen liess. An manchen zeigte sich im Centrum die gleiche Erweichung, ohne dass in der Umgebung desselben eine makroskopisch wahrnehmbare Verkäsung vorhanden gewesen wäre.

Bei längerer Versuchsdauer — bis über 70 Tage — fiel eine verhältnissmässig geringe Verbreitung der Tuberculose bei eigenthümlicher Localisation derselben auf. Es fanden sich öfters in der Bauchhöhle nur einzelne, aber grössere Heerde, die offenbar ebenfalls Mesenterial- oder Retroperitonäaldrüsen entsprachen. Bei einem Kaninchen fand sich eine einzige, etwa haselnuss-grosse, von aussen derbe, etwas höckerige Masse, die der unteren Seite des Colon transversum adhärent war und eine undeutliche Fluctuation erkennen liess. Beim Einschneiden zeigte der Knoten sich zusammengesetzt aus einer ungefähr 2 mm dicken, derben, bindegewebigen Kapsel und einer käsig-eitrigen, von ersterer allseitig umschlossenen Masse, die beim Einschneiden hervorquoll. Bei mehreren Meerschweinchen fanden sich, ebenfalls am Mesenterium oder Netz, bis kirschkerngrosse, ähnliche Knoten,

die sich öfters zu mehreren Centimeter langen Körpern an einander reihten; beim Anschneiden des Stranges und geringem Druck auf denselben trat aus ihnen eine lange wurstförmige Masse aus, die käsigem, ziemlich dickem, breiigem Eiter entsprach. Neben den erweichten Knoten fanden sich meist auch einfach verkäste von derber Consistenz. Eine weiche Beschaffenheit des Tuberkels in der Lunge konnten wir nur einmal beobachten, ebenso auch die von Buchner beobachtete starke Milzschwellung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich die grösseren Heerde Tuberkeln bzw. Conglomerattuberkeln entsprechend, die in ein zellreiches Granulationsgewebe eingelagert waren, welch letzteres an den Prozessen der Verkäsung und Erweichung theilnahm. Wo eine Erweichung eingetreten, war der centrale Heerd von solchen im Granulationsgewebe eingebetteten Knötchen umgeben. Um diese Schicht lag in sehr vielen Heerden eine weitere, deutlich faserige Masse, welche den erwähnten derben kapselartigen Umhüllungen der Heerde entsprach.

Das Blut zeigte eine starke Leukocytose, das Knochenmark sehr zahlreiche Mitosen, Verhältnisse, auf welche in speciellen Arbeiten näher wird eingegangen werden.

Die genauere mikroskopische Untersuchung wies entsprechend den einzelnen Schichten der Heerde einen verschiedenen Bau auf, der noch nach dem Alter der Heerde, den verschiedenen weiteren Umwandlungen derselben modificirt war.

Die kleinsten, mit blossem Auge nicht wahrnehmbaren Knötchen, wie sie sich — neben grösseren Heerden — in Lymphdrüsen, Milz, Lunge und Leber voranden, stellten meist nahezu reine Epitheloidzellentuberkel dar, die regelmässig auch Riesenzellen enthielten. In der Leber lagen sie meistens periportal, und zeigten sich sehr bald von gewucherten Gallengängen umgeben, um welche sich ein gefässhaltiges Granulationsgewebe gebildet hatte. An einem grossen Theil der epitheloiden Zellen des Tuberkels konnte man an feinen Schnitten ( $3-7\frac{1}{2}\mu$ ) Ausläufer, manchmal auch verzweigte Fortsätze wahrnehmen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Aehnliche epitheloide Zellen mit Ausläufern beschreibt neuerdings auch Wm. Vissmann in durch abgestorbene Tuberkelbacillen hervorgerufenen Knötchen. Dieses Archiv. Bd. 129. S. 164.

Häufig erstreckten sich längere fadenförmige Ausläufer zwischen andere Zellen hinein. Ähnliche Fortsätze waren auch an vielen Riesenzellen wahrnehmbar und standen auch hier mehrfach im Zusammenhang mit freien Heerden, die zwischen epitheloiden Zellen weiter verliefen. An anderen von diesen waren derartige Verbindungen und Ausläufer nicht wahrzunehmen, und die letzteren Zellen lagen anscheinend frei zwischen die übrigen Elemente und Heerde eingelagert. Indess waren im Uebrigen beide Zellformen keineswegs von einander verschieden. Sowohl die Kerne zeigten in beiden das nämliche Verhalten, als auch der Plasmaleib, und das Vorhandensein einzelner eingezogener Ecken deutete auch bei den sonst fortsatzlosen Zellen darauf hin, dass Uebergangsformen zu der genannten anderen Art vorhanden seien. Was die Kerne betrifft, so waren die meisten derselben, sowohl in den verästelten, wie auch in den fortsatzlosen und den Riesenzellen, bläschenförmig, mit Chromatinkörnern und einem chromatischen Kerngerüst versehen, manche sehr chromatinreich. Mitosen verschiedener Stadien waren öfters wahrzunehmen, jedoch lange nicht in der Menge, in der sie sich z. B. in den Abbildungen Baumgarten's dargestellt finden. Auf den Grund dieser Differenz kommen wir unten zurück, hier sei nur noch bemerkt, dass sich bereits in den jüngeren Stadien, und zwar in allen 3 erwähnten Zellformen ziemlich viele in Fragmentirung begriffene und fragmentirte Kerne vorfanden; auf die dabei auftretenden Kernfiguren werden wir ebenfalls noch zu sprechen kommen.

Die oben als epitheloide Zellen bezeichneten Elemente zeigten sehr häufig auch mehrere Kerne, theils einfache, theils fragmentirte. Nicht selten legten diese Zellen sich auch in einer Weise zusammen, dass man auf ein Confluiren derselben und so vor sich gehende Bildung von Riesenzellen schliessen möchte. Auch fanden sich Riesenzellen, die noch eine Andeutung einer mosaikartigen Zeichnung erkennen liessen. An letzteren ist endlich noch ein an sich geringfügiger Befund zu erwähnen, der aber als Vorläufer späterer Umwandlungen der Zellen Bedeutung zu erhalten scheint. An einzelnen Stellen des Randes der Riesenzellen, besonders oft zwischen zwei ziemlich nahe liegenden Ausläufern derselben, ist nemlich die Be-

grenzung des Plasmaleibes sehr scharf und erscheint der Rand in Form einer intensiver gefärbten Grenzlinie. Endlich möchten wir noch erwähnen, dass an einigen Stellen 1 oder 2 zusammengelagerte Riesenzellen frei in sonst unverändertem Gewebe lagen. Da die Riesenzellen ziemlich regelmässig im Centrum der jungen Knötchen liegen, muss man hier wohl annehmen, dass die Entstehung der letzteren an solchen Stellen mit dem Auftreten von Riesenzellen beginne.

Wir kommen nun zur Erörterung des Reticulums der Tuberkel, das für einen Theil der weiteren vor sich gehenden Umwandlungen von besonderer Bedeutung ist. Bekanntlich ist trotz der zahlreichen über den Bau des Tuberkels veröffentlichten Untersuchungen noch keine Einigkeit über die Herkunft und Bedeutung jener heerdigen und maschenartigen Zwischensubstanz erzielt, die man eben als Reticulum bezeichnet. Während die einen Autoren sie als stehen gebliebene Reste präformirten Gewebes, in den Lymphdrüsen speciell als Residuum des dort vorhandenen Reticulums ansprechen, wie es auch Wagner und Schüppel gethan haben, welche zuerst die Aufmerksamkeit auf diesen Bestandtheil des Tuberkels lenkten, legen andere, wie in neuerer Zeit Baumgarten weniger Gewicht auf dasselbe, und erklären es zum Theil sogar nur als Gerinnungsprodukt. (Zeitschrift für klin. Medic. IX. 126 ff.)

Zur Darstellung des Reticulums leisteten uns namentlich 2 Farben gute Dienste, nemlich der diffus färbende Carmin, den wir in Form des Urancarmins (vergl. dieses Arch. Bd. 122 S. 474 Anm.) anwandten und das Säurefuchsin in der van Gieson'schen Mischung, welches nach Ernst (Ziegler's Beiträge Bd. XI S. 243) ein Reagens auf Hyalin ist. (Vergl. auch Kantorowicz, Zur Pathogenese der allgemeinen Carcinomatose und zur Casuistik seltener Krebsmetastasen. Centralbl. f. allg. Path. u. s. w. 1893. Nov. 20. S. 823 Anm.) Die Kernfärbung geschah in beiden Fällen mit Hämalaun nach P. Mayer. Wir haben schon oben das Vorhandensein feiner Fasern zwischen den Zellen und die Existenz von Ausläufern an letzteren erwähnt. Auch glauben wir, bestimmt wahrgenommen zu haben, dass manche Ausläufer von epitheloiden und Riesenzellen sich verzweigen, und an der Bildung des intercellulären Netzwerkes be-



theiligen. Ausserdem fanden sich spärliche dünne Fasern, an denen ein Zusammenhang mit Zellen nicht nachweisbar war. Aehnliches finden wir auch bei Wagner (Das tuberkelähnliche Lymphadenom, Leipzig 1871, S. 31, 65, 69) und Koester (Ueber fungöse Gelenkentzündung, dieses Arch., S. 107) angegeben. Alle diese Fasern, ebenso auch die Zellausläufer färbten sich mit Eosin und Carmin roth, mit der van Gieson'schen Säurefuchsin-Pikrinsäuremischung gelb. Die oben erwähnten scharfen Contouren an den Riesenzellen nehmen eine intensiv gelbe Farbe an.

Auch schon in ganz kleinen Knötchen zeigten einzelne Zellen gegenüber den erwähnten Farbstoffen ein etwas abweichendes Verhalten; sie nehmen mit denselben eine intensiv rothe Farbe an, und ebenso verhalten sich auch zum Theil die von ihnen ausgehenden Ausläufer. Dabei verliert das Protoplasma der Zellen seine feinkörnige Beschaffenheit, und nimmt ein mehr gleichmässiges, homogenes Aussehen an. Der Kern solcher Zellen ist an Hämalaunpräparaten entweder blass blau gefärbt, oder fehlt gänzlich, wodurch im letzteren Falle die Zelle in eine homogene Scholle umgewandelt erscheint. Indess unterscheidet diese Zelldegeneration sich von der Verkäsung dadurch, dass noch nirgends ein körniger Detritus zu finden ist.

In etwas grösseren, aber auch noch einem einzigen Tuberkel entsprechenden Knötchen tritt das Reticulum viel stärker hervor. Es bildet eine Art Maschenwerk mit dickeren Balken, in dessen Lücken die grösseren epitheloiden Zellen eingelagert sind. Aber auch hier zeigen letztere vielfach Ausläufer, die nur feiner sind als die Reticulumbalken, deren Dicke übrigens ebenfalls ziemlich wechselt. Man erhält auch hier entschieden den Eindruck, als ob die Zellausläufer ein Netzwerk bilden, mit dem sie unter sich und mit den Riesenzellen zusammenhängen. In die Knotenpunkte der dickeren Reticulumbalken sind Kerne eingelagert, die denen der anderen Zellen vollkommen gleichen. Vielfach sieht man auch feinere Reticulumfäden epitheloiden Zellen ganz dicht angelagert und an ihnen vorbeiziehen. Hie und da aber fanden sich schon in diesen Knötchen vereinzelte Gerüstfasern, die mit Carmin und Fuchsin eine intensiv rothe Farbe annehmen.

An noch etwas grösseren Tuberkeln nimmt ein Theil des Reticulums noch weiter an Dicke zu, und zeigt noch ausgeprägter die eben erwähnte Veränderung der Farbenreaction, indem die Fasern sich mit Carmin intensiv roth, mit der Säurefuchsin-Pikrinsäuremischung nicht mehr gelb, sondern gleichfalls roth tingiren. Dagegen nimmt die Färbbarkeit mit Eosin entschieden ab. Die intensivere Färbung mit den erstgenannten Farbstoffen ist aber keine gleichmässige, sondern tritt zuerst an einzelnen Stellen auf und zwar erscheint die roth gefärbte Masse theils in Form feiner Streifen, die sich hier und dort an den Rändern der breiten sonst noch blassen Balken bilden, und von einander scharf absetzen (Fig. 1 bei a), oder in Form einer dunkleren Contour, die sich nach innen allmählich verliert (Fig. 4a und 5 bei a); an anderen zeigen sich feinere und gröbere Körner, welche unregelmässig in die Bälkchen eingelagert sind. Alle diese Einlagerungen treten mit Vorliebe an circumscribten Stellen des Gerüsts auf, mehrfach confluirend sie zu grösseren dunklen Flecken (Fig. 4a), öfters endlich zeigen auch einzelne Balken, oder eine Gruppe von solchen, gleichmässig die dunkle Tinction (Fig. 4b). Ausserdem finden sich auch hier intensiv gefärbte, aber feine Fasern eingestreut. Weiterhin zeigen aber diese Einlagerungen, die wir nach ihrem Verhalten gegen Säurefuchsin wohl als hyaline bezeichnen dürfen<sup>1)</sup>, eine besondere Beziehung

<sup>1)</sup> Die Nüance des Roth war sowohl an den einzelnen Präparaten als auch an verschiedenen Stellen desselben Schnittes etwas wechselnd. Als Maassstab für die Berechtigung, die Bezeichnung Hyalin anzunehmen, benutzten wir das Verhalten des im gleichen Schnitt vorhandenen feinen fibrillären Bindegewebes (s. u.) und der Zellausläufer. In Präparaten, wo das gewöhnliche Bindegewebe noch einen blassrothen Ton behalten hatte, war das, was wir im Folgenden als Hyalin zu bezeichnen uns berechtigt halten, intensiv purpurroth gefärbt, stellenweise auch leuchtend granatroth. Wo das fibrilläre Bindegewebe farblos oder sogar leicht gelb tingirt war, zeigte jene Substanz noch die gleiche rothe Farbe, nur etwas blasser und die granatrothen Stellen traten nicht so sehr hervor. An einzelnen Stellen freilich zeigte auch feines fibrilläres Bindegewebe eine mehr oder minder deutlich purpurrothe Tinction (s. unten), wir glauben aber mit Ernst annehmen zu dürfen, dass diese eben schon einen gewissen, wenn auch manchmal geringen Grad der Veränderung anzeigt (vergl. Ernst, a. a. O. S. 390). Wir werden bei der Beschreibung der äusseren fibrösen Partien der Heerde

zu den Zellen. Es liegen nemlich auch in den letzteren hyaline Massen in ähnlicher Weise wie in den Reticulumbalken. Zum Theil sieht man vorzugsweise in die Ausläufer der Zellen aufgenommene schollige, körnige und streifige hyaline Körper eingeschaltet (Fig. 1, 8), zum Theil aber liegen sie auch im Innern der Zellen selbst. Fig. 1 zeigt solche durch dicke, zum Theil durch mit hyalinen Einlagerungen versehene Balken zusammenhängende Zellen, von denen wieder feinere, theils hell, theils dunkel gefärbte Fortsätze abgehen; daneben auch hyaline Einlagerungen in den Zellen selbst. Manchmal findet sich die dunkel gefärbte Masse mehr um den Kern herum, an anderen Zellen mehr am Rand. In letzterem Falle ist oft die ganze Zelle von einem homogenen breiten Saum gleichsam eingefasst (Fig. 2a), der wieder dunklere Partikel enthalten kann (Fig. 6a), oder derselbe reicht, nach innen zu sich etwas aufhellend, bis nahe an den Kern (Fig. 2b). In anderen Fällen ist die dunkle Masse am Rand scharf abgesetzt und setzt sich dann in breite, von der Zelle wegziehende oder mit anderen Zellenfasern in Verbindung stehende Balken fort (Fig. 3 und 5 bei c). Die erstere Figur zeigt auch den Zusammenhang homogen umgewandelter Zellen mit noch unveränderten. Manche der ersteren sind ganz hyalin und kernlos geworden (Fig. 6b und 3). Wie das Zugrundegehen der Kerne erfolgt, konnten wir nicht genau feststellen. Manchmal werden dieselben sehr dunkel, so dass man gar keine Struktur mehr an ihnen unterscheiden kann, in anderen Fällen umgekehrt auffallend hell, wobei sie aber eine scharfe, etwas unregelmässige, hie und da unterbrochene Begrenzung erhalten. Häufig zeigen sie eine spindelförmige Gestalt, wie auch die Zellen vielfach eine lang gestreckte Form annehmen.

Da, wo die dunkle Färbung sich nur am Rand der Zelle zeigt, tritt sie nicht selten nur einseitig auf, und zwar geschieht das häufig an mehreren neben einander liegenden Zellen auf der gleichen Seite (Fig. 7). Hier sieht man auch nicht selten

auf diesen Punkt zurückkommen. Bemerken möchten wir noch, dass das Roth der von uns als Hyalin bezeichneten Substanz auch noch einer kurzen nachträglichen Behandlung mit concentrirter wässriger Pikrinsäurelösung Stand hielt.

dunkel gefärbte Fasern an den gleichfalls dunkel contourirten Zellen dicht vorbeiziehen; dass aber die dunkle Contour der letzteren nicht etwa blos diesen Fasern entspricht, lehrt der Umstand, dass die homogene Umwandlung vom Rand der Zelle aus allmählich sich verlierend, nach innen zu sich fortsetzt (Fig. 7). Der ganze Vorgang erinnert seinem äusseren Verhalten nach um so mehr an das Bild der Verhornung, als auch hier eine gewisse Tendenz zu concentrischer Anlagerung angedeutet scheint.

Aus diesen Befunden darf man wohl schliessen, dass das hyaline dickbalkige Reticulum direct zum Theil aus Zellen, zum Theil aus präformirten Balken hervorgeht, und dass diese in letzter Instanz ebenfalls vielfach nur Zellfortsätzen entsprechen (vergl. Fig. 1 und 8). Wenn auch auf den ersten Blick die zwischen den dicken Balken eingelagerten Zellen einen ganz anderen Eindruck machen, als die mit dicken Fortsätzen zusammenhängenden (Fig. 1), so beweist doch das Uebergreifen der hyalinen Umwandlung auf dieselben, dass ein principieller Unterschied zwischen beiden Zellformen nicht vorhanden sein kann.

Gehen wir noch weiter nach aussen an die peripherischen Theile des Tuberkels oder, wo mehrere derselben zusammen liegen, gegen das sie gemeinsam umgebende Bindegewebe, so finden wir Folgendes: Die Fasern der Randpartien entsprechen hier zum grossen Theil gewöhnlichen Bindegewebsfasern und sind dünn in Bündeln oder Netzen angeordnet. Ihnen liegen länglich ovale Kerne an, von denen manche einen Plasmasaum oder doch eine Plasmaanhäufung an den Polen aufweisen, während andere keinen Zellkörper erkennen lassen. Daneben finden sich auch besonders grosse plasmareiche Zellen von spindelförmiger Gestalt. Auch hier zeigt das Protoplasma sich in der Regel nur an den Polen des Kernes, der Breite nach ungefähr dem Querdurchmesser des Kernes entsprechend. Oefter läuft der Zellkörper in eine oder mehrere Bindegewebsfasern aus, die auch hie und da mit dem die Zellen umgebenden feinen Netzwerk zusammenzuhängen scheinen. Die Kerne dieser wohl als Fibroblasten zu bezeichnenden grossen Zellen waren mehr-

mals mit typischen Mitosen versehen, andere wenigstens sehr chromatinreich. Neben den Fasern liegen im Gesichtsfeld zahlreiche feine, punktförmige, offenbar Querschnitten der Fasern entsprechende Gebilde. In den Spalträumen zwischen den Fasern lagen epitheloide und lymphoide Zellen, sowie solche mit fragmentirten Kernen. Neben diesen feinen, offenbar gewöhnlichen Bindegewebsfibrillen entsprechenden Fasern finden sich in dieser Zone theils einzeln eingestreut, theils in dichteren Lagen zusammengedrängt, Büschel bandartiger Fasern, welche mit unseren beiden Farbstoffen den gleichen Farbenton annehmen, wie die hyalinen Theile (Fig. 9). Dass zwischen beiden Formen der Fasern ein genetischer Zusammenhang besteht, giebt sich daraus zu erkennen, dass stellenweise die breiten homogenen Bänder sich zu feinen Fibrillen auffasern, und die Fortsätze sich in dem fein fibrillären Netzwerk verlieren, bezw. dass seine Fibrillen stellenweise sich dicht zusammenlegen, zum Theil eine dunkelrothe Farbe annehmen, und soweit man ein solches Bündel weiter verfolgen kann, zu einem hyalinen Bande verschmelzen, wie es im sklerotischen Bindegewebe (Fig. 9) der Fall ist (vergl. Ernst, Ueber Hyalin, dieses Arch., 130, S. 412). Auch hier kann man vielfach den Beginn der Umwandlung in Form körniger und streifiger Einlagerungen in feinere, oder durch Zusammenlagerung entstandene breitere Fasern verfolgen. Andererseits zeigen einzelne homogene oder noch fein fibrilläre Bindegewebsbündel Zwischennuancen zwischen Roth und Gelb. Wir können also auch hier Uebergänge zwischen sklerosirendem Bindegewebe und hyaliner Entartung constatiren. Ferner zeigte sich auch hier jene oben beschriebene homogene Umwandlung des Zellkörpers, sowie spindelige, seltener sternförmige Zellen mit granulirtem Protoplasma, die am Rand oder um den Kern herum oder in unregelmässiger Weise hyaline Schollen, Streifen oder Körner enthalten, und in ganz oder theilweise hyalin gewordene Balken übergehen (Fig. 9 bei a).

Je dichter das sklerosirende hyaline Bindegewebe wird, um so mehr nehmen die Zellen an Zahl ab, und ihr Plasmaleib wird in dem Maasse undeutlicher, als die streifige Beschaffenheit des Gewebes an Deutlichkeit gewinnt. Die Kerne sind dann meist sehr dunkel, schmal, spindelförmig oder stäbchen-

förmig, und scheinen schliesslich zum Theil ganz zu verschwinden. Von Anfang an fanden sich in dem die Knötchen umgebenden Gewebe zartwandige Gefässe; auch sie nehmen später an Zahl ab. In ihrer Umgebung fanden sich nicht selten Haufen polynucleärer Rundzellen.

Demnach dürfte man wohl auf die Entstehung dieser Massen in ähnlicher Weise schliessen wie oben: Die hyalinen Bänder entstehen zum Theil aus feinen Fasern, die sich dunkel färben, also das Hyalin schon aufgenommen haben und dann verschmelzen oder aus feinen Fasern, die sich zusammenlegen, und nachträglich hyaline Substanz aufnehmen. Ein anderer Theil der Bänder scheint aber direct aus Zellen hervorzugehen, und zwar in wieder zweierlei Weise, indem einmal die Zellfortsätze die hyaline Umwandlung erleiden, wobei die Zelle selbst spindel- oder sternförmig gestaltet sein kann, andere Male direct aus Zellkörpern, indem die hyalinen Körner in diese selbst eingelagert werden.

Wir führen zum Vergleich mit obigen Schilderungen einige Literaturangaben über hyaline Umwandlung im Tuberkel an. Weitere Literaturangaben finden sich in den hier zu citirenden Schriften erwähnt. Jedoch ist zu bemerken, dass in den älteren Veröffentlichungen der Begriff „Hyalin“ noch nicht nach der Ernst'schen Farbenreaction bestimmt, sondern viel weiter gefasst ist und wohl auf alle homogenen, glänzenden Massen ausser Amyloid, Colloid und Schleim sich ausdehnt. Im Wesentlichen wird es sich aber doch meist um die gleiche Substanz handeln, die wir auch hier vor uns haben.

In Tuberkeln wurde eine hyaline Umwandlung speciell von Schüppel beschrieben und abgebildet (Untersuchungen über Lymphdrüsen-Tuberculose, Tübingen 1871, a. a. O. S. 8—12). Schüppel führt auch die sogenannte fibröse Umwandlung der Tuberkel auf hyaline Degeneration zurück, indem dabei die Reticulumbalken eine Verdickung, Umwandlung zu fast homogenen undeutlich streifigen Bindegewebsmassen erfahren. Die dicken Balken gehen zum grössten Theil von der Umgebung des Tuberkels aus und umfassen so mehrere Tuberkel zusammen (Schüppel's „encystirter Tuberkel“).

Weiterhin beschreibt Schüppel unter dem Namen Verhornung einen Prozess, der gleichfalls mit dem oben beschriebenen manche Aehnlichkeit aufweist. Bei Fall No. 40, a. a. O. S. 75, findet sich ungefähr Folgendes angegeben, das ich im Auszug wiedergebe: In Knötchen der Folliculargebilde, namentlich der Markstränge, finden sich in das Reticulum eingebettet ziemlich grosse Zellen mit 1—3 Kernen, anfangs sind diese Zellen deutlich gekörnt, später verlieren sie ihr gekörntes Aussehen, und wandeln sich, indem

sie sich zugleich etwas aufblähen, und ihre Ecken verlieren, zu vollkommen homogenen, ziemlich stark glänzenden Kugeln um. Zum Theil verschmelzen die Kugeln mit einander zu einem bandartigen Körper mit schwach ausgebogenen Rändern, und an diesen Rändern lässt sich mit stärkeren Vergrößerungen eine äusserst feine zarte Streifung erkennen. — Eine ähnliche Umwandlung lässt sich stellenweise auch an dem adenoiden Reticulum der Knötchen constataren. Die Bälkchen desselben quellen auf zu glänzenden homogenen Balken, wobei die Kerne des Reticulums erhalten bleiben. Mehrfach glaubt Schüppel beobachtet zu haben, dass das verquollene glasige Reticulum mit den homogenen Kugeln, welche die Lücken des Reticulums ausfüllen, zu einer zusammenhängenden gleichartigen Masse verschmilzt. Die metamorphosirte Masse ist bindegewebiger Natur.

Etwas Aehnliches beschreibt auch Wieger (Ueber hyaline Entartungen in den Lymphdrüsen. Dieses Archiv. Bd. 78. S. 43 ff.). Auch hier finden sich hyaline Umwandlungen von Zellen. Es scheint, als unterläge der protoplasmatische Leib gewisser Zellen der substantiellen Veränderung zu einem hyalinen Material unter Zunahme der Grösse, des Glanzes und des Lichtbrechungsvermögens. In manchen protoplasmatischen Klumpen fehlt der Kern, an anderen ist derselbe an die Peripherie gedrängt, wieder andere stehen durch einen ausgezogenen Protoplasmafaden mit einem ausserhalb liegenden Kern in Verbindung, so dass man vielleicht eine Trennung von Kern und Zelle, als Ursprung der hyalinen Substanz ansehen könnte. Unter Vermehrung und gegenseitiger Abplattung der Klümpchen entstehen mehr oder weniger abgegrenzte Haufen; im Centrum fliessen die Klümpchen zu einer homogenen Masse zusammen. Auf dem Schnitt zerfällt die hyaline Substanz in ovale oder stumpfeckige Platten. Dieselben sind in ein Maschenwerk gröberer oder feinerer verästelter Bälkchen eingefasst, die Bälkchen sind meist feste Streifen einer ganz zart längsfibrillären, Kerne führenden Substanz. — Wieger machte diesen Befund bei Lymphdrüsenaffectionen, die klinisch zum Gebiet der Tuberculose gehörten, jedoch weder den feineren Bau des Tuberkels im Sinne Schüppel's, noch Riesenzellen erkennen liessen.

Mit den von uns angegebenen Prozessen zeigt die Schilderung Wieger's manche Analogien. Im Ganzen dürfte es sich aber hier, ebenso wie auch bei der „Verhornung“ Schüppel's nicht um die gleichen Veränderungen handeln; übereinstimmend ist die hyaline Degeneration der Zellen, derentwegen wir auch die Stelle aus Wieger's Arbeit angeführt haben.

Hier zu erwähnen wäre auch noch der Befund von Cornil, der möglicherweise mit dem von Wieger übereinstimmt. Die von Cornil sogenannten „Tubercules colloides“ stellen Heerde dar, die aus glänzenden kernlosen Lymphzellen bestehen, welche durch Zusammenfliessen in die Maschen des Reticulums eingegossene hyaline Kugeln bildeten. (Cornil, Des alterations anatomiques des ganglions lymphatiques. Journ. de l'Anatomie et de la physiologie. Citirt nach Wieger, a. a. O. S. 48.)

Weitere Mittheilungen über hyaline Entartung der Tuberkel finden sich bei Arnold (Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels. Ueber Tuber-

culose der Lymphdrüsen und der Milz. Dieses Archiv. Bd. 87. S. 114). Arnold beschreibt schollige Umwandlung der Zellen des Granulationsgewebes unter Kernverlust; jedoch kann der Kern in der Scholle längere Zeit erhalten bleiben. Auch das Reticulum kann eine ähnliche Quellung und schollige Umwandlung erfahren, vielleicht spielen auch Gerinnungsvorgänge dabei eine Rolle. — Die hyaline Substanz und die epitheloid umgewandelten Zellen verhalten sich verschieden gegen Eosin, indem die erstere ganz schwach, die letzteren intensiv gefärbt waren. Ob auch die epitheloiden Zellen in hyaline Maschen übergehen, oder einfach bei der hyalinen Degeneration schwinden, lässt Arnold unentschieden.

Was das Verhältniss der hyalinen Umwandlung zur Verkäsung betrifft, so kann ich mich an Arnold anschliessen, der die Abgrenzung zwischen der epitheloiden Umwandlung des Tuberkels, die von hyaliner käsiger oder sogar fibröser Umwandlung gefolgt sein kann, und der Verkäsung darin findet, dass bei letzterer die Theile sich makroskopisch als eine gelbe, bröcklige, trockene Masse darstellen und bei der mikroskopischen Untersuchung aus grösseren und kleineren, form- und strukturlosen Bröckeln, denen Fett in grösserer oder geringerer Quantität beigemischt ist, sich zusammengesetzt zeigen, was bei der hyalinen Entartung fehlt, durchaus nicht eintreten muss.

Wir haben endlich noch der fibrösen Umwandlung zu gedenken, die, wie aus den obigen Beschreibungen hervorgeht, mit der hyalinen in inniger Verbindung steht. Arnold, Schüppel u. A., in neuerer Zeit auch Landerer, lassen dieselbe von der Umgebung des Tuberkels ausgehen; letzterer hat sogar eine Durchwachsung und Vascularisation des Tuberkels gefunden. Nach den oben genannten Befunden handelt es sich im Wesentlichen um eine hyaline Umwandlung neugebildeten, den Tuberkel umgebenden und einkapselnden Bindegewebes, die mit einer solchen des Knötchens selbst Hand in Hand geht. Am meisten Aehnlichkeit haben unsere Befunde mit der Beschreibung Schüppel's (a. a. O. S. 67 und 103), nach welcher „die Bälkchen des Reticulums an der Oberfläche des Knötchens und ausserdem auch die ihm benachbarten Bälkchen des Drüsenreticulums selbst auf Kosten der Zellen; zwischen denen sie liegen, eine Verdickung, eine Umwandlung zu einer stark transparenten, fast homogenen, undeutlich streifigen Bindegewebsmasse erleiden“.

Dass es sich in unseren Fällen zum Theil um eine Umwandlung des die Knötchen umgebenden Granulationsgewebes handelt, geht daraus hervor, dass einmal die fibrös hyalinen Züge mehrere Tuberkel umfassen, und zweitens, dass Gefässe in den ersteren nachweisbar sind. Andererseits ergibt sich aus dem oben Gesagten, dass Theile des Tuberkels selbst jene Umwandlung erleiden und nur das Centrum, manchmal vielleicht auch dieses nicht, von ihr frei bleibt.

Nach dem oben Auseinandergesetzten glauben wir, die bisher bekannten Resultate durch Folgendes ergänzen zu können:



1. Viele Zellen des Tuberkels haben Ausläufer, letztere repräsentiren einen Theil seines Reticulums.

2. Die homogene Umwandlung des Tuberkels erfolgt durch Einlagerung ächter Hyalinsubstanz im Sinne Ernst's.

3. Die Hyalineinlagerung betrifft Zellen und Fasern; die Zellen selbst bilden (unter Umwandlung ihrer Substanz) einen Theil des späteren dicken Reticulums.

4. Das fibröse, den Tuberkel umwallende Bindegewebe erleidet die gleiche hyaline Umwandlung.

Wir kommen nun zum zweiten Theil unserer Befunde, der Erweichung, und deren Genese. Uebereinstimmend mit den von Meyer, Raab und Röder unter Buchner's Leitung angestellten Versuchen fanden auch wir die erweichte Masse zum grössten Theil aus polynucleären oder mit fragmentirten Kernen versehenen Rundzellen zusammengesetzt. Fast in allen Zellen waren die Kernformen noch gut erkennbar; in den centralen Theilen der puriformen Massen grösserer Heerde zeigten an Ausstrichpräparaten die Kerne eine etwas verwaschene Tinction, in den kleineren frischen Heerden dagegen und am Rand der älteren waren sie fast sämmtlich sehr scharf färbbar, und zeigten die sofort näher zu beschreibenden Strukturen. Nur bei Kaninchen war die erweichte Masse aus Zellen mit undeutlichen verwaschenen gefärbten Kernen und reichlichem käsigem Detritus zusammengesetzt, hatte also zum Theil die Beschaffenheit eigentlich käsig erweichter Masse; indess waren auch hier noch verhältnissmässig viele Zellen mit gut färbbaren Kernen erhalten. Im Wesentlichen haben wir es also jedenfalls mit cellulären Vorgängen — seien es nun Zellwucherungen oder Emigrationsvorgänge — zu thun, nicht nur mit einfacher, auf rein chemischem Wege sich vollziehender Verflüssigung verkäster Theile; endlich ist auch zu berücksichtigen, dass eine Verkäsung auch erst secundär die puriformen Massen befallen kann. Auf dem Schnitt unterscheiden die erweichten Theile von den nicht erweichten sich vor Allem durch zweierlei: durch das Ueberwiegen polynucleärer oder mit fragmentirten Kernen versehener Rundzellen und das Fehlen der Intercellularsubstanz. In der Herkunft der ersteren und dem Schwinden

der letzteren muss die Genese der puriformen Erweichung gegeben sein.

Wir gehen nun zur speciellen Schilderung der Befunde an den einzelnen Stellen über, und beginnen mit den Befunden solcher vollkommen erweichter Partien, an denen noch keinerlei Verkäsungsprozesse wahrzunehmen sind. Zum grössten Theil war, wie gesagt, das erweichte Centrum der Heerde zusammengesetzt aus ziemlich kleinen, meist rundlichen Zellen mit sehr verschiedenartigen Kernfiguren. Letztere zeigten vielfach einen sehr complicirten und mannichfaltigen Bau, so dass hier nur einige Beispiele gegeben werden können. Manche Kerne wiesen entschieden eine Vermehrung des Chromatins, andere eine Verminderung desselben auf, und in beiden Fällen kam es oft zu eigenthümlichen Umordnungen dieser Substanz. In sehr vielen zeigte sich (Safraninfärbung nach Chromosmiumsäurefixirung und Hämaalaun-Eosinfärbung nach Sublimatfixirung) ein Zurückziehen des Chromatins an den Rand des Kernes, und zwar nicht gleichmässig, sondern so, dass stellenweise Anschwellungen, an anderen Stellen eine scharfe dunkle Begrenzung zu Stande kam, während wieder andere Bezirke nur eine blasse Grenzlinie aufwiesen (Fig. 11a, d, u). In einer anderen Reihe von Zellen war der Kern halbmondförmig gestaltet, zum Theil diffus dunkel gefärbt mit besonders dunklem Rand und einzelnen Gerüstfasern (e). Bei anderen Figuren, wie c und d, zeigen die Kerne auch noch feinkörnige Einlagerungen. Bei manchen zeigte sich noch ein grosser klumpiger Chromatinkörper, und Gruppen solcher Körper lagen auch frei im Zellplasma (d); an wieder anderen eine körnige zum Theil hell, zum Theil dunkel gefärbte Masse im Innern (c). In einer anderen Reihe sehr häufig wiederkehrender Zellen waren grössere Chromatinklumpen durch Fäden verbunden (b, e). Des Weiteren fanden sich knäuelähnliche, aber sehr plumpe Kernfiguren (n—q, v, z) mit Anschwellungen an den Enden oder den Knotenpunkten, fussförmigen Verbreiterungen gegen den Rand zu u. s. w. Bei manchen schienen die Chromatinstreifen vorzugsweise an der Peripherie des Kernes zu liegen, wie die Benutzung der Mikrometerschraube bei r zeigte. Von anderen Figuren seien noch erwähnt diplokokkenähnliche Formen mit einer hellen Aequatorialzone und dunklen Polen (w);

ferner noch feine Kernfadenbildungen,  $z_1$ ,  $z_2$ . Hier ragten einzelne Segmente zum Theil aus dem Kerne heraus (ein Befund, den wir öfter zu machen Gelegenheit hatten). In allen diesen Fällen war das Kerninnere bald hell, bald diffus dunkler gefärbt (o, s, y). Vielfach fanden sich auch Kernfadenbildungen, die mit indirecten Fragmentirungsfiguren grosse Aehnlichkeit zeigten, zum Theil wohl auch solchen entsprachen. Bei manchen Kernen zeigten sich ( $z_1$ ) die Fäden in ziemlich regelmässiger Weise am Rand vertheilt, in einigen, die entfernt an einen Triaster erinnerten (i), waren dieselben in 3 Gruppen angeordnet, aber ohne regelmässige Lage; in wieder anderen war der Kern, an dem eine Begrenzung oft nicht mehr erkennbar war, gleichsam in ein Convolut feiner dunkler Fäden aufgelöst (k), oder es zeigte sich ein dunkles Centrum, von dem aus nach allen Seiten feine Fäden ausstrahlten (f), endlich Fäden und Klumpen von Chromatin neben einander. Wie die Abbildungen zeigen, gehören diese Formen theils polymorphen, theils zu mehreren in einer Zelle vorhandenen Kernen an.

In manchen Kernen scheint thatsächlich das Chromatin sich gleichsam zu verdichten und diffus zu vertheilen, die Fäden im Kerne schwinden, so dass schliesslich ganz homogene rundliche und unregelmässige, sich intensiv färbende Klumpen entstehen, ein Befund, der mit dem in käsigen Heerden übereinstimmt, aber nur an wenigen Stellen constatirt werden konnte (h, l, m, x). Manche von den Klumpen können auch aus den Kernen ausgetretenen Chromatinpartikeln (d) (sog. Karyosomen Stolnikow's) entsprechen. Manchmal scheinen auch förmlich Chromatinfäden aus dem Kern auszutreten (g).

Manche der Kernfiguren entstehen anscheinend in der Weise, dass das Chromatin sich an die Kernwand, wenn auch in unregelmässiger Weise zurückzieht, wodurch das Kerninnere aufgehellt wird (t,  $z_3$ , auch r, z), oder dass es nach 2 Polen sich retrahirt, wie in Fig. 11w, wodurch eine helle Aequatorialzone entsteht.

Nicht immer gehen die Veränderungen im Kerne mit einer Zunahme des Chromatins einher, sondern in vielen Kernen findet offenbar ein Verlust an dieser Substanz statt (a, b, d, u, und andere).

Wir wollen es nicht versuchen, aus den angeführten Beispielen etwa eine systematische Reihenfolge der hier vor sich gehenden Prozesse im Kern zu construiren, was uns vorläufig schon deswegen aussichtslos scheint, weil hier progressive und regressive Prozesse neben einander verlaufen und wohl auch es öfters vorkommt, dass erstere von rückgängigen Veränderungen unterbrochen, zum Theil vielleicht auch in unregelmässiger Weise modificirt werden. Wir beobachteten, um nur einiges zusammenzufassen, von Vorgängen, die wir als progressive ansehen, an vielen Kernen Zunahme der Chromatinsubstanz, Anordnung derselben in Knäuel und Netze, auch Bildung schlingenähnlicher Segmente, Vertheilung des Chromatins an der Kernoberfläche, mit Zunahme der diffus vertheilten Chromatinsubstanz; Einfurchungen an der Kernperipherie, Bildung sehr complicirter lappiger, netzförmiger und knäueelförmiger Kernfiguren; Entstehung kernähnlicher Gebilde, die durch hellere Zwischenstücke zusammenhängen<sup>1)</sup> (q).

Von regressiven Prozessen fielen vor Allem auf Abnahme des Chromatingehaltes, Bildung kleinerer, fast strukturloser, unregelmässiger und offenbar Kerntrümmern entsprechender Partikel (m), Vorhandensein solcher ausserhalb des Kerns (d, g), Vorgänge, wie sie auch in Gewebstheilen gefunden werden, die einer Nekrobiose verfallen sind, und welche zum Theil unter den Begriff der Karyorrhesis, bzw. Kerndegeneration (s. Stroebe, Ziegler's Beiträge Bd. 11 S. 22) gehören. Die erste dieser beiden Gruppen aber zeigt so viele Uebereinstimmung mit dem, was man nach Arnold als indirecte Fragmentirung bezeichnet, dass wir die hier beobachteten Kernfiguren als jener Art der Kerntheilung angehörig annehmen dürfen. Zu erwähnen ist noch, dass sich öfters Zustände fanden, die auf Theilung auch des Zellkörpers hindeuteten.

Die Zellen mit fragmentirten, oder in Fragmentirung begriffenen Kernen sind in den Erweichungsherden die weitaus an Zahl überwiegenden, aber nicht die einzigen. Neben ihnen finden sich kleine lymphoide Rundzellen, sowie einzelne

<sup>1)</sup> Vergl. Arnold, Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an den Knochenmarkzellen und weissen Blutkörperchen. Dieses Archiv. Bd. 97. S. 112.

epitheloide Zellen mit grossem bläschenförmigem Kerne. In verhältnissmässig ziemlich grosser Menge waren Zellen mit eosinophiler Körnung vorhanden.

Das zweite, die Erweichungsheerde auszeichnende Merkmal ist der Mangel an Interstitialsubstanz, die im Reticulum repräsentirt wurde. Wenn wir oben mit Recht das Reticulum als zum Theil von Zellausläufern gebildet annahmen, so finden wir hier auch noch Spuren desselben an jenen mit fragmentirtem Kern versehenen Zellen, die noch einen mit Fortsätzen versehenen Zellkörper aufweisen, namentlich aber an jenen dunkleren, ebenfalls verzweigten Elementen, die wir oben erwähnt haben, und die losgelösten, hyalin umgewandelten Reticulumzellen gleichen. Indess besitzen auch viele von diesen Formen einen einfachen, hellen, bläschenförmigen oder dunklen, dicht granulirten Kern.

Am wichtigsten für die Erkenntniss des Vorganges der Erweichung wird es nun sein, die Uebergangszone zwischen der zelligen, noch festen Wucherung und dem Erweichungsgebiete zu untersuchen, und zwar wollen wir hierzu an das anschliessen, was wir eingangs über die Struktur der zelligen Wucherungen gesagt haben, und letztere gegen die Zone der Erweichung hin verfolgen. Gegen die letztere zu geht das hyaline Reticulum verloren; bald hört dasselbe ziemlich plötzlich auf, bald findet sich eine breitere Zwischenschicht mit den gleichen Zellen, wie in den äusseren Theilen, zwischen welchen jedoch das Reticulum fast vollständig fehlt. Letztere Zone war namentlich bei einem Kaninchen schön zu sehen, und bestand hier nahezu ausschliesslich aus grossen, mit bläschenförmigen Kernen versehenen Epitheloidzellen. Schärfer war die Abgrenzung bei den meisten Meerschweinchen. Hier reichten hyaline Septa bis an die erweichte Partie, einzelne derselben noch in diese hinein, ja manchmal fand sich unmittelbar vor dem erweichten Heerd noch einmal eine Zone dichterem Reticulums. In den weiteren Maschen der anderen, mehr lockeren Theile (Fig. 10) lagen epitheloide Zellen, zum Theil eng, fast epithelartig neben einander, andere hatten Ausläufer und schienen durch solche mit einander in Verbindung zu stehen. Was in dieser Uebergangszone gering entwickelt war, das waren die Fasern zwischen den Zellen. Die hier liegenden epitheloiden Zellen hatten ein

stark granulirtes Plasma, das sich mit Carmin in den einen hell, in anderen auffallend intensiv färbte. Ebenso zeigten die Kerne Verschiedenheiten. Während sie bei manchen einfach waren, hatten andere Zellen 2 oder 3, viele auch noch mehr Kerne, und namentlich am Rand der Erweichungsheerde fanden sich auch zahlreiche vielkernige Riesenzellen. Wie die einzelnen Zellen mit verschiedenartigen Kernen ausgestattet waren, so war auch die Beschaffenheit der Kerne innerhalb ein und derselben Zelle eine ungleiche. Ein Theil der Kerne war hell, bläschenförmig, ein anderer dunkel gekörnt wie diejenigen lymphoider Rundzellen. Sehr häufig zeigten sich aber die nämlichen mannichfaltigen Kernfiguren wie in den Zellen der Erweichungszone, wie wir sie zum Theil wenigstens als Zustände directer und indirecter Fragmentirung auffassen zu sollen glauben. Auch typische indirecte Segmentirungen waren in geringer Zahl aufzufinden. Fig. 11 z<sub>3</sub> zeigt einige von den hier liegenden Riesenzellen mit verschiedenen Kernformen. Letztere sind auch in diesen Theilen, ebenso wie im Gebiet der vollständigen Erweichung, in grosser Mannichfaltigkeit vorhanden, und wir müssten einfach die oben angeführten Angaben wiederholen, wenn wir sie weiter schildern wollten.

Alle diese Zellen, einkernige wie mehrkernige, hatten vielfach verzweigte oder einfache Ausläufer, die sich in den Erweichungsheerd hinein erstreckten, aber auch unter sich mehrfach Verbindungen herstellten. Im Allgemeinen waren die Zellfortsätze hier ziemlich kurz, so dass die Zellen sehr nahe an einander zu liegen kommen. Andererseits gehen auch ihre Fortsätze öfters direct in Reticulumfasern über, und letztere wie erstere zeigen noch häufig kleine hyaline Einlagerungen, namentlich an den Zellen, deren Protoplasma sich auch mit Carmin etwas dunkler tingirt. Indess waren die Einlagerungen gegen den eigentlichen Zellkörper hin spärlich. Gegen die Zone der Erweichung nehmen die polynucleären Elemente an Zahl zu, und das Gewebe wird lockerer, indem dieselben zum grössten Theil ihre Fortsätze verlieren und eine mehr abgerundete Form annehmen. Sich dunkel färbende, ja ganz homogen aussehende Formen finden sich auch hier noch in vereinzelt Exemplaren.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, ob wir aus diesen Befunden etwas für die Genese der Erweichung schliessen können, so kommen wir zu folgenden Annahmen:

Das Ueberwiegen der polynucleären oder mit fragmentirten Kernen versehenen Zellen in den Heerden der Erweichung legt es nahe, einer Infiltration mit Leukocyten einen Hauptantheil an der Constitution der erweichten Heerde zuzuschreiben; dafür spricht auch die Anwesenheit eosinophiler Zellen, obwohl man letztere nach der Arbeit Tettenhammer's (Ueber die Entstehung der acidophilen Leukocytengranula aus degenerirender Kernsubstanz. Anatomischer Anzeiger, VIII. No. 6 u. 7) auch anders deuten könnte, nemlich als Wanderzellen, welche durch Kernzerfall entstandene Körner aufgenommen haben. Andererseits muss, da eine Verkäsung in vielen Heerden fehlt, und daher eine einfache Verflüssigung nekrotischer Massen hier nicht anzunehmen ist, das Zugrundegehen, bezw. Fehlen der Grundsubstanz, d. h. des an den umgebenden Partien so stark entwickelten Reticulums und der Zellausläufer erklärt werden.

Dafür geben uns, wie wir glauben, die Kernfragmentirungen in den epitheloiden Zellen, die mehrkernigen und Rundzellen positive Anhaltspunkte. Da ein grosser Theil der oben beschriebenen Kernfiguren mit denen übereinstimmt, welche Arnold als bei der indirecten Fragmentirung vorkommende beschreibt, da ferner derartige Figuren vielfach in Zellen zu beobachten sind, die durch Ausläufer mit anderen und dem Reticulum zusammenhängen, zum Theil sogar Spuren hyaliner Einlagerungen aufweisen, also jedenfalls nicht secundär eingewanderten Leukocyten entsprechen, so dürfen wir schliessen, dass die Zellen des Tuberkels selbst — mögen nun dieselben ursprünglich herkommen von wo sie wollen — unmittelbar unter Fragmentirung ihrer Kerne einen Theil jener Elemente bilden, die das rein zellige Centrum zusammensetzen. Dafür geben auch die in letzterem vorkommenden, mit Ausläufern versehenen, sowie die dunklen, homogen gefärbten Elemente Zeugniss.

Liegt also — die Richtigkeit der Arnold'schen Anschauung vorausgesetzt — eine Zellvermehrung auf dem Wege der indirecten Fragmentirung vor, so können des weiteren die von verästelten Zellen herstammenden jungen Elemente wieder

Fortsätze aufweisen, jedoch sich — so weit sie mit ihresgleichen in Zusammenhang standen — von diesen abtrennen; ebenso kann aber auch die Bildung von Fortsätzen an den jungen Elementen ausbleiben, womit diese eine rundliche Form erhalten würden, wie ja Bindegewebszellen überhaupt an Stellen lebhafter Wucherung eine solche aufzuweisen pflegen. In diesem Sinne könnte man von einer „zelligen Auflösung der Grundsubstanz“ sprechen, insoweit man das Reticulum als von Zellfortsätzen gebildet an nimmt.

Was aber das stärker hyaline Reticulum, bezw. die dasselbe bildenden Zellen mit Einlagerungen anlangt, so wird es schwierig sein, denselben eine ähnliche active Betheiligung an der Zellwucherung und Erweichung zu vindiciren, da es sich hier ja um in regressiver Metamorphose befindliche Elemente handelt, die schon in einen festen, gleichsam starren Zustand übergegangen sind. Die spärlichen, anscheinend hyalinen Zellen entsprechenden Elemente der Erweichungsheerde sind wohl passiv losgelöst und unter die anderen Zellen gerathen; da in den nämlichen Knötchen einerseits Erweichung des Centrums, andererseits hyaline Umwandlung an der Peripherie vorkommt, so können wir annehmen, dass die beiden einander gewissermaassen entgegengesetzten Prozesse in der Weise neben einander verlaufen, dass ein Theil der Tuberkelzellen — der centrale — durch Wucherung unter Schwinden des Reticulums an der Bildung der Erweichungsheerde theilnimmt, während der andere peripherische jene hyaline Umwandlung erleidet, und höchstens am Grenzgebiete beider Prozesse an der zelligen Auflösung in passiver Weise sich betheiligt. Vor der letzteren sind wohl die hyalinen Partien schon durch ihre Struktur geschützt.

Demnach wäre hier ein ähnliches Verhältniss gegeben wie bei der Eiterung überhaupt. Ein Theil der Eiterzellen würde emigrierten Leukocyten entsprechen, ein anderer von fixen Gewebszellen, in diesem Falle von (vor Beginn der zelligen Erweichung) präformierten Tuberkelzellen abstammen. Zu entscheiden, wie viel von den Eiterzellen den Leukocyten, wie viel Abkömmlingen der fixen Gewebszellen entspricht, ist hier vorläufig eben so wenig möglich, als bei anderen Eiterungen bis jetzt eine Gewissheit über diesen Punkt erhalten werden konnte.



Jedoch scheinen unsere Befunde darauf hinzudeuten, dass bei der eitrigen zelligen Erweichung der tuberculösen Massen auch den fixen Zellen ein erheblicher Antheil an der Bildung der Eiterzellen zugesprochen werden muss.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich unseres Erachtens auch die Berechtigung, die hier beschriebene Form der zelligen Erweichung als ächte Eiterung zu bezeichnen.

Daran ändert auch die Thatsache nichts, dass unter Umständen die Eitermassen nachträglich verkäsen, ihre Kerne verlieren, und sich in einen feinkörnigen Detritus umwandeln können, der vielleicht auch noch eindickt, sowie dass die Masse makroskopisch mehr dem käsigen, tuberculösen Eiter als dem gewöhnlichen *pus bonum et laudabile* gleicht. Es fehlt ihr eben von den makroskopisch wahrnehmbaren Eigenschaften des Eiters die schleimige, fadenziehende Beschaffenheit, während mikroskopisch die Kriterien der Eiterung, Schwinden der Grundsubstanz und Vorhandensein eines zelligen Exsudates, gegeben sind.

Eine nachträgliche käsige Umwandlung der erweichten Masse fanden wir vor Allem bei Kaninchen, wo ja überhaupt der Eiter rasch eine käsige Beschaffenheit annimmt, aber auch, wenngleich seltener, bei Meerschweinchen.

Nicht selten gingen die beiden Metamorphosen, Erweichung und Verkäsung an den gleichen Heerden in der Weise neben einander her, dass die erweichte Masse nach einer Seite an käsige Partien angrenzte oder auch selbst Kennzeichen theilweiser käsiger Umwandlung erkennen liess; während an anderen Stellen zwischen dem noch unveränderten, bezw. hyaline Balken enthaltenden Gewebe des Tuberkels und den erweichten Theilen sich eine mehr oder minder breite Zone befand, innerhalb welcher die hyalinen Balken noch vorhanden waren, aber mit der Fuchsin-Pikrinsäuremischung eine gelbe bis schmutzig braungelbe Farbe annahmen, in den äusseren Partien aber einen leuchtend rothen Ton zeigten. Dagegen wiesen sie bei Carminfärbung die gleich intensiv rothe Farbe auf, wie in den übrigen Theilen. Die zwischen den Balken gelegenen Zellen zeigten zum Theil ein ebenfalls schmutzig gelb gefärbtes, bezw. (mit Carmin) roth gefärbtes Plasma; letzteres war vielfach nicht mehr körnig,

sondern homogen, schollig; viele Zellen waren kernlos. Oft liegen die scholligen Zellen, welche meist auch keine oder nur mehr spärliche plumpe Ausläufer zeigen, so dicht an einander, dass sie den Eindruck machen, als wären sie mit einander verschmolzen; manche lassen auch wirklich keine Grenzen mehr zwischen einander erkennen, und bilden bandartige lange Massen. An Häkalaun-Carminpräparaten zeigen sie im Allgemeinen eine ziemlich intensiv rothe Farbe, manche aber sind wie fein bestäubt mit kleinsten verwaschenen blauen Körnchen. So weit die Zellen dicht an einander gelagert schollige Stränge bilden, sehen sie dem verdickten Reticulum, in dessen Maschen sie liegen, sehr ähnlich, und sind thatsächlich stellenweise nicht mehr von dessen Balken zu unterscheiden. Im Bereich dieser Zone haben Reticulum und Zellen fast gleichmässig eine eigenthümlich starre Beschaffenheit angenommen, obwohl im Allgemeinen die Gewebsstruktur erhalten ist.

Auch an jenen Stellen dieser Zone, wo noch Kerne in grösserer Zahl vorhanden waren, fehlten jene mannichfaltigen Figuren, wie sie in den erweichten Heerden sich darstellten, fast vollkommen; dafür zeigte sich hier ein Ueberwiegen zweier Veränderungen: der grösste Theil der Kerne zeigte mit allen kernfärbenden Stoffen eine sehr intensive und zwar fast gleichmässige Tinction; dabei war der ganze Kern verkleinert, structurlos, wie wenn das gesammte Chromatin desselben sich zu einer bröckeligen Masse verdichtet hätte (Fig. 11 l, m, x), Fragmentierungsfiguren fanden sich nur spärlich. Die Form der Kerne wechselt etwas, die meisten sind rundlich oder oval, andere unregelmässig gestaltet, einige auch schmal, spindelförmig. Noch unregelmässiger ist die Gestalt der sehr zahlreich vorhandenen kleinen Chromatinklumpen, die wir wohl durch directen Zerfall obiger Kerne in 2 oder mehrere Bruchstücke entstanden ansehen müssen. Ihre Grösse schwankt von derjenigen ganzer Kerne (der oben beschriebenen Form) bis zum kleinen Detrituskörnchen, ihre Form ist eckig, rundlich, manche erscheinen kommaförmig, andere stäbchenförmig u. s. w. Oft liegen sie in Gruppen zusammen, die im Ganzen dem Umfang eines Kernes entsprechen, oft auch in grösseren Heerden. Von einem Zellkörper ist sehr bald nichts mehr wahrzunehmen.

Die zweite Veränderung besteht in einem Abblässen der Kerne, die dabei mit den Farbstoffen nur eine helle Tinction zeigen, ohne dass andere Vorgänge in ihnen bemerkbar würden. Allmählich werden die Chromatintheile undeutlich, bis der Kern schliesslich vollkommen verschwindet, ohne vorher irgend welche Formveränderung aufzuweisen. Von manchen sehr blass gefärbten Partikeln, die in den nekrotischen Heerden sich vorfinden, ist es dann schwer zu entscheiden, ob man einen Kern oder eine Zelle vor sich hat, da manche Zellkörper gleichfalls mit Häkalaun eine verwaschene Färbung zeigen, andererseits viele in Degeneration begriffene Kerne den Carmin, bezw. die Pikrinsäure aufnehmen.

Nach innen von den so veränderten Partien, die wir nach dem Gesagten wohl als verkäst bezeichnen dürfen, liegen häufig wieder rein zellige Erweichungsheerde, innerhalb welcher aber gleichfalls mehrfach verkäste Stellen nachweisbar sind. Auch letztere zeigen ein dem eben Geschilderten ähnliches Verhalten; auch hier finden sich förmliche Plaques, die aus kernlosen Zellen, Chromatinklumpen, Kerntrümmern und körnigem Detritus zusammengesetzt sind, während rings um sie Zellen mit erhaltenen fragmentirten Kernen liegen. Innerhalb des verkäsenden Gebietes wies die Osmiumsäurebehandlung an den meisten Stellen eine, offenbar nebenhergehende fettige Degeneration nach, die aber ein sehr geringes Maass nirgends überschritt.

Bei dem Kaninchen ergab sich noch ein weiterer Befund, der vielleicht eine grössere principielle Bedeutung beanspruchen dürfte. An Stellen, wo — wie oben schon erwähnt — die erweichte Masse vollkommen verkäst war, und sich gegen die nicht verkäste Umgebung scharf abgrenzte, lagen zwischen beiden Zonen stellenweise reichlich rundliche oder unregelmässige, etwas verschiedenen grosse Körper, etwa von der Grösse normaler Fettzellen und kleiner; sie nahmen mit Häkalaun eine verwaschene blaue, gegen den Rand zu etwas intensivere Färbung an, zeigten am ungefärbten Schnitt eine stark glänzende Beschaffenheit, zeichneten sich auch bei auffallendem Licht durch einen besonders starken Glanz aus. Zusatz verdünnter Salzsäure löste die Massen sofort; es handelt sich also um Einlagerung von Kalk

und zwar von phosphorsaurem, da keine Kohlensäurebläschen bei seiner Lösung auftraten.

Da an den frischen Stellen, wo Verkäsung und Erweichung neben einander bestehen, der Haupttheil der verkästen Masse — wenigstens beim Meerschweinchen (für die Kaninchen lässt sich ein bestimmter Schluss nicht ziehen, weil bei ihnen jeder Eiter sehr bald käsig wird) — nach Aussen von der Zone der zelligen Erweichung liegt, so geht daraus mit Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Verkäsung dieser erst nachgefolgt ist; denn sonst müssten die centralen, jedenfalls zuerst erweichten Partien in höherem Grade von der Nekrose befallen sein, was keineswegs zutrifft. Man kann deshalb auch nicht die Anwesenheit der vielen polynucleären und mit fragmentirten Kernen versehenen Zellen in der Weise deuten, dass man annimmt, der Eintritt der käsigen Nekrose oder der Verflüssigung nekrotischen Gewebes locke die Leukocyten erst herbei. Die Verkäsung geht vielmehr am erweichten Tuberkel einfach von der Peripherie nach innen zu, keineswegs umgiebt etwa eine besonders dichte Infiltrationszone eine käsiges Centrum. Dazu kommt, dass die zellige Erweichung schon bei ganz kleinen Knötchen ohne alle Verkäsungserscheinungen auftreten kann.

Dass in anderen Fällen verkästes Gewebe einfach, auf chemischem Wege, erweichen und an diese Verflüssigung eine Immigration weisser Blutzellen sich anschliessen kann, soll damit natürlich nicht geleugnet werden.

Wenn wir das in diesem Abschnitte Besprochene in kurze Schlussätze zusammenfassen sollen, so können wir sagen:

1) Die Erweichung der tuberculösen Heerde beruht zum Theil auf zelliger Wucherung der präexistierenden Tuberkelzellen, die dabei Kernfragmentirungen aufweisen.

2) Ein anderer Theil der im Erweichungsheerd enthaltenen Zellen entspricht ausgewanderten Leukocyten.

3) Das Verschwinden der Grundsubstanz, soweit dieselbe dem von Zellausläufern gebildeten Reticulum entspricht, beruht darauf, dass jene Ausläufer bei der Zelltheilung verloren gehen, indem die Zellen sich trennen und ihre Abkömmlinge eine rundliche Form annehmen. In diesem Sinne könnte man von einer

zelligen Lösung der Grundsubstanz, von einer „zelligen Erweichung“ sprechen.

4) Die zellige Erweichung geht neben der hyalinen Umwandlung der tuberculösen Massen einher, indem ihr nur die von ersterer frei gebliebenen centralen Theile anheimfallen, bezw. da, wo Neigung zu derselben besteht, eine hyaline Umwandlung nicht stattfindet.

5) Hyalin umgewandelte wie zellig erweichte Stellen können nachträglich einer käsigen Nekrose verfallen.

6) Die Erweichung der tuberculösen Heerde ist analog einer ächten Eiterung.

Wir hatten die vorliegende Arbeit in der Absicht begonnen, die histologischen Verhältnisse bei der Erweichung der Tuberkel zu studiren und dachten dabei nach den Resultaten Buchner's nicht im Entferntesten daran, dass den Injectionen von Thymus-extract eine heilende Wirkung zukommen könne. Deshalb wurden auch Infectionsversuche mit den erweichten Massen unterlassen, und wir können daher über das Verhalten der Tuberkelbacillen nur nach den Erfolgen des Nachweises derselben durch Färbung Aufschluss geben. Das Resultat lässt sich dahin zusammenfassen, dass innerhalb der erweichten Partien Tuberkelbacillen spärlich, innerhalb der hyalinen Theile solche gar nicht mehr nachzuweisen waren. Eine besonders üppige Vermehrung der Bacillen ist also in unseren Versuchen jedenfalls nicht vorhanden.

Wir sahen bei unseren mit Thymusextract behandelten Versuchsthieren einerseits eine zellige Erweichung der tuberculösen Heerde, andererseits eine hyaline Umwandlung und eine ziemlich mächtige Einkapselung derselben mit einem ebenfalls hyalin werdenden Bindegewebe vor sich gehen. Zweifellos gehören die beiden letzteren Vorgänge zu jenen, die man in der gleichen Weise auch in tuberculösen menschlichen Organen vorfindet, und denen man eine Heilungstendenz zuspricht. Schüppel lässt sogar jede fibröse Umwandlung eines Tuberkels auf hyaliner Umwandlung und Einkapselung mit hyalinem Bindegewebe beruhen.

Freilich fanden wir bei unseren Versuchsthieren neben den spärlichen grösseren Lymphdrüsenheerden in der Bauchhöhle auch noch eine weitere Verbreitung der Erkrankung, namentlich Dissemination derselben in der Leber, oft auch in den Lungen, oft auch in den völlig eingekapselten Erweichungsheerden frische Eruptionen. Das ändert aber nichts an der Thatsache, dass unter unseren Versuchsbedingungen gewisse, zur Heilung tendirende Prozesse — neben anderen — auftraten. Zeigten sich doch solche auch schon in vielen ganz jungen Heerden.

Eine andere Frage ist es, inwieweit man die beobachteten Erscheinungen direct auf eine Wirkung des injicirten Alkalialbuminates beziehen darf. So sicher wir die Erweichung — übereinstimmend mit den unter Buchner's Leitung angestellten Versuchen — als Effect der Injectionen bezeichnen zu dürfen glauben, so wenig wollen wir über das Auftreten der hyalinen Entartung ein bestimmtes Urtheil abgeben. Da das Auftreten dieser Umwandlung nicht vorausgesehen werden konnte, so besitzen wir leider keine Controlthiere. Indess ist unseres Wissens über eine hyaline Degeneration der Tuberkel nach Impfung mit Perlknoten nichts bekannt, und auch bei von uns selbst früher zu anderen Zwecken angestellten zahlreichen Impfversuchen mit Perlknoten war niemals eine ähnliche Umwandlung beobachtet worden.

Was die Differenz unserer Versuchsergebnisse gegenüber denen Buchner's anbetrifft, glauben wir die einfachste Erklärung derselben darin zu finden, dass in unseren Versuchen der Verlauf der Erkrankung überhaupt ein sehr protrahirter war und daher die mehr zur Heilung tendirenden Prozesse genügend Zeit hatten, sich zu entwickeln. Jedenfalls kommt, wenn man der Behandlung mit Alkalialbuminat eine günstige Wirkung zuschreiben will, dieselbe nur bei Infection mit weniger virulentem Virus — wie es die Produkte der Perlsucht gegenüber anderen tuberculösen Massen darstellen — zur Geltung.

Bezüglich der hier noch fraglichen Punkte sind weitere Versuchsreihen von uns begonnen worden, über die wir später berichten werden.

## Erklärung der Abbildungen.

(Tafel V und VI.)

- Fig. 1. Zellen in hyaliner Entartung. Hyaline Einlagerungen in den Zellkörper und die Ausläufer. Dazwischen noch unveränderte epitheloide Zellen.
- Fig. 2. a Zelle mit hyalinem Saum. b fast ganz hyalin umgewandelte Zelle.
- Fig. 3. Hyaline Zellen in Zusammenhang mit noch protoplasmatischen; das Hyalin, namentlich am Rand, in Ausläufer sich fortsetzend.
- Fig. 4. a Reticulumbalken mit Hyalineinlagerungen. b hyalin gewordene Zelle mit atrophischen Kernen.
- Fig. 5. Balken des Reticulums und Zelle mit Hyalineinlagerung.
- Fig. 6. a Zelle mit körnigen Hyalineinlagerungen. b ganz hyalin umgewandelte Zelle.
- Fig. 7. Uebergreifen der hyalinen Degeneration vom einen Rande der Zelle aus auf den Zellkörper.
- Fig. 8. Aus der Grenze der hyalinen Zone gegen die Erweichung. Protoplasmatische Zellen, zum Theil zusammenhängend und mit körnigen Einlagerungen in den Ausläufern. Rechts unten abgelöste, ebenfalls körnige Einlagerungen zeigende Zellen.
- Fig. 9. Hyaline Umwandlung fibrillären Bindegewebes.
- Fig. 10. Aus dem äussersten Theil der erweichten Partie. Mit Fortsätzen versehene, zum Theil zusammenhängende und rundliche Zellformen mit fragmentirten Kernen.
- Fig. 11. Kernfiguren aus der Erweichungszone und deren Grenze.

Alle Abbildungen sind mit Seibert  $\frac{1}{17}$  homogene Immersion gezeichnet.