

- Fig. 2. Dieselbe Struma bei starker Vergrößerung (Seibert Obj. $\frac{1}{2}$ homog. Immersion, Oc. perisk. I). Vom Colloid nur der Rand gemalt: es liegt dem Epithel dicht an. Zellen theils cubisch, mit hellem, körnigem Zelleib und bläschenförmigem Kern; theils kleiner, oft abgeplattet, mit colloidem Zelleib, der sich bei einigen Zellen nicht deutlich vom Follikelinhalt abhebt, und kleinerem, dunklerem Kern. Lücken im Epithel. Links oben und rechts unten Flächenschnitte der Follikelwand, so dass das Epithel mehrschichtig erscheint.
- Fig. 3. Struma No. 4 (II. Reihe der diffusen Strumen). Schwache Vergrößerung (wie bei Fig. 1). Follikel nur zum Theil mit Colloid gefüllt, dasselbe oft sehr blass und körnig oder reticulär. Dagegen in den Septa sehr viele und weite Lymphgefäße mit colloidem Inhalt, in der Mitte eine Vene mit Colloid und Blut. Colloide Streifen zwischen den Bindegewebsfibrillen.
- Fig. 4. Struma No. 5 (II. Reihe der diffusen Strumen). Starke Vergrößerung (wie bei Fig. 2). Papillenbildung der Wand. Die meisten Epithelzellen cylindrisch und im inneren Theil vacuolär. Colloid spärlich, bildet ausser einigen homogenen Schollen nur ein Netzwerk von feinen Fäden, welche oft gegen die Interellularlinien auslaufen.

XXI.

Beitrag zur Histogenese des miliaren Tuberkels.

Von Dr. R. Kockel,

Privatdocenten und I. Assistenten am Pathologischen Institut zu Leipzig.

Die Histogenese des miliaren Tuberkels ist bis jetzt noch nicht mit Sicherheit festgestellt worden, obwohl wir uns in der günstigen Lage befinden, die Tuberculose experimentell hervorrufen und in jedem beliebigen Stadium untersuchen zu können.

Den Grund für die Differenz der Anschauungen bezüglich der Vorgänge bei der Tuberkelbildung haben wir wohl darin zu suchen, dass die bei der Entstehung des Tuberkels neu auftretenden Zellen denjenigen, aus denen sie hervorgegangen sind, nicht oder nur wenig ähneln.

Dazu kommt, dass gewisse Formen der Leukocyten sich nicht von den jungen Tuberkelementen unterscheiden lassen, wodurch natürlich die Beantwortung der Frage, welche Zellen

das Material zum Aufbau des Tuberkels liefern, ganz bedeutend erschwert wird.

Auch das Vorhandensein oder Fehlen von Kerntheilungsfiguren in den an den Tuberkel angrenzenden Geweben ist kein zwingender Beweis für oder gegen eine Betheiligung derselben an der Tuberkelbildung. Denn Zelltheilungen können auch auf amitotischem Wege vor sich gehen, und die Anwesenheit von Mitosen in den dem Tuberkel benachbarten Geweben ist doch nur ein Ausdruck der Wucherung ihrer Elemente, von der man nicht weiss, ob sie zur Bildung von Tuberkelzellen führt oder nicht.

Wie gross die Schwierigkeiten in der Beurtheilung der Vorgänge bei der Tuberkelbildung sein müssen, das wird ohne Weiteres klar, wenn man die Ansichten der einzelnen Forscher über diesen Punkt einer Prüfung unterwirft.

Während die einen (E. Wagner⁶⁶, Lüdimow⁴¹, J. Arnold¹⁻⁴, Baumgarten⁹, Brissaud und Toupet¹⁶, Dobroklonski²⁰, Kostenitsch und Wolkow³⁵, Pilliet⁵⁰, Straus⁵⁸, Klebs³²) den Standpunkt vertreten, dass alle fixen Gewebszellen durch Proliferation zur Bildung des Tuberkels beitragen, wollen andere nur eine Betheiligung der Bindegewebszellen und Endothelien (Pastor, Ref. bei Kostenitsch und Wolkow³⁵, früher Klebs³⁰), beziehentlich der Bindegewebszellen allein (Virchow⁶⁵, Thoma⁶²) anerkennen.

Heydemann²⁸ (Schüler von Grawitz) lässt die epithelioiden Zellen des Hornhauttuberkels aus Hornhautzellen und aus erwachten, in der Hornhautgrundsubstanz schlummernden, zellenartigen Elementen hervorgehen.

Auch betreffs der ersten Anfänge und der Weiterentwicklung des Tuberkels sind die Meinungen getheilt.

Ein Theil der Forscher (Schüppel⁵⁷, Cornil bei Yersin⁷¹, Schmaus und Uschinsky⁵³) sieht in dem Auftreten einer Riesenzelle den Beginn vieler Tuberkel, legt ausserdem jedoch auch auf entzündliche Veränderungen am Gefässsystem grossen Werth (Cornil bei Yersin⁷¹, Martin⁴³). Lubarsch und Falk²² betonen, dass bei der Tuberkelbildung im Anschluss an die Zellproliferation stets auch exsudative Vorgänge sich einstellen.

Eine zweite Gruppe von Gelehrten ist der Meinung, dass die Tuberkelzellen ausschliesslich oder doch ganz vorwiegend aus Leukocyten hervorgegangen sind. Ziegler⁷² und Thoma⁶² haben neuerdings diese Ansicht verlassen, die eigentlich nur noch von Metschnikoff^{44, 45} und seinen Anhängern Stschastny^{59, 60}, Gilbert und Girode²⁶, Borrel¹⁴, Leredde³⁸ vertreten wird.

Nicht minder divergent sind die Anschauungen über die Herkunft der tuberculösen Riesenzellen.

Eine Anzahl von Forschern leitet die Riesenzellen von den epithelioiden Zellen ab. So sind nach Langhans³⁷, J. Arnold^{3, 4}, Metschnikoff^{44—46}, Schmaus und Utschinsky⁵³ die Riesenzellen das Produkt einer Verschmelzung epithelioider Elemente, nach Lüdimow⁴¹, Koch³³, Baumgarten¹⁰, Weigert⁶⁹, Straus⁵⁸ dagegen das Resultat einer Kernwucherung innerhalb derselben.

Einige Autoren glauben, dass Riesenzellen durch gewisse Umwandlungen aus epithelialen Kanälen sich bilden können (J. Arnold^{1, 2}, Waldstein⁶⁸, Klebs³², Krückmann³⁶), während Klebs^{30, 32} (früher auch Baumgarten^{7, 8}), Köster³⁴, Hering²⁹, Tizzoni und Gaule⁶³, Schüppel⁵⁷, Cornil und Babes¹⁸, Birch-Hirschfeld¹¹ eine wesentliche Beteiligung der Blut- und Lymphgefässendothelien bei der Riesenzellbildung für wahrscheinlich halten.

Yersin⁷¹, Cornil (bei Yersin), Kostenitsch und Wolkow³⁵ sprechen sich für die Beteiligung exsudativer Vorgänge bei der Entstehung der Riesenzellen aus, Schüppel⁵⁶ und Metschnikoff^{44—46} halten die Riesenzellen für amöboid beweglich.

Auch bezüglich des Ursprungs des Tuberkelreticulums bestehen verschiedene Anschauungen. Es soll bald die Ueberreste des ursprünglichen Gewebes (E. Wagner⁶⁷, J. Arnold³, Kostenitsch und Wolkow³⁵), bald ein Gerinnungsprodukt (Kostenitsch und Wolkow³⁵) darstellen, bald der Ausdruck einer Verklebung der Zellmembranen (Ziegler⁷²) oder einer Verdichtung der Kittsubstanz (Klebs³¹) sein. Schüppel⁵⁶ hielt die Fasern des Reticulums für Ausläufer der Riesenzellen, Schmaus und Utschinsky⁵³ vorwiegend für Protoplasmafortsätze epithelioider Elemente.

Durch diese grosse Mannichfaltigkeit der Auffassungen über

die Histogenese des Miliartuberkels, sowie durch mehrere zufällige Beobachtungen bin ich veranlasst worden, der Frage nach der Herkunft der Tuberkelzellen näher zu treten.

Ich habe ausschliesslich die experimentelle Lebertuberculose zum Gegenstand meiner Untersuchungen gemacht und zwar aus folgenden Gründen.

Die Leber enthält neben Blutgefässen und Bindegewebe sehr charakteristische Epithelien, und es ist so die Möglichkeit gegeben, die Betheiligung wenigstens dieser drei Gewebsarten an der Tuberkelbildung kennen zu lernen. Dann aber verhält sich die Leber gegen die Tuberkelbacillen relativ indifferent, d. h. es bilden sich in der Umgebung der tuberculösen Neubildung kaum entzündliche Reactionen, die z. B. in der Lunge die Beurtheilung des ganzen Vorganges so ausserordentlich erschweren.

Die Versuchsanordnung war eine verschiedene: bald wurde subcutan, bald intravenös eine Aufschwemmung von rein gezüchteten Tuberkelbacillen applicirt; vorwiegend jedoch wurden die Bacillen in die Mesenterialvenen eingespritzt, besonders um den Zeitraum genau feststellen zu können, der zwischen der Infection und dem ersten Auftreten von Lebertuberkeln verstreicht.

Die Injection von virulenten Tuberkelbacillen in Mesenterialvenen wurde fast ausschliesslich an Meerschweinchen ausgeführt, weil diese Thiere für Tuberculose sehr empfänglich sind und weil bei ihnen die karyokinetischen Figuren bei Weitem reichlicher und deutlicher sind, als z. B. bei Kaninchen.

Das Verfahren bei der Impfung gestaltete sich folgendermaassen: Den Thieren wurde in Narkose der Bauch durch einen etwa 3 cm langen Schnitt eröffnet. Es wurden dann einige Dünndarmschlingen hervorgezogen und die Bacillenaufschwemmung in Quantitäten von 1—7 ccm mittelst sterilisirter Spritze in eine Mesenterialvene eingespritzt. Das eröffnete Gefäss wurde hierauf doppelt unterbunden, der Darm reponirt und die Bauchwunde geschlossen.

Als Impfmateriel dienten Bouillonculturen von Tuberkelbacillen, die aus der Milz eines an acuter Miliartuberculose verstorbenen Mannes gezüchtet worden waren. Die Culturpartikel wurden im sterilisirten Achatmörser sorgfältig verrieben und dann mit steriler 0,5procentiger Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

Befunde.

Ein 12 Stunden nach der Injection an Darmgangrän verendetes Meerschweinchen zeigt in der Leber zahlreiche, etwa mohnkorn-grosse, grau-gelbliche Heerde, die sich mikroskopisch als Nekrosen der Leberzellen präsentiren. Die nekrotischen Leberzellen erscheinen als glänzende, etwas geschrumpfte Schollen, ihr Kern ist verkleinert und mehr diffus gefärbt. In unmittelbarer Nachbarschaft oder doch in nächster Nähe solcher Heerde sind gewöhnlich Pfortaderäste gelegen, die ganz oder theilweise verstopft sind durch Haufen einkerniger, mehrkerniger und polymorpher Leukocyten, in deren Centrum grössere und kleinere Bacillenklumpen sich finden. Zwischen den Leukocyten war manchmal ein feines, mit Eosin färbbares Netz bemerkbar.

2 Tage nach der Injection bietet die Leber makroskopisch fast daselbe Aussehen: überall äusserst zahlreiche, punktförmige bis mohnkorn-grosse, grauweissliche Heerde. — Mikroskopisch sind zahlreiche Leberzell-nekrosen nachweisbar und zwar stets in den peripherischen Theilen der Leberläppchen in der Nähe thrombosirter Pfortaderäste. Die Pfortader-pröpfe bestehen jetzt aus mehrkernigen Leukocyten und grossen, einkernigen, ziemlich protoplasmareichen Zellen, die sämmtlich in eine ganz feinfädige Substanz eingebettet sind. Dazwischen liegen überall zahlreiche Tuberkelbacillen, bald einzeln, bald in Gruppen, innerhalb oder ausserhalb der verschiedenen zelligen Elemente. — Das Endothel der verstopften Pfortaderstämme ist zum Theil noch gut erkennbar, meist aber verdickt und bildet eine mehrfache Schicht, in der vereinzelte Mitosen nachweisbar sind. Die gewucherte Endothellage setzt sich auch öfters zapfenförmig ein Stück weit in die einmündenden Lebercapillaren hinein fort. Die Leberzellen zeigen überall spärliche Mitosen.

Ein 4 Tage nach der Injection getödtetes Meerschweinchen zeigt in einzelnen Leberabschnitten zahlreiche, bis grieskorn-grosse, gelbliche Heerden, die mikroskopisch wieder als nekrotische Partien sich präsentiren. — Im periportalten Bindegewebe an zahlreichen Stellen ein junges, gefässhaltiges Granulationsgewebe erkennbar, dessen Zellen protoplasmareich und theils mit grossem, bläschenförmigem Kern, theils mit kleinerem, mehr diffus gefärbtem Kern versehen sind. Oft haben diese Zellen Fortsätze, die mit Nachbarzellen communiciren. Zwischen den grossen Zellen liegen mehr oder weniger reichliche, vielkernige Leukocyten und die Trümmer von solchen, sowie eine feinkörnige Substanz.

Die Capillaren des Granulationsgewebes besitzen nicht selten geschwollene Endothelien und enthalten entweder rothe Blutkörperchen oder häufiger homogene, mit Eosin stark färbbare, glänzende Massen. — Die Pfortaderäste sind meist leer, vereinzelte dagegen, die von neugebildetem Granulationsgewebe umschlossen sind, sind ganz oder theilweise angefüllt mit einem Gewebe, das sich von jenem nicht unterscheiden lässt. Die Gefässwand ist dann mitunter nicht mehr deutlich erkennbar.

Die grossen Zellen des Granulationsgewebes und der Pfortaderpfröpfe, die Endothelien der Pfortadern und Lebercapillaren zeigen spärliche Mitosen. — Die Grenze des Lebergewebes gegen die Granulationsheerde ist zum Theil scharf; die Leberzellen sind dann oft deutlich comprimirt. Zum Theil jedoch schiebt sich das periportale junge Gewebe zwischen die einzelnen Leberzellbalken hinein, sie aus einander drängend und abplattend. — Tuberkelbacillen liegen in grosser Zahl intra- oder extracellulär diffus über die periportal Granulationsheerde, sowie die grösseren und kleineren Gefässpfröpfe verbreitet, soweit diese noch erkennbar sind, einzelne finden sich in den Endothelien der Pfortaderäste und Lebercapillaren, die dann manchmal Mitosen zeigen, und frei im Gefässlumen.

Ein am 5. Tage post injectionem getödtetes Meerschweinchen bietet im Wesentlichen dieselben Verhältnisse; die periportal Granulationsheerde sind jedoch etwas kleiner, enthalten aber reichliche Mitosen. Die Leberzellen erscheinen eigenthümlich gequollen, die Capillaren fast durchweg comprimirt. In einzelnen feinen Pfortaderästen hyaline Pfröpfe.

7 Tage nach der Injection ist das Verhalten der Leber ungefähr daselbe. Auffallender Weise finden sich jedoch keine Leberzellnekrosen. Die Leberzellen sind wieder fast sämmtlich gequollen, die Capillaren zusammengepresst.

9 Tage nach der Einspritzung der Bacillen in die Pfortader zeigt die Leber zahlreiche, feine, weissliche Heerde, meist in grösseren Gruppen beisammen liegend. — Mikroskopisch sind an diesen Stellen die Leberzellen als glänzende Schollen erkennbar, deren Kerne ihr Färbevermögen ganz oder doch theilweise eingebüsst haben. Zwischen den Schollen liegen zahlreiche Leukocyten und häufig ein feines Fadennetz. Die nekrotischen Heerde grenzen bald unmittelbar an das intacte Lebergewebe, bald sind sie ganz oder theilweise umschlossen von einem Granulationsgewebe, das die Glisson'schen Kapseln fast überall erfüllt und nicht selten zwischen die benachbarten Leberzellbalken sich hineinschiebt. Die Elemente dieses Gewebes sind von verschiedener Grösse und Form, bald rundlich, bald polygonal oder sternförmig, und lassen zwischen sich öfters ein zartes Netz feiner Fäserchen erkennen, die sich theilweise nach der Weigert'schen Fibrinmethode färben. Die Kerne der Zellen sind gross und bläschenförmig und zeigen spärliche Mitosen. Ausserdem finden sich zahlreiche mehrkernige und spärliche einkernige Leukocyten, sowie rothe Blutkörperchen.

Die Capillaren des Granulationsgewebes sind meist leer, zum Theil enthalten sie spärliche rothe Blutkörperchen, selten hyaline Pfröpfe. Ihre Endothelien sind häufig geschwollen und lassen ab und zu Mitosen erkennen. — Die Wandung der verstopften Pfortaderäste ist nirgends mehr deutlich, ihr Lumen meist erfüllt mit demselben Gewebe, das die Glisson'schen Kapseln einnimmt. An vereinzelter Arterienästen geringe Wucherung der Intima.

Die Leberzellen zeigen in diffuser Vertheilung ebenso wie die Endothelien der Lebercapillaren reichliche Karyokinesen. Die an das periportale Gewebe angrenzenden Leberzellen sind entweder deutlich comprimirt oder durch das zwischen sie sich einschiebende Granulationsgewebe aufgefasert oder aus einander gerissen. Die abgesprengten Leberzellen zeigen keine Proliferationserscheinungen.

Die Gallengänge sind deutlich vermehrt, an den kleineren derselben ziemlich reichliche Karyokinesen.

In dem periportalen neugebildeten Gewebe nicht selten Riesenzellen mit peripherisch angeordneten Kernen, welche jedoch nie mit Gallengängen zusammenhängen.

Ausserdem finden sich überall, meist mitten in den Acinis, seltener Centralvenen anhängend, intracapilläre Heerde von verschiedener Grösse, deren Zellen dieselben Formen haben, wie die des periportalen Granulationsgewebes. Die Zellen der grösseren dieser Heerde zeigen ab und zu Mitosen, häufiger die angrenzenden Capillarendothelien. Die Heerde enthalten nie Gefässe, manchmal dagegen im Centrum eine Riesenzelle mit peripherisch angeordneten Kernen, die mitunter den ganzen Heerd darstellt. Das benachbarte Lebergewebe ist stets comprimirt.

Tuberkelbacillen sind in wechselnder Anzahl in allen diesen neugebildeten Gewebsinseln, am zahlreichsten in dem periportalen Gewebe vorhanden.

11 Tage nach der Injection zeigt die Leber makroskopisch spärliche punktförmige bis mohnkorngrösse, scharf umschriebene, gelbliche Heerde. Mikroskopisch sind vereinzelte, sehr kleine Leberzellnekrosen erkennbar.

Das Granulationsgewebe innerhalb der Glisson'schen Kapseln ist reichlicher geworden, von derselben Beschaffenheit, wie nach 9 Tagen, nur sind die Capillaren entschieden viel weniger zahlreich. Mitosen an den Granulationszellen und den Capillarendothelien sind in dieser Leber bei Weitem am reichlichsten zu bemerken. — Die Pfortaderäste sind auch hier wieder zum grossen Theil völlig verstopft von einem gefässlosen Gewebe, dessen Elemente denen des periportalen Granulationsgewebes gleichen und öfters Karyokinesen zeigen. — An zahlreichen Arterienästen ist eine mehr oder weniger starke Wucherung der Intima wahrzunehmen, wodurch nicht selten das Gefässlumen völlig verschlossen wird. Die Wandung derartiger Arterien ist dann gewöhnlich in eigenthümlicher Weise hyalin gequollen.

Die Grenze zwischen dem Leber- und dem periportalen Granulationsgewebe ist meist scharf, nicht selten aber schieben sich beide Gewebsarten in einander. Die Leberzellen sind dann gewöhnlich atrophisch, mitunter in nächster Nachbarschaft der verdickten Glisson'schen Kapseln in mitotischer Theilung begriffen, doch sind die Karyokinesen an ihnen weit weniger reichlich, als an den Endothelien der Lebercapillaren und den kleinen Bindegewebszellen.

Innerhalb der Lebercapillaren, meist völlig isolirt, zahlreiche rundliche Heerde, welche aus grossen und kleinen einkernigen Zellen mit dazwischen

gelagerten rothen und mehrkernigen weissen Blutkörperchen zusammengesetzt sind. Sie wirken stets comprimirend auf die angrenzenden Leberzellbalken und enthalten in ihren peripherischen Theilen öfters Mitosen, deren grössere den Endothelien, deren kleinere den Bindegewebszellen angehören.

Die Gallengänge sind deutlich gewuchert, ihre Epithelien enthalten oft mitotische Figuren.

Tuberkelbacillen liegen reichlich in dem periportal neu gebildeten Gewebe, vereinzelt in den intracapillären Heerden, theils frei, theils in verschiedene Zellen eingeschlossen.

Ein 13 Tage nach der Impfung getödtetes Meerschweinchen hat starkes Oedem der Bauchdecken und beträchtlichen Ascites. Die Leber ist vergrössert, an der Oberfläche fein granulirt, sehr derb und ist durchsetzt von zahlreichen, etwa mohnkorngrossen, gelblich-grauen Heerden. — Mikroskopisch sind nekrotische Leberzellheerde nur spärlich nachweisbar.

Das periportale Granulationsgewebe ist äusserst reichlich und enthält zahlreiche Mitosen, die Capillaren in ihm sind von geringer Zahl. — Die verstopften Pfortaderlumina sind nicht mehr erkennbar, sondern werden völlig eingenommen von dem neu gebildeten Gewebe der Nachbarschaft. Statt ihrer sind nicht selten mehrere kleinere, unregelmässig geformte Gefässquerschnitte vorhanden.

In vielen Arterien hochgradige obliterirende Wucherung der Intima.

In den Lebercapillaren zahlreiche Heerde verschiedenster Grösse, deren kleinste aus 6—8 gewucherten Endothelzellen bestehen. Die grösseren zeigen ähnliche Zusammensetzung, wie das periportale Gewebe, sind jedoch stets gefässlos.

Die Leberzellen lassen überall in mässiger Menge Mitosen erkennen. In der Nachbarschaft der periportal und intracapillären Heerde sehr häufig Compression oder gar hochgradige Atrophie der Leberzellbalken. Die Gallengänge sind deutlich vermehrt, enthalten jedoch nur selten Mitosen. Tuberkelbacillen sind nirgends nachweisbar.

18 Tage nach der Einspritzung in die Pfortader zeigt ein Meerschweinchen starke Induration der Leber. Entlang den Pfortaderästen findet sich sehr reichliches, grau durchscheinendes Gewebe, sowie feinste gelbliche Knötchen. Die Milz ist um das Vier- bis Fünffache vergrössert.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt ein äusserst reichliches, nicht sehr gefässhaltiges Granulationsgewebe entlang den Glisson'schen Kapseln, welches an Mächtigkeit dem noch erhaltenen Lebergewebe zum mindesten gleichkommt. Ausserdem liegen in den Lebercapillaren zahlreiche gefässlose, kleine Heerde von derselben Beschaffenheit, wie früher beschrieben. In den Capillaren des periportal Granulationsgewebes häufig hyaline Thromben.

Zahlreiche arterielle und venöse Gefässe der Glisson'schen Kapseln sind ganz oder theilweise obliterirt durch Proliferation der Intima. —

Wucherung der Gallengänge. Spärliche Riesenzellen in den periportalen und intracapillären Heerden.

Die Leberzellen nehmen an der Gewebsneubildung nicht nachweisbar Antheil, dagegen finden sich reichliche Mitosen an den Endothel- und Bindegewebszellen.

Im Lebergewebe ältere und frischere Nekrosen, die letzteren betreffen zugleich mit die an den betreffenden Stellen vorhandenen intracapillären Heerde. — Tuberkelbacillen liegen fast ausschliesslich in den älteren nekrotischen Heerden zwischen den Kerntrümmern; sie sind meist sehr dünn, oft segmentirt, zum Theil an einem Ende kolbig aufgetrieben.

Ueberblicken wir jetzt den Verlauf der Veränderungen, die nach Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Mesenterialvenen auftreten, so ist das erste, was wir wahrnehmen, die Bildung von Pfröpfen in zahlreichen Lebergefässen.

Die Pfröpfe bestehen aus ein- und mehrkernigen, sowie polymorphen Leukocyten, die gewöhnlich ringförmig Bacillenklümpchen umschliessen. In den weiteren Pfortaderästen sind die Pfröpfe mächtig, in den Capillaren nur klein, aus wenigen Blutzellen bestehend. — Gewöhnlich sind die Gefässe durch die Pfröpfe total verschlossen.

Solche Gefässverstopfungen treten nach Einspritzung verschiedener Fremdkörper auf.

J. Arnold⁶ beobachtete sie in der Kaninchenlunge nach intravenöser Injection von Weizengries. Sie waren zusammengesetzt aus Grieskörnern und Leukocyten aller Arten, von denen jedoch später die einkernigen an Zahl überwogen. Die Thrombusbildung, der eine Leukocytose der Lunge vorausging, wurde von J. Arnold in ihren ersten Anfängen 6—12 Stunden nach der Griesinspritzung beobachtet.

Ähnlich wie in der Lunge liegen die Verhältnisse in der Leber. Auch hier kommt es nach Einspritzung von Fremdkörpern in die Pfortaderwurzeln zunächst zu einer Pfröpfung in den Portalgefässen, gleichgültig, ob man Tuberkelbacillenklümpchen oder Weizengrieskörner injicirt.

Bei Kaninchen, denen Gries in der oben beschriebenen Weise in die Leber eingespritzt wurde*), waren schon nach einer Stunde

*) Die Versuche mit Weizengriesinspritzungen wurden in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Schmorl, jetzt Prosector am Stadtkrankenhaus zu Dresden, ausgeführt; sie stellen nicht nur eine Controle der Tuberkel-

in einer Anzahl von Pfortaderästen wandständige Pfröpfe zu constatiren, die meist das Gefässlumen nicht ganz ausfüllten. Sie waren in der Mehrzahl der Fälle zusammengesetzt aus Grieskörnern in wechselnder Menge, zwischen denen zahlreiche, fast nur mehrkernige Leukocyten lagen. Einzelne Grieskörner, bald frei, bald von Leukocyten umschlossen, waren auch in den Lebercapillaren zu finden. In der Leber bestand starke diffuse Leukocytose.

Das weitere Schicksal der nach Gries einspritzungen entstehenden Pfröpfe ist nun folgendes.

24 Stunden nach der Injection bemerkt man innerhalb der grieshaltigen Thromben, die jetzt das Gefässlumen meist vollständig verschliessen, neben den mehrkernigen auch zahlreiche einkernige Leukocyten, ferner eosinophile Zellen und rothe Blutkörperchen. Gleichzeitig erscheint die Gefässwand oft wie aufgefaseret und durchsetzt von ein- und mehrkernigen, sowie eosinophilen Leukocyten. In den nur partiell verstopften Gefässen liegt der Innenfläche der Gefässwand regelmässig eine mehrfache Leukocytenschicht auf.

Vom 2. Tage ab überwiegen die einkernigen Elemente in den Pfröpfen. Sie finden sich besonders reichlich in den peripherischen Theilen derselben, ihre Kerne sind meist klein und dunkler gefärbt, nicht selten aber gross und bläschenförmig.

Es handelt sich hier um einkernige Leukocyten und junge Bindegewebs- oder Endothelzellen.

Ich stehe mit dieser Annahme im Gegensatze zu J. Arnold; der erst vom 3.—4. Tage an eine Proliferation der Gefässwandelemente beobachtete, während ich Mitosen derselben bereits nach 2 Tagen sah, stellenweise in grosser Menge.

Dagegen stimme ich mit J. Arnold überein, wenn ich in den centralen Abschnitten der Pfröpfe starken Zerfall der mehrkernigen Leukocyten und homogene bis fasrige Gerinnungsprodukte fand.

Auch Riesenzellen waren in dieser Zeit wahrzunehmen: sie

bacilleneinspritzungen dar, sondern sind gleichzeitig als eine Fortsetzung der von Schmorl früher angestellten Experimente über Fermentthrombosen in der Leber und deren Folgen anzusehen. Eine ausführliche Veröffentlichung dieser Befunde behalten wir uns vor.

bestanden aus dichtgedrängten Haufen von 10—40 Kernen, die in eine, wenig scharf begrenzte, feinkörnige Masse eingebettet waren.

Im Laufe der nun folgenden Tage (4., 6. Tag) kommt es zunächst zu einer sehr starken Verdickung der Wandungen der verstopften Gefässe, während gleichzeitig, vom Rande her hineinsprossend, zahlreiche spindelförmige Zellen in die Pfröpfe eindringen. Ausserdem findet eine lebhafte Gefässneubildung in den peripherischen Theilen der Thromben statt, da dort öfters Capillarlumina, bald leer, bald gefüllt, erkennbar sind.

Die Zellen der verdickten Gefässwand, die spindelförmigen Elemente und die Capillarendothelien in den äusseren Theilen der Pfröpfe zeigen häufig Mitosen, so dass für diese Elemente kein Zweifel darüber bestehen kann, dass sie nicht von Leukocyten abstammen.

Anders ist es — und darin muss ich J. Arnold völlig beipflichten — mit den ziemlich kleinen, mit einem bläschenförmigen Kern versehenen Zellen, die in den äusseren Abschnitten der obturirenden Pfröpfe gefunden werden. Es lässt sich kaum entscheiden, ob sie von einkernigen Leukocyten oder fixen Zellen der Gefässwand abstammen.

Indessen möchte ich mich doch der Ansicht zuneigen, dass wir in ihnen die Abkömmlinge autochthoner Zellen vor uns haben, und zwar weniger wegen der Mitosen, die an ihnen zu beobachten waren — denn diese kommen bei Leukocyten auch vor — als vielmehr deshalb, weil solche in mitotischer Theilung begriffene Zellen kleineren Umfangs immer nur in den Theilen der Pfröpfe gefunden wurden, die unmittelbar der verdickten Gefässwand innen anlagen, während die gleichen, mehr nach dem Centrum zu gelegenen Zellen stets ruhende Kerne aufwiesen.

Ich kann daher, besonders auch in Rücksicht auf die Untersuchungen F. Marchand's⁴², den Leukocyten keinen wesentlichen Antheil bei der Organisation der Fremdkörperthromben zuschreiben.

Im Laufe der folgenden Tage nimmt die Organisation der Pfröpfe ihren Fortgang: In den peripherischen Abschnitten Neubildung reichlicher Capillaren, deren Endothelien ebenso wie die grossen protoplasmareichen Zellen des Zwischengewebes oft Mi-

tosen zeigen. Gleichzeitig hat die Vermehrung der Gefässwandelemente dazu geführt, dass die Pfröpfe von dem benachbarten Lebergewebe durch eine dicke, mehrschichtige Membran geschieden werden, die aus spindelförmigen Zellen und reichlichen, dazwischen gelagerten Fasern besteht.

Eine gewisse Anzahl von Pfröpfen zeigt 10 Tage nach der GRIESEINSPRITZUNG in den centralen Abschnitten homogene, mit Eosin schwach färbbare Massen, die nicht selten in Zügen angeordnet sind und dann öfters ein Netzwerk grober Fasern und Balken bilden. In den Maschen des Balkenwerkes und in diesem selbst liegen ziemlich reichliche, einkernige Leukocyten und grosse Zellen (junge Bindegewebszellen), deren Protoplasma von der homogenen Substanz sich mitunter gar nicht mehr differenzieren lässt.

Dazwischen finden sich oft Riesenzellen, deren protoplasmatischer Körper unmittelbar in jene homogenen Massen übergeht, während die Kerne, bald spärlich, bald reichlich, meist am Rande an einer Stelle aufgehäuft sind.

Am meisten in die Augen fallend ist in dieser Zeit die scharfe Abkapselung der Pfortaderpfröpfe gegen das Lebergewebe, eine Erscheinung, die übrigens ebenso wie die Gefässneubildung in ihnen, bei einem 11 Tage nach der GRIESEINSPRITZUNG getödteten Meerschweinchen viel weniger in die Augen sprangen.

Vergleichen wir nun hiermit die weiteren Veränderungen, die an den intravasculären Pfröpfen der mit Tuberkelbacillen geimpften Meerschweinchen auftreten, so finden wir in den ersten 2 Tagen nach der Bacilleneinspritzung keine nennenswerthen Verschiedenheiten.

Vom 2. Tage ab dagegen zeigen die Bacillenpfröpfe ein anderes Verhalten.

Es liegen in den peripherischen Theilen der Bacillenthromben nur wenige einkernige Leukocyten, die in den Weizengriesthromben um diese Zeit reichlich vorhanden waren, während die mehrkernigen und polymorphen Leukocyten ganz ausserordentlich überwiegen.

In den folgenden Tagen verwischt sich die Anfangs noch deutliche Abgrenzung der bacillenhaltigen Pfröpfe immer mehr. Sie sind von dem in den Glisson'schen Kapseln emporschiessenden

Gewebe — auf das ich nachher zu sprechen komme — eigentlich nur noch dadurch zu unterscheiden, dass sie sehr reichliche mehrkernige und polymorphe Leukocyten und massenhafte Bacillen enthalten.

Bei den durch Griesinjection hervorgerufenen Thromben konnten wir im Gegensatz hierzu feststellen, dass mit der Dauer der Thrombose ihre Abkapselung eine nur um so deutlichere wurde. Mit anderen Worten: die reizende Wirkung eines sog. indifferenten Fremdkörpers zur Gewebswucherung ist eine beschränkte. Es resultirt schliesslich eine Einheilung der Fremdkörper, wie sie J. Arnold für die Grieskörner ja auch bereits beschrieben hat.

Ausserdem ist für die Bacillenpfropfe charakteristisch, dass in ihnen bis etwa 7 Tage nach der Injection jegliche Gefässbildung ausbleibt, die wir bei den Griesinspritzungen schon am 2. Tage auftreten sahen. Trotzdem starke Proliferation an den Endothelien der Pfortaderäste wahrnehmbar ist, kommt es doch nicht oder erst spät und nur unvollkommen zur Vascularisation der Bacillenthromben, besonders so lange grössere Bacillenhäufen in ihnen enthalten sind.

Es ist das ein Punkt von höchster Wichtigkeit für die Erklärung des specifischen Verhaltens des miliaren Tuberkels, und ich werde weiter unten nochmals darauf zurückkommen.

Welches sind nun die ersten Folgen der bacillären Pfortaderthrombosen?

Wir haben vorhin gesehen, dass 12 Stunden nach der Injection von Tuberkelbacillen in die Leber in diesem Organe Nekrosen sich fanden. Es fragt sich, ob diese Nekrosen der Ausdruck einer specifischen, durch die Tuberkelbacillen hervorgerufenen Läsion sind oder nicht.

Insuläre Lebernekrosen kommen, wie Schmorl⁵⁴ und vor ihm Pilliet⁴⁹, gleichzeitig Lubarsch³⁹ und neuerdings Leusden⁷⁴ ausgeführt haben, bei der Eklampsie des Menschen vor, Schmorl konnte sie sogar beim trächtigen Kaninchen nachweisen.

Wie Schmorl auf Grund seiner Befunde annimmt, werden diese Nekrosen durch Thrombosirung von Pfortaderästen bedingt, eine Ansicht, die durch die Versuche von Naunyn⁴⁷, Franken²⁴ und Wooldridge, sowie durch eigene Versuche Schmorl's bestätigt wird. Leusden⁷⁴ dagegen glaubt, dass eine Verstopfung

von Pfortaderästen allein keine Lebernekrosen zur Folge hat, sondern dass dieser Effekt erst eintrete, wenn gleichzeitig die Arterienäste thrombosirt sind.

Schmorl, Naunyn, Franken und Wooldridge haben bei ihren Experimenten mit Gerinnung erzeugenden Substanzen, Fermenten gearbeitet.

Als nun zur Controle der Tuberkelbacilleneinspritzungen der indifferente Gries in die Leber injicirt wurde, traten auch bei dieser Versuchsanordnung insuläre Nekrosen im Lebergewebe auf, die allerdings nicht in allen Fällen beobachtet wurden.

Die Nekrosen der Leberzellen nach Griesinjectionen unterscheiden sich in nichts von denen nach Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Mesenterialvenen. Der zeitigste Termin für das Auftreten der letzteren war 12 Stunden nach der Operation, die Griesnekrosen waren 1 Stunde nach der Einspritzung noch nicht vorhanden, sind jedoch sicher im Laufe der ersten 24 Stunden entstanden, da sie nach dieser Frist in grosser Zahl gefunden wurden.

Die Nekrosen verhielten sich in allen Fällen den bei Eklampsie vorkommenden und den experimentell durch Fibrinferment hervorgerufenen völlig analog. Sie lagen vorwiegend in den intermediären Theilen der Acini, oft dem periportal Gewebe unmittelbar an und meist in der Nähe verstopfter Pfortaderäste. Die centralsten Abschnitte der Leberläppchen waren fast immer frei von Nekrosen, und nur sehr selten konnte festgestellt werden, dass das abgestorbene Lebergewebe bis unmittelbar an eine Centralvene heranreichte.

Innerhalb der frischen nekrotischen Heerde waren an den ersten beiden Tagen die Leberzellen stark geschrumpft, lebhaft mit Eosin färbbar, ihre Kerne verkleinert, diffuser und viel weniger gefärbt, als unter normalen Verhältnissen, oder auch gar nicht mehr gefärbt. Die Endothel- und Bindegewebskerne waren in frischen Heerden zum Theil noch erhalten und büssten ihr Färbvermögen erst später ein.

Noch 11 Tage nach der Griesinjection waren in der Leber eines Meerschweinchens reichliche Nekrosen vorhanden, die sich genau so präsentirten, wie bei den mit Tuberkelbacillen eingespritzten Thieren.

Die nekrotischen Heerde grenzten bei den mit Gries injicirten Thieren in den ersten Tagen unmittelbar an das intacte Lebergewebe; später jedoch fand sich eine Zwischenschicht, die aus einem weitmaschigen Fadennetz bestand, in dessen Lücken verfettete Leberzellen, rothe Blutkörperchen und Kerne lagen.

Bei den mit Tuberkelbacillen behandelten Thieren dagegen waren die nekrotischen Partien nicht selten durch ein neugebildetes Granulationsgewebe von dem noch erhaltenen Lebergewebe getrennt.

Aus dem Besprochenen geht hervor, dass die Lebernekrosen, wie sie bei den Eingangs beschriebenen Versuchen gefunden wurden, nichts für Tuberkelbacillen Specificisches, sondern nur die directen Folgen mechanischer Verstopfungen der Pfortaderäste sind, die in derselben Weise durch Grieskörner oder Gerinnung erzeugende Fermente hervorgerufen werden können und bei der Eklampsie spontan entstehen.

Die von Leusden⁷⁴ — entgegen Schmorl — vertretene Ansicht, dass zum Zustandekommen von Lebernekrosen neben dem Verschluss von Pfortaderästen noch eine Verstopfung der Arterienäste erforderlich sei, scheint mir durch die Injectionen von Gries und Tuberkelbacillen in die Mesenterialvenen widerlegt. Denn die arteriellen Gefässe waren bei unseren Thieren innerhalb der ersten Tage nach der Einspritzung stets völlig wegsam, eine Verstopfung derselben durch Gries- oder Bacillen- oder andersartige Thromben niemals zu constatiren.

Schwierig ist nun die Erklärung dafür, warum nicht bei allen Versuchsthieren, denen Gries- oder Bacillenaufschwemmungen in die Pfortaderwurzeln injicirt wurden, Lebernekrosen gefunden worden sind.

Merkwürdiger Weise fehlten die Nekrosen gerade bei den Thieren, die grössere Mengen der Griesaufschwemmung (2—7 ccm) erhalten hatten, während sämtliche Thiere, denen nur 1 ccm der Griesaufschwemmung eingespritzt worden war, die eigenthümliche Leberveränderung darboten.

Nicht minder ist es auffallend, dass z. B. von 4 Meeresschweinchen, die an einem Tage operirt wurden und je 7 ccm einer Bacillensuspension in eine Mesenterialvene injicirt bekamen,

eins trotz der Anwesenheit zahlreicher obturirender Pfortaderpfröpfe keine Lebernekrosen hatte.

Der Grund für diese Differenzen kann sein, dass, obwohl zahlreiche Präparate aus verschiedenen Leberabschnitten durchmustert wurden, zufällig gerade solche Theile des Organs untersucht blieben, in denen Nekrosen vorhanden waren. Diese Möglichkeit ist ja nie auszuschliessen und ein negatives Beobachtungsergebniss daher stets mit Vorsicht aufzunehmen.

Dann aber kann in den Fällen, wo Nekrosen nicht beobachtet wurden, die Vertheilung der eingespritzten Massen in den Pfortaderästen eine derartige gewesen sein, dass die dadurch bedingten Circulationsstörungen nicht hinreichten, um Nekrosen entstehen zu lassen. Die Nekrosenbildung wird also ausbleiben, wenn die Pfröpfe in den Pfortadern nur wandständig sind, so dass noch Blut vorbeipassirt. Diese Erklärung genügt nicht, da auch in nekrosenfreien Lebern zahlreiche obturirende Pfröpfe gefunden wurden.

Wahrscheinlicher ist, dass die Pfortaderpfröpfe, um Nekrosen hervorrufen zu können, eine gewisse Länge besitzen müssen. Die sehr langen, bei Einspritzung von Ferment entstehenden Gerinnsel rufen immer Nekrosen hervor, während die Gries oder Bacillen enthaltenden Pfröpfe das nur dann thun, wenn sie von einer bestimmten, allerdings unbekannten Länge sind.

Ueber das endgültige Schicksal der Lebernekrosen sei Folgendes bemerkt.

Bei einem 24 Tage nach der Bacilleneinspritzung getödteten Meerschweinchen waren die Lebernekrosen theilweise noch gut erkennbar an der polygonalen Form der glänzenden Schollen, in deren Centrum ein kleiner, scharf begrenzter, aber ungefärbter Kern sichtbar war. An anderen solchen Stellen waren die abgestorbenen Leberzellen meist in eine glänzende, grobe und feine Züge darstellende Masse verwandelt. Stets konnte man sehen, dass von dem die Nekrosen umschliessenden Granulationsgewebe aus mehr oder weniger deutliche Stränge ovaler Zellen mit grossem, bläschenförmigem Kern in die abgestorbenen Massen hineinragten; öfters fanden sich daneben rothe Blutkörperchen, die mitunter in einem ründlichen, von einer Zelle ausgekleideten Lumen lagen.

Es findet demnach in der späteren Zeit eine Organisation der nekrotischen Heerde statt, ähnlich, wie wir sie an älteren Infarkten, z. B. in Milz und Nieren, beobachten.

Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass bei einem 18 Tage nach der Bacilleneinspritzung getödteten Meerschweinchen neben älteren Nekrosen sich auch frischere vorfanden. Die frischen Nekrosen grenzten stets unmittelbar an das normale Lebergewebe an und waren kenntlich daran, dass die Kernfärbung theilweise erhalten war und dass zugleich mit den Leberzellen kleine, zwischen ihnen gelegene Gewebssheerde, die frühestens 8–9 Tage nach der Impfung entstanden sein konnten, der Nekrose verfallen waren. Auf die Ursachen dieser secundären Gewebstekrosen komme ich weiter unten bei der Besprechung des Gefässsystems zurück.

Pilliet⁵⁰ ist meines Wissens der einzige, der Leberzellnekrosen bei tuberculösen Meerschweinchen beschrieben hat. Er nimmt an, dass sie für den Tuberkelbacillus nicht specifisch sind und nennt sie „perituberculös“. Diese Bezeichnung ist wohl kaum eine geeignete, da die Nekrosen auch nach Einspritzung anderer Körper in die Pfortader auftreten und somit — wie Pilliet an anderer Stelle selbst sagt — einfach als Gewebsveränderungen allgemeiner Art aufzufassen sind, die durch das Eindringen der Tuberkelbacillen in die Leber hervorgerufen werden.

Leredde³⁸ hat neuerdings Nekrosen in der menschlichen Leber beschrieben, die im Verlaufe acuter Tuberculosen auftreten sollen. Die Leber enthalte in solchen Fällen bald Tuberkel, bald sei sie frei davon und zeige meist die Erscheinungen einer chronischen Stauung.

Bei genauer Prüfung der Arbeit Leredde's gewinnt man jedoch den Eindruck, als ob es sich in den geschilderten Fällen nicht sowohl um Nekrosen des Lebergewebes handelt, als vielmehr um ein atrophisches Zugrundegehen der Leberzellen in der Umgebung der Centralvenen in Folge chronischer Stauung. In der That liegen nach Leredde die „Nekrosen“ stets um die Centralvenen, unmittelbar an sie angrenzend. Gegen die Ansicht Leredde's spricht auch noch, dass bis jetzt von keiner Seite ächte Parenchymnekrosen in tuberculösen menschlichen Lebern beschrieben worden sind.

Schon frühzeitig treten im Anschluss an die Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Pfortader Veränderungen im Gewebe der Glisson'schen Kapseln auf.

Bevor ich jedoch auf diese Veränderungen näher eingehe, wird es zweckmässig sein, das Verhalten des periportalen Gewebes nach Griesinjectionen zu schildern, da die hierbei sich entwickelnden einfacheren Prozesse wichtige Vergleichsobjecte sind für die complicirteren nach der Tuberkelbacilleneinspritzung.

24 Stunden nach der Griesinspritzung findet man im periportalen Gewebe dort, wo die Wand eines verstopften Pfortaderastes stärker von farblosen Blutzellen durchsetzt ist, reichliche ein- und mehrkernige Leukocyten und besonders zahlreiche eosinophile Zellen. Wucherungsvorgänge sind an den fixen Zellen der Glisson'schen Kapseln — abgesehen von vereinzelt Mitosen in den lymphatischen Follikeln derselben — erst 2 Tage nach der Griesinspritzung wahrnehmbar: die Endothelien der im periportalen Gewebe verlaufenden Capillaren zeigen spärliche Mitosen.

Nach 4 Tagen tritt die Anhäufung farbloser Blutelemente im periportalen Gewebe ganz bedeutend in den Hintergrund. Es findet sich vielmehr eine diffuse Vermehrung der fixen Zellen, die bald unter der Gestalt junger Fibroblasten mit grossem, ovalem, bläschenförmigem Kern, bald mehr spindelförmig, mit länglichem und dunkler gefärbtem Kern erscheinen. Mitosen sind an diesen Zellen nur wenig zahlreich sichtbar.

Das neugebildete Gewebe enthält ziemlich reichliche Capillaren, seine Grenze gegen das Lebergewebe ist nicht immer ganz scharf, da öfters zellige Zapfen, aus länglichen bis spindelförmigen Elementen bestehend, zwischen die Leberzellbalken sich hineinschieben. Die Ausstrahlung in die Lebercapillaren tritt jedoch (bei diesem nach 4 Tagen getödteten Kaninchen) ganz bedeutend zurück gegenüber der merkwürdigen Thatsache, dass das periportale Gewebe sich überall zwischen die einzelnen Leberläppchen hineingeschoben hat, so dass die Präparate annähernd an solche aus einer Schweineleber oder von beginnender „monolobulärer“ Lebercirrhose erinnern.

Die Leberzellen zeigen nirgends Erscheinungen von Compression oder Atrophie, wohl aber in nächster Nachbarschaft der Glisson'schen Kapseln vereinzelte Mitosen, die auch an den Gallengangsepithelien in geringer Zahl nachweisbar sind.

6 Tage nach der Griesinjection ist das Bild ein ähnliches, nur dass die bindegewebigen Umhüllungen der einzelnen Leberläppchen fehlen. Die Vermehrung des periportalen Gewebes beschränkt sich vielmehr auf die nächste Nähe der Pfortaderäste, so dass Schnitte durch die Glisson'schen Kapseln im Allgemeinen die Form eines Dreieckes oder eines Sterns besitzen.

Nach 10 Tagen ist der Zellreichtum der Glisson'schen Kapseln schon bedeutend geringer; es überwiegen die spindelförmigen Elemente, während leukocytaire kaum mehr zu finden sind. An einigen Stellen ist das Gewebe sogar bereits der fibrösen Metamorphose anheimgefallen.

Der Befund bei einem 11 Tage nach der Gries einspritzung getödteten Meerschweinchen ist insofern ein etwas anderer, als das überall stark vermehrte periportale Gewebe noch sehr zellreich ist. Die Zellen, aus denen es besteht, sind grösser oder kleiner, stets mit einem Kern versehen, der bald gross und oval oder länglich, bald kleiner, rund und etwas dunkler gefärbt erscheint. Diese Elemente, sowie die Endothelien der reichlich vorhandenen Capillaren lassen nicht selten Mitosen erkennen. Wichtig ist in diesem Fall noch die immer vollständig scharfe Grenze zwischen Leber- und periportalem Gewebe; nie sendet letzteres Ausläufer zwischen die Leberzellbalken hinein.

Fassen wir jetzt das eben Besprochene nochmals kurz zusammen: Es kommt im Anschluss an Gries einspritzungen in die Leber zunächst zur Anhäufung leukocyitärer Elemente in den Glisson'schen Kapseln. Vom 2. Tage ab entwickelt sich durch Proliferation des periportalen Gewebes ein Granulationsgewebe, das allmählich, unter Verschwinden der farblosen Blutzellen, in ein mehr oder weniger ausgesprochenes Narbengewebe übergeht. In einem Falle war das Resultat der Fremdkörpereinspritzung eine deutliche cirrhotische Veränderung der Leber.

Im Gegensatz hierzu sind bei den mit Tuberkelbacillen geimpften Thieren die Vorgänge, die sich im periportalen Gewebe abspielen, andere.

Unter Bezugnahme auf die Eingangs besprochenen Befunde können wir Folgendes annehmen.

Innerhalb der ersten Tage nach der Bacilleneinspritzung sind die Veränderungen im periportalen Gewebe ungefähr dieselben wie nach Griesinjection. Wir bemerken, dass nicht selten die Glisson'sche Kapsel in der Umgebung eines verstopften Pfortaderastes verbreitert ist durch eine Anhäufung von Zellen, deren Minderzahl mit Leichtigkeit als ein- und mehrkernige, bezw. polymorphe Leukocyten erkennbar ist. Auffallend ist die geringe Anzahl eosinophiler Zellen.

Schwieriger bezüglich ihrer Provenienz zu erkennen sind die in überwiegender Menge vorhandenen Elemente mit einem grossen, bläschenförmigen Kern. Wir haben es in ihnen wohl zum überwiegenden Theil mit grosskernigen Leukocyten zu thun, besonders im Hinblick darauf, dass die Zahl der Kerntheilungsfiguren eine viel zu geringe ist, als dass sich dadurch eine derartige Zellanhäufung, wie sie schon 2 Tage nach der Impfung zu beobachten

war, erklären liesse. Zwischen all' diesen Zellen ist nicht selten spärliches Fibrin nachweisbar.

Es handelt sich also zunächst um heerd förmige entzündliche Exsudationen in die Glisson'schen Kapseln.

Schon sehr bald jedoch — etwa vom 4. Tage ab — zeigen die Vorgänge in den Glisson'schen Kapseln einen progredienten Charakter. Es treten nemlich, was bei Grieseeinspritzungen nie zu beobachten war, überall im periportal en Gewebe bei völlig wegsamen Pfortadern mehr oder weniger rundliche Heerde auf, deren Bau im Wesentlichen derselbe ist, wie wir ihn soeben beschrieben haben, d. h. sie bestehen vorwiegend aus zweifellosen Leukocyten.

Als ein neuer Vorgang stellt sich jedoch jetzt eine allmählich zunehmende Proliferation der fixen Zellen, d. h. der Endothel- und Bindegewebszellen ein. Denn man kann, zuerst spärlicher, später reichlicher, an den Zellen des Granulationsgewebes sowohl wie an den Endothelien der in ihm vorhandenen Capillaren Kernteilungen auffinden, durch deren mitunter ausserordentlich grosse Zahl (besonders am 11. Tage) die rasche Zunahme des neugebildeten Gewebes hinreichend erklärt wird.

Während wir nun nach Grieseeinspritzungen allmählich eine scharfe Abgrenzung und endlich sogar eine fibröse Umwandlung der gewucherten Glisson'schen Kapseln eintreten sahen, können wir das hier nicht. Das Granulationsgewebe wuchert vielmehr allmählich entlang sämtlicher Pfortaderverzweigungen fort und es kommt so zu förmlichen cirrhotischen Veränderungen der Leber, die in einem Falle zur Entwicklung eines starken Ascites und Anasarca der Bauchdecken führten. Jedenfalls ist nie die geringste Tendenz zur narbigen Metamorphose zu bemerken.

Allmählich werden die Glisson'schen Kapseln so mächtig, dass sie auf Schnitten eine viel grössere Fläche einnehmen, als das noch erhaltene Lebergewebe.

Ebenso wie die Tendenz zur schwierigen Umwandlung vermissen wir bei dem durch Tuberkelbacilleneinspritzung verursachten periportal en Gewebe die Neigung zur scharfen Abgrenzung.

Zwar konnten wir bei der Griesinjection in den ersten Tagen auch ein geringes Ausstrahlen des neugebildeten Gewebes in

die Lebercapillaren hinein beobachten, doch verschwanden diese Fortsätze gewöhnlich rasch wieder oder beschränkten sich nur auf die an einander angrenzenden Läppchentheile.

Anders bei den tuberculös inficirten Thieren.

Hier macht sich schon in den ersten Tagen bemerklich, dass in den den Glisson'schen Kapseln nächstgelegenen Theilen der Lebercapillaren längliche oder rundliche Pfröpfe liegen, die aus grossen und kleinen einkernigen, sowie aus vielkernigen Zellen zusammengesetzt sind. Sind in dieser allerersten Zeit (bis zum 2.—4. Tage) die Pfröpfe ganz vorwiegend als aus Leukocyten bestehend anzusehen, so finden sich doch schon vom 2. Tage ab Mitosen an den benachbarten Capillarendothelien.

Auch in späterer Zeit kann man häufig beobachten, dass das periportale Granulationsgewebe zwischen die Leberzellbalken hineinwuchert und so öfters grössere und kleinere Lebergewebspartien abschnürt.

Für das in den Glisson'schen Kapseln entstehende Gewebe habe ich mehrfach die Bezeichnung „Granulationsgewebe“ gebraucht. In der That haben wir es mit einem Granulationsgewebe zu thun, das sich bezüglich seines Aufbaues in nichts von dem jungen Bindegewebe unterscheidet, wie es bei beliebigen anderen pathologischen Prozessen auftritt.

Das Gewebe ist dementsprechend zusammengesetzt aus einem engmaschigen Netz dünnwandiger Capillaren, zwischen denen junge Bindegewebszellen und verschiedenartige Leukocyten in wechselnder Anzahl sich finden.

Es würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen, wenn ich den Ursprung der entzündlichen Neubildung ganz im Allgemeinen an dieser Stelle abhandeln wollte. Gleichwohl muss ich bis zu einem gewissen Punkte auf die Frage eingehen.

In früherer Zeit war man der Ansicht (Ziegler⁷²), dass die Elemente des Granulationsgewebes (und des Tuberkels) vorwiegend aus Lymphkörperchen entstehen; diese Anschauung ist besonders durch die Untersuchungen F. Marchand's⁴² über die Einheilung von Fremdkörpern ganz wesentlich modificirt worden. Denn F. Marchand fand, dass vom 4. Tage ab in den den Fremdkörper umgebenden Geweben Mitosen auftreten, und dass

gleichzeitig vom Rande her Spindelzellen in den Fremdkörper eindringen. Marchand folgert daraus, besonders auch in Hinblick auf das Vorkommen von Mitosen nur in den peripherischen Theilen des Fremdkörpers, dass die jungen Bindegewebszellen von den Zellen des umgebenden Gewebes abstammen.

Schien somit die Herkunft der Granulationszellen klar gestellt, so wurde alles wieder fraglich durch die Untersuchungen von J. Arnold⁵, der, gestützt auf äusserst mühsame Untersuchungen am Frosch, sich dahin ausspricht, dass die hämatogenen Wanderzellen einer fortschreitenden Entwicklung fähig seien. Jedenfalls seien im Granulationsgewebe hämatogene und histiogene Wanderzellen nicht mit Sicherheit von einander zu unterscheiden, wenn auch vielleicht die ersteren nur einen transitorischen Bestandtheil dieses Gewebes bildeten.

So sorgfältig J. Arnold bei seinen Experimenten Fehler auszuschliessen sucht, so berücksichtigt er doch wohl einen Umstand zu wenig: die Locomotionsfähigkeit der fixen Zellen. Denn wenn auch nachgewiesen ist, dass die fixen Zellen auf die Einführung von Fremdkörpern zeitigstens nach 24—48 Stunden durch Vermehrung reagiren, so ist damit noch nicht bewiesen, dass vor Ablauf dieser Zeit nicht besonders wanderungsfähige „fixe“ Zellen in den Fremdkörper bereits eingedrungen sind und sich später dort vermehren.

Im Uebrigen muss ich in Hinblick auf meine Untersuchungen mich der Ansicht J. Arnold's anschliessen, dass die hämatogenen Wanderzellen im Granulationsgewebe wahrscheinlich nur eine vorübergehende Rolle spielen. Die Begründung dieser Aufstellung liegt für mich besonders in der Thatsache, dass in dem periportalen Granulationsgewebe, das nach Bacilleneinspritzung in der Leber sich entwickelt, die Proliferation nachweislich von fixen Elementen abstammender Zellen gegen den 11. Tag eine ganz enorme war. Diese nachweislich von benachbarten Geweben abstammenden Zellen sind die Endothelien der Capillaren des Granulationsgewebes.

Aber auch die zwischen den Capillaren gelegenen Zellen zeigten reichliche, mitunter auffallend viele Karyokinesen. Ob diese Mitosen jungen, von der Nachbarschaft stammenden Bindegewebszellen oder zu epithelioiden Zellen umgewandelten Leuko-

cyten angehören, das lässt sich nicht endgültig entscheiden. Dass wenigstens an der Grenze von Leber- und Granulationsgewebe eine Wucherung der spärlichen Bindegewebszellen der Leber Statt hat, geht hervor aus der Anwesenheit sehr kleiner Mitosen an diesen Stellen, die wegen ihrer Lage ab und zu mit Sicherheit auf die Bindegewebszellen zurückgeführt werden können und durch ihre Kleinheit sich deutlich von den grossen Kernfiguren der Endothelien und Leberzellen unterscheiden.

Die Entstehung eines mehr oder weniger diffusen Granulationsgewebes innerhalb der Glisson'schen Kapseln bei Tuberculose wurde von mehreren Forschern beobachtet.

Pilliet⁵⁰ sah nach subcutaner und intravenöser Verimpfung hochvirulenter Reinculturen in der Meerschweinchenleber dann, wenn der Tod rapid eintrat, keine eigentlichen, den menschlichen ähnlichen Tuberkel, sondern eine diffuse interstitielle Hepatitis. Blieben die Thiere etwas länger am Leben, so bildeten sich im interstitiellen Gewebe knötchenartige Heerde, die Pilliet jedoch nicht ohne Weiteres mit Tuberkeln vergleichen möchte.

Dieses neuentstandene Gewebe, das Pilliet als prä tuberculös bezeichnet, entsteht durch Wucherung sämtlicher Bestandtheile der Leber und verfällt bei weniger acutem Verlauf der Verkäsung.

So sorgfältig die Untersuchungen und so klar und ansprechend die Darstellung Pilliet's sind, kann ich doch nicht in allen Punkten mit ihm übereinstimmen.

Wie weiter oben hervorgehoben wurde, ist das in den Glisson'schen Kapseln entstehende junge Gewebe nicht ein einfaches Granulationsgewebe, sondern mit Tendenz zur progressiven Weiterentwicklung begabt, ohne dabei Neigung zur fibrösen Metamorphose zu besitzen.

Wenn nun Pilliet anführt, dass bei langsamem Verlauf schliesslich doch eine Verkäsung dieses Gewebes eintrete (was ich bei einem 18 Tage post inoculationem getödteten Meerschweinchen ebenfalls beobachten konnte), so ist für das Gewebe die Bezeichnung „prä tuberculös“ entschieden nicht richtig.

Das ganze, die Glisson'schen Kapseln ausfüllende Granulationsgewebe ist nicht als ein Vorstadium der Lebertuberculose zu betrachten, sondern als die erste

specifische Reaction der Leber auf die eingedrungenen Tuberkelbacillen.

Das Produkt dieser Reaction ist allerdings zunächst ein gefässhaltiges Granulationsgewebe, da die in die Leber eingedrungenen Tuberkelbacillen allem Anschein nach, wenn sie in grossen Mengen in das Organ gelangt sind, zuerst vorwiegend als Fremdkörper wirken — sie besitzen, wie Heydemann²⁸ sich äussert, neutralen Charakter. Erst später, wenn nach einer gewissen Incubationszeit die Bacillen sich vermehren, kommt es zu jener immer weiter fortschreitenden Granulationswucherung und schliesslich zu der für die Tuberculose charakteristischen rückgängigen Metamorphose dieses Granulationsgewebes.

Das Eintreten der Veränderungen im periportal Gewebe ist, wie Pilliet hervorhebt, ganz wesentlich mit von der Menge der in die Leber gelangten Bacillen abhängig. So wird es wohl auch erklärlich, warum von anderen Forschern blos Klebs³² förmliche Cirrhose der Leber beobachtete, während Cornil und Babes¹⁸, sowie Yersin⁷¹ nur das Auftreten von Tuberkelknötchen in den Glisson'schen Kapseln erwähnen.

Borrel¹⁴ — der einzige, der Tuberkelbacillen in die Mesenterialvenen eingespritzt hat — spricht sich über diesen Punkt nicht näher aus.

Ich habe bei meinen Versuchen den Eindruck gewonnen als ob sehr kleine in die Leber gespritzte Bacillennengen nicht diese eigenthümliche diffuse Wucherung des periportal Gewebes hervorrufen, während sie nach Injection grosser Quantitäten von Tuberkelbacillen stets, gewöhnlich schon in den ersten Tagen nach der Impfung auftrat.

Bezüglich der Histogenese des periportal Granulationsgewebes habe ich bereits weiter oben meine Ansicht klargelegt und mich auf den Standpunkt gestellt, dass es von den Bindegewebs- und Endothelzellen der Glisson'schen Kapseln und des angrenzenden Lebergewebes herrühre. Dass neben den proliferativen auch exsudative Vorgänge eine Rolle spielen, geht daraus hervor, dass zwischen den Granulationszellen stets leucocyäre Elemente und häufig auch Fibrin vorhanden sind.

Halten wir nun — ohne Berücksichtigung der Aetiologie und des endlichen Ausgangs — daran fest, dass dieses neu ent-

standene periportale Gewebe ein Granulationsgewebe ist, so muss es uns auffällig erscheinen, dass Pilliet⁵⁰, der das periportale Gewebe nicht einmal als spezifisch, sondern nur als „prä-tuberculös“ auffasst, für seinen Aufbau auch die Leberzellen in Anspruch nimmt.

Denn es hat meines Wissens bis auf Baumgarten⁹ und von Recklinghausen⁵² noch niemand die Behauptung aufgestellt, dass bei der Entwicklung irgend welchen Granulationsgewebes epitheliale Elemente betheiligt wären, eine Ansicht, die auch von Hansemann²⁷ kategorisch zurückgewiesen wird.

Eben so wenig wie sonst kann ich für die periportale Gewebsneubildung bei tuberculös inficirten Meerschweinchen die epithelialen Bestandtheile der Leber heranziehen.

Die Leberzellen verhalten sich in der Nachbarschaft der gewucherten Glisson'schen Kapseln in den ersten Tagen völlig passiv. Sie erscheinen nicht selten abgeplattet, besonders dann, wenn sich Ausläufer des periportalen Gewebes in die Lebercapillaren hinein erstrecken.

In den späteren Stadien liessen sich allerdings ab und zu Mitosen an den Leberzellen wahrnehmen, doch waren diese nicht reichlicher in den veränderten Partien der Leber, als in den völlig intacten. Ganz besonders aber musste es auffallen, dass einzelne und Gruppen von Leberzellen, die abgesprengt und von dem Granulationsgewebe allseitig umschlossen waren, nie Proliferationserscheinungen, sondern meist die Zeichen rückgängiger Metamorphose: Abplattung, Facettirung, dunkle Eosinfärbung des Protoplasmas und Schrumpfung des Kerns darboten.

Auch eine Umwandlung von Leberzellbalken in Gallengänge, wie Pilliet will, war nicht zu constatiren, dagegen waren in den an das neugebildete Granulationsgewebe angrenzenden Leberzellbalken mitunter zahlreiche Kerne bemerkbar, eine Thatsache, die auch von Gilbert und Girode²⁶ erwähnt wird. Dass diese gehäuftten Leberzellkerne, wenn sie eigenthümlich gruppirt sind, Gallengänge vortäuschen können, ist nicht ausgeschlossen.

Nicht minder als eine Umwandlung der Leberzellen ist eine solche der Gallengangsepithelien in Granulationszellen von der Hand zu weisen.

Allerdings liess sich durch das Auftreten von Mitosen vom

7. Tage ab eine Wucherung der Gallengänge nachweisen, die gegen den 18. Tag hin rasch zunahm und zu starker Vermehrung besonders der kleinen Gallengänge führte. Doch waren die Produkte dieser Wucherung immer nur Gallengänge, die freilich mitunter nicht ganz die regelmässigen Formen der normaler Weise vorhandenen besaßen.

Ich möchte hier auf die verschiedenen Ansichten über die Betheiligung der epithelialen Elemente an der tuberculösen Neubildung überhaupt nicht näher eingehen, da ich darauf in extenso weiter unten zu sprechen komme.

Weitere wichtige Vorgänge spielen sich an den Gefässen der Glisson'schen Kapseln ab.

Dass mit der Entstehung von Granulationszellen eine sehr lebhafte Gefässbildung einhergeht, ist bereits erwähnt, ebenso, dass in den späteren Tagen die Anzahl der Capillaren in dem periportalen Gewebe eine, wenn auch nur wenig geringere ist, als um den 9.—11. Tag nach der Impfung.

Diese Thatsache kann als Zeichen einer beginnenden narbigen Umwandlung gedeutet werden, wie sie nach den Grieseispritzungen eintritt. Dagegen muss jedoch bemerkt werden, dass die fibröse Metamorphose des periportal Granulationsgewebes nach Griesinjectionen um den 9.—11. Tag immer schon weit fortgeschritten und ohne Weiteres als solche erkennbar war.

Als zweite Möglichkeit kommt in Frage, dass die Gefässneubildung mit der Proliferation der epithelioiden Zellen später nicht mehr gleichen Schritt hält. Das würde besonders daraus hervorgehen, dass die Zahl der Endothelmitosen am 18. Tag bedeutend kleiner ist, als an früheren Tagen, und auch gegen die Zahl der Epithelioidzellmitosen erheblich zurücktritt.

Ein weiterer bemerkenswerther Umstand ist, dass am 18. Tage nach der Impfung die Capillaren in den inneren Theilen der gewucherten Glisson'schen Kapseln entweder nur vereinzelt anzutreffen sind oder ganz fehlen, besonders dann, wenn sich die centralsten Abschnitte des periportal Gewebes in beginnender Nekrose befinden.

Das Fehlen von Capillaren in gewissen Theilen des Granulationsgewebes kann nun verschiedene Gründe haben.

Erstens liegt die Möglichkeit vor, dass in eben diesen Be-

zirken die Capillaren zu Grunde gegangen sind. Das würde für die Stellen, wo bereits beginnende Nekrose vorhanden ist, ohne Weiteres annehmbar sein, nicht aber für die Gegenden, wo sich von nekrotischen Zellen, also auch von nekrotischen Capillarendothelien nichts findet. Diese Erklärung ist demnach als ungenügend bei Seite zu lassen.

Andererseits könnte die Gefässlosigkeit oder wenigstens Gefässarmuth mancher Gewebstheile dadurch bedingt sein, dass in ihnen trotz fortgesetzter Proliferation der jungen Bindegewebs-elemente eine Wucherung der Endothelien überhaupt nicht mehr stattfindet.

Auch das ist wenig wahrscheinlich, da man sich nicht gut vorstellen kann, warum von zwei so nahe mit einander verwandten und stets neben einander hergehenden Elementen, wie es Bindegewebszellen und Gefässendothelien sind, das eine bei fortgesetztem Wachsthum des anderen plötzlich aufhören sollte, sich zu vermehren.

Als beste Erklärung für das eigenthümliche Verhalten der Capillaren erscheint mir — vorläufig *per exclusionem*, da ich später nochmals darauf zurückkommen muss —, anzunehmen, dass unter gewissen Umständen aus der Proliferation der Capillarendothelien nicht Gefässe, sondern nur epithelioide, den übrigen Granulationszellen völlig gleichwerthige Elemente resultiren.

Diese Aufstellung hat verschiedenes für sich.

Auch unter normalen Verhältnissen, beziehentlich bei der Organisation gewisser pathologischer Produkte erfolgt ja die Gefässbildung so, dass von schon vorhandenen Gefässendothelien aus sich zuerst solide Zellstränge entwickeln, die allmählich, ohne erkennbare Ursache in Röhren sich umwandeln und zwar zuerst an der Stelle, wo sie einer Capillare anhaften.

Ob bei dieser Umwandlung in Röhren die nachdringende Blutflüssigkeit und die Blutkörperchen als *vis a tergo* eine Rolle spielen, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ist jedoch sehr wohl denkbar.

In unserem periportalen Granulationsgewebe fanden sich nun neben einer allerdings überwiegenden Anzahl von Capillaren mit normalem Inhalt auch solche, die mit glänzenden, durch

Eosin stark färbbaren, homogenen — hyalinen — Massen erfüllt waren.

In Rücksicht auf den durch die hyalinen Pfröpfe bewirkten Gefässverschluss wäre nun die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass mangels der nachdringenden Blutflüssigkeit die neugebildeten Endothelsprossen solide bleiben.

Ob bei dem ganzen Vorgang ausserdem noch ein direct schädigender Einfluss der Tuberkelbacillen auf die Endothelien oder den Inhalt der Gefässe in Frage kommt, möchte ich vorläufig unentschieden lassen.

Nachdem wir festgestellt haben, dass in gewissen Theilen des periportalen Granulationsgewebes die Gefässbildung ausbleibt, ist es uns ohne Weiteres erklärlich, warum diese Theile absterben werden, ohne dass wir es hier nöthig hätten, auf direct nekrotisirende Einflüsse der Tuberkelbacillen zurückzugreifen. Martin⁴³ äussert sich ähnlich; er sieht den Grund für die Verkäsung der tuberculösen Neubildung ausschliesslich in einer obliterirenden Endovascularitis.

Aber nicht nur an den Capillaren, sondern auch an den grösseren Gefässen der Glisson'schen Kapseln, Arterien und Pfortadern kommen hochgradige Veränderungen im Anschluss an die Impfung mit Tuberkelbacillen vor.

Schon 5 Tage nach der Bacilleneinspritzung in die Leber ist an einer ganzen Anzahl von Pfortader- und besonders Arterien-ästen neben einer bald mehr, bald minder deutlichen hyalinen Quellung der Wandelemente eine verschieden starke Wucherung der Intima zu bemerken, die selbst zum Verschluss des betreffenden Gefässes führen kann. Die Intimazellen zeigen dann öfters Karyokinesen und bilden ein eigenthümliches Netz, in dessen Maschen nicht selten rothe Blutkörperchen liegen. Die Ausdehnung dieser „Endovascularitis“ nimmt gegen den 18. Tag ganz besonders zu.

Baumgarten⁹ hat in Leber und Lungen, Martin⁴³ in den Lungen ähnliche obliterirende Prozesse an arteriellen und venösen Gefässen beobachtet.

Ich möchte hinzufügen, dass auch bei einem mit Griesaufschwemmung in die Mesenterialvenen injicirten Meer-schweinchen nach 11 Tagen eine ganz analoge, wenn auch

vielleicht nicht so ausgedehnte obliterirende Intimawucherung besonders an den Arterien gefunden wurde. Ebenso hat Martin⁴³ nach Einspritzung verschiedener Fremdkörper in die Blutbahn innerhalb der Lunge die gleichen Gefässveränderungen entstehen sehen, die demnach für die Tuberculose nicht specifisch sind.

Es ist weiter oben bei Besprechung der Leberzellnekrosen erwähnt worden, dass bei dem 18 Tage nach der Impfung getödteten Meerschweinchen sich neben älteren auch frischere Nekrosen in der Leber fanden. Diese sind mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die eben erwähnten obliterirenden Prozesse an den Gefässen zurückzuführen, die in jenem Falle besonders hochgradig waren.

Die Leberveränderungen, die nach Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Mesenterialvenen eintreten, unterscheiden sich von den durch GRIESEINSPRITZUNG hervorgerufenen ganz besonders auch dadurch, dass zu einem gewissen Zeitpunkte innerhalb der Lebercapillaren kleine Heerde von eigenthümlichem Bau entstehen.

Am 9. Tage nach der Impfung sieht man über die ganze Leber verstreut, meist mitten in den Läppchen, doch auch ab und zu den Centralvenen anliegend, häufiger dem periportal Granulationsgewebe oder Pfortaderästen anhängend, kleine Heerde, die stets in den Capillaren liegen und je nach ihren Dimensionen die benachbarten Leberzellbalken mehr oder weniger aus einander drängen.

Die kleinsten dieser Heerde bestehen aus 4—6 dicht hinter einander liegenden Zellen mit grossem, bläschenförmigem Kern, der sich nicht selten in mitotischer Theilung befindet. Die etwas grösseren Heerde sind aus 20—40 Zellen zusammengesetzt, deren Protoplasma meist undeutlich begrenzt ist, und die einen grossen, bläschenförmigen Kern besitzen. Auch an diesen Elementen sind ab und zu Mitosen wahrnehmbar. Zwischen den Zellen erkennt man mehrkernige Leukocyten und rothe Blutkörperchen in geringer Anzahl, sowie öfters eine feinfädige Masse, die sich nicht nach der Weigert'schen Fibrinmethode färbt.

Diese Heerde enthalten nie Capillaren, auch dann nicht, wenn sie den Glisson'schen Kapseln oder Centralvenen unmittelbar anliegen.

Die Zellhaufen berühren die benachbarten Leberzellbalken entweder, oder es bleibt zwischen beiden ein ziemlich breiter Zwischenraum, in dem sich ab und zu rothe Blutkörperchen finden. Manchmal bemerkt man im Centrum solcher Heerde eine Riesenzelle in Form eines wenig scharf begrenzten, feinkörnigen Protoplasmaklumpens mit peripherisch angeordneten Kernen. An vereinzelter Stellen liegt eine derartige Riesenzelle völlig frei in einer Capillare, von den angrenzenden Leberzellen durch einen deutlichen Zwischenraum geschieden.

Die benachbarten Leberzellen sind, besonders durch die grösseren Heerde, meist deutlich comprimirt und zeigen nicht selten Mitosen, doch nicht häufiger als in weiterer Entfernung von den intracapillären Zellhaufen. Ebenso sind Mitosen der Capillarendothelien diffus über das ganze Lebergewebe verbreitet.

Die Heerde nehmen an Grösse allmählich zu und lassen neben den mehrkernigen später auch einkernige Leukocyten erkennen. Mitosen in ihnen sind immer ziemlich spärlich und vorwiegend auf die Randpartien beschränkt, sie gehören nicht selten mit Sicherheit den angrenzenden Capillarendothelien an.

In diesen Heerden haben wir es mit den ersten Anfängen der ächten Miliartuberkel zu thun.

Dafür spricht zunächst die Zeit, die seit der Impfung verstrichen ist. Nach den Untersuchungen von Cohnheim und Salomonsen, sowie besonders von Baumgarten beträgt die Incubationszeit ungefähr 7 Tage; Baumgarten beobachtete am 6. Tage die allerersten Anfänge der Iristuberculose, am 9. Tage etwa waren kleine Tuberkel vorhanden.

Weitere Beweise dafür, dass wir in jenen Heerden beginnende Miliartuberkel vor uns haben, sind ihre Gefässlosigkeit, sowie die Anwesenheit von Riesenzellen und von Tuberkelbacillen in ihnen.

Ueber den Ort, wo die jungen Tuberkel entstehen, kann ein Zweifel nicht obwalten. Es sind die Capillaren, wie es auch von Schüppel^{55, 57}, Baumgarten⁹, Yersin⁷¹, Gilbert und Gironde²⁶ bereits beschrieben worden ist. Merkwürdiger Weise hat Klebs³² die Tuberkel immer nur im interacinösen Gewebe, nie innerhalb der Acini selbst gesehen.

Schwieriger ist zu entscheiden, welche Gewebsbestand-

theile der Leber das Material zum Aufbau der Tuberkel liefern.

Wie bereits am Eingange kurz erwähnt wurde, ist eine Anzahl der Autoren davon überzeugt, dass der Tuberkel aus Leukocyten entsteht. Hauptvertreter dieser Ansicht sind — nachdem Ziegler⁷³ und Thoma⁶² ihre früheren Anschauungen ganz wesentlich modificirt haben — Metschnikoff und seine Anhänger.

Metschnikoff^{44, 45} lässt den Tuberkel ausschliesslich aus den Makrophagen des Blutgefässsystems sich entwickeln und versteht dabei unter Makrophagen amöboide Endothelzellen und uninucleäre Blutleukocyten. Eine directe Betheiligung der Endothelien durch Wucherung weist er dabei von der Hand; erst nachdem sie amöboid geworden und in Wanderzellen sich umgewandelt haben, sollen sie im Stande sein, zu Epithelioidzellen sich umzubilden.

Noch extremer sind Metschnikoff's Schüler. So stellt Stschastny^{59, 60} ausdrücklich fest, dass die bacillenhaltigen Leukocyten auf verschiedene Weise in bacillenhaltige, epithelioiden Zellen sich umwandeln und dass amöboid gewordene Bindegewebs- und Endothelzellen nur secundär am Aufbau und der Abgrenzung des Tuberkels sich betheiligen. Gilbert und Girode²⁶ nehmen dasselbe an und Borrel^{14, 15} schliesst eine Betheiligung der fixen Zellen an der Tuberkelbildung überhaupt aus. Er verkündet das Resultat seiner Untersuchungen mit dem Satze: „La cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique“.

Metschnikoff und seine Anhänger fassen ganz wesentlich darauf, dass es zwischen einkernigen Leukocyten und epithelioiden Zellen zahlreiche Uebergangsformen gebe, eine Thatsache, die von Thoma⁶² bestritten wird.

Auf der anderen Seite müssen jedoch die Arbeiten J. Arnold's^{5, 6} sehr in Betracht gezogen werden, in denen ausgesprochen wird, dass hämatogene und histiogene Wanderzellen nicht immer von einander zu unterscheiden sind.

Obwohl ich mich, wie schon erwähnt, hierin J. Arnold völlig anschliesse, kann ich doch nicht annehmen, dass diejenigen Tuberkel, wie sie in den Lebercapillaren auftreten, ihren Ursprung lediglich einer Ansammlung von Leukocyten und amöboid ge-

wordenen Endothelien verdanken, da in diesen beginnenden Tuberkeln öfters Mitosen beobachtet wurden.

Metschnikoff^{44, 45} hält nun die Anzahl der Epithelioidmitosen für zu gering, als dass dadurch die Tuberkelbildung erklärt würde; sie sei das Resultat einer Zellanhäufung, nicht Zellvermehrung.

Dem gegenüber ist jedoch geltend zu machen, dass, wie Thoma⁶² ausführt, auch relativ spärliche, in Schnitten nachweisbare Mitosen ausreichen, um die Entstehung eines Granulationsgewebes durch Wucherung der Endothel- und Bindegewebszellen zu erklären. Zu beachten ist auch, dass nach Hansemann²⁷ aus der Zahl der beobachteten Mitosen nicht ohne Weiteres auf die Zahl der neugebildeten Zellen in der Zeiteinheit geschlossen werden kann, sondern dass dabei noch die uncontrolirbare Zeit der Ruhepause zu berücksichtigen ist. Spärliche Mitosen in Schnittpräparaten schliessen daher eine lebhafte mitotische Proliferation der betreffenden Gewebelemente nicht aus.

Borrel¹⁴ hat bei experimenteller Lungentuberculose an den Epithelioidzellen überhaupt keine Mitosen gesehen und führt die spärlichen, die er im Tuberkel und dem angrenzenden interstitiellen Gewebe beobachtete, auf Leukocyten zurück. Auch Stschastny^{59, 60} beobachtete an den emigrierten bacillenhaltigen Leukocyten Mitosen.

Es ist nun allerdings bekannt, dass an Leukocyten mitotische Kerntheilungen vorkommen. Auch J. Arnold⁶ nimmt an, dass bei der Fremdkörperembolie die einkernigen Leukocyten in dieser Weise proliferiren.

Trotzdem bin ich der Ansicht, dass die Kerntheilungsfiguren, die in den jungen Miliartuberkeln sich finden, auf Proliferation der Capillarendothelien, bezw. der spärlichen Bindegewebszellen des Leberparenchyms zu beziehen sind. Denn es gelang mir, sowohl wenn der intracapilläre Heerd erst aus wenigen Zellen zusammengesetzt war, als auch, wenn er bereits grössere Dimensionen angenommen hatte, Mitosen aufzufinden, die zweifellos den Capillarendothelien angehörten, während die vorhandenen einkernigen Leukocyten, soweit sie als solche sich erkennen liessen, frei davon waren.

Auch waren die Kerntheilungsfiguren gar nicht so spärlich

vertreten, sondern in einer Anzahl, die nach Thoma völlig genügt, um in kurzer Zeit die jungen Tuberkel durch Zellproliferation entstehen zu lassen.

Durch diese Thatsachen wird die Metschnikoff'sche Theorie von der Entstehung des Tuberkels lediglich durch Zellagglomeration vollständig hinfällig, selbst wenn man annehmen wollte, dass die in den kleinen Tuberkeln enthaltenen einkernigen Leukocyten, wie bei der Thrombusorganisation, sich mitotisch theilen (J. Arnold).

Ebenso ist Borrel's Aufstellung zurückzuweisen. Denn wenn er schreibt, dass er nie Mitosen an Epithelioidzellen gesehen habe, so befindet er sich einfach im Irrthum. Bei der Untersuchung von Tuberkeln des Meerschweinchens kann gar kein Zweifel über die karyokinetische Vermehrung der grossen Zellen aufkommen; allerdings sind die Kernfiguren beim Kaninchen nicht immer so zahlreich und besonders nicht so gross und nicht so leicht zu sehen, wie beim Meerschweinchen.

Berücksichtigen wir nun noch die Untersuchungen F. Marchand's⁴² über den Aufbau des Granulationsgewebes, so können wir mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass der Tuberkel nicht eine einfache Anhäufung von Wanderzellen ist. Wir können das mit um so grösserer Sicherheit aussprechen, da eine grosse Anzahl hervorragender Forscher derselben Ansicht ist und zwar alle die, welche den Tuberkel für einen Abkömmling sämtlicher fixer Gewebelemente halten.

Es entsteht nun die Frage, ob wirklich sämtliche fixen Zellen eines Organs an der Tuberkelbildung theilhaftig sind.

Dass die Bindegewebszellen und Gefässendothelien Material zum Aufbau des Tuberkelknötchens liefern, ist soeben ausgesprochen worden: zweifellose Karyokinesen an den Endothelien der Lebercapillaren und den Bindegewebszellen bestätigen das unabweisbar.

Dasselbe haben schon ältere Autoren angenommen, die das wichtige Kriterium für Zellproliferation: die Karyokinese noch nicht kannten (E. Wagner⁶⁶, Virchow⁶⁵), und in neuerer Zeit Pastor (Ref. bei Kostenitsch und Wolkow³⁵) für die Lebertuberkel bei Hunden und Kaninchen.

Ein grosser Theil der Forscher jedoch vertritt den Standpunkt, dass ausser dem Gefässbindegewebsapparat auch die epithelialen Bestandtheile der verschiedenen Organe in Tuberkelzellen sich umwandeln können.

Eine der ersten diesbezüglichen Bemerkungen findet sich wohl bei E. Wagner ⁶⁶, der sich dahin äussert, dass der Miliartuberkel vorwiegend von den Kernen der Leberzellschläuche beginnt und dass auch die vom Bindegewebe ausgehende tuberculöse Wucherung bald auf die Leberzellschläuche übergreift. Auch Hering ²⁹, der die Tuberkelzellen im Allgemeinen als Abkömmlinge der Endothelien der Saftkanälchen betrachtet, hat Uebergänge von normalen Leberzellen in die kleineren Zellen der Neubildung gesehen. Ebenso bezeichnet Lübmow ⁴¹ den Tuberkel als die Summe der Erkrankungen der epithelialen Apparate und des einbettenden Bindegewebes; er sei ein mehrfach zusammengesetztes Gebilde und nicht etwa nur auf Produkte innerhalb von Kanälen, z. B. Lymphgefässen, zu beschränken.

In neuerer Zeit sind J. Arnold und ganz besonders Baumgarten für diese Anschauung eingetreten.

J. Arnold ^{1, 2, 4} sah Betheiligung der Harnkanälchen, der Alveolarepithelien und der Gallengänge an der Tuberkelbildung in den bezüglichen Organen. Beweisend ist für ihn dabei, dass Karyokinesen an jenen epithelialen Elementen gefunden wurden.

Besonders wichtig, weil systematisch durchgeführt, sind die Untersuchungen Baumgarten's ^{9, 10}, der für die experimentelle Tuberculose sämtlicher Organe den Satz aufstellt, dass auch die Epithelien Tuberkelzellen produciren. Auch er stützt sich dabei auf die Anwesenheit von Karyokinesen. Allerdings sollen — speciell in der Leber — die Endothelien nicht selten allein zur Bildung von Epithelioidzellnestern beitragen, ebenso wie mitunter allein die Leberzellen.

Baumgarten ^{9 S. 121} geht sogar so weit, diesen Entstehungsmodus der zelligen Elemente auch auf die chronisch-entzündlichen Neoplasien überhaupt zu übertragen.

Den Anschauungen Baumgarten's schliessen sich im Wesentlichen an Cornil ¹⁹ (und bei Pilliet), Brissaud und Toupet ¹⁶, Pilliet ⁵⁰, Kostenitsch und Wolkow ³⁵, Straus ⁵⁸ und Klebs ³².

Da die vorliegende Arbeit ausschliesslich mit der Entstehung des Lebertuberkels sich beschäftigt, so soll im Folgenden auch nur diese berücksichtigt werden.

Um die Betheiligung der epithelialen Leberelemente an der Tuberkelbildung annehmen zu können, muss man zunächst nachweisen, dass Leberzellen in Tuberkelzellen sich umwandeln. Die eine Möglichkeit, diesen Nachweis zu erbringen, besteht darin, dass man Uebergangsformen zwischen beiden Zellarten findet.

Zellige Uebergangsformen nennen wir, genau genommen, solche Elemente, von denen wir nicht sicher wissen, zu welcher von zwei Zellarten wir sie rechnen sollen. An der Grenze von Leber- und Granulationsgewebe, bzw. Tuberkeln werden sich nun häufig Zellen finden, die, obwohl den Leberepithelien zugehörig, lediglich durch degenerative Vorgänge in Folge von Druck oder mangelhafter Ernährung aus anderen Ursachen mehr oder weniger von ihren charakteristischen Eigenschaften eingebüsst haben und nun Uebergangsformen zwischen Leber- und epithelioiden Elementen vortäuschen können.

Daher scheint es gewagt, den Beweis für eine Umwandlung der Leberzellen in epithelioiden lediglich in der Anwesenheit solcher gewissermaassen amphiboler Elemente zu suchen, über deren Natur nichts Sicheres bekannt ist.

Ich möchte aus diesem Grunde die Behauptung Hering's, dass die Tuberkelzellen aus den Leberzellen sich entwickeln, als nicht hinreichend fundirt zurückweisen.

Viel wichtiger für die Beurtheilung der Abstammung der epithelioiden Zellen wird es natürlich sein, wenn sich an typischen Exemplaren derselben gewisse charakteristische Merkmale der Leberzellen finden. Da die Kerne in diesem Falle zur Unterscheidung der Zellarten nicht genügen, so wird man auf das Protoplasma zu achten haben und besonders darauf, ob es Glykogen oder Gallenpigment, eventuell Fetttropfen enthält.

Straus ist der einzige, der Glykogenkörner in Tuberkelzellen gefunden hat und aus diesem Umstand — neben der Anwesenheit von Uebergangsformen — auf ihre Herkunft von den Leberzellen geschlossen hat.

Mir ist es trotz mehrfacher sorgfältiger Prüfung nach ver-

schiedenen Methoden, auch nach der von Lubarsch ⁴⁰ angegebenen nicht gelungen, Glykogen in den Zellen der jungen Miliartuberkel nachzuweisen. Eben so wenig konnte ich, wie auch Baumgarten, Gallenpigment in ihnen entdecken.

Merkwürdiger Weise berührt Baumgarten ⁹ diesen wichtigen Punkt bloß ganz kurz; er sagt uns nur, dass die Descendenten der Leberzellen sich durch ihre cubische Gestalt und das grobkörnige Protoplasma von den mehr länglichen, mit feinkörnigem Protoplasmaleib versehenen Tochterelementen der Capillarswandzellen unterscheiden. Dass der Mangel von Gallenpigment in der Brut der Leberzellen eine höchst auffällige Erscheinung ist, hebt er keineswegs hervor, sondern bemerkt es nur nebenbei.

Ich habe nun ebenfalls auf diese Verhältnisse geachtet und gefunden, dass Gallenpigment sich allerdings innerhalb der Tuberkel findet, aber stets in den Leberzellen (wie auch E. Wagner ⁶⁶ beschrieben hat), nie in epithelioiden Zellen oder zwischen solchen.

Abgesehen von diesen Substanzen besitzen die Leberzellen noch eine andere, recht charakteristische Eigenthümlichkeit, die ich aber nirgends besonders erwähnt finde: das ist ihr Verhalten gegen das Eosin. An geeignet mit Eosin behandelten Präparaten erscheinen die rothen Blutkörperchen orangeroth, die Leberzellen dagegen mehr rosa, das Protoplasma aller übrigen Zellen jedoch mehr oder weniger farblos.

Bei Anwendung dieser Färbemethode lässt sich constatiren, dass die Leberzellen sich fast überall sehr scharf durch ihre Protoplasmafärbung von den Zellen des periportal Granulationsgewebes und der intracapillären Tuberkel abheben.

Wenn nun aber Zellen der Lebertuberkel ausser der cubischen Form und dem grobkörnigen Protoplasma keine einzige von den charakteristischen Eigenthümlichkeiten der Leberzellen besitzen, so kann ich es nicht für gerechtfertigt halten, sie als Abkömmlinge derselben zu betrachten.

Das wichtigste Argument für eine Betheiligung der Leberzellen an der Tuberkelbildung sind die Karyokinesen.

Es liegt mir fern, zu bestreiten, dass die Leberzellen in der Umgebung tuberculöser Herde Mitosen zeigen. Ich habe sie beim Meerschweinchen ebenfalls beobachtet, allerdings lange nicht

in der grossen Zahl, wie man nach den Abbildungen von Baumgarten vermuthen könnte. Proliferation von Leberzellen findet also zweifellos statt.

Es genügt jedoch nach Hansemann²⁷ der einfache Nachweis von Mitosen nicht, um zu zeigen, welches Gewebe zur Entstehung einer einheitlichen Zellneubildung beiträgt. Denn es sei ein allgemein gültiges Gesetz, dass Proliferationsreize sich niemals auf ein bestimmtes Gewebe beschränken, sondern sich stets, unbekümmert um die verschiedenen Gewebsarten, über ein gewisses Raumgebiet ausdehnen.

Der Effekt der Proliferation der Leberzellen bei der Lebertuberculose würde nach Hansemann eine Neubildung von Lebergewebe sein. Das ist auch die Ansicht Metschnikoff's, und ich muss mich diesen Anschauungen anschliessen.

Denn ich fand bei den tuberculös inficirten Thieren die Karyokinesen diffus über das Lebergewebe verbreitet, auch in völlig intacten Bezirken und schon in den ersten Tagen nach der Impfung. In der Nachbarschaft des periportal Granulationsgewebes waren die Leberzellmitosen nur in ganz vereinzelt Fällen etwas reichlicher vorhanden, während die den intracapillären jungen Tuberkeln anliegenden Leberzellbalken nur ab und zu Kernteilungsfiguren erkennen liessen.

Der ganze Vorgang macht dementsprechend viel mehr den Eindruck eines regenerativen Prozesses, wie er ja auch bei anderen entzündlichen Affectionen der Leber nicht selten vorkommt.

Dafür, dass die Proliferation der Leberzellen nichts Specificsches ist, spricht ferner der Umstand, dass auch bei zwei mit Gries behandelten Thieren, einem Kaninchen, das 4, und einem Meerschweinchen, das 11 Tage nach der Operation getödtet wurde, Leberzellmitosen über das ganze Organ verbreitet nachweisbar waren. Es handelte sich um zwei ausgewachsene Thiere, bei denen (Baumgarten) Kernteilungsfiguren an den Leberzellen unter normalen Verhältnissen etwas sehr seltenes sind.

Von Gilbert und Girode²⁶ wird beschrieben, dass das Protoplasma der in die Tuberkel einbezogenen Leberzellen allmählich schwinde und dass nur der Kern übrig bleibe, dessen weitere Schicksale unbekannt wären.

Pilliet ⁵⁰ bemerkt, dass die Leberzellen in der Umgebung von Tuberkeln atrophiren oder sich in Gallengänge umwandeln, die ebenfalls der Atrophie verfallen. Auch ich habe bisweilen constatiren können, dass innerhalb mancher Leberzellbalken am Rande tuberculöser Heerde die Kerne stark vermehrt und reihenförmig angeordnet waren. Vom Protoplasma war dann gewöhnlich nichts mehr zu erkennen. Eine Umwandlung der Leberzellen in Gallengänge jedoch, wie Pilliet will, habe ich an diesen Stellen nicht beobachtet, eben so wenig wie eine solche in epithelioiden Zellen. Ich halte vielmehr auch diese Kernwucherung in den Leberzellen für den Ausdruck einer Regeneration, wie sie ein Analogon hat in der bisweilen enormen Vermehrung der Sarcolemmkkerne in der Nachbarschaft von Muskelwunden.

Gegen eine active Betheiligung der Leberepithelien am Aufbau des Tuberkelgewebes spricht ferner der Umstand, dass es mir in Kaninchenlebern nicht geglückt ist, Leberzellmitosen aufzufinden. Darauf möchte ich aber, wenn ich mich dabei auch in Uebereinstimmung mit Yersin ⁷¹ und Gilbert und Girode ²⁶ befinde, kein allzu grosses Gewicht legen, da die Mitosen beim Kaninchen klein und überhaupt spärlich sind. Baumgarten hat sie allerdings auch bei diesen Thieren stets in grosser Zahl beobachtet, doch ist das vielleicht, wie Heydemann ²⁸ annimmt, darauf zurückzuführen, dass Baumgarten als Impfstoff tuberculöse Organtheile und nicht Reinculturen benutzte.

Eine andere Erklärung für die geringe Zahl der Mitosen beim Kaninchen geben Kostenitsch und Wolkow ³⁵, sowie Falk ²⁴, die annehmen, dass bei diesem Thiere vielleicht die directe Zelltheilung über die mitotische überwiege.

Das Hauptargument gegen die Production von epithelioiden Zellen seitens der Leberzellen liegt aber darin, dass, wenigstens was meine Beobachtungen betrifft, bei Meerschweinchen wie bei Kaninchen die Leberzellen in der Nachbarschaft der tuberculösen Heerde ganz vorwiegend die Zeichen der Atrophie durch Compression darboten. Diese Veränderung war so häufig und besonders fast regelmässig in der Umgebung intracapillärer Heerde zu beobachten, dass es höchst gezwungen wäre, wenn man versuchen wollte, die proliferativen Vorgänge in den Vordergrund zu drängen.

Die Leberzellbalken waren nicht selten hochgradig verdünnt und concentrisch in zwei oder mehreren Lagen um den tuberculösen Heerd angeordnet, die einzelnen Zellen in die Länge gezogen, ihr Kern oft geschrumpft und dunkel mit Hämatoxylin, ihr Protoplasma dunkel mit Eosin gefärbt. Dabei war das Leberparenchym gewöhnlich scharf gegen die neuentstandenen Heerde abgegrenzt.

E. Wagner⁶⁶ hat in der menschlichen Leber nichts von solchen Compressionerscheinungen gesehen, wohl aber Baumgarten⁹, Yersin⁷¹, Pilliet⁵⁰, Gilbert und Girode²⁶, Cornil und Babes¹⁸ bei der experimentellen Tuberculose.

Baumgarten führt die eigenthümliche Erscheinung auf die zeitweilige Prävalenz der Endothelwucherung zurück, die allmählich auch auf die Leberzellen übergreift. Im Gegensatz hierzu gebe es aber auch junge Tuberkel, die lediglich durch Proliferation der Leberzellen entstünden. Davon habe ich mich bei meinen Experimenten nie überzeugen können.

Abgesehen von diesen, auf objectiven Befunden fussenden Gründen ist es noch eine mehr theoretische Erwägung, die mich zwingt, eine active Betheiligung epithelialer Elemente ganz im Allgemeinen am Aufbau des Tuberkels zu bezweifeln.

Es ist besonders durch die Arbeiten von Prudden⁵¹ bekannt, dass die durch abgetödtete Tuberkelbacillen hervorgerufenen Organerkrankungen — wie ich mich durch eigene Versuche überzeugen konnte — in ihren ersten Stadien nicht von den durch virulente Bacillen erzeugten sich unterscheiden. Ganz besonders gilt das auch von den Leberaffectionen. Auch hier finden sich an den Leberzellen, sowohl diffus verbreitet, als in nächster Nachbarschaft der neu entstandenen Heerde Mitosen.

Nach Prudden vernarben diese durch todtet Tuberkelbacillen erzeugten Tuberkel allmählich.

Wir wissen ferner, dass die Tuberculose beim Menschen und beim Rind, vielleicht auch beim Kaninchen oft einen sehr chronischen Verlauf nimmt, während dessen ganz ausgedehnte fibröse Umwandlungen der Tuberkel vorkommen.

Stammte nun wirklich ein Theil der Elemente jener durch todtet Tuberkelbacillen hervorgerufenen Heerde, sowie der durch virulente verursachten Knötchen von Epithelien ab, so würde die

Frage entstehen, ob auch diese in spindelförmige Bindegewebszellen sich umwandeln.

Das ist nicht wahrscheinlich. Es spricht vielmehr die fibröse Metamorphose aller dieser Heerde dafür, dass die Tuberkel-elemente ausschliesslich vom Bindegewebe und den Endothelien abstammen. Die narbige Umwandlung eines aus diesen beiden Zellarten hervorgegangenen Gewebes hat ja nichts Befremdliches, während es ausserordentlich unwahrscheinlich ist, wie auch Hansemann²⁷ hervorhebt, dass die Abkömmlinge von Epithelien zu Bindegewebszellen werden.

Aus all' diesen Gründen ist es nicht wahrscheinlich, dass die Leberzellen am Aufbau des Tuberkels activen Antheil nehmen und durch Proliferation Zellen liefern, die den aus Endothelien und Bindegewebszellen entstandenen Tuberkel-elementen gleichwerthig sind.

Dass neben diesen proliferativen Vorgängen auch exsudative eine Rolle spielen, ist in neuester Zeit von Falk²² hervorgehoben worden, der in den Tuberkeln Fibrin nachweisen konnte. Fibrin war in den hier verwertheten Fällen von experimenteller Lebertuberculose nur in dem periportal Granulationsgewebe, nicht in den intracapillär entstandenen Miliartuberkeln zu finden. Trotzdem muss auch bei diesen der Exsudation ein gewisser Antheil zugeschrieben werden, da stets Leukocyten vorhanden waren. Die durch Proliferation entstandenen Tuberkel-elemente bilden demnach gewissermaassen ein dauerhafteres Gerüst, in dessen Lücken die vom Rande eingedrungenen Leukocyten sich ablagern.

Es wurde weiter oben bei Besprechung der Gefässlosigkeit gewisser Theile des periportal Granulationsgewebes angenommen, dass die Proliferation der Endothelien unter Umständen nur zur Bildung von Epithelioidzellen führt. Dieser Satz hat auch für die intracapillären jungen Tuberkel Geltung.

Unter dem Einfluss der vorhandenen Tuberkelbacillen kommt es zwar zu einer Wucherung der Endothelien der Lebercapillaren, doch ist das Produkt dieser Wucherung, an der sich auch die spärlichen Bindegewebszellen betheiligen, kein gefässhaltiges Granu-

lationsgewebe, sondern ein von vornherein gefässloser Tuberkel.

Dass die Tuberkelbacillen es sind, welche die Gefässbildung verhindern, geht besonders daraus hervor, dass, wie schon am Anfang bemerkt worden ist, die bacillenhaltigen Pfortaderpfröpfe nicht vascularisirt werden.

Vergleichen wir nun die bisher geschilderten Befunde mit dem Verhalten der Leber nach subcutaner oder intravenöser Verimpfung von Tuberkelbacillen, so müssen wir feststellen, dass wesentliche Unterschiede nicht bestehen. Für die durch die gewöhnlichen Arten der Impfung hervorgerufene Lebertuberculose muss jedoch bemerkt werden, dass Lebernekrosen wohl nur selten vorkommen und dass das Granulationsgewebe in den Glisson'schen Kapseln weniger diffus, sondern mehr heerdförmig, oft in Form ächter Miliartuberkel auftritt.

Es erübrigt noch, auf eine Reihe von speciellen Hypothesen über die Histogenese des Miliartuberkels einzugehen.

Martin⁴³ nimmt an, dass in fast allen Fällen die tuberculöse Granulation mit der Entzündung einer Capillare oder Arterie beginne, und er beschreibt den Vorgang in der Lunge dabei so, dass in einer bestimmten Zeit die Gefässlumina von einem dichten Ring neugebildeter Zellen umgeben werden, die theilweise die Gefässwand infiltriren.

Allem Anschein nach schildert Martin für die Lunge ähnliche Prozesse, wie sie im Vorliegenden für die Leber bei der Entstehung intracapillärer Heerde beschrieben worden sind. Martin hat übrigens auch durch Injection verschiedenartiger Fremdkörperaufschwemmungen (Crotonöl, Lycopodiumpulver, Kantharidenpulver) in die Blutbahn solche Endovascularitiden hervorgerufen, deren Folgen von denen der tuberculösen Endovascularitis sich nur graduell unterscheiden sollen.

Jedenfalls ist in der Arbeit Martin's beachtenswerth, dass der Hauptwerth auf gewisse Alterationen der Gefässendothelien gelegt wird, eine Anschauung, die auch Birch-Hirschfeld⁴⁴ vertritt. Birch-Hirschfeld nimmt an, dass durch das tuberculöse Gift ein Theil der Gefässwand zerstört wird, während an anderen Stellen die Gefässwandzellen in Wucherung gerathen. Diese Schädigung der Gefässe, die auch Neelsen⁴⁵ als die erste

Ursache der Infectionsgeschwülste ansieht, besteht wahrscheinlich nicht in einer totalen Vernichtung der Wandelemente, sondern darin, dass durch das Eindringen von Tuberkelbacillen in die Endothelien diese zur gewissermaassen atypischen Proliferation angeregt werden, deren Effekt nicht Capillaren, sondern epitheloide Zellen sind. An anderen Endothelien wieder offenbart sich die Schädigung dadurch, dass sie unter einander verschmelzen und dann erst in Wucherung gerathen.

Auch Cornil (bei Yersin⁷¹) sah in der Leber (neben der Bildung bacillenhaltiger Thromben) eine Entzündung der Gefässendothelien.

Yersin⁷¹ glaubt, dass die in die Lebercapillaren gelangten Tuberkelbacillen dort ein kleines Fibringerinnsel hervorrufen, in dem sie sich vermehren. Nach einigen Tagen, wenn die Bacillen sämmtlich von Leukocyten aufgenommen sind, beginnen die Endothelien zu wuchern und gleichzeitig umgeben sich die bacillenhaltigen Leukocyten mit einem Fibrinmantel, der sich allmählich fester um sie schliesst und ihnen endlich das Aussehen epithelioider Zellen verleiht.

So sorgfältig die Untersuchungen Yersin's auch sein mögen, sie sind nicht einwandfrei. Zunächst muss zurückgewiesen werden, dass durch die Bacillen stets ein Fibringerinnsel in den Capillaren hervorgerufen wird. Dieser Entstehungsmodus ist — wie dann gezeigt werden soll — wohl für eine gewisse Zahl von Miliartuberkeln wahrscheinlich, doch nicht für alle.

Ferner muss besonders die Bildung der epithelioiden Zellen, wie sie Yersin aufstellt, in Frage gezogen werden. Dass bei den intracapillären Lebertuberkeln geronnene Blutbestandtheile mit betheiligt sind, ist nicht zu bezweifeln. Ich möchte jedoch dem Fibrin oder überhaupt den Gerinnungsprodukten weniger eine Beziehung zu den epithelioiden Zellen, als vielmehr zu einem anderen Bestandtheile des Tuberkels zuweisen. Die Umwandlung der Leukocyten in Epithelioidzellen habe ich schon weiter oben als unwahrscheinlich hingestellt und kann daher auf das bereits Gesagte verweisen.

Schüppel⁵⁵ hat ebenfalls den intracapillären Ursprung des Lebertuberkels beobachtet und leitet seine zelligen Bestandtheile von Leukocyten ab. Die Schüppel'schen Untersuchungen ge-

winnen nun ganz besonderes Interesse, da sie uns zeigen, dass der Tuberkel unter Umständen mit dem Auftreten einer Riesenzelle beginnt⁵⁷.

Schüppel hat diesen Bildungsmodus zwar nur für die Lymphdrüsentuberkel nachgewiesen, doch ist seine Entdeckung später auch für die Tuberkel in anderen Organen bestätigt worden. So fanden Birch-Hirschfeld¹² für die Tuberkel in der Pleura und Lunge, Schmaus und Uschinsky⁵⁸ für einen Theil der Lebertuberkel des Kaninchens denselben Beginn.

Es ist schon erwähnt worden, dass bei den in die Mesenterialvenen mit Tuberkelbacillen geimpften Meerschweinchen die intracapillären Heerde sich ab und zu in Form einer Riesenzelle mit peripherisch angeordneten Kernen präsentirten. Viel zahlreicher fanden sich solche initiale Riesenzellen in den Lebercapillaren eines in die Mesenterialvenen geimpften Kaninchens, das 15 Tage nach der Infection getödtet wurde.

Man konnte bei diesem Thiere in den Lebercapillaren nicht selten hyaline Pfröpfe nachweisen, deren Oberfläche die benachbarten, von den Leberzellbalken losgelösten Endothelien fest anhafteten, während in die peripherischen Theile der hyalinen Masse Leukocytenkerne eingebettet waren. In anderen Lebercapillaren lagen Pfröpfe von feingranulirter Beschaffenheit, die ab und zu eine centrale, mit hyalinen Massen erfüllte Oeffnung zeigten und deren Oberfläche die nachbarlichen Endothelien, sowie kleinere, dunkel gefärbte Leukocytenkerne anhafteten. Immer riefen diese Gebilde den Eindruck echter Riesenzellen hervor.

Die grösseren intracapillären Heerde verhielten sich im Wesentlichen wie bei den Meerschweinchen, nur dass öfter Riesenzellen in ihnen enthalten waren.

Besonders reichlich und in allen möglichen Stadien waren die intracapillären Riesenzellen in den Lebern zweier Kaninchen vertreten, deren einem eine Tuberkelbacillenaufschwemmung, deren anderem eine Suspension von Tuberkelbacillen mit fein vertheiltem, sterilisirtem, tuberculösem Käse in die Ohrvene eingespritzt worden war. Beide Thiere wurden 18 Tage nach der Impfung getödtet und boten den gleichen Befund.

Diffus über die Leber verbreitet waren zahlreiche Heerde erkennbar, die stets intracapillär gelegen waren und theils mit dem mässig gewucherten periportal Gewebe durch dickere oder dünnere Zellstränge zusammenhängen, theils jedoch, wie Serienschnitte ergaben, völlig frei mitten in der Substanz der Acini sich fanden.

Die kleinsten dieser Heerde bestanden aus einer Riesenzelle, die häufig zusammengesetzt war aus einer centralen, feinkörnigen Masse, mit der, oft

deutlich abgrenzbar, einkernige Leukocyten und Capillarendothelien oberflächlich verklebt waren.

Die Riesenzellen lagen stets, die Leberzellen aus einander drängend, als kuglige Ballen in den Capillaren, enthielten manchmal spärliche oder reichlichere rothe Blutkörperchen und liessen ab und zu im Centrum die Andeutung eines Lumens erkennen. Einmal mündete eine Capillare direct in das Innere einer Riesenzelle.

Auch in einem grösseren Pfortaderaste wurde eine gigantische Riesenzelle entdeckt und durch eine ganze Serie von Schnitten verfolgt. Der Aussenfläche dieser grossen Riesenzelle hafteten protoplasmareiche Zellen an.

Dort, wo Riesenzellen in den Capillaren lagen, war zwischen ihnen und den Leberzellen meist ein Spaltraum vorhanden, und es fehlten die die Leberzellbalken bekleidenden Endothelien.

Die *den Riesenzellen oberflächlich anhaftenden Elemente waren öfters in Folge einer mosaikartigen Zeichnung noch deutlich von einander zu unterscheiden und zeigten spärliche Mitosen.

Die grösseren intracapillären Heerde entsprechen in ihrer Zusammensetzung wieder mehr den bei den Meerschweinchen beschriebenen. Die Leberzellen in ihrer Nachbarschaft waren fast stets abgeplattet, atrophisch, und zeigten nie Karyokinesen.

Merkwürdiger Weise erwähnt Baumgarten nichts von den initialen Riesenzellen bei der Lebertuberkelbildung; er weist sogar — wie J. Arnold³ — die analoge Behauptung Schüppel's⁵⁷ betreffs der Lymphdrüsentuberkel zurück, indem er als erste pathologische Elemente die Epithelioidzellen bezeichnet, aus denen später erst die Riesenzelle entstehen soll.

Ich kann mich dieser Aufstellung Baumgarten's bezüglich der Lebertuberculose nicht anschliessen. Denn dass die Lebertuberkel häufig mit dem Auftreten einer Riesenzelle beginnen, daran ist im Hinblick auf meine Präparate gar nicht zu zweifeln.

Bevor ich darauf eingehe, die Entstehungsweise der intracapillären Riesenzellen zu besprechen, wird es nöthig sein, sich zu vergegenwärtigen, was bis jetzt über die Genese der tuberculösen Riesenzellen geschrieben worden ist.

Dass die grossen, mit mehreren Kernen versehenen, protoplasmaartigen Klumpen, die wir als Riesenzellen bezeichnen, nichts für die Tuberculose Specifisches sind, ist seit langem bekannt. Trotzdem werden sie immer noch als wichtiges diagnostisches Hülfsmittel benutzt, da sie in der Reichhaltigkeit und mit der eigenthümlichen Anordnung der Kerne in tuberculösen

Produkten weit häufiger sind, als in Granulationsgeweben anderer Aetiologie.

Die Zahl derjenigen Forscher, welche die Riesenzellen von Elementen epithelialer Natur ableiten, ist nur klein.

J. Arnold^{1, 2, 4} nimmt an, dass in den Nieren, in der Leber und in den Lungen die Riesenzellen durch Verschmelzung der Epithelien, bezw. der Harnkanälchen, der Gallengänge und Lungenalveolen entstehen können, ohne jedoch dabei die Bildung aus epithelioiden Zellen, sowie Blut- und Lymphgefäßen völlig auszuschliessen.

Dieser Annahme tritt Baumgarten⁹ bei Besprechung der Riesenzellen in den Lebertuberkeln theilweise entgegen und ich kann mich Baumgarten's Ausführungen bis zu einem gewissen Punkte anschliessen, dass nemlich die Gallengänge nicht unmittelbar durch Verklebung ihrer Epithelien in Riesenzellen sich umwandeln. Die Möglichkeit der Riesenzellbildung aus wuchernden Gallengangsepithelien kann ich jedoch für Meerschweinchen und Kaninchen nicht anerkennen, da in meinen Fällen die Proliferation dieser Epithelien zum Endresultat stets nur Gallengänge, nie Riesenzellen hatte.

Klebs³² leitet ebenfalls die Riesenzellen von den Gallengängen ab, indem er annimmt, dass Stücke der wuchernden Gallengänge von dem zunehmenden Tuberkelgewebe abgeschnürt werden. Auch von dieser Entstehungsart der Riesenzellen konnte ich mich an meinem Material nicht überzeugen.

Auf jeden Fall geht Klebs zu weit, wenn er schreibt, dass in der Leber gar keine anderen Riesenzellen vorhanden sind, als solche, deren Entstehung aus dem Gallengangsepithel vollkommen klar vorliegt.

In neuester Zeit hat sich auch Krückmann²⁶ für den epithelialen Ursprung der Riesenzellen ausgesprochen.

Ein Theil der Autoren, welche die epithelioiden Zellen des Tuberkels als Grundlage der Riesenzellen betrachten, ist der Meinung, dass die Confluenz jener Elemente die Riesenzelle bedinge. Zu diesen gehört Langhans²⁷, ferner J. Arnold³; Metschnikoff⁴⁴ hat wenigstens beim Kaninchen diesen Bildungsmodus beobachtet, ebenso Schmaus und Uschinsky⁵³, Stschastny⁵⁹ bei der Tonsillartuberculose des Menschen.

Langhans entscheidet sich auf Grund gewisser Lagerungsverhältnisse mehr für die Confluenztheorie, Arnold wegen öfters wahrnehmbarer mosaikartiger Zeichnung, sowie wegen verschiedenartiger Einschlüsse (Kohlepigment, rothe Blutkörperchen). Metschnikoff bringt für seine Annahme keine Beweise bei; er sagt nur, dass die amöboiden Makrophagen sich dicht an einander anlegen, so dass die Contouren kaum mehr zu errathen sind. Eben so wenig begründet Stschastny seine Hypothese ausreichend. Schmaus und Uschinsky stützen sich, wie Arnold, auf die öfters wahrgenommene mosaikartige Zeichnung der Riesenzellen.

Ein anderer Theil der Forscher dagegen führt die Entstehung der Riesenzellen auf Vermehrung der Kerne und des Protoplasmas einer einzigen epithelioiden Zelle zurück.

Diese Ansicht vertritt Koch³³, der zwischen epithelioiden und Riesenzellen die mannichfaltigsten Uebergangsformen sah, ferner Baumgarten⁹, der als Hauptbeweis anführt, dass durch die Confluenztheorie das Ausbleiben der Riesenzellbildung unter gewissen Verhältnissen nicht erklärt werde, während eine fortgesetzte Kern- ohne nachfolgende Protoplasmatheilung ihren Grund in einem unzureichenden formativen Reiz des infectiösen Materials habe.

Später¹⁰ hat Baumgarten die Weigert'sche Theorie acceptirt. Weigert⁶⁹ leitet die Riesenzellen von epithelioiden Zellen ab, deren Protoplasma in Folge des Eindringens von Tuberkelbacillen theilweise abgestorben sei. Diese partielle Zellnekrose verhindere im weiteren Verlaufe nicht die Kerntheilung, wohl aber die Abschnürung des Protoplasmas, das an dem starren, todtten Stück gewissermassen festgeklebt sei.

Metschnikoff⁴⁴ und mit ihm Stschastny⁵⁹ nehmen an, dass bei der Zieselmaus die Riesenzellen aus einzelnen Epithelioidzellen entstehen, indem ihre Kerne in eigenthümlicher Weise knospen oder auch auf mitotischem Wege sich theilen.

Straus⁵⁸ schliesst sich der Baumgarten'schen Anschauung über die Genese der Riesenzellen an, indem er ausdrücklich ihren Ursprung durch Confluenz von zelligen Bestandtheilen zurückweist.

Zahlreich sind die Forscher, die als Ort für die Riesenzell-

bildung präformirte, mit Endothelien ausgekleidete Kanäle betrachten.

Baumgarten⁷ glaubte früher, dass die Riesenzellen in lupösen Geweben wahrscheinlich Beziehungen zu proliferativen Vorgängen an den Gefäss- und Lymphgefässendothelien haben, und die in den Meningealtuberkeln vorkommenden Riesenzellen einer Verschmelzung gewucherter Gefässendothelien ihren Ursprung verdanken⁸. Dass Baumgarten diese Theorie später fallen gelassen hat, wurde weiter oben gezeigt.

Hering²⁹ hält die Riesenzellen des Tuberkels für Lymphgefässdurchschnitte; die feinkörnige Protoplasmamasse repräsentire die durch die Härtungsflüssigkeit geronnene Lymphe, die eingebetteten Kerne seien endotheliale, durch einen Wucherungsprozess veränderte Elemente.

Tizzoni und Gaule⁶³ acceptiren diese Ansicht Hering's wenigstens für einige von ihnen in tuberculösen Hoden gefundene Riesenzellen.

Der Hauptverfechter des endothelialen Ursprungs der Riesenzellen ist Schüppel. Er verlegt den Ort ihrer Entstehung vorwiegend in die Blutgefässe unter Bezugnahme auf seine und die von Klebs, Köster, Langhans erhobenen Befunde. Sie sollen dort durch Verschmelzung der Endothelien, vielleicht unter Betheiligung geronnener Eiweisskörper sich bilden. Später⁵⁶ ist Schüppel hiervon wieder zurückgekommen und betrachtet als Anfangsstadium der Riesenzellen sog. Protoblasten, körnige, kernlose Klumpen in den kleinen Venen, in denen durch eigenthümliche Differencirung des Protoplasmas allmählich die Kerne entstehen sollen.

Auch J. Arnold¹ und Stschastny⁶⁰ geben zu, dass Riesenzellen aus Endothelien herzugehen können, und Birch-Hirschfeld¹¹ hält es für möglich, dass die Riesenzellen aus verschmolzenen Gefäss- und Lymphgefässendothelien, deren Kerne eine unvollkommene Theilung (Fragmentirung) durchmachten, sich entwickeln. Krückmann³⁶ bezeichnet die Entstehung der Riesenzellen aus Endothelien sogar als sicher.

Klebs³⁰ (und mit ihm Köster³⁴ für die Riesenzellen in fungösen Geweben) nahm früher an, dass die Riesenzellen der Netztuberkel von vornherein im Lumen eines Lymphgefässes

sich entwickelt hätten, da sie nicht selten in der Verlängerung eines solchen gelegen waren. Auch in seinen späteren Arbeiten bleibt Klebs wenigstens theilweise hierbei stehen^{31, 32}, indem er die Riesenzellen der Leber- und Milztuberkel als Umwandlungsprodukte der Gefässendothelien bezeichnet. Von den Capillaren sollen durch die wuchernden Fibroblasten Stücke abgeschnürt werden, durch deren weitere Proliferation es zur Bildung klumpiger Massen kommt, die aus einer Verschmelzung der gewucherten Gefässzellen resultiren.

Aehnlich Brodowski¹⁷, der die Riesenzellen von einer anomalen produktiven Thätigkeit der Blutgefässe ableitet; der angioplastische Strang hypertrophire unter Vermehrung der Kerne und es komme so zur Bildung kugliger und cylindrischer Riesenzellen, die als gewissermaassen missbildete und weiterer Entwicklung nicht fähige Gefässkeime anzusehen seien.

Auch Ziegler⁷² hält die Riesenzellen für Gefässanlagen, sowohl die tuberculösen wie die nicht tuberculösen, und erklärt ihr Zustandekommen dadurch, dass einzelne Leukocyten — seltener fixe Gewebszellen — durch Aufnahme von Bildungsmaterial, d. h. benachbarten zelligen Elementen, allmählich an Grösse und Kernzahl zunehmen.

Cornil (bei Yersin⁷¹) glaubt ebenfalls an Beziehungen zwischen Gefässen und Riesenzellen, nur dass seiner Ansicht nach die Leukocyten, nicht die Gefässendothelien es sind, die mit intravasculären granulösen Pfröpfen verschmelzen und dann sich mitotisch theilen. Von Yersin selbst, sowie von Gilbert und Girode²⁶ wird ein Zusammenhang zwischen Gefässen und Riesenzellen nicht erwähnt. Yersin hält das kernfreie centrale Protoplasma der Riesenzellen für die durch Tuberkelbacillen zerstörten Phagocyten, um die sich secundär andere Leukocyten gruppiren. Gilbert und Girode lassen die Riesenzellen ganz einfach durch Verschmelzung von Wanderzellen entstehen.

Erwähnenswerth ist endlich eine von Kostenitsch und Wolkow³⁵ aufgestellte Hypothese. Die beiden Forscher nehmen an, dass das kernfreie Centrum der Riesenzellen kleinen plasmatischen Exsudaten entspreche, mit denen die benachbarten fixen und epithelioiden Zellen verschmelzen. Durch die eingeschlossenen Bacillen würden diese Zellen zur Poliferation angeregt,

die jedoch nicht zur Protoplasmatheilung führen könne. Die Form der Riesenzellen werde davon abhängen, ob jene plasmatischen Exsudate in präformirten runden Kanälen oder in unregelmässig gestalteten Bindegewebslücken sich finden.

Recapituliren wir im Geiste nochmals die verschiedenen Hypothesen, so müssen wir sagen, dass es kaum einen Organbestandtheil giebt, der nicht mit der Riesenzellbildung in Verbindung gebracht worden wäre. Daraus müssen wir entweder schliessen, dass die Entstehung der Riesenzellen noch völlig dunkel ist, oder dass sie in verschiedener Weise stattfindet.

Das letztere ist das Wahrscheinliche, und ich werde versuchen, das zu beweisen, einmal unter Verweisung auf die angeführte Literatur, dann aber unter Bezugnahme auf meine eigenen Versuchsergebnisse. Ich werde mich auch hierbei wesentlich auf die Vorgänge in der Leber beschränken müssen.

Der epitheliale Ursprung der Riesenzellen scheint der am wenigsten sichere zu sein, nichtsdestoweniger möchte ich ihn, besonders in Rücksicht auf die Untersuchungen J. Arnold's, nicht ausschliessen.

Viel einleuchtender sind die Hypothesen, die eine Betheiligung der epithelioiden Elemente — ganz gleichgültig, woher sie stammen — bei der Riesenzellbildung annehmen. Denn es ist ohne Weiteres klar, dass man für die Entstehung neuer Gebilde im Tuberkel in erster Linie die schon vorhandenen Zellen verantwortlich macht.

Ob dabei die Confluenz der Tuberkelzellen oder die Kernvermehrung einer solchen ohne Protoplasmatheilung das Wesentliche ist, wird sich schwer entscheiden lassen.

Das Vorkommen von Uebergangsformen zwischen epithelioiden und Riesenzellen ist eigentlich zu Gunsten beider Möglichkeiten anzuführen. Dagegen würden mosaikartige Zeichnung (J. Arnold, Schmaus und Uchinsky), sowie Einschlüsse von Fremdkörpern, wie Kohlepigment (J. Arnold) mehr für die Confluenztheorie sprechen. Eingeschlossenen rothen Blutkörperchen möchte ich hierbei eine geringere Beweiskraft zugestehen, wie ich weiter unten erläutern werde.

Wenn gegen diese Theorie angeführt wird, dass eine Zell-

verschmelzung bei höher organisirten Thieren bis jetzt noch nicht beobachtet worden sei, so ist dieses Argument nicht stichhaltig. Denn wie Krückmann³⁶ annimmt, kann es durch pathologische Prozesse zu einem Schwund der Intercellularsubstanz kommen und dann ist ein Ineinanderfließen der Protoplasmen ohne Weiteres möglich, da das lebende Zellprotoplasma wohl eine viel mehr flüssige Masse ist, als man sich gewöhnlich vorstellt.

Eine besondere Art der Zellverschmelzung würde darin bestehen, dass von einer Zelle andere aufgenommen würden und die „gefressenen“ Exemplare nach gewissen Metamorphosen zur Vergrößerung der fressenden Zelle beitragen.

Nach Ziegler⁷² genügt die Aufnahme anderer Zellen durch eine nicht zur Genese einer Riesenzelle, sondern es kommt noch eine Theilung des in jener Zelle ursprünglich vorhandenen Kerns hinzu. Die Ziegler'sche Anschauung sucht also einen Compromiss zwischen den beiden Theorien herzustellen.

Für die Riesenzellbildung ausschliesslich durch Kernvermehrung innerhalb einer Epithelioidzelle lässt sich ebenfalls mehreres anführen.

Zunächst spricht dafür die Thatsache, dass die Riesenzellen sehr häufig absolut keine Merkmale erkennen lassen, aus denen der Ursprung durch Zellverschmelzung zu ersehen wäre.

Dann aber gelingt es gar nicht allzu selten, unter den Kernen der Riesenzellen eigenthümlich gelappte Exemplare nachzuweisen, die man für im Zustande der Fragmentirung befindliche Kerne ansehen kann.

Immerhin ist es auffällig, dass mitotische Figuren an den Kernen der Riesenzellen so selten beobachtet werden. Nur Cornil und Babes¹⁸, sowie Krückmann³⁶ behaupten, karyokinetische Figuren in Riesenzellen gesehen zu haben, und Metschnikoff⁴⁵ bezeichnet diesen Vorgang der Kerntheilung für die Riesenzellen als nicht sicher bewiesen. Er nimmt vielmehr an, dass beim Ziesel (neben der Kernproliferation durch Fragmentirung) die Riesenzelle zu Stande komme, indem die einzelnen Strahlen des Monasters einer epithelioiden Zelle sich direct in Kerne umwandeln.

Gestehen wir zu, dass Riesenzellen aus einer epithelioiden durch Kernwucherung sich bilden können, so ist damit noch nicht

erklärt, warum gewöhnlich die Kerne in den peripherischen Theilen gelegen sind. Für die tuberculösen Riesenzellen wäre die eigenthümliche Kernanordnung allerdings durch die Weigert'sche Theorie von der partiellen Zellnekrose hinreichend klar-gestellt, nicht aber für die Riesenzellen bei der einfachen Fremdkörperentzündung. F. Marchand⁴² glaubt, dass diese aus Elementen hervorgehen, die von den umgebenden Geweben abstammen, sich Anfangs durch Mitose theilen und mit stets neu hinzutretenden Zellen derselben Art unter gleichzeitiger Aufnahme von Leukocyten und unter eigenthümlicher Erweichung und vacuolärer Umwandlung ihres Protoplasmas zu vielkernigen Massen verschmelzen. Leider wird aber durch diese Hypothese die auch bei den Fremdkörperriesenzellen so häufige Peripherieanordnung der Kerne dem Verständniss nicht näher gebracht.

Eine völlig befriedigende Deutung der Befunde wird eigentlich nur durch die Theorie von Kostenitsch und Wolkow³⁵ gegeben, die in der Riesenzelle eine geronnene plasmatische Masse sehen, welche der Blutflüssigkeit und gewissen Exsudaten ähnelt und sich bald in Spalten des Bindegewebes, bald in präformirten, mit Endothel ausgekleideten Hohlräumen findet. Die peripherischen Theile dieser Plasmamasse umhüllen die benachbarten Zellen, so dass sich wohl deren Kerne, nicht aber auch deren Protoplasmen theilen können.

Die Theorie deckt sich mit der Weigert'schen in dem Punkte, dass auch bei ihr als Hauptsache ein starrer, geronnener Plasmaklumpen angenommen wird, der die regelrechte Zelltheilung verhindert, nur dass Weigert in ihm ein durch die Tuberkelbacillen nekrotisch gewordenes Zellprotoplasma, Kostenitsch und Wolkow eine exsudatartige Masse sehen.

Viel klarer ist die Bildungsweise der Riesenzellen, die als erste Anfänge der Lebertuberkel zu betrachten sind.

Dass sie regelmässig innerhalb der Lebercapillaren gelegen sind, ist bereits früher erwähnt worden. Sie entstehen dort im Wesentlichen auf zweierlei Weisen.

Entweder kommt es — durch das Eindringen der Tuberkelbacillen in die Blutbahn — zur Bildung eines kleinen hyalinen Gerinnsels, mit dessen Oberfläche Leukocyten und besonders die

benachbarten Gefässendothelien verkleben. Für letztere Tatsache spricht, dass an Stellen, wo solche Riesenzellen liegen und ein kleiner Spaltraum zwischen ihnen und den angrenzenden Leberzellbalken besteht, das normaler Weise die Leberzellen überkleidende Endothel fehlt.

Ferner erkennt man an ganz jungen Riesenzellen ab und zu noch die charakteristische Form der mit dem Pfropf verschmolzenen Endothelien und sieht auch mitunter mosaikartige Zeichnung in der Peripherie solcher Riesenzellen. Diese deutet, wie von J. Arnold, sowie Schmaus und Uschinsky genügend hervorgehoben ist, auf eine Verschmelzung von Zellen mit dem centralen Gerinnsel hin. Dass später an den verklebten Zellen Wucherungsvorgänge auftreten, ist sehr wahrscheinlich, besonders auch deshalb, da es mir ein Mal gelungen ist, eine sichere Mitose an einer von ihnen nachzuweisen.

Die Schilderung, die ich soeben von der Entstehung der Riesenzellen gegeben habe, ähnelt sehr den Anschauungen von Tizzoni und Gaule⁶³, sowie von Hering²⁹, die thrombosirte Lymphgefässe als Ursprungsstätte der Riesenzellen auffassen.

Noch grösser ist die Uebereinstimmung mit den Beschreibungen von Schüppel⁵⁷ und von Kostenitsch und Wolkow³⁵, während Cornil (bei Yersin⁷¹) wohl auch die Bildung einer granulösen Substanz in den Gefässen annimmt, mit ihr jedoch nicht die Gefässendothelien, sondern Lymphzellen verschmelzen lässt. Diese sollen dann durch Mitose sich vermehren.

Die Auffassung Cornil's kommt mir nicht ganz richtig vor. Denn die Verschmelzung von Endothelien mit den intravasculären Pfröpfen ist eine unbestreitbare Tatsache. Wenn ich auch nicht leugnen kann, dass mit den Gerinnseln Lymphzellen verkleben, so treten diese gegenüber den Endothelien entschieden in den Hintergrund, besonders deshalb, weil die Kerne der fertigen Riesenzelle viel mehr den grossen, bläschenförmigen Endothelkernen, als den kleineren, mehr diffus gefärbten Kernen derjenigen Leukocyten gleichen, um die es sich bei dem ganzen Vorgang gewöhnlich handelt.

Dass den Capillarendothelien bei der Bildung intravasculärer Riesenzellen die Hauptrolle zufällt, wird hauptsächlich deutlich an den Riesenzellen, die nicht in der eben beschriebenen Weise,

sondern durch Aufquellung und nachherige Verschmelzung der Endothelien entstehen.

Diese Riesenzellen zeigen im Centrum gewöhnlich ein angedeutetes oder wirkliches Lumen, in dem hyaline Massen oder rothe Blutkörperchen liegen, und das mitunter mit einer Capillare communicirt.

Ich halte demnach Riesenzellen mit eingeschlossenen rothen Blutkörperchen wohl auch für das Resultat einer Zellverschmelzung, aber nicht in dem Sinne J. Arnold's³, der eine Verschmelzung epithelioider Zellen annimmt und den intravasculären Ursprung durch die Anwesenheit von rothen Blutkörperchen nicht für erwiesen erachtet.

Diese Thatsache allein wäre auch für mich kein ausreichender Beweis; zusammen gehalten jedoch mit den eben angedeuteten Befunden lässt sie einen Zweifel an dem intravasculären Ursprung gewisser Riesenzellen nicht mehr aufkommen.

Auf Grund der vorstehenden Erörterungen möchte ich demnach annehmen, dass die tuberculösen Riesenzellen keine einheitliche Provenienz besitzen — was auch von J. Arnold zugestanden wird —, sondern auf verschiedene Weise entstehen können.

Es kommen dabei hauptsächlich in Betracht die epithelioiden Zellen des Tuberkels, die entweder durch Verschmelzung oder durch Kernproliferation oder durch eine Verquickung beider Vorgänge zu Riesenzellen sich umgestalten können. Sicher bewiesen ist ferner der intravasculäre Ursprung der Riesenzellen, nicht unwahrscheinlich endlich ihre Entstehung aus kleinen Exsudaten und durch Verschmelzung von Epithelien. Am wenigsten wahrscheinlich ist die Riesenzellbildung durch einfache Verklebung von Leukocyten.

Nicht minder als über die Genese sind die Ansichten über die Function der Riesenzellen getheilt.

Die Mehrzahl der neueren Forscher sieht in den Riesenzellen Produkte einer regressiven Metamorphose. So spricht sich J. Arnold ausdrücklich dagegen aus, dass die Riesenzellen Repräsentanten einer fortschreitenden Entwicklung seien, da ihre Kerne allmählich absterben. Weigert und mit ihm Baumgarten vertreten die Ansicht, dass die Riesenzellen das Resultat

einer partiellen Zellnekrose sind und weisen damit ohne Weiteres eine erhöhte Lebensfähigkeit dieser Gebilde zurück. Insbesondere bezweifelt Weigert, dass die Riesenzellen amöboid beweglich sind; die oft wahrnehmbaren Protoplasmafortsätze seien ein Beweis dagegen, da ja bei gehärteten, amöboid beweglichen Leukocyten derartige Pseudopodien nie wahrzunehmen wären.

Auf demselben Standpunkte steht Straus.

Kostenitsch und Wolkow halten dagegen die Riesenzellbildung nicht für den Ausdruck eines degenerativen Prozesses, da sie sich schon frühzeitig fänden und durch Kernproliferation entstünden. Diese beiden Forscher bilden mit ihrer Ansicht den Uebergang zu der Zahl derer, welche die Riesenzellen als besonders lebensfähige Zell Exemplare betrachten.

Zu ihnen gehört Schüppel, der die Ausläufer der Riesenzellen als das Zeichen einer activen Contractilität auffasst. Ebenso glaubt Metschnikoff an die amöboide Beweglichkeit der Riesenzellen, die er ausserdem als höchst wirksame Schutzmittel des Organismus gegen die Tuberkelbacillen bezeichnet. Ihm stimmen seine Anhänger Stschastny und Borrel bei. Auch Klebs neigt dazu, die Riesenzellen als active Elemente zu betrachten.

Schwierig wird es sein, eine Entscheidung darüber zu fällen, welche von beiden Ansichten die richtige ist, da ja aller Wahrscheinlichkeit nach die Genese der Riesenzellen eine verschiedene ist.

Die intravasculär entstandenen Riesenzellen, die oben beschrieben worden sind, sind wohl kaum als besonders lebensfähige Zell Exemplare zu betrachten. Denn einem hyalinen Blutgerinnsel, mit dem benachbarte Zellen verkleben, kann man unmöglich die gleiche Lebensenergie zuschreiben, wie dem Zellprotoplasma, eben so wenig als man daran denken wird, das bei einem Thrombus anderer Art zu thun.

Auch die mit dem hyalinen Pfropf verschmolzenen Zellen werden schwerlich durch besonders hervorragende vitale Eigenschaften sich auszeichnen, da die Oberfläche, mit der sie Nahrungsstoffe aufnehmen können, eben durch den Verschmelzungsvorgang stets mehr oder weniger verkleinert sein wird.

Die Möglichkeit einer amöboiden Beweglichkeit möchte ich für die intracapillär entstandenen Riesenzellen ebenfalls zurückweisen, da es unwahrscheinlich ist, dass Gebilde, die zum grossen Theil hyalinen Capillarthromben ihren Ursprung verdanken, Locomotionsfähigkeit besitzen.

Ebenso besteht die Ansicht Weigert's zu Recht, dass die Protoplasmafortsätze der Riesenzellen gerade gegen jene Beweglichkeit sprechen, da wirklich amöboide Zellen nach der Härtung nie Pseudopodien zeigen.

Gegen die Auffassung der Riesenzellausläufer als Pseudopodien eines locomobilen Gebildes spricht noch der Umstand, dass diese Ausläufer gewöhnlich mit den Fasern des Tuberkel-Reticulums zusammenhängen, dem, wie ich weiter unten zeigen werde, keineswegs die Bedeutung einer protoplasmatischen Masse beizulegen ist.

Wenn nun Metschnikoff und seine Anhänger annehmen, dass die Riesenzellen deshalb als besonders lebenskräftige Zellen aufzufassen wären, weil die von ihnen gefressenen Tuberkelbacillen in ihnen zu Grunde gingen, so ist das eine einseitige Deutung der Befunde.

Zunächst ist es nicht sicher, wie auch Weigert annimmt, dass die Bacillen von den fertigen Riesenzellen aufgenommen werden. In Hinblick auf das weiter oben über die Genese der Riesenzellen Gesagte ist es vielmehr wahrscheinlicher, dass die Bacillen in die Riesenzelle schon bei ihrer Entstehung gelangt sind und dass ihre manchmal grosse Anzahl nicht aus einer Neuaufnahme, sondern aus einer Vermehrung der schon vorhandenen Bacillen resultirt (Weigert).

Dass ein Absterben der Bacillen in den Riesenzellen stattfindet, ist möglich, doch ist es sehr fraglich, ob die von Metschnikoff beobachtete „gelbe Degeneration“ wirklich der Ausdruck des Bacillentodes ist. Es steht uns völlig frei, mit Koch anzunehmen, dass das Verschwinden der Bacillen in den Riesenzellen nur das Zeichen der — allerdings noch hypothetischen — Sporenbildung ist.

Selbst wenn nun in den Riesenzellen ein Absterben der Tuberkelbacillen stattfinden sollte, darf man ihnen deshalb noch nicht ohne Weiteres die Rolle von äusserst thätigen Phagocyten

zuschreiben. Denn der Untergang der Bacillen liesse sich auch auf andere Factoren zurückführen, als auf active Einflüsse der Riesenzelle.

Dass die Riesenzellen ein Abwehrmittel des Organismus gegen die eingedrungenen Tuberkelbacillen darstellen, ist überhaupt noch gar nicht so sicher.

Man hat bisher festgestellt, dass Riesenzellen bei gewissen Thieren, die für Tuberculose weniger empfänglich sind (Ziesel, Kaninchen) häufiger auftreten, als bei mehrdisponirten, und dass durch Verimpfung von Perlsuchtmaterial sich leichter Riesenzellen erzielen lassen, als bei Benutzung anderer tuberculöser Substanzen.

Aus diesen Thatfachen hat Metschnikoff geschlossen, dass die Riesenzellen das Hauptschuttmittel gegen die Tuberkelbacillen sind, während Baumgarten und Weigert daraus folgern, dass entweder das inficirte Thier wenig empfänglich ist, oder dass die eingepfropften Bacillen verminderte Virulenz besitzen. Bei wenig empfänglichen Thieren (Ziesel) bewirken nach dieser Theorie die vollvirulenten Bacillen in gewissen Zellen eine partielle Nekrose und somit Riesenzellbildung, eine Erscheinung, die bei empfänglichen Thieren (Rind) dann zu Stande kommt, wenn abgeschwächte Bacillen in den Organismus eingedrungen sind.

In jedem Falle wäre zu erwarten, dass durch künstlich abgeschwächte Bacillen die Riesenzellbildung begünstigt wird, und dass auch andere, für Tuberculose wenig empfängliche Thiere, wie Hund und Ziege, selbst bei Application virulenter Culturen zahlreiche Riesenzellen in den Tuberkeln aufweisen.

Die erstere Forderung ist erfüllt worden, indem Troje und Tangl⁶⁴ durch Verimpfung von Tuberkelbacillenculturen, die mit Jodoform behandelt worden waren, beim Kaninchen perlsuchtartige Erkrankungen mit reichlichen Riesenzellen hervorrufen konnten.

Andererseits aber habe ich bei meinen Versuchen an Hunden und Ziegen, die virulente Tuberkelbacillen in die Mesenterialvenen eingespritzt erhielten, nicht mehr Riesenzellen gesehen, als bei den sehr empfänglichen Meerschweinchen.

Diese Thatfache spricht zunächst mit aller Entschiedenheit gegen die Metschnikoff'sche Theorie von der teleologischen

Bedeutung der Riesenzellen. Dann aber erschüttert sie auch schwer die Hypothese Weigert's und Baumgarten's von der directen Beziehung zwischen Empfänglichkeit des Thieres und Menge der Riesenzellen.

Meine Versuche scheinen mir darauf hinzudeuten, dass hier noch etwas Anderes in Frage kommt.

Wie man sich erinnern wird, fand ich bei zwei in die Ohrvene geimpften Kaninchen am 18. Tage sehr reichliche Riesenzellen in der Leber, während ein 15 Tage nach der Bacilleneinspritzung in eine Mesenterialvene getödtetes Kaninchen bedeutend weniger Riesenzellen aufwies.

Ob dieses verschiedene Verhalten der Versuchsthiere ein Zufall ist, oder ob es davon abhängt, dass die mit dem arteriellen Blut der Leber zugeführten Bacillen andere Wirkungen ausüben, als die mit dem Pfortaderblut hineingelangten (vgl. Klebs³², S. 85), oder ob die Feinheit der Bacillenaufschwemmung (da gröbere Partikel in den Lungen zurückgehalten werden), bezw. die Mitwesenheit von anderen Substanzen (käsige Massen, Gries u. s. w.) von Bedeutung ist, das muss fernerer Versuchen überlassen bleiben.

Als weiterer Bestandtheil des Tuberkels wird das Reticulum angenommen, das von E. Wagner⁶⁷ für das tuberkelähnliche Lymphadenom zuerst beschrieben wurde. Wagner leitet das Reticulum mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von einer Auflockerung und Zerkleinerung des normalen Bindegewebes ab; ähnlich äussert sich Baumgarten¹⁰.

J. Arnold³ sieht in dem Tuberkelnetz theils das ursprüngliche Reticulum der Lymphdrüsen, theils degenerirte Gefässe, und lässt offen, inwieweit es ein Gerinnungsprodukt darstelle, da es bei Chromsäurebehandlung am deutlichsten hervortrete.

Kostenitsch und Wolkow³⁵ fassen es theils als Reste des ursprünglichen Gewebes, theils als ein durch die Fixationsmittel hervorgerufenen Gerinnungsprodukt auf, während Ziegler⁷² eine Verdichtung und Verschmelzung der oberflächlichen Protoplasma-theile der epithelioiden Zellen als Ursache der Reticulumbildung betrachtet.

Klebs⁴⁴ hält das Reticulum für die verdichtete Kittsubstanz zwischen den Tuberkелеlementen, Schüppel⁵⁷ für Ausläufer der

Riesenzellen, Schmaus und Uschinsky⁵³ vorwiegend für Fortsätze epithelioider Elemente.

Bei meinen Versuchen habe ich als Fixierungsmittel ganz vorwiegend Sublimat und Flemming'sche Lösung, in einzelnen Fällen auch Kaliumbichromat (2procentige Lösung) benutzt. Dabei habe ich gefunden, dass bei der Fixirung in Flemming's Gemisch das Netzwerk am deutlichsten wurde und in Form lebhaft glänzender, nicht selten ziemlich dicker Fäden zwischen den Epithelioidzellen gelegen war. Weniger gut war es zu erkennen an den Präparaten aus Kaliumbichromatlösung, am undeutlichsten an den Sublimatpräparaten.

Die Fasern des Reticulums hingen sehr oft mit epithelioiden Zellen zusammen, als deren Ausläufer sie dann erschienen; waren Riesenzellen vorhanden, so communicirten die Fasern des Netzwerks ebenfalls nicht selten mit deren Protoplasmaleib. Auch Zusammenhang mit den Gewebsbestandtheilen der Nachbarschaft, besonders den Endothelien, war nachweisbar.

Schmaus und Uschinsky haben nun gefunden, dass die Fasern des Reticulums, gleichwie Theile zahlreicher epithelioider Zellen die von Ernst²¹ angegebene Hyalinreaction darbieten, und schliessen hieraus, dass die Balken des Reticulums ganz vorwiegend, wenn nicht ausschliesslich Abkömmlinge der epithelioiden Elemente sind.

Ich habe mich durch Anwendung der van Gieson'schen Methode ebenfalls davon überzeugen können, dass derartige Verhältnisse mitunter vorliegen, möchte jedoch die Befunde nur mit Vorsicht verwerthen. Denn die van Gieson'sche Färbung ist entschieden nicht eindeutig, sondern ihr Gelingen von zahlreichen Zufälligkeiten abhängig.

Ferner berechtigt uns der Umstand, dass in den Tuberkelzellen und den Reticulumfasern gleichzeitig gewisse Partien dieselbe mikrochemische Reaction geben, noch nicht zu der Annahme, dass beide Gewebsbestandtheile genetisch mit einander zusammenhängen. Denn es kann sich ja auch um dieselbe Metamorphose handeln, die zwei verschiedene, von einander unabhängige Bestandtheile des Tuberkels gleichzeitig befällt.

Ich neige vielmehr der Ansicht zu, dass das Reticulum

der jungen Lebertuberkel ganz vorwiegend ein Kunstprodukt ist.

Auch Kostenitsch und Wolkow sehen in dem Reticulum wenigstens theilweise ein Gerinnungsprodukt, und J. Arnold zieht diese Möglichkeit ebenfalls in Erwägung.

In neuester Zeit hat nun Fischer²³ in vorläufiger Mittheilung darauf hingewiesen, dass die Lösungen zahlreicher Eiweisskörper mit verschiedenartigen Fixierungsmitteln Niederschläge geben, die alle möglichen tinctoriellen Eigenschaften besitzen und selbst den Eindruck protoplasmatischer Substanzen hervorrufen können. Die Ermittlungen Fischer's haben ergeben, dass diese künstlich hervorgerufenen Niederschläge gerade bei Fixierungsmitteln, die Osmiumsäure, Chromsäure und chromsaure Salze enthalten, am leichtesten Formen annehmen, durch die uns fester organisirte Gebilde vorgetäuscht werden.

Durch diese experimentellen Arbeiten Fischer's gewinnt die eben aufgestellte Behauptung über die Natur des Reticulums eine wichtige Stütze, ausserdem aber noch dadurch, dass in der Leber eines in die Pfortader geimpften Kaninchens die sehr deutlichen Bälkchen des Reticulums öfters mit ganz gleichartigen, glänzenden Fädchen zusammenhängen, die in den angrenzenden Lebercapillaren gelegen und somit als ein Gerinnungsprodukt intravasculärer Flüssigkeit anzusehen waren.

Ob diese für die jungen Lebertuberkel als wahrscheinlich angenommene Entstehungsweise des Reticulums auch für alle anderen Tuberkel Gültigkeit besitzt, das muss vorläufig unentschieden bleiben.

Den endlichen Ausgang der tuberculösen Neubildung, die Verkäsung, konnte ich leider nicht in allen Stadien verfolgen, besonders was die intracapillären Herde betrifft, da eine grössere Zahl meiner Versuchsthiere vorzeitig aus unbekannten Gründen verendete.

Ueber die eigentliche Ursache der Verkäsung tuberculöser Gewebe äussern sich nur wenige Autoren. Die meisten begnügen sich mit der Constatirung der Thatsache, dass zu einer gewissen Zeit die tuberculöse Neubildung der centralen Nekrose ver falle.

Schüppel⁵⁷, Ziegler⁷², Martin⁴³, Kostenitsch und Wolkow³⁵, Metschnikoff⁴⁵, Birch-Hirschfeld¹³ sehen in

der Verkäsung des Tuberkels vorwiegend oder doch wenigstens theilweise den Ausdruck der mangelhaften Ernährung des neu-entstandenen Gewebes in Folge der ausbleibenden Gefässbildung, bezw. in Folge von Verödung oder Obliteration vorhandener Gefässe. Schüppel, Birch-Hirschfeld, Neelsen und Metschnikoff ziehen neben der Gefässlosigkeit noch eine gewisse Hinfälligkeit der Tuberkelelemente zur Erklärung des Eintretens der Verkäsung heran.

Diese Hinfälligkeit der Tuberkelzellen hat nach der Ansicht Neelsen's ihren Grund in der dauernden Einwirkung des Tuberkelgiftes auf die neugebildeten Elemente; Kostenitsch und Wolkow, sowie Metschnikoff gehen sogar so weit, der Einwirkung der Tuberkelbacillen oder ihrer giftigen Stoffwechselprodukte die Hauptrolle bei der Verkäsung zuzuschreiben.

Berücksichtigen wir nun das eigenthümliche Verhalten der Endothelien in dem periportal Granulationsgewebe und in den jungen intracapillären Tuberkeln, so können wir, besonders auch in Hinblick auf die eben angeführten Hypothesen annehmen, dass die Verkäsung tuberculöser Gewebe ihren Grund hat weniger in der direct nekrosirenden Wirkung der Tuberkelbacillen auf die Zellen, als vielmehr darin, dass in Folge des schädigenden Einflusses der Bacillen auf die Endothelien die Gefässbildung ausbleibt und bereits gebildete Gefässe durch abnorme Wucherungsvorgänge an den Endothelien obliteriren.

Das Schicksal der Tuberkelbacillen in der Leber von Meerschweinchen, die in die Mesenterialvenen geimpft wurden, gestaltet sich folgendermaassen.

Die Bacillen, die wenige Stunden nach der Injection in grösseren Haufen frei in den Pfortaderästen und Capillaren lagen, umschlossen von mehr oder weniger reichlichen Leukocyten, sind nach 2 Tagen schon diffuser über die Pfortaderpfropfe vertheilt und liegen theilweise im Protoplasma ein- und mehrkerniger Leukocyten.

Nach 4 Tagen finden sich Bacillen, abgesehen von den Pfortaderthromben, spärlich in den Lumina, häufiger in den Endothelien wegsamer Lebercapillaren und Pfortaderäste, nach 9 Tagen ausserdem noch in ziemlicher Anzahl innerhalb der kleinen

intracapillären Heerde, sowie der in ihnen enthaltenen Riesenzellen. Auch das neuentstandene periportale Granulationsgewebe enthält reichliche Bacillen, die bald in epithelioiden oder Lymphzellen, bald frei zwischen Zellen oder Kerntrümmern zu sehen sind.

Aus dieser kurzen Schilderung geht hervor, dass die Bacillen von den Pfortaderpfröpfen aus allmählich über die ganze Leber sich ausbreiten.

Nach der Ansicht von Koch³³, Dobroklonsky²⁰, Stschastny⁵⁹, Neelsen⁴⁸ dringen die Tuberkelbacillen von der Impfstelle aus dadurch in das Nachbargewebe ein, dass sie von Leukocyten dorthin verschleppt werden, Baumgarten^{9, 10} dagegen leugnet jede wesentliche Betheiligung der farblosen Blutkörperchen an der Aussaat.

Ich habe nun sowohl bei den Impfungen in die Mesenterialvenen, als auch bei subcutanen Infectionen im Gegensatz zu Baumgarten gefunden, dass die Tuberkelbacillen in ungeheurer Menge von den verschiedenartigen Leukocyten aufgenommen werden, auch wenn stärkere einfach-entzündliche Reactionen an den betreffenden Stellen nicht vorhanden waren. Ausserdem habe ich innerhalb der Blutgefässe der Leber ab und zu Bacillen in Leukocyten nachweisen können.

Die Auffassung Baumgarten's, dass die Verbreitung der Bacillen ganz vorwiegend in Folge ihrer Wachsthumsbewegung ohne Betheiligung von Wanderzellen nur durch den Saftstrom erfolgt, erscheint daher nicht hinreichend begründet.

Denn bevor es noch zu einem Weiterwuchern der Bacillen kommen kann (2. Tag), sind die Bacillen bereits über die ganzen Pfortaderpfröpfe verstreut, und liegen theilweise schon innerhalb von Leukocyten. Ausserdem ist es fraglich, ob in den frischen Thromben ein so lebhafter Flüssigkeitsstrom stattfindet, dass die Bacillen durch ihn weiter verschleppt werden. Ein Hineinwuchern der Bacillen in neugebildete Capillaren ist ebenfalls wenig wahrscheinlich, da dort, wo reichliche Bacillen liegen, die Gefässbildung ausbleibt.

Die Bacillen werden also mit grösster Wahrscheinlichkeit ganz vorwiegend durch Wanderzellen aus den Pfortaderthromben in die Blutbahn verschleppt.

Merkwürdiger Weise waren nun bei einem 13 Tage nach der Impfung getödteten Meerschweinchen überhaupt keine Bacillen nachweisbar, und bei einem 18 Tage post inoculationem getödteten nur spärliche innerhalb der Nekrosen des periportalen Granulationsgewebes.

Es wird schwierig sein, den Grund für dieses eigenthümliche Verhalten der Tuberkelbacillen zu finden.

Es könnten zunächst die Bacillen in die übrigen Organe fortgeschwemmt worden sein, doch ist es auffällig, dass bei sämtlichen Thieren neben der Leber nur die Milz stark erkrankt war, während die Lungen stets nur vereinzelte, höchstens hanfkorn-grosse Knoten enthielten.

Dann aber könnte das Verschwinden der Bacillen aus der Leber dadurch bedingt sein, dass die Bacillen in diesem Organe ganz oder theilweise zu Grunde gegangen sind.

Dafür würde sprechen, dass die Tuberculose der menschlichen Leber fast nie zu ausgedehnten Zerstörungen führt, sondern durch exquisit chronischen Verlauf sich auszeichnet, und dass Bacillen in den Miliartuberkeln der menschlichen Leber meist nur äusserst spärlich anzutreffen sind.

Ein weiterer Beweis wäre, dass bei dem 18 Tage nach der Impfung getödteten Meerschweinchen an den spärlichen, im periportal Granulationsgewebe vorhandenen Bacillen Gestaltsveränderungen erkennbar waren, die wir als den Ausdruck degenerativer Vorgänge aufzufassen gewöhnt sind: Die Bacillen waren theils in Körnchen zerfallen, theils keulenförmig aufgetrieben und nur theilweise von normaler Beschaffenheit. Diese eigenthümlichen Formen erinnerten an die Veränderungen, die sterilisirte Tuberkelbacillen im Körper erleiden.

Trotz dieser Befunde erscheint es verfrüht, ein endgültiges Urtheil darüber abzugeben, ob das Lebergewebe wirklich zerstörend auf die Tuberkelbacillen einwirkt. Aufschluss hierüber können uns nur sorgfältige Impfversuche mit tuberculösen Lebern und mit aus solchen hergestellten Reinculturen geben.

Die Ergebnisse meiner Versuche fasse ich kurz in folgenden Sätzen zusammen:

Nach Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Pfortader

entstehen bacillenhaltige Thromben, die nicht oder nur mangelhaft vascularisirt werden.

Die nach den Injectionen entstehenden Leberzellnekrosen sind nichts für die Tuberculose Specifisches, da sie auch nach Griesinjectionen auftreten.

Die Lebernekrosen sind lediglich durch die Pfortaderthrombosen bedingt.

Das entlang den Glisson'schen Kapseln auftretende Granulationsgewebe ist als erstes specifisches Produkt der eingedrungenen Tuberkelbacillen zu betrachten, da es keine Neigung zur Vernarbung hat, sondern später verkäst.

Vom 9. Tage ab entwickeln sich die eigentlichen miliaren Lebertuberkel, die sämmtlich intracapillär entstehen und von Anfang an gefässlos sind.

Alle tuberculösen Produkte in der Leber entstehen ausschliesslich durch Wucherung der Endothel- und Bindegewebszellen; eine Betheiligung der Leberepithelien und Leukocyten am Aufbau der tuberculösen Gewebe ist unwahrscheinlich.

Die Miliartuberkel der Leber beginnen häufig mit dem Auftreten einer Riesenzelle.

Die tuberculösen Riesenzellen können auf verschiedene Weisen entstehen; die in der Leber bilden sich aus hyalinen Capillarthromben und Endothelien.

Das Reticulum der Lebertuberkel ist vorwiegend ein Gerinnungsprodukt, hervorgerufen durch die fixirenden Lösungen.

Die Verkäsung der tuberculösen Produkte ist zurückzuführen auf die unter dem Einfluss der Tuberkelbacillen ausbleibende Gefässbildung, bzw. auf die Obliteration vorhandener Gefässe in Folge eigenthümlicher Wucherung der Endothelien.

Die Weiterverbreitung der Tuberkelbacillen von den Pfortaderthromben aus geschieht hauptsächlich durch die Leukocyten.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass das Lebergewebe zerstörend auf die Tuberkelbacillen einwirkt.

L i t e r a t u r .

1. J. Arnold, Ueber Lebertuberculose. Dieses Archiv. Bd. 82.
2. J. Arnold, Ueber Nierentuberculose. Ebendaselbst. Bd. 83.
3. J. Arnold, Ueber Tub. der Lymphdrüsen und der Milz. Ebendaselbst. Bd. 87.

4. J. Arnold, Ueber dissem. Miliartub. der Lungen. Ebendasselbst. Bd. 88.
5. J. Arnold, Altes und Neues über Wanderzellen. Ebendasselbst. Bd. 132.
6. J. Arnold, Ueber die Geschicke der Leukocyten u. s. w. Ebendasselbst. Bd. 133.
7. Baumgarten, Ueber Lupus und Tuberculose. Ebendasselbst. Bd. 82.
8. Baumgarten, Ueber gummöse Syphilis des Gehirns u. s. w. Ebendasselbst. Bd. 86.
9. Baumgarten, Ueber Tuberkel und Tuberculose. Berlin 1885.
10. Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie. 1890.
11. Birch-Hirschfeld, Grundriss der allg. Pathologie. Leipzig 1892.
12. Birch-Hirschfeld, Archiv der Heilkunde. 12.
13. Birch-Hirschfeld, Lehrb. der allgem. pathol. Anatomie. Leipzig 1889.
14. Borrel, Tub. experiment. du rein. Annales de l'Inst. Pasteur. 1894.
15. Borrel, Tub. pulmon. experiment. Ibidem. 1893.
16. Brissaud et Toupet, Sur la tub. du foie. — Verneuil, Tuberculose. I.
17. Brodowski, Ueber den Ursprung sog. Riesenzellen u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 63.
18. Cornil et Babes, Les bactéries. 1890.
19. Cornil, Sur les phénomènes de Karyokinèse etc. — Verneuil, Tuberculose. I.
20. Dobroklonski, De la pénétration des bacilles etc. Arch. de méd. experiment. 1890.
21. Ernst, Ziegler's Beiträge. Bd. 11.
22. Falk, Ueber die exsudativen Vorgänge bei der Tuberkelbildung. Dieses Archiv. Bd. 139.
23. Fischer, Zur Kritik der Fixierungsmethoden u. s. w. Anatom. Anzeiger. IX und X.
24. Franken, Inaug.-Diss. Dorpat 1870.
25. Gaule, Anat. Unters. über Hodentub. Dieses Archiv. Bd. 69.
26. Gilbert et Girode, Congrès de la Tuberculose. 1891.
27. Hansemann, Studien über die Specificität u. s. w. Berlin 1893.
28. Heydemann, Beitr. zur Histogen. des Hornhauttuberkels. Inaug.-Diss. Greifswald 1894.
29. Hering, Histol. und experim. Studien über Tuberculose. Berlin 1873.
30. Klebs, Ueber die Entstehung der Tub. u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 44.
31. Klebs, Pathol. Morphologie. 1889.
32. Klebs, Die causale Behandlung der Tuberculose. Leipzig 1894.
33. Koch, Mittheilungen aus dem Kais. Gesundheitsamt. II. 1884.
34. Köster, Ueber fungöse Gelenkentzündung. Dieses Archiv. Bd. 48.
35. Kostenitsch et Wolkow, Recherches sur le développ. etc. Arch. de méd. exp. 1892.

36. Krückmann, Ueber Fremdkörpertub. u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 138. Suppl.
37. Langhans, Ueber Riesenzellen u. s. w. Ebendaselbst. Bd. 42.
38. Leredde, Nécroses viscérales multiples etc. Arch. de méd. exp. 1895.
39. Lubarsch, Verhandl. der Naturforscherversammlung. Halle 1891.
40. Lubarsch, Dieses Archiv. Bd. 135.
41. Lübmow, Zur Frage über die Histogenese der Riesenzellen u. s. w. Ebendaselbst. Bd. 75.
42. F. Marchand, Ziegler's Beiträge. Bd. 4.
43. Martin, Tub. des séreuses et des poumon. Arch. de physiol. 1880.
44. Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 113.
45. Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comp. de l'infl. Paris 1892.
46. Metschnikoff, Réponse à la critique etc. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888.
47. Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. I.
48. Neelsen, Lehrb. der allg. Pathol. 1894.
49. Pilliet, Nouv. Arch. d'obstétrique. 1890.
50. Pilliet, Etude sur la tub. du cobaye. — Verneuil, Tub. III.
51. Prudden and Hodenpyl, New York medical journal. 1891.
52. v. Recklinghausen, Verhandl. des X. internat. Congr. 1890. II. 3. Abth. S. 98.
53. Schmaus und Uschinsky, Ueber den Verlauf der Impftub. u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 136.
54. Schmorl, Puerperaleklampsie. Leipzig 1893.
55. Schüppel, Zur Histogenese der Lebertub. Arch. der Heilk. 9.
56. Schüppel, Ueber die Entstehung der Riesenzellen u. s. w. Arch. der Heilk. 13.
57. Schüppel, Lymphdrüsentuberculose. Tübingen 1871.
58. Straus, L'histogenèse du tubercule. Revue de la tub. 1893.
59. Stschastny, Dieses Archiv. Bd. 115.
60. Stschastny, Ann. de l'Inst. Pasteur. III. 1889.
61. Thoma, Anatom. Untersuchungen über Lupus. Dieses Archiv. Bd. 65.
62. Thoma, Lehrb. der pathol. Anatomie. I. 1894.
63. Tizzoni und Gaule, Hodentuberculose. Dieses Archiv. Bd. 63.
64. Troje u. Tangl, Die antitub. Wirkung des Jodoforms. Arbeiten u. s. w. Tübingen. I.
65. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. II.
66. E. Wagner, Die Tuberculose der Leber. Arch. der Heilk. 2.
67. E. Wagner, Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Ebendaselbst. Bd. 11 und 12.
68. Waldstein, Tub. Erkrankungen des Hodens. Dieses Archiv. Bd. 85.
69. Weigert, Zur Theorie der tub. Riesenzellen. Deutsche med. Wochenschrift. 1885.

70. Weigert, Ueber Metschnikoff's Theorie u. s. w. Fortschr. der Med. 1888.
71. Yersin, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888.
72. Ziegler, Herkunft der Tuberkel Elemente. Würzburg 1895.
73. Ziegler, Lehrb. der allg. pathol. Anat. 1892.
74. Leusden, Beitr. zur path. Anat. der puerper. Eklampsie. Dieses Archiv. Bd. 142.

XXII.

Ueber wahre Heterotopie im Rückenmark.

(Aus der III. med. Klinik und Universitätspoliklinik des Herrn Geheimrath Senator.)

Von Dr. Heinrich Rosin,
Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. XIV.)

Unter Heterotopie der grauen und weissen Substanz im Centralnervensystem versteht man bekanntlich die Verlagerung dieser beiden Substanzen an eine Stelle, wohin sie der Regel nach nicht gehören. Heterotopien in der voluminösen Masse des Hirns, in welcher weisse und graue Substanz in mannichfaltiger complicirter Weise sich durchkreuzen, sind ein häufiges Vorkommniß, oft beobachtet und lange bekannt.

Im Rückenmark ist zuerst von A. Pick 1878 eine Heterotopie der grauen Substanz beschrieben worden. Seitdem ist eine ganze Reihe von Arbeiten über diese Rückenmarksaffectation veröffentlicht worden, welche die Zahl 30 bereits überschritten hat. Es handelt sich bei diesen Rückenmarksheterotopien in der Mehrzahl der Fälle um solche der grauen Substanz (mit oder ohne Ganglienzellen). Von der einfachsten Asymmetrie derselben, geringen Configurationsanomalien an, bis zu den hochgradigsten Verzerrungen und Auseinanderreissungen, ja bis zur Doppelbildung finden sich alle Uebergänge verzeichnet. Zu den übrigens seltenen Heterotopien der weissen Substanz ist unter anderem der abnorme Faserverlauf weisser Stränge zu rechnen,