

XX.

Beiträge zur Pathologie der Larynx-Tuberculose.

(Vorläufige Mittheilung.)

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. Arthur Meyer,

Assistenten der Prof. Heymann'schen Poliklinik für Hals- und Nasen-krankheiten in Berlin, jetzigem Assistenten des Prof. Dr. Cornet in Bad Reichenhall.

Im Folgenden möchte ich kurz über eine noch nicht abgeschlossene Versuchsreihe berichten, welche ich, um den Weg der Infection bei Larynx-Tuberculose zu ermitteln, angestellt habe, und die ich aus äusseren Gründen auf längere Zeit unterbrechen muss.

Um der Frage näher zu kommen, ob die Tuberkel-Bacillen von der Schleimhaut-Oberfläche her, oder aber auf dem Blut-, bzw. Lymphwege in das Gewebe des Kehlkopfs gelangen, habe ich drei Wege eingeschlagen: Zuerst habe ich möglichst frühe Stadien der Krankheit histologisch untersucht, Fälle, in denen bei bestehender Lungenkrankheit makroskopisch wenig oder nichts am Kehlkopf zu sehen war; dann untersuchte ich in derselben Weise Kehlköpfe bei acuter Miliar-Tuberculose und versuchte endlich, bei Thieren experimentell Larynx-Tuberculose zu erzeugen.

Die Technik der histologischen Untersuchung war folgende: Der Kehlkopf, mit dem üblichen Sectionsschnitt von hinten her eröffnet, wird auf durchschnittlich 3 Tage in 4 pCt. Formol, dann in 80 pCt. Alkohol gelegt und in diesem aufbewahrt. Nach weiteren 3 Tagen werden die zu untersuchenden Theile herausgeschnitten (gewöhnlich Stimm- und Taschenbänder, Gegend der Cartilago arytaenoidea, Epiglottis, bisweilen ein Stück der Hinterwand), und in Paraffin eingebettet. Mikrotomschnitte von 10 μ , selten bis zu 15 μ , werden dann mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt;

für Bacillen-Untersuchung wird mit Ziehl'scher Lösung 24 Stunden gefärbt, nach Neelsen mit $\frac{1}{3}$ Salpetersäure und absolutem Alkohol entfärbt, mit Methylenblau gegengefärbt.

Unter 6 so untersuchten Kehlköpfen bei Phthisis pulmonum war einer ohne pathologischen Befund; in den anderen fanden sich Veränderungen, die für eine beginnende Tuberculose charakteristisch sind.

Als erstes Stadium zeigen sich unter völlig intactem Epithel in den tieferen Schichten der Mucosa oder selbst in der Submucosa, aber stets die Drüsenschicht, bezw. das Perichondrium frei lassend, eine Anzahl von deutlich von einander getrennten Tuberkel. Dieselben bestehen meist im Centrum aus unregelmässig geformten epithelioiden Zellen und einzelnen Riesenzellen, in der Peripherie aus kleinen Rundzellen, die in ein wohl ausgebildetes Reticulum eingelagert sind. In diesem Stadium enthalten die Tuberkel nur wenig, das übrige Gewebe gar keine Bacillen. Verkäsung ist meist noch nicht zu sehen. (Miliare Tuberculose des Larynx.)

Das zweite Stadium zeichnet sich dadurch aus, dass die Tuberkel confluiren; in ihrem Centrum beginnt Verkäsung, das gesammte Gewebe ist mit Rundzellen infiltrirt. In diesem Stadium kann das Epithel noch intact sein (tuberculöse Infiltration), oder es stösst sich an einigen Stellen ab; dies ist der Uebergang zum

Dritten Stadium: Die oberflächlichen Schichten sind dort, wo die Infiltration an die Oberfläche tritt, zerfallen; das Epithel hier abgestossen; die tiefliegenden Tuberkel sind zum grossen Theil central verkäst und erreichen das Perichondrium, das stellenweise mit Rundzellen durchsetzt und abgehoben ist; auch die oberste Knorpelschicht kann schon kleinzellig infiltrirt sein. (Tuberculöse Ulceration und beginnende Perichondritis.)

Die Drüsen scheinen eine grosse Resistenz gegen den tuberculösen Process zu besitzen; ich habe sie nie in den Krankheits-Process einbezogen gesehen, noch weniger eine intracrinöse Entstehung von Tuberkeln, was Heinze als häufig hinstellt. Auch E. Fränkel leugnet den Zusammenhang der Tuberculose mit den Schleimdrüsen.

Nach obigen Befunden scheint es, dass die Tuberculose gewöhnlich unter intactem Epithel beginnt. Jedoch ist nicht ohne Weiteres gestattet, hieraus eine Infection auf dem Blutwege zu folgern. Cornet macht darauf aufmerksam, dass die unverletzte Mund-, Nasen- und Darmschleimhaut sicher für Tuberkel-Bacillen durchgängig ist, und dass die Möglichkeit des gleichen Vorganges auch für den Kehlkopf nicht von der Hand zu weisen ist. Es besteht die fernere Möglichkeit, dass die Bacillen durch kleine Lücken im Epithel eindringen, die sich während der Entwicklung des Tuberkels wieder schliessen.

Zur Entscheidung dieser Eventualitäten reicht die histologische Untersuchung allein nicht aus: Man muss unzweifelhaft hämatogene und sputogene Affectionen vergleichen können.

Erstere sind von der Natur bei der acuten allgemeinen Miliar-Tuberculose gegeben. Die Beteiligung des Kehlkopfes an derselben hält Cornet für sehr selten, während Gonguenheim und Tissier sein völliges Freibleiben für eine Ausnahme halten.

In 4 von mir beobachteten Fällen waren makroskopisch nur in einem (9) feinste, Mohnkorn-grosse, grau durchscheinende Knötchen an der Epiglottis zu sehen. Dieselben erwiesen sich mikroskopisch als ovale Kleinzellen-Anhäufungen, die weiter keine für Tuberkel charakteristischen Bestandtheile, namentlich keine Bacillen enthalten. Drei ähnliche Knoten fanden sich am rechten Taschenband. — In 2 anderen Fällen (6 u. 7), die sich sehr ähneln, fand sich an der Vorderfläche der Epiglottis je ein ausgebildeter Tuberkel mit Riesenzytellen und ganz vereinzelten (in Fall 7 nur einem sicheren) Tuberkel-Bacillen. An der Larynxseite der Epiglottis liegen in der Mucosa zahlreiche Zell-Anhäufungen, genau wie in Fall 9, eine gleiche mit einer Riesenzytelle fand sich in Fall 7 auch am Taschenband. Leider ist die tuberculöse Natur der Knötchen an der Epiglottis nicht sicher genug. Nur ein Fall (4) erwies sich auch mikroskopisch als völlig frei von Veränderungen.

Zu dem Versuch, bei Thieren durch Inoculation Larynx-Tuberculose zu erzeugen, wurde ich von folgenden Gesichtspunkten aus geführt: Erstens, wie erwähnt, wollte ich

den hämatogenen Formen (Miliar-Tuberculose) solche entgegenstellen, die sicher von der Oberfläche entstanden waren; zweitens ist es wünschenswerth, das Alter der Affection genau bestimmen zu können; drittens wollte ich zugleich der Frage näher treten, ob Infection durch die intacte Schleimhaut hindurch möglich ist.

Den Versuch, Larynx-Tuberculose experimentell zu erzeugen, hat, so viel mir bekannt, bisher nur Martuscelli in Neapel gemacht. Er ist ihm nur in 2 Fällen gelungen, in denen er eine Cultur von Tuberkel-Bacillen mittelst Pravaz'scher Spritze direct in die Mucosa injicirte.

Die Versuchstechnik, die ich befolgte, war folgende: An Hunden in Morphium-Narkose, an Kaninchen ohne Narkose, Tracheotomie. Dann wird ein schraubenförmig gerisselter Tamponträger durch die Wunde in den Larynx eingeführt und die Schleimhaut leicht abgekratzt. Grössere Verletzungen sind bei der Natur des Instruments und dem geringen angewandten Druck unmöglich. Dann wird ein geknopfter Glasstab, dessen Knöpfchen mit Sputum (bisweilen statt dessen mit Cavernen-Inhalt) armirt ist, durch die gut klaffend gehaltene Wunde eingeführt und im Larynx unter leichtem seitlichem Druck auf- und abgestrichen. — In 5 Fällen wurde das vorherige Kratzen des Larynx unterlassen.

In 3 Fällen führte ich statt der Tracheotomie die Spaltung des Schildknorpels aus, um unter Leitung des Auges operiren zu können. Daran schloss sich jedesmal die Naht des Knorpels, die jedoch nur die äussere Schicht fassen, nicht in das Kehlkopf-Innere durchgreifen durfte, über welche dann noch die Muskeln mit einer Naht zusammengezogen wurden, ehe die Hautnaht folgte. Trotzdem kam es in den 2 Fällen, die die Operation lange genug überlebten ($5\frac{1}{2}$ bezw. 8 Tage) zur Bildung eines käsigen, perilyngealen Abscesses, an dem die Thiere dann zu Grunde gingen.

Den Versuch, Kaninchen durch eine Canüle athmen zu lassen, habe ich nur 2 mal gemacht; beide Thiere gingen an Pneumonie, bezw. Erstickung zu Grunde. Martuscelli hatte dasselbe negative Resultat.

Auf eine der gestellten Fragen ist auch keine vorläufige Antwort möglich: Ob Infection durch intactes Epithel hindurch erfolgen kann. Von 5 Versuchsthieren, die ohne Kratzen des Epithels operirt wurden, gelangte nur ein Kaninchen zur mikroskopischen Untersuchung; es wies 11 Tage post operationem weder makro-, noch mikroskopisch Veränderungen des Kehlkopfs auf.

Positiven Erfolg hatte ich in 2 Fällen:

Kaninchen A wurde am 12. Januar 1901 tracheotomirt,

der Kehlkopf gekratzt und mit phthisischem Sputum bestrichen, Hautnaht, Collodium-Watteverband. Am 28. Januar, also nach 16 Tagen, Exitus. Die Section ergiebt Cyanose und Hyperämie des Kehlkopfs und der Trachea, starke Abmagerung, an den inneren Organen keine Veränderung.

Mikroskopischer Befund: Am vorderen Winkel des Kehlkopfes, ziemlich tief unter der Schleimhaut, ein runder Zellhaufen, grössttentheils aus epithelioiden Zellen bestehend, mit beginnender centraler Verkäsung, zahlreiche Tuberkel-Bacillen enthaltend. Neben dem Tuberkel ein grösseres Gefäss; schräg über ihm, durch normales Gewebe getrennt, eine Lücke im Epithel. — Tiefer unten im Larynx, ebenfalls am vorderen Winkel, 2 Knötchen aus epithelioiden Zellen, dicht unter unzerstörtem Epithel. — Die auf Bacillen gefärbten Präparate treffen leider diese beiden Knötchen nicht mehr. — Im übrigen Kehlkopf nichts Abnormes.

Hund D, ein kräftiger Foxterrier, wurde am 19. Febr. 1901 tracheotomirt (nur 2 Ringe durchschnitten). Nach Kratzen der Larynx-Schleimhaut mit dem Tamponträger wurde mit demselben Instrument Cavernen-Inhalt aus einer phthisischen Lunge eingebracht. Trachea mit Catgut vernäht, darüber die Haut; Collodium-Watteverband. Am 26. Februar, nach 35 Tagen, durch Chloroform getödtet.

An der Stelle der Tracheotomie führt eine Bleistift-dicke, secernirende Fistel in einen kirschgrossen Abscess, dessen Wandung mit Granulationen und käsigen Massen ausgekleidet ist. Der Abscess communicirt mit der Trachea durch eine 4—5 mm lange Oeffnung. Im Larynx: An der Spitze der Epiglottis zahlreiche, durchsichtig graue, submiliare Knötchen, am rechten Processus vocalis mehrere Mohnkorn-grosse, weisslich-graue Knötchen. — Innere Organe: An der Oberfläche von Leber und Niere einzelne gelblich-graue, opake Knötchen, die sich mikroskopisch als junge Tuberkel erweisen. Die Milz ist etwas gross, alle anderen Organe sind normal.

Mikroskopischer Befund: Die Wand des Abscesses besteht aus zelligem Granulationsgewebe mit vereinzelten Tuberkeln.

Bacillen finden sich nur in geringer Menge, ebenso im Fistel-secret.

Am hinteren Theil des rechten Stimmbandes (mit dem Processus vocalis) liegen unter dem völlig erhaltenen Epithel, zum Theil sehr tief, dicht über der Drüsenschicht, zum Theil dicht unter dem Epithel zahlreiche Tuberkel. Ihr Centrum besteht aus locker durch ein Fasernetz verbundenen epithelioiden Zellen, die Peripherie aus einem festeren Fasernetz mit Rundzellen. Bacillen vereinzelt vorhanden.

An der Spitze und Innenseite der Epiglottis, dicht unter dem Epithel, finden sich zahlreiche runde bis ovale Haufen kleiner Zellen. Obgleich dieselben keine charakteristischen Zeichen für ihre tuberculöse Natur aufweisen, möchte ich sie doch, schon nach Analogie der Stimmband-Affection, für junge Tuberkel halten.

Man muss annehmen, dass die kleinen Epithel-Defecte, die, durch das Kratzen entstanden, die Eintrittspforte für die Bakterien abgegeben haben, sich in den 5 Wochen schlossen, während in Mucosa und Submucosa sich die Tuberkel entwickelten. —

Die Zahl der Beobachtungen und Versuche ist natürlich noch zu klein; ich behalte mir vor, dieselben fortzusetzen, und möchte, ehe dies geschehen, keine weiteren Folgerungen an dieselben anknüpfen, sondern diese für eine spätere ausführliche Publication vorbehalten. Jedenfalls aber möchte ich darauf hinweisen, dass es mir gelungen ist, direct von der Schleimhaut-Oberfläche her Larynx-Tuberculose zu erzeugen.

Ich erlaube mir, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Virchow für die Ueberlassung des Arbeitsplatzes und des Materials und Herrn Privatdocenten Dr. Oestreich für die gütige Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.