

XIV.

Studien über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels und die Frühstadien der Lymphdrüsentuberkulose.¹⁾

(Aus dem Pathologischen Institute der Kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Dresden.)

Von

Prof. Dr. E. J o e s t und Oberveterinär Dr. E. E m s h o f f.

(Hierzu 15 Textfiguren.)

In der reichen Literatur über die pathologische Anatomie der Tuberkulose finden sich merkwürdigerweise nur wenige Arbeiten, die auf die Anfangsstadien und die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels Bezug nehmen. Abgesehen von den älteren Arbeiten Sch ü p p e l s und A r n o l d s über die menschliche Lymphdrüsentuberkulose, ist es nur eine einzige Arbeit, die sich eingehender mit diesen Fragen beschäftigt. Es ist dies die klassische Monographie v. B a u m g a r t e n s aus dem Jahre 1885²⁾. v. B a u m g a r t e n stellte experimentelle Untersuchungen an Kaninchen an, die er von der vorderen Augenkammer aus mit tuberkulösen Gewebeteilen, vom Menschen oder vom Tiere stammend, infizierte. Die Grundlage seines histogenetischen Studiums des Tuberkels im allgemeinen bot die auf diese Weise erzeugte Iristuberkulose. Die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels stellte v. B a u m g a r t e n an den vom Auge aus sekundär (lymphogen) infizierten aurikularen, submaxillaren und jugularen Lymphdrüsen des Kaninchens fest. Hier soll von den grundlegenden Untersuchungen v. B a u m g a r t e n s nur das auf die Lymphdrüsentuberkulose Bezügliche kurz wiedergegeben werden.

Nach v. B a u m g a r t e n findet man als Anfang der Tuberkelbildung in den Follikeln, selten auch an einzelnen Stellen des Lymphsinus, teils einzelne, teils dichter zusammengruppierte Tuberkelbazillen, die entweder frei in den Maschenräumen des Retikulums oder vorzugsweise in den fixen Zellen des Retikulums, zuweilen auch in den Zellen der Kapillarwandungen liegen. In den Lymphkörperchen konnte v. B a u m g a r t e n Tuberkelbazillen mit Sicherheit nicht nachweisen. Er erklärt dies damit, daß die Lymphkörperchen fast nackte Kerne darstellen, und daß in Kerne Bakterien nicht eindringen. Im Bereiche der dichteren Bazillenanhäufungen treten neugebildete, dem normalen Lymphdrüsenewebe fremde Zellen auf, die einen großen ovalen, bläschenförmigen Kern mit Kernkörperchen besitzen. Ihr großer epithelähnlicher Protoplasmaleib ist entweder kubisch oder abgerundet, stern- oder spindelförmig und dann mit Ausläufern versehen, die sich in die angrenzenden Retikulumbälkchen fortzusetzen scheinen. Diese Epithelioidzellen werden durch Teilung der fixen Gewebelemente, der Retikulumzellen und Kapillargefäßendothelien, ins Dasein gerufen. Obgleich schon normalerweise karyokinetische Figuren der fixen

¹⁾ Kurz habe ich bereits auf der 15. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Straßburg i. E. am 16. April 1912 über diese Untersuchungen berichtet. J o e s t.

²⁾ P. B a u m g a r t e n, Über Tuberkel und Tuberkulose. I. Teil: Die Histogenese des tuberkulösen Prozesses. Berlin 1885 (Sonderabdruck aus der Ztschr. f. klin. Med., Bd. 9 u. 10.)

Zellen nachweisbar waren, so war doch für v. Baumgarten der Umstand beweisend, daß diese Figuren im Bereich der primären Epithelioidzellenansammlungen reichlicher und zum Teil auch größer waren, als an entsprechenden Stellen des normalen Drüsengewebes und auch an den Endothelien der Kapillaren angetroffen wurden. Dazu kam noch, daß die Epithelioidzellen sowohl nach Größe und Form ihres Zelleibes und Kernes als auch färberisch von den Lymphkörperchen verschieden waren, in allen diesen Beziehungen also mit den Retikulumzellen und Kapillarendothelien übereinstimmten. Die Epithelioidzellen schienen mit ihrem Zelleib in die Retikulumfasern überzugehen und demnach hypertrophische Retikularzellen zu sein. Die neugebildeten Epithelioidzellen enthalten fast sämtlich einen oder mehrere Tuberkelbazillen; karyokinetische Figuren zeigen sie in schönster Ausbildung, wenn auch oft nur in einzelnen Exemplaren. In weiteren Entwicklungsstadien des Tuberkels findet man die Epithelioidzellen entweder als runde oder kubische Elemente in den erweiterten Maschen des Retikulums liegen oder als gestreckte oder verästelte Zellkörper mit den vorhandenen Fortsätzen in die Retikulumbälkchen übergehen. Die an Menge zunehmenden Epithelioidzellen verharren dabei nicht auf dieser Stufe der Entwicklung, sondern die einkernigen werden immer voluminöser und die mehrkernigen immer zahlreicher, bis man unter ihnen auch charakteristische, meist zentral gelegene Riesenzellen antrifft. Diese besitzen eine zackige Gestalt und entstehen nach v. Baumgarten durch Kernproliferation, die er einmal direkt beobachten konnte, indem er in einer Epithelioidzelle vier Kernteilungsfiguren fand. Die Lymphkörperchen des normalen Gewebes verschwinden allmählich bei der Entwicklung des Tuberkels, indem sie von den neugebildeten Elementen zur Seite gedrängt und erdrückt werden; sie atrophieren. Später sammeln sich jedoch wieder Lymphkörperchen an, und zwar zuerst am Rande des Tuberkels, von wo aus sie nach dem Zentrum zu vordringen. Diese Lymphozyten entstammen den benachbarten Gefäßen, die in entzündliche Hyperämie getreten sind, wie sich an der Randstellung der farblosen Blutkörperchen erkennen läßt. Nachdem sich am Rande der Herde eine größere Anzahl von Lymphozyten angesammelt hat, beginnt im Zentrum die Nekrose der Epithelioid- und Riesenzellen, die in kernlose, miteinander verklebende Schollen umgewandelt werden.

Denselben Gang der Entwicklung zeigen die Tuberkel auch, wenn die Infektion der Lymphdrüsen nicht lymphogen stattfindet, sondern wenn ihnen die Tuberkelbazillen auf dem Blutwege zugeführt werden. Der einzige Unterschied besteht nur in der Lokalisation. Denn während sich bei der lymphogenen Infektion die Tuberkel in den Rindenknoten nahe der Kapsel ausbilden, treten sie bei hämatogener Bazillenzufuhr mehr in den den Marksträngen naheliegenden Teilen der Rindenknoten auf.

In einem Referat auf der vierten Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1902 legte v. Baumgarten¹⁾ nochmals seine Ansichten über die pathologisch-histologische Wirkung des Tuberkelbazillus im allgemeinen, wobei er sich besonders an die Ergebnisse der experimentellen Forschung hielt, dar. Auf derselben Tagung der Pathologischen Gesellschaft äußerte sich als zweiter Referent, besonders auf die Untersuchungen am Menschen Bezug nehmend, auch Orth²⁾ über die morphologischen Veränderungen, die durch Tuberkelbazillen erzeugt werden können. Hier soll auf die beiden Vorträge, die eine vorzügliche zusammenfassende Darstellung der Erscheinungen, die der Tuberkelbazillus im Gewebe hervorruft, geben, nur hingewiesen werden.

¹⁾ v. Baumgarten, Über die pathologisch-histologische Wirkung und Wirksamkeit des Tuberkelbazillus. Verh. d. D. Path. Ges., 4. Tagung, 1902, S. 2.

²⁾ Orth, Welche morphologischen Veränderungen können durch Tuberkelbazillen erzeugt werden? Verh. d. D. Path. Ges., 4. Tagung, 1902, S. 30.

Inzwischen sind noch manche Einzelheiten des tuberkulösen Prozesses näher untersucht worden, ohne daß hierdurch wesentliche Änderungen an dem von den beiden letztgenannten Forschern seinerzeit gezeichneten Bilde bedingt worden wären. Jedenfalls sind neue Tatsachen, die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels betreffend, inzwischen nicht bekanntgegeben worden. (Auf die Untersuchungen Bartels über das sogenannte „lymphoide Stadium“ der Lymphdrüsentuberkulose werden wir im Schlußkapitel noch näher eingehen.)

Den Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchungen über die Lymphdrüsentuberkulose bildeten frühere Studien des einen von uns (Joest) über das Vorkommen latenter Tuberkelbazillen in Lymphdrüsen des Rindes und Schweines ¹⁾, bei denen in einer Reihe von Lymphdrüsen tuberkulöse Veränderungen junger und jüngster Stadien gefunden wurden. So wertvoll sich dieses Material erwies, so war es doch in histologischer Beziehung nicht ausreichend, um die Herkunft der Tuberkelelemente mit voller Sicherheit bestimmen zu können. Deshalb hielten wir es für erforderlich, die Untersuchungen an spontan tuberkulösen Individuen durch solche an experimentell infizierten Tieren (Meerschweinchen) zu ergänzen ²⁾. Gleichzeitig verfolgten wir dabei den Zweck, festzustellen, ob sich bei dem Zustandekommen der spezifischen Veränderungen in den Lymphdrüsen Unterschiede zwischen der Infektion mit Tuberkelbazillen des Typus humanus und denjenigen des Typus bovinus zeigten.

I. Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen.

Material und Methodik nebst Bemerkungen über die hauptsächlichsten Lymphdrüsen der hinteren Körperregion beim Meerschweinchen.

Zur Untersuchung des normalen Baues der Lymphdrüsen des Meerschweinchens wurden 11 verschiedene Lymphdrüsen von Tieren verschiedenen Alters, Geschlechts und Gewichtes verwendet. Die einzelnen Lymphdrüsen wurden im lebenswarmen Zustande sofort nach der Tötung des Tieres in verschiedene Härtingsflüssigkeiten gebracht. Benutzt wurden 4prozentige Formalinlösung, konzentrierte Sublimatlösung, Carnoy'sche Flüssigkeit und Flemmingsche Lösung. Später wurde ausschließlich konzentrierte Sublimatlösung verwendet, da es sich bei der Durchsicht der Präparate herausstellte, daß hier die mikroskopischen Bilder am schönsten waren. Die Lymphdrüsen wurden nach sorgfältiger Entfernung des Sublimates in üblicher Weise in Paraffin eingebettet und in Serienschnitte zerlegt. Die Schnitte, 7 bis 10 μ stark, wurden in verschiedener Weise gefärbt. Bei jeder Schnittserie wurden folgende Färbungen angewendet: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson-Hämatoxylin, zur Darstellung elastischer Fasern Safranilin mit nachfolgender Kernfärbung durch Hämatoxylin oder auch Resorzin-Fuchsin mit Vorfärbung der Kerne durch Lithionkarmin, zur Sichtbarmachung der Retikulumfasern Hämatoxylin unter Verwendung von Phosphormolybdänsäure nach der Vorschrift Thomés, zur Imprägnation

¹⁾ Verh. d. D. Path. Ges., 11. Tagung, 1907, S. 195, und Ztschr. f. Infektionskrankheiten usw. der Haustiere, Bd. 3, 1907/08, S. 257.

²⁾ Über einen Teil unserer experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen hat bereits Emshoff in seiner Dissertation (Dresden 1911) berichtet, wobei auch die Literatur über die Histogenese des Tuberkels nähere Berücksichtigung gefunden hat.

feinster Bindegewebsfasern die Methode von Bielschowsky, modifiziert von Maresch, zur besseren Hervorhebung von Kernteilungsfiguren Härtung in Flemmingschem Gemisch und Färbung in Safraninlösung nach Flemming, zur Tinktion der Plasmazellen die Methode von Unna mit polychromem Methylenblau sowie auch die Methode mit Pyronin-Methylgrün nach Pappenheim, zur Fibrinfärbung die Weigertsche Methode.

Tuberkelbazillen wurden in den Schnitten nach der von Schmorl angegebenen Methode nach Ziehl-Neelsen bei Kernfärbung mit Hämatoxylin dargestellt. Die verschärfte Gram-Färbung, wie sie Much zum Nachweise der „granulären Form des Tuberkelbazillus“ verwendet, haben wir nicht benutzt. Es ist also theoretisch als möglich zu bezeichnen, daß in den tuberkulösen Herden außer den nach Ziehl nachweisbaren Stäbchen noch spezifische Granula vorhanden waren. Wir halten dies jedoch nicht für wahrscheinlich, zumal die Untersuchungen des einen von uns (Joest¹⁾) ergeben haben, „daß die Gram-Färbung für den bakterioskopischen Nachweis des Tuberkulosevirus in Herden spontaner Tuberkulose bei Rind und Schwein gegenüber der Ziehl-Färbung keinen Vorteil bietet“, und zumal ähnliche Ergebnisse auch von mehreren anderen Forschern in bezug auf den Menschen gewonnen wurden.

Die zu unseren Tierversuchen verwendeten Tuberkelbazillen gehörten teils dem Typus bovinus, teils dem Typus humanus an. Sie entstammten Bouillon-Kulturen, die uns Herr Medizinalrat Prof. Dr. Klimmer bereitwilligst zur Verfügung stellte. Wir arbeiteten mit je einem Stamme jedes Bazillentypus. Beide Stämme waren längere Zeit künstlich fortgezüchtet und besaßen mittlere Virulenz. Aus den Oberflächenrasen der Bouillonkulturen stellten wir uns Bazillenaufschwemmungen in der Weise her, daß von der Kultur eine kleine Menge der Tuberkelbazillen mit der Platinnadel abgehoben, auf Fließpapier schnell getrocknet und dann in einem vorher genau tarierten Uherschälchen gewogen wurde. Diese Bazillen wurden dann mit wenigen Tropfen steriler physiologischer Kochsalzlösung im Mörtel verrieben, so daß eine gleichmäßige Emulsion entstand. Dann wurde unter fortgesetztem Verreiben soviel abgemessene Kochsalzlösung zugesetzt, bis die gewünschte Verdünnung erreicht war. Die bakterioskopische Untersuchung eines Ausstriches der jeweils verwendeten Aufschwemmungen ergab das Vorhandensein von Tuberkelbazillen in entsprechend geringer Zahl und gleichmäßiger Verteilung (einzelne oder zu zweien liegende Stäbchen, selten größere Gruppen). Mit der so bereiteten Tuberkelbazillenaufschwemmung wurde dann jeweils eine Reihe von Meerschweinchen infiziert.

Es braucht wohl nicht besonders betont zu werden, daß die Zubereitung der Emulsion und die Impfung der Versuchstiere unter Wahrung der peinlichsten Sauberkeit und Asepsis stattfand. Die Injektion der Bazillen in physiologischer Kochsalzlösung gewährleistete eine möglichst reine Bakterienwirkung unter Ausschaltung der in den Kulturen gebildeten Stoffwechselprodukte und Toxine.

Wir wählten als Injektionsstelle die rechte Oberschenkelmuskulatur. Dabei gingen wir von der Voraussetzung aus, daß die injizierten Tuberkelbazillen in die in der Kniefaltengegend gelegenen, den Lymphoglandulae subiliacae der größeren Haustiere entsprechenden Lymphdrüsen (vgl. Textfig. 1, c) gelangen müßten, wie dies ja fast allgemein bisher angenommen wurde.

Auf diese Weise stellten wir einen ersten Versuch an, bei dem eine Reihe von 20 Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus infiziert wurde. Die Versuchstiere waren noch nicht ein Jahr alt, verschiedenen Geschlechts und hatten ein durchschnittliches Gewicht von 300 g. Die Tiere wurden zu gleicher Zeit mit der gleichen Menge der Tuberkelbazillenaufschwemmung infiziert. Jedes Tier erhielt eine intramuskuläre Injektion am rechten Hintersehenkel von $\frac{1}{10}$ ccm Tuberkelbazillenaufschwemmung. In dieser Menge waren 0,000 001 g Tuberkelbazillen enthalten. 12 Stunden nach der Infektion wurde das erste Meerschweinchen

¹⁾ Ztschr. f. Infektionskrankheiten usw. der Haustiere, Bd. 5, 1908/09, S. 155.

getötet, 24 Stunden nach der Infektion das zweite, usw. in Zwischenräumen von je 12 Stunden. Die sofort nach der Tötung entnommene noch lebenswarme Lymphoglandula subiliaca dextra (Textfig. 1, c) jedes Tieres fixierten wir in konzentrierter Sublimatlösung. Diese Härtungsmethode wurde, da keine Schrumpfung des Gewebes eintrat, und da die histologischen Bilder überaus klar und übersichtlich waren, auch bei den weiteren Versuchen benutzt.

Die Menge der injizierten Tuberkelbazillen wurde absichtlich so klein, wie vorstehend angegeben, genommen. Schon v. Baumgarten machte bei seinen erwähnten grundlegenden histologischen Untersuchungen darauf aufmerksam, daß durch eine zu große Bazillenzufuhr die Entwicklung des Epithelioidzellentuberkels gehindert wird, und daß es durch Einwirkung der Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen auf die Gefäßwände zu einer starken Leukozyteneinwanderung kommen kann.

Leider stellten sich beim Schneiden der Paraffinblöcke der ersten Versuchsreihe unvorhergesehene Schwierigkeiten ein, so daß dieser Versuch nicht in seiner Gesamtheit verwendet werden konnte.

Eine zweite Versuchsreihe wurde in wenig abgeänderter Anordnung angestellt. Einer Serie von 20 Meerschweinchen wurden in der beschriebenen Weise 0,000 002 g Tuberkelbazillen des Typus bovinus intramuskulär am rechten Hinterschenkel injiziert. Die Meerschweinchen hatten ein Gewicht von 300 bis 350 g, waren verschiedenen Geschlechts und über 1 Jahr bis zu 2 Jahren alt. Die Tötung der Versuchstiere erfolgte in Zwischenräumen von 24 Stunden, 24 Stunden nach der Infektion beginnend. Die Behandlung der in Betracht kommenden Lymphdrüsen war die gleiche wie bei der ersten Versuchsreihe.

Nach der Anordnung dieser Versuchsreihen war zu erwarten, daß die tuberkulösen Veränderungen in den Lymphoglandulae subiliacae dextrae der in Zwischenräumen von 12 bis 24 Stunden getöteten Meerschweinchen, vom Auftreten der ersten spezifischen Veränderungen an gerechnet, eine fortschreitende Entwicklung erkennen lassen würden. Dies trat jedoch, wie wir hier im voraus bemerken möchten, bei den verschiedenen Versuchstieren nicht deutlich hervor. Es wurden tuberkulöse Veränderungen zwar bei allen Tieren dieser Serien gefunden, jedoch ohne jene soeben erwähnte schrittweise Weiterbildung. Dies erklärten wir uns so, daß der größte Teil der im wesentlichen intramuskulär injizierten Bakterien in die Leistendrüsen gelangte, während von der zufälligen, bald sehr wenig, bald etwas mehr infizierten Subkutis aus einzelne Bakterien in unregelmäßiger Weise, d. h. nicht zu gleicher Zeit nach der Infektion, resorbiert und mit dem Lymphstrom in die Lymphoglandulae subiliacae getragen wurden. Wir schlossen aus den gemachten Beobachtungen, daß nicht die Lgl. subiliacae, sondern die Lgl. inguinales zur Oberschenkelmuskulatur gehören.

Daß es sich in der Tat so verhält, stellten wir an frisch getöteten, gesunden Meerschweinchen fest, bei denen die Lymphgefäße und zugehörigen Lymphdrüsen einerseits der Hinterschenkelmuskulatur, andererseits des subkutanen Bindegewebes des Hinterschenkels mit einem blauen Farbstoff injiziert worden waren. Durch diese Injektionsversuche sollte ermittelt werden, welche Lymphdrüsen sich bei intramuskulärer und welche sich bei subkutaner Injektion auf natürlichem Wege, d. h. durch ihre Vasa afferentia, bläuten.

Bei diesen Versuchen stellte es sich heraus, daß bei intramuskulärer Einverleibung des Farbstoffes am Hinterschenkel die am Schenkelkanal liegenden Leist lymphdrüsen, Lymphoglandulae inguinales profundae (Textfig. 1, a), den Farbstoff aufnahmen. Gleichzeitig wurde beobachtet, daß durch einen feinen Lymphstrang von den Inguinal lymphdrüsen aus durch die Bauchdecken hindurch auch den medialen Darmbein lymphdrüsen, Lymphoglandulae iliacae mediales (Textfig. 1, b), der Farbstoff zugeführt wurde. Die letztgenannten Lymphdrüsen liegen ventral vom Musc. psoas in dem Winkel zwischen Art. iliaca ext. und hypogastrica. Bei einzelnen Versuchstieren wurde auch eine Lymphbahn festgestellt, die direkt aus der Schenkelmuskulatur an den Inguinal lymphdrüsen vorbei in die Lgl. iliacae mediales führte.

Bei subkutaner Injektion des Farbstoffes am Oberschenkel bläuten sich nur die

in der Kniefaltengegend gelegenen Lymphoglandulae subiliacae (Textfig. 1, c). Es wurden keine Lymphbahnen beobachtet, die über das Kniegelenk hinweg direkt zu den Kniefaltenlymphknoten zogen und nur in der Subkutis des Schenkels verliefen.

Die Lymphoglandulae subiliacae erhielten bei intramuskulärer Injektion Farbstoff nur dadurch, daß dieser zufällig bei Ein- und Ausführung der Kanüle, insbesondere aber bei unvorsichtiger Injektion, in geringer Menge in die Subkutis gelangte. Auf diese Weise wurde den Lymphoglandulae subiliacae akzidentell eine äußerst minimale Menge der Injektionsflüssigkeit durch die Lymphgefäße der Subkutis zugeführt.

Für die intramuskuläre Injektion von Tuberkelbazillenaufschwemmung, wie sie in unseren Versuchen zur Anwendung gelangte, gilt das gleiche, um so mehr, als hier wohl einzelne

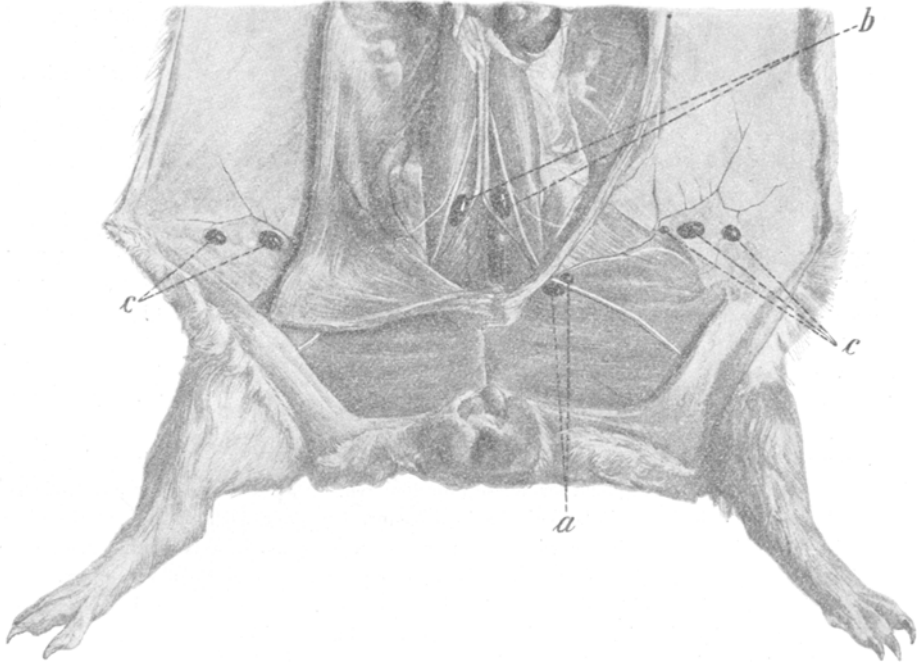


Fig. 1. Die hauptsächlichsten Lymphdrüsen der hinteren Körperpartie des Meerschweinchens. *a* Lgl. inguinalis profunda sin., *b* Lgl. iliaca medialis dext. et sin., *c* Lgl. subiliaca dext. et sin.

Tuberkelbazillen mit einer gewissen Regelmäßigkeit beim Einstechen oder Herausziehen der Kanüle in der Subkutis abgesetzt werden dürften, die dann zu einer sehr schwachen Infektion der Lymphoglandulae subiliacae Veranlassung geben.

Wir haben dann weiter die anatomisch injizierten Lymphdrüsen auch histologisch untersucht. In den Schnitten wurde wahrgenommen, daß die Lymphwege der Lymphdrüse selbst ebenfalls den blauen Farbstoff enthielten, und daß dieser niemals in die Follikel der Rindenschicht eingetreten, sondern nur in dem konzentrisch angeordneten perifollikulären Stützgerüst (den perifollikulären Lymphbahnen) zu finden war. Die Lymphfollikel selbst enthalten also keine Lymphbahnen, eine Tatsache, die uns die Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen in den Lymphdrüsen erklärt.

Bei der dritten Versuchsreihe machten wir uns die gewonnene anatomische Erkenntnis zunutze. Es wurden wiederum 20 Meerschweinchen verwendet, die ein ziemlich gleich-

mäßiges Körpergewicht von durchschnittlich 300 g und ein durchschnittliches Alter von etwa einem Jahr hatten. Die bei diesem Versuch verwendeten Tuberkelbazillen gehörten ebenfalls dem Typus *bovinus* an. Diesen 20 Meerschweinchen wurde wieder je $\frac{1}{10}$ ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung am rechten Hinterschenkel intramuskulär einverleibt. In $\frac{1}{10}$ ccm Injektionsflüssigkeit waren 0,000 003 g Tuberkelbazillen enthalten. Die Tötung der Versuchstiere erfolgte in Zwischenräumen von 24 Stunden, 24 Stunden nach der Infektion beginnend. Hier entnahmen wir den getöteten Tieren die rechten Lgl. inguinales und iliacae, die wie bei den ersten Versuchsreihen behandelt wurden.

Getötet wurden in dieser Versuchsreihe nur 18 Tiere. Zwei Tiere wurden zur Kontrolle der Virulenz der verwendeten Kultur am Leben gelassen. Sie starben nach 6 Wochen. Ihre Sektion ergab hochgradige Tuberkulose der Lunge, Leber und Milz, der beiderseitigen Lgl. inguinales, iliacae med., subiliacae, axillares sowie der Gekrös- und Parenchymlymphdrüsen. Die Lymphdrüsen zeigten sämtlich käsige Einschmelzung. An der Injektionsstelle am Hinterschenkel wurde bei beiden Kontrolltieren ein etwa haselnußgroßer erweichter käsiger Herd mitten in der Muskulatur gefunden. Tuberkelbazillen wurden in Ausstrichen aus den veränderten Organen und Lymphdrüsen nachgewiesen.

Weitere Versuchsreihen wurden in ähnlicher Weise angestellt.

Wenn bei der vorstehend angegebenen Versuchsanordnung auch zu erwarten war, daß wir Lymphdrüsentuberkel in allen Entwicklungsphasen antrafen, so mußte doch mit der Schwierigkeit gerechnet werden, daß die Herkunft der Zellelemente des Tuberkels nicht mit vollster Sicherheit ermittelt werden konnte. In Erwägung dieses Umstandes suchten wir normale Zellen vor der Infektion durch vitale Färbung kenntlich zu machen. Eine 1908 erschienene Arbeit von Oppenheimer¹⁾, die Histogenese des miliaren Lebertuberkels betreffend, schien einen solchen Weg zu weisen.

Oppenheimer konnte durch subkutan applizierte Kollargollösung die Kupfferschen Sternzellen der Leber in elektiver Weise imprägnieren. Nach Infektion der mit Kollargol vorbehandelten Versuchstiere mit Tuberkelbazillen konnte er ferner nachweisen, daß sämtliche Epithelioid- und Riesenzellen silberhaltig waren; er konnte also den Beweis erbringen, daß die Epithelioidzellen des Lebertuberkels von den Kupfferschen Sternzellen abstammten. Wir versuchten ein entsprechendes Verfahren dem Studium der Histogenese des Lymphdrüsentuberkels dienstbar zu machen und injizierten zu einem Vorversuch je einem gesunden Meerschweinchen subkutan 4 ccm, intramuskulär am Hinterschenkel 2 ccm und intraperitonäal 5 ccm einer Lösung von 5 g Kollargol in 50 g destilliertem Wasser. Die Tiere wurden 10 Tage nach der Injektion getötet. Die Härtung der lebenswarm entnommenen Lymphdrüsen geschah bei diesem Versuch in 4 prozentiger Formollösung.

Bei der Durchsicht der Schnitte der Lymphoglandulae subiliacae dieser Meerschweinchen konnten wir feststellen, daß für unsere Untersuchungen von dieser Methode wenig zu erwarten war; denn bei dem subkutan mit Silber injizierten Meerschweinchen zeigten die Lymphdrüsen eine sehr reichliche Silberablagerung, und zwar waren die Zellen derartig mit Silberkörnchen überladen, daß eine Bestimmung der imprägnierten Zellart kaum möglich war. Die Lymphdrüsen des intramuskulär behandelten Tieres zeigten überhaupt keine Silberablagerung. In diesem Falle war an der Injektionsstelle eine intensive grauschwarze Verfärbung der Gewebe eingetreten. Die mikroskopische Untersuchung ergab teilweise Muskelnekrose. Bei dem intraperitonäal injizierten Tiere zeigten die Lymphdrüsen eine derartig starke Silberimprägnation, daß Zellkonturen und Kerne nicht mehr zu erkennen waren. Teilweise erschienen die Lymphsinus wie mit grauschwarzen Silbermassen injiziert.

¹⁾ Virch. Arch., Beiheft zu Bd. 194, 1908, S. 254.

Später injizierten wir noch einmal zwei Meerschweinchen je 1 ccm einer Lösung von 1 g Kollargol in 100 g destilliertem Wasser intramuskulär am Hinterschenkel. Wir beabsichtigten durch eine derartig kleine Menge einer schwachen Lösung die Zellen der Lgl. inguinales zu imprägnieren, ohne Muskelnekrose an der Injektionsstelle hervorzurufen und ohne die Zellen mit Silber zu überladen. Jedoch auch dies gelang nicht. Als die Tiere 3 Wochen nach der Injektion getötet wurden, stellten wir bei der Sektion wiederum schwere Veränderungen der Hinterschenkelmuskulatur fest, während in den Zellen der Lymphdrüsen mikroskopisch keinerlei Silberablagerung wahrgenommen werden konnte. Diese Methode der Zellimprägnation wurde darum verlassen.

Wir dachten dann an eine vitale Färbung von Lymphdrüsenelementen mit neutralen Farbstoffen. Eine Arbeit von Goldmann¹⁾ schien einen Weg zu zeigen, auf dem wir zum Ziele zu gelangen hofften. Goldmann zeigte, daß nach subkutanen Injektionen einer 1 prozentigen Lösung von Pyrrholblau eine vitale Gewebsfärbung eintritt, bei der sich in den Lymphdrüsen der so behandelten Tiere Retikulumzellen durch Aufnahme des Farbstoffes in ihren Zelleib elektiv färben. „Die mikroskopisch wahrnehmbare Blaufärbung dieser Organe beruht auf einer Tinktion der Protoplasmagranula innerhalb dieser Retikulumzellen.“ Goldmann konnte übrigens durch diese Versuche die Ansicht von Weidenreich bestätigen, daß das Retikulum von verästelten Zellen gebildet wird, deren Zelleib größtenteils zu Fasern differenziert ist.

An den verschiedensten Körperstellen und Organen fand Goldmann Zellen, die im allgemeinen von runder Form sind und einen großen chromatinreichen, unregelmäßig gestalteten Kern besitzen. Ihr Protoplasma ist fein granuliert. Um den Kern findet man in der Regel eine schmale, ungefärbte Protoplasmazone. Die hellblau gefärbten Granula des Zelleibes sind von kreisrunder Form und absolut gleichmäßiger Größe. Die Zellen, „Pyrrholzellen“, wie sie Goldmann nennt, sind neben den fixen Bindegewebszellen die einzigen Elemente des Bindegewebes, die sich vital färben lassen. Ihnen verhalten sich in jeder Beziehung gleich die Retikulumzellen der Lymphdrüsen. Goldmann sagt in bezug auf diese „Pyrrholzellen“, daß sie als ein konstantes Element des Bindegewebes, und zwar als Wanderzellen anzusehen seien. Sie entsprechen vollkommen den „ruhenden Wanderzellen“ von Maximow. Sie werden im Beginn einer Entzündung mobil und verwandeln sich in amöboide Wanderzellen, andererseits können sie sich auch allmählich in Fibroblasten verwandeln. Goldmann konnte somit durch die Pyrrholblaufärbung „mit größter Elektivität am Bindegewebe des gesamten Organismus eine granuliert Zelle nachweisen, welche allenthalben zu finden ist, wo wichtige Stoffwechselprozesse sich abspielen“. „Ihre nähere Beziehung zur fixen Bindegewebszelle wird nicht allein durch ihre örtliche Verteilung am Bindegewebe dargetan, sondern vor allem auch durch die gleiche Reaktion ihres Granuloplasmas unseren „vitalen Farbstoffen“ gegenüber.“ Die Gefäße bleiben bei der vitalen Färbung unbeteiligt, in ihnen fehlen die Pyrrholzellen, ihre Endothelien zeigen keinerlei Granulafärbung.

Wir verwendeten auf Grund der Ergebnisse Goldmanns die Methode der Pyrrholblauinjektion, und zwar zuerst in einem Vorversuch an einem gesunden Meerschweinchen. Wir injizierten dem Versuchstier 3 ccm der mit destilliertem, sterilisiertem Wasser hergestellten 1 prozentigen Farbstofflösung subkutan an der Brustwand und nach mehreren Tagen nochmals 5 ccm. Das Pyrrholblau war von der Firma Dr. Gröbler & Co. in Leipzig in Substanz bezogen worden. Bereits 6 Tage nach dieser zweiten Injektion zeigte die äußere Haut des sich im übrigen vollkommen normal verhaltenden Tieres eine diffuse Blaufärbung. Bei der Sektion des Tieres wurde eine sehr starke Blaufärbung der Subkutis festgestellt. Die Muskulatur war graublau, die peripherischen Körperlymphdrüsen hoben sich durch besonders intensive Blaufärbung deutlich von ihrer Umgebung ab. Wir fixierten verschiedene Lymphdrüsen in 4 prozentiger Formollösung, andere in konzentrierter Sublimatlösung und betteten sie in Paraffin ein. Auf

¹⁾ Goldmann, E., Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der „vitalen Färbung“. Tübingen 1909.

den mikroskopischen Befund dieser Untersuchungen kommen wir bei der Beschreibung des normalen Aufbaues der Lymphdrüsen zurück.

Nach diesen vorbereitenden Untersuchungen injizierten wir zum eigentlichen Versuche 20 Meerschweinchen zuerst je 3 ccm einer 1 prozentigen Pyrrholblaulösung an der ventralen Brustwand subkutan. Nach 14 Tagen erhielten diese Tiere nochmals je 3 ccm und nach weiteren 14 Tagen wiederum je 3 ccm der Farblösung. Nach jeder Injektion wurde die beigebrachte Flüssigkeitsmenge durch leichte Massage verteilt. Es wurde dadurch eine lokale Gewebeschädigung, auf die Goldmann aufmerksam macht, vermieden. Etwa 8 Wochen nach der ersten Injektion zeigten die Versuchstiere eine ziemlich gleichmäßige Blaufärbung der äußeren Haut. Sie wurden nun in der oben beschriebenen Weise mit Tuberkelbazillen infiziert, und zwar erhielt jedes Versuchstier intramuskulär am rechten Hinterschenkel 0,000 002 g Tuberkelbazillen des Typus bovinus in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die Fixierung der Lymphoglandulae subiliacae dextrae geschah mit konzentrierter Sublimatlösung.

Bei den Schnittfärbungen dieser Serie verwendeten wir zuerst eine Kontrastfärbung der Kerne mit Alaunkarmin. Weiter kamen zur Verwendung Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin nach Heidenhain mit Erythrosinkontrastfärbung und die Tuberkelbazillenfärbung mit Karbolfuchsin nach vorhergehender Kernfärbung mit Hämatoxylin.

Trotz der Schönheit der erzielten Färbungen hatten die Präparate aber doch den Mangel, daß die „Pyrrholzellen“ zum Teil so stark mit dem Farbstoff überladen waren, daß man ihre Kernverhältnisse nicht genau feststellen konnte. Um die durch die gefärbten Granula teilweise verdeckten Kerne sichtbar zu machen, versuchten wir eine Entfernung des Pyrrholblaus mit salzsauerm Alkohol vor der Schnittfärbung. Jedoch ist uns dies nicht oder nur in geringem Maße gelungen. Die Überladung der „Pyrrholzellen“ und ihrer Abkömmlinge mit Farbstoff beeinträchtigte die Verwertung der in dieser Versuchsreihe gewonnenen Ergebnisse.

Insgesamt haben wir bei unseren experimentellen Studien am Meerschweinchen etwa 40 000 Schnitte angefertigt und untersucht¹⁾.

Vorbemerkungen über die Histologie der normalen Lymphdrüsen beim Meerschweinchen.

Zum genauen Studium der Histogenese des Tuberkels in der Lymphdrüse beim Meerschweinchen ist es nötig, zunächst den normalen Aufbau der Lymphdrüsen dieses Tieres kurz zu besprechen, wenn es auch von vornherein klar erscheint, daß sie sich nicht grundsätzlich von den Lymphdrüsen anderer Säugetiere unterscheiden werden.

Besondere Untersuchungen über die Lymphdrüsen des Meerschweinchens sind von Thomé angestellt worden. Die Arbeit Thomés, „Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Lymphknoten“²⁾ befaßt sich auch hauptsächlich mit einer eingehenden Untersuchung des Retikulums dieser Gebilde. Im allgemeinen schildert sie den Aufbau der Lymphdrüsen beim Meerschweinchen ähnlich dem beim Kaninchen. Die Kapsel sei sehr dünn und zeige vielfach kleine Fetträubchen eingelagert. Trabekel fehlten meist vollständig, Bindegewebsanhäufungen seien nur spärlich um die großen Gefäße vorhanden. Das Fasernetz sei im allgemeinen sehr dicht, auch im Keimzentrum ziemlich regelmäßig. Elastisches Gewebe sei in der Kapsel, in der Gefäßumgebung und in den Randsinusbälkchen in großer Menge, im übrigen Retikulumgewebe fast gar nicht vorhanden. Die Marksubstanz sei gegenüber der Rinde sehr gut ausgebildet, die Sinus seien weit, wenn auch teilweise sehr zellreich. In der Rindensubstanz seien fast immer deutliche Keimzentren sichtbar, um welche die Fasern konzentrisch angeordnet seien. Die Abgrenzung des Parenchyms gegen die Sinus werde durch ein dichtmaschiges Fasernetz bewirkt und sei meist deutlich ausgesprochen.

¹⁾ Bei der Anfertigung der Schnitte wurden wir zum Teil von Herrn Oberveterinär Semmler unterstützt, dem wir auch an dieser Stelle für seine Mitwirkung unsern Dank sagen.

²⁾ Jenaische Ztschr. f. Naturwiss., 37. Bd., 1903.

Dies sind die einzigen Angaben über den normalen histologischen Aufbau der Lymphdrüsen beim Meerschweinchen, die wir in der Literatur fanden. Die Angaben anderer Autoren über den Bau der Lymphdrüsen der anderen Tiere führen wir hier nicht weiter an. Um uns über den histologischen Bau der Lymphdrüsen des Meerschweinchens selbst zu unterrichten und um auch für die späteren Untersuchungen Vergleichspräparate zur Hand zu haben, untersuchten wir 11 verschiedene Lymphdrüsen von gesunden Meerschweinchen verschiedenen Alters und Gewichtes, und zwar die

Lymphoglandulae cervicales superficiales ...	2 mal,
Lymphoglandulae axillares	3 mal,
Lymphoglandulae subiliacae	5 mal.

Die Namen sind analog der Bezeichnung der Lymphdrüsen bei unseren Haustieren gewählt.

Da bei unseren eigentlichen Studien nur peripherische Lymphdrüsen in Betracht kamen, so wurden diejenigen innerer Organe außer Beachtung gelassen. Es bleibt daher unerörtert, ob sich die Lymphdrüsen innerer Organe von den peripherisch gelegenen unterscheiden. Wir lassen hier die Ergebnisse unserer Untersuchungen folgen.

Die Lymphdrüsen des Meerschweinchens erreichen bei älteren Tieren die Größe einer Erbse, bei jüngeren die eines Mohnsamenkornes. Sie liegen an den Stellen, von denen sie ihren Namen erhalten, in der Subkutis, meist stark in Fettgewebe eingebettet, von dem sie makroskopisch oft schwer zu unterscheiden sind. An jeder der genannten Stellen liegt eine Gruppe von Lymphknötchen, meist aus drei bis vier Einzelknötchen bestehend, die untereinander durch Gefäße in Verbindung stehen. Die einzelnen Knötchen wurden herauspräpariert und in der im Kapitel „Methodik“ angegebenen Art und Weise histologisch verarbeitet. Zur mikroskopischen Untersuchung kamen über 2500 Schnitte normaler Lymphdrüsen. Die nachstehenden Angaben beziehen sich auf die Einzelknötchen der betreffenden Lymphdrüsengruppe.

Im histologischen Aufbau unterscheiden sich die Lymphdrüsen des Meerschweinchens im wesentlichen nicht von denen anderer Tiere (vgl. Textfig. 2). Man erkennt die einzelnen Bestandteile: Die Kapsel und ein lockeres Gerüstwerk, in dessen Lücken das Parenchym liegt, das sich deutlich in eine Rindenschicht mit den Rindenknötchen und in eine Markschrift gliedert. An die Kapsel treten Gefäße heran; am Hilus, der stets etwas nach dem Zentrum der Drüse zu eingesenkt ist, liegen in stärker ausgebildetem Bindegewebe arterielle und venöse Gefäße (Textfig. 2).

Die Kapsel ist im allgemeinen dünn, sie besitzt eine Dicke von 2 bis 3 Bindegewebszellen. Am Hilus verstärkt sie sich etwas durch das adventitielle Bindegewebe der Gefäße. Die mit Safranin oder Resorzin-Fuchsin behandelten Schnitte lassen schön gefärbte elastische Fasern in den Gefäßwänden erkennen, sie fehlen jedoch in der Kapsel. Unsere Untersuchungen ergaben daher in diesem Punkte nicht das von Thomé gefundene Resultat. Zwischen der Kapsel und dem zytoblastischen Gewebe läßt sich in den meisten Präparaten ein enger perifollikulärer Lymphraum nachweisen, in dem sich vereinzelt Rundzellen finden. Diesen Raum überbrücken hier und da gleich näher zu beschreibende spindelige Zellen. Diese biegen von der Kapsel aus ziemlich im rechten Winkel ab und gehen quer durch den Lymphraum bis in das Parenchym. Sie besitzen einen ziemlich großen chromatinreichen Kern, der meist an der Umbiegungsstelle liegt, vielfach auch in einer spindelförmigen Auftreibung des Zelleibes nach der Umbiegung. Man kann annehmen, daß diese Zellen die Stelle der Spannfasern in den Lymphdrüsen der großen Haustiere vertreten. Diese Zellen verbinden sich mit den Zellen des Stützgerüsts im zentralen Teile der Lymphdrüse durch ihre langgestreckten Protoplasmafortsätze.

Stützgerüst (Retikulum). Bindegewebige Septen gehen von der Kapsel aus nur in ganz geringer Anzahl ins Innere der Lymphdrüse. Vom Hilus aus indessen dringt ein feines bindegewebiges Netzwerk in die Markschrift vor, das in der Hauptsache aus ziemlich großen, Zellen gebildet wird. Diese sind polygonal, meist sternförmig und besitzen einen ziemlich großen rundlichen oder ovalen, chromatinarmen Kern. Durch Fortsätze verbinden sich diese Zellen untereinander und bilden dadurch ein zartes Maschenwerk, das übrigens bei manchen Lymph-

drüsen auch Fettzellen aufweist. An Präparaten, die nach Bielschowsky-Maresch imprägniert sind, erkennt man ferner ein dunkles Maschenwerk, das sich durch die ganze Lymphdrüse erstreckt. Von der Kapsel und vom Hilus aus gehen schwarz imprägnierte Fasern ins Innere der Lymphdrüse, die mit den vorerwähnten Zellen in Verbindung zu stehen scheinen, und die sich in feinste Fasern, Gitterfasern, auflösen. Dieses Netz von Fasern zeigt in der Umgebung der Follikel eine dichtere Anordnung und eine konzentrische Schichtung, von hier aus dringen vereinzelt feinste Fasern auch in das Innere des Follikels. Ob diese Gitterfasern von einer Stützsubstanz, Protoplasma, umschieden sind, vermochten wir nicht festzustellen. Jedenfalls sahen wir Bilder, wie sie Russakoff¹⁾ beschreibt, nicht. Dieser Forscher glaubt nach seinen Untersuchungen an Lymphdrüsen, daß die Gitterfasern wahrscheinlich nicht nackt zwischen den Lymphozyten

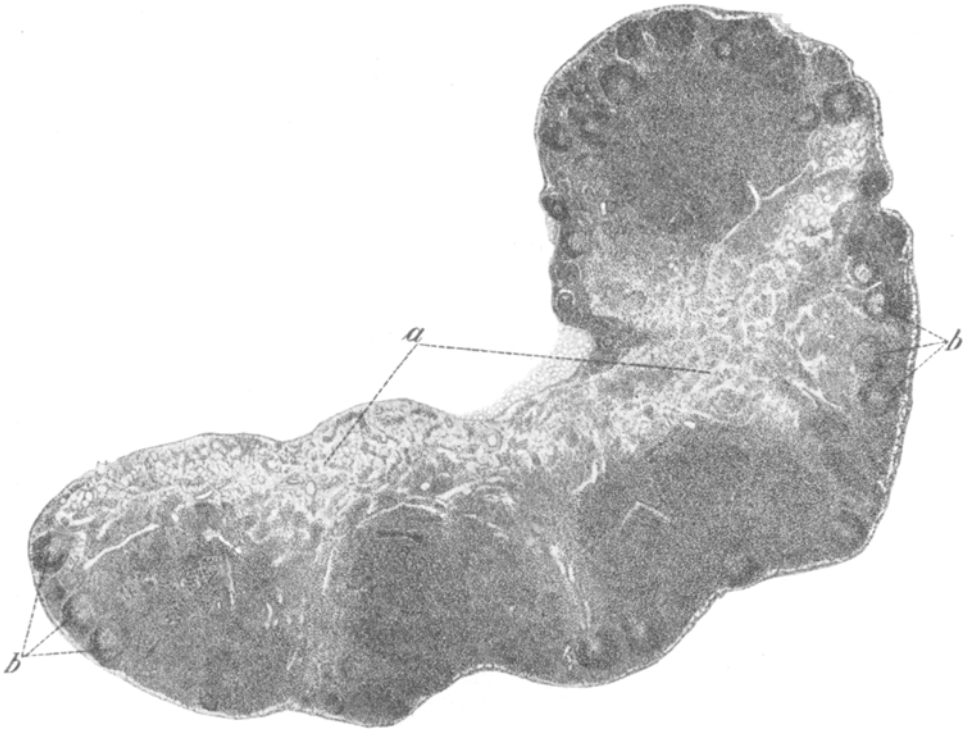


Fig. 2. Normale Lymphdrüse (Lgl. subiliaca) des Meerschweinchens. Bei *a* der Hilus, *a* Marksicht, *b* Rindenschicht mit Follikeln. Starke Lupenvergrößerung.

verlaufen, sondern von einer Art Stützsubstanz begleitet werden, die wahrscheinlich Protoplasma sei. Das Stützgerüst (Retikulum) der Lymphdrüse ist also teils zelliger, teils faseriger Natur.

Parenchym. Die Rindensubstanz besteht aus einer dichten Anhäufung von lymphozytären Elementen, kleinen Rundzellen mit einem im Verhältnis zum ganzen Zellkörper großen, runden Kern, der ein starkes, jedoch wenig differenziertes Chromatingerüst besitzt. Das Zytoplasma zeigt sich nur als schmaler, gleichmäßig breiter Saum um diesen Kern, die Zellen sind rund, bei dichter Lagerung polygonal. In der Rindensubstanz erkennt man die Rindenknötchen oder Follikel (Textfig. 2, b). Diese sind randständig gelagert, zeigen meist runde Form und lassen ein verschieden großes Keimzentrum erkennen. Letzteres zeichnet sich durch seine hellere Färbung aus, liegt meist zentral, in wenigen Fällen exzentrisch im Follikel. Die Zellen des Keimzentrums

¹⁾ Zieglers Beitr., 45. Bd., 1909, B. 476.

sind meist polygonal, ihr Kern ist etwas größer und heller als der der Lymphozyten; er besitzt kein so starkes Chromatingerüst und läßt meist ein bis zwei Nukleolen erkennen. In den Zellen der Keimzentren trifft man in der Regel Mitosen an. Die lymphozytären Parenchymelemente sind um die Keimzentren ebenso wie die Retikulumfasern konzentrisch angeordnet.

In der Marksicht (Textfig. 2, a) liegen im lockeren Stützgerüst manchmal nur vereinzelt Rundzellen, mitunter sieht man aber auch Anordnung derselben zu strang- oder schlauchförmigen Zellkomplexen. Zwischen den Lymphozyten in der Marksicht findet man, in einigen Präparaten recht zahlreich, in anderen nur vereinzelt, Leukozyten mit vielgestaltigem oder mehrfachem chromatinreichen Kern und größerem Zelleib, der Granula besitzt, die durch Eosin lebhaft rot gefärbt sind (eosinophile Zellen). An Präparaten, die nach P a p p e n h e i m mit Pyronin-Methylgrün gefärbt sind, findet man auch ziemlich zahlreich in der Marksicht Zellen mit einem etwas größeren Zelleib, der rot gefärbt ist; der exzentrisch gelegene Kern zeigt Radstruktur und eine blaßgrüne Färbung seines Chromatingerüsts (Plasmazellen). Ferner treten in der Marksicht mancher Lymphdrüsen mononukleäre Leukozyten auf, die mit braunem, amorphem Pigment beladen sind.

Blutgefäße findet man in der Lymphdrüse namentlich am Hilus, sonst nur noch in dem Retikulum. Am Hilus sind sie ziemlich starkwandig, im Innern der Lymphdrüse dagegen nur dünnwandig. Die Wand besteht meist nur aus einer Endothelschicht und einigen Adventitiazellen. Sie verlaufen mit den Septen und Retikulumbälkchen des Lymphdrüsengerüsts.

Histologisches Bild normaler Lymphdrüsen bei vitaler Färbung mit Pyrrholblau. Wie schon gesagt, war hier das Meerschweinchen mit 1 prozentiger Pyrrholblaulösung vorbehandelt. Zur Färbung des Kerngerüsts wurde in den Schnitten Alaunkarmin verwendet. Bei der Durchmusterung der Schnitte mit schwacher Vergrößerung fiel eine Blaufärbung der zentralen Partien der Schnitte auf, während die peripherischen Teile ungefärbt erschienen. Man konnte bemerken, daß Zellen mit blau granuliertem Zelleibe meist nur im Zentrum der Lymphdrüse, am Stützgerüst oder am Hilus lagen. Bei der Durchsicht der Präparate mit stärkeren Vergrößerungen sieht man, daß der Zelleib vieler Retikulumzellen mit blauen Granulis angefüllt ist. Auch die Ausläufer dieser Zellen, die sich mit denen anderer zu einem feinen Netz verbinden, sind mit zarten, blauen Granulis erfüllt. Ebenso zeigen die Zellen der Kapsel der Lymphdrüse eine feinkörnige, zart blau gefärbte Granulierung. In der Follikelschicht sieht man, entsprechend der feinen Anordnung des Stützgerüsts, nur vereinzelt Zellen mit blau granuliertem Protoplasma. Um die Follikel selbst zeigen sie eine konzentrische Anordnung, inmitten der Follikel findet man keine Retikulumzellen. Daneben finden sich Zellen von verschiedener Form, rund oder oval, je nachdem sie in dem dichten oder lockeren Netzwerk liegen. Man trifft sie besonders am Hilus, weniger und mehr vereinzelt in der Rindenschicht. Ihr Kern ist mäßig chromatinreich und meist rund gestaltet. Ihr Zelleib ist mit verschieden großen, punktförmigen, blau gefärbten Granulis angefüllt, und zwar oft so stark, daß der Kern verdeckt wird. Diese mit Pyrrholblau beladenen Zellen sind zweifellos identisch mit den von Goldmann beschriebenen „Pyrrholzellen“. Leukozyten, Lymphozyten und ebenso die Endothelien der Gefäße zeigen niemals eine blaue Granulierung ihres Zelleibes. Wir konnten also den Befund Goldmanns in Hinsicht auf die Lymphdrüsen bestätigen.

Versuche mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus.

In einer ersten Versuchsreihe haben wir 20 Meerschweinchen je eine Menge von 0,000 001 g Tuberkelbazillen (Typus bovinus) intramuskulär am rechten Hinterschenkel injiziert. Die Tiere waren in Zwischenräumen von je 12 Stunden getötet worden, und ihre Lymphoglandulae subiliacae dextrae hatten wir mit Sublimat fixiert und in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Beim Schneiden der Lymphdrüsen stellten sich unvorhergesehene Schwierigkeiten

ein, so daß die Serie nicht in ihrer ganzen Ausdehnung zur Verwendung gelangen konnte. Wir sehen deshalb von einer gesonderten Schilderung der Befunde ab und beziehen sie in die Besprechung der Ergebnisse der folgenden Versuchsreihen ein.

Zweite Versuchsreihe. Bei diesem Versuch erhielten 20 Meerschweinchen je 0,000 002 g Tuberkelbazillen (Typus bovinus), in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, intramuskulär am rechten Hinterschenkel injiziert. Die Tötung der Versuchstiere erfolgte in Zwischenräumen von je 24 Stunden. Bei der Sektion zeigten die Tiere keinerlei krankhafte Veränderungen innerer Organe. Auch der makroskopische Befund an den Lymphdrüsen der ersten 13 Meerschweinchen dieser Serie bot nichts Auffallendes. Sie verhielten sich wie diejenigen gesunder Tiere. Vom 14. Tage nach der Infektion an glaubten wir geringfügige Vergrößerung der in Frage kommenden Lymphdrüsen feststellen zu können.

Dritte Versuchsreihe. Es erhielten 20 Meerschweinchen je 0,000 003 g Tuberkelbazillen (Typus bovinus), in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, intramuskulär am rechten Hinterschenkel injiziert. Die Tötung der Tiere begann 24 Stunden post infectionem und wurde in Zwischenräumen von 24 Stunden fortgesetzt. Es wurden 18 Tiere getötet (zwei Kontrolltiere starben nach 6 Wochen an allgemeiner Tuberkulose).

Die Sektion der getöteten Tiere ergab keinerlei Veränderungen an den inneren Organen.

Makroskopisch ließ sich an den Lgl. inguinales und iliacae bis zum 7. Tage nichts Besonderes feststellen. Vom 8. Tage an waren jedoch die Lymphdrüsen deutlich vergrößert. Es zeigte sich dies namentlich beim Vergleich der Lymphdrüsen mit den korrespondierenden, nicht infizierten Drüsen der andern Seite.

An der Injektionsstelle in der Muskulatur des Hinterschenkels waren vom 9. Tage an makroskopisch sichtbare Veränderungen vorhanden. Am 13. Tage wurde ein hanfkorngroßer Herd und vom 15. Tage an ein solcher von Erbsengröße in der Muskulatur an der Einstichstelle wahrgenommen. Diese Herde enthielten käsige, gelbe Massen. Die Muskulatur in der Umgebung dieser Veränderungen war weißgrau verfärbt und mit weißlichem Gewebe strangförmig durchsetzt.

Vierte Versuchsreihe. Diese Versuchsreihe wurde gleichzeitig zum Zwecke des Studiums der Frage des Vorkommens latenter Tuberkelbazillen in den Lymphdrüsen angestellt und umfaßte 17 Meerschweinchen, von denen täglich je 2, 24 Stunden nach der Injektion angefangen, getötet wurden, während ein Tier als Kontrolle am Leben blieb. Der Versuch erstreckte sich also nur auf den Zeitraum von 8 Tagen nach der Infektion, die bei allen Tieren in der vorbeschriebenen Art und Weise mit 0,000 005 g Tuberkelbazillen des Typus bovinus intramuskulär am rechten Hinterschenkel vorgenommen wurde. Von dem einen der jeweils getöteten beiden Versuchstiere gelangte die Lgl. inguinalis und iliaca dextra, von dem andern nur die Lgl. iliaca dextra ¹⁾ zur histologischen Untersuchung.

¹⁾ Die Lgl. inguinalis war hier zum Zwecke des Nachweises von Tuberkelbazillen verimpft worden.

Bei der Sektion zeigten diese Tiere (abgesehen von dem später getöteten und mit allgemeiner Tuberkulose behaftet gefundenen Kontrollmeerschweinchen) keine pathologischen Veränderungen ihrer inneren Organe. Bis zum 4. Tage nach der Infektion war makroskopisch nichts Besonderes an den Lymphdrüsen nachzuweisen. Vom 5. Tage ab ließ sich eine geringfügige Vergrößerung der rechtsseitigen Lgl. inguinalis und iliaca nachweisen, die aber erst am 7. und 8. Tage nach der Infektion deutlich wahrnehmbar wurde.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnittserien der infizierten Inguinallymphdrüsen der drei ersten Versuchsreihen gingen wir vom vollkommen ausgebildeten Miliartuberkel mit seinen spezifischen Attributen, Epithelioid- und Riesenzellen, aus. Wir fanden diesen in der zweiten Versuchsreihe 17 Tage und in der dritten Reihe 11 Tage nach der Infektion. Rückwärtsgehend, konnten wir die tuberkulösen Veränderungen in der zweiten Reihe bis zum 5. Tage post infectionem und in der dritten Reihe bis zum 6. Tage verfolgen. Die 4 bzw. 5 Tage und kürzere Zeit nach der Infektion getöteten Versuchstiere zeigten in den in Frage kommenden Lymphdrüsen noch keine histologischen Veränderungen.

Bei der histologischen Untersuchung der Lgl. inguinales und iliaca der vierten Versuchsreihe konnten wir vollkommen ausgebildete Miliartuberkel nicht nachweisen. In den genannten Lymphdrüsen der am 8. Tage nach der Infektion getöteten Meerschweinchen fanden sich zahlreiche kleine helle Herdchen, die aus Gruppen von Epithelioidzellen bestanden. Rückwärtsgehend, konnten wir die spezifischen Veränderungen bis zum 6. Tage nach der Infektion verfolgen, während die Lymphdrüsen der kürzere Zeit post infectionem getöteten Meerschweinchen auch hier frei von histologischen Veränderungen erschienen.

Somit entwickelten sich nach einem Inkubationsstadium von 5 bzw. 6 Tagen die ersten Anfänge histologischer Tuberkulose in den Lymphdrüsen.

Bei der Durchsicht der Lymphdrüsenschnitte der am 5. bzw. 6. Tage nach der Infektion getöteten Meerschweinchen sieht man in dem dunkeln lymphatischen Gewebe schon mit s c h w a c h e r V e r g r ö ß e r u n g einzelne getrennt liegende hellere Stellen, die sich deutlich vom normalen Parenchym abheben (Textfig. 3, b). Diese Herde sind sehr klein, sie sind in den Serien meist nur in einem, manchmal in zwei bis drei Schnitten zu verfolgen. Ihr Durchmesser beträgt ungefähr 10 bis 20 μ .¹⁾

¹⁾ Wir haben bei der Besprechung der normalen Lymphdrüsen des Meerschweinchens hervorgehoben, daß sie immer aus mehreren, meist 3 bis 4 Einzelknötchen, die zu einer Lymphdrüsengruppe vereinigt sind, bestehen. Das gilt auch für die Lymphoglandulae subiliacae, die meist aus 3 bis 4 Einzelknötchen bestehen und die Lgl. inguinales von denen fast immer 2 Einzelknötchen vorhanden sind. Die Lgl. iliaca ist wohl immer nur in der Einzahl vorhanden. Die oben beschriebenen helleren Stellen, die den Anfang der Tuberkelentwicklung bedeuten, findet man nun nicht in allen Knötchen der die genannten Lymphdrüsen bildenden Gruppe, sondern nur in einzelnen. Die andern erscheinen histologisch vollkommen unverändert.

Abgesehen von den hellen Herdchen erscheint das Gewebe der Lymphdrüse unverändert. Ihre Struktur ist gut erhalten; man erkennt deutlich die beiden Schichten, die Follikel mit ihren Keimzentren, perifollikulären Lymphräumen sowie die Lymphsinus am Hilus.

Bei der Durchsicht der Präparate mit starker Vergrößerung (Textfig. 4 und 5) bemerkt man, daß die erwähnten hellen Herdchen aus großen Zellen mit großem rundem oder meist ovoidem, bisweilen auch bohnenförmigem Kern, dessen Chromatingerüst sehr zart ausgeprägt ist, bestehen, die selten einzeln, meist in kleinen Gruppen auftreten. Es sind Zellen, die im gesunden Lymphdrüsen-

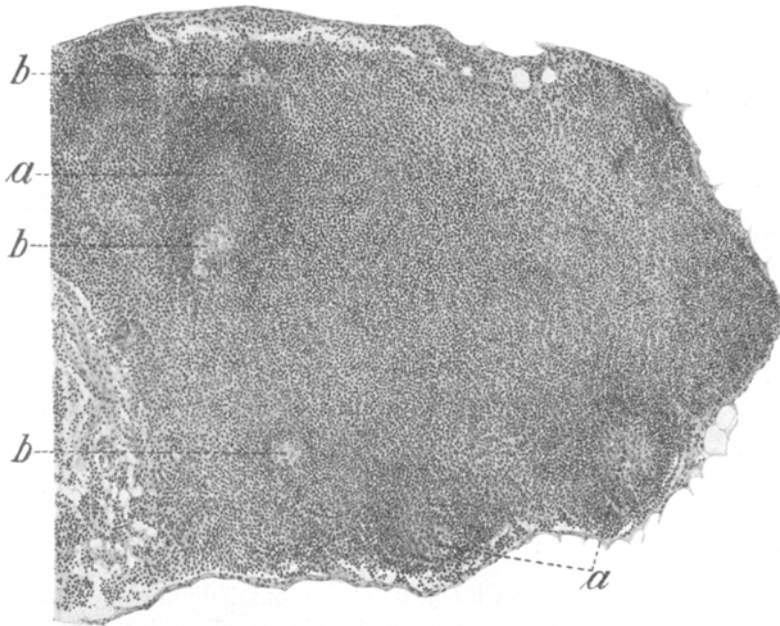


Fig. 3. Drei junge Epithelioidzelltuberkel in der Lgl. subiliaca des Meerschweinchens, 5 Tage post infectionem (Typus bovinus). *a* Follikel mit Keimzentren, *b* Tuberkel. Starke Lupenvergrößerung.

gewebe überhaupt nicht zu finden sind, Zellen, die deutlich alle Merkmale der Epithelioidzellen des fertigen Tuberkels zeigen und die infolgedessen als Epithelioidzellen anzusprechen sind.

Die ersten histologisch nachweisbaren Anfänge der Lymphdrüsentuberkulose bestehen also im Auftreten sehr kleiner heller Herdchen im lymphatischen Gewebe, die aus einer kleinen Gruppe von Epithelioidzellen bestehen. Außer den epithelioiden Zellen beteiligen sich an der Zusammensetzung der Herdchen noch sehr spärlich auftretende Mitosen und Lymphozyten. Diese Herdchen sind als jüngste Tuberkel aufzufassen. Sie zeigen, mit Ausnahme der ersten und zweiten Versuchsreihe, eine fortschreitende weitere Ausbildung bei den später getöteten Versuchstieren: Die

Herdchen vergrößern sich, indem die sie zusammensetzenden Epithelioidzellen an Zahl zunehmen. Ihre Abgrenzung gegenüber dem benachbarten Parenchym ist nicht besonders scharf. Eine dichtere Anhäufung von Lymphozyten ist an ihrer Peripherie nicht zu bemerken. Während der Fortentwicklung der jungen Tuberkel entstehen im bisher intakten Lymphdrüsenparenchym neue junge Herdchen. Ist die Zahl der spezifischen Herde groß, so fließen die benachbarten zusammen. Auf diese Weise bilden sich dann unregelmäßig begrenzte, spezifisch veränderte helle Partien, in denen im weiteren Verlauf des Prozesses auch Riesenzellen auftreten. In der zweiten Versuchsreihe beobachteten wir letztere, wie gesagt, zuerst am 17., in der dritten am 11. Tage.

Schon in dem Kapitel „Methodik“ haben wir darauf aufmerksam gemacht, daß in der zweiten Versuchsreihe die Lgl. subiliacae gewissermaßen zufällig und dementsprechend nur sehr geringgradig und unregelmäßig infiziert wurden. Das

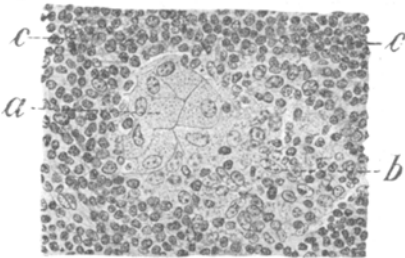


Fig. 4. Junger Epithelioidzelltuberkel in der Lgl. subiliaca des Meerschweinchens, 5 Tage post infectionem (Typus bovinus). *a* Epithelioidzellen, *b* Retikulumzellen, *c* Lymphozyten der Nachbarschaft. Zeiß, Obj. D, Ok. 2.

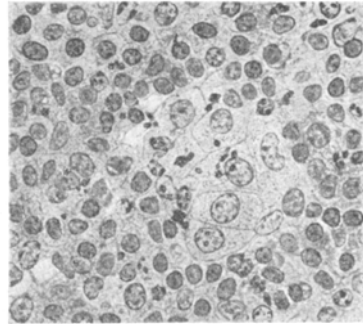


Fig. 5. Junger Epithelioidzelltuberkel in der Lgl. subiliaca des Meerschweinchens, 5 Tage post infectionem (Typus bovinus). Zeiß. Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 2.

späte Auftreten der Riesenzellen in dieser Versuchsreihe wie auch die Tatsache, daß die tuberkulösen Veränderungen in dieser Versuchsreihe bei den einzelnen Versuchstieren keine kontinuierlich fortschreitende Entwicklung erkennen ließen, führen wir auf diesen Umstand zurück.

Diese in der zweiten Versuchsreihe auf die oben erwähnte Art und Weise zustande gekommene, überaus schwache Infektion der Lymphoglandulae subiliacae hatte den großen Vorteil, daß sich nur einige wenige, vollkommen isoliert im Lymphdrüsengewebe liegende spezifische Herdchen entwickelten, und daß infolgedessen die Herkunft der Tuberkelelemente besser verfolgt werden konnte, als dies bei zahlreichen, bald ineinanderfließenden Herden, wie sie bei stärkerer Infektion der Lymphdrüsen entstehen, der Fall ist.

Versuche mit Tuberkelbazillen des Typus humanus.

Auch diese Versuche dienten gleichzeitig der Feststellung, ob in Lymphdrüsen latente Tuberkelbazillen vorkommen.

In der fünften Versuchsreihe erhielten 14 Meerschweinchen je 0,000 005 g Tuberkelbazillen des Typus humanus intramuskulär am rechten Hinterschenkel. Bis zum 4. Tage nach der Infektion wurde von 24 Stunden zu 24 Stunden je ein Meerschweinchen getötet, die halbe ¹⁾ Lgl. inguinalis dextra und die ganze Lgl. iliaca dextra in Serienschnitte zerlegt und histologisch untersucht. Vom 5. bis zum 8. Tage nach der Infektion töteten wir täglich je zwei Meerschweinchen; von dem einen gelangte die Lgl. inguinalis und iliaca dextra, von dem andern lediglich die Lgl. iliaca dextra ²⁾ zur histologischen Untersuchung in Serienschnitten. Die übrigbleibenden Tiere blieben als Kontrolle am Leben.

In der sechsten Versuchsreihe arbeiteten wir mit 17 intramuskulär am rechten Hinterschenkel mit 0,000 005 g humanen Tuberkelbazillen in-

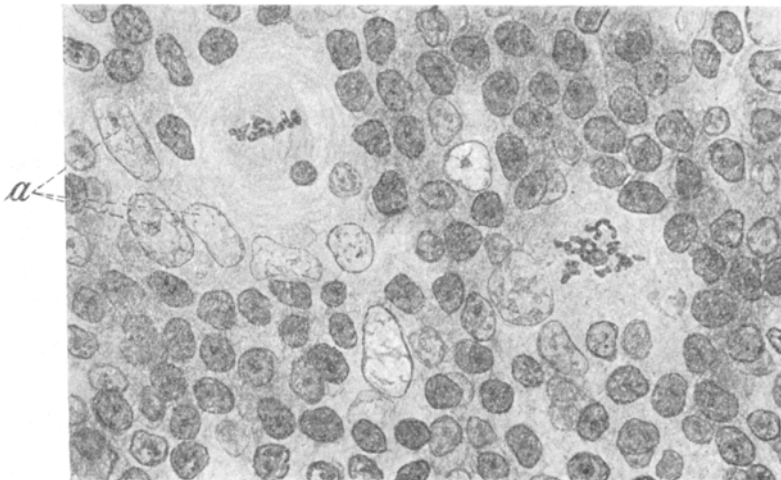


Fig. 6. Beginn der tuberkulösen Neubildung in der Lgl. inguinalis des Meerschweinchens, 3 Tage post infectionem (Typus humanus). Zwei Mitosen von Retikulumzellen. a Kerne normaler Retikulumzellen. Zeiß, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.

fizierten Meerschweinchen, von denen wir täglich bis zum 8. Tage nach der Infektion je zwei Meerschweinchen töteten und wie bei der vierten Versuchsreihe verfahren.

Bei der Sektion zeigten die Tiere dieser beiden Serien (abgesehen von den Kontrolltieren) keine pathologischen Veränderungen. Die Lgl. inguinales und iliaca dextrae ließen bis zum 5. Tage post infectionem eine geringe, bis zum 8. Tage sich mäßig steigende Vergrößerung erkennen.

Die histologische Untersuchung der Schnittserien dieser beiden Versuchsreihen ergab übereinstimmende Ergebnisse:

24 Stunden nach der Infektion ließ sich nichts Besonderes feststellen (auch

¹⁾ Die andere Hälfte wurde zum Zwecke der Feststellung des Tuberkelbazillengehaltes verimpft.

²⁾ Die Lgl. inguinalis dieses Tieres wurde im ganzen verimpft.

konnten Tuberkelbazillen nirgends, weder im Retikulum noch im Parenchym, nachgewiesen werden); 48 Stunden post infectionem bemerkte man Mitosen in den fixen Retikulumzellen (Textfig. 6), und 3 Tage nach der Infektion wurden die ersten spezifischen Veränderungen in Gestalt sehr vieler kleiner, aus typischen Epithelioidzellen bestehender, von zahlreichen Mitosen begleiteter heller Herdchen nachgewiesen (Textfig. 7). Das Inkubationsstadium betrug also in diesen beiden Versuchserien nur 3 Tage. Die Struktur der infizierten Lymphdrüsen war unverändert.

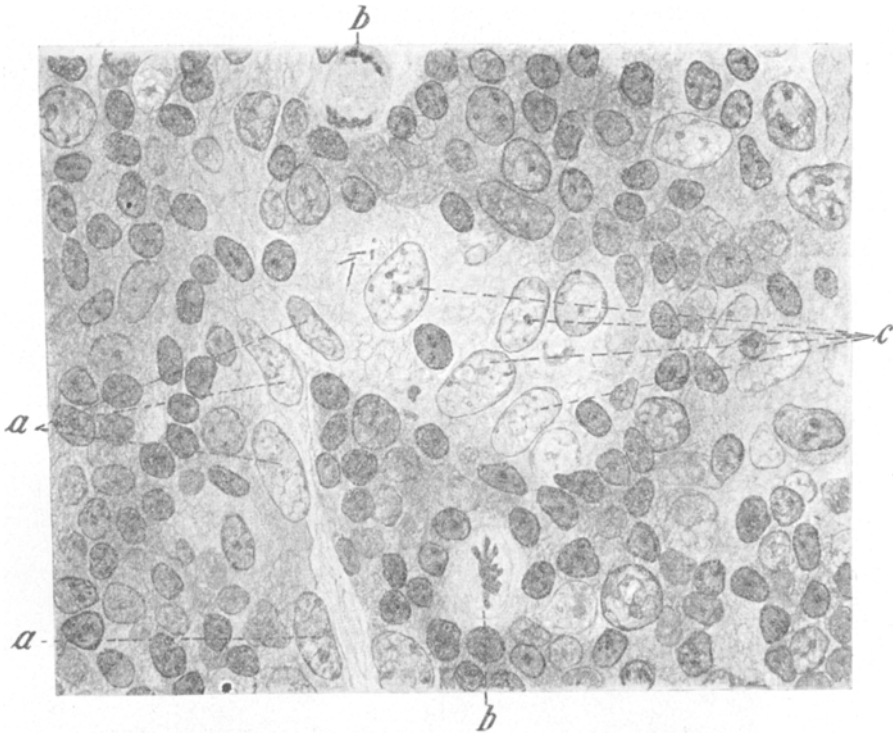


Fig. 7. Jüngster Epithelioidzelltuberkel in der Lgl. inguinalis des Meerschweinchens, 3 Tage post infectionem (Typus humanus). *a* Kerne normaler Retikulumzellen, *b* Mitosen von Retikulumzellen, *c* Kerne von Epithelioidzellen. Die eine Epithelioidzelle enthält mehrere Tuberkelbazillen. Zeiß, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.

Diese als jüngste Tuberkel anzusprechenden Herdchen zeigten bis zum 8. Tage eine rasch fortschreitende Weiterbildung. Am 5. Tage nach der Infektion waren, stets in Begleitung vieler Mitosen, zahlreiche neue Herdchen entstanden, während die bereits vorhandenen sich vergrößert hatten. Am 6. Tage ließ sich ein beginnendes Zusammenfließen der sich immer mehr vergrößernden Herdchen feststellen (Textfig. 8), ein Vorgang, der sich bis zum 8. Tage derart steigerte, daß zu dieser Zeit nach der Infektion die tuberkulöse Neubildung große, zusammenhängende, unregelmäßig gestaltete, helle Partien im Lymphdrüsenparenchym bildete, die in der Hauptsache aus typischen Epithelioidzellen, ver-

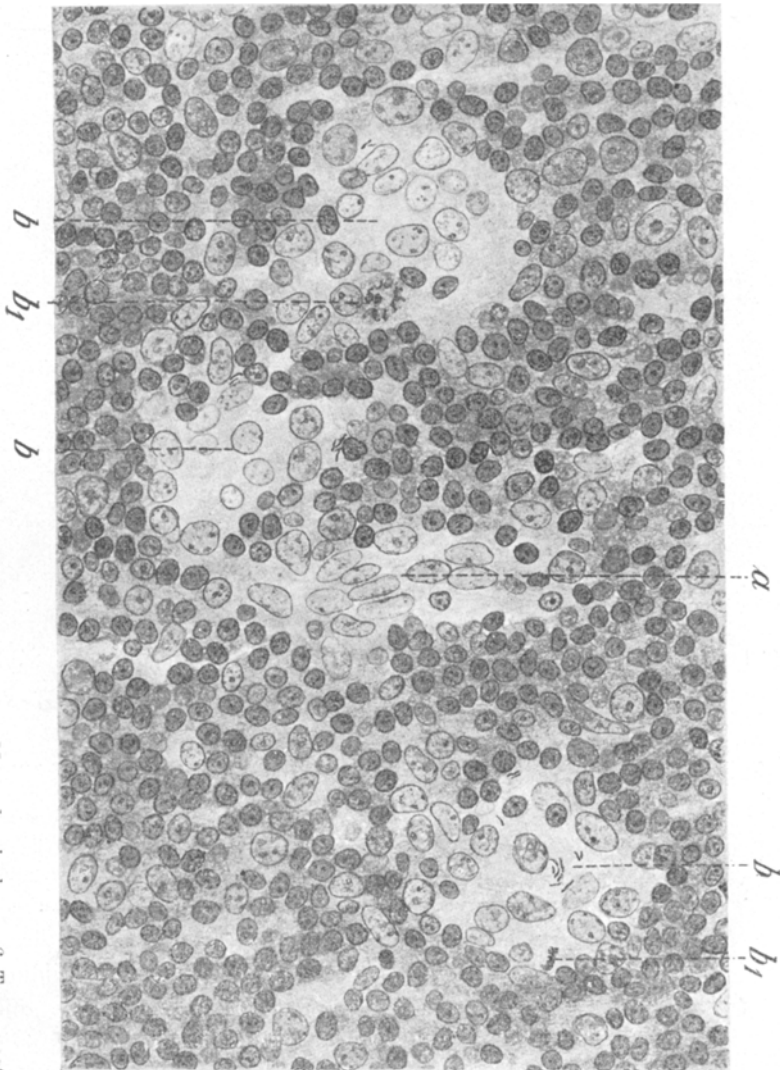
einzelnen Mitosen und zerfallenen Lymphozyten bestanden (Textfig. 9 und 10). Riesenzellen ließen sich bis zum 8. Tage in der tuberkulösen Neubildung nicht nachweisen. Inmitten der hellen Partien bemerkte man nur noch insel- oder strichförmige Reste intakten Parenchyms, die des weiteren ebenfalls verschwanden.

Die Herde waren weder in ihren Anfangsstadien, d. h. so lange sie noch isoliert waren, noch nach ihrem Zusammenfließen scharf abgegrenzt und besaßen keinen peripherischen Lymphozytenwall.

Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen.

Hier ist bezüglich aller Versuchsserien (also bezüglich der Infektionen sowohl mit dem Typus bovinus als auch mit dem Typus humanus) zu bemerken, daß

Fig. 8. Drei junge Epithelioidzellherdchen in der Lgl. inguinalis des Meerschweinchens, 6 Tage post infectionem (Typus humanus). *a* Reißkernzellen, *b* Tuberkel mit Mitosen (*b₁*) und Tuberkelbazillen. Beginnendes Zusammenfließen der Herde. Zeiß, Homog. Immers. 1/12, Ok. 4.



die herdförmigen tuberkulösen Veränderungen vorwiegend in der Rindensubstanz, weniger in der Marksubstanz der Lymphdrüsen auftreten. Deshalb finden sie sich in den Lymphdrüsen, bei denen die Rindensubstanz an einem Pole angehäuft erscheint, während der übrige Teil von der Marksubstanz eingenommen wird, auf die Partie der Lymphdrüse lokalisiert, die aus Rindensubstanz besteht. Am ausgeprägtesten tritt dies an den Lgl. iliaca hervor, die beim Meerschweinchen eine länglich ellipsoide Gestalt besitzen und deren kaudaler Pol (der Pol, an dem die Vasa afferentia eintreten) nur aus Rindensubstanz, dessen kranialer Pol nur aus Marksubstanz besteht. Hier sind die tuberkulösen Veränderungen ausschließlich auf den kaudalen Pol beschränkt. Innerhalb der Rindensubstanz treten die spezifischen Herdchen stets in den perifollikulären und interfollikulären Parenchympartien auf. Niemals haben wir, wie wir besonders betonen möchten, die Herdchen innerhalb der Keimzentren beobachtet, wie v. Baumgarten dies beschreibt¹⁾. Auch die dunkeln peripherischen Teile der Follikel bleiben fast stets in den ersten Tagen nach der Ausbildung spezifischer Herdchen im peri- und interfollikulären Gewebe frei. Erst in den fortgeschrittenen Stadien des Prozesses, wenn das inter- und perifollikuläre Gewebe bereits mehr oder weniger vollständig durch zusammengefllossene tuberkulöse Herde ersetzt ist, treten hier kleinste Primärtuberkel auf (Textfig. 9).

Die spezifischen Herdchen stehen, wie sich fast stets nachweisen ließ, mit Zügen von Retikulumzellen in Verbindung.

¹⁾ Nach v. Baumgarten entstehen die Epithelioidzellen durch Teilung von Retikulumzellen. „Da in den Flemmingschen Keimzentren die Retikulumzellen die reichlichsten Mitosen zeigen“, so glaubt v. Baumgarten hierher hauptsächlich die Bildung von Epithelioidzellen, also die Entwicklung der Tuberkel, verlegen zu sollen. Nun haben aber unsere Untersuchungen an normalen Lymphdrüsen des Meerschweinchens ergeben, daß in den Follikeln selbst kein zelliges Retikulum vorhanden ist, sondern daß nur feinste Fasern, Gitterfasern, von dem um die Follikel konzentrisch angeordneten Stützgerüst in diese hineingehen. Auch an Präparaten solcher normaler Lymphdrüsen, deren Retikulumzellen mit Pyrrholblau vital gefärbt waren, konnten wir in den Keimzentren keine Zellen mit blauen Granulis feststellen. Außerdem konnten wir auch durch anatomische Injektion nachweisen, daß Lymphbahnen nicht in die Keimzentren eintreten, sondern nur das perifollikuläre Stützgerüst durchziehen. Wir halten es nach allem nicht für ausgeschlossen, daß in den Untersuchungen v. Baumgartens möglicherweise Keimzentren und neugebildete Tuberkel nicht scharf auseinandergehalten worden sind. Die zahlreichen Mitosen in den normalen Keimzentren sind nicht solche von Retikulumzellen, sondern solche von Parenchymzellen, was sich auch schon daraus ergibt, daß die Mitosen der Retikulumzellen, die zur Bildung von Epithelioidzellen führen, weit größer als diejenigen in den Keimzentren sind. Da die Epithelioidzellen der tuberkulösen Neubildung, wie ja auch v. Baumgarten gefunden hat, aus Retikulumzellen hervorgehen, und da Retikulumzellen, wie gesagt, in den Keimzentren nicht vorhanden sind, so ist auch deshalb die Möglichkeit einer Lokalisation des Tuberkels im Follikel selbst von vornherein ausgeschlossen. Auch erscheint es uns nach den angestellten Injektionsversuchen mit blauem Farbstoff nicht möglich, daß Tuberkelbazillen auf lymphogenem Wege in die Follikel gelangen und dort eine Neubildung hervorrufen können.

Die tuberkulöse Neubildung im Besonderen.

Im Nachstehenden sollen die einzelnen Elemente der tuberkulösen Neubildung und ihre Herkunft besprochen werden. Die Beschreibung bezieht sich sowohl auf die mit bovinen als auch auf die mit humanen Bazillen angestellten Versuche.

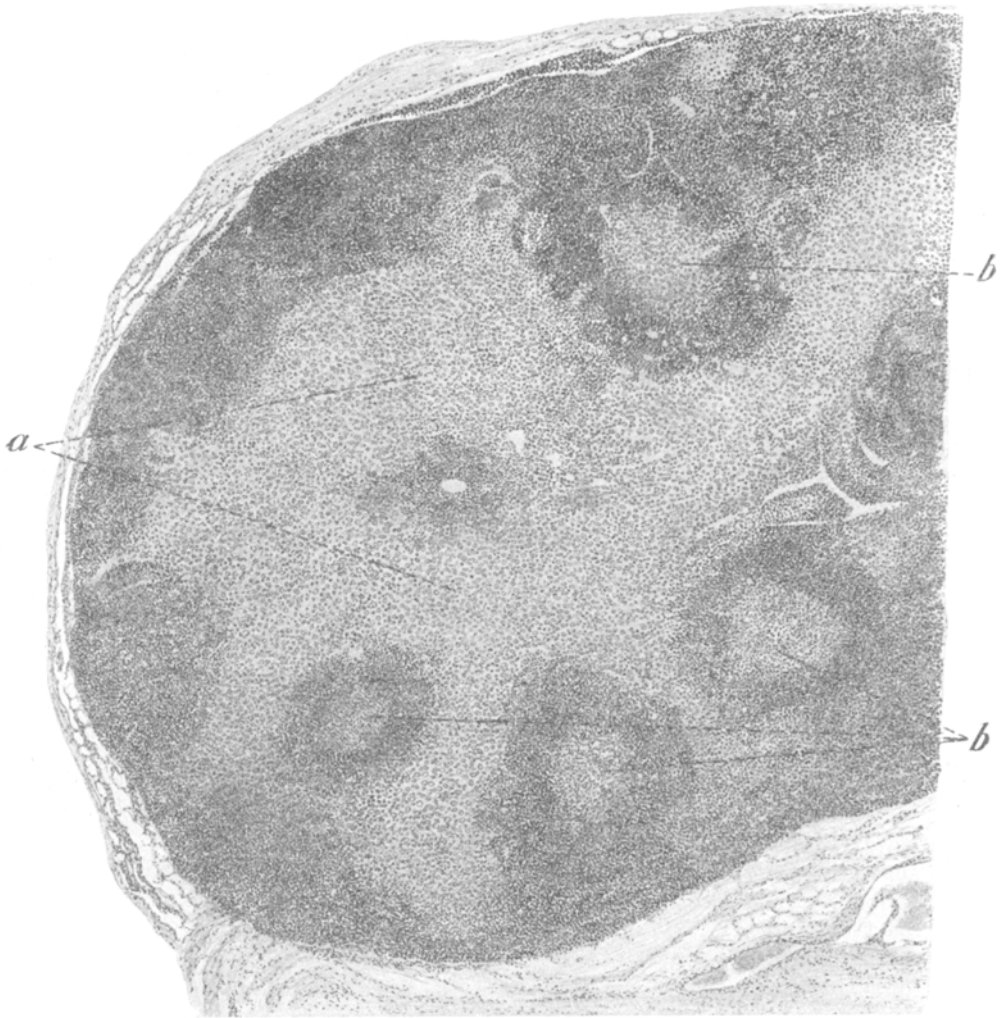


Fig. 9. Inguinallymphdrüse des Meerschweinchens mit umfangreicher tuberkulöser Neubildung, 8 Tage post infectionem (Typus humanus). *a* tuberkulöses Gewebe, *b* Follikel mit Keimzentren. Gesamtstruktur der Lymphdrüse erhalten. Starke Lupenvergrößerung.

Epithelioiden Zellen.

Die beschriebenen hellen Stellen, die die jüngsten Formen des Tuberkels darstellen, bestehen in der Hauptsache aus epithelioiden Zellen in verschiedener Zahl. An den allerkleinsten hellen Stellen bemerkt man eine große, isolierte Epithelioid-

zelle. Die ein wenig größeren, immer aber noch sehr kleinen Stellen bilden Herdchen von 2 bis 4, die größeren von 6 bis 12 Epithelioidzellen (Textfig. 4 bis 8). Es sind Zellen mit großem, meist polyedrischem oder rundem Zelleibe. Ausgesprochene Zellkonturen sind meist schwer nachzuweisen, da das Zytoplasma Farbstoffe nur wenig annimmt. Beim Gebrauch der Blende und der Mikrometerschraube erkennt man jedoch oft die Zellgrenzen an ihrer Lichtbrechung (Textfig. 4 und 5). Andere von diesen Zellen sind mehr länglich und besitzen Protoplasmafortsätze, die, wie sich häufig nachweisen läßt, mit solchen von Retikulumzellen in Verbindung stehen. Die Epithelioidzellen besitzen einen, bisweilen auch zwei oder mehrere¹⁾ große, bläschenförmige Kerne von runder, ovoider oder bohnenförmiger Gestalt, deren Chromatingerüst sehr zart ist. Die Kerne, die deutlich ein, bisweilen zwei Kernkörperchen zeigen, liegen im Zelleib gewöhnlich etwas exzentrisch.

Die epithelioiden Zellen unterscheiden sich deutlich von den normalen Zellen der Lymphdrüse, vor allem von Lymphozyten und Endothelien. Ähnlichkeit besitzen sie mit den Retikulumzellen (Textfig. 6 und 7, a), denen gegenüber sie sich jedoch durch die beträchtlichere Größe ihres Zelleibes und Kernes auszeichnen, während das strukturelle und färberische Verhalten von Kern und Zytoplasma bei beiden Zellarten das gleiche ist. Diese morphologische Übereinstimmung spricht für die Abstammung der Epithelioidzellen von den Retikulumzellen der Lymphdrüse. Eine besondere Stütze erhält diese Anschauung in der Tatsache, daß die epithelioiden Zellen und die aus ihnen gebildeten Herdchen im Verlaufe der Retikulumzellzüge auftreten und daß sie, wie bereits erwähnt, oft durch Fortsätze mit Retikulumzellen unmittelbar zusammenhängen.

Stammten die Epithelioidzellen von Retikulumzellen ab, so mußten sich in letzteren da, wo sich epithelioiden Zellen bildeten, auch Kernteilungsfiguren nachweisen lassen. In der Tat beobachteten wir in den ersten Anfangsstadien der spezifischen Veränderungen und auch später in der Nähe der Epithelioidzellgruppen Mitosen, die stets Retikulumzellen angehörten (Textfig. 6 und 7). Sowohl ihre Lage in oder an den Zellsträngen des Stützgerüsts, wie die Größe der Teilungsfiguren²⁾ und des zugehörigen Zelleibes wie auch das färberische Verhalten bewiesen das. Mitosen wurden aber nicht nur im Zusammenhang mit Epithelioidzellen gesehen, sondern sie traten auch im Verlaufe der Retikulumzellstränge auch da auf, wo noch keine eigentlichen Herdchen entstanden waren. Nicht selten ließen sich in den Versuchsreihen V und VI einzelne fertige Epithelioidzellen neben ein bis zwei Mitosen in den Retikulumzellsträngen nachweisen (Textfig. 6). Hier handelte es sich zweifellos, wie viele Übergänge bewiesen, um in der Entstehung

¹⁾ Selbst bei stärkster Vergrößerung ist es bei den mit mehreren Kernen ausgestatteten Zellen nicht möglich, Zellgrenzen zwischen den einzelnen Kernen zu erkennen.

²⁾ Diese Teilungsfiguren sind, wie bereits gesagt, beträchtlich größer als diejenigen der Lymphozyten in den normalen Keimzentren.

begriffene Epithelioidzelltuberkel. An den Epithelioidzellen selbst fanden sich ebenfalls Mitosen.

Von Interesse ist die Tatsache, daß die Mitosen sowohl in den Retikulum- als auch in den Epithelioidzellen bei den mit humanen Tuberkelbazillen infizierten Versuchstieren sehr zahlreich waren, während sie in den Lymphdrüsen der mit dem Typus bovinus infizierten Versuchstiere nur in geringer Zahl nachgewiesen werden konnten.

Daß die von uns an den Retikulumzellen beobachteten Mitosen spezifisch waren, d. h. auf eine beginnende Tuberkelentwicklung zurückzuführen waren, geht daraus hervor, daß Präparate von normalen Lymphdrüsen des Meerschweinchens an den Retikulumzellen niemals Kernteilungsfiguren nachweisen ließen, und daß (besonders in den mit humanen Tuberkelbazillen angestellten Versuchen) hie und da Tuberkelbazillen in unmittelbarer Nähe der Mitosen nachweisbar waren. Die Spezifität der im Gefolge der Mitosen auftretenden einzelnen Epithelioidzellen und Epithelioidzellgruppen (der hellen Herdchen) ergibt sich aus der Tatsache, daß in der normalen Lymphdrüse derartige Zellen fehlen, und daß in den Epithelioidzellen (möglicherweise zum Teil zwischen ihnen) sehr häufig (und zwar mehr bei den mit humanen Bazillen als bei den mit bovinen Bazillen infizierten Tieren) Tuberkelbazillen gefunden wurden.

Nach allem halten wir es für erwiesen, daß die neugebildeten Epithelioidzellen von den präexistierenden Zellen des Retikulums abstammen. Diese Feststellung deckt sich mit derjenigen v. Baumgartens, der ebenfalls die Epithelioidzellen von Retikulumzellen ableitet. Nach v. Baumgarten stammen die Epithelioidzellen aber zum Teil auch von den Kapillarendothelien ab. Wir haben positive Beweise hierfür unseren Schnittserien vom Meerschweinchen nicht entnehmen können. Wir wollen damit jedoch nicht sagen, daß v. Baumgarten in diesem Punkte unrecht hat (vgl. unsere Befunde bei spontaner Lymphdrüsentuberkulose des Rindes S. 230).

Riesenzellen.

Riesenzellen fanden wir in den tuberkulösen Herden des mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus infizierten Lymphdrüsengewebes einmal am 11. Tage, im andern Versuch am 17. Tage nach der Infektion. Dies zeitlich verschiedene Auftreten derselben, bei Verwendung des gleichen Infektionsmaterials in gleicher Menge, erklärt sich wohl daraus, daß, wie oben bereits bemerkt, im zweiten Falle die Infektion der betreffenden Lymphdrüsen eine zufällige war.

Der Zelleib der Riesenzellen ist von verschiedener Gestalt. Manchmal ist er rundovoid, manchmal erscheint er vielgestaltig, ja bisweilen fast sternförmig. Immer aber kann man mehr oder weniger ausgeprägte zackige protoplasmatische Fortsätze des Zytoplasmas erkennen, die oft mit denen der in der Nähe gelegenen

Epithelioidzellen zusammenhängen. Bei den rundovoiden Riesenzellen findet man mindestens einen Fortsatz, der dieses Verhalten zeigt. Bei polyedrischen und mehr sternförmigen Riesenzellen kann man mehrere Fortsätze feststellen und oft bis in den Zytoplasmaleib einer in der Nähe befindlichen Epithelioidzelle hinein verfolgen.

Die Größe der Riesenzellen ist verschieden. Manche lassen sich nur durch zwei, andere durch drei oder mehr Schnitte verfolgen. Ihr Durchmesser beträgt ungefähr 15 bis 30 μ .

Die Zahl ihrer Kerne ist schwankend, in manchen konnten wir deren 20 bis 50 wahrnehmen. Die Lage der Kerne ist im Zytoplasma stets peripherisch, meist polständig, und zwar derart, daß die größte Zahl der Kerne an einem Pole liegt, während nur einzelne, aber auch immer wandständig, im übrigen Teile der Riesenzelle ihre Lage haben. Die Lage der Kerne im Zytoplasma ist meist derart, daß sie mit ihrem Längendurchmesser radiär gestellt erscheinen. Die Riesenzellen entsprechen also vollkommen dem Bilde, das L a n g h a n s von ihnen gegeben hat.

Das färberische Verhalten ihres Zelleibes und ihrer Kerne ist das gleiche wie das der Epithelioidzellen. Das Zytoplasma färbt sich mit Eosin blaßrot und läßt eine feine, wenig ausgeprägte Granulierung erkennen. Die Kerne sind groß und chromatinarm, sie besitzen stets ein Kernkörperchen genau wie die Kerne der Epithelioidzellen. Kernteilungsfiguren und Amitosen konnten wir an ihnen nicht wahrnehmen.

Vergleicht man das Verhalten der Riesenzellen mit dem der epithelioiden Zellen, so erkennt man ohne weiteres die große Ähnlichkeit beider Zellarten, namentlich wenn man zum Vergleiche Bilder mehrkerniger Epithelioidzellen heranzieht. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Riesenzellen von den Epithelioidzellen, also mittelbare ebenfalls von den Retikulumzellen der Lymphdrüse abstammen.

Bezüglich der Art und Weise der Entstehung der Riesenzellen aus Epithelioidzellen vgl. S. 236 und 237.

Sonstige Elemente der tuberkulösen Neubildung.

Die jüngsten Formen des Tuberkels in der Lymphdrüse des Meerschweinchens sind, wie gesagt, durch das Auftreten kleiner Gruppen von Epithelioidzellen gekennzeichnet. Sie markieren sich im Präparat schon bei schwacher Vergrößerung als helle Herde, deren helles Aussehen vor allem durch die Verminderung der Zahl der Lymphozyten an dieser Stelle bedingt ist. Man trifft im Bereiche dieser aus chromatinarmen Epithelioidzellen bestehenden Herdchen indessen doch noch vereinzelte Lymphozyten an. Es entsteht nun vor allem die Frage, was aus den Lymphzellen, die früher an dieser Stelle gelegen waren, bei der zur Tuberkelbildung führenden Vermehrung der Retikulumzellen wird? In der Umgebung des Herdchens sind die Lymphozyten zunächst nicht derart dicht angehäuft, daß man annehmen könnte, sie seien durch den in der Entstehung begriffenen

Tuberkel einfach zur Seite gedrängt worden. Sie müssen auf irgendeine andere Weise verschwunden sein. Es scheinen uns hier drei Möglichkeiten in Frage zu kommen. Die Lymphozyten könnten 1. durch den Lymphstrom fortgeschwemmt worden sein oder 2. atrophiert oder 3. degenerativ zugrunde gegangen sein.

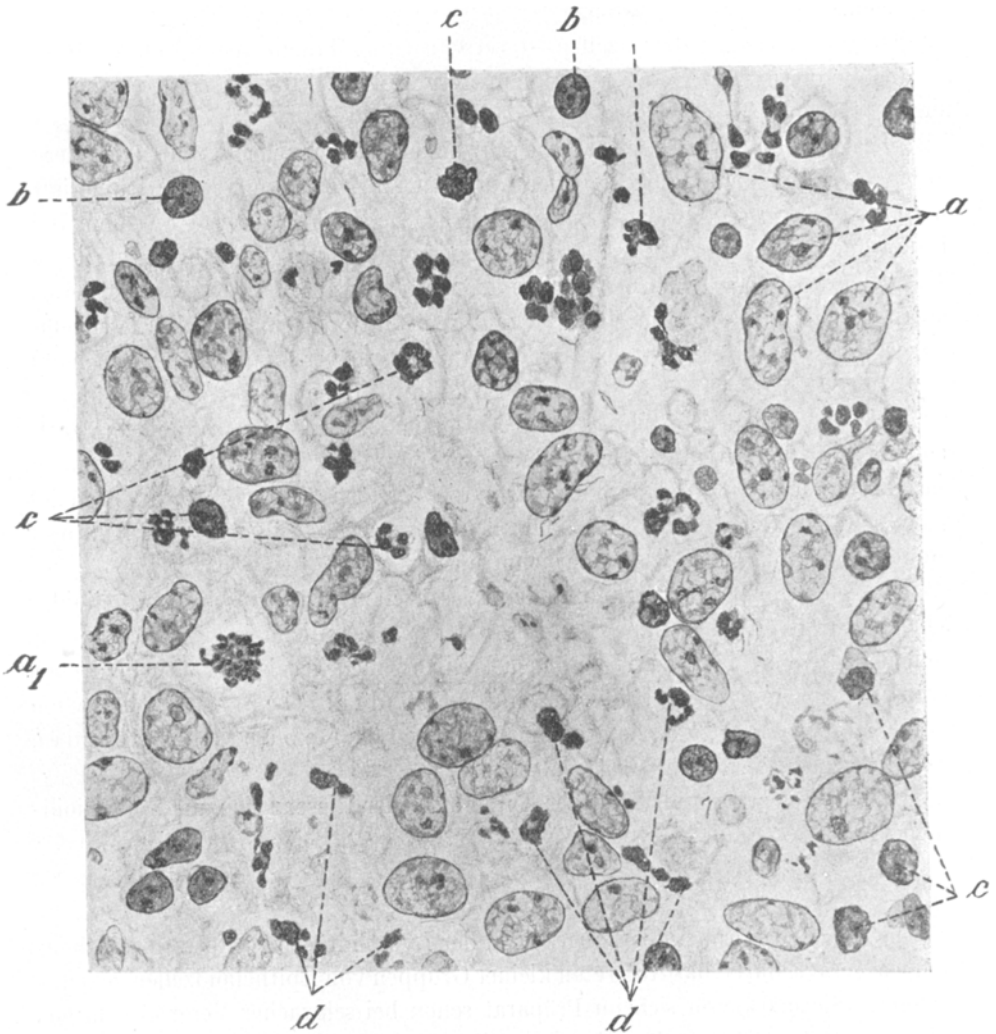


Fig. 10. Tuberkulöse Neubildung in der Lgl. inguinalis des Meerschweinchens, 8 Tage post infectionem (Typus humanus). *a* Kerne von Epithelioidzellen, *a*₁ Mitose einer Epithelioidzelle, *b* normale Lymphozytenkerne, *c* Lymphozytenkerne in verschiedenen Stadien der Pyknose, *d* Kerntrümmer. Zeiß, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.

Da in der jungen tuberkulösen Neubildung Tuberkelbazillen und deren Stoffwechselprodukte wirksam sein müssen, und da die letzteren auf die Parenchym-elemente stärker schädigend einwirken wie auf die Elemente des Stützgerüsts, so ist von vornherein an die dritte Möglichkeit in erster Linie zu denken.

Daß tatsächlich ein degenerativer Untergang von Lymphozyten, und zwar auf dem Wege der *Pyknose*, vor sich geht, dafür spricht das Auftreten einzelner rundlicher oder unregelmäßig gestalteter freier Chromatinkörnchen zwischen den Epithelioidzellen (Textfig. 5). Diese Körnchen färben sich mit Kernfarben tief dunkel, und ihre Größe beträgt nur einen geringen Bruchteil des Kernes der Lymphozyten. Bei Durchsicht der Präparate ergab sich, daß sowohl an der Grenze der hellen, aus Epithelioidzellen bestehenden Herde wie auch im Innern derselben Lymphozyten nachweisbar waren, deren Kern seine runde Form verloren hatte, unregelmäßig eckig und dunkler gefärbt erschien, deren Chromatin im Kern ferner nicht mehr normal verteilt, sondern in Form mehrerer tiefdunkler Häufchen hervortrat. Andere Chromatinhäufchen ließen noch durch die Art ihrer Gruppierung ihre Herkunft erraten, wenn hier ein Kernkontur auch nicht mehr wahrnehmbar war. Diese Erscheinungen sind zweifellos als pyknotischer Kernzerfall zu deuten. Es fanden sich somit alle Übergänge von normalen zu pyknotischen Kernen und von diesen zu den freien dunklen Körnchen, die demnach als Residuen pyknotisch zerfallener Lymphozyten anzusehen sind (vgl. Textfig. 10).

Der pyknotische Zerfall der Lymphozyten zeigte sich sowohl bei Infektionen mit dem Typus *bovinus* als auch bei denjenigen mit dem Typus *humanus*; er trat schon in den kleinsten hellen Herdchen, bald mehr, bald weniger ausgeprägt, hervor. In den umfangreicheren Veränderungen, wie sie sich bereits am 8. Tage nach der Infektion mit dem Typus *humanus* zeigten, war er so stark ausgeprägt, daß die hellen veränderten Partien geradezu mit pyknotischen Lymphozytenkernen und mit Kerntrümmern übersät erschienen (Textfig. 10).

Die jüngsten Stadien des Lymphdrüsentuberkels markieren sich somit als helle Herde infolge des Verschwindens der Lymphozyten, an deren Stelle die zytoplasmareicheren und mit chromatinärmeren Kernen ausgestatteten, großen hellen Epithelioidzellen treten.

Die Tatsache, daß an der Stelle, an der sich die junge tuberkulöse Neubildung entwickelt, die Lymphozyten pyknotischen Zerfall zeigen, zeigt übrigens, daß die von einzelnen Forschern vertretene Annahme, daß die Epithelioidzellen aus Lymphozyten hervorgehen, nicht in Betracht kommt.

Es soll natürlich nicht in Abrede gestellt werden, daß außer durch degenerativen (pyknotischen) Zerfall der Lymphozyten im Bereiche der jungen tuberkulösen Neubildung auch noch Lymphozyten durch Fortgeschwemmtwerden mit dem Lymphstrom oder durch einfache Atrophie beseitigt werden können, wenn wir auch atrophische Vorgänge an den Lymphozyten im Sinne v. Baumgartens nicht mit Sicherheit nachweisen konnten. Jedenfalls aber spielen diese Momente gegenüber dem pyknotischen Zerfall der Lymphozyten beim Meerschweinchen keine Rolle.

Polymorphkernige Leukozyten fanden wir in der tuberkulösen Neubildung der zweiten Versuchsreihe erst am 17. Tage, also erst als sie vollständig ausgebildet war. Diese Zellelemente lassen sich schon in sehr geringer

Zahl in Präparaten normaler Lymphdrüsen nachweisen; ob in der tuberkulösen Lymphdrüse eine schwache Vermehrung eintritt, haben wir bei unseren Versuchen nicht mit Sicherheit entscheiden können.

Plasmazellen vermochten wir mit Hilfe der Unna-Pappenheim'schen Methylgrün-Pyroninfärbung weder im entstehenden noch im fertigen Lymphdrüsentuberkel festzustellen.

Endothelien sind an der Bildung des jungen Tuberkels, wie oben bereits gesagt, anscheinend unbeteiligt. Die Gefäße lassen in den ersten Anfängen der Tuberkulose keine Veränderungen erkennen. Die Endothelien unterscheiden sich zudem morphologisch deutlich von den Epithelioidzellen, und Mitosen haben wir an ihnen nicht beobachten können. Im fertigen Tuberkel sahen wir niemals Gefäße mit Lumen, mitunter jedoch Gefäßendothelien, deren Kerngerüst nicht mehr so deutlich gefärbt erschien wie in normalen Lymphdrüsen. Man könnte daran denken, daß diese Endothelien eine Schädigung, vielleicht durch die Stoffwechselprodukte des Tuberkelbazillus, erlitten haben. Auch die eine Mitbeteiligung der Endothelien der Lymphsinus an der Genese der Erstlingstuberkel der Lymphdrüse konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Ein Retikulum konnten wir in den jüngsten Lymphdrüsentuberkeln unserer Versuchstiere nicht erkennen. Elastische Fasern kommen, wie unsere Elastinfärbungen zeigen, im Lymphdrüsentuberkel nicht vor. Hinsichtlich der Gitterfasern erhielten wir besonders charakteristische Bilder von etwas älteren spezifischen Veränderungen, so von einer Lymphdrüse eines 17 Tage nach der Infektion mit bovinen Bazillen getöteten Meerschweinchens. Das tuberkulöse Gewebe zeigte hier deutlich ein Netz feinsten Gitterfasern, das sich ohne Unterbrechung von der Mark- und Rindenschicht aus in den tuberkulösen Herd fortsetzte und das mit feinsten Fasern die einzelnen Zellen umspann oder in Gruppen abteilte. Diese Fasern standen mit dem Retikulum in Verbindung. Auch dies spricht übrigens für die Abstammung der epithelioiden Zellen von denjenigen des Stützgerüsts.

Falk¹⁾ fand bei seinen Untersuchungen eine reichliche Bildung von Fibrin in kleinsten Epithelioidzelltuberkeln. Auch Schmaus und Albrecht²⁾ sahen um größere Riesenzellen einige Fasern Fibrin, die oft durch den ganzen Tuberkel ausstrahlten. Trotz genauester Durchsicht unserer nach Weigert gefärbten Präparate war es jedoch nicht möglich, auch nur Spuren von Fibrin in der tuberkulösen Neubildung nachzuweisen.

Tuberkelbazillen konnten wir in der zweiten Versuchsreihe (Typus bovinus) weder in den Epithelioidzellen noch in den Riesenzellen auffinden. Auch nicht frei in Lymphspalten oder in Retikulumzellen eingeschlossen, wie sie v. Baumgarten fand. Dies bezieht sich allerdings

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 139, 1895, S. 319.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 144, Supplem., 1896, S. 72.

nur auf den in seiner Ausbildung vorgeschrittenen Tuberkel. Die ersten Anfänge der Tuberkelentwicklung konnten hier nicht auf Tuberkelbazillen gefärbt werden, weil die kleinen Herdchen, die sich nur in einem oder einigen wenigen Schnitten fanden, anderen Färbungen unterworfen worden waren.

In auf Tuberkelbazillen gefärbten Schnitten der dritten und vierten Versuchsreihe (Typus bovinus) ließen sich spärliche, meist einzeln liegende Tuberkelbazillen in den tuberkulösen Herdchen nachweisen. Sie lagen anscheinend im Zytoplasma von Epithelioidzellen. In Riesenzellen konnten wir Bakterien nicht auffinden, ebensowenig in Lymphspalten oder Retikulumzellen. Die Tuberkelbazillen hatten hier eine kurze plumpe Form.

Anders verhielten sich die fünfte und sechste Versuchsreihe (Typus humanus). In den Schnittserien der Lgl. inguinales und iliacae der Meerschweinchen dieser Reihen fanden sich stets zahlreiche Tuberkelbazillen. Wir fanden sie bereits am dritten Tage post infectionem meist vereinzelt in den jüngsten Stadien der tuberkulösen Neubildung. Ihre Menge in den Schnitten nahm von da ab mit jedem späteren Tage zu. Vom 5. Tage ab traten sie mit Vorliebe in kleinen Häufchen oder Büscheln in der tuberkulösen Neubildung auf. Sie lagen anscheinend stets im Zytoplasma von Epithelioidzellen. Außerhalb der tuberkulösen Neubildung ließen sich die Krankheitserreger nicht nachweisen. Ihre Form war auffallend schlank und zart.

Das Lymphdrüsengewebe außerhalb der spezifischen Herdchen.

Wie oben bereits gesagt, wurden die ersten deutlichen spezifischen Veränderungen in den infizierten Lymphdrüsen nachgewiesen bei:

Versuchsreihe	II (Typus bovinus)	am 5. Tage post infectionem,
„	III „ „	„ 6. „ „ „
„	IV „ „	„ 6. „ „ „
„	V (Typus humanus)	„ 3. „ „ „
„	VI „ „	3. „ „ „

nachdem jeweils am Tage vorher das Auftreten von Mitosen an den Retikulumzellen den Beginn der Veränderungen angekündigt hatte. Bis zu diesem Zeitpunkt, also die ersten 3 bzw. 4 Tage bei den bovinen, die ersten 24 Stunden bei den humanen Versuchsreihen, zeigten die Lymphdrüsen der infizierten Meerschweinchen keinerlei Veränderungen. Weder im Gesamtbilde des Organes, noch in seinen einzelnen Zellen traten irgendwelche Abweichungen hervor. Vor allem fehlte auch in dieser Zeit nach der Infektion, der Inkubationszeit, jedwedes Zeichen einer Hyperplasie.

Wie verhält sich nun das Lymphdrüsengewebe, nachdem sich als Ergebnis der Infektion spezifische Herdchen entwickelt haben?

An dem Lymphdrüsenparenchym außerhalb der spezifischen Herdchen ließ sich etwas Besonderes nicht nachweisen. Vor allen Dingen fehlten Erscheinungen einer Hyperplasie vollkommen; denn man bemerkte weder eine Verwischung der Struktur der Lymphdrüse, noch Mitosen in den Lymphozyten (abgesehen von den Keimzentren der Follikel), noch lagen die Lymphozyten dichter als normal. Die Neubildung von Lymphozyten in den Keimzentren scheint sich auch in der tuberkulösen infizierten Lymphdrüse in physiologischen Grenzen zu halten, wenigstens ließ sich eine Vermehrung der Mitosen gegenüber ihrer Zahl in der normalen Lymphdrüse nicht feststellen. Gegen eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes während der Ausbildung der tuberkulösen Neubildung spricht auch der Umstand, daß die Follikel der Rindenschicht mit ihren Keimzentren vollkommen erhalten sind und nicht vergrößert erscheinen. Ebenso sind die Lymphsinus am Hilus der Lymphdrüse wie auch die perifollikulären Lymphräume gut erhalten und zeigen keinerlei Kompression infolge etwaiger Zunahme der lymphatischen Elemente. Die Vergrößerung der Lymphdrüsen, die man bei ihrer spezifischen Erkrankung beobachtet, ist lediglich dem Zuwachs an Gewebe zuzuschreiben, den die Lymphdrüse durch die tuberkulöse Neubildung erfährt.

Auch bei der fortschreitenden Entwicklung der Tuberkel kommt es nicht zur Hyperplasie des Lymphdrüsengewebes. Die Vergrößerung der Lymphdrüsen beruht vielmehr auch hier lediglich auf dem Wachstum der Tuberkel selbst, indem sich die Elemente der tuberkulösen Neubildung, die epithelioiden Zellen und die Riesenzellen, vermehren. Wie wir an Präparaten der Tuberkelentwicklung vom 8. Tage beim Typus humanus sowie vom neunten des Typus bovinus feststellen konnten, waren, trotzdem die tuberkulöse Neubildung schon ziemlich weit fortgeschritten erschien und einen erheblichen Teil des Lymphdrüsengewebes ausmachte, die Lymphfollikel mit ihren Keimzentren und perifollikulären Lymphräumen vollkommen erhalten. Sie erschienen in der einen Versuchsreihe mit humanen Bazillen als dunkle Inseln mit hellem Zentrum (Keimzentrum) inmitten des hellen Tuberkelgewebes (Textfig. 9). Die Lymphdrüse, die schon makroskopisch deutlich vergrößert erschien, hatte auch hier eine Volumzunahme lediglich durch das zunehmende Wachstum der tuberkulösen Neubildung erfahren.

Endlich zeigen die Kerne der Lymphozyten schon in frühen Stadien der spezifischen Neubildung in deren Bereich pyknotischen Zerfall, wie wir schon oben hervorgehoben haben. Dieser betrifft nicht nur die Lymphozyten inmitten der tuberkulösen Neubildung, sondern auch die lymphatischen Zellen ihrer Grenzpartien. Es ist auf diesen Befund unseres Wissens in der Literatur bis jetzt noch nicht hingewiesen worden. In unseren Präparaten ist der pyknotische Kernzerfall so deutlich nachzuweisen, sowohl in der jungen als auch in der weiter ausgebildeten spezifischen Neubildung, daß kein Zweifel über diese Art degenerativen Zerfalles der Lymphozyten im Bereich des Tuberkels sein kann.

Ein sogenanntes „lymphoides Stadium“ der Lymph-

drüsentuberkulose im Sinne Bartels besteht beim Meerschweinchen in den ersten Stadien der Erkrankung nach alledem somit nicht.

Vom 11. Tage an in der dritten Versuchsreihe und vom 17. Tage an in der vierten Reihe, wo wir die tuberkulöse Neubildung vollständig entwickelt und ziemlich umfangreich fanden, erschienen die Lymphfollikel komprimiert. Sie zeigten teilweise nicht mehr ihre runde, sondern eine länglich-ovoide, gepreßte Form. Die perifollikulären Lymphräume erschienen teils komprimiert, teils auch stärker angefüllt mit Lymphozyten. Die Follikel waren mitunter mäßig über die Oberfläche der Lymphdrüse vorgewölbt, ihre Keimzentren waren jedoch noch gut erhalten. Diese Befunde sprechen ebenfalls gegen eine Hyperplasie des Lymphdrüsengewebes während der Ausbildung des Tuberkels.

Ob das Retikulum der Lymphdrüse eine Vermehrung seiner Elemente zeigt, konnten wir, wie bereits oben gesagt, bei der großen Verschiedenheit, die schon die normalen Lymphdrüsen zeigen, nicht sicher feststellen¹⁾.

In den Lymphdrüsen mit vorgeschrittenen tuberkulösen Veränderungen fanden wir häufig zahlreiche azidophile Leukozyten, und zwar namentlich in der Marksicht im Verlaufe der Zellstränge des Stützgerüsts. Da wir aber, wie schon erwähnt, auch in normalen Lymphdrüsen mitunter sehr zahlreich azidophile Zellen antrafen, so können wir diesem Befunde nicht die Bedeutung einer spezifischen Erscheinung beimessen.

Plasmazellen fanden wir im unveränderten Lymphdrüsengewebe ebensowenig wie im Tuberkel.

Die Endothelien und mit ihnen alle Elemente der Gefäßwände des Gewebes außerhalb der tuberkulösen Neubildung zeigten keine Veränderungen.

Die Gitterfasern des nicht von der Tuberkelbildung betroffenen Lymphdrüsengewebes scheinen, soweit unsere Präparate ein Urteil zulassen, während der Entstehung der tuberkulösen Neubildung keine Veränderungen zu erleiden.

Fibrin konnten wir im Lymphdrüsengewebe ebensowenig wie in der spezifischen Neubildung nachweisen. Weder fanden wir in den Gefäßen eine geringe Menge Fibrin, wie Yersin, der die Infektion seiner Versuchstiere intravenös vornahm, noch konnten wir irgendwelche exsudativen Prozesse (auch nicht in der nächsten Umgebung des entstehenden Tuberkels) feststellen.

Tuberkelbazillen im unveränderten Lymphdrüsengewebe aufzufinden, gelang uns nicht, vor allen Dingen auch nicht in den Keimzentren, was wir v. Baumgarten gegenüber betonen möchten.

¹⁾ Bisweilen trifft man eine anscheinend chronisch entzündliche Vermehrung der Retikulumzellen besonders in der Marksubstanz bei Lymphdrüsen nicht infizierter Meerschweinchen. Eine derartige Erscheinung kann auch unter Umständen in Lymphdrüsen infizierter Meerschweinchen auftreten. Sie darf dann jedoch nicht mit spezifischen Veränderungen verwechselt werden; denn die gewucherten Retikulumzellen sind kleiner als Epithelioidzellen, treten nicht herdförmig auf und beherbergen keine Tuberkelbazillen.

Versuche an vital gefärbten Lymphdrüsen.

In einer siebenten Versuchsreihe wurde in der Weise verfahren, daß wir die zur Infektion bestimmten Meerschweinchen zuerst mit 1prozentiger Pyrrholblaulösung vorbehandelten. Nachdem sie eine deutlich erkennbare Blaufärbung der äußeren Haut zeigten, deren Intensität darauf schließen ließ, daß die Retikulumzellen der Lymphdrüsen genügend imprägniert seien, wurden die Tiere in der früher beschriebenen Art am rechten Hinterschenkel mit Tuberkelbazillen, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, infiziert.

Die Tiere wurden dann in Zwischenräumen von 24 Stunden getötet. Die Sektion ergab bei keinem Tiere krankhafte Veränderungen der inneren Organe. Die Härtung der lebenswarm entnommenen Lgl. subiliacae dextrae geschah in gesättigter Sublimatlösung.

Die Tiere dieser Versuchsreihe waren ungefähr von gleicher Größe, gleichem Alter und Gewicht, wie die der zweiten Versuchsreihe. Um so mehr fiel daher schon bei makroskopischer Besichtigung der seziierten Tiere eine nicht unbeträchtliche Vergrößerung der Einzelknötchen, die zu der genannten Lymphdrüsengruppe gehören, auf. Beim Schneiden der in Paraffin eingebetteten Lymphdrüsen bestätigte sich dieser Befund insofern, als wir bei gleicher Schnittdicke — wir rechnen für jeden Schnitt eine durchschnittliche Dicke von $9\ \mu$ — ungefähr die doppelte Anzahl Schnitte erhielten wie bei den früheren Versuchen. Während wir nämlich in der zweiten Versuchsreihe ungefähr 8000 Schnitte anfertigten, mußten wir in dieser Versuchsserie fast 17 000 Schnitte machen.

Die histologische Untersuchung zeigte, daß das Pyrrholblau nicht gleichmäßig in allen Einzelknötchen zur Ablagerung gekommen war. Manche Knötchen zeigten zahlreiche Zellen, die mit groben Pyrrholkörnchen beladen waren, während die Retikulumzellen im übrigen zart blau granuliert erschienen. Bei anderen Tieren waren die Retikulumzellen fast gar nicht oder nur sehr schwach mit Pyrrholblau imprägniert und ebenso auch die „Pyrrholzellen“ selbst. Eine derartige Verschiedenheit der Pyrrholaufnahme konnte man öfter sogar an den Einzellymphknötchen der Kniefaltenlymphdrüsen eines und desselben Meerschweinchens beobachten. Auf diesen Umstand hat schon Goldmann bei seinen Untersuchungen aufmerksam gemacht: „Unsere Untersuchungen haben mannigfach unliebsame Unterbrechungen dadurch erfahren, daß der Farbstoff, in völlig gleicher Weise chemisch rein dargestellt, unter Umständen ganz versagte, und zwar derart, daß eine Resorption desselben überhaupt nicht erfolgte.“

Ferner fiel die Vergrößerung der Lymphdrüsen auch an den Schnitten auf; es zeigte namentlich die Rindenschicht mit ihren Follikeln eine beträchtliche Volumzunahme. Auch die Marksicht erwies sich bedeutend vermehrt, so daß die ganze Lymphdrüse einen hyperplastischen Eindruck machte.

Die Follikel erschienen im Vergleich zu den Präparaten von normalen Lymphdrüsen vergrößert. Manche waren derart umfangreich, daß sie bei schwacher Vergrößerung fast das ganze Gesichtsfeld einnehmen. Auch ihre Zahl schien

nicht unbedeutend vermehrt. Ihre Form, an normalen Lymphdrüsen meist rund, zeigte sich verändert, und zwar wiesen die Follikel meist polygonale Form auf. Sie erschienen zusammengedrängt, so daß ihre Seiten abgeplattet waren, manchmal waren sie sogar dreieckig geformt. Die konzentrische Anordnung der Lymphzellen in den Follikeln um die Keimzentren erschien viel dichter und gedrängter.

Die Keimzentren selbst waren ebenfalls bedeutend vergrößert. Ihre Lage war nicht mehr, wie meist in normalen Präparaten, zentral im Follikel, sondern exzentrisch. Die Zellen der Keimzentren wiesen bedeutend mehr Kernteilungsfiguren auf, als wir sie in Präparaten normaler Lymphdrüsen fanden.

Die perifollikulären Lymphräume erschienen manchmal zusammengedrückt, mitunter waren sogar Follikel über die Oberfläche der Lymphdrüse vorgewölbt.

Die Markschiebt erschien viel zellreicher. Namentlich waren die Lymphozyten sehr vermehrt, so daß die Anordnung zu strang- und schlauchförmigen Zellkomplexen, wie man sie an normalen Lymphdrüsen beobachten kann, nicht mehr zu sehen war.

Am Hilus fiel eine bedeutende Anhäufung von „Pyrrholzellen“ auf. Am Stützgewebe des Hilus lagen in großer Zahl runde oder ovoide Zellen, deren Zytoplasma mit groben, blauen Granulis vollgepfropft erschien. Der Kern dieser Zellen war nur bei einigen von ihnen zu erkennen. Er war mäßig chromatinreich und zeigte ein deutliches Kernkörperchen.

Das Stützgerüst, das sich vom Hilus aus durch die Lymphdrüse ausbreitet, erschien ebenfalls vermehrt. Die einzelnen Zellstränge waren wesentlich dicker als in normalen Präparaten. In ihnen lagen zahlreiche „Pyrrholzellen“, vollgestopft mit groben blauen Körnchen. An den Zellen des Stützgerüsts fanden wir Kernteilungsfiguren.

An den erwähnten Lymphdrüsen von Meerschweinchen, die 8 Tage nach der Infektion getötet worden waren, fiel bei der histologischen Untersuchung in dem konzentrisch angeordneten Stützgerüst der Lymphfollikel, und zwar immer in dem zentralen Teile desselben, eine Anhäufung von Zellen auf, die einen verhältnismäßig großen Zelleib besaßen, der mit groben blauen Körnchen stark angefüllt war. Den Kern dieser Zellen zu erkennen, war bei der dichten Lage der Granula kaum möglich. Wir haben schon im Kapitel „Methodik“ gesagt, daß versucht wurde, das Pyrrhol durch Behandlung der Präparate mit salzsaurem Alkohol zu entfernen. Es ist uns dies indessen nicht gelungen. Aus diesem Grunde konnten wir auch die Kernverhältnisse dieser stark mit Pyrrholblau beladenen Zellen nicht mit Sicherheit feststellen. Jedenfalls war aber der Zelleib dieser Zellen bedeutend größer, als wir ihn bei normalen „Pyrrholzellen“ gefunden haben.

An Schnitten, die von Lymphdrüsen des 14 Tage nach der Infektion getöteten Meerschweinchens stammten, waren die Anhäufungen von derartigen Zellen noch deutlicher. Ihre Lage war wieder im Stützgerüst des Follikels. Sie ließen sich durch mehrere Schnitte verfolgen und machten dadurch den Eindruck kleiner

Knötchen, deren Dickendurchmesser ungefähr 36 μ betrug. Die Zellen lagen dicht beieinander und zeigten daher polyedrische Formen. Ihr Zytoplasma war dicht angefüllt mit groben blauen Granulis. Der Zelleib war bedeutend größer als derjenige der Pyrrholzellen. Der Kern war wiederum nur schwer sichtbar. Er zeigte, soviel sich erkennen ließ, ein den Kernen der Retikulumzellen ähnliches Chromatingerüst.

An Präparaten von dem Tiere, das 20 Tage nach der Infektion mit Tuberkelbazillen getötet worden war, fanden wir ebenfalls herdförmige Anhäufungen von Zellen mit sehr großem Zelleibe, die durch blaufärbte Granula dicht gefüllt und deren Kern infolgedessen kaum sichtbar war. Auch hier machten die Anhäufungen dieser Zellen, die sich durch mehrere Schnitte verfolgen ließen, den Eindruck eines Knötchens.

Mehrmals fanden wir Einzellymphknötchen der genannten Lymphdrüsengruppe im Zustande chronischer Entzündung. Man sah, daß zellreiche Bindegewebszüge die Lymphdrüse unregelmäßig durchwuchert haben, wobei die Parenchymelemente verdrängt waren. In einigen Fällen fanden wir besonders am Hilus in der Nähe zahlreicher „Pyrrholzellen“ eine deutliche Bindegewebswucherung.

In der Nachbarschaft dieser Herde erschien das Stützgerüst stets verbreitert. Die Lymphozyten selbst ließen jedoch keine Veränderungen erkennen. Bilder von Lymphozyten mit pyknotisch veränderten Kernen, ebenso freie Chromatinkörnchen, wie wir sie in den vorhergehenden Versuchen beschrieben haben, sahen wir in dieser Versuchsreihe nicht.

Es entsteht nun die Frage, ob alle diese Veränderungen, die Anhäufung großer Pyrrholzellen und die Erscheinungen chronischer Entzündung, durch die Infektion mit Tuberkelbazillen hervorgerufen oder ob sie durch andere Umstände bedingt sind.

Bei der Beantwortung dieser Frage müssen wir auf die Ergebnisse zurückgreifen, die wir bei der histologischen Untersuchung der Lymphdrüsen von mit Pyrrhol injizierten Meerschweinchen ohne spätere tuberkulöse Infektion erhielten. Bei einem Vergleiche fällt auf, daß hier keine derartigen Anhäufungen von „Pyrrholzellen“ festzustellen waren, wie es in Präparaten infizierter Lymphdrüsen der Fall war. Auch erschienen die Lymphdrüsen nichtinfizierter Pyrrholtiere nicht so bedeutend vergrößert, wie wir es vorstehend für infizierte Tiere beschrieben haben. Es ist allerdings in Betracht zu ziehen, daß die letzteren mehr Pyrrhollösung subkutan injiziert erhielten als die des Vorversuches (ohne nachfolgende Infektion). Außerdem blieben sie etwa 14 Wochen der Einwirkung des Pyrrhols ausgesetzt, bevor sie infiziert wurden, während die Tiere des Vorversuches ungefähr 14 Tage nach Einverleibung der Farblösung getötet wurden. Es scheint demnach in der Versuchsreihe VII eine reichlichere Aufnahme des Pyrrhols durch die Zellen des Stützgerüsts stattgefunden zu haben. Der Farbstoff selbst scheint dann nach seiner Ablagerung in den Retikulum- und „Pyrrholzellen“ einen Reiz abzugeben zu haben, der zur Vermehrung des Stützgerüsts, zur Vergrößerung der

Follikel und damit zur Volumzunahme der ganzen Lymphdrüse geführt hat. Auch auf die Keimzentren scheint der proliferative Reiz eingewirkt zu haben; denn anders läßt sich die erhebliche Vermehrung der Mitosen in diesen Bezirken nicht erklären. Wir möchten somit die beiden mit Pyrrhol vorbehandelten und dann tuberkulös infizierten Meerschweinchen beobachteten Veränderungen der in Frage kommenden Lymphdrüsen im allgemeinen nicht auf die Wirkung von Tuberkelbazillen zurückführen, sondern neigen der Ansicht zu, daß es sich in der Hauptsache um einen chronisch-entzündlichen Effekt handelt, den das Pyrrholblau als **Fremdkörper** im lebenden Gewebe hervorrief.

Ob die vorstehend beschriebenen Anhäufungen größerer, mit blauen Granulis angefüllter Zellen im perifollikulärem Gewebe auf den Reiz des Farbstoffes oder auf eine spezifische Wirkung der Tuberkelbazillen zurückzuführen sind, konnten wir, bei der Unmöglichkeit, die Kernverhältnisse dieser Zellen genau festzustellen, nicht einwandfrei entscheiden. Ihr Auftreten eine gewisse Zeit post infectionem, und zwar, wie schon gesagt, vom 8. Tage an, auch die Tatsache, daß der Zelleib dieser Zellen bedeutend größer ist als der anderer Zellen mit blaugranuliertem Zytoplasma, die Lage dieser Zellanhäufungen im Lymphdrüsengewebe, die immer derjenigen entspricht, die tuberkulöse Veränderungen in den übrigen Versuchsreihen hatten (im Stützgerüst der Follikel, niemals in deren Keimzentren) — alle diese Gründe machen es sehr wahrscheinlich, daß die beschriebenen knötchenförmig angeordneten größeren Pyrrholzellen den Epithelioidzellen entsprechen. Es würde dieser Befund somit die Ergebnisse der vorausgegangenen Versuchsreihen, soweit sie die Herkunft der Epithelioidzellen betreffen, in gewissem Sinne bestätigen.

II. Untersuchungen an spontan tuberkulösen Rindern.

Material und Methodik.

Das Material für diesen Teil unserer Studien entstammte einer früheren Arbeit, die der eine von uns (Joest) im Jahre 1907 über die Frage des Vorkommens latenter Tuberkelbazillen in den Lymphdrüsen spontan tuberkulöser Rinder und Schweine veröffentlichte¹⁾. Bei dieser Arbeit waren 141 makroskopisch nicht tuberkulös erscheinende Lymphdrüsen von mit genereller Tuberkulose behafteten Rindern und Schweinen auf ihren Tuberkelbazillengehalt durch Verimpfung an Meerschweinchen geprüft worden, wobei in 18 Lymphdrüsen vom Rinde und in 3 Lymphdrüsen vom Schweine Tuberkelbazillen nachgewiesen werden konnten.

¹⁾ Verh. d. D. Path. Ges., 11. Tagung, 1907, S. 195, und Ztschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 3, 1907/08, S. 257.

Von diesen 21 tuberkelbazillenhaltigen Lymphdrüsen waren damals jeweils 3 bis 4 Stückchen in gesättigter Sublimatlösung (zum kleineren Teil auch in Formalin) fixiert und in üblicher Weise in Paraffin eingebettet worden. Von jedem Stückchen hatten wir aus etwa vier verschiedenen Lagen desselben eine Anzahl 8 bis 10 μ dicker Schnitte angefertigt, die teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils mit Hämatoxylin-Karbolfuchsin zur Darstellung der Tuberkelbazillen, nach der von O. Israel angegebenen Methode, gefärbt worden waren. Das Nähere über die untersuchten Lymphdrüsen ist aus den der in Gemeinschaft mit Noack und Liebrecht in der Zeitschrift für Infektionskrankheiten usw. der Haustiere (Bd. 3, 1907/08) veröffentlichten Arbeit Joests beigegebenen tabellarischen Übersichten zu entnehmen. Hier soll nur bemerkt werden, daß es sich bei diesen Untersuchungen vorwiegend um periphere Körperlymphdrüsen, sogenannte Fleischlymphdrüsen, handelte.

Diese Schnitte, die zum Teil sehr schöne, frische tuberkulöse Veränderungen enthielten, erschienen vortrefflich zum Studium junger und jüngster Stadien der spontanen Lymphdrüsentuberkulose geeignet¹⁾. Ältere Lymphdrüsentuberkulosen wurden nicht untersucht.

Hier soll über die Ergebnisse der an den 18 Lymphdrüsen vom Rinde angestellten Untersuchungen berichtet werden²⁾. Das eingehende histologische Studium der zahlreichen Schnitte ergab folgendes:

Die jüngsten Stadien der tuberkulösen Neubildung präsentieren sich bei schwacher Vergrößerung in Form kleiner heller Herdchen im dunklen Lymphdrüsenparenchym. Diese Herdchen (Textfig. 11) bestehen, wie beim Meerschweinchen, aus einer Gruppe von ziemlich großen Zellen mit hellem, bläschenförmigem Kern, die zweifellos als Epithelioidzellen anzusprechen sind. Diese Zellen verhalten sich im einzelnen genau so wie die Epithelioidzellen des Meerschweinchens, so daß auf die oben gegebene Beschreibung dieser Elemente verwiesen werden kann. Mitosen konnten wir in diesen Herdchen nur sehr spärlich nachweisen. In den meisten Herdchen suchten wir überhaupt vergeblich nach ihnen, während in anderen gewöhnlich nur eine Kernteilungsfigur auffindbar war. Außer den Epithelioidzellen beherbergen diese jüngsten Tuberkel noch vereinzelte Lymphozyten, die zum Teil deutliche Zeichen des beginnenden pyknotischen Zerfalles zeigen: Ihr Kern erscheint nicht mehr rund, sondern eckig-unregelmäßig und infolge einer Zusammenballung des Chromatins dunkler gefärbt. Neben diesen Anfangsstadien des Zerfalles trifft man fast stets, wenn auch nicht sehr

¹⁾ Da besondere Färbungen (Fibrin, Plasmazellen, elastische Fasern und Gitterfasern) bei der früheren Arbeit (weil überflüssig) nicht ausgeführt worden waren, so mußte allerdings die Frage nach dem etwaigen Vorkommen der soeben genannten Bestandteile hier ausscheiden.

²⁾ Auf die Verwendung der drei Lymphdrüsen vom Schweine zum Studium der Histogenese der Lymphdrüsentuberkulose bei diesem Tier möchten wir verzichten, weil zwei der Fälle nur ältere Herde aufwiesen und deshalb ungeeignet waren, und weil der eine übrige bleibende Fall doch keine allgemeineren Schlüsse gestattet haben würde.

zahlreich, zerfallenen Kernen entsprechende Gruppen oder einzeln liegende dunkle Chromatinkörnchen, wie sie auch bei der experimentellen Lymphdrüsentuberkulose des Meerschweinchens beobachtet wurden. Sonstige Zellelemente konnten in diesen jüngsten Tuberkeln bei den genannten Färbungen nicht nachgewiesen werden.

Die jungen Epithelioidzelltuberkel erwiesen sich bei Ziehl-Färbung meist tuberkelbazillenhaltig. Wurden Bazillen gefunden, so war ihre Zahl indessen fast stets sehr gering: Ein oder zwei, selten mehr rote Stäbchen wurden erst nach längerem Suchen in den Herdchen ermittelt. Nur 4 Fälle (19,

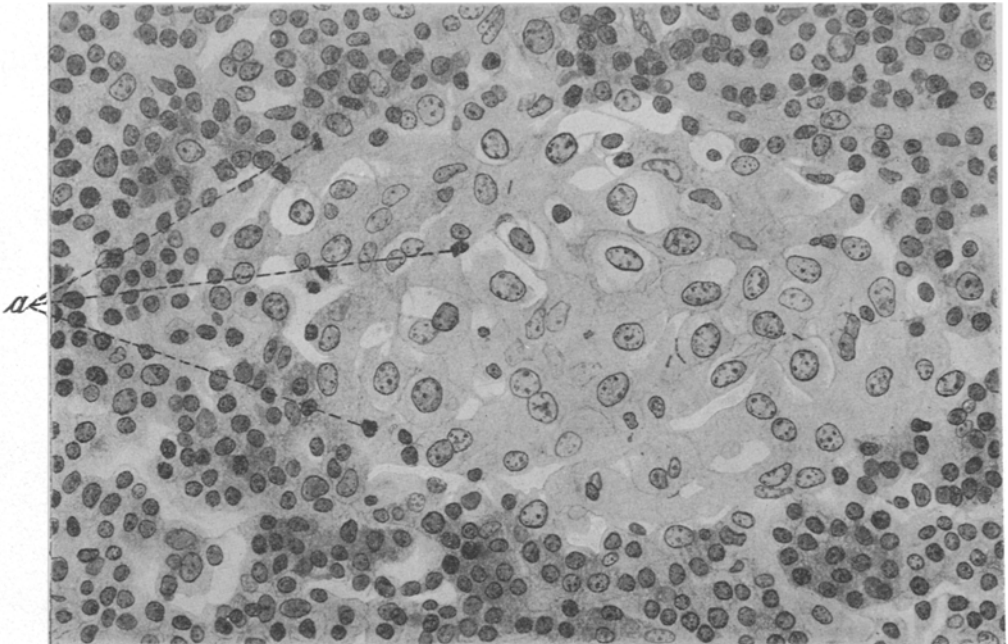


Fig. 11. Spontane Lymphdrüsentuberkulose des Rindes (Fall 19). Junger Epithelioidzelltuberkel mit einzelnen Bazillen. *a* pyknotische Lymphozytenkerne. Zeiß, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 2.

20, 48, und 81¹⁾) machten hiervon eine Ausnahme; bei ihnen erwiesen sich die jungen Herdchen wie auch die weiterentwickelten Tuberkel reicher an Bazillen. Die Tuberkelbazillen lagen stets im Zytoplasma der Epithelioidzellen. Sie erschienen meist kurz und gedrungen.

Ein Retikulum haben wir beim Rinde weder in den jüngsten noch in etwas älteren Tuberkeln deutlich ausgeprägt gefunden.

Abgesehen von diesen zweifellos als jüngste Tuberkel anzusprechenden Herdchen fanden sich in mehreren Fällen an zahlreichen Stellen des dunkeln Lymphdrüsenparenchyms sehr kleine rundliche helle Lücken von der Größe einer einzelnen

¹⁾ Die Numerierung der Fälle bezieht sich auf die obengenannte frühere Arbeit.

Epithelioidzelle, in deren Mitte bei näherem Zusehen denn auch so gut wie regelmäßig ein typischer Epithelioidzellkern nachgewiesen werden konnte. Bisweilen bemerkte man dicht neben einer derartigen isolierten Epithelioidzelle einen pyknotischen Lymphozyten. Einmal sahen wir auch eine isolierte, ziemlich große Mitose in der Nähe eines Retikulumzellzuges im intakten Lymphdrüsenparenchym (außerhalb von Keimzentren!), die wohl mit der Entstehung jener isolierten Epithelioidzellen in Beziehung gebracht werden muß, und unmittelbar daneben einen Lymphozyten, dessen Kern deutliche, wenn auch noch nicht sehr ausgeprägte Zeichen der Pyknose darbot. An anderen Stellen der betreffenden Fälle traten im Lymphdrüsenparenchym auch helle Lücken mit 2 oder 3 Epithelioidzellen auf, und bei aufmerksamer Durchmusterung der Präparate ließen sich in bezug auf die Größe der hellen Lücken und die Zahl der sie anfüllenden Epithelioidzellen Übergänge bis zu den zweifelsfrei als junge Epithelioidzelltuberkel zu bezeichnenden hellen Herdchen feststellen. Es hatte, nach dem histologischen Bilde bei gewöhnlicher Färbung zu urteilen, den Anschein, als ob es sich in diesen Fällen um eine ganz frische Infektion mit einer größeren Zahl von Tuberkelbazillen handelte, und als ob hier eine Tuberkelentwicklung zugleich an zahlreichen Stellen des Lymphdrüsengewebes, gewissermaßen mehr diffus, einsetzte.

Auf Grund der gemachten Feststellungen könnte man die isolierten Epithelioidzellen, die, wie schon erwähnt, auch bei der experimentellen Lymphdrüsentuberkulose des Meerschweinchens beobachtet werden konnten, gewissermaßen als prä-tuberkuläre Stadien der tuberkulösen Neubildung bezeichnen. Wir möchten dies aber nur mit Vorsicht tun, weil es uns trotz genauesten Studiums der Ziehl-Präparate nicht gelungen ist, innerhalb der isolierten Epithelioidzellen oder in deren unmittelbaren Nähe Tuberkelbazillen nachzuweisen.

Die Fälle, in denen dieses mehr diffus über das Lymphdrüsengewebe verbreitet auftretende Einsetzen einer Epithelioidzellentwicklung gefunden wird, bilden nicht das gewöhnliche Bild der beginnenden Lymphdrüsentuberkulose. In der Regel sind es die oben beschriebenen, in Form von isolierten hellen Herdchen auftretenden Gruppen von Epithelioidzellen, richtige Epithelioidzelltuberkel, die uns zuerst entgegentreten. Da sie auch in den Fällen, in denen das vorerwähnte, anscheinend prä-tuberkuläre Auftreten von Epithelioidzellen bemerkbar ist, die frühesten Stadien der tuberkulösen Neubildung darstellen, in denen die spezifischen Krankheitserreger nachgewiesen werden können, so können wir die aus einer kleineren oder größeren Gruppe von Epithelioidzellen bestehenden hellen Herdchen (Epithelioidzelltuberkel) beim Rinde ebenso wie auch beim experimentell infizierten Meerschweinchen als jüngste Formen der tuberkulösen Neubildung in der Lymphdrüse ansprechen.

Ein weiter vorgeschrittenes Stadium der tuberkulösen Neubildung bieten die etwas größeren, aber immer noch submiliaren und gegen die Nachbarschaft nicht scharf abgegrenzten Herde, in denen neben Epithelioidzellen Riesenzellen auftreten (Textfig. 12 und 13). Die Epithelioidzellen dieser Herde verhalten sich im allgemeinen genau so wie in den beschriebenen jüngsten Stadien des Tuberkels, nur erscheinen die Zellgrenzen meist undeutlich, und man bemerkt häufiger Zellen mit 2 und 3 Kernen sowie eine Anordnung der Kerne in Halbkreisform (Textfig. 13), wobei sich freilich nicht mit Sicherheit feststellen läßt, ob es sich hier um Kerne getrennter oder vereinigter Zelleiber handelt. Es sind dies Übergänge zur Riesenzellbildung. Mitosen wurden hier in den Epithelioidzellen nicht nachgewiesen.

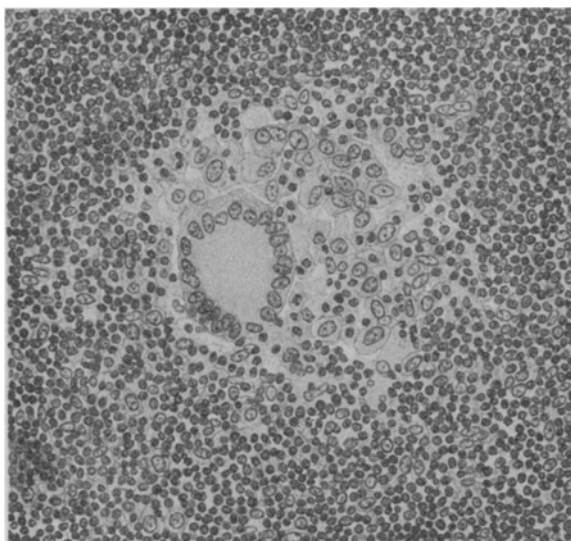


Fig. 12. Spontane Lymphdrüsentuberkulose des Rindes (Fall 19). Junger Tuberkel mit einer Riesenzelle. Zeiß, Obj. D, Ok. 4.

Die Riesenzellen können in diesen Herden in der Einzahl auftreten, gewöhnlich trifft man aber mehrere von ihnen in verschiedener Größe in einem Herd an (Textfig. 12 und 13). Eine bestimmte Lage innerhalb des Herdes lassen sie nicht erkennen. Oft sind sie nur von einigen wenigen Epithelioidzellen begleitet, so daß es auf den ersten Blick den Anschein hat, als ob Riesenzellen isoliert auftreten könnten. Dies ist jedoch, wie man sich bei genauerem Zusehen überzeugen kann, nicht der Fall. Wir haben vollkommen isolierte Riesenzellen im Lymphdrüsengewebe niemals gesehen. Die Riesenzellen sind stets verhältnismäßig groß und kernreich, wie ja bekanntlich die Tuberkelriesenzellen beim Rinde überhaupt eine gute Ausbildung zeigen. Ihre Gestalt ist rund oder länglich; sie sind dabei fast stets mit einzelnen oder mehreren zackigen Protoplasmafortsätzen ausgestattet, die häufig mit dem

Zytoplasma benachbarter Epithelioidzellen in Verbindung stehen, ohne daß man eine Zellgrenze erkennen kann. Die Zahl der Kerne, die in ihrem Verhalten den Kernen der Epithelioidzellen im allgemeinen entsprechen, beträgt 6—50—100 und darüber hinaus. Die Kerne zeigen stets eine peripherische Lage, entweder indem sie das Zytoplasma rings einsäumen oder indem sie polar, einseitig, halbmondförmig oder doppelseitig angeordnet sind. Die randständige Kernreihe, die die Kerne in mehrfachen Lagen zeigt, folgt der allgemeinen Begrenzung der Zelle, sich ein wenig vom Rande entfernt haltend und ohne in ihrer Anordnung die Zytoplasmafortsätze zu berücksichtigen. Die Stellung der meist ovoiden und in ihrer Größe kaum oder nur wenig schwankenden Kerne ist dabei in der Regel radiär oder bei polarer Anordnung, die besonders bei länglich geformten Zellen vorkommt, der

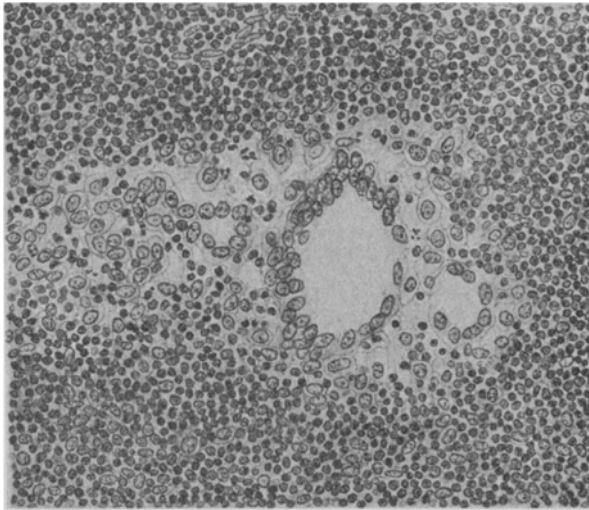


Fig. 13. Spontane Lymphdrüsentuberkulose des Rindes (Fall 19). Junger Tuberkel mit zwei Riesenzellen. Zeiß, Obj. D, Ok. 4.

Längsachse der ganzen Zelle entsprechend. Mitosen haben wir an den Kernen der Riesenzellen niemals beobachtet, ebensowenig amitotische Teilungen¹⁾. Das Zytoplasma der Riesenzellen ist fein granuliert. Gewöhnlich erscheint es in der kernhaltigen Randpartie der Zelle etwas dunkler (Exoplasma) als im zentralen, kernfreien Teile der Zelle (Endoplasma). Häufig schließt das Zytoplasma, besonders in seinen Randpartien, Lymphozyten ein, deren Kern bisweilen normal, häufiger jedoch etwas unregelmäßig gestaltet und dunkler als gewöhnlich erscheint. Der Lymphozytenkern ist dabei fast stets von einem hellen runden, vakuolenartigen

¹⁾ Bisweilen zeigen im Zytoplasma der Riesenzellen eingeschlossene Lymphozyten unregelmäßige, wechselvolle Kerngestalten, darunter auch Sanduhrformen, ein Umstand, der vielleicht manche Forscher zur Annahme von Amitosen oder „Knospungen“ der Riesenzellkerne verleitet hat.

Hof umgeben. Die Riesenzellen enthalten stets Tuberkelbazillen in ihrem Zytoplasma. Diese können in nur wenigen Exemplaren auftreten und sind dann beliebig in der Zelle verteilt, oder aber sie sind zahlreicher, ja, kommen in einzelnen Fällen in unzählbaren Massen vor. In diesen Fällen bevorzugen sie die peripherischen Partien des Zytoplasmas, besonders dessen Randpartie außerhalb der Kernreihe.

Außer den Epithelioid- und Riesenzellen sind auch in den etwas vorgeschrittenen Tuberkeln Lymphozyten anzutreffen, deren Kern die bereits beschriebenen Zeichen des pyknotischen Zerfalles an sich trägt. Besonders stark ausgeprägt machen sich pyknotische Zerfallserscheinungen im Zentrum der Herde bemerkbar, die bereits etwas weiter entwickelt sind und miliare Größe erreicht haben. Hier sieht man dann in den zentralen Partien des Herdes fast nur Kerntrümmer, zwischen denen noch einzelne anscheinend intakte Epithelioidzellkerne liegen.

Daß die Epithelioidzellen und Riesenzellen schließlich ebenfalls dem Untergang anheimfallen müssen, sobald im Zentrum der Herde eigentliche Nekrose einsetzt, versteht sich von selbst. Auf welche Art und Weise dabei ihr Untergang erfolgt, ob durch einfachen Kernschwund oder durch pyknotischen Zerfall des Kernes, ließ sich an unseren Präparaten endgültig nicht feststellen. Sie bilden, vollständig abgestorben, homogene Schollen. Manche etwas deformierte und stärker färbbare Epithelioidzellkerne schienen auf pyknotischen Zerfall hinzudeuten; eigentliche Bilder der Pyknose haben wir an den Epithelioidzellen jedoch nicht wahrgenommen. Jedenfalls ist die Tatsache bemerkenswert, daß die Epithelioidzellen länger dem Zerfall im tuberkulösen Herde widerstehen als die Lymphozyten¹⁾.

Schließlich entsteht im Zentrum des Herdes eine strukturlose Detritusmasse. Untermischt ist dieser Detritus mit mehr oder weniger zahlreichen, meist gut erhaltenen Tuberkelbazillen, deren oft häufchenartige Anordnung noch ihre frühere intrazelluläre Lage andeutet.

Blut- und Lymphgefäße ließen sich weder in den Epithelioid- noch in den Riesenzelltuberkeln nachweisen. Das Fehlen von Lymphbahnen im Tuberkel wurde von uns nicht nur durch einfache histologische Untersuchung festgestellt, sondern wir überzeugten uns auch durch Injektion von mehreren tuberkulösen Mediastinallymphdrüsen des Rindes mit einem blauen Farbstoff (von ihrem Wurzelgebiet aus) und nachherige histologische Untersuchung, daß die Injektionsflüssigkeit nicht in die (teils älteren, teils jüngeren) Tuberkel eindringt. Die Injektionen hatte Herr Obermedizinalrat Baum die Freundlichkeit auszuführen.

Beherbergt das Lymphdrüsengewebe verhältnismäßig wenige Herde, so bleiben diese isoliert und übersteigen, allmählich an Umfang zunehmend, miliare und

¹⁾ Bereits früher hat der eine von uns festgestellt, daß die Epithelioidzellen vor ihrem Untergange verfetten. Wir wollen auf diesen Punkt hier nicht weiter eingehen und verweisen auf die Arbeit von Joest, „Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulöser Herde“, Virch. Arch. Bd. 203, 1911, S. 451.

supermiliare Größe. Das Wachstum der Herde scheint, wie aus ihrer im allgemeinen kugeligen oder ovoiden, geschlossenen Form (Textfig. 14) gefolgert werden kann, ziemlich gleichmäßig nach allen Richtungen zu erfolgen. Das benachbarte Lymphdrüsenparenchym verhält sich dabei passiv. Es wird komprimiert und verdrängt. Die Kompression macht sich in einer dichteren Lage der Lympho-

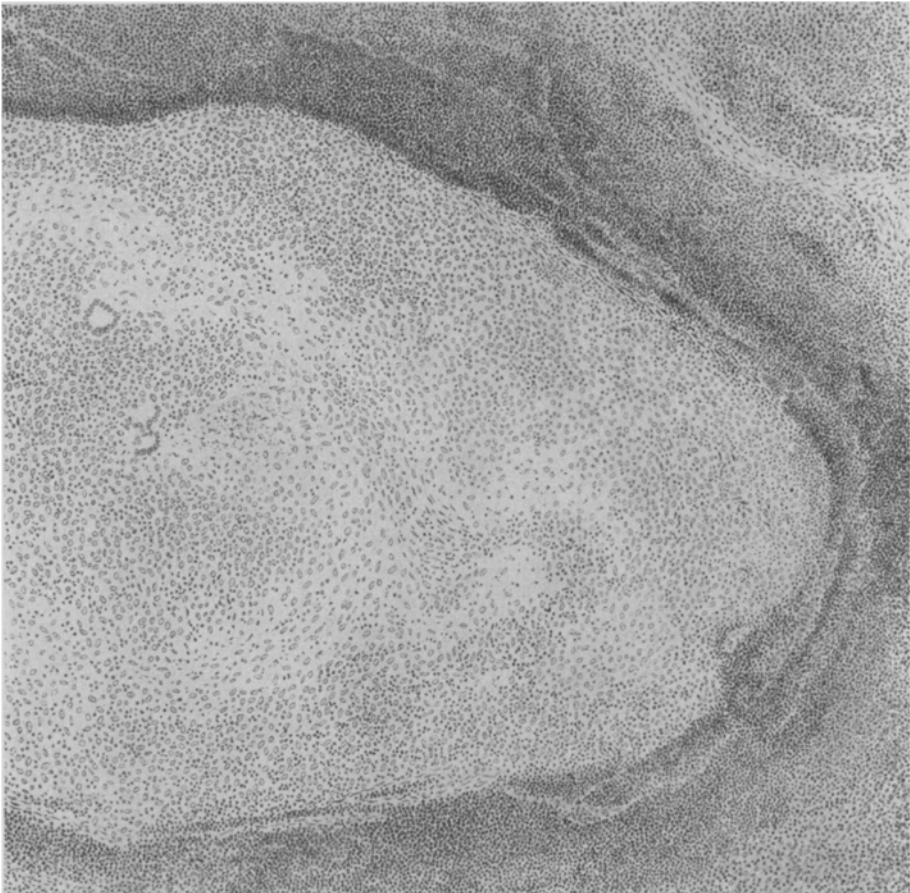


Fig. 14. Spontane Lymphdrüsentuberkulose des Rindes (Fall 18). Etwas älterer, scharf abgegrenzter Tuberkel mit beginnender Fibroblastenentwicklung und verdichtetem Parenchym in der Nachbarschaft. Zeiß, Obj. A. Ök. 2.

zyten in der nächsten Nachbarschaft rings um den Herd bemerkbar (Textfig. 14) ¹⁾. Bei noch älteren isolierten, in ihrem Wachstum zu einem gewissen Stillstand gekommenen Herden treten dann zirkulär angeordnete, spindelförmige Fibroblasten

¹⁾ Möglich, daß dabei auch noch eine Herbeiziehung von Lymphozyten aus der Nachbarschaft eine gewisse Rolle spielt, ähnlich wie sich bei Tuberkeln anderer Organe ein Lymphozytenwall an den peripherischen Partien des Tuberkels ausbildet.

in der Peripherie auf, die des weiteren fibrilläres Bindegewebe erzeugen, das schließlich den Herd als mehr oder minder deutlich ausgebildete Kapsel umhüllt und ihn von dem erhalten gebliebenen Lymphdrüsenparenchym abschließt. Auch in den Innern der älteren Herde können Fibroblasten auftreten; sie führen zu einer teilweisen fibrösen Umgestaltung des Tuberkels.

Liegen zwei oder mehr Herde benachbart, so fließen sie bei ihrer Größenzunahme zusammen. Dabei umgibt die Zone verdichteten Lymphdrüsenparenchyms das so entstehende Konglomerat von Herden, sich bisweilen noch eine Strecke zwischen die Einzelherde hineinschiebend. Ebenso verhält sich die später entstehende Bindegewebskapsel. Bei dichter Lage zahlreicher Herde bleiben vom Lymphdrüsenparenchym nur Inseln und längliche Züge übrig, in denen oft deutliche und gut erhaltene Follikel erkennbar sind. Neben den älteren Tuberkeln treten in den noch erhaltenen Parenchymresten vielfach wieder junge spezifische Herdchen auf.

In anderen Fällen bemerkt man in den etwas fortgeschritteneren Stadien der Lymphdrüsentuberkulose des Rindes eine vom Interstitium ausgehende diffuse Wucherung eines Granulationsgewebes, das das Interstitium verbreitert und schließlich nur geringe Reste des eigentlichen Parenchyms übrig läßt. Dieses Granulationsgewebe besteht aus Zellen mit mäßig hellem, ründem, ovoidem oder auch etwas eingebuchtetem Kern, der aber kleiner ist als der Kern der Epithelioidzellen, und rundem Zelleibe, der größer als derjenige der Lymphozyten ist. Es scheinen dies Polyblasten zu sein. Außerdem finden sich in diesem Gewebe Fibroblasten, Lymphozyten, auch polymorphkernige Leukozyten und bisweilen auch einzelne Eosinophile. Stellenweise sind in dieses Gewebe wie auch in die übriggebliebenen Parenchymreste typische tuberkulöse Herdchen mit Riesenzellen eingebettet. Dieses Granulationsgewebe insgesamt kann als spezifisch kaum aufgefaßt werden; es weicht nicht nur in seiner Zusammensetzung von der echten tuberkulösen Neubildung ab, sondern es lassen sich auch Tuberkelbazillen in ihm nicht nachweisen. Es verdankt einem chronischen Entzündungsprozeß seine Entstehung, der vielleicht mit der Infektion der betreffenden Lymphdrüse oder ihres Wurzelgebietes in Beziehung steht¹⁾.

Das Lymphdrüsenparenchym außerhalb der spezifischen Herde erscheint, abgesehen von den erwähnten Kompressionserscheinungen, unverändert. Die Rindensubstanz läßt deutlich Follikel mit Keimzentren erkennen. Jedenfalls fehlen die Merkmale einer eigentlichen Hyperplasie des Lymphdrüsenparenchyms²⁾.

¹⁾ Ähnliche Befunde wurden an Lymphdrüsen des Meerschweinchens erhoben (vgl. S. 217, Fußnote).

²⁾ In der mehrfach erwähnten früheren Arbeit des einen von uns über die Frage des Vorkommens latenter Tuberkelbazillen in Lymphdrüsen des Rindes und Schweines ist gesagt, daß das Strukturbild des Lymphdrüsenorgans bei der Lymphdrüsentuberkulose verwischt sei, und daß infolgedessen eine Hyperplasie des Parenchyms anzunehmen sei. Wie uns eine noch-

Läßt sich nun über die Herkunft der spezifischen Tuberkel-elemente, der Epithelioidzellen, etwas aus den Präparaten spontan erkrankter Lymphdrüsen des Rindes entnehmen? Die Lage der jungen Tuberkel ist in den von uns untersuchten Frühstadien vorwiegend in der Rindenschicht, und hier teils anscheinend unbestimmt im Lymphdrüsenparenchym¹⁾, teils häufig unmittelbar an oder in nächster Nähe von Retikulumzellzügen und größeren Balken des Stützgerüsts (Textfig. 15), so daß anzunehmen ist, daß diese Teile Ausgangspunkte der tuberkulösen Neubildung sind. So klar wie bei

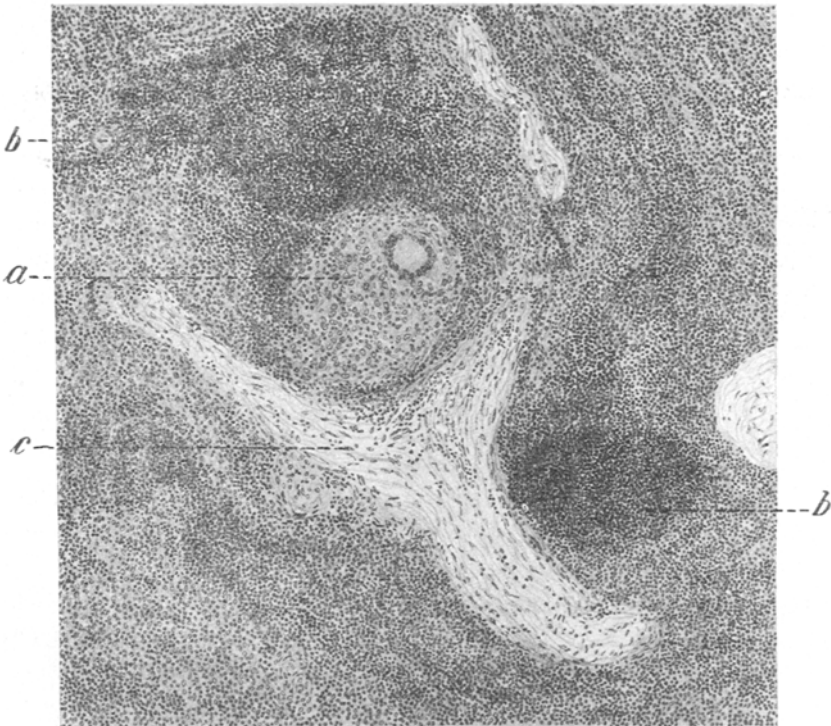


Fig. 15. Spontane Lymphdrüsentuberkulose des Rindes (Fall 28). Junger Tuberkel mit Riesenzelle. *a* Tuberkel, *b* Follikel, *c* Trabekel. Zeiß, Obj. A, Ok. 2.

der experimentellen Lymphdrüsentuberkulose des Meerschweinchens liegen aber die Verhältnisse beim Rinde nicht. Mitosen in Retikulumzellen konnten nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Andererseits sahen wir in einzelnen Schnitten jüngste Tuberkel auch in nächster Nähe einer Kapillare liegen, was die Vermutung nahelegen würde, daß neben Retikulumzellen auch Endothelien als Mutterzellen für

malige eingehende Durchmusterung der Präparate gezeigt hat, läßt sich diese damalige Anschauung nicht aufrecht erhalten.

¹⁾ Betonen möchten wir, daß eine Tuberkelentwicklung im Keimzentrum der Follikel nicht beobachtet wurde.

die Epithelioidzellen in Frage kommen. Mitosen in den betreffenden Endothelien haben wir indessen (wie in Endothelien überhaupt) nicht gesehen. Niemals haben wir ferner, abgesehen von normalen Keimzentren der Follikel, Mitosen in Lymphozyten gefunden.

Nach vorstehendem gibt also die spontane junge Tuberkulose von Rinderlymphdrüsen geringere Aufschlüsse in bezug auf die Histogenese der spezifischen Tuberkelelemente, als die experimentelle Meerschweinchentuberkulose.

Da sich die Verteilung der tuberkulösen Herde im Lymphdrüsengewebe bei spontaner Tuberkulose des Rindes und Schweines der Größe der Drüsen wegen histologisch kaum in vollem Umfang feststellen läßt, so haben wir versucht, durch makroskopische Untersuchungen einigen Aufschluß über diese Frage zu erlangen. Untersucht wurden 17 Lymphdrüsen vom Schwein und 5 vom Rinde mit höchstens hanfkorngroßen, isoliert liegenden, verkästen Herden, und zwar handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um die Bugdrüse (Lgl. cervicalis superficialis [13 Fälle]); die übrigen untersuchten Drüsen waren verschiedene sogenannte Fleischlymphdrüsen.

Die Ergebnisse unserer Beobachtungen waren folgende: In der Mehrzahl der Fälle (12) sitzen die Herde in der Rinde. Darunter sind 7 Fälle, in denen die Herde nur auf eine Stelle der Rinde beschränkt sind, während sich die übrigen Partien der Rinde und des Markes frei erweisen. Dabei bemerkt man oft deutliches unipolares Auftreten¹⁾. In anderen Fällen von unipolarem Auftreten der Herde ist auch die benachbarte Markregion mitbetroffen (3 Fälle). In 7 Fällen verteilen sich die Herde mehr oder weniger gleichmäßig über die ganze Schnittfläche, betreffen sowohl Rinde wie auch Mark. Fälle von ausschließlichem Betroffensein des Markes wurden nicht beobachtet.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Feststellungen der Verteilung der Herde in den Lymphdrüsen des Meerschweinchens in den Anfangsstadien der experimentellen Tuberkulose (vorwiegendes Betroffensein der Rinde, oft deutliches unipolares Auftreten) im allgemeinen überein.

III. Zusammenfassung und Bemerkungen.

Meerschweinchen.

Tuberkulöse Veränderungen lassen sich bei Meerschweinchen in der Lgl. inguinalis (Leistenlymphdrüse) und in der Lgl. iliaca (Darmbeinlymphdrüse) experimentell durch Injektion einer Tuberkelbazillenaufschwemmung in die Muskulatur des Oberschenkels erzeugen. Diese Muskulatur stellt, wie sich aus der Darstellung der Lymphbahnen am anatomischen Injektionspräparat ergibt,

¹⁾ Ob der betroffene Pol, wie beim Meerschweinchen, der Eintrittsstelle der Vasa afferentia entspricht, konnte an den isolierten Lymphdrüsen, so wie wir sie vom Schlachthof erhielten, nicht mehr festgestellt werden.

das Wurzelgebiet der beiden genannten Lymphdrüsen dar, und zwar fließt der größte Teil der Lymphe dieser Muskelpartien der Inguinallymphdrüse und von dieser dann der Darmbeinlymphdrüse zu. Die letztere besitzt aber außerdem noch eine direkte Lymphbahn vom Oberschenkel, die einen Teil der Lymphe der Oberschenkelmuskulatur unter Umgehung der Inguinallymphdrüse der Darmbeinlymphdrüse zuführt.

Wenn man Tuberkelbazillen in die Oberschenkelmuskulatur des Meer-schweinchens injiziert, so entstehen tuberkulöse Herde auch in der Kniefaltenlymphdrüse (Lgl. subiliaca), die ihr Wurzelgebiet in der Subkutis des Oberschenkels und der Bauchdecken hat. Diese Infektion ist als eine zufällige anzusehen, dadurch entstehend, daß bei der intramuskulären Injektion fast stets einzelne Tuberkelbazillen auch in die Subkutis gelangen. Diese Infektion der Subkutis führt zur Entstehung nur einzelner tuberkulöser Herdchen in der Lgl. subiliaca. Diese Infektion hat den Vorteil, daß die spezifischen Veränderungen sich völlig isoliert im Lymphdrüsengewebe entwickeln, und daß somit das Bild der Herdchen klarer ist als bei stärkerer Infektion, die zur Entstehung zahlreicher, dicht gelegener Tuberkel führt. Sie hat aber den Nachteil, daß sich Auftreten und Verlauf der in der Lgl. subiliaca auftretenden Veränderungen unsicher und unregelmäßig gestalten.

In den drei genannten Lymphdrüsengruppen bilden sich nach einem kurzen Inkubationsstadium¹⁾, in dem das Lymphdrüsengewebe histologisch nichts Abnormes, vor allen Dingen auch keine Hyperplasie erkennen läßt, mikroskopisch nachweisbare tuberkulöse Gewebsveränderungen aus, nachdem bereits tags vorher das Auftreten von Mitosen die Entwicklung der Veränderungen ankündigte.

Die ersten spezifischen histologischen Veränderungen bestehen bei Infektionen mit beiden Bazillentypen im Auftreten von kleinsten hellen Herdchen im Lymphdrüsenparenchym, die im wesentlichen aus einzelnen oder meist in Gruppen auftretenden großen, meist polygonalen Zellen mit großem, rundem oder ovoidem, hellem, chromatinarmem Kern bestehen. Diese Zellen, die sich im normalen Lymphdrüsengewebe nirgends nachweisen lassen und die sich deutlich von Lymphozyten, Retikulumzellen und Endothelien unterscheiden, sind Epitheloidzellen.

¹⁾ Wenn man das Inkubationsstadium vom Augenblick der Infektion der Muskulatur an rechnet, so beträgt es bei der Infektion mit Tuberkelbazillen des Typus humanus 2 bis 3 Tage, bei der Infektion mit solchen des Typus bovinus 5 bis 6 Tage. Wenn man dagegen das Inkubationsstadium der Lymphdrüsentuberkulose exakter vom Augenblick des ersten Auftretens von Tuberkelbazillen im Lymphdrüsengewebe rechnet (histologisch gemessenes Inkubationsstadium), so beläuft es sich bei beiden Bazillentypen auf 24 resp. 48 Stunden. Näheres über das Inkubationsstadium findet sich in unserer, in Gemeinschaft mit Semmler veröffentlichten experimentellen Arbeit über die Frage des Vorkommens latenter Tuberkelbazillen in Lymphdrüsen (Verh. d. D. Path. Ges., 15. Tagung, 1912, und Ztschr. f. Infektionskrankheiten usw. d. Haustiere Bd. 12, 1912, S. 117).

Außer den Epithelioidzellen beherbergen die spezifischen Herdchen Mitosen, die teils Retikulumzellen, teils Epithelioidzellen, niemals aber Lymphozyten angehören und die bei Infektionen mit Tuberkelbazillen des Typus humanus zahlreich, bei solchen mit Bazillen des Typus bovinus spärlich auftreten. Ferner enthalten die Herdchen vereinzelte Lymphozyten, deren Kern meist unregelmäßig eckig und geschrumpft aussieht, während sein Chromatin sich zu kleinen Häufchen zusammengeballt hat (Pyknose), sowie einzelne freie kleine Chromatinkörnchen. Die letzteren rühren von einem pyknotischen Zerfall der Lymphozyten im Bereiche der spezifischen Herdchen her. Die Lymphozyten gehen somit an den Stellen, wo sich die spezifischen Herdchen entwickeln, zugrunde, und zwar in der Hauptsache nicht durch einfache Atrophie, sondern durch Degeneration. Diese Erscheinung kann man nicht durch eine mechanisch wirkende Schädlichkeit erklären, sondern sie muß auf die Einwirkung einer chemisch wirkenden Noxe zurückgeführt werden, die in den Stoffwechselprodukten des Tuberkelbazillus zu suchen ist. Die Tatsache des degenerativen Zerfalles der Lymphozyten beweist übrigens, abgesehen von unseren übrigen Befunden, ebenfalls, daß die Lymphozyten nicht an der Bildung der spezifischen Tuberkelzellen beteiligt sind.

Endlich finden sich in den Herden, und zwar anscheinend stets in Epithelioidzellen eingeschlossen, Tuberkelbazillen, die in den mit dem Typus humanus angestellten Versuchsreihen zahlreich, in den mit dem Typus bovinus infizierten Tieren spärlich auftraten.

Ein Retikulum ist nicht deutlich nachweisbar. Weitere Bestandteile weisen die Herdchen nicht auf.

Diese Herdchen stellen die jüngsten Formen des Lymphdrüsentuberkels dar, es sind Epithelioidzelltuberkel. Sie sind gegen das benachbarte Parenchym nicht scharf abgegrenzt und zeigen keinen Lymphozytenwall in ihrer Peripherie.

Das übrige Lymphdrüsengewebe, d. h. das Gewebe in der näheren und weiteren Nachbarschaft der spezifischen Herdchen, zeigt keine nachweisbaren Veränderungen. Es fehlen an ihm vor allem Zeichen einer Hyperplasie; denn seine Struktur ist vollkommen erhalten, nicht verwischt. Die Lymphozyten weisen, abgesehen von den Keimzentren (in denen Mitosen schon normalerweise vorkommen) keine Mitosen auf und liegen nicht dichter gedrängt als normal. Die Lymphsinus erscheinen nicht komprimiert. Auch die Follikel der Rindenschicht lassen keine Veränderungen erkennen. Sie sind von normaler Größe, und die Zahl der Mitosen ihrer Keimzentren ist nicht vermehrt.

Die spezifischen Tuberkelzellen, die Epithelioidzellen, entstehen aus Retikulumzellen. Hierfür spricht, daß bereits vor dem Auftreten ausgesprochener Epithelioidzelltuberkel Mitosen in Retikulumzellen bemerkbar sind, und daß sich Mitosen in diesen Zellen auch weiterhin beim Wachstum des jungen Tuberkels zeigen. Ferner spricht für diese Genese der Epithelioidzellen die Tatsache, daß die jungen Epithelioidzelltuberkel fast stets in Verbindung mit

dem Stützgerüst, mit Retikulumzellzügen auftreten. Weiter liefern auch die Ergebnisse der Infektionen von Lymphdrüsen, deren Retikulumzellen vorher mit Pyrrholblau vital gefärbt worden waren, eine Stütze für diese Genese der Epithelioidzellen (vgl. S. 218 u. f.), und endlich ist auch die Tatsache, daß in den übrigen Zellelementen des Lymphdrüsengewebes (Lymphozyten, Endothelien) keine Mitosen beobachtet werden konnten, ein Moment, das auf die Retikulumzellen als die Mutterelemente der Epithelioidzellen hinweist.

Die jungen Epithelioidzelltuberkel haben ihren Sitz vorwiegend in der Rindensubstanz der Lymphdrüse, und zwar treten sie, wie besonders bei schwacher Infektion zu sehen ist, in erster Linie in der Nähe der Einmündung des Vas afferens des betreffenden Einzellymphknotens auf. Die spezifischen Herdchen entstehen hier im interfollikulären und perifollikulären Gewebe der Rinde, niemals in den Keimzentren.

Des weiteren vergrößern sich die Epithelioidzelltuberkel, indem die Zahl ihrer spezifischen Elemente durch mitotische Teilung einerseits der bereits vorhandenen Epithelioidzellen, andererseits weiterer Retikulumzellen zunimmt, und indem der pyknotische Zerfall der Lymphozyten im Bereiche der Herde, mehr oder minder deutlich ausgeprägt, fortschreitet. In bezug auf ihre Zusammensetzung entsprechen sie auch jetzt noch den vorstehend bereits beschriebenen jüngsten Stadien des Tuberkels. Ferner entstehen an bisher intakten Stellen des Lymphdrüsengewebes neue junge Herdchen. War die Zufuhr von Tuberkelbazillen nur gering, wie es beispielsweise bei der zufälligen Infektion der Lgl. subiliaca bei intramuskulärer Einverleibung am Oberschenkel des Meerschweinchens der Fall ist, so bleiben die einzeln liegenden wenigen Herdchen isoliert. War die Zufuhr von Tuberkelerregern dagegen eine große, wie es bei gleichem Infektionsmodus bei der Inguinallymphdrüse des Meerschweinchens der Fall ist, so beginnen die sich vergrößernden Herdchen schon nach einigen Tagen (bei Infektionen mit dem Typus humanus am 6. Tage post infectionem) zusammenzufießen, und die tuberkulöse Neubildung bildet kurze Zeit später (beim Typus humanus am 8. Tage post infectionem) bereits größere helle Partien, die aus undeutlich gegeneinander abgegrenzten Epithelioidzellen, einzelnen Mitosen, spärlichen erhaltenen Lymphozyten, dagegen zahlreichen pyknotisch zerfallenden Lymphozyten und Tuberkelbazillen bestehen. Gefäße sind nicht nachweisbar, ein Retikulum ist nicht deutlich. Bei Infektionen mit dem Typus bovinus erfolgt diese Weiterausbildung der Veränderungen später und verzögerter, und die Zahl der Mitosen und Tuberkelbazillen in den fortgeschritteneren Veränderungen ist wesentlich geringer als bei Infektionen mit dem Typus humanus. Auch jetzt sind die Herde gegenüber dem benachbarten Parenchym ohne scharfe Abgrenzung und ohne Lymphozytenwall.

Das übrige Lymphdrüsengewebe zeigt auch in diesem Stadium der Entwicklung der spezifischen Veränderungen nichts Besonderes. Seine Struktur ist gut erhalten, nicht verwischt. In diesem Stadium des Prozesses ist makroskopisch eine deutliche Vergrößerung der infizierten Lymphdrüsen zu kon-

statieren. Sie kommt nach Vorstehendem nicht durch eine Hyperplasie des Lymphknotengewebes zustande, sondern ist einzig und allein bedingt durch die Vermehrung der Zahl und des Umfanges der tuberkulösen Herdchen, die auf der Vermehrung ihrer spezifischen Zellen beruht, während die Lymphozyten, die an der Stelle lagen, an der sich der Tuberkel entwickelte, vielmehr durch Pyknose zugrunde gingen.

Weiterhin treten in den sich immer weiter vergrößernden spezifischen Herden zwischen den Epithelioidzellen Riesenzellen auf, und zwar beobachteten wir dies bei Infektionen mit bovinen Tuberkelbazillen am 11. Tage in der Lgl. inguinalis und am 17. Tage in der Lgl. subiliaca. Die übrigen Bestandteile der tuberkulösen Neubildung bleiben dabei die gleichen wie vorstehend erwähnt, nur treten die Mitosen fast ganz zurück, während ein faseriges Retikulum deutlich wird. Die Riesenzellen gehen aus Epithelioidzellen hervor, ob durch Kernteilung ohne nachfolgende Zellteilung oder durch Konfluenz, ließ sich mit Sicherheit beim Meerschweinchen nicht feststellen.

In dieser Phase der spezifischen Erkrankung der Lymphdrüse erscheint sie auffällig vergrößert. Aber auch jetzt ist diese Vergrößerung nicht auf eine Hyperplasie ihres Parenchyms zurückzuführen, sondern sie kommt allein durch die fortschreitende Volumzunahme der tuberkulösen Neubildung zustande. Das Parenchym zeigt hier sogar deutliche Kompressionserscheinungen. Die Abgrenzung der tuberkulösen Neubildung gegenüber dem benachbarten Parenchym ist auch jetzt nur wenig schärfer, ein typischer peripherischer Lymphozytenwall tritt noch nicht deutlich hervor. Das weitere Schicksal der tuberkulösen Neubildung wurde beim Meerschweinchen nicht verfolgt.

Eine gesonderte Besprechung erfordern die Infektionsversuche am Meerschweinchen mit bovinen Tuberkelbazillen nach vorausgegangener vitaler Färbung mit Pyrrholblau. Das Pyrrhol imprägniert bestimmte Zellen des Lymphdrüsenretikulums. Am 8. Tage nach der Infektion traten hier an den gleichen Stellen, an denen sich bei Versuchen ohne vitale Färbung die ersten Phasen der die Tuberkelentwicklung bezeichnenden hellen Herde bemerkbar machten, Gruppen größerer Pyrrholzellen auf, als sie normalerweise gefunden werden. Diese großen Pyrrholzellen dürften als Epithelioidzellen aufzufassen sein, wenn sich dies auch nicht mit voller Sicherheit feststellen ließ, weil ihr Kern durch zahlreiche in das Zytoplasma eingelagerte, mit Pyrrhol gefärbte Körnchen verdeckt war. Es können diese Gruppen von Pyrrholzellen in der infizierten vital gefärbten Lymphdrüse somit mit Wahrscheinlichkeit als die Anfänge der spezifischen tuberkulösen Neubildung angesprochen werden, und dementsprechend lassen die Infektionsversuche an vital gefärbten Lymphdrüsen auch mit Wahrscheinlichkeit schließen, daß jene Retikulumzellen, die im normalen Lymphknoten als „Pyrrholzellen“ zu bezeichnen sind, den Ausgangspunkt der tuberkulösen Neubildung darstellen. Es lieferten also die Infektionsversuche an mit Pyrrholblau vital gefärbten Lymphdrüsen des Meerschweinchens

zwar beachtenswerte, aber doch wider Erwarten geringere Aufschlüsse über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels als die Infektion nicht vorbehandelter Tiere.

R i n d.

Die jüngsten Formen des Lymphdrüsentuberkels treten auch hier in Form von Epithelioidzelltuberkeln auf, die sich in ihrem Aufbau und in der Beschaffenheit der beteiligten Zellelemente genau so verhalten wie die Epithelioidzelltuberkel in den Lymphdrüsen experimentell infizierter Meerschweinchen. Auch die Genese der spezifischen Zellen des Tuberkels scheint sich ebenso abzuspielen. In bezug auf die Zahl der Mitosen und der Tuberkelbazillen in den jungen Tuberkeln entsprechen die Anfangsstadien der Lymphdrüsentuberkulose beim Rinde im allgemeinen den tuberkulösen Läsionen, wie sie sich durch experimentelle Infektion mit Bazillen des Typus *bovinus* in den Lymphdrüsen des Meerschweinchens erzeugen lassen. Das Lymphdrüsenparenchym außerhalb der spezifischen Herde zeigt beim Rinde ebensowenig Veränderungen wie beim Meerschweinchen.

Der Sitz der jungen Herde ist, wie beim Meerschweinchen, vorwiegend die Rindensubstanz, und zwar sind es die inter- und perifollikulären Parenchympartien, in denen die Herde in erster Linie entstehen.

Die Weiterentwicklung der Lymphdrüsentuberkel beim Rinde zeichnet sich durch das Auftreten von schön ausgebildeten großen Riesenzellen in noch verhältnismäßig kleinen Herden aus. Man könnte diese Tatsache einerseits dadurch erklären, daß man sagt, Riesenzellen träten beim Rinde früher, also auf jüngeren Tuberkelstadien, auf als beim Meerschweinchen. Andererseits wäre es aber auch denkbar, daß sich der junge Tuberkel in der Lymphdrüse des Rindes langsamer vergrößert als beim experimentell infizierten Meerschweinchen, und daß somit Riesenzellbildung in ihm eintritt, bevor er einen der miliaren Größe sich nähernden Umfang gewonnen hat. Die letztangeführte Anschauung scheint uns die richtigere zu sein; mit ihr würde das sehr spärliche Auftreten von Mitosen in Einklang stehen. Diese Erscheinung, die auch an den mit bovinen Tuberkelbazillen infizierten Lymphdrüsen des Meerschweinchens hervortritt, hat ihre Ursache in der meist geringen Zahl von Bazillen in jungen tuberkulösen Veränderungen der Lymphdrüsen beim Rinde und beim mit bovinen Bazillen infizierten Meerschweinchen. Hieraus ergibt sich eine neue Bestätigung der bekannten Regel, daß, je geringer die Menge (hinzuzufügen wäre „oder Virulenz“) der infizierenden Tuberkelbazillen ist, desto mehr die Ausbildung von Riesenzellen erfolgt.

Hier ist die Frage der Entstehung der Riesenzellen kurz zu erörtern. Bemerkenswert in bezug auf die Beurteilung dieser Frage sind folgende Tatsachen: Erstens konnten wir in den vielen untersuchten Riesenzellen, mochten sie klein oder groß sein, mochten sie nur wenige oder sehr viele Kerne enthalten, niemals mitotische Kernteilungsfiguren, auch keine Amitosen und keine „Knospungen“ beobachten; zweitens sahen wir besonders beim Rinde, bei dem die Riesenzellbildung so schön ausgeprägt ist, nur spärliche Mitosen der Epithelioidzellen überhaupt

und niemals mehrfache Kernteilungsbilder an letzteren; drittens konnten wir nachweisen, daß das Zytoplasma der Riesenzellen fast stets mit demjenigen benachbarter Epithelioidzellen in Verbindung steht, ohne daß man Zellgrenzen feststellen kann. Diese Tatsachen lassen sich mit der wohl von den meisten Forschern anerkannten Annahme, daß die Riesenzellen durch Kernproliferation ohne nachfolgende Zellteilung aus den Epithelioidzellen (oder auch direkt aus deren Mutterzellen) hervorgehen, kaum in Einklang bringen; sie würden aber mit der Anschauung, daß sich die Riesenzellen durch Verschmelzung, durch Konglutination, von Epithelioidzellen bilden, harmonieren. Die letztangeführte Anschauung würde auch das häufige eigentümliche Auftreten von Lymphozyten innerhalb des Zelleibes der Tuberkelriesenzellen leicht erklären. Weit näher als die Annahme einer phagozytären Tätigkeit der doch als pathologische und durch die in ihnen befindlichen Tuberkelbazillen geschädigte Zellgebilde aufzufassenden Riesenzellen oder eines aktiven Eindringens der Lymphozyten in diese liegt diejenige, daß die im Zelleibe der Riesenzellen befindlichen Lymphozyten bei der Verschmelzung von Epithelioidzellen zu synzytienartigen, vielkernigen Gebilden, den Riesenzellen, zufällig mit eingeschlossen wurden.

Wir halten die für die Entstehung der Tuberkelriesenzellen durch Konglutination sprechenden, soeben angeführten Momente natürlich nicht für Beweise, glauben aber, daß die durch sie gestützte „Verschmelzungstheorie“ bis auf weiteres die gleiche Beachtung verdient wie die „Proliferationstheorie“, zumal die Anhänger der letzteren ebenfalls keine positiven Beweise für ihre Annahme erbringen können¹⁾.

Aus diesem Grunde läßt sich vorläufig ein abschließendes Urteil in der Frage der Riesenzellentstehung nicht fällen.

Abgesehen von den Riesenzellen, vollzieht sich beim Rinde die weitere Fortentwicklung der Herde in ähnlicher Weise wie in den Lymphdrüsen experimentell mit bovinen Tuberkelbazillen infizierter Meerschweinchen: Die Menge der Tuberkelbazillen in den Herden wächst, und letztere vergrößern sich durch Zunahme der Zahl der spezifischen Zellen. Nahe benachbarte Herde verschmelzen, und die Zahl der Riesenzellen nimmt zu, während (abgesehen von dem pyknotischen Zerfall von Lymphozyten innerhalb des Herdes) das benachbarte Parenchym mehr oder weniger ausgesprochen komprimiert und verdrängt wird, wobei es wohl zum Teil auch der Atrophie anheimfallen dürfte. Die Abgrenzung der Herde gegenüber dem benachbarten Parenchym wird in diesem Stadium schärfer; sie erscheinen von einem Lymphozytenwall umgeben. Das Parenchym außerhalb der tuberkulösen Herde zeigt keine Veränderungen, vor allen Dingen auch keine Erscheinungen der Hyperplasie. Die Vergrößerung, die die tuberkulösen Lymphdrüsen in diesem Stadium bereits, je nach der Stärke der Infektion mehr oder weniger ausgeprägt, zeigen, ist, wie bei der tuberkulösen Meerschweinchenlymphdrüse, auf die Volumzunahme der spezifischen Herde zurückzuführen.

Im Zentrum der inzwischen zu miliarer Größe herangewachsenen tuberkulösen Herde steigert sich weiter der pyknotische Kernzerfall, der jetzt von Karyorhexis

¹⁾ Die Befunde von Wakabayashi (Virch. Arch. Bd. 204, 1911, S. 421), der in Tuberkelriesenzellen wichtige Bestandteile der Zelle für ihre Kernteilung, Zentralkörperchen und Sphären, nachgewiesen zu haben glaubt, sind mit Vorsicht zu beurteilen, so lange die beobachteten eigenartigen strahligen Protoplasmastrukturen nicht scharf gegenüber jenen Strahlenkränzen von Kristallnadeln, wie sie jüngst von Ernst (Zieglers Beitr. Bd. 53, 1912, S. 429) in Riesenzellen beobachtet wurden, als etwas Besonderes abgegrenzt sind.

begleitet wird; es tritt hier sodann Nekrose aller Zellelemente ein, der die Epithelioidzellen am längsten Widerstand leisten. Der Nekrose voraus geht, wie frühere Untersuchungen des einen von uns (Joest¹⁾) gelehrt haben, Verfettung der Epithelioid- und Riesenzellen.

Etwas später, wenn die Ausbildung des Tuberkels zu einem gewissen Abschluß gekommen ist, was sich durch seine scharfe Abgrenzung gegenüber dem benachbarten Parenchym, man kann sagen, durch seine formale Geschlossenheit, kennzeichnet, stellt sich eine Fibroblastenentwicklung in der Peripherie der Herde ein, die schließlich zur Ausbildung einer Bindegewebskapsel führt.

Die Lymphdrüsentuberkulose ist in ihren Frühstadien, wie sich auf Grund unserer gesamten Untersuchungen ergibt, eine ausgesprochen herdförmige Erkrankung, ausgehend von den fixen Gewebszellen, und zwar von den zelligen Elementen des Stützgerüsts (Retikulumzellen), die sich durch mitotische Teilung vermehren. Die Herde bestehen im wesentlichen aus Epithelioidzellen, sie stellen jüngste Lymphdrüsentuberkel dar. Das eigentliche Lymphdrüsenparenchym beteiligt sich nicht an der Erkrankung; seine Elemente, die Lymphozyten, gehen im Bereiche der tuberkulösen Neubildung degenerativ (durch Pyknose) zugrunde. Außerhalb des Tuberkels verhält sich das Parenchym normal, im besonderen zeigt es keine Hyperplasie.

Exsudative Prozesse konnten wir bei der Entstehung und weiteren Ausbildung des jungen Lymphdrüsentuberkels des Meerschweinchens nicht beobachten. Wir fanden niemals Fibrin, auch keine Zellen ausschließlich hämatogenen Ursprungs (polymorphkernige Leukozyten) in größerer Zahl, als sie normalerweise im Lymphdrüsengewebe vorzukommen pflegen. Überhaupt fehlten alle Merkmale entzündlicher Vorgänge. Hierbei ist aber zu bemerken, daß wir beim Meerschweinchen nur frühe Stadien des Lymphdrüsentuberkels vor uns gehabt haben. Ältere Stadien haben wir nicht untersucht.

Es entsteht hier die Frage, auf welche Art und Weise der Tuberkelbazillus die Entstehung der tuberkulösen Neubildung im Lymphdrüsengewebe veranlaßt. Es stehen sich bekanntlich zwei Theorien gegenüber. Nach der einen, die besonders von Wei-

¹⁾ Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulöser Herde. Virch. Arch. Bd. 203, 1911, S. 451.

gert vertreten worden ist, soll der Tuberkelbazillus primär eine Gewebsschädigung herbeiführen, auf Grund deren dann erst die Zellwucherung, die zur Tuberkelbildung führt, entsteht. Nach der andern, die der Auffassung Virchows und v. Baumgartens entspricht, übt der Tuberkelbazillus auf die Gewebszellen direkt einen formativen Reiz aus, der die Zellen zur Proliferation anregt.

Bezüglich dieser beiden Theorien möchten wir zunächst im allgemeinen bemerken, daß wir die Möglichkeit einer formativen Reizung der Zellen im Sinne Virchows, trotzdem sie vielfach bestritten worden ist, anerkennen.

Die formative Reizung hängt aufs engste zusammen mit der nutritiven Reizung. Die Biologie hat uns gelehrt, daß solche Reize, die die Zellen zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme (und Assimilation) anspornen, zu einem Zellwachstum führen, das in vielen Fällen von einer Zellteilung, also einer Zellneubildung, gefolgt ist.

Wenn wir im besonderen die Tuberkelgenese in der Lymphdrüse, so wie sie in vorliegender Arbeit geschildert wurde, vom Standpunkte der beiden Theorien betrachten, so entsteht zunächst die Frage: Läßt sich eine primäre Gewebsschädigung nachweisen? Diese Frage könnte man nach unseren Befunden zu bejahen geneigt sein; denn es ließen sich pyknotische Lymphozytenkerne gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Epithelioidzellen und Mitosen nachweisen. Nun ist aber damit noch nicht gesagt, daß dieses Nebeneinander ein Nacheinander im kausalen Sinne bedeutet, derart, daß sich primär die Pyknose eines Lymphozyten und, angeregt hierdurch, sekundär die Teilung einer benachbarten Retikulumzelle ereignet. Für eine solche Annahme findet sich in unseren Präparaten keine Stütze. Wir glauben vielmehr, daß das Nebeneinandervorkommen von pyknotischen Lymphozyten und einzelnen Epithelioidzellen nicht nur ein scheinbares, sondern ein wirkliches ist, daß, mit anderen Worten, ein und dieselbe Noxe, die hier zweifellos in der Hauptsache in den Stoffwechselprodukten der Tuberkelbazillen gegeben ist, den Lymphozyten schädigen, die gleichzeitig betroffene Retikulumzelle aber zur Proliferation anregen kann.

Hierzu noch einige begründende Bemerkungen. Wir wissen aus der Biologie, daß die lebende Zelle von vielfachen Reizwirkungen getroffen werden kann, und daß Reize auf sie nach zwei Richtungen wirken können: Die Reize können entweder die Lebensvorgänge der Zelle steigern oder herabsetzen. Der Effekt der Reizwirkungen ist, abgesehen von Intensität und Dauer des betreffenden Reizes, abhängig von der Empfindlichkeit der vom Reiz getroffenen Zelle. Die Empfindlichkeit verschiedener Zellen bestimmten Reizen gegenüber kann aber verschieden sein, und so kann ein und derselbe Reiz, wenn die örtlichen Bedingungen gegeben sind, zu gleicher Zeit auf eine Zellart erregend, auf eine andere Zellart lähmend und schädigend einwirken. Eine hohe Empfindlichkeit besitzen alle Zellen mit spezialisierter Funktion, die soge-

nannten Parenchymelemente der Organe, während die Elemente der Stützgewebe, in der Hauptsache des Bindegewebes, demgegenüber eine verhältnismäßig geringgradige Empfindlichkeit bekunden. Es ist auf diese Tatsache bei der Betrachtung pathologischer Prozesse unseres Erachtens bisher viel zu wenig Rücksicht genommen worden. Sie erklärt uns ohne Schwierigkeit, warum bei der Einwirkung bestimmter chemischer Reize auf ein Organ, z. B. die Leber, in diesem sowohl ein Untergang von Parenchymzellen als auch eine Proliferation von Bindegewebszellen stattfindet. Es ist diese verschiedene Wirkung desselben Reizes in der Hauptsache eine *simultane*, es handelt sich um ein Nebeneinander und nicht um ein Nacheinander. Wenn wir die vorstehend erörterten biologischen Momente festhalten, verliert auch die bisher immer wieder aufgeworfene Frage, welches das Primäre sei, die Parenchym-schädigung oder die Bindegewebswucherung, viel von ihrer Bedeutung.

Um eine solche *Simultanwirkung* eines chemischen Reizes, der gelösten Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen, auf die empfindlichen Lymphozyten und die weniger empfindlichen Retikulumzellen handelte es sich unserer Auffassung nach auch bei den ersten Anfängen der Lymphdrüsentuberkulose. Was die Retikulumzellen zur Proliferation anregt und was gleichzeitig den pyknotischen Zerfall der Lymphozyten bedingt, ist ein und derselbe Reiz. Unsere Stellung zu den beiden vorstehend erwähnten Auffassungen der Genese der tuberkulösen Neubildung ist damit gekennzeichnet: Wir schreiben die Entstehung der tuberkulösen Neubildung einer formativen chemischen Reizung der Retikulumzellen zu, möchten aber dabei das Vorliegen einer gleichzeitigen Schädigung der Parenchymzellen neben den ersten Proliferationserscheinungen betonen, ohne aber dieser Schädigung von Zellen eine kausale Bedeutung für die Entstehung der tuberkulösen Neubildung beizumessen.

Die vorstehend erörterten Anschauungen von der Bedeutung der gelösten Stoffwechselprodukte des Tuberkelbazillus als eines chemischen Reizes, der in der Hauptsache die zur Tuberkelbildung führende Proliferation fixer Gewebelemente auslöst, hat der eine von uns (J o e s t) im wesentlichen bereits in einer früheren Arbeit über den Fettgehalt tuberkulöser Herde¹⁾ dargelegt. Bei diesen Untersuchungen handelte es sich nicht um das erste Anfangsstadium der tuberkulösen Neubildung, bei dem der noch geringen Zahl der Krankheitserreger entsprechende *schwache* Konzentrationen ihrer Stoffwechselprodukte in Betracht kommen, sondern um fortgeschrittenere Phasen des tuberkulösen Prozesses, bei denen die Krankheitserreger in größerer Zahl in der spezifischen Neubildung anwesend und dementsprechend mittlere und hohe Konzentrationen ihrer Stoff-

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 203, 1911, S. 451.

wechselprodukte wirksam sind. Diese höheren Toxinkonzentrationen kommen als formativer Reiz nicht mehr in Betracht; sie wirken auf alle lebenden Zellen im Tuberkel schädigend, und zwar nicht nur auf die Lymphozyten, sondern auch auf die weniger empfindlichen Epithelioidzellen¹⁾. Diese Schädigung äußert sich, wie Joest in der zitierten Arbeit dargelegt hat, bei mittleren Toxinkonzentrationen in einer Stoffwechselstörung der Epithelioidzellen, die sich in der Verfettung ausspricht, bei hohen Toxinkonzentrationen in der Nekrose dieser Zellen. Joest hat weiter darauf hingewiesen, wie in älteren Tuberkeln die Lokalisation der Nekrose im Zentrum, der Verfettung der Epithelioidzellen in einer mittleren Zone (und zwar unmittelbar um das Abgestorbene herum) und der Proliferation der Epithelioidzellen in der peripherischen Zone des Herdes die Wirkungen der vom Zentrum des Herdes aus peripheriewärts schrittweise abnehmenden verschiedenen Toxinkonzentrationen widerspiegelt. Wir haben diese Momente hier kurz erwähnt, um die Bedeutung der Stoffwechselprodukte des Tuberkelbazillus als eines chemisch wirkenden Reizes nicht nur für die Entstehung des Tuberkels, sondern auch für das weitere Schicksal seiner Elemente im Zusammenhang darzulegen.

Die Genese des Lymphdrüsentuberkels vollzieht sich nach Vorstehendem mithin so, daß der Tuberkelbazillus in der Hauptsache durch seine Stoffwechselprodukte wirkt. Diese üben als gelöste Substanz von zunächst niederer Konzentration auf die Zellen des Stützgerüsts der Lymphdrüse einen formativen Reiz aus, der eine Proliferation dieser Zellen und damit die Entstehung von Epithelioidzellen bedingt, während die an der betreffenden Stelle des Gewebes von dem gleichen Reize getroffenen empfindlicheren Parenchymelemente der Lymphdrüse, die Lymphozyten, gleichzeitig geschädigt werden und degenerativ zugrunde gehen.

Wir haben im Vorstehenden von einem „Tuberkel“ gesprochen, sobald im Lymphdrüsengewebe eine Gruppe von Epithelioidzellen auftrat. Es fragt sich, ob dies gerechtfertigt ist, ob man vielmehr, wie dies in der Regel geschieht, nicht erst dann von einem Tuberkel sprechen darf, wenn die spezifische Neubildung nicht nur aus wenigen Epithelioidzellen besteht, sondern auch mindestens eine Riesenzelle einschließt, und wenn die spezifische Neubildung in ihrem Wachstum zu einem gewissen Abschluß gelangt und so groß ist, daß sie als miliare Knötchen in den Bereich der makroskopischen Sichtbarkeit getreten ist.

Virchow definiert den Tuberkel, indem er sagt, daß „ein Tuberkel nicht bloß ein Ding ist, worin Tuberkelbazillen sind, sondern welches auch aus Zellen zusammengesetzt ist, die wir Tuberkelzellen nennen können, d. h. also, daß im Tuberkel ein Organismus vorliegt, ein Gewachse-

¹⁾ Die geringere Empfindlichkeit der Epithelioidzellen ist erklärlich, da sie Abkömmlinge der wenig empfindlichen Retikulumzellen sind. Vielleicht spielen hier aber auch Anpassungsvorgänge eine gewisse Rolle.

nes, ein aus dem Körper selbst Hervorgegangenes, mag es auch entstanden sein durch den Reiz der Tuberkelbazillen“¹⁾).

Das Wesentliche am Tuberkel sind also nach Virchow, dessen Definition auch heute noch volle Geltung beanspruchen kann, spezifische Zellen, die auf den Reiz des Tuberkelbazillus hin aus den Körperzellen entstanden sind, die „Tuberkelzellen“. Die eigentlichen primären „Tuberkelzellen“ sind zweifellos die Epithelioidzellen. Infolgedessen liegt ein Tuberkel auch bereits da vor, wo sich lediglich ein kleinstes Herdchen, bestehend aus einer Gruppe von typischen Epithelioidzellen, mag diese Gruppe auch nur aus einigen wenigen Elementen bestehen, auf den Reiz von Tuberkelbazillen hin gebildet hat. Wir möchten ein derartiges (nur histologisch nachweisbares) Herdchen als „Primärstadium des Tuberkels“ („Epithelioidzelltuberkel“) bezeichnen, während das „Sekundärstadium des Tuberkels“ alle diejenigen spezifischen Herdchen umfassen würde, die nicht allein aus Epithelioidzellen bestehen, sondern außerdem sekundäre Bestandteile (Riesenzellen, zugewanderte Lymphozyten²⁾) aufweisen.

Mit dem Übergang von dem primären zu dem sekundären Stadium wird der Tuberkel in der Regel makroskopisch sichtbar (Miliartuberkel). Als „Tertiärstadium des Tuberkels“ könnte man dann weiter jene miliaren, supermiliaren und größeren Tuberkel bezeichnen, in denen regressive Veränderungen eingetreten sind. Der Übergang vom Sekundär- zum Tertiärstadium ist durch den Eintritt von Verfettungsvorgängen in den spezifischen Tuberkel-elementen gekennzeichnet³⁾).

Wir haben oben mehrfach darauf hingewiesen, daß die mit Tuberkelbazillen, sowohl des Typus humanus als auch des Typus bovinus, infizierten Lymphdrüsen des Meerschweinchens weder vor noch nach der Ausbildung tuberkulöser Veränderungen Zeichen der Hyperplasie darbieten. Ihre charakteristische Struktur erscheint in keiner Weise verändert, auch nicht im mindesten verwischt, wie man dies bei hyperplastischen Lymphknoten sieht. Selbst bei ausgebreiteten spezifischen Veränderungen bleibt der Bau der Lymphdrüse deutlich erkennbar, und die Follikel mit ihren Keimzentren scheinen gut erhalten und nicht vergrößert, selbst wenn sie von tuberkulösem Gewebe fast vollständig eingeschlossen sind. Auch die Parenchymelemente, die Lymphozyten, lassen nichts erkennen, was die Annahme einer Hyperplasie rechtfertigen könnte. Sie liegen im allgemeinen nicht dichter als normal⁴⁾ und zeigen, abgesehen von den Keimzentren der Rindenknötchen, keine Mitosen, während die

¹⁾ Berl. klin. Wschr. 38. Jahrg., 1909, S. 818.

²⁾ Bezüglich der Teilnahme der Lymphozyten an der Zusammensetzung des Lymphdrüsen-tuberkels möchten wir scharf unterscheiden zwischen den Lymphozyten, die, meist pyknotisch verändert, in allen Stadien der Tuberkelentwicklung, regellos unter den Epithelioidzellen liegend, angetroffen werden, und zwischen den intakten Lymphozyten, die sich am Rande älterer Tuberkel in Form eines Walles finden. Erstere sind Überbleibsel zugrundegegangenen Parenchyms an der Stelle, wo die tuberkulöse Neubildung entstand, letztere sind teils zugewanderte Lymphozyten, teils stellen sie komprimiertes benachbartes Parenchym dar.

³⁾ Vgl. die Arbeit Joests in Virch. Arch. Bd. 203, 1911, S. 451.

⁴⁾ Nur unmittelbar um miliare und supermiliare Herde herum ist dies beim Rinde der Fall. Dies ist wohl, wie oben bereits bemerkt, in der Hauptsache auf eine Kompression des Parenchyms seitens des wachsenden Tuberkels zurückzuführen.

schon normalerweise in den Keimzentren vorhandenen Mitosen keine Vermehrung feststellen lassen. Die Lymphozyten erfahren sogar eine Verminderung, indem viele von ihnen im Bereiche der tuberkulösen Neubildung degenerativ zugrunde gehen.

Die Vergrößerung, die die Lymphdrüsen stets eine gewisse Zeit nach der Infektion mit Tuberkelbazillen erleiden, ist einzig und allein auf den Gewebeszuwachs zurückzuführen, den die infizierte Lymphdrüse durch die tuberkulöse Neubildung erhält. Je umfangreicher die tuberkulöse Neubildung in der Lymphdrüse wird, desto mehr vergrößert sie sich, mit anderen Worten, die Volumzunahme der tuberkulösen Lymphdrüse ist proportional dem Wachstum der gesamten spezifischen Neubildung in ihr. Das vorstehend Gesagte gilt auch von den Lymphdrüsen spontan tuberkulöser Rinder und Schweine.

Wir haben diese Momente hier deshalb noch einmal kurz und klar zusammengefaßt, weil von Bartel¹⁾ behauptet worden ist, daß ein „lymphoides Stadium“, oder wie Bartel sich neuerdings ausdrückt, ein „Stadium lymphoider Latenz“ der Lymphdrüsentuberkulose existiert, das „unter gegebenen Bedingungen“ von dem „Stadium der manifesten Tuberkulose“ (charakterisiert durch die Entwicklung von Epithelioidzelltuberkeln mit und ohne Riesenzellen) gefolgt sein kann. Das „lymphoide Stadium“ der Lymphdrüsentuberkulose ist pathologisch-anatomisch gekennzeichnet durch Schwellung und „lymphoide Hyperplasie geringeren und höheren Grades“, bei der „lediglich eine mehr oder weniger ausgeprägte Vermehrung der Lymphozyten stattfindet, die bis zur Verwischung der normalen Drüsenstruktur führt“.

Eine ähnliche Auffassung vertritt auch Kretz²⁾. Nach ihm wird der Tuberkelbazillus von einem im „jungfräulichen“ (d. h. bisher nicht tuberkulös infizierten) Zustande befindlichen Organismus „fast wie ein blander Fremdkörper im lymphatischen Gewebe deponiert“. Unter dem Einfluß seiner „Verarbeitung“ tritt eine Änderung der Reaktionsfähigkeit des infizierten Organismus ein, dergestalt, daß die noch vorhandenen Krankheitserreger nunmehr die bekannten Veränderungen der Tuberkulose hervorrufen.

Wie sich aus unseren oben gemachten Ausführungen ohne weiteres ergibt, sind auch die frühesten histologischen Veränderungen bei der Lymphdrüsentuberkulose stets spezifischer Art, und es kann von einem „lymphoiden Stadium“ der Lymphdrüsentuberkulose weder bei unseren experimentell mit humanen und bovinen Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen³⁾, noch bei spontan tuber-

¹⁾ Wiener klin. Wschr. 18. Jahrg., 1905, S. 881, und Probleme der Tuberkulosefrage. Leipzig und Wien 1909.

²⁾ Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 12, 1909, S. 307.

³⁾ Nach Bartel soll das Latenzstadium auch beim Meerschweinchen zum Ausdruck kommen!

kulösen Rindern und Schweinen ¹⁾ die Rede sein; denn hyperplastische Erscheinungen waren an dem Parenchym der infizierten Lymphdrüsen niemals nachweisbar; stets zeigten sie vielmehr nach kurzer Inkubationszeit die Erscheinungen der klassischen, manifesten Tuberkulose. Vor allen Dingen ging bei unseren Versuchsmerschweinchen auch kein „lymphoides Vorstadium“ der manifesten Tuberkulose voraus. Jedenfalls erhellt aus unseren Untersuchungen, daß beim Meerschweinchen und beim Rinde bei lymphogener Zufuhr von Tuberkelbazillen zu den Lymphdrüsen ein „lymphoides Stadium“ der Lymphdrüsentuberkulose nicht vorkommt.

In bezug auf die Anschauungen Kretz' möchten wir darauf hinweisen, daß der Organismus der von uns infizierten Meerschweinchen sicher der Tuberkuloseinfektion gegenüber ein „jungfräulicher“ war, was freilich hinsichtlich der Lymphdrüsen spontan infizierter Rinder und Schweine nicht für alle Fälle behauptet werden kann.

Daß im Gegensatz zum Meerschweinchen, Rind und Schwein beim Menschen sowie bei Tieren mit etwas geringerer Empfänglichkeit für Tuberkuloseerreger, z. B. beim Kaninchen, und bei Tuberkelbazillen mit verhältnismäßig schwacher Virulenz ein „lymphoides Stadium“ der Lymphdrüsentuberkulose möglich sei, wollen wir zwar nicht unbedingt bestreiten; jedenfalls halten wir aber die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen nicht für ausreichend, um das Vorkommen eines „lymphoiden Stadiums“ beim Menschen und beim Kaninchen sicher behaupten zu können. Im übrigen möchten wir darauf hinweisen, daß Bartel in seiner ersten Arbeit über das „lymphoide Stadium“ der Lymphdrüsentuberkulose und auch in späteren Arbeiten so spärliche Angaben über die tatsächlichen Unterlagen für die Aufstellung seines „lymphoiden Stadiums“ gemacht hat, daß sich an der Hand seiner Arbeiten nicht erkennen läßt, inwieweit sein Schluß auf das Vorkommen eines solchen Stadiums berechtigt war.

Die Frage nach dem Vorkommen eines „lymphoiden Stadiums“ der Lymphdrüsentuberkulose hängt aufs engste zusammen mit der Frage des Vorkommens latenter Tuberkelbazillen im Lymphdrüsengewebe. Diese Frage hatte der eine von uns (Joest) bereits früher in bezug auf spontan tuberkulöse Rinder und Schweine studiert ²⁾, indem er in Gemeinschaft mit Noack und Liebrecht zahlreiche makroskopisch unverändert erscheinende Lymphdrüsen im Tierversuch auf Tuberkuloseerreger prüfte und die tuberkelbazillenhaltig befundenen Drüsen eingehend histologisch unter-

¹⁾ Vgl. meine in Gemeinschaft mit Noack und Liebrecht angestellten Untersuchungen (Verh. d. D. Path. Ges., 11. Tagung, 1907, S. 195 und Ztschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere Bd. 3, 1907/08, S. 257).

²⁾ Verh. d. D. Path. Ges., 11. Tagung, 1907, S. 195, und Ztschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere Bd. 3, 1907/08, S. 257.

suchte. Dabei stellte es sich heraus, daß eine Drüse in allen Fällen, in denen der mit ihr angestellte Tierversuch positiv ausgefallen war, auch typische tuberkulöse Veränderungen beherbergte. Eine Latenz von Tuberkelbazillen im Lymphdrüsengewebe konnte also nicht nachgewiesen werden.

Weitere experimentelle Untersuchungen über die Latenzfrage haben wir dann weiter in Gemeinschaft mit Semmler¹⁾ im Zusammenhang mit vorliegender Arbeit angestellt, indem wir in drei Versuchsreihen bei mit Tuberkelbazillen, teils des Typus humanus, teils des Typus bovinus, infizierten Meerschweinchen die zur Impfstelle gehörigen Inguinallymphdrüsen von Tag zu Tag sowohl im Tierversuch auf Tuberkelbazillen prüften als auch in Serienschritte zerlegten. Durch diesen parallel gehenden Nachweis der Krankheitserreger und der durch sie erzeugten spezifischen Veränderungen konnte festgestellt werden, daß bei beiden Bazillentypen nach einem Inkubationsstadium von 24 bis 48 Stunden überall da, wo Tuberkelbazillen gefunden wurden, auch regelmäßig junge tuberkulöse Veränderungen vorhanden waren, daß also auch bei den Lymphdrüsen infizierter Meerschweinchen bei lymphogener Zufuhr der Krankheitserreger von einem Latentbleiben der Tuberkelbazillen keine Rede sein kann.

Bezüglich des Näheren über diese die Latenzfrage betreffenden Untersuchungen vergleiche man die zitierten Arbeiten.

Unsere vergleichenden experimentellen Untersuchungen mit Tuberkelbazillen des Typus humanus und bovinus am Meerschweinchen haben bemerkenswerte Unterschiede in der Wirkung der beiden Bazillentypen ergeben. Kurz zusammengefaßt waren diese Unterschiede folgende:

Bei intramuskulärer Infektion mit dem Typus humanus waren die Krankheitserreger, wie unsere zum Zwecke des Nachweises latenter Tuberkelbazillen angestellten experimentellen Untersuchungen²⁾ gezeigt haben, bereits nach 24 bis 48 Stunden in den korrespondierenden Lymphdrüsen durch Impfung nachzuweisen, während die Bazillen des Typus bovinus in einer gleichen Versuchsreihe erst 5 Tage post infectionem in den entsprechenden Lymphdrüsen festgestellt wurden. Das bakteriologisch gemessene Inkubationsstadium für die Lymphdrüse war somit bei den beiden Typen des Tuberkelbazillus verschieden. Dementsprechend waren die ersten spezifischen Veränderungen (jüngste Epithelioidzelltuberkel, Primärtuberkel) beim Typus humanus bereits 3 Tage nach der Infektion nachweisbar, während sie beim Typus bovinus erst 6 (in einer andern

¹⁾ Verh. d. D. Path. Ges., 15. Tagung, 1912, und Ztschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere Bd. 12, 1912, S. 117.

²⁾ Verh. d. D. Path. Ges., 15. Tagung, 1912, und Ztschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere Bd. 12, 1912, S. 117.

Versuchsreihe) 5 Tage post infectionem auftraten ¹⁾ und auch in den folgenden Tagen in ihrer weiteren Ausbildung einen entsprechenden Abstand gegenüber den ersteren beibehielten, derart, daß die 8 Tage nach der Infektion mit dem Typus bovinus in den Lymphdrüsen vorhandenen Herde etwa den Veränderungen des 5. bis 6. Tages beim Typus humanus entsprachen. Die Art und Lokalisation der spezifischen Veränderungen (der Epithelioidzelltuberkel) in den Lymphdrüsen der Meerschweinchen waren bei humanen und bovinen Bazillen übereinstimmend. Unterschiede ergaben sich jedoch in allen Versuchsserien und auf allen untersuchten Stadien ²⁾ der spezifischen Veränderungen in den Lymphdrüsen insofern als deren Entwicklung und weitere Ausbildung bei der Infektion mit dem Typus humanus mit dem Auftreten zahlreicher Mitosen und zahlreicher Tuberkelbazillen verbunden war, während bei der Infektion mit dem Typus bovinus Mitosen sowohl wie Tuberkelbazillen nur spärlich nachweisbar waren. Die Tuberkelbazillen in den histologischen Präparaten zeigten jeweils die bekannten morphologischen Differenzen der beiden Bazillentypen: Die humanen Bazillen erschienen dünn, zart und lang, die bovinen dick, plump und kurz.

Alle diese Unterschiede können auf eine verschiedene Anordnung der Versuche nicht zurückgeführt werden; denn diese wurden bei humanen und bovinen Bazillen in genau gleicher Weise ausgeführt; vor allem war auch die Infektionsdosis stets die gleiche. Die Unterschiede wurden auch nicht einmalig beobachtet, sondern traten stets und regelmäßig (3 Versuchsreihen mit dem Typus bovinus, 2 Versuchsreihen mit dem Typus humanus) auf. Entsprechend den Ergebnissen an experimentell mit bovinen Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen fanden sich auch bei der spontanen Lymphdrüsentuberkulose des Rindes ³⁾ nur sehr spärliche Mitosen und (mit Ausnahme einzelner Fälle) spärliche Tuberkelbazillen in den jungen spezifischen Herdchen.

Diese Unterschiede, die sich bei der Infektion der Lymphdrüsen mit humanen und bovinen Bazillen zeigen, müssen ihre Ursache in fundamentalen Differenzen der beiden Bazillentypen haben ⁴⁾. Wir wissen ja,

¹⁾ Das histologisch gemessene Inkubationsstadium für die Lymphdrüse (gerechnet vom Auftreten der ersten Tuberkelbazillen im Lymphdrüsengewebe bis zum Auftreten der ersten histologisch nachweisbaren spezifischen Veränderungen in ihm) verhielt sich also bei beiden Bazillentypen etwa gleich.

²⁾ Die vergleichenden Untersuchungen erstreckten sich bis zum 8. Tage post infectionem.

³⁾ Wir setzen als bekannt voraus, daß die spontane Tuberkulose des Rindes stets durch Tuberkelbazillen des Typus bovinus erzeugt wird.

⁴⁾ Wir haben freilich experimentell nur je einen Stamm des Typus humanus und bovinus geprüft. Daß den oben angegebenen Unterschieden indessen eine allgemeine Bedeutung zukommt, zeigen auch Beobachtungen v. Baumgartens, deren er schon in seiner oben zitierten Monographie nebenbei gedenkt. v. Baumgarten erwähnt, daß bei der durch „Perlsuchtimpfung“ erzeugten Iristuberkulose des Kaninchens die Menge der Tuberkelbazillen und die Zahl der Kernteilungsfiguren geringer sind als bei der mit menschlichem Material hervorgerufenen Iristuberkulose, daß bei ersterer auch das Inkubationsstadium länger währt, und daß endlich die Erscheinungen der diffusen akuten Iritis später und allmählicher

daß sich diese in kultureller Hinsicht dadurch unterscheiden, daß der Typus bovinus eine viel geringere Wachstumsenergie auf künstlichen Nährböden bekundet, als der Typus humanus. Die bovinen Bazillen vermehren sich in der Kultur langsamer und weniger ausgiebig als die humanen. Dasselbe sehen wir bei unseren Versuchen im infizierten Meerschweinchenkörper: Zögerndes Übertreten der bovinen Bazillen von der Infektionsstelle aus in die Lymphbahn, spärliches Auftreten der bovinen Bazillen in der infizierten Lymphdrüse und dementsprechend spärliches Auftreten von Mitosen im sich entwickelnden Tuberkel. Ob die in dem letzteren Umstände sich aussprechende geringere formative Reizung der für die Tuberkelbildung in Betracht kommenden Zellen des Lymphdrüsengewebes ausschließlich auf die geringere Vermehrungsfähigkeit der Bazillen des Typus bovinus zurückzuführen ist, oder ob hier auch noch andere biologische Faktoren in Frage kommen, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Wir haben somit in unseren Versuchsreihen bei den lymphogen infizierten Lymphdrüsen wichtige biologische Unterschiede zwischen dem Tuberkelbazillus des Typus humanus und dem des Typus bovinus feststellen können, die eine gewisse Kongruenz mit dem kulturellen Verhalten der beiden Typen aufweisen.

Man könnte aus dieser Tatsache gewisse Schlüsse auf das viel umstrittene verwandtschaftliche Verhältnis der beiden Tuberkelbazillentypen ziehen. Wir möchten bezüglich dieses Punktes hier jedoch nur bemerken, daß die Gesamtheit der biologischen Unterschiede der beiden Bazillentypen (d. h. in der Kultur und im Tierkörper) auf Differenzen in der Einrichtung ihres Bakterienprotoplasmas hinweist, die tiefgreifender sind, als sich dies manche Forscher vorzustellen scheinen.

einsetzen. v. Baumgarten führt diese Erscheinungen darauf zurück, daß das verimpfte Perlsuchtmaterial „unter allen Umständen sehr viel bazillenärmer“ sei als menschliches Material. Da aber auch nach der Impfung „mit relativ sehr bazillenreichen Perlsuchtmassen“ der Verlauf der Iristuberkulose „noch ein langsamerer war, als es die bloße Differenz der Bazillenmenge erklärlich machen würde“, so nimmt v. Baumgarten außerdem noch eine „geringere Proliferationsenergie“ der Perlsuchtbazillen an. Wir sehen aus diesen Angaben, daß v. Baumgarten bereits ähnliche Erscheinungen an den durch menschliches und Perlsuchtmaterial erzeugten tuberkulösen Veränderungen der Iris beim Kaninchen beobachtet hat, wie wir sie an mit Reinkulturen des Typus humanus und bovinus infizierten Lymphdrüsen des Meerschweinchens feststellten. Er konnte jedoch damals selbstverständlich noch kein klares Bild von ihrer Ursache und Bedeutung gewinnen, zumal auch die Dosierung der Tuberkelbazillen bei seinen Versuchen (er benutzte tuberkulöses Gewebe zur Infektion) keine genaue war. Unsere mit Kultur ausgeführten Versuche ergaben reinere Ergebnisse.
