

## XXXVII.

## Über pigmentierte Netze und Kristallimitationen in Lipoidzellen.

Von

E. K r o m p e c h e r , Budapest.

(Hierzu 1. Textfigur.)

Im Laufe des vorigen Jahres fand ich anlässlich der Sektion einer chronischen Nephritis in der geschrumpften granulierten Niere einen buttergelben Herd von der Größe einer Erbse, welcher an der Grenze von der Rinde und Marksubstanz gelegen war, wenig scharf abgegrenzt und ziemlich homogen erschien. Meine Vermutung, es handle sich hier um Verfettung durch lipoide Substanzen, wurde durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt, und so reiht sich dieser Fall denjenigen selteneren Fällen an, auf welche L o e h l e i n <sup>1)</sup> und S t o e r k <sup>2)</sup> vor einigen Jahren zuerst hingewiesen haben und welche etwas Abwechslung und neue Gesichtspunkte in die Lehre der Fettniere brachten.

Die buttergelben Herde solch chronischer Nierenentzündungen bestehen bekanntlich aus großen hellen Zellen, deren Protoplasma sich hell färbt und teils vakuoläre bzw. schaumige Struktur zeigt, teils von nadelförmigen Spalten durchsetzt ist. In Gefrierschnitten erscheinen diese Zellen von Kristallen erfüllt, welche sich mit Sudan, Osmium und sonstigen Fettfarbstoffen mehr weniger gut färben und, bei polarisiertem Lichte betrachtet, Doppelbrechung zeigen. Die Kerne sind klein, rundlich, oder unregelmäßig eckig und erinnern, indem sie sich intensiv färben, vielfach an pyknotische Kerne.

Diese ihrer Struktur nach an Xanthomzellen erinnernde und als P s e u d o - x a n t h o m z e l l e n (A s c h o f f und K a m m e r) bezeichneten lipoiden Zellen sind bei den verschiedensten pathologischen Prozessen, so bei infektiösen und nicht infektiösen Entzündungen, weiterhin bei verschiedenartigen Geschwülsten sehr weit verbreitet anzutreffen und entstehen, indem Bindegewebs-, weiterhin Endothelzellen und allem Anschein nach auch weiße Brutkörperchen lipoide Substanzen aufnehmen, anschwellen und sich dadurch eigentlich zu M a k r o - p h a g e n umwandeln.

Bemerkt sei, daß die lipoiden Substanzen, welche nach A s c h o f f <sup>3)</sup> teils Glyzerinestern, teils Cholesterinestern und Lipoiden im engeren Sinne entsprechen, sich teils in dem den Zerfallsherden angrenzenden Gewebe ausscheiden, teils sich

<sup>1)</sup> L o e h l e i n , Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. Virch. Arch. Bd. 180.

<sup>2)</sup> S t o e r k , Über „Protogon“ und die große weiße Niere. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss. 1906, Bd. 115, Wien.

<sup>3)</sup> A s c h o f f , Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beitr. Bd. 47.

im Anschluß an Stoffwechselerkrankungen (Glykosurie, Pentosurie, chronischer Ikterus) im Blute bilden (Cholesterinämie) und daß dementsprechend auch die lipoiden Zellen teils mit Nekrosen vergesellschaftet, teils ohne solche anzutreffen sind. Es handelt sich stets um chronische Prozesse, bei denen die lipoiden Zellen entweder ihre ursprüngliche Struktur bewahren oder auch selbst untergehen. Im ersten Falle erscheinen die Kerne intakt, im letzteren lassen sie die verschiedenen Bilder des Kernzerfalls erkennen.

Mit den Fragen bezüglich des Vorkommens der lipoiden Zellen und deren Beziehungen zu sonstigen Makrophagen beschäftige ich mich auch selbst seit Jahren, und indem ich hinsichtlich meiner diesbezüglichen Erfahrungen auf meine in Zieglers Beiträgen Bd. 56 erschienene Arbeit hinweisen möchte ich hier über höchst auffällige morphologische Befunde berichten, welche ich an den Lipoidzellen des erwähnten Nephritisfalles machte und welche bisher einzig in ihrer Art zu sein scheinen.

Die von der Niere angefertigten und nach van Gieson gefärbten Schnitte zeigen das Bild der chronischen interstitiellen Nephritis. Die Glomeruli sind teils hyalin entartet, teils intakt und vielfach von einem Ringe dicken Bindegeweben umgeben. Das Epithel, insbesondere das der gewundenen Kanälchen, läßt die verschiedensten Stadien von Degeneration und Nekrose erkennen. Das Bindegewebe erscheint stark vermehrt und stellenweise von Rundzellen sehr stark infiltriert. Betont sei, daß in der Umgebung des lipoiden Herdes nicht bloß das Epithel, sondern auch das Interstitium nekrotisiert ist. Die Kerne der Bindegewebszellen und der Lymphozyten lassen verschiedene Stadien des Kernzerfalls und der Chromatolyse erkennen, so daß das Nierengewebe an diesen Stellen von verschieden großen und gestalteten, meist noch gut färbaren Chromatinbröckeln durchsetzt ist.

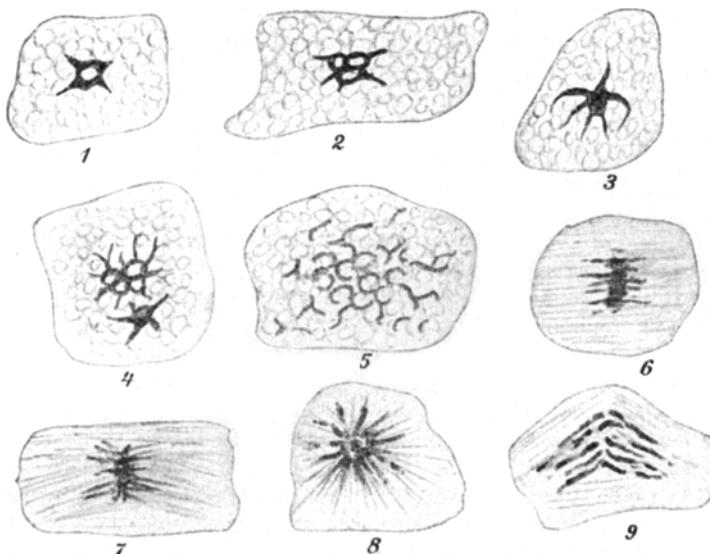
In der unmittelbaren Nachbarschaft dieses nekrotischen, von Bindegewebssträngen durchzogenen Nierengewebes finden sich die Nester und Stränge der Lipoidzellen, voneinander durch dünne Bindegewebssepten getrennt. Die Zellen selbst sind sehr groß, teils rundlich, teils länglich und bald scharf, bald unscharf begrenzt. Ihr Protoplasma erscheint vakuolisiert und schaumig, zum größten Teil aber von feinen Spalten durchsetzt, welche durch Auflösen von Nadeln und Kristallen entstanden sind. Diese langen, sehr engen Spalten durchziehen das Protoplasma größtentheils in paralleler Anordnung, so daß dasselbe, besonders bei etwas mangelhafter Beleuchtung, fein gestreift erscheint. Die Kristallgarben bzw. die durch selbe bedingten Spalten stoßen aber auch vielfach in mehr weniger stumpfen Winkeln aneinander, so daß man vielfach Bilder zu Gesicht bekommt, welche achromatischen Spindeln nicht unähnlich sind.

Ganz eigenartig verhalten sich die Kerne, welche im Verhältnis zur Größe der Zellen recht klein sind. Sie sind stets in der Einzahl vorhanden und teils zentral, teils peripherisch gelagert. Ganz intakte Kerne finden sich nicht. Ein Chromatinnetz bzw. eine Körnelung des Kerns fehlt ebenso wie ein Nukleolus, und die Kerne lassen stets Zeichen von Pyknose, Karyorhexis und insbesondere Chromatolyse erkennen. Die Oberfläche der noch nicht zerbröckelten und zerflossenen Kerne ist uneben, eckig, und ihr Chromatin häuft sich vielfach an der Peripherie der Kerne an, wo dann ein dickes, stark blau gefärbtes Chromatinband entsteht, während die zentralen Partien sich blaß oder gar nicht färben und unscharf begrenzte Vakuolen einzuschließen scheinen. Von der Oberfläche sowohl dieser, als auch von der Peripherie der pyknotischen Kerne gehen nun mehr weniger zahlreiche zugespitzte Chromatinfortsätze bzw. Chromatinfäden aus und dringen teils zwischen die Vakuolen des Plasmas, teils zwis-

sehen die Kristallspalten (Textfig. 1—9). Diese allem nach durch Chromatolyse entstandenen Chromatinfortsätze färben sich teils dunkelblau, teils schmutzigblau und erscheinen im Plasma, wie gesagt, teils in Form von zugespitzten, mit dem Kerne noch zusammenhängenden Chromatinfäden, teils als losgelöste Chromatinschleifen. Die Fäden und Schleifen sind teils von gleicher Dicke und färben sich gleichmäßig, teils gekörnt und tingieren sich ungleich.

In denjenigen Lipoidzellen, wo zwischen den Lipoidvakullen zahlreiche, miteinander teilweise zusammenhängende Chromatinschleifen gelegen sind, entsteht auf die geschilderte Art ein sehr zierliches Chromatinnetz, welches mit dem Kern entweder noch im Zusammenhange steht oder an Stellen, wo sich derselbe zerbröckelt oder gelöst hat, isoliert erscheint (Textfig. 1—5).

Noch merkwürdigere Bilder entstehen da, wo diese Chromatinfäden und -schleifen zwischen die Lipoidkristalle eindringen. Hier gehen vom Kern, als von einem zentralen, vielfach langgestreckten Gebilde, zugespitzte Fortsätze aus, welche meist gekörnt sind und ihrer parallelen



Anordnung nach sehr an Chromatinkristalle erinnern (Textfig. 6—9). Inwiefern das gelöste Chromatin die Lipoidkristalle auch wirklich imbibiert, wäre schwer zu entscheiden. Diese Bilder gleichen vielfach den Muttersternen der Mitose mit dem Unterschiede, daß hier die Schleifen gekörnt sind und die an achromatische Spindeln erinnernden Spalten parallel verlaufen. An Stellen, wo die Kerne ganz zerfallen sind, bekommt man mitunter Bilder zu sehen, welche an die Wanderung der Schleifen bei der Mitose erinnern. In Zellen, wo sich die Kristallgarben im Winkel berühren, entstehen Bilder, welche gewissermaßen Mehrteilungsbildern gleichen.

All diese Bilder sind nicht vereinzelt, sondern massenhaft anzutreffen. Intakte Kern finden sich bloß hie und da; der größte Teil hat sich zu den erwähnten Pseudochromatinkristallen und ein kleinerer Teil zu Chromatinnetzen umgewandelt. In einem Gesichtsfelde finden sich stellenweise bis hundert solcher Kerne.

Erwähnt sei noch, daß sich das im Protoplasma vorhandene Chromatinnetz bzw. die Pseudochromatinkristalle stellenweise gelbbräunlich oder schwärzlich färben. An solchen Stellen entstehen Bilder, welche vielfach an Chromatophoren oder Melaninkristalle erinnern. Anfangs faßte ich diese Bilder auch in diesem Sinne auf, und bloß die weitere Analyse brachte mich zur Überzeugung, daß es sich hier eigentlich um pigmentierte Kristallimitationen handelt.

Die Deutung der Entstehungsweise dieser Chromatinnetze und Pseudochromatinkristalle gestaltet sich dem Gesagten nach sehr einfach. Die lipoiden Tropfen und Kristalle haben sich während der Fixierung teilweise gelöst; die Nekrose des Nierengewebes erstreckte sich auch auf die Kerne der Lipoidzelle, führte zu Kernlösung bzw. Chromatolyse und resultierte dadurch, daß das Chromatin zwischen die Vakuolen und Lipoidkristalle eindrang, die geschilderten Chromatinnetze und Pseudochromatinkristalle.

Die Frage, inwiefern das gelblichbraun gefärbte Chromatin echtes Melanin darstellt, läßt sich nicht bestimmt beantworten. An die Möglichkeit einer solchen Möglichkeit muß aber immerhin gedacht werden, da ja die in der neueren Literatur der Melanogenese niedergelegten Beobachtungen sehr zugunsten einer Umwandlung von Chromatin zu melanotischem Pigment sprechen.

Seit den Untersuchungen Bertrands<sup>1)</sup> zu Ende des vorigen Jahrhunderts wissen wir, daß im Organismus zahlreicher Lebewesen ein als Tyrosinase bezeichnetes Ferment vorkommt, welches gewisse Eiweißprodukte, so das Tyrosin und das von demselben abstammende Adrenalin (Halle<sup>2)</sup>, Jäger<sup>2)</sup>) unter Bildung eines bräunlichen Farbstoffes oxydiert. Weiterhin wurde bekannt (Reinke<sup>3)</sup>, Galeotti<sup>4)</sup>, Fischel<sup>5)</sup>, Leydig<sup>6)</sup>), daß sich in gewissen Pigmentzellen, so besonders in den Chromatophoren, Körnchen bilden und daß diese als „primitive Pigmentträger“ bezeichneten Granula das Pigment aufnehmen und sich so zu Melaninkörnern umwandeln.

Fraglich war nur, aus welchen Teilen der Zelle diese sich zu Pigment umwandelnden Stroma gebildet werden. Einige Autoren lassen sie aus dem Protoplasma, andere aus dem Kern hervorgehen.

Im Protoplasma des Chorioideaepithels fand um die Mitte des vorigen Jahrhunderts Müller u. a. fettähnliche, bräunliche, pigmentähnliche Tropfen und Körner, deren myeloide Natur später Kühne feststellte. Gleichfalls vom Plasma bzw. Myeloid abstammendes Pigment traf Obersteiner<sup>6)</sup> in den Intervertebralganglienzellen sowie in dem Plexus chorioideus und in den Ependymzellen des Menschen an. Die neuesten diesbezüglichen Daten stammen von Kreibich<sup>7)</sup>, der in den pigmentfreien Retinazellen albinotischer Kaninchen stark lichtbrechende große, mit Sudan intensiv rot färbbare Myeloidtropfen antraf, welche teils körniges, teils kristalliges Pigment einschlossen, und auf Grund dieser Befunde entschieden behauptet, daß das Retinapigment vom Myeloid des Plasmas abstamme.

In der Reihe derjenigen Autoren, welche das melanotische Pigment vom Kern ableiten, muß an erster Stelle Mertsching genannt werden, der die ersten Spuren des Haar- und Geschwulstpigmentes in der Kernmembran antraf. Für die intranukleäre Bildung des Pigmentes treten mehrere Autoren ein (Steinhäus, Leydig, Maurer, Ajello, Rosenstaud)

<sup>1)</sup> Bertrand, Compt. rend. 1896.

<sup>2)</sup> Jäger, Virch. Arch. Bd. 198.

<sup>3)</sup> Reineke, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 43.

<sup>4)</sup> Galeotti, Intern. Mschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 12.

<sup>5)</sup> Fischel, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 47.

<sup>6)</sup> Obersteiner, Arbeiten aus dem neurol. Institute Heft 10.

<sup>7)</sup> Kreibich, Berl. klin. Wschr. 1912.

und als erste, welche das Pigment durch Zerfall bzw. Nekrose des Kernes entstehen lassen, sind *Distason* und *Lukjanow*<sup>1)</sup> zu nennen.

Seitdem wir durch die grundlegenden Untersuchungen von *Nußbaum*<sup>2)</sup>, *Gruber*<sup>3)</sup>, *Verworn*<sup>4)</sup>, *Rabl*<sup>5)</sup> und *Hertwig* einsteils die Wichtigkeit des Kernes im Leben der Zelle kennen, anderseits einigen Einblick in das gegenseitige Verhältnis von Kern und Protoplasma gewonnen haben, mehren sich auch die auf dieses Verhältnis bezüglichen und vielfach auch mit der Pigmentbildung im Zusammenhang stehenden Daten ständig.

In den 70er bis 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts fand *Nußbaum* im Protoplasma von Drüsenzellen *Nebenkerne*, und *Gaulé*<sup>6)</sup> beschrieb daselbst Fäden, welche sich mit Chromatinfarbstoffen intensiv färbten. *Ogata*<sup>7)</sup> leitete diese vom Kern ab, *Laguesse*<sup>8)</sup> ließ sie durch ungleiche „heteropole“ Kernteilung entstehen. Im Anschluß an die Untersuchungen von *Hertwig*<sup>9)</sup> und *Benda*<sup>10)</sup> mehrte sich die Literatur dieser vom Kern abstammenden und als *Mitochondrien*, *Chromidien* bezeichneten Gebilde derart, daß heute kaum Drüsenzellen bekannt sind, welche frei von solchen Mitochondrien wären. Indem hinsichtlich derselben auf die zytologische Literatur verwiesen sei, berühre ich hier bloß die Arbeiten von *Goldschmidt*<sup>10)</sup> und *Szily*<sup>11)</sup>, welche sich auf das Verhältnis der Mitochondrien zum Stoffwechsel der Zelle und zur Pigmentbildung beziehen.

Nach *Goldschmidt* sind Mitochondrien um so reichlicher anzutreffen, je mehrseitiger und je ausgesprochener die Zellfunktion ist, und diesbezüglich stimmt das Chromidialsystem der Protozoen und der Metazoen in auffälliger Weise überein.

Nach *Szily* entsteht das Pigment des Auges und der melanotischen Geschwülste stets aus Pigmentbildern, d. h. aus Gebilden, welche ausschließlich vom Kern abstammen und identisch mit den Chromidien *Hertwigs* sind. Dieselben verhalten sich zwar morphologisch bei den verschiedenen Tierspezies und in den verschiedenen Zellen recht verschieden, ihre Gestalt ist aber für die einzelnen Pigmentzellen charakteristisch und entspricht der Form der Melaninkörper. Diese Körnchen werden teils aus den Kernen lebender Zellen ausgeschieden, üben aber keinen besonderen Einfluß auf die Lebensfähigkeit des Kernes resp. der Zelle aus oder stellen so in den melanotischen Geschwülsten Zerfallsprodukte des Kernes nekrotischer Zellen dar. Die Pigmentbilder wandeln sich bei diesen *aktiv*en und *degenerativen* Typen wahrscheinlich unter dem Einfluß von Zellfermenten zu Pigment um.

Bezüglich der schon oben aufgeworfenen Frage, aus welchem Teile des Kernes diese Pigmentbildner hervorgehen, werfen die Untersuchungen von *Röble*, *Staffel*, *Szily*, *Meirowsky* und *Jäger* einiges Licht. Die an erster Stelle genannten drei Autoren lassen die Pigmentbildner in Anbetracht dessen, daß sich der *Nukleolus* im Laufe der Pigmentbildung vergrößert bzw. die nukleoläre Substanz vermehrt wird und aus dem vergrößerten Nukleolus in Form von Tröpfchen und kolbenartigen Gebilden austritt, aus dem Nukleolus hervorgehen. *Meirowsky*, der seine von der Haut und melanotischen Geschwülsten stammenden Schnitte

<sup>1)</sup> *Lukjanow*, Grundlagen einer allgem. Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.

<sup>2)</sup> *Nußbaum*, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 13, 15, 16.

<sup>3)</sup> *Gruber*, Biol. Ztbl. Bd. 4 u. 5.

<sup>4)</sup> *Verworn*, Ztschr. f. wiss. Zool. Bd. 46.

<sup>5)</sup> *Rabl*, Über „organbildende Substanzen“ und ihre Bedeutung für die Vererbung. (Antrittsvorlesung in Leipzig.) Leipzig 1906.

<sup>6)</sup> *Gaulé*, Ztbl. f. med. Wiss. 1881 b.

<sup>7)</sup> *Ogata*, Arch. anatom. Physiol. 1883.

<sup>8)</sup> *Laguesse*, Cinquant Soc. Biol., Paris 1899.

<sup>9)</sup> *Hertwig*, Allg. Biol., Jena 1909.

<sup>10)</sup> *Goldschmidt*, Zool. Lehrbücher, Abt. f. Anat. u. Ontogenie der Tiere, Bd. 21.

<sup>11)</sup> *Szily*, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 77.

mit Methylgrün und Pyronin färbte, meint, dies Pigment stamme aus derjenigen Substanz des Kernes, welche sich mit Pyronin rot färbt und welche er als *pyronoid* e Substanz bezeichnet. Letztere soll zum größten Teil aus dem Nukleolus stammen, sich vor der Umbildung zu Pigment vermehren, in die Kernmembran und ins Protoplasma übertragen und sich hier in Form von Granula und Schollen zu Pigment umbilden. Hinsichtlich der Natur dieser pyrenoiden Substanz sind die Ansichten geteilt. *Meirowsky* hält sie für *Eiweiß*, *Jäger* für eine *fett-haltige* Substanz und nimmt an, sie könne sich zu *Myelin* umwandeln.

Übertragen wir nun diese Angaben der Literatur auf unsere Zellen, so erscheint es zweifellos, daß das Chromatin, welches das Netzwerk bezw. die Scheinkristalle bildet, von nekrotischen Zellkernen abstammt, durch Chromatolyse in das Protoplasma gelangt und hier möglicherweise zum Teil nach Art von Pigmentbildnern zu Pigment umgebildet wird. Inwiefern nun diese eventuell Pigmentbildnern entsprechende Substanz in unserem Falle aus dem Nukleolus stammt und welcher Natur sie ist, darüber können und wollen wir uns auch kein Urteil erlauben, erwähnt sei bloß, daß Nukleolen, im Gegensatze zu meinen an sonstigen Kernen lipoider Zellen gemachten Erfahrungen, selbst in den normal aussehenden Kernen nicht anzutreffen sind.

Da sich im Sinne der Literaturangaben Pigment auch aus im Protoplasma enthaltendem Lipoid, Granula und Schollen bildet und das Protoplasma unserer Lipoidzellen von solchen Vakuolen und Kristallen prall erfüllt waren, kann wohl angenommen werden, daß bei der eventuellen Umbildung von Chromatin zu Pigment auch diese lipoiden Substanzen beteiligt waren.

## XXXVIII.

### Beiträge zur Pathologie der Tuberkulose.

Von

O. Lubarsch - Düsseldorf (jetzt Kiel).

#### I. Über die Häufigkeit der tuberkulösen Infektion.

Seit den Mitteilungen *Naegeli* über seine Befunde an 500 Leichen des Zürcher Pathologischen Instituts wird es vielfach als ein Axiom hingestellt, daß mindestens 90 bis 95% aller Erwachsenen in ihrem Leben einmal tuberkulös infiziert worden seien. Ich habe schon früher<sup>1)</sup> hervorgehoben, daß eine derartige Auffassung unberechtigt ist und daß die von *Naegeli* angegebenen Zahlen unter keinen Umständen verallgemeinert werden dürfen; denn es kann kein Zweifel darüber herrschen, daß sehr erhebliche örtliche Unterschiede bestehen und daß diese zum Teil bedingt sind durch die Bevölkerungsschichten, die die Hauptmasse der Kranken der verschiedenen Krankenanstalten bilden. — Die folgende Zusammenstellung zeigt dies aufs deutlichste.

<sup>1)</sup> Arbeiten a. d. Pathol. Institut Posen, 1901, in *Fortschr. d. Mediz.* 1904.