

„sagittale oder schräge (je nach ihrem Verlauf) Raumfurchen“ bezeichnen.

Sind die Lebern durch Alter oder Krankheit atrophisch geworden, ist natürlich dieser Entstehungsmodus nicht mehr festzustellen. Was das Verhalten des Zwerchfells aber angeht, so sagt schon Cruveillier sehr richtig: jede Furche erhält eine Falte des Zwerchfells, d. h. das Zwerchfell legt sich beim Atmen in die vorhandenen Furchen hinein, etwa wie ein Riemen in eine Führung. Die Faltung des Zwerchfells ist Folge, aber nicht Ursache der Furchen der Leber.

---

## XIV.

### Über das Vorkommen roter Blutkörperchen in den Miliar-tuberkeln der Milz.

(Aus der histologischen Abteilung.)

Von

Dr. Otto Heitzmann.

(Hierzu Taf. II und 2 Textfiguren.)

---

Orth, dem ich die Anregung zu der vorliegenden Arbeit verdanke, hat in seinen mikroskopischen Kursen auf das häufige Vorkommen roter Blutkörperchen in den Miliar-tuberkeln der Milz aufmerksam gemacht; auch Lubarsch hat in Milztuberkeln diese auffällige Erscheinung von roten Blutkörperchen öfters beobachtet, deren Herkunft im Widerspruch mit der bisherigen Anschauung steht, nach welcher die Gefäßlosigkeit als charakteristisch für den Tuberkel gilt. Die besonders in der älteren Literatur von den meisten Autoren behauptete Gefäßlosigkeit konnte Justi als ein allgemein gültiges Charakteristikum des Tuberkels nicht ansehen, da er in jungen Tuberkeln auch in den zentralen Teilen Kapillaren, wenn auch nur vereinzelte, nachweisen konnte. Nachdem Lubarsch an Injektionspräparaten in der Peripherie von Tuberkeln die Anwesenheit kleiner Blutgefäße, die Reste der Gefäße des erkrankten Gewebes, nachgewiesen hatte, hat Ricker neuerdings am Kaninchenmesenterium in experimentell erzeugten Tuberkeln Gefäßneubildungen beschrieben, so daß wir jetzt der Gefäßlosigkeit nur bedingt zustimmen und nach Lubarschs Definition als Tuberkel eine gefäßlose oder wenigstens gefäßarme, aus Granulationszellen bestehende Neubildung bezeichnen, die im Verlaufe ihres Daseins der Verkäsung anheimfällt. Während die erwähnten Gefäßbefunde im ganzen recht seltene Erscheinungen darstellen, müssen bei der Tuberkulose der Milz für die zahlreich beobachteten Blutungsherde in den miliaren Tuberkeln die Blutgefäße eine große Rolle spielen.

Bevor ich nun nach dieser Richtung hin die Frage weiter verfolge, will ich noch auf einen Punkt kurz eingehen, der die Frage nach der Häufigkeit der in den Miliartuberkeln der Milz beobachteten Blutaustritte betrifft. Es wurden im ganzen 46 Fälle von akuter Miliartuberkulose untersucht, in denen außer disseminierten miliaren Tuberkeln in den verschiedenen Organen miliare Tuberkel in der Milz vorhanden waren; eine besondere Auswahl der Fälle nach Lebensalter hatte nicht stattgefunden. Von diesen 46 Fällen zeigten 36 Fälle bei der mikroskopischen Untersuchung deutliche Blutansammlungen von wechselnder Stärke, wobei zu bemerken ist, daß in allen diesen Fällen die Blutaustritte in fast allen Tu-

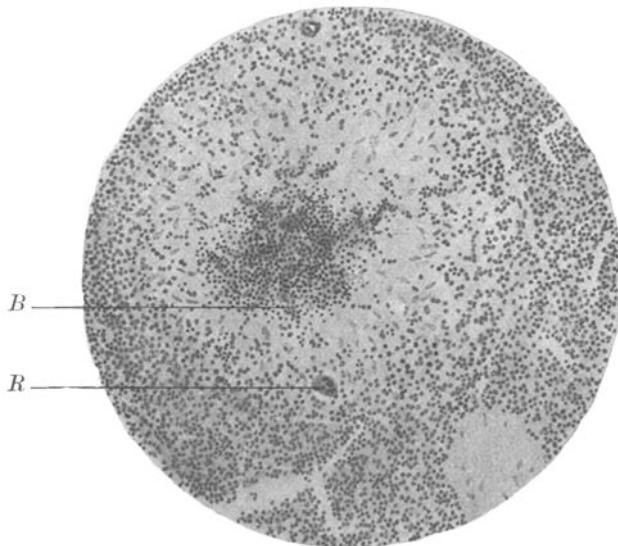


Fig. 1. In einem Milzknötchen ein Tuberkel mit zentraler Blutansammlung. *B* = rote Blutkörperchen, *R* = Riesenzelle.

berkeln hervortraten; der Sitz der Blutansammlungen, deren Erythrozyten natürlich besonders schön bei Hämalaun-Eosinfärbung zum Vorschein kommen, ist im allgemeinen zentral gelegen, wie in Fig. 1 zum Ausdruck gebracht ist. Je mehr jedoch die Verkäsung in den Tuberkeln Platz greift, desto mehr verschwinden die roten Blutkörperchen. Die vorgesetzte Verkäsung mag auch in 8 Fällen der Grund gewesen sein, weswegen das Suchen nach roten Blutkörperchen in den Tuberkeln erfolglos war. So blieben von den 10 Fällen mit negativem Blutbefunde nur 2 übrig, in denen sicher keine Blutungen vorhanden waren. Wenn auch diese Zahlenangaben — 36 positive Fälle unter 46 Beobachtungen — auf keinem großen Beobachtungsmaterial beruhen, so wird man doch zugeben müssen, daß sie eine Vorstellung von der großen Häufigkeit der Blutaustritte in den Miliartuberkeln der Milz zu geben geeignet sind.

Die unserer Betrachtung zugrunde liegenden miliaren Tuberkel der Milz, die bekanntlich als Teilerscheinung einer allgemeinen disseminierten Miliartuberkulose in Form kleiner, gleich-

mäßig verstreuter Knötchen auftreten, zeichnen sich durch ihre Kleinheit aus; die wenigsten erreichen miliare Größe, dafür aber sind sie oft zu Tausenden auf einer Schnittfläche vorhanden.

Die Frage, auf deren Erörterung zunächst einzugehen ist, ist die nach der Topographie der Erkrankung. In der älteren Literatur finden sich in dieser Beziehung wenig übereinstimmende Angaben, auf die ich nicht näher eingehen will. Während Billrot die Pulpa, nicht den „Follikel“ als Sitz der Tuberkel ansieht, bezeichnen Ziegler und Arnold teils die Pulpa, teils die lymphoiden Arterienscheiden als Entwicklungsstätte der Tuberkel. Es ist zweifellos, daß die Tuberkel überall in der Pulpa, in den Lymphknötchen, in den Trabekeln und in der Wand von Blutgefäßen vorkommen können, daß aber den Hauptsitz die Lymphknötchen, die Malpighischen Körperchen, der Milz bilden.

Die Frage, warum die Tuberkel mit Vorliebe in den Malpighischen Körperchen sich entwickeln, weist uns auf die Betrachtung des Baues dieser Körperchen und besonders ihrer Gefäßversorgung hin. Die Milz erhält ihr Blut durch die A. lienalis, deren Äste in Balken eingeschlossen sich im Innern der Milz verzweigen, ohne Anastomosen abzugeben. Das die Arterienäste umhüllende Bindegewebe lockert sich unter Anlagerung lymphoider Zellen auf und bildet mit der Adventitia der Arterien eine Lymphscheide, die besonders an den Stellen der Arterienverzweigungen sich zu bald konzentrischen, bald exzentrischen Ansammlungen, den Malpighischen Körperchen oder sogenannten Milzknötchen entwickelt. Die das Milzknötchen durchbohrende Arterie wird Zentralarterie genannt, wenngleich sie häufig exzentrisch gelegen ist. Die Grundlage dieser Milzknötchen bildet ein engmaschiges, mit verzweigten Zellen, sogenannte Retikulumzellen durchsetztes Netz feiner Fäserchen, deren Maschen mit dicht gedrängten Lymphozyten angefüllt sind. Die Milzknötchen erhalten ihr Blut durch zahlreiche enge Kapillaren (Knötchenkapillaren), die in großer Anzahl von der Zentralarterie direkt abzweigen und unter Abgabe zahlreicher anastomosierender Ästchen sich gegen die Randzone des Milzknötchens auflösen; die dann aus den Milzknötchen austretenden Arterien spalten sich ohne Anastomosierung in eine Anzahl feinerer Äste, die in die weiten kapillaren Venen (Billroths) einmünden.

Die Milz ist demnach ein Organ, in welchem infolge der ungemein starken Erweiterung der Gefäßbahn eine starke Verlangsamung des Blutstroms eintritt, auf die wir noch zurückkommen werden.

In der Betrachtung dieser Zirkulationsverhältnisse haben wir den Weg gezeichnet, den das mit Tuberkelbazillen beladene Blut in der Milz nehmen muß, und es fragt sich nun, warum vorwiegend gerade in den Milzknötchen die Tuberkel zur Entwicklung gelangen. Für die Beantwortung dieser Frage sind die Versuche von Wichtigkeit, die Weidenreich anstellte, indem er einem lebenden Tiere, dessen Milzbau mit dem des Menschen übereinstimmte, durch die Vena jugularis leicht nachweisbare körperliche Stoffe körniger Natur, wie Tusche und Zinnober, in den Kreislauf brachte, die durch die Herzaktivität des Tieres in die Milz befördert wurden. Weidenreich konnte durch seine Versuche nachweisen, daß der größte Teil der Körnchen mit dem Blutstrom in die Kapillarenditungen der Milzknötchen gelangt und dort liegen bleibt. Die Ursache für das Haften korpuskulärer Elemente in den Milzknötchen ist die starke Stromverlangsamung, die, wie wir Weidenreichs Darstellung entnehmen, bedingt ist durch die eigenartige Anordnung des Gefäßsystems der Milz, besonders der Milzknötchen. Mit diesen Versuchen Weidenreichs stimmen die tatsächlichen Befunde an Menschen darin überein, daß die Produkte der in den Kreislauf gelangten Tuberkelbazillen, die Tuberkel, sich vorwiegend in den Milzknötchen finden, in deren langsam durchströmtem Kapillarnetz der größte Teil der Bazillen abgefangen wird.

Gerade in der starken Stromverlangsamung müssen wir mit Meinertz, der die Beziehungen zwischen Blutströmung und Tuberkulose erörtert, ein zur Tuberkulose der Milzknötchen disponierendes Moment sehen.

Wenden wir uns nun zu der allgemeinen Betrachtung des Baues sowie der Entstehung und Entwicklung des Tuberkels.

Nach dem gegenwärtigen Stande der Lehre vom Aufbau des Tuberkels lassen sich in demselben von zelligen Elementen folgende feststellen:

1. die epitheloiden Zellen, jene großen, vielgestaltigen, meist länglichen oder rundlichen, mit bläschenförmigem, chromatinarmen Kern versehenen Zellen, deren Zelleib im Verhältnis zum Kern groß ist; ihr Protoplasma ist nur schwach färbbar; an gefärbten Präparaten pflegen die zentralen, epitheloidzelligen Teile der Tuberkele heller auszusehen als das Gewebe, in welches sie eingelagert sind, „da einerseits die Kerne der epitheloiden Zellen chromatinarm sind, andererseits die ungefärbten großen Zelleiber die Kerne weit voneinander trennen“. Tuberkele, die zum größten Teil aus solchen epitheloiden Zellen aufgebaut sind und daher als Epitheloidzelltuberkele bezeichnet werden, trifft man häufig in tuberkulösen Lymphdrüsen und auch in den Milzknötchen.

2. Leukozyten und Lymphozyten, die oft wallartig das epitheloidzellige Zentrum der Tuberkele umgeben. Sobald die Verkäsung des Tuberkels beginnt, findet man diese Zellen oft radiär oder palisadenförmig gegen das Zentrum angeordnet. Je mehr leukozytäre Zellen in den aus epitheloiden Elementen zusammengesetzten Tuberkel eindringen, desto mehr nehmen die Knötchen die Struktur der kleinzelligen Tuberkele an (Virchows kleinzelliger Lymphoidzelltuberkel).

3. Riesenzellen (Langhans'sche), große unregelmäßig rundliche Zellen mit zahlreichen wandständig angeordneten chromatinarmen Kernen, die im allgemeinen dieselben Eigenschaften zeigen wie die der epitheloiden Zellen; ihr Zelleib ist nur schwach färbbar; die Zahl der Riesenzellen im Tuberkel ist wechselnd.

Neben diesen zelligen Bestandteilen des Tuberkels finden sich bisweilen elastische Fasern als Reste des zugrunde gegangenen Gewebes, während Bindegewebsfasern und Blutgefäße sehr schnell völlig verschwinden. Ferner finden sich fibrinöse Exsudatmassen, die aus den im Bereich des Tuberkels liegenden Gefäßen stammen. Diese fibrinösen Netze und die Reste des zugrunde gegangenen Gewebes spielten in der Literatur als sogenanntes Retikulum des Tuberkels eine große Rolle.

Meist schon nach kurzem Bestande machen sich an sämtlichen Tuberkelementen regressive, zum Teil auf die mangelnde Gefäßversorgung zurückzuführende Erscheinungen bemerkbar, die in dem Auftreten von Fettröpfchen sowohl in epitheloiden und Riesenzellen, wie auch in Leukozyten und Lymphozyten bestehen. Im Anschluß an die Fettablagerung erfolgt die Verkäsung, die stets im Zentrum des Tuberkels beginnt. In dem verkästen Gebiet findet man dann statt der Zellen, deren Kerne frühzeitig zugrunde gegangen sind, homogene Schollen und körniges Fett, das aus dem Zerfall der verfetteten Zellen frei geworden ist. Von dieser Verkäsung werden auch die fibrinösen Exsudatnetze betroffen, die in fibrinoide Schollen umgewandelt werden.

War man somit in der Frage der zelligen und nichtzelligen Bestandteile des Tuberkels schon bald zu einer gewissen Übereinstimmung gelangt, so herrschte doch lange eine verschiedene Auffassung nach dem Orte der Abstammung und der Bildungsweise der das Knötchen zusammensetzenden Elemente.

Nach der alten Lehre Virchows entstehen sämtliche Tuberkelemente aus einer Proliferation der fixen Gewebszellen, während Cohnheim und R. Koch dafür eintraten, daß die Tuberkelellzen (die epitheloiden und Riesenzellen) sich ausschließlich aus den Lymphozyten, die aus der Blutbahn auswandern, ableiten, ein Standpunkt, der besonders von französischen Forschern vertreten wurde. Demgegenüber kam Baumgarten, der in seinen zahlreichen experimentellen Untersuchungen die Karyokinese der fixen Gewebszellen verwertete, zu dem von Arnold auch für die menschliche Tuberkulose bestätigten Resultat, daß in allen von Tuberke-

bazillen befallenen Organen die fixen Gewebszellen, und zwar sowohl die Bindegewebszellen und Gefäßendothelien, als auch die Epithelien bei der Tuberkelentwicklung den ersten Angriffspunkt bilden, und daß nur aus ihnen die epitheloiden und Riesenzellen des Tuberkels entstehen; außer der Wirkung auf die fixen Gewebszellen üben die sich vermehrenden Tuberkelbazillen ihren Einfluß auf die Wandung der in dem infizierten Gewebe eingeschlossenen Gefäße aus, aus welchen die Lymphozyten und Leukozyten auswandern und in den Tuberkel eindringen. Die Baumgartensche Lehre, die sich in dem wichtigen Punkte der Entstehung des Tuberkels aus einer Gewebswucherung mit der Lehre Virchows deckte, und der sich die Mehrzahl der deutschen Forscher anschloß, wurde jedoch von Metschnikoff angefochten, der den fixen Gewebszellen keinerlei Anteil am Aufbau des Tuberkels zuerkannte. So standen sich zwei Parteien mit ihren Anschauungen scharf gegenüber, auf der einen Seite Baumgarten, der also die Tuberkelzellen aus den fixen Zellen, auf der andern Seite Metschnikoff, der sie aus den Wanderzellen entstehen läßt. Zwischen beiden Anschauungen suchten einige Autoren zu vermitteln, indem sie die epitheloiden Zellen teils aus fixen, teils aus Wanderzellen ableiten. Gegenwärtig steht man im allgemeinen auf dem Standpunkte der Baumgartenschen Lehre. — In der Frage nach der Herkunft der Leukozyten und Lymphozyten bestehen keine nennenswerten Differenzen. Hingegen sind noch Gegenstand des Streites die Herkunft der Riesenzellen und das Wesen der Verkäsung. Hinsichtlich der Entstehung der Riesenzellen sind die Meinungen der Autoren geteilt, indem manche Untersucher die Riesenzellen nur durch Konfluenz fixer Zellen oder Blutzellen entstehen, andere dagegen die Riesenzellen allein durch Vermehrung der Kerne einer einzigen Epitheloidzelle zustandekommen lassen; auf die Einzelheiten und andere Hypothesen wollen wir nicht näher eingehen.

In der Frage nach dem Wesen und der Ursache der Verkäsung gehen die Meinungen auseinander. Die Verkäsung, nach Virchow ein nekrobiotischer Vorgang, bei welchem feinkörnige Verfettung eine Rolle spielt, wurde von manchen Autoren im Sinne Virchows auf Inspektion zurückgeführt, d. h. auf eine Schrumpfung der Zellen und Gewebsbestandteile unter Abgabe ihres Wassergehaltes. Dieser Auffassung gegenüber sieht Weigert in der Verkäsung eine Koagulationsnekrose, bei welcher neben dem Absterben der zelligen Grundsubstanzen auch die Exsudation einer aus dem Blute stammenden und in dem absterbenden Tuberkel fibrinoid erstarrenden Flüssigkeit von Bedeutung ist. Sowohl nach Schmaus als auch nach Orth liegt bei der Verkäsung in gewissem Sinne eine Eintrocknung vor, die aber nicht zu einer Schrumpfung, einer Umfangsverminderung, sondern zu einer Umfangsvergrößerung führt, und die am besten durch die Annahme einer Koagulationsnekrose zu erklären ist. — Hinsichtlich der Ursache der Verkäsung war man ursprünglich der Meinung, daß die Verkäsung durch die Gefäßlosigkeit des Tuberkels bedingt würde, die eine mangelhafte Ernährung der Zellen zur Folge hätte. Für die Erklärung der Nekrose der Tuberkelzellen werden jedoch hauptsächlich die Stoffwechselprodukte der Bazillen heranzuziehen sein.

Wenn es demnach feststeht, daß bei der Tuberkelbildung eine Wucherung der fixen Gewebszellen, besonders der Bindegewebs- und Endothelzellen neben Auswanderung leukozytärer Elemente stattfindet, so entsteht die Frage, wodurch der Tuberkelbazillus die histologische Wirkung vollbringt. Die von Baumgarten vertretene Annahme eines von den Bazillen ausgehenden formativen Gewebsreizes, der zur Zellwucherung direkt anregt, wird von manchen Forschern bestritten; so wird z. B. nach Weigerts Auffassung die Zellwucherung vielmehr erst sekundär hervorgerufen, nachdem der Bazillus eine primäre Gewebsschädigung bewirkt hat, durch welche ein Hindernis für die in den Zellen vorhandene Wucherungsfähigkeit fortgeschafft wird. Weigerts Schüler, Wechsberg hat nun festgestellt, daß der Tuberkelbazillus tatsächlich eine primäre Gewebsschädigung hervorruft, durch welche die vorhandenen fixen Zellen, Endothelien sowie bindegewebige Substanz zerstört werden. An die Gewebsschädigung schließt sich dann die Exsudation einer fibrinösen Flüssigkeit mit gleichzeitigem Auswandern von Leukozyten und Lymphozyten, sowie die Auslösung von Wucherungsvorgängen an den erhaltenen gebliebenen

fixen Zellen an. Nach Lubarschs Ausführungen ist somit der Tuberkel eine Bildung entzündlich-proliferativen Charakters.

Wie bei einer Entzündung eine Kombination krankhafter Vorgänge vorliegt, die gekennzeichnet ist durch Gewebsalteration, Austritt von zelligen und flüssigen Bestandteilen in die Gewebe und Gewebswucherungen, so ist auch der Tuberkel als ein aus der Kombination von alternativen, exsudativen und produktiven Prozessen hervorgegangenes Gebilde anzusehen, bei welchem nach der Art, wie sich diese drei verschiedenenartigen Vorgänge miteinander verbinden, alle möglichen Übergänge von der einfachen tuberkulösen Entzündung bis zur reinen Proliferation bewirkt werden können, so daß man mit Lubarsch, der zwischen Baumgartens „Unitätslehre“ und Orths Lehre von der dualen Wirkung der Tuberkelbazillen auf einem vermittelnden Standpunkt steht, von einer Multiplizität der Tuberkelstruktur sprechen kann. Welcher der pathogenen Vorgänge überwiegt, hängt nach Baumgartens Feststellungen von der Menge und Virulenz der Bazillen ab, indem bei geringer Menge und Virulenz die Proliferation, bei großer Menge und Virulenz der Exsudationsprozeß in den Vordergrund tritt; doch spielt hierbei die Örtlichkeit eine maßgebende Rolle; so sind die weichen Hirnhäute die Stellen, an denen durch Tuberkelbazillen Exsudate gebildet werden, während in den Lymphknoten die proliferativen Vorgänge vorherrschen können, ein Verhalten, das auch die noch zu besprechenden Milzknötchen zeigen.

Wenden wir uns nach diesen allgemeinen Feststellungen der Struktur und Genese des Tuberkels zu der besonderen Betrachtung der Miliar-tuberkel der Milz und deren Blutungsherden, so ergibt sich nun die Aufgabe zu erörtern: wie kann man diese Blutungen erklären und mit den bestehenden Auffassungen über die Entstehungsweise des Tuberkels in Einklang bringen.

Für die Erklärung der Frage nach der Entstehung der Blutungen waren nur diejenigen Fälle geeignet, die neben ausgeprägten Blutungen die Tuberkelherdchen in möglichst frühen Stadien der Entwicklung aufwiesen, deren Beschreibung nun folgt.

Die jüngsten zur Beobachtung gelangten Tuberkeleruptionen, die entweder zentral oder mehr exzentrisch im Milzknötchen ihren Sitz haben und sich an gefärbten Schnitten durch ihre schwächere Färbung deutlich von dem umgebenden unverschrten Teil des Milzknötchens abheben, sind kleine, meist länglichrunde Herdchen, von deren Peripherie kürzere oder längere Zacken in das umgebende lymphatische Gewebe des Milzknötchens ausstrahlen. In jedem dieser strahligen Ausläufer verläuft eine mit Erythrozyten stark gefüllte Kapillare, die von einem, das ganze Tuberkelherdchen durchsetzenden engmaschigen und stark mit Blut gefüllten Kapillarnetz ausgeht. Das Verhalten des im Tuberkel gelegenen Kapillarnetzes und der von diesem radiär in die Umgebung ausstrahlenden Kapillaren wird in Fig. B der Tafel dargestellt. Die starke Füllung dieser arteriellen Kapillaren, die normalerweise kaum hervortreten, in unsren Präparaten aber sich durch ihren Inhalt wie durch künstliche Injektion aufs deutlichste hervorheben, weist darauf hin, daß bereits frühzeitig durch die Tuberkelbildung Kreislaufstörungen im Milzknötchen eingeleitet werden.

Ein solcher Tuberkel, der bei flüchtiger Betrachtung einem Keimzentrum ähnlich ist, besteht aus einem Haufen großer länglichrundlicher Zellen mit bläschenförmigen, unregelmäßigen, chromatinarmen Kernen; diese Zellen, die durch

ihre Größe und schwächere Färbung des Kernes sowohl wie des Zelleibes sich deutlich von den Lymphozyten und Endothelzellen der in der Umgebung gelegenen Kapillaren unterscheiden lassen und im normalen Milzgewebe nirgends nachweisbar sind, sind die sogenannten Epitheloidzellen, an denen zahlreiche Mitosen, häufig mit verklumpten Chromosomen, auch vereinzelte mehrteilige Mitosen auftreten; sie liegen im Zentrum meist regellos durcheinander; nur am Rande, an der Basis der strahligen Ausläufer ordnen sich die epitheloiden Zellen in der Verlaufsrichtung der aus dem Tuberkel in den umgebenden Teil des Milzknötchens ausstrahlenden Kapillaren, welche sie eine kurze Strecke außerhalb des Tuberkels, noch als Epitheloidzellen deutlich erkennbar, begleiten. Je weiter nach außen vom Tuberkel entfernt, desto mehr verändern die sich über die Kapillaren schiebenden Epitheloidzellen ihre Gestalt, bis sie sich von den Endothelzellen, in die sie überzugehen scheinen, nicht mehr unterscheiden lassen; an solchen Übergangsstellen finden sich bisweilen Kernteilungsfiguren an den Endothelzellen. In einigen dieser jungen Tuberkelherde tritt eine mehrkernige Riesenzelle auf; die meisten sind jedoch ohne Riesenzellen.

Zwischen den Epitheloidzellen liegen vereinzelte runde, dunkel gefärbte Kerne von der Art, wie sie den Lymphozyten des den Tuberkel umschließenden lymphatischen Gewebes eigen ist. Diese Kerne müssen wir, da im ganzen Bereich des Tuberkels die Lymphozyten geschwunden sind, als Reste der zugrundegangenen Lymphozyten ansehen. Kernteilungsfiguren sind an den Lymphozyten nirgends festzustellen. Der im Bereich des Tuberkels festgestellte Schwund der Lymphozyten, von denen nur vereinzelte Reste sich vorfanden, sowie die Tatsache, daß an den Lymphozyten des Milzknötchens, besonders an der Grenze zu dem zentral gelegenen Tuberkel nirgends auf Wucherungsvorgänge hinweisende Kernteilungsfiguren beobachtet wurden, berechtigt zu dem Schluß, daß die Lymphozyten für die Bildung der epitheloiden Zellen nicht in Frage kommen. Auch Joest hat auf Grund seiner experimentellen Beobachtungen an den Lymphdrüsen, mit denen hinsichtlich ihres lymphatischen Baues die Milzknötchen übereinstimmen, sich gegen die Ableitung der Epitheloidzellen aus den Lymphozyten ausgesprochen, die wie in unsern Präparaten im ganzen Bereich der Tuberkel geschwunden waren, während an den dem Tuberkelherd angrenzenden unverehrten Lymphozyten keinerlei Mitosen wahrzunehmen waren. Somit besteht auch hier die Baumgartensche Lehre zu Recht, nach welcher die Epitheloidzellen nicht aus Wanderzellen, hier also aus den Lymphozyten entstanden sind, sondern aus den fixen Gewebszellen. Es fragt sich nun, aus welchen fixen Gewebszellen des Milzknötchens die Tuberkelzellen abzuleiten sind. Das Gewebe des normalen Milzknötchens, das von zahlreichen Kapillaren durchsetzt ist, besteht aus einem feinfädigen Netzwerk mit eingeschalteten sternförmigen Zellen, den sogenannten Retikulumzellen; in den Maschen dieses retikulären Gewebes liegen dicht gedrängt die Lymphozyten. Von den fixen Gewebszellen des Milzknötchens kommen für die Bildung der Epitheloidzellen demnach entweder die

Retikulumzellen oder die Endothelien der Kapillaren in Frage. Während Joest zu dem Ergebnis kam, daß seine Epitheloidzellen aus den Retikulumzellen gebildet würden, an denen er im Beginn und weiteren Verlauf der experimentell erzeugten Tuberkel Mitosen, also Wucherungsvorgänge beobachtete, als deren Produkt alsdann die protoplasmareichen Epitheloidzellenkörper entstanden waren, kommt für die Tuberkel der Milzknötchen diese Genese der Epitheloidzellen, nämlich aus Retikulumzellen, nicht in Betracht, sondern es müssen die Kapillarendothelien als Mutterzellen der Tuberkelzellen angesehen werden.

Unter denjenigen Autoren, welche darüber einig sind, daß die Epitheloidzellen von den fixen Gewebszellen abstammen, besteht die Differenz darüber, ob die Bindegewebszellen oder die Endothelzellen an der Bildung der Tuberkelzellen sich beteiligen. Von den Autoren, die auf dem Boden der Baumgartenschen Lehre stehend unter den fixen Zellen den Endothelzellen bei der Tuberkelbildung die größte Rolle zuweisen, seien nur Kockel und Broden genannt, die dafür eintraten, daß die wuchernden Kapillarendothelien sich in Epitheloidzellen umwandeln. Auch nach den Befunden an unsren Milztuberkeln sind die Endothelien der zahlreichen Kapillaren, die dem Tuberkel zugrunde liegen, als Mutterzellen der Tuberkelzelle anzusehen. In diesem Sinne waren die immer wiederkehrenden Bilder der geschilderten jungen Tuberkelrüptonen zu deuten, deren zackige Ausläufer mit ihren Epitheloidzellen allmählich in die Endothelien der Kapillaren übergingen, wobei man deutlich beobachten konnte, wie die schlanken Kerne der Endothelzellen lichter und mehr bläschenförmig werden und das Protoplasma sich unter gleichzeitiger Volumenzunahme aufhellt. Auch die Beobachtung von Mitosen an den Endothelzellen der innerhalb und außerhalb des Tuberkels gelegenen Kapillaren spricht für Wucherungsvorgänge an den Endothelzellen, an denen schon Baumgarten in seinen experimentellen Untersuchungen feststellte, daß gleichzeitig mit der Karyokinese der vordem häutchenförmig dünne Leib der Endothelien zu einem kugeligen Protoplasmakörper anschwillt. Schließlich liegt es bei der Beobachtung der zahlreichen anastomosierenden Kapillaren des Tuberkels näher, an die Wucherung der Endothelien zu denken, als an die der meist spärlich vorhandenen Zellen des retikulären Gewebes. Somit unterliegt es keinem Zweifel, daß die Epitheloidzellen der Milztuberkel einer Umwandlung der Kapillarendothelien ihren Ursprung verdanken.

Da andere zellige Bestandteile wie Riesenzellen zunächst zu fehlen pflegen, so ist der Tuberkel anfangs ein reiner Epitheloidzellentuberkel, der aber, da sein Standort ein kapillarreiches Gewebe ist, ein gefäßhaltiger Tuberkel ist.

Solange die Miliartuberkel der Milz sich in diesem Jugendstadium befinden, sind nirgends Austritte von roten Blutkörperchen wahrzunehmen; das beweisen auch die Bilder, in denen das Milzknötchen mit dem beginnenden Tuberkel in einer andern Ebene geschnitten erscheint, z. B. in der Art, daß die eine Hälfte von dem Tuberkel, die andere Hälfte von dem noch unversehrten Teil des Milzknötchens mit seinem stark gefüllten Kapillarnetz eingenommen wird; auch hier

sind die lokalen Kreislaufstörungen, die sich durch die starke Füllung der Kapillaren dokumentieren, wahrnehmbar.

Für den weiteren Entwicklungsgang des Tuberkels sind nun diejenigen Bilder von Bedeutung, in welchen die Kapillaren der Tuberkel an Zahl geringer sind als in anderen oft nahebei gelegenen Tuberkeln jüngeren Datums. Diesen Unterschied in der Zahl der wahrnehmbaren Kapillaren können wir nur so deuten, daß allmählich ein Teil der in den Tuberkel eingeschlossenen Kapillaren zugrunde geht, offenbar infolge der Beteiligung der Endothelien an der epitheloidzelligen Wucherung. Auch Kockel und viele andere Untersucher berichten ja, daß es

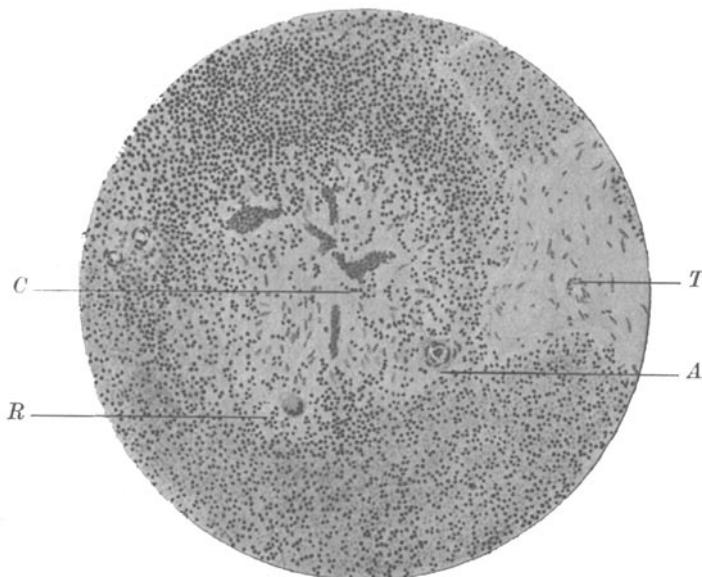


Fig. 2. In einem Milzknötchen ein Tuberkel.  $C$  = stark erweiterte und mit Blut gefüllte Kapillaren,  $R$  = Riesenzelle,  $A$  = Arterie,  $T$  = Trabekel.

an den Gefäßen zu einer Wucherung der Endothelien kommt, die zum Verschluß der Gefäße führt. Je mehr die Zahl der schwindenden Kapillaren innerhalb des Tuberkels zunimmt, während durch die meist sehr lange wegsam bleibende Zentralarterie Blut in unverminderter Menge zugeführt wird, desto mehr machen sich die lokalen Kreislaufstörungen innerhalb des Tuberkels bemerkbar, die zu einer zunehmenden Erweiterung der noch durchgängigen Strecken der Kapillaren führen; so sehen wir in Textfig. 1 innerhalb eines Milzknötchens einen Tuberkel, in dessen Randpartie die exzentrisch gelegene, mit Blut gefüllte Zentralarterie verläuft, während quer durch das Zentrum des Tuberkels vier stark erweiterte und mit Blut gefüllte Kapillaräste geschlängelt zur Peripherie ziehen. Auch an Folgeschnitten dieses Tuberkels zeigten sich die Gefäßerweiterungen, aber nirgends waren Blutaustritte wahrzunehmen. Riesenzellen pflegen auch

auf dieser Entwicklungsstufe des Tuberkels zu fehlen; nur ab und zu findet sich eine solche Zelle.

Im weiteren Verlaufe des Tuberkels treten dann die Riesenzellen regelmäßigt in allen Herdchen auf, und zwar meist zu mehreren; auch finden sich Lymphozyten und Leukozyten, die aus dem Kapillarnetz des Tuberkels oder seiner Umgebung auswandern und den Herd durchsetzen; Fibrin konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Mit dem Auftreten dieser zelligen Elemente kann man an allen Tuberkeln die Beobachtung machen, daß die zahlreichen Kapillaren bis auf wenige geschwunden sind. Dafür treten nunmehr inmitten der Tuberkel Ansammlungen von roten Blutkörperchen meist in Form eines größeren Haufens auf, bis zu dessen Rand bisweilen eine durchgängige, mit roten Blutkörperchen gefüllte Kapillare sich verfolgen läßt. Hier haben die an den Kapillarendothelien sich abspielenden Wucherungsvorgänge, die infolge des Schwundes von Kapillaren zu Zirkulationsstörungen geführt haben, eine Wandschädigung der noch durchgängigen Kapillaren verursacht, so daß sie selbst dem normalen Blutdruck nicht mehr standhielten und zerrissen; die Wandschädigung mußte da am stärksten sein, wo die Wucherung der Endothelien zuerst eingesetzt hatte, nämlich im Zentrum, s. Fig. A der Tafel. Die Lage der Blutung ist daher stets auf die zentralen Teile des Tuberkels beschränkt, doch ist die Blutung von wechselndr Ausdehnung.

„Allen Tuberkeln ist eine gewisse Hinfälligkeit eigen“, die zu ihrem Absterben, der Nekrose führt, deren Vorläufer die erwähnten leukozytären Elemente sind. Während als Ursache der Nekrose, der Verkäsung, von vielen Autoren die Gefäßlosigkeit angenommen wurde, schrieben andere den Hauptanteil bei der Frage nach der Ursache der Verkäsung den Stoffwechselprodukten der Tuberkelbazillen zu. Hier beim Miliartuberkel der Milz kann die Verkäsung nicht durch die mangelnde Blutzufuhr bedingt sein, da ja sein Aufbau sich im Bereich eines längere Zeit gut durchströmten Netzes von Kapillaren vollzieht, von denen einzelne Zweige noch kurz vor der Verkäsung im Zentrum des Tuberkels nachweisbar sind. Der Eintritt der Verkäsung ist hier daher nur der Ausdruck einer spezifischen Wirkung der Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen. — Morphologisch vollzieht sich in den Milztuberkeln die Verkäsung zunächst im Bereich einer kleinen Gruppe von Zellen, deren Kerne durch ihren schwachen Chromatingehalt auffallen, die dann zerbröckeln, so daß schließlich von den Zellen nur schollige Massen übrig bleiben. Gleichzeitig mit der Abnahme des Chromatingehalts der Zellkerne treten zwischen den Zellen netzförmige, balkige Massen auf, die sich mehr und mehr verbreitern, so daß die vordem nahe beieinander gelagerten Epitheloidzellen und Leukozyten voneinander gedrängt erscheinen. Bezuglich des Ursprungs dieser zwischen den Zellen gelagerten Massen kann man verschiedene Auffassungen geltend machen. Nach Wagner kann man die Balken von einer Auflockerung der ursprünglichen bindegewebigen Grundlage ableiten; oder man sieht in den balkigen Schollen entsprechend Arnolds Vermutung Bruchstücke degenerierter Gefäße, die von der Zeit an nach und nach verschwinden, in welcher die Endothelien sich in Epitheloidzellen umwandeln. Nachdem von Lubarsch und Falk festgestellt war, daß neben der Zellproliferation auch exsudative Vorgänge bei der Tuberkelbildung eine Rolle spielen, betrachten wir nach der gegenwärtigen Auffassung die homogen-balkigen Schollen als die aus den Kapillaren stammenden fibrinösen Exsudatmassen, die in fibrinoide Balken umgewandelt sind.

Der geschilderte Vorgang der Verkäsung beginnt häufig herdförmig, gleichzeitig an zwei oder drei Stellen des kleinen miliaren Tuberkels. Das Lageverhältnis solcher beginnender Ver-

käusungszentren zu der noch durchströmten Kapillare, aus welcher die Blutung erfolgte, ist dann bestimmd für die Umgrenzung der ausgetretenen Blutmasse; so sahen wir häufig, wie der zentral gelegene Blutherd an zwei oder drei Seiten sich scharf gegen die verkäsenden Bezirke abgrenzte; vielleicht entspricht der herdförmige Beginn der Nekrose im miliaren Milztuberkel der herdförmigen Ansiedlung und üppigsten Wucherung der Tuberkelbazillen in den verschiedenen Ästen der sich im Milzknötchen auflösenden Kapillaren.

Auch für das Schicksal der Blutung im Tuberkel ist die Verkäsung von Bedeutung; so kann man, sobald die Verkäsung beginnt, an den im Zentrum des Tuberkels angesammelten roten Blutkörperchen eine charakterstische Veränderung wahrnehmen, indem sich mitten im Blutungsherd eine rundliche Lichtung bildet, die aus den scholligen, homogenen, mit Eosin sich röthlich färbenden Massen der Verkäsung besteht. Während innerhalb dieser Lichtung rote Blutkörperchen nicht mehr zu entdecken und nur vereinzelte, meist schwach gefärbte Leukozyten oder deren Kerntrümmer zwischen den homogenen Massen sichtbar sind, wird die Peripherie des Lichtungs- oder Verkäusungsbezirkes von einem meist schmalen Saum dicht gelagerter roter Blutkörperchen umgeben, zwischen denen sich die radiär oder palisadenförmig angeordneten Wanderzellen deutlich abheben.

Vergleicht man an Reihenschnitten diese auf Grund der Eosinfärbung gemachten Beobachtungen mit den Befunden, die sich nach der Eisenreaktion ergeben, so kommt man zu folgenden Feststellungen, wobei wir wieder von dem im Zentrum des Tuberkels liegenden kompakten Blutungsherde ausgehen wollen, innerhalb dessen zwischen den unversehrt erscheinenden roten Blutkörperchen zahlreiche, durch die Eisenreaktion blau gefärbte körnige Massen auftreten: die Reste der zugrunde gegangenen roten Blutkörperchen, aus deren Hämoglobin Hämosiderin gebildet und hier in Zellen abgelagert ist. Sobald nun aber die Verkäsung den Blutungsherd erreicht, verschwindet ein Teil der roten Blutkörperchen, und zwar, wie oben erwähnt, im Zentrum der Blutung; gleichzeitig ist aber auch das vorher hier im Zentrum abgelagert gefundene Hämosiderin geschwunden.

Erst an der Peripherie des Verkäusungsgebietes finden sich in dem erwähnten Saum von roten Blutkörperchen die Hämosiderinmassen, entweder in Wanderzellen oder in epithelioiden Zellen, vielleicht auch in noch erhaltenen Retikulumzellen eingeschlossen. Mit der zentrifugal fortschreitenden Verkäsung nimmt der Wall von roten Blutkörperchen an Breite ab, zugleich verbreitert sich die Schicht der mit Hämosiderin beladenen Zellen, so daß nicht nur in relativem, sondern auch in absolutem Maße die roten Blutkörperchen des Blutungsherdes zugrunde gehen (Fig. C der Tafel), von denen schließlich, wenn die Verkäsung bis fast zur Peripherie des Tuberkels fortgeschritten ist, kaum einige Reste übrig bleiben; aber auch von dem Hämosiderin schwindet ein großer Teil bis auf einen schmalen Saum in der Peripherie des verkästen Tuberkels.

Die Tatsache, daß mit der fortschreitenden Verkäsung der größte Teil der roten Blutkörperchen bis auf wenige Exemplare wieder verschwindet, die dann der Beobachtung leicht entgehen, mag auch der Grund dafür sein, daß das Vorkommen von roten Blutkörperchen in den miliaren Milztuberkeln nur von weni-

gen Untersuchern beobachtet worden ist. Allerdings hätte der positive Ausfall der Eisenreaktion auf die in den Tuberkeln vorhanden gewesene Blutung schließen lassen, während ja die nicht von Tuberkeln besetzten normalen Milzknötchen, wie aus Fig. C der Tafel ersichtlich ist, frei von Hämosiderinablagerungen bleiben.

Wenn wir die Entstehung der Blutaustritte in den Tuberkeln der Milz mit den Auffassungen über die Entstehung und Entwicklung des Tuberkels als einer entzündlich-proliferativen Bildung in Einklang bringen wollen, so müssen bei der Tuberkelbildung wie bei einer Entzündung als Reaktion der lebendigen Substanzen auf die eingedrungenen Tuberkelbazillen die bekannten Vorgänge alterativer, exsudativer und proliferativer Natur nachzuweisen sein: die Schädigung der Lymphozyten, die im Bereich des Tuberkels zugrunde gegangen sind, müssen wir als Alterationsvorgänge ansehen, an die sich die exsudativen und Wucherungsvorgänge anschließen. Während bei den Milztuberkeln die Wucherungsvorgänge in Gestalt der Epitheloidzellenbildung das Bild völlig beherrschten, traten die Exsudationsvorgänge mehr in den Hintergrund. Wenn bei der entzündlichen Exsudation mit den weißen Blutzellen auch rote Blutkörperchen die Gefäße zu verlassen pflegen, spielen in den Tuberkeln Austritte roter Blutkörperchen gar keine Rolle, so daß wir die Blutungen mit den entzündlich-proliferativen Vorgängen der Tuberkelbildung allein nicht erklären können, sondern erst aus ihrem Zusammenwirken mit den in den Milztuberkeln geschilderten lokalen Kreislaufstörungen herzuleiten vermögen, die bedingt sind durch den eigenartigen Bau des Gefäßsystems der Milz. Diese anatomische Sonderstellung der Milz gibt uns auch die Erklärung für die Frage, warum gerade die Miliartuberkel der Milz Blutungen aufweisen, während solche Blutungen in den Tuberkeln anderer Organe, z. B. in den Tuberkeln der Lymphdrüsen nicht gefunden werden, mit denen die Milzknötchen hinsichtlich ihres lymphatischen Baues eine Ähnlichkeit aufweisen; der Grund liegt eben in dem im übrigen gänzlich verschiedenartigen anatomischen Bau dieser beiden Organe. Die Milz unterscheidet sich von den Lymphdrüsen zunächst durch das Fehlen der zu- und ableitenden Lymphgefäß; ferner durch ihr kompliziertes Gefäßsystem, dessen weite Sinus Sammelbecken sowohl für Blut als auch für Lymphe darstellen. Während also in der Milz keine Trennung zwischen Blut- und Lymphgefäßsystem besteht, ist in den Lymphdrüsen das Blutgefäßsystem vom Lymphgefäßsystem vollständig getrennt; wir sehen also bei der Milz weitgehende anatomische Abweichungen schon von den in gewisser Beziehung ähnlichen Organen. Aus Vergleichen mit anderen Organen ergibt sich, daß die Anordnung der Gefäßbahn in der Milz vollständig von den Zirkulationsverhältnissen auch aller übrigen Organe abweicht. Diese einzigartige Stellung der Milz im Organverbande des menschlichen Körpers bedingt auch ihre pathologisch-anatomische Sonderstellung, die in den Blutungen in den Miliartuberkeln ihren Ausdruck findet.

## Literatur.

Arnold, Virch. Arch., Bd. 87. — Baumgarten u. Orth, Verh. d. D. Path. Ges., 4. Tagung, 1902. — Falk, Virch. Arch., Bd. 139. — Joest, Verh. d. D. Path. Ges., Jahrg. 15. — Justi, Virch. Arch., Bd. 150. — Kockel, Virch. Arch., Bd. 143. — Lubarsch, Die allgem. Path. — Ders., in Aschoff, Path. Anat. — Lubarsch-Oster- tag, Jahrg. V u. VI. — Meinertz, Virch. Arch., Bd. 192. — Orth, Festschr. d. Assist. Virchows, Berlin 1891. — Ricker u. Goerdeler, Zschr. f. d. ges. experim. Medizin, 1916. — Schmaus u. Albrecht, Virch. Arch., Bd. 149, Suppl. — Wechsberg, Zieglers Beitr. 29. — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 58.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. B. Hämalaun-Eosin. In einem Milzknötchen ein aus Epitheloidzellen und einer Riesenzelle bestehender Miliartuberkel. Im Tuberkel ein Netz stark gefüllter Kapillaren, von denen Zweige radiär in den umgebenden Teil des Milzknötchens ausstrahlen; keine Blutansammlung. Die A. centralis am Rande des Milzknötchens.

Fig. C. Berlinerblau-Reaktion — Karmin. Ein Milzknötchen mit verkäsendem Tuberkel; innerhalb des verkästen Zentrums weder rote Blutkörperchen noch Hämosiderin (blau); an der Peripherie des verkästen Gebietes Hämosiderinablagerungen, außerdem zwei Riesenzellen; auf der anderen Seite des Trabekels ein Milzknötchen ohne Tuberkel und ohne Hämosiderin; in der Pulpa Hämosiderin.

## XV.

## Nephritisstudien.

## Erste vorläufige Mitteilung.

**Über Nierenschädigungen bei experimenteller Streptokokkenerkrankung der Maus in ihrer Beziehung zu den Befunden und Problemen der menschlichen Nephritis.**

(Aus der Parasitologischen und Vergleichend Pathologischen Abteilung des Instituts.)

Von

Max H. Kuczynski.

(Hierzu Tafel III und 2 Textfiguren.)

Anlässlich der letzten Grippeepidemie hatte ich im Felde Gelegenheit, die pathologisch-anatomische Beteiligung der Niere bei schweren Fällen von Influenza näher zu studieren (1919. D. Arch. kl. Med. Bd. 128). Dabei wurde in 48% der Sektionsfälle eine entzündliche Nierenschädigung festgestellt, die von vorwiegend degenerativen Anfangsstadien ohne scharfe Grenze durch das Weitergreifen alterativ-entzündlicher Prozesse zu den Bildern typischer Glomerulonephritis überleitete. Die Erkrankung wurde zurückgeführt auf die Wirkung der Mischinfektionserreger der Influenza (Strepto- und Pneumokokken vor allem), die auch

