

Über die Histogenese der Tuberkel, besonders der tuberkulösen Riesenzellen.

Von

Dr. Franz Robbers.

(Assistenten am pathologischen Institut in Greifswald.)

Mit 3 Textabbildungen.

Eine äußerst reiche Literatur hat sich im Laufe der Jahre mit der Histogenese der zelligen Bestandteile des Tuberkels beschäftigt, ohne daß dadurch die Frage über die Pathogenese des Tuberkels zu vollständiger Befriedigung gelöst wäre, was wohl am deutlichsten daraus hervorgeht, daß die Untersuchungen der einzelnen Autoren in mehreren Punkten zu den verschiedensten Ergebnissen geführt haben. Im folgenden will ich zuerst in kurzen Zügen auf die einschlägige Literatur eingehen.

Wie bekannt setzt sich der miliare Tuberkel, in dem noch keine Verkäsung eingetreten ist, aus folgenden Elementen zusammen.

1. Aus großen epithelähnlichen Zellen mit einem bläschenförmigen Kern, den sog. Epitheloidzellen, die meist die Mitte einnehmen. Das Chromatingerüst dieser Kerne ist sehr schwach entwickelt und färbt sich mit Kernfarbstoffen äußerst blaß. Der Kern enthält meist ein oder zwei Kernkörperchen.

2. Aus kleinen Rundzellen mit dunkelgefärbten, kompakten, chromatinreichen Kernen, die den Lymphocyten ähneln, und von fast sämtlichen Autoren auch als solche angesprochen werden. Diese Rundzellen bilden in der Regel an der Peripherie einen dichten Wall.

3. Aus Riesenzellen, unter denen der von Langhans beschriebene Typ vorherrscht.

4. Aus dem so wenig beachteten sog. Tuberkelreticulum.

Metchnikoff hält nun die Epitheloidzellen für aus dem Blute stammende Makrophagen, die mittels ihrer phagocytären Eigenschaften den Tuberkelbacillen zu Leibe gehen. Diese Auffassung fand in der Literatur nur wenig Anhänger. Die Mehrzahl der Autoren trat für eine histiogene Entstehung der Epitheloidzellen ein, entstanden durch die Proliferation von fixen Gewebelementen (Lubimow, Baumgarten, Weigert, Kockel usw.). Besonders war es Baumgarten, der durch ausgedehnte experimentelle Untersuchungen an Kaninchen, eine Beteiligung der Bindegewebszellen bei der Histogenese des Tuberkels nachwies und dessen

Arbeiten für die jetzige allgemein gültige Auffassung grundlegend wurden. Baumgarten impfte, gestützt auf die Entdeckung des Tuberkelbacillus, Kaninchen mit tuberkulösem Material, und untersuchte vom 5. Tage ab in den verschiedensten Organen (Iris, Hornhaut, Lymphdrüsen, Lunge, Leber, Milz, Knochenmark, Netz und Darm) die durch den Tuberkelbacillus verursachten histologischen Veränderungen. Besonders achtete er dabei auf die von Flemming beschriebenen Kernteilungsfiguren, die er in größerer Menge nachweisen konnte, so daß er zu der Überzeugung kam, daß es ausschließlich die fixen Gewebslemente seien, die durch das Tuberkelgift angeregt, Epitheloidzellen bildeten. Diese Beteiligung von fixen Gewebszellen wurde in späteren Arbeiten immer wieder bestätigt und zwar immer auf Grund vermehrter Kernteilungsfiguren in den entzündeten Gebieten. Joest und Emshoff (Virchows Archiv 210) fanden ebenso wie Baumgarten bei ihren ausgedehnten Versuchen bereits vor dem Auftreten kleinsten Epitheloidzellentuberkel Mitosen in den Reticulumzellen von Lymphdrüsen. Diese Mitosen wurden in den nächsten Tagen zahlreicher, aber nur in der Gegend der neuentstandenen Epitheloidzellen, während die übrigen Zellen des Lymphdrüsengewebes keinerlei Mitosen aufwiesen. Ein weiterer Grund für die Herkunft der Epitheloidzellen von den Reticulumzellen der Lymphdrüse ist nach Joest und Emshoff die Tatsache, daß die jüngeren Epitheloidzellen fast stets mit den Reticulumzellzügen in Verbindung stehen und sich nicht von ihnen abgrenzen lassen. Nach ihrer Ansicht entstehen die Epitheloidzellen einzig und allein aus Reticulumzellen. Herxheimer und Roth untersuchten nach den von Benda angegebenen Methoden zwölf Fälle von Tuberkulose, in der Hauptsache frisches chirurgisches Material. Durch die Bendaschen Methoden lassen sich Zentralkörperchen mit ihren Sphären und Kernteilungsfiguren besonders gut zur Darstellung bringen und sie eignen sich deshalb ausgezeichnet zum Nachweis von Proliferationserscheinungen an den Gewebszellen. Auf Grund ihrer Beobachtungen kommen Herxheimer und Roth ebenfalls zu dem Schluß, daß die Epitheloidzellen von fixen Gewebszellen abstammen. Spezielle Untersuchungen wurden von Kockel an der Leber angestellt (Virchows Archiv 143), der Meerschweinchen mit vollvirulenten Kulturen von den Mesenterialvenen aus infizierte. Die Veränderungen in der Leber wurden von den jüngsten Stadien ab untersucht. Auch Kockel fand sowohl an den Endothel- wie an den Bindegewebszellen Proliferationserscheinungen in Form von Mitosen und Übergangsformen zu Epitheloidzellen. Oppenheimer (Virchows Archiv 194) injizierte nach der von Cohn angegebenen Methode Kaninchen mit 5 ccm einer 20 proz. Kollargollösung, wodurch die Kupferschen Sternzellen intravitam sich elektiv färben. Dann infizierte er diese so vorbehandelten

Tiere mit abgeschwächten, abgetöteten und vollvirulenten Tuberkelbacillen. Aus der Tatsache, daß sämtliche Epitheloid- und Riesenzellen silberhaltig waren, schließt er, daß diese Zellelemente des Tuberkels lediglich aus den Kupfferschen Sternzellen entstehen.

Viel weniger Beachtung in der Literatur fanden die kleinen, lymphocytenähnliche Rundzellen, die so häufig im Form eines wallartigen Randes die Peripherie des Tuberkels einnehmen. Ihre Form, der dunkelgefärbte, chromatinreiche Kern läßt sie den Lymphocyten des Blutes so ähnlich erscheinen, daß sie allgemein für ausgewanderte, farblose Blutkörperchen gehalten wurden. Ein weiterer Grund für diese Annahme ist nach Baumgarten das Fehlen jeglicher Kernteilungsfiguren zu der Zeit, wo diese lymphocytenähnlichen Elemente in größerer Anzahl in der Peripherie auftreten.

Wir kommen nun zum dritten, in seiner Histogenese am meisten umstrittenen Bestandteil des Tuberkels, den Riesenzellen. Es stehen sich in der Hauptsache zwei Theorien gegenüber. Die Konfluenz- und die Proliferationstheorie. Die Konfluenztheorie erklärt die Entstehung der Riesenzellen durch Verschmelzung von endothelausgekleideten Hohlräumen, wie Capillaren, Lymphräume usw., wodurch auch die Form der Langhansschen Riesenzellen mit ihren meist peripherisch gelegenen Kernen erklärt würde (J. Arnold, Metchnikoff, R. Kokkel, Ziegler, Allgemeine Pathologie, Joest und Emshoff). Baumgarten lehnt die Konfluenztheorie ab und hält eine Entstehung durch Kernproliferation ohne nachfolgende Protoplasmateilung für wahrscheinlicher, meint aber, weitere Untersuchungen zur Aufklärung dieser Frage seien am Platze. Anhänger der Proliferationstheorie sind ferner Lubimow, Virchows Archiv 75, Weigert, Deutsche med. Wochenschrift 1885, Oppenheimer, Virchows Archiv 194, Herxheimer und Roth, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 61, u. a. Einwandfreie Beweise beizubringen ist keiner Partei gelungen. Während Anhänger der Konfluenztheorie, z. B. Kockel, ihre Ansicht auf Wucherungsvorgänge an den Endothelien stützen, verweist Weigert alle diese Bilder in das Gebiet der sog. Pseudoriesenzellen, die mit den eigentlichen Riesenzellen nichts zu tun haben. Noch viel unsicherer sind die Befunde, die für Kernproliferation ohne nachfolgende Protoplasmateilung sprechen. Bei den häufig mit über 100 Kernen versehenen Riesenzellen müßten, falls eine Entstehung durch Kernproliferation in Frage käme, doch zu jeder Zeit Mitosen oder Kernabschnürungen zu sehen sein, zumal das Wachstum ein relativ schnelles ist. (Es wurden bereits einige Tage nach der Infektion Riesenzellen beobachtet.) Nun stimmen aber sämtliche Autoren darin überein, daß sie niemals eine mitotische Teilung innerhalb der Riesenzellen beobachten konnten. Nicht viel besser ging es ihnen bei der Suche nach indirekten Kerntei-

lungen oder nach Kernabschnürungen. Sehr bezeichnend ist z. B., daß Joest und Emshoff bei 40 000 Schnitten keine einzige Mitose oder Amitose innerhalb der Riesenzellen beobachten konnten. Der Vollständigkeit halber lasse ich ihre Ausführungen hierüber folgen. Es heißt da wörtlich: „Erstens konnten wir in den vielen untersuchten Riesenzellen, mochten sie groß oder klein sein, mochten sie nur wenige oder viele Kerne enthalten, niemals mitotische Kernteilungsfiguren, auch keine Amitosen und Kernabschnürungen oder Knospungen beobachten; zweitens konnten wir besonders beim Rinde, bei dem die Riesenzellenbildung so schön ausgeprägt ist, nur spärliche Mitosen der Epitheloidzellen überhaupt und niemals Kernteilungsbilder in letzteren beobachten; drittens konnten wir nachweisen, daß das Cytoplasma der Riesenzellen fast stets mit demjenigen benachbarter Epitheloidzellen 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 Epitheloidzellen hervorgehen, kaum in Einklang bringen. Sie würden aber mit der Anschauung, daß sich die Riesenzellen durch Verschmelzung, durch Konglutination von Epitheloidzellen bilden, harmonieren. Die letztgenannte Anschauung würde auch das häufige, eigentümliche Auftreten von Lymphocyten innerhalb des Zelleibes der Riesenzellen leicht erklären.“ Herxheimer und Roth treten für eine Entstehung durch Kernproliferation ein. Zwar fanden auch sie niemals eine Mitose, wie sie besonders betonen, und anscheinend auch keine deutliche Amitose, wenigstens wird an keiner Stelle über eine solche etwas erwähnt, nur die Lagerung und die Bohnenform mancher Kerne spricht nach ihrer Ansicht für eine amitotische Kernvermehrung.

Es ist nun auffallend, wie bei sämtlichen Arbeiten, die sich mit der Histogenese des Tuberkels beschäftigen, das Interesse der Autoren nur auf die Veränderungen der Zellen und in der Hauptsache der Kerne selbst gerichtet ist. Nur Proliferationserscheinungen an ihnen, nur das Vorhandensein von Mitosen oder Amitosen ist für sie die objektiv beobachtete Tatsache, welche ihren Rückschlüssen als Grundlage dient. Das ist der allgemeine Gesichtspunkt, der immer vorherrscht. Es ist dies der Virchowsche Standpunkt: *Omnis cellula e cellula*. Daraus erklärt sich auch die geringe Beachtung, die von allen Seiten dem Verhalten der Grundsubstanz geschenkt wird. Das sog. Tuberkelethreticulum wurde entweder für Reste des fibrillären Bindegewebes oder für geronnenes, aus dem Blute stammendes Fibrin gehalten oder für eine Kombination von beiden Substanzen. Man begnügte sich mit der Angabe, daß die Grundsubstanz quillt, ihre fibrilläre Struktur verliert und schließlich verschwindet. Beide Prozesse, die Kern- und Zellvermehrung einer-

seits und der Schwund und die Veränderungen der Grundsubstanz andererseits wurden für zwei Vorgänge gehalten, die zwar nebeneinander einhergingen und durch dieselbe Ursache bedingt seien, aber doch in keiner Weise untereinander in Zusammenhang ständen. Die Frage, ob die Zellvermehrung direkt den Schwund der leimgebenden und elastischen Grundsubstanz bedingt, wurde niemals erwogen, trotzdem doch zahlreiche Befunde, wie der Übergang der Riesenzellen mittels ihrer Fortsätze in die Grundsubstanz, der Zusammenhang mancher Epitheloidzellen mit den leimgebenden Fasern und das Auftreten kleinster Kernanfänge an der Peripherie mancher Tuberkel Anlaß dazu gegeben hätte. So sagt Baumgarten: „Vielfach lehnen sich die Reticulumfaserchen derart dicht den Epitheloidzellen an, daß dadurch der Eindruck eines anastomosierenden Zellnetzes hervorgerufen wird“; was er aber entschieden für eine Täuschung hält. Den Schwund der Grundsubstanz hält Baumgarten für eine Verdrängungsscheinung, bedingt durch die Vergrößerung der präformierten und durch die Bildung zahlreicher neuer Zellen, während er das Auftreten länglicher Kernformen an der Peripherie auf eine Kompression von innen her zurückführte. Wechsberg, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 29, dagegen betont, daß er von einer Verdickung des Bindegewebes an der Peripherie des Knöthens infolge Kompression durch den sich bildenden Tuberkel nichts nachweisen konnte. Quellung und Auffaserung der Grundsubstanz hält er für eine fibrinoide Umwandlung, wobei er es aber auch für möglich hält, daß an die Stelle von vollkommen verschwundenem Bindegewebe, aus dem Exsudat ausgeschiedenes Fibrin getreten ist, das sich nur mit den Bindegewebfasern in eine Art Kontinuität gesetzt hat. Besonders macht er darauf aufmerksam, daß an den Stellen, an welchen die destruktiven Prozesse am intensivsten waren, weit mehr epitheloide Zellen sich fanden als an anderen Stellen.

Aus alledem geht hervor, daß nach Ansicht aller Forscher der Grundsubstanz bei der Histogenese des Tuberkels eine in ihren Einzelheiten vielfach unklare, aber durchaus nebenschlächtliche Rolle zukommt. Diese einmütige Vernachlässigung ist nur verständlich unter der Voraussetzung, daß die Intercellularsubstanzen Ausscheidungsprodukt der Zellen seien, daß sie als solches dort sein müßten, wie es die Cellularpathologie Virchows lehrt, und daß sie deshalb vom Aufbau der zelligen Bestandteile des Tuberkels grundsätzlich als ausgeschlossen betrachtet werden müßten. Fragt man nach der Begründung dieser Lehre, so findet sich, daß Virchow den Gedanken, daß die Grundsubstanzen von den Zellen ausgeschieden würden, zunächst in gleicher Linie neben der anderen Möglichkeit erwogen hat, daß sie auch durch Umwandlung der Zelle selbst entstanden sein könnten. Da die histologische Technik in der Mitte des 19. Jahrhunderts noch in den ersten Anfängen steckte,

so war eine streng wissenschaftliche Entscheidung dieser Alternative damals nicht möglich, und es waren vornehmlich die histologischen Bilder ungefärbter frischer Schnitte vom hyalinen Knorpel, welche den genialen Beobachter bewogen, sich für die Annahme einer Sekretion und gegen die Deutung einer Zellumwandlung zu entscheiden. Schon 1891 in der Festschrift zu Virchows 70. Geburtstage ist Flemming diesem Dogma entgegengetreten und hat mit Hilfe einer vollendeteren Technik nachgewiesen, daß die fibrilläre Grundsubstanz einer Veränderung des Zellprotoplasmas selbst ihre Entstehung verdankt. Damit fällt natürlich auch die Schlußfolgerung, daß die Fibrillen tot sein müßten und keinerlei aktive Rolle im Leben der fertigen Gewebe spielen könnten. Später traten auch noch andere Autoren dafür ein, daß die Intercellularsubstanzen als Differenzierungsprodukte des Zellprotoplasmas aufzufassen seien und daß ihnen ein eigener Stoffwechsel, ein eigenes Leben zuerkannt werden müßte. So sagt M. Heidenhain (Plasma und Zelle): „Die Metaplasmen (unter Metaplasmen versteht Heidenhain die durch Umwandlung von Zellprotoplasma entstandenen Intercellularsubstanzen) sind im Verhältnis zu den eingeschlossenen Zellen eine lebende Substanz besonderer Art, welche in eine andere Bahn der Entwicklung übergegangen ist . . .“ und wenn Heidenhain dann fortfährt: „. . . ohne daß eine Möglichkeit der Rückverwandlung in Protoplasma besteht“, so scheinen ihm entweder die Grawitzschen Bilder nicht bekannt zu sein, oder aber er kann aus theoretischen Gründen eine Umwandlung von Zellen zu Protoplasma nicht anerkennen.

Schon seit dieser ersten Publikation von Flemming hat Grawitz sich eingehend mit dem Problem beschäftigt: Was geschieht bei Entzündung und anderen pathologischen Vorgängen mit den leimgebenden und elastischen Intercellularsubstanzen? Ihm gelang es, das Auftreten größerer Zellanhäufungen und den gleichzeitigen Schwund der Grundsubstanz in einen kausalen Zusammenhang zu bringen. Er wies, und zwar zuerst auf rein histologischem Wege (Atlas der pathologischen Gewebelehre, Rich. Schoetz 1893) nach, daß bei Entzündungsprozessen jene lymphocytenähnlichen Gebilde, keineswegs wie Cohnheim und nach ihm die Mehrzahl der Histologen annahm, ausgewanderte farblose Blutkörperchen seien, sondern histiogene Zellen, deren Anfangsstadien und deren Werdegang man bei jedem Entzündungsprozeß, am Rande der Reaktionszone verfolgen kann. Grawitz machte sich als erster davon frei, nur die Veränderungen an den fertigen Zellen zu beobachten und wies auf die kleinen strichförmigen Kernanfänge in der Peripherie von Entzündungsherden hin, die sich nach und nach vergrößern, um schließlich durch Umschmelzung der Grundsubstanz zu Protoplasma, zu fertigen Zellen zu werden. Von diesem Atlas, der von Photogrammen,

teilweise bei 1500facher Vergrößerung aufgenommen, die kleinsten Kernanfänge, die protoplasmatische und Chromatinvermehrung längs der dickeren und dünneren Fibrillenbündel, alle Stadien der zelligen Umbildung zur Anschauung bringt, habe ich an keiner Stelle der Tuberkelliteratur auch nur einen Hinweis getroffen.

Im Jahre 1913 erhärtete Grawitz seine Befunde durch die von ihm ausgeführten Plasmakulturen. Nach der Methode von Harrison, Carrel u. a. wurde das derbe, kernarme Herzklappengewebe von Katzen in Plasma der Bebrütung ausgesetzt. Der Erfolg war der, daß die Klappen histologische Veränderungen erlitten, wie man sie in der pathologischen Histologie bei den verschiedensten Vorgängen antrifft.

Auf diese von Grawitz bei den Plasmakulturen gefundenen Veränderungen des Herzklappengewebes und der Cornea möchte ich etwas näher eingehen, weil sie den sicheren Beweis liefern, daß die von ihm betonte Wandlungsfähigkeit der Grundsubstanz zu Recht besteht.

Beim Durchlesen der diesbezüglichen Arbeiten von Grawitz wird jeder erstaunt sein, wie außerordentlich mannigfach die Reaktionsfähigkeit des fibroelastischen Herzklappengewebes ist, trotzdem doch die äußeren Bedingungen, unter denen die Bebrütung stattfand, immer dieselben waren. Auch die Dauer hatte keinerlei Einfluß auf die Art des Abbauprozesses der Intercellularsubstanzen. Die Veränderungen derselben lassen sich wohl am besten in zwei Rubriken, in den progressiven und regressiven Prozeß, die vielfach nebeneinander hergehen, einteilen.

Unter den progressiven Prozessen würde die Umwandlung elastischer und leimgebender Grundsubstanz zu Kernen und Zellen zu verstehen sein. Die einzelnen Vorgänge dieses Abbauprozesses lassen sich an den von Grawitz veröffentlichten Bildern in allen ihren Stadien vom Auftreten der ersten Kernanfänge, der Differenzierung zu Kernen mit Kernkörperchen und Kernmembran und schließlich bis zur Ausschmelzung der Zellsubstanz verfolgen. Auch läßt sich an den mit Orcein und Safranin gefärbten Präparaten aufs deutlichste nachweisen, welche Art Intercellularsubstanz, ob elastische oder leimgebende bei der Kern- und Zellenbildung beteiligt ist.

So veranschaulichen die Bilder 220c, 242, 228 der Abhandlung „Erklärung der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe im Museum des Greifswalder pathologischen Institutes“, wie im Verlaufe der elastischen Fasern Kernanschwellungen auftauchen, die größer werden und zum Teil, wie in Abb. 228, durch Abschnürung runde Kerne liefern, die dann manchmal reihenförmig hintereinanderliegen und den Eindruck von hintereinander aufmarschierten Leukocyten machen, während in Wirklichkeit, wie die Lupenvergrößerung zeigt, es sich um eine Fragmentierung von langen im Verlaufe des

elastischen Systems liegenden Kernbändern handelt. In derselben Abb. 228 sieht man, wie das elastische Gewebe lange Bänder von Zellsubstanz liefert hat. Besonders gut tritt der Schwund des Elastins und sein Ersatz durch Chromatin und Protoplasma in den ersten drei Abbildungen der Monographie „Abbau und Entzündung des Herzklappengewebes“ zutage. In diesen Präparaten ist die ganze leimgebende Intercellularsubstanz verschwunden. An deren Stelle findet sich eine homogene, im durchfallenden Lichte hellerscheinende Masse. Die Zellen des Gewebes bestehen aus großen, anastomosierenden sternförmigen Zellen, die vielfach von dichtanliegenden Resten Elastins umgeben sind. An anderen Stellen sind die elastischen Fasern noch gut erhalten. In Abb. 1 und Abb. 2 kann man die Kerndifferenzierung auf Kosten der elastischen Fasern und an den fortgeschrittenen Stadien die protoplasmatische Umwandlung der elastischen Fasern verfolgen, während die leimgebende Grundsubstanz sich entweder ruhend verhält oder wie in Abb. 1—3 der Monographie einen regressiven Prozeß durchmacht.

Abb. 256 und deutlicher noch Abb. 163 der Abhandlung „Erklärung der ... usw.“ zeigen ebenfalls eine Kernbildung im Verlaufe elastischer Grundsubstanz. Im Gegensatz zu vorhin wird die Zellsubstanz hier von der leimgebenden Grundsubstanz liefert, die in mehr oder weniger großen Bezirken den Kernen anliegend oder sie einschließend eine körnige Beschaffenheit angenommen hat. Zu einer Abgrenzung von Zellkörpern, wie Grawitz diese bei seinen Abb. 7, 8, 9 seiner Monographie als kleinzellige Auflösung des Gewebes beschreibt, ist es noch nicht gekommen. Die körnig gewordene Grundsubstanz hängt noch überall mit der ruhenden fibrillären Intercellularsubstanz zusammen, so daß noch an keiner Stelle eine Bildung sog. Ausschmelzungslücken stattgefunden hat, wie sie durch Schrumpfung des Zelleibes bei der Alkoholhärtung eintreten. Hier verläuft der Abbau insofern anders, als die Chromatinanreicherung zwar auch im Verlaufe und auf Kosten des Elastins, die Bildung von Protoplasma aber auf Kosten der leimgebenden Grundsubstanz geschieht.

Die Bebrütung von Hornhautgewebe zeigte, daß auch ohne Vorhandensein elastischer Grundsubstanz eine Kern- und Zellenbildung möglich ist. So konnte Grawitz sich an kleinen Hornhautstückchen, die er vor der Bebrütung in hängenden Tropfen untersuchte, überzeugen, daß das Gewebe frei von irgendwelchen runden Zellen war. Nach einer Bebrütung von 24 Stunden konnte er unter dem Mikroskop verfolgen, wie glänzende Kügelchen und fadenförmige Fortsätze, die untereinander Anastomosen bildeten, auftraten (Grawitz, Deutsche med. Wochenschrift 1913, Heft 28, Schlaefke, Med. Verein Greifswald, 4. Juli 1913), ein sicherer Beweis, daß die angeblichen Leukocyten histiogene aus den Hornhautlamellen entstandene Zellen sind. Einen weiteren Beweis

hierfür liefern die Abb. 1 der Abhandlung „Lösung der Keratitisfrage“ (Nova Acta 54, Heft 4) und Abb. 1 „Reformvorschläge zur wissenschaftlichen Chirurgie“ (Archiv f. klin. Chir.), welche zeigen, daß keine präformierten Spalten, in die die Leukocyten einwandern, in dem Hornhautgewebe vorhanden sind, wie Cohnheim dies annahm, sondern daß die rings um die Zellen liegenden Lücken erst durch eine Schrumpfung des aus der Grundsubstanz hervorgegangenen Zelleibes entstanden sind. Die Abb. 1 der Abhandlung „Die Lösung der Keratitisfrage“ zeigt Kerne in den verschiedensten Differenzierungsstadien im Verlaufe der Hornhautlamellen. Daneben läßt sich ein Körnigwerden der Hornhautlamellen in kleineren und größeren Partien rings um die Kerne beobachten, ohne daß es zur Abgrenzung eines Zelleibes gekommen ist. Dort aber, wo eine fertige Zelle mit scharf abgegrenztem Protoplasmaleib sich gebildet hat, sind auch Spalten zu sehen. Abb. 2 der Abhandlung „Reformvorschläge usw.“ zeigt ähnliche Bilder.

Die Ergebnisse der oben geschilderten Abbauvorgänge bei den Plasmakulturen waren nun keineswegs einheitlich. Im Gegenteil, die aus der Grundsubstanz entstandenen Kerne und Zellen weisen morphologisch ganz erhebliche Unterschiede auf. Auf diese geht Grawitz besonders eingehend in seiner Monographie ein. Er unterscheidet den bereits oben besprochenen Myxosarkomtyp mit seinen großen, sternförmigen, anastomosierenden Zellen. (Abb. 1—3.) Dann den großzelligen Typ (Abb. 4). Hier ist das ganze Präparat erfüllt von großen, polygonalen, mit Fetttröpfchen durchsetzten Zellen, zwischen ihnen Reste elastischer und leimgebender Grundsubstanz. Abb. 7, 8, 9 derselben Abhandlung vergegenwärtigen die kleinzelige Auflösung des Herzklappengewebes unter protoplasmatischer Umwandlung der Grundsubstanz und Ausschmelzung der Zellen aus dem Gewebsverbande: Bilder, wie man sie bei jeder Endokarditis, bei der Wundheilung, beim Erysipel usw. antrifft. Wer die Abb. 10, 11, 12 der Monographie, die von einer frischen Endokarditis stammen, mit den Abb. 7, 8, 9, die von den Plasmakulturen stammen, vergleicht, wird sicherlich überzeugt sein, daß es sich in beiden Fällen um dieselben histologischen Vorgänge handelt. Nur wurden alle bei der Endokarditis auftretenden Rundzellen bis dahin allgemein als farblose Blutkörperchen aufgefaßt. Die Abb. 7, 8, 9 zeigen aber, daß auch unter sicherem Ausschluß jeglicher Möglichkeit der Einwanderung von Leukocyten an den Herzklappen dieselben histologischen Bilder entstehen können, die bei der Endokarditis bis dahin mit Einwanderung farbloser Blutkörperchen erklärt wurden.

Unter die regressiven Prozesse fallen die von Grawitz beschriebene fibrinoide und myxomatöse Umwandlung. Ich verweise hier außerdem auf die Dissertation von Bussmann, Greifswald 1919, und auf die Abhandlung von Hannemann, Virchows Archiv 226, Beiheft.

Aus allen diesen Tatsachen geht hervor, daß die strenge Schranke, die Virchow zwischen Zelle und Intercellularsubstanz gezogen hat, fallen muß. Beides sind verschiedene Erscheinungsformen des lebenden Zellprotoplasmas. Ferner bewiesen die Plasmakulturen, daß man keineswegs berechtigt ist, im histologischen Bilde alle jene den farblosen Blutkörperchen gleichenden Zellformen des lebenden Protoplasma als solche aufzufassen. „Niemand wird in Zukunft“, sagt Unna bei der Besprechung der Grawitzschen Abhandlungen (Dermatol. Wochenschr. 1916, Heft 47), „mehr das Recht haben, den bloßen Nachweis von Anhäufungen kleiner Zellen in einem pathologischen Gewebe bereits für den Beweis einer Auswanderung von Leukocyten zu halten. Es geht eben auch ohne diese, und sogar im Brutofen im überlebenden Gewebe.“ Auch darin stimmt Unna mit Grawitz überein, daß kleinste Kernanfänge, die bis dahin in der Grundsubstanz ruhten, bei erhöhter Saftströmung wieder mobil werden, sich vergrößern und sichtbar werden können. In dem Punkte unterscheidet sich allerdings Unna von Grawitz, daß er die Möglichkeit einer Umwandlung von Kollagen oder Elastin zu Chromatin und Protoplasma ablehnt, da die Grundsubstanz und das Protoplasma in chemischer Hinsicht zu verschiedener Natur seien, als daß er eine Umwandlung dieser Substanzen für möglich halten könne. Unna glaubt, daß es Reste von Kernsubstanz und Spongioplasma sind, die unbemerkt in der Masse der Intercellularsubstanzen sich befinden, und bei erhöhter Saftströmung wieder aufwachen und zu höheren Kernformen werden. Gegenüber diesen Bedenken verweise ich auf die Monographie von Grawitz. Dort ist die von Unna vorgeschlagene Hypothese bereits in folgender Form in Betracht gezogen. Es heißt dort S. 12: „Zwischen den normalen Zellkernen könnten beim Aufbau des fibroelastischen Gewebes minimale Kernreste zwischen oder in den elastischen Fibrillen übriggeblieben sein, in denen bei zweitägiger Bebrütung eine Anreicherung des Chromatins stattgefunden hätte. Für diese Möglichkeit spricht der Befund bei Orceinpräparaten, daß auch an solchen Stellen, die noch ein dichtes Gewirr elastischer Fasern enthalten, in denen also der Transport von Chromatin in einem Protoplasmafortsatz nicht gut stattgefunden haben kann, bereits solche kleinen, chromatinarmen Kerne vorkommen. Da ich aber auf keinen Fall die Möglichkeit geben will, diese, an das Erwachen schlummernder Kerne erinnernde Deutung wiederum zum Mittelpunkt der Diskussion zu machen, worüber die Hauptfragen vergessen werden könnten, erkläre ich lieber, daß mir diese Bilder der kleinsten Kerne nicht ganz verständlich sind.“ Zuerst handelt es sich um die Tatsache, daß aus den Fibrillen Kerne und Zellen hervorgehen, und später erst, wie diese Umwandlung theoretisch zu denken ist.

An Tatsachen ist bisher durch die Plasmakulturen die Kenntnis gewonnen, daß die Bestandteile der leimgebenden und elastischen Fasern nach verschiedenen Typen Kerne und Zellen bilden können, und daß sie ohne Chromatinzunahme in myxomatöse, albuminöse und fibrinoide Masse umgewandelt werden können.

Gelegentlich der Beschreibung eines Fettstückes, das Payer in einen Gehirndefekt eingepflanzt hatte, äußert Marchand sich auch über die kleinzellige Infiltration. Von der Nachprüfung der Plasmakulturen hat er abgesehen, ebenso von den Färbungen mit Orcein oder Fuchselin, die Grawitz in seinen „Erklärungen der ... usw.“ als unbedingt nötig zur Beurteilung des Anteiles, der den elastischen Fasern beim Aufbau zukommt, hervorgehoben hatte. Aber auch die Untersuchung mit stärksten Vergrößerungen genügt, um Vorgänge zu erschließen, die sich ganz und gar nicht in den Rahmen von Zellproliferation und Leukozyteneinwanderung einfügen ließen. Marchand beschreibt wörtlich auf S. 12 und den nachfolgenden Seiten:

„Die dickeren Bündel sind deutlich fibrillärstreifig und mit spärlichen länglichen Kernen versehen. Nur ein Teil dieser Kerne hat eine deutlich längliche Form. Die meisten sind nur als dunkelgefärbte Stäbchen erkennbar und oft so schmal, daß sie auch bei stärkster Vergrößerung nur als feine, dunkelgefärbte, dunkle, spitzzulaufende Streifen in der Richtung der Faserzüge sichtbar sind, so daß man im Zweifel sein kann, ob sie tatsächliche Kerne darstellen. Die größeren, deutlich erkennbaren länglichen Kerne, deren Länge oft kaum $3\text{ }\mu$ bei einer Breite von $1\text{ }\mu$ erreicht, liegen meist in einer Reihe hintereinander, jedoch ohne abgegrenzte Zellkörper, anscheinend in einem feinen Spaltraum in der ziemlich homogenen, schwach fibrillären Substanz, die sich an Hämatoxylin-Eosin-Präparaten blaß rötlich, an Gieson-Präparaten intensiv rot färbt. Verfolgt man das Bälkchen weiter, so nehmen die Kerne sehr bald an Zahl und Größe zu, während die fibrilläre Substanz immer mehr zurücktritt, sehr bald scheint der ganze Bindegewebsbalken nur noch aus Zellkernen von annähernd gleicher Größe zu bestehen, zwischen denen nur noch eine Andeutung einer fibrillären Streifung übrigbleibt, die sich oft nur auf einen Rand des Bälkchens beschränkt. Endlich sind viele Bälkchen von einem so dichten Mantel kleiner einkerniger Zellen eingenommen und umgeben, daß ihre ursprüngliche Struktur dadurch vollständig verdeckt wird und nur undeutlich ein ebenfalls kernreicher längsstreifiger Rest des Bälkchens darin erkennbar bleibt, der durch Fuchsin schwach rötlich gefärbt wird. Daran schließt sich eine weitere Veränderung, indem die dichtgedrängten Kerne sich am Rande oder an einem aufgefaserter Ende des Bälkchens lockern, voneinander lösen und als isolierte, mit scharf begrenztem

Zellkörper versehene Zellen von etwas verschiedener Gestalt hervortreten. Die Form dieser immer noch sehr kleinen Zellen ist meist länglich oder etwas eckig, zuweilen eingekerbt; im allgemeinen haben die Zellen das Aussehen kleiner Rundzellen mit Übergängen zu länglichen Formen und kleinen Spindelzellen. Die Kerne sind meist dunkel gefärbt, ziemlich homogen, nur stellenweise mit dunkleren Chromatinkörnern, doch ohne erkennbare Nucleolen, durchaus ähnlich den Lymphocyten. Tatsächlich schwindet die fibrilläre Substanz unter der zunehmenden Vermehrung der Kerne, so daß man von einer Auflösung der Bälkchen in Zellen sprechen kann.

An solchen Stellen des Bindegewebsbälkchens mit reichlicher Zellanhäufung hat man oft den Eindruck, als entstanden die Zellkörper tatsächlich durch eine Umwandlung der Zwischensubstanz, da sie oft ohne Grenze in die etwas glänzende, homogene, durch Fuchsin rot gefärbte Substanz übergehen oder geradezu durch Herauslösung aus derselben sich zu bilden scheinen. Selbst an feinen Bälkchen ist es oft schwer oder gar nicht zu entscheiden, ob die Kerne mitten in der kollagenen Substanz oder neben derselben liegen; an den Rändern der Bälkchen wölbt sich oft ein etwas heller, leicht gelblich gefärbter Zellkörper mit dem Kern hervor, der nicht scharf von der roten Substanz abgegrenzt ist, während an anderen Stellen die Grenzen vollkommen scharf sind. Mit der Ablösung der Zellen von den Bälkchen lösen sich feine rot gefärbte Fäserchen (oder feine Lamellen) ab, die noch in Verbindung mit den Zellkörpern stehen, nicht selten so, daß die spindelförmige Zelle in eine einfache Fibrille eingelagert erscheint, die sich an ihren spitzen Enden ansetzt. Solche Bilder könnten zu der Vorstellung führen, daß die Zelle (sogar mit dem Kern) in der Substanz der Fibrille entstanden sei.“

Marchand beschreibt hier kleinste, nackte Kerne, die nur bei stärkster Vergrößerung sichtbar sind, sich allmählich vergrößern unter Schwund der fibrillären Substanz und alle Übergangsformen bis zu kleinen Rundzellen zeigen. Objektiv dieselbe Beobachtung, die Grawitz schon vor mehr als 30 Jahren in seinem Atlas der pathologischen Gewebelehre festlegte, und die er als einen neuen Entstehungsmodus von Kernen und Zellen bezeichnete. Wenn nun aber Marchand trotz der angeführten Beobachtungen zu dem Schluß kommt, daß „eine Bildung von Kernen und Zellen aus der Zwischensubstanz, sowohl aus theoretischen Gründen als auf Grund der Beobachtung abzulehnen ist“, so fragt es sich, zu welcher Deutung kommt Marchand? Wie er auf S. 17 sagt, gibt es für ihn nur zwei Möglichkeiten: „Entweder eine enorme Vermehrung der spärlichen im Gewebe erhaltenen Reste von Bindegewebzellen, ihre Umwandlung in freie lymphocytenähnliche Rundzellen und große vakuoläre Zellen oder Einwanderung kleiner

einkerniger Leukocyten in die abgestorbenen Bindegewebsbündel und weitere Umwandlung in kleine spindelförmige Zellen, vakuoläre, vielleicht sogar in faserbildende Bindegewebszellen.“

Welcher Modus in Betracht kommt, im einzelnen zu entscheiden, ist Marchand nicht möglich. Aus der Tatsache, daß ringsum in einzelnen blutgefüllten Gefäßen Rundzellen angehäuft waren, die er als frisch ausgewanderte Lymphocyten anspricht, schließt er auf eine teilweise Einwanderung von farblosen Blutkörperchen in die abgestorbenen Bindegewebsbündel. Diese Deutung scheint ihn aber nicht zu befriedigen, denn wie es S. 25 heißt: „... muß er nach immer wiederholter Prüfung zugeben, daß der größere Teil der beschriebenen Formen sich zwangloser durch die Annahme einer Proliferation von Bindegewebszellen und Umwandlung derselben in protoplasmareichere und vakuoläre Zellen erklären läßt.“

Dabei scheint er auch an einen achromatischen Zustand dieser Bindegewebszellen gedacht zu haben, d. h. an das Vorhandensein von Zellen, die bis zur Unsichtbarkeit verschwinden können, aber unter günstigen Verhältnissen wieder chromatinreicher und vermehrungsfähig werden können: „Eine Frage,“ wie es S. 18 heißt, „die selbstverständlich von großer Bedeutung für die Pathologie ist.“ Wenn er dann gleich weiter fortfährt: „Es braucht nicht hervorgehoben zu werden, daß es sich dabei nicht um eine Entstehung von Kernen aus der Grundsubstanz handeln kann“, so steht er schließlich auf demselben Standpunkte wie Unna, der, wie ich oben erwähnte, eine Umwandlung der Intercellularsubstanzen ablehnt, wohl aber eine Anreicherung von kleinsten Chromatin- und Spongioplasmaresten zu fertigen Zellen für möglich hält. Ich wiederhole aber nochmals, Grawitz kam es in erster Linie immer darauf an, zu zeigen, daß aus den Fibrillen Kerne und Zellen hervorgehen. Die Frage, wie die Umwandlung theoretisch zu denken ist, kommt erst in zweiter Linie in Betracht.

Nachdem ich also nachgewiesen habe, daß Marchand bisher einen kleinen Teil derjenigen Gewebsveränderungen gefunden hat, die sich beim Plasmaverfahren ergeben haben, so genügt doch für die strittige Frage der Tuberkelpathogenese die Tatsache, daß auch er lymphoide Rundzellen und größere vakuoläre Zellen auf eine Weise hat entstehen sehen, die von den beiden, bisher in der Tuberkelliteratur berücksichtigten Möglichkeiten der Proliferation und Emigration völlig verschieden ist. Ebenso wie Grawitz findet auch Marchand den Zusammenhang zwischen Zellvermehrung und Schwund der fibrillären Grundsubstanz, der von allen oben angeführten Beobachtern nicht berücksichtigt ist.

Ich habe diesen von Grawitz erkannten dritten Modus der Zellvermehrung deshalb so eingehend besprochen und begründet, weil wir

naturgemäß auch bei unseren Untersuchungen über die Histogenese des Tuberkels speziell im Gegensatz zu früheren Autoren auf die Veränderungen innerhalb der Intercellularsubstanz geachtet haben und demgemäß auch in verschiedenen Punkten zu anderen Ergebnissen kamen als unsere Vorgänger. Bevorzugt haben wir tuberkulöse Veränderungen an Organen mit reichlicher fibrillärer Grundsubstanz, wie

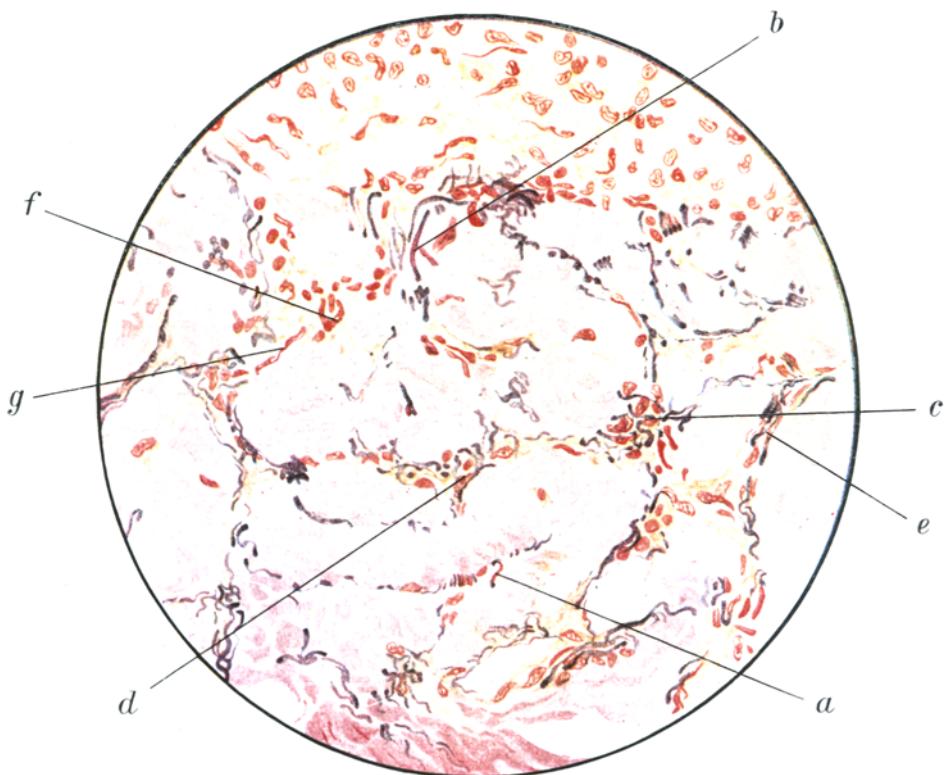


Abb. 1.

Hals- und Rachenorgane, Haut, von denen ich hier einige besonders geeignete besprechen werde.

Abb. 1 stammt von einem Lupusfalle und ist mit Safranin und Fuchselin gefärbt.

Bis auf den kleinen oberen Abschnitt ist das ganze Präparat von mehr oder weniger gut erhaltenen elastischen Fasern durchsetzt. Diese machen den Eindruck, als ob sie einer Auflösung entgegengingen. Vielfach ist die Kontinuität der Fasern unterbrochen durch eine Partie, welche Kernfärbung angenommen hat und sich mit Safranin rot färbt.

Bei *a* haben diese Kernanfänge die Dicke der betreffenden elastischen Fasern. Bei *b* läßt sich ein noch früheres Stadium verfolgen. Hier hat die Mitte der Fasern rötliche Kernfärbung angenommen, während die Ränder noch die blauschwarze Fuchselinfärbung zeigen. An anderen Stellen ist die Kerndifferenzierung weiter vorgeschritten, z. B. bei *c*. Bei *d* kann man beobachten, wie größere nackte Kerne von feinsten, dicht angelagerten Resten Elastins umgeben sind. Eine den Krebscheren ähnliches Gebilde ist bei *e* zu sehen. An der Abzweigungsstelle zweier elastischer Fasern ist eine von der Abgangsstelle an bis kurz vor ihrem Ende mit Safranin rot gefärbt. Der letzte Ausläufer nimmt dagegen Fuchselinfärbung an. Die andere elastische Faser zeigt an ihrem Ende einen bereits in der Differenzierung begriffenen Kern, der noch mit dieser in Zusammenhang steht. Bei *f* eine echte Krebschere. Bei *g* Abschnürungsvorgänge an längeren Kernbändern. Besonders auffallend an dem ganzen Präparate ist, daß dort, wo die elastischen Fasern die meisten Zeichen der Auflösung bieten, dicht aneinander gelagert Kernanfänge und Differenzierungsstadien zu Kernen zu sehen sind. Irgendwelcher Protoplasmaleib ist an keiner Stelle zu sehen. Die leimgebende Grundsubstanz verhält sich ruhend.

Epikrise. Das Bild zeigt die allerersten Kernanfänge im Verlaufe und unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern, während die leimgebende Grundsubstanz vorderhand keine Veränderungen zeigt. Je weiter die Kernbildung fortschreitet, je mehr schwindet das Elastin, so daß an den Stellen der stärksten Kernanhäufungen nur noch Reste davon zu sehen sind. Ganz unzweifelhaft ist hier der Zusammenhang zwischen Kernbildung und Schwund der elastischen Fasern. Daß es sich etwa um Einwanderung farbloser Blutkörperchen handeln könnte, daran wird niemand denken. Aber auch durch eine Proliferation, durch Kernabschnürung und indirekte Kernteilung lassen sich diese Bilder nicht erklären. Zwar sind einzelne Abschnürungsvorgänge zu sehen, doch handelt es sich bei diesen sicherlich um Proliferationserscheinungen der neu im Verlaufe der elastischen Fasern entstandenen Kernformen. Von einer protoplasmatischen Umwandlung ist an keiner Stelle etwas zu bemerken. Es ist lediglich zur Chromatinbildung gekommen. Man sieht deshalb im ganzen Präparate auch nur nackte, in der Differenzierung begriffene Kerne.

Abb. 2 stammt von einer Kehlkopftuberkulose.

Am Rande sehen wir gut erhaltenes, fibrilläres Bindegewebe, in dessen Verlauf spiraling gedrehte, schlanke, mehr oder weniger dunkelgefärbte Kerne von verschiedener Größe und Dicke zu sehen sind (*a*). Neben feineren, strichförmigen, ziemlich blaßgefärbten Chromatinstäbchen lassen sich bereits dickere, mehr dunkelgefärbte Kernanfänge erkennen. Die Grundsubstanz hat an dieser Stelle ihre fibrilläre Struk-

tur noch gut erhalten. Weiter zur Mitte hin werden die Kerne größer und differenzieren sich zu größeren, blasseren Kernen mit Kernkörperchen und Kernmembran, während die Zwischensubstanz deutliche Veränderungen aufweist. Von einer fibrillären Struktur ist keine Rede mehr. Es ist nur ein zusammenhängendes Netz von Resten der Grundsubstanz übriggeblieben, in dessen Maschen Kerne und Zellen liegen,

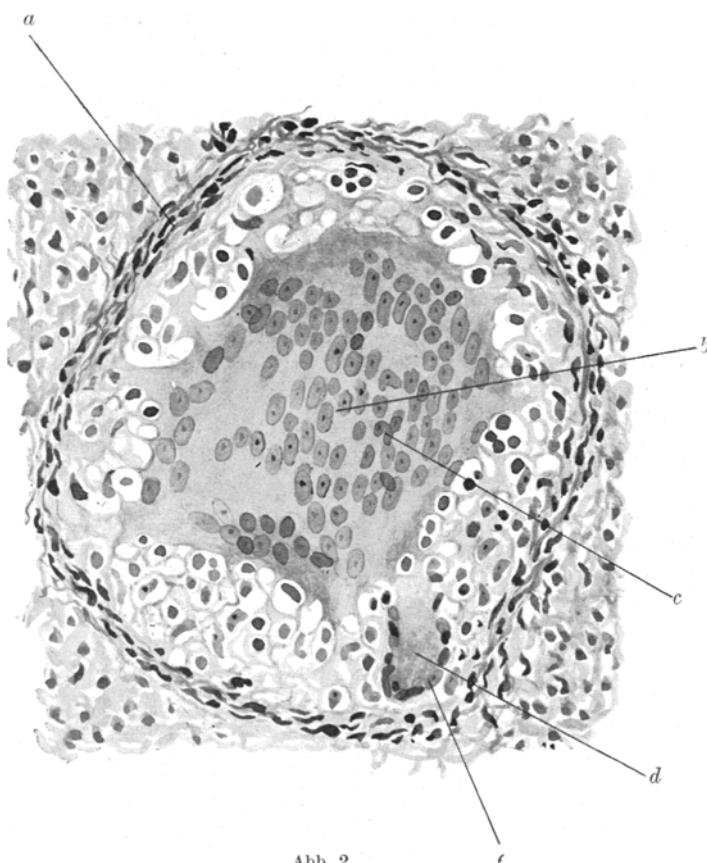


Abb. 2.

die zum Teil noch mit der Grundsubstanz in Verbindung stehen. In der Mitte bei *b* liegt eine große Riesenzelle, deren Protoplasmaleib als eine deutlich gekörnte, homogene Masse erscheint und eine riesige Zahl großer, blasser Kerne, die meist mit einem oder zwei Kernkörperchen versehen sind, einschließt. Bei *c* ein Kern, dessen Bohnenform vielleicht auf eine Kernteilung schließen ließe. Besonders deutlich treten die Fortsätze der Riesenzelle und ihre Übergänge in das Maschenwerk der Grundsubstanz hervor. Dieser Übergang lässt sich auch an

der Struktur der größeren Fortsätze verfolgen. An den Abgangsstellen, also an jenen Stellen, die mit dem Protoplasmaleib der Riesenzelle in nächster Verbindung stehen, sieht man noch deutlich dieselbe körnige Beschaffenheit, wie man sie am Protoplasmaleib der Riesenzelle auch finden kann. Da, wo die Fortsätze allmählich in der Grundsubstanz verschwinden, nehmen sie dieselbe strukturlose Form wie jene an. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der kleineren Riesenzelle (*d*) im rechten unteren Quadranten. Nur die Kerne unterscheiden sich, und zwar nicht nur durch die peripherische Lagerung, sondern auch durch ihre Form. Sie sind kompakter, chromatinreicher und haben eine mehr längliche Form. Nur einer von ihnen bei *e* ist oval, blasser gefärbt und enthält ein Kernkörperchen.

Epikrise. Das Bild zeigt also drei verschiedene Stadien der Entwicklung der Riesenzellenkerne, die weder eine Bestätigung der Konfluenz- noch der Proliferationstheorie ergeben.

1. Der Kranz länglicher, intensiv mit Hämatoxylin blau gefärbter Kerne, der beide Riesenzellen umgibt, läßt das Anfangsstadium erkennen. Es sind die Kernanfänge, die noch keine Differenzierung in Kernmembranen und Kernkörperchen erfahren haben und noch keine Zellsubstanz besitzen. Sie entsprechen vollkommen den in der Abhandlung von Grawitz „Über Abbau usw.“ auf Tafel 2, Abb. 5 dargestellten Formen, die sehr reichlich Abschnürungen enthalten, aber nicht im Sinne der Virchowschen Nucleation, auf welche dann die Cellulation folgt, da ja zu dieser der wesentliche Bestandteil des Zellleibes noch fehlt.

2. Die Kerne der kleinen Riesenzelle rechts unten bedeuten das Übergangsstadium, in welchem schon die Differenzierung der dunkelblauen, helleren, blaß gefärbten Kerne begonnen hat, und auch der Anfang von Nucleolen zu erkennen ist.

3. Die große Riesenzelle enthält die voll entwickelten Kerne mit Kernsubstanz, in denen anscheinend auch noch Abschnürungen vorkommen, die aber alle von einer gemeinsamen homogenen Substanz umgeben sind. Diese kann nun unmöglich durch Zusammenfließen vieler Zellkörper entstanden sein, da ja nirgends einzelne fertige Zellen vorhanden sind, sondern sie ist anscheinend, unabhängig von den Kernen, aus einer protoplasmatischen Umwandlung der Grundsubstanz hervorgegangen, wie sich auch daraus ergibt, daß ihre Fortsätze direkt in die außerhalb der Riesenzelle gelegene Grundsubstanz übergehen. Es sind also zwei getrennte Abbauvorgänge, die Kernanfänge und eine chromatinfreie protoplasmatische Auflösung der Fibrillen, welche zusammen das Bild der Riesenzelle geliefert haben.

Ich habe auf S. 3 aus der Arbeit von Baumgarten angeführt, daß Baumgarten und mit ihm die meisten anderen Autoren eine

Kernproliferation ohne nachfolgende Protoplasmateilung annimmt. Das setzt doch voraus, daß ursprünglich eine Zelle mit Kern vorhanden gewesen sei, aus welcher sich dann durch endogene Kernvermehrung die Riesenzelle herausgebildet hätte. Baumgarten selbst sagt, daß weitere Aufklärung am Platze sei. Offenbar hat ihn seine Deutung nicht befriedigt. Man müßte danach doch annehmen, daß die große

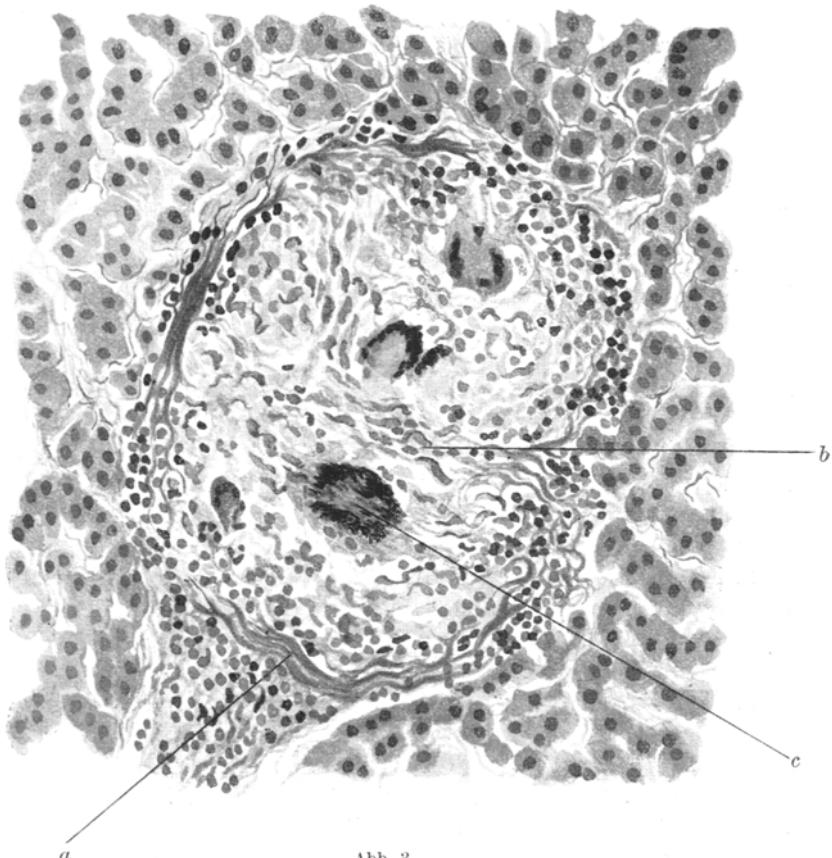


Abb. 3.

Riesenzelle in meiner Abb. 2 sich aus einer einfachen Zelle entwickelt hätte. Wie soll die dazu erforderliche Protoplasmavermehrung zustande kommen, wie die Raumverdrängung auf das Hundertfache des Volumens einer einzelnen Zelle und wie die Protoplasmafortsätze, die weit in die benachbarte Intercellularsubstanz vordringen und mit ihr in Zusammenhang stehen?

Abb. 3 stammt von einer akuten Miliartuberkulose der Leber.

Rings um den submiliaren Tuberkel, an dessen Peripherie, liegen einzelne dickere Fibrillenbündel (*a*), die sich nach v. Gieson leuchtend rot färben und eine deutlich fibrilläre Struktur aufweisen. An jenen Stellen, an denen die Bindegewebsfasern ihre Streifung und ihre Aufnahmefähigkeit für Fuchsin verlieren und sich mit Pikrinsäure gelb färben, treten kleine Rundzellen in größerer Zahl in Erscheinung. Auch hier wieder ist es auffallend, daß an jenen Stellen, an denen die Rundzellen in größerer Menge auftreten, die Grundsubstanz nur noch in Resten vorhanden ist. In der Mitte ziehen quer durch die Abbildung (*b*) Bindegewebsbündel, die nur eine undeutliche Streifung aufweisen, und in dem Verlaufe mehrere, bereits etwas größere, spiraling gedrehte Kernanfänge liegen. Im unteren und oberen Teile, d. h. an jenen Stellen der Abbildung, die den Riesenzellen benachbart sind, nimmt die Grundsubstanz eine strukturmlose Beschaffenheit an. Dazwischen und von ihr eingeschlossen liegen die verschiedensten Kern- und Zellformen. Der Zelleib der Riesenzellen besteht auch hier aus einer kompakten, gekörnten Masse, die mit zahlreichen mehr oder weniger breiten Fortsätzen mit der Grundsubstanz in Verbindung steht. Besonders unscharf grenzt sich die größere (*c*) der beiden unteren Teile gelegenen Riesenzellen von der Zwischensubstanz ab. Nach rechts und links gehen breite Fortsätze ab und gehen ohne erkennbare Abgrenzung in die Grundsubstanz über, so daß es sich schwer entscheiden ließe, welche von den hier gelegenen Kernen noch zur Riesenzelle gehören und welche nicht. Diese Riesenzelle enthält keinerlei abgrenzbare Kernformen. Auf den ersten Blick scheinen dichte Chromatinhaufen die Peripherie derselben auszufüllen. Bei näherem Zusehen erkennt man eine streifige Zeichnung. Man hat den Eindruck, als ob es sich um eine Zusammenballung strichförmiger Chromatinstreifen handele. Die übrigen Riesenzellen enthalten alle jene Kernformen, die man auch sonst in ihrer Nachbarschaft antrifft.

Epi krise. Es war schon früher mehrfach die Rede vom kleinzelligen Abbau, d. h. dem Abbau der Zwischensubstanz zu kleinen, runden, lymphocytenähnlichen Zellen. Dieser Vorgang, wie ihn P. Grawitz verschiedentlich bei Entzündungsvorgängen und anlässlich der Plasmakulturen, Hannemann bei der Sykosis und in der Umgebung von Carcinommetastasen in der Leber und Roscher in der Umgebung von Hautkrebsen beschrieben haben, zeigt, daß nicht jede Rundzellenanhäufung als eine Ansammlung von ausgewanderten Lymphocytēn angesprochen werden darf. Der Wall von kleinen Rundzellen, wie man ihn häufig an der Peripherie mancher Tuberkel trifft, wurde bis dahin durch Auswanderung farbloser Blutkörperchen erklärt. Dafür spricht, wie Baumgarten sagt, außer ihrer Form der Umstand, daß in dem Stadium der Tuberkelentwicklung, in dem diese Rundzellen in größerer

Menge auftreten, keine oder nur sehr wenige Mitosen zu sehen seien. Für uns fällt dieser Grund weg, da wir wissen, daß es außer den bisher bekannten Möglichkeiten noch einen dritten Entstehungsmodus dieser kleinen Rundzellen gibt. Wenn wir also wie hier in der Mitte des Tuber-
kels von rechts nach links ziehend Kernanfänge und ihre Übergänge bis zur Rundzelle unter Aufbrauch der Grundsubstanz entstehen sehen, so handelt es sich nach unseren Erfahrungen nicht um eine Einwanderung von Lymphocyten, sondern um kleinzelligen Abbau der Zwischen-
substanz.

Größere Schwierigkeit macht die Deutung der Chromatinhaufen in der bei e gelegenen Riesenzelle. Ich möchte annehmen, daß es sich um denselben abortiven Schmelzungsprozeß handelt, wie ihn Grawitz in seiner Abhandlung „Reformvorschläge usw.“ Abb. 2 beschreibt. Eine nach Leber getrocknete, mit Terpentin injizierte und auf 52° erhitzte Schweinehornhaut, die 4 Tage in der Bauchhöhle eines Kaninchens gelegen hatte, zeigte im Verlaufe der Hornhautlamellen intensiv gefärbte, dicht aneinander gelegene, hintereinander gelagerte Kernbröckelchen, ohne daß es zur Kerndifferenzierung oder gar zur Bildung fertiger Zellen kam. Die durch die vorhergehenden Prozeduren bereits schwer geschädigten Hornhautlamellen hatten ihre normale Reaktionsfähigkeit in erheblichem Maße eingebüßt, und diese merkwürdigen Bilder geliefert. Ein ähnlicher Prozeß liegt m. E. auch hier vor.

Ich glaube, daß es mir an Hand dieser drei Abbildungen gelungen sein wird, zu zeigen, daß auch bei der Bildung der Tuberkelemente eine Kern- und Zellvermehrung zustande kommt, die sich weder durch mitotische oder amitotische Teilung oder gar durch Einwanderung erklären läßt. Selbstverständlich soll damit keineswegs gesagt sein, daß dies der einzige Modus ist, der zur Bildung der Zellelemente des Tuberkels beiträgt. Sicherlich beteiligen sich auch die bereits vorhandenen Gewebszellen durch Mitosen und Amitosen. Aber ebenso sicher ist es, daß diese Proliferationserscheinungen, wie sie von Baumgarten u. a. beschrieben sind, obige Bilder nicht und noch viel weniger die Entstehung der Riesenzellen erklären können.

Auf die Histogenese der Riesenzellen möchte ich an dieser Stelle noch etwas näher eingehen. Es ist aus dem Vorhergehenden bereits bekannt, daß diese Frage noch keine einheitliche Lösung fand. Ich bin im Anfange schon ausführlicher auf die Konfluenz- und Proliferationstheorie zu sprechen gekommen und habe nochmals in der Epikrise des Falles 2 darauf hingewiesen, auf wie schwachen Füßen beide Hypothesen stehen. Ich glaube, daß es mir gelungen ist zu zeigen, wie wenig begründet die Annahme einer Kernproliferation ohne nachfolgende Teilung des Protoplasmas ist. Denn wäre dies der Fall, so würden doch sicherlich Mitosen, Amitosen oder Kernabschnürungen in größerer Menge

innerhalb der Riesenzellen gefunden werden können. Mitosen wurden, darin stimmen sämtliche Autoren überein, niemals gefunden, während Herxheimer und Roth aus der Anordnung und der Bohnenform mancher Kerne auf eine amitotische Kernteilung schließen. Wenn nun aber Joest und Emshoff bei ihren ausgedehnten Untersuchungen niemals eine Mitose, Amitose oder Kernknospung beobachten konnten, so weist das darauf hin, daß der Entstehungsmodus der tuberkulösen Riesenzellen sicherlich ein anderer ist wie der oben gedachte. Ebenso ungeklärt läßt die Proliferationstheorie die zahlreichen mit der Grundsubstanz gleichsam ein Netzwerk bildenden Fortsätze, die Schüppel und Metchnikoff als Plasmodien auffaßten.

Uns fielen nun an einigen Präparaten mehr oder weniger große Bezirke innerhalb der Reaktionszone auf, wo die Grundsubstanz im Gegensatz zu der Umgebung als eine kompakte, kernlose, etwas gekörnte Masse erschien. Diese Partien grenzten sich keineswegs scharf von der übrigen Grundsubstanz ab, standen vielmehr, ähnlich wie der Protoplasmaleib der Riesenzellen mittels zahlreicher Verbindungsbrücken in engstem Zusammenhang mit ihr. Das Auffällige war, daß diese Bezirke nie irgendwelche Kernformen enthielten, während die umgebende Grundsubstanz manchmal förmlich von ihnen strotzte. Nach allem schienen uns diese durch das Tuberkelgift veränderten Bezirke der Grundsubstanz morphologisch eine große Ähnlichkeit zu haben mit dem Protoplasmaleib der Riesenzellen, so daß wir annahmen, daß wir es mit einer protoplasmatischen Umwandlung in größerem Umfange zu tun hatten, ohne daß eine Bildung von Chromatin vorausgegangen war.

Natürlich wird es manchem doch sehr gewagt erscheinen, nur aus dem histologischen Bilde, daraus, daß Bezirke der Zwischensubstanz unter bestimmten pathologischen Verhältnissen eine dem Protoplasma der Riesenzellen ähnliches Aussehen annehmen, diese als protoplasmatische Herde anzusprechen. Der Beweis, daß es sich wirklich um Protoplasma handelt, wäre nur dann mit Sicherheit erbracht, wenn man nachweisen könnte, daß es sich um eine Substanz gleicher chemischer Struktur handelte wie die Zellsubstanz oder um eine Masse mit gleichen Lebensfunktionen wie diese. Das ist natürlich nicht möglich. Immerhin dürfte unsere Ansicht weniger hypothetisch und weniger kühn erscheinen, wenn dem Leser die Bilder Nr. 3 und Nr. 4 der Abhandlung von Grawitz, „Erklärung der . . . usw.“ und die Abb. 6 in der Fortsetzung derselben geläufig sind. Diese zeigen aufs deutlichste, daß große Partien leimgebender und elastischer Fasern unter bestimmten Verhältnissen in toto eine protoplasmatische Umwandlung erfahren können.

Stellen wir uns nun weiter vor, daß an jenen Stellen, an denen diese Umwandlung erfolgt, bereits eine Kernanreicherung stattgefunden hat, und alle an dieser Stelle vorhandenen Kernformen in die neugebildete

Protoplasmamasse eingeschlossen werden, so muß es zur Bildung von Riesenzellen kommen. So erklärt sich dann auch von selbst der Mangel an Kernteilungsfiguren innerhalb der Riesenzellen, so auch die verschiedenen Kernformen in denselben, die mit Grundsubstanz in Zusammenhang stehenden Fortsätze und das Fehlen irgendwelcher Kompressionserscheinungen in der Umgebung.

Am Schlusse meiner Ausführungen möchte ich noch kurz die dabei gewonnenen Ergebnisse zusammenfassen.

1. Durch den Tuberkelbacillus bzw. durch seine Stoffwechselprodukte kommt es zu Abbauvorgängen in der leimgebenden und elastischen Grundsubstanz.

2. Als Ergebnis dieser Abbauvorgänge kommt es einerseits zur Bildung von Epitheloidzellen, andererseits zur Bildung von kleinen Rundzellen, wobei absolut nicht bestritten werden soll, daß die bereits normalerweise vorhandenen Gewebszellen sich durch mitotische oder amitotische Kernteilung vermehren und daß auch auf diese Art Epitheloidzellen entstehen können.

3. Die neu unter Schwund der Grundsubstanz entstandenen Kernformen zeigen deutliche Proliferationserscheinungen.

4. Die tuberkulösen Riesenzellen entstehen durch protoplasmatische Umschmelzung größerer oder kleinerer Partien der Grundsubstanz unter Einschluß der in diesem Bezirke vorhandenen Kernformen. Dadurch erklärt sich auch der Mangel an Kernteilungsvorgängen innerhalb der Riesenzellen, die Vielgestaltigkeit der Kerne und der Zusammenhang des Protoplasmaleibes mit der übrigen Grundsubstanz.

Literaturverzeichnis.

- Arnold, J., Über Lebertuberkulose. Virchows Archiv **82**. — ²⁾ Arnold J., Über Nierentuberkulose. Virchows Archiv **83**. — ³⁾ Arnold, J., Über Tuberkulose der Lymphdrüsen und der Milz. Virchows Archiv **87**. — ⁴⁾ Arnold J., Über disseminierte Miliartuberkulose der Lungen. Virchows Archiv **88**. — ⁵⁾ Baumgarten, Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Medizin **9** u. **10**. — ⁶⁾ Baumgarten, Verhandl. der Pathologischen Gesellsch. 4. Tagung. 1902. — ⁷⁾ Baumgarten, Über Lupus und Tuberkulose. Virchows Archiv **82**. — ⁸⁾ Buszmann, Dissertation. Greifswald. 1919. — ⁹⁾ Grawitz, Atlas der pathologischen Gewebslehre. Rich. Schoetz. 1893. — ¹⁰⁾ Grawitz, Erklärungen der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroblastischem Gewebe im Museum des Greifswalder patholog. Institutes. — ¹¹⁾ Grawitz, Abbau und Entzündung des Herzkappengewebes. Richard Schoetz. 1913. — ¹²⁾ Grawitz, Lösung der Keratitisfrage. Nova Acta **54**, Heft 4. — ¹³⁾ Grawitz, Reformvorschläge zur wissenschaftlichen Chirurgie. Arch. f. klin. Chir. — ¹⁴⁾ Grawitz, Die Bindegewebsveränderungen in Plasmakulturen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28. — ¹⁵⁾ Grawitz, Wanderzellenbildung in der Hornhaut. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28. — ¹⁶⁾ Heidenhain, Plasma und Zelle. 1908. — ¹⁷⁾ Herxheimer und Roth, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**. — ¹⁸⁾ Heitzmann, Über das Vorkommen

roter Blutkörperchen in den Miliartuberkeln der Milz. Virchows Archiv **221**, H. 2. — ¹⁹⁾ Hannemann, Über die Bildung von Zellen aus fibroelastischem Gewebe. Virchows Archiv **226**, Beiheft. — ²⁰⁾ Hannemann, Die Histopathologie der Endokarditis. Virchows Archiv **226**, Beiheft. — ²¹⁾ Hannemann, Über Substitution von Bindegewebe und Leberparenchym durch Carcinome. Virchows Archiv **227**. — ²²⁾ Joest, E., Virchows Archiv **203**. Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulöser Herde. Virchows Archiv **210**. — ²³⁾ Joest und Emshoff, Studien über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels und die Frühstadien der Lymphdrüsentuberkulose. — ²⁴⁾ Kockel, R., Beiträge zur Histogenese des miliaren Tuberkels. Virchows Archiv **143**. — ²⁵⁾ Klebs, Über die Entstehung der Tuberkel usw. Virchows Archiv **44**. — ²⁶⁾ Lubimow, Zur Frage über die Histogenese der Riesenzellen in der Tuberkulose. Virchows Archiv **75**. — ²⁷⁾ Langhans, Über Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln und die fibröse Form des Tuberkels. — ²⁸⁾ Metchnikoff, Über die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. — ²⁹⁾ Oppenheimer, Experimentelle Beiträge zur Histogenese des miliaren Tuberkels. — ³⁰⁾ Orth, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 4. Tagung. 1902. — ³¹⁾ Roscher, Dissertation. Greifswald. 1919. — ³²⁾ Schlaefke, Med. Verein. Greifswald. 1913, 4. Juli. — ³³⁾ Schüppel, Über die Entstehung der Riesenzellen usw. Archiv der Heilkunde **13**. — ³⁴⁾ Unna, Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 47. — ³⁵⁾ Wagner, E., Die Tuberkulose der Leber. Archiv der Heilkunde **2**. — ³⁶⁾ Wakabayashi, Über feinere Struktur der tuberkulösen Riesenzellen. Virchows Archiv **204**. — ³⁷⁾ Wakabayashi, Einige Beobachtungen über feinere Struktur der Riesenzellen in Gumma und Sarkom. Virchows Archiv **205**. — ³⁸⁾ Weigert, C., Zur Theorie der tuberkulösen Riesenzellen. Dtsch. med. Wochenschr. 1885. — ³⁹⁾ Wechselberg, Beitrag zur Lehre von der primären Einwirkung des Tuberkelbacillus. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **29**. — ⁴⁰⁾ Ziegler, Allgemeine Pathologie.