

(Aus dem Pathol. Institut der Universität Breslau — Direktor: Prof. Dr. F. Henke.)

Beitrag zur Lehre der tuberkulösen Riesenzellen.

Von

Dr. Georg Bakács.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. November 1925.)

Die Entstehung der verschiedenen Bestandteile des Tuberkelknötchens ist bis heute noch nicht als festgelegt zu betrachten. Wenn auch die Epitheloidzellen mit großer Wahrscheinlichkeit aus den Fibroblasten hervorgehen, wie es auch die Nachuntersuchungen von *Joest* nach den grundlegenden Arbeiten von *v. Baumgarten* und *Orth* dargelegt haben, so ist die Lehre über die Entstehung der Riesenzellen noch keineswegs zum Abschluß gekommen.

Bis vor kurzem stand noch *Weigerts* Theorie, daß die Randstellung der Kerne in der Langhansschen Riesenzelle durch eine zentrale Nekrose des Protoplasmas und der in der Mitte befindlichen Kerne entstehe, unangefochten da. Die neueren und neuesten Untersuchungen haben diese Lehre ins Schwanken gebracht. *Wakabayashi* hat in dem Bendaschen Institute in der nach *Weigert* verkästen Zentralpartie Gebilde gefunden, die er als Centriolen gedeutet hat. Auf die mannigfachen Einwände, die auf diese Behauptung folgten, unternahmen *Herxheimer* und *Roth* die Nachprüfung der Wakabayashischen Untersuchungen. Sie konnten die Befunde von *Wakabayashi* in vollem Maße bestätigen. *Wakabayashi* fand mindestens zwei, oft aber zahllose Zentralkörperchen im Protoplasma. Der Teil des Protoplasma, in dem die Zentralkörpergruppe liegt, ist meist frei von Kernen. Kernteilungsfiguren konnte er niemals feststellen. Er kommt zu dem Schluß, daß die *Weigertsche* Theorie über die Zentralnekrose und Kernwucherung nicht zu Recht besteht, und daß die Mehrkernigkeit der Riesenzellen nicht durch Konglutination der Zellen, sondern durch irgendeinen Kernteilungsvorgang (Fragmentierung) entsteht, wobei die Centriolen eine große Rolle spielen. *Herxheimer* und *Roth* untersuchten lebensfrische tuberkulöse Drüsen und Haut. Sie bearbeiteten auch Leichenmaterial. Sie konnten in den Riesenzellen Centriolen nachweisen, und sie fanden auch Gebilde, die

sie für das Centrosoma hielten. Sie betonen, daß in den Riesenzellen manchmal auch staubförmige Schollen und größere Körnchen vorkommen. Sie sondern diese Gebilde, die sie für pyknotische Kernreste halten, streng von den Centriolen.

Von den angewandten Färbungsmitteln ist die Heidenhainsche Eisenhämatoxylinfärbung nicht spezifisch für die Centriolen. Doch auch die Bendasche Methode ist keineswegs ein spezifisches Darstellungsverfahren für diese Gebilde. *Herxheimer* und *Roth* erwähnen schon, daß mit dieser Methode auch das Fibrin mitgefärbt wird. Ich fand bei einer ausgedehnten Versuchsreihe, daß Nucleolen, Kernteilungsfiguren, pyknotische Kernreste, elastische Fasern und bei gewissen Organen auch die Kerne mitgefärbt werden. So kann die Tatsache, daß gewisse körnige Gebilde in den Riesenzellen mit diesen beiden Färbungsmethoden darzustellen sind, keineswegs für deren Centriolen-natur als Beweis hingestellt werden.

Bei der Nachprüfung dieser Befunde konnte auch ich dunkelgefärbte runde Körperchen in den Riesenzellen nachweisen. Es muß jetzt entschieden werden, ob diese Gebilde Centriolen sind oder nicht.

Im Sinne der *Weigertschen* Annahme entstehen die Riesenzellen in der Weise, daß die Mitte der Zelle verkäst. Die Kerne, die in der Zelle gleichmäßig verteilt sind, fallen in der Mitte einer Verkäsung anheim und so bleiben nur die am Rande liegenden erhalten.

Wenn auch die Kerne in gewissen Stadien nicht mehr festzustellen sind, so müssen ihre Reste noch vorhanden sein. In diesem Sinne läßt sich auch die Beobachtung *Wakabayashis* verwerten, daß der Teil des Zelleibes, in welchem die Zentralkörpergruppe liegt, meist frei von Kernen ist. *Herxheimer* und *Roth* behaupten auf Grund der Färberkeit, Form, Lage und Anwesenheit des Centrosomas, daß die Körnchengebilde der Riesenzellen Centriolen sind.

Um die Morphologie der pyknotischen Kernreste zu studieren, habe ich menschliche Organe (Niere, Leber, Hoden) folgenderweise bearbeitet. Ich habe die Organe nach 10, 24, 48, 72 Stunden fixiert und mit dem Heidenhainschen Eisenhämatoxylin gefärbt. Da zeigte sich folgendes Bild: Die Grenze zwischen den einzelnen Zellen ist erhalten. Einige Zellen weisen einen dunkelgefärbten runden Kern auf. In anderen Zellen sind keine Kerne mehr festzustellen. Da sieht man einen hellen Hof, in dem ein, zwei oder drei dunkelgefärbte Körnchen liegen. Der helle Hof ist der Überrest des Zelleibes, die Körnchen sind pyknotische Kernreste. Somit sind in dem nekrotischen Gewebe Befunde zu erheben, deren Deutung auf Grund, Form, Lage und Färbbarkeit keineswegs einfach erscheint. Seiner Form nach könnte der helle Hof als Centrosoma aufgefaßt werden, die in ihm befindlichen Körperchen als Centriolen, ob zwar von diesen Gebilden hier kaum die Rede sein

könnte. Kaum kann also den obengenannten Faktoren eine so große Bedeutung zugemessen werden, wie es *Herxheimer* und *Roth* taten. Den obengenannten Untersuchern gelang der Nachweis der Centriolen nicht nur in den Zellen von lebensfrischen Organen, sondern auch im Leichenmaterial, das erst 12 Stunden nach dem Tode fixiert worden war. Mir gelang der Nachweis der Körnchengebilde sogar am Material, das erst 36 Stunden nach dem Tode entnommen wurde. Daß die Centriolen nach dem Tode alsbald zugrunde gehen, ist wohl bekannt. Meine Untersuchungen haben festzustellen versucht, wie lange die Centriolen in dem Gewebe nach dem Tode vorzufinden sind. Ich habe Leber, Niere, Knochenmark, Darm und Hoden von Kaninchen mittels der *Bendaschen* und *Heidenhainschen* Methode untersucht. Die Organe wurden lebenswarm nach 3, 6, 8 und 24 Stunden in die Fixierungsflüssigkeit eingelegt. Da zeigte sich, daß die Centriolen in kürzester Zeit zugrunde gingen. Der Nachweis der Centriolen gelang nur in den Zellen der lebensfrischen Organe. Schon die Gewebsstückchen, die 3 Stunden nach dem Tode fixiert wurden, konnten keine Centriolen mehr aufweisen. *Herxheimer* und *Roth* betonen, daß die Tatsache, daß sie die Centriolen auch in den übrigen Zellen des Gewebes feststellen konnten, mit Sicherheit für die Centriolennatur der Körnchengebilde spricht. Sie lassen aber unerwähnt, daß im Falle 6, in welchem sie 12 Stunden altes Sektionsmaterial bearbeitet haben, sie die Centriolen zwar in den Riesenzellen aber nicht in den übrigen Zellen nachweisen konnten. Auch in den abgestoßenen Alveolarepithelien konnten in diesem Fall die Centriolen festgestellt werden. Da war die Zahl der Centriolen 2, 4, aber auch 1. Diese Unregelmäßigkeit spricht schon gegen die Annahme von Centriolen. *Herxheimer* und *Roth* konnten also diese Gebilde in den Riesenzellen zu einer Zeit nachweisen, wo sie in den übrigen Zellen des Körpers nicht mehr vorhanden waren. Die Darstellung der Körnchengebilde gelang mir sogar nach 36 Stunden, obzwar nach den obengenannten Untersuchungen die Centriolen schon nach 3 Stunden nach dem Tode zugrunde gingen. Wenn aber der Nachweis der Centriolen in den Riesenzellen noch zu einer Zeit gelingt, in welcher sie in anderen Körperzellen nicht mehr festgestellt werden können, so spricht das mit zwingender Deutlichkeit dafür, daß die Körnchengebilde der Riesenzellen eben keine Centriolen sind. So glaube ich auf Grund meiner Untersuchungen und der obigen Überlegung behaupten zu dürfen, daß die Körnchengebilde der tuberkulösen Riesenzellen keine Centriolen, sondern pyknotische Kernreste sind.

Herxheimer und *Roth* erklären die Randstellung der Kerne in den Riesenzellen durch eine Druckwirkung des zentrailliegenden Centrosoma. Einer Protoplasmaverdichtung und das ist die Centrosphäre, kann keine Aktivität zugesprochen werden. Aus diesem Grunde ist die An-

nahme *Hersheimers* und *Roths* unwahrscheinlich. Wir konnten aber eine Centrosphäre in der Riesenzelle überhaupt nicht feststellen.

Wenn wir für das Zustandekommen der Randstellung der Kerne die Weigertsche zentrale Nekrose als Lösung hinnehmen, so ist die Entstehung der Riesenzellen dadurch noch keineswegs geklärt. Schon *Langhans*, der die erste Beschreibung der Riesenzellen mit randständigen Kernen gab, erwähnt die beiden Möglichkeiten, die noch heute den Gegenstand des Streites bilden. Den zahlreichen Untersuchern, die sich mit dieser Frage beschäftigten, gelang es aber nicht, tatsächliche Beweise zu erbringen. So würden die beiden Theorien, und zwar die Verschmelzung und Wucherungstheorie den Gegenstand der weiteren Erörterung bilden. Die Anhänger der Wucherungstheorie behaupten, daß die Riesenzelle durch Vergrößerung einer einzigen Zelle zustande kommt, und zwar in der Weise, daß die Kerne sich teilen, die Zelle aber nicht. Die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme wird dadurch groß, daß dieser Entwicklungsmodus im Organismus zur Regel gehört. Die Verschmelzungstheorie stützt sich auf die wohlbekannte Tatsache, daß die Zellen unter pathologischen Umständen zur Verklumpung und Verschmelzung neigen.

Meine Untersuchungen¹⁾ erstrecken sich auf die Bearbeitung von menschlichem tuberkulösem Material. Ich untersuchte Sektionsmaterial von verschiedenen Lymphknotengruppen und der Lunge. Die Objekte wurden in Formalin fixiert und dann mittels der Eosin-Hämatoxylin- und der van Giesonschen Methode gefärbt. Erschien es zweckmäßig, so wurden Serien und dünne Eisenhämatoxylinschnitte angefertigt. Es wurden 80 Fälle von fortschreitender Tuberkulose und 20 Fälle von ausgeheilter Tuberkulose untersucht. Die Fragen, die sich jetzt erhoben, waren die Morphologie, die Genese und Topographie der tuberkulösen Riesenzellen.

Das morphologische Verhalten der tuberkulösen Riesenzellen ist von *Langhans* in klassischer Weise geschildert worden. Es ist von verschiedenen Autoren auch darauf hingewiesen worden, daß die Riesenzellen nicht nur randständige, sondern auch in die Mitte geschobene, zerstreut liegende Kerne enthalten. Riesenzellen, deren Kerne nur in der Mitte liegen, sind bisher noch nicht beschrieben worden. Mir gelang es, Riesenzellen von dieser Art zu beobachten, und die sollen untenstehend eingehend geschildert werden. Der Nachweis der Riesenzellen mit mittelständigen Kernen ist mir bisher in 4 Fällen gelungen.

Mikroskopische Beschreibung: Bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung zeigt die Zelle folgendes Bild: Die Zelle ist außerordentlich, ca. $60 \times 30 \times 30 \mu$ groß. Sie ist von unregelmäßig ovaler Form. An den beiden Polen, aber auch im Seiten-

¹⁾ Die obigen Untersuchungen wurden an Lunge und Lymphknoten von Menschen angestellt. Somit beziehen sich die unten zu erwähnenden Gesetzmäßigkeiten im wesentlichen auf menschliche viscerale Tbc.

teil, zeigen sich Ausläufer von unregelmäßiger Form, die von den umgebenden Epitheloidzellen nicht zu trennen sind. Die Mitte der Zelle nimmt ein dichter Schwarm von dunkelgefärbten spindelförmigen Kernen ein. Die Zahl der Kerne ist sehr groß. Eine genaue Durchzählung ist nicht durchführbar, da die Kerne einander dicht anliegen. Es konnten ungefähr 100 Kerne in einem $10\text{-}\mu$ -Schnitt festgestellt werden. Die Kerne sind hauptsächlich nach der Länge getroffen, nur wenige zeigen eine runde Form. Besonders auffallend ist ihre Anordnung. Die Lagerung der Kerne weist eine bestimmte Richtung auf. (In dieser Zelle eine Wirbelbildung), wodurch der ganzen Zelle eine gewisse Regelmäßigkeit verliehen wird. Dies ist ein Zeichen, durch welches die Riesenzelle mit mittelständigen Kernen von den gekappten¹⁾ auf den ersten Blick geschieden werden können. (Die Kerne in den gekappten Riesenzellen liegen wirr durcheinander.) Der Randteil der Zelle ist vollständig frei, der kernhaltige Teil wird von einem blaßroten Mantel von Protoplasma umgeben, in dem einige größere Vakuolen und auch einige von den bekannten Lymphocyteneinlagerungen vorzufinden sind.

Zusammengefaßt ergeben sich aus der obigen Beschreibung folgende Charakteristika für die Riesenzellen mit mittelständigen Kernen:

1. *Die Kerne liegen nicht am Rand, sondern sie nehmen die Zellmitte ein.*

2. *Um den zentralen kernhaltigen Teil ist ein freier Saum vom Protoplasma vorhanden, der keine Kerne, aber vereinzelte lymphocytäre Einlagerungen trägt.*

3. *Die Lagerung der Kerne zeigt immer eine gewisse Richtung (Wirbelbildung, Kreislinie).*

Es soll ergänzend hinzugefügt werden, daß, obzwar unsere Untersuchungen ein einwandfreies Ergebnis zu liefern scheinen, die Erweiterung dieser Untersuchungen erwünscht ist. Wir selbst erachten die Tatsache der Riesenzelle mit mittelständigen Kernen nur dann für völlig gesichert, wenn eine breitere Grundlage dafür geschaffen worden ist.

Ich untersuchte die R. m. K. mit der Eisenhämatoxylinfärbung, um die Centriolen nachzuweisen. Die Körnchengebilde konnten aber nicht festgestellt werden. Dies kann auf folgende Weise erklärt werden. Das Material, in welchem die R. m. K. nachgewiesen wurden, ist erst 14 Stunden nach dem Tode fixiert worden. Daher sind die Centriolen zugrunde gegangen und sind nicht mehr nachzuweisen. Da aber eine Verkäsung in der Mitte der Zelle noch nicht eingetreten ist, so können keine pyknotischen Kernreste vorhanden sein. Es mußte deshalb ein Versuch, die Körnchengebilde nachzuweisen, scheitern. Der Befund der R. m. K. widerspricht aber auch der *Herxheimer-Rothschen* Centro-sphärentheorie. Würde die Sphäre die Kerne zur Seite drängen, so müßten alle Riesenzellen randständige Kerne aufweisen. Die beiden herrschenden Theorien, die sich mit der Entstehung der Riesenzellen be-

¹⁾ Gekappt nenne ich die Riesenzellen, in welchen die Schnittrichtung der kernhaltigen Randpartie entspricht und die Kerne deshalb in der Mitte zu liegen scheinen.

schäftigten, und zwar die Wucherungs- und Verschmelzungstheorie, haben mit der Voraussetzung gearbeitet, daß die tuberkulösen Riesenzellen eine freie Mittelpartie und einen kernhaltigen Randteil besitzen. Wenn auch diese Tatsache für die übergroße Mehrzahl der tuberkulösen Riesenzellen nach wie vor besteht, so muß dennoch mit dem Befund der R. m. K. Rechnung getragen werden.

Ich konnte eine ununterbrochene Reihe von Riesenzellen aufstellen (Abb. 1 a, b, c, d), deren erstes Glied die Riesenzelle mit mittelständigem

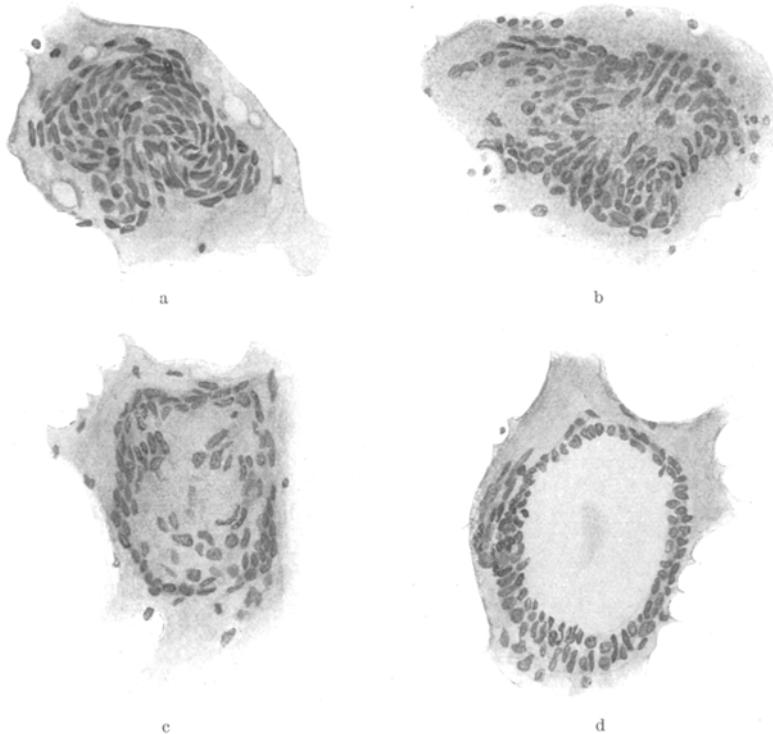


Abb. 1. a) Riesenzelle mit mittelständigen Kernen; b und c) Übergangsformen; d) der klassische Langhans'sche Riesenzelle.

Kerne und deren letztes die fast vollständig verkäste nur noch wenige hochgradig pyknotische Kerne tragende Riesenzelle war. Kann nun das Bestehen der R. m. K. durch die Verschmelzungstheorie erklärt werden? Würden die Riesenzellen durch Zusammenfließen mehrerer Epitheloidzellen zustande kommen, so müßte dasselbe Bild zu sehen sein, wie wenn zahlreiche Epitheloidzellen ohne Zellgrenzen nebeneinander stehen würden. Es müßten wenige Kerne zerstreut in einem größeren Protoplasmagebiet liegen. Das dichte Aneinanderliegen der Kerne ist aber im Sinne dieser Theorie unverständlich. Auch die große Zahl der

Kerne ist mit Hilfe dieser Annahme kaum zu erklären. Die Vorstellung, daß die Riesenzelle durch Verschmelzung von 300—600 Epitheloidzellen zustande käme, ist kaum ernstlich in Erwägung zu ziehen. So kann die Verschmelzungstheorie für die alleinige Klärung der Riesenzellenbildung nicht ausreichen. Es sind gewiß manche Umstände da, die die vollständige Ablehnung dieser Theorie nicht zulassen. Von mehreren Forschern ist immer aufs neue auf den engen Zusammenhang der Riesenzellen und der Epitheloidzellen hingewiesen worden. Auch wir konnten diesen Befund bei den R. m. K. erheben. Morphologisch scheint also eine scharfe Trennung der Riesenzelle von ihrer Umgebung kaum zulässig.

Betrachten wir nun die R. m. K. im Lichte der Wucherungstheorie. Die dichte Stellung der Kerne, ihre große Zahl, ihre gute Färbbarkeit, sogar ihre regelmäßige Anordnung spricht für eine lebhafte Wucherung. Es fehlen aber die Mitosen. Sogar in den R. m. K. konnten wir keine Kernteilungsfiguren vorfinden. Da die große Zahl der Kerne kaum anders als durch eine Teilung zu erklären ist, so müssen wir doch eine Art von Kernteilung annehmen. In diesem Punkte würde ich mich der Ansicht früherer Forscher anschließen, indem ich hier eine Amitose annehme. Diese Annahme scheint aus folgenden Gründen wahrscheinlich zu sein. Für diese Art der Kernteilung ein überstürztes Wachstum verantwortlich zu machen, scheint nahezuliegen, da doch die bekannten Riesenzellen des Organismus nicht annähernd diese Zahl an Kernen aufweisen. In diesem Falle müßten wir aber zumindest vereinzelt atypische Mitosen vorfinden. So bleibt nur die Erklärung einer amitotischen Kernteilung übrig, die deshalb erfolgt, weil die ganze Zelle und somit auch die Kerne bereits geschädigt sind und nicht mehr die Kraft zu einer mitotischen Teilung aufbringen können.

Somit sprechen die obigen Betrachtungen im Sinne der Wucherungstheorie.

Daß die zahlreichen Kerne der Riesenzellen durch Kernteilung zustande kommen, geht aus den angeführten Tatsachen mit zwingender Deutlichkeit hervor. Eines ist nur zu bedenken, und das ist der enge Zusammenhang der Riesenzelle mit den Epitheloidzellen. Morphologisch ist eine scharfe Trennung dieser beiden Zellarten, d. h. die Feststellung einer Zellgrenze in keinem Falle möglich. Ist aber eine Verschmelzung der Epitheloidzellen in späterem Stadium der Riesenzellenbildung vorhanden, so ist es unlogisch, ihre Anwesenheit in den ersten Stadien in Abrede zu stellen. Wenn das Gift des Tuberkelbacillus das Protoplasma so schwer schädigt, daß es zu seinem völligen Absterben kommt, so ist es kaum anzunehmen, daß die Epitheloidzelle im Beginn von dieser Wirkung keinen Schaden davontragen soll. Eine primäre Zellschädigung auszuschließen ist ebensowenig im Sinne der einen wie der anderen

Theorie möglich. Kommt es aber zu einer Zellschädigung, so werden sich die durch pathologische Vorgänge erzeugten Epitheloidzellen kaum als vollständig widerstandsfähig erweisen. Diese Annahme soll noch durch gewisse pathohistologische Befunde unterstützt werden. Kommt es zur Bildung von isolierten Riesenzellen (bei avirulenter Tbc. Abb. 2), so liegen die Kerne unregelmäßig zerstreut im Protoplasma. Die Zahl der Kerne ist gering (10—15). Das ganze Bild ist mit der Vorstellung einer Verschmelzung gut vereinbar. So muß es bei der ersten Wirkung des Tb.-Bacillus zur Verschmelzung weniger Epitheloidzellen kommen. Die Bildung einer Riesenzelle dürfte sich also folgendermaßen abspielen.

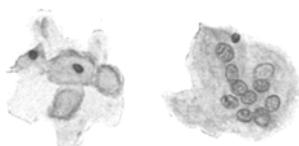
Die Gifte des Tbc.-Bacillus greifen das umgebende Gewebe an. Es kommt zur Bildung von Epitheloidzellen. Dieses Stadium, das noch nichts mit der Riesenzellenbildung zu tun hat, ist dadurch gekennzeichnet, daß von den 3 Wirkungen des Tbc.-Bacillus nur die eine, die zur Wucherung führende, zur Wirkung kommt. Dieses Stadium kann verschiedentlich lange anhalten, es kann sogar bei besonders günstigen

Verhältnissen stationär bleiben. Als bald gesellt sich aber zu der ersten auch die zweite Komponente der Giftwirkung, die degenerative. Durch die nekrotisierende Wirkung werden die ältesten, in der Mitte liegenden Epitheloidzellen zu allererst geschädigt. Einige wenige verlieren ihre Zellgrenzen. (Stadium der primären Zellschädigung.) Dieses

Abb. 2. Isolierte Riesenzellen bei avirulenter Tbc. beim Menschen.

Bild ist bei den isolierten Riesenzellen festgehalten. An diesem kleinen Zellkomplex kommen jetzt zwei Wirkungen des Tbc.-Bacillus zur Entfaltung. Es beginnt eine lebhafte Vermehrung der Kerne, mit der die Teilung des Zelleibs nicht mehr Schritt halten kann. Aber auch die Verkäsung beginnt schon, und Hand in Hand mit der Wucherung verkäst die Zelle von der Mitte nach dem Rande. Drei Möglichkeiten sind jetzt gegeben: Die Verkäsung überwiegt auf Kosten der Wucherung, die beiden Komponenten sind ungefähr gleichstark, die Neubildung überwiegt. (Das Überwiegen der Proliferation ist natürlich nur relativ. Mit Ausnahme weniger Krankheitsbilder ist der Endausgang des tuberkulösen Prozesses doch immer die Verkäsung.)

Ist die Verkäsungskomponente überwiegend, so kommt es zwar zur Kernteilung, aber die neugebildeten Kerne fallen alsbald der Verkäsung anheim. Bei diesem Vorgang, der durch das Vorherrschen der verkäsenden Tuberkel gekennzeichnet ist, sieht man die Riesenzellen nur sehr spärlich. Sie können in großen Tuberkelgebieten völlig fehlen. Sieht man aber genauer nach, so findet man immer in der Mitte der verkästen Knötchen Reste von verkästen Riesenzellen und Gebilde, die noch eine deutliche Riesenzellenstruktur aufweisen. Ist die verkäsende Wirkung



dem Wucherungsreiz nicht soweit überlegen, so kommt es zur Bildung der bekannten Langhansschen Riesenzelle. Die Mitte verkäst, es bleiben aber noch immer Kerne an dem Rand übrig. Auch die Randpartie verkäst allmählich, und die Riesenzelle verschwindet in der Käsemasse. War aber der Wucherungsreiz sehr groß, dann kommt es zu einer lebhaften Kernwucherung. Die Kerne füllen die Zellenmitte aus, bevor es noch zur Verkäsung gekommen wäre. Es entsteht die R. m. K. Aus dieser Darlegung geht hervor, daß die R. m. K. nur in Ausnahmefällen zur Beobachtung gelangt, nämlich, wenn der Wucherungsreiz, wenn auch für kurze Zeit, überwiegt. Dieses Stadium hält aber nicht lange an, und alsbald erfolgt die Verkäsung der Mitte. Die R. m. K. ist also keine besondere Zelle, sondern nur eine Vorstufe der Langhansschen. Überwindet der Organismus die Giftwirkung des Tbc.-Bacillus, so kann die Entwicklung der Riesenzellen ganz andere Wege einschlagen. Sie kann in derselben Weise ersetzt werden, wie sonstige tuberkulöse Herde. Sie kann manchmal am Rand der bindegewebig ausgeheilten Herde liegen bleiben, wo sie als geschrumpfte mit Kohlenpigment beladene Zelle aufzufinden ist. Sie kann auch verkalken. Somit ergeben sich folgende Stadien für die Riesenzellenbildung.

1. Stadium der primären Zellschädigung: Auf die Wirkung des Tuberkelgiftes hin verschmelzen einige in der Mitte befindliche geschädigte Epitheloidzellen.

2. Stadium der Wucherung: Die bereits geschädigten Kerne werden durch das Gift des Tbc.-Bacillus zu einer lebhaften Wucherung angeregt.

3. Stadium der käsigen Degeneration: Der Zelleib und die Kerne der Mitte verkäsen. Die Verkäsung schreitet allmählich nach der Randpartie weiter.

4a. Stadium der vollständigen Nekrose: Die Riesenzelle verkäst vollkommen und verschwindet in der Käsemasse.

4b. Stadium der Ausheilung: Die Riesenzelle wird ersetzt, sie verkalkt usw.

Stadium 2 und 3 fallen, wie es schon oben erwähnt wurde, meistens zeitlich zusammen. Die Langhanssche R. ist in der Norm in dieser Weise zustande gekommen. Es gibt aber noch eine Möglichkeit, worauf schon *Krompecher* und *Bartels* hinweisen und die ich bei einem Falle vom menschlichen Tbc. bestätigen konnte. Wenn die Virulenz der Bacillen sehr gering ist, dann kommt es nicht zur Entwicklung von Tuberkel, sondern nur von isolierten Riesenzellen. Dieses Ergebnis erzielte *Krompecher*, indem er schwach virulent Material in die Ohrvene des Kaninchens einspritzte.

Fall 1. 40jährige Frau. Tod an sekundärer Anämie. Fibröse Spitzenherde beiderseits.

Mikroskopisch. Lunge: Knochengewebe mit Verkalkung inmitten eines aspezifischen mit rundzelligen Infiltraten durchsetzten Gewebes.

Bronchopulmonaldrüsen: Alte käische Herde in bindegewebiger Umwandlung.

Tracheobronchial und Bifurkationsdrüsen: In einigen alter Käse in bindegewebiger Umwandlung, in anderen vereinzelte epitheloidzellige Tuberkel ohne Riesenzellen, von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umgeben.

Halslymphknoten: Zahlreiche epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel, die miteinander stellenweise konfluieren und am Rand Riesenzellen aufweisen. Es sind auch reichlich zerstreute und zusammenhängende epitheloidzellige Knötchen vorhanden. Sowohl in den konfluierenden Herden, wie in den einzelnen Tuberkeln sind Kalkablagerungen wahrzunehmen. An einer Stelle sind in dem lymphatischen Gewebe 6—8 isolierte Riesenzellen vorhanden, in deren Protoplasma runde, zerstreut liegende Kerne festzustellen sind.

Die geringe Virulenz des Prozesses ist aus der Verkalkung der epitheloidzelligen Tuberkel ersichtlich. Die isolierten Riesenzellen scheinen den letzten Vorstoß des überwundenen Prozesses zu bilden.

Mit der Topographie der tuberkulösen R. hatte sich schon *v. Baumgarten* beschäftigt. Nach seinen Untersuchungen sitzen die R. immer in der Mitte der Tuberkelknötchen, und zu diesem Resultat komme ich auf Grund theoretischer Erwägungen.

Bildet die Riesenzelle das erste Glied in der Kette der fortschreitenden Destruktion (Verkäsung), die durch den Tb.-Bacillus hervorgerufen wird, so muß der Prozeß dort seine erste Wirkung entfalten, wo das Tuberkeljift seinen ersten Angriffspunkt hat, in der Mitte des Knötchens. Die Tatsache, daß die Riesenzelle in der Mitte des Tuberkels liegt, ist wohl bekannt. Auch ich konnte dies an einem sehr großen Material bestätigen. Wenn es auch bekannt ist, daß die R. in der Mitte des Tuberkels liegt, nicht weniger bekannt ist die Tatsache, daß die R. am Rand der Verkäsung vorzufinden sind. Es ist kaum zu erwarten, daß wir in der Käsemasse noch wohlerhaltene Riesenzellen sehen sollen. Es ist aber zu erklären, weshalb die R. am Rande der Verkäsung anzutreffen sind. Ein jeder tuberkulöser Herd, wie groß er auch geworden ist, entstand aus epitheloidzelligen und verkäsenden Tuberkeln. Ist ein epitheloidzelliger Tuberkel entstanden und schreitet der Prozeß fort, so kann die weitere Entwicklung auf 2 Wegen vonstatten gehen. Die Tb.-Bacillen verbreiten sich auf dem Lymphweg, und an den neuen Ansiedelungsstädten entstehen neue Tuberkel entweder zerstreut oder auch als regionäre Metastasen im Zusammenhang mit dem alten Herde (Abb. 3). In diesem Falle sitzen die R. tatsächlich in der Mitte der Knötchen. Die zweite Möglichkeit ist die, daß die Kolonien des Tuberkelbacillus per continuitatem in das Gewebe weiterwachsen, und es kommt zu einer Vergrößerung des primären Herdes. In diesem Falle aber bildet die Umgrenzung des primären Knötchens den Mittelpunkt der sämtlichen Sekundären (Abb. 4). Deshalb müssen die R. sämtlicher sekundären Knötchen am Rand des primären liegen. Die Randstellung der R. bei großen verkästen Herden ist auf diese Weise zu erklären. Die Randstellung der R. ist in diesem Sinne fast einer optischen Täu-

schung gleichzusetzen, die R. liegen nicht am Rande der Knötchen, sondern in ihrer Mitte. Nur das die eine Hälfte des Tuberkels in die gemeinsame Käsemasse hereinfällt oder mit den Epitheloidzellen der anderen Knötchen zusammenfließt. Ist aber diese Behauptung stichhaltig, so muß in jedem Falle ein Halbkreis von Epitheloidzellen um die R. nachweisbar sein. Dies war bei meinen Fällen auch fast ausnahmslos der Fall, wenn auch kleine Unregelmäßigkeiten vorkamen. Aus diesen Darlegungen ergibt sich die These, daß die R. immer in der Mitte des Tuberkels liegt. Erscheint ihre Lage randständig, so ist dies so zu erklären, daß ein Halbkreis der sie umgebenden Epitheloidzellen in der Käsemasse des alten Herdes verschwindet oder mit den übrigen Epitheloidzellen zusammenfällt.

Die Riesenzelle ist somit als ein Abbild des Tuberkels geschildert worden, sie entsteht in derselben Weise wie dieser, hat ebenso ihr

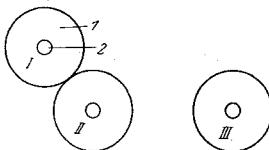


Abb. 3.

Abb. 3. I. Primärer Tuberkel. II. Regionäre Metastase. III. Verschleppter Tuberkel.
I. Tuberkel. 2. Riesenzelle. Die Riesenzellen sitzen inmitten der Knötchen.

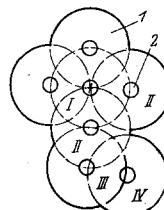


Abb. 4.

Abb. 4. I. Primärer Tuberkel. II. Sekundärer Tuberkel. III. Tertiärer Tuberkel. IV. Quartärer Tuberkel. 1. Tuberkel. 2. Riesenzelle. Die ununterbrochenen Linien stellen den Rand des Knotens dar. Die Riesenzellen scheinen am Rand zu liegen, obwohl eine jede in der Mitte des entsprechenden Tuberkels sitzt.

proliferatives wie regressives Stadium und kann in derselben Weise unschädlich gemacht werden oder käsig zugrunde gehen. Sie ist also dem Tuberkel vollständig gleichzustellen, und es bestehen zwischen den beiden nur quantitative Unterschiede. Ein bemerkenswertes Moment bietet die Entwicklung der Riesenzelle dennoch, und das ist, daß die destruierende Wirkung des Tb.-Bacillus in allererster Linie bei Erzeugung der R. zum Vorschein kommt. Ist zu dem Wucherungsreiz auch die zerstörende Wirkung hinzugegetreten, so müssen R. erzeugt werden. Ist der Tb.-Bacillus „wild“ geworden, nimmt der Prozeß zu, so muß dessen erstes Zeichen das Erscheinen von R. sein. Ausnahmen sind die Fälle, in welchem der Prozeß noch sehr jung ist. Auch in den Fällen, in welchem der Verkäusionsreiz sehr groß ist, können sie, wenn die Schnitte nicht in mehreren Tiefen angelegt sind, vermißt werden. Einer Sonderstellung bedarf die käsige Pneumonie. Bei diesem Krankheitsbild kommt es nur äußerst selten zur Bildung von epitheloidzelligen Tuberkeln, deshalb muß auch die Entwicklung der R. ausbleiben.

Die Fälle, an denen ich diese Gesetzmäßigkeit zu beweisen suchte, gehören drei verschiedenen Gattungen an.

1. Ausgeheilte Tb. (für ausgeheilt nahm ich die Fälle, in welchen die Käsemasse von dichtem Bindegewebe umgeben oder in welchen der Käseherd von dichten bindegewebigen Zügen durchflochten war).
2. Klinisch fortschreitende Tb.
3. Exacerbationen des Tb.-Prozesses.

Die untenstehenden mikroskopischen Beschreibungen beziehen sich auf van Gieson-Präparate.

I. Ausgeheilte Fälle.

Fall 2. 52jährige Frau. Lunge: In dem zum größten Teil nekrotischen, von bindegewebigen Zügen und kleinzelligen Infiltraten durchsetzten Gewebe sind einige runde, gelbgefärzte, mit reichlichen anthrakotischen Einlagerungen versene Herde wahrzunehmen, die von einer bindegewebigen Kapsel umgeben sind. R. sind nicht vorhanden.

Bronchopulmonarylymphknoten: Es ist nur wenig lymphatisches Gewebe vorhanden. Die Mitte der Drüse nimmt ein runder Herd ein, der aus gelbgefärbtem anthrakotischem Gewebe besteht, das von dichtem Bindegewebe umgeben ist. R. sind nicht vorhanden.

Fall 3. 65jährige Frau. Lunge: Inmitten von dichtem Bindegewebe ist ein Nekroseherd mit anthrakotischen Ablagerungen vorhanden. R. fehlen.

Tracheobronchialknoten: Der Lymphknoten enthält mehrere große gelbgefärzte Nekroseherde, die ein anthrakotisches Pigment und Kalk aufweisen und von dichtem Bindegewebe umgeben sind. In dem Gewebe sind außerdem zahlreiche vollständig bindegewebig umgewandelte Knoten wahrzunehmen, an deren Rand inmitten von degenerierten Epitheloidzellen dunkelbraun (mit Hämatoxylin-Eosin tiefblau) gefärbte Körperchen vorhanden sind. Nach Form, Lage und Größe dürfte es sich um verkalkte R. handeln.

Fall 4. 52jähriger Mann. Lunge: In verdichtetem nekrotischem Gewebe, das inmitten des lufthaltigen Lungengewebes liegt, ist ein runder anthrakotischer Nekroseherd vorhanden, der von Bindegewebe umgeben ist. R. sind nicht festzustellen.

Bifurkationsdrüsen: Das lymphatische Gewebe enthält große, runde, miteinander konfluierende bindegewebige Knoten. R. fehlen.

II. Klinisch fortschreitende Tb.

Fall 5. 46jährige Frau. Große Kaverne in der rechten Spitze und bröckliches Gewebe im Oberlappen. Im linken Oberlappen eine walnußgroße tuberkulöse Kaverne. Zahlreiche Ulceria intestini.

Lunge: Das Lungengewebe ist von gelbgefärbten miteinander zusammenfließenden nekrotischen Massen durchsetzt. In dem lufthaltigen Gewebe sind kleine verkäsende Herde vorhanden. Epitheloidzellige Tuberkel fehlen fast vollständig. R. sind in dem Übersichtsbild nicht festzustellen. Bei genauerer Untersuchung der in Stufen angelegten Schnitte gelingt es, einige wohlerhaltene R. inmitten eines epitheloidzelligen Tuberkels und einige nur noch eine halbkreisförmige Kernpartie aufweisende R. am Rand der verkäsenden Tuberkel aufzufinden.

Tracheobronchiallymphknoten: Die Drüse enthält einige miteinander konfluierende und einige isolierte verkäsende Tuberkel. R. konnten nur in einem epitheloidzelligen Tuberkel festgestellt werden.

Tonsille: Die Tonsille weist große konfluierende Käsemassen auf. Nur an wenigen Stellen gelingt der Nachweis von R. am Rand der Verkäsung.

Fall 6. 13jähriger Knabe. Primärherd in der rechten Spitze, miliare Tb. der Lunge, Leber, Milz und Niere.

Lunge: Der Primärherd besteht aus einem großen unregelmäßigen Käseherd, an dessen Rand zahlreiche frische epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel mit R. vorhanden sind. In der übrigen Lunge liegen zerstreut epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel mit R.

Tracheobronchiallympknoten: Große konfluierende Kässcherde, zwischen denen epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel mit R. vorzufinden sind. Auch am Rand der Verkäsung sind überall R. festzustellen.

Gekröselymphknoten: Vereinzelte epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel mit R.

In diesem Falle wurden Serienschnitte angefertigt, und so konnte es festgestellt werden, daß in der Mitte eines jeden Tuberkels eine R. saß.

Fall 7. 37jähriger Mann. Kavernöse Phthise beider Lungen und ausgedehnte Bronchitis et Peribronchitis caseosa. Tb. circumscripta durae matris.

Lunge: In dem indurierten Lungengewebe liegen große Käsemassen und epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel mit R.

Halslymphknoten: In dem Gewebe sind zerstreut liegende epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel wahrzunehmen. Auffallend ist, daß viele R. sehr groß sind und daß viele von ihnen mittelständige Kerne und eine freie Randpartie haben.

Gekröselymphknoten: Das lymphatische Gewebe ist von zahlreichen konfluierenden und isolierten epitheloidzelligen und verkäsenden Tuberkeln durchsetzt.

Fall 8. 48jähriger Mann. (Makroskopisch ausgeheilt, mikroskopisch fortschreitend.)

In den Spitzen kleine Knötchen, sonst keine Zeichen von Tb.

Lunge: Das Knötchen besteht aus einem mit anthrakotischem Pigment reichlich beladenen gelbfärbten nekrotischen Gewebe, daß von dichtem Bindegewebe umgeben ist. R. fehlen.

Tracheobronchiallympknoten: Es ist nur wenig gesundes Gewebe vorhanden. Den größten Teil der Drüse nimmt ein großer, gelbfärbter kalkhaltiger Nekroseherd ein, der von dichtem Bindegewebe umgeben und von bindegewebigen Zügen septiert ist. An einer Stelle des Nekroseherdes ist der bindegewebige Wall durchbrochen, und es sind zahlreiche, miteinander konfluierende und zum Teil bindegewebig umgewandelte epitheloidzellige Tuberkel vorhanden. Verkäsung ist in diesen Knötchen nur an wenigen Stellen festzustellen. Nur durch sorgfältige Untersuchung konnten wenige R. nachgewiesen werden. Die eine R., die in einem Tuberkel liegt, der den äußersten Rand der tuberkelhaltigen Zone einnimmt, enthält wenige zerstreut liegende Kerne. Ein Schnitt, der 20 μ tiefer angelegt wurde, zeigt dasselbe Bild, doch sind da die Grenzen zwischen den Epitheloidzellen vorhanden.

Halslymphknoten: Es sind zahlreiche, stellenweise miteinander konfluierende Tuberkel mit R. vorhanden. Viele Knötchen sind bindegewebig organisiert.

III. Exacerbation des tuberkulösen Prozesses.

Fall 9. 70jährige Frau. In der linken Spalte ein alter Herd, sonst miliare Tb. der Lunge. Fractura femoris.

Lunge: Der alte Herd ist ein kalkhaltiger Nekroseherd, der von dichtem Bindegewebe umgeben ist. R. fehlen. In der übrigen Lunge sind zahlreiche verkäsende Knötchen mit wenig R. vorhanden.

Tracheobronchiallympknoten: An der Randpartie der Drüse ist ein rötlich gefärbter, aus nekrotischen Massen und reichlichem Kohlepigment bestehender Knoten zu sehen, dessen glatter Rand von einem anthrakotischen Wall begrenzt

wird. Doch zieht an einer Stelle ein länglicher Strang von diesem Knoten in das lymphatische Gewebe hinein. Dieser Strang enthält Bindegewebe, Fibroblasten, aber auch Epitheloidzellen und einige große R. Diese Verhältnisse sind an anderen kleineren organisierten Knötchen und auch in den übrigen Tracheobronchialdrüsen vorzufinden. Sonst ist das ganze lymphatische Gewebe von zahlreichen epitheloidzelligen Tuberkeln durchsetzt, die viele R. tragen. Somit scheint die Aufflackerung des Prozesses durch den Oberschenkelbruch auf dem Wege der frischen Drüsenvorgänge zustande gekommen zu sein.

Betrachten wir nun zusammenfassend die Ergebnisse dieser Fälle. Die Deutung der ersten Gruppe scheint ganz klar zu sein. Es handelt sich hier um klinisch und pathohistologisch ausgeheilte Tuberkulosefälle. Es zeigt sich in diesen Fällen, daß mit der Ausheilung der Tb., d. h. mit dem Aufhören der Wucherung, die R. verschwinden. Fall 4 zeigt, daß die Ausheilungsmöglichkeiten der R. dieselben sind (Verkalkung) wie die des Tuberkels. Die Fälle der Gruppe 2 sind Beispiele für die Verschiedenheit des histologischen Bildes bei verschiedenen starker Wucherung und Zerstörung. Fall 5 zeigt ein Überwiegen der destruierenden Prozesse. Epitheloidzellentuberkel sind nur sehr spärlich vorhanden. Ist aber die Verkäsung der Tuberkel in dem Maße fortgeschritten, so müssen auch die R. schon untergegangen sein. Wie es auch zu erwarten war, lagen die wenigen R., die festgestellt werden konnten, in epitheloidzelligen Tuberkeln oder am Rand der Verkäsung. Der Nachweis der R. gelingt aber in jedem Falle, und so kann von vornherein der Einwand, daß bei stark verkäsenden Tb. R. überhaupt nicht gebildet werden sollen, zurückgewiesen werden. Fall 6 ist das Beispiel der klassischen Tb. Epitheloidzellige und verkäsende Tuberkel mit R.-Verkäsung und Organisation nebeneinander. Fall 7 weist reichliche R. m. K. auf. Hier sind die sämtlichen Zeichen einer lebhaften Neubildung vorhanden. Es sind immerhin auch verkäsende Prozesse festzustellen. Es sind neben den epitheloidzelligen auch verkäsende Tuberkel und größere Käseherde zu sehen. Die großen R. enthalten nicht nur mittel-, sondern auch randständige Kerne.

Diese Reihe von 5—7 zeigt eine allmähliche Abnahme der Zerstörung mit gleichbleibender Wucherung. Zum Zustandekommen einer R. ist ein lebhafter Proliferationsreiz und auch die geringfügige Destruktion nötig, die die Verschmelzung der Epitheloidzellen bedingt. Im Fall 8 sind beide Anteile bedeutend geschwächt. Es ist lehrreich, die verschiedenen Erscheinungsformen des Prozesses in den verschiedenen Organen zu verfolgen. Es geht aus meinen anderweitigen Untersuchungen hervor¹⁾, daß die Lunge zuerst, dann die Tracheobronchial-Bronchopulmonaldrüsengruppe und von diesen die Halslymphknoten infiziert werden. In der Lunge finden wir bei Fall 8 einen ausgeheilten Prozeß

¹⁾ Verbreitungsweg der Tbc.-Infektion mit besonderer Berücksichtigung des Lymphdrüsensystems. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 258.

ohne R., gleichfalls in den Bronchopulmonaldrüsen. In den tracheobronchialen Lymphknoten ist der Prozeß noch nicht zum Stillstand gekommen, es sind vereinzelte Verkäusungsherde und R. vorhanden. Am äußersten Rand der tuberkelhaltigen Zone liegt eine R., die dem allerersten Stadium der Riesenzellenbildung angehört, eine R. im Stadium der primären Zellschädigung. Der Prozeß ist also noch nicht zum Stillstand gekommen, doch ist sowohl der Wucherungs- wie der Zerstörungslymphknotenreiz so gering, daß der allerletzte Vorstoß keine Verkäsung und keine Kernwucherung der R. hervorbringen konnte. In den Halslymphknoten ist der Prozeß noch virulent. Der bindegewebigen Ausheilung einzelner Tuberkel kann keine prinzipielle Bedeutung zuerkannt werden. Als den Schlußstein dieser Fälle würde ich noch einmal Fall 1 erwähnen, bei welchem die Giftwirkung über die Bildung von epitheloidzelligen Tuberkeln nicht hinausgegangen war. Hier kam es infolge der ganz geringen Virulenz des Prozesses nur bis zur Bildung von epitheloidzelligen Tuberkeln. In diesem Stadium ist dann der Prozeß ausgeheilt, ohne daß es zur Bildung von R. gekommen wäre. Immerhin ist diese Möglichkeit eine sehr seltene (ich konnte sie nur in diesem einen Falle feststellen), und sie hängt wahrscheinlich mit örtlichen Eigentümlichkeiten des infizierten Gewebes zusammen, da doch derselbe Prozeß in den weniger anthrakotischen Halslymphknoten R. erzeugen konnte. (Die schwer anthrakotischen Gekröselymphknoten bilden keinen günstigen Boden für die R. Die typischen R. m. K. fand ich nur in einem Falle in diesen Lymphknoten und dann auch bei einer 27jährigen Frau, deren im Mediastinum gelegene nur wenig Kohlenpigment enthielten.) In der 3. Gruppe brachte ich nur einen Fall, da die sämtlichen diesbezüglichen Befunde dieselben Verhältnisse zeigen. Hier kommt es vielleicht am deutlichsten zum Vorschein, daß in den ausgeheilten Herden (Lunge und Bronchopulmonaldrüsen) die R. vollständig fehlen, schreitet aber der Prozeß wieder einmal weiter, wird aus dem inaktiven ein aktiver Vorgang, so treten als erstes Zeichen der Zerstörung die R. auf.

Es kann nun folgendes über die Bedeutung der Riesenzellen bemerkt werden. Wenn der tuberkulöse Prozeß ausgeheilt ist, d. h. wenn er zum Stillstand kam, sind keine R. mehr vorhanden. (Die Anwesenheit von sehr wenigen in der Nähe von bindegewebig organisierten Herden befindlichen R. gehört nicht zu den großen Seltenheiten. Man beobachtet auch in den ausgeheilten Fällen vereinzelte R. Sie zeigen aber dann meistens nicht die typische Randstellung, sie sind mit Kohlenpigment beladen, und sie nähern sich dem allgemeinen Typ der Fremdkörperriesenzellen. Sind sie verkalkt, dann ist die Diagnose auch nur mit Wahrscheinlichkeit zu stellen, da die charakteristische Lagerung infolge der Kalkablagerungen nicht festgestellt werden kann.) Schreitet aber der Prozeß fort, so werden die R. nie vermißt. Wenn sie auch beim

Ausheilen des Prozesses untergehen müssen, so erscheinen sie in dem Augenblick, in welchem der geschwächte Organismus dem nochmaligen Vorstoß der Bacillen keinen Widerstand zu leisten vermag. Von hoher Bedeutung ist ihre Anwesenheit für die Beurteilung von zweifelhaften Prozessen. Das Vorhandensein von epitheloidzelligen Tuberkeln ist noch kein Beweis für das Fortschreiten des Prozesses. In unseren Fällen 1, 4 und 6 waren epitheloidzellige Tuberkel vorhanden. Doch konnten sowohl das klinische Verhalten wie die pathohistologischen Befunde keineswegs im Sinne einer floriden Tb. gedeutet werden. Zusammenfassend komme ich zu folgendem Ergebnis:

I. Die große Mehrzahl der tuberkulösen Riesenzellen weist randständige Kerne auf. Es können aber in den tuberkulösen Granulationsgeweben auch Riesenzellen mit mittelständigen Kernen festgestellt werden.

II. Die Entwicklung der Riesenzellen kann in vier Stadien eingeteilt werden:

1. Stadium der primären Zellschädigung: Wenige Epitheloidzellen der Mitte erleiden eine Beeinträchtigung ihrer Lebensenergie.

2. Stadium der Wucherung: Die Kerne vermehren sich, die Zelle bleibt ungeteilt.

3. Stadium der käsigen Degeneration: Die Kerne und das Protoplasma der Riesenzelle verkäsen allmählich.

4a. Stadium der vollständigen Nekrose: Die Riesenzelle verkäst vollständig.

4b. Stadium der Ausheilung: Die Riesenzelle wird ersetzt.

III. Die Riesenzelle sitzt immer in der Mitte des Tuberkelknötchens.

IV. Die Anwesenheit von wohl erhaltenen zahlreichen Riesenzellen bedeutet ein Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses, ihr Fehlen die Ausheilung, Stillstand desselben. Dem Vorkommen von vereinzelten atypischen Riesenzellen kommt nicht dieselbe Bedeutung zu.

Literaturverzeichnis.

Langhans, Über R. mit randständigen Kernen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **42**. — *Lübitz*, Zur Frage der Histiogenese der R. in Tuberkeln. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **75**. — *Weigert*, Zur Theorie der tbc. R. Dtsch. med. Wochenschr. 1885. — *Joest*, Zur Histiogenese der Lymphdrüsentuberkulose. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **15**. 1912. — *Benda*, Referat über die Bedeutung der Zelleibstruktur für die Pathologie. — *Lenhossek*, Sejt es a szövetek 1918, Budapest Franklin-Tarsulat. — *Wakabayashi*, Über feinere Struktur der tbc. R. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**. — *Wakabayashi*, Einige Beobachtungen über die feinere Struktur der R. in Gummi und Sarkom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**. — *Herxheimer* und *Roth*, Zur feineren Struktur und Genese der Epitheloidzellen und R. des Tuberkels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. — *Robbers*, Über die Histiogenese des Tuberkels, besonders der tbc. R. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **229**. — *Marchand*, Meine Stellung zur Grawitzschen Schlummerzellenlehre. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **229**.