

(Aus dem Veterinär-Pathologischen Institut der Universität Leipzig.  
Direktor: Obermedizinalrat Prof. Dr. E. Joest †.)

## Verfettungsvorgänge in der tuberkulösen Neubildung und das Arndt-Schulzsche „biologische Grundgesetz“.

Von

**Ernst Joest †<sup>1)</sup>.**

(Unter Mitwirkung von Dr. med. vet. Paul Cohrs).

(Eingegangen am 30. Juli 1926.)

Wenn lebende Tuberkelbacillen in ein Gewebe gelangen, dann entsteht da, wo sich diese Krankheitserreger ansiedeln und vermehren, bekanntlich unter der Einwirkung ihrer Gifte durch Wucherung fixer Gewebszellen eine knötchenförmige spezifische Neubildung, ein Tuberkel, in dessen Zentrum weiterhin eine zur Verkäsung führende Nekrose der spezifischen Neubildung entsteht. Der Nekrose geht eine krankhafte Störung im chemischen Aufbau der spezifischen Tuberkelemente, der Epithelioid- und Riesenzellen, voraus, die sich in Verfettung dieser Zellen äußert. Unter „Verfettung“ verstehe ich hier nicht nur die Verfettung im engeren Sinne, die Glycerinesterverfettung, sondern die Verfettung im weiteren Sinne unter Einschluß der Lipoidverfettungen. Während die Entstehung der tuberkulösen Neubildung und die nekrotischen Veränderungen in ihr allgemein bekannt sind, bedürfen die Verfettungsvorgänge, obwohl an sich ebenfalls bekannt, im Rahmen des pathologisch-biologischen Geschehens, wie es im Tuberkel statthat, einer näheren Betrachtung. Schon in den Jahren 1908 und 1909 habe ich mich mit dem Auftreten von Fett in den tuberkulösen Herden beschäftigt und das Ergebnis meiner damaligen „Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulöser Herde unter Berücksichtigung der Frage der nekrotischen Fettinfiltration“ 1911, im 203. Bande von Virchows Archiv mitgeteilt. Kurz zusammengefaßt ließ sich über die Verfettung tuberkulöser Herde von mir damals folgendes feststellen (wobei vornweg bemerk sei, daß ich den Begriff der Verfettung auch damals in dem vorstehend erläuterten Sinne aufgefaßt wissen wollte):

<sup>1)</sup> Diese Arbeit wurde am Tage vor dem Ableben des Herrn Obermedizinalrates Prof. Dr. E. Joest von ihm fertiggestellt und sollte eine Ergänzung und Erweiterung seiner Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulöser Herde in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 203. 1911, nach dem neuzeitlichen Stand der Lipoidforschung sein. Dr. P. Cohrs.

In ganz jungen Miliartuberkeln findet sich kein Fett. Bei etwas älteren Miliartuberkeln läßt sich etwas Fett im Zentrum der Herde nachweisen, bevor nekrotische Veränderungen wahrnehmbar sind. Letztere entwickeln sich im Anschluß an die Verfettung in dem verfetteten Teil des Tuberkels. In älteren tuberkulösen Herden mit Nekrose macht sich Fett besonders an der Grenze zwischen abgestorbenem und lebendem Gewebe bemerkbar, und zwar ist es die Grenzzone des lebenden Gewebes, die der Verfettung anheimfällt. Das übrige lebende Tuberkelgewebe ist in der Regel fettfrei. Der nekrotische Teil des Tuberkels ist ebenfalls fetthaltig, jedoch tritt hier das Fett bei der Färbung mit Scharlachrot und Sudan III weniger hervor als in der Grenzzone des lebenden Gewebes. Der nekrotische Abschnitt läßt bei Färbung mit Scharlachrot und Sudan III meist Schichtung erkennen, dergestalt, daß stärkere fetthaltige Schichten mit weniger fetthaltigen abwechseln.

Die Fettablagerung im Tuberkel ist eine celluläre. Sie erfolgt im wesentlichen in den Epitheloidzellen und den Riesenzellen. Die Fettablagerung erfolgt im Cytoplasma der beiden genannten Zellarten, und zwar hauptsächlich in dessen Randteilen.

In jungen Herden verfetten die Zellen nur im Zentrum, wenn sich hier nekrotische Veränderungen vorbereiten, aber bevor solche Veränderungen bemerkbar sind. In älteren Herden beobachtete man die Verfettung an der Grenze zur nekrotischen Partie in Form einer deutlichen Zone. Die verfetteten Zellen sind im allgemeinen gut erhalten. Hieraus ist zu schließen, daß die Fettablagerung in den lebenden Zellen vor sich geht. Im bereits abgestorbenen Gewebe findet eine Fettablagerung nicht mehr statt. Der Fettgehalt des nekrotischen Teils des Tuberkels ist darauf zurückzuführen, daß letztere sich aus Bestandteilen zusammensetzt, die vor ihrem Tode verfettet waren, und deren Fett bei der Nekrose erhalten blieb. Die Verfettung der spezifischen Zellen des Tuberkels ist der Vorläufer ihres Todes; sie ist gewissermaßen der Indikator ihres bevorstehenden Absterbens.

Die Ursache der Verfettung der Tuberkelbestandteile erblicke ich im wesentlichen in der Wirkung toxischer Produkte der in ihnen vorhandenen Tuberkelbacillen. Diese finden sich beim jungen Miliartuberkel am meisten in dessen Zentrum. Man kann ihn sich gewissermaßen durchtränkt denken<sup>1)</sup> mit den Stoffwechselprodukten und in Lösung gegangenen Leibessubstanzen der Tuberkelbacillen, die entsprechend der vorherrschenden Lage der Bacillen im Zentrum des Knötchens hier ihre höchste Konzentration erreichen und von hier aus nach seiner Peripherie zu diffundieren, wobei ihre Konzentration infolge Verdünnung mit der Gewebslymphé schrittweise abnimmt.

Wie es bei vielen anderen Giften der Fall ist, so hängt auch bei den Produkten des Tuberkelbacillus die Wirkung auf die lebende Substanz ab von absoluter Menge und Konzentration des toxischen Stoffes. Ge ringe Mengen und Konzentrationen wirken erregend, größere schädigend. Die erregende Wirkung der Tuberkelbacillenprodukte spricht sich aus

1) Dies gründet sich nicht nur auf theoretische Überlegungen, sondern vor allem auch auf die Tatsache, daß in tuberkulösen Herden von *Wassermann* und *Bruck* mit Hilfe der Methode der Komplementablenkung tatsächlich Produkte der Tuberkelbacillen in Gestalt tuberkulinartiger Stoffe nachgewiesen sind. Diese Stoffe sind es nun, denen einerseits die Verfettung der spezifischen Tuberkel elemente, der Epitheloid- und Riesenzellen, zuzuschreiben ist, die andererseits auch die Bildung von Antikörpern (Antituberkulin), wie sie ebenfalls von *Wassermann* und *Bruck* mit Hilfe der Komplementbindungs methode im tuberkulösen Gewebe nachgewiesen wurden, anregen.

in der Zellwucherung an der Peripherie, die schädigende in der Verfettung und in der darauf folgenden Nekrose der Zellen im Zentrum des Knötchens. Die Nekrose ist ohne weiteres als Ausdruck schwerster Schädigung erkennbar. Nicht aber erscheint die Fettablagerung in den lebenden Zellen ohne weiteres als Ausdruck einer Schädigung. Und doch liegt bei der Verfettung lebender Tuberkelemente eine Zellschädigung vor, die bewirkt wird durch Giftkonzentrationen, die sich zwischen den Wucherung anregenden und den nekroseerzeugenden bewegen. Diese mittleren Giftkonzentrationen vermögen zwar nicht abtötend auf die Zellen zu wirken, aber sie greifen in deren Lebensvorgänge ein und *ändern den Stoffwechsel der Zellen*; sie machen ihn gewissermaßen zu einem pathologischen, dergestalt, daß Vorgänge auftreten, die in den Zellen für gewöhnlich morphologisch nicht nachweisbar sind, daß infolge einer Umstimmung des Zellchemismus Giftstoffe, die in den mehr peripher gelegenen Tuberkelzellen als solche nicht anzutreffen sind, sichtbar gespeichert werden<sup>1)</sup>. Dies geschieht so lange, bis die Zellen durch die immer stärker werdende Giftwirkung so weit geschädigt sind, daß sie absterben.

Es ist diese prämortale celluläre Fettablagerung eine Erscheinung, die eine charakteristische Form der Nekrobiose darstellt, die man früher mit dem Namen „fettige Degeneration“ belegte.

Ich habe neuerdings meine früheren Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Frage der näheren Bestimmung der unter dem Bilde der Verfettung im Tuberkel ablaufenden Vorgänge wieder aufgenommen. Im wesentlichen decken sich die dabei gewonnenen Ergebnisse mit denjenigen meiner früheren Untersuchungen. Unter Mitwirkung meines Assistenten Dr. P. Cohrs habe ich eine Reihe von tuberkulösen Veränderungen (meist submiliare und miliare Tuberkel) verschiedener Organe (Lunge, Leber, Pleura, Niere, Lymphknoten, Milz), und zwar des Rindes, des Schafes, des Schweines und der Katze (von jedem Organ wurden wenigstens 4 Stellen untersucht) histologisch mit dem Polarisationsmikroskop sowie unter Anwendung der Färbung mit Scharlachrot, Sudan III und Nilblausulfat sowie unter Zuhilfenahme der übrigen Fett-, Fettsäure- und Lipoidfärbungen erneut geprüft. Gleichzeitig wurde die Untersuchung auf den Glykogengehalt ausgedehnt. Die Untersuchung der tuberkulösen Herde im polarisierten Licht läßt, mit Ausnahme eines Falles (Lunge vom Rinde) keine doppelbrechenden Substanzen nachweisen. In dem soeben genannten einen Fall finden sich spärliche doppelbrechende Tröpfchen in Epithelioidzellen an der Grenze zum unveränderten spezifischen Gewebe des Tuberkels. Auch in diesem Falle ist die größere Masse der Fettstoffe des Tuberkels nicht doppelbrechend. Die erwähnten Farbreaktionen ergeben in Übereinstimmung

<sup>1)</sup> Dies gilt auch für die Glykogenablagerung, die neben der Fettablagerung in derselben Zone der tuberkulösen Neubildung sich bemerkbar macht.

mit den Befunden anderer Untersucher die Anwesenheit von Fettstoffen in allen Tuberkeln, und zwar mit der gleichen Lokalisation, wie früher bereits von mir festgestellt und oben angegeben. Mit Scharlachrot färben sich die Fettstoffe ohne wesentliche Abstufungen leuchtend rot, mit Sudan III orangerot bis gelb-bräunlich. Bei Nilblausulfatfärbung erscheinen die Fettstoffe teilweise hellblau (indem sie sich vom Gewebe in ihrem Farbenton nur wenig oder gar nicht abheben), teils violett (in dunkleren und helleren Tönen, zwischen Blauviolett und Rotviolett schwankend), teils endlich rosarot (hauptsächlich in unmittelbarer Nähe des Nekrotischen), jedoch bleibt die Menge der rosarot gefärbten Fettstoffe erheblich hinter derjenigen bei Scharlachrot- und Sudanfärbung zurück. Die Befunde sind bis zu einem gewissen Grade wechselnd; es scheint dabei das Alter der tuberkulösen Herde sowie die größere oder geringere Entfernung der betreffenden Tröpfchen vom Nekrotischen eine Rolle zu spielen. Die *Fischlersche* Färbung auf Fettsäuren lieferte negative Ergebnisse.

Sonach lassen sich im Tuberkl an der Grenze des lebenden Gewebes zum nekrotischen Fettstoffe nachweisen, bezüglich deren die Ergebnisse der angestellten Farbreaktionen ohne weiteres eine gewisse Unzulänglichkeit in der histochemischen Differenzierung erkennen lassen. Namentlich gilt dies auch von den Färbungen mit Nilblausulfat, von dessen Anwendung eine Zeitlang soviel in Hinsicht auf die Differenzierung der Fettstoffe im Gewebe erhofft worden war. Es kann mithin keine Rede davon sein, eine genaue Bestimmung der im Tuberkl auftretenden Fettstoffe vorzunehmen. Wir müssen uns glücklich schätzen, wenn wir histochemisch und mit Hilfe der Untersuchung im polarisierten Licht Triglyzeride (Neutralfette), Cholesterinester und sonstige Lipoide feststellen können, wobei die Abwesenheit dieser Stoffe nach *Hueck* überhaupt niemals mit Sicherheit behauptet werden kann. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen läßt sich bei tierischer Tuberkulose auf Grund der histochemischen Reaktionen und der Untersuchung im polarisierten Licht folgendes sagen: Die tuberkulöse Neubildung enthält in der oben beschriebenen Lokalisation in den Epithelioid- und Riesenzellen Triglyceride (Neutralfette) und Lipoide. Die letzteren sind in ihrer Mehrzahl isotrop (nicht doppelbrechend). Anisotrope Lipoide treten seltener auf. Sie wurden bei dem neuerdings untersuchten Material (12 Fälle) im Tuberkl nur in einem Falle, und zwar in geringer Menge, neben isotropen Fettstoffen nachgewiesen. Nach Maßgabe des Ergebnisses der histochemischen Untersuchung kann geschlossen werden, daß im Tuberkl in der obenerwähnten Lokalisation in der Regel ein wechselndes *Gemisch von Fettstoffen* vertreten ist, das sich aus Triglyceriden (Neutralfetten), Cholesterinfettsäurestern (anisotrop) und sonstigen Lipoiden (isotrop) zusammensetzt. Von Lipoiden herrschen nach Maßgabe der Untersuchung im polarisierten

Licht isotrope Lipoide neben Neutralfetten vor, während anisotrope Lipoide (Cholesterinfettsäureester) anscheinend nur in manchen Fällen und auch da nur spärlich, auftreten. In diesem Zusammenhang möchte ich auf *Kawamura* hinweisen, der im tuberkulösen Gewebe keine anisotropen Lipoide fand. *Arndt* dagegen stellte „in jedem Falle mit überhaupt positivem Lipoidbefund im tuberkulösen Gewebe auch Cholesterinester fest. Ihre Beteiligung an den meist sehr verwickelt zusammengesetzten Lipoidgemischen ist dabei natürlich eine wechselnde, nicht selten aber stellen sie den Hauptanteil“. „In Riesenzellen wurden anisotrope Lipoide im allgemeinen (vom Huhn abgesehen) ganz vermißt.“

Gleichviel welcher Art die im Tuberkele nachgewiesenen Fettstoffe sind, auf jeden Fall läßt sich aus ihrem Auftreten in den Epithelioid- und Riesenzellen schließen, daß hier *Störungen des cellulären Fett- und Lipoidstoffwechsels* gegeben sind.

Ich habe in meiner früheren Arbeit die Wirkung der Produkte der Tuberkelebacillen im Tuberkelegewebe kurz, wie folgt, zusammengefaßt: *Schwache Konzentrationen der Produkte des Tuberkelebacillus verursachen Wucherung, mittlere Konzentrationen Stoffwechselstörung (Verfettung) und starke Konzentrationen Nekrose der spezifischen Zellen.* Schichtenweise entfalten die genannten Bakterienprodukte im Tuberkele ihre Wirkung auf die spezifischen Zellen, die je nach der Konzentration und Menge der Noxe nacheinander in der erörterten Weise reagieren.

Der vorstehende Satz, etwas allgemeiner gefaßt, würde lauten: Schwache Konzentrationen der Tuberkelebacillenprodukte bewirken Wucherung, mittlere Konzentrationen Störungen im Zellchemismus [Störung des cellulären Fett- und Lipoidstoffwechsels<sup>1)</sup>] und starke Konzentrationen Tod der spezifischen Zellen des Tuberkeles. Das Wesentliche dieses Satzes ist die Feststellung, daß toxische Stoffe ein und derselben Art in schwacher Form anders wirken wie in mittelstarker Form und diese wieder anders wie in starker Form, daß also Reize ein und derselben Art in verschiedenen Abstufungen nicht nur sehr verschieden wirken, sondern sogar gegenteilige Wirkungen (z. B. Wucherung und Nekrose) hervorrufen können. Diese Feststellung deckt sich mit dem wesentlichen Inhalt des *Arndt-Schulzschen „biologischen Grundgesetzes“*, das folgendermaßen lautet: *Schwache Reize fachen die Lebenstätigkeit an, mittelstarke fördern, starke hemmen und stärkste heben sie auf.* Ich habe also, ohne das *Arndt-Schulzsche „biologische Grundgesetz“* zu kennen, 1911 dasjenige, was dieses Gesetz im wesentlichen aussagt, bei dem Studium einer in der Hauptsache durch *chemische Reize*, nämlich durch die Wirkung spezifischer Gifte, bedingten pathologischen Veränderung, der tuber-

<sup>1)</sup> Dasselbe gilt für den Glykogenstoffwechsel. In den Zellen (jedoch nur Epithelioidzellen), in denen Lipoide sich vorfinden, tritt Glykogen in wechselnder Menge auf.

kulösen Neubildung, gefunden. Meine Feststellung bildet sonach eine Bestätigung des *Arndt-Schulzschen* „biologischen Grundgesetzes“ auf dem Gebiete der Pathogenese der tuberkulösen Neubildung. Oder anders ausgedrückt, das *Arndt-Schulzsche* „biologische Grundgesetz“ lehrt uns die Vorgänge der Bildung des Tuberkels und der Entstehung regressiver Vorgänge in ihm unter allgemeine biologische Gesetzmäßigkeiten unterzuordnen. In bezug auf die Fassung des *Arndt-Schulzschen* „biologischen Grundgesetzes“ dürfte es sich empfehlen, seine Fassung etwas zu erweitern, indem man sagt: *Schwache Reize fachen die Lebenstätigkeit an, mittelstarke fördern sie oder ändern sie ab, starke Reize hemmen und stärkste heben die Lebenstätigkeit auf.*

---

#### Literaturverzeichnis.

*Arndt, H.-J.*, Vergleichend-Pathologisches zur „Cholesterinesterverfettung“. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 20. Tagung 1925, S. 127—132. — *Hueck, W.*, Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 20. Tagung 1925, S. 18—66. — *Joest, E.*, Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulösen Herde. Zugleich ein Beitrag zur Frage der nekrobiotischen Fettinfiltration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**, 451—463. 1911. — *Joest, E.*, Zellverfettung und Antikörperbildung in tuberkulösen Herden. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **9**, 325—331. 1911.

---