

(Aus der Klinik für Hautkrankheiten des Finsenschen medizinischen Lichtinstitutes zu Kopenhagen. — Direktor: Dr. Axel Reyn.)

## Über wechselndes Aussehen und Menge der Zellreaktion bei Lupus und ihre Erklärung.

Von

**K. A. Heiberg**, Kopenhagen.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Januar 1929.)

An hervorragender Stelle wurde vor nicht langer Zeit wieder der Ausspruch getan, daß die Bedingungen, unter denen einmal Lymphocyten, ein andermal Epitheloide als Hauptanteil einer Zellwucherung vorkommen, uns noch völlig unbekannt sind.

Man kann sich auch deshalb veranlaßt sehen, teils zu dieser Frage wieder zurückzukehren, indem ich in gewisser Richtung schon auf eine frühere (dänische) Abhandlung (1922) verweisen kann, teils kann im allgemeinen Grund genug vorliegen, diese und einige verwandte Fragen wieder aufzunehmen.

1. Die Rundzellreaktion, die sich zu äußerst in einem Lupusfleck findet, weist in Wirklichkeit ein in mehreren Richtungen recht verschieden geartetes Aussehen auf.

Bald wird dieses Infiltrat breit sein und zu äußerst Plasmazellen enthalten können, bald und häufiger kann es schmäler sein und fast nur Lymphocyten enthalten, die zu einem nicht geringen Teil verunstaltet sind; das Infiltrat kann gleichzeitig an einem größeren Abschnitt fehlen (in einigen Fällen kann es schließlich sogar als ein äußerster Wall um die epitheloiden Zellen ganz vermißt werden, selbst wenn auch vielleicht gleichzeitig rechte starke Striche innen zwischen ihnen vorhanden sein können).

2. Aber nächstdem wird es in den meisten Fällen Abschnitte geben, wo das umgebende dichte Lymphocyteninfiltrat, der Lymphocytenwall, sich ausbreitet, indem er sehr viel kleinere „Haufen“ epitheloider Zellen umfaßt. Weder in *Lewandowskys* Darstellung (1916), noch in *Kyrles* Vorlesungen (1927, Bd. II) oder in *Gans'* Handbuch (Histologie der Hautkrankheiten) findet sich trotz der an allen diesen Stellen glänzenden Illustrationstechnik eine Abbildung dieser Verhältnisse, die doch das

Typischste und Eigentümlichste bei einem Lupusfleck sind. Bei einem solchen wird es also von vornherein wahrscheinlich sein, folgende Stadien anzutreffen:

An der *einen* Seite *kleine Haufen* epitheloider Zellen, begrenzt von Lymphocyteinlagerungen, an der *anderen* etwas *größere* Haufen epitheloider Zellen, die öfters nicht ohne Zerfalls- und Auflösungszeichen und häufig ohne Lymphocytbegrenzung sind. Dieses ganz eigentümliche Aussehen fand sich deutlich in etwa 80 Fällen von 100 Lupusflecken von ganz unbehandelten oder längere Zeit nicht behandelten Patienten, während es bei dem Rest fehlte oder verwischt war. In den verhältnismäßig wenigen Fällen, wo sich dieses Bild nicht findet, wird nämlich eine kleine (frische) Erkrankung vorhanden sein können, wo die kleinen Haufen epitheloider Zellen gleichmäßig sind, oder es wird sich um eine große (und alte) Veränderung handeln. In diesem Falle werden die epitheloiden Zellen dann etwas aufgelöst sein und die Lymphocyten werden vermisst werden können, oder es werden nur einige Haufen oder Striche innen zwischen den epitheloiden Zellen vorhanden sein.

Dieses Bild von jungen und älteren Abschnitten gleichzeitig ist jedoch so kennzeichnend, daß es auch differentialdiagnostische Bedeutung hat, und es verdient deshalb Aufmerksamkeit und genaue Schilderung. Man kann wohl Äußerungen antreffen, die betonen, daß „alles in allem meist ein charakteristisches Bild bei Lupus vorhanden ist“, oder ähnliches, aber dieses eigentümliche Bild wird dabei durch so vage Worte wie diese z. B., gegenüber anderen Hautveränderungen mit mehr oder weniger tuberkelähnlichem Bau, doch nicht hinreichend abgegrenzt.

Die zunächst sich bietende Struktur werden kleine Gruppen epitheloider Zellen sein, umgeben von den gewöhnlichen kleinen Lymphocyten (oder diffuser mit diesen durchwebt). Aber das, was hier Anlaß gegeben hat, die Aufmerksamkeit darauf hinzulenken, ist auch besonders die *Art*, wie der Lupusfleck wächst, die neugebildeten Abschnitte im Lupusfleck. —

Ein riesenzellähnliches Aussehen wird oft in den erwähnten kleinen Gruppen epitheloider Zellen vorhanden sein können. Die deutlich charakteristischen Riesenzellen sind im übrigen kein ganz so häufiger Befund, wie sich das oft angeführt findet oder vorausgesetzt wird (41 von 100 Fällen). In vielen der erwähnten Fälle waren jedoch nur sehr wenige Riesenzellen vorhanden.

Untersucht man das Lymphocyteninfiltrat, wenn es in einem breiten Saum außen um einen Haufen epitheloider Zellen herumliegt, wird man am weitesten außen in einigen Fällen an längst getroffenen kleinen Gefäße mit Plasmazellen in der Peripherie deutlich unterscheiden können, aber auch weiter innen, gegen die Mitte zu, werden einzelne Plasmazellen beobachtet werden können, und bei einigen von diesen kann man

Abb. 1-2. *Lupus vulgaris*. In der Mitte (und nach links unten) sieht man kleine Haufen epitheloider Zellen die sich von den anderen dadurch unterscheiden, daß sie von kleinen Lymphocyten kräftig umrahmt sind. (Gegen links und nach oben ein Abschnitt mit schwach verwaschener Struktur der epitheloiden Zellen.) (Das letztere Verhalten sieht man am besten auf dem größeren Bilde.)

Abb. 1.

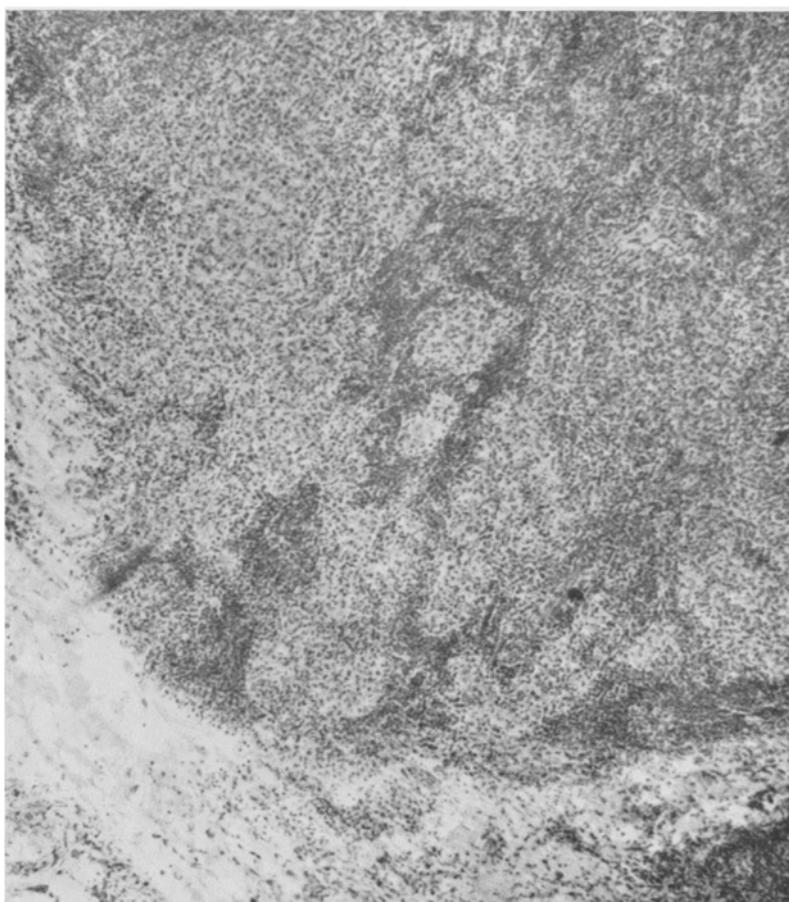
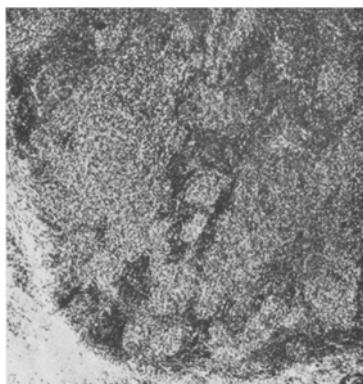


Abb. 2.

jedenfalls sehen, daß sie eine ähnliche Gruppierung um kleine Gefäße herum haben. Die gewöhnlichen kleinen Lymphocyten, die sich vorfinden, haben häufig deutliches „Kerngerüst“. Am weitesten nach innen gegen die epitheloiden Zellen wird man dagegen, wo die Struktur dann nicht infolge zusammenfließender und dicht zusammenliegender Haufen unübersichtlicher ist, nur Lymphocyten antreffen, deren Kerngerüst undeutlich oder deren Kernumriß unregelmäßig ist, bis man innen zwischen den epitheloiden Zellen die völlig verunstalteten Lymphocytenkerne von wechselnder Form und Größe sieht.

Man muß für das Verständnis daran festhalten, daß das Infiltrat um die epitheloiden Zellen herum sich in seiner *Entstehungsweise* ganz wie die mehr getrennten Infiltrate bei den Gefäßen in der Peripherie der Veränderung verhält. Nun finden sich wohl zwischen den Bildern alle Übergänge, was die Menge der Plasmazellen betrifft, aber die *starke* Entwicklung von Plasmazellen ist bei Lupus keineswegs häufig. Vielleicht gibt das eher ein zu zahlreiches Bild des Befundes, wenn ich anführe, daß sich bei meinen 100 Lupusflecken von ganz unbehandelten oder längere Zeit nicht behandelten Patienten nur 2 Fälle fanden, wo man die Plasmazellenentwicklung als stark bezeichnen konnte, und 5 Fälle, wo sie vielleicht noch bemerkenswert, aber doch weit weniger bedeutend war.

Fälle wie die folgenden zeigen, daß es, wenn man will, eine mehr *örtliche* Reaktion ist, da sich dieselbe starke Reaktion bei 3 anderen gleichzeitigen Excisionen in dem einen Fall, bei 2 in dem anderen Fall nicht fand.

Der erste der beiden Fälle zeigt gleichzeitig, wie die ganz *schwache* Lymphocytenreaktion bei Lupus an einigen selbständigen (älteren) Haufen epitheloider Zellen neben *starken* Lymphocytenreaktionen an anderen Haufen in der nächsten Nachbarschicht repräsentiert sein kann — wieder eine Bestätigung der Selbständigkeit der Reaktion, als nur jeden Haufen für sich angehend!

I. Bei einem unbehandelten Patienten wurden 4 Flecke (vom linken und rechten Oberarm) ausgeschnitten:

Großer Lupusfleck, der bis zu  $3\frac{1}{2}$  mm in die Tiefe reicht.

Lupusfleck, der bis zu 2 mm tief reicht.

Lupusfleck, der  $1\frac{1}{2}$  mm in die Tiefe reicht.

Lupusfleck, der bis 2 mm tief reicht.

Der erst angeführte, der zahlreiche Plasmazellen enthielt, war vielfach aus recht verschiedenen kleinen Haufen aufgebaut, die von einem starken Lymphocyteninfiltrat umgeben waren. Während dieses bei einzelnen kleinen Gesamtgruppen epitheloider Zellen sogar so weit heruntergehen konnte, daß es nur 15% ausmacht, so machte es doch alles in allem 43% des *gesamten* Infiltrats (d. h. epitheloider Zellen *und* Lymphocyten)

aus<sup>1</sup>. Das Aussehen der epitheloiden Zellen an einigen Stellen deutete darauf hin, daß es frischere Haufen waren. Recht viele Riesenzellen.

Die 3 anderen Ausschnitte zeigten Veränderungen, die eine Infiltrat-Lymphocytenmenge von 84 bzw. 50 und 38 % und bezüglich der Plasmazellenmenge nichts Besonderes darboten.

2. Bei einem Patienten, der 7 Wochen lang nicht behandelt war, wurden 3 Flecke ausgeschnitten, die am Halse aufgetreten waren.

In dem Fleck, in dessen Umgebung die zahlreichen Plasmazellen enthalten sind, sieht man einige der Lupushaufen aus epitheloiden Zellen bestehen, die nicht ganz gesammelt sind und ein frisches (nicht verunstaltetes) Aussehen haben. Die Lymphocyten machen 45 % aus, alles in allem, doch ist an einigen Stellen ihr Anteil größer, als diese Durchschnittszahl angibt. Einige Riesenzellen. Die beiden anderen Flecke verhalten sich so, daß bei dem einen Abschnitte von frischerem Aussehen der epitheloiden Zellen und Abschnitte von gewöhnlichem Aussehen sind. Einige Plasmazellen. Die Lymphocyten machen 56 % der Haufen aus. Der andere Fleck hat besonders spärliche und wenig Gefäßinfiltrate in der Nachbarschicht; nur wenige Plasmazellen. Die Lymphocyten machen 45 % der Haufen aus.

Wenn wirklich die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Verhältnisse untereinander abgewogen wird, ist es eine Unruhe im Infiltrat, eine (in verschiedener Weise vermutete) frische Entwicklung von epitheloiden Zellen, und andererseits zahlreiche und starke Gefäßinfiltrate mit Plasmazellen, die zusammengehören; dagegen braucht weiter kein grades Verhältnis zwischen verhältnismäßig „sehr zahlreichen Lymphocyten“ und der Menge der Plasmazellen zu bestehen.

Will man verstehen, welche Bedeutung das besprochene Bild im ganzen hat, muß man sich vor Augen halten, daß die tuberkuloide Reaktion, solange sie frisch ist, ein kräftiges Lymphocyteneinfiltrat als Abgrenzung

<sup>1</sup> Das Verhältnis zwischen den epitheloiden Zellen und den kleinen Lymphocyten wurde folgendermaßen berechnet: Bei schwacher Vergrößerung wurden unter Verwendung des Zeichenapparates die Umrisse auf dünnem Karton oder ähnlichem aufgezeichnet. Darauf wurden sie ausgeschnitten und gewogen, wodurch man die Umfänge der beiden Gewebsarten miteinander ins Verhältnis setzen kann, während man dabei das übrige Bindegewebe unberücksichtigt lassen kann. Wenn man eine Reihe von Schnitten verwendet, ist die Genauigkeit recht groß. In den (vermutlich) alten Flecken oder Abschnitten werden die Lymphocyten nur einen geringen Teil ausmachen (wie oben z. B. 15%). „Das fast völlige Fehlen einer peripheren entzündlichen Randzone“ wird von *Kyrle* im Arch. f. Dermat. **94**, 333 als gegen das Bild einer Hauttuberkulose sprechend angeführt; aber das ist nicht richtig. Man kann dieses Verhalten beobachten. In der im übrigen so anregenden Darstellung im II. Bande von *Kyrles* Vorlesungen über Histobiologie der Haut findet man auch nicht die Feststellung, daß ein Lupus vulgaris dieses Bild — nach der oben entwickelten Auffassung als ein Endstadium — zeigen kann. Es ist durchaus nur das Alter der Veränderung, das das Entscheidende ist (wie *Kyrle* das übrigens für die Sarkoide nachweist).

und Abwehrmaßnahme erfordert (und solange der Lymphocytenverbrauch in der tuberkuloiden Struktur groß ist, ist das möglicherweise noch ein Grund mehr). Das Infiltrat festigt sich durch Neubildung von Lymphocyten, um nun den primären Austritt von Lymphocyten aus den Gefäßen zu ergänzen (und auch dem Verlust zu begegnen, den der Zerfall verursacht); siehe Näheres unten.

(Überblicken wir das Gefundene vom Standpunkte der Plasmazellfrage, so sehen wir, daß man durch Auffassung der Plasmazellen als Vermehrungsform der Lymphocyten besser versteht, daß die Plasmazellen zur allgemeinen Entzündungsreaktion gehören und sich bei zahllosen ursächlich verschiedenen Veränderungen finden. Es entwickeln sich im unmittelbaren Anschluß an die Erkrankung kleine Gefäße. Von diesen kommen die Lymphocyten, die durch Durchlaufung des Plasmazellstadiums mit seiner amitotischen Zellvermehrung zur Vergrößerung des Infiltrates weiter beitragen.)

Beim Lupus sieht man nun gegen die Mitte zu gewöhnliche kleine Lymphocyten, die mit Kerngerüst von abnehmender Deutlichkeit schließlich innerhalb der epitheloiden Zellen in den zentralen Teilen des Lupusflekes zugrunde gehen.

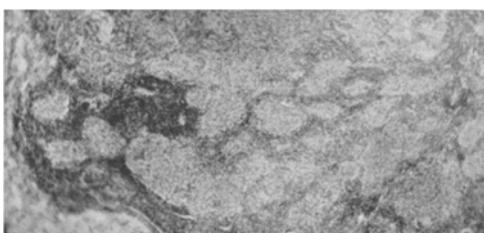


Abb. 3. Lupus vulgaris. Nach links sieht man „kleine Haufen epitheloider Zellen“ mit einer kräftigen Umrahmung durch Lymphocyten.

Betrachtungen [vgl. Acta med. scand. **65** (1927); Anat. Anz. **59** und Acta oto-laryng. **6**, 85].) Man kann mit einem gewissen Recht von einer „schalenartigen“ Ordnung der Plasmazellen sprechen, aber man darf dabei nicht vergessen, daß sie nach den angeführten Beobachtungen durch die Lagerung um kleine Gefäße in der Peripherie des Infiltrates *zustande* kommt (und dadurch, daß die Plasmazellen weiter innen ihren Charakter verloren haben und zu gewöhnlichen kleinen Lymphocyten, anfangs mit deutlichem Kerngerüst, übergegangen sind).

Die frischesten Teile eines Lupusherdes sind die ganz kleinen selbständigen Gruppen epitheloider Zellen mit den Lymphocyten dazwischen.

Abb. 167 (in Bd. I) bei *Gans* (l. c.) ist zu gleichartig, um das Typische wiederzugeben. Und in einigen Fällen wird man denn auch sehr wohl noch die Reste dieses „fleckigen“ Aussehens in den größeren, mehr zusammenfließenden Teilen von epitheloiden Zellen sehen können, die also früher ganz in gleicher Weise abgegrenzt waren. Die kleinen Gruppen schmelzen dann augenscheinlich nach einer gewissen Zeit zusammen. Dadurch bilden sich also die größeren zusammenhängenden Herde epi-

(Man versteht wohl noch besser, als man früher gekonnt hat, den Circulus im Granulationsgewebe und die Ursachen dafür, daß es auch trotz des Zugrundegehens von Zellen in der Mitte erhalten bleibt. Aber all das ist in dem Gedanken gesagt, daß man die Beweise von anderen Verhältnissen hernehmen muß, nicht von diesen

theloider Zellen, fast ohne weitere Rundzellenstriche zwischendurch als Grenze der kleinen Anhäufungen (und mit oft nur spärlichen Lymphocyten, als einer äußersten Grenze gegen das Bindegewebe außenherum). Fast in jedem Lupusfleck wird man also diese beiden Bilder sehen, das jüngere und das ältere nebeneinander. Und daß diese „selbstständigen“ kleinen Haufen jünger als das übrige Infiltrat sind, wird auch durch die Beobachtung erhärtet, daß die am wenigsten verunstalteten epitheloiden Zellen hier angetroffen werden.

Aus dem Aussehen der epitheloiden Zellen lassen sich auch in einigen Fällen Schlüsse auf das Alter der betreffenden Reaktionszellen ziehen: Die epitheloiden Zellen innerhalb der größeren Haufen bieten oft ein Bild größerer Neigung zum Zerfall und unregelmäßigerer Kernform. Je längere Zeit die Veränderung bestanden hat, desto größere zusammenhängende Abschnitte macht es aus, desto größere Wahrscheinlichkeit besteht dafür, dieses Bild anzutreffen.

Hier und da wird man dann einen Herd epitheloider Zellen sehen, wo die Kerne ganz zugrunde gegangen sind. Daß ein Zerfall vor sich gehen kann, dafür hat man wohl einen guten Blick gehabt, aber nicht für sein recht häufiges Auftreten in jedem nur etwas größeren Lupusfleck. Es kann vielleicht ebenso sehr die starke Resorption wie ein schwacher Zerfall sein, der Schuld an der eigentümlichen, anscheinend milden Nekrose ist. Diese erlangt nicht die Fähigkeit, sehr lange zu bestehen, sondern wird sehr bald beseitigt.

Die gute Ernährung, die reichliche Blutversorgung pflegt die Ursache für dieses von den übrigen Tuberkeln abweichende Verhalten zu werden, daß man den augenfälligen zentralen Zerfall nicht antrifft.

„Die Haut ist ein verhältnismäßig schlechter Nährboden für Tuberkulose, oder mit anderen Worten, sie ist imstande, einen besonders guten Widerstand gegen die krankheitsschaffende Wirkung zu leisten“, oder wie man das nun ausdrücken will.

Aber ist der Grund, daß man keine größeren zentralen Nekrosen antrifft, denn also nicht ganz einfach der, daß die Nekrose infolge der reichlichen Blutversorgung in der Umgebung und der starken Resorption *nicht die Fähigkeit hat, bestehen zu bleiben*, dagegen durchaus nicht der, daß nicht sehr häufig eine Nekrose von einer gewissen Ausdehnung zu stande kommt. Aber die schnelle Aufsaugung beseitigt die Anzeichen dafür. (Im übrigen wird durch die Nekrose vermutlich eine größere Möglichkeit für weitere Ausbreitung geschaffen; die längere Dauer des Leidens unter sonst gleichen Verhältnissen bedingt wohl noch eine größere Neigung zur Nekrose, wenn auch das Zeitmoment natürlich bedingt ist und im Verhältnis zur Widerstandskraft und Infektionsstärke steht.)

*Zusammenfassung.*

1. Als für das mikroskopische Gesamtbild eines Lupus vulgaris charakteristisch wird sein frischester Teil bezeichnet, wo mehrere oder viele kleine Haufen epitheloider Zellen zwar nahe beieinander liegen, aber doch einen reichlichen Gürtel von Rundzellen zwischen sich haben.
  2. Der älteste Teil einer Veränderung wird dagegen durch die größeren Haufen mit nur geringer oder fast gar keiner Rundzellreaktion außenherum gekennzeichnet.
  3. Das nicht häufige Vorkommen von wirklich starker Plasmazellentwicklung (nur in 2—7% der Fälle) wird hervorgehoben und ihre Bedeutung erörtert; ebenso das Vorkommen von Nekrose, und weshalb diese nur in geringer Ausdehnung beobachtet wird.
-