

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. P. HUEBSCHMANN).

Untersuchungen zur Struktur und Genese des Tuberkels als Beitrag zur tuberkulösen Entzündung*

I. Mitteilung.

Die Epitheloidzelle.

Von

Dozent Dr med. OTTO FRESEN.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Februar 1949.)

1. Entwicklung der Fragestellung.

Die von SCHÖNLEIN (1832) nach SYLVIVS (1650) als Tuberkulose bezeichnete Krankheit ist Gegenstand der ärztlichen Forschung, solange es überhaupt eine Untersuchung der formalen und kausalen Krankheitsbedingungen gibt. Im Rahmen des Themas ist es hier weder möglich noch erforderlich, der Entwicklung der Tuberkulose als Krankheitsbegriff nachzugehen; trotzdem sei ein kurzer Abriß ihrer Geschichte der Arbeit vorangestellt, weil sich aus einer derartigen Betrachtung unter allgemeinpathologischen Gesichtspunkten eine Reihe noch zu lösender Fragen herausstellt. Die bedeutungsvollen Ergebnisse der Humoralpathologie hatten unter Betonung der funktionellen Betrachtungsweise das Studium der gestaltlichen Veränderungen überflügelt. Da aber das Leben und somit auch seine krankhaften Abweichungen als an bestimmte gewebliche Strukturen gebundene Stoffwechselvorgänge anzusprechen sind, muß es für den morphologischen Teil der medizinischen Forschung vornehmste Aufgabe bleiben, abweichende Strukturveränderungen der Gewebe zu erfassen und durch vergleichende Betrachtung mit der gestörten Funktion zu deuten versuchen. Mit VIRCHOW ist dieses Ziel so zu verstehen, „daß die Kenntnis des Bacillus, so notwendig sie zu einem vollen Verständnis der Entstehung eines Krankheitsprozesses ist, doch keineswegs den Prozeß selbst erklärt, noch die Erforschung desselben überflüssig macht“.

Schon BAYLE (1810) und LAENNEC (1832) unterschieden den Miliartuberkel vom größeren Lungeninfiltrat. Entgegen ROKITANSKY hatte VIRCHOW (1865) dann die käsige Entzündung, die Skrofulose und die knötchenförmige Tuberkulose als eigene Erkrankungsformen herausgestellt. Er blieb bei der Eigenstellung

* Herrn Prof. Dr. med. P. HUEBSCHMANN zum 70. Geburtstag am 9. Dezember 1948.

dieser Veränderungen, trotz der schon von KLENCKE (1843) und VILLEMIN (1868) erfolgreich durchgeführten Übertragungsversuche der Schwindsucht. ROKITANSKY und COHNHEIM (1881) sprachen daher von einer Infektionskrankheit, noch bevor der Erreger der Knötchenkrankheit gesichert wurde (KOCH, v. BAUMGARTEN). Mit der Entdeckung des Tuberkelbacillus (TB.) verschob sich das Gewicht der Forschung, die sich anschließend an PASTEUR (1880) humoralpathologischen Fragen zuwandte. Mit der Schaffung des Tuberkulins (1890) war das Problem der Tuberkulosebekämpfung für KOCH ein toxikologisches geworden, während v. BEHRING (1901) die Bekämpfung unter serologischen Gesichtspunkten begann. Das angestrebte Ziel der Immunisierung (RÖMER 1904) wird heute in der Schutzimpfung nach CALMETTE (1927) weiter verfolgt. Die neben der nur relativen Immunität (LEWANDOWSKY) erworbene Überempfindlichkeit (HAMBURGER 1909) fand ihre Deutung in dem nach ARTHUS (1903) benannten Phänomen, das nach PIRQUET (1906) als Äußerung einer *Allergie* zu verstehen ist. Infolge der überwiegend funktionellen Betrachtungsweise waren die Überempfindlichkeitsreaktionen gerade in bezug auf die Tuberkulose auffällig selten Gegenstand feingeweblicher Untersuchungen. Nach den erwähnten Arbeiten LEWANDOWSKYS hatten sich dann JAFFÉ und LOEWENSTEIN mit dem histologischen Reaktionsbild der tuberkulösen Reinjektion (1922), KALBFLEISCH mit der Allergie bei Superinfektion des Versuchstieres und PAGEL (1928) mit der Rolle der Allergie bei Abbau überpflanzter tuberkulöser Gewebsteile beschäftigt. Von erheblicher Bedeutung wurden dann die Arbeiten von GHON (1912), der das Gesetz vom tuberkulösen Primärinfektionsherd aufstellen konnte. Schon RINDFLEISCH (1872) hatte die tuberkulösen Gewebsveränderungen als spezifisch entzündlich bezeichnet. Während jedoch v. BAUMGARTEN (1885 und später) an der primär produktiven knötchenförmigen Gewebsreaktion mit sekundärer Verkäsung festhielt, beschrieb WECHSBERG (1901) unter WEIGERT die Alteration des Gewebes als primäre Wirkung des TB., und im Anschluß an ROKITANSKY wurde von ORTH (1902), ASCHOFF (1922), BEITZKE (1923), SCHMINCKE (1925), TENDELOO (1925) u.a. auch eine *exsudative Form der tuberkulösen Entzündung* als zweite selbständige gewebliche Antwort betont. So wurde auch von morphologischer Seite die Krankheitseinheit verschiedener tuberkulöser Gewebsäußerungen gesichert, wobei aber an der ursprünglichen Dualität der Erscheinungsformen nach VIRCHOW festgehalten wurde.

Trotz zahlreicher in den verschiedensten Richtungen angesetzter Tierversuche blieben die Auswirkungen der Beziehungen zwischen Virus und Wirt, der Toxizität, der Konstitution und Resistenz, der Empfindlichkeit und Immunität und damit wesentliche Fragen der Pathogenese ungeklärt. Auch spezielle Probleme, wie die der exogenen oder endogenen Reinfektion, der Lokalisation des Frühinfiltrates, der Kavernenbildung und der Entstehung der Miliartuberkulose harren noch der restlosen Aufklärung. Von den Ansichten über die Tuberkulose als obligate Erkrankung des Gesamtorganismus hatte sich vornehmlich nur die mit v. BEHRING, RÖMER und PIRQUET einsetzende Linie durch wesentliche Begründungen behaupten können, obgleich LE BLANC gegen B. LANGE die Virus- und Virulenzänderung als Hauptursache der verschiedenen geweblichen und humoralen Vorgänge bei der Tuberkulose in Fortsetzung COHNHEIMScher Überlegungen betont hat und mit TENDELOO den Allergiebegriff ablehnen zu müssen glaubte. Bei häufig gegenseitig recht beziehungsloser Erforschung der Tuberkulose in humoraler und morphologischer Hinsicht mußte die Zusammenfassung der Teilergebnisse in einem Einteilungsversuch von K. E. RANKE (1916) eine besondere Bedeutung erlangen, der in seinen Grundzügen auch heute noch Gültigkeit besitzt, allerdings nicht für den konsekutiven Ablauf der Stadien (HUEBSCHMANN). Mit HUEBSCHMANN wollte auch LE BLANC andere, den Ablauf der Tuberkulose

wesentlich beeinflussende Faktoren, wie Lebensalter, Abnahme der Giftproduktion und die Fremdkörperwirkung der TB. berücksichtigt wissen, und ASCHOFF betonte dann im Jahre 1922, daß die *Tuberkulose nicht nur ein immunbiologisches, sondern auch ein morphologisches Problem sei*. Dieses morphologische Problem, das in erster Linie in dem Nebeneinander von selbständigen exsudativen und produktiven Vorgängen und in zweiter Linie in der Pathogenese der Miliartuberkulose zu sehen war, begann HUEBSCHMANN im Jahre 1923, also vor nunmehr 25 Jahren, zu bearbeiten. In einer gemeinsamen Arbeit mit A. ARNOLD inaugurierte er die entzündliche Abfolge des miliaren Tuberkels, womit die exsudative „Form“ als *exsudative „Phase“* im Ablauf der Tuberkulose als einer entzündlichen Infektionskrankheit vor die produktive Reizantwort gestellt wurde.

Dieser Rückblick erschien zur Herausstellung der zu behandelnden Fragen wohl notwendig; denn, nachdem seit der Entdeckung des TB. fast 70 Jahre intensiver Forschung auf bakteriologischem, serologischem und morphologischem Gebiet vergangen sind, und SCHLEUSSING, RANDERATH und O. KOCH an weiteren Beispielen den gesetzmäßigen Phasenablauf der tuberkulösen Entzündung klären konnten, zeigt eine Umschau im derzeitigen Tuberkuloseschrifttum, daß noch keine Übereinstimmung bezüglich der Phasenabfolge besteht, und daß ferner die Ansichten über die Art der tuberkulösen Entzündung an sich und die Genese der ihre produktive Phase charakterisierenden Zellen sehr unterschiedlich sind. Gerade bei einer so chronischen Erkrankung wie die Tuberkulose wäre es denkbar, daß ihre unter gesicherten allergischen Verhältnissen ablaufende Pathogenese sich im geweblichen Substrat widerspiegelt. Hierbei steht zunächst der typische miliare Epitheloid-Riesenzelltuberkel als spezifische produktive Gewebsreaktion zur Diskussion, bei der auch weitere spezifische und unspezifische gewebliche Vorgänge vergleichend zu betrachten sind. *Aufgabe der Arbeit* soll sein: 1. die Genese der charakteristischen Tuberkelzellen zu klären, 2. die Struktur des Tuberkels und seine Stellung im Ablauf der Entzündungsphasen zu untersuchen und 3. seine Bedeutung für die Einordnung der Tuberkulose in den Formenkreis der Entzündungen zu erörtern. Der letzten Frage nachzugehen erscheint im Anschluß an die Behandlung der ersten beiden aus dem Grunde interessant, weil inzwischen die feingeweblichen Untersuchungen allergischer Vorgänge durch RICKER und seine Schüler sowie durch RÖSSLE, KLINGE u. a. neue allgemeinpathologische Gesichtspunkte ergeben haben. Daß bei allergischen geweblichen Veränderungen Vorgänge nach Art dysorischer Störungen (SCHÜRMAN) ablaufen, wird bei der Quaddelbildung der Urticaria deutlich. Es ist daher zu untersuchen, ob derartige Vorgänge sich für die Tuberkulose, speziell den miliaren Tuberkel, verifizieren lassen einmal zur Vermeidung schlagwortartigen Mißbrauches des Begriffes der serösen Entzündung und zum anderen, weil auch von morphologischer Seite jedenfalls qualitativ charakterisierende gestaltliche Unterlagen der Allergie nicht allgemein anerkannt sind. „Jede Hypothese“

sagte schon VIRCHOW, „bringt so neue Schwierigkeiten und es dürfte gewiß sehr nützlich sein, wenn man vor der Hand alle Spekulation beiseite ließe und sich an die Tatsachen hielte“.

Die Behandlung der aufgezeigten Fragen stützt sich auf Untersuchungen an autoptischem Material und auf Tierversuche, soweit deren Ergebnisse für die Verhältnisse beim Menschen kritisch verwertbar sind. Wenn auch der Tierversuch für die Pathogenese der Tuberkulose des Menschen nicht ausschlaggebend sein kann, so vermag er doch gewisse analoge Aufschlüsse bei histologischen Fragen wegen der Möglichkeit des Zeit-Reihenversuches zu geben. In den Beiträgen zur pathologischen Anatomie der Miliartuberkulose schrieb HUEBSCHMANN: „Die allgemeine Miliartuberkulose scheint ein sehr lehrreiches Objekt zu sein für das Studium der Wechselwirkung zwischen dem infizierten Organismus und den infizierenden Bacillen, insbesondere auch für die Reaktionsfähigkeit der Körpergewebe auf das Eindringen der Tuberkelbacillen unter den verschiedenen Bedingungen, allgemein dispositionellen sowie spezifisch allergischen.“

2. Die Epitheloidzelle.

Für die Tuberkulose allgemein gilt als eine charakteristische Reaktion des Organismus das zellige Knötchen, der Tuberkel, der in miliärer Größe das morphologische Bild der Spätgeneralisation beherrscht. Das zellige Knötchen besteht aus einer Anhäufung unterschiedlich dicht gelagerter Zellen mit länglichem und chromatinarmen Kern, die WAGNER als Epitheloidzellen benannte. Dieses klassische Bild des Knötchens ist in allen Geweben des menschlichen Körpers zu beobachten, kommt aber in besonders reiner Form vorwiegend bei der Tuberkulose der Lymphknoten zur Ausbildung (ZIEGLER, MYLIUS und SCHÜRMANN). Außer diesen Epitheloidzellen sind häufig, aber nicht immer, vielkernige Riesenzellen anzutreffen, auf die schon VIRCHOW aufmerksam gemacht hatte; sie werden heute als LANGHANSsche Riesenzellen bezeichnet. Diese spezifisch wiederkehrenden Zellen werden außen von einer unterschiedlich dichten Ansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen umgeben, die ihrerseits von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen sein können. Diese Knötchenbildung ist für die Tuberkulose so typisch, daß aus ihr allein, selbst ohne Nachweis des TB., die Diagnose gestellt werden kann. Als die infektiöse Natur der Tuberkulose gesichert war, mußte sich das Interesse der Histologen den spezifisch zelligen Bestandteilen dieser nun als entzündlich aufzufassenden Gewebsreaktion zuwenden, zumal durch die Untersuchungen von METSCHNIKOFF und MAXIMOW die zellige Komponente der gewöhnlichen Entzündungen zusammen mit dem Granulationsgewebe geklärt war. Gegenüber der Vielzahl von Zellen im gewöhnlichen Granulationsgewebe fällt der

Tuberkel durch seinen uniformen Aufbau auf. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn die *Genese der Epitheloid- und Riesenzellen* Gegenstand zahlreicher Untersuchungen wurde. Ein Blick in das einschlägige, fast unübersehbar gewordene Schrifttum läßt aber erhebliche Meinungsverschiedenheiten hierüber erkennen, die sich nur insofern nähern, als in den epithelartigen Zellen nach der Definition der Entzündung als einer mesenchymalen Reaktion bindegewebige Elemente gesehen werden. Aber schon für die Riesenzellen des Tuberkels gehen hier die Ansichten, ob mesodermaler oder epithelialer Herkunft, nicht nur grundsätzlich, sondern entsprechend auch dem Auftreten der Knötchen in den einzelnen Parenchymen stark auseinander.

Die schon von LEBERT beobachtete topographische Beziehung des Tuberkels zu den Gefäßen lenkte die Aufmerksamkeit auf seine mögliche Entstehung aus Gefäßwandzellen, die nach den Untersuchungen von MAXIMOW, MARCHAND und später G. HERZOG auch den Fibrocyten als den Repräsentanten des gewöhnlichen Granulationsgewebes entwickeln. Während nach RINDFLEISCH, FALK, WELCKER, AUFRECHT, HUEBSCHMANN die Epitheloidzellen aus gewöhnlichen *Bindegewebszellen* hervorgehen sollen, wiesen im Anschluß an die experimentellen Untersuchungen von v. BAUMGARTEN auch JUSTI, MEINERTZ, PAGEL, HUEBSCHMANN und PUTSCHAR auf ihre adventitielle Genese hin, wobei allerdings keine Aussage über das Wesen dieser Ursprungszellen zu finden ist. WAGNER, VIRCHOW, BUHL und KLEBS und VALENTIN bringen das immer wieder beobachtete gefäßbezogene Auftreten der Tuberkel mit den Endothelien der perivascularären Lymphgefäße in Verbindung. Eine gewisse netzartige Struktur im Aufbau des zelligen Knötchen (WAGNER), das Auftreten sogenannter „lymphoider Zellen“ und die auf den Verlauf der Lymphgefäße bezogene Lage der Knötchen ließen VIRCHOW in ihnen eine den Lymphknoten ähnliche Granulationgeschwulst sehen. Die Herausstellung des Makrophagen durch METSCHNIKOFF, der alle anderen Zellen für die Tuberkelbildung ablehnte, führte dann dazu, daß später auch ORTH, F. HENSCHEN, ROULET u. a. in diesen Wanderzellen die den Tuberkel bildenden Elemente sahen. In Gestalt der Makrophagen sollen sich dann nach CUNNINGHAM, SABIN, SUGIYAMA und KINDWALL auch jene Gewebs- und Blutphagocyten an der Tuberkelbildung beteiligen, die im Anschluß an die tierexperimentelle Speicherung von GOLDMANN (1910) von KIYONO (1914) als Histioocyten bezeichnet wurden. Den Histioocyten entspricht der Polyblast (MAXIMOW), den O. RANKE für die Entwicklung der Epitheloidzellen vorwiegend bei intravasalen Prozessen heranzieht, für welche von v. BAUMGARTEN, KOCKEL, BENDA, OPPENHEIMER, HEITZMANN, FOOT, TÖPPICH u. a. auch die *Gefäßendothelien* einbezogen werden. Nachdem SCHÜPPEL, ZIEGLER, COHNHEIM, YERSIN und LERAY auch die weißen Blutzellen beteiligt wissen wollten, konnten diese Zellen von BUDAY und A. WALLGREN als Bluthistioocyten, Monocyten, differenziert werden. Dieser vielfältigen bindegewebigen Ableitung der Epitheloidzellen gegenüber tritt die Annahme ihrer *epithelialen Genese*, soweit sie von WAGNER, LANGHANS, v. BAUMGARTEN u. a. für die Leber, von KOSTENTITSCH und WOLKOFF für die Niere und von WALDSTEIN, KRAEMER für den Hoden, von BRUNS für die Schilddrüse und von v. FRANQUÉ für die Endometritis vertreten wurde, zurück. Akut blieb diese Frage nur für die Alveolarzellen der Lunge, deren histogenetische Einordnung schon deswegen wichtig ist, weil die Lunge das von der Tuberkulose meist befallene Organ ist.

Diese Übersicht zeigt, daß, die bindegewebige Natur der Epitheloidzelle vorausgesetzt, neben fibrocytären Zellen auch ortsständige Zellen

perivaskulärer Gebiete und die Endothelien der Blutgefäße für die Genese der Epitheloidzellen herangezogen werden. Eine derartig heterogene Ableitung der Epitheloidzelle ist unter Berücksichtigung der grundsätzlich mesodermalen Natur nur infolge ihres ubiquitären Auftretens denkbar. Wenn auch die Zellulation des Granulationsgewebes als Ausdruck wiedererwachender embryonaler Entwicklungspotenzen des reizbeantwortenden Bindegewebes anzusehen ist, so lehrt doch der weitere Ablauf der gewöhnlichen Entzündung, daß hier gut charakterisierte Zellen entstehen. Die Epitheloidzelle aber bleibt feingestaltlich betrachtet zunächst eine wenig differenzierte Zelle, offenbar ein Grund für ihre so verschieden gedeutete Genese. In ihrer Charakterisierung als „Zelle des aktiven Mesenchyms“ (PAGEL) liegt eine gewisse Resignation. Der auffallende Unterschied des Tuberkels gegenüber dem unspezifischen Granulationsgewebe und die Ähnlichkeit mit der Zellulation des Typhusknötchens und weiteren sogenannten Granulomen (Rheuma, Lymphogranulomatose, Lepra, Lues) lassen nach Differenzierungsmöglichkeiten suchen, die dann vielleicht die Einordnung der Epitheloidzelle in die Reihe spezieller Bindegewebszellen ermöglichen. Da jede zellige Organisation einschließlich der Epithelgewebe, aus Zellen und Fasern besteht, erscheint es im Anschluß an unsere Untersuchungen zur normalen und pathologischen Histologie des retikuloendothelialen Systems vielleicht möglich, *durch die Untersuchung der Faserstrukturen des Tuberkels die Genese der Epitheloidzellen einer Lösung näherbringen zu können.*

Bei der Silberimprägnation, für die wir aus zeitbedingten Gründen eine brauchbare Modifikation¹ benutzen, zeigt sich im reinzelligen Tuberkel ein feinmaschiges Fasernetz, in dem die Epitheloidzellen den vielfältig anastomosierenden Fasern anliegen (Abb. 1). Wenn im allgemeinen auch die argentaaffinen Fasern nur bei entsprechender Imprägnation erscheinen, so sind sie zuweilen auch mit den Plasmafärbungen nach v. GIESON und MALLORY andeutungsweise darzustellen. WAGNER konnte daher als erster von einer *retikulären Struktur* des Tuberkels sprechen. Weil nun die netzartige Anordnung der argentophilen Fasern sich nur bei bestimmter Methodik offenbart, ist bei den älteren Untersuchern, die mit den Methoden der Silberimprägnation noch nicht vertraut sein konnten, nicht klar, worauf die Faserstruktur bezogen wird, zumal schon v. BAUMGARTEN, der sonst nachdrücklichst die primär zellige Reaktion vertrat, in den Knötchen Fibrinfasern nachwies. Aber selbst abgesehen von dem seltenen Befund von nach WEIGERT färbbaren Fibrinfasern im zelligen Tuberkel und von Kunstprodukten durch die Fixierung (ORTH), erklärten WAGNER, v. BAUMGARTEN, ORTH, LUBARSCH und A. WALLGREN die faserartige

¹ FRESEN: Zbl. Path. 84, 225 (1948).

Strukturen aus verbliebenen Resten ortsständiger Bindegewebsfasern, während BUHL, SCHÜPPEL und PAGEL dem Knötchen ein eigenes, aber zellfreies Fasernetz zuschreiben, und KOCKEL mit v. BAUMGARTEN dieses als Gerinnungsprodukt erklärte. Es wird daher im Verlaufe der Arbeit auch zu erörtern sein, wieweit diese Angaben im retikulären Bau des Tuberkels verwirklicht sind.

Die *Gitterfaserstruktur* ist nach dem normalen Vorbild des Retikulums in der Milz, in den Lymphknoten und im Knochenmark ausnahmslos an jene Zellen gebunden, die wir als Retikulumzellen bezeichnen. Die fixen Retikulumzellen der

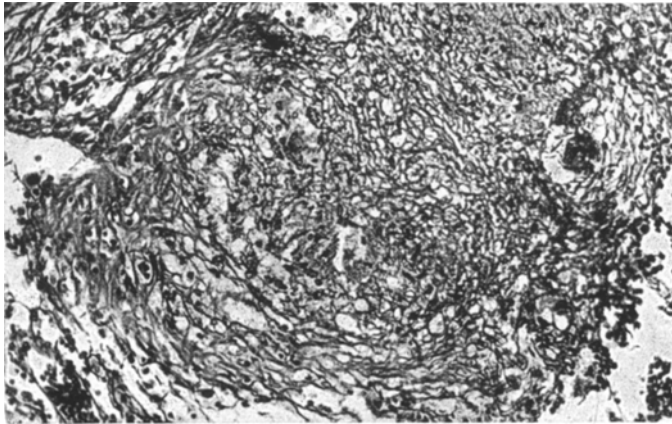


Abb. 1. Retikuläre Struktur eines miliaren Tuberkels im Lymphknoten. Versilberung 200mal. S.-Nr. 494/48. 7 Jahre, weiblich.

Milz, des lymphatischen Gewebes und des Knochenmarkes bilden mit den Endothelien gewisser Blutabschnitte in der Milz, dem Knochenmark und der Leber das Retikuloendotheliale System, in das von ASCHOFF auch die Endothelien der Capillaren der Nebennierenrinde, der Hypophyse und später auch des Thymus einbezogen wurden. Nachdem KRYONO durch Speicherungsversuche die Gewebs- und Bluthistiocyten als erweitertes RES. betrachtete, waren damit auch die vordem als Klastocyten (RANVIER), Wanderzellen (SAXER), adventitielle Zellen (MARCHANT), Polyblasten (MAXIMOW) und polymorphe Wanderzellen (WEIDENREICH) benannten Elemente hier einzureihen; ebenso die von METSCHNIKOFF gerade auch in funktioneller Hinsicht besonders untersuchten und von ihm als Makrophagen benannten Zellen, in die er die Bildung von Antikörpern verlegen zu können glaubte. So wurden zum ersten Male die neu erkannten humoralen Veränderungen bei Infektionserkrankungen in Beziehung zu geweblichen Vorgängen gebracht, ein Problem, das uns noch bei allergischen Fragen beschäftigen soll.

Mit der Silberimprägnationsmethode konnten schon RÖSSLE und YOSHIDA eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes und den Epitheloidzellen feststellen, ein Befund, der von JOEST und EMSHOFF bestätigt und von TIMOFEJEWSKI und BENEVOLENSKAJA durch die Umwandlung der Retikulumzellen

einer infizierten Milzgewebekultur in Epitheloidzellen erweitert wurde. Der retikulumzellige Aufbau des spezifischen Granulationsgewebes ist daher in den Organen mit vorwiegend retikulärem Gewebe, wie Milz, Lymphknoten und Knochenmark ohne weiteres verständlich; wird somit im retikulären Verband der Epitheloidzellen ihre retikulumzellige Genese gestaltlich faßbar, läßt sich andererseits die Beteiligung der Retikulumzellen am Aufbau des epitheloidzelligen Tuberkels durch die Phagocytose der TB. und vor allem durch ihre Speicherfähigkeit auch funktionell belegen, wie das EVANS, BOWMAN und WINTERNITZ (1914) in der Milz des kollargolgespeicherten Tieres gesehen haben. Wir haben in Untersuchungen am mit Karmin gespeicherten tuberkulösen Meerschweinchen die aktive Beteiligung der mobilisierten Retikulumzellen an der Bildung der spezifischen Knötchen bestätigen können. Auch hier steht das Gitterfasernetz des Tuberkels in Verbindung mit den Epitheloidzellen.

Die engen Beziehungen der Fasern zu den Retikulumzellen, die sich auch in der Kultur retikulären Gewebes verfolgen lassen (MAXIMOW), deuten darauf hin, daß es sich offenbar um plasmatische Gebilde, ähnlich den Intercellularbrücken epithelialen Gewebes handelt und sie als Synexoplasma (STUDNICKA) sich wesentlich von der intercellulären Organisation der kollagenen Fasern unterscheiden. Wir werden auf die Beziehung der Fasern zum Plasma der Retikulumzellen noch bei der Behandlung der Riesenzellen zu sprechen kommen und dürfen an dieser Stelle auf eine in der Klinischen Wochenschrift 1946 erschienene Arbeit verweisen, die sich eingehender mit den Baumerkmalen des retikulären Gewebes beschäftigt.

Die Parallele zum syncytialen Aufbau des embryonalen Mesenchyms (HUECK, v. ALBERTINI), in dem es nach TELLO gleichfalls zur Bildung von Silberfasern kommt, erscheint auffällig, besitzt doch auch das retikuläre Gewebe große prospektive Potenzen. Die typisch retikuläre Architektonik dieses zu vielfachen Funktionen befähigten Gewebes bleibt nicht nur bei seinen entzündlichen Reaktionen gewahrt, wie wir das z. B. im lymphogranulomatösen Gewebe bestätigt finden, sondern ist auch bei geschwulstmäßiger Entartung erhalten. Dadurch wurde überhaupt erst die Klärung der Histogenese syncytial-fibrillär wachsender primärer Geschwülste in retikulumzellreichen Organen ermöglicht (ROULET). RÖSSLE konnte daher diese vordem auch als Endotheliome (EWING) aufgefaßten Tumoren als Retothelsarkome klassifizieren. Die Wiederholung des Bauprinzipes des Muttergewebes ist für eine bösartige Geschwulst, deren nicht nur morphologische Auswirkungen gerade in der Gewebs- bzw. Organfremdheit liegen, so auffällig, daß sich diese Tatsache nur mit der niederen Entwicklungsstufe des retikulumzelligen Gewebes erklären läßt; die anaplastische Tendenz maligner Retikulome kann daher eine embryonale syncytiale Wachstumsform gar nicht unterschreiten, eine Entdifferenzierung des Gewebes als eines der malignen Merkmale im üblichen Sinne nicht eintreten. Daß bei der generalisierten

Retikuloze als einer zunächst gutartigen, hyperplastischen oder vielleicht doch mehr autochthonen Wucherung retikulären Gewebes diese Gitterfasern erwartungsgemäß gleichfalls das gewebliche Substrat charakterisieren, sei hier nur deshalb betont, weil bei hämopoetischer Differenzierung der wuchernden Retikulumzellen die mobilisierten Zellen an den Faseraufbrüchen ihre retikuläre Genese erkennen lassen, wie wir das für die monocytär orientierte Retikuloze als leukämische Variante der normalen retikulumzelligen Monocytengenese und für die retikuläre Erythropoese im Rahmen der leukämischen Erythroblastose sichern konnten. Auf Grund ähnlicher feingeweblicher Befunde glaubten wir gewisse Leukämieformen in genetischer Hinsicht als retikuläre Myelose und Lymphadenose bezeichnen zu dürfen, wobei festzustellen ist, daß die Verifizierung prospektiver Potenzen des retikulären Mesenchyms nur unter Verzicht der syncytial-fibrillären Struktur in Form der Mobilisierung seiner Zellen möglich ist.

Wenn wir auch durch tierexperimentelle Studien zur normalen und pathologischen Histologie des retikulären Gewebes die ortsständige Genese der Epitheloidzellen als Bildungszellen der Gitterfaserstruktur des Tuberkels herausstellen konnten, so scheiden damit die differenzierten Bindegewebszellen, insbesondere die von CASTREN propagierte fibrocytäre Genese der typischen Tuberkelzellen, zunächst wenigstens für die Entwicklung des Tuberkels innerhalb des retikulären Gewebes aus.

Auf Grund der an fast allen Organen und Geweben des menschlichen Körpers vorgenommenen Untersuchungen zur Frage des feineren Aufbaus des Tuberkels können wir feststellen, daß die aufgezeigte *retikuläre Struktur argyrophiler Fasern in Zusammenhang mit den* uniform bleibenden *Epitheloidzellen überall nachzuweisen* ist, gleichgültig wo der miliare Tuberkel zur Entwicklung kommt. Diese Struktur läßt sich besonders gut dort erkennen, wo nicht die Dichte eines Organgefüges die Zell- und Faserentwicklung mechanisch beeinflußt, wie es z. B. für die Pia mater zutrifft (Abb. 2), bei welcher die perivaskuläre Entwicklung der Knötchen nicht ohne weiteres aus einem präformierten Retikulum erschlossen werden kann. Wenn nun seit LEBERT (1845) im Schrifttum die perivaskuläre Lage der Tuberkel in den verschiedensten Organen betont wird, dann ist in Hinblick auf die gerade für diese Lokalisation geäußerten Ansichten zur mesodermalen Genese der Epitheloidzellen zu untersuchen, ob sich vielleicht auch hier aus der Struktur des Tuberkels Hinweise auf ihre Ableitung ergeben.

So wurde auf die perivaskuläre Entwicklung der Tuberkel für die Lunge von ABRIKOSOFF, KONSCHegg, HUEBSCHMANN und TÖPPICH, für die perivaskulären Tuberkel des periportalen Lebergewebes von HAUSBRANDT, für die Milz von PAGEL, für die Niere von MEINERTZ hingewiesen. Die perivaskulären Gefäßreaktionen bei der Leptomeningitis tuberculosa wurden schon nach HEKTOEN (1900) von NONNE als Periarteriitis gedeutet und von ASKANAZY mit einer

lymphogenen Ausbreitung der Tuberkulose erklärt. HUEBSCHMANN und O. KOCH, sehen darin die morphologische Äußerung einer allergischen Gefäßwandreaktion. Für die periarteriellen Vorgänge war die Beteiligung ausgewanderter Blutzellen, insbesondere der Monocyten, schon wegen der Dicke der Gefäßwand wenig wahrscheinlich. BIBER sowie HUEBSCHMANN und O. KOCH betonten daher die Unabhängigkeit dieser Zellentwicklung von den Endothelien der betroffenen Gefäßabschnitte, deren Bedeutung für die pericapilläre Entwicklung des Tuberkels nach O. RANKE und HEITZMANN noch denkbar wäre. Diese gefäßbezogene Ausbildung tuberkulösen Granulationsgewebes gleicht allgemeopathologisch gesehen durchaus den Veränderungen bei der Periarteriitis, bei der die Aktivierung indifferenter Adventitialzellen endothelialer Genese (METZ) als Folge lokaler Überempfindlichkeit der Gefäßwand (Gg. B. GRUBER) angesehen wird.

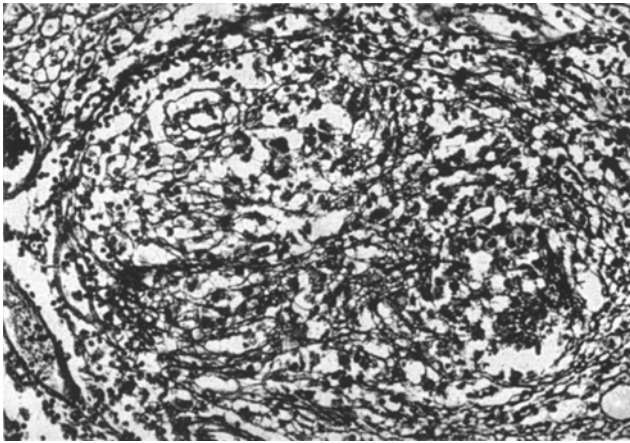


Abb. 2. Faserstruktur eines Pia-Tuberkels. Versilberung 200mal. S.-Nr. 375/46. 22 Jahre, weiblich.

Abgesehen von anderen noch zu erörternden Gefäßwandreaktionen in der Lunge und den von HUEBSCHMANN und O. KOCH untersuchten Gefäßveränderungen bei der Leptomeningitis tbc. lassen sich diese Vorgänge auch recht deutlich an den verkästen Herden in Lymphknoten und Milz verfolgen. Infolge der Nekrose des Retikulums bleiben nur gefäßführende Bindegewebssepten erhalten, in denen es um die durchblutenden kleinen Gefäße und Capillaren herum zur Entwicklung eines dichten Zellmantels kommt. Hierbei weisen die der Gefäßwand anliegenden Zellen den rundlichen kompakteren Kern des Polyblasten auf. Diese Zellen gehen nach außen in Richtung auf die käsige Nekrose in länglich geformte Elemente über, die immer mehr den Charakter von Epitheloidzellen annehmen. Auch typische LANGHANSsche Riesenzellen sind hier zu beobachten, wobei die gefäßnah zunächst diffuse Zellreaktion auch knötchenförmige Infiltrate bilden kann, die dann typischen Tuberkeln entsprechen (Abb. 3), wie sie z. B. am Gefäßzupfpräparat der Leptomeningitis schon makroskopisch zu erkennen sind. Dieser

kontinuierliche Übergang einer fallweise unterschiedlich ausgeprägten adventitiellen Zellreaktion in eine mehr periphere und damit gefäß-

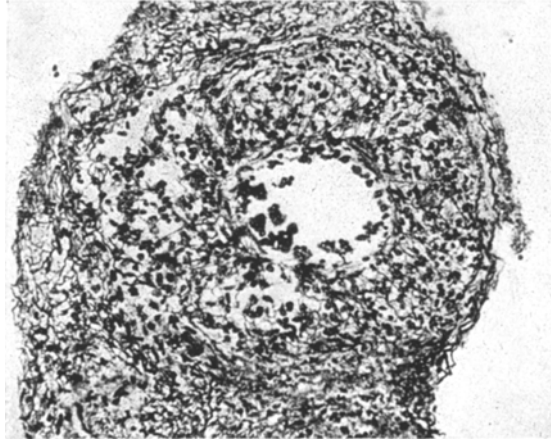


Abb. 3. Perivaskuläre Entwicklung retikulärer Gewebsstrukturen bei Leptomeningitis tuberculosa. Versilberung 200mal. S.-Nr. 871/45. 5 Jahre weiblich.

wandfernere Knötchenbildung ist nicht nur in den genannten retikulumzellreichen Geweben zu beobachten, sondern kann als eine für die

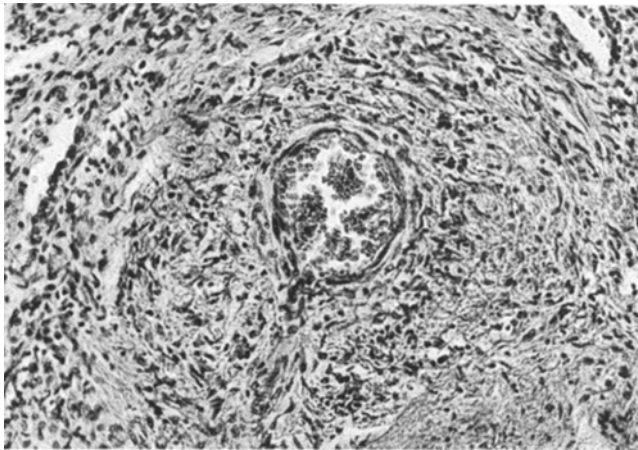


Abb. 4. Perivaskuläre Entwicklung von Epitheloidzellen aus den Lungensepten. Häm.-Eosin 100mal. S.-Nr. 394/48. 5 Monate, männlich.

Tuberkulose häufige und dazu im zelligen Aufbau spezifische Gefäßwandreaktion angesprochen werden. Wir sehen diese Veränderungen in gleicher Art auch um die kleineren Gefäße und Capillaren der Gehirnschubstanz am Rande von Solitärtuberkeln sowie um die Blutgefäße und Capillaren der größeren Lungensepten (Abb. 4), und finden sie auch

als perivaskuläre Knötchen im periportalen Gewebe der Leber und an den Gefäßen der Rinden-Markgrenze der Niere. Die perivaskulären Zellbildungen kommen besonders deutlich in der Adventitia kleinerer Venen zur Entwicklung. Diese geweblichen Veränderungen einer durch spezifisches Granulationsgewebe charakterisierten Entzündung ähneln den Befunden an den Blutgefäßen im Bereich unspezifischer Entzündungen, also jenen Stellen, von denen die Entwicklung der Zellen des gewöhnlichen Granulationsgewebes ausgeht. Diese Tatsache wird für die Ableitung der Tuberkelzellen von Bedeutung, weil an den gleichen Stellen, d. h. fakultativ ubiquitär im gefäßführenden Bindegewebe auch die Speicherzellen entstehen, und wo bei der generalisierten RetikULOse sich diese Adventitialzellen zu retikulären Verbänden formieren, ein Vorgang, der erst bei der Anwendung der Silberimprägnation erkennbar wird. Die Entwicklung von Speicherzellen und die autochthone Bildung retikulär differenzierter Zellen ist dadurch zu erklären, daß hier diese histiocyten Elemente aus noch undifferenzierten, multipotenten Mesenchymzellen zur Entwicklung kommen. Ihre vielfachen Gestaltungsmöglichkeiten im Verlaufe der Speicherungsexperimente, der generalisierten RetikULOse und die an anderer Stelle erörterte Teilnahme an retikulumzelligen hämopoetischen Vorgängen bringen sie auch funktionell in Beziehung zu den fixen Zellen des typischen retikulären Gewebes. Diesen primitiven Adventitialzellen eignet unter gewöhnlichen Umständen noch keine retikuläre Gewebsstruktur. Diese wird aber in allen den Fällen mit spezifischen Methoden dann nachweisbar, wenn es, wie z. B. im Verlaufe der generalisierten RetikULOse, zu einer differenzierten Vermehrung dieser Zellen in Gestalt des Gewebsverbandes kommt. Dieser Vorgang tritt auch bei der Epitheloidzellbildung ein, deren ubiquitäre ortsständige adventitielle Genese aus diesen mesenchymalen Indifferenzzonen schon bei den gewöhnlichen Färbemethoden durch fließende gestaltliche Übergänge der rundkernigen zu ovalkernigen Elementen anzunehmen war. Die Silberimprägnation zeigt nun nicht nur in den perivaskulär epitheloidzellig entwickelten Knötchen das typische oben näher charakterisierte retikuläre Fasernetz sondern auch die Ausbildung feiner von der Adventitia abstrebender *argyrophiler Fasern*, als deren Bildungszellen die sich retikulär-histiocyten differenzierenden primitiven Adventitialzellen angesehen werden müssen. Diese Faserbildung läßt sich sowohl für die Reaktion der pialen Gefäße nachweisen als auch bei der Entstehung perivaskulärer spezifischer Knötchen in den größeren Lungensepten, im periportalen Bindegewebe der Leber, an den kleinen Gefäßen des Zentralnervensystems und für die generalisierte RetikULOse in allen Geweben des menschlichen Körpers verfolgen. Es ergeben sich also außer den bekannten funktionellen auch morphologisch übereinstimmende Merkmale zwischen den perivaskulär entwickelten Zellen, den

Gewebshistiocyten und den eigentlichen Retikulumzellen. Für die histiocytären Speicherzellen, die Clasmatoocyten, war schon von PICK ihre funktionelle Übereinstimmung mit den Retikulumzellen bei den Thesaurismosen erwogen und von uns an anderer Stelle für eine gaucher-ähnliche Speicherungsretikuloase auch in feingeweblicher Beziehung dargetan worden. Die funktionelle Übereinstimmung der sich histomorphologisch zu Epitheloidzellen umwandelnden perivaskulären histiocytären Zellen läßt sich im Gekröse und Netz des tuberkulös infizierten und carmingespeicherten Meerschweinchens belegen, wo die Tuberkelbildung mit der Ansammlung gespeicherter Zellen einsetzt.

Bei der histiocytär-retikulären Gefäßwandreaktion wie sie hier für die Tuberkuloase und an anderer Stelle für die Speicherungsretikuloase und die generalisierte Retikuloase genauer untersucht werden konnte, bleibt das *Gefäßendothel* auch im gespeicherten tuberkulösen Tier unbeteiligt. Das ist insofern auffällig, als KOCKEL, BENDA, O. RANKE, HEITZMANN und TÖPPICH eine allgemeine *endotheliale Entstehung der Epitheloidzellen* annehmen, während von v. BAUMGARTEN, J. MILLER, SCHLEUSSING und WURM derartige Beziehungen nur bei den Endothelien der sogenannten Lebercapillaren verwirklicht sahen, die ja einen Teil der zum RES gehörenden Blutstrombahnzellen bilden. Wenn wir aus den bisherigen Untersuchungen den Schluß ziehen durften, daß die Epitheloidzellen im retikulären Gewebe sich aus ortsständigen Retikulumzellen entwickeln und ihre perivaskuläre Ausbildung sich auf Gewebshistiocyten mit retikulärer Struktur zurückführen läßt, es sich also an beiden Stellen um Zellen des RES als Bildungszellen für die Epitheloidzelle und ihr Fasergerüst handelt, dann gewinnen die Speicherungsversuche an tuberkulös infizierten Tieren an Bedeutung; ist doch ein wesentliches Kennzeichen des in Gestalt der Gewebshistiocyten ubiquitären Systems die grundsätzlich gemeinsame Funktion seiner Zellen, die in ebenso einfacher wie überzeugender Weise durch die Farbstoffspeicherung erkennbar wird. So konnte zuerst OPPENHEIMER (1908) die Entwicklung von Epitheloidzellen aus den KUPFFERSchen Sternzellen kollargol-gespeicherter Tiere belegen. Die Untersuchungen wurden von EVANS, BOWMAN und WINTERNITZ sowie LANG und GUILLERY gleichfalls im Speicherungs-experiment bestätigt. Nicht nur am gespeicherten tuberkulösen Tier, sondern auch für den intrazinösen Tuberkel der menschlichen Leber ist besonders für die beginnende Knötchenbildung eine randständige Mobilisierung der Sternzellen zu erkennen.

Nach allgemein biologischer Regel ist eine gleiche oder ähnliche Funktion an eine gleiche oder ähnliche Struktur gebunden. Wenn wir diese Tatsache für den retikulumzelligen Gewebsverband des RES. und die KUPFFERSche *Sternzelle* anwenden, dann müßten auch hier retikulumähnliche Baumerkmale bestehen.

Ihre funktionelle Gleichstellung mit den eigentlichen Retikulumzellen des Systems war schon durch die Speicherversuche gesichert worden. Die Mobilisierung als Bluthistiocyten unter dem von uns beschriebenen Bilde des Faseraufbruches, ihre Beteiligung an den Speicherungsretikulosen und der generalisierten Hyperplasie des retikulären Gewebes sichern der KUPFFERSchen Sternzelle ihre Stellung im retikulären Zellapparat. Der syncytial-retikuläre Aufbau des RES läßt sich auch für den Bereich der sogenannten Lebercapillare auf Grund anatomischer Forschungsergebnisse und eigener auch experimenteller Untersuchungen aufzeigen. Das von argyrophilen Fasern gebildete Grundgerüst wurde von PLENK (1927) als Gitterrohr erkannt.

Das Fehlen eines kollagenen Grundhäutchens und von Zellgrenzen kennzeichnet im Zusammenhang mit den zellgebundenen Fasern diese Blutbahnen der Leber als retikulumzellige Capillaren, die sich also wesentlich von dem Aufbau gewöhnlicher Blutcapillaren unterscheiden. Der syncytiale bzw. retikuläre Zusammenhang und die Umwandlung fixer, endothelial geformter Uferzellen gewisser Blutstrombahnabschnitte in fakultativ mobile monocytäre Elemente sind zwei kennzeichnende Merkmale, die außerhalb des Bereiches der retikulumzelligen Lebercapillaren auch in gewissen Strombahnabschnitten des Retikulums in Knochenmark, Milz und Lymphknoten verwirklicht sind. Wir haben an anderer Stelle auf Grund der an Speicherversuchen verschiedenster Art, an der Speicherungsretikulo- und Systemretikulo- erhobenen Befunde auf diese strukturelle Eigentümlichkeit hingewiesen und bezeichnen diese erweiterten von *endothelial gelagerten retikulären Uferzellen* begrenzten Blutstromabschnitte als *Sinusoide*, womit zunächst einmal ihre morphologische Sonderstellung gegenüber dem gewöhnlichen Gefäßendothel betont wird. Intravital und im Explantat wandeln sich diese endothelial gelagerten Retikulumzellen der Sinusoide in Polyblasten oder Gewebshistiocyten um, wie das auch anderen Abschnitten des RES besonders den eigentlichen zunächst fixen Retikulumzellen eigen ist. *Ihre Beteiligung an der Tuberkelbildung* wird nach eigenen Untersuchungen am carmingespeicherten Meerschweinchen deutlich (Abb. 5).

Nachdem wir durch vergleichende Untersuchungen an tierexperimentellen Speicherungen und an naturgegebenen, das System in seiner Gesamtheit treffenden Erkrankungen sein spezifisches Strukturmerkmal als einen retikulär-fibrillären, zuweilen syncytialen Verband wenig differenzierter Zellen charakterisieren und die im weiteren Sinne retikuläre Genese der Epitheloidzellen histomorphologisch und funktionell begründen konnten, bedarf die Frage einer *endothelialen Genese der Epitheloidzellen außerhalb der Sinusoide* (KOCKEL, BENDA, O. RANKE, HEITZMANN, TÖPPICH) noch einer besonderen Untersuchung.

Nach der von ASCHOFF gegebenen Definition des RES. sollen als echte Endothelzellen nur die Capillarendothelien der Nebennierenrinde, der Hypophyse und des Thymus zum System speicherfähiger Zellen gehören. GOORMAGHTIGH und ROHR bezogen dagegen das gesamte Gefäßendothel

in dieses System ein, und HEITZMANN lehnte überhaupt eine Entstehung der Epitheloidzellen aus den Retikulumzellen ab und trat mit TÖPPICH für ihre endotheliale Genese ein. Die Frage der Beteiligung des allgemeinen Gefäßendothels gewann insofern eine nachhaltige Bedeutung für dieses Problem, weil im Anschluß an MÜGGE und WEIGERT auch von RIBBERT, BENDA, HUEBSCHMANN u. a. tuberkulöse Herde der Intima besonders bei der allgemeinen Miliartuberkulose beschrieben wurden. Die Beteiligung des Gefäßendothels an diesen zelligen Reaktionen schien weiterhin dadurch gegeben, als DIETRICH, SIEGMUND, GRUBER, APITZ

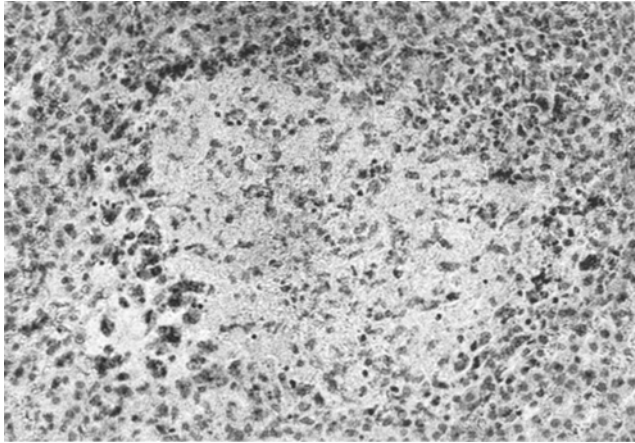


Abb. 5. Periphere Ansammlung von carmingespeicherten Sternzellen am verkästen miliaren Leberherd des Meerschweinchens. Hämalaun 200mal.

u. a. ähnliche Veränderungen an den Gefäßen sensibilisierter Tiere beschrieben. Bei gesicherter retikulumzelliger Genese der Epitheloidzellen geht die Frage ihrer endothelialen Genese darauf hinaus, ob wir berechtigt sind die Endothelien der gewöhnlichen, also nicht retikulär gebauten Blutgefäße wenigstens funktionell in dieses Speichersystem einzubeziehen. Nach ASCHÖFF selbst sollte es die Aufgabe der Zukunft sein, die Differenzierung der Zellen des RES. noch sorgfältiger durchzuführen.

Nachdem wir den *übereinstimmenden Bau der zum RES. gehörenden Zellen* glauben genügend begründet zu haben, konnten wir in unterschiedlich ausgerichteten Speicherungsversuchen die Beteiligung des gewöhnlichen Gefäß- und Capillarendothels ablehnen. Die an Kaninchen und Ratten angestellten Versuche ließen selbst bei hochgetriebener Speicherung, in deren Verlaufe es bei Anwendung grobmolekularer Stoffe (Tusche) selbst zu einer Phagocytose durch die gelapptkernigen Blutleukocyten kommt, die Beteiligung der typischen Endothelzellen, auch der Capillaren der Nebennierenrinde, des Thymus, der Hypophyse und

des Knochenmarkes vermissen. Die intravaskulär rasch eintretende Ausflockung der Tusche, sowie die besondere Viscosität der verwandten Eisenzuckerlösung bedingen entsprechend den schichtartigen Stromverhältnissen in einer Capillare ihr Haften an der Gefäßwand. Diese Vorgänge und das Steckenbleiben freier, embolisierter grobkörniger Tuschemaschen ist gegen eine Endothelspeicherung abzugrenzen. Auch die unter Histamin verstärkte Endothelzellspeicherung (TÖRÖ) konnten wir weder für die lokale noch allgemeine Histamineinwirkung unter Verwendung fein- und grobdisperser Stoffe an Ratten und Kaninchen bestätigen. Die angebliche Abwanderung gespeicherter Gefäßendothelien in das Gewebe unter lokaler Histaminwirkung ist nur auf die speichernden perivaskulären Histiocyten zu beziehen, da die permeabilitätssteigernde Wirkung des Histamins einen Durchtritt auch grobmolekularer Stoffe und damit ihre schnellere und ausgiebigere Speicherung bzw. Phagocytose ermöglicht. Hierbei ist zu beachten, daß zwei dieser bisher zum RES gerechneten Capillargebiete zu Drüsen mit erwiesener innerer Sekretion gehören, in denen wegen der Art des inkretorischen Vorganges mit besonderen Permeabilitätsverhältnissen zu rechnen ist. Die Aktivierung pericapillärer Gewebshistiocyten scheint hier leichter möglich zu sein. Für die Deutung der im Schnittpräparat erfaßten Zustandsbilder bei Speicherungsversuchen oder bei den krankhaften Systemveränderungen (Speicherungsretikuloze, generalisierte Retikuloze, retikulumzellige Leukämieformen) ist der Durchtritt dieser mobilisierten Zellen und die damit zwangsläufig verbundene vorübergehende Lage im Endothelverband der Gefäße und auch des Endokard zu berücksichtigen, deren Häufigkeit dem Angebot speicherfähiger Stoffe weitgehend parallel geht. Wir können daher auch MAXIMOW nicht folgen, der den Capillarendothelien der Nebennierenrinde Eigenschaften der histiocyitären Uferzellen der Sinusoide zuspricht. Da die Elemente dieses Systems im engeren Sinne grundsätzlich und im erweiterten Sinne bedingt aus retikulär-syncytialen Zellverbänden unter Ausschluß echter Endothelien bestehen, ist bei seiner von ASCHOFF geprägten Bezeichnung als RES zu berücksichtigen, daß der Ausdruck *reticulo-,endothelial*“ nur auf die retikulären Uferzellen der Sinusoide als einem Teil des Systems bezogen werden kann.

Nachdem so *das gewöhnlich strukturierte Gefäßendothel weder funktionelle noch morphologische Eigenschaften des retothelialen Systems (RS.)* besitzt, konnten wir auch beim farbstoffgespeicherten tuberkulösen Meerschweinchen eine direkte oder indirekte Beteiligung von Gefäßendothelien durch Umwandlung zu Epitheloidzellen nicht belegen. Selbst an den Capillaren, die perivaskulär tuberkulös-zellige Reaktionen in Gestalt aktivierter Histiocyten aufweisen, verhält sich das Endothel vollkommen passiv.

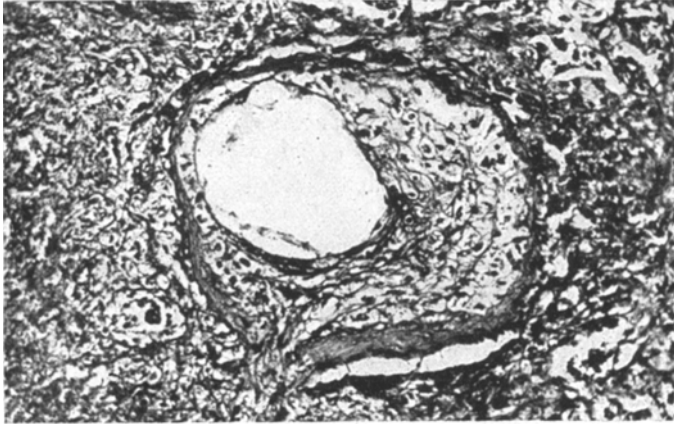
Bevor die zelligen Vorgänge der Tuberkelbildung in der Lunge besprochen werden, sind im Zusammenhang mit der, wie wir gezeigt zu haben glauben, im ablehnenden Sinne gelösten Frage der endothelialen Genese der Epitheloidzellen noch Gefäßveränderungen zu besprechen, die zunächst doch den Eindruck einer Endothelbeteiligung im Rahmen tuberkulöser Gefäßwandveränderungen erwecken. Gemeint sind die *Intimatuberkel*, die bei der allgemeinen Miliartuberkulose überwiegend in den Lungenvenen, aber auch unter dem Endokard, gelegentlich auch in der Aorta, in verschiedenen Körpervenen, (Vena jugularis, Vena cava inferior) und nach eigener Beobachtung auch in den Venen des Nebennierenmarkes anzutreffen sind. Es handelt sich dabei um die seit BENDAS Untersuchungen in ihrer Histologie näher bekanntgewordenen polsterartigen tuberkulösen Veränderungen, die überwiegend in der Intima der kleineren Venen auftreten. Ihr Erscheinen im Zusammenhang mit der Spätgeneralisation wird durch örtliche und allgemeine Umstimmung der Gewebe im Sinne spezifischer Sensibilisierung erklärt, analog den unspezifischen Intimagranulomen im sensibilisierten Tier, wo sie von DIETRICH, SIEGMUND, APITZ u. a. als subendotheliale und auch subendokardiale knötchenartige Zellreaktionen erzeugt werden konnten. Mit CEELLEN fanden wir sie auch in den Milzvenen beim Typhus abdominalis; v. CORONINI sah sie bei der Lymphogranulomatose. So wie GRUBER und METZ für die Periarteriitis auch intimale Zellvorgänge beschreiben konnten, treten mit der tuberkulösen perivaskulären Zellreaktion zuweilen auch gleichzeitig ähnliche intimale Zellansammlungen auf, wie sie z. B. bei der Leptomeningitis von v. BAUMGARTEN, CORNIL u. BABES, HIRSCHBERG, WEINTRAUT, HEKTOEN und HOUCID als tuberkulöse Endarteriitis aufgefaßt wurden. Die Untersuchungen von HUEBSCHMANN und von O. KOCH befaßten sich dann eingehender mit dem gekoppelten Auftreten mehr diffuser adventitieller und intimaler Zellreaktionen im Sinne allergischer Gefäßwandreaktionen, welche entsprechend dem verbreiteten Auftreten von unspezifischen Intimagranulomen auch an den Lungengefäßen bei der Miliartuberkulose von ABRIKOSOFF und KONSCHIEGG gefunden wurden. Auch bei der experimentell gesetzten Tuberkulose der Laboratoriumstiere sahen TÖPPICH und SCHWARTZ derartige Intimaveränderungen in den Lungenvenen und HAUSBRANDT auch in den Lebervenen.

Ein Versuch, die Histogenese dieser auffälligen *Veränderungen der Gefäßinnenhaut*, die sicherlich auch histogenetische Beziehungen zur Entwicklung der Endokarditis haben, zu klären, muß die Ansichten von BENDA, GRUBER, METZ und SIEGMUND berücksichtigen, die einer Endothelaktivierung das Wort reden oder wie SCHWARTZ ihre Entstehung auf ausgewanderte Blutzellen zurückführen oder mit WEIGERT und KONSCHIEGG eine Einwanderung adventitieller Zellen annehmen. Wir haben

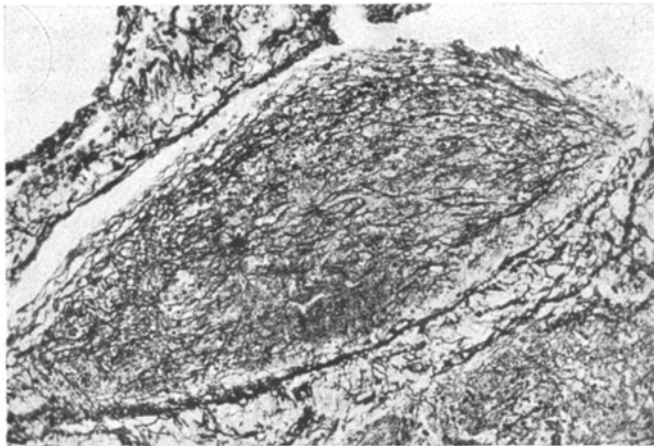
schon oben bei Besprechung der mehr diffusen adventitiellen Zellreaktion darauf hinweisen können, daß bei der Entwicklung der Epitheloidzellen ein argyrophiles Fasernetz als das Charakteristikum des retikulumzelligen Gewebsverbandes auch ohne Knötchenbildung zur Ausbildung kommt. Das gleiche trifft für die pericapilläre histiocytäre Genese der Epitheloidzellen zu, bei welcher das Endothel als nicht retikulumzelliger Natur nicht beteiligt ist. Wenn wir aus den dargelegten Gründen überhaupt eine Beteiligung des allgemeinen, nicht retikulär gebauten Gefäßendothels ablehnen müssen, dann ist eine Endothelbeteiligung auch an der Zellulation der intimalen Herde wenig wahrscheinlich; denn neben mehr diffusen subendothelialen Zellaktivierungen kommt es ähnlich wie bei der adventitiellen Reaktion auch hier häufiger zur Bildung typischer Knötchen, wie sie zuerst von MÜGGE als miliare Gefäßherde beschrieben wurden. Schon BENDA betonte, daß das spezifische subendotheliale Intimagranulom von einer zusammenhängenden Endothelschicht überzogen ist, was auch SIEGMUND trotz seiner Ansicht von der Endothelaktivierung beschreibt. Ist hiernach die direkte oder indirekte Beteiligung des Gefäßendothels an der subendothelialen Zellulation schon wenig wahrscheinlich, so ist für die dickwandigeren Arterien entgegen der Annahme von BIBER eine Einwanderung von Zellen aus der meist gleichzeitig bestehenden adventitiellen Gefäßwandreaktion schon nach den gewöhnlichen feingeweblichen Untersuchungsmethoden nicht zu belegen. Daß, wie WEIGERT es darstellte, beim direkten Vordringen einer perivaskulär einsetzenden käsigen Nekrose unter Einbeziehung der zentralen Gefäßwandschichten im Verlaufe der einsetzenden Zellreaktion adventitiell gebildete Epitheloidzellen den Weg in intimale Schichten finden, steht der grundsätzlichen *Ablehnung der Adventitia an intimalen Veränderungen* bei sonst intakter Gefäßwand nicht entgegen. Aus ähnlichen Überlegungen heraus glaubten dann W. EWALD und APITZ für die Zellen des unspezifischen Intimagranuloms eine autochthone Zellbildung annehmen zu dürfen, eine Ansicht, die O. KOCH und SPANG für die spezifische Endangitis der pialen Gefäße im Rahmen der Leptomeningitis tuberculosa bestätigt haben.

Bei der Anwendung der Silberimprägnation erscheinen auch hier allgemein in den subendothelialen Herden stets im Zusammenhang mit der zunehmenden Zellulation feine Silberfasern, also Veränderungen, wie sie den meist gleichzeitig ablaufenden adventitiellen Vorgängen entsprechen. *Im Verlaufe der Konsolidierung dieser zunächst ausgedehnten subendothelialen Reaktion zur Knötchenbildung wird dann die typische retikuläre Struktur des Tuberkels deutlich.* Dabei ist das spezifische Fasergerüst gegen die Grundmembran des Endothels deutlich abgesetzt (Abb. 6 a u. b). Die Möglichkeit einer Beteiligung einwandernder retikulogener Bluthistioeyten in Gestalt der Monocyten, wie sie auf Grund

ihrer Markierung durch intravitale Speicherung mit CUNNINGHAM auch SCHWARTZ für seine Intimaherde im sensibilisierten, reinfizierten Kaninchen annimmt, ist zu erwägen, obgleich wir der Ansicht sind, daß



a



b

Abb. 6a u. b. a Retikuläre Faserstruktur der epitheloidzelligen subendothelialen Gefäßwandreaktion in der Lunge. Versilberung 200mal. S.-Nr. 634/48. 56 Jahre, männlich; b Retikuläre Faserstruktur der epitheloidzelligen subendothelialen Gefäßwandreaktion in der Lunge. Versilberung 160mal. S.-Nr. 1080/45. 21 Jahre, männlich.

die aus dem Retikulum eliminierten Zellen an anderer Stelle nicht wieder zu einem wohl charakterisierten Gewebsverband zusammentreten können. Es wird gleich zu besprechen sein, daß für die entsprechenden Vorgänge an den kleineren Lungenvenen in gewissem Grade eine Auswanderung von Bluthistiocyten besteht, wie umgekehrt eine Einwanderung aus dem retikulären Gewebe und den subendokardialen Gebieten

in die Blutbahn im Speicherversuch nachweisbar ist. Die Ergebnisse unserer größeren Speicherversuche zeigten die auf autochthoner Zellbildung beruhende knötchenförmige Ansammlung speichernder Zellen unter dem Endokard. Handelt es sich aber, wie die Ausbildung retikulär gebauter spezifischer und unspezifischer histiocytärer Knötchen zeigt, um eine *ortsständige Entwicklung gitterfaserbildender Zellen*, dann kann diese ihre Grundlage nur in den fakultativ zur differenzierten Vermehrung kommenden subendothelialen Mesenchymzellen haben, deren den primitiven Adventitialzellen analoge prospektive Potenzen sich weiterhin in der Bildung subendothelialer Reticulome bei der Systemretikuloze zu erkennen geben.

Schwieriger erscheint allerdings, die epitheloidzellige Invasion der über diesen Intimaherden häufig, jedoch nicht grundsätzlich entstehenden und als polypöse Intimatuberkel dann oft verkäsenden thrombotischen Ablagerungen zu erklären. Die räumlich bedeutende Entfernung der am Rande des verkäsenden Thrombus auftretenden Epitheloidzellen von der Intima macht ihre Ableitung aus den subendothelialen Zellagern wenig wahrscheinlich. Da bei der Miliartuberkulose und auffälligerweise auch im Versuch am spezifisch sensibilisierten Tier, offenbar infolge einer momentanen Entstehung, immer nur ausgebildete und bereits verkäsende Thromben zur Beobachtung kommen, kann es zwar nicht bewiesen werden, daß die entfernt von der Gefäßwand im Thrombus auftretenden Epitheloidzellen sich aus haften gebliebenen und in den Thrombus einwandernden Bluthistiocyten herleiten, wie das CUNNINGHAM und F. HENSCHEN allgemein vertraten; aber die Annahme ist wahrscheinlich, zumal, wie wir gesehen haben, die Tuberkulose in fast schon spezifisch zu nennender Weise das gesamte RS. aktiviert.

Nach breiterer *Sicherung der retikulären Epitheloidzellentwicklung* aus perivaskulären und subendothelialen Zellen mit prospektiven Potenzen bleiben im Rahmen der Betrachtung tuberkulöser Gefäßveränderungen noch die Zellvorgänge in der *Lunge* zu besprechen, deren Klärung schon deswegen von besonderer Wichtigkeit ist, weil gerade die Lunge das von der Tuberkulose meist befallene Organ ist. Soweit es sich dabei um intimale oder adventitielle Vorgänge handelt, sind diese mit den beschriebenen Gefäßvorgängen anderer Organe und Gewebe erklärt. Nicht nur für die tuberkulösen Lungenveränderungen sind zwei Fragen von Bedeutung, einmal die Stellung der Endothelien der Lungengefäße im RS. und zum anderen die histogenetische Einordnung der Alveolarzellen. Ihr gehäuftes Auftreten bei der Tuberkulose wurde von BUHL als Desquamativkatarrh im Sinne der Abschilferung von Alveolarepithelien und von W. S. MILLER als retikuläre Pneumonie bezeichnet. Die grundsätzliche retikulumzellige bzw. histiocytäre Entwicklung der Epitheloidzelle lenkt den Blick zunächst auf die schon mehrfach ver-

gleichsweise herangezogenen systematisierten Veränderungen innerhalb des RS., wie sie uns in der Speicherungsretikulose und der generalisierten Retikulose im Zusammenhang mit tierexperimentellen Speicherungen aus eigenen Untersuchungen zur Verfügung stehen. Sowohl für die autochthone Entwicklung retikulumzelliger Gewebsformationen im Rahmen der Systemretikulose als auch die Ausbildung typischer Speicherzellen, die in großer Zahl nicht nur die Septen sondern auch die Alveolen füllen, läßt sich auch bei Vergleich ähnlicher Mitteilungen im Schrifttum eine Beteiligung der Endothelien der Lungengefäße nicht nachweisen. Auch sonst weisen sie in feingestaltlicher Übereinstimmung mit dem allgemeinen Gefäß- und Capillarendothel keine für Retikulumzellen spezifischen Leistungen auf. Das lokale starke Angebot des durch Zerfall abgefangener, im Verlaufe der Speicherungsversuche mobilisierter Retikulumzellen freigewordenen Farbstoffes soll zu einer vorübergehenden Endothelspeicherung führen. Dieser Vorgang und die Endothelreaktion beim intravasalen Zerfall maßiv embolisierter Zellen (ASCHOFF, M. B. SCHMIDT, SIMMONDS) entsprechen aber nur einer experimentell belegten Leistung des allgemeinen Gefäßendothels; sie rechtfertigen jedenfalls nicht die Hereinnahme der Lungencapillaren in das Speicherzellsystem. Auch ihrem feingeweblichen Bau nach ist ihre Identifizierung mit den retikulären Uferzellen der Sinusoide abzulehnen. Nach intravenöser Injektion von Hühnerblut in Meerschweinchen trat OELLER für eine Phagocytose der fremden Blutkörperchen durch die Endothelien der Lungencapillaren ein. Er schränkte aber diese Annahme gleich dadurch ein, indem er schreibt, daß diese Funktion der Gefäßwandzellen sicherlich nicht überall gleichwertig ausgebildet ist, am besten wohl in der Milz und Leber, also bei den Retikulumzellen bzw. an den retikulären Uferzellen. GERLACH und FINKELDEY und SVEN WALL konnten in den entsprechenden Nachuntersuchungen diese Angabe nicht bestätigt finden; nach ihnen erwiesen sich die Lungen als völlig unbeteiligt. Unsere Speicherungsversuche, auch die unter Histamineinwirkung, zeitigten in dieser Hinsicht keine Ergebnisse. Die Frage nach der Natur der in der Lunge phagocytierenden und speichernden Zellen ist also von der Endothelseite her nicht zu lösen. Trotzdem hielten PERMAR und TÖPPICH an einer Endothelbeteiligung fest. Das würde bei der schnellen alveolären Speicherung intratracheal eingebrachter Stoffe (WESTHUES, SEEMANN) eine plötzliche Mobilisierung der Capillarendothelien mit Auswanderung in die Alveolen erfordern. Dieser Annahme widersprechen aber die Beobachtungen am übrigen Gefäßendothel, zumal im Gegensatz zu den fixen Endothelien die von Natur aus beweglichen Leukocyten in den Alveolen wesentlich später erscheinen als die Alveolarzellen, eine Tatsache, die für die frischen tuberkulösen Lungenveränderungen bei experimentell infizierten

Tieren auch von SCHWARTZ betont wird. Dabei scheint die Art des Infektionsweges, über die Luftwege oder die Blutbahn, keine wesentliche Rolle zu spielen. Auf Grund der schnellen alveolären Speicherung tracheal eingebrachten Eisenzuckers hielt ASCHOFF mit SEEMANN diese Zellen für Alveolarepithelien. Diese Ansicht wäre für die doch in verhältnismäßig geringer Zahl auftretenden Herzfehler- und Staubzellen vielleicht noch theoretisch denkbar, da eine Epithelphagocytose im Sinne der Athrocytose nicht abgelehnt werden kann, wie das Beispiel der resorbierenden Epithelien in Darm und Niere zeigt. Aber gerade die beiden Funktionen der Phagocytose und der Beteiligung am Hämoglobinstoffwechsel sind charakteristisch für den retikulär-histiocytären Zellapparat. Und auch ASCHOFF, der das Vorkommen ortsständiger Histiocyten in den Alveolarsepten ablehnte, hält gewisse freie Alveolarzellen auch für ausgewanderte Bluthistiocyten. Diese können sich aber wegen ihrer Größe und der damit erschwerten Durchwanderung primär an einer schnellen Speicherung nicht beteiligen. Sie scheiden daher für die intraalveoläre Ansammlung zahlreicher Speicherzellen aus. Nun haben neuere anatomische Untersuchungen die ursprüngliche Annahme einer zusammenhängenden epithelialen Alveolenauskleidung (KOELLIKER) dahingehend modifiziert, daß echtes kernhaltiges Alveolarepithel nur in den sogenannten Nischenzellen an den Verzweigungsstellen der Capillaren gesehen wird (v. HAYEK). Hiermit hängt wahrscheinlich auch das äußerst seltene Auftreten eines echten Lungenkrebses zusammen. Die regenerativen Epithelbildungen in atelektatischen Alveolen lassen sich auch auf hineingewachsenes Epithel der Bronchioli terminales zurückführen. Offenbar führt die Umwandlung des in der fötalen Lunge erkennbaren Alveolarepithels für seine Hauptfunktion, der Gassediffusion, zu Zellformen, für welche die Anwendung des Epithelbegriffes nach gestaltlichen Merkmalen nicht mehr berechtigt erscheint. Für die Ausbildung histiocytärer Gewebsformationen im Rahmen der zunächst doch gutartigen Retikuloze kann bei histomorphologisch gesicherter Ausschaltung einer endothelialen Entstehung auch eine metastatische Absiedlung nicht angenommen werden. Diese Zellansammlungen sind daher ebenso wie das Auftreten von typischen Speicherzellen in den perivaskulären Gebieten der Lungengefäße, insbesondere an den größeren Venen, nur als autochthone Bildungen ausreichend zu erklären. Pathologisch-anatomische Befunde fordern also die Anwesenheit oder doch die *lokale Entwicklung histiocytärer Zellen aus den Lungensepten* heraus. Phagocytose, Speicherung und die Bildung funktionell und feingeweblich wohl zu charakterisierender histiocytärer Zellen nicht nur in der Lungengewegekultur unterscheiden die Alveolarzellen von dem Alveolarepithel. Die Möglichkeit eines schnellen und gehäuftten Auftretens ist ein allgemeines Merkmal der fakultativ beweglichen Retikulumzellen und ihrer

obligat beweglichen Schwesterzellen, der Histiocyten. Wenn wir nun mit der Silberimprägnation auch für den miliaren Lungentuberkel die schon mehrfach erwähnte retikuläre Faserstruktur im Zusammenhang mit den Epitheloidzellen verwirklicht finden (Abb. 7), dann ist ihre Entstehung nur mit der Annahme des *histiocytären Charakters der Alveolarzellen* zu verstehen. Diese können bei ihrer begründeten Ablehnung aus Epithelien und Endothelien nur auf jene ortsgewöhnlichen, auch hier zunächst noch undifferenzierten Zellen bezogen werden, die

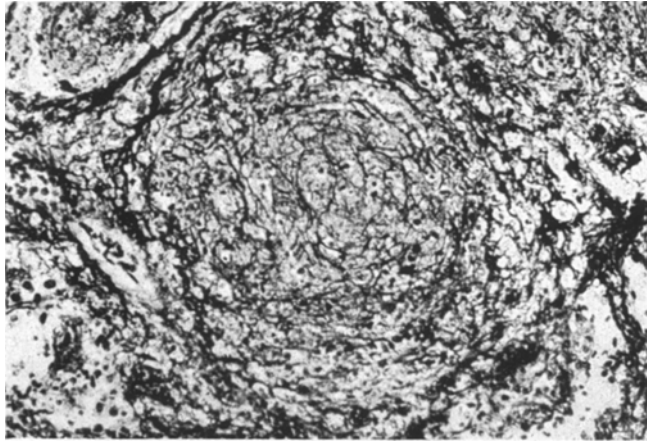


Abb. 7. Retikuläre Faserstruktur eines epitheloidzelligen miliaren Lungenherdes. Versilberung 200mal. S.-Nr. 1080/45. 21 Jahre, männlich.

LANG in der Lungengewebekultur als speichernde Septumzellen beschreiben konnte. Die pericapilläre Septumzelle gleicht sonst der primitiven Adventitialzelle. Die Identität zwischen den Alveolarphagocyten und den histiocytären Septumzellen haben wir für die Speicherungsretikuloze schon an anderer Stelle gezeigt. Sie gleichen sich nicht nur funktionell sondern auch morphologisch, indem gleichartige speichernde Riesenzellen auftreten.

Wenn nun auch für den miliaren Lungentuberkel die histiocytäre Genese der Epitheloidzellen und die Ausbildung des *knötcheneigenen Fasergerüsts* gezeigt werden konnte, so sei doch abschließend noch auf die Schwierigkeiten in der Beurteilung augenblicklicher Zustandsbilder bei der Einwanderung gespeicherter Alveolar- und Septumzellen in die Blutbahn und die Abgrenzung ausgefallener grobmolekularer Speichersstoffe gegenüber einer Endothelspeicherung hingewiesen. Es waren ja gerade die Befunde bei der Tuschespeicherung, die scheinbar auf eine Speicherfunktion auch des Endothels der Lungengefäße hinwiesen. Die Neigung der grobmolekularen Tusche zur kolloidalen Entmischung in der Blutbahn und ihr Niederschlag auf dem Endothel infolge der dort

kaum bewegten Blutschicht führten zusammen mit der vorübergehenden Lage gespeicherter und in die Blutbahn einwandernder histiocytärer Septumzellen in der Endothelschicht zu der Annahme einer Speicherfunktion auch des Lungenendothels.

Zusammenfassung.

1. Die unterschiedlichen Ansichten in der Frage der Epitheloidzellgenese und ihre Deutung als fibrocytäre Elemente, adventitielle Zellen und umgewandelte Endothelien wurden zum Ausgangspunkt der vorgelegten Untersuchungen.

2. In Fortsetzung der Untersuchungen zur normalen und pathologischen Histologie retikulärer Gewebe ergab die Anwendung des Silberimprägnationsverfahrens in den verschiedensten Organen die grundsätzlich retikuläre Faserstruktur des Tuberkels, deren Ausbildung an die Epitheloidzellen gebunden ist, die daher als Bildungszellen des tuberkel eigenen Gitterfasernetzes anzusehen sind. Damit wird im zelligen Tuberkel das Bauprinzip retikulumzelliger Gewebe verwirklicht.

3. Farbstoffspeicherungsversuche an tuberkulösen Tieren zeigten in der Speichermöglichkeit und in der Phagocytose der Bacillen durch die Epitheloidzellen auch ihre funktionelle Übereinstimmung mit den fixen Retikulumzellen.

4. Die jeweils ortsständige Entwicklung der Epitheloidzellen aus dem retikulären Gewebsverband und ihre histiocytäre Entwicklung aus primitiven adventitialen und subendothelialen Mesenchymzellen ließ sich durch die gleichlaufende Ausbildung der charakteristischen retikulären Faserstruktur verfolgen. Dieses Prinzip wurde nach den einzelnen Provinzen des retikulären Gewebes abgehandelt.

5. Auf Grund früherer Untersuchungen von geweblichen Veränderungen bei der Speicherungsretikuloze, der Systemretikuloze und bei den retikulären Hämoblastosen und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen speziell ausgerichteter tierexperimenteller Speicherungen sowie der hier vorgelegten Befunde konnte der uniforme Aufbau dieses pluripotenten Gewebes aus feingestaltlich wenig differenzierten Zellen und einem argyrophilen Fasernetz gesichert werden.

6. Die gewöhnlichen Gefäßendothelien gleich welcher Lokalisation mußten aus morphologischen und funktionellen Gründen aus diesem Zellsystem ausgeschlossen werden, während gleichzeitig der retikuläre Charakter der endothelartig gelagerten Uferzellen gezeigt werden konnte.

7. Mit der begründeten Ablehnung des gewöhnlichen Endothels glaubten wir die Bezeichnung dieses Zellapparates als *Retotheliales System* vorschlagen zu dürfen.

Literatur.

- ABRIKOSOFF: Virchows Arch. **178**, 173 (1904). — ALBERTINI, v. u. AUFDERMAUR: Schweiz. Z. Path. **10**, 3 (1947). — APITZ: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — ASCHOFF: Über die natürlichen Heilungsvorgänge bei der Lungenphthise, 2. Aufl. München 1922. — ASKANAZY: Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 330 (1910). — AUFRECHT: Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht. Wien 1905. — BAUMGARTEN, v.: Z. klin. Med. **9**, 93, 245 (1885). — Zbl. Path. **30**, 257 (1919). — Beitr. path. Anat. **69**, 27 (1928). — BEITZKE: Beitr. Klin. Tbk. **56**, 304 (1923). — BENDA: ORTH-Festschrift 1903. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. II. — BIBER: Frankf. Z. Path. **6**, 292 (1911). — BUDAY: Virchows Arch. **186**, 145 (1906). — BUHL: Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. München 1872. — CASTREN: Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors (D.) **3** (1923). — CORONINI, v.: Virchows Arch. **274**, 560 (1930); **297**, 523 (1936). — CUNNINGHAM, SABIN, SUGIYAMA and KINDWALL: Bull. Hopkins Hosp., Baltim. **37**, 231 (1925). — DIETRICH: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1929**, 180. — EVANS, BOWMAN and WINTERNITZ: J. exper. med. (Am.) **19**, 283 (1914). — EWALD: Beitr. path. Anat. **83**, 681 (1930). — FALK: Virchows Arch. **139**, 319 (1895). — FOOT: J. exper. Med. (Am.) **32** (1920). — FRÄNKEL u. PROJE: Z. klin. Med. **24**, 210 (1893). — FRIESE: Klin. Wschr. **1946**, 100. — Dtsch. med. Wschr. **1947**, 483. — Virchows Arch. **315**, 672 (1948). — GERLACH u. FINKELDEY: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 173. — GRUBER, G. B.: Virchows Arch. **258**, 441 (1925). — GÜTHERT u. HÜBNER: Virchows Arch. **313**, 182 (1944). — GUILLEBERT: Virchows Arch. **277**, 93 (1930). — HAUSBRANDT: Virchows Arch. **301**, 223 (1938). — HAYEK, v.: Klin. Wschr. **1943**, 637. — HEITZMANN: Virchows Arch. **227**, 174 (1920). — HEKTOEN: J. exper. Med. (Am.) **1**, 113 (1900). — HENSCHEN, F.: Verh. dtsch. path. Ges. **1929**, 228. — Acta path. scand. (Köbenh.) Suppl. **1929**, 10. — HERING: Histologische und experimentelle Studien über Tuberkulose. Berlin 1873. — HERXHEIMER u. ROTH: Beitr. path. Anat. **61**, 1 (1916). — HERZOG G.: Klin. Wschr. **1923**, 684. — HIRSCHBERG: Dtsch. Arch. klin. Med. **41**, 527 (1887). — HUEBSCHMANN: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin 1928. — Die Histogenese der Tuberkulose im Rahmen der allgemeinen Krankheitslehre. Stuttgart 1947. — HUEBSCHMANN u. ARNOLD: Virchows Arch. **249**, 165 (1924). — HUECK: Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — JAFFÉ u. LOEWENSTEIN: Beitr. Klin. Tbk. **50**, 129 (1922). — JOEST u. EMSHOFF: Virchows Arch. **120**, 188 (1912). — JUSTI: Virchows Arch. **150**, 197 (1897). — KALBFLEISCH: Beitr. Klin. Tbk. **70**, 465 (1928). — KİYONO: Vitale Karminspeicherung, Jena 1914. — KLEBS: Kausale Behandlung der Tuberkulose. Leipzig 1894. — KLENCKE: Untersuchungen und Erfahrungen im Gebiete der Anatomie, Leipzig 1843. — KLINGE: Verh. dtsch. path. Ges. **1944**, 116. — KOCH, O.: Beitr. Klin. Tbk. **94**, 183 (1940). — KOCKEL: Virchows Arch. **143**, 574 (1896). — KONSCHIEGG: Virchows Arch. **260**, 140 (1926). — KOSTENITSCH et WOLKOW: Arch. Méd. exper. **1892**. — KUPFFER, v.: Arch. mikrosk. Anat. **12**, 352 (1878). — LANG: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **4**, 417 (1926). — LANGE, B.: Beitr. Klin. Tbk. **93**, 381 (1939). — LANGHANS: Virchows Arch. **42**, 382 (1868). — LE BLANC: Beitr. Klin. Tbk. **70**, 357 (1928). — LERAY: Arch. Méd. exper. **7**, (1895). — LEWANDOWSKY: Die Tuberkulose der Haut. Berlin 1916. — LUBARSCHE: Zbl. Path. **19**, 931 (1908). — MAXIMOW: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/1, S. 232. — MEINERTZ: Virchows Arch. **192**, 384 (1908). — METSCHNIKOFF: L'immunité dans les maladies inf. Paris 1901. — METZ: Beitr. path. Anat. **88**, 17 (1932). — MILLER J.: Beitr. path. Anat. **31**, 347 (1902). — MILLER W. S.: Amer. Rev. Tbc. **11** (1925). — MÜGGE: Virchows Arch. **76**, 243 (1879). — MYLIUS u. SCHÜRMANN: Beitr. Klin. Tbk. **73**, 166 (1929). —

NONNE: Z. Nervenhk. 18, 1 (1900). — OELLER: Krkh.forsch. 1, 28 (1925). — OLIVEIRA: Virchows Arch. 298, 464 (1936). — OPPENHEIMER: Virchows Arch. 194, 254 (1908). — ORTH: Verh. dtsch. path. Ges. 1902, 30. — PAGEL: Krkh.forsch. 6, 337 (1928). — Die allgemeinen patho-morphologischen Grundlagen der Tuberkulose, Berlin 1927. — PICK: Erg. inn. Med. 29, 519 (1926). — PLENK: Erg. Anat. 27, 302 (1927). — RANDEKATH: Virchows Arch. 266, 475 (1927). — Beitr. Klin. Tbk. 79, 201 (1932). — Erg. Tbk. 9, 143 (1939). — RANKE, O.: Histol. Arb. Gr.hirnrinde 2, 252 (1908). — RIBBERT: Dtsch. med. Wschr. 1897, 841. — RINDELEISCH: Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Leipzig 1886. — RÖSSLE: Verh. dtsch. path. Ges. 1923, 18; 1944, 1. — Beitr. path. Anat. 103, 385 (1939). — RÖSSLE u. YOSHIDA: Beitr. path. Anat. 45, 110 (1909). — ROULET: Virchows Arch. 286, 702 (1932); 294, 262 (1935). — RUSSAKOFF: Virchows Arch. 45, 476 (1909). — SCHLEUSSING: Beitr. Klin. Tbk. 65, 521 (1926). — SCHMINCKE: Beitr. Klin. Tbk. 62, 221 (1925). — SCHÜPPEL: Untersuchungen über Lymphdrüsentuberkulose. Tübingen 1871. — SCHWARTZ: Empfindlichkeit und Schwindsucht. Leipzig 1935. — SEEMANN: Beitr. path. Anat. 83, 705 (1930). — SIEGMUND: Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 260. — SPANG: Virchows Arch. 97, 264 (1936). — STUDNICKA: Anat. Anz. 47, 386 (1914). — TELLO: Z. Anat. u. Entw.gesch. 65, 204 (1922). — TENDELOO: Krkh.forsch. 1, 195 (1925). — Allgemeine Pathologie, Berlin 1925. — TIMOFEJESKI u. BENEVOLENSKAJA: Arch. exper. Zellforsch. 2 (1925). — TÖPPICH: Krkh.forsch. 3, 335 (1926). — TÖRÖ: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 52, 552 (1942). — TSCHASCHIN: Fol. haemat. (D.) 17, 317 (1913). — VILLEMEN: Etudes sur la tuberculose, Paris 1868. — VIRCHOW, R.: Virchows Arch. 34, 11 (1865). — WAGNER: Arch. Hlk. 2, 33 (1861); 11, 497 (1870). — WALL SVEN: Acta path. scand. (Københ.) 5, 47 (1928). — WALLGREN, A.: Zbl. Path. 19, 504 (1908). — WALLGREN, J.: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. 1929, 32. — WECHSBERG: Beitr. path. Anat. 29, 203 (1901). — WEIGERT: Virchows Arch. 77, 269 (1879). — WEINTRAUD: Z. klin. Med. 26, 258 (1894). — WELKER: Beitr. path. Anat. 18, 534 (1895). — WERMEL: Virchows Arch. 281, 297 (1931). — WERNECK DE AQUILAR: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 2, 245 (1894). — WURM: Beitr. Klin. Tbk. 63, 977 (1926). — Handbuch der Tuberkulose, Bd. I, Leipzig 1943. — YERSIN: Ann. Inst. Pasteur, Pav. 2 (1888). — ZIEGLER: Über die Herkunft der Tuberkel-elemente. Würzburg 1875.