

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.

II. Mitteilung.

Von

Dozent Dr. med. OTTO FRESEN.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Februar 1949.)

1. Die Riesenzelle.

Neben den Epitheloidzellen sind es die vielkernigen von VIRCHOW zuerst beschriebenen und nach LANGHANS genannten *Riesenzellen*, die das tuberkulöse Granulationsgewebe mit charakterisieren. Sie scheinen indes keine absolute Notwendigkeit der tuberkulösen Gewebsreaktion zu sein, da sie in völlig epitheloidzelligen Knötchen fehlen, was besonders für die produktive Reaktion der Lymphknoten im Rahmen der großzelligen Hyperplasie (ZIEGLER) zutrifft und auch für die epitheloidzellige Miliartuberkulose beschrieben wurde (GÜTHERT u. HÜBNER). Wenn auch die vorwiegend randständige Lage der Kerne für die LANGHANSSche tuberkulöse Riesenzelle charakteristisch ist, so ist festzustellen, daß unterschiedlich gestaltete Riesenzellen das produktive Stadium vorwiegend chronischer Entzündungen wie Lymphogranulomatose, Polyarthritid, Lues, Tularämie und Lepra kennzeichnen. Ihre feingestaltliche Ähnlichkeit mit den sog. Fremdkörperriesenzellen, mit denen sie phagocytäre Eigenschaften gemeinsam haben, stellt sie in die Reihe der Makrophagen, die ihrerseits als Gewebs- und Bluthistiozyten zu verstehen sind. Die weitere Ausbildung von vielkernigen Zellen bei den Speicherkrankheiten, der generalisierten Retikulose und dem Retothelsarkom weisen in Zusammenhang mit Riesenzellen mesodermaler Geschwülste (Epulis, Xanthom, Riesenzellsarkom) zunächst einmal auf ihren bindegewebigen Charakter hin.

Nach VIRCHOW, RINFLEISCH und KLEBS entstünden die Riesenzellen aus dem *Endothel* der perivaskulär verlaufenden Lymphbahnen. Während BABES ihre Entstehung auf das allgemeine Gefäßendothel bezieht, haben v. BAUMGARTEN, OPPENHEIMER und SCHLEUSSING im Tierversuch ihre Bildung aus den KUFPFER-schen Sternzellen angenommen. Die endotheliale Genese war schon vordem in anderer Form von SCHÜPPEL, KLEBS, KIENER und BROSCH geäußert worden, die die Riesenzellen als glasige Degeneration quergetroffener Capillaren erklärten. Auch MESZAROS faßt die Riesenzellen grundsätzlich als Degenerationsbilder von

Gefäßnen auf, während PAGEL für die Riesenzellen der Nierentuberkel die Glomeruluscapillaren heranziehen möchte. Die perivasculäre Lage riesenzellhaltiger Tuberkel ließ ferner ihre Bildung aus Angioblasten bzw. aus *Gefäßsprossen* als möglich erscheinen (BRODOWSKY, JUSTI, BENDA), während PAGEL und PUTSCHAR ihre pericapilläre Entstehung aus *Bindegewebzellen* vertreten, eine Anschauung, die auch bei BÜHL, WEIGERT, v. BAUMGARTEN, RUSSAKOFF, HUEBSCHMANN, TÖPPICH u. a. zu finden ist. Insbesondere hat CASTREN die fibrocytäre Genese nicht nur der Epitheloidzellen, sondern auch der Riesenzellen betont; nach ihm sollen die Riesenzellen sich gelegentlich auch auf dem Umweg über die Epitheloidzellen entwickeln, was auch HUEBSCHMANN, PAGEL, BAKACZ und PUTSCHAR annehmen. Die randständige Lage ihrer Kerne, entfernt von der käsigen Nekrose, erklärte WEIGERT durch partielle Zellnekrose. Dagegen konnten dann HERXHEIMER und ROTH gerade in dem anscheinend nekrotischen Zentrum die funktionell wichtigen Zellorgane, wie Mikrozentren und Chondriosomen, nachweisen, während BAKACZ diese Gebilde mit Rücksicht auf ihre Darstellbarkeit am spät fixierten Material für pyknotische Kernschatten hielt.

Neben der bindegewebigen Natur der Riesenzellen, deren Genese sich ähnlich wie die der behandelten Epitheloidzellentstehung in direkte bindegewebige, endotheliale und perivasculäre Entstehungsmöglichkeiten aufteilt, wurde auch hier eine *epitheliale Bildung* aus verschiedenen Parenchymen erwogen. So ist bei WAGNER, LANGHANS, HERING, WATSON-CHEYNE, WEIGERT, PILLIET und in neuerer Zeit auch bei EBER die Annahme der Riesenzellbildung aus Leberzellen zu finden. ARNOLD und MESZAROS treten für ihre Ableitung aus Gallenkapillaren ein. Für die Beteiligung der Zellen der Harnkanälchen waren v. BAUMGARTEN und KOSTENITSCH und WOLKOW eingetreten und WALDSTEIN sieht in den Riesenzellen des Hodentuberkels umgewandelte Epithelien der Samenkanälchen. Die ganze Problematik dieser verschiedenen Ansichten wird auch bei den Riesenzellen des Lungentuberkels deutlich. Hier nehmen HERXHEIMER, WATANABE und TÖPPICH ihre Entstehung aus echten Alveolarepithelien an. Dieser Ansicht konnte sich ORTH für seine interstitiellen Tuberkel nicht anschließen.

Unter den verschiedenen, hier kurz zusammengefaßten Anschauungen über die Ableitung der Riesenzellen des tuberkulösen Granulationsgewebes ist ihre gefäßbezogene Ausbildung mehrfach vertreten. Sie mußte insofern an Bedeutung gewinnen, als schon OPPENHEIMER (1908) am tuberkulösen gespeicherten Tier eine Riesenzellbildung aus KUPFFERSCHEN Sternzellen belegen konnte, also aus einer zum RS gehörigen Zelle, für deren Teilnahme bei der Riesenzellbildung in Gestalt von Retikulumzellen JOEST und EMSHOFF eintraten. Auf Grund der Supravitalfärbung beschrieben CUNNINGHAM und Mitarbeiter die Beziehungen der zu Monocyten mobilisierten Retikulum- und Uferzellen zur Riesenzellentstehung. WERMEL und MAXIMOW sahen in der infizierten Milzkultur eine retikulumzellige Riesenzellbildung.

Die gefäßbezogene Entstehung der tuberkulösen Riesenzelle erschien zunächst wenig begründet, wurde doch von authentischer Seite (WAGNER, v. BAUMGARTEN, A. WALLGREN, TENDELOO, HERXHEIMER, MAXIMOW, LUBARSCH, STERNBERG, HUEBSCHMANN, PUTSCHAR) wiederholt auf die Gefäßlosigkeit bzw. die Gefäßarmut des tuberkulösen Granulationsgewebes hingewiesen. Bei der historischen Betrachtung

der Entwicklung der Tuberkuloseforschung erscheint es nicht verwunderlich, daß auch hier begründete Gegenansichten geäußert wurden, die auf die Anwesenheit von mehr oder weniger reichlichen Capillaren im Tuberkel selbst oder in seiner unmittelbaren Umgebung hinwiesen (BRODOWSKY, SCHMAUS und ALBRECHT, JUSTI, J. MILLER). Die Entwicklung des tuberkulösen Granulationsgewebes in Verbindung mit dem gefäßführenden Bindegewebe wurde schon bei der Behandlung der Epitheloidzellgenese berücksichtigt. Es waren insbesondere die experimentellen Untersuchungen, die auch die Riesenzellen mit dem Gefäßgehalt der entzündeten Gewebsbezirke in Verbindung brachten (RICKER und GÖRDELER, KALBFLEISCH). In neuerer Zeit vertrat vor allem WURM die endothiale Genese der Riesenzellen, indem er sie als abortive Gefäßsprosse deuten zu können glaubte. Die auch bei den gewöhnlichen Plasmafärbungen ähnlich wie im Epitheloidzellverband zu beobachtenden faserartigen Ausläufer der Riesenzellen erklärt WURM dadurch, daß sich bei ihrer Bildung mehrere getrennt entstandene Gefäßsprosse zu einer Riesenzelle vereinigt haben. Diese Capillargenese soll auch den größeren Chromatingehalt der Riesenzellkerne gegenüber den Epitheloidzellkernen verständlich machen, weil die Epitheloidzellen nach WURM ihren Ausgang von fibrocytären Bindegewebszellen nehmen. PAGEL spricht in diesem Sinne von einem sicheren Beweis des angioblastischen Ursprungs der Riesenzellen und glaubt hierin einen Versuch des gefäßlosen Tuberkels sehen zu dürfen, durch Aussendung von Sprossen im Sinne embryonaler Gefäßbildung rückläufig Anschluß an das ortsständige Capillarsystem zu finden. Da in Lymphknoten, Milz und Leber die Riesenzellen ihren Ursprung aus den „Sinusendothelien“ bzw. den KUPFFERSchen Sternzellen nehmen, sieht WURM hierin einen weiteren Beweis für die endothiale Entwicklung der Riesenzellen. Wir vermögen PAGEL in seiner Ansicht über die Entstehung der Riesenzellen als einen Versuch des spezifischen Granulationsgewebes durch Ausbildung lumenloser Capillarsprosse retrograden Anschluß an das Gefäßsystem zu finden, nicht zu folgen, weil Entwicklungsgeschichtliche Vorgänge, auf welche die entzündliche Reaktion des Gefäßbindegewebes mit der Verifizierung prospektiver Potenzen seiner Zellen zweifellos zurückgreift, stets nur eine kontinuierliche Ausbildung des Gefäßsystems erkennen lassen, die sich im gewöhnlichen Granulationsgewebe wiederholt. Wenn wir die Ergebnisse der feingeweblichen Charakteristik des RS berücksichtigen müssen, dessen Beteiligung an der Zellulation des spezifischen Granulationsgewebes in Gestalt direkter retikulumzelliger oder indirekter histiocytärer Genese der Epitheloidzellen und ferner in der auch experimentell belegten gleichartigen Beteiligung der retikulären Uferzellen der Sinusoide an der Riesenzellbildung gesichert ist, dann können wir weiterhin uns auch der Ansicht von WURM einer

allgemeinen endothelialen Entstehung der Riesenzellen nicht anschließen. Die Begründung der Capillargenese der Riesenzellen durch Vergleich mit ihrem lokal gesicherten Ursprung aus den KUPFFERSCHEN Sternzellen als den Endothelien der sog. Lebercapillaren und ganz ähnlich aus den sog. Sinusendothelien in Milz und Lymphknoten lässt sich nicht aufrechterhalten, weil die angezogenen Zellen als retikuläre Uferzellen weder in histomorphologischer noch in funktioneller Hinsicht mit dem allgemeinen Gefäßendothel gleichgestellt werden können. Wir haben auf die *prospektiven Potenzen der Zellen des RS* in Gestalt der Entwicklung von Gewebshistiocytien, der Mobilisierung der fixen Retikulumzellen zu Monocyten, der Entwicklung von Speicherzellen, der genetischen Beziehung zu gewissen Leukämieformen und der Ausbildung auch der Epitheloidzellen hingewiesen. Die Entstehung von Riesenzellen aus den retikulären Uferzellen kann daher zunächst einmal im Analogieschluß zu OPPENHEIMER angenommen werden. Das allgemeine Gefäßendothel jedoch besitzt keine derartigen vielfachen Entwicklungsmöglichkeiten; im Explantat kommt es allenfalls zur Ausbildung fibrocytärer Elemente, wie wir sie ja auch für die Organisation des Thrombus bis jetzt noch annehmen. Berücksichtigen wir hier zunächst einmal ohne auf nähere Begründung einzugehen die Entstehung der Riesenzellen aus Epitheloidzellen (CASTREN, HUEBSCHMANN, PAGEL, BAKACZ u. a.), so müßten bei deren gesicherter retikulär-histiocytärer Genese die gewöhnlichen Gefäßendothelien gleichfalls aus dem Grunde ausgeschaltet werden, weil sie keine Speicherfunktionen im Rahmen der hierdurch ermöglichten Markierung des retothelialen Systems besitzen. PUTSCHAR, der die von WURM an menschlichem Material erhobenen Befunde nachprüfte, findet nicht, daß WURM einen absoluten Beweis für die Deutung der tuberkulösen Riesenzelle als abortiven Capillarsproß erbracht hat, denn ein Capillarsproß, dessen solides Stadium nach WURM rasch vorübergehen soll, sei, zumal wenn kein Zusammenhang mit einem blutführenden Gefäß zu sehen ist, nicht mit absoluter Sicherheit als solcher zu erkennen. PUTSCHAR umgeht diese Diskrepanz, indem er die Riesenzellen aus Gefäßwandzellen ableitet, die ja mit den Endothelien verwandt seien, so daß also keine wesentlichen Unterschiede in den verschiedenen Auffassungen bestünden. Diese Nivellierung verschiedener Zellen ausgereiften Gewebes läßt sich in keinem Fall histomorphologisch belegen; wir verweisen auf die Besprechung der Endothelfrage. Auch F. HENSCHEN trat für die Entwicklung der Riesenzellen aus dem allgemeinen Gefäßendothel ein. Allerdings will WURM andere als endothiale Entstehungsmöglichkeiten nicht unbedingt in Abrede stellen.

Nachdem OPPENHEIMER am kollargolgespeicherten infizierten Tier die Umwandlung der Sternzellen zu Riesenzellen zeigen konnte,

MAXIMOW in der infizierten Lymphknotenkultur die Riesenzellen aus sich mitotisch teilenden und dann verschmelzenden epitheloidzellig umgewandelten Retikulumzellen entstehen sah, und WERMEL in der mit BCG infizierten Milzkultur des Meerschweinchens eine Umwandlung der Monocyten in zu Riesenzellen verschmelzenden Epitheloidzellen beobachten konnte, war die Beteiligung der Zellen einzelner Provinzen des retothelialen Systems außerordentlich wahrscheinlich gemacht.

Bei der feingestaltlich gleichbleibenden Ausbildung des Tuberkels in allen Geweben des menschlichen Körpers war daher im Anschluß an

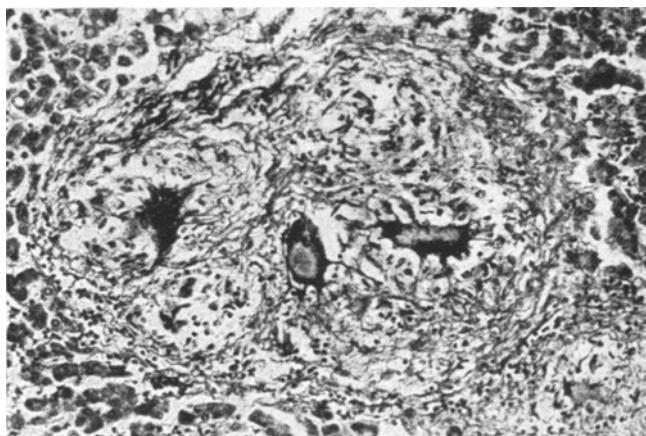


Abb. 1. Faserbildende Riesenzellen in einem miliaren Lebertuberkel.
Versilberung 200mal. S.-Nr. 641/45. 4 Jahre, männlich.

die Untersuchungen zur Epitheloidzellgenese (vgl. I. Mitteilung) die Frage zu stellen, ob außer den retikulären Uferzellen der Sinusoide und den Retikulumzellen der Milz auch die Zellen anderer Provinzen des RS. entweder direkt oder über die zwischengeschaltete Umwandlung zu Epitheloidzellen (MAXIMOW, WERMEL) an der Riesenzellbildung teilnehmen. Da mit der Silberimprägnation retikuläre Gewebsformationen spezifisch zur Darstellung gebracht werden können, haben wir versucht, die Frage der Riesenzellgenese mit dieser Methodik einer Lösung näherzubringen. Die Imprägnation riesenzellhaltiger Epitheloidzelltuberkel ergab sowohl für Leber (Abb. 1), wie auch für Milz, Lymphknoten (Abb. 2) und Knochenmark das uns schon bekannte, dem Tuberkel eigene dichtmaschige und feinfaserige *Netzwerk*, in das auch die Riesenzellen organisch einbezogen sind. Diese Tatsache, die sich eben erst bei der Silberimprägnation zeigen konnte, ist gegenüber v. BAUMGARTEN zu vermerken, der ausdrücklich von der Faserlosigkeit dieser spezifischen Zellen sprach; und auch WURM sieht in der Tatsache, daß im Schnittpräparat der Plasmaleib der Riesenzelle durch eine

schmale, wohl künstlich entstandene Spalte von seiner Umgebung abgegrenzt ist, einen Hinweis darauf, daß die Riesenzelle nicht mit dem epitheloidzelligen Netzwerk in Zusammenhang steht. Daß die Schrumpfprozesse im Verlauf der histologischen Technik, die ja überhaupt nur Äquivalentbilder liefert, zu einer Isolierung der Riesenzellen gegenüber der Umgebung führen, ist zu bejahen; aber durch diesen Intercellularspalt ziehen vielfach feine kurze oder auch längere Silberfaserchen, die Anschluß an das übrige Fasernetz des Tuberkels

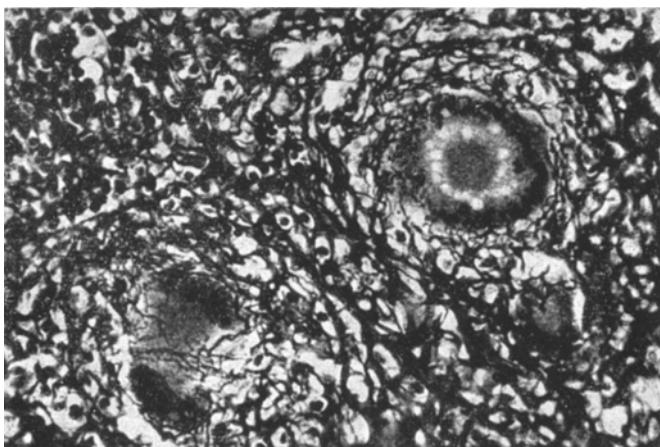


Abb. 2. Lymphknoten: Einbeziehung der Riesenzellen in das retikuläre Stroma des Tuberkels. Versilberung 360mal. S.-Nr. 12/45. 11 Monate, weiblich.

gewinnen. Bei eingehender Betrachtung ist zu verfolgen, wie diese Faserchen in den Plasmaleib der Riesenzellen eintreten und ihn häufig nicht nur ausschließlich in den äußersten Randzonen des Plasmas, dem sog. Exoplasma, durchziehen. Andererseits können diese Fasern nur bis an die Plasmagrenze heran verfolgt werden, wo sie dann oft plump, ja fast keulenförmig enden. Bei sorgfältiger Imprägnationstechnik sind diese Verhältnisse, wie wir es jedenfalls fanden, grundsätzlich an allen irgendwo auftretenden tuberkulösen Riesenzellen zu beobachten. Wenn nun neben diesem histomorphologischen Nachweis der Teilnahme der LANGHANSschen Riesenzellen am retikulären Aufbau des Tuberkels, in der Phagocytose der Tuberkulose durch diese Riesenzellen, in denen häufig Fetttröpfchen, zuweilen Hämosiderin (WELCKER) und auch Proteinkristalle (HERXHEIMER) vorkommen, auch eine gewisse funktionelle Parallelie zu den Epitheloidzellen und den allgemeinen Retikulumzellen gesehen werden darf, dann erscheint ihre ubiquitäre Entstehung, wie wir sie aus dem erweiterten RS. für die Epitheloidzellen oben ausführlich belegen konnten, möglich. Das gilt auch

besonders für die Riesenzellen der adventitiellen und subendothelialen Tuberkel. Nachdem das gewöhnliche Gefäßendothel aus morphologischen und funktionellen Gründen aus dem retikulär-histiozytären System auszuschließen war, ist wenigstens nach den von uns erhobenen Befunden eine endotheliale Genese nicht nur der Epitheloidzellen sondern auch der typischen LANGHANSschen Riesenzellen nicht zu vertreten. Die scheinbar endothelial entstandenen Riesenzellen an den Blutcapillaren der Abb. 6 bei HENSCHEN und PUTSCHAR lassen sich somit zwangslässig als aktivierte pericapilläre Histiocyten deuten, die zum Teil in knötchenförmiger Anordnung das Capillarendothel vorbuchteten. Im Zusammenhang mit dieser Fragestellung ist vielleicht noch zu erwähnen, daß gleiche, feine argyrophile Fasern sowohl an der Fremdkörperriesenzelle, deren Vergleich mit der LANGHANSschen Zelle aus Überlegungen, die noch zu besprechen sein werden, häufig angestellt wird, als auch an den Riesenzellen des Lymphogranuloms festzustellen sind, die STERNBERG von den Retikulumzellen und v. CORONINI aus den Uferzellen der Lymphknoten ableiten. Im lymphogranulomatösen Gewebe wird mit der Silberimprägnation gleichfalls eine retikuläre Faserstruktur erkennbar, die natürlich von der Bildung kollagener Fasern in diesem ja auch fibrozytären Granulationsgewebe unterschieden werden muß. Das bereitet aber insofern keine besonderen feingeweblichen Schwierigkeiten, weil die ausgebildete kollagene Faser schon wegen ihrer Dicke sich von der feinen Gitterfaser unterscheidet und sich außerdem bei den Silbermethoden nicht imprägniert.

Mit der Charakterisierung der LANGHANSschen Riesenzelle als organischen Bestandteil des retikulären Tuberkels tritt gleich eine weitere Frage auf, die schon von WAGNER (1861) und LANGHANS (1868) unterschiedlich beantwortet wurde. Es handelt sich darum, ob ihre *Vielkernigkeit* aus einem *Zusammenschluß* von Zellen resultiert, oder auf mitotische oder amitotischer *Teilung* ortständiger Zellen zurückzuführen ist.

Für ihre Entstehung durch Konfluenz sprachen sich nach WAGNER auch SCHÜPPEL, METSCHNIKOFF, YERSIN, BORREL, WELCKER, DEMBINSKI, J. MILLER, A. WALLGREN, FIEANDT, RÖSSLER, KIYONO, MARCHAND, TÖPPICH, MAXIMOW und WERMEL, für ihre Entstehung durch Teilung LANGHANS, v. BAUMGARTEN, WEIGERT, JUSTI, OPPENHEIMER, JOEST und EMSHOFF, HERXHEIMER und ROTH, CASTREN, HUEBSCHMANN, PAGEL, BAKACZ und PUTSCHAR aus.

Nach den oben erläuterten Befunden erscheint es nicht mehr notwendig genauer auszuführen, welche Bindegewebzellen nun durch Zusammenschluß oder Teilung zur Riesenzellbildung führen. Nach der histologischen Struktur können es nur die Zellen des RS sein, wie wir das hier für die Tuberkulose und an anderen Stellen für die Riesenzellen der Thesaurismosen und der Retikulose zeigen konnten. Von ROULET und OLIVEIRA konnte eine gleichartige Riesenzellbildung für das Retothelsarkom mit gleicher Methodik belegt werden.

Wir haben schon bei der Besprechung der capillären Riesenzellgenese darauf hingewiesen, daß auch nach WURM eine andere Genese dieser für den Tuberkel typischen Zellen möglich ist. Dazu gehören einmal die Vorriesenzellen, die mit als erste zellige Reaktion besonders bei der experimentellen Tuberkulose auftreten und als Zusammenschluß von Monocyten (BORREL, DEMBINSKY), retikulären Uferzellen (J. MILLER aus Sternzellen) oder aus endothelialen Alveolarzellen (TÖPPICH) deutet worden sind, und ferner die *Riesenzellen des alveolären Tuberkels*, für deren epitheliale Natur WURM eintritt. Auf diese genannten Zellen trifft die Bildung aus Capillarsprossen nicht zu, da sie in dem zunächst einmal gefäßlosen Raum der Alveole liegen. Die von WURM erwogene Möglichkeit, es könne sich bei der alveolären Riesenzellbildung wohl um regeneratorische Vorgänge des Alveolarepithels handeln, erscheint zunächst naheliegend; denn nachdem die ubiquitäre Entstehungsmöglichkeit des tuberkulösen Granulationsgewebes außerhalb des eigentlichen RS in Anlehnung an perivaskuläre mesenchymale Indifferenzzonen anzunehmen ist, lassen sich die oben gestreiften Riesenzellbildungen aus den Parenchymzellen von Leber, Niere, Hoden usw. nur als frustrane Regenerationsversuche des von der Entzündung ergriffenen Epithelgewebes verstehen. Diese steckenbleibenden Regenerate sind ja auch sonst um ätiologisch völlig verschiedene entzündliche Herde in Leber und Niere anzutreffen. Auch die Muskelknospen sind als derartige Kernkonglomerate aufzufassen im Gegensatz zu A. MILLER, der in ihnen den Versuch einer LANGHANSschen Riesenzellbildung sieht. Wenn nun auch die intraalveolare Tuberkelbildung als geradezu klassischer Ausdruck der tuberkulösen Entzündung auf einer Aktivierung des ortsständigen histiocytären Gewebes in Gestalt der Septumzellen beruht, so ist die Möglichkeit der Entwicklung von typischen Riesenzellen aus mehrkernigen Alveolarphagocyten, den sog. Vorriesenzellen, denkbar. Auch diese Vorriesenzellen sind durch retikuläre Silberfasern charakterisiert, durch welche sie miteinander in gleicher Verbindung stehen, wie die typischen Riesenzellen (Abb. 3).

Die nach v. BAUMGARTEN später eigentlich nur noch von CASTREN vertretene mitotische Bildung der Riesenzellen läßt sich nach unseren Beobachtungen zum mindesten nicht stützen. Für amitotische Vorgänge fehlen uns gleichfalls sowohl aus dem menschlichen wie tierexperimentellen Untersuchungsgut eindeutige Befunde. Immerhin könnte es möglich sein, daß dieser Vorgang sich parallel der ganzen Tuberkelbildung über längere Zeiten erstreckt, so daß die einzelnen Phasen nicht deutlich werden. Allein diese einen breiten Raum im einschlägigen Schrifttum einnehmenden Erwägungen können kaum befriedigen. Auch in dieser Frage scheinen die mit der Silberimprägnation gewöhnlichen Bilder weiterzuhelfen. Die Silberfasern treten nicht nur an den

Plasmaleib der Riesenzellen heran, sondern sehr häufig ist zu beobachten, wie sie zwischen den Kernen der Riesenzellen hindurchziehen, wobei ähnliche Beziehungen zwischen Kern und Faser entstehen, wie sie für die Epitheloidzellen typisch sind. In diesem Fall des deutlichen intraplasmatischen Faserverlaufes läßt sich beobachten, daß dann die peripher in der Riesenzelle gelegenen Kerne sich weder in der Form noch in der feineren Struktur von den umliegenden Epitheloidzellen unterscheiden. Es läßt sich weiterhin auch bei den einfachen Färbungen feststellen, daß der häufig zur Erklärung eines genetischen Unterschiedes

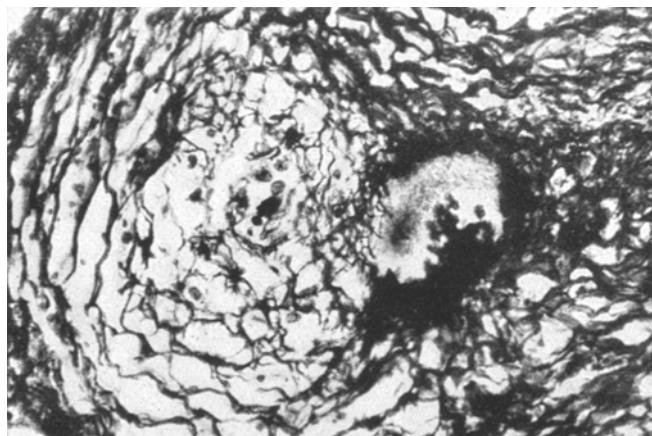
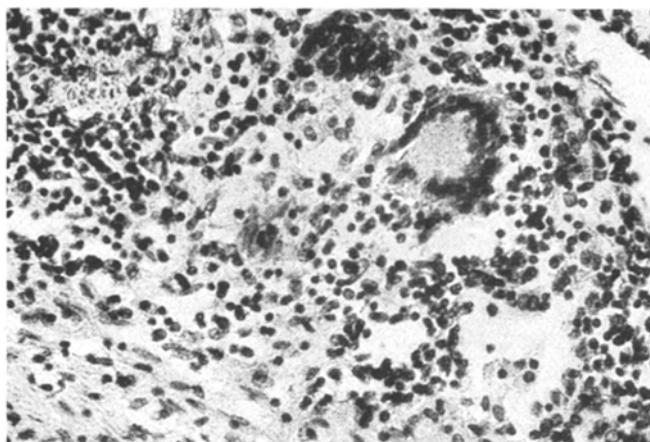


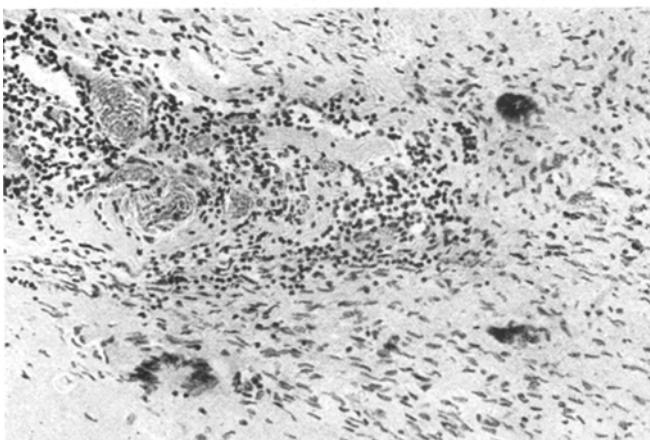
Abb. 3. Miliarer Lungentuberkel mit Silberfasern im Exoplasma der Riesenzelle.
360mal. S.-Nr. 871/45. 5 Jahre, weiblich.

zwischen Epitheloid- und Riesenzellen herangezogene Chromatinreichtum und die Kleinheit der Kerne in ausgesprochener Weise nur an den capillarnahen gelegenen kleineren Riesenzellen zu beobachten sind (Abb. 4 a), während die gefäßferner gelegenen plasmareichen Riesenzellen sehr häufig längliche, blasse epitheloidzellartige Kerne aufweisen (Abb. 4 b). Auch in dieser Hinsicht wird eine Parallelie zu der perivasculären Entwicklung der Epitheloidzellen deutlich, die aus den capillarnahen gelegenen Polyblasten mit kleinen runden und verhältnismäßig chromatinreichen Kernen entstehen. Wir konnten schon mehrfach auf die *morphologische Ähnlichkeit des retikulären Gewebes mit dem fetalen Mesenchym* hinweisen, bei dem sich die Faserbildung ähnlich wie bei der perivasculären zelligen Reaktion erst mit Auflöckerung seines syncytialen Gefüges einzustellen beginnt. Eine solche *plasmafibrilläre Auflöckerung* glauben wir auch bei der Entwicklung der Epitheloidzellen verfolgen zu können. Nur gewisse gefäßnahe, noch unspezifische Kernansammlungen scheinen davon eine Ausnahme zu machen; diese chromatinreiche Vielkernigkeit entbehrt

des Fasernachweises, der erst an den aufgelockerten Riesenzellen erbracht werden kann. Da auch an diesen Zellen keine Mitosen zu erkennen sind, bleibt keine andere Möglichkeit, denn sie als primär-



a



b

Abb. 4 a u. b. a Chromatinreichtum der noch undifferenzierten Kerne gefäßnaher Sympasmen, Lunge. Häm.-Eosin 360mal. S.-Nr. 603/48. 1½ Jahre, weiblich; b Herdnahe epitheloide Zelldifferenzierung der perivaskulären Reaktion; epitheloide Riesenzellkerne am Herdrand. Lunge. Häm.-Eosin 200mal. S.-Nr. 573/47. 4 Jahre, weiblich.

syncytiale Gebilde aufzufassen, die dadurch entstehen, daß diese Kernkonglomerate sich zunächst aus ihrem mesenchymalen Verband heraus nicht weiter entwickeln. An diesen mit zunehmender Gefäßentfernung sich auflockernden, vielkernigen Gebilden ist weiterhin durchaus nicht selten zu erkennen, wie die dem Herd zugewandten Kerne epitheloid-

zellige Formen annehmen. Mit dieser Kernumbildung unter gleichzeitiger Auflockerung der dichten Kernlage geht eine beginnende Faserbildung einher. Wir glauben so die *primär syncytiale Entstehung der typischen faserbildenden Riesenzellen* auffassen zu können. Ob daneben eine Riesenzellbildung durch Konfluenz bereits selbstständig zur Entwicklung gekommener Epitheloidzellen, vielleicht im Sinne gegenseitiger Phagocytose, noch nachträglich eintritt, kann weder ausgeschlossen noch mit Sicherheit belegt werden, ist aber bei Betrachtung unter allgemein pathologischen Gesichtspunkten nicht wahrscheinlich.

Es ist nun zu fragen, worauf eine derartige von der Umgebung doch abweichende Zellentstehung zurückzuführen ist. Wir sehen hier einmal ab von ihrer Erklärung durch eine Fremdkörper- oder Fremdstoffwirkung der Tuberkelebacillen ähnlich der Deutung der Fremdkörperriesenzellbildung. Wenn aber in der isolierten Entwicklung einer Zelle schlecht-hin der Ausdruck einer progradienten Zellbildung aus dem pluripotenten Mesenchym nicht nur im embryonalen Gewebe sondern auch z. B. bei der Zellulation des Granulationsgewebes zu sehen ist, dann kann das *Verhaftenbleiben der Kerne in einem gemeinsamen Plasmamilieu* in Analogie zu den syncytialen Verhältnissen des embryonalen Mesenchyms nur als *Ausdruck eines minderen Differenzierungsimpulses* aufgefaßt werden. Die verhinderte Auswirkung der prospektiven Potenzen des perivasculären Keimgewebes könnte bedingt sein durch eine, ganz allgemein ausgedrückt, „giftige“ Einwirkung des kranken Herdes auf die bereits in Differenzierung befindlichen Zellen. So nimmt BAKACZ nach WEIGERT für das undifferenzierte Plasmazentrum der Riesenzelle einen katabiotischen Vorgang im Sinne der partiellen Zellverkäsung an. Die häufige Tatsache der herdfernen Lage der Riesenzellkerne wurde von MESCAROS mit einer beginnenden Nekrose des Riesenzelleibes zu erklären versucht. Aber die Mitteilung von HERXHEIMER u. ROTH, daß gerade in diesen homogen erscheinenden Zellteilen Zentriolen und Plastosomen nachgewiesen werden können, läßt die Riesenzellen nur schwerlich als Zeichen einer Degeneration verstehen. Die gelegentlich zu beobachtende Absprössung epitheloidzellkerner Plasmateile der Riesenzellen in Richtung auf den Herd zu scheint uns eine andere Erklärung der Riesenzellbildung wahrscheinlicher zu machen. Wenn wir auch über den speziellen formativen Reiz der tuberkulösen Entzündung heute noch nicht unterrichtet sind, so kann bei Berücksichtigung einer anhaltenden Entzündung die Potenz zur Entwicklung einzelner Zellindividuen durch irgendwie geartete Einwirkung des Herdes auf die Umgebung erlahmen oder sich durch die lange Beanspruchung erschöpfen. Für diese zunächst hypothetische Annahme würde das Auftreten von Riesenzellen gerade bei chronischen Entzündungen

sprechen (Tuberkulose, Lues, Lymphogranulomatose und Rheumatismus). Bei Betrachtung der feingeweblichen Veränderungen dieser Erkrankungen drängt sich aber noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit auf. Wir sehen diese in dem subakuten schubweisen Entzündungsablauf, der durch die periodisch wechselnde Wirkung und Gegenwirkung zwischen Krankheitsursache und Wirt, letztlich also durch die als allergisch bezeichnete Reaktionslage bedingt wird. Der Verlauf einer Erkrankung in Schüben, der, jeden Schub für sich betrachtet, zu einer mehr oder weniger definitiven Abheilung des einzelnen Krankheitsherdes führt, zeigt aber, daß das reizbeantwortende Gewebe wenigstens lokal mit der Entzündungswirkung fertig werden kann. Das aber setzt voraus, daß der Herdeinfluß entweder von sich aus zurückgeht, oder seine Einwirkung auf die Umgebung zurückgedrängt wird. In beiden Fällen wird dann nur noch ein unterschwelliger formativer Reiz das mesenchymale Keimlager erreichen. Ohne auf diese spezielle Frage eingegangen zu sein, hat ORTH einmal geäußert, daß die Anzahl der Riesenzellen sich umgekehrt proportional zur Virulenz des Herdes verhält. Ein derartig schwacher Reiz, sei es im Sinne der Fremdkörper- oder Fremdstoffwirkung, ist wohl auch für die Ausbildung der Fremdkörperriesenzellen, die sich nach eigenen Untersuchungen gleichfalls als retikuläre Makrophagen erweisen, nicht ernstlich in Zweifel gezogen worden, bilden sich doch derartige Fremdkörperknötchen um überwiegend indifferentes Material, wobei dessen kolloidale Löslichkeit von wesentlicher Bedeutung ist (GUILLERY). Diese, ohne etwas zu präjudizieren, als unterschwelliger Reiz aufgefaßte Fernwirkung der Entzündung wird dann entweder die noch vorhandene vitale prospektive Potenz des indifferenteren Keimgewebes nicht mehr ausreichend aktivieren in Richtung auf die Ausbildung von differenzierten Einzelzellen in Gestalt der Epitheloidzelle, oder er trifft auf eine erschöpfte perivaskuläre Indifferenzzone. In beiden Fällen wird die Entwicklung nur bis zu einer symplasmatischen Vielkernigkeit gehen, also zur Riesenzellbildung im oben entwickelten Sinne führen. Für die dargelegte Anschauung scheinen uns der Ablauf des einzelnen miliaren Herdes, bei dem die sekundäre Riesenzellbildung besonders deutlich wird und die verhältnismäßig gutartige epitheloidzellige sklerosierende Tuberkulose der Haut und Lymphknoten zu sprechen, bei der Riesenzellen überhaupt zurücktreten, sowie die Tatsache, daß auch abgetötete Tuberkelbacillen wohl als Fremdkörperwirkung (HUEBSCHMANN) zu riesenzelligen Reaktionen führen (ROULET) und ferner die Angabe von METSCHNIKOFF, der eine größere Widerstandsfähigkeit gegenüber der tuberkulösen Infektion bei solchen Mäusen fand, die zahlreiche Riesenzellen entwickelten. Dabei ist für die formale Genese der Riesenzellen zunächst nicht notwendig zu entscheiden, ob bei den Mausinfektionen usw. eine

primäre oder gewebsbedingte Virulenzschwäche der Tuberkelbacillen vor-gelegen hat, da die zellige Reaktion des produktiven Stadiums der tuberkulösen Entzündung zunächst durch die mobilen epitheloiden Gewebs-histiocyten gewährleistet ist. Diese beherrschen im retikulären Gewebe fast allein das Bild, jedenfalls aber in kleinen Herden, weil die retikulären Bildungszellen in großer Zahl in unmittelbarer Herdnähe zur Verfügung stehen. Die in der Kleinheit eines Herdes zum Ausdruck kommende verhältnismäßig geringe Toxizität gegenüber einem großen Herd aktiviert nur die unmittelbare Umgebung, während umgekehrt proportional zur zunehmenden Entfernung vom Herde die abnehmende Fernwirkung des größeren Herdes die abgelegenen Bildungszellen nur als verminderten Reiz erreicht. Damit ist das Schicksal eines Tuberkelherdes abhängig von der Größe im Moment seiner exsudativen Entstehung. Die durch einen minderen Differenzierungsimpuls erklärte Riesenzellbildung wird weiterhin gestützt durch die gewöhnlich herdfernere Lage der Riesen-zellen, die nicht zu selten auch erst außerhalb einer bindegewebigen Abkapselung des miliaren Herdes angetroffen werden. Im gleichen Sinne kann das Verbleiben riesenzelliger Zellkomplexe in weitgehend vernarbten Knötchen gedeutet werden, wo die vorgeschrittene Abheilung des Tuberkels nicht nur die toxische, sondern auch bacilläre Sanierung des Herdes anzeigt; sind doch diese Riesenzellreste bei völliger Abwesenheit von Epitheloidzellen oft der einzige Hinweis für die ätiologische Erklärung derartiger Narben. Wir möchten diese nicht direkt beweisbare Annahme der Riesenzellbildung durch ungenügende Aktivierung der Polyblasten mit dem Hinweis auf die Veränderungen der miliaren tuberkulösen Herde unter Streptomycintherapie beschließen, wo bei schneller Herdvernarbung nur noch einzelne Riesenzellen die tuberkulöse Genese erkennen lassen. Da die Streptomycinwirkung direkt auf den Tuberkel-bacillus zielt, kann die rasche Hyalinisierung der miliaren Herde nur mit der Abnahme seiner Giftwirkung auf das Gewebe erklärt werden. Damit werden therapeutisch Veränderungen hervorgerufen, die vordem nur bei alten Knötchen verhältnismäßig gutartig und deshalb verzögernd ablaufender Generalisationen anzutreffen waren. Auffällig ist nun, daß in den noch nicht hyalinisierten Knötchen besonders vielkernige Riesenzellen gar nicht so selten anzutreffen sind. Entsprechend der hier entwickelten Genese der Riesenzellen lassen sich die Verhältnisse wohl zwangslös so deuten, daß die therapeutische Inaktivierung des Entzündungsherdes den sog. formativen Reiz auf die Bildungszellen rasch unterschwellig werden läßt. Da die Streptomycintherapie gerade in Zusammenhang mit ihrer vorerst geübten Anwendung bei der tuberkulösen Leptomeningitis als Ausdruck einer Generalisation überwiegend noch in Entwicklung begriffene Knötchen trifft, erscheint es möglich, daß die anlaufende epitheloide Zellulation nicht mehr genügend aktiviert

ist und sich zum Teil in der Bildung undifferenziert bleibender, vielkerniger Symplasmen erschöpft.

Zusammenfassung. Die Genese der Epitheloid- und Riesenzellen als Repräsentanten des tuberkulösen Granulationsgewebes wurde für die einzelnen Standorte der Entzündung abgehandelt, um im Zusammenhang mit den ubiquitären histiocytären Bildungszellen die Möglichkeit der ortsständigen Entwicklung des Tuberkels deutlich zu machen. Die Methode der Imprägnation argyrophiler Zellfasern schließt eine Epitheloid- und Riesenzellentwicklung aus differenten Bindegewebszellen, wie sie besonders TENDELOO und CASTREN vertraten, aus. Es sind also nicht alle Zellen einschließlich der Epithelzellen (PAGEL) zu einer solchen Entwicklung eventuell durch metaplastische Umbildung befähigt, vielmehr weist die Konstanz eines eigenen, auch gegen das organeigene Fasernetz retikulärer Gewebe durch seine Feinmaschigkeit abzugrenzenden Fasernetzes des Tuberkels auf den *syncytial-retikulären Charakter dieses spezifischen Granulationsgewebes* hin. Die primär syncytiale Entstehung der Riesenzellen wurde auf eine unzureichende Aktivierung prospektiver Potenzen des polyblastischen Mesenchyms in Richtung der Ausbildung von Einzelzellen begründet zurückgeführt. Dabei ist für die Vorgänge am einzelnen Herd die funktionelle Erschöpfung der mesenchymalen Keimpläcke infolge der langen Beanspruchung vielleicht von zusätzlicher Bedeutung. Da diese pluripotenten Indifferenzzonen in perivaskulärer Lage angetroffen werden, kann auch das tuberkulöse Granulationsgewebe nicht gefäßfrei sein, was bei der Exazerbation älterer Herde besonders von WURM betont wird. Doch kann das spezifische Granulationsgewebe durchaus gefäßarm bleiben, weil, entsprechend dem Vorbild des normalen retikulären Gewebes, die größeren Saftlücken retikulärer Gewebsstrukturen einen Stoffwechsel des Gewebes durch weiterreichende Diffusion ermöglichen. Eine genetische Beteiligung des Gefäßendothels an der Bildung von Tuberkelzellen kann auch aus diesem Grunde abgelehnt werden. Dabei ist aber zu betonen, daß retikuläre Gewebe leichter und rascher zellige Knötchen entwickeln können, weil hier die Bildung der Epitheloid- und Riesenzellen nicht erst aus undifferenzierten Zellen zu erfolgen braucht, wie es bei anders lokalisierten Tuberkeln notwendig wird. Capillarreiche Gewebe können wegen der adventitellen histiocytären Bildungszellen gleichfalls rascher produktive Entzündungsreaktionen ausbilden, was sich bei der Knötchenbildung im lockeren uniformen Gewebe der Pia mater besonders leicht verfolgen läßt.

Die Silberimprägnation des Tuberkels läßt weiter erkennen, daß es sich beim zelligen Knötchen nicht um die Ausbildung eines krankhaften Mesenchyms, wie PAGEL und WURM meinen, handelt, sondern daß in analoger Parallelie zum fibroblastischen Granulationsgewebe eine

fortwirkende Differenzierung nach dem Vorbild des syncytial-fibrillären Retikulums verwirklicht wird. Es ist also richtig, wenn HUEBSCHMANN betont, daß es sich bei der Tuberkelbildung nicht um eine gewöhnliche Organisation handelt, denn die retikuläre Faser ist formalgenetisch nicht mit der interzellulären Organisation einer kollagenen Faser zu vergleichen. Die Faserstruktur des zelligen Knötchens kann daher weder als Reste des ortsständigen Gewebes noch als primär kernloser Faserfilz oder als Kunstprodukt gedeutet werden, hatten doch schon neben den älteren Autoren wie JUSTI, SCHMAUS u. USCHINSKY auch RÖSSLÉ, JOEST u. EMSHOFF, KRAUSPE, J. WALLGREN und PUDER eine Faserbildung im Zusammenhang mit genetisch unterschiedlichen Faserbildungszellen erwogen. Der intraplasmatische Verlauf der Silberfasern ist bedingt durch die zentrifugale Entwicklung des syncytialen Mesenchyms, wodurch das Bild des fibrillären Retikulums entsteht, aus dem sich dann die Zellen in Gestalt der Blut- und Gewebshistiozyten durch Faseraufbruch und -abriß mobilisieren, Vorgänge, die sich aus vergleichender Betrachtung von Zustandsbildern bei der Retikulose und Speicherversuchen an RS. erkennen lassen.

In diesem Zusammenhang darf schon an dieser Stelle auf die weitere *Umwandlung des Knötchens* zu einer zellfreien Narbe hingewiesen werden, was schon von v. BAUMGARTEN, der doch die sekundäre Verkäsung des zelligen Knötchens vertrat, beschrieben wurde.

Dieser Vorgang, der bei entsprechendem Alter des zelligen Tuberkels einsetzt, wurde von v. BAUMGARTEN und SCHÜPPEL als selten eintretende fibröse Metamorphose bezeichnet. SCHMAUS und USCHINSKY sprachen schon von Bindegewebe, während ORTH von einer fibrösen Umwandlung des Tułerkels mit späterem Einwachsen von Bindegewebe schrieb. K. E. RANKE bezeichnete die nach ELIASCHEWITSCH ohne Fibrocyten eintretende kollagene Umwandlung als indirekte Metaplasie, während die von HUEBSCHMANN so bezeichnete unspezifische Organisation von ASCHOFF als spezifische Narbenbildung aufgefaßt wurde. LUNGHETTI sprach von einer fibrösen Transformation, RÖSSLÉ von Prosoplasie.

Wie man sieht, bestehen also auch hier verschiedene Ansichten. Im Zusammenhang mit dem Studium der Gitterfasern verhelfen hier die Ergebnisse aus der Erforschung der Permeabilitätsänderungen an der Blutgewebsschranke, also die Klärung dysorischer Vorgänge (SCHÜRMANN), wie wir glauben, zu einer Lösung dieser Frage. Wenn auch der Einfluß krankhafter Permeabilitätsänderungen im Bereich der Blutcapillaren auf das gewebliche Bild der tuberkulösen Entzündung auf Grund auch tierexperimenteller Untersuchungen in einer weiteren Mitteilung besprochen werden soll, dann darf hier darauf verwiesen werden, daß KON bei der Lebercirrhose eine zellfreie Kollagenisierung der Gitterfasern der Lebersinusoiden mitgeteilt hat, und daß RÖSSLÉ als Folge eines Permeabilitätsschadens eine gleiche Kollagenisierung

argyrophiler Fasern der Leber beim Diabetes mellitus und der thyreotoxischen Lebersklerose beobachtet hat. Die diabetische extracapilläre Glomerulosklerose dürfte ebenso wie die Hyalinisierung entzündeter Glomeruli in den Rahmen dieser Veränderungen gehören; darüber werden weitere Untersuchungen angestellt. Nach WURM soll allerdings die hyalinisierende Sklerose der Lymphknoten etwas anderes sein als die durch örtliche toxische Eiweißstoffwechselstörungen bedingte Kollagenisierung des Tuberkels. Das retikuläre Gewebe des Tuberkels kann zunächst primär nur nichtkollagene oder, wie sie LAGUESSE nennt, „penekollagene“ Fasern bilden. Daß die argyrophilen Fasern offenbar unter bestimmten Bedingungen der Diffusion der Gewebsflüssigkeit der primär kollagenen, interzellulären Faser ähnlich werden, zeigt neben den erwähnten Sklerosen verschiedener Gewebe auch die Sklerose des Retikulums von Leber und Milz infolge chronischer Blutstauung, die einen hypoxidotischen Permeabilitätschaden hervorruft. Diese Sklerose ist offenbar an eine plasmatische Umspülung der retikulären Faser gebunden. Wegen der hierbei zu beobachtenden Übergänge von noch imprägnierbaren typischen Silberfibrillen in kollagene Fasergebilde beruht der Unterschied zwischen Retikulumfaser und kollagener Faser vielleicht nicht so sehr auf grundsätzlich verschiedenen chemischen Eigenschaften, sondern vielleicht mehr auf kolloidalen Unterschieden der jeweiligen molekularen Struktur. Doch ist grundsätzlich an der Tatsache festzuhalten, daß *das retikuläre Fasernetz in genetisch verfolgbarem und bleibendem Zusammenhange mit den Retikulumzellen als ihren Bildungszellen bleibt*. Wenn PAGEL die Bildung einer Kapsel als Organisation einer unspezifischen perifokalen Entzündung als wichtig für den Krankheitsablauf hält, dann muß hier aber auch die nosologische Bedeutung der Sklerose des zelligen Tuberkels von innen heraus betont werden. Dieser als bindegewebige Umwandlung zunächst zu bezeichnende Vorgang in Richtung auf die anatomische Abheilung des Einzelherdes ist nach unserer Ansicht vielmehr als Hyalinisierung aufzufassen denn als echte kollagene Narbenbildung, deren breite kollagene Bänder jedenfalls innerhalb des abheilenden Knötchens fehlen. Diese Unterscheidung ist mehr von histologischem Interesse, da praktisch die Herdheilung in jedem Falle sich in der zelligen Verödung des Knötchens anzeigt.

Die Unmöglichkeit einer fibrösen Metaplasie der käsigen Substanz ohne Zellen, die immer wieder vertretene sekundäre Verkäsung des zelligen Tuberkels, sowie die Phasenabfolge der tuberkulösen Entzündung im Sinne von HUEBSCHMANN erheben in Zusammenhang mit dem retikulären Charakter des Tuberkels und der Verflechtung der tuberkulösen Gewebsveränderungen mit der Allergie die Frage nach der Stellung des Tuberkels im Rahmen der Tuberkulose und weiter nach dem Wesen der tuberkulösen Entzündung.

2. Die Stellung des Tuberkels innerhalb der tuberkulösen Entzündung.

Die Anwesenheit faserartiger Elemente sowohl im zelligen Tuberkel als auch in den käsigen Herden wurde verschiedentlich diskutiert. Die einzelnen Ansichten wurden oben wiedergegeben; dabei konnte mit der Silberimprägnation nachgewiesen werden, daß es sich bei den Fasern des zelligen Knötchens um retikuläre Gewebsstrukturen handelt. Diese Faserkonstanz macht die Bedeutung des RS. für den Ablauf der tuberkulösen Entzündung, speziell im Zusammenhang mit Fragen nach der Beeinflussung des Entzündungsablaufes durch allergische Reaktionslagen, deutlich. Da der organische Zusammenhang dieses feinmaschigen retikulären Fasernetzes mit den Epitheloid- und Riesenzellen auch bei der Anwendung spezifisch-histologischer Methoden zunächst nicht erkennbar wurde, schien diese Methode nichts für die Einordnung des Tuberkels in den Ablauf der tuberkulösen Entzündung aussagen zu können.

Der Nachweis von Silberfasern in verkäsenden Herden wurde nach KRAUSPE auch von ELIASCHEWITSCH, SCHLEUSSING, ARIEL und PUDER mit gleicher Methode als besondere Resistenz der Fasern des primären Knötchens gegenüber der sekundären Verkäsung betont. Ihre Deutung als Überreste des Knötchens schien die von v. BAUMGARTEN, RINDFLEISCH, VIRCHOW und bis heute vertretenen Auffassung vom Tuberkel als einer primären Granulationsgeschwulst weiterhin zu stützen. Neben dieser primär produktiven Gewebsreaktion wurden aber auch offenbar primäre exsudative Vorgänge beobachtet, auch unter Anwesenheit von Fibrin und Leukocyten. Nach BUHL trat insbesondere ORTH für exsudative Veränderungen bei spezifischen miliaren und submiliaren Pneumonien ein. BIRSCH-HIRSCHFELD fand Zeichen zellig-exsudativen Geschehens bei akut verlaufenden Miliartuberkulosen und auch RIBBERT lehrte, daß die Knötchen bei der Miliartuberkulose in frischen, sehr akuten Fällen aus einer Gruppe exsudatgefüllter Alveolen bestehen. Im gleichen Sinne äußerten sich BORST und SALTYKOW. MÖNCKEBERG und FROMBERG beschrieben die Verkäsung fibrinöser Exsudate auf serösen Häuten. Später traten dann besonders ASCHOFF, TENDELOO und SCHMINCKE für eine primäre Exsudation beim tuberkulösen Geschehen ein, und K. E. RANKE betonte ihre Bedeutung für die größeren verkäsenden Herde in den Lymphknoten. Die *Selbständigkeit exsudativer Gewebsreaktionen* bei der Tuberkulose gegenüber der primär produktiven Reaktion als Entzündungsform wurde scheinbar durch die feingewebliche Untersuchung des Kochschen Grundversuches durch LEWANDOWSKY gestützt, der den Prototyp eines exsudativen Geschehens, den gelapptkernigen oxydasepositiven Granulocyten erst bei der Reinfektion auftreten sah. Allerdings hatte schon YERSIN Leukocyten in Leber und Milz nach intravenöser Infektion der Versuchstiere gesehen; BORREL sah sie in Kaninchenlungen nach 10 min auftreten; SCHLECK fand sie bei der experimentellen Hornhauttuberkulose und J. MILLER bei der experimentellen Lebertuberkulose. Auch HERXHEIMER beobachtete zunächst Leukocyten in der Alveole der Kaninchenlunge und BUDAY bei experimenteller Nierentuberkulose. Auch A. WALLGREEN und OPPENHEIMER beschrieben eine vorübergehende leukocytäre Phase der tuberkulösen Entzündung, die von RICKER im Experiment gesichert wurde. In einer Arbeit aus dem Jahre 1919 hatte HEIBERG in einer kleinen, wenig beachteten Arbeit gegen die Meinung von v. BAUMGARTEN Stellung genommen auf Grund von 200 Excisionen von Haut- und Schleimhauttuberkulosen; er

bestätigte die von LEWANDOWSKI gesehenen exsudativen Frühstadien mit Anwesenheit von Leukocyten; nach ihm braucht der zellige Tuberkel 3 Wochen zu seiner Entwicklung. In seiner Stellungnahme wies v. BAUMGARTEN darauf hin, daß die Tuberkulose bei Warmblütern gleichbleibend abliefe, „so daß kein Grund zu der Annahme vorliegt, der menschliche Tuberkel könnte ein anderes histologisches Vorstadium haben, als der experimentelle Tuberkel beim Kaninchen“; das Auftreten karyokinetischer Figuren in den bacillär infizierten Geweben im Sinne der primären Wucherung fixer Gewebszellen wurde nochmals betont.

1923 zeigte dann HUEBSCHMANN mit ARNOLD, daß die miliaren Lungenherde in frischen, akut verlaufenden Fällen exsudative Veränderungen in Form eines fibrinösen und auch leukocytären Exsudates zeigen, während die typischen Epitheloidriesenzelltuberkel bei den weniger stürmisch und damit protrahiert verlaufenden Fällen beobachtet werden. Aus dieser Feststellung und dem Vergleich der verschieden langen Krankheitsdauer dieser beiden Erscheinungsbilder mußte sich folgerichtig der wesentliche und völlig neue Schluß ergeben, daß das schon vordem beobachtete exsudative Geschehen der tuberkulösen Entzündung nicht als besondere Form der Entzündung der Granulationsgeschwulst gegenübersteht, sondern daß *das zellige Knötchen das produktive Stadium der grundsätzlich mit exsudativen Vorgängen einsetzenden Entzündung charakterisiert*. Bei Kenntnis der geschichtlichen Entwicklung der letztlich zu dieser feingeweblich begründeten Annahme führenden Untersuchungen anderer Autoren war es verständlich, daß diese Aussage über den gesetzmäßigen Phasenablauf des einzelnen tuberkulösen Herdes nicht allgemein anerkannt wurde.

Die Schwierigkeiten sind bei HUEBSCHMANN in seiner „Pathologischen Anatomie der Tuberkulose“ nachzulesen. An unserem Institut haben dann SCHLEUSSING für den miliaren Lebertuberkel, RANDERATH für die Tuberkulose der serösen Hämpe, die Knochen- und Kehlkopftuberkulose und O. KOCH für den Ablauf der Leptomeningitis tuberculosa die phasenmäßige Abfolge eines exsudativen und produktiven Stadiums gesichert. Hatte schon HUEBSCHMANN selbst darauf hingewiesen, daß für die quantitative Ausbildung eines Exsudates die anatomische Struktur des Organes maßgebend sei, derart, daß das Exsudat an Oberflächen und Höhlen rascher und umfangreicher auftreten kann als in kompakten Geweben, so waren die gleichen bestimmenden Milieuverhältnisse besonders deutlich bei der Leptomeningitis zu verfolgen gewesen. HUEBSCHMANN legt selber besonderen Wert auf den Nachweis eines fibrinösen Charakters der Exsudation, der auch schon von WERNECK DE AQUILAR, FRÄNKEL und TROJE, SCHMAUS und ALBRECHT, in nekrotisch verkäsenden Tuberkeln vom WEIGERT-Schüler WECHSBERG und auch LUBARSCH gesehen wurde. Bei dem organbedingten quantitativen Unterschied in der Exsudatmenge besteht keine qualitative Wesenverschiedenheit im Entzündungsablauf. Manche der zum Teil heftigen Polemiken gegen die von HUEBSCHMANN und seiner Schule vertretenen Anschauungen hätte vermieden werden können bei stärkerer Berücksichtigung der Tatsache, daß HUEBSCHMANN selber nachdrücklichst auf die quantitativen Exsudatunterschiede hingewiesen und betont hat, daß die exsudative Reaktion in manchen Fällen praktisch gleich Null werden kann. Das Studium allergischer Veränderungen, insbesondere auch die Untersuchungen von BERGER und LANG, haben uns dann später ja ebenso wie die umfangreichen Tieruntersuchungen von SCHWARTZ

gezeigt, daß die Ausbildung eines exsudativen Stadiums neben dem Einfluß des Organmilieus auch nicht zuletzt durch allergische Gewebslagen gesteuert wird. Wie ablehnend die Einstellung zur Stadienfolge der tuberkulösen Entzündung war, geht aus einer Äußerung PAGELS hervor, nach dem die Phasen nur den Wert eines am Tier gewonnenen Schemas hätten und somit auf den Ablauf des tuberkulösen Herdes im Menschen keine grundsätzliche Anwendung finden könnten. Gleichzeitig aber schreibt PAGEL an anderer Stelle, daß die biologischen Unterschiede der exsudativen und produktiven Gewebsreaktionen sich unmittelbar am Zeitfaktor ablesen ließen, und daß die Auffassung vom Beginn des Tuberkels mit proliferativen Vorgängen sich in dieser ausschließlichen Form kaum noch aufrechthalten ließe. WURM bestätigt das allerdings nur für tuberkulöse Lungenherde, an deren Rand erst nach eingetretener Verkäsung eine Epitheloidzellwucherung entstünde; daneben erkennt er aber auch primär exsudative pneumonische Veränderungen, die nicht nur als toxisch-abacilläre Infiltrate sondern auch als bacilläres Exsudat mit einer völligen Rückbildung ausheilen können.

Diese Gegenüberstellung der Lehre von v. BAUMGARTEN von dem Tuberkel als einer primären Granulationsgeschwulst und der Phasenabfolge im Sinne von HUEBSCHMANN scheint heute nicht mehr so scharf vertreten zu werden. So betonte GIESE auf der Dortmunder Pathologentagung 1948 den Verbleib der Tuberkulose im exsudativen Stadium bei Hungerfällen. Wenn wir hier zum Abschluß der zweiten Mitteilung über Ablauf und Wesen der tuberkulösen Entzündung zu diesen Ansichten Stellung nehmen wollen, so glauben wir auf Grund der Studien der tuberkulösen Gewebsveränderung mit der Methode der Faserdarstellung einen Beitrag zur weiteren Klärung der Ansichten bringen zu können. Wenn schon Quantität und Qualität eines exsudativen Vorganges verschiedenen Einflüssen unterliegen und praktisch zuweilen feingeweblich nicht faßbar sind, dann darf dabei gerade im Hinblick auf die angeschnittene *Frage der Einordnung des zelligen Knöthchens in die Stadien der tuberkulösen Entzündung* der auch von ARIEL für das Schicksal der elastischen Fasern betonte und auch von HUEBSCHMANN ausdrücklich herangezogene Zeitfaktor nicht übersehen werden. Dabei handelt es sich in erster Linie um Einordnung und Erklärung der Verkäsung. Wir erwähnen hier den verkäsenden Prozeß nur im Rahmen allgemeinpathologischen Geschehens und werden an anderer Stelle auf seine Histogenese im Zusammenhang mit der Frage nach der Alteration und der Erstwirkung der Infektion eingehen. Es ist richtig, wenn HUEBSCHMANN in den verkästen Lungenherden auf die Nachweisbarkeit der elastischen Fasern der Alveolarsepten hinweist und daraus folgert, daß zunächst einmal bei diesen Herden ein produktives Stadium nicht Gegenstand einer somit sekundären Verkäsung sein könne; denn auch das spezifische Granulationsgewebe tritt nur da auf, wo ein Defekt ortseigenen Gewebes zu ersetzen ist. Damit aber müßten die elastischen Fasern bei der Annahme einer primären Granulationsgeschwulst zerstört sein. Nun hatte aber nach DELARUE auch ARIEL darauf hingewiesen, daß die elastischen Fasern kein genügend widerstandsfähiges Strukturelement in nekrotischen

Zonen sind, und sie in alten käsigen Lungenherden häufig schon teilweise zerstört angetroffen werden. Wir hatten schon oben bei der Besprechung der Epitheloid- und Riesenzellgenese in verkästen Lungen- und Lymphknotenherden darauf hingewiesen, daß auch das an und für sich widerstandsfähige kollagene Stroma der Gewebe in den verkästen Herden nur in unmittelbar perivaskulärer Zone noch mit den üblichen Bindegewebefärbungen erkennbar bleibt. Wir möchten damit — zwar nicht grundsätzlich — zum Ausdruck bringen, daß offenbar der Zeitfaktor auch für die widerstandsfähigeren Gewebeelemente im Bereich der käsigen Nekrose von größerer Bedeutung ist als HUEBSCHMANN zunächst selber annahm. So läßt sich auch der Hinweis von ARIEL auf die Verletzbarkeit der elastischen Fasern nicht übersehen. Ist ihre fragliche Existenz in den verkäsenden Organherden, bei denen ja eine Exsudation im eigentlichen Sinne des Wortes zunächst noch sehr umstritten ist, somit kein allgemein anerkanntes konstantes Merkmal mehr, dann muß an anderen Strukturmerkmalen der befallenen Gewebe untersucht werden, ob die Verallgemeinerung der gesetzmäßigen Phasenabfolge des einzelnen tuberkulösen miliären Herdes sich weiterhin beweisen läßt. Diese Frage erscheint uns schon insofern eine grundsätzliche Beantwortung zu fordern, als ältere und jüngere Faserstudien auch mit der Silberimprägnation vorliegen, deren Ergebnisse von den Autoren im Sinne der Ansicht von v. BAUMGARTEN gedeutet wurden, letztlich also die sekundäre Verkäsung des Tuberkels zu beweisen schienen. Das ist einmal die schon oben erwähnte Betonung der Resistenz von Gitterfasern in der Nekrose, als deren typisches Beispiel immer der Infarkt herangezogen wird (v. CORONINI), und zum anderen die Unklarheit einer auch von HUEBSCHMANN grundsätzlich nicht abgelehnten Verkäsung im Gefolge der Exazerbation eines bereits produktiven Herdes. Dies kommt besonders in den Arbeiten von PUDER (1932) und LOPEZ (1935) zum Ausdruck. Wenn wir von diesen Untersuchungsergebnissen ausgehen, dann möchten wir das nur betonen, weil weitere Fortschritte sich im allgemeinen nur auf vorherige Erkenntnisse gründen.

SCHLEUSSING untersuchte auch das Verhalten der Gitterfasern im miliären Tuberkel. Indem er aber bewußt eine Trennung von Faser und Zelle vertritt, mußte er zu der Annahme kommen, daß bei der Unabhängigkeit der Faserbildung von zelligen Elementen und den auch von ihm beobachteten Beziehungen zwischen der silberimprägnierbaren Faser und dem kollagenen Bindegewebe die Organisation des verkästen Herdes nur bei Anwesenheit des erhaltenen organeigenen Gitterfasernetzes eintreten könne. Zu dem gleichen Ergebnis scheint LOPEZ gekommen zu sein, wenn er schreibt: „Man sieht also, daß das im nekrotischen Herd vorhandene Retikulum die organisatorischen Prozesse begünstigt, in dem es das Eindringen von jungen Bindegewebzellen der Peripherie erleichtert, die einen bequemen Weg finden, wenn sie den Verlauf der Gitterfasern des nekrotischen Herdes folgen . . . Diese Wiederbelebung begründet sich durch die Fortsetzung der neugebildeten Gitterfasern in die des genannten Retikulums und durch die kollagene Metaplasie, welche beide Systeme von vereinigten Fasern erfahren.“

Bei kritischer Berücksichtigung des Zeitfaktors für die Beurteilung histologischer Zustandsbilder sind nach eigenen Untersuchungen die Silberbilder des Infarktes, z. B. der Niere, nicht ohne weiteres auf Gitterfaserstrukturen in Verkäsung befindlicher Gewebe anzuwenden. Zunächst einmal führt die Erstickung des gesunden infarzierten Gewebes nicht zum akuten Gewebstod, wie wir ihn später für die Verkäsung erkennen werden, so daß autolytische Vorgänge besonders im Zentrum des Infarktes nicht die Regel sind; und weiter können wir die zeitliche Abfolge der geweblichen Veränderungen in dem Infarkt nicht sicher mit den geweblichen Zuständen in der Verkäsung vergleichen, weil, und darauf hatte schon WEIGERT aufmerksam gemacht, wir stets nur eine ausgebildete Verkäsung antreffen, die somit eine spontane Reaktion des Gewebes darstellt. Wird also der Zeitfaktor bei der Entzündung insbesondere hier für die Frage der Stadienfolge herangezogen, dann ist eine vergleichende Betrachtung nur bei zeitlich bekannten und geweblich charakterisierten Abläufen berechtigt. Das trifft schon kaum für den Infarkt und noch weniger für die Verkäsung zu, die über Wochen in gleichem Zustand bestehen kann. Die Untersuchung des exsudativen Geschehens zum Zwecke der Festlegung der Stadienfolge der tuberkulösen Entzündung muß eigentlich ausgehen von der Erstwirkung, also der Alteration. Darauf wird an anderer Stelle zurückzukommen sein. Diese schwierige Frage ist am besten an empfindlichen Parenchymen zu untersuchen. Auf entsprechende Literaturangaben wollen wir hier nicht hinweisen. Die wohl kolloidchemische Störung des Gewebsmilieus führt an empfindlichen Geweben wenigstens an umschriebenen Stellen zu Nekrosen. Dieser Vorgang soll mit besonderer Berücksichtigung der Gitterfaserstrukturen an verschiedenen Geweben verfolgt werden. Dabei lassen sich diese Veränderungen am schon von SCHLEUSING untersuchten Lebertuberkel wegen des uniformen Aufbaues des Gewebes leichter verfolgen als in komplizierter gebauten Parenchymen, die aber nicht unberücksichtigt bleiben sollen.

Wenn ein frischer miliarer *Leberherd* der Silberimprägnation unterworfen wird, dann zeigen die Gitterfasern im Sinne der vordem betonten Resistenz gegenüber katabiotischen Vorgängen zunächst keine Veränderungen (Abb. 5), während bei den gewöhnlichen Plasmafärbungen der Herd durch seine Aufhellung und Kernverarmung durchaus als Nekrose zu lokalisieren ist. Selbst bei Herden, in denen nachweislich kein funktionstüchtiger Kern mehr vorhanden ist, zeigt die Silberimprägnation zum großen Teil noch den regulären Verlauf der Gitterfasern im völlig nekrotischen und fortschreitend verkäsenden Herd (Abb. 6). Die Verhältnisse, die der Natur des Untersuchungsgutes nach nur vergleichend an bestimmten Zustandsquerschnitten zu verfolgen sind, lassen sich im Zeitreihenversuch am Tier bestätigen.

Auch in den miliaren Herden des infizierten Meerschweinchens bleibt zunächst trotz zunehmender Versinterung des Herdes das Gitter-

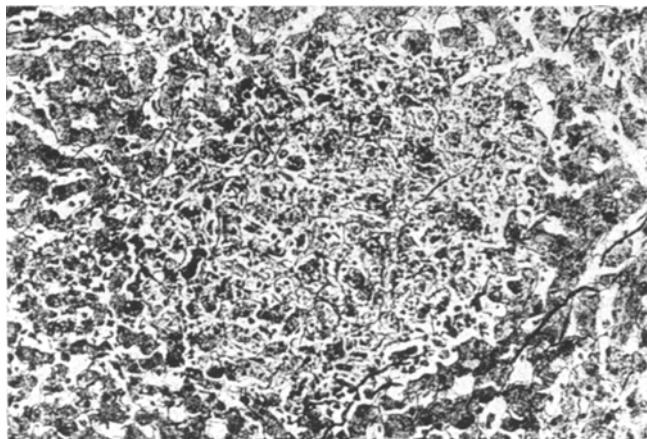


Abb. 5. Frische miliare Lebernekrose mit erhaltener organeigener Gitterfaserstruktur. Versilberung 160mal. S.-Nr. 30/46. 55 Jahre, männlich.

fasergerüst in seiner ursprünglichen Struktur oder doch wenigstens in seinem angedeuteten Verlauf erkennbar. Die anfängliche Resistenz

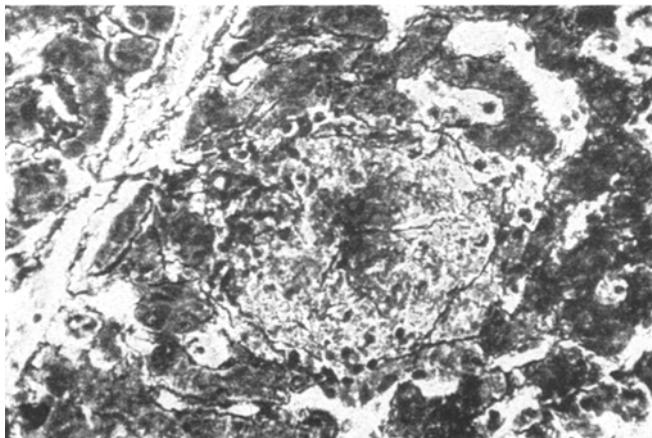


Abb. 6. Noch angedeutete Gitterstruktur der sonst völlig nekrotischen Leberbälkchen in einem miliaren Herd. Versilberung 360mal. S.-Nr. 1080/45.. 21 Jahre, männlich.

der Gitterfasern ist damit durchaus bestätigt. In diesem Zustand der praktischen Kernlosigkeit des miliaren verkäsenden Herdes zeigen die Gitterfasern eine abnehmende Imprägnierungsfähigkeit bei gleichzeitiger Vergrößerung ihrer Struktur unter dem Bilde einer Fragmentierung. Einzelne Reste, unter Umständen in ortsgewöhnlicher

Anordnung, bleiben gar nicht so selten noch im Zentrum des verkästen Tuberkels darstellbar, während mit einsetzender epitheloider Zellulation vom Rande der Nekrose her jetzt ein feines, sehr unregelmäßig gelagertes und dichtes Silberfaser- netz in Erscheinung tritt (Abb. 7 a und b). Dieses mit den Epitheloidzellen auftretende, neue argyrophile Fasernetz kann niemals als Rest ortsständiger Silberfasern gedeutet werden, denn mit zunehmender Entepithelialisierung des Herdes durch vorschreitende käsige Nekrose kommt es zuerst am Rande der Herde zu einem Kollaps des sich auflösenden Gitterfaserstromas des Organge- webes. Wenn wir die Gitterfasern nach dem normalen Baumuster als intercelluläre Verbindung des retikulären Gewebes auffassen müssen, dann ist eine zellfreie Organis- sation neuer Silberfasern nicht erklärbar. Wir ha- ben auf diese innigen Be- ziehungen zwischen Bildungs- zellen und Fasern schon verschiedentlich hingewiesen und die Kon- stanz dieses spezifischen Strukturmerkmals des retikulären Gewebes auch

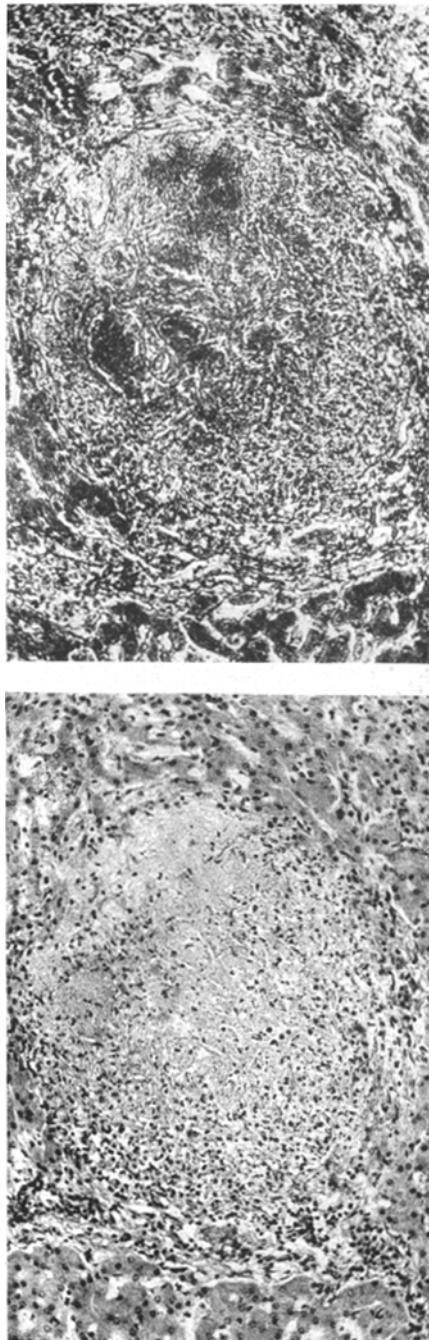


Abb. 7 a u. b. Weitgehender Ersatz der Gitterfasern der Leberbalkchen durch das epitheloidzellige Retikulum besonders in Gefäßnähe. S.-Nr. 1080/45, 21 Jahre, männlich. a Hämatoxylin-van Gieson, 160mal; b Versilberung 160mal.

für seine dysplastischen und anaplastischen Entwicklungstendenzen betonen können (vgl. Retikulose und Retothelsarkom). Ohne etwas in diese Zustandsbilder hineinsehen zu wollen, können wir daher im Vergleich zu dem Wachstum explantierten retikulären Gewebes (MAXIMOW) die Epitheloidzellen als Bildungszellen der von der Peripherie her aufgebauten retikulären Struktur des schließlich völlig zelligen Tuberkels erschließen. Daß dabei in der Nekrose noch vorhandene Faserreste gewissermaßen als Organisationsschienen dienen, ist möglich. Anhalte für ihre Wiederbelebung haben wir nicht gewinnen können. Sollte nun

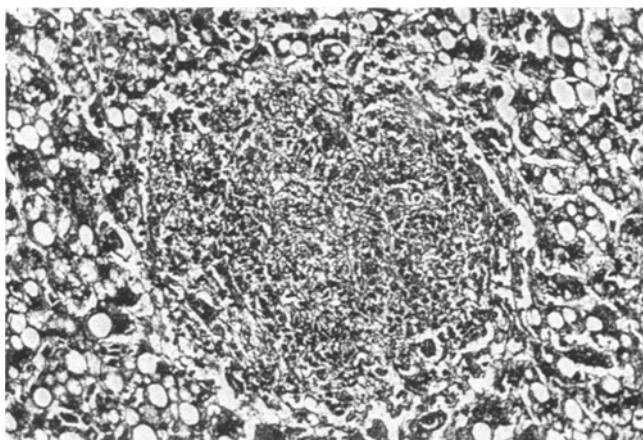


Abb. 8. Spezifisches epitheloidzelliges Retikulum eines miliaren Lebertuberkels.
Versilberung 200mal. S.-Nr. 10/48. 7 Jahre, männlich.

die Verkäsung grundsätzlich ihren Ausgangspunkt von dem zelligen Tuberkel nehmen, dann müßten wir ganz abgesehen von sonstigen, trotz des spezifischen Granulationsgewebes vielleicht noch vorhandenen primären Gewebsstrukturen zumindest im Beginn des Verkäsuprozesses Reste eines Retikulums erkennen, das, wie wir im 2. Kapitel dieser Arbeit bildlich belegt haben, wenigstens in der Leber niemals dem Aufbau des organeigenen Gitterfasergerüstes entsprechen kann, das entsprechend der Größe und der Anordnung der Leberzellen zu Reihen in seiner anderen Strukturierung nicht zu übersehen wäre. In jedem Falle müßte also im verkäsenden miliaren Leberherd dann ein feinmaschiges und dünnfaseriges Retikulum zunächst erkennbar bleiben. Hinweise hierfür haben wir niemals gefunden; wir wollen sie aber mit HUEBSCHMANN als Möglichkeit für den exazerbierten produktiven Herd nicht ablehnen. Wenn nun auch in der Leber die epitheloiden Faserbildungszellen, auch durch den Tierversuch belegbar, in Gestalt der KUPFFERSchen Sternzellen vorhanden sind, dann ist die Zellulation des käsigen Herdes besonders dort aktiv, wo der Herd an die perivasculären Indifferenzzonen periportaler Gewebsverläufe grenzt. Die am

Aufbau des Fasergerüstes ablesbare peripher einsetzende Zellulation des verkästen Herdes ist ja auch von HUEBSCHMANN schon deshalb betont worden, weil die Grenze zwischen dem verkästen Zentrum des Herdes und der zelligen Peripherie ohne Übergang ist und die Epitheloidzellen auch wieder auf Grund des von und zwischen ihnen neu gebildeten Fasernetzes auch bei den gewöhnlichen Färbungen nicht den Eindruck eines peripheren Fortschreitens der Nekrose eines vorher epitheloidzelligen Gebildes erwecken (Abb. 8).

Die Untersuchung des Verhaltens der silberimprägnierbaren *Grundmembranen der Nierentubuli* führt zu gleichen Ergebnissen. Bei miliaren

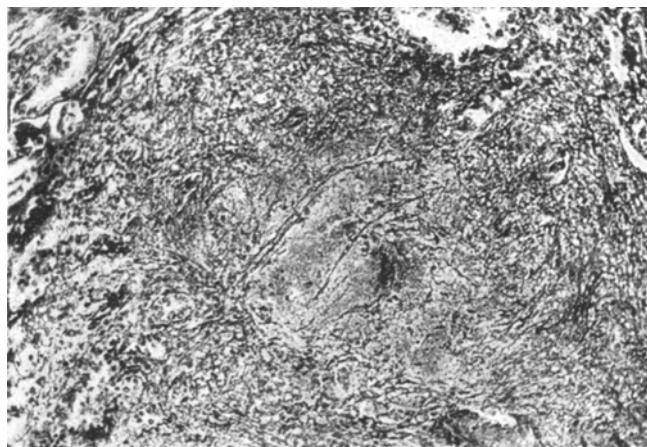


Abb. 9. Teilweise erhaltene Basalmembran eines Nierenkanälchens und feinfaseriges epitheloidzelliges Retikulum in der Peripherie der Verkäsung. Versilberung 160mal. S.-Nr. 1080/45. 21 Jahre, männlich.

und auch größeren Herden in der Nierenrinde sind in der Verkäsung noch verschieden große Reste von Silberfasern an ihrer weiten Stellung zueinander und dem eventuell noch bogenförmigen Verlauf als Basalmembran der Harnkanälchen zu erkennen (Abb. 9). Auch die Deutung des Tuberkels als einer primären Granulationsgeschwulst hat die Zerstörung ortseigenen Gewebes zur Voraussetzung. Das bedeutet hier für den miliaren Nierenherd eine Zerstörung der Harnkanälchenstruktur. Die abnehmende Imprägnierungsfähigkeit der Grundmembranen der Tubuluszellen ist wie die anderer argyrophiler Strukturelemente gleichfalls vom Alter der Nekrose abhängig. Wenn aber in der Peripherie solcher verkästen Herde ein feinfaseriges, engmaschiges Gitterfasernetz in einem epitheloidzelligen Milieu erscheint und dieses im zentralen Bereich des Herdes nicht darstellbar ist, dann ist auch hier die Entwicklung des Herdes parallel zum Ablauf des miliaren Leberherdes ohne den Verhältnissen Gewalt anzutun nur so zu verstehen, daß die Verkäsung nicht dem zelligen Herde nachfolgt, sondern ihm vorausgeht. Damit

wird die Verkäsung auch mit besonderem Nachdruck gerade durch die Verfolgung der Gitterfaserstruktur zum Ausdruck des primär exsudativen Stadiums der tuberkulösen Entzündung.

Wenn trotzdem das Studium des Verhaltens der organeigenen Gitterfasern im Vergleich zu der Neubildung eines ortsfremden retikulären Gitterfasernetzes im zelligen Tuberkel nicht im Sinne des phasengerechten Ablaufes überzeugen sollte, dann darf darauf hingewiesen werden, daß auch bei Fehlen sonst nachweisbarer, im eigentlichen Sinne exsudativer Vorgänge die abnehmende Darstellbarkeit des orts-

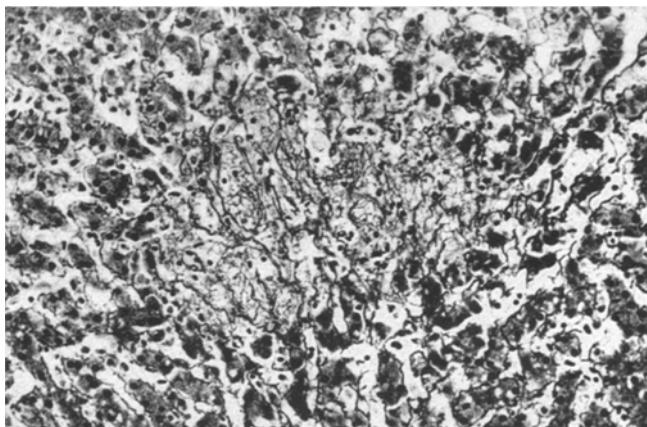


Abb. 10. Frische Lebernekrose bei *Typhus abdominalis* mit Kollaps und beginnender Auflösung des Gitterstromas. Versilberung 200mal. S.-Nr. 884/45. 18 Jahre, weiblich.

gewöhnlichen Gitterfasergerüstes und der Aufbau eines neuen ortsunge- wöhnlichen tuberkulösen Retikulums erkennen lassen, daß das zellige Knötchen erst sekundär auftritt, gewöhnlich eben im Anschluß an die Verkäsung des quantitativ unterschiedlichen Exsudates aber auch des befallenen Gewebes.

Ein ähnliches Verhalten des Gitterfasergerüstes und damit eine beweiskräftige Parallele zur Histogenese des Tuberkels läßt sich an den Organherden des *Typhus abdominalis* verfolgen. Beim *Typhus* ist, worauf auch HUEBSCHMANN hingewiesen hat, die Bildung des Knötchens als Zweitreaktion des Gewebes nach der Nekrose nie ernstlich bestritten worden. Die Verfolgung des Verhaltens der Gitterfasern in den zum Teil gleichfalls miliaren Nekrosen zeigt keine grundsätzliche Verschiedenheit zu den frischen, im miliaren tuberkulösen Herd ablaufenden Vorgängen. Auch in der Typhusnekrose kommt es infolge der nekrotischen Entleerung des Stomas zum Kollaps und letztlichen Auflösung des Gitterfasergerüstes der Leberbälkchen (Abb. 10). Erst mit Auftreten der an ihrer Faserbildung kenntlichen histiocytären Typhuszellen wird die Nekrose durch ein retikulär gebautes Knötchen ersetzt. Daß hierbei

häufiger als am zelligen Tuberkel exsudative, zuweilen hämorrhagische Reprisen eintreten, sei hier nur vermerkt.

Der gleiche Verlauf der Typhusnekrose ist im Retikulum des *lymphatischen Gewebes* zu verfolgen, wo es gleichfalls zu einer allmählichen Auflösung des Gitterfasergerüstes kommt, wobei retikuläre Faserstrukturen in Gefäßnähe offenbar der Nekrobiose länger widerstehen. Allerdings sind die Verhältnisse im retikulären Gewebe von *Lymphknoten, Milz und Knochenmark* nicht so eindeutig zu erfassen, wie das für den Leber- und Nierentuberkel gezeigt werden konnte. Es ist

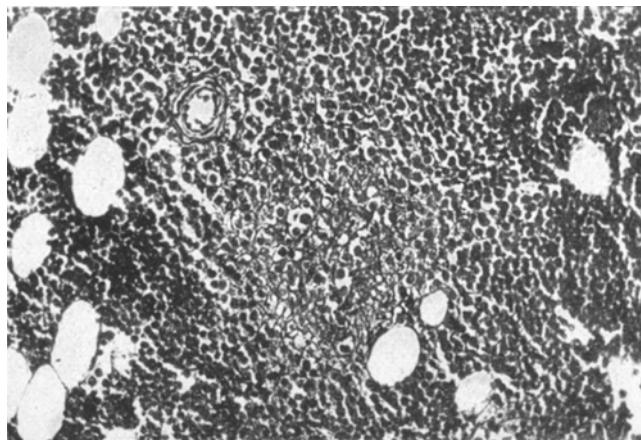
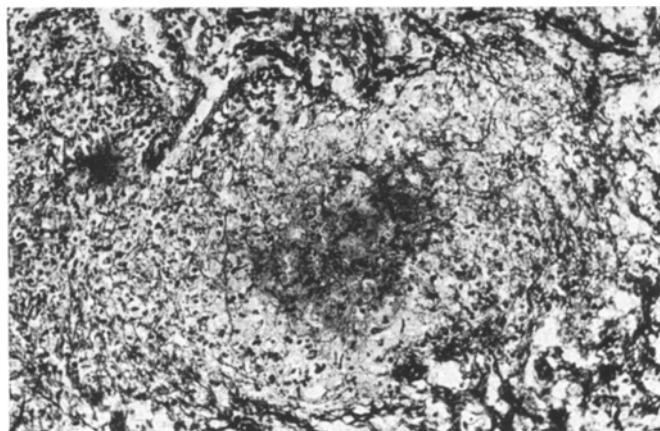


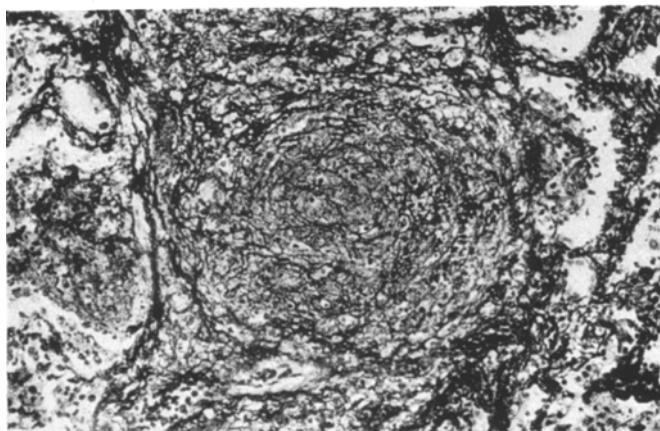
Abb. 11. Frische Nekrose des Knochenmarkes mit erhaltenem Gitterstroma. Versilberung 200mal. S.-Nr. 481/48. 21 Monate, weiblich.

ja bei den Vorgängen im retikulären Gewebe der erwähnten Organe so, daß eine Nekrose des Retikulums durch eine neue retikuläre Struktur ersetzt wird. Die bloße Berücksichtigung im Retikulum lokalisierter nekrotischer Vorgänge kann daher nichts wesentlich Entscheidendes zu der behandelten Frage beitragen. Nur die eine grundsätzlich zu erhebende Tatsache sei hier angeführt und zwar die auch hier festzustellende Resistenz gewebseigener Gitterfasern, die dann noch erkennbar sind, wenn der zellige Inhalt der Retikulummaschen sich schon in der Nekrose befindet (Abb. 11). Hier wäre der Ort, um auf die Frage der „lebenden“ Retikulumfaser einzugehen; ihr nachzugehen aber würde den Rahmen dieser Abhandlung überschreiten. Wenn wir also mit J. WALLGREN die Epitheloidzellen und auch die typischen Riesenzellen als Bildungszellen der tuberkeligen feinen Gitterfaserstruktur begründet haben, dann ist unter Zugrundelegung einer gewissen Faserresistenz und bei Vergleich des gewebe-eigenen Retikulums mit dem tuberkeligen Stroma — ganz abgesehen von der zuweilen fraglichen Existenz faßbarer exsudativer Vorgänge — aus den vergleichbaren Zustandsbildern in Parallele zum Tierversuch

festzustellen, daß bei allen verkäsenden miliaren Organherden das tuberkeleigene feinmaschige Retikulum stets der Verkäsung folgt und damit das Epitheloidriesenzellknötchen bestimmt charakterisiert. In den verkästen Herden bleiben nur, allerdings zuweilen auffällig lange,



a



b

Abb. 12 a u. b. a Beginnende Organisation des verkästen alveolären Exsudates mit peripher angedeutetem epitheloidzelligem Retikulum. Versilberung 160mal, S.-Nr. 1080/45. 21 Jahre, männlich; b Feinmaschige Faserstruktur des zelligen Tuberkels. Versilberung 160mal.

Reste organ- bzw. gewebseigener argyrophiler Faserelemente nachweisbar. Die Silberimprägnation gestattet somit den von HUEBSCHMANN inaugurierten Phasenablauf der tuberkulösen Entzündung im Sinne des exsudativ-verkäsenden und folgenden produktiven Stadiums zu verfolgen, ohne dabei die Nachweisbarkeit eines im eigentlichen Sinne exsudativen Geschehens und der durch den Zeitfaktor etwas problematisch gewordenen Konstanz elastischer Gewebelemente angewiesen zu sein.

Wenn es im Sinne dieser Ergebnisse noch eines weiteren Nachweises bedarf, dann soll abschließend auf die Histogenese des miliaren alveolären *Lungenherdes* hingewiesen werden, für den auch WURM erst nach eingetreterner Verkäsung eine Epitheloidzellwucherung beschreibt; nach ihm ist die Entwicklung exsudativer tuberkulöser Krankheitsherde im wesentlichen auf das Lungengewebe beschränkt. Wir wollen hier bewußt zunächst weniger Wert auf die Bedeutung eines exsudativen Geschehens legen als vielmehr die Tatsache herausstellen, daß der Epitheloidriesenzelltuberkel das produktive Stadium der tuberkulösen Entzündung als spezifisches Granulationsgewebe mit möglicher sekundärer Hyalinisierung des Retikulums kennzeichnet. In der Lunge kommt es entsprechend dem Terrainfaktor als Gewebsmilieu zu einer deutlichen Exsudation, die allerdings auch schon alveolärzellig und damit histiocytär bestimmt sein kann, wobei der ganze Vorgang sehr wahrscheinlich infolge der bestehenden Sensibilisierung rasch seine Richtung zum produktiven Stadium einschlagen kann, sofern nicht die sekundäre epitheloide Zellulation des meist fibrinösen Exsudates durch eine hier besonders deutlich werdende Verkäsung verzögert wird (Abb. 12 a). Hier in der Lunge wird gleichzeitig deutlich, daß der retikulär gebaute epitheloidzellige Tuberkel im vorgeschrittenen Stadium erscheint (Abb. 12 b), in dem die abgeklungene, exsudativ-bestimmte perifokale Infiltration nicht mehr nachweisbar ist, und es unter gleichzeitiger Aufhellung des Lungengewebes zur Isolierung des antigenhaltigen Herdes kommt. Seine retikulumzellige Natur zusammen mit bestimmten Veränderungen am terminalen Strombahnnetz und exsudativen Erscheinungen ist uns ein später abzuhandelnder Hinweis für die Beantwortung einer serös-allergischen Entzündung durch ortständige und mobile Zellen des RS., in dem nachweisbar die zellständige Bildung gewisser Antikörper eintritt.

Zusammenfassung.

1. Der konstante Nachweis eines argyrophilen Fasernetzes im zelligen Tuberkel läßt den syncytial-fibrillären Charakter dieses spezifischen Granulationsgewebes erkennen.
2. Dabei sind neben den Epitheloidzellen auch die Riesenzellen als Faserbildungszellen aufzufassen.
3. Die retikuläre Genese der Tuberkelzellen schließt ihre Ableitung aus ausdifferenzierten Bindegewebzellen und gewöhnlichen Endothelien aus.
4. Die primär syncytiale Entstehung der Riesenzellen kann auf eine mit zunehmender Herdsanierung zurückgehende Aktivierung prospektiver Potenzen des polyblastischen Mesenchyms zurückgeführt werden, so daß es nicht mehr zur Ausbildung von epitheloiden Einzelzellen kommt und die frustane Zellbildung sich in vielkernigen Symplasmen erschöpft.

5. Da die pluripotenten Indifferenzzonen außerhalb der eigentlichen retikulären Gewebe perivaskulär liegen, kann auch das tuberkulöse Granulationsgewebe nicht grundsätzlich gefäßfrei sein; doch ermöglichen die größeren Saftlücken retikulären Gewebes eine bessere Diffusion der Nährstoffe.

6. In den verkäsenden Herden lassen sich auch bei der Silberimprägnation nur Reste ortsständiger Gewebsstrukturen feststellen, während der zellige Tuberkel ein eigenes argyrophiles Retikulum entwickelt, das sich durch seine Feinmaschigkeit auch gegen das Faserstroma anderer organeigener retikulärer Gewebe abgrenzen läßt. Damit konnte bei Berücksichtigung des Verhaltens der Gitterfasern des Tuberkels die Phasenabfolge der tuberkulösen Entzündung im Sinne von HUEBSCHMANN belegt werden, ohne daß es notwendig gewesen wäre ein zuweilen nicht faßbares Exsudat oder das Verhalten der nicht ubiquitären elastischen Fasern hierbei berücksichtigen zu müssen.

7. Im Tuberkel wird erkennbar, daß die produktive Phase einer unter allergischen Bedingungen ablaufenden Entzündung von den Zellen des RS bestritten wird.

8. Die Frage nach der möglichen Spezifität dieser Reaktion bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Literatur.

- ARIEL: Beitr. Klin. Tbk. **80**, 100 (1932). — ARNOLD, J.: Virchows Arch. **82**, 377 (1880). — BABES: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, H. 2, 3. — BAKACZ: Virchows Arch. **260**, 271 (1926). — BERGER u. LANG: Beitr. path. Anat. **87**, 71 (1931). — BIRCH-HIRSCHFELD: Lehrbuch, 4. Aufl. 1894. — BORST: Pathologische Histologie. 1922. — BORREL: Ann. Inst. Pasteur, Par. **7** (1893). — BRODOWSKY: Virchows Arch. **63**, 113 (1875). — BROSCH: Virchows Arch. **144**, 289 (1896). — DELARUE: Les formes anat.-clin. des granulies pulm. Paris 1930. — DEMBINSKY: Ann. Inst. Pasteur, Par. **1899**, 426. — EBER: Z. Inf.krk. **28**, H. 2 (1925). — ELIASCHEWITSCH: Virchows Arch. **272**, 151 (1929). — FIEANDT: Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors (D.) **3** (1911). — FRESEN: Verh. dtsch. path. Ges. **1948**. — FROMBERG: Dtsch. med. Wschr. **1913**, 1539. — GIESE: Verh. dtsch. path. Ges. **1948**. — GÜTHERT u. HÜBNER: Virchows Arch. **313**, 182 (1944). — HEIBERG: Zbl. Path. **30**, 97 (1919). — KON: Zit. RÖSSELE, Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 18. — KRAUSPE: Virchows Arch. **237**, 475 (1922). — LAGUESSE: C. r. Soc. Biol. **82**, 227 (1919). — LOPEZ: Frankf. Z. Path. **47**, 382 (1935). — LÜBIMOW: Virchows Arch. **75**, 71 (1879). — MESZAROS: Arch. klin. Chir. **141**, 170 (1926). — MÖNCKEBERG: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. II. 1926. — MÜLLER: Schweiz. Z. Path. **10**, 532 (1947). — PUDE: Beitr. Klin. Tbk. **80**, 229 (1932). — PUTSCHAR: Beitr. path. Anat. **84**, 321 (1930). — RANKE, K. E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **119**, 201, 297 (1916). — RIBBERT: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1919. — RICKER u. GÖRDELER: Z. exper. Med. **4**, 1 (1916). — SALTYKOW: Beitr. path. Anat. **29**, 233 (1901). — SCHIECK: Beitr. path. Anat. **20**, 247 (1896). — SCHMAUS u. ALBRECHT: Virchows Arch. **144**, 72 (1896). — SCHMAUS u. USCHINSKY: Virchows Arch. **136**, 264 (1894). — STERNBERG: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Leipzig 1928. — WATANABE: Beitr. path. Anat. **31**, 367 (1902). — Weiteres Schrifttum s. I. Mitteilung.