

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL).

Über Retothelknötchen der Leber bei Tuberkulösen.

Von

DIETRICH RINGLEB.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Mai 1953.)

In zahlreichen Fällen, vorwiegend bei Tuberkulosekranken, fielen HAMPERL (1953) in Leberpunktaten *knötchenförmige Zellwucherungen* auf, über die im folgenden genauer berichtet werden soll.

Es standen 1094 Leberpunktate aus der Zeit von 1949 bis Ende September 1952 zur Verfügung, die sämtlich aus der Marburger Medizinischen Universitätsklinik und der Tuberkuloseheilstätte Sonnenblick bei Marburg stammten. Das Material wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. BOCK überlassen, der es sofort nach der Entnahme jeweils zur Hälfte in 10%igem Formalin, zur anderen Hälfte in 96%igem Alkohol fixierte. Mindestens 10—20 Gefrier- und Paraffinschnitte gelangten jeweils zur Untersuchung. Der Großteil dieser Punktate hatte schon den Arbeiten von BACHMANN und R. SCHMIDT (dieses Archiv, Bd. 323) zugrunde gelegen.

Kleinste der in Frage stehenden Knötchen bestehen aus einer nur wenige Elemente umfassenden Zellansammlung innerhalb einer kurzen Capillarstrecke, ohne daß deswegen die Capillarlichtung erweitert wäre (Abb. 1). In etwas größeren Knötchen sind mehrere Capillaren zellig ausgefüllt, so daß bei schwacher Vergrößerung ein deutlich ins Auge fallender netzig-strahliger Herd entsteht, dessen Durchmesser bis zu einem Drittel des Azinushalbmessers betragen kann (Abb. 2 und 3). Die *die Capillaren ausfüllenden Zellen* haben eine längliche, zumeist spindelige Gestalt und hängen vielfach durch Plasmafortsätze miteinander zusammen. Ihr Kern gleicht manchmal noch dem der KUPFFERschen Sternzellen insofern, als er länglich, schmal und chromatinreich ist; er unterscheidet sich aber von ihm in zunehmendem Maße dadurch, daß er plumpspindelige bis rundliche Form annimmt; auch bohnenförmige oder überhaupt unregelmäßig gestaltete Kerne kommen vor (Abb. 4). Immer sind sie aber durch ihren starken Chromatingehalt ebenso wie die der Sternzellen leicht von den größeren, rundlichen und chromatinarmen Leberzellkernen zu unterscheiden. Kleine, meist randständige Kernkörperchen sind in der Regel leicht zu erkennen. Hier und dort trifft man einen Kern in Mitose an. In den schmalen Protoplasmasäumen dieser Zellen sind niemals Einschlüsse von Fetttropfen oder hämosiderotischem Pigment zu beobachten gewesen, auch dann nicht, wenn die Sternzellen in der übrigen Leber diese Stoffe reichlich

enthielten. Auch Glykogen war nie in ihnen nachweisbar, im Gegensatz zu der gewöhnlich recht reichlichen Beladung der Leberzellen. Die Oxydasereaktion fiel an den genannten Zellelementen immer negativ

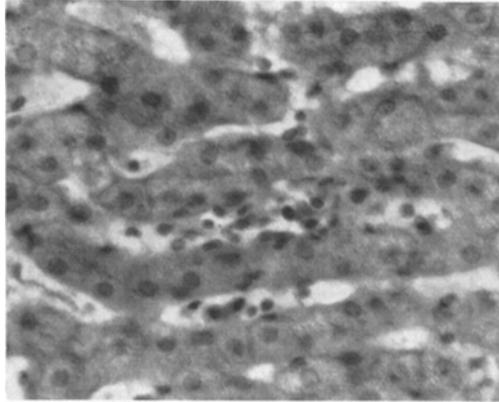


Abb. 1. J.-Nr. 5343/51, Gefrierschnitt, H.-E., 380mal. Kleinstes, eben das Capillarlumen ausfüllendes Retothelknötchen.

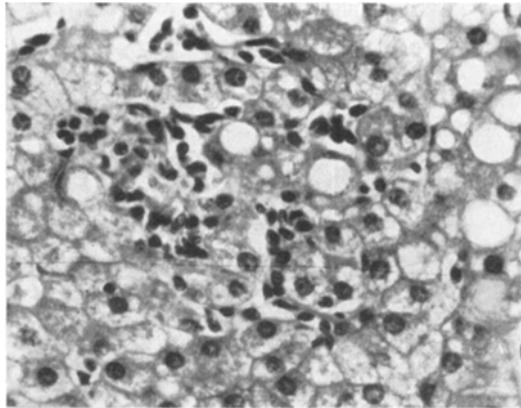


Abb. 2. J.-Nr. 1808/52, Paraffinschnitt, H.-E., 380mal. Im wesentlichen auf das Capillarbett beschränkte Sternzellwucherung.

aus. Gitterfasern konnten im Bereich der Wucherung nicht nachgewiesen werden.

Fragen wir uns, *woher diese* die Lebercapillaren ausfüllenden *Zellen stammen*, so sind eigentlich nur zwei Möglichkeiten denkbar: Entweder wurden sie mit dem Blutstrom eingeschleppt, oder sie sind an Ort und Stelle durch Wucherung und Ablösung aus den Sternzellen hervorgegangen. Uns scheint die zweite Möglichkeit die allein in Betracht kommende; wir verweisen auf die Mitosen, die Kernbeschaffenheit, welche

sich deutlich an diejenige der Sternzellen anschließt, sowie die fehlende Oxydasereaktion. Die Tatsache, daß die gewucherten Zellen sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Fett und Eisenpigment zu speichern, von den

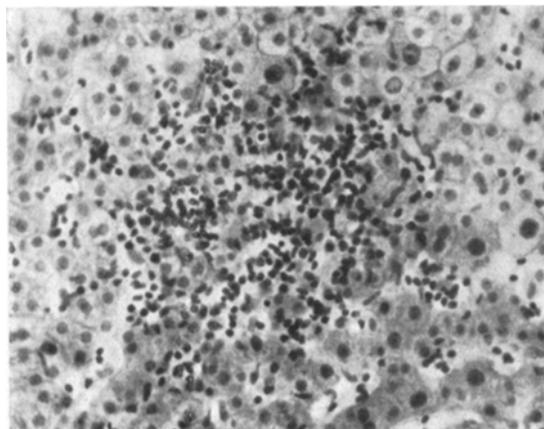


Abb. 3. J.-Nr. 5346/51, Gefrierschnitt, H.-Sudan, 180mal. Ein größeres Knötchen mit deutlich strahliger Ausbreitung. Die Leberzellbalken im Rk eben noch erkennbar.

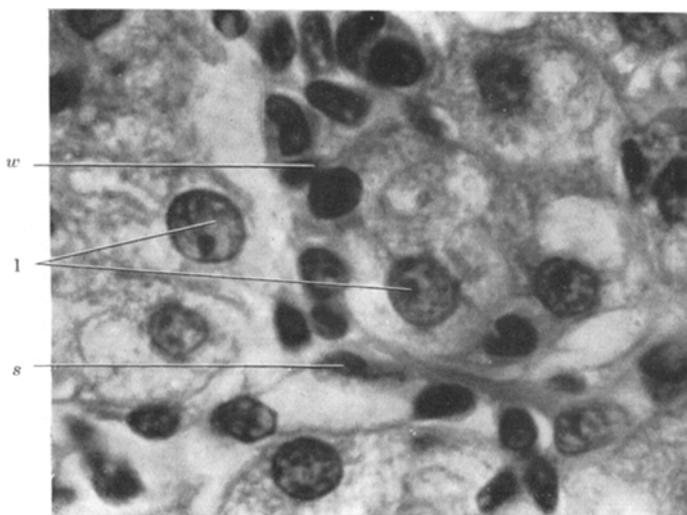


Abb. 4. J.-Nr. 1808/52, Paraffinschnitt, H.-E., 1440mal. Gewucherte Sternzellen (*w*) aus einem Rk; *l* Leberzellkerne; *s* ruhende Sternzellen.

Sternzellen unterscheiden, scheint uns dagegen wenig ins Gewicht zu fallen, da es sich ja nicht um differenzierte funktionierende Zellen, sondern um ihre jungen gewucherten Abkömmlinge handelt. Da wir also solche herdförmigen Zellansammlungen in den Capillaren von den

Reticuloendothelien der Leber, den KUPFFERSchen Sternzellen ableiten, möchten wir sie im folgenden als Retothelknötchen (Rk) bezeichnen.

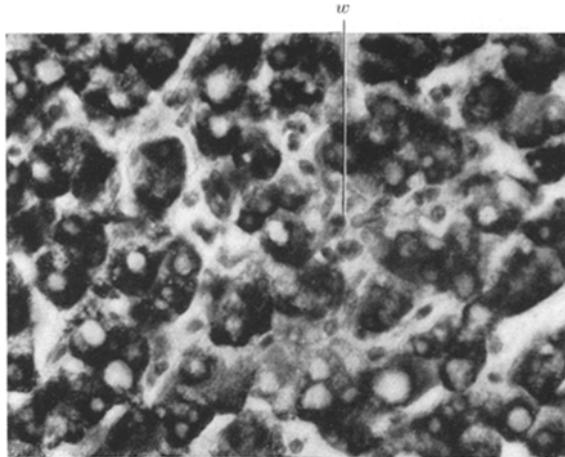


Abb. 5. J.-Nr. 3805/52, Paraffinschnitt, BEHRsches Karmin-Hämatoxylin, 380mal. Kleines Rk aus gewucherten, die Capillarlichtungen ausfüllenden Sternzellen (*w*) bestehend; die erhaltenen Leberzellbalken reichlich glykogenbeladen.

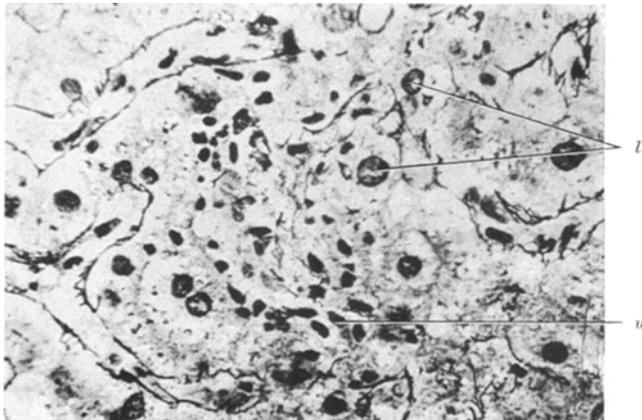


Abb. 6. J.-Nr. 1833/52, Paraffinschnitt; Gitterfaserimprägnation nach GÖMÖRI, wobei sich auch die Zellkerne mitimprägniert haben; 380mal. *l* Leberzellkerne; *w* Kerne gewuchelter Sternzellen, die ein Rk aufbauen; die Gitterfaserstruktur in diesem Bezirk geschwunden.

Das Verhalten der Capillaren innerhalb der Rk kann verschieden sein. Einmal sind sie in kleinen wie auch in größeren Rk nicht ausgedehnt und bloß zellig ausgefüllt, wobei es durchaus möglich ist, daß zwischen den locker liegenden, gewucherten Zellen noch eine Plasmaströmung stattfindet; ein anderes Mal sind die Capillaren schon in klein-

sten Rk ausgeweitet. Während bei einer rein intracapillaren Zellwucherung die benachbarten *Leberzellen* keine Veränderungen zeigen, was zum Beispiel aus dem gegenüber der Norm unveränderten Glykogengehalt hervorgeht (Abb. 5), sieht man jetzt die Leberzellbalken ähnlich wie bei einer Stauungsleber zusammengepreßt und dadurch schmaler werden. Weiter erkennt man, daß das Gitterfaserhäutchen an solchen Stellen aufgelöst ist und schließlich ganz verschwindet (Abb. 6). Zugleich mit diesem Vorgang verlieren auch die Leberzellen unter Glykogenschwund

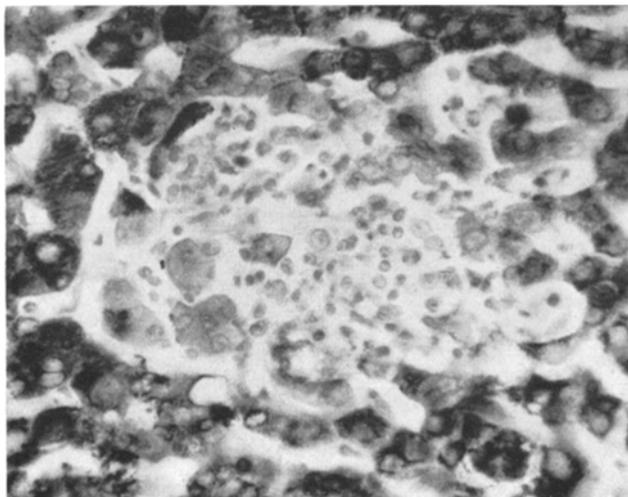


Abb. 7. J.-Nr. 5595/52, Paraffinschnitt, Bestsches Karmin-Hämatoxylin, 330mal. Größeres Rk, in dessen Bereich die Leberzellbalken sich in Auflösung befinden, und die Leberzellen ihren Glykogengehalt verlieren.

ihren Zusammenhang (Abb. 7) und gehen schließlich sich abrundend zugrunde. Auch in Rk, bei denen im Zentrum Leberzellen zugrunde gegangen sind (Abb. 8), bleibt vielfach die äußere Begrenzung strahlig, und zwar dadurch, daß die Zellwucherung sich innerhalb der Capillaren weiter ausbreitet. Die erhaltenen Leberzellbalken enden dann mit Stümpfen an der zentralen Zone; die Gitterfasern brechen am Rand des faserfreien Zentrums ab. Die Rolle der Leberzellen beim Entstehen der Rk erscheint also eine mehr passive: ein Zugrundegehen von Leberzellen ist keine Voraussetzung für ihre Bildung; Rk enthalten nekrotische Leberzellen vielmehr erst von einer gewissen Größe an.

Von mittelgroßen Rk an finden sich zwischen den gewucherten Zellen immer auch einige *Lymphocyten* und *Leukocyten*, in einigen Fällen fielen auch reichlich eosinophile Leukocyten auf. Trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit war es nicht möglich, in den Knötchen eine Fibrinausschwitzung oder die Bildung von kollagenen oder Gitterfasern zu

beobachten. Auch fehlen die Zeichen einer Nekrose, wenn wir von den zugrundegehenden eingeschlossenen Leberzellen absehen.

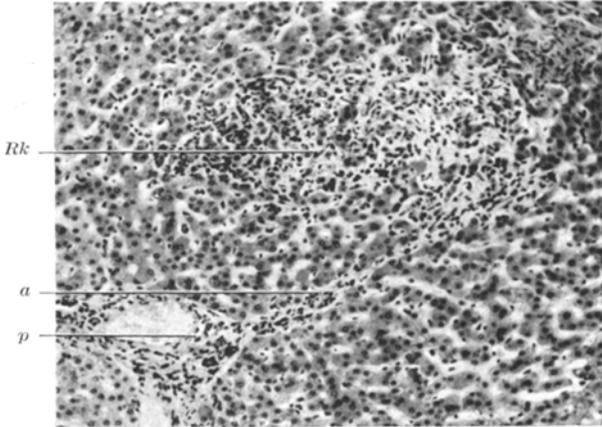


Abb. 8. J.-Nr. 3804/52, Paraffinschnitt, H.-E., 108mal. Sehr großes Rk (Rk), an den Ausläufer (a) eines periportalen Feldes (p) anstoßend.

Die Größe solcher Rk schwankt an ein und demselben Präparat insofern, als neben kleinsten Zellansammlungen (Abb. 1) auch größte

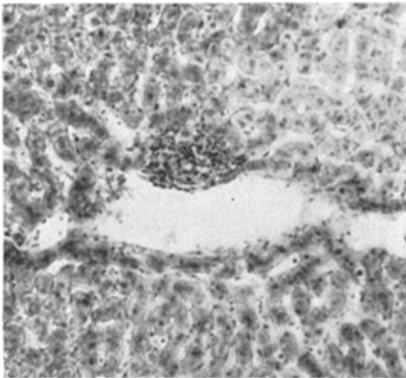


Abb. 9. J.-Nr. 1851/53, Gefrierschnitt, Hämatoxylin, 108mal. Rk unmittelbar unter der Wand einer Sammelvene.

(Abb. 8) vorkommen können. Ebenso bestehen große mengenmäßige Unterschiede: Manche Lebern sind übersät mit Rk aller Größen, in anderen muß man wenige kleine geradezu suchen. Hinsichtlich der Lage der Rk im Leberazinus konnten wir keine feste Beziehung zu irgendeiner Region feststellen: Die meisten liegen naturgemäß intermediär im Azinus, einige berühren das periportale Feld (Abb. 8), andere die Zentralvene (Abb. 9).

Das weitere Schicksal der Rk ist nur aus dem Vergleich mehrerer, von demselben Individuum zu verschiedener Zeit gewonnener Leberpunktate zu klären. Wir verfügen über einige Fälle, bei denen zunächst Rk reichlich vorhanden waren, in späteren Punktationen aber an Zahl abnahmen oder ganz fehlten. Da aber auch jede Narbenbildung fehlt, müssen wir annehmen, daß die Rk eben spurlos verschwinden bzw. ausheilen. Diese Ausheilung kann nur so vonstatten gegangen

sein, daß die Zellwucherung in den Capillaren sozusagen ausgeschwemmt wird, und die eventuell zugrunde gegangenen Leberzellen durch Regeneration ersetzt werden.

Zwei Einwände könnte man der hier gegebenen Darstellung von Entstehen und Vergehen der Rk entgegenhalten. Einmal könnte eine *Verwechslung mit angeschnittenen und zellig infiltrierten periportalen Feldern* vorliegen. Demgegenüber können wir auf Bilder hinweisen, bei denen die Rk deutlich zwischen dem wohl erkennbaren portalen Feld und der

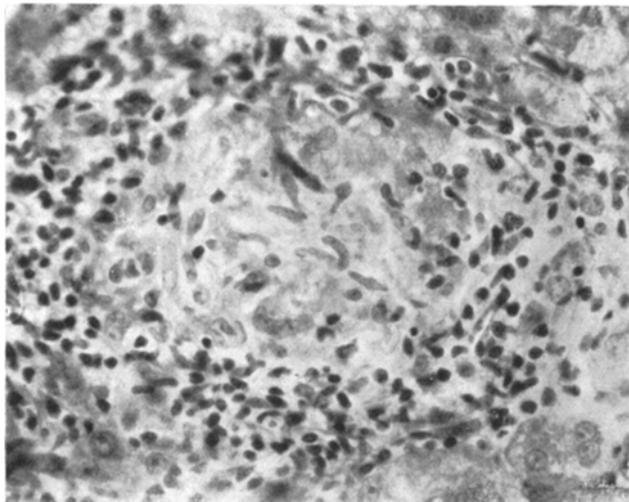


Abb. 10. J.-Nr. 1661/52, Gefrierschnitt, H.-E., 380mal. Typischer Tuberkel mit lymphocytärer Randzone, Epitheloidzellen und beginnender Verkäsung im Zentrum.

Zentralvene mitten in einem Azinus, ja auch unmittelbar an der Zentralvene (Abb. 9) lagen. In einigen Fällen haben wir dies auch an Serienschritten überprüft, wobei Rk keinerlei Verbindung zum periportalen Feld erkennen ließen. Schließlich grenzen sich die Leberläppchen mit der sog. Schlußplatte scharf gegen das portale Feld ab, während die Rk sich strahlig ausbreiten. — Der zweite Einwand wäre der, daß hier eine Verwechslung mit der *angeschnittenen Randzone von Tuberkeln* oder überhaupt nur beginnende epitheloidzellige Tuberkel vorlägen. Die gewucherten Sternzellen in den Rk können aber wohl kaum mit den Epitheloidzellen in Tuberkeln verwechselt werden; diese sind chromatinarm (Abb. 10), während die Zellen der Rk etwa den hohen Chromatidgehalt der Sternzellen aufweisen und dadurch ausgesprochen dunkel erscheinen, sich aber doch wieder durch ihre Form und Chromatinanordnung von Lymphocytan unterscheiden. Die äußere Begrenzung der Rk ist, wie erwähnt, meist strahlig, während die Tuberkel abgerundet sind,

wobei die Leberzellen um sie herum geradezu eine Art Grenzlamelle bilden können. Im Inneren von Tuberkeln sind Leberzellen nur ganz am Anfang nachweisbar, d. h., nur inmitten der frischen käsigen Nekrose; bei den Rk erkennen wir zugrunde gehende Leberzellen zwischen den gewucherten Sternzellen auch in größeren, offenbar älteren Knötchen recht leicht. Der Lymphocytengehalt ist bei Tuberkeln größer, es sei denn, der Tuberkel vernarbte, wobei er wiederum die in Rk nicht auftretenden kollagenen Fasern zeigt.

Die Möglichkeiten einer Verwechslung der Rk mit Lebergranulomen bei anderen Infektionskrankheiten werden weiter unten besprochen. —

Tabelle 1.

Punktate von	Gesamtzahl	Davon mit Rk
sicheren Tuberkulosen	} 464	121
klinisch Tuberkuloseverdächtigen klinisch ungeklärtem Fall von Lymphogranulom oder Tuberku- lose		2
Lymphogranulom	1	1
Salmonelleninfektionen	20	4
Morbus BANG	6	1
anderen Krankheiten und Normal- fällen	4	(+ 2 Typhome) (1 Granulom)
	599	3

Wie Tabelle 1 zeigt, stammen 464 der insgesamt 1094 Leberpunktate von tuberkulösen oder tuberkuloseverdächtigen Patienten. Von diesen 464 Punktaten weisen 123 Rk verschiedener Ausprägung und in ganz unterschiedlicher Menge auf; 121 dieser Fälle sind durch den Nachweis von Tuberkelbacillen vollkommen gesicherte spezifische Erkrankungen, 2 exsudative Pleuritiden, deren tuberkulöse Genese trotz fehlenden Bacillennachweises doch klinisch angenommen wurde. In 4 von 20 sicheren Fällen von Lymphogranulomatose fanden sich ebenso Rk wie in einem Fall, bei dem die Differentialdiagnose „Tuberkulose oder Lymphogranulom“ nicht entschieden werden konnte.

Unter 609 Leberpunktaten anderweitig Erkrankter — zumeist Blut- und Leberleiden — fanden sich nur 4 weitere Fälle mit Rk: eine sog. Viruspneumonie, eine Asthmabronchitis (Mantoux 10^{-9} positiv), eine als rheumatisch aufgefaßte Polyserositis und eine posttyphöse Pneumonie; die Typhus- und BANG-Granulome sind aus Gründen mit in der Tabelle aufgeführt, die wir weiter unten erörtern werden. Es mag vermerkt werden, daß unter den 599 nicht näher unterteilten Punktationsfällen sich weitere 7 von nichttuberkulöser Polyserositis, 6 von Rheumatikern, 1 von Colica mucosa, 6 von Arzneimittelüberempfindlichkeit (davon 5 Salvarsanschäden bei Luetikern), 5 weitere von Luetikern und Metaluetikern, 1 bei Mumpsencephalitis und 4 bei abakterieller lymphocytärer Choriomeningitis finden, bei denen wir keine Rk fanden.

Zusammen verfügen wir also über 132 Fälle mit Rk, wobei wir bewußt nur solche Befunde als positiv werteten, bei denen eine Verwechslungsmöglichkeit mit anderen Infiltraten sicher auszuschließen war. So wurden insbesondere Punktate, bei denen eine allgemeine Vermehrung der Sternzellen ein gewisses Maß überschritten hatte (z. B. Hepatitis, Mononucleosis infectiosa), von vornherein ausgeschlossen; bei stärkerer Vergrößerung kann nämlich hier in einem kleinen Blickfeld fälschlicherweise der Eindruck eines Rk entstehen. In den 132 Fällen sind jedoch noch 10 enthalten, bei denen gleichzeitig die Sternzellen mäßig vermehrt waren, 38, bei denen neben den Rk eine Zellvermehrung in den periportalen Feldern bestand und 20 weitere, bei denen in der GLISSONschen Kapsel und in den Lebercapillaren eine mäßige Zellvermehrung zu beobachten war.

Unter den 123 Fällen mit *Rk bei Tuberkulösen* oder Tuberkuloseverdächtigen wiesen 28 verschieden weitgehende Grade von Leberverfettung auf; das sind im Verhältnis gleichviel, wie unter der Gesamtzahl der Leberpunktionen bei Tuberkulose. 25mal wurden klassische oder epitheloidzellige Tuberkel in verschiedenen Stadien der Ausprägung neben Rk gefunden. Darunter fallen 5 mehrfach punktierte Fälle, bei denen zunächst sich nur Tuberkel im Präparat fanden, bei Wiederholungspunktionen in Abständen von Monaten dann neben in zunehmender Fibrosierung begriffenen Tuberkeln auch typische Rk. Diese 5 Fälle waren sämtlich mit Antibioticis behandelt; doch finden sich in unserem Material auch viele Fälle, die vor Beginn einer spezifischen Behandlung punktiert worden waren und Rk aufwiesen. Wir verfügen aber auch über 2 Fälle, die zunächst nur Rk zeigten, später Rk und Tuberkel nebeneinander oder Tuberkel alleine.

Tabelle 2.

Alter und Geschlecht	Anzahl der punktierten Tuberkulosefälle	Davon mit Rk	Das sind %
Frauen bis 25 Jahre	88	28	32
Frauen von 25—40 Jahren	89	31	35
Frauen von 40—60 Jahren	51	13	25,5
Frauen über 60 Jahre	27	12	44,5
Frauen insgesamt	255	84	33
Männer bis 25 Jahre	66	13	19,5
Männer von 25—40 Jahren	66	6	9
Männer von 40—60 Jahren	50	9	18
Männer über 60 Jahre	27	11	41
Männer insgesamt	209	39	18,5
Gesamtzahl	464	123	26,5

Überblickt man Tabelle 2, die nach Alter und Geschlecht geordnet die punktierten Tuberkulosefälle aufführt, so fallen nur wenige statistisch gesicherte Werte auf: Rk werden bei tuberkulösen Frauen mehr als

1 $\frac{1}{2}$ mal so oft beobachtet, wie bei tuberkulösen Männern (33% : 18,5%); dieses Überwiegen des weiblichen Geschlechts ist besonders auffallend in der Altersklasse zwischen 25 und 40 Jahren, wo viermal so viele tuberkulöse Frauen wie Männer Rk aufweisen (35% : 9%). Das Überwiegen der Altersklasse über 60 Jahre über die jüngeren Jahrgänge ist statistisch nicht gesichert. Unser Versuch, charakteristische Werte für Organsitz oder Verlaufsform der Tuberkulose herauszuarbeiten, ist fehlgeschlagen; bei der entsprechenden Aufschlüsselung des Materials werden die Zahlen zu klein. Auch eine mengen- und größenmäßige Klassifizierung der Rk hat zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

Der Befund von Rk bei leberpunktierten Patienten mit *Lymphogranulomatose* kam uns nicht unerwartet. CORONINI hat derartige Bildungen bei dieser Krankheit folgendermaßen beschrieben:

„In den intraazinösen Capillaren finden sich stellenweise geschwellte KUPFFER-Zellen, die in die Gefäßlichtung hineinragen, sowie solche, die sich ablösen, und wieder andere, die bereits vollkommen frei in der Gefäßlichtung anzutreffen sind. Ist erst einmal eine derartige Zellveränderung angebahnt, so treten auch schon vereinzelte Rundzellen und eosinophile Leukocyten auf, die sich im Verein mit den abgeschlossenen, in die „großen Einkernigen“ umgewandelten Endothelien in der erweiterten Capillare zu einem kleinen Zellhäufchen vereinen. Daß diese Ansammlungen tatsächlich innerhalb des Gefäßes zustande kommen, beweisen Gitterfaserfärbungen der Leber, eine Methode, bei der die Capillarfibrillen durch die Anhäufung der geschilderten Elemente an die benachbarten Leberzellen angepreßt erscheinen, während die Einlagerung selbst frei von Fasern ist. Finden sich dennoch solche zwischen den einzelnen Formen, so ist zu erkennen, daß sie von sich gabelnden Gefäßen herrühren, in welche die Zelleinlagerungen vordringen. Auf die geschilderte Art und Weise wird die Capillarlichtung bis zur vollständigen Unwegsamkeit gesperrt, während die angrenzenden Leberzellen, von der Blutzufuhr abgesperrt, zugrunde gehen“.

Die völlige sachliche Übereinstimmung dieser Schilderung mit der von uns für die Rk gegebenen springt in die Augen. Man kann also die Rk bei Lymphogranulomaten nicht ohne weiteres von den Rk bei Tuberkulosen unterscheiden. In unserem Material fiel allerdings auf, daß auch schon kleinste Retothelwucherungen bei Lymphogranulomaten eosinophile Leukocyten enthielten.

Wir vermögen an Hand unseres Punktionsmaterials nichts darüber auszusagen, ob Rk bei anderen Erkrankungen, etwa der Lues oder dem Rheumatismus, nicht in gleicher oder ähnlicher Form vorkommen können, da wir davon jeweils nur über eine sehr geringe Zahl leberpunktierte Fälle verfügen (s. bei Tabelle 1). Wir fragten uns daher, inwieweit das Vorkommen ähnlicher Zellwucherungen in der Leber bei anderen Infektionskrankheiten beschrieben ist. Dabei mußte uns besonders die Frage interessieren, wie die Rk sich zu den bekannten *Typhusknötchen* der Leber verhalten.

Bei Typhus und Paratyphus unterscheiden G. B. GRUBER, STERNBERG und MESTITZ zweierlei Typen von Knötchen: zellarme mit ausgedehnter Nekrose einer-

seits, zellreiche ohne Nekrobioseerscheinungen andererseits. Letztere bestünden lediglich aus die Capillaren ausfüllenden lymphocytären und ovalkernigen Elementen, zwischen denen sich vereinzelt Leberzellen fänden; an Serienschritten solcher Knötchen erkenne man in den äußeren Schichten erweiterte Capillaren mit vielen intravasalen einkernigen Zellen, zentral werde der Zellreichtum immer vorherrschender, die Capillarzüge seien jedoch noch zu erkennen. Alle Autoren (CHRISTELLER, FABER, GRAEFF, GRUBER, MESTITZ, STERNBERG) sind sich darin einig, daß die großen blassen histiocytären Elemente Abkömmlinge der Sternzellen der Leber sind; JAFFÉ will Übergangsformen in der Entwicklung beobachtet haben;

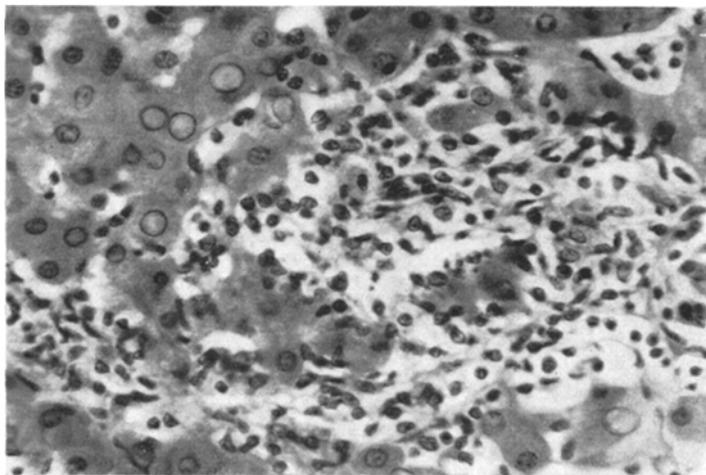


Abb. 11. J.-Nr. 5149/52, Paraffinschnitt, H.-E., 380mal. Knötchenförmige Zellwucherung bei einem Typhuskranken. Rk oder Typhusknötchen?

JAFFÉ, MESTITZ und STERNBERG berichten, daß die Typhuszellen oxydasenegativ reagieren.

Es besteht schon nach dieser Beschreibung kein Zweifel, daß die zelligen Typhusknötchen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Rk haben. Glücklicherweise finden sich in unserem Punktionsmaterial 6 Fälle von Salmonelleninfektionen, von denen 3 zellige Knötchen enthielten. Hier war uns also die Möglichkeit gegeben, Rk mit sicheren Typhusknötchen an einem in derselben Weise gewonnenen und fixierten Material zu vergleichen. Die Ähnlichkeit beider Bildungen ist tatsächlich so weitgehend, daß es in einem Falle nicht möglich war, Rk von Typhusknötchen zu unterscheiden (Abb. 11). Unterscheidungsmerkmal könnten gegebenenfalls die großen epitheloiden Typhuszellen darstellen, die denen in der Darmschleimhaut etwa entsprechen (PALTAUF); nur wenn sie in ausgeprägter Weise vorhanden sind, lassen sich Typhusknötchen von Rk abgrenzen. Ihre weitgehende Ähnlichkeit ist nicht so verwunderlich, wenn wir die gemeinsame Herkunft von gewucherten Sternzellen bedenken, wobei die Wucherung sozusagen durch die Besonderheit des wirkenden Agens noch kleine kennzeichnende Züge aufgeprägt erhalten

kann. Identisch ist auch das weitere Schicksal von Rk und Typhusknötchen: Die angeführten Autoren nehmen für letztere sämtlich eine restlose Ausheilung an.

Das für den Typhus Gesagte gilt grundsätzlich auch für die bei *BANG'scher Krankheit* beschriebenen Zellknötchen. Nach v. ALBERTINI und LIEBERHERR, LÖFFLER und MORONINI bestehen die BANG-Granulome aus chromatinarmen epitheloiden Zellen neben Blutelementen und reichlich Fibroblasten; auch Riesenzellen und fibrinoide Nekrose wurden gesehen, so daß das Bild dann schon mehr einem verkäsenden Tuberkel gleicht. Außer einem fast rein zelligen, von einem Typhusknötchen kaum zu unterscheidenden BANG-Granulom finden sich in unserem Material keine hierzu gehörigen Fälle.

VON ALBERTINI und LIEBERHERR fanden ähnliche histiocytäre Knötchen auch bei nicht voll virulenter *Streptokokkensepsis*. Bei *Diphtherie* beschreibt GARAU 3 Fälle mit intralobulären Herdchen. — —

Überblicken wir alle in unseren Leberpunktaten gefundenen zelligen Wucherungsherde, gleichgültig, ob sie als Rk, Typhusknötchen, BANG-Granulome oder als lymphogranulomatös zu bezeichnen waren, so fällt doch eine Häufung solcher zelligen Wucherungen bei den Tuberkulosekranken (26,5%) auf. Da man bei Deutungen immer vom vorhandenen Wissensgut ausgeht, haben wir zunächst daran gedacht, daß die Tuberkulosekranken an irgendeiner Salmonellenmischinfektion leiden könnten, die durch das Auftreten etwas eigenartiger Knötchen in der Leber ausgezeichnet sei. Da aber die klinischen Untersuchungen keinerlei diesbezügliche Anhaltspunkte ergaben, mußten wir einen Zusammenhang mit dem Grundleiden, der Tuberkulose selbst, ins Auge fassen.

Wir fragten uns sodann, ob es sich bei den Rk um abortive Tuberkel handeln könnte, wobei es ähnlich wie bei den Tierexperimenten von GRÜN und KLINNER zur örtlichen Ansiedlung von Tuberkelbacillen in Sternzellen und dann zur Vermehrung dieser Zellen gekommen sein könnte. Die *Versuche, Tuberkelbacillen in den Wucherungen zu finden, schlugen aber völlig fehl.* — Eine gewisse Ähnlichkeit der lymphocytär-fibroblastischen Randzone eines Tuberkels mit dem Zellbild der Rk ist nicht verkennbar; gehen doch die Fibroblasten wohl auch aus den Sternzellen hervor. Diese Randzone enthält ebenso wie die Rk keine Tuberkelbacillen. Man könnte denken, die Rk seien um eine Gruppe phagocytierter und später aufgelöster Tuberkelbacillen entstanden; dann wären sie eine lokale, gegenüber dem Tuberkel gewissermaßen unterwertige Reaktion auf den Tuberkelbacillus. Doch fehlt uns als morphologische Grundlage dieser Vorstellung eine Bildung, die man als Übergangsform vom Rk zum Tuberkel deuten könnte; auch erreichen die Rk gelegentlich eine Größe, bei der sie doch endlich sich zu Tuberkeln entwickeln müßten.

Gerade der Befund der Bakterienfreiheit der Rk erinnert nun aber wiederum an die ebenfalls bakterienfreien Typhusknötchen (CHRISTEL-

LER, FABER, GRAEFF, GRUBER, JAFFÉ, MESTITZ), und es fragt sich, ob wir die Deutung, die den Typhusknötchen gegeben wird, nicht auf die Rk und ihren Zusammenhang mit der Tuberkulose anwenden könnten.

Nach RÖSSLE ist allen Krankheiten mit sog. spezifischen Granulomen ein Sensibilisierungszustand gemeinsam, dessen histologischer Ausdruck proliferative histiocytäre Herdchen sind; „granulomatöse Erscheinungen bei Infektionskrankheiten sind mit zu den Zeichen eines allergischen Zustandes zu rechnen“. So ergeben sich für die *ätiologische Deutung der Typhusknötchen* ausgesprochene Parallelen zum ARTHUS-Phänomen. Geradezu beweisend hierfür ist eine Mitteilung von MEESSEN und MERKEL: Bei einem 20 Std nach der 2. Typhusschutzimpfung verstorbenen Mann fanden sie in der Leber reichlich histiocytäre Zellknötchen mit vereinzelt nekrotischen Leberzellen; in Tierexperimenten konnte dies beliebig mit Vaccinen verschiedener Salmonellen reproduziert werden.

Diese Befunde ordnen sich als Sonderfälle in jene Reaktionen des histiocytären Apparates ein, wie sie von v. ALBERTINI und LIEBERHERR, BINGOLD, DIETRICH, LETTERER, SEGUND in allgemeinerem Rahmen beschrieben wurden.

Tatsächlich gibt es eine Reihe von Angaben, die neben der Bildung von typischen Tuberkeln eine mehr *unspezifische Reaktion des Reticuloendothels bei der Tuberkulose* ins Auge fassen. Wir sehen dabei ab von herdförmigen Reaktionen am Ort der Einbringung von Spaltprodukten der Tuberkelbacillen. Verwiesen sei aber auf GUILLEBY, der bei Kaninchen nach mehrwöchiger intravenöser Applikation eines Tuberkelbacillenphosphatids unter anderem kleinste intralobuläre Wucherungsherdchen in der Leber fand. Auch LEWIN erhielt nach Injektion von Tuberkelbacillenlipoiden und -eiweiß Infiltrate in der Leber, die teils im Zusammenhang mit dem periportalen Feld, teils aber auch sicher intralobulär wuchsen. Schließlich wurden vielfach (BROCKHAUSEN, FRANZ, MASSHOFF, MASUGI und Mitarbeiter, SALFELDER und SANDRITTER [dort siehe weitere Literatur!], TAUBE u. a.) in Phthisikerherzen histiocytäre Herdchen beschrieben, die manche gemeinsame morphologische Züge mit unseren Rk haben und tuberkelbacillenfrei sind. O. KOCH und BUCHHOLZ konnten solche Befunde mit Tuberkulin experimentell reproduzieren.

BOCK und Mitarbeiter haben gefunden, daß zwischen Tuberkulosefällen mit Rk in der Leber und solchen ohne Rk *Unterschiede in der Tuberkulinempfindlichkeit* bestehen.

Auf dem Hintergrund dieser Tatsachen erscheint es uns nicht unberechtigt, wenn wir den *Zusammenhang zwischen den Rk und der Tuberkulose* zunächst einmal dahingehend auffassen, daß sie eine eher *unspezifische (allergische?) Reaktion auf Bestandteile der Tuberkelbacillen* darstellen und in diesem Sinne den Typhusknötchen durchaus an die Seite zu stellen wären.

Es muß verwundern, daß an der *Leichenleber* an Tuberkulose Verstorbener niemals über den Rk entsprechende Bildungen berichtet wurde.

Kommen sie hier nicht vor oder werden sie übersehen? In dem Marburger Sektionsmaterial stehen uns zu wenig Tuberkulosefälle zur Verfügung, um in dieser Frage zu einer Entscheidung zu kommen. Es wäre immerhin denkbar, daß bei den schwersten zum Tode führenden Tuberkulosen, von denen wir fast keine Leberpunktate besitzen, keine Rk mehr auftreten. Dies scheint uns noch eher wahrscheinlich, als daß von den vielen scharfäugigen Untersuchern der Leber eine anscheinend so häufige Bildung wie unsere Rk übersehen worden wäre. Endgültige Klärung kann allerdings nur die Durchsicht eines großen Materials bringen.

An *Leberpunktaten* wurden jedoch von VAN BEEK, HAEX und SMIT Befunde erhoben, die den unseren zu entsprechen scheinen. Sie berichteten 1949 über jahrelange Untersuchungen von Leberpunktaten an Serienschnitten (jeweils 100—200 Schnitte). Dabei fanden sie in einer überraschend großen Zahl Tuberkel, die sie je nach Größe in 4 Gruppen einteilten: In Gruppe I und II fallen die größeren Tuberkel, die hinsichtlich Aufbau und eventueller zentraler Verkäsung ganz dem Bild entsprechen, das der Pathologe auch sonst zu sehen gewohnt ist; in Gruppe III und IV werden dagegen kleine Zellwucherungen eingereiht, die weder verkäsen, noch Tuberkelbacillen oder LANGHANSsche Riesenzellen enthalten und auch keine Vernarungsvorgänge erkennen lassen, von den Niederländern aber als kleinste epitheloidzellige Tuberkel angesprochen werden. Die Unterschiede zwischen den typischen und diesen epitheloidzelligen Tuberkeln werden von ihnen darauf zurückgeführt, daß zur Bildung der letzteren, meist in den Azinuszentren gelegenen Zellwucherungen nur die KUPFFERSchen Sternzellen zur Verfügung ständen, während die in der Azinusperipherie gelegenen klassischen Tuberkel mit vom Gefäßbindegewebe der GLISSONSchen Scheide gebildet werden könnten. Außerdem sei damit zu rechnen, daß nur vereinzelte Tuberkelbacillen in das Azinuszentrum gelangten, während größere Bacillenkonglomerate mehr in der Azinusperipherie haften blieben und dementsprechend hier eine stärkere Giftwirkung entfalten könnten. Wir möchten auf diese Erklärung nicht näher eingehen, sondern bloß betonen, daß den holländischen Autoren eben doch auch zwei verschiedene knötchenförmige Wucherungen in den Lebern von Tuberkulosekranken aufgefallen sind: Einmal die typischen klassischen Tuberkel (ihre Gruppen I und II), dann aber zellige Wucherungen ganz offensichtlich anderer Art, die viel Gemeinsames mit unseren Rk haben, wie ihre Entstehung aus gewucherten Sternzellen, die Lage innerhalb des Azinus, das Fehlen von Tuberkelbacillen, Riesenzellen, Verkäsung und Vernarung. Die von den Niederländern abgebildeten Knötchen weisen zwar eine rundliche Begrenzung auf, für unsere Rk haben wir eine mehr strahlige beschrieben; jedoch haben wir ja auch mehr rundliche Zellansammlungen

gesehen, und wahrscheinlich kommen bei den genannten Autoren auch mehr strahlige vor. Bei einer von ihnen abgebildeten größeren Wucherung (Abb. 8 der Arbeit von VAN BEEK, HAEX und SMIT), die sie von ihrem Standpunkt aus nicht recht deuten können und als „tuberkel“ (im Original in Anführungsstrichen) bezeichnen, könnte es sich um ein größeres Rk handeln; dieser Bildung fehlen die Charakteristica eines Tuberkels. Nach unserer Beobachtung gehören keineswegs alle Rk in die Größenklassen III und IV der Niederländer, sondern können größere Ausmaße annehmen. — —

Die festgestellte Häufigkeit der Rk bei Tuberkulösen hat es uns einigemale erlaubt, in unklaren Fällen die *klinische* Diagnose in Richtung auf die Tuberkulose zu lenken.

Zweimal fanden wir unter 6 Punktaten wegen ätiologisch unklarer lymphocytärer Meningitis Rk; in beiden Fällen wurden später im Liquor Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Von 48 unklaren Entzündungen der serösen Häute konnten 7 durch das Vorhandensein von Rk, 6 durch den Befund typischer Tuberkel und 3 durch neben Tuberkeln gefundene Rk als wahrscheinlich tuberkulös bedingt erkannt werden. Zweimal zeigten sich in Fällen von exsudativer Pleuritis erst Tuberkel, nach einiger Zeit dann Rk im Leberpunktat. Bei 4 der 7 Fälle gelang später der Tuberkelbacillennachweis, bei 2 weiteren wurde trotz fehlenden Tuberkelbacillennachweises an der klinischen Diagnose der tuberkulösen Pleuritis festgehalten, der letzte Fall wurde später als rheumatisch bedingte Polyserositis aufgefaßt.

Sechsmal (von 24) konnte eine fragliche tuberkulöse Erkrankung anderer Lokalisation durch das Auffinden von Rk wahrscheinlich gemacht werden, zweimal waren Rk und Tuberkel nebeneinander vorhanden. Zwei der 6 Fälle verließen jedoch die Klinik unter anderer Diagnose: Asthmabronchitis (Mantoux 10^{-9} positiv), Viruspneumonie.

Die Frage „Lymphogranulomatose oder Tuberkulose?“ konnte 2mal durch den Befund von Rk keiner Klärung näher gebracht werden, da ja beide Erkrankungen diese Bildung auffällig häufig zeigten. Einer der Fälle erwies sich später eindeutig als Tuberkulose, der andere verließ mit ungeklärter Differentialdiagnose die Klinik.

Die klassische Frage „Miliartuberkulose oder Typhus?“ haben wir einmal zugunsten des Typhus richtig entscheiden können, da in einem anpunktierten Knötchen deutlich hellkernige Typhuszellen zu sehen waren; serologisch wurde unsere Diagnose später bestätigt. Ein anderes Mal zeigte ein Fall, der klinisch als posttyphöse Pneumonie aufgefaßt werden mußte, ein „typisches“ Rk.

Immerhin hat also die Kenntnis der Rk bereits in einer Reihe von Fällen die Unterstützung der klinischen Diagnose erlaubt, wo sonst von seiten des Pathologen keinerlei Hinweis zu erlangen gewesen wäre. Rechnet man jene Fälle hinzu, in denen die Leberpunktion Tuberkel zutage förderte, so erweist sich diese Methode als auch bei der Tuberkulose zur Förderung der Diagnostik und Stellung therapeutischer Indikationen sehr wertvoll, geht doch der Nachweis eines Tuberkels oder Rk im histologischen Verfahren unter Umständen um Wochen schneller als der bakteriologische Nachweis von Tuberkelbacillen. Der Kliniker müßte sich freilich bei der Heranziehung der Rk als diagnostischem

Merkmal darüber im Klaren sein, daß sie doch kein so spezifisches Substrat darstellen, wie der klassische Tuberkel.

Zusammenfassung.

Es wird über bei 26,5% von 464 leberpunktierten Tuberkulosekranken aufgetretene zellige Wucherungen berichtet, von denen angenommen wird, daß sie unspezifische (allergische?) Erscheinungen im Zusammenhang mit der Tuberkuloseinfektion sind. Es handelt sich um als Retothelknötchen bezeichnete Bildungen, die im wesentlichen aus gewucherten KUPFFERSchen Sternzellen bestehen, strahlig intracapillär wachsen, unter Umständen sich abrunden und Leberzellbalken zum Schwund bringen; meist sind sie intraazinär lokalisiert. Sie werden in ihrer kausalen Genese mit Typhusknötchen verglichen.

Literatur.

- ALBERTINI, A. v., u. W. LIEBERHERR: Frankf. Z. Path. **51**, 69 (1937). — BACHMANN, K. D.: Virchows Arch. **323**, 133 (1953). — BEEK, C. VAN, A. J. CH. HAEX u. A. SMIT: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **93**, 2708 (1949). — BINGOLD, K.: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von L. MOHR u. R. STAEHELIN, 4. Aufl., Bd. I, Teil 1, S. 1420. 1952. — BOCK, H. E., H.-F. v. OLDERSHAUSEN u. A. TELLESZ: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1953**. — BROCKHAUSEN: Virchows Arch. **274**, 302 (1930). — CHRISTELLER, E.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, herausgeg. von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 4, Teil 2, S. 500. 1928. — CORONINI, C.: Beitr. path. Anat. **80**, 405 (1928). — DIETRICH, A.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1925**, 180. — FABER, H.: Beitr. path. Anat. **58**, 458 (1921). — FRANZ: Verh. dtsh. path. Ges. **1938**, 385. — GARAU, A.: Zit. nach A. HOTTINGER in Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von L. MOHR u. R. STAEHELIN, 4. Aufl., Bd. I, Teil 1, S. 1313. 1952. — GRAEFF, S.: Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, H. 4, 352; Heft 6, 1 (1918). — GRUBER, G. B.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, herausgeg. von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 5, Teil 1, S. 506. 1930. — GRÜN, H., u. W. KLINNER: Virchows Arch. **322**, 311 (1952). — GULLERY, H.: Virchows Arch. **277**, 94 (1930); **281**, 801 (1931); **286**, 604 (1932). — HAMPERL, H.: Klin. Wschr. **1953**, 681. — JAFFÉ, H.: Virchows Arch. **228**, 366 (1920). — KOCH, O., u. R. BUCHHOLTZ: Virchows Arch. **321**, 637 (1952). — LETTERER, E.: Ärztl. Wschr. **1948**, 196. — LEWIN, A. M.: Virchows Arch. **276**, 101 (1930). — LÖFFLER, W., u. D. L. MORONINI: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von L. MOHR u. R. STAEHELIN, 4. Aufl., Bd. I, Teil 2, S. 157. 1952. — MASSHOFF: Frankf. Z. Path. **58**, 239 (1944). — MASUGI, M., S. MURASAWA u. YÖ-SHU: Virchows Arch. **299**, 426 (1937). — MEESSEN, H., u. H. H. MERKEL: Beitr. path. Anat. **106**, 385 (1942). — MESTITZ, W.: Virchows Arch. **244**, 498 (1923). — RÖSSLE, R.: Sitzgsber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Math.-naturwiss. Kl. **1948**, H. 1. — SALFELDER, K., u. W. SANDRITTER: Frankf. Z. Path. **62**, 87 (1951). — SCHMIDT, R.: Virchows Arch. **323**, 123 (1953). — SIEGMUND, H.: Verh. dtsh. path. Ges. **1923**, 114. — STERNBERG, C.: Zbl. path. Anat. **33**, 234 (1922/23). — TAUBE: Dtsch. Gesundheitswesen **3**, 71 (1948).

Dr. DIETRICH RINGLEB,

Pathologisches Institut der Universität Marburg a. d. Lahn.