

Feinstrukturelle Befunde und Probleme bei langjähriger Skleromerkrankung Zur Morphogenese der Mikulicz-Zelle

H. Cain und B. Kraus

Pathologisches Institut des Katharinenhospitals Stuttgart (Direktor: Prof. Dr. H. Cain)

Eingegangen am 19. Juli 1972

Fine-Structural Findings and Problems in Long-Standing Scleroma

Morphology of the Mikulicz's Cell

Summary. A 49-year-old Ukrainian patient has been suffering from infection of the respiratory tract with *Klebsiella rhinoscleromatis* for over 25 years. Scleroma has spread down to the bronchi. In spite of permanent drug therapy the periodically-removed granulations always show the typical tissue of scleroma, rich in Mikulicz's cells and plasma cells. Electron microscopy reveals that the Mikulicz's cells contain many capsulated bacteria, lying in vacuoles filled with an electron transparent, fine granular material.

The Mikulicz's cell originates exclusively in reticulohistiocytic cells. It is occupied by the bacteria in a special form of parasitism. The phagocytising histiocyte does not perish, but nor does it succeed in destroying and breaking down the bacteria. Causes of this phenomenon may be special properties of the bacteria, defects of the lysosomal system of macrophages and disturbances of cellular-bound immunity. There is no way of eliminating this insufficiency of cellular defense by drug therapy.

Zusammenfassung. Ein 49jähriger, aus der Ukraine stammender Patient leidet seit mehr als 25 Jahren an einer Infektion des Respirationstraktes mit *Klebsiella rhinoscleromatis*. Das Sklerom hat sich in dieser Zeit in die Bronchien ausgebreitet. Trotz ständiger gezielter antibiotischer Behandlung und regelmäßiger chirurgischer Abtragung frisch entstehender Granulationen findet sich histologisch außer hyalinen Bindegewebswucherungen immer wieder das typische, an Mikulicz-Zellen und Plasmazellen reiche Skleromgewebe. Elektronenmikroskopisch enthalten die Mikulicz-Zellen zahlreiche Kapselbakterien in Phagocytosevacuolen, die zudem mit einem elektronentransparenten, feingranulären Material gefüllt sind.

Die Mikulicz-Zelle entsteht aus reticulohistiocytären Elementen. Sie wird vom Erreger in einer besonderen Form eines intracellulären Parasitismus bewohnt: der phagocytierende Histiocyt geht nicht zugrunde, es gelingt ihm aber auch nicht, die Bakterien abzutöten und abzubauen. Unter den Ursachen für die weitgehende Unangreifbarkeit der Skleromerreger mag deren schleimige Kapselbildung eine gewisse Rolle spielen. Grundsätzlich kommen für dieses Phänomen aber auch Defekte im Abwehrsystem des Patienten in Betracht. Dabei kann es sich um einen fehlerhaften lysosomalen Abbau oder um Störungen der zellgebundenen Immunität handeln. Bei unserer Beobachtung hat sich dieser Fehler antibiotisch nicht ausgleichen lassen.

Die Erkennung des Skleroms bereitet in typischen Erkrankungsfällen mit ihrer eindrucksvollen klinischen Symptomatik keine außergewöhnlichen Schwierigkeiten. Sie wird zudem erleichtert durch den kulturellen Erregernachweis und durch entsprechende serologische Reaktionen. Histologisch findet sich ein „spezifisches“, an Mikulicz-Zellen und Plasmazellen reiches, diffus in der Schleimhaut

des Respirationstraktes ausgebreitetes Granulationsgewebe ohne epitheloidzellige Knötchen.

Es gibt aber bis heute, über 100 Jahre nach der ersten Beschreibung der Erkrankung durch Hebra, noch immer einige offene Fragen und interessante Gesichtspunkte bei der Wertung mancher feinstruktureller Veränderungen. Sie betreffen zunächst die Mikulicz-Zelle als solche, besonders ihre Entstehung und ihre nähere morphologische Eigenart. Sodann interessiert, warum in unserem Falle das Sklerom trotz 25jähriger operativer und antibiotischer Therapie so hartnäckig bestehen bleibt und, wenn auch auf die Atemwege beschränkt, sogar weiterwächst. Wir haben uns also mit dem cellulären Korrelat eines komplizierten und differenzierten Wechselspiels zwischen infizierendem Mikroorganismus und befallenem Wirt zu beschäftigen. Im Zusammenhang mit einer besonderen Art des intracellulären Parasitismus gilt es zu prüfen, ob es morphologische Hinweise auf eine Insuffizienz der Makrophagen bei der Bactericidie und dem Abbau der Erreger gibt.

Krankheitsverlauf

Der jetzt 49jährige Patient St. K. stammt aus der Ukraine. 1947 wird bei ihm wegen Sklerombefalls der Luftröhre eine Tracheotomie mit Ausräumung von Granulationsgewebe durchgeführt und eine Trachealkanüle eingelegt. Das Stoma wird 1948 wieder geschlossen. 1957 ist eine Retracheotomie mit Teilresektion der Luftröhre wegen erneuter Skleromwucherungen notwendig. In regelmäßigen Abständen müssen rasch nachwachsende Granulationen entfernt werden, um die Luftwege freizuhalten. 1965 Radikaloperation beider Kieferhöhlen, 1966 starker Sklerombefall der linken Nase und vollständiger Verschuß des Kehlkopfes sowie des rechten Hauptbronchus, Atelektase des Oberlappens; ein klinisch geäußelter Carcinomverdacht kann histologisch nicht bestätigt werden. Seither, gewöhnlich monatlich einmal, Entfernung von Bindegewebswucherungen aus Trachea und Bronchien. Dabei handelt es sich manchmal um schwielig-derbe Partikel, manchmal um weiche, saftige Granulationen. Die chirurgische Behandlung, unterstützt durch zusätzliche Gabe von Antibiotica und Steroiden, kann ein, wenn auch langsames, Fortschreiten nicht verhindern; seit einiger Zeit ist auch der rechte Mittellappenbronchus verschlossen; am linken Hauptbronchus findet sich jetzt eine beginnende Einengung durch das Sklerom.

Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchung. Zur lichtmikroskopischen Untersuchung kamen im Stuttgarter Pathologischen Institut von 1956—1972 zahlreiche Gewebeproben aus Nase, Kieferhöhle, Siebbein, Kehlkopf, Trachea und Bronchien. Fixierung in 10%igem Formalin, Paraffineinbettung. HE, van Gieson, Goldner, PAS, Pearse, Giemsa, Gram, Sudanrot. Ferner Ausstrichpräparate von Bakterienkulturen, die aus dem Skleromgewebe des Patienten gezüchtet worden waren.

Für die elektronenmikroskopische Beurteilung wurden kleine, bei der Bronchoskopie gewonnene Schleimhautpartikel unmittelbar nach Entnahme 1½ Std lang in Glutaraldehyd fixiert; Puffer nach Soerensen; Nachfixierung 1 Std lang in OsO₄. Kontrastierung mit dem LKB gefertigter Schnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat. Elektronenmikroskop Philips EM 300.

Befunde

Lichtmikroskopisch ergeben sich in dem Beobachtungszeitraum von 16 Jahren qualitativ und quantitativ differente Veränderungen im Schleimhautbindegewebe. Partikel aus dem oberen Respirationstrakt, also aus den ältesten Krankheitsherden, zeigen jetzt unterschiedslos derbe, hyaline Narbenfelder mit nur wenigen Blutgefäßen, in deren Umgebung selten spärliche, uncharakteristische Rundzellenansammlungen bemerkbar sind.

Im Gegensatz dazu erweisen sich die meisten Gewebstückchen aus jüngeren Herden der Bronchusinnenwand als sehr zell- und capillarreich, dicht durchsetzt mit entzündlichen Infiltraten besonderer Art, die von vornherein den Verdacht auf einen eigentümlichen, „spezifischen“ Prozeß erwecken.

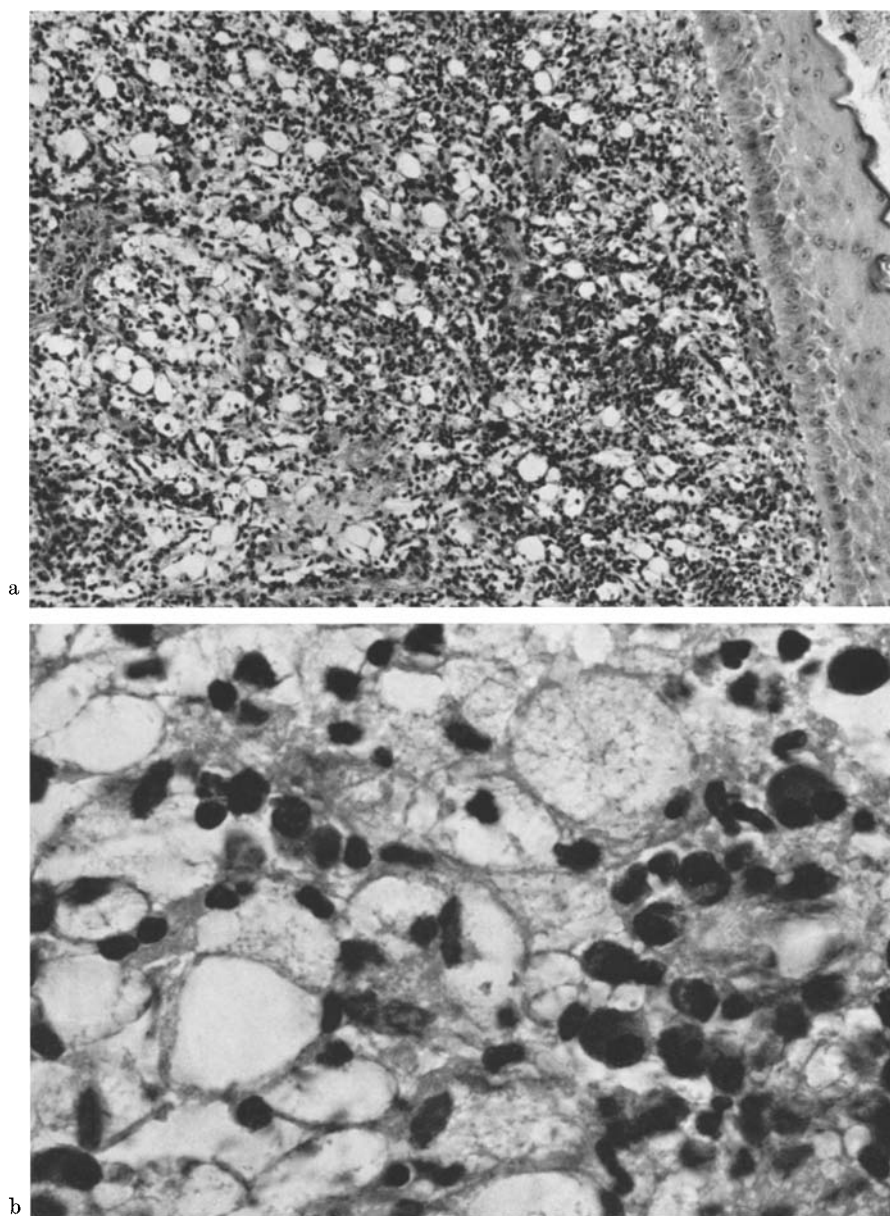


Abb. 1. a Typisches Granulationsgewebe des Skleroms mit zahlreichen, bei HE hellen Mikulicz-Zellen. An der Oberfläche der Schleimhaut verhornendes Plattenepithel. Vergr. 1:250.
b Mehrere Mikulicz-Zellen mit fein- bis grobvacuolärem Cytoplasma, dazwischen viele Plasmazellen. Vergr. 1:860

Absolut vorherrschende Komponente sind zahllose, diffus ausgebreitete, stark geschwollene Makrophagen (Abb. 1a). Ihr Cytoplasmaleib ist bei HE entweder gleichmäßig wasserhell oder schaumig feinwabig und dann leicht bläulich tingiert.

Der auffallend kleine chromatindichte Zellkern erscheint ohne Kernkörperchen. Nicht vacuolig verformtes, basophiles Cytoplasma findet man nur noch um den Kern herum oder an den Zellrand verdrängt. Bei PAS sind die uni- und multivacuolär aufgehellten Zellareale meist deutlich angefärbt, wobei mit der starken Vergrößerung in dem teils schlierenartigen, teils feinkörnigen PAS-positiven Material etwas gröbere granuläre, manchmal auch stäbchenförmige Gebilde von kräftiger roter Farbe sichtbar sind. Es handelt sich um die für das Skleromgewebe spezifischen Mikulicz-Zellen (Abb. 1 b).

Das zweite morphologisch wichtige Kennzeichen sind große Mengen von Plasmazellen, zum Teil angefüllt mit Russellschen Körperchen. Solche PAS-positiven Kugeln kommen aber ebensooft auch extracellulär frei im Gewebe vor. In geringer Menge beteiligen sich polymorphkernige Leukocyten und Lymphocyten an dem Entzündungsprozeß. Zwischen zellreichen Bezirken ist in weiten Abständen ein homogen-eosinophiles Material balkenförmig abgelagert.

Alle Veränderungen sind diffus entwickelt, ohne daß umschriebene Granulome auftreten. Epitheloide Zellen fehlen ganz. Mehrkernige Riesenzellen bleiben ein seltener Einzelbefund. An der Oberfläche der Schleimhautexcisionen findet sich durchweg eine plattenepitheliale Metaplasie, meist mit Verhornung. Zuweilen ist das Deckepithel verschmälert und atrophisch, in ihm haben wir Mikulicz-Zellen nicht gefunden.

Ausstrichpräparate von Bakterienkulturen, die aus dem excidierten Skleromgewebe gezüchtet wurden, zeigen zahlreiche gram-negative Stäbchen, einzeln liegend oder kettenartig an den Längsenden aneinandergereiht, umgeben von einer an Lipoglykoproteiden reichen Hülle. Eine Begrenzung dieser schleimigen Schicht nach innen und außen ist nicht einwandfrei möglich. Es handelt sich um *Klebsiella rhinoscleromatis*.

Elektronenmikroskopisch stellen die Mikulicz-Zellen große, annähernd ovale oder polygonale Zellen dar. Ihr Kern tritt kaum hervor. Das wichtigste Merkmal sind runde und ovale Vacuolen im Cytoplasma, die teils miteinander kommunizieren, teils von einer einfachen oder doppelten Membran umgeben werden. Einige Mikulicz-Zellen enthalten viele kleine, andere eine einzige oder wenige große derartige Vacuolen. Ferner kommen Makrophagen vor, in denen ein großer Vacuolenraum kranzartig von vielen kleinen ähnlichen Bildungen umgeben ist. Auch hier kann man Kommunikationen der Vacuolen nachweisen. Die Cytoplasmaorganellen sind in schmale, zipfelige, oft dreieckige Restfelder des Zell-Leibes verdrängt. Die Vacuolen selbst enthalten transparentes oder schwach osmiophiles Material mit etwas stärker osmiophilen, feinst-granulären Partikelchen und in wechselnder Zahl und Verteilung stäbchenförmige Gebilde von etwa 1 μ Länge (Abb. 2 a, b; Abb. 3). Ihr Querschnitt ist rund. In ihrer unmittelbaren Umgebung fällt oft eine eigenartige, strahlige Sphäre auf. Stärkere Vergrößerungen weisen solche Stäbchen als Bakterien aus. Ihr Binnenraum ist mäßig osmiophil. Er enthält in regelloser Verteilung feinfädige bis granuläre, kräftig osmiophile Partikel, die Kernäquivalente der Bakterien (Abb. 4 a). Das einzelne Bacterium ist von der Plasmamembran begrenzt, an die sich nach außen zu die dickere und kräftiger osmiophile Zellwand anschließt. Deren Oberfläche wiederum können in wechselnder Dichte unterschiedlich osmiophile granuläre Partikel aufgelagert sein, welche sich meist im optisch helleren Vacuoleninhalt allmählich verlieren (Abb. 4 b). Sicher als Fimbrien einzuordnende Anhangsgebilde haben wir in unseren Schnittpreparaten nicht gesehen. Gelegentlich trifft man zwei an den Längsenden ineinander übergehende Bakterien mit einer gemeinsamen Cytoplasmamembran bzw.

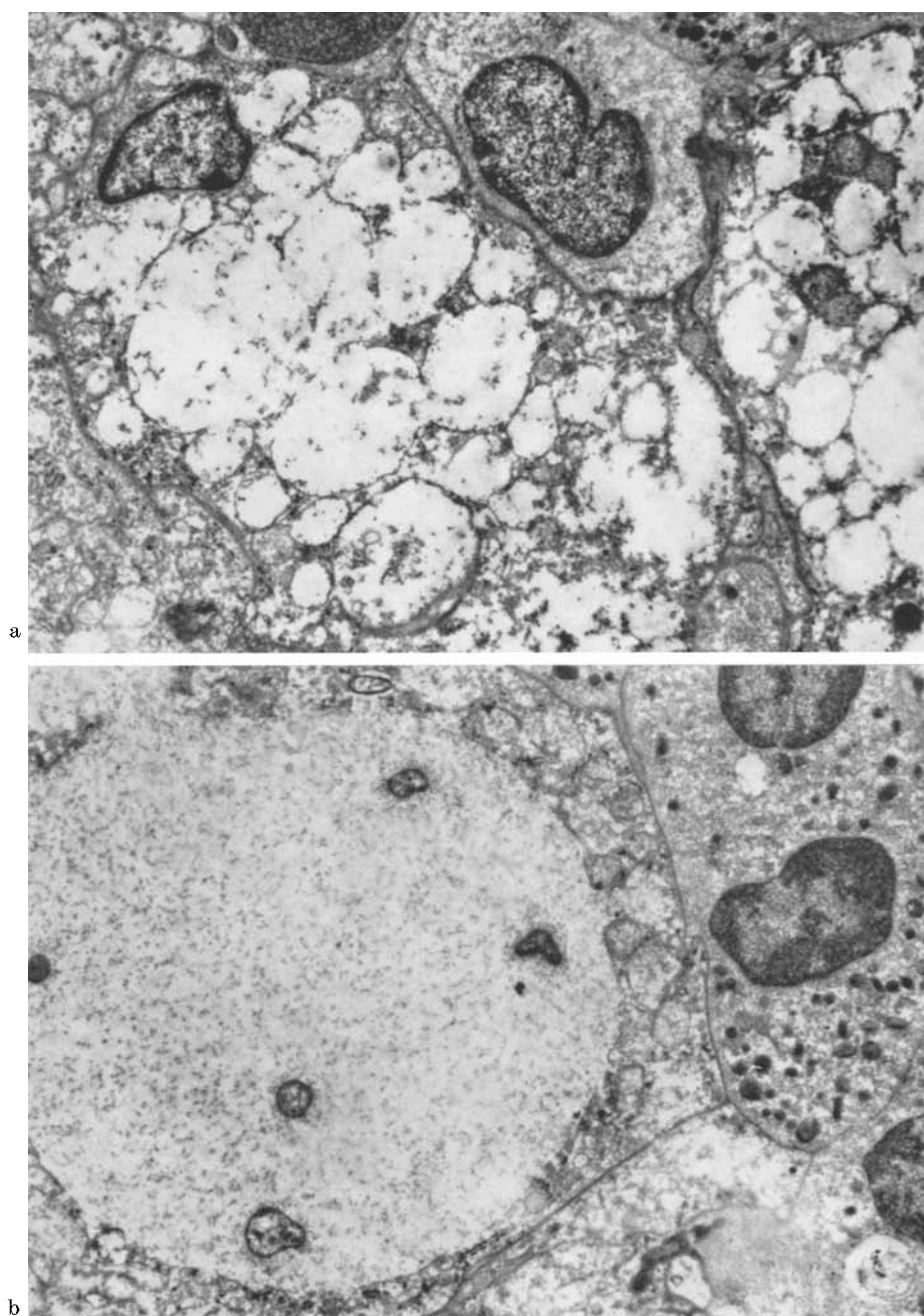


Abb. 2. a Benachbarte Mikulicz-Zellen mit vielen kleinen, miteinander kommunizierenden Vacuolen. Vergr. 1:5600. b Teil einer Mikulicz-Zelle (links) und Leukocyt. Eine bakterienhaltige Vacuole verdrängt die Cytoplasmaorganellen an den Zellrand. Die Vacuolenmembran ist vielfach unterbrochen. Vergr. 1:8000

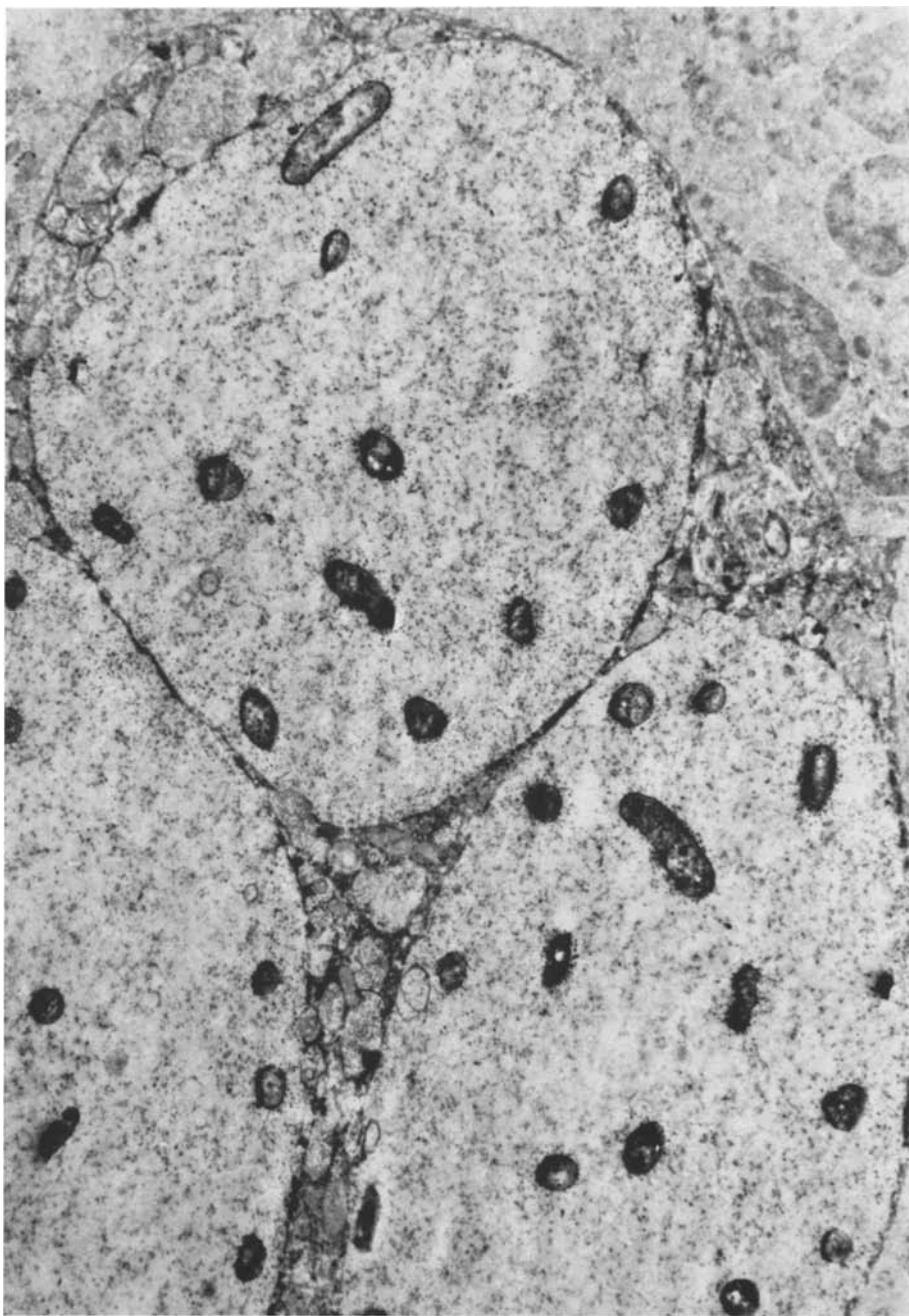


Abb. 3. Mikulicz-Zelle mit drei großen, optisch hellen Vacuolen; im granulären Vacuoleninhalt zahlreiche teils längs-, teils quergetroffene Stäbchenbakterien. In den intervacuolären Zwickeln liegen die zusammengedrückten Cytoplasmaorganellen. Vergr. 1:7000

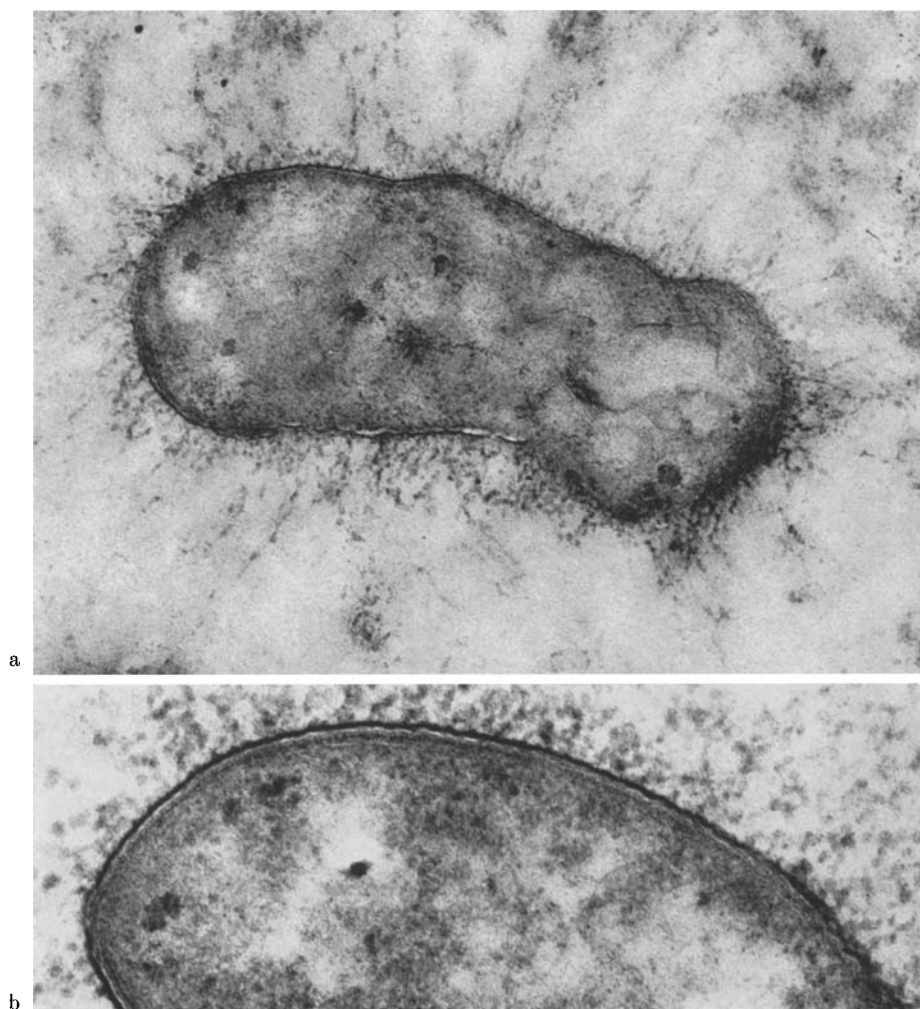


Abb. 4. a Stäbchenförmiges Bacterium, *Klebsiella rhinoscleromatis*, in einer Mikulicz-Zelle. Das Stäbchen zeigt feinfibrilläre und -granuläre Innenstrukturen sowie Abgrenzung durch Plasmamembran und Zellwand. Strahlige Zeichnung der unmittelbaren, optisch aufgehellten Bakterienumgebung durch granuläre Strukturen. Vergr. 1:44000. b *Klebsiella rhinoscleromatis*: granuläre Innenstrukturen, mehrschichtige Plasmamembran und kräftiger osmiophile Zellwand. Vergr. 1:70000

Zellwand. Sklerombakterien sind, außer in Mikulicz-Zellen, noch in Leukocyten zu finden. Extracellulär haben wir Klebsiellen nicht gesehen. Nur wenige Mikulicz-Zellen haben im Cytoplasma Phagosomenkomplexe mit Abbauförmungen von Bakterien bzw. homogene oder lamellär geschichtete Ablagerungen von der Art lysosomaler Restkörper (Abb. 5).

Die außerordentlich zahlreichen Plasmazellen enthalten teils dicht gelagerte, schmale Profile des rauhen endoplasmatischen Reticulums, teils unterschiedlich

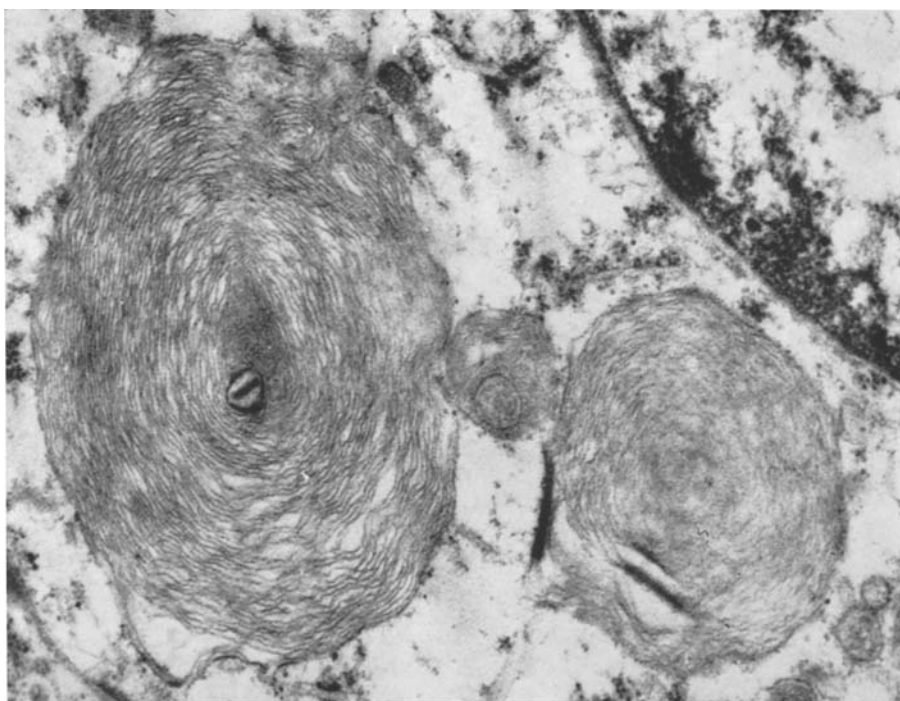


Abb. 5. Vielfach konzentrisch geschichtete Figuren in einer Mikulicz-Zelle. Vergr. 1:18000

weite, ribosomenbesetzte Räume und Säcke, in denen sich schwach bis mäßig osmiophiles Material kondensiert (Abb. 6a). In anderen Plasmazellen findet man innerhalb des Ergastoplasmas homogenes Material in kugelförmigen Gebilden. Diese können an Größe so stark zunehmen, daß sie den gesamten Cytoplasmaleib einnehmen. Solange die Russellschen Körperchen noch intracellulär liegen, sind sie an ihrer Oberfläche von ribosomenbesetzten Membranen umgeben (Abb. 6b). Frei im Skleromgewebe liegenden Russellschen Körperchen fehlt eine derartige Umhüllung. Des weiteren lassen sich eigenartige Degenerationsformen der Plasmazellmitochondrien finden.

Besprechung

Das Sklerom, früher wegen des meist primären Befalls der Nase Rhinosklerom genannt, wurde 1870 von Hebra erstmals beschrieben. 1877 erkannte Mikulicz die charakteristischen histologischen Gewebsveränderungen, und 1882 wies von Frisch die nach ihm benannten Bakterien im Skleromgewebe nach. Seit dieser Zeit werden Skleromerkrankungen immer wieder aus dem südlichen Rußland und angrenzenden Gebieten, endemische Herde aus Südostasien und Südamerika, einzelne Beobachtungen aus der ganzen Welt berichtet.

An der Erreger natur von *Klebsiella rhinoscleromatis* ist heute nicht mehr zu zweifeln. Allerdings gelingt es nicht in allen Krankheitsfällen, den Erreger im Gewebe bzw. in der Kultur nachzuweisen (Gusic, 1953). Steffen u. Smith haben 1961 an Albinomäusen intranasal und intracranial Inoculationsversuche durch-

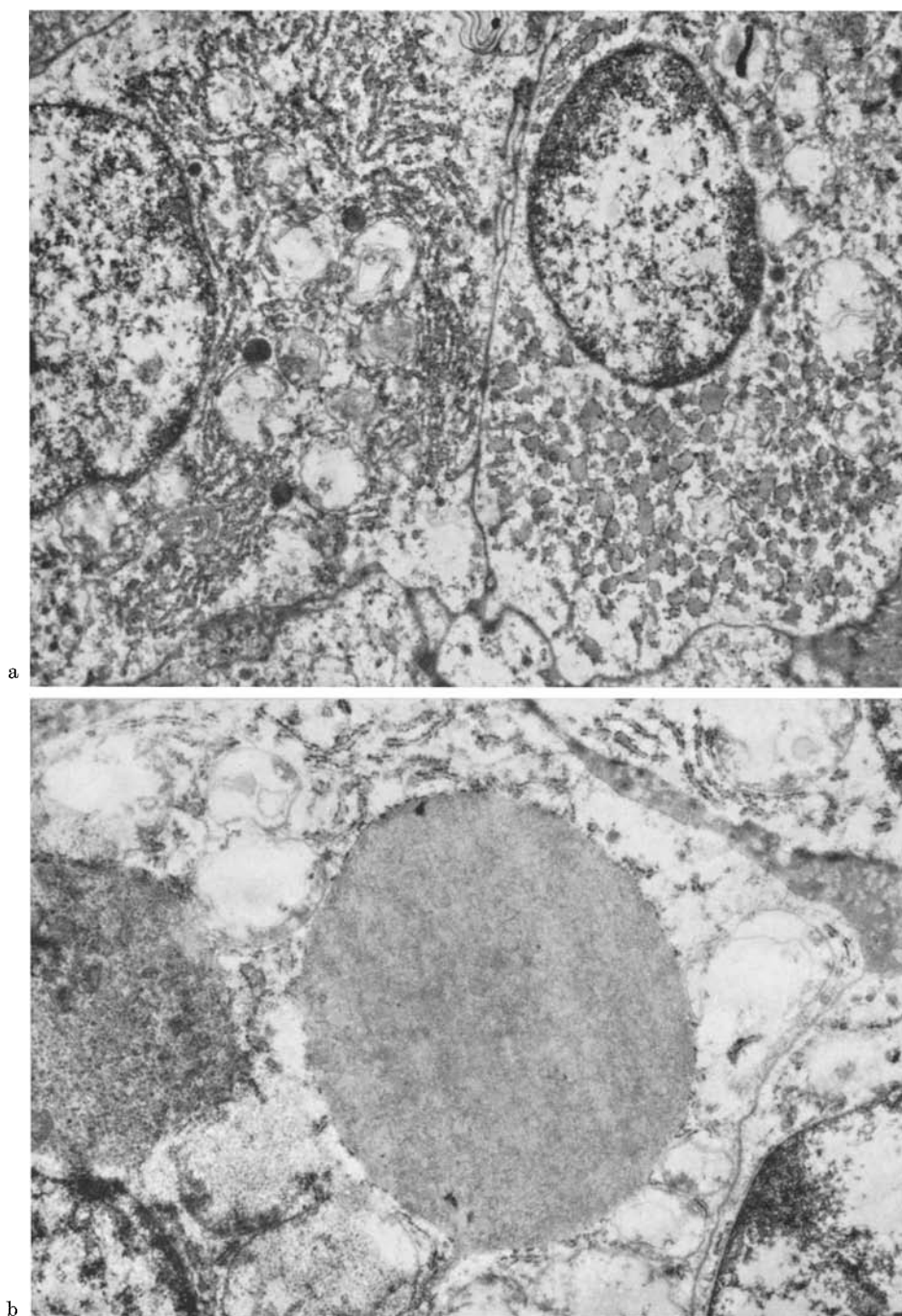


Abb. 6. a Zwei benachbart liegende Plasmazellen: randständiger Kern, ergastoplasmareiches Cytoplasma. In der linken Zelle schmale Ergastoplasmaprofile, in der rechten säckchenförmige Erweiterung der Zisternen mit mäßig osmiophilem Inhalt. Vergr. 1:8000. b Teilausschnitt einer Plasmazelle mit einem homogenen, mäßig osmiophilen, runden Russellschen Körperchen. An dessen Oberfläche ist zum Teil Ribosomenbesatz erkennbar. Vergr. 1:12000

geführt. Sie konnten mit dieser Methode Reinkulturen von *Klebsiella rhinoscleromatis* gewinnen und erzeugten chronische Pneumonien, in denen sie histologisch Mikulicz-Zellen fanden.

Klebsiella rhinoscleromatis ist ein unbewegliches, gramnegatives Stäbchen, das zusammen mit *Klebsiella pneumoniae* Friedländer und *Klebsiella ozaenae* zu den Kapselbakterien zählt und in die Familie der Enterobacteriaceae gehört. Der Erreger des Skleroms hat zylindrische oder ovale Gestalt und ist 0,6—6,0 μ lang und 0,3—1,25 μ breit. Mehrere Bakterien können, an den Längsenden aneinandergereiht, in Kolonien leben. Zwei Eigenschaften der Klebsiellen sind sowohl in der Kultur als auch beim Gewebsbefall charakteristisch, die Kapsel- und die Fimbrienbildung. Es ist zu prüfen, ob und wie weit diese beiden Merkmale für bestimmte Verhaltensweisen der Erreger und für besondere Reaktionen des infizierten Organismus mitverantwortlich zu machen sind. Denn wir haben es ja beim Sklerom mit einer Abart eines gewöhnlichen Entzündungsbildes zu tun, die sich nur als Resultat einer Symbiose von Erreger und Wirtsgewebe verstehen läßt.

1. Die Kapselbildung

Kapseln stellen in der Bakteriologie Zellwandumhüllungen dar, die eine abgrenzbare Oberflächenmembran nicht besitzen (Zoogloa der Kapsel- und Schleimbakterien). Die Kapselbildung ist in bezug auf Entstehung, Morphologie, Funktion und Chemismus sicher eine sehr heterogene Erscheinung (s. Bader, 1965). In der Kultur von *Klebsiella rhinoscleromatis* kommt sie im glasig-schleimigen Wachstum der Kolonien zum Ausdruck, die eine Tendenz zum Ineinanderfließen zeigen. Unter veränderten kulturellen Bedingungen können manche Stämme in kapselfreie Formen übergehen. Im mikroskopischen Ausstrich kulturell gezüchteter Bakterien ist die Kapselbildung Ursache des hellen, ungefärbten Hofes, der die Erreger umgibt. Es besteht keine einhellige Meinung darüber, ob die schleimartige Bakterienhülle primär ein Sekretionsprodukt der Erreger oder aber ein Reaktionsprodukt auf Umweltreize darstellt. Auch wird speziell für *Klebsiella rhinoscleromatis* diskutiert (Gonzalez-Angulo u.a., 1965), ob möglicherweise erst im sklerombefallenen Respirationstrakt mit seinen schleimbildenden Epithelien die Voraussetzung für die Bildung einer Schleimkapsel gegeben sei. Jedenfalls muß man annehmen, daß die Kapselbildung am typischen Aussehen der Mikulicz-Zellen ursächlich beteiligt ist. So finden wir, wie auch Gonzalez-Angulo u.a., histochemisch in der Umgebung der Bakterien innerhalb der Phagocytosevacuolen von Mikulicz-Zellen einen hohen Gehalt an Mucopolysacchariden, die vermutlich aus der bakteriellen Schleimkapsel stammen. Die Bakterienkapsel enthält außerdem Antigene, die die Bildung von Kapselantikörpern induzieren. Gleichzeitig scheint die schleimartige Kapselumhüllung eine Schutzfunktion auszuüben, indem sie die Phagocytose und den fermentativen Abbau der Bakterien behindert. Insgesamt ist die Bedeutung der Kapsel vielfältig, sie besitzt wichtige serologisch-diagnostische, immunbiologische und pathogenetische Aspekte.

2. Die Fimbrienbildung

Fimbrien sind fadenartige Fortsätze, die im Bakteriencytoplasma gebildet werden und verankert sind. Sie haben, wie die Kapsel, Antigencharakter, sind für die Anheftung der Bakterien an Oberflächen, z. B. an Erythrocyten, verantwortlich und rufen Hämagglutination hervor. Die Fimbrienbildung ist von kulturellen Bedingungen abhängig und kann vorübergehend verschwinden. Die hämagglutinierende Aktivität einer Bakterienkultur darf als Maßstab für die Fimbrienbildung angesehen werden.

Die formale Genese der *Mikulicz-Zellen* ist bis in die jüngste Zeit umstritten. Während wir der Auffassung sind, daß sie aus reticulo-histioctären Zellen entstehen, beschreibt Schwedkowa-Rosche (1935) ihre Bildung auch aus Epithelien. Yampulskaya (1957) vertritt die Ansicht, gelegentlich im Epithel auftretende

Mikulicz-Zellen seien lediglich sekundär aus dem Granulationsgewebe hierher verlagert worden. Quevedo (1949) betrachtet Mikulicz-Zellen und Russellsche Körperchen im Skleromgewebe als Degenerationsformen von Leukocyten. Fisher u. Dimling halten aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen (1964) einen Übergang von Plasmazellen zu Mikulicz-Zellen für möglich. Sie interpretieren die Erweiterung von Zisternen des Ergastoplasmas sowie von Bläschen des Golgi-Apparates in Plasmazellen und das Auftreten von elektronendichtem Material in solchen vacuolig ausgesackten Räumen als Vorstufen der bakterienhaltigen Vacuolen, die schließlich das Aussehen der Mikulicz-Zellen bestimmen. Im Gegensatz zu diesen Autoren haben wir derartige Zwischenstadien und Übergangsformen im Skleromgewebe unseres Patienten nicht gesehen. Auch haben wir nicht, wie von Gonzalez-Angulo u.a. (1965) beschrieben, typische Russellsche Körperchen in Mikulicz-Zellen finden können. Wir sind der Ansicht, daß zwei Prozesse in zwei verschiedenen Zellpopulationen des Skleromgewebes ablaufen, nämlich:

1. die Entstehung von Mikulicz-Zellen aus Histiocyten, ein Vorgang, der auf der phagocytierenden Eigenschaft der Histiocyten beruht, und
2. die Bildung von Russellschen Körperchen in Plasmazellen als Ausdruck einer spezifischen sekretorischen Zelleistung (Pearse, 1949).

Die ungewöhnliche Fülle von Plasmazellen im Skleromgewebe wird als morphologisches Korrelat einer verstärkten Antikörperbildung gedeutet. Morphologisch fallen besonders verschiedene Zustandsvarianten der Plasmazellen auf. Sie verkörpern verschiedene Stadien der Synthese von Eiweißsubstanzen, die gleichzeitig mit der zunehmenden Erweiterung der Ergastoplasmaräume in diesen auftreten, sich kondensieren, und aus denen sich schließlich Russellsche Körperchen formieren können (Wellensiek, 1957; Welsh, 1962). Den abgerundeten und verdichteten intracellulären Eiweißkoacervaten haften elektronenmikroskopisch meist noch ribosomenbesetzte Ergastoplasmalamellen an. Sie gehen mit zunehmender Größe der Russellschen Körperchen und vor allem beim Freiwerden aus dem Plasmazell-Leib verloren.

Mit den bisherigen Erörterungen über Besonderheiten der Gestalt und des Stoffwechsels von Klebsiellen läßt sich aber der tiefere Wesenszug der Mikulicz-Zellen noch nicht erfassen. Auch ist damit die letzte Ursache für die allgemeine Abart der entzündlichen Reaktion des Wirtsorganismus beim Rhinosklerom nicht geklärt.

Im allgemeinen werden bei bakteriellen Infektionen die Erreger von Leukocyten und Histiocyten phagocytiert. Makrophagen können zudem bakterienhaltige Leukocyten in toto inkorporieren. Es hängt von den Eigenschaften des Erregers (Cohn u.a., 1963) und auch von der besonderen Reaktionslage des Organismus ab, wie schnell und bis zu welchem Grade Bakterien abgetötet und dann abgebaut werden können, und welche Zell- und Gewebsveränderungen dabei zustande kommen. Die Reaktionen des Wirtsgewebes sind in weitem Rahmen wandelbar. Treten in dem befallenen Gebiet Granulome aus mobilisierten und neugebildeten reticulo-histiocytären Zellen auf, so gelten sie gewöhnlich als Produkt einer örtlichen Gegenäußerung des Bindegewebes gegen die Schädlichkeit. Sind ferner reichliche epitheloide Elemente vorhanden, darf man daraus auf eine „Reinigung von eingedrungenem Fremdmaterial“ (Hueck) schließen. Unsere Beobachtungen beim Sklerom zeigen aber, daß Histiocyten nicht grundsätzlich in jedem Falle als

tatsächlich funktionierende, d.h. vollzugskräftige Abwehrzellen für Erreger identifiziert werden dürfen. Denn diese Zellen werden von den Klebsiellen sogar als bevorzugtes Wachstumsreservat verwendet, wobei die Bakterien die befallene Zelle zu einer tiefgreifenden, für den Erreger charakteristischen Umbildung ihres Cytoplasmas veranlassen. Es mag sein, daß für die weitgehende Unangreifbarkeit von *Klebsiella rhinoscleromatis* die ausgeprägte Kapselbildung mit reichlichen schleimartigen Substanzen und Mucopolysacchariden eine gewisse Rolle spielt. Wir vermuten aber für das besondere Verhalten der Wirtszelle gegenüber dem Erreger des Skleroms noch andere Ursachen.

Vergleicht man die Mikulicz-Zellen mit Makrophagen bei anderen Infektionskrankheiten, so fallen gewisse Gemeinsamkeiten, aber auch deutliche Unterschiede auf. Zum Beispiel sehen wir in den Virchow-Zellen eines unbehandelten Patienten mit *Lepra lepromatosa* in Übereinstimmung mit Befunden von Klingmüller elektronentransparente Vacuolen mit zahlreichen Leprabakterien, von denen viele ausgeprägte degenerative Veränderungen aufweisen. Das morphologische Spektrum der Abbauerscheinungen an Leprabakterien in Phagosomen unseres Vergleichsfall es ist breit. Nicht wenige Virchow-Zellen enthalten in unmittelbarer Nähe der Bakterien, oder diese umschließend, reichliche Lysosomen. Ganz ähnliche Feststellungen haben wir bei einem an Morbus Whipple Erkrankten vor der Chemotherapie erhoben. Auch diese Beobachtung zeigt eine Fülle degenerierter, in Abbau begriffener Bakterien, oft nur noch in Form von Wandresten, in Makrophagen der Dünndarmschleimhaut. Gewiß ist eine unmittelbare Gegenüberstellung solcher Befunde nur mit Vorbehalten möglich. Trotzdem drängt sich der Eindruck auf, daß sich *Klebsiella rhinoscleromatis*, obwohl bei unserem Patienten über 20 Jahre lang antibiotisch bekämpft, in den Makrophagen weitaus stabiler und weniger beeinflussbar zu halten vermag als z. B. die Erreger von *Lepra* und Morbus Whipple bei unbehandelten Kranken.

Die Mikulicz-Zelle, das spezifische histologische Kennzeichen des Skleroms, wird also von dem Erreger in einer besonderen Art von intracellulärem Parasitismus bewohnt, bei dem der phagocytierende Histiocyt nicht zugrunde geht, es ihm aber auch nicht gelingt, die Bakterien abzutöten und abzubauen. Die Resistenz der Klebsiellen könnte, abgesehen von den schon erörterten Besonderheiten der Erreger, durch eine mangelnde oder fehlende Vollzugstüchtigkeit der Makrophagen bei der Abwehr erklärt werden. Denkbar wäre eine Lysosomeninsuffizienz infolge Mangels an einem oder mehreren hydrolytischen Fermenten (vgl. z.B. De Duve) oder aber eine angeborene oder erworbene Störung des zellgebundenen Immunsystems (vgl. Kaiserling u. Mitarb., sowie Gusek).

Schließlich sei noch eine weitere Sonderheit des Skleroms hervorgehoben: der alleinige Befall der respiratorischen Schleimhäute durch die Erkrankung. Diese vielfach wiederholte Beobachtung (Literatur bei Köhn) spricht unseres Erachtens dafür, daß die Klebsiellen nur im Respirationstrakt die Lebensbedingungen vorfinden, die ihnen einen solchen jahrzehntelangen Parasitismus ermöglichen. Eine hämatogene Streuung von Erregern ist durchaus vorstellbar, manifeste Absiedelungen in entfernte Organsysteme, wie sie bei anderen Infektionen zustande kommen können, sind aber beim Sklerom nicht bekannt. Eine Ausnahme bildet lediglich die Beteiligung regionärer Lymphknoten, die Huber (1901) und Lennert

(1961, 1972) beschreiben. Allerdings ist in ihnen der Erreger selbst nicht nachgewiesen worden.

Unsere Darlegungen sollen zeigen, daß bei der Skleromerkrankung im natürlichen Abwehrsystem des befallenen Organismus eine Lücke bestehen muß, die, wie besprochen, verschiedene Ursachen haben kann. Diese Lücke ist auch durch antibiotische Therapie nicht zu schließen. Zwar sind in der Anfangszeit der antibiotischen Therapie wiederholt auffällige Erfolge in der Behandlung des Skleroms mit Streptomycin und Terramycin beschrieben worden (Waeser u. Schmidtman, 1952; Schönherr, 1953; Rozynek u. Durska-Zakrzewska, 1954). Dabei soll die Erkrankung innerhalb weniger Wochen unter Rückbildung der klinischen Symptome und der serologischen Werte angeblich vollständig ausgeheilt sein, ohne daß es zur Entwicklung des derben, hyalinen Narbengewebes gekommen sei, das für das Spätstadium des Skleroms charakteristisch ist. So beschreiben Rozynek u. Durska-Zakrzewska während des Heilungsverlaufs den Zerfall von Mikulicz-Zellen und den Schwund der Russellschen Körperchen bei gleichzeitigem Übergang der spezifischen Granulationen in ein unspezifisch-entzündliches Gewebe. Waeser u. Schmidtman berichten unter antibiotischer Therapie über eine starke Endothelaktivierung im Skleromgewebe und deuten das gleichzeitig stark vermehrte Auftreten von Mikulicz-Zellen sogar als Heilungssymptom. Aber alle diese Befunde sind widersprüchlich und unkontrollierbar. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß sich die Erkrankung in vielen Fällen, gleich unserer Beobachtung, jeglicher Behandlung besonders hartnäckig widersetzt.

Literatur

- Bader, R.-E.: Klebsiella-Infektionen. In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, Ed. I. Stuttgart: Georg Thieme 1969.
- Cohn, Z. A., Hirsch, J. G., Wiener, E.: Lysosomes and endocytosis. The cytoplasmic granules of phagocytic cells and the degradation of bacteria. In: Lysosomes. Ciba Foundation Symposium. Ed. by A. de Reuck and M. P. Cameron, p. 126—144. London: J. & A. Churchill Ltd. 1963.
- Fisher, E. R., Dimling, C.: Rhinoscleroma. Arch. Path. **78**, 501—512 (1964).
- Frisch, A. v.: Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. Wien. med. Wschr. **32**, 969—972 (1882).
- Gonzales-Angulo, A., Marques-Monter, H., Greenberg, S. D., Cerbon, J.: Ultrastructure of nasal scleroma. Ann. Otol. (St. Louis) **74**, 1022—1033 (1965).
- Gusek, W.: Histologische und vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse zur Cytologie, Histogenese und Struktur des tuberkulösen und tuberculoïden Granuloms. Med. Welt (Stuttg.) **15**, 850—866 (1964).
- Gušić, B.: Über Skleromfälle mit negativem bakteriologischen Befund. Acta oto-laryng. (Stockh.) **43**, 253—261 (1953).
- Hebra, F.: Über ein eigentümliches Neugebilde der Nase — Rhinosklerom. Wien. med. Wschr. **1**, 1—5 (1870).
- Huber, A.: Zur Pathologie des Rhinoskleroms. II. Histologische Befunde bei rhinoskleromatösen Drüsenerkrankungen. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **58**, 170—176 (1901).
- Kaiserling, E., Lennert, K., Nitsch, K., Drescher, J.: Ultrastruktur und Pathogenese der BCG-Histiocytose. Virchows Arch. Abt. A **355**, 333—353 (1972).
- Klingmüller, G.: Pathologie und Klinik der Lepra. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Erg.-Werk IV/1 B. Im Druck.
- Köhn, K.: Die sog. infektiösen Granulome der Nase und Nasennebenhöhlen. Sklerom. In: Spezielle pathologische Anatomie, herausgegeben von Doerr, Seifert, Uehlinger, Bd. 4, S. 56—61. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.

- Lennert, K.: Lymphknoten. Cytologie und Lymphadenitis. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/3 A. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- Lennert, K., Niedorf, H. R., Blümcke, S.: Lymphadenitis with massive hemophagocytic sinus histiocytosis. *Virchows Arch. Abt. B* **10**, 14—29 (1972).
- Mikulicz, J. v.: Über das Rhinosklerom (Hebra). *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **20**, 485—534 (1877).
- Pearse, A. G. E.: The nature of Russell bodies and Kurloff bodies. Observations on the cytochemistry of plasma cells and reticulum cells. *J. clin. Path.* **2**, 81—90 (1949).
- Quevedo, J.: Sclerom in Guatemala. With a study of the disease based on the experience of 108 cases. *Ann. Otol. (St. Louis)* **58**, 613—645 (1949).
- Roulet, F. C.: Die infektiösen „spezifischen“ Granulome. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1, Entzündung und Immunität, S. 324—496. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- Rozynek, M., Durska-Zakrzewska, S.: Histopathology of scleroma treated with streptomycin. *Pat. pol.* **6**, 29—40 (1955).
- Schönherr, K. H.: Zur Differentialdiagnose und Therapie des Skleroms. *Arch. Ohrenheilk.* **164**, 41—49 (1953).
- Schwedkowa-Rosche, T. S.: Zur Histologie des Skleroms. *Z. Hals-, Nas.- u. Ohren-Heilk.* **37**, 31—48 (1935).
- Steffen, T. N., Smith, I. M.: Scleroma. *Klebsiella rhinoscleromatis* and its effect on mice. *Ann. Otol. (St. Louis)* **70**, 935—952 (1961).
- Waeser, H., Schmidtmann, M.: Heilverlauf bei einem mit Terramycin behandelten Rhinosklerom im histologischen Bild. *Z. Laryng. Rhinol.* **31**, 295—299 (1952).
- Wellensiek, H. J.: Zur submikroskopischen Morphologie von Plasmazellen mit Russell'schen Körperchen und Eiweißkristallen. *Beitr. path. Anat.* **118**, 173—202 (1957).
- Welsh, R. A.: Light and electron microscopic correlation of periodic acid-Schiff reaction in human plasma cell. *Amer. J. Path.* **40**, 285—296 (1962).
- Yampolskaya, S. A.: Epithelium of the respiratory tract in scleroma. *Arch. Path. (Moskva)* **19**, H. 11, 25—32 (1957).

Prof. Dr. H. Cain
Pathologisches Institut
des Katharinenhospitals
D-7000 Stuttgart
Kriegsbergstr. 60
Bundesrepublik Deutschland