

bergscher Mediaerkrankung“ liest, so sollte man meinen, daß es sich da um eine Erkrankung handele, welche Mönckeberg zuerst beschrieben und kennen gelehrt habe. Das ist aber durchaus nicht der Fall. M. selbst hat einen derartigen Anspruch nicht erhoben, sondern auf Vorgänger, u. a. auch auf mein Lehrbuch wiederholt hingewiesen. Da aber auch er einen noch älteren Autor, nämlich R. Virchow nicht zitiert hat, so halte ich mich für verpflichtet, nunmehr darauf hinzuweisen, daß dieser die Erkrankung sehr wohl gekannt und sie scharf von den entzündlichen Veränderungen und von der Atheromatose der Intima getrennt hat. Wer Genaueres wissen will, lese in der Zellulärpathologie, IV. Aufl. Seite 452 und 453 nach.

Die Verdienste des Herrn Mönckeberg um die Kenntnis dieser Mediaverkalkung sollen nicht bestritten oder verkleinert werden, aber aus dem Angeführten ergibt sich, daß zu der Bezeichnung „Mönckeberg'sche Krankheit“ eine historische Berechtigung nicht vorliegt, — ganz abgesehen davon, daß alle derartige Bezeichnungen mit Personennamen vom Übel sind.

XVII.

Intimatuberkel in den kleinen Lungenarterien. Beitrag zur Kenntnis über die Entstehung der miliaren Tuberkel der Lunge.

(Aus dem Pathologischen Institut in Bonn.)

Von

Dr. H. Toyosumi,
(Tokyo, Japan).

Die Histogenese der Miliartuberkulose der Lunge ist bisher noch nicht ausreichend untersucht. Unterlag es ja auch keinem Zweifel, daß die Bazillen mit dem Blutstrom in die Lunge hineinkommen, so war es doch noch nicht genügend festgestellt, wo die Bazillen die ersten Veränderungen hervorrufen, ob in den Alveolen, nachdem sie aus den Blutgefäßen ausgetreten waren, oder in dem interstitiellen Gewebe, besonders in den lymphatischen Herdchen, in die sie wiederum ebenfalls aus dem Blute übergetreten sein müßten, oder innerhalb der Blutgefäße, in denen sie sich angesiedelt hatten.

Von besonderer Bedeutung mußte für die Entscheidung dieser Fragen die Auffindung von Intimatuberkeln sein, auf deren Vorkommen ja längst, besonders von Orth, hingewiesen war,

deren außerordentliche Häufigkeit aber in erster Linie Ribbert betont hat. Er hat diese Intimatuberkel damals allerdings unter einem anderen Gesichtspunkte besprochen. Ihm kam es darauf an, nachzuweisen, daß die Miliartuberkulose nicht, wie es Weigert angenommen hatte, durch einen einmaligen Einbruch der Bazillen in die Blutbahn entsteht, sondern daß immer neue Bazillen gebildet werden und immer wieder in das Blut gelangen. Diese notwendig vorauszusetzende Vermehrung der Bazillen hatte man bis dahin nicht ausreichend zu erklären vermocht, und darauf hatten die Anhänger der Lehre Weigerts immer wieder hingewiesen.

Es war eingewendet worden, die aus einem primären Herde in den Blutstrom gelangten Bazillen fänden keine Gelegenheit zur Wucherung. Im strömenden Blute vermehren sie sich nicht, und auch sonst sei keine ausreichende Gelegenheit zu ihrer Proliferation gegeben. Nachdem aber nun Benda auf das Vorkommen von Intimatuberkeln hingewiesen hatte, aus denen immer neue Bazillen ins Blut kommen können¹⁾, und nachdem Ribbert auf die ungeheure Anzahl der Intimatuberkel der Lungengefäße aufmerksam gemacht hatte, waren ausreichende Quellen für eine beständige Neubildung von Bazillen gegeben, ganz abgesehen davon, daß ja auch aus dem primären Herde dauernd Bazillen in den Kreislauf eingeschwemmt werden können.

Ribbert schreibt über die Intimatuberkel folgendes:

„Die Intimatuberkel kann man manchmal in einer längsdurchschnittenen Arterie zu zweien oder mehreren in demselben Gesichtsfeld nachweisen, oder man sieht in einem quergetroffenen, durch eine Reihe von Schnitten verfolgbaren Gefäße mehrere hintereinander auftauchen. Nicht selten liegen sie zu zweien nebeneinander oder an gegenüberstehenden Flächen der Gefäßwand, so daß man an eine Überimpfung von einer zunächst beteiligten Stelle auf eine benachbarte schließen kann. Ihre Zahl ist oft sehr beträchtlich. Ich habe z. B. in 16 aufeinander folgenden Schnitten von 8 mm im Quadrat 22 Intimatuberkel gezählt. Danach müssen in einer Lunge bei Miliartuberkulose unzählige, mindestens aber viele Tausende vorhanden sein. Daß solche ungeheure Mengen

¹⁾ Einen solchen Hinweis habe ich schon im Jahre 1887 auf Seite 29 meiner Schrift Aetiologisches und Anatomisches über Lungenschwindsucht, Berlin, Hirschwald gegeben. Orth.

von Intimatuberkeln viele Bazillen an das Blut abgeben können, ist selbstverständlich.“

Aber auf diese Frage der Genese der allgemeinen Miliartuberkulose oder wie Orth zu sagen vorschlägt, der disseminierten metastatischen Tuberkulose, wollte ich hier nicht weiter eingehen. Mir kommt es darauf an, Untersuchungen über die Beziehungen der Gefäßtuberkel zu den Knötchenbildungen mitzuteilen.

Über diese Beziehungen kann man an vorgeschrittener Miliartuberkulose keine sicheren Resultate mehr gewinnen. Denn die meisten Knötchen sind dann schon so alt, daß die genetischen Vorgänge kaum noch oder nicht mehr festzustellen sind, und die jüngeren Knötchen sind nicht mehr zahlreich genug. Man muß daher suchen, möglichst frühe Stadien der Miliartuberkulose zu gewinnen.

Nun ist uns ein Fall vorgekommen, der augenscheinlich gut geeignet ist, die Frage zu lösen. Es handelte sich um eine äußerst feinkörnige, sehr früh zum tödlichen Ausgange gelangte Miliartuberkulose von einem Manne, die wie gewöhnlich erkennen ließ, daß die Knötchen an der Lungenspitze größer sind, nach unten aber an Umfang abnehmen, bei der aber die Tuberkel des Unterlappens so außerordentlich fein waren, daß sie mit bloßem Auge nicht oder nur schwer wahrgenommen werden konnten, und daß man die mikroskopische Untersuchung zu ihrer sicheren Feststellung mit heranziehen mußte. In diesem Falle ließ sich erwarten, daß man die ersten Anfänge der miliaren Tuberkel finden würde. Die Untersuchung der Lunge, und zwar nur des Unterlappens, wurde an Seriensechnitten vorgenommen. Denn nur so läßt sich über die Größe der einzelnen Herdchen, über das Verhalten intravaskulärer Prozesse zu den angrenzenden alveolären, über das isolierte Vorkommen von Intimatuberkeln, über deren Sitz im Verlaufe der Gefäße usw. ein sicheres Urteil gewinnen.

Die Darstellung der einzelnen Befunde sei nun zunächst vorausgeschickt, daß die miliaren Knötchenbildungen, wie es Ribbert für die Miliartuberkulose beschrieben hatte, ein wechselndes Alter zeigen. Man findet Tuberkel, die schon mit bloßem Auge eben wahrgenommen werden können, und andererseits die ersten feinsten Veränderungen, deren Auffindung unter dem Mikro-

skop manchmal Mühe macht, und die deshalb makroskopisch völlig unsichtbar sind. Zwischen diesen Extremen sieht man alle Übergänge, und zwar nicht etwa so, daß oben in der Lunge nur die ältesten, im untersten Abschnitte des Unterlappens nur die jüngsten wären, sondern so, daß die verschiedenen Stadien nebeneinander in denselben Bezirken vorkommen. Dabei sind dann aber, entsprechend dem makroskopischen Bilde der Abnahme der Knötchen von oben nach unten, die älteren Knötchen des Oberlappens größer als die älteren des Unterlappens, während natürlich die eben erst beginnenden oben nicht größer sein können als unten.

Dieses verschiedene Alter ist von großem Interesse, weil auch in diesem Falle wieder bewiesen wird, daß die Miliartuberkulose durchaus kein Vorgang ist, der in kurzer Zeit etwa in wenigen Stunden, abläuft, entsprechend der Ansicht, daß sie durch einen einmaligen Einbruch massenhafter Bazillen in das Blut entstände. Ihre Entwicklung erstreckt sich vielmehr über die ganze Krankheitsdauer. Nachdem die ersten Bazillen in den Blutstrom gelangt sind und zu dem ersten miliaren Knötchen den Grund gelegt haben, werden dauernd immer neue Knötchen erzeugt, so daß, während die ersten schon Tage alt sind, die späteren eben erst angelegt werden. Es findet also beständig ein immer neuer Eintritt von Bazillen in den Kreislauf statt, teils aus der ursprünglichen Einbruchsstelle, teils und vor allem aus den immer neu entstehenden Intimaprozessen, in denen die Vermehrung der Bazillen stattfindet und aus denen sie immer aufs neue in das Blut übertreten.

Die Bildung der miliaren Knötchen, soweit sie außerhalb des Gefäßsystems erfolgt, ist fast immer ein exsudativer Prozeß. Das Knötchen ist aus einer Gruppe von Alveolen zusammengesetzt, die anfänglich mit an Zahl zunehmenden Zellen versehen, später mit Exsudat, und zwar vorwiegend mit Fibrin, gefüllt sind, und deren Wände sich erst allmählich verdicken. Es sind also zunächst niemals Granulationsknötchen mit Riesenzellen. Dazu werden sie erst im weiteren Verlauf, wenn das Exsudat nach und nach durch neugebildetes, die Alveolarlumina zuwachsendes Bindegewebe verdrängt wird.

Unser Interesse wendet sich nun der Frage zu, wie diese Exsudatknötchen entstehen. Setzen sich die Bazillen zunächst im eigentlichen respiratorischen Lungengewebe fest? Dabei wäre es dann

theoretisch zu unterscheiden, ob sie vom Lumen der Kapillaren aus wirken oder sofort in die Alveolen übertreten und hier Entzündung hervorrufen. Praktisch freilich würde das keinen Unterschied machen, da die Bazillen, auch wenn sie zunächst im Kapillarlumen wucherten, dort sehr bald auch in die Alveolen kommen würden.

Oder siedeln sich die Bazillen in den lymphatischen Herdchen an? Ich bemerke schon hier, daß ich Anhaltspunkte für diese Lokalisation nicht gefunden habe, und daß ich sie deshalb im folgenden außer acht lasse.

Oder lokalisieren sie sich zunächst auf der Innenwand der Arterien, wie es das reichliche Vorkommen von Intimatuberkeln nahelegt, und geben sie dann erst sekundär zu den alveolären Prozessen Veranlassung, etwa durch Übergreifen durch die Arterienwand auf die Umgebung?

Oder endlich sind beide Wege möglich? Kann die Bildung der Knötchen sowohl im eigentlichen Lungengewebe erfolgen, so daß dann die arteriellen Veränderungen sekundär sich anschließen können, wie auch in den Arterien beginnen? Und wie ist eventuell das quantitative Verhältnis dieser beiden Entstehungsmöglichkeiten?

Für diese Untersuchung ist nun der vorliegende Fall vortrefflich geeignet, weil er außerordentlich zahlreiche frühere Stadien der Intimaknötchen aufweist.

In den basalen Lungenabschnitten fanden sich überwiegend die ersten Anfangsstadien neben weniger zahlreichen weiter vorgeschrittenen, mit bloßem Auge erkennbaren Knötchen von dem oben erwähnten Bau. Ihre Anfangsstadien stellten sich fast ausnahmslos dar als primäre Veränderungen an der Innenfläche kleinster Arterien. Die ersten Veränderungen bestehen in einer kleinen zelligen Verdickung, die sich aus kubischen Zellen, die man als vermehrte Endothelien aufzufassen hat und aus Leukocyten zusammensetzt. Diese Gruppe von Zellen ist locker gebaut; zwischen den einzelnen Bestandteilen sieht man auch rote Blutkörperchen. Die weitere Entwicklung geht nun so vor sich, daß sich zunehmend thrombotisches Material, Fibrin und Leukocyten, auf der primär veränderten Stelle niederschlägt, und daß so ein prominierender Thrombus erzeugt wird.

Diese Stadien trifft man am häufigsten an. Der Thrombus springt als flacher Hügel, meist aber als kolbiges rundliches Gebilde nach innen vor; verengt das Lumen mehr oder weniger und kann es weiterhin verschließen. Später ist das immer der Fall. In den älteren Knötchen ist das Lumen ganz verschlossen, doch nicht durch den Thrombus allein, sondern auch durch das ihn ersetzende organisierende Gewebe.

Von Intimatuberkeln kann man also im ersten Anfange nicht eigentlich reden. Es handelt sich in der Hauptsache um Thromben, die erst später durch Organisation zu Tuberkeln werden.

Derartige Gebilde kann man leicht zu mehreren in einer Arterie antreffen, und zwar teils an beliebigen Stellen, teils an Teilungsstellen und hier sowohl an den Seitenflächen, wie auf dem vorspringenden Teilungswinkel. Hat das Messer die Arterie samt einigen Verzweigungen günstig getroffen, so kann man in demselben Schnitte mehrere Thromben, bzw. auch schon in Organisation begriffene Gebilde antreffen. Es kann sich dann unter Umständen der Gedanke aufdrängen, daß der im Stamm gelegene Thrombus die Quelle für die Bazillen sei, die etwas später die Thromben in den Ästen erzeugten. Das mag auch wohl manchmal der Fall sein. Aber notwendig ist es nicht. Denn es ist ja selbstverständlich, daß sich die im Blute kreisenden Bazillen nicht alle an der ersten Stelle festsetzten, sondern daß andere erst später zur Ansiedelung gelangten.

Die ersten sekundären Veränderungen in diesen Thromben bestehen in einer meist mehr in der Nähe der Arterienwand beginnenden Nekrose, die sich durch Zerbröckelung, Abblassung und Untergang der Kerne bemerklich macht. Später wird der Thrombus allmählich organisiert; es treten Riesenzellen in ihm auf. Aber diese späteren Stadien interessieren uns hier nicht mehr.

Betrachten wir nun die Wände der Arterien, so sieht man in ihnen in den frühesten Stadien nur die ersten Veränderungen in Gestalt einer leichten zelligen Infiltration und leichten Verdickung. Die Umgebung der Gefäße ist zunächst völlig intakt. Während dann weiterhin diese Veränderungen der Arterienwand an Intensität zunehmen, zeigen sich nun auch die ersten Veränderungen in dem umgebenden Bindegewebe.

Es wird zellreicher, zellig infiltriert und dadurch verbreitert. Allerdings sind diese Veränderungen nur wenig ausgesprochen. Denn da es sich meist um die kleinsten Arterienäste handelt, so ist die bindegewebige Hülle nur schmal, und der entzündliche Prozeß schreitet durch sie hindurch schnell auf die angrenzenden Alveolen über. In ihnen sieht man in den frühesten Stadien eine allmählich zunehmende Ansammlung von Zellen. Die Epithelien, die zunächst auf der Wand als kubische Zellen hervortreten, liegen später im Lumen, und zu ihnen gesellen sich emigrierte Leukocyten. Bald kommt auch Fibrin hinzu, das in steigender Menge die Alveolarlumina mit jenen Zellen untermischt ausfüllt. Indem dann mehrere angrenzende bzw. die Arterien umgebende Alveolen in dieser Weise mit Exsudat angefüllt werden, entsteht das makroskopisch sichtbare Knötchen, dessen weitere Schicksale uns hier nicht interessieren.

Man kann also in der vorliegenden Lunge leicht alle Stadien von der ersten Ansiedlung der Bazillen auf der Innenfläche der kleinsten Arterienäste bis zur Bildung eines mit bloßem Auge sichtbaren Knötchens verfolgen.

Von besonderer Wichtigkeit ist nun die Beantwortung folgender Frage. Entstehen alle Knötchen in der eben besprochenen Weise in Abhängigkeit von einer Festsetzung der Bazillen in der Arterienintima, oder entstehen andere auch in dem eigentlichen alveolaren Lungengewebe, dort also, wo die Arterien sich bereits in das Kapillarsystem aufgelöst haben? Da ist nun zu sagen, daß ganz überwiegend, mit wenigen Ausnahmen, die Knötchen um die kleinen Arterien gebildet werden. Es macht Mühe, einzelne Knötchen aufzufinden, in denen man eine Beziehung zu einer Arterie nicht oder doch nicht mit Sicherheit nachweisen kann. Dabei sehe ich ab von den älteren Knötchen, in denen die Veränderungen zu weit vorgeschritten sind, in denen durch Nekrose die Verhältnisse so undeutlich geworden sind, daß über das Verhalten der Gefäße nichts mehr ausgesagt werden kann.

Weitaus die meisten Knötchen sind demnach arteriell und periarteriell entstanden. Die Bazillen haften mit besonderer Vorliebe in der Intima der kleinsten Arterien. Da man nun nicht annehmen kann, daß sie alle von diesen Gefäßen festgehalten, gleichsam aus dem Blut abfiltriert werden, da vielmehr sicherlich die

größere Menge über diese Gefäße hinausgetrieben wird, da aber ferner im Kapillarsystem Knötchen nur in geringer Zahl, ja geradezu selten gebildet werden, so ergibt sich, daß die Bazillen durch die Kapillaren größtenteils hindurchfließen und so wieder in den großen Kreislauf gelangen. Das ist wegen eines Einwandes, den Orth gegen Ribbert erhoben hat, von Wichtigkeit. Orth meinte, die Intimatuberkel könnten nicht in dem Umfange, wie es Ribbert angenommen hatte, eine Quelle für eine immer neue Überschwemmung des Blutes mit Bazillen sein. Denn sie müßten sonst, aus den Arterien kommend, im eigentlichen Lungengewebe ausgedehnt zur Wirksamkeit gelangen. Diesem Einwand läßt sich entgegenhalten, daß, wie die eben angestellten Überlegungen ergeben, die Bazillen offenbar im alveolären Gebiete, in den Kapillaren keine besonders günstige Entwicklungsstätte finden.

Aber auf die Genese der allgemeinen Miliartuberkulose genauer einzugehen, war nicht meine Absicht. Mir kam es nur darauf an, die Lokalisation und Entstehung der in der Lunge sich bildenden Knötchen festzustellen. In dem vorliegenden Falle, der sich wegen der außerordentlichen Zahl eben erst in Bildung begriffener Knötchen dazu besonders eignete, ist mir das mit aller Sicherheit gelungen. Die Knötchen beginnen in ihrer weitaus überwiegenden Menge mit Intimaprozessen und Thrombosen in den kleinsten Arterienverzweigungen und entwickeln sich dadurch weiter, daß der Entwicklungsprozeß durch die Gefäßwand auf die Umgebung übergreift und in einer Gruppe angrenzender Alveolen exsudative Prozesse hervorruft.
