

CHRONISCHE KRANKHEITEN DES BINDEGEWEBES

VON PROF. DR. ROLF EMMRICH



VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

CHRONISCHE KRANKHEITEN DES BINDEGEWEBES

*Beiträge zur Pathologie und Klinik
der Organ- und Systemsklerosen*

VON PROF. DR. ROLF EMMRICH

Direktor der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

unter Mitarbeit von

Doz. DR. H. PETZOLD, Oberarzt, und DR. J. ROTT, Assistenzarzt



1959

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

Alle Rechte vorbehalten. Copyright 1958 by VEB Georg Thieme, Leipzig

Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 211

Gen.-Nr. 490/64/58 des Ministeriums für Kultur der Deutschen Demokratischen Republik

HV Verlagswesen

Printed in Germany

In den Text wurden 51 Abbildungen, 24 Tabellen und 3 farbige Tafeln aufgenommen

Auftragsnummer des Verlages 64

Satz und Druck: Buchdruckerei Richard Hahn (H. Otto), Leipzig (III/18/12)

VORWORT

Nach den Worten des Schweizer Pathologen UEHLINGER brachte die Konzeption des retikuloendothelialen Systems einen ersten Einbruch in die *organgebundene* pathogenetische Deutung komplexer Krankheitsbilder. Die zweite revolutionäre Umgestaltung der analytischen pathologischen Anatomie erfolgte durch die Einführung des Begriffes der Kollagenkrankheit. Die Bedeutung dieses Begriffes liegt darin, daß der Versuch unternommen wurde, ein *nicht organgebundenes Reaktionssystem*, das *Bindegewebe*, als *Reaktionseinheit* zusammenzufassen. Es konnte nicht ausbleiben, daß sich auch die Klinik, insbesondere die innere Medizin mit dieser Reaktionseinheit des Bindegewebes befaßt.

Die Aufgabe, die ich mir in diesem Buche stelle, besteht im wesentlichen darin, pathologisch-anatomische Befunde, chemische Analysenergebnisse, klinische Beobachtungen und therapeutische Prinzipien miteinander zu verknüpfen, um darzutun, welche große Bedeutung dem Bindegewebe im Verlaufe chronischer Krankheiten zukommt. Bei der Fülle der vorliegenden Ergebnisse und dem Umfang des bearbeiteten Gebietes mußte eine gewisse Auswahl getroffen und manche Beschränkung in Kauf genommen werden. Das gilt auch für die Literatur. Auf eine ausführliche Beschreibung der Klinik des Rheumatismus wird verzichtet, dagegen wird auf die Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingegangen. Einen größeren Raum nehmen die Kapitel über die Arteriosklerose und über die Kollagenkrankheiten ein. Wie schon der Untertitel: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Organ- und Systemsklerosen besagt, wird eine erschöpfende Darstellung aller Bindegewebskrankheiten nicht angestrebt, sie würde ein mehrbändiges Werk füllen. Dennoch hoffe ich, dem Leser zeigen zu können, daß sich auf dem Boden der Pathologie des Bindegewebes eine Klinik der Bindegewebskrankheiten entwickelt, die außer dem Rheumatismus auch Organ- und Systemsklerosen verschiedener Ätiologie und Pathogenese umfaßt.

Magdeburg, im Februar 1958

ROLF EMMRICH

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorwort	V
Einführung	1
I. Morphologie, Chemie und Pathologie des chronisch veränderten Bindegewebes . . .	4
A. Morphologie der Sklerose, Fibrose und Zirrhose (J. ROTT)	4
1. Die Bausteine des Bindegewebes	4
2. Kollagen, Hyalin, Amyloid	9
3. Steuerungen des Bindegewebes	14
4. Besonders charakterisierte Bindegewebsleistungen	16
5. Die enzymatische Histochemie des Bindegewebes (H. PETZOLD)	21
Schrifttum	23
B. Chemie des Bindegewebes und der Sklerose	24
1. Physiologische Strukturproteine	26
a) Fibrinogen und Fibrin	26
b) Kollagen	27
c) Retikulin und Elastin	32
2. Die Chemie der Grundsubstanzen	33
3. Pathologische Skleroproteine	36
4. Chemische Bestimmungsmethoden	41
5. Enzyme	45
Schrifttum	47
C. Zur Physiologie des Bindegewebes	50
1. Die Morphogenese des Bindegewebes	50
2. Der Stoffwechsel der Grundsubstanz	51
3. Das Altern des Bindegewebes	53
4. Wachstum, Wundheilung und Narbe	56
Schrifttum	58
D. Zur Pathologie des Bindegewebes	59
1. Kapillaren und Interstitium	61
2. Die fibrinoide Degeneration	66
3. Die Entstehung von Hyalin und Amyloid	69
4. Die chronische proliferierend-sklerosierende Entzündung	73
5. Fibrinbildung und Fibrinolyse im Bindegewebe	78
Schrifttum	82
E. Bindegewebskrankheiten als Systemerkrankungen	84
1. Physiosklerose und Pathosklerose	85
2. Kollagenkrankheiten	90
3. Die Skleropathie	92
a) Pathologisch-anatomische Befunde	94
b) Pathogenetische Faktoren	95
Schrifttum	101

	Seite
II. Die Klinik der chronischen Bindegewebskrankheiten	104
A. Die Diagnose chronischer Bindegewebskrankheiten	107
1. Die Anamnese	108
2. Die einfache klinische Untersuchung	108
3. Spezielle Untersuchungsverfahren	109
a) Die Röntgenuntersuchung	109
b) Die Elektrokardiographie	112
c) Ophthalmologische Untersuchungen	116
d) Blutzellbild und Bluteiweißbild	118
Die Hyper- γ -Globulinämie	122
Die Hyper- β -Globulinämie	126
Die Hyper- α -Globulinämie	127
Das C-reaktive Protein (= akute Phase-Protein)	127
e) Die Harnuntersuchung	128
Schrifttum	128
B. Die chronische sklerosierende Entzündung der Organe, Organsklerosen	129
1. Die Lebersklerose (zirrhose)	130
a) Thesaurismosen	132
b) Chronische Hepatitis	133
2. Milzsklerose (Fibroadenie der Milz)	134
3. Sklerosen des Herzens	135
a) Endokardsklerose	136
b) Myokardsklerose (-fibrose)	137
4. Sklerosen der Nieren	141
a) Die chronische interstitielle Nephritis	142
b) Nephrosklerosen	143
5. Knochenmarkfibrose und Osteomyelosklerose	144
6. Sklerosen der Lungen	147
a) Beruflich erworbene Lungenfibrosen	151
b) Das Emphysem	153
Schrifttum	154
C. Systemisklerosen	157
1. Die Arteriosklerose	157
a) Zur pathologischen Anatomie der Arteriosklerose	159
b) Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose	160
c) Diagnose und Symptomatologie der Arteriosklerose	164
d) Primäre Arteriosklerose	165
e) Die sekundäre Arteriosklerose	167
f) Koronarsklerose	169
g) Pulmonalsklerose	172
h) Zerebralsklerose	174
i) Mesenterialsklerose	177

	Seite
2. Diabetische Angiopathie	177
a) Diabetische Retinopathie	181
b) Diabetische Nephropathie (Glomerulosklerose KIMMELSTIEL-WILSON)	182
c) Weitere Gefäßveränderungen bei diabetischer Angiopathie	186
3. Diffuse vaskuläre Kollagenkrankheiten	187
a) Thromboangiitis obliterans	187
b) Periarteriitis nodosa (Panarteriitis oder Polyarteriitis nodosa)	192
c) Lupus erythematodes disseminatus	195
d) Die thrombotische thrombozytopenische Purpura	201
4. Die progressive diffuse Sklerodermie	202
5. Dermatomyositis	209
6. Calcinosis interstitialis	211
Schrifttum	212
D. Rheumatismus und Sklerose	218
1. Der Rheumatismus als Systemsklerose	221
Schrifttum	225
E. Die Skleropathie als klinischer Begriff	226
1. Symptomatologie der Skleropathie	233
2. Dermale Symptome der Skleropathie	235
3. Klinische Fälle von Skleropathie	239
a) Fälle mit DUPUYTRENScher Kontraktur	239
b) Weitere Beispiele der Skleropathie	240
Schrifttum	240
F. Die Behandlung der chronischen Krankheiten des Bindegewebes	241
1. Prinzipien der Behandlung	242
2. Praktische Möglichkeiten der Sklerosebehandlung	243
a) Kortikosteroide und ACTH, Thyreotropin	246
3. Spezielle Therapie	250
a) Tierexperimentelle Untersuchungen	253
b) Die diätetische Behandlung der Arteriosklerose	255
c) Heparin und Arteriosklerose	256
d) Diffuse vaskuläre Kollagenkrankheiten	258
e) Die diffuse progressive Sklerodermie	260
f) Rheumatismus	262
g) ACTH und Kortikosteroide zur Behandlung des akuten Rheumatismus	263
h) ACTH und Kortikosteroide zur Behandlung des primär chronischen Gelenk- rheumatismus	264
i) Sekundäre Amyloidose	266
j) Weitere Bindegewebskrankheiten	266
Schrifttum	267
Sachverzeichnis	271

EINFÜHRUNG

Auf dem theoretischen Hintergrund der inneren Medizin zeichnen sich zwei pathophysiologische Probleme von grundlegender Bedeutung ab: 1. das Permeabilitätsproblem und 2. das Problem der Proliferation und Sklerose.

EPPINGER (1) stellte mit seiner Permeabilitätspathologie als der Lehre vom Krankheitsbeginn die Betriebsgemeinschaft „Blut — Kapillarwand — Interstitium — Gewebszelle — Lymphbahn“ in den Mittelpunkt klinisch-pathologischer Betrachtungen. Die Störung der Kapillarpermeabilität entspricht vielfach der ersten Szene im ersten Akte des Dramas „Krankheit“. EPPINGER ließ sich dabei von einer untrennbaren Einheit des Organismus leiten und war bemüht, zwischen einer allzu spezialistisch gewordenen Solidar-, Organ- und Zellularpathologie und der Humoralpathologie und ihrer Lehre von den Allgemeinkrankheiten tunlichst eine Verbindung herzustellen. Seine Konzeption, die er experimentell unterbaute und klinisch auswertete, erwies sich als fruchtbar. Eine Zeitlang rückte jedoch dann als Grundlage einer einheitlichen Theorie der Medizin das allgemeine Adaptationssyndrom [SELYE (2)] in den Blickpunkt des Interesses, und die Lehre EPPINGERS trat zurück. Erst in den letzten Jahren wandte die medizinische Forschung ihre Aufmerksamkeit wieder mehr dem Permeabilitätsproblem zu, wie das Hamburger Symposion (1954) über „Kapillaren und Interstitium“ zeigte.

Wenn EPPINGER die Störung der Kapillar- bzw. Membranpermeabilität bewußt hervorhob, so war er sich im klaren, daß Kapillaren und Bindegewebe einheitlich zu betrachten seien, nicht zuletzt auch deswegen, weil Kapillaren und Bindegewebe entwicklungsgeschichtlich zusammengehören. VIRCHOW (3) beschrieb vor über 100 Jahren die „*parenchymatöse Entzündung*“ und stellte sich vor, daß jeder Vorgang, der zur Beseitigung eines angerichteten Schadens dient, als *entzündlich* aufzufassen sei. ASCHOFF (4) wandte diese Bezeichnung nicht an, er sprach statt dessen von einer *defensiven Reaktion*. Entzündliche Vorgänge erklärte GRAWITZ (5) als *Störungen im immanenten Ergänzungstrieb* des Organismus, deren anatomisches Substrat sich aus Immigration und Proliferation ergibt — Immigration im Sinne von COHNHEIM, Proliferation als *Proliferatio e cellula* (VIRCHOW) und *Proliferatio e fibra elastica* (GRAWITZ). Wenn eine autochthone Zellneubildung aus der Grundsubstanz des Bindegewebes zweifelhaft ist und heute im allgemeinen auch abgelehnt wird, so kommt GRAWITZ das Verdienst zu, den Synergismus von Zelle und Interzellularsubstanz schon vor mehr als 60 Jahren in weitem Umfange erkannt und beschrieben zu haben.

Das Bindegewebe mit seinen Zellbestandteilen und seinen zwischenzelligen Substanzen stellt weder ein „Füllmaterial“ noch eine tote Hilfskonstruktion des Organismus dar, es ist der *aktivste Anteil* jedweder Abwehrreaktion des Organismus und ist in seiner Strukturierung wie in seinen Funktionen so vielgestaltig, daß ihm der Begriff eines Organs zukommt. Die zunächst morphologische Beschreibung der Strukturelemente wurde ergänzt durch spezielle physikalische, physikalisch-chemische (kolloid-chemische) und chemische Untersuchungen, die mit neueren Methoden durchgeführt wurden.

Das wiedererwachte Interesse an den Problemen des Bindegewebes geht auf diese Untersuchungen zurück. Die Kristallographie und die Röntgenstrukturanalyse, das

Elektronenmikroskop mit der Möglichkeit, auch die submikroskopische Morphologie zu studieren, die moderne Histochemie, die Anwendung radioaktiver Isotope, die Gefrier-trocknung von Geweben, die Fermentchemie und auch die Papierchromatographie eröffneten neue Wege der Forschung, an der Morphologen, Physiker und Chemiker, aber auch Physiologen und Pathologen in gleicher Weise beteiligt sind.

Das Interesse, welches die Klinik an den Alterationen des Bindegewebes nimmt, geht nicht allein auf die Permeabilitätspathologie EPPINGERS zurück, sondern auch auf eine Reihe anderer Erkenntnisse. KLINGE (6) verglich die Bindegewebsveränderungen des *Rheumatismus* mit denen, die er bei Tieren nach wiederholten Eiweißinjektionen erzielte, und fand eine weitgehende Ähnlichkeit. Er zog daraus den Schluß, daß eine durch bakterielle Hyperergie zustande gekommene Alteration der mesenchymalen Grundsubstanz und der Kollagenfasern, eine mukoiden Quellung und eine fibrinoide Degeneration für die Pathogenese des menschlichen Rheumatismus von ausschlaggebender Bedeutung seien. Im Jahre 1942 stellten KLEMPERER, POLLACK und BAEHR (7) den Begriff der *diffusen Kollagenkrankheit* auf, ohne daß diese Konzeption zunächst viel Beachtung fand. Als Kollagenkrankheiten faßten sie solche Krankheiten zusammen, die morphologisch durch eine systemartige Alteration der intermediären Substanzen des Bindegewebes, besonders der Kollagenfasern charakterisiert sind. Eine Definition in pathogenetischer Hinsicht sollte damit nicht gegeben sein. Als kennzeichnend für die Gruppe der Kollagenkrankheiten wurde die „fibrinoide Degeneration“ angesehen. Zu den Kollagenkrankheiten zählen der Lupus erythematosus, die Sklerodermie, die Serumkrankheit, die Endoangiitis obliterans, aber auch der Rheumatismus und die Dermatomyositis. Im Jahre 1954 waren die Kollagenkrankheiten eines der Hauptthemen des III. Internationalen Kongresses für innere Medizin in Stockholm.

HENCH und seine Mitarbeiter (8) berichteten 1949 in einer aufsehenerregenden Mitteilung, daß das Nebennierenrindenhormon *Cortison* zu einer schlagartigen Besserung des akuten wie des chronischen Gelenkrheumatismus führt. Seitdem wurde der Einfluß von Cortison und auch von ACTH auf das Bindegewebe in einer kaum mehr überschaubaren Zahl von Arbeiten untersucht, und es konnte wiederholt bestätigt werden, daß das Cortison die Bildung von Bindegewebe hemmt. Schon 1928 hatte DURAN-REYNALS entdeckt, daß ein Extrakt aus Hodengewebe die Permeabilität des Bindegewebes steigert, indem er auf die Grundsubstanz einwirkt. Die Auffindung dieses „spreading-Effektes“ führte dann nicht nur zur Isolierung des Enzyms *Hyaluronidase*, sondern auch zu neuen Kenntnissen über die Zusammensetzung und die Funktion der mesenchymalen Grundsubstanz.

Das Permeabilitätsproblem ist in der Sprache der älteren Medizin das Problem der Exsudation, das Proliferations-Skleroseproblem das der chronisch-entzündlichen Prozesse, oft genug progredienter chronischer Entzündungen mit Ausgang in Sklerose und Zirrhose. Eine bereits indurative Tuberkulose der Lungen kann durch ein Sonnenerythem aktiviert werden, d. h., sie wird exsudativ, wie auch banale unspezifische Infekte oder etwa ein operativer Eingriff die Tuberkulose zu aktivieren vermögen. Andererseits beobachtet man aber auch das Fehlen oder ein Schwinden exsudativer Prozesse, wenn Proliferations- und Sklerosetendenz überwiegen.

Die proliferierend-sklerosierenden entzündlichen Prozesse schließen sich zumeist an ein vorausgegangenes Stadium mit Permeabilitätsstörungen (Exsudation) an, beginnen mitunter aber auch ohne ein solches Vorstadium. Ein Nebeneinander von Exsudation und

Proliferation — Sklerose ist durchaus möglich, wie die Beobachtung der Tuberkuloseverläufe lehrt. Wie die Permeabilitätsstörung bei vielen Krankheiten verbunden ist mit einer Allgemeinreaktion, welche mit nervalen und humoralen, in ihrer Intensität verschieden abgestimmten Faktoren überaus komplex abläuft, so liegt bei proliferierend-sklerosierenden Prozessen gleichfalls eine Allgemeinreaktion des Organismus vor. Sie ist ebenso komplexer Art, wird allerdings durch andere Faktoren determiniert.

Wir prägten den Begriff der Skleropathie (9), der weiter gefaßt ist als der Terminus der Kollagenkrankheiten und verstehen darunter den chronisch entzündlichen Prozeß schlechthin, der mit bindegewebiger Proliferation, Fibrose und Sklerose einhergeht und schließlich zur Zirrhose führen *kann*. Das Kollagen und die Matrix des Bindegewebes sind an den entzündlichen Veränderungen stets mitbeteiligt, deren strukturpathologische Charakterisierung, zum Teil auch chemische Analyse möglich ist, deren Eigengesetzlichkeit jedoch vorerst weder lokalisierbar noch genau definierbar ist. Konkret ausgedrückt: Ein Teil der akuten Nephritiden, die größte Anzahl akuter Hepatitiden gelangen zur Ausheilung — andere trotz Therapie und aller erdenklicher Vorkehrungen nicht, proliferierend-sklerosierende Prozesse werden autonom. Worin besteht diese Autonomie?

S C H R I F T T U M

1. EPPINGER, H., Die Permeabilitätspathologie. Springer-Verlag, Wien 1949
2. SELYE, H., Dtsch. med. Wschr. **1951**, 965
3. VIRCHOW, R., Virchows Arch. path. Anat, **6**, 260 (1852)
4. ASCHOFF, L., Zieglers Beiträge **68**, 1 (1920)
5. GRAWITZ, P., vgl. A. BIENENGRÄBER, Die Grawitzsche Konzeption einer Interzellulärpathologie. Wissenschaftl. Zschr. der Univ. Greifswald **2**, 37 (1952/53)
6. KLEMPERER, P., A. D. POLLACK und G. BAEHR, J. Amer. Med. Ass. **119**, 331 (1942)
7. HENCH, P. S., E. G. KENDALL, C. M. SLOCUMB und H. F. POLLEY, Ann. Rheumat. Dis. **8**, 97 (1949)
8. DURAN-REYNALS, F., Compt. rend. Soc. biol. **99**, 6 (1928)
9. EMMRICH, R., Zschr. ges. inn. Med. **1952**, 987.

I. Morphologie, Chemie und Pathologie des chronisch veränderten Bindegewebes

A. Morphologie der Sklerose, Fibrose und Zirrhose

Von Joseph ROTT

1. Die Bausteine des Bindegewebes

Das Bindegewebe ist das im Organismus am weitesten verbreitete Gewebe und der Gestalter und Träger wesentlicher Reaktionen. Als ein *diffuses Organ* besitzt es dazu vielfältige Verbindungen zu den epithelialen Geweben und Organen, wodurch es einerseits deren Einflüssen unterworfen wird, andererseits Gewebe und Systeme zu beeinflussen vermag. Seine vielfachen Aufgaben sind in seinen Funktionen als Stützgewebe, in seiner Fähigkeit zur Zellmobilisation, zu Zell- und Faserproliferation, Phagozytose, Verdauungsfunktion und Speicherung, Eiweißstoffwechselbeteiligung, immunologischen und antikörperbildenden Eigenschaften sowie Blutbildung zu umreißen.

Dieser *Fülle der Aufgaben* steht eine Vielgestaltigkeit des Bindegewebes gegenüber, die durch Verteilung innerhalb der Gewebe und Organe, zweckmäßige Verteilung seiner Bestandteile, vor allem aber in der geweblichen Zusammenstellung entsprechend einer differenzierten Arbeitsweise in verschiedenen Abschnitten zum Ausdruck kommt. Teleologische Betrachtung ordnet aus empirischer und experimenteller Erfahrung den Bauelementen des Bindegewebes bestimmte Aufgaben zu. Grundsätzlich sind die Bestandteile bei verschiedener numerischer Zusammensetzung in verschiedenen Körperregionen die gleichen. Die Reaktionen pflegen in den verschiedenen Provinzen nach bestimmten Gesetzmäßigkeiten in ähnlicher oder gleicher Weise abzulaufen. Zudem können aber sehr wohl bestimmte Reaktionszentren unterschieden werden, ausgezeichnet durch selektive Leistungen, während andere Funktionen weitgehend zurücktreten. Auch solche Leistungen fundieren sich in größtenteils histologisch gut faßbaren, charakteristischen Strukturen. So stehen einheitliche Reaktionsweisen in enger Koppelung mit speziellen.

Das Bindegewebe setzt sich überall aus drei in einem wechselnden Verhältnis beteiligten Bausteinen zusammen, nämlich *Zellen*, *Fasern* und *Grundsubstanz* [ROTTER und BÜNGELER (1), ASBOE-HANSEN (2), W. BARGMANN (3)]. Praktisch gibt es kein Bindegewebe, welches rein zellig oder rein faserig aufgebaut ist. Die fortgeschrittene Organisation der höheren Tiere und des Menschen zeigt so eine enge Verknüpfung von geformten und ungeformten Substanzen. Wie das gesamte Baumaterial des Organismus hat man sich auch dieses Gewebe mit seinen drei Bestandteilen in einem steten Flusse von Wachstums- und Umbauprozessen sowie Orts- und Formwechsel vorzustellen. Die Bestandteile erscheinen in bezug auf den Stoffwechsel anspruchslos. Ihre Wachstums-

fähigkeit behalten sie während des ganzen Lebens bei. So erscheint das Bindegewebe als im weitesten Sinne pluripotent, und grundsätzlich ist jede Wandlungsform des Bindegewebes fähig, die andere hervorzubringen. Im Laufe des Lebens pflegt der Gewichtsanteil der Zellen und seiner zwischenzellig-mechanischen Strukturen am Körpergesamtgewicht immer mehr zuzunehmen. Das Bindegewebe in seiner Gesamtheit gleicht durch ein stark positiv allometrisches Wachstum die negative Allometrie der Organe aus [LINZBACH (4)]. So erreicht das Bindegewebe im reifen Organismus einen Anteil von etwa 65%, welcher sich später erhöht.

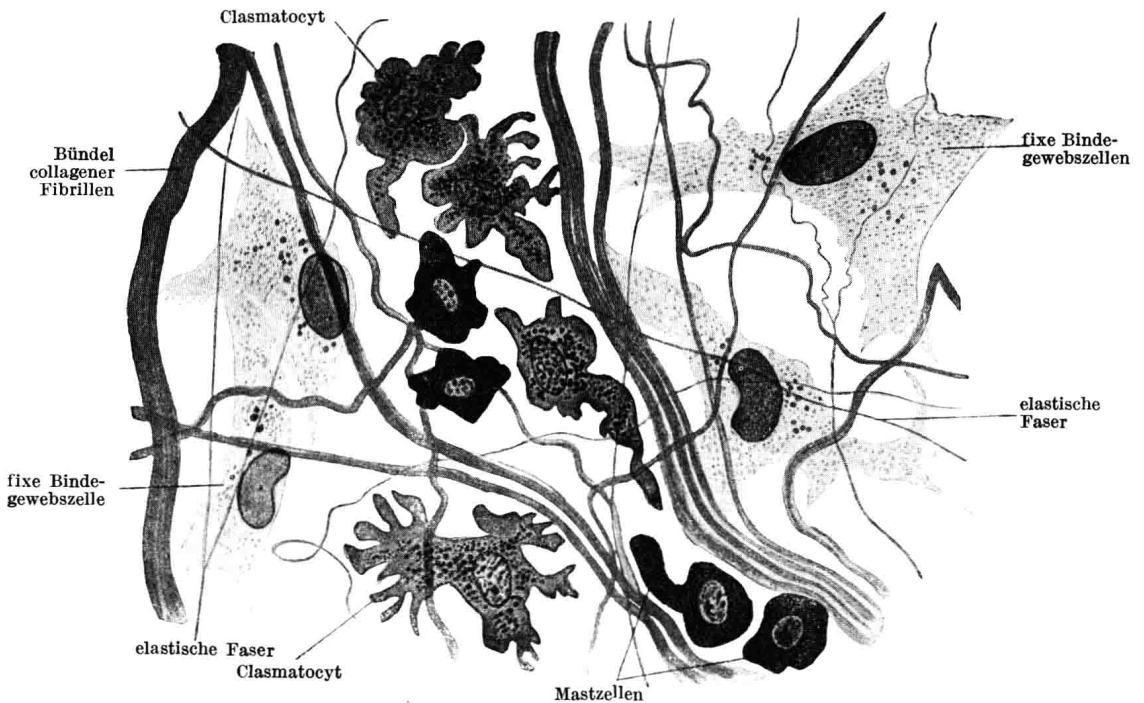


Abb. 1. Lockeres Bindegewebe von der Katze (MAXIMOW) (aus RAUBER-KOPSCH, Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen, Bd. 4)

Zu den *zelligen Bestandteilen* gehören die Fibrozyten, Fibroblasten, Histiocyten, Mesenchymzellen, Plasmazellen, Mastzellen, Lympho- und Leukozyten. Den am meisten imponierenden Vertreter, welcher nach unseren heutigen Anschauungen mit besonderen Eigenschaften begabt ist, stellt die *Retikulumzelle* dar, von welcher andere Zellformen reiferer Bildungsart ihren Ausgang nehmen. Sie wird als lymphoide und plasmazelluläre Retikulumzelle, als Gewebsmast- und als Fettzelle beobachtet. Alle Übergänge von der fettfreien Retikulumzelle bis zur fertigen Fettzelle sind nachgewiesen worden. Desgleichen konnte der *direkte Zusammenhang* mit der *Plasmazelle* dargestellt werden. Das embryonale Bindegewebe vermittelt anschaulich den Werdegang der Retikulumzelle.

In der *Architektur* des einfachen retikulären Bindegewebsaufbaues zeigt sich die Grundstruktur als eine netzförmige Anordnung der Stammzellen des Bindegewebes mit verschiedenem Einbau der übrigen Elemente. In dem Begriff des retikulären Gewebsaufbaues tritt die Grundeigenschaft aller Zwischengewebe hervor, welche aber nicht nur den Abkömmlingen des mittleren Keimblattes, sondern auch denen anderer eigen sein kann. Besondere Strukturen netzförmigen Aufbaues findet man im retikulo-endothelialen System (RES) als eines disseminierten Stoffwechselorgans, parenteraler Verdauung und örtlicher und allgemeiner Reaktionen fähig. Das RES ist eine funktionelle Einheit. Ein RES im erweiterten Sinne ist das retotheliale Gewebe, welches das retikuläre System der blutbildenden Gewebe und das Hüllgewebe exo- und endokriner Drüsen mit umfaßt. Bei Einbeziehung der Histiozyten verschiedenen Ursprungs sowie der Monozyten kommt man zu dem übergeordneten Begriff des *retikulo-histiozytären Systems* als einer weiter gefaßten *funktionellen Einheit*. Jenes kann aber keineswegs mehr scharf von dem übrigen Bindegewebe getrennt werden. Grundsätzlich üben überall im Körper adventitielle und fibrozytäre Elemente ähnliche Funktionen aus. So hat man als weiteste Fassung einer besonderen, aktiven und proliferativen Funktion den Begriff des *aktiven Mesenchyms* geprägt. Der netzförmige Zusammenhang des retikulären Gewebes kann nicht nur mit der Eigenart des Gewebes als solchem, sondern auch mit seinen Aufgaben erklärt werden. Daraus folgt die Erfahrung, daß mit Veränderung des Aufgabenbereiches andere Strukturen und andere Eigenschaften die Oberhand gewinnen. Bei der Aktivierung verlieren die beteiligten Zellen ihre morphologische Differenz und nähern sich in Aussehen und Eigenschaften wieder der Stammzelle, nicht zuletzt, indem sie aus dem Gewebsverband gelöst werden. Amöboide Beweglichkeit, Phagozytose und Speicherung sind dann besonders ausgeprägt. Alle Bindegewebszellen sind zu solchen Leistungen befähigt oder können dazu fähig werden. Die Zusammenhänge zwischen Aufbau und Leistung sind auch hier als fließende aufzufassen. Man kann also beim retikulär aufgebauten Bindegewebe vorwiegend zelliger Zusammensetzung von einer funktionellen, nicht immer aber von einer anatomischen Einheit sprechen. Das Vorkommen dieses Gewebes erstreckt sich vorwiegend auf das lymphatische System, die Strombahn, die Leber, das Knochenmark.

Die *zwischenzellige Substanz* kann in faserige und nichtfaserige Bestandteile gegliedert werden. Alle Zwischensubstanz ist zunächst flüssig, geformte Gebilde beginnen sich abzuscheiden. Die Ausgestaltung erfolgt durch das Auftreten halbfester und schließlich fester Phasen in dem ursprünglich einphasischen System. Im reifen Organismus kommt die zwischenzellige Substanz in einer festen Form als Faser und Membran und in einer zähflüssigen als Grundsubstanz, in einer dünnflüssigen als Gewebs- und Nährflüssigkeit vor. Der feste Teil ist ein länger bestehender. Die beiden flüssigen gehen ineinander über, so daß der Anteil des einen oder anderen Zustandes weitgehenden Schwankungen unterworfen erscheint. Die flüssige Phase erlaubt *schnellen Stoffaustausch*, die gallertige spezielle Oberflächengestaltung. Die zwischenzelligen Substanzen werden teils als Abkömmlinge, aber auch als Grundlage der lebendigen Masse angesehen.

Die *geformten Bestandteile* setzen sich vorwiegend aus *kollagenen Fasern* zusammen [Veith und Otto (5)], welche die Grundlage fast aller Stützgewebsarten darstellen. Die einzelne Faser besteht aus unverzweigten, in organischer Kittsubstanz eingeschlossenen Fibrillen. Das Baumaterial der Fibrillen ist Gerüsteiweiß mit Skleroproteinen und Wasser. Die kollagene Faser besteht wahrscheinlich aus eindimensionalen Struk-

turen, die mit eigener axialer Periode unter Hervorbringung einer Querstreifung phasisch angeordnet sind. Teilweise wird hinter den Phasen ein verschiedener chemischer Aufbau vermutet. Das Kollagen wird als ein vielphasisches System von Präkollagen und Kollastromin erklärt. Es konnte nachgewiesen werden, daß nach Entfernung des Präkollagens argyrophile Fibrillen die Grundlage der kollagenen Fasern bilden. Das argyrophile Eiweiß wird nur durch andere Substanzen maskiert. Es konnte aber bisher nicht der einwandfreie Nachweis erbracht werden, daß alle Kollagenfasern eine präkollagene Silberphase durchlaufen. Somit ist eine ganz scharfe Trennung gegenüber andersartigen Fasergebilden, nämlich den Retikulinfasern, nicht möglich. Zwischen beiden bestehen enge Beziehungen, wie der besonders im Alter zu beobachtende Übergang letzterer in einen kollagenen Zustand beweist. Unter krankhaften Bedingungen werden versilberbare Fasern in den kollagenen Gebilden durch schleimige Entartung der Kittsubstanz sichtbar. Allerdings kann die Silberimprägnation allein bislang noch keineswegs bestimmend für die Herleitung aus einem retikulumzelligen Gewebe, dessen Fasern eine plasmafibrilläre Differenzierung darstellen, sein (6, 7). Die reifen kollagenen Fasern werden durch ihre Eigenschaften der optischen Anisotropie, als positiv einachsig doppelbrechend und durch ihre färberischen Eigenschaften wohl charakterisiert.

Die *argyrophilen Fasern*, bezeichnet als *Gitter-* oder *Retikulinfasern*, findet man an den Oberflächen von Zellen des retikulären Gewebes, des Fettgewebes, an den Grundflächen der Epithelien und im allgemeinen im Bindegewebe und in der Muskulatur. In der Basalmembran sind die Silberfasern in einer homogenen Grundsubstanz eingeschlossen. Im wesentlichen unterscheiden sie sich durch physikalische Eigenschaften, so die Anisotropie, während die Argyrophilie keine spezifische Eigenschaft darstellt. Im allgemeinen werden sie als präkollagene Fasern bezeichnet.

Als dritte charakteristische Faser kennen wir die *elastische Faser*. Ihr obliegen besonders mechanische Eigenschaften. Diese Fasern sind teilweise in dreidimensionalen Netzen angeordnet, intra- und extrazellulär anzutreffen, teils bilden sie Bündel, Bänder und Membranen. Histochemische, physikalische und spezifische färberische Qualitäten heben sie hervor. Wie die kollagenen Fasern lassen sie sich zu Fibrillen aufspalten, erscheinen aber mikroskopisch homogen. Sie setzen sich zum Teil aus schwefelfreiem Gerüsteiweiß zusammen. Zudem sollen die Moleküle einer besonderen Anordnung unterworfen sein. Räumlich und funktionell stehen diese Fasern in engster Verbindung zu den bereits genannten. Das Bauprinzip des retikulären Synzytiums tritt immer wieder hervor. Alle diese zusammen bilden dreidimensionale Raumnetze und Maschenwerke, die sich gegenseitig durchsetzen und ineinander übergehen können. Verbunden sind sie teilweise durch Zellfortsätze. Das Netzwerk zeigt einen intra- und extrazellulären Verlauf.

Bei gewöhnlicher lichtmikroskopischer Untersuchung ist als weiterer Bestandteil der interzellulären Substanz eine *Grundsubstanz* ohne Strukturen zu erkennen. Auf Grund neuerer Untersuchungen gewinnt sie zunehmend an Interesse. Die sog. ungeformten Substanzen stellen flüssige Sole und Gele unterschiedlicher Konsistenz dar. Wenn nach neuerer Ansicht einerseits die Entstehung von Bindegewebsfasern auch ohne zelluläre Mitwirkung anerkannt wird oder gar zellige Formationen mit Kernbestandteilen daraus sublimieren sollen, so daß in der Grundsubstanz nicht nur plasmatische, sondern auch nukleäre, diffus verteilte Substanzen vermutet werden dürfen (8, 9), dann erledigt sich damit zumindest die alte Vorstellung, daß es sich bei der Grundsubstanz um eine nicht

lebende Masse handelt. Wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß die bereits beschriebenen Fasergebilde in der Grundsubstanz unter Mitwirkung der Zellen oder aber nur von den Zellen selber gebildet werden. Bei der *extrazellulären Faserbildung* soll es sich um einen physikalisch-chemischen Vorgang handeln, welcher der Umwandlung eines Sols in ein Gel vergleichbar erscheint. Es wird letzten Endes die Faserentstehung entweder als eine unmittelbare Umwandlung von Zytoplasma als intrazellulärer Vorgang gedeutet oder aber als eine Art Kristallisationsvorgang in der Grundsubstanz erklärt. Die Entstehung aus dem Exoplasma der Fibrozyten ist im Gegensatz zu der Faserentstehung zwischen den Mesenchymzellen nicht gesichert. Man hat auch Anhaltspunkte dafür gefunden, daß bei extrazellulärer Genese der Fibrillen im kolloidalen Medium die ungeformte Interzellulärschubstanz das Baumaterial der kollagenen Fibrillen in stark zerteilter Form enthält. Die Absonderung von Fermenten in die histologisch, aber keineswegs chemisch homogene Grundsubstanz hinein soll den Anstoß zur Entwicklung geformter Elemente abgeben. Dabei sollen die Bindegewebszellen eine Vorstufe der Faserstoffe, das Präkollagen sezernieren, aus welchem extrazellulär das Kollagen hervorgeht. Oder aber die Zellen produzieren selbst die eindimensionalen Einheiten. In das Interstitium abgegebene Elementarpartikelchen sollen sich zunächst zu Protofibrillen formieren, woraus die kollagenen Faserbündel hervorgehen. Durch fortschreitende Anlagerung von Substanzen sollen sie an Dicke gewinnen und wahrscheinlich später Längsspaltungen erleiden. Der Mechanismus des extrazellulären Fibrillenwachstums erinnert somit an anorganische Wachstumsprozesse. Die Kontrolle der lebenden Substanz ist übergeordnet. Zudem handelt es sich um einen diskontinuierlichen Wachstumsprozeß, indem ganzzahlige Vielfache kleinstmöglicher Einheiten an die wachsende Faser angelegt werden. Molekulare Kräfte sind für die periodische Anordnung der Elemente verantwortlich gemacht worden. Innerhalb der Grundsubstanz wurden durch elektronenmikroskopische Untersuchungen weitere geformte Strukturen nachgewiesen, die wieder unter eigentümlichen molekularen Aufbauweisen die Grundsubstanz in solche feinste fibrillenartige Elemente und in eine weitere „ungeformte“ Masse zerteilen.

Das interzelluläre Material wird also etwas willkürlich in geformtes und in scheinbar ungeformtes gegliedert. Es gibt Vorstellungen, die nahelegen, daß die gesamte Interzellulärschubstanz eine Erweiterung des zellulären Plasmas darstellt, diese also zu einem Symplasma mit besonderen Phasen erweitert ist. In einem erweiterten Sinne sind auch noch die Körperflüssigkeiten, so Lymph- und Blutplasma dazu zu rechnen. So wird das gesamte Bindegewebe mit seinem retikulo-histiozytären Apparat und seinem System der Makrophagen eng mit der Produktion der Körperflüssigkeiten gekoppelt. Es sei dabei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es nicht richtig ist, die mit Phagozytose und anderen Aufgaben betrauten Mitglieder dieses Gewebes als völlig wesensgleich mit den Elementen anzusehen, von denen faserige Neubildungen, eventuelle Produktion von Grundsubstanz usw. ausgehen. Die Funktionen der Bauelemente sind keineswegs überall die gleichen. Gleiche und ähnliche, z. B. krankhafte Veränderungen, lassen keineswegs auf gleiche Funktionen und Funktionsabläufe oder gar Ursache schließen. Analogieschlüsse müssen vorerst als abwegig bezeichnet werden. Es steht noch die Methode aus, zwischen den zur späteren Faserbildung, Grundsubstanzbildung und Speicherung fähigen und den z. B. allein zur Phagozytose geeigneten Zellen zu unterscheiden. Alle Bestandteile des Bindegewebes haben neben gewissen gemeinsamen Stoffwechseleigenschaften ihren eigenen spezifischen Stoffwechsel und ihre eigene Antwortfähigkeit

auf Reize. Die fibrillär-synzytiale Gesamtstruktur erscheint als der Hinweis auf morphologisch-entwicklungsgeschichtliche Einheitlichkeit mit allgemeinen funktionellen Potenzen, spricht aber nicht gegen die Spezialisierung des Ortes.

2. Kollagen, Hyalin, Amyloid

Unter dem Blickwinkel des zuletzt Gesagten ergibt sich das Verständnis für Fehlleistungen und Erkrankungen eines Systems mit allgemeinen und örtlichen Ausdrucksformen seiner Reaktionen [HUECK (10), BÜCHNER (11)]. Diese können lokal zu bestimmten Umgestaltungen des Gewebes ohne auffällige Rückwirkung auf den gesamten Organismus, bei allgemeiner Ausbreitung oder bei Befall wichtiger Organe zu einer verhängnisvollen Beeinträchtigung des Organismus führen. Allein schon die Altersveränderungen des Bindegewebes zeigen sich in der Zunahme desselben gegenüber Gewichtsabnahme der anderen Gewebsarten. Im Vordergrund steht die *Vermehrung des Kollagens*. Das Verhältnis der Fasersubstanzen zu der Menge der Grundsubstanz ändert sich zugunsten der Fasern (12). Eine Vermehrung des Kollagens soll zustande kommen, indem jenseits des 50. Lebensjahres durch die Kollagenase weniger Fibrillen mit elastinähnlicher Struktur abgespalten werden oder die Abspaltung vollständig aufhört und im Serum vom gleichen Zeitraum ab ein Elastika-Hemmstoff verschwindet (13). Man kann annehmen, daß die durch die Kollagenisierung veränderte Zusammensetzung des Bindegewebes zur Erschwerung des Stoffaustausches, vor allem zwischen Blut und Parenchym führt und einen wesentlichen Faktor der Alterungsprozesse darstellt. So macht es die vielfältige Betätigung des Bindegewebsapparates innerhalb der Reaktion des Organismus verständlich, daß unter den im Alter ablaufenden Prozessen nicht nur die augenfälligen, z. B. entzündliche Vorgänge, in Mitleidenschaft gezogen werden, sondern genau so alle jenen langsamen, aber stetigen Leistungen, die dem Bindegewebe obliegen. Da zudem das *Bindegewebe* ziemlich unabhängig von den organbestimmenden Zellen in *mehreren Bezirken gleichsinnig erkranken kann*, wird es häufig zur Ursache von Gewebs- und Organerkrankungen, z. B. in der Leber. Die Veränderungen, welche Erkrankungen am Bindegewebe hervorrufen, sind teilweise reversibel, zum Teil aber auch irreversibel und hinterlassen bestimmte bekannte morphologische Umgestaltungen. Die Umbauprozesse der bradytrophen Gewebe, welche keine eigenen Kapillaren besitzen, zeigen im Bereich des Normalen den Ablauf schicksalsmäßiger degenerativer und entzündlicher Veränderungen durch Wachstum und Diffusion. Veränderte Oberflächenverteilungen sind innerhalb des Bindegewebes und seiner Provinzen Ausdruck veränderter Funktion bei veränderter numerischer Anordnung seiner Bauelemente. So können alle Bestandteile des Bindegewebes, geformte und ungeformte, zellige und zwischenzellige, faserige und Grundsubstanzen, gemeinsam oder fast isoliert Sitz bestimmter Erkrankungen werden. Alle zur Anschauung gelangenden Umwandlungen des Bindegewebes unter krankhaften Bedingungen haben physiologische Vorbilder.

Die krankhafte Veränderung der faserigen Bestandteile bietet ein besonders charakteristisches morphologisches Substrat, wie es eindrucksvoll bei der *Kollagenisierung* hervortritt. Im Vordergrund steht hier die gewebliche Leistung des Bindegewebes mit der Produktion von Kollagen, wobei bereits im Bereich des Pathologischen das Auftreten und die Vermehrung dieser Substanzen in ortsfremder Lokalisation, also unter abnormen Bedingungen „am falschen Ort oder zur falschen Zeit oder in falscher Stärke“

liegt (10). Aber auch die Umwandlung von kollagenen Fasern in Gitterfasern unter krankhaften Umständen erscheint möglich und wurde beschrieben. Der Umwandlungsprozeß kann ein temporär begrenzter oder aber ein fortschreitender Vorgang mit kontinuierlichem oder schubweisem Verlauf sein. Die Vermehrung des Kollagens, welches etwa 30% des Gesamteiweißes des menschlichen Körpers ausmachen soll, bedeutet so einen wesentlichen Eingriff in die Gesamtsituation des Organismus. Im Kollagen des Bindegewebes, besonders älterer Menschen, kommt der Eiweißstoffwechsel praktisch allmählich zum Stillstand. Genau so aber erscheint der Abbau des Kollagens im Bindegewebe als ein nicht bedeutungsloser Vorgang, z. B. bei örtlicher Desmo- und Histio-lyse. Die Bedeutung jener und dieser Umbauprozesse richtet sich natürlich auch nach der Bedeutung der betroffenen Organe oder Organteile.

Während die Kollagenisierung vorwiegend eine besondere chemisch-physikalische Umwandlung von Fasersubstanzen beinhaltet, ist es demgegenüber die Reduzierung der anderen Faserbestandteile, welche sich durch Schwund, z. B. der elastischen Fasern und der Gitterfasern mit Veränderung von Konsistenz und Elastizität äußert. So können die krankhaften Prozesse am faserigen Bestandteil des Bindegewebes eingeteilt werden in solche, die eine Umwandlung der einen Faser in eine andere Form bewirken und in solche, welche eine neuerliche Maskierung durch Umwandlung oder durch Hinzutreten neuer Substanzen und in solche, welche eine Demaskierung bewerkstelligen.

Die *Grundsubstanz* befindet sich normalerweise in einem dynamischen Gleichgewicht bei einer bestimmten Mischung von sauren Mukoproteiden, sauren Mukopolysacchariden und gleichbedeutendem Anteil an Plasmaproteinen. Außerdem enthält sie lösliche Kollagene und neutrale Mukoproteide. Die Histochemie des Bindegewebes erscheint somit als die Histochemie der Körpereiwieße. Morphologische Änderungen derselben zeigen sich in einem Umbau, in verschiedener Zusammensetzung, in Schwund oder Ablagerung bestimmter Eiweißsubstanzen, teils intra-, teils extrazellulär, wobei allgemeine Stoffwechselstörungen des Eiweißes nur einen Ausschnitt der Gesamtsituation darstellen. Der rasche Auf- und Abbau des Eiweißes, welcher von Organ zu Organ erhebliche Differenzen aufweist, spielt dabei für die umschriebenen Umbauprozesse eine wichtige Rolle.

Einfache Äußerungen der Funktionsstörung in der Grundsubstanz, ganz gleich welcher Ätiologie, sind Ödembildung und Exsudation. Teilweise handelt es sich um wäßrigschleimige Verquellung und Verflüssigung. Wenn der feste faserige Anteil der Zwischensubstanz in Erweichungsprozesse einbezogen wird, kommt es zu einer echten Degeneration mit Faseruntergang und Desmolyse. Schon diese Verquellungen, noch mehr Abscheidungen und Ausfällungen in der Zwischensubstanz werden als Vorgänge der Antigen-Antikörperreaktion, als Ausdruck der parenteralen Verarbeitung eiweißartiger Stoffe verschiedener Herkunft, teils ortsfremden Ursprungs, teils bei lokaler Gewebsauflösung, angesehen. Der Austritt von Fibrinogen aus der Blutbahn hinein in das Bindegewebe im Rahmen einer Dysorie kann zu einer Ablagerung dieser Eiweißsubstanz führen, welche zumindest den „Nährboden“ für eine angeblich automatisch einsetzende Zellproliferation als „automatische Korrelation“ abgeben soll [W. W. MEYER (14)]. Es ist aber bisher, vor allem nicht in der Gefäßpathologie, zu entscheiden gewesen, ob durch Saftstauung, durch Eindringen von Eiweißsubstanzen, durch Speicherung, z. B. von Paraproteinen oder durch Verflechtung verschiedener solcher Vorgänge die Um-