

H. J. Klippe¹
D. Kirsten¹
C. Andrée²

Rudolf Virchow (1821 – 1902) und der Ursprung des Begriffes „Granulom“

Rudolf Virchow (1821 – 1902) and the Origin of the Term “Granuloma”

Rudolf Virchow gilt als der bedeutendste Pathologe des 19. Jahrhunderts. Er hat die gesamte medizinische Wissenschaft in Deutschland für Jahrzehnte geprägt. Virchow war aber darüber hinaus auch ein sehr streitbarer republikanischer Politiker.

Wie die gesamte Medizin verdankt ihm auch die Pneumologie Grundlegendes zur Lehre von den Geschwülsten, zur Entzündung und zur Granulationsforschung. Er prägte als Erster den Begriff des Granuloms. Wir sind auch heute noch weit entfernt von einer definitiven Antwort wann, warum und bei wem der Organismus mit der Bildung derartiger Zellverbände reagiert. Ein Grund mehr, sich den Anfängen der Granulomforschung erneut zuzuwenden.

Erstes Organkonzept und Gewebe als Sitz von Krankheiten

1761 veröffentlichte der 80-jährige G. B. Morgagni (1682 – 1771), Anatom in Padua/Italien, sein epochales Werk „De sedibus et causis morborum ... libri quinque“ („Über Sitz und Ursache der Krankheiten ...“) [9,15]. Fußend auf mehr als 700 Fallberichten etablierte er die erste sorgfältige Synopse von klinischen Zeichen und pathologisch-anatomischen post-mortem-Befunden. Indem er das Konzept eines „Sitzes“ von Krankheiten in der Medizin etablierte, wurde er zum Protagonisten einer pathologischen Anatomie als unabhängiger Disziplin, in welcher die *Organe* als Sitz von Krankheiten erkannt wurden.

Xavier Bichat (1771 – 1802), Anatom in Paris, führte diesen Leitgedanken fort mit dem Argument, dass alle diese Organe aus charakteristischen Geweben aufgebaut seien und er wies den *Geweben* die zentrale Rolle als Sitz krankhafter Veränderungen zu [5]. Neben anderen bedeutenden Forschern wurde aber Rudolf Virchow mit seiner 1858 in Buchform veröffentlichten „Cellulopathologie“ [21] zu dem Protagonisten schlechthin für einen zellen- und organassoziierten Sitz von Krankheiten, pointiert in seiner Frage „Ubi est morbus?“ [2] (Abb. 1).

Frühe Vorstellungen zu „Granulation“ und „Granulom“

Spätestens zu Beginn des 19. Jahrhundert begann man in der Medizin den gekörnten Grund von abheilenden Wunden „Granulationsgewebe“ zu nennen, hierbei allein dem visuellen Aspekt folgend. Bereits frühe histologische Befunde enthüllten in diesem Granulationsgewebe einen charakteristischen Aufbau. Heute wissen wir, dass jede dieser granulomatösen Prominenzten einem Konvolut von Kapillarschlingen entspricht [26].

Darüber hinaus war bekannt, dass etliche Krankheiten mit der Präsenz von Knoten verschiedener Größe einhergingen, deren Kleinere später „Granulome“ genannt wurden [11].

Die Phthise/Tuberkulose, speziell in deren pulmonalen Formen, schien die Granulomkrankheit schlechthin zu sein. Häufig genug

Rubrikherausgeber: R. Kropp (federführend), U. Costabel, H. S. Fuchs, Ch. Habrich H. Jungbluth, H. J. Klippe, N. Konietzko, R. Loddenkemper, G. Neumann, S. Schulz, M. Teschner

Institutsangaben

¹Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Großhansdorf

²Institut für Geschichte der Medizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Widmung

Herrn Prof. Dr. Helgo Magnussen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Korrespondenzadresse

Dr. med. H. J. Klippe · Krankenhaus Großhansdorf · Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie · Wöhrendamm 80 · 22927 Großhansdorf

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 449–454 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-818459
ISSN 0934-8387

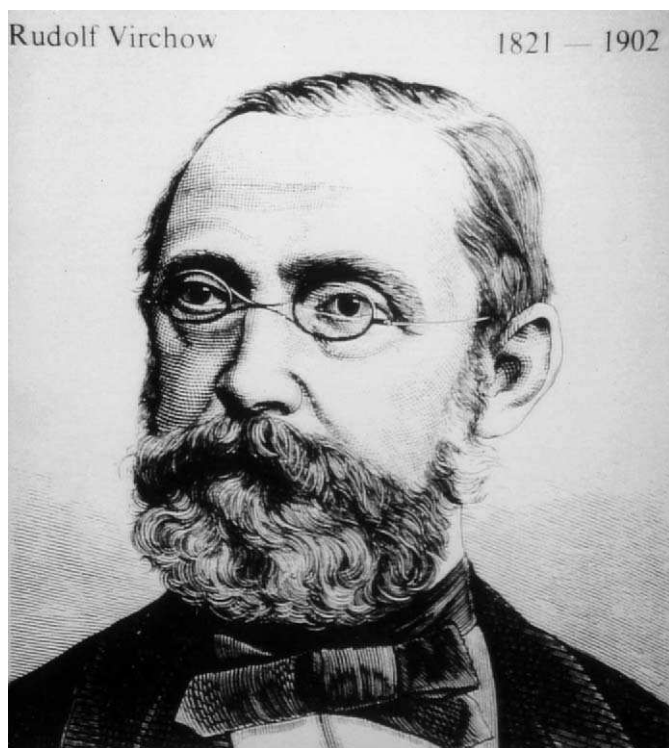


Abb. 1 R. Virchow, Portrait um 1860. Archiv des Verfassers.

offenbarte der Anschnitt einer tuberkulösen Lunge, mitunter über das gesamte Organ verteilt, eine Vielzahl kleinster Knötchen weißlicher Farbe. Wiederum dem visuellen Aspekt folgend, wurde diese Form Miliartuberkulose genannt (lat.: milium = Hirsekorn) (Abb. 2).

Es war M. Baillie (1761 – 1823), der 1793 als Erster eine miliare Form der Lungentuberkulose erwähnte [3] und G. A. Bayle (1774 – 1816), französischer Phthisiologe, verwandte den Begriff „miliar“ ab 1810 [4]. Später erhielt in Frankreich die Miliartuberkulose bis in die ersten Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts den Namen „Granulie“. Mit der Weiterentwicklung der makro- und mikroskopischen Pathoanatomie ergaben sich immer mehr Belege dafür, dass auch andere Krankheiten granulomatöse Strukturen in den befallenen Organ aufwiesen. Johannes Müller (1801 – 1858), bedeutender Anatom und Physiologe, einer der akademischen Lehrer des jungen Rudolf Virchow, definierte 1834:

„Ein Tuberkel ist eine knotige Entartung von weißlicher oder gelblicher Farbe unbestimmter Größe und Gestalt, groß wie ein Punkt bis zur Größe eines Hühnereis. Diese Masse ist hart und fest oder weiß und bröckelig (Käse)“ [16] (Abb. 3).

Rudolf Virchow (1821 – 1902), Pathologe und pathologischer Anatom

Er wurde der führende Pathologe der Mitte und zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts in Deutschland, wenn nicht gar in Europa. Neben seiner zentralen Stellung als Pathologe war er ein Mann vieler Interessen und anerkannter Fähigkeiten: republikanischer

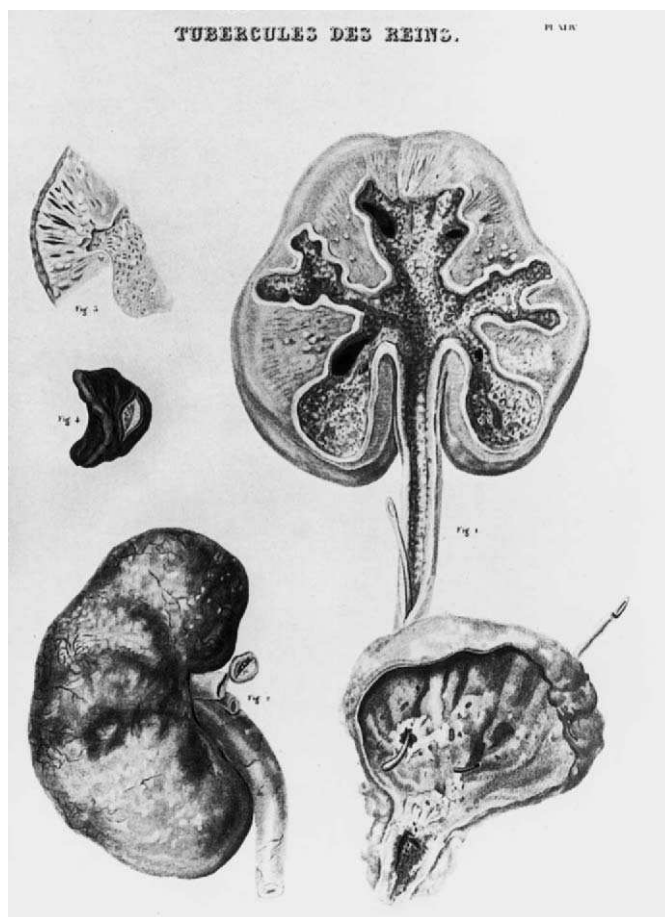


Abb. 2 Nieren-Blasentuberkulose mit miliaren Herden, Tubercules des reins, aus: Pierre Rayer, Folio Atlas mit 60 Tafeln, hier Tafel XLIV, 3 Bde. Paris 1837.

Politiker, Sozialhygieniker („Die Politik ist nichts weiter als Medizin im Großen“), Anthropologe, Ethnologe, Prähistoriker [1, 2, 18].

Nach W. Doerr lässt sich das geistige Leben von R. Virchow in 3 große Perioden gliedern, innerhalb derer er aber zu keinem Zeitpunkt einseitig festgelegt war [8]: Von 1844 bis in die sechziger Jahre war er pathologischer Anatom und Arzt; vom Jahre 1859 an Politiker und Sozialhygieniker und ab Ende der sechziger Jahre zunehmend Anthropologe, Paläontologe, Ethnologe und Archäologe.

Sein Wirken als Pathologe wies wiederum 2 Phasen auf: 1849 bis 1856 als Professor der Pathologie und pathologischen Anatomie in Würzburg (erster deutscher Lehrstuhl für Pathologie überhaupt). 1856 bis 1902 als Pathologe an der Charité/Berlin in einem neugebauten Institut für Pathologie mit enger Anbindung an die klinischen Fächer. Sein Institut wurde kraft seines Wirkens zu einem weltweiten wissenschaftlichen Brennpunkt [2, 8, 18].

Sein Konzept der „Cellularpathologie“ [21], zuerst umrissen 1855 in Würzburg und 1858 unter eben diesem Titel veröffentlicht, stellte die Pathologie wie auch die gesamte klinische Medizin auf eine morphologische Basis. Die Zelle war in diesem System die zentrale Struktur, sowohl im gesunden Zustand als auch mit ihren sich im Gewebsverband abspielenden krankhaften Reak-

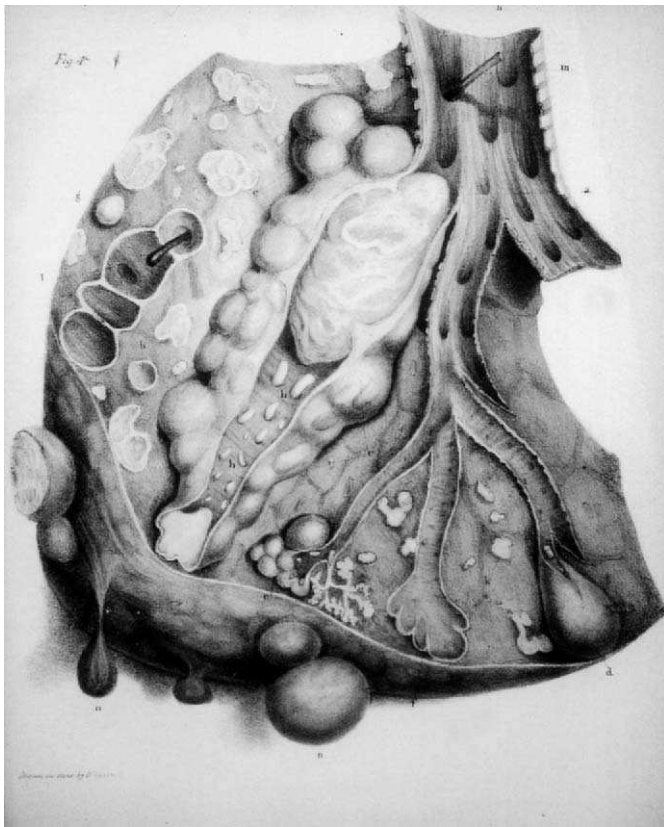


Abb. 3 Pulmonary Tubercles, in: Robert Carswell: Pathological Anatomy – Illustrations of the Elementary Forms of Disease. London, 1838, hier Plate I, fig. 4, koloriert.

tionen. Dabei war das Mikroskop fundamental wichtiges Instrument und Virchow forderte, es sei nötig, „dass die gesamte Medizin den natürlichen Vorgängen mindestens um 300-mal näher-treten“ müsse. Dies war die damals maximal mögliche Vergrößerung von Mikroskopen (Abb. 4).

Rudolf Virchow und die Phänomene von Entzündung und Geschwulstbildung

Nach eigener Aussage ließen ihn durch sein ganzes wissenschaftliches Leben hindurch zwei Phänomene niemals los: Form und Wesen der Entzündung sowie die Prozesse der Geschwulstbildung. Er „rang“ mit diesen Problemen sein ganzes Leben hindurch, so Otto Lubarsch [13], Virchows Nachfolger auf dem Berliner Lehrstuhl.

Zwischen 1863 bis 1865 brachte Virchow das dreibändige Werk „Die krankhaften Geschwülste“ heraus, fußend auf eingehender mikroskopischer Forschung als Niederschlag umfassender morphologischer Erfahrung [14,22]. Hier prägte er auch die Begriffe „Granulationsgeschwulst“ und „Granulom“. Nach W. Doerr [8] zeichnet sich dieses Werk durch 3 Besonderheiten aus:

- durch das Bekenntnis „wollte man auch jemand auf das Blut pressen, dass er sagen sollte, was Geschwülste eigentlich seien, so glaube ich nicht, dass man irgend einen lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, dies sagen zu können.“

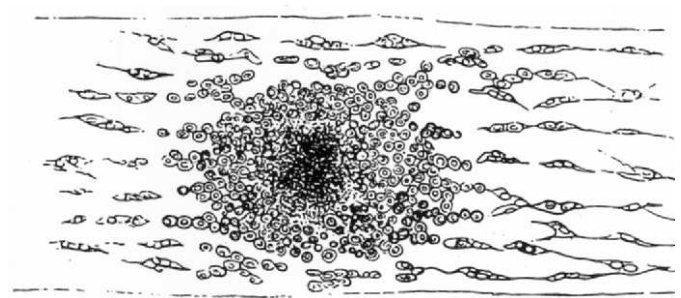


Abb. 4 Entwicklung von Tuberkel aus Bindegewebe in der Pleura, aus: R. Virchow, Cellularpathologie, 1858, hier Fig. 140, S. 422.

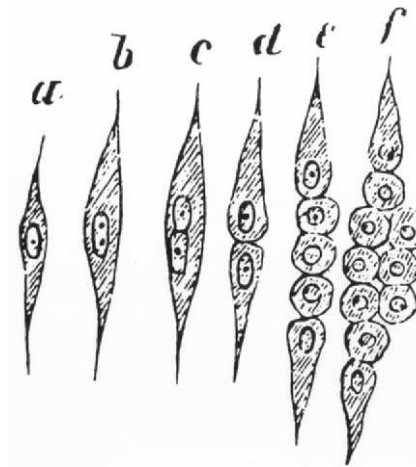


Abb. 5 Schema der Bindegewebswucherung, aus: R. Virchow, Die krankhaften Geschwülste, Band I, 1863, hier Fig. 7.

- durch den Umstand, dass die entzündlichen Granulationsgeschwülste zusammen mit den echten Geschwülsten abgehandelt werden.
- durch die Tatsache, dass der Band II inkomplett bleibt und dort endet, wo die epithelialen Geschwülste hätten abgehandelt werden müssen.

Auch in über 30 Jahren weiterer wissenschaftlicher Arbeit kehrte Virchow niemals zu diesem Thema zurück. Über seine Gründe dafür erwähnte er nichts. Ein wesentlicher Grund wird darin liegen, dass er sich zeitlebens niemals von dem irrigen Konzept der bindegewebigen Herkunft aller Geschwülste lösen konnte [7] (Abb. 5).

Im Jahre 1863 prägte Virchow in Band II dieses Werkes im 20. Kapitel „Granulationsgeschwülste“ erstmals den Terminus „Granulom“ [22]: „Die hier zu betrachtende Reihe kann man, wie ich glaube, am besten zusammenfassen unter dem Namen der Granulationsgeschwülste, insofern das gewöhnliche Gewebe der Granulation oder, wenn man einen normalen Typus will, das Knochenmark in seinem jugendlichen Zustand, das Paradigma abgibt, über welches diese Entwicklungen in der Regel nicht hinausgehen. In der französischen Literatur sind manche hierher gehörige Geschwülste unter dem Namen der „Tumeurs à cyto-blastions“ oder der Cytoblastome beschrieben worden; *will man einen einfachen Terminus, so könnte man sie Granulome nennen*“.

G. Dhom kommentiert dazu [7]: „Für Virchow zählen alle Proliferationsprozesse, also auch Tuberkel und Gumma zu den Ge-

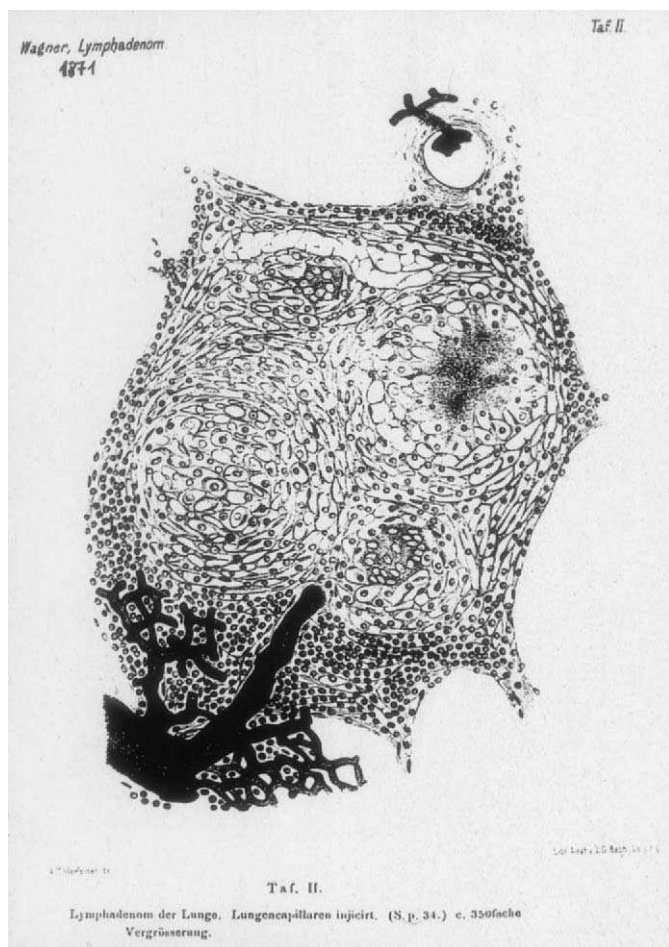


Abb. 6 Lymphadenom der Lunge, Tafel II aus E. Wagner, Lit. 24.

schwülsten. Die 20. Vorlesung im 2. Band über Granulationsgeschwülste umfasst schließlich allein 154 Seiten! Dass „die große Mehrzahl der Proliferationsgeschwülste“ aus dem Bindegewebe hervorgeht, diese Grundüberzeugung wird hier von Virchow noch einmal betont“ [7].

Wie schon Doerr bemerkte [8], ist aus heutiger Sicht die Tatsache erstaunlich, dass Virchow die entzündlichen Granulationsgeschwülste zusammen mit den echten Geschwülsten abhandelte. Dabei betonte er jedoch den zumeist transitorischen Charakter der ersteren gegenüber den „echten“ tumorösen Formen. In seiner unterteilten Zuordnung der Tuberkulose spiegelt sich seine viel und langanhaltende Verwirrung stiftende, so genannte „dualistische Theorie“ der Tuberkulose wider:

Granulationsgeschwülste: Syphilis, Lupus, Rotz, Lepra
 Lymphatische Geschwülste: leukämische, typhöse und einfache Lymphome, Knötchenform der Tbc (!), Drüsenskrofulose (!)
 Lymphosarkom: Perlsucht (bovine Tbc) (!)

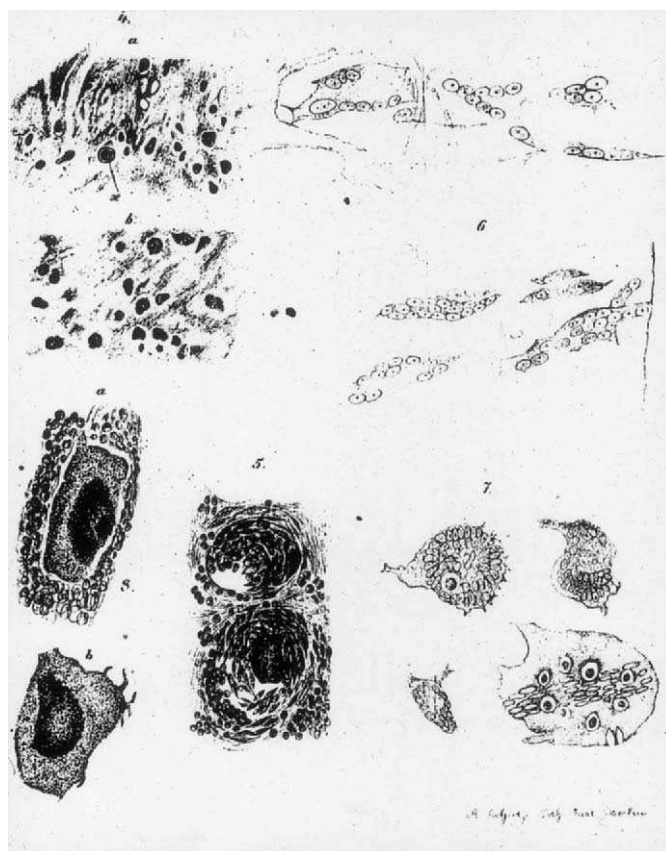


Abb. 7 Riesenzellen aus der Arbeit von Th. Langhans, Lit. 12.

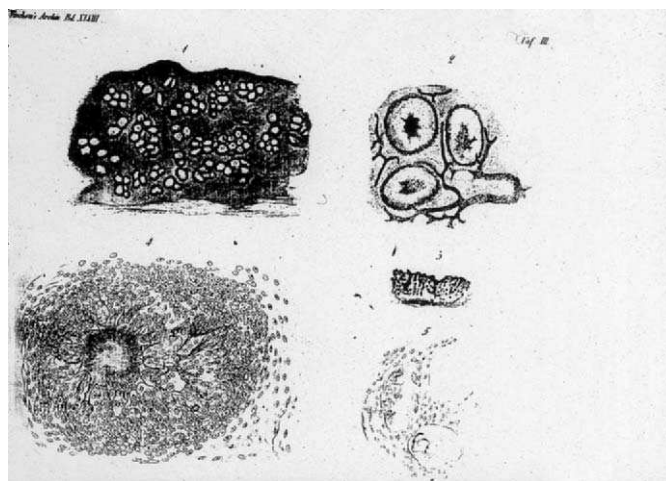


Abb. 8 aus K. Köster: Ueber fungöse Gelenkentzündung, Lit. 10.

Histologische Tuberkuloseforschung und Fortschritte in der Kenntnis epithelialer Granulome

1861 – 1872 beschrieb E. Wagner die Epitheloidzelle und die retikuläre Struktur des Tuberkels. Er bezog sich bereits auf die frühen Schritte der Akzeptanz von Virchows Granulom-Terminologie [23, 24] (Abb. 6).

1868 prägte Th. Langhans den Begriff „Riesenzelle“ [12] (Abb. 7). 1869 beschrieb K. Köster das Epitheloidzellgranulom in fungösen Gelenkentzündungen („tumor albus“) [10] (Abb. 8).

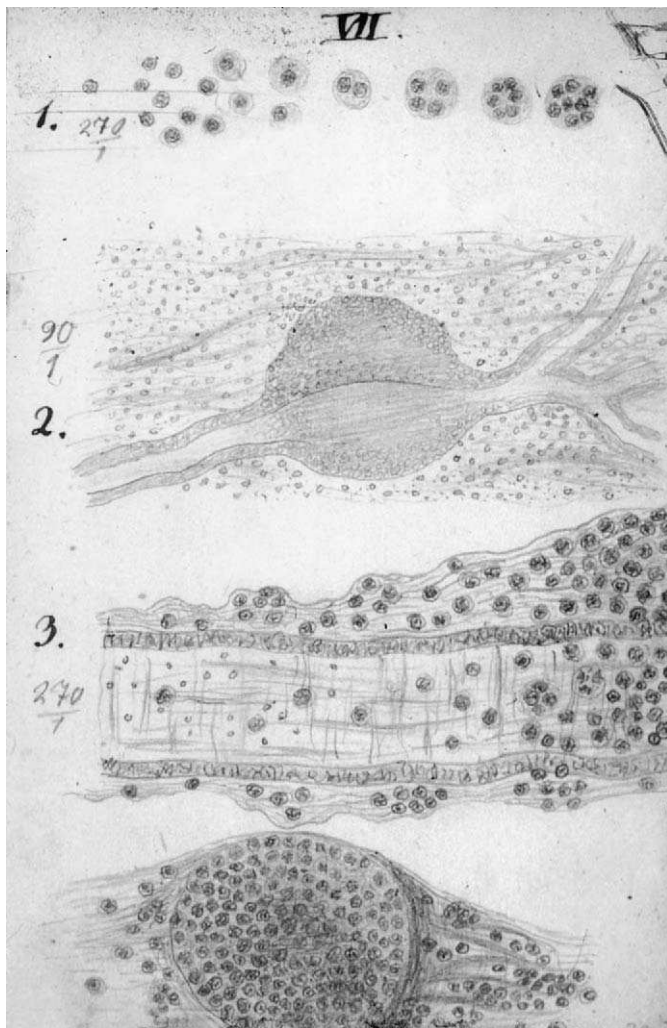


Abb. 9 Frische, graue Tuberkeln aus einer akuten Miliartuberkulose der Pia mater. Handzeichnung aus Ernst Haeckel's Atlas der Pathologischen Histologie bei Prof. Rudolf Virchow, Würzburg, Winter 1855/1856 (mit freundlicher Erlaubnis des Ernst-Haeckel-Hauses, Jena).

1870–1873 v. Schüppel forderte drei obligate zellige Elemente als kennzeichnend für Tuberkel [17].

Der historischen Exaktheit halber sei erwähnt, dass Rudolf Virchow bereits im Mai 1855 in dem Referat „Die Franzosenkrankheit (Perlsucht) des Rindviehs“ Riesenzellen beschrieben hat, ohne diese jedoch als solche zu benennen („... Kerne, deren Zahl 50 bis 60 erreichen kann ...“) [20].

Weitere Akzeptanz des Terminus „Granulom“

1879 plädieren zwei niederländische Autoren für den Gebrauch des Begriffes Granulom anstelle von Tuberkel. Es sind dies S. Talma, Kliniker und Pathologe aus Utrecht, in seinen in deutscher Sprache veröffentlichten „Studien über Lungenschwindsucht“ [19], sowie im gleichen Jahr sein junger Mitarbeiter C. Winkler in seiner Dissertation „Over Virus Tuberculosis“ [25]. Dort schreibt er: „Virchow definiert als Tuberkel eine sehr kleine Geschwulst oder ein Lymphosarkom, oder eine örtliche Zellformation in der Adventitia eines Blutgefäßes.“ (Abb. 9).

Auch die oben genannten Autoren Wagner [23,24], Langhans [12], v. Schüppel [17] sowie L. von Buhl [5] bezeichnen nun einen Tuberkel als Granulom, wenn die folgenden Kriterien vorhanden sind: „ein Reticulum, wo eingestreut größere und kleinere Zellen zu finden sind.“ Viele dieser Autoren messen der Existenz von Riesenzellen wegweisende Bedeutung zu.

C. Winkler sagt: „die Ansichten, ob solch ein Granulom als Geschwulst oder als ein Entzündungsprodukt angerechnet werden soll, sind sehr unterschiedlich“ [25]. In der deutschsprachigen Pathologie um 1890 galten die Begriffe *fungöse Granulationen* für wuchernde Wandgranulationen sowie für mehr geschwulstartige Produkte der Terminus *Granulationsgeschwülste* oder *Granulome* als etabliert. Ziegler fügt 1889 hinzu, dass bei den Granulationsgeschwülsten noch eine besondere Gruppe, die *infektiösen Granulationsgeschwülste*, unterschieden werden kann. Dazu gehören nach ihm 7 Krankheiten: Tuberkulose, Syphilis, Lepra, Rotz, Aktinomykose, Mycosis fungoides sowie Rhinosklerom. Ziegler kommentiert dazu ausführlich: „Die Vereinigung der oben genannten Affektionen unter dem Namen Granulationsgeschwülste stammt von Virchow (vergl. Virchow, Die krankhaften Geschwülste, II. Band), welcher zuerst ihre anatomischen Charaktere scharf kennzeichnete. Virchow hob auch schon als charakteristisch hervor, dass die Entwicklung derselben gewöhnlich nicht über das Stadium der Granulationsbildung hinauszugehen pflege, dass das Gewebe einen transitorischen Charakter trage, dass Ulceration der regelmäßige Schluss seiner Existenz sei. In Rücksicht auf den infektiösen Charakter hat Klebs (Prager Vierteljahresschriften 126. Band) für diese Bildungen den Namen Infektionsgeschwülste vorgeschlagen und Cohnheim diese Bezeichnung adoptirt. Meines Erachtens genügt weder die eine, noch die andere Benennung vollkommen. ...“

Ich habe sie deshalb *infektiöse Granulationsgeschwülste* genannt, weil damit sowohl dem anatomischen Bau, als den klinischen Eigenheiten der betreffenden Prozesse Rechnung getragen wird.“ [26].

Mit der fortschreitenden Akzeptanz des Granulombegriffes in Pathologie und Klinik bis zum Ende des 19. Jahrhunderts wurde gemäß ihrer damaligen Bedeutung als „Volkseuche“ Tuberkulose zu *der* Granulomkrankheit schlechthin (Abb. 10).

Um die Wende zum und im frühen 20. Jahrhundert wurde eine weitere durch epitheloidzellige Granulome geprägte Erkrankung des Menschen bekannt, die Boeck-Besnier-Schaumann'sche Krankheit, später Sarkoidose genannt. Die facettenreiche Geschichte dieser Erkrankung soll in einer eigenen Arbeit dargestellt werden.

Der von Virchow vor über 140 Jahren geprägte Begriff des Granuloms ist weiter von zentralem Interesse für das Verständnis derartiger Krankheitsbilder. Doch trotz aller Fortschritte, z.B. der Immunologie und Molekularbiologie, sind wir – wie schon eingangs erwähnt – auch heute noch weit davon entfernt, Wesen und Erscheinungsbild des Granuloms vollständig erfassen zu können.

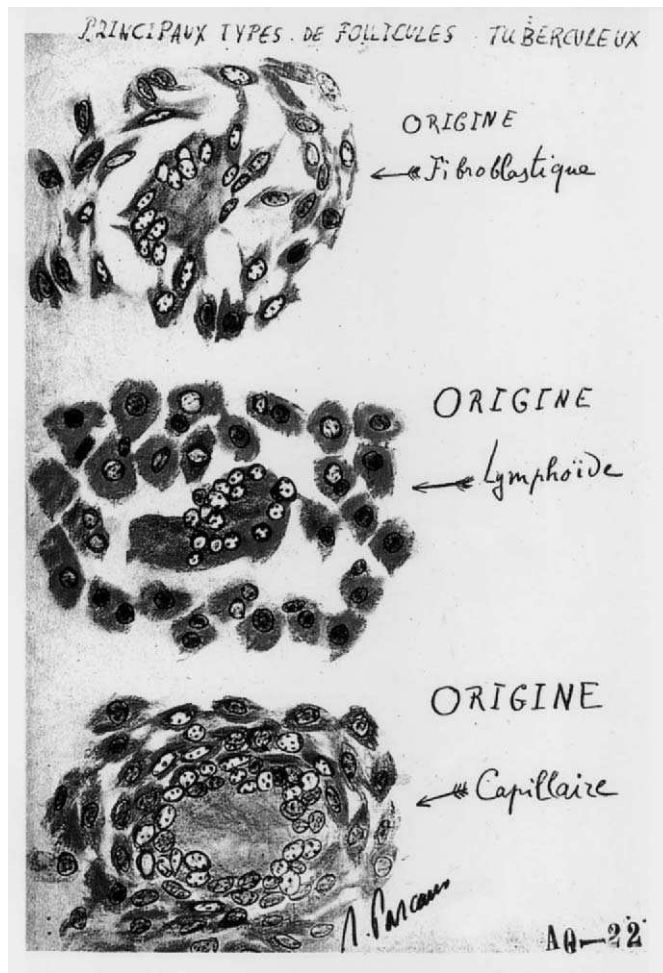


Abb. 10 Postulierte unterschiedliche Granulomformen bei Tuberkulose, „Principaux Types de Follicules Tuberculeux“, kolorierte Handzeichnung, Paris, La Salpêtrière, Bibliothèque Charcot, um 1904, Autor unbekannt (mit freundlicher Erlaubnis der Bibliotheksleitung).

Literatur

- ¹ Andrée C. Rudolf Virchow als Prähistoriker. 3 Bände. Köln - Wien: Böhlau, 1976
- ² Andrée C. Rudolf Virchow – Leben und Ethos eines großen Arztes. München: Langen-Müller, 2003
- ³ Baillie M. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. London: 1793
- ⁴ Bayle GL. Recherches sur la phtisie pulmonaire. Paris: Gabon, 1810
- ⁵ Bichat X. Anatomie pathologique. Paris: Boisseu, 1825
- ⁶ Buhl L von. Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. 12 Briefe an einen Freund. München: Oldenbourg, 1873
- ⁷ Dhom G. Geschichte der Histopathologie. Berlin: Springer, 2001
- ⁸ Doerr W. Die Pathologie Rudolf Virchows und die Medizin unserer Zeit. DMW 1958; 83: 370–377
- ⁹ Keers RY. Pulmonary Tuberculosis. A Journey down the Centuries. London: Baillière Tindall, 1978
- ¹⁰ Köster K. Über fungöse Gelenkentzündung. Virch Arch 1869; A48: 95–118
- ¹¹ Kuijjer PJ. De ontwikkeling van het begrip Tuberkel. Academisch Proefschrift. Amsterdam: de Bussy, 1948
- ¹² Langhans T. Über Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln und die fibröse Form des Tuberkels. Virch Arch 1868; A42: 382–404
- ¹³ Lubarsch O. Virchows Entzündungslehre und ihre Weiterentwicklung bis zur Gegenwart. Virch Arch 1921; 235: 186–211
- ¹⁴ Lubarsch O. Die Virchowsche Geschwulstlehre und ihre Weiterentwicklung. Virch Arch 1921; 235: 235–261
- ¹⁵ Morgagni GB. De sedibus et causis morborum ... libri quinque. Venetiis, 1761
- ¹⁶ Rössle R. Die Pathologische Anatomie des Johannes Müller. Nach einem aufgefundenen Kollegheft aus dem Jahre 1843. Sudhoffs Arch Gesch Medizin 1929; 22: 24–47, v. a. p. 38
- ¹⁷ Schüppel O v.. Über die Identität der Tuberculose mit der Perlsucht. Virch Arch 1872; A 56: 38–55
- ¹⁸ Selberg W, Hamm H. Rudolf Virchow und die Medizin des 20. Jahrhunderts. München: Quintessenz Verlag, 1993
- ¹⁹ Talma S. Studien über Lungenschwindsucht. Utrecht: J.L. Beijers, 1879
- ²⁰ Virchow R. Die Franzosenkrankheit (Perlsucht) des Rindviehs. Verh d phys-mediz Ges in Würzburg 1857; 7: 143–144
- ²¹ Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: Hirschwald, 1858
- ²² Virchow R. Die krankhaften Geschwülste, 3 Bde. Berlin: Hirschwald, 1863–1865
- ²³ Wagner E. Die Tuberculose der Leber. Wagner's Archiv d. Heilkunde 1861
- ²⁴ Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Leipzig: Wiegand, 1871
- ²⁵ Winkler C. Over Virus Tuberculosis. Proefschrift. Utrecht: van der Post, 1879
- ²⁶ Ziegler E. Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie und Pathogenese. Jena: G. Fischer; 6. Aufl 1889: 255–256